

# RELVAR ELLIPTA

fluticasone furoate/vilanterol



Τα προϊόντα δεν απεικονίζονται σε πραγματικό μέγεθος.



Τοπικός Αντιπρόσωπος  
Menarini Hellas A.E.  
Πλάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι  
T: 210 8316111, F.: 210 8317343  
www.menarini.gr



Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή  
έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο  
Εταιρειών GSK.  
© 2024 Όμιλος εταιρειών GSK ή  
δικαιοπάροχος του Ομίλου GSK.

Λ.Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (92+22)mcg/DOSE BTx1 36,11 €  
Λ.Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (184+22)mcg/DOSE BTx1 39,15 €  
Το προϊόν χορηγείται με ιατρική συνταγή.  
% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 75%.  
Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες και  
πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την  
ανεκτικότητα, συμβουλευτείτε την Περίληψη  
Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, κατόπιν  
αιτήματος από την εταιρεία ή σκανάρετε στο  
QR code.



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

**ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ  
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ  
"THE HJM ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ  
HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE "**



**ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "THE HJM  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ  
40 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ ΕΤΑΙΡΙΕΣ 150 ΕΥΡΩ.**

**ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙΤΕ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΩΣ  
ΣΤΟΥΣ ΑΡΙΘΜΟΥΣ ΤΗΛΕΦΩΝΩΝ: 210 8980461 697 2090020  
ΕΙΤΕ ΜΕΣΩ**

**e m a i l : m e d i c i n e @ v e g a c o m . g r**



# BILAZ<sup>®</sup>

bilastine



Κάθε δισκίο Bilaz<sup>®</sup> 20mg περιέχει 20 mg bilastine.<sup>1</sup>  
Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Bilaz<sup>®</sup> 10mg περιέχει 10 mg bilastine.<sup>2</sup>  
Κάθε 4ml πόσιμου διαλύματος Bilaz<sup>®</sup> περιέχουν 10mg bilastine.<sup>3</sup>

Πριν τη συνταγογράφηση απευθυνθείτε στις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων σκανάροντας το κάτω QR code ή κατόπιν αιτήματος στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Βιβλιογραφία: 1. SmPC Bilaz 20 mg δισκία, 2. SmPC Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα, 3. SmPC Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα

- Bilaz 20 mg δισκία: Λ.Τ.: 6,42€
- Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα:  
Λ.Τ. (BTx10 tabs): 3,57€, Λ.Τ. (BTx20 tabs): 6,11€
- Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα: Λ.Τ.: 7,71€

Το Bilaz<sup>®</sup> 20 mg καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.



Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E. - Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Τ.:210 8316111-13, F.:210 8317343, info@menarini.gr

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

# thehjm

HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ  
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

## πέρα από το χαρτί

- Έγκυρη ενημέρωση και διαδικτυακά
- Νέες κυκλοφορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων
- Ανακοινώσεις Επικαιρότητα από το χώρο του φαρμάκου
- Γράψτε μας στα email :  
medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr  
Ανεπιθύμητες Ενέργειες  
Φαρμακευτικών Σκευασμάτων
- Έγκυρη ενημέρωση για τον χώρο της Υγείας και του Φαρμάκου

Γράψτε μας τη γνώμη σας

# ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ EDITORIAL BOARD

Αλφαβητικώς / Alphabetically



## Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

## Γαρυφαλλος Αλέξανδρος Αναστάσιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,  
Ηράκλειο Κρήτης

## Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,  
Πάτρα

## Δημόπουλος Μελέτιος Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

## Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Αθήνα

## Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology,  
Diabetology Nephrology, Vascular Disease and Clinical Chemistry,  
University of Tübingen, Germany

## Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,  
Θεσσαλονίκη

## Μαλτέζος Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief, Metabolism, Clinical and  
Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School,  
Cambridge, U.S.A.

## Μηλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,  
Ιωάννινα

## Bakris George

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH  
Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago  
Medicine, Chicago, U.S.A.

## Μπούμπας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας, Ρευματολογίας, Ανοσολογίας Ιατρικής Σχολής  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος  
ΚΕ.Σ.Υ. Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας, Αθήνα .

## Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου  
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

## Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Λάρισα

## Spyridopoulos Ioakim

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology,  
Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle,  
United Kingdom

## Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

## Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University  
Hospital Basel, Switzerland

## Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

thehjm



**Hellenic Journal  
of Medicine**

**Ελληνική Ιατρική  
Επιθεώρηση**

**Τριμηνιαίο Ιατρικό Περιοδικό**

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας,  
Αριθμός Πρωτοκόλλου ΔΥ2α / Γ.Π. 36548, Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως Φ.Ε.Κ. 546: 07/05/2003  
Τροποποίηση της Α3α / 10651 / 05-11-1991

**Ιδρυτής Ιδιοκτήτης Εκδότης Διευθυντής: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Τηλ.: 210 8980461, 697 2090020

url: <http://www.vegacom.gr>

email: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr), [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr)

**Εκδίδεται από την Εταιρία:**

**"VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε."**

**Ιδρυτής Ιδιοκτήτης Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Διεύθυνση Συντάξεως Έγλης :

Συντακτική Επιτροπή Πανεπιστημιακών Καθηγητών Ιατρικών Σχολών.

Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74

**Founder Owner Publisher Director: Dimitrios I. Gkrillas**

Founder Owner Chairman & CEO at "VEGA E.C.M. LTD"

**Editorial Directors : Editorial Board of University Medical Schools Professors .**

[www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr) email: [chairman@vegacom.gr](mailto:chairman@vegacom.gr)

45 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

**ΣΥΝΤΑΞΗ ΈΓΛΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ THE HJM**

**Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού**

Ανθή Παναγιώτη Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: [adamopoulou@vegacom.gr](mailto:adamopoulou@vegacom.gr), Τηλ.: 210 8980461

**Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία Pressious Αρβανιτίδης ΑΒΕΕ**

Τιμή Τεύχους 1 λειπό € 1Eurocent ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: **Ιατροί** 40€, **Φοιτητές Ιατρικής** 30€,

**Ιδρύματα Εταιρείες** 150€, **Συνδρομές εξωτερικού** 150€

Παλαιότερα τεύχη τού περιοδικού "H J M" καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": [www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr) στην Ενότητα: Εκδόσεις Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού H J M με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.

©2024 Hellenic Journal of Medicine. All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med® Registered in the GR Patent and Trademark Office.

**Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία**  
**Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών**  
**Getting Sponsors and Sponsorship**  
**Sponsorship Research**  
**# 1 Resource in Finding a Sponsor**

**FOR  
30 YEARS HE  
IS ALWAYS  
THE LEADER**

**Δημήτριος Ι. Γκρίλλας Mr Dimitrios I. Gkrillas**  
**Ιδρυτής Πρόεδρος Δ.Σ. Founder Chairman**

 **VEGA**

Γλυφάδα - Χαλάνδρι. Τηλ.: 210 8980461  
Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45 - 47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74  
www.vegacom.gr, email: info@vegacom.gr

**τ.143**  
**ΙΟΥΛΙΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ**  
**2024**

105	<b>Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Γ΄ Σπ. Ντουράκης</b>
106 – 119	<b>Η σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας Ηπατίτιδας C Σπ. Ντουράκης</b>
120 – 122	<b>Οι επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στους διδάσκοντες της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης στην Ελλάδα Αικατερίνη Τσαπαρδώνη</b>
123 – 126	<b>Diet &amp; Nutrition: Υψηλής έντασης διαλλειματική άσκηση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο</b>
127 – 131	<b>Hospital Review: AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2024 Ετήσιο επιστημονικό συνέδριο</b>
132 – 135	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων &amp; Εμβολίων Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. Φαρμακοεπαγρύπνηση</b>
136 – 137	<b>Νεκρολογία: Παναγιώτη Μπάλα, Λάμπρου Βλάχου</b>
139 – 142	<b>Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου</b>
143	<b>Προσεχή Συνέδρια</b>

**ν.143**  
**JULY-SEPTEMBER**  
**2024**

105	<b>Written Hepatology Symposium : Diseases of Liver, Part 3, Prologue Sp. Ntourakis</b>
106 – 119	<b>Hepatitis C virus (HCV) treatment Sp. Ntourakis</b>
120 – 122	<b>The Impact of COVID-19 Pandemic on Primary Education Teachers in Greece Aikaterini Tsapardoni</b>
123 – 126	<b>Diet &amp; Nutrition: High Intensity Interval Training in patients with Coronary Heart Disease</b>
127 – 131	<b>Hospital Review: AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2024 Annual scientific conference</b>
132 – 135	<b>Adverse Reactions To Drugs And Vaccines Pharmacovigilance Drug Safety</b>
136 – 137	<b>Obituaries: Panagiotis Mpalas, Lambros Vlachos</b>
139 – 142	<b>International Medicine Review</b>
143	<b>Upcoming Conferences</b>

## CONTENTS

## Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Γ'

**Συντονιστής: Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης**

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρικού  
Τμήματος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών



**Σπ. Ντουράκης**

Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

**T**ο τρίτο μέρος του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος, το οποίο δημοσιεύεται στο παρόν τεύχος του περιοδικού the hjm Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση, περιλαμβάνει δυο άρθρα. Το πρώτο, η σύγχρονη θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας C και το δεύτερο άρθρο ηπατίτιδα C, Φυσική ιστορία - Διάγνωση.

Ο ιός της Ηπατίτιδας C (HCV) μολύνει περίπου το 3% του πληθυσμού της γης. Σήμερα η λοίμωξη από τον HCV μπορεί να θεραπευτεί σε μεγάλο ποσοστό. Έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με γονότυπο 1, οι αναστολείς πρωτεασών, μποςεπρεβίρη (BOC) και τελαπρεβίρη (TVR). Τα φάρμακα αυτά αύξησαν το ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας έως και 74% και σε πολλούς ασθενείς μείωσαν και τη διάρκεια της θεραπείας. Όμως η χορήγηση τους πραγματοποιείται σε συνδυασμό με ΤΘ, γνωστή ως τριπλή θεραπεία, ώστε να αποφευχθεί η ταχεία εμφάνιση ανθεκτικότητας.

Σκοπός της ανασκόπησης είναι η περιγραφή της ΤΘ και των περιορισμών της, η γνωριμία με τα εγκεκριμένα αντικαταστάσιμα φάρμακα και τέλος, η αναφορά στις θεραπευτικές επιλογές του μέλλοντος. Η αντιμετώπιση της CHC εξελίσσεται και αναμένεται στο προσεχές μέλλον να τροποποιηθεί ριζικά. Στο δεύτερο άρθρο γίνεται μια ευρεία ανασκόπηση της φυσικής ιστορίας της Ηπατίτιδας C, καθώς και ανασκόπηση της διάγνωσης της οξείας και χρόνιας λοίμωξης HCV (Ορολογική, ιολογική, ιστολογική, fibroscan για την εκτίμηση της ίνωσης).

Η δημοσίευση του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος, στο περιοδικό the hjm Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση, ελπίζουμε να φανεί χρήσιμη στους συναδέλφους, στη καθημερινή κλινική άσκηση της Ιατρικής φροντίδας.

**Σ.Π.Ντουράκης**  
**Καθηγητής Παθολογίας**  
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική  
Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών

## Η σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας Ηπατίτιδας C

**Συντονιστής: Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης**

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρικού Τμήματος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών



**Σπ. Ντουράκης**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ιός της Ηπατίτιδας C (HCV) έχει μολύνει περίπου το 3% του πληθυσμού της γης. Σήμερα η λοίμωξη από τον HCV μπορεί να θεραπευτεί σε μεγάλο ποσοστό. Γνωρίζουμε την ύπαρξη τουλάχιστον 6 γονοτύπων του ιού, βάς των οποίων καθορίζεται η θεραπεία της χρόνιας μορφής της ηπατίτιδας C. Εδώ και δεκαετίες, η τυπική θεραπεία (ΤΘ) συνίσταται στον συνδυασμό της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα (pegIFNα) -2α ή -2β και της ριμπαβιρίνης (RBV). Δυστυχώς, η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας είναι περιορισμένη. Για παράδειγμα, ο ιός εκριζώνεται μόνο στο 40% των ασθενών που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C (CHC) με γονότυπο 1. Επίσης, περίπου το 10% των ασθενών διακόπτει πρόωρα τη θεραπεία και το 30% χρειάζεται προσαρμογή των δοσολογιών. Ως εκ τούτου, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών παραμένει αθεράπευτος.

Πρόσφατα εγκρίθηκαν για τη θεραπεία ασθενών με γονότυπο 1 οι αναστολείς πρωτεασών, μποσεπρεβίρη (BOC) και τελαπρεβίρη (TVR). Τα φάρμακα αυτά αύξησαν τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας έως και 74% και σε πολλούς ασθενείς μείωσαν και τη διάρκεια της θεραπείας. Όμως η χορήγησή τους πραγματοποιείται ακόμα σε συνδυασμό με την ΤΘ, γνωστή ως τριπλή θεραπεία, ώστε να αποφευχθεί η ταχεία εμφάνιση ανθεκτικότητας. Οι βασικές αρχές πρόγνωσης της ανταπόκρισης στη θεραπεία παραμένουν ίδιες και στην τριπλή θεραπεία. Αντίθετα, οι κανόνες διακοπής της διαφέρουν, επιτρέποντας γρήγορα αποφάσεις αλλαγής στρατηγικής.

Σκοπός της ανασκόπησης είναι η περιγραφή της ΤΘ και των περιορισμών της, η γνωριμία με τα πρόσφατα εγκεκριμένα αντιικά φάρμακα και, τέλος, η αναφορά στις θεραπευτικές επιλογές του μέλλοντος. Η αντιμετώπιση της CHC εξελίσσεται και αναμένεται στο προσεχές μέλλον να τροποποιηθεί ριζικά.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** Ηπατίτιδα C, θεραπεία, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη.

### ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) has infected approximately 3% of the world population. Nowadays, HCV infection is largely curable. We know that at least six genotypes of the virus exist and determine the treatment of the chronic form of hepatitis C. For decades, the standard-of-care treatment (SOCT) consisted of pegylated interferon alpha (IFNα) -2a or -2b combined with ribavirin (RBV). Unfortunately, the effectiveness of this treatment is limited. For example, only 40% of patients who suffer from chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 will succeed in eradicating the virus. Also, approximately 10% of patients discontinue therapy earlier and 30% will require adjustment of the dosages. Therefore, a large number of patients remain uncured.

Recently, the protease inhibitors boceprevir (BOC) and telaprevir (TVR) were approved for the treatment of patients with genotype 1. The triple therapy (SOC plus BOC or TVR) increased the success rate up to 74%. The basic principles to predict the response to therapy in the triple therapy remain the same. Instead, the stopping rules differ, allowing early decisions change strategy.

The purpose of this review is to describe the SOCT and limitations, to introduce to the recently approved antiviral drugs and, finally, to review the future treatment options. It appears that treatment of CHC progresses and is expected to change radically in the near future.

**KEYWORDS** hepatitis C, treatment, pegylated interferon, ribavirin, boceprevir, telaprevir.

## Εισαγωγή

Η ηπατίτιδα C είναι μια λοίμωξη που προσβάλλει το ήπαρ και οφείλεται στον HCV. Αποτελεί παγκοσμίως μία από τις κυριότερες αιτίες χρόνιας ηπατικής νόσου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) υπολογίζεται ότι το 3% του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί από τον ιό. Τα περισσότερα από τα άτομα που θα μολυνθούν (55 – 85%) αδυνατούν να απαλλαγθούν αυτόματα από τον ιό. Η αυτόματη αυτή κάθαρση φαίνεται ότι είναι πιο συχνή σε βρέφη και σε νεαρές γυναίκες, παρά σε ηλικιωμένους ενήλικους. Αν ο ιός επιμένει 6 μήνες μετά την αρχική προσβολή η λοίμωξη μπορεί να θεωρηθεί χρόνια. Οι χρόνιοι φορείς υπολογίζονται ότι είναι πάνω από 200 εκατομμύρια. Εάν δε λάβουν θεραπεία ή αν η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να σχηματίσουν ηπατική ίνωση και κίρρωση. Η ηπατική ίνωση εξελίσσεται αργά αλλά με σταθερό ρυθμό. Το ποσοστό εξέλιξης (progressionrate) στους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία υπολογίζεται σε 0,10 – 0,13 U/έτος<sup>1</sup>. Η εξέλιξη αυτή δεν είναι γραμμική στο χρόνο και επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης κυμαίνεται από 5 έως 25% μέσα σε μια περίοδο 25 – 30 ετών<sup>2</sup>. Οι ασθενείς που πάσχουν από CHC και κίρρωση έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μη αντιρροπούμενης ηπατικής βλάβης (30% σε 10 έτη) και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) (1 – 7% ανά έτος)<sup>3</sup>. Η CHC αποτελεί τη δεύτερη αιτία ανάπτυξης ΗΚΚ και την κυριότερη αιτία μεταμοσχεύσεων του ήπατος. Αν και λαμβάνει μικρότερη προσοχή συγκριτικά με άλλους ιούς που μεταδίδονται μέσω του αίματος, φαίνεται ότι η λοίμωξη από τον HCV ξεπερνάει σε θανάτους ακόμα και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) περιγράφονται 8.000 – 10.000 θάνατοι ανά έτος<sup>4</sup>.

Λίγα χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή του HCV, το 1989 από τους Chooetal<sup>5</sup>, ξεκίνησε η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών που πάσχουν από CHC. Μέσω της θεραπείας φάνηκε ότι μειώνεται η φλεγμονή και η ίνωση του ήπατος, και κατά συνέπεια ο κίνδυνος εμφάνισης κίρρωσης και ΗΚΚ. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην περίπτωση της κίρρωσης, που μέχρι σήμερα αποτελούσε μη αναστρέψιμη κατάσταση, μια επιτυχημένη θεραπεία μπορεί να τη βελτιώσει και να την αναστρέψει. Σε μια πρόσφατη μετά-ανάλυση, η επιτυχημένη θεραπεία σχετίστηκε με 77% μείωση της θνητότητας, με 79% μείωση του ΗΚΚ, καθώς και με 84% μείωση της ηπατικής ανεπάρκειας<sup>6</sup>. Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνουν τη σημασία της θεραπείας της CHC τόσο για τους ασθενείς όσο και για τη δημόσια υγεία. Τα τελευταία 22 χρόνια η θεραπεία της CHC εξελίσσεται και συνεχίζει ταχύ ρυθμό να εμπλουτίζεται από νέες στρατηγικές και φάρμακα.

## Η θεραπεία σήμερα

Για πολλά χρόνια η ΤΘ της CHC, γνωστή και ως διπλή θεραπεία, βασίζεται στο συνδυασμό της pegIFN-α και δισκίων RBV. Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται κυρίως από το γονότυπο του ιού. Γνωρίζουμε την ύπαρξη 11 διαφορετικών γονοτύπων του HCV με διαφορετική γεωγραφική κατανομή και διαφορετική ανταπόκριση στην αντιική θεραπεία. Οι γονότυποι 1, 2 και 3 έχουν παγκόσμια κατανομή. Οι υποτύποι 1α και 1β είναι οι πιο κοινοί και αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% των λοιμώξεων παγκοσμίως. Ο γονότυπος 2 αντιπροσωπεύεται λιγότερο συχνά από τον τύπο 1. Ο γονότυπος 4 βρίσκεται κυρίως στη Μέση Ανατολή, την Αίγυπτο και την κεντρική Αφρική. Ο γονότυπος 5 εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη Νότια Αφρική και τέλος, οι γονότυποι 6 – 11 βρίσκονται στην Ασία.

Ο άμεσος στόχος της θεραπείας της CHC είναι η εκρί-

ζωση του ιού. Απώτερος σκοπός είναι η πρόληψη ή ο περιορισμός της ανάπτυξης των επιπλοκών που πιθανώς θα επιφέρει η λοίμωξη. Εξαιτίας της αργής εξέλιξης της νόσου, μέσα σε δεκαετίες, είναι δύσκολο να καθορισθεί πώς η θεραπεία προλαμβάνει τις επιπλοκές. Γι' αυτό η αποτελεσματικότητα της θεραπείας βασίζεται κυρίως σε ιολογικές παραμέτρους (απουσία HCV RNA στον ορό, βασισμένη σε ευαίσθητη μέθοδο PCR)<sup>7</sup>. Επιπλέον η βραχυπρόθεσμη έκβασή της μπορεί να εκτιμηθεί βιοχημικά (εξομάλυνση των επιπέδων ALT στον ορό) και ιστολογικά (πάνω από 2 βαθμούς βελτίωση της φλεγμονής και χωρίς επιδείνωση της ίνωσης)<sup>8</sup>.

Πολλοί είναι οι τύποι της ιολογικής απόκρισης ανάλογα με τη χρονική στιγμή που βρίσκεται η θεραπεία. Ο πιο σημαντικός από αυτούς είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής απάντησης (sustained virological response, SVR), δηλαδή η μη ανίχνευση του ιού (HCV RNA < 50 IU/ml) 24 εβδομάδες ή περισσότερο μετά το τέλος της αντιϊκής θεραπείας<sup>9</sup>. Το χρονικό αυτό σημείο είναι προγνωστικό μακροχρόνιας εκρίζωσης του ιού και σχετίζεται με μείωση των συμπτωμάτων και μείωση του ποσοστού αρνητικής κλινικής έκβασης<sup>10</sup>. Η επίτευξη SVR ισοδυναμεί με κάθαρση του ιού, παρά το γεγονός ότι ο ΗΚΚ μπορεί να εμφανιστεί και μετά από SVR, ιδιαίτερα στην περίπτωση που προϋπάρχει κίρρωση<sup>11</sup>. Στον πίνακα 1 περιγράφονται όλοι οι τύποι της ιολογικής απόκρισης. Οι τύποι αυτοί είναι απαραίτητο να κατανοηθούν από τον κλινικό ιατρό, έτσι ώστε να γίνει αντιληπτός ο τρόπος εκτίμησης και παρακολούθησης της θεραπείας.

Στους ασθενείς που πάσχουν από CHC με γονότυπο 2 και 3 και που θα λάβουν αγωγή για πρώτη φορά (naïve patients), η θεραπεία με pegIFN/RBV χορηγείται για 24 εβδομάδες με πιθανότητα για SVR75 – 85%. Αντίστοιχα στους ασθενείς με γονότυπο 5 και 6 τα ποσοστά SVR με χορήγηση της ΤΘ είναι πάνω από 80%<sup>12</sup>. Στους ασθενείς όμως με γονότυπο 1 και 4, η θεραπεία διαρκεί 48 εβδομάδες και η πιθανότητα για επίτευξη SVR είναι 40 – 50% και 55 – 65% αντίστοιχα. Επίσης, αρκετές ομάδες ασθενών, όπως οι ασθενείς με κίρρωση ή με συλλοίμωξη HCV/HIV, παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά SVR. Ως εκ τούτου σημαντικό ποσοστό των ασθενών φαίνεται ότι δεν ανταποκρίνεται στην ΤΘ. Η πρόοδος στην κατανόηση του κύκλου ζωής του HCV οδήγησε στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων, με σκοπό κυρίως τη βελτίωση των ποσοστών επιτυχίας της θεραπείας. Το 2011 εγκρίθηκαν για τους ασθενείς με γονότυπο 1 δύο αναστολείς της NS3/A4 πρωτεάσης, η TVR και η BOC<sup>13</sup>. Τα δύο αυτά φάρμακα, το καθένα ξεχωριστά, προστέθηκαν στην υπάρχουσα ΤΘ, ως τριπλή πλέον θεραπεία, αυξάνοντας σημαντικά τα πο-

σοστά θεραπείας ως 74% για τους ασθενείς με CHC και γονότυπο 1.

### Η τυπική θεραπεία (ΤΘ) της HCV: pegIFN-a και RBV

Ο συνδυασμός της pegIFN-a και της RBV αποτελεί την ΤΘ για την CHC. Η επιλογή αυτού του συνδυασμού βασίστηκε τριών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, που απέδειξαν την ανωτερότητά του έναντι του συνδυασμού κλασσικής ιντερφερόνης (IFN) και RBV<sup>8,14,15</sup>. Αν και δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες, οι τρεις αυτές μελέτες καθόρισαν τη θεραπεία, τη δοσολογία των φαρμάκων και την ανάγκη για διαφορετική αγωγή βάσει του γονοτύπου.

Η IFN διαθέτει τόσο άμεσες όσο και έμμεσες αντιϊκές επιδράσεις. Οι άμεσες επιδράσεις καθορίζονται από τα γονίδια που τη ρυθμίζουν (ISGs, interferon stimulated genes), τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες και κυτταροκίνες για την αναστολή του πολλαπλασιασμού του ιού και τη δημιουργία αντιϊκού περιβάλλοντος. Οι έμμεσες επιδράσεις ρυθμίζονται μέσω των γονιδίων του συστήματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC, major histocompatibility complex) τάξης I στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και οδηγούν στην κάθαρση των μολυσμένων κυττάρων, μέσω της δράσης των κυτταροτοξικών Τ κυττάρων<sup>16</sup>. Λόγω των πολλαπλών επιδράσεων η IFN δε συνδέεται με ανθεκτικότητα του ιού. Η πεγκυλιωμένη της μορφή θεωρείται η πλέον ενδεδειγμένη για τη θεραπεία της CHC και πραγματοποιείται με την ομοιοπολική σύνδεση της πολυαιθυλενογλυκόλης (polyethyleneglycols, peg) στο μόριό της. Η πεγκυλίωση προστατεύει το μόριο της IFN δίνοντας τη δυνατότητα να παραμένει μέσα στο σώμα περισσότερο και να καταπολεμά πιο αποτελεσματικά τον ιό. Επιπλέον με το σχηματισμό της pegIFN μειώθηκε η ηπατική και νεφρική κάθαρση, με αποτέλεσμα την εβδομαδιαία χορήγησή της και βελτιωμένα τα ποσοστά SRV<sup>8,14</sup>.

Υπάρχουν δύο σκευάσματα pegIFN-a που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά, η pegIFNa-2b (εμπορικό όνομα PegIntron) που στο μόριο της IFN συνδέεται ομοιοπολικά peg 12-kd και η pegIFNa-2a (εμπορικό όνομα Pegasys), που στο μόριο της IFN συνδέεται μεγάλη διακλαδωμένη peg 40-kd. Η δοσολογία των δύο αυτών σκευασμάτων διαφέρει. Η αποτελεσματικότητά τους βρίσκεται υπό διερεύνηση και μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ποια από τις δύο υπερτερεί συνολικά.

Το δεύτερο σκεύασμα της ΤΘ, η RBV, είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο με δραστηριότητα έναντι των RNA και των DNA ιών. Ο μηχανισμός δράσης της RBV δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Υπάρχουν διάφορες υποθέ-

σεις όπως η εξάντληση των ενδοκυττάρων αποθεμάτων τριφωσφορικών μέσω άμεσης αναστολής της αφυδρογονάσης της μονοφωσφορικής ρινοσίνης, η αναστολή του ιικού mRNA, η αναστολή των RNA πολυμερασών, που εξαρτώνται από τον ιό, η μεταβολή της ισορροπίας μεταξύ προφλεγμονωδών (T Helper 1, Th1) και αντιφλεγμονωδών (T Helper 2, Th2) κυτταροκινών, η πρόκληση μεταλλάξεων στο ιικό RNA και τέλος η ενίσχυση της δράσης της IFN.

Η βέλτιστη δόση της pegIFNα=2b, βασιζόμενη στην αρχική μελέτη που την κατοχύρωσε, είναι 1,5 mcg/kg/ημέρα. Η δοσολογία της RBV, αν και αρχικά θεωρήθηκε ότι είναι 800 mg/ημέρα, σε μία επιπρόσθετη μελέτη ασθενών με γονότυπο 1 φάνηκε ότι έφερε καλύτερα αποτελέσματα όταν προσαρμόζεται με βάση το σωματικό βάρος. Έτσι, η δοσολογία καθορίστηκε σε 800 mg για ασθενείς έως 65 kg, σε 1000 mg για ασθενείς από 65 έως 85 kg, σε 1200 mg για ασθενείς από 85 έως 105kg και σε 1400 mg για ασθενείς από 105 έως 125 kg<sup>17</sup>. Η pegIFNα-2a δίνεται σε συγκεκριμένη δόση ( 180 mcg/εβδομάδα υποδορίως), μαζί με την RBV σε δόση 1000 mg για τους ασθενείς έως 75 kg και 1200 mg για τους ασθενείς πάνω από 75 kg8.

Η τρίτη τυχαιοποιημένη μελέτη καθόρισε τη βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας βασιζόμενη στο γονότυπο του ιού. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με γονότυπο 1 και 4 θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με pegIFNα και RBV για 48 εβδομάδες και οι ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 θα πρέπει να λάβουν θεραπεία για 24 εβδομάδες<sup>15</sup>. Λόγω παγκοσμίως του περιορισμένου αριθμού ασθενών με γονότυπο 5 και 6 τα δεδομένα για αυτές τις ομάδες είναι ελλιπή. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι σε ασθενείς με γονότυπο 6 η θεραπεία με pegIFNα και RBV για 48 εβδομάδες είναι πιο αποτελεσματική από θεραπεία 24 εβδομάδων<sup>18</sup>.

Ο συνδυασμός της TΘ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και σε άλλες κλινικές καταστάσεις, όπως σε ασθενείς με κίρρωση, σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία και σε ασθενείς με συλλοίμωση HCV και HIV. Μελέτες σε αυτές τις ομάδες ασθενών έδειξαν ότι με την TΘ τα ποσοστά SVR είναι ακόμα μικρότερα (18 έως 35%) και ότι οι μεγαλύτερες δόσεις RBV μπορεί να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Όμως οι μεγαλύτερες δόσεις επιφέρουν και περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναιμία. Οι μελέτες αυτές επίσης έδειξαν ότι οι μη ισπανόφωνοι λευκοί ασθενείς φτάνουν σε υψηλότερα ποσοστά SVR (52%) σε σχέση με τους μαύρους ασθενείς (19%, P < 0,001). Τα αποτελέσματα αυτά επισημαίνουν ότι οι ασθενείς έχουν διαφορετική απόκριση στην TΘ αναλόγως των δημογραφικών χαρακτηριστικών τους. Στις περισσότερες των περιπτώσεων

τα ποσοστά SVR ήταν μικρότερα από 50%<sup>8,19,20,21</sup>.

Για τους ασθενείς λοιπόν με γονότυπο 1 και 4 οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι η TΘ πρέπει να χορηγείται για 48 εβδομάδες, στη δοσολογία που έχει αναφερθεί παραπάνω. Η μέτρηση του HCV RNA θα πρέπει να πραγματοποιείται τη 12η εβδομάδα για έλεγχο EVR. Εφόσον δεν έχει επιτευχθεί EVR η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Εφόσον όμως έχει επιτευχθεί, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την ολοκλήρωση των 48 εβδομάδων θεραπείας. Στους ασθενείς με partial EVR πρέπει να μετρηθεί το HCV RNA και στις 24 εβδομάδες. Στην περίπτωση που είναι θετικό η θεραπεία διακόπτεται και εφόσον είναι αρνητικό συνεχίζεται. Στους ασθενείς με γονότυπο 1, που παρατηρείται καθυστερημένη κάθαρση του ιού, η θεραπεία πρέπει να επιμηκύνεται έως τις 72 εβδομάδες. Εφόσον οι ασθενείς στο τέλος της θεραπείας έχουν αρνητικό ιικό φορτίο, θα πρέπει να εκτιμηθούν για SVR μετά από 24 εβδομάδες.

Για τους ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 συστήνεται θεραπεία με pegIFNα και RBV 800 mg για 24 εβδομάδες. Η πιθανότητα αποτυχίας SVR μπορεί να προβλεφθεί με τη μέτρηση του HCV RNA στις 12 εβδομάδες θεραπείας, ίσως και νωρίτερα. Η επίτευξη RVR (αρνητικό HCV RNA την 4η εβδομάδα) είναι ο ισχυρότερος παράγοντας πρόβλεψης για SVR. Οι ασθενείς χωρίς EVR (αρνητικό HCV RNA ή < 2logs τη 12η εβδομάδα) είναι απίθανο να πετύχουν SVR και έτσι προτείνεται η διακοπή της θεραπείας από τη 12η εβδομάδα. Οι ασθενείς με μερική ανταπόκριση (partial responders) έχουν μικρότερα ποσοστά SVR σε σχέση με τους ανταποκριθέντες (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA τη 12η εβδομάδα). Υπάρχουν μελέτες που διερευνούν την πιθανότητα οι ασθενείς με αργή μείωση του HCV RNA να επωφελούνται από τη μακροχρόνια θεραπεία. Το ιικό φορτίο του HCV συστήνεται να μετριέται στην αρχή της θεραπείας και κατά τις εβδομάδες 4, 12, 24 και στις 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Για τους ασθενείς με κίρρωση η διάρκεια της θεραπείας συνίσταται τουλάχιστον για 48 εβδομάδες ανεξαρτήτως του γονότυπου. Στους ασθενείς με κίρρωση που θα πετύχουν SVR απαιτείται παρακολούθηση για έλεγχο ΗΚΚ κάθε 6 μήνες, ανεξαρτήτως πάλι του γονότυπου. Επί αποτυχίας, δεν προτείνεται η επαναθεραπεία των ασθενών που έχουν λάβει πλήρη αγωγή με την TΘ. Επαναθεραπεία (με την τριπλή θεραπεία που θα συζητηθεί παρακάτω) μπορεί να εξετασθεί για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν, αυτούς που είχαν μερική ανταπόκριση ή με υποτροπή μετά από θεραπεία με μη pegIFNα ή με μονοθεραπεία με pegIFNα. Προσεκτική εκτίμηση χρειάζεται για τα οφέλη και τους κινδύνους μιας επαναθερα-

πείας στους ασθενείς που είχαν κίρρωση και δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία (null responders), αφού αυτοί οι ασθενείς φαίνεται ότι έχουν χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης και υψηλή αντοχή στην τριπλή θεραπεία. Τέλος, θεραπεία συντήρησης με pegIFNa δεν προτείνεται σε ασθενείς με ίνωση ή κίρρωση και που απέτυχαν στην ΤΘ<sup>22</sup>.

Οι ασθενείς με γονότυπο 1 παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση στην ΤΘ. Έτσι, αν και στον γονότυπο 2 και 3 η αγωγή με pegIFNa και RBV λόγω των υψηλών ποσοστών SVR παραμένει η τρέχουσα θεραπεία, για την αντιμετώπιση των ασθενών με γονότυπο 1 οι νέες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν το 2011 περιλαμβάνουν και την τριπλή αντιϊκή αγωγή (pegIFNa, RBV και BOC ή TVR). Οι οδηγίες αυτές προτείνουν την τριπλή αγωγή ως τη βέλτιστη στρατηγική θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με CHC και γονότυπο 1. Η απόφαση για θεραπεία στηρίζεται στην εμπειρία του ασθενούς (πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς ή επαναθεραπεία) και στη σοβαρότητα της νόσου (κίρρωση ή μη)<sup>22</sup>.

### Ενδείξεις θεραπείας: Ποιοι ασθενείς πρέπει να λάβουν αγωγή;

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που επικεντρώθηκαν στην ΤΘ προτείνουν ότι η απόφαση για θεραπεία πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της ηπατικής νόσου, στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, στην πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία, στις συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις και τέλος στην επιθυμία του ασθενούς να λάβει τη θεραπεία<sup>22</sup>.

Οι τρέχουσες συστάσεις για τη θεραπεία ατόμων που πάσχουν από CHC προέρχονται από δεδομένα που συλλέχθηκαν από τις τρεις προαναφερθείσες τυχαίοποιημένες μελέτες (randomized registration trials)<sup>8,14,15</sup>. Όμως οι μελέτες αυτές είχαν πολλούς περιορισμούς στα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών που περιλάμβαναν, και έτσι δεν αντικατοπτρίζουν τα χαρακτηριστικά ασθενών από το γενικό πληθυσμό που χρειάζονται θεραπεία. Περισσότερα στοιχεία απαιτούνται για συγκεκριμένες ομάδες, όπως οι ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, από κατάθλιψη, οι ενεργοί χρήστες ναρκωτικών και τέλος, οι ασθενείς με συλλοίμωξη HCV/HIV.

Όπως και με όλες τις αποφάσεις που καλείται να λάβει ο κλινικός ιατρός, πρέπει να υπάρχει ισορροπία μεταξύ των ευεργετικών επιδράσεων μιας αγωγής και των κινδύνων που εγκυμονεί η χορήγησή της (risks and benefits). Η εφαρμογή αυτής της αρχής σε αρκετές των περιπτώσεων είναι δύσκολη. Οι πίνακες 2, 3 και 4 σκοπό έχουν να βοηθήσουν στην επιλογή των ασθενών που

θα ωφεληθούν από τη χορήγηση θεραπείας. Πρέπει να τονιστεί ότι οι συστάσεις είναι συμβουλευτικές και όχι απαραίτητοι κανόνες. Ο προβληματισμός για την απόφαση και μτον τρόπο διαχείρισης της θεραπείας πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα σε συνδυασμό με την εμπειρία του κλινικού ιατρού και την αποδοχή του ασθενούς.

### Περιορισμοί της ΤΘ

Η ΤΘ ευθύνεται για πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που θα λάβουν την ΤΘ παρουσιάζουν μία ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν το σημαντικότερο λόγο που οι ασθενείς διακόπτουν τη θεραπεία (10 – 14%) των ασθενών<sup>8,14</sup>. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα γρίπης, όπως καταβολή, κεφαλαλγία πυρετό και ρίγος. Συχνές είναι επίσης οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις (κατάθλιψη, ευερεθιστότητα και αϋπνία), που παρατηρήθηκαν στο 22 - 31% του δείγματος των ασθενών.

Οι περιορισμοί της ΤΘ περιλαμβάνουν ακόμα και φτωχά ποσοστά ανταπόκρισης για συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών και μακροχρόνιες αγωγές. Η τριπλή αγωγή, όπως θα περιγραφεί παρακάτω, βελτίωσε τα ποσοστά ανταπόκρισης και μείωσε τη διάρκεια θεραπείας σε μερικές κατηγορίες ασθενών. Όμως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με την τριπλή αγωγή, όπως η αναιμία και το εξάνθημα, ήταν συχνότερες.

Οι παθολογικές τιμές στον εργαστηριακό έλεγχο αποτελούν τη συνηθέστερη αιτία μείωσης των δόσεων των φαρμάκων. Η ουδετεροπενία είναι η συχνότερη εξ αυτών (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, AAO < 1500 mm<sup>3</sup>) και παρατηρείται στο 18 με 20% των ασθενών. Στις δύο μεγάλες μελέτες φάσης III η δοσολογία των φαρμάκων μειώθηκε κατά 50%, όταν ο AAO < 750mm<sup>3</sup>, και διεκόπη όταν τα AAO ήταν < 500mm<sup>3</sup><sup>8,14</sup>. Σοβαρή ουδετεροπενία με AAO < 500 mm<sup>3</sup> παρατηρήθηκε στο 4% του δείγματος. Παρά τη μείωση των ουδετεροφίλων οι σοβαρές λοιμώξεις δεν είναι συχνές<sup>23</sup> και σπάνια απαιτείται η χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων, με εξαίρεση την περίπτωση ασθενών με προχωρημένη κίρρωση.

Αναιμία παρατηρήθηκε στο 1/3 των ασθενών. Η ρύθμιση της δόσης εξαιτίας της αναιμίας (επίπεδα αιμοσφαιρίνης < 10 g/dl) χρειάστηκε να πραγματοποιηθεί στο 9 – 15% του δείγματος των ασθενών. Αυξητικοί παράγοντες (ερυθροποιητίνη και δαρμπεποετίνη) χρησιμοποιήθηκαν και φαίνεται ότι ενώ βελτίωσαν την ποιότητα ζωής των ασθενών και μείωσαν την ανάγκη για προσαρμογή των δόσεων της RBV, η χρήση τους δε σχετίστηκε με βελτί-

ωση των ποσοστών SRV24. Σε μια ανάλυση η χρήση των αιμοποιητικών παραγόντων σχεδόν διπλασίασε το κόστος θεραπείας<sup>25</sup>. Εκτός αυτού, οι ερυθροποιητικοί παράγοντες, αν και σχετικά ασφαλείς, σχετίστηκαν με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως καρδιαγγειακά και θρομβοεμβολικά συμβάντα. Τέλος, με τη χρήση αυτών των παραγόντων έχει περιγραφεί απλασία των ερυθρών κυττάρων, αύξηση συγκεκριμένων νεοπλασμάτων και θάνατοι<sup>26</sup>. Λόγω των ανωτέρω, δε συστήνεται η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων ως μέθοδος ρουτίνας για την αντιμετώπιση της αναιμίας που προκαλείται από τη ΤΘ. Η μείωση των δόσεων είναι το πρώτο που πρέπει να πράξει ο κλινικός ιατρός για την αντιμετώπιση των κυταροπενιών.

Οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία, συναισθηματική αστάθεια, κυκλοθυμία, ψύχωση, αυτοκτονικές τάσεις, αυτοκτονία και ανθρωποκτονία. Η κατάθλιψη που προκαλεί η IFN φαίνεται ότι αποτελείται από δύο σύνδρομα επικάλυψης – το πρώτο, η πιο εμφανής κατάθλιψη, χαρακτηρίζεται από άγχος και διαταραχές της διάθεσης και το δεύτερο, με νευροφυτικά συμπτώματα, χαρακτηρίζεται από καταβολή, ανορεξία, πόνο και βραδυψυχισμό. Η πρώτη περίπτωση ανταποκρίνεται πολύ καλά στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Σε αντίθεση, στη δεύτερη περίπτωση τα νευροφυτικά συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα και είναι καλύτερα να θεραπεύονται με παράγοντες που ρυθμίζουν τη λειτουργία των κατεχολαμινών. Προσοχή απαιτείται και στις δύο περιπτώσεις για πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη ηπατική ανεπάρκεια, αλλά και την ηπατοτοξικότητα των φαρμάκων. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις συνίσταται εκτίμηση και τακτική παρακολούθηση από ψυχίατρο.

Η pegIFN μπορεί επίσης να προκαλέσει αυτοάνοσες παθήσεις, όπως η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσες αυτοάνοσες διαταραχές. Για το λόγο αυτό η παρουσία αυτοάνοσου νοσήματος θεωρείται σχετική αντένδειξη για θεραπεία με IFN. Όμως, η CHC παρουσιάζει χαρακτηριστικά που παρομοιάζουν αυτοάνοσες διαταραχές, όπως τα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα και η κρουσφαιριναιμία. Ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή για το διαχωρισμό αν πρόκειται για κάποια αυτοάνοση διαταραχή, που χρειάζεται θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, ή οφείλονται στην CHC, όπου η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι με αντιϊκή θεραπεία.

Σχετικά με την RBV, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αιμολυτική αναιμία. Επειδή η κάθαρση της RBV πραγματοποιείται στους νεφρούς, απαιτείται ιδιαίτερη

προσοχή όταν χορηγείται σε νεφρική ανεπάρκεια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την RBV περιλαμβάνουν την ήπια λεμφοπενία, την υπερουριχαιμία, τον κνησμό, το εξάνθημα, το βήχα και τη ρινική συμφόρηση. Επίσης, σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα φαίνεται ότι η RBV προκαλεί εμβρυικό θάνατο και εμβρυικές ανωμαλίες. Για το λόγο αυτό θεωρείται επιτακτική η ανάγκη για χρησιμοποίηση μέτρων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Η επαρκής ενημέρωση των ασθενών και των παρόχων υγείας για όλες τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από τη θεραπεία της CHC αποτελεί αναπόσπαστο σύμμαχο για την επιτυχημένη ολοκλήρωσή της.

### Η Τριπλή Αγωγή: pegIFN/RBV και BOC ή TVR

Η πρόοδος στην κατανόηση του κύκλου ζωής του HCV (Σχήμα 1) οδήγησε στην ανακάλυψη νέων κατηγοριών φαρμάκων. Ο HCV είναι ένας μικρός σχετικά RNA ιός (9.600 βάσεων) που ανήκει στην οικογένεια των Flaviridae. Το γονιδίωμα του κωδικογραφεί για μια πολυπρωτεΐνη περίπου 3.000 αμινοξέων που ακολούθως τέμνεται πρωτεολυτικά σε επί μέρους 3 δομικές (πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου c, πρωτεΐνη του φακέλου E1 και E2) και 7 μη δομικές περιοχές (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A και NS5B)<sup>27</sup>. Οι διαφορετικοί γονότυποι του ιού βασίζονται στην ανάλυση της περιοχής NS5B28.

Με την είσοδο του ιού στα ηπατοκύτταρα πραγματοποιείται η μεταγραφή της πολυπρωτεΐνης, που εν συνεχεία διαχωρίζεται σε αυτές τις 10 λειτουργικές πρωτεΐνες που καθεμιά παρουσιάζει ξεχωριστές ιδιότητες<sup>29</sup>. Οι δύο γλυκοπρωτεΐνες E1 και E2 γίνονται στόχοι των αντισωμάτων του ξενιστή ενώ η πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου αλληλεπιδρά με γονιδιώματα του ιού. Οι μη δομικές πρωτεΐνες σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα με το ιϊκό RNA ώστε να ξεκινήσει ο πολλαπλασιασμός του ιού στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Αρκετές μη δομικές πρωτεΐνες (NS2 – NS5) που ρυθμίζουν αυτές τις ενδοκυτταρικές λειτουργίες αποτελούν ήδη νέους θεραπευτικούς στόχους<sup>30,31</sup>. Με την αναγνώριση των ειδικών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό του ιού, περιγράφηκε και η αναστολή τους από διάφορα μικρά μόρια τα οποία ταξινομήθηκαν αναλόγως του στόχου δράσης τους. Κάποιοι από αυτούς τους αντι-ϊικούς παράγοντες δρουν άμεσα έναντι του ιού και άλλοι στοχεύουν τις πρωτεΐνες του HCV που είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό του.

Το 2011 εγκρίθηκαν για τους ασθενείς με γονότυπο 1 δύο αναστολείς της NS3/A4 πρωτεάσης, η τελαπρεβίρη (telaprevir, TVR) και η μποσεπρεβίρη (bocoprevir, BOC)<sup>13</sup>. Με την τριπλή πλέον θεραπεία για τους ασθενείς με γονότυπο 1 τα ποσοστά εκρίζωσης του ιού ανήλθαν σε 74%.

Οι BOC και η TVR ανήκουν στην κατηγορία των άμεσα δρώντων αντιϊικών φαρμάκων (Directly Acting Agents), αναστέλλοντας την NS3/A4 πρωτεάση του HCV. Η μη δομική αυτή πρωτεάση είναι υπεύθυνη για το διαχωρισμό της πολυπρωτεΐνης του HCV σε ώριμες πρωτεΐνες. Και τα δύο αυτά φάρμακα προσδένονται στην NS3 ενεργή περιοχή, μπλοκάροντας την πολυπρωτεΐνη και εμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του HCV. Οι BOC και η TVP έχουν ισχυρή αντιϊική, αλλά περιορισμένη δράση εκτός του γονότυπου 1 (ίσως εν μέρει και εκτός του γονότυπου 2). Επίσης αν χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία αναπτύσσεται γρήγορα αντοχή και γι' αυτό είναι απαραίτητη η συγχρήγηση μαζί με pegIFN/RBV. Έχει φανεί ότι σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, αλλά και σε επαναθεραπεία ασθενών με γονότυπο 1, η πιθανότητα για SVR είναι υψηλότερη με τη χορήγηση BOC και TVR. Η τριπλή θεραπεία αύξησε την πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς κατά 25 – 30% σε σχέση με τη χορήγηση μόνο της TΘ.

Οι δύο αυτοί αναστολείς πρωτεασών χορηγούνται ως δισκία από το στόμα (PO). Η δοσολογία της BOC είναι 800 mg (4X200 mg) κάθε 8 ώρες και η χορήγηση της ξεκινάει μετά από 4 εβδομάδες αγωγής με την TΘ. Ο αλγόριθμος θεραπείας της τριπλής αγωγής με τη BOC περιγράφεται στο σχήμα 2. Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς λαμβάνουν τη BOC για επιπλέον 24 εβδομάδες εάν βρεθεί μη ανιχνεύσιμο το HCV RNA την 8η εβδομάδα ή για 44 εβδομάδες εάν είναι ανιχνεύσιμο την 8η εβδομάδα, πάντα σε συνδυασμό με την TΘ. Ασθενείς σε επαναθεραπεία λαμβάνουν συνολικά για 44 εβδομάδες τριπλή θεραπεία μετά από την περίοδο των 4 εβδομάδων μόνο με την TΘ. Η περίοδος έναρξης μόνο με την TΘ για τις πρώτες 4 εβδομάδες γίνεται ώστε να μειωθεί το HCV RNA πριν τη χορήγηση BOC κι έτσι να μειωθεί ο κίνδυνος αντοχής<sup>35</sup>. Η περίοδος αυτή μπορεί να αξιολογηθεί για την πρόγνωση της πιθανότητας SVR. Αν το HCV RNA μειωθεί < log<sub>2</sub> IU/ml – 1 την 4η εβδομάδα τότε το προβλεπόμενο SVR είναι 29 – 39% στην περίπτωση που προσθέσουμε την BOC, έναντι του 5% αν συνεχίσουμε μόνο με την TΘ.

Στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς η πιθανότητα για SVR αυξήθηκε με την προσθήκη BOC από 40% σε 67 – 68%, στους μη έγχρωμους ασθενείς, και από 23% σε 42 – 53% στους έγχρωμους ασθενείς. Αναιμία παρατηρήθηκε στους διπλάσιους ασθενείς που έλαβαν BOC (49 ένα-

ντι 29%), χωρίς όμως να υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς τη διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>32</sup>. Η ερυθροποιητίνη χρησιμοποιήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν BOC (43 έναντι 24%). Δυσγευσία επίσης παρατηρήθηκε στους διπλάσιους ασθενείς στην ομάδα που λάμβαναν BOC σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (37 έναντι 18%). Στους υποτροπιάζοντες ασθενείς που βρίσκονταν σε επαναθεραπεία η BOC αύξησε τα ποσοστά SVR από 29 σε 75% και στους επαναθεραπευόμενους ασθενείς με μερική ανταπόκριση (PR, partial responders, δηλαδή ελάττωση > 2log<sub>2</sub> IU/ml – 1 τη 12η εβδομάδα χωρίς όμως SVR) από 7 σε 52%. Οι ασθενείς με μηδενική ανταπόκριση (NR, null responders, δηλαδή μη ελάττωση > 2log<sub>2</sub> IU/ml – 1 τη 12η εβδομάδα) είχαν ποσοστό SVR 38% όταν έλαβαν θεραπεία με BOC<sup>36</sup>.

Η δοσολογία της TVR είναι 750 mg (2X375 mg κάψουλες) PO. Ο αλγόριθμος θεραπείας με TVR είναι πιο απλός από τον αντίστοιχο της BOC και περιγράφεται στο σχήμα 3. Χορηγείται σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ως τριπλή θεραπεία μαζί με την TΘ, αρχικά για 12 εβδομάδες. Στη συνέχεια χορηγείται μόνο η TΘ έως την 24η εβδομάδα σε ασθενείς με PVR και EVR, ή έως την 48η εβδομάδα σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν EVR. Η θεραπεία με TVR για 8 ή 12 εβδομάδες μαζί με την TΘ για 24 – 48 εβδομάδες βελτίωσε την πιθανότητα SVR από 44 σε 69 – 75% σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς. Εξανθήματα και αναιμία βρέθηκαν αυξημένα και η συχνότητα διακοπής της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν TVP (7 – 11% έναντι 3%). Τα εξανθήματα ήταν κυρίως εκζέματα που εξαφανίστηκαν μετά τη διακοπή της TVR. Όμως παρατηρήθηκε μια σοβαρή περίπτωση συνδρόμου Stevens – Johnson. Συχνότερες ήταν επίσης οι γαστρεντερικές διαταραχές στην ομάδα που χορηγήθηκε TVR (ναυτία, διάρροια, ορθοπρωκτικός πόνος, αιμορροΐδες) με ποσοστό 40 – 43% έναντι 31%<sup>37</sup>.

Η TVR βελτιώνει επίσης την πιθανότητα SVR σε επαναθεραπεία ασθενών με γονότυπο 1, μετά την αποτυχία με την TΘ. Η χορήγηση 12 εβδομάδων TVR μαζί με 48 εβδομάδες της TΘ, με ή χωρίς περίοδο αρχικής μονοθεραπείας TΘ τεσσάρων εβδομάδων, βελτίωσε την πιθανότητα SVR από 24 σε 83 – 88% στους ασθενείς που είχαν υποτροπιάσει, από 15 σε 54 – 59% στους PR και τέλος από 5 σε 29 – 33% στους NR<sup>38</sup>. Σε μια υποανάλυση της μελέτης της TVR παρατηρήθηκαν στους κίρρωτικούς ασθενείς που έλαβαν TVR περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως εξάνθημα, κνησμός και αναιμία (43%, 55%, 44% αντίστοιχα έναντι 27%, 35%, 27% αντίστοιχα για την ομάδα που δεν έλαβε TVR).

Οι ενδείξεις χορήγησης της τριπλής θεραπείας παρα-

μένουν παρόμοιες με αυτές της χορήγησης ΤΘ. Ο ασθενής πρέπει να έχει αποδεδειγμένη ιαιμία, να μην υπάρχουν αντενδείξεις και να μην υπάρχει σοβαρή συλλοίμωξη. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να δίνεται έγκαιρα αγωγή σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (ίνωση κατά Ishak σε βιοψία ήπατος: 4, 5, 6 όπου το 6 αποτελεί το μεγαλύτερο βαθμό ίνωσης), επειδή οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.

Παρόλο όμως που η τριπλή θεραπεία με την BOC ή την TVR είναι πιο αποτελεσματική και έδειξε πλεονεκτήματα έναντι της ΤΘ, δεν άλλαξε σημαντικά την αναλογία κινδύνου – οφέλους. Κατ' αρχάς, δεν πρέπει να παραβλέψουμε ότι η τριπλή θεραπεία έχει περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και κατά δεύτερον ότι είναι πιο πολύπλοκη αφού οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ένα μεγάλο αριθμό χαπιών κάθε 8 ώρες. Επίσης τα ποσοστά ανταπόκρισης στην ομάδα που έχει το μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία, δηλαδή στους ασθενείς με κίρρωση, παραμένουν σχετικά χαμηλά ενώ τέλος αναπτύσσεται ανθεκτικότητα σε όλους τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία.

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες της BOC είναι η αναιμία, η ουδετεροπενία και η δυσγευσία, και οι πιο κοινές της TVR είναι η αναιμία, το εξάνθημα και ο ορθοπρωκτικός πόνος. Η αναιμία που συμβαίνει στο 36 – 50% παρουσιάζει τη μεγαλύτερη πρόκληση. Παράγοντες που διεγείρουν τα ερυθροκύτταρα χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αναιμίας αλλά έχουν αρκετές παρενέργειες, είναι ακριβοί και δεν εγκρίνονται για συστηματική χορήγηση στην CHC. Μελέτες έδειξαν όπως και στην περίπτωση της ΤΘ, ότι μια αποτελεσματική στρατηγική αντιμετώπισης είναι η μείωση της δόσης της RBV σε χαμηλές δόσεις, όπως 600 mg την ημέρα (ακόμη και από τη δεύτερη εβδομάδα)<sup>39</sup>.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων συνιστούν επίσης ανησυχία. Φαίνεται ότι οι αναστολείς πρωτεασών (ΑΠ) έχουν ισχυρή και αναστρέψιμη αναστολή του CYP3A4. Η BOC μεταβολίζεται από την αλδοκετορεδουκτάση και από την CYP3A4/5. Η TVR μεταβολίζεται από την CYP3A. Τα ένζυμα του CYP3A είναι άφθονα στο ήπαρ και επηρεάζουν το μεταβολισμό πολλών φαρμάκων. Οι λειτουργίες των ενζύμων μπορούν να ανασταλούν σε ηπατική νόσο. Αρκετά φάρμακα, όπως συγκεκριμένες στατίνες, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά και ηρεμιστικά αντενδείκνυνται<sup>40</sup>. Για το λόγο αυτό συνιστάται σε όλους τους γιατρούς που συνταγογραφούν BOC και TVR να ελέγχουν πάντοτε για πιθανές αλληλεπιδράσεις με το υποψήφιο χορηγούμενο φάρμακο.

Μια ακόμη σημαντική ανησυχία της χρήσης των ΑΠ εί-

ναι η αντοχή που έχει παρατηρηθεί ακόμη και 4 ημέρες μετά τη χορήγησή τους ως μονοθεραπεία. Όταν δημιουργηθεί ανθεκτικότητα σε έναν ΑΠ τότε οι υπόλοιποι ΑΠ της ίδιας κατηγορίας παύουν να είναι δραστικοί. Έτσι, σε ασθενείς με αποδεδειγμένη αντοχή σε έναν ΑΠ δε θα πρέπει να χορηγείται άλλος ΑΠ.

Ποιοι όμως ασθενείς με γονότυπο 1 είναι υποψήφιοι για να λάβουν τριπλή θεραπεία; Φαίνεται ότι υποψήφιοι για την τριπλή θεραπεία που θα είχαν όφελος είναι οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς χωρίς κίρρωση και οι ασθενείς σε επαναθεραπεία που είχαν αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία αλλά υποτροπίασαν μετά τη διακοπή της. Οι ασθενείς με κίρρωση και αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία παρουσιάζουν το μεγαλύτερο όφελος από την τριπλή θεραπεία αλλά τα μικρότερα ποσοστά ανταπόκρισης. Ασθενείς σε πρωτοθεραπεία που έχουν μέτρια ηπατική νόσο θα ήταν σκόπιμο να αναβάλλουν τη θεραπεία μέχρι να εφαρμοστούν τα νέα βελτιωμένα σχήματα συμπεριλαμβανομένων και αυτών χωρίς IFN<sup>41</sup>. Γενικά συστήνεται εξατομικευμένη προσέγγιση κάθε ασθενούς ξεκαθαρίζοντας τα οφέλη από τη θεραπεία, την πιθανότητα ανταπόκρισης και τις πιθανές παρενέργειες της θεραπείας. Η τριπλή θεραπεία με τη BOC ή με την TVR δεν έχουν άμεσα συγκριθεί αλλά θεωρείται ότι παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα. Για την επιλογή του σκευάσματος πιθανώς να παίζουν ρόλο παράγοντες όπως η προτίμηση του ασθενούς, η διάρκεια της θεραπείας, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών και βέβαια το κόστος της θεραπείας.

### Παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία

Η πρόοδος με τους βιοδείκτες και τη γονιδιακή ιατρική αποτέλεσε μοναδική ευκαιρία ώστε να εξατομικευτεί η προσέγγιση της θεραπείας της CHC. Διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η κίρρωση, και χαρακτηριστικά του ιού όπως ο γονότυπος έχουν ήδη ενσωματωθεί στην προσέγγιση της θεραπείας. Επιπλέον η παρακολούθηση του ιϊκού φορτίου κατά τη θεραπεία μπορεί να καθορίσει τη διάρκειά της. Δημογραφικοί και άλλοι παράγοντες έχουν επίσης αξιολογηθεί ότι σχετίζονται με την ανταπόκριση στην ΤΘ και φαίνεται ότι επηρεάζουν παρόμοια και τις νέες θεραπείες με τα DAA, θετικών προγνωστικούς παράγοντες αποτελούν η ηλικία (< 45 χρόνων), η φυλή (μη έγχρωμοι), ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI), η απουσία κίρρωσης, το χαμηλό ιϊκό φορτίο (< 800.000 IU/ml), ο βαθμός της ηπατικής ίνωσης, η αντοχή στην ινσουλίνη και ο γονότυπος 1b.

Σήμερα νέοι βιοδείκτες (όπως τα επίπεδα στον ορό

της χημειοκίνης IP10) καθώς και οι εξελίξεις της γενετικής έχουν αποδειχτεί ιδιαίτερα προγνωστικοί για την έκβαση της θεραπείας της CHC. Μελέτες στο γονιδίωμα ασθενών με CHC ανέδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού στην περιοχή του γονιδίου της IL-28B και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ασθενείς με τον ευνοϊκό γονότυπο της IL-28B έχουν 2 – 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ανταπόκριση στη θεραπεία<sup>42</sup>. Επίσης πρόσφατα αναγνωρίστηκε πολυμορφισμός στο γονίδιο της τριφωσφορικής ινσίνης που προτάθηκε ως δείκτης της αναιμίας που οφείλεται στην RBV<sup>43</sup>. Πρόσφατα, μετά από ανάλυση του κόστους – οφέλους σε μελέτη όπου η επιλογή της θεραπείας βασίστηκε στο γονότυπο IL28B, προτάθηκε οι ασθενείς που φέρουν τον ευνοϊκό γονότυπο της IL28B να λαμβάνουν αρχικά την TΘ και επί υποτροπής μόνο να προστεθεί σε επόμενο σχήμα ένας DAA<sup>44</sup>. Αν και έλεγχος για το γονότυπο IL28B δεν προτείνεται ίσως να είναι χρήσιμος ο καθορισμός του όταν επιθυμείται περαιτέρω προσδιορισμός της πιθανότητας ανταπόκρισης. Όμως, τέτοιου είδους δείκτες δε θα είναι χρήσιμοι στο μέλλον επειδή πιο δραστικά σχήματα αναμένεται να χρησιμοποιούνται και αφού το ποσοστό SVR θα είναι έτσι κι αλλιώς υψηλά στους περισσότερους των ασθενών με CHC.

Η επιλογή ασθενών για θεραπεία πρέπει επίσης να καθορίζεται από την ύπαρξη πιθανότητας η λοίμωξη να εξελιχθεί σε σοβαρή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς με CHC υπάρχει βραδεία εξέλιξη της ηπατικής νόσου που σπάνια γίνεται απειλητική για τη ζωή. Όμως επί του παρόντος δεν έχουν αναπτυχθεί ικανοποιητικοί κλινικοί και γενικοί δείκτες ανίχνευσης αυτών των ασθενών. Απαιτείται πρώτα η ανακάλυψη προγνωστικών δεικτών για την εξέλιξη της ηπατικής νόσου και αναλόγως εξατομίκευση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ιολογική ανταπόκριση αποτελεί τον ακριβέστερο προγνωστικό παράγοντα για SVR και ο χρόνος που θα συμβεί η ιϊκή κάθαρση έχει υιοθετηθεί για την καθοδήγηση της διάρκειας της θεραπείας (response guided therapy, RGT). Οι ορισμοί ιολογικής ανταπόκρισης φαίνονται στον πίνακα 1. Η επίτευξη RVR είναι 86 – 100% προγνωστική για την πιθανότητα SVR ανεξαρτήτως του γονότυπου. Επιτυγχάνεται περίπου στο 10 – 27% στο γονότυπο 1 και στο 64 – 76% στο γονότυπο 2 και 3<sup>45</sup>. Οι ασθενείς με χαμηλό ιϊκό φορτίο στην αρχή της θεραπείας που επιτυγχάνουν RVR μπορεί να θεωρηθούν υποψήφιοι για μικρής διάρκειας θεραπεία. Ασθενείς με γονότυπο 1 και EVR έχουν 68 – 74% πιθανότητα για SVR<sup>46</sup>. Η μέτρηση του HCV RNA την 12η και την 24η εβδομάδα είναι σημαντική για την πρόβλεψη

πιθανής αποτυχίας στη θεραπεία. Συνίσταται η θεραπεία να διακόπτεται όταν τη 12η εβδομάδα η τιμή του HCV RNA δεν έχει μειωθεί λιγότερο από  $2 \log_2$  IU/ml - 1 ή αν είναι ακόμη το HCV RNA ανιχνεύσιμο την 24η εβδομάδα, επειδή το αναμενόμενο SVR κυμαίνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα (1 – 3%)<sup>47</sup>.

Τα ποσοστά επιτυχίας επαναθεραπείας ασθενών με pegIFN/RBV μετά από την αρχική αποτυχία είναι απογοητευτικά και σε μια μετανάλυση υπολογίζονται στο χαμηλό SVR του 16%<sup>48</sup>. Οι ασθενείς με EOT-VR αλλά χωρίς SVR ονομάζονται υποτροπιάζοντες (relapsers) και στο γονότυπο 1 παρουσιάζουν πιθανότητα SVR 15 – 25% σε επόμενη θεραπεία. Οι επαναθεραπευόμενοι ασθενείς με γονότυπο 1 και με πτώση του HCV RNA <  $2 \log_2$  IU/ml – 1 τη 12η εβδομάδα έχουν πιθανότητα SVR 4 – 14%<sup>49</sup>.

Η παρουσία συλλοίμωξης με τον HIV μειώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με pegIFN/RBV. Στη μελέτη APRICOT αναφέρθηκε SVR 29% σε γονότυπο 1 και 62% στους γονότυπους 2 και 3<sup>50</sup>. Σε αντίθεση η εν ενεργεία ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών δεν επηρεάζει την πιθανότητα για SVR<sup>51</sup>.

## Εμβολιασμός

Σε αντίθεση με την ηπατίτιδα Α και Β, όπου τα εμβόλια έχουν ανακαλυφθεί και αποτελούν μέρος της πρόληψης, στη CHC, όπως και με τον HIV, δεν έχει ακόμα επιτευχθεί η δημιουργία εμβολίου. Ο HCV έχει υψηλό ποσοστό μεταλλαγών. Οι περισσότερες από αυτές παρατηρούνται στην περιοχή του γονιδιώματος που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη E2, η οποία επιτρέπει στον ιό να εισβάλει στο ανοσιακό σύστημα. Η ανάπτυξη του εμβολίου είναι προβληματική επειδή κάθε ασθενής έχει διαφορετικούς συνδυασμούς ιϊκών πρωτεϊνών. Τα εμβόλια στοχεύουν σε καλά διατηρημένα μέρη του ιού όπως η πυρηνική πρωτεάση NS3/NS4 ή σε μεγάλο βαθμό μη δομικών πρωτεϊνών όπως η NS3/NS4 και NS5b (TG4040). Μόνο 3 εμβόλια είχαν μερική επιτυχία ως τώρα στις κλινικές δοκιμές (TG4040, G15005, Chron Vas-CTM).

## Η θεραπεία στο προσεχές μέλλον

Πολλοί είναι οι ασθενείς ου είτε δε θεραπεύονται είτε δε μπορούν να λάβουν τα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα. Η μέτρια αποτελεσματικότητα της TΘ και τα φτωχά ποσοστά SVR σε άτομα που έχουν προχωρημένη ηπατική νόσο, προηγούμενη αποτυχία στη θεραπεία ή/και συλλοίμωξη HCV/HIV, αναδεικνύουν την ανάγκη για βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Για το σκοπό αυτό σήμερα δοκιμάζονται νέα φάρμακα σε ποικίλους συνδυασμούς και με διαφορετική δράση.

Πρόσφατα μια συστηματική έρευνα αποκάλυψε πάνω από 50 μόρια που δοκιμάζονται για τη θεραπεία της CHC<sup>52</sup>. Υπάρχουν τέσσερις βασικές κατηγορίες: (α) οι νέας γενιάς αναστολείς πρωτεασών, (β) οι NS5b αναστολείς πολυμεράσης, (γ) οι NS5a αναστολείς πολυμερασών και (δ) οι αναστολείς κυκλοφιλίνης. Τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα βρίσκονται σε πρώιμα στάδια ανάπτυξης, έχουν μελετηθεί σε μικρές ομάδες και έχουν παρουσιαστεί μόνο σε συνέδρια. Οι πιο πολλά υποσχόμενοι από αυτούς αναφέρονται παρακάτω.

Εκτός από τη BOC και την TVR αρκετοί είναι οι νέοι αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης που βρίσκονται σε φάσεις II/III κλινικών δοκιμών (πίνακας 5). Είναι πιθανό να αντικαταστήσουν τους τρέχοντες ΑΠ λόγω του καλύτερου προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και της απλούστερης χρήσης τους, ανεξάρτητα από την περαιτέρω βελτίωση στην πιθανότητα για SVR. Η σιμπερεβίρη (TMC-435) έχει ήδη εγκριθεί από τον οργανισμό φαρμάκων στις ΗΠΑ (FDA) και αναμένεται η επίσημη ανακοίνωση. Χρηγείται μια φορά ημερησίως PO, σε συνδυασμό με την Tθ και προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι της τρέχουσας γενιάς ΑΠ. Ενδεικνύεται για ενήλικες με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο που θα λάβουν θεραπεία για πρώτη φορά ή σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία<sup>53</sup>.

Οι αναστολείς πολυμερασών NS5B μπορούν να ταξινομηθούν σε αναστολείς νουκλεοσιδίων (AN) και αναστολείς μη νουκλεοσιδίων (AMN). Νουκλεοσιδία είναι οι αρχικές δομικές μονάδες του DNA και του RNA. Οι AN είναι δραστικοί έναντι όλων των γονότυπων του HCV, αφού η καταλυτική περιοχή του HCV διατηρείται σε όλους τους γονότυπους. Φαίνεται ότι διαθέτουν ισχυρή αντιϊκή δράση, υψηλό γενετικό φραγμό αντοχής (αντίστασης του ιού σε αυτούς), είναι γενικά ασφαλείς και καλά ανεκτοί. Στον πίνακα 6 αναφέρονται οι αναστολείς πολυμερασών NS5B που βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές. Ο πιο ελπιδοφόρος παράγοντας είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της NS5B, η σοφοσμπουρίνη (με το πρώην πειραματικό όνομα GS-7977), που έχει τεθεί στη φάση III ανάπτυξης σε ασθενείς με γονότυπο 1 και σε συνδυασμό τη χορήγηση της Tθ<sup>54</sup>.

Οι αναστολείς NS5A διαθέτουν ισχυρή αντιϊκή δράση έναντι όλων των γονότυπων. Μερικοί από αυτούς που βρίσκονται σε φάση II κλινικής δοκιμής αναφέρονται στον πίνακα 3. Το Daclatasvir (DAC) είναι αντιπροσωπευτικός αναστολέας της NS5A πρωτεΐνης του HCV, με ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα τόσο τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 όσο και σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς<sup>55</sup>. Σε μελέτη φάσης II πρωτοθεραπείας

ασθενών με γονότυπο 1, η χορήγηση DAC μαζί με Tθ έδειξε πιθανότητα SVR της τάξης του 83 – 92% έναντι του 25% μόνο με Tθ<sup>56</sup>.

### Νέα θεραπευτικά σχήματα με ή χωρίς IFN

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί τον τελευταίο καιρό σχετικά με την επίτευξη θεραπευτικού σχήματος που περιλαμβάνει διάφορα DAAs, με ή χωρίς τη χορήγηση IFN. Οι συνδυασμοί σκευασμάτων που διαθέτουν διαφορετικό στόχο δράσης έχει ως αποτέλεσμα καλύτερη συνεργαστική αντιϊκή δράση και μικρότερη πιθανότητα αντοχής. Η πρόκληση έγκειται στην αναγνώριση κατάλληλου συνδυασμού αντιϊκών φαρμάκων που θα διαθέτουν μεγάλη δραστηριότητα, μικρότερη ανθεκτικότητα, λιγότερες παρενέργειες και μικρότερο κόστος. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι στο προσεχές μέλλον συνδυασμοί χωρίς την IFN θα είναι εφικτοί.

Προς το παρόν έχουν προταθεί πολλοί συνδυασμοί που περιλαμβάνουν ΑΠ NS5a και αναστολείς των πολυμερασών με ή χωρίς RBV. Δύο παράγοντες, ο GS-7977 που είναι NS5B πολυμεράση και το daclatasvir που είναι αναστολέας της πολυμεράσης NS5A, είναι πιθανό να περιληφθούν στα πρώτα σχήματα χωρίς IFN, που θα εμφανιστούν στη φαρμακευτική αγορά.

Φαίνεται όμως ότι στην πραγματικότητα θα υπάρχει θέση και για την IFN, αφού μέχρι στιγμής τα σχήματα με τετραπλή αγωγή (2 DAAs, pegIFN και RBV) υπερτερούν ως προς την έκβαση των ασθενών με φτωχούς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης, όπως προηγούμενη θεραπεία που υποτροπίασε, η κίρρωση του ήπατος, ο γονότυπος 1 και το υψηλό ιϊκό φορτίο. Σε αυτές τις δύσκολες περιπτώσεις θεραπείας τα αυξημένα ποσοστά αποτελεσματικότητας υπερτερούν έναντι τόσο της ύπαρξης περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και της μεγαλύτερης πολυπλοκότητας της θεραπείας.

### Συμπεράσματα

Παραπάνω περιγράψαμε τον τρόπο αντιμετώπισης της CHC που πραγματοποιείται επί του παρόντος στην Ελλάδα. Αναλύσαμε τις θεραπευτικές επιλογές που διαθέτουμε σήμερα, τις στρατηγικές που χρησιμοποιούνται, τον τρόπο παρακολούθησης και ανταπόκρισης των θεραπειών, αλλά και τους περιορισμούς αυτών. Αναγνωρίζεται ότι εύλογα κάθε ενημερωμένος γιατρός μπορεί να αποκλίνει από τη στρατηγική αλλά και να παραμείνει εντός των αποδεκτών προτύπων της θεραπείας, εξατομικεύοντας την βάση δεδομένων κάθε υποψηφίου ασθενούς.

Η θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης συνεχώς εξελίσσεται. Υπάρχει εξαιρετικά δραστικό πεδίο κλινι-

κής έρευνας σε αυτόν τον τομέα και νέες πληροφορίες παρουσιάζονται με μεγάλη συχνότητα. Σερ αυτή την ανασκόπηση περιγράφεται η τρέχουσα κατάσταση της διαχείρισης των ατόμων με χρόνια HCV λοίμωξη. Ωστόσο, οι συστάσεις αυτές θα πρέπει να αναθεωρηθούν στο μέλλον και να προσδιοριστούν με βάση τις διαθέσιμες πληροφορίες. Μια νέα εποχή προδιαγράφεται για τους γιατρούς που αντιμετωπίζουν ασθενείς που πάσχουν από CHC. Οι εξελίξεις είναι πολλές και ο κάθε γιατρός θα πρέπει να συνδυάσει σύνεση και γνώση για την ορθολογική εκρίζωση του HCV.

### Πίνακας 1: Ορισμοί ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία χρόνιας HCV λοίμωξης

ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ	ΟΡΙΣΜΟΙ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ
Ταχεία ιολογική ανταπόκριση (rapid virological response RVR)	Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού με ποιοτική PCR (< 50 IU/ml) στο τέλος των 4 εβδομάδων θεραπείας	Μπορεί να μειώσει τη διάρκεια θεραπείας στους γονότυπους 2 και 3 και πιθανώς στο γονότυπο 1 με χαμηλό ιικό φορτίο
Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (Early virological response, EVR)	Μείωση $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml του HCV RNA συγκρινόμενο με τα προ θεραπείας επίπεδα HCV RNA (partial EVR) ή αρνητικό HCV RNA τη 12η εβδομάδα θεραπείας (complete EVR)	Αρνητική πρόγνωση για SVR
Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (End-of-therapy virological response, EOT-VR)	Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού με ποιοτική PCR (< 50 IU/ml) στο τέλος της θεραπείας (24η ή 48η εβδομάδα)	
Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (Sustained virological response, SVR)	Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού με ποιοτική PCR (< 50 IU/ml) στις 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας	Ο καλύτερος τρόπος πρόβλεψης μακροχρόνιας ανταπόκρισης στη θεραπεία
Διαφυγή	Ανιχνεύσιμο HCV RNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας	
Ιολογική υποτροπή	Ανιχνεύσιμο HCV RNA μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	
Μη ανταποκριθέντες (non responders)	Αδυναμία κάθαρσης του HCV RNA μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας	
Μηδέποτε ανταποκριθέντες	Αδυναμία μείωσης του HCV RNA κατά 2 logs μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας	
Μερικώς ανταποκριθέντες	Μείωση του HCV RNA κατά 2logs αλλά θετικό ακόμη ιικό φορτίο την 24η εβδομάδα	

Τροποποιημένο από EASL (βιβλιογραφία)

### Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά ασθενούς που η θεραπεία είναι γενικώς αποδεκτή και συστήνεται

- Ηλικία πάνω από 18 ετών

- Θετικό HCV RNA στον ορό αίματος
- Βιοψία ήπατος που να δείχνει χρόνια ηπατίτιδα με σημαντική ίνωση
- Αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια (ολική χολερυθρίνη < 1,5 g/dl, INR: 1,5, αλβουμίνη ορού > 3,4, αριθμός αιμοπεταλίων 75.000/mm<sup>3</sup>, χωρίς σημεία ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή ασκίτη)
- Αποδεκτός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος (αιμοσφαιρίνη 13 g/dl για τους άνδρες και 12 g/dl για τις γυναίκες, αριθμός ουδετερόφιλων 1500/mm<sup>3</sup> και κρεατινίνη ορού < 1,5 mg/dl)
- Θέληση του ασθενούς να λάβει αγωγή και να προσαρμοστεί στις απαιτήσεις της θεραπείας
- Να μην υπάρχουν οι αντενδείξεις, όπως περιγράφονται στον πίνακα 3

Τροποποιημένο από GHANY MG ET AL. Hepatology, 2009: 1335 – 1374

### Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά ασθενών που επί του παρόντος ανιχνεύονται η θεραπεία

- Μη ελεγχόμενα καταθλιπτικά επεισόδια
- Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (νεφρού, καρδιάς ή πνεύμονα)
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή άλλη αυτοάνοση νόσος που μπορεί να επιδεινωθεί με τη χορήγηση ιντερφερόνης
- Θυρεοειδοπάθεια χωρίς θεραπεία
- Εγκυμοσύνη ή άρνηση να λάβει αντισύλληψη
- Σοβαρή συνυπάρχουσα παθολογική νόσος όπως σοβαρή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή στεφανιαία νόσος, αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος
- Ηλικία μικρότερη των 2 ετών
- Γνωστή υπερευαισθησία στα φάρμακα που θεραπεύουν την CHC

Τροποποιημένο από GHANY MG ET AL. Hepatology, 2009: 1335 – 1374

### Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ασθενούς που η θεραπεία πρέπει να εξαιριστεί

- Αποτυχημένη προηγούμενη θεραπεία (non responders & relapsers) είτε με ιντερφερόνη (+/- ριμπαβιρίνη) ή μονοθεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη
- Χρήστες ναρκωτικών ουσιών ή αλκοόλ που θέλουν να σταματήσουν και να ακολουθήσουν πρόγραμμα αποτοξίνωσης
- Βιοψία ήπατος που να δείχνει μέτρια ή καθόλου ίνωση
- Οξεία ηπατίτιδα C
- Συλλοίμωξη με HIV
- Ασθενής κάτω των 18 ετών

- Χρόνια νεφρική νόσος (που χρειάζεται ή όχι αιμοδιάλυση)
- Μη αντιρροπούμενη κίρρωση
- Μεταμοσχευθέντες ασθενείς  
Τροποποιημένο από GHANY MG ET AL. Hepatology, 2009: 1335 – 1374

### Πίνακας 5: Αναστολείς της NS3/A4 πρωτεάσης

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ
Μποσεπρεβίρη	Εγκρίθηκε από ΕΟΦ
Τελαπρεβίρη	Εγκρίθηκε από ΕΟΦ
TMC-435 (Simeprevir)	Εγκρίθηκε από FDA
MK-5712	Φάση II
Asunaprevir (BMS-650032)	Φάση IIa
Danaprevir (RG727)	Φάση IIb
Vaniprevir (MK7009)	Φάση IIb
BMS-791325	Φάση IIa
BI-201335	Φάση IIa
SCH900518	Φάση IIa
ABT-450	Φάση IIa
GS-9256	Φάση IIa
GS-9451	Φάση IIa

ΕΟΦ: Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων

FDA: united States Food and Drug Administration

### Σχήμα 1: Ο κύκλος ζωής του HCV και οι θεραπευτικοί στόχοι των νέων αντι-ϊικών φαρμάκων:

(Α) Είσοδος του HCV στο ηπατοκύτταρο και απελευθέρωση του RNA στο κυτταρόπλασμα

(Β) Μεταγραφή σε πολυπεπτιδίο στο ριβόσωμα και σχηματισμός των πρωτεϊνών του ιού που αποτελούν το στόχο των αναστολέων των πρωτεασών

(Γ) Πολλαπλασιασμός του RNA στο ενδοπλασματικό δίκτυο (στόχος αναστολέων πρωτεασών, πολυμερασών, NS5A και κυκλοφιλίνης και των "antagomirs"

(Δ) Σχηματισμός RNA (RNA packaging), αποτελεί στόχο των NS5A αναστολέων

(Ε) Ωρίμανση και απελευθέρωση ιικών σωματίων (virions) που αποτελεί στόχο των αναστολέων γλυκοζυλίωσης

Σχήμα τροποποιημένο από MORADPOUR D ET AL (βιβλιογραφία)

### Σχήμα 2: Αλγόριθμος θεραπείας με Μποσεπρεβίρη (BOC) σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 1

Χορηγείται μετά από 4 εβδομάδες ΤΘ (pegIFN/RBV)

για 24 ή 48 εβδομάδες αναλόγως ιϊκού φορτίου. Το ιϊκό φορτίο πρέπει ακόμη να μετρηθεί στο τέλος της θεραπείας και 6 μήνες μετά το τέλος σε ασθενείς που είχαν μη ανιχνεύσιμο φορτίο στο τέλος της θεραπείας. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί όταν το HCV RNA είναι > 100 IU/ml ή όταν είναι ανιχνεύσιμο της 24η εβδομάδα. Ασθενείς με ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4η εβδομάδα θα ωφεληθούν από θεραπεία διάρκειας 48 εβδομάδων και είναι προτιμότερο να ολοκληρώσουν 48 εβδομάδων θεραπεία εφόσον είναι ανεκτή. Ασθενείς με κίρρωση πρέπει να λάβουν θεραπεία παρόμοια με τους ασθενείς που δεν είχαν ανταπόκριση στη σχετική θεραπεία.

### Σχήμα 3: Αλγόριθμος θεραπείας με τελαπρεβίρη (TVR) σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπου 1

Χορηγείται παράλληλα με την ΤΘ με pegIFN/RBV για τις πρώτες 12 εβδομάδες. Μετά συνεχίζεται η ΤΘ χωρίς τον αναστολέα πρωτεάσης έως και την 24η ή 48η εβδομάδα αναλόγως την ιϊκή ανταπόκριση (response guided therapy). Το ιϊκό φορτίο πρέπει να ελέγχεται επιπλέον και στο τέλος της θεραπείας καθώς και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας στους ασθενείς που είχαν ανταποκριθεί στο τέλος της θεραπείας. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί όταν το HCV RNA είναι > 1000 IU/ml την 4η ή την 12η εβδομάδα ή είναι ανιχνεύσιμο την 24η εβδομάδα.

### Βιβλιογραφία

1. Ryder SD, Irving WL, Jonew DA, Underwood JC. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. Gut 2004, 2: 451-455
2. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Hepatology 2002, 36: 35-46
3. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. Hepatol Int. 2012, 2: 684-694
4. Alter MJ, Kruzson-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, GAO F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J Med 1999, 341: 556-562
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989, 244: 359-62
6. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoefeld PS. A sustained viral response with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2010: 280-288
7. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998,

- 339: 1485-1492
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, 347: 975-982
  9. Seeff LB. Sustained virological response: is this equivalent to cure of chronic hepatitis C? *Hepatology* 2013, 2: 438-444
  10. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virological response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9: 509-516
  11. Kobayashi S, Takeda Y, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Habu D, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2007, 27: 186-191
  12. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010, 30: 342-355
  13. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas D, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2001 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011, 54: 1433-44
  14. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Siffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001, 358: 958-965
  15. Hadziyannis SJ, Setteh, JR, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon -alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004, 40: 346-355
  16. Nouredin M, Ghany MG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon and ribavirin: implications for clinical efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2010, 39: 649-58
  17. Jaconson IL, Brown RS JR, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J et al. Peginterferon alpha-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007, 46: 971-981
  18. Nguyen MH, Trinh HN, Garcia R, Nguyen G, Lam KD, Keeffe EB. Higher rate of sustained virologic response in chronic hepatitis C genotype 6 treated with 48 weeks versus 24 weeks of peginterferon plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008, 103: 1131-1135
  19. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004, 350: 438-450
  20. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004, 350: 2265-2271
  21. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson I, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009, 360: 1827-1838
  22. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009, 49: 1335-1374
  23. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36: 1273-1279
  24. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younoshi Z, Dieterich DT et al. Epoetin alpha improves quality of life in anemic HCV infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004, 40: 1450-1458
  25. Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost - effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology* 2006, 44: 1598-606
  26. Bennett CL, Silver CL, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama* 2008, 299: 914-924
  27. Bode JG, Brenndorfer ED, Karthe J, Haussinger D. Interplay between host cell and hepatitis C virus in regulating viral replication. *BioChem* 2009, 390: 1013-1032
  28. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005, 42: 962-973
  29. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nature reviews. Microbiology* 2007, 5: 453-63
  30. Jazwimnski AB, Muir AJ. Emerging therapies in hepatitis C: dawn of the era of the direct-acting antivirals. *Gastroenterol Clin North Am* 2011, 40: 481-94
  31. Pockros PJ. New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2010, 3: 191-202
  32. Poordad F, McConej JR, Bacon BR, Bruno D, Manns MP,

- Sulkowski et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011, 364: 1195-206
33. Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Dominque FS, Karey U et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2009, 50: 1709-18
34. Sarrazin C, Kiefer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007, 132: 1767-77
35. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Poynd D et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alpha-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomized, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010, 376: 705-16
36. Petry AS, Fraser IP, van Dyck K, Nachbar RB, De Lepeere, Robberechts M et al. Safety and antiviral activity of MK-5172, a next generation HCV NS3/4A protease inhibitor with broad HCV genotypic activity spectrum and potent activity against known resistance mutants, in genotype 1 and 3 HCV-infected patients. *Hepatology* 2011, 54(1): 1364A
37. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011, 364: 2417-28
38. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender – Reddy K, Harrison Sa et al. Anemia during treatment with peginterferon alpha-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the SPRINT-2 trial. *Hepatology* 2013, 57: 974-84
39. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012, 55: 1620-8
40. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011, 364: 1207-17
41. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Muller T, Schlecker C et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011, 54: 415-21
42. Fattovich G, Covolo L, Bibert S, Askarieh G, Lagging M, Clement S et al. IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 33: 1162-72
43. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Gibbert JD. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost – Effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2012, 156: 279-90
44. EASL – European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011, 55: 245-64
45. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008, 49: 634-51
46. Berg T, Sarrazin C, Hermann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zchoval R et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003, 37: 600-609
47. Camma C, Cabibbo G, Bronte F, Enea M, Licata A, Attanasio M et al. Retreatment with pegylated interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon plus ribavirin: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009, 51: 675-681
48. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Ter R, Flamm S et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alpha/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009, 136: 1618-28
49. Torriani FJ, Rodrigues-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004, 351: 438-450
50. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009, 49: 561-573
51. Lee LY, Tong CY, Wong T, Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *Int J Clin Pract* 2012, 66: 342-55
52. FDA Announcement FDA Approves New Treatment for Hepatitis C Virus. US Food and Administration available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376449.htm>. Accessed December 7, 2013

## The Impact of COVID-19 Pandemic on Primary Education Teachers in Greece

Aikaterini Tsapardoni<sup>1</sup>, Rafail Giannas<sup>2</sup>, Nikolaos Raptis<sup>3</sup>, Panagiotis Stamatis<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Primary Education Teacher, 3rd Primary School of Ermoupoli

<sup>2</sup> Internal Medicine Department, Syros General Hospital

<sup>3</sup> Associate Professor, University of Aegean, Rhodes

<sup>4</sup> Professor, University of Aegean, Rhodes



Aikaterini Tsapardoni

Corresponding author.

**Aikaterini Tsapardoni**

**email: rafaildoct@yahoo.gr**

### ABSTRACT

During the recent covid-19 pandemic all aspects of social life were affected. One of the most affected parts of society was the educational community. Specifically, students of all levels were instructed to observe the education curriculum through distance learning for the duration of the lockdown periods. In this research we present the results of a study on the health problems that Primary level teachers reported during the implementation of distance learning throughout the course of the covid -19 pandemic lockdowns.

**KEYWORDS** primary education, pandemic, covid-19, distance education

## Οι επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στους διδασκόντες της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης στην Ελλάδα

Αικατερίνη Τσαπαρδώνη<sup>1</sup>, Ραφαήλ Γιαννάς<sup>2</sup>, Νικόλαος Ράπτης<sup>3</sup>, Παναγιώτης Σταμάτης<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Δασκάλα Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης, 3ο Δημοτικό Σχολείο Ερμούπολης

<sup>2</sup> Επιμελητής Α Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου

<sup>3</sup> Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Ρόδος

<sup>4</sup> Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Ρόδος

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά την διάρκεια της πρόσφατης πανδημίας covid-19 επηρεάστηκαν όλοι οι τομείς της κοινωνίας. Ένας από τους πλέον επηρεασμένους κοινωνικούς τομείς ήταν η εκπαιδευτική κοινότητα. Συγκεκριμένα, οι μαθητές όλων των εκπαιδευτικών βαθμίδων παρακολούθησαν το εκπαιδευτικό πρόγραμμα μέσω της εξ αποστάσεως διδασκαλίας για το διάστημα της υποχρεωτικής καραντίνας. Σε αυτή την ερευνητική εργασία παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα μιας μελέτης των προβλημάτων υγείας που ανέφεραν οι διδάσκοντες της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης κατά την διάρκεια της εφαρμογής της εξ αποστάσεως διδασκαλίας όσο διαρκούσε η καραντίνα λόγω της πανδημίας covid-19.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** πρωτοβάθμια εκπαίδευση, πανδημία, covid-19, εξ αποστάσεως εκπαίδευση

## Objective

The object of this research is the investigation of the health problems that teachers of primary education in Greece experienced during the implementation by the Greek Ministry of Education of distance learning for the duration of the covid-19 pandemic. We explore and present the statistical correlation, negative, positive, or nonexistent between two variables, the age and job experience of teachers.

## Materials and Methods

For the implementation of this research, we constructed a questionnaire. It has 21 questions in total and consists of two parts: the first part is concerned with demographical data of the participating teachers, and the second part addresses the physical, and psychological problems that they experienced during the implementation of distance learning at the lockdown periods of the covid-19 pandemic. Our questionnaire was delivered to the participating primary education teachers through the electronic platform of Google, namely Google Forms, and was answered by the participants electronically. In total, 161 teachers responded. It was sent to schools from all parts of Greece of the primary education community of the Greek Public education system. The research hypothesis that was tested is: Does there exist a correlation between age or job experience of primary education teachers and the presence of physical and psychological health problems in connection with distance education during the lockdown periods of the covid-19 pandemic. For this purpose, we used the Pearson parametric coefficient of linear correlation, symbolized by  $r$ , which is a measure of the correlation of two quantitative variables<sup>1</sup>. For the implementation of this method to be valid, the collection of observations must be random for both variables, and the distribution of values must be normal at least approximately. The Pearson parametric correlation coefficient is given by the formula:

$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{[n \sum x^2 - (\sum x)^2][n \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

where  $x$  and  $y$  are the two variables and  $\Sigma$  the symbol of algebraic summation<sup>2</sup>. For the calculation of Pearson correlation coefficient, we used the program of data statistical analysis SPSS.

## Results

### 1. Demographic elements

The demographic data of the participating teachers that were included in the questionnaire were: gender, age, job status (permanent or temporary), and job experience (number of years in primary education). These are summarized as follows (total number of participants  $N=161$ ):

Gender	N	%	Job status	N	%
male	40	24,8	permanent	137	85,1
female	121	75,2	temporary	24	14,9

Age	N	%	m (Mean)	SD (Standard Deviation)	SE (Standard Error)
22-30 years	18	11,2	44,5	9,484	0,747
31-40 years	31	19,3			
41- years	112	69,5			
Job Experience	N	%	m (Mean)	SD (Standard Deviation)	SE (Standard Error)
Up to 5 years	26	16,1	26,2	2,440	0,192
6-15 years	33	20,5			
>15 years	102	63,4			

Table 1: demographic data

### 2. Statistical results

By using the methods of inductive statistics, the existence of correlations between the variables of age and job experience of primary education teachers and the experience of psychological or physical health problems during the implementation of distance education for the duration of the lockdown period of the covid-19 pandemic was tested.

No statistically significant correlation was found between the variable of age of primary education teachers and mental or physical problems. However, by using as a variable the job experience of primary education teachers we found a statistically important correlation either at the level of  $p=0.05$  or  $p=0.01$  for several medical problems that they experienced during the implementation of distance education. These results are summarized as follows:

1 <sup>st</sup> variable	2 <sup>nd</sup> variable	correlation	Pearson Coefficient	Level of statistical significance
Job experience	anxiety	positive	0.238	0.01
	physical fatigue	positive	0.252	0.01
	mental fatigue	positive	0.166	0.05
	satisfaction	null		
	transcendence of endurance limits	positive	0.179	0.05
	depression	null		
	touchiness	null		
	confusion	positive	0.232	0.01
	disillusionment	positive	0.265	0.01
	migraine	positive	0.197	0.05
	> arterial pressure	positive	0.270	0.01
	Alcohol abuse	null		
	> smoking	null		
	Sleep disorders	positive	0.178	0.05
	unhappiness	positive	0.230	0.01
	Feel of urgency	positive	0.340	0.01
	Feel of destitution	positive	0.237	0.01

Table 2: job experience versus health problems correlation results

From these results we see that there is a positive correlation between job experience of primary education teachers and

the presence of several physical and psychological medical problems that they experienced during the implementation of distance education for the duration of the lockdown due to the covid-19 pandemic. More specifically, a higher level of job experience of teachers was found to have a positive correlation with the presence of anxiety, physical and mental fatigue, transcendence of limits of physical and psychological endurance, feelings of confusion, disillusionment, migraines, elevated arterial pressure, sleep disorders, feelings of unhappiness and destitution.

### Discussion

Throughout history several worldwide pandemics have affected humanity, some of them so severe that they changed the course of historical events, had an impact on world climate, and influenced society habits. Most notable among them are the bubonic plague of 1346-1353 (Black Death) that originated in Asia and eliminated up to 60% of European population<sup>3</sup>, the influenza A/H1N1 pandemic of 1918-1920 (Spanish Flu) which eliminated up to 5,4% of world population and is partly responsible for the termination of WWI<sup>4,5</sup>, the HIV/AIDS pandemic of 1981 to the present which affected human sexual practices<sup>6</sup>, and the recent COVID-19 pandemic. Concerning the Covid-19 pandemic, the focus has been on prevention, cure, and a study of the medical complications of the disease such as pulmonary infarcts, other thrombotic events, Guillain-Barre syndrome, acute respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulation, pneumonia, septic shock. However, it also affected society in other ways because of the forced quarantine measures (lockdowns).

Several studies have been published in Greece<sup>7</sup> and in other countries<sup>8</sup> concerning health problems that variable subgroups<sup>9,10,11</sup> of population experienced during the covid-19 pandemic. Our study shows that several physical and psychological problems affected primary education teachers who were asked to practice distance education for the duration of the lockdown during the covid-19 pandemic. The result from our research that is of interest is that a statistically significant correlation exists between job experience of primary education teachers and several health problems that were investigated, as outlined above. The strongest correlation was found for mental fatigue, transcendence of endurance limits, migraines, and sleep disorders (level of statistical significance  $p=0.05$ ).

These results are of interest for future programs of distance education or work, in situations similar to the recent covid-19 pandemic.

### Bibliography

1. Τριχόπουλος Δ, Τζώνου Α, Κατσουγιάννη Κ. Βιοστατιστική, Παρισιάνος 2001.
2. Δαμιανού Χ, Κούτρας Μ. Εισαγωγή στην Στατιστική, Συμμετρία, 2003.
3. Byrne JP. "Constantinople/Istanbul". Encyclopedia of the Black Death. Santa Barbara, California.: ABC-CLIO 2012, p.87 ISBN 978-1-59884-254-8. OCLC 769344478.
4. Morens DM, Fauci AS. "The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century". The Journal of Infectious Diseases 2007, 195 (7): 1018–28. doi:10.1086/511989. PMID 17330793.
5. Johnson NP, Mueller J. 2002. "Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic". Bulletin of the History of Medicine. 76 (1): 105–15.
6. Wang, Haidong; et al. 2016. "Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015". The Lancet. HIV. 3 (8): e361–e387. doi:10.1016/s2352-
7. Kartsoni E, Patelarou A. The psychological adaptation of the academic community to the abrupt implementation of distance learning during the covid-19 pandemic. Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(6):754–760
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020 COVID-19 Emergency Committee highlights need for response efforts over long term. WHO, Geneva, 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/01-08-2020-covid-19-emergency-committee-highlights-need-for-response-efforts-over-long-term> (assessed 26.1.2021)
9. Rapanta C, Botturi L, Goodyear P, Guardia L, Koole M. Online University teaching during and after the COVID-19 crisis: Refocusing teacher presence and learning activity. Post digit Sci Educ 2020:1–23
10. Rajab MH, Gazal AM, Alkattan K. Challenges to online medical education during the COVID-19 pandemic. Cureus 2020, 12: e8966
11. Kerres M. Against all odds: Education in Germany coping with COVID-19. Post digit Sci Educ 2020:1–5

# Diet & Nutrition

## Υψηλής έντασης διαλλειματική άσκηση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Οι καρδιαγγειακές ασθένειες αποτελούν την πρωταρχική αιτία θανάτου παγκοσμίως και η επιτυχής αντιμετώπισή τους συνεχίζει να αποτελεί μια πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα. Η θεραπεία στα πλαίσια της καρδιακής αποκατάστασης απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση, με στόχο την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, την ψυχολογική και διατροφική υποστήριξη, την εξιδανίκευση της φαρμακευτικής αγωγής και την υιοθέτηση ενός δραστήριου τρόπου ζωής<sup>1</sup>.

Η άσκηση αποτελεί ίσως το σημαντικότερο πυλώνα της αποκατάστασης καρδιοπαθών, δεδομένου ότι επηρεάζει έμμεσα τους υπόλοιπους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και προκαλεί σημαντικές προσαρμογές στο καρδιαγγειακό σύστημα, που βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και την απώτερη έκβαση των ασθενών (νέα συμβάντα, επανεισαγωγές, θνητότητα)<sup>2,3</sup>.

Παραδοσιακά, στα προγράμματα άσκησης καρδιοπαθών ακολουθούνταν ένα συντηρητικό πρωτόκολλο, όπου οι ασθενείς συμμετείχαν σε μέτριας έντασης άσκηση, σταθερού ρυθμού (moderate intensity continuous training, MICT). Ωστόσο, υπάρχουν νέα επιστημονικά στοιχεία, που υποστηρίζουν πως η υψηλής έντασης διαλλειματική άσκηση (high intensity interval training, HIIT) έχει παρόμοια ή καλύτερα αποτελέσματα από την άσκηση MICT τόσο σε επίπεδο γενικών προσαρμογών όσο και στη βελτίωση της κορυφαίας πρόσληψης οξυγόνου (VO2peak), η οποία αποτελεί έναν από τους βασικότερους δείκτες πρόβλεψης της νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς<sup>4-9</sup>.

Στο παρόν άρθρο θα γίνει σύντομη αναφορά στις φυσιολογικές προσαρμογές που προκαλεί η άσκηση υψηλής έντασης και ιδιαίτερα στη VO2peak, καθώς και σε θέματα ασφάλειας και συνταγογράφησης.

### Ιστορική αναδρομή

Η HIIT συμπεριλαμβάνει επαναλαμβανόμενες περιόδους άσκησης υψηλής έντασης, που εναλλάσσονται από περιόδους μικρότερης έντασης ή ξεκούρασης. Ήδη, από

το 1996, υπήρξαν οι πρώτες αναφορές για την ασφαλή εφαρμογή πρωτοκόλλων υψηλής έντασης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, με τους Meyer και συν.<sup>4</sup> να προτείνουν αρχικά τρία πρωτόκολλα υψηλής έντασης 10, 15 και 30 sec, με ενδιάμεσο διάλειμμα 60 sec.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη, που απέδειξε την αποτελεσματικότητα της διαλλειματικής άσκησης, διεξήχθη από τον Wisloff και συν.<sup>5</sup> Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (KE: 29%) χωρίστηκαν σε 3 ομάδες (διαλλειματικής άσκησης στο 95% της ΜΚΣ, συνεχόμενης άσκησης στο 70% της ΜΚΣ και ομάδα ελέγχου) και ασκήθηκαν για 12 εβδομάδες. Η ομάδα της HIIT σημείωσε τη μεγαλύτερη βελτίωση σχετικά με την αποτροπή αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (μείωση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου κατά 18 και 25%), την αεροβική ικανότητα (βελτίωση κατά 46% έναντι 14%), την ενδοθλιακή λειτουργία και την ποιότητα ζωής.

Σε άλλη τυχαιοποιημένη έρευνα<sup>6</sup>, 26 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα άσκησης 8 εβδομάδων και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, διαλλειματική (12x30 sec υψηλής έντασης) έναντι συνεχόμενης άσκησης (45 min μέτριας έντασης). Στην ομάδα υψηλής έντασης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο χρόνο άσκησης, στην κατανάλωση οξυγόνου και στο αναπνευστικό κατώφλι, υποδεικνύοντας καλύτερες φυσιολογικές προσαρμογές έναντι της ομάδας μέτριας έντασης. Πρόσφατα, σε μία μεγάλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη (n=382), εξετάστηκε η επίδραση ενός προγράμματος HIIT (10x1 min σε ένταση >85% μέγιστης ικανότητας παραγωγής έργου), συγκρινόμενο με πρόγραμμα MICT (20-40 min στο 60-80%), συνολικής διάρκειας 8 εβδομάδων<sup>7</sup>. Μετά από στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο και το ερευνητικό κέντρο παρακολούθησης, οι ασθενείς της ομάδας HIIT παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση της VO2peak, συγκρινόμενοι με αυτούς της ομάδας μέτριας έντασης.

Υπάρχουν, ωστόσο, και ορισμένες εργασίες στις οποί-

ες δεν παρατηρήθηκε σημαντική υπεροχή της διαλειματικής έναντι της συνεχόμενης μεθόδου, γεγονός που πιθανότητα οφείλεται στην αδυναμία εφαρμογής των πρωτοκόλλων υψηλής έντασης, όπως μάλιστα αναφέρουν και οι ίδιοι οι συγγραφείς (χαμηλή συμμόρφωση ασθενών, μικρή διαφορά της έντασης μεταξύ των δυο πρωτοκόλλων)<sup>10,11</sup>. Συνοπτικά, η βιβλιογραφία φαίνεται να υποστηρίζει την εφαρμογή της HIIT στα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης, εξαιτίας των ειδικών προσαρμογών που προκαλεί και στις οποίες θα γίνει σύντομη αναφορά.

### Φυσιολογικοί μηχανισμοί και προσαρμογές της διαλειμματικής άσκησης

Είναι γνωστό, ότι η μειωμένη κυψελιδική ανταλλαγή αερίων μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη μειωμένη ανοχή των ασθενών στην άσκηση, που ίσως οφείλεται στην περιορισμένη πνευμονική αγγειοδιαστολή, δυσαναλογία αερισμού/αιμάτωσης, περιορισμένη διάχυση, μη φυσιολογικό υπολειπόμενο όγκο αέρα ή μη φυσιολογική ρύθμιση της αναπνοής<sup>12</sup>.

Επιπρόσθετα, η κόπωση των αναπνευστικών μυών έχει αναφερθεί πως επηρεάζει τη μεταφορά O<sub>2</sub>, προκαλώντας περιφερειακή αγγειοσυστολή και μειωμένη αιματική ροή στους σκελετικούς μύες, αυξάνοντας την κόπωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια κατά την άσκηση<sup>13</sup>. Υπάρχουν δεδομένα, που υποστηρίζουν ότι η HIIT βελτιώνει τον κεντρικό έλεγχο της αναπνοής και τα μοτίβα αερισμού σε καρδιοπαθείς τόσο στην ηρεμία όσο και στην άσκηση<sup>14</sup>.

Σε υγιή άτομα, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές αυξήσεις στην αναπνευστική λειτουργία των μυών με HIIT και MICT (43% έναντι 25%), σε διάστημα 4 εβδομάδων<sup>15</sup>, ενώ σε καρδιοπαθείς, μετά από 8 εβδομάδες άσκησης μέτριας έντασης, παρατηρήθηκε βελτίωση της ικανότητας διάχυσης στους πνεύμονες και της αγωγιμότητας στα τριχοειδή αγγεία των κυψελίδων με συνακόλουθη αύξηση της VO<sub>2</sub>peak<sup>16</sup>.

Ένα επίσης βασικό ερώτημα αφορά στις ασκησιογενείς μεταβολές στη δομή και λειτουργία της αριστερής κοιλίας, με σκοπό την αύξηση της καρδιακής παροχής και της ικανότητας μεταφοράς O<sub>2</sub>. Παραδοσιακά, και για αρκετά χρόνια, επικρατούσε η αντίληψη, ότι η άσκηση στους στεφανιαίους ασθενείς δεν δύναται να επιφέρει κεντρικού τύπου προσαρμογές στο μυοκάρδιο και η βελτίωση της VO<sub>2</sub>peak αποδίδονταν σε περιφερικές προσαρμογές, όπως η βελτίωση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου, η αύξηση του αριθμού και του όγκου των μιτοχονδρίων, καθώς και το πυκνότερο τριχοειδικό δίκτυο<sup>17</sup>.

Ωστόσο, νεότερες έρευνες έχουν δείξει ότι είναι δυνατή η βελτίωση της λειτουργικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας μετά από εφαρμογή προγραμμάτων υψηλής έντασης ή μετά από μακροχρόνια άσκηση ορισμένων ετών<sup>5,6,8,9,18</sup>.

Σημαντική θεωρείται, επίσης, και η επίδραση της HIIT στην αγγειακή λειτουργία, βελτιώνοντας την ελαστικότητα και τη λειτουργική ικανότητα τόσο των κεντρικών όσο και των περιφερικών αγγείων. Σε σχετική μετα-ανάλυση επτά μελετών (n=186 ασθενείς) βρέθηκε υπεροχή της HIIT έναντι της MICT, όσον αφορά στη βελτίωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (βελτίωση κατά 4.31 και 2.15%, αντίστοιχα)<sup>19</sup>.

Είναι, τέλος, γνωστό, ότι κατά την άσκηση υψηλής έντασης παρατηρείται μεγαλύτερη συσσώρευση μεταβολιτών και ελεύθερων ριζών στους σκελετικούς μύες και το γεγονός αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση συγκεκριμένων μιτοχονδριακών ενζύμων, που ενισχύουν την έκφραση του γονιδίου PCG-1a, στοχεύοντας στον πολλαπλασιασμό των μιτοχονδρίων<sup>20</sup>. Έρευνες σε καρδιοπαθείς ανέφεραν πως η HIIT, συγκριτικά με την MICT, επιφέρει μεγαλύτερη αύξηση στην έκφραση γονιδίου PCG-1a, με συνεπαγόμενη αύξηση στο μέγιστο ρυθμό επαναπρόσληψης ασβεστίου σε σαρκοπλασματικό δίκτυο<sup>5</sup>, βελτιώνοντας έτσι την ανοχή στην κόπωση<sup>21</sup> και κατά συνέπεια την αερόβια απόδοση των ασθενών.

### Συνταγογράφηση άσκησης και ασφάλεια

Βασικός στόχος της διαλειμματικής άσκησης είναι να μπορέσει ο ασθενής να ασκηθεί σε υψηλή ένταση, η οποία συνήθως κυμαίνεται στο 85-95% της VO<sub>2</sub>peak ή της μέγιστης παραγωγής ισχύος στο εργοποδήλατο. Η ένταση και η διάρκεια των διαστημάτων άσκησης καθώς και το είδος του διαλείμματος (ενεργητικό ή παθητικό) είναι οι βασικοί παράμετροι που διαφοροποιούν την HIIT από την MICT<sup>22</sup>.

Έχουν επικρατήσει τρία διαφορετικά πρωτόκολλα HIIT: μικρής (10 sec ως 1 min στο 100 με 120% της VO<sub>2</sub>peak), μεσαίας (1 ως 3 min στο 95 με 100% της VO<sub>2</sub>peak) και μεγάλης διάρκειας (3 ως 15 min στο 85 με 90% της VO<sub>2</sub>peak, με τη σχέση έργου/ανάπαυσης να διαφοροποιείται ανάλογα με την ένταση<sup>22-24</sup>. Επί παραδείγματι, ένα συχνό πρωτόκολλο HIIT μακρών διαστημάτων αποτελείται από 4 διαστήματα υψηλής έντασης διάρκειας 4 λεπτών, εναλλασσόμενα με 3 διαστήματα χαμηλής έντασης διάρκειας 3 λεπτών<sup>5,22</sup>, ενώ σε ηλικιωμένους καρδιοπαθείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης προτείνονται συντομότερα πρωτόκολλα (π.χ. 10 x 1 min με ενδιάμεσο διάλειμμα 2 min)<sup>22,25</sup>.

Όλα τα πρωτόκολλα είναι ασφαλή και συνεισφέρουν σε σημαντικές βελτιώσεις της VO<sub>2</sub>peak και της ποιότητας ζωής<sup>27</sup>. Στη μεγαλύτερη συγκριτική μελέτη (4.846 ασθενείς, με 175.820 ώρες συμμετοχής), οι ερευνητές ανέφεραν 1 θανατηφόρο καρδιακό περιστατικό στη διάρκεια MICT και 2 μη θανατηφόρα περιστατικά στη διάρκεια της HIIT<sup>28</sup>.

Με βάση την αρχή της προοδευτικότητας συστήνεται αρχικά η εφαρμογή σύντομων διαστημάτων άσκησης και όσο βελτιώνεται ο ασθενής να εφαρμόζονται διαστήματα μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας<sup>22,27</sup>. Θεωρείται αυτονόητο, ότι πριν από τη συμμετοχή σε προγράμματα υψηλής έντασης ακολουθείται ο προασκησιακός έλεγχος ρουτίνας και η διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου, προκειμένου να υπάρξει ασφάλεια, ενώ προτείνεται να έχει προϋπάρξει η συμμετοχή σε πρόγραμμα άσκησης μέτριας έντασης για τουλάχιστον 8 εβδομάδες<sup>26</sup>.

## Σύνοψη

Με βάση νεότερα επιστημονικά δεδομένα η διαλειμματική άσκηση υψηλής έντασης (HIIT) είναι ασφαλής και παρουσιάζει συχνότερα καλύτερες φυσιολογικές προσαρμογές και σε μικρότερο χρονικό διάστημα, συγκρινόμενη με τη μέτριας έντασης άσκηση σε στεφανιαίους ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στους τελευταίους μάλιστα υπάρχουν δεδομένα, ότι η HIIT συνεισφέρει στην αποτροπή παθολογικής αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου και στη βελτίωση της λειτουργικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας. Πρόσφατα έχουν δημοσιευτεί και αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες, που στοχεύουν στην καλύτερη εφαρμογή και ενσωμάτωση της άσκησης υψηλής έντασης στα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης<sup>22</sup> και αυτό που απομένει είναι η ευρεία εφαρμογή της στο πεδίο της καθημερινής πρακτικής.

Intensity	VO <sub>2</sub> max (%)	HRmax (%)	HRR (%)	RPE scale	Training zone
Low intensity, light exercise	<40	<55	<40	10–11	Aerobic
Moderate intensity exercise	40–69	55–74	40–69	12–13	Aerobic
High intensity	70–85	75–90	70–85	14–16	Aerobic + lactate
Very high intense exercise	>85	>90	>85	17–19	Aerobic + lactate + anaerobic

**Πίνακας 1. Μέθοδοι καθορισμού και ζώνες έντασης για τη συνταγογράφηση της άσκησης<sup>26</sup>.**

## Βιβλιογραφία

- Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007 May 22;115(20):2675–82.
- Verdicchio C, Freene N, Hollings M, et al. A Clinical Guide for Assessment and Prescription of Exercise and Physical Activity in Cardiac Rehabilitation. A CSANZ Position Statement. *Heart Lung Circ*. 2023 Sep;32(9):1035–48.
- Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: A Policy Statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jun;21(6):664–81.
- Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure—application to exercise training. *Eur Heart J*. 1996 Jul 1;17(7):1040–7.
- Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients: A Randomized Study. *Circulation*. 2007 Jun 19;115(24):3086–94.
- Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, et al. Cardiac Rehabilitation in Chronic Heart Failure: Effect of an 8-Week, High-Intensity Interval Training Versus Continuous Training. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Aug;93(8):1359–64.
- McGregor G, Powell R, Begg B, et al. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a multi-centre randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Jul 12;30(9):745–55.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, et al. Antiremodeling Effect of Long-Term Exercise Training in Patients With Stable Chronic Heart Failure: Results of the Exercise in

- Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation*. 2003 Aug 5;108(5):554–9.
9. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. 10-Year Exercise Training in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct;60(16):1521–8.
  10. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEXCAD study. *Int J Cardiol*. 2015 Jan;179:203–10.
  11. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017 Feb 28;135(9):839–49.
  12. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May;73(17):2209–25.
  13. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016 Jun;4(6):490–8.
  14. Tasoulis A, Papazachou O, Dimopoulos S, et al. Effects of interval exercise training on respiratory drive in patients with chronic heart failure. *Respir Med*. 2010 Oct;104(10):1557–65.
  15. Dunham C, Harms CA. Effects of high-intensity interval training on pulmonary function. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Aug;112(8):3061–8.
  16. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, et al. Improvement of alveolarcapillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 2004 Nov;97(5):1866–73.
  17. Adachi H, Koike A, Obayashi T, et al. Does appropriate endurance exercise training improve cardiac function in patients with prior myocardial infarction? *Eur Heart J*. 1996 Oct 2;17(10):1511–21.
  18. Yang C, Zhang L, Cheng Y, et al. High intensity interval training vs. moderate intensity continuous training on aerobic capacity and functional capacity in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Feb 21;11:1302109.
  19. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, et al. The Impact of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Vascular Function: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2015 May;45(5):679–92.
  20. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol*. 2017 May;595(9):2915–30.
  21. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014 Aug;48(16):1227–34.
  22. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Feb 19;29(1):230–45.
  23. Kim C, Choi HE, Lim MH. Effect of High Interval Training in Acute Myocardial Infarction Patients with Drug-Eluting Stent. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Oct;94(10S):879–86.
  24. Van De Heyning CM, De Maeyer C, Pattyn N, et al. Impact of aerobic interval training and continuous training on left ventricular geometry and function: a SAINTEX-CAD sub-study. *Int J Cardiol*. 2018 Apr;257:193–8.
  25. Taylor JL, Holland DJ, Spathis JG, et al. Guidelines for the delivery and monitoring of high intensity interval training in clinical populations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019 Mar;62(2):140–6.
  26. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17–96.
  27. Hannan AL, Hing W, Simas V, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med*. 2018;9:1–17.
  28. Rognmo Ø, Moholdt T, Bakken H, et al. Cardiovascular Risk of High Versus Moderate-Intensity Aerobic Exercise in Coronary Heart Disease Patients. *Circulation*. 2012 Sep 18;126(12):1436–40.

# Hospital Review

## AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2024 ΕΤΗΣΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

### Συνοπτικά οι φάσης 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) με ταυτόχρονη δημοσίευση.

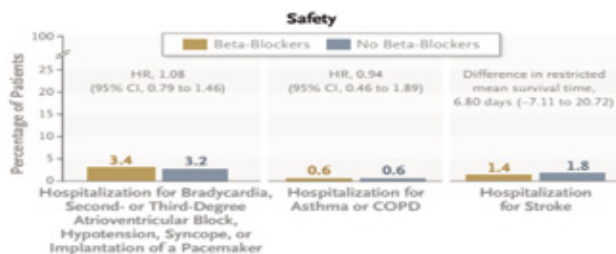
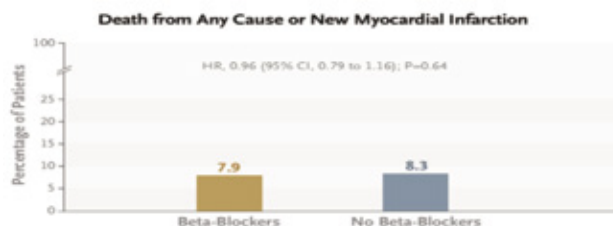
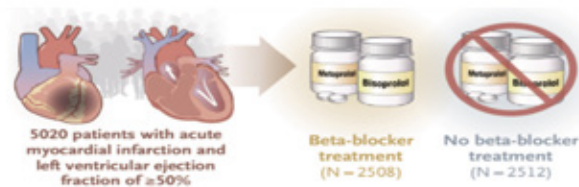
Guidelines focus on RCTs as "the best level of evidence" but do the RCTs represent real world practice?



### ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

#### REDUCE AMI (Randomized Evaluation of Decreased Usage of Beta-Blockers after Acute Myocardial Infarction) trial.

Η χορήγηση β αποκλειστών, σε 5.000 ασθενείς (διάμεση ηλικία 64, 22.5% γυναίκες), με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (EM) STEMI), που υποβλήθηκαν έγκαιρα (1-7 ημέρες, μέση 2) σε Στεφ/επαναγγείωση (PCI 95.5%, CABG 4%) και διατηρημένο ΚΕ >50%, δεν έδειξε διαφορά ούτε στο πρωτογενές (7.9% vs 8.3%) ούτε στο δευτερογενές καταληκτικό σημείο<sup>12</sup>. Η παρακολούθηση διήρκεσε 3,5 χρόνια και οι διάμεσες δόσεις για τη μετοπρολόλη ήταν 100 mg και 5 mg βισοπρολόλη. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν open label και όχι διπλή τυφλή.



#### FULL REVASC (FFR-Guidance for Complete Nonculprit Revascularization) trial.

Οι μελέτες COMPLETE, FIRE (σε >75 ετών) έχουν δείξει ότι η πλήρης επαναγγείωση δεν είναι κατώτερη της μη πλήρους. Οι μελέτες (BIOVASC, MULTISTAR), που ακολούθησαν, έδειξαν ότι η πλήρης επαναγγείωση μπορεί να γίνεται στον ίδιο χρόνο και όχι αργότερα σε προγραμματισμένο και έτσι πέρασε και στα guidelines.

Η μελέτη FULL REVASC έγινε μεταξύ ασθενών με STEMI (91%), που υποβλήθηκαν σε PCI στην ένοχη βλάβη και με καθοδηγούμενη φυσιολογία (FFR) PCI στη μη ένοχη.

Η στρατηγική της πλήρους επανααιμάτωσης δεν έδειξε όφελος<sup>34</sup>. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (θάνατος, EM, μη προγραμματισμένη επαναγγείωση) στα 4.8 χρόνια παρακολούθησης.

Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια (ΑΕΕ, σοβαρές αιμορραγίες, επά νανοσηλεία για ΚΑ).

Τα χαρακτηριστικά των 2.505 ασθενών που τυ χαιοποιήθηκαν ήταν μέση ηλικία 63 έτη, 74% άνδρες, 31.5% ΣΔ.

**ULTIMATE DAPT trial**

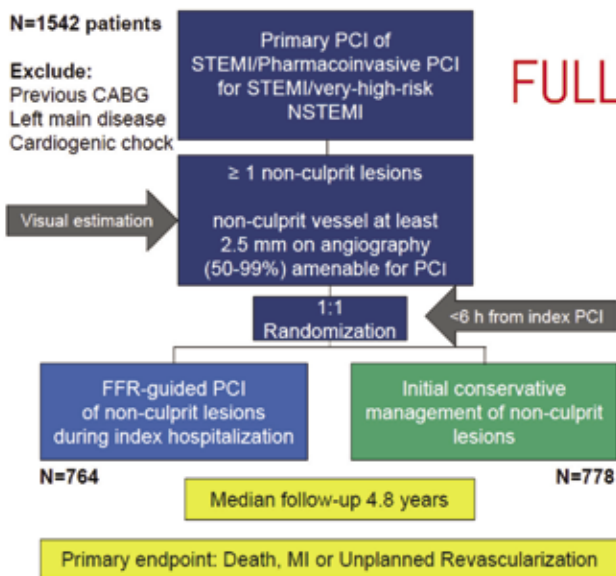
Η μελέτη αποτελεί συνέχεια της προηγούμενης. Σε ασθενείς με ΟΣΣ που έχουν υποβληθεί σε PCI με σύγχρονα DES και ελεύθεροι συμπτωμάτων για 1 μήνα υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η αγωγή με μόνο τικαγρελόρη, σε σύγκριση με το συνδυασμό τικαγρελόρη/ασπιρίνη (μετά 1 μήνα 12 μήνες), είχε ίδια ΚΑ συμβάματα (3.6%) αλλά λιγότερες κλινικές (BARC 2,3 ή 5) αιμορραγίες (2.1 vs 4.6%)<sup>78</sup>. Η μελέτη αποτελεί μια ισχυρή ενίσχυση της άποψης για μονοθεραπεία.

**TELE ACS (Remote Acute Assessment of Patients with High Cardiovascular Risk Post Acute Coronary Syndrome) trial**

Συνολικά, περίπου 7% των ασθενών με ΟΣΣ πεθαίνουν στις 30 ημέρες από την έξοδό τους από το νοσοκομείο και το ¼ επανεισάγεται, με τους μισούς από αυτούς για μη καρδιακές αιτίες.

Οι ασθενείς που πάνε σπίτι μετά από νοσηλεία για ΟΣΣ έχουν άγχος, φόβο και πολλές ερωτήσεις. Από τους ασθενείς που βγήκαν από το νοσοκομείο μετά από ΟΣΣ /PCI είχαν καλύτερα αποτελέσματα (μείωση επανανοσηλείων, αχρείαστες επισκέψεις στα ΤΕΠ) αυτοί που τέθηκαν υπό τηλεπαρακολούθηση σε χρονική περίοδο 6 μηνών.

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 337 ασθενείς, με μέση ηλικία 57 ετών, 86% άνδρες, ιστορικό επά ναγγείωσης 23% και οι συμμετέχοντες έπρεπε να διαθέτουν smartphones<sup>9</sup>.



**IVUS – ACS trial**

Οι περισσότερες αγγειοπλαστικές σε Ευρώπη και ΗΠΑ γίνονται μόνο με τη Στεφανιογραφία.

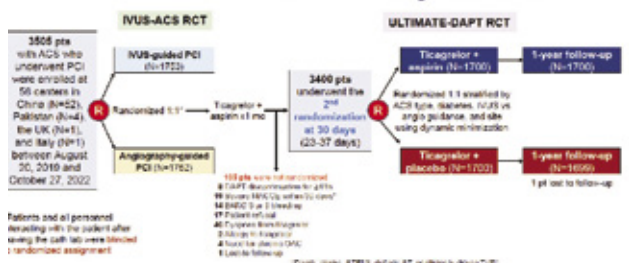
Μετα-ανάλυση έχει δείξει μείωση των καταληκτικών επιπλοκών με την PCI που καθοδηγείται από ενδοαγγειακή απεικόνιση, σε σύγκριση με μόνο στεφανιογραφία (Lancet 2024; 403: 824–37).

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μεγάλη τυ χαιοποιημένη σε ασθενείς με ΟΣΣ (41% ασταθής στηθάγχη, 31% NSTEMI, 28% STEMI), που συνέκρινε τον ενδοαγγειακό υπέρηχο (IVUS) με τη ΣΦ και έδειξε καλύτερο καταληκτικό σημείο (καρδιακός θάνατος, EM στο αγγείο στόχος, επαναγγείωση) στον 1 χρόνο παρακολούθησης<sup>5</sup>.



Telemedicine package that consists of A) 12-lead electrocardiogram (ECG) belt, B) an automated blood pressure monitor, and C) a pulse oximeter.

**2x2 Randomization and Study Flowchart**



**EMPACT MI (Study to Evaluate the Effect of Empagliflozin on Hospitalization for Heart Failure and Mortality in Acute Myocardial Infarction) trial**

Οι SGLT2 αναστολείς έχουν δείξει ότι μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείων για επιδεί-

νωση καρδιακής ανεπάρκειας (KA) μεταξύ ασθενών με μειωμένο <sup>10</sup> αλλά και με διατηρημένο ΚΕ <sup>11</sup>. Δεν έχουν δοκιμασθεί στο EM.

Το 30% των ασθενών με EM θα παρουσιάσει ΚΑ στον πρώτο χρόνο.

Η έγκαιρη (<14 ημέρες) χορήγηση εμπαγλιφλο ζίνης 10 mg σε ασθενείς με οξύ EM (74% STEMI), αυξημένου κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΕ<45%, συμφόρηση), δεν μείωσε τη θνητότητα και την πρώτη νοσηλεία για ΚΑ (8.2% vs 9.1%) <sup>12,13</sup> σε ασθενείς όπου το 90% υπεβλήθη σε επαναγγείωση.

Γενικά, η μελέτη παρακολούθησης 18 μήνες μετά έδειξε να αποτυγχάνει στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία (μείωση συνολικής για πρώτη νοσηλεία λόγω ΚΑ ή συνολική θνητότητα (8.2% vs 9.1%), αλλά να υπερτερεί στα δευτερογενή <sup>14,15</sup>.

### EMPACT-MI was conducted to evaluate efficacy and safety of empagliflozin in patients after acute MI

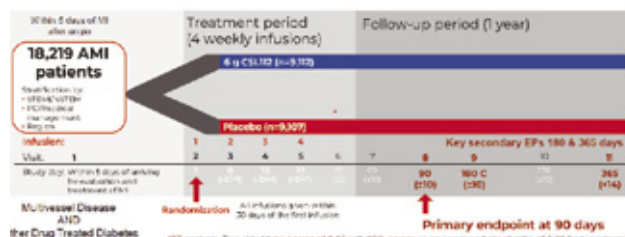


## ΛΙΠΙΔΙΑ

### AEGIS II (ApoA-I Event ReducinG in Ischemic Syndromes II) trial

Είναι γνωστό, ότι η αύξηση των επιπέδων της HDL-C δεν ωφελεί. Η λογική της μελέτης ήταν να εξεταστεί αν η βελτίωση της λειτουργικότητας της ωφελήσει.

Η ενδοφλέβια χορήγηση, 4 φορές εβδομαδιαία ως CSL112 apolipoprotein A-1 (apoA-1), σε ασθενείς με πρόσφατο Οξύ EM, ήταν ασφαλής, αλλά δεν βοήθησε <sup>16,17</sup>. Ανάλυση υποομάδας έδειξε ότι η ομάδα με LDL-C >100 mg ωφελήθηκε περισσότερο (hypothesis generating) <sup>18</sup>.



### VICTORION INITIATE trial

80% των ατόμων με γνωστή αθηρωματική νόσο (ASCVD) αδυνατεί να επιτύχει τους στόχους μείωσης της LDL-C.

Σε αυτήν την πραγματικού κόσμου μελέτη τυ χαιοποιήθηκαν 450 ασθενείς, > 18 ετών, με γνωστή ASCVD (30.9% γυναίκες, μέση ηλικία 67 ετών, LDL-C ≥70 mg/dL or non-HDL-C ≥100 mg/dL και Τριγλ <500 mg/dL), που λάμβαναν μέγιστη ανεκτή δόση στα τίνης. Μόνο το 1.1% έπαιρνε εζετιμίδη.

Το σκεπτικό της μελέτης ήταν αν η χορήγηση ινκλισιράν (δύο φορές το χρόνο υποδόρια ως πρῶ τη γραμμική θεραπείας μαζί με συνήθη αγωγή σε σύγκριση με μόνο τη συνήθη αγωγή θα βελτιώσει το φαινόμενο, δικαιώθηκε <sup>19</sup>. Παρά τα καλά αποτελέσματα, το κόστος δεν θα επιτρέψει στις ρυθμιστικές αρχές να υιοθετήσουν μία τέτοια στρατηγική.

### Bridge TIMI 73a, SHASTA 2, Balance trials

Εκτιμάται ότι 1 στους 5 ενήλικες, στο γενικό πληθυσμό, και περισσότεροι από 2 στους 5 >60 ετών έχει αυξημένα τριγλυκερίδια (> 50 mg/dL και σοβαρή >500 mg/dL) και η αντιμετώπισή τους παραμένει ακάλυπτη κλινική ανάγκη.

Δύο νέες ουσίες Olezarsen και plozasiran si-RNA, σε μηνιαίες υποδόριες δόσεις, έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε φάσεις 2α μελετών για τη μείωση των τριγλυκεριδίων-χυλομικρών (familial chylomicronemia syndrome) <sup>20,21,22</sup>.

## ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

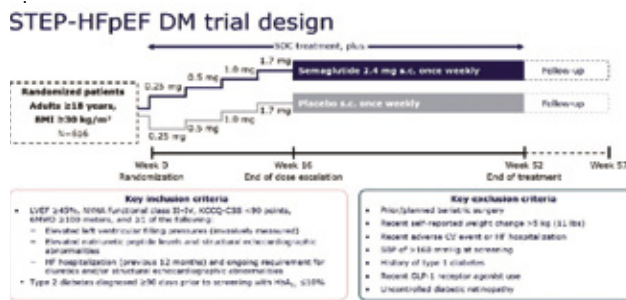
### STEP-HFrEF DM (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Diabetes Mellitus) trial

Στη μελέτη συμμετείχαν 616 ασθενείς με HFpEF (μέση ηλικία 69, 44% γυναίκες, BMI 36.9, από τους οποίους το 64% είχε BMI > 35, διάρκεια ΣΔ 8 έτη), υπό πλήρη φαρμακευτική αγωγή, συν 1/3 ανταγωνιστές αλδοστερόνης και αναστολείς SGLT2 (33%). Περίπου 15% διέκοψε πρόωρα το φάρμακο. Οι ασθενείς της ομάδας σεμαγλουτίδης έδειξαν καλύτερη ανοχή στην άσκηση (KCCQ-CSS, μεγαλύτερη μείωση του βάρους σώματος και καλύτερες επιδόσεις στην απόσταση 6 λεπτών περπάτημα <sup>23</sup>.

Στην STEP HFpEF trial δεν συμμετείχαν διαβητικοί ασθενείς <sup>24</sup>. Συγκεντρωτική (pooled) ανάλυση των STEP-HFrEF και STEP-HFrEF DM μελετών δημοσιεύτηκε στο Lancet <sup>25</sup>, που έδειξε σημαντική βελτίωση στα σχετικά με την ΚΑ συμπτώματα, λειτουργική άσκηση και μείωση βάρους σώματος στην ομάδα της σεμαγλουτίδης. Το αν ο συνδυασμός GLP-1 receptor agonists και SGLT2 inhibitors θα ωφελήσει τους παχύσαρκους με την παχυσαρκία

-related HFpEF παραμένει προς διερεύνηση.

Οι δύο μελέτες STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM trials δεν κατόρθωσαν να εκτιμήσουν τη δράση της σεμαγλουτιδης στα συμβάντα της ΚΑ και στη θνητότητα. Συμβατή σ' αυτή την κατεύθυνση είναι η μελέτη SELECT, που έδειξε ότι σε πληθυσμό με γνωστή ASCVD και παχύσαρκους αλλά χωρίς ΣΔ η σεμαγλουτιδή σχετίστηκε με μείωση σοβαρών ΚΑ συμβαμάτων, σε σύγκριση με το placebo <sup>26</sup>.



**TAVI ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**

**DEDICATE (Randomized, Multicenter, Event Driven Trial of TAVI versus SAVR in Patients with Symptomatic Severe Aortic-Valve Stenosis) trial**

Σε νεαρούς ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κιν δύνου με στένωση αορτικής και οι δύο τρόποι αντι κατάστασης της αορτικής βαλβίδας έχουν ένδειξη.

1.414 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε TAVI και SAVR. Η μέση ηλικία ήταν 74 ετών, 57% άνδρες και διάμεσο STS risk score ήταν 1.8% (low surgical risk) <sup>27</sup>. Μεταξύ ασθενών με σοβαρή στένωση αορτικής χαμηλού ή ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου, η TAVI με ενδοπρόθεση, στη διακριτική ευχέρια του ιατρού, απεδείχθη μη κατώτερη της χειρουργικής επέμβασης, όσον αφορά στον κίνδυνο θανάτου ή ΑΕΕ στον 1 χρόνο.

**PREVENT (Preventive Coronary Intervention on Stenosis with Functionally Insignificant Vulnerable Plaque) trial**

**OMT:optical medical therapy**

Κατάλληλοι για τη μελέτη ήταν ασθενείς που προέκυψαν μετά από Στεφανιογραφία και οι οποίοι είχαν ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες, οι οποίες δεν προκαλούν σημαντική απόφραξη του αγγείου. (>80% FFR).

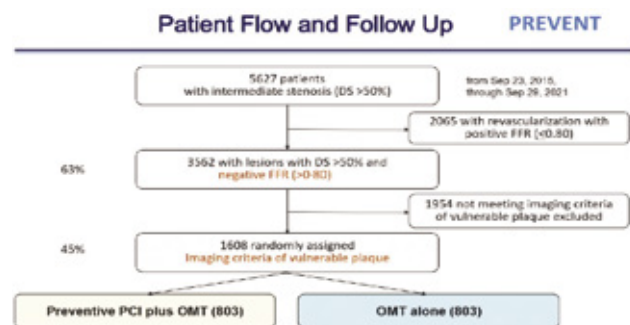
Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1.606 ενήλικες (μέση ηλικία 65 έτη, 73% άνδρες, 31% διαβήτη). Είναι η πρώτη μελέτη που συγκρίνει PCI συν OMT έναντι OMT <sup>28</sup>.

Η προληπτική PCI μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου από κάθε αιτία, επαναγγείωσης του αγγείου

στόχος, επαναγγείωσης για ισχαιμία ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη στα 2 χρόνια παρακολούθησης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης προκάλεσαν ανάμικτες αντιδράσεις, περισσότερο με το τι ορίζεται ευάλωτη πλάκα. Συνολικά υποδηλώνει, ότι η PCI σε αγγειογραφικά αποφρακτικές πλάκες >50% αλλά με αρνητικό FFR > 80%, που απεικονιστικά ήταν ευάλωτες, υπερτερεί της συντηρητικής αγωγής στα 2 χρόνια παρακολούθησης.

Το μικρό ποσοστό συμβαμάτων στο σκέλος της συντηρητικής αγωγής (OMT) δείχνει την επιτυχία της, αλλά η μελέτη ανοίγει και μια πόρτα με επιπρόσθετη καλή επιλογή για προληπτικό stent.



**CRESCENT (Cardiosleep Research Program on Obstructive Sleep Apnea, Blood Pressure Control and Maladaptive Myocardial Remode) Trial**

Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (obstructive sleep apnea (OSA)) είναι η πιο συχνή διαταραχή του ύπνου στο γενικό πληθυσμό και ένας μη αναγνωρίσιμος αλλά τροποποιήσιμος παράγοντας υπέρτασης. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν screening και θεραπεία υπερτασικών ατόμων με OSA. Η χρήση CPAP (continuous positive airway pressure) αποτελεί τη θεραπευτική μέθοδο εκλογής. Η νέα μέθοδος σταθεροποίησης της κάτω γνάθου (mandibular advancement device -MAD), που προτείνει η μελέτη, απεδείχθη μη κατώτερη της CPAP <sup>29,30</sup>.



Συνεπώς, λόγω και της χαμηλής συμμόρφωσης με CPAP, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά.

Randevou at ACC.25 March 29 – 31, 2025 Chicago, IL

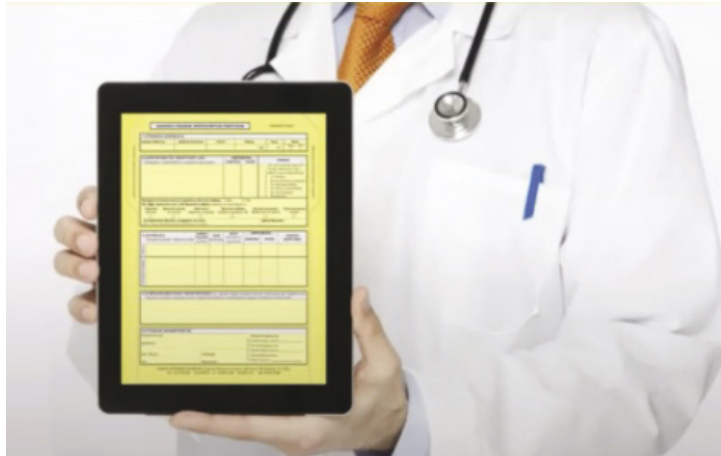
## Βιβλιογραφία

- Yndigejn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-blockers after my oc-ardial infarction and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372-1381.
- Editorial P. Gabriel Steg. Routine Beta-Blockers in Secondary Pre-vention – On Injured Reserve. *N Engl J Med* 2024;390:1434-1436.
- Böhm F, Mogensen B, Engström T, et al., on behalf of the FULL REVASC Trial Investigators. FFR-Guided Complete or Culprit Only PCI in Patients With Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;390:1481-1492.
- Editorial: Kunadian V. Role of Physiology in the Management of Nonculprit Lesions in Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2024;390:1527-1529.
- Li X, Ge Z, Kan J, et al. Intravascular ultrasound-guided versus angiography guided percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes (IVUS-ACS): a two-stage, multicentre, ran-domised trial. *Lancet* 2024; 403:1855-1865.
- Editorial. den Dekker WK. Is intravascular imaging the future of per- cutaneous coronary intervention? *Lancet* 2024; 403:1822-1823.
- Ge Z, Kan J, Gao X, et al. Ticagrelor alone versus ticagrelor plus aspirin from month 1 to month 12 after percutaneous coro-nary in-tervention in patients with acute coronary syndrome (UL-TIMATE DAPT): *Lancet*. 2024; 403:1866-1878.
- Editorial. Steiner-Gager GM, Siller-Matula JM. Abbreviated dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *Lancet* 2024;403:1823-1825.
- Alshahrani NS, Hartley A, Howard J, et al. Remote Acute As-essment of Cardiac Patients Post-Acute Coronary Syndrome (TELE-ACS): A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:2250-2259.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451-1461.
- Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin After Acute Myo-cardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;Apr 6:[Epub ahead of print].
- Editorial. Jean Rouleau. Decreasing the Risk of Heart Failure in a Changing Post-Myocardial Infarction Environment . *N Engl J Med* 2024; 390:1524-1526.
- Udell JA, Petrie MC, Jones WS, et al. Left Ventricular Func-tion, Congestion, and Effect of Empagliflozin on Heart Failure Risk After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83:2233-2246.
- Hernandez AF, Udell JA, Jones WS, et al. Effect of Empagli-flozin on Heart Failure Outcomes After Acute Myocardial Infarc-tion: Insights From the EMPACT-MI Trial. *Circulation* 2024;149:1627-1638.
- Gibson CM, Duffy D, Korjian S, et al., on behalf of the AEGIS-II Com-mitees and Investigators. Apolipoprotein A1 Infusions and Car-diovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024; 390:1560-1571.
- Editorial: Ballantyne CM, Nambi V. HDL Therapeutics – Time for a Curtain Call or Time to Reconceptualize? *N Engl J Med* 2024;390:1622-1623.
- Povsic TJ, Korjian S, Bahit MC, et al., on behalf of the AEGIS-II Committees and Investigators. Effect of CSL112 on Recurrent Myocardial Infarction and Cardiovascular Death: Insights From the AEGIS-II Trial. *J Am Coll Cardiol* 2024;Apr 6:[Epub ahead of print]
- Koren MJ, Rodriguez F, East C, et al. An inclisiran first strategy vs usual care in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1939-1952.
- Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Olezarsen, acute pancreatitis, and familial chylomicronemia syn-drome. *N Engl J Med*. 2024;390:1781-1792.
- Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for hy-pertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2024;390:1770-1780.
- Gaudet D., Pall D., Watts GF et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for Se-vere Hypertriglyceridemia. The SHASTA-2 Ran-domized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024 in press
- Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in pa-tients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;390:1394-1407
- Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al. Semag-lutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obe-sity. *N Engl J Med* 2023; 389: 1069-84.
- Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus pla-cebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 2024; 403:1635-1648.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221–32.
- Blankenberg S, Seiffert M, Vonthein R, et al. Transcatheter or surgi-cal treatment of aortic-valve stenosis. *N Engl J Med* 2024;390:1572-1583.
- Park SJ, Ahn JM, Kang DY, et al., on behalf of the PREVENT In-vestigators. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulner-able ath-erosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicenter, open-la-bel, randomized controlled trial. *Lancet* 2024;403:1753-1765.
- Yi-Hui Ou, Colpani JT, Che CS, et al. Mandibular Advance-ment vs CPAP for Blood Pressure Reduction in Patients with Ob-structive Sleep Apnea; *J Am Coll Cardiol* 2024; 83:1760-1772.
- Emdin M, Gentile F, Giannoni A. Mandibular Advancement versus CPAP for Obstructive Sleep Apnea: Open Your Mouth Wide and Breathe. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1773-1774.

---

# Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. Φαρμακοεπαγρύπνιση

---



## 1. Επισκόπηση των δεδομένων για την έκθεση του πατέρα στο βαλπροϊκό οξύ από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA)

18 August 2023 | EMA/365820/2023

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνισης Αξιολόγησης Κινδύνου του EMA (PRAC) κάνει επισκόπηση των δεδομένων σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών (ΝΑΔ) σε παιδιά των οποίων η σύλληψη έγινε από πατέρες που λαμβάνουν σκευάσματα βαλπροϊκού οξέος.

Η επισκόπηση επικεντρώνεται σε δεδομένα από μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης η οποία διεξήχθη από εταιρείες υποχρεωτικά κατόπιν μίας προηγούμενης επισκόπησης της χρήσης του βαλπροϊκού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αυτή η αναδρομική μελέτη παρατήρησης συνέκρινε τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑΔ (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής αυτιστικού φάσματος) σε παιδιά γεννηθέντα με πατέρες που ελάμβαναν βαλπροϊκό οξύ με τον κίνδυνο σε παιδιά γεννηθέντα με πατέρες που ελάμβαναν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη (άλλες θεραπείες για την επιληψία). Διεξήχθη χρησιμοποιώντας πολλαπλές βάσεις δεδομένων ληξιαρχείων στη Δανία, τη Νορβηγία και τη Σουηδία.

Τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης ενδέχεται να δείχνουν έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΝΑΔ σε παιδιά γεννηθέντα με πατέρες που ελάμβαναν βαλπροϊκό οξύ τρεις μήνες πριν από τη σύλληψη. Ωστόσο, η PRAC αναγνώρισε σημαντικούς περιορισμούς στα δεδομένα από τη μελέτη.

Πιο συγκεκριμένα, η PRAC είχε ερωτηματικά σχετικά με τον ορισμό των ΝΑΔ που χρησιμοποιούνται στη μελέτη και

του ειδικού τύπου της επιληψίας που είχαν οι ασθενείς. Το τελευταίο είναι σημαντικό καθώς το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να συνταγογραφείται πιο συχνά για μερικούς τύπους επιληψίας οι οποίοι σχετίζονται με ΝΑΔ.

Επιπλέον, μετά από την υποβολή των αποτελεσμάτων της μελέτης, οι εταιρείες ενημέρωσαν την PRAC σχετικά με λάθη στη βάση δεδομένων της Νορβηγίας. Ο αντίκτυπος αυτών των λαθών δεν είναι προς το παρόν γνωστός.

Ως εκ τούτου, η PRAC ζήτησε από τις εταιρείες να παρέχουν αναλύσεις των διορθωμένων δεδομένων και των συμπληρωματικών πληροφοριών το συντομότερο δυνατόν ώστε να αντιμετωπίσουν τους περιορισμούς.

Η PRAC θα κάνει επισκόπηση των ζητηθέντων δεδομένων μόλις αυτά είναι διαθέσιμα και θα εκδώσει μία σύσταση που θα ισχύει για όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Καθώς αναμένεται το αποτέλεσμα της αξιολόγησης της PRAC, μερικά από τα Κράτη Μέλη έχουν εφαρμόσει ενδιάμεσες εθνικές συστάσεις.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ δεν θα πρέπει να σταματήσουν να λαμβάνουν το φάρμακό τους χωρίς να μιλήσουν στο γιατρό τους καθώς η επιληψία ή η διπολική διαταραχή μπορεί να χειροτερέψει. Η απότομη διακοπή της θεραπείας της επιληψίας μπορεί να πυροδοτήσει επιληπτικές κρίσεις. Οι ασθενείς που έχουν οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με τη θεραπεία τους θα πρέπει να μιλήσουν στον επαγγελματία υγείας τους.

**Προηγούμενες συστάσεις** για την αποφυγή της έκθεσης σε σκευάσματα βαλπροϊκού σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω του κινδύνου εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών (γενετικών ανωμαλιών) και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, παραμένουν σε ισχύ.

## 2. Ανακοίνωση του EMA για την εν εξελίξει ανασκόπηση των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1

11 Ιουλίου 2023 | EMA/320297/2023

European Medicines Agency

Η επιτροπή ασφάλειας του EMA (PRAC) προβαίνει σε ανασκόπηση δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων και σκέψεων αυτοτραυματισμού σε φάρμακα γνωστά ως αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1<sup>1</sup>, συμπεριλαμβανομένων των: Ozempic (σεμαγλουτίδη), Saxenda (λιραγλουτίδη) και Wegovy (σεμαγλουτίδη). Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για την απώλεια βάρους και τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Την ανασκόπηση προκάλεσε η Ισλανδική αρχή για τα φάρμακα, κατόπιν αναφορών για αυτοκτονικές σκέψεις και αυτοτραυματισμό σε ανθρώπους που χρησιμοποιούν φάρμακα με δραστικές ουσίες λιραγλουτίδη και σεμαγλουτίδη. Έως τώρα, οι αρχές έχουν ανασύρει και αναλύουν περίπου 150 αναφορές πιθανών περιπτώσεων αυτοτραυματισμού και αυτοκτονικών σκέψεων.

Τα φάρμακα λιραγλουτίδης και σεμαγλουτίδης χρησιμοποιούνται ευρέως με πάνω από 20 εκατομμύρια ασθενούς-έτη έκθεσης<sup>2</sup> έως σήμερα. Δεν είναι ακόμα σαφές αν οι περιπτώσεις που αναφέρθηκαν συνδέονται με τα φάρμακα καθαυτά ή με υποκείμενα νοσήματα των ασθενών ή με άλλους παράγοντες.

Η ανασκόπηση πραγματοποιείται στο πλαίσιο μιας διαδικασίας αξιολόγησης σήματος. Ως σήμα ορίζεται μια πληροφορία για ένα νέο ανεπιθύμητο συμβάν που μπορεί να προκληθεί από ένα φάρμακο ή για μια νέα πτυχή ενός ήδη γνωστού ανεπιθύμητου συμβάντος που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Η παρουσία ενός σήματος δεν σημαίνει απαραίτητα ότι το φάρμακο προκάλεσε το υπό διερεύνηση ανεπιθύμητο συμβάν.

Τα Saxenda και το Wegovy είναι εγκεκριμένα για τη διαχείριση του βάρους, σε συνδυασμό με δίαιτα και σωματική δραστηριότητα, σε ανθρώπους που είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι, παρουσία τουλάχιστον μίας συννοσηρής πάθησης σχετιζόμενης με το βάρος. Το Ozempic είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία ενηλίκων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που δεν ελέγχεται επαρκώς, ως συμπληρωματική αγωγή σε δίαιτα και άσκηση αλλά έχει χρησιμοποιηθεί εκτός ένδειξης για την απώλεια βάρους. Επί του παρόντος, η αυτοκτονική συμπεριφορά δεν συγκαταλέγεται στον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών στις εγκεκριμένες στην ΕΕ πληροφορίες προϊόντος για κανέναν από τους αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1.

Η ανασκόπηση των Ozempic, Saxenda και Wegovy ξεκίνη-

σε στις 3 Ιουλίου 2023 και πλέον έχει διευρυνθεί ώστε να συμπεριλάβει και άλλους αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1. Η ανασκόπηση αυτή εκτιμάται ότι θα καταλήξει σε συμπέρασμα το Νοέμβριο του 2023.

### Πληροφορίες για σήματα ασφάλειας

Πληροφορίες για την έναρξη των ανασκοπήσεων για σήματα ασφάλειας υπάρχουν διαθέσιμες στις δημοσιευμένες ημερήσιες διατάξεις των μηνιαίων συνεδριάσεων ολομέλειας της PRAC και τα αποτελέσματα των ανασκοπήσεων δημοσιεύονται σε, ειδική για το σκοπό αυτό, ιστοσελίδα του EMA. Τα αποτελέσματα συγκεκριμένων ανασκοπήσεων σημάτων θα συμπεριληφθούν επίσης στα κύρια σημεία των μηνιαίων συνεδριάσεων της PRAC. Σε ορισμένες περιπτώσεις, π.χ. όταν υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον του κοινού, ο EMA μπορεί να εκδώσει ειδησεογραφική ανακοίνωση κατά τη διάρκεια μιας ανασκόπησης σήματος.

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα, οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας προτράπονται να χρησιμοποιούν αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 σύμφωνα με τις εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος. Οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει επίσης να αναφέρουν ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες στις αρχές. Πληροφορίες σχετικά με τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να αναφερθεί μια ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι διαθέσιμες στα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης και στις ιστοσελίδες των εγχώριων αρχών για τα φάρμακα.

- 1 Ντουλαγλουτίδη, εξενατίδη, λιραγλουτίδη, λιξιενατίδη και σεμαγλουτίδη.
- 2 Ένα ασθενος-έτος έκθεσης είναι ισοδύναμο με έναν ασθενή που λαμβάνει ένα φάρμακο για ένα χρόνο.

## 3. Αντιβιοτικά που περιέχουν Φθοριοκινολόνη: υπενθύμιση των μέτρων για τη μείωση του κινδύνου παρατεταμένων, δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν αναπηρία

12 Μαΐου 2023 | EMA/205610/2023 Corr.1<sup>1</sup>

Η επιτροπή ασφάλειας του EMA, PRAC, υπενθυμίζει στους επαγγελματίες υγείας ότι η χρήση των αντιβιοτικών φθοριοκινολόνης, που χορηγούνται από το στόμα, με ένωση ή εισπνοή, είναι περιορισμένη λόγω του κινδύνου παρατεταμένων και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν αναπηρία.

Αυτοί οι περιορισμοί θεσπίστηκαν το 2019 μετά από επα-

νεξέταση σε επίπεδο ΕΕ σχετικά με αυτές τις πολύ σπάνιες, αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια μελέτη<sup>2</sup> που χρηματοδοτήθηκε από τον EMA έδειξε ότι, αν και η χρήση των αντιβιοτικών φθοριοκινολόνης έχει μειωθεί, τα φάρμακα αυτά μπορεί να εξακολουθούν να συνταγογραφούνται εκτός των συνιστώμενων χρήσεων τους.

Οι περιορισμοί στη χρήση των αντιβιοτικών φθοριοκινολόνης σημαίνουν ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται:

- για τη θεραπεία λοιμώξεων που μπορεί να βελτιωθούν χωρίς θεραπεία ή δεν είναι σοβαρές (όπως λοιμώξεις του λαιμού)
- για τη θεραπεία μη βακτηριακών λοιμώξεων, π.χ. μη βακτηριακή (χρόνια) προστατίτιδα
- για την πρόληψη της διάρροιας των ταξιδιωτών ή των επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (ουρολοιμώξεις που δεν επεκτείνονται πέρα από την ουροδόχο κύστη)
- για τη θεραπεία ήπιων ή μέτριων βακτηριακών λοιμώξεων, εκτός εάν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα αντιβακτηριακά φάρμακα που προτείνονται συνήθως για αυτές τις λοιμώξεις.

Είναι σημαντικό να αποφεύγονται οι φθοριοκινολόνες σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με ένα αντιβιοτικό φθοριοκινολόνης ή κινολόνης. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική νόσο και σε όσους έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου, επειδή αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο τραυματισμού των τενόντων. Δεδομένου ότι η χρήση ενός κορτικοστεροειδούς με μια φθοριοκινολόνη αυξάνει επίσης αυτόν τον κίνδυνο, θα πρέπει να αποφεύγεται η συνδυασμένη χρήση αυτών των φαρμάκων.

Η μελέτη<sup>2</sup>, η οποία αξιολόγησε δεδομένα από την πρωτοβάθμια περίθαλψη σε έξι ευρωπαϊκές χώρες (Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, Ολλανδία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο) μεταξύ του 2016 και του 2021, υποστηρίζει ότι τα μέτρα που ελήφθησαν για τον περιορισμό της χρήσης αυτών των φαρμάκων ως αποτέλεσμα της επανεξέτασης σε επίπεδο ΕΕ είχαν μέτρια επίδραση.

Η Επιστολή προς Επαγγελματίες Υγείας (DHPC) θα αποστέλλεται πλέον στους επαγγελματίες υγείας στην ΕΕ. Αυτή η Επιστολή προς Επαγγελματίες Υγείας (DHPC) θα τονίζει ότι τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο για τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους και μετά από προσεκτική αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων σε μεμονωμένους ασθενείς.

### Πληροφορίες για τους ασθενείς

Τα αντιβιοτικά φθοριοκινολόνης μπορεί να προκαλέσουν

σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το νευρικό σύστημα, τους τένοντες, τους μύες και τις αρθρώσεις. Ο γιατρός σας θα πρέπει να συνταγογραφεί αυτά τα φάρμακα μόνο σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους.

- Αυτές οι πολύ σπάνιες, αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν φλεγμονή ή ρήξη τενόντων, μυϊκό πόνο ή αδυναμία, πόνο ή πρήξιμο στις αρθρώσεις, δυσκολία στο περπάτημα, αίσθημα τσιμπήματος από καρφίτσες και βελόνες, καυσαλγία, κόπωση, κατάθλιψη, προβλήματα μνήμης, ύπνου, όρασης και ακοής και αλλοιωμένη γεύση και όσφρηση.
  - Το οίδημα και ο τραυματισμός των τενόντων μπορεί να εμφανιστούν εντός 2 ημερών από την έναρξη της θεραπείας με φθοριοκινολόνη, αλλά μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
  - Εάν είστε άνω των 60 ετών, έχετε ιστορικό νεφρικών προβλημάτων ή έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου ή εάν λαμβάνετε κορτικοστεροειδή (φάρμακα όπως η πρεδνιζολόνη ή υδροκορτιζόνη), έχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξετε βλάβη στους τένοντες με τη συγχρόνηση φθοριοκινολόνης.
  - Εάν παρουσιάσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, διακόψτε τη θεραπεία και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:
    - πόνο ή πρήξιμο στους τένοντες, ιδίως στον αστράγαλο ή τη γάμπα. Εάν συμβεί αυτό, ξεκουράστε την επώδυνη περιοχή
    - πόνο, μούδιασμα, μυρμηγκιασμα, πρήξιμο ή μυϊκή αδυναμία σε διάφορα μέρη του σώματος, συχνά ξεκινώντας από τα χέρια ή τα πόδια, που επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου
    - έντονη κόπωση, κατάθλιψη, φτωχή μνήμη ή σοβαρά προβλήματα ύπνου
    - αλλαγές στην όραση, την ακοή, τη γεύση και την όσφρηση
    - πρήξιμο στους ώμους, τα χέρια ή τα πόδια σας ή πόνο στις αρθρώσεις σας.
- Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία ή αν χρειάζεστε έναν άλλο τύπο αντιβιοτικού
- Δεν πρέπει να πάρετε φάρμακο που περιέχει φθοριοκινολόνη εάν είχατε ποτέ μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια με ένα φάρμακο φθοριοκινολόνης ή ένα φάρμακο κινολόνης.
  - Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες σχετικά με τα φάρμακά σας, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

- Τα ευρήματα της μελέτης που πραγματοποιήθηκε κατ' εντολή του EMA (EUPAS37856) υποδηλώνουν ότι οι φθοριοκινολόνες εξακολουθούν να συνταγογραφούνται εκτός των περιορισμών τους.
- Ο EMA επισημαίνει επίσης ότι η μελέτη υπόκειται σε περιορισμούς και ότι θα πρέπει συνεπώς να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία των δεδομένων της.
- Υπενθυμίζεται στους επαγγελματίες υγείας το αποτέλεσμα της επανεξέτασης σε ολόκληρη την ΕΕ των εισπνεόμενων και συστηματικών αντιβιοτικών κινολόνης και φθοριοκινολόνης που διεξήχθη το 2018 από τον EMA. Η εν λόγω επανεξέταση οδήγησε σε σημαντικούς περιορισμούς στη χρήση αυτών των φαρμάκων λόγω του κινδύνου σπάνιων αλλά παρατεταμένων (διάρκειας μηνών ή χρόνων), σοβαρών και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών που επηρεάζουν διαφορετικά, ενίοτε πολλαπλά, συστήματα του σώματος (μυοσκελετικό, νευρικό, ψυχιατρικό και αισθητήριο) και οι οποίες προκαλούν αναπηρία.
- Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να περιοριστούν με τη συνταγογράφηση αυτών των φαρμάκων μόνο στο πλαίσιο των εγκεκριμένων ενδείξεών τους και μετά από προσεκτική αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων σε μεμονωμένους ασθενείς.
- Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν συνταγογραφούνται φάρμακα φθοριοκινολόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή, καθώς ο κίνδυνος ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. τενοντίτιδα, ρήξη τένοντα) είναι υψηλότερος σε αυτούς τους ασθενείς. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη θεραπεία φθοριοκινολόνης και κορτικοστεροειδούς φαρμάκου.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους που σχετίζονται με τις φθοριοκινολόνες πριν από την έναρξη της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του δυνητικά παρατεταμένου και σοβαρού χαρακτήρα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, και να συμβουλευούνται για τη διακοπή της μιλώντας με τον γιατρό τους με τα πρώτα σημάδια ή συμπτώματα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Η θεραπεία με φθοριοκινολόνες θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας με την πρώτη ένδειξη πόνου ή φλεγμονής του τένοντα ή συμπτωμάτων νευροπάθειας, όπως πόνος, κάψιμο, μυρμήγκιασμα, μούδιασμα ή

αδυναμία, ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Περισσότερα για το φάρμακο

Τα φάρμακα φθοριοκινολόνης είναι μια οικογένεια αντιβιοτικών ευρέος φάσματος που σκοτώνουν τα βακτήρια και καταπολεμούν τις λοιμώξεις. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων σοβαρών λοιμώξεων όταν άλλα αντιβιοτικά δεν είναι κατάλληλα.

Η επανεξέταση σε επίπεδο ΕΕ, που διεξήχθη το 2018 από τον EMA, αφορούσε φάρμακα φθοριοκινολόνων που χορηγούνται συστηματικά (από το στόμα ή με ένεση) και εισπνεόμενα, και περιελάμβανε φάρμακα που περιέχουν σιπροφλοξασίνη, φλουμεκίνη, λεβοφλοξασίνη, λομεφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξασίνη, πεφλοξασίνη, προυλιφλοξασίνη και ρουφλοξασίνη. Τα φάρμακα που περιέχουν φθοριοκινολόνη έχουν εγκριθεί σε διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες.

- 1 This public health communication was amended on 22 May 2023 to clarify that these medicines should only be used in their approved indications rather than as last-line treatment.
- 2 "Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation. Use" (EUPAS37856)

# Νεκρολογία

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ ΜΠΑΛΑ



Απόφοιτος και αριστούχος διδάκτωρ του Πανεπιστημίου Αθηνών και εντυπωσιασμένος από την ανάπτυξη της Αγγειοχειρουργικής στις ΗΠΑ, μετεκπαιδεύτηκε σε μεγάλα καρδιοχειρουργικά κέντρα (1959-1963) στο Tufts University Medical School, Boston, και στο Baylor College of Medicine, Houston Texas.

Μετά την επιστροφή του εκ των ΗΠΑ, επανήλθε στην Α΄ Χειρουργική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. στο «Λαϊκό» Νοσοκομείο Αθηνών όπου του ανατέθηκαν αρχικά καθήκοντα επιμελητού του εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής.

Εντυπωσιασμένος από τις επιτυχείς συγκολλήσεις άκρων από Κινέζους χειρουργούς το 1962, ενημερώθηκε για τις εφαρμοζόμενες μεθόδους και τεχνικές και επέτυχε το 1967 με τους συνεργάτες του, στην Α΄ Χειρουργική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., την πρώτη στην Ευρώπη επιτυχή συγκόλληση άνω άκρου σε νέα κοπέλα, το άκρο της οποίας λειτουργεί μέχρι και σήμερα ικανοποιητικά. Για τη επέμβαση αυτή τιμήθηκε στη συνεδρία «Spectacular Achieves in Surgery» του American College of Surgery στο Atlantic City των ΗΠΑ.

Το 1982 εξελέγη Τακτικός Καθηγητής της Χειρουργικής και το ίδιο έτος του ανατέθηκε η διεύθυνση της Α΄ Χειρουργικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α., στο «Λαϊκό» Νοσοκομείο Αθηνών, την οποία είχε υπηρετήσει προηγουμένως επί 25 έτη και τη διεύθυνε λίαν επιτυχώς τα επόμενα 11, έτη στα οποία η Α΄ Χειρουργική Κλινική αποτέλεσε πρωτοποριακό Αγγειοχειρουργικό κλινικό, εκπαιδευτικό και ακαδημαϊκό κέντρο με διεθνή αναγνώριση.

Ο Καθηγητής Παναγιώτης Μπάλας ανέπτυξε πολύπλευρες επιστημονικές και οργανωτικές δραστηριότητες. Το 1982 ίδρυσε την Ελληνική Αγγειοχειρουργική Εταιρεία και οργάνωσε διετή μετεκπαιδευτικά μαθήματα Αγγειολογίας-Αγγειοχειρουργικής, επί σειρά ετών τα οποία παρακολού-

θησαν και έλαβαν σχετικό δίπλωμα περισσότεροι των 2000 νέων ιατρών από όλη τη χώρα. Επιπλέον ίδρυσε και οργάνωσε σειρά Ελληνικών και διεθνών Επιστημονικών εταιρειών, την Ελληνική Αγγειολογική Εταιρεία, την Ελληνική Φλεβολογική Εταιρεία, την Mediterranean League of Angiology and Vascular Surgery, την International Society of Angiology, την Ινδική Αγγειολογική Εταιρεία, την Michael E. DeBakey International Cardiovascular Society, κλπ.

Οργάνωσε δεκάδες Ελληνικών, Διεθνών και Παγκοσμίων συνεδρίων. Το 1993 κατά τη διάρκεια του ετησίου συνεδρίου της European Society of Vascular Surgery, στο ξενοδοχείο Hilton Αθηνών πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά δορυφορική μετάδοση ενδαγγειακών επεμβάσεων από τον Καρδιαγγειακό Χειρουργό Ε. Diethrich στην Ευρώπη από τις ΗΠΑ.

Ως προσκεκλημένος ομιλητής επισκέφτηκε 30 και πλέον χώρες και των 5 Ηπείρων. Μεταξύ των πολλών διακρίσεων και διπλωμάτων τα οποία του απονεμήθηκαν από διάφορες επιστημονικές Εταιρείες, Πανεπιστήμια και Διεθνείς οργανισμούς αναφέρεται ιδιαιτέρως η ανακήρυξη του ως "Honorary Fellow of the American College of Surgery".

Ο Καθηγητής Π. Μπάλας υπήρξε πρωτοπόρος Αγγειοχειρουργός στην Ελλάδα, προσωπικότητα παγκόσμιας εμβέλειας, με σημαντικό ρόλο στην διεθνή ανάπτυξη της ειδικότητας. Διαχρονικό του όραμα και στόχος αποτέλεσε, μέσω των Εταιρειών που ίδρυσε και των Συνεδρίων που οργάνωσε, να φέρει κοντά και να ενώσει τους Αγγειολόγους και Αγγειοχειρουργούς από κάθε μέρος του κόσμου, διαφόρων επιπέδων και διαφορετικών πολιτισμών, στην Ελλάδα και να συμβάλει στο να δημιουργηθεί το Αγγειοχειρουργικό αποτύπωμα της χώρας μας σε διεθνές επίπεδο. Υπήρξε άοκνος πρέσβης της χώρας επιδιώκοντας διεθνείς επιστημο-

νικές συνεργασίες στην Αγγειολογία – Αγγειοχειρουργική, μεταξύ Ανατολής και Δύσης, υπερπηδώντας τις δυσκολίες εκείνης της εποχής και τις εχθρότητες του ψυχρού πολέμου. Στα διεθνή συνέδρια που οργάνωσε στη χώρα μας συμμετείχαν σε στρογγυλές επιστημονικές τράπεζες Ρώσοι, Γάλλοι, Κινέζοι, Αμερικανοί, Ινδοί κλπ. Αγγειοχειρουργοί. Από το πλούσιο φωτογραφικό υλικό του Καθηγητή Π. Μπάλα, επέλεξα αυτή τη φωτογραφία (Κίνα, 1977), που θεωρώ ότι αντιπροσωπεύει λίγο περισσότερο ίσως την προσωπικότητα, τα ιδανικά και την ψυχή του; “WE HAVE FRIENDS ALL OVER THE WORLD”.

Υπήρξε εξαιρετος κλινικός ιατρός και χειρουργός με υποδειγματικό ενδιαφέρον για τους ασθενείς. Εργάστηκε συστηματικά και με μεγάλο ενθουσιασμό για την εκπαιδευ-

ση στην Αγγειολογία – Αγγειοχειρουργική των Ελλήνων κυρίως αλλά και συναδέλφων πολλών άλλων χωρών, τίμησε και έδωσε αξία στον τίτλο του καθηγητή και όχι το αντίστροφο. Υπήρξε οραματιστής και άγρυπνος ανιχνευτής κάθε επιστημονικής προόδου, νέων μεθόδων και τεχνικών.

Τριάντα και πλέον έτη μετά την αφυπηρέτηση του από το Ε.Κ.Π.Α., ο Καθηγητής Π. Μπάλας συνέχισε με αμείωτο ενδιαφέρον, σκληρή εργασία, τολμηρούς οραματισμούς, αγάπη για τον άρρωστο, ενδιαφέρον για τους συνεργάτες του, το επιστημονικό δημιουργικό του έργο. Στη περίοδο αυτή ίδρυσε από κοινού με τον Dr. Edward E Diethrich την “International Society of Endovascular Surgery”. Δικαίως σήμερα θεωρείται ο πατέρας της Ελληνικής Αγγειολογίας και Αγγειοχειρουργικής.

## ΛΑΜΠΡΟΥ ΒΛΑΧΟΥ



Ο αείμνηστος καθηγητής Λάμπρος Βλάχος μετά από πολυετή παραμονή στο Ηνωμένο Βασίλειο (D.M.R.D, D.M.R.T, F.R.C.R και διδάκτωρ Πανεπιστημίου Aberdeen) επέστρεψε στο ακτινολογικό τμήμα του Αρεταιείου νοσοκομείου ως υφηγητής το 1978. Ανήλθε όλες τις ακαδημαϊκές βαθμίδες από εντεταλμένος υφηγητής έως καθηγητής πρώτης βαθμίδος το 1994 και παρέμεινε διευθυντής του εργαστηρίου έως το έτος 2008 όταν και αφυπηρέτησε. Μετέφερε όλες

τις γνώσεις που είχε συγκεντρώσει πάνω στις νέες ακτινοδιαγνωστικές και επεμβατικές τεχνικές που τότε αναδύονταν και έπαιξε σημαντικό ρόλο στην είσοδο της Ελληνικής ακτινολογίας στη σύγχρονη εποχή.

Ελικρινής και δίκαιος με τους συνεργάτες του είχε πάντα ως γνώμονα το συμφέρον του εργαστηρίου.

# Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine  
2024: 143: 92–94

## Δείκτες αρτηριακής πίεσης άνω και κάτω άκρων προβλέπουν την εμφάνιση περιφερικής αρτηριοπάθειας και τη θνητότητα

**Αναφορά:** Arm and Ankle Blood Pressure Indices, and Peripheral Artery Disease, and Mortality: A Cohort Study. Eur Heart J 2024;Mar 1:[Epub ahead of print].

**Συγγραφείς:** Mohammedi K, Pigeyre M, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC

### Σύνοψη:

- Δείκτες αρτηριακής πίεσης προβλέπουν την ανάγκη επεμβατικής αντιμετώπισης και τη θνητότητα σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια (PAD).
- Η συστολική πίεση (ΣΑΠ) των κάτω άκρων προβλέπει με τη μεγαλύτερη ακρίβεια ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με περιφερική αρτηριοπάθεια.

**Ερωτήματα μελέτης:** Ποια είναι η σχέση μεταξύ δεικτών αρτηριακής πίεσης άνω και κάτω άκρων και την κλινικά σημαντική περιφερική αγγειοπάθεια και θνητότητα;

**Μέθοδοι:** Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν δεδομένα από τρεις μεγάλες προοπτικές μελέτες, για να συγκρίνουν δείκτες αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), τη συστολική και διαστολική ΑΠ άνω άκρων, την πίεση παλμού, τη ΣΑΠ των κάτω άκρων, το σφυροβραχιόνιο δείκτη (ABI) και τη διαφορά ΣΑΠ κάτω άκρων μείον την πίεση παλμού. Καταληκτικά σημεία ήταν η επίπτωση επαναγγείωσης ή ακρωτηριασμού λόγω περιφερικής αγγειοπάθειας, η ολική θνητότητα και το σύνθετο καταληκτικό σημείο της επεμβατικής αντιμετώπισης της περιφερικής αρτηριοπάθειας και του θανάτου. Δημιουργήθηκαν μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox για κάθε προβλεπτικό παράγοντα, προσαρμοσμένα ως προς την παρουσία διαβήτη, υπέρτασης, γνωστής καρδιαγγειακής νόσου και ως προς το κάπνισμα.

**Συμπεράσματα:** Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι δείκτες ΑΠ των κάτω άκρων, συμπεριλαμβανομένης της ΣΑΠ και της διαφοράς ΣΑΠ-πίεσης παλμού, προβλέπουν καλύτερα την επίπτωση κλινικά σημαντικής PAD και την ολική θνητότητα.

**Προοπτική:** Η διάγνωση και η διαστρωμάτωση κινδύνου της PAD βασίζεται στη μέτρηση του ABI. Με βάση την παρούσα μελέτη, ωστόσο, αναδύονται και άλλοι δείκτες με προβλεπτική αξία. Συγκεκριμένα, η συστολική πίεση των κάτω άκρων βρέθηκε ότι προβλέπει την εμφάνιση κλινικά σημαντικής PAD και την ολική θνητότητα. Παρόλο που ο σφυροβραχιόνιος δείκτης παραμένει το gold standard για την αξιολόγηση της κλινικής σημασίας της περιφερικής

αρτηριοπάθειας, οι κλινικοί ιατροί μπορούν να χρησιμοποιήσουν απλούς τρόπους, όπως η μέτρηση της πίεσης των κάτω άκρων προκειμένου να αξιολογήσουν τον κίνδυνο ενός ασθενούς να χρειαστεί παρέμβαση στο μέλλον ή τον κίνδυνο θνητότητας.

## Μικροπλαστικά και νανοπλαστικά στις αθηρωματικές πλάκες και καρδιαγγειακά συμβάματα

**Αναφορά:** Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2024;390:900-910.  
**Συγγραφείς:** Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, et al.

**Αναφορά:** Arm and Ankle Blood Pressure Indices, and Peripheral Artery Disease, and Mortality: A Cohort Study. Eur Heart J 2024;Mar 1:[Epub ahead of print].

**Συγγραφείς:** Mohammedi K, Pigeyre M, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC

### Σύνοψη:

- Οι ασθενείς που είχαν ενδείξεις παρουσίας μικροπλαστικών και νανοπλαστικών (MNPs) εντός της καρωτιδικής πλάκας εμφάνιζαν μεγαλύτερη επίπτωση του σύνθετου τελικού σημείου εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνιζαν MNPs μέσα στην αθηρωματική πλάκα.
- Εργαστηριακά δεδομένα από προκλινικά μοντέλα προτείνουν τόσο την άμεση μετατόπιση των MNPs στην κυκλοφορία όσο και έμμεσους μηχανισμούς, που θεμελιώνουν τις πιθανές καρδιαγγειακές τοξικές δράσεις των MNPs.
- Η συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία των MNPs εντός της αθηρωματικής πλάκας και του σύνθετου τελικού αποτελέσματος των καρδιαγγειακών παθήσεων ή θανάτου μπορεί να εμπεριέχει και τον κίνδυνο έκθεσης σε υπολειμματικές, μη μετρούμενες παραμέτρους, όπως είναι η έκθεση σε άγνωστους παράγοντες κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς.

**Ερωτήματα μελέτης:** Ποια είναι η σχέση των μικροπλαστικών και των νανοπλαστικών (MNPs) με το σύνθετο τελικό σημείο της καρδιαγγειακής νόσου (CVD), του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), του εγκεφαλικού επεισοδίου ή του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία;

**Μέθοδοι:** Οι ερευνητές διεξήγαγαν μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή για ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο. Τα δείγματα καρωτιδικής πλάκας αναλύθηκαν για την παρουσία MNPs με τη χρήση πυρόλυσης-αέριας χρωματογραφίας-φασματομετρίας μάζας, ανάλυσης σταθερών ισotόπων και ηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες αξιολογήθηκαν με ενζυμική ανοσοπροσοροφητική δοκιμασία και ανοσοϊστοχημεία. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το σύνθετο σημείο του εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία μεταξύ ασθενών που είχαν ενδείξεις MNPs στην καρωτιδική πλάκα, σε σύγκριση με τους ασθενείς όπου δεν αναδείχτηκαν στοιχεία MNPs στην καρωτιδική πλάκα. Η ανάλυση παλινδρόμησης Cox χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας MNPs εντός της πλάκας και της επίπτωσης του σύνθετου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά, 304 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη και 257 ολοκλήρωσαν μια μέση ( $\pm$ SD) παρακολούθηση  $33,7 \pm 6,9$  μηνών. Πολυαιθυλένιο ανιχνεύθηκε σε καρωτιδική πλάκα 150 ασθενών (58,4%), με μέσο επίπεδο πλάκας  $21,7 \pm 24,5$   $\mu\text{g}/\text{mg}$ . 31 ασθενείς (12,1%) είχαν επίσης μετρήσιμες ποσότητες χλωριούχου πολυβινυλίου, με μέσο επίπεδο πλάκας  $5,2 \pm 2,4$   $\mu\text{g}/\text{mg}$ . Η ηλεκτρονική μικροσκοπία αποκάλυψε ξένα σωματίδια μεταξύ των μακροφάγων της πλάκας. Η ακτινολογική εξέταση έδειξε ότι μερικά από αυτά τα σωματίδια περιελάμβαναν χλώριο. Οι ασθενείς στους οποίους ανιχνεύθηκαν MNPs εντός των αθηρωματικών πλακών διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο να εκδηλώσουν το πρωτογενές τελικό σημείο από εκείνους στους οποίους αυτές οι ουσίες δεν ανιχνεύθηκαν στις καρωτιδικές τους πλάκες (αναλογία κινδύνου, 4,53, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 2,00-10,27,  $p < 0,001$ ).

**Συμπεράσματα:** Οι συγγραφείς αναφέρουν, ότι οι ασθενείς με στοιχεία MNPs στις αθηρωματικές καρωτιδικές πλά-

κες είχαν και υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν το σύνθετο καταληκτικό σημείο της μελέτης στους 34 μήνες παρακολούθησης.

**Προοπτική:** Με βάση την παρούσα μελέτη, ασθενείς με στοιχεία MNPs εντός της καρωτιδικής πλάκας είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του σύνθετου καταληκτικού σημείου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, σε σχέση με εκείνους τους ασθενείς χωρίς στοιχεία MNPs εντός των αθηρωμάτων. Άμεσοι και έμμεσοι μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας έχουν προταθεί για την τοξική επίδραση των MNPs στο καρδιαγγειακό, βάσει δεδομένων από προκλινικά μοντέλα. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας MNPs εντός της πλάκας και της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων μπορεί να επηρεάζεται από συσχετιζόμενους παράγοντες, όπως η έκθεση σε άγνωστες ουσίες κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς, η συνολική κατάσταση της υγείας, αλλά και ο τρόπος ζωής των ασθενών.

## TAVR ή SAVR σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και μικρό αορτικό δακτύλιο

**Αναφορά:** Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis and Small Aortic Annulus: A Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2024;149:644-655.

**Συγγραφείς:** Rodés-Cabau J, Ribeiro HB, Mohammadi S, et al.

### Σύνοψη:

- Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική δοκιμή που συνέκρινε τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVR) και τη χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (SAVR) μεταξύ 151 ασθενών,  $\geq 65$  ετών, με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και μικρό αορτικό δακτύλιο, δεν υπήρχαν διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής αναντιστοιχίας πρόθεσης-ασθενούς ή στη μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης στις 60 ημέρες.
- Η χειρουργική αντικατάσταση έναντι της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας παρουσίασε υψηλότερα ποσοστά μείζονος/ απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας και νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής στις 30 ημέρες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων στη θνητότητα ή την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου στις 30 ημέρες ή στη θνητότητα, στην εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου ή νοσηλεία λόγω καρδιακού αιτίου σε μέση διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών.

**Ερωτήματα μελέτης:** Ποια είναι τα αιμοδυναμικά και κλινικά αποτελέσματα μετά από δικαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVR) και χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (SAVR) σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και μικρό αορτικό δακτύλιο;

**Μέθοδοι:** Η μελέτη VIVA ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη δοκιμή, που διεξήχθη σε 15 κέντρα στον Καναδά, την Ευρώπη και τη Βραζιλία και συμπεριέλαβε 151 ασθενείς,  $\geq 65$  ετών, με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και μικρό αορτικό δακτύλιο (μέση διάμετρος  $< 23$  mm και ελάχιστη διάμετρος  $< 21.5$  mm στην αξονική τομογραφία), που τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε TAVR (n = 77) έναντι SAVR (n = 74). Η επιλογή TAVR περιορίστηκε σε συσκευές νεότερης γενιάς (SAPIEN 3/Ultra, Evolut R/PRO/PRO+/FX, Acurate neo/ neo2), ενώ μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν όλες οι εγκεκριμένες χειρουργικές βαλβίδες. Η κύρια έκβαση ήταν η διαταραχή αιμοδυναμικών παραμέτρων της βαλβίδας (σοβαρή αναντιστοιχία πρόθεσης-ασθενούς [PPM, δείκτης δραστικού στομίου  $\leq 0,65$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>] ή η μέτρια/σοβαρή ανεπάρκεια της βαλβίδας [AR]) στις 60 ημέρες, βάσει ηχοκαρδιογραφίας Doppler. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριέλαβαν τη μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης στις 60 ημέρες και κλινικά συμβάντα (θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο, μείζονα ή απειλητικά για τη ζωή αιμορραγία, πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή [AF], μόνιμη εμφύτευση βηματοδότη, επανανοσηλεία) στις 30 ημέρες και στη μετέπειτα παρακολούθηση.

**Αποτελέσματα:** Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν  $75,5 \pm 5,1$  έτη, 140 (93%) ασθενείς ήταν γυναίκες, ο διάμεσος προβλεπόμενος κίνδυνος θνησιμότητας (PROM) της Εταιρείας Θωρακοχειρουργών (STS) ήταν 2,50% (διατεταρτημόριο εύρος [IQR] 1,67%-3,28%) και η διάμεση διάμετρος δακτυλίου ήταν 21,1 mm (IQR 20,4-22,0 mm). Αυτοεκπιυσόμενη βαλβίδα χρησιμοποιήθηκε στο 59,2% των ασθενών στην ομάδα TAVR, βιοπροσθετική βαλβίδα (Magna Ease, Inspiris Resilia, Percival, Braille Biomedica, Trifecta, Avalus, Mitroflow, Intuity Elite) χρησιμοποιήθηκε σε όλους, εκτός από έναν, τους ασθενείς στην ομάδα SAVR και το 7% των ασθενών με SAVR υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη μεγέθυνση της αορτικής ρίζας. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στα ποσοστά σοβαρής PPM (4 [5,6%] TAVR έναντι 7 [10,3%] SAVR,  $p = 0,30$ ) και μέτριας-σοβαρής AR (δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις δύο ομάδες). Η μέση αορτική κλίση πίεσης στις 60 ημέρες ήταν  $11 \pm 5$  mm Hg και στις δύο ομάδες ( $p = 0,70$ ). Στις 30 ημέρες, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SAVR παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά μείζονος/απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (21,6% έναντι 9,1%,  $p = 0,03$ ) και νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής (27,0% έναντι 6,5%), έναντι της TAVR ομάδας. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στη θνητότητα στις 30 ημέρες (1 [1,3%] TAVR έναντι 1 [1,4%] SAVR,  $p = 1,00$ ) και στην επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου (0 TAVR έναντι 2 [2,7%] SAVR,  $p = 0,24$ ). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 2 ετών (IQR 1-4 έτη), δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στη θνητότητα (7 [9,1%] TAVR έναντι 6 [8,1%] SAVR,  $p = 0,89$ ), στην εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου (3 [3,9%] TAVR έναντι 3 [4,1%] SAVR,  $p = 0,95$ ) και στις νοσηλείες λόγω καρδιακών αιτιών (15 [19,5%] TAVR έναντι 15 [20,3%] SAVR,  $p = 0,80$ ).

**Συμπέρασμα:** Η επιλογή TAVR έναντι SAVR δεν φάνηκε να υπερέχει σε αιμοδυναμικές παραμέτρους μεταξύ ασθενών με σοβαρή AS και μικρό αορτικό δακτύλιο. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 2 ετών, δεν υπήρχαν διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων, εκτός από υψηλότερο ποσοστό νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SAVR. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι δύο θεραπείες είναι έγκυρες εναλλακτικές για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή AS και μικρό αορτικό δακτύλιο και ότι η θεραπεία πιθανότατα θα πρέπει να εξατομικεύεται. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή, λόγω του περιορισμένου μεγέθους δείγματος και δεδομένης της ανάγκης επιβεβαίωσης σε μελλοντικές μεγαλύτερες μελέτες.

**Προοπτική:** Δεδομένα από προηγούμενες μελέτες παρατήρησης και τυχαίοποιημένες υπομελέτες κλινικών δοκιμών συστήνουν υπεροχή της TAVR έναντι SAVR σε ασθενείς με σοβαρή AS και μικρό αορτικό δακτύλιο στην επίτευξη καλύτερων αιμοδυναμικών παραμέτρων. Στην παρούσα μελέτη, όμως, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις 60 ημέρες, αν και σε έναν επιλεγμένο πληθυσμό, που ήταν κυρίως (93%) γυναίκες, και (εκτός από υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας και νεοεμφανιζόμενης KM) ισοδύναμα κλινικά αποτελέσματα στη διετία, αν και σε πληθυσμό χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (διάμεσο STS PROM 2,5%). Πρέπει να λάβουμε υπόψιν, ωστόσο, το μικρό μέγεθος δείγματος και τα ειδικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού και των χρησιμοποιούμενων βαλβίδων, που περιορίζουν την ικανότητα εξαγωγής οριστικών συμπερασμάτων.

## Έλεγχος ισχαιμίας μετά από αγγειοπλαστική

**Αναφορά:** Surveillance Stress Testing After Percutaneous Intervention for Patients With Multivessel or Left Main Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:890-900.

**Συγγραφείς:** Lee JM, Kim H, Park YS, et al.

### Σύνοψη:

- Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση του πρωτογενούς σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της νοσηλείας λόγω ασταθούς στηθάγχης στη διετή παρακολούθηση, μεταξύ των δύο στρατηγικών, του λειτουργικού δηλαδή ελέγχου ισχαιμίας ως έλεγχος ρουτίνας μετά την αγγειοπλαστική και της συνήθους πρακτικής.

- Τα ποσοστά στεφανιογραφίας και επαναγγείωσης ήταν >2 φορές υψηλότερα στην ομάδα λειτουργικής δοκιμασίας από ό,τι στην ομάδα της συνήθους πρακτικής, χωρίς ωστόσο αυτό να μεταφράζεται σε βελτίωση εκβάσεων.
- Ο έλεγχος ισχαιμίας μετά την αγγειοπλαστική ως έλεγχος ρουτίνας δεν προσφέρει όφελος στον ασθενή, και ενδέχεται να είναι επιβλαβής, καθώς και κοστοβόρος.

**Ερωτήματα μελέτης:** Ποιος είναι ο προγνωστικός ρόλος του λειτουργικού ελέγχου σαν ρουτίνα σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο ή νόσο στελέχους που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική

**Μέθοδοι:** Οι ερευνητές διεξήγαγαν τη μελέτη POST-PCI (Pragmatic Trial Comparing Symptom-Oriented Versus Routine Stress Testing in High Risk Patients Going Percutaneous Coronary Intervention), η οποία τυχαιοποίησε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο ή νόσο στελέχους, που υποβλήθηκαν σε PCI σε λειτουργικό έλεγχο ρουτίνας σε 1 χρόνο ή στη συνήθη πρακτική. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το σύνθετο του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή της νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη, σε διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών. Η επίπτωση πρωτογενούς και δευτερογενών καταληκτικών σημείων εξετάστηκε σε καμπύλες Kaplan-Meier συνολικά στους συμμετέχοντες, αλλά και ξεχωριστά στην κοόρτη των ασθενών με πολυαγγειακή νόσο ή νόσο στελέχους.

**Αποτελέσματα:** Μεταξύ 1.706 αρχικά τυχαιοποιημένων ασθενών, εντοπίστηκαν 1.192 ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο (n = 833) ή νόσο στελέχους (n = 359), με 589 στην ομάδα λειτουργικού ελέγχου και 603 στην ομάδα συνήθους πρακτικής. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο στη διετή παρακολούθηση δεν παρουσίασε διαφοράστις δύο συγκρινόμενες ομάδες (6,2% ομάδα λειτουργικού ελέγχου έναντι 5,7% ομάδα συνήθους πρακτικής, αναλογία κινδύνου [HR], 1,09, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], 0,68-1,74, p = 0,73). Παρόμοια αποτελέσματα και στις επιμέρους υποομάδες, των ασθενών με πολυαγγειακή νόσο (6,2% έναντι 5,7%, HR, 1,09, 95% CI, 0,62-1,89, p = 0,78) και αυτών με νόσο στελέχους (6,2% έναντι 5,7%· HR, 1,09, 95% CI, 0,46-2,56, p = 0,85) (p για αλληλεπίδραση = 0,90). Ο λειτουργικός έλεγχος ισχαιμίας ως ρουτίνα οδήγησε σε αυξημένα ποσοστά στεφανιογραφίας και επαναγγείωσης πέραν του 1 έτους.

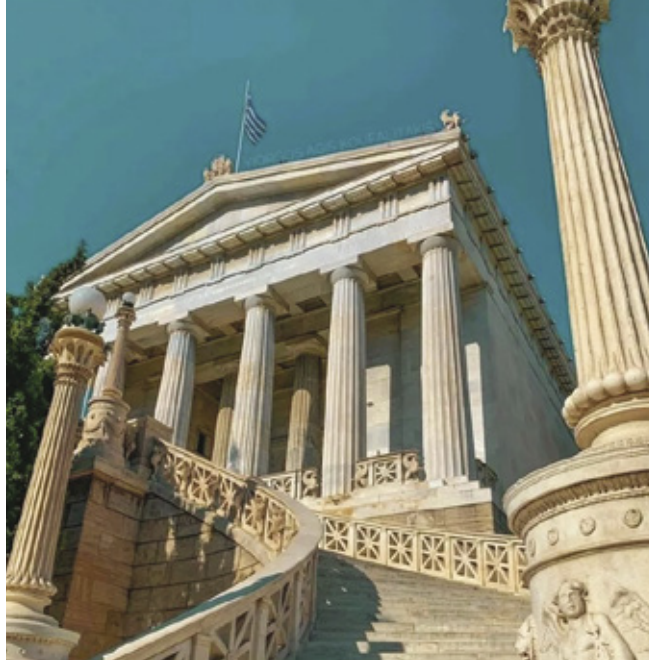
**Συμπεράσματα:** Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με πολυαγγειακή ή νόσο στελέχους που υποβλήθηκαν σε PCI, δεν υπήρχε πρόσθετο κλινικό όφελος από τη διενέργεια λειτουργικού ελέγχου ισχαιμίας, σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους ακολουθήθηκε η συνήθης πρακτική κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

**Προοπτική:** Με βάση την παρούσα ανάλυση δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο μεταξύ των δύο συγκρινόμενων στρατηγικών. Επιπλέον, τα ποσοστά στεφανιογραφίας και επαναγγείωσης ήταν διπλάσια στην ομάδα που υποβλήθηκε σε έλεγχο ισχαιμίας μετά την αγγειοπλαστική, έναντι αυτών στους οποίους ακολουθήθηκε η συνήθης πρακτική, χωρίς αυτό να μεταφράζεται σε βελτιωμένες εκβάσεις. Λειτουργικός έλεγχος ισχαιμίας, ως ρουτίνα μετά από αγγειοπλαστική, δεν προσφέρει όφελος, είναι δαπανηρή εξέταση και ενδεχόμενα επιβλαβής.

---

# Προσεχή Ιατρικά Συνέδρια, Επιστημονικές Ιατρικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό. Ανακοινώσεις Ιατρικών Εταιρειών

---



**10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Καρδιολογίας CARDIO ACT 2024 ,  
Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 18/10/2024 - 20/10/2024,  
Αμφιθέατρο Ιπποκρατείου Νοσοκομείου, Αθήνα**

- **31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, 1-3/11/2024, Ίδρυμα Ευγενίδου, Αθήνα.**
- **35ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 7-9/11/2024, Συνεδριακό Κέντρο Ι.Βελλίδης Helixpro Θεσσαλονίκη.**
- **15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργών Θώρακος - Καρδιάς - Αγγείων, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργών Θώρακος - Καρδιάς - Αγγείων, 21-23/11/2024, ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα.**
- **12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, 21-24/11/2024, ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα.**
- **10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού, Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Μαστού, 22-24/11/2024, ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα.**
- **29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία, 5-8/12/2024, ξενοδοχείο Grand Hyatt, Αθήνα.**
- **23ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 26-29/3/2025, ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα.**

## ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ INCRUSE Ellipta

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Incruse Ellipta 55 μικρογραμμάρια, κόκκινη για εισπνοή σε δόσεις.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Η παρεχόμενη δόση κάθε εισησπνοής (ή δόση που εξέρχεται από το επίστιομο) είναι 55 μικρογραμμάρια ουμεκλινιδίου (που ισοδυναμούν με 65 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ουμεκλινιδίου). Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 62,5 μικρογραμμιαρίων ουμεκλινιδίου που ισοδυναμούν με 74,2 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ουμεκλινιδίου. **Έκδοχο με γνωστές δράσεις:** Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 12,5 mg λακτόζης μονοϋδρικής. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κόκκινη για εισπνοή, σε δόσεις (κόκκινη για εισπνοή). Λευκή κόκκινη σε συσκευασίες εισπνοών χρώματος γκρι (Ellipta), με κάλυμμα επιστομίου χρώματος ανοιχτού πράσινου και δοσομετρητή.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Incruse Ellipta ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

**Δοσολογία:** Η συστάσιμη δόση είναι μία εισπνοή άπαξ ημερησίως. Πρέπει να χορηγείται κάθε ημέρα την ίδια ώρα της ημέρας προκειμένου να διατηρηθεί η βρογχοδιασταλτική. Η μέγιστη δόση είναι μία εισπνοή άπαξ ημερησίως. Εάν παραληφθεί μία δόση, η επόμενη δόση θα πρέπει να εισπνεύεται τη συνθημαμένη ώρα την επόμενη ημέρα.

**Ειδικά πληθυσμοί: Ηλικιωμένοι.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το ουμεκλινιδίου δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ουμεκλινιδίου στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

**Τρόπος χορήγησης:** Αποκλειστικά για εισπνεόμενη χορήγηση. Οι παρακάτω οδηγίες για την συσκευή εισπνοών 30-δόσεων (επαρκεί για 30-ήμερες) ισχύουν επίσης και για την συσκευή εισπνοών 7-δόσεων (επαρκεί για 7-ήμερες). Η συσκευή εισπνοών συσκευάζεται σε ένα δίσκο που περιέχει ένα φακελάκι με αφυγραντικό για τη μείωση της υγρασίας. Ο φακελάκιος με το αφυγραντικό πρέπει να απορριπτεί και δεν πρέπει να ανοίγεται, να καταναλώνεται ή να εισπνεύεται. Ο ασθενής πρέπει να αναμειχθεί με την ανοιχτή το δίσκο μέχρι να είναι έτοιμος να εισπνεύσει τη δόση. Εάν το κάλυμμα της συσκευής εισπνοών ανοιχτεί και κλειστεί χωρίς να εισπνεύσετε το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα χαθεί. Η χαμένη δόση θα παραμείνει με ασφάλεια στο εσωτερικό της συσκευής εισπνοών, αλλά δεν θα είναι πλέον διαθέσιμη για εισπνοή. Δεν είναι δυνατή η τυχαία λήψη επιπλέον ποσότητας φαρμάκου ή διπλής δόσης με μία εισπνοή.

**Οδηγίες χρήσης:** *α) Προετοιμάστε μια δόση:* Ανοίξτε το κάλυμμα όταν είστε έτοιμοι να εισπνεύσετε τη δόση. Η συσκευή εισπνοών δεν πρέπει να ανακινείται. Σύρετε το κάλυμμα προς τα κάτω μέχρι να ακουστεί ένα «κλικ». Το φάρμακο είναι πλέον έτοιμο για εισπνοή. Ο δοσομετρητής μετρά αντίστροφα προς τα κάτω κατά 1 για επιβεβαίωση. Αν ο δοσομετρητής δεν μετρήσει αντίστροφα καθώς ακουστεί το «κλικ», το φάρμακο δεν θα χορηγηθεί από τη συσκευή εισπνοών και πρέπει να επιστραφεί σε ένα φαρμακοπείο για να σας συμβουλευτείτε. *β) Πώς να εισπνεύσετε το φάρμακο:* Η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατείται μακριά από το στόμα καθώς εκπνέστε στο βαθύ που αισθάνοσθε άνετα. Αλλά μην εκπνέστε μέσα στη συσκευή. Το επιστόμιο πρέπει να τοποθετηθεί ανάμεσα στα χείλη και τα χείλη πρέπει να κλείσουν σφικτά γύρω από αυτό. Οι αεραγωγοί δεν πρέπει να φράζονται με τα δάχτυλά κατά τη διάρκεια της χρήσης. • Παρτε μια μακρά, σταθερή, βαθιά εισπνοή. Αυτή η αναπνοή πρέπει να κρατηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο (τουλάχιστον 3-4 δευτερόλεπτα). • Απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα. • Εκπνεύστε αργά και ήρεμα. Είναι πιθανό να μην μπορέσετε να γευτείτε ή να αισθανθείτε το φάρμακο, ακόμη και όταν χρησιμοποιείτε σωστά τη συσκευή εισπνοών. Το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών μπορεί να καθαριστεί χρησιμοποιώντας ένα στεγνό χαρτομάντιλο πριν το κλείσιμο του καλύμματος. *γ) Κλείστε τη συσκευή εισπνοών:* Σύρετε το κάλυμμα προς τα επάνω όσο περισσότερο γίνεται για να καλυφθεί το επιστόμιο.

**4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Άσθμα:** Το ουμεκλινιδίου δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άσθμα καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. **Παράδοξος βρογχοσπασμός** Η χορήγηση του ουμεκλινιδίου μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξο βρογχοσπασμό που ενδέχεται να είναι απειλητικός για τη ζωή. Εάν παρουσιαστεί παράδοξος βρογχοσπασμός η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και αν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία. **Επιδείνωση νόσου** Το ουμεκλινιδίου προορίζεται για θεραπεία συντήρησης της ΧΑΠ. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από οξεία συμπτώματα, δηλαδή, ως θεραπεία ανακούφισης για την αντιμετώπιση οξείων επεισοδίων βρογχοσπασμού. Τα οξεία συμπτώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εισπνεύσιμο βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης. Η αύξηση της χρήσης βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση από τα συμπτώματα υποδηλώνει επιδείνωση του ελέγχου. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ουμεκλινιδίου, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση του ασθενούς και του θεραπευτικού σχήματος για τη ΧΑΠ. **Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό** Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως καρδιακές αρρυθμίες, π.χ., κοιλική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία, μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών των μωσαρικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου του ουμεκλινιδίου (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το ουμεκλινιδίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα καρδιακή αρρυθμία. **Αντιμωσαρική δράση** Λόγω της αντιμωσαρικής του δράσης, το ουμεκλινιδίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων ή με γλυκόζια κλειστής γυνιάς. **Έκδοχα** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις:** Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με ουμεκλινιδίου σε κλινικές δοσές θεωρούνται απίθανες λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από εισπνεόμενες δόσεις. **Άλλα αντιμωσαρική** Η συγχρόνηση του ουμεκλινιδίου με άλλους μακράς δράσης μωσαρικοί ανταγωνιστές ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την εν λόγω δραστική ουσία δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται διότι μπορεί να ενισχίσει γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μωσαρικών ανταγωνιστών. **Αλληλεπιδράσεις που βασίζονται στο μεταβολισμό και σε μεταφορές** Το ουμεκλινιδίου αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6). Η φαρμακοκINETIKΗ του ουμεκλινιδίου σε σταθερή κατάσταση αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές με έλλειψη CYP2D6 (ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC ή τη C<sub>max</sub> του ουμεκλινιδίου σε δόση 4 φορές υψηλότερη από τη θεραπευτική. Αύξηση περίπου κατά 1,3 φορές της AUC του ουμεκλινιδίου παρατηρήθηκε σε δόση υψηλότερη κατά 8 φορές χωρίς καμία επίδραση στη C<sub>max</sub> του ουμεκλινιδίου. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν το ουμεκλινιδίου συγχρησιγεται με αναστολείς του CYP2D6 ή όταν χορηγείται σε άτομα με γενετική ανεπάρκεια όσον αφορά τη δράση του CYP2D6 (άτομα με πτωχό μεταβολισμό). Το ουμεκλινιδίου είναι υπόστρωμα του μεταφορέα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Αξιολογήθηκε η επίδραση του μέτριου αναστολέα της Ρ-gp, βεραπαμில் (240 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκINETIKΗ του ουμεκλινιδίου σε σταθερή κατάσταση, σε υγιείς εθελοντές. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της βεραπαμில் στη C<sub>max</sub> του ουμεκλινιδίου. Παρατηρήθηκε αύξηση της AUC του ουμεκλινιδίου κατά 1,4 φορές περίπου. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία σχετιζόμενη κλινικά αλληλεπίδραση κατά τη συγχρόνηση του ουμεκλινιδίου με αναστολείς της Ρ-gp. **Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ** Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες *in vivo* μελέτες αλληλεπιδράσεων, το εισπνεύσιμο ουμεκλινιδίου έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ συμπεριλαμβανομένων βραχείας και μακράς δράσης συμπαθομιμητικών βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χωρίς κλινική ένδειξη αλληλεπιδράσεων.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Κύηση:** Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του ουμεκλινιδίου σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις ως προς την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το ουμεκλινιδίου πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. **Θηλασμός** Δεν είναι γνωστό εάν το ουμεκλινιδίου αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογνών/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το Incruse Ellipta λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα** Δεν διαθέτουμε δεδομένα σχετικά με τη επίδραση του ουμεκλινιδίου στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση του ουμεκλινιδίου στην γονιμότητα.

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το ουμεκλινιδίου δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ρινοφαρυγγίδια (6%) και η λήιμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (5%).

**Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:** Το προφίλ ασφαλείας του ουμεκλινιδίου αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι έλαβαν δόσεις 55 μικρογραμμιαρίων ή μεγαλύτερες για μέχρι ένα έτος. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τη συστάσιμη δόση των 55 μικρογραμμιαρίων άπαξ ημερησίως. Οι συχνότητες που παρουσιάζονται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα που παρατίθεται παρακάτω περιλαμβάνουν μη επεξεργασμένα ποσοστά επιπονώσεων που παρατηρήθηκαν σε μελέτες αποτελεσματικότητας την μακροχρόνια μελέτη ασφαλείας (η οποία περιελάμβανε ασθενείς που έλαβαν ουμεκλινιδίου), μετεγχειρητικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με τη χρήση της εξής σύμβασης: 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) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού Ουρολοιμώξη Παραρρινοκολιτιδα Φαρυγγίτιδα	Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας που συμπεριλαμβάνουν: Εξάνθημα, κνίδωση και κνησμό Αναφυλαξία	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαγία Δυσγευσία Ζάλη	Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Πόνος του οφθαλμού Γλαύκωμα Όραση θαμνή Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	Σπάνιες Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία Κολπική μαρμαρυγή Ιδιοκοιλιακός ρυθμός Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές	Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας Άλγος στοματοφάρυγγα Δυσφωνία	Συχνές Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Έρροστομία	Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κατακράτηση ούρων, Δυσουρία	Μη γνωστές

**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 υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφορών. **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitirinkarta.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: + 357 22608607, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs). **4.9 Υπερδοσολογία:** Η υπερδοσολογία με το ουμεκλινιδίου μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα, σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μωσαρικών ανταγωνιστών (π.χ., έρροστομία, διαταραχές της οπτικής προσαρμογής και ταχυκαρδία).

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, αντιχολινεργικά, Κωδικός ATC: R03BB07.

### 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Μονοϋδρική λακτόζη, Μαγνήσιο στεατικό.

**6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια. Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση μετά το άνοιγμα του δίσκου: 6 εβδομάδες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Αν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε τη συσκευή εισπνοών τουλάχιστον μία ώρα ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Φυλάσσετε τη συσκευή εισπνοών μέσα στο σφραγισμένο δίσκο για να προστατευτεί από την υγρασία και αφαιρείστε μόνο αμέσως πριν από την πρώτη χρήση. Γράψτε την ημερομηνία που πρέπει να απορριφθεί η συσκευή εισπνοών, στο χώρο που παρέχεται στην επίστα. Η ημερομηνία πρέπει να προστεθεί μόλις η συσκευή εισπνοών αφαιρεθεί από το δίσκο.

**6.5 Ψύξη και στασιμότητα του περιέκτη:** Η συσκευή εισπνοών Ellipta αποτελείται από ένα σώμα χρώματος γκρι, ένα κάλυμμα επιστομίου χρώματος ανοικτού πράσινου και ένα δοσομετρητή, συσκευασμένα σε δίσκο από φύλλο αλουμινίου που περιέχει ένα φακελάκι με αφυγραντικό silica gel. Ο δίσκος είναι σφραγισμένος με αφαιρούμενο κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου. Η συσκευή εισπνοών Ellipta είναι μία συσκευή που αποτελείται από πολλά εξαρτήματα και είναι κατασκευασμένη από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, πολυοξυμεθυλένιο, τερεφθαλικό πολυβουτυλένιο, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στύρενιο, πολυσανθρακικό και ανοξείδωτο χάλυβα. Η συσκευή εισπνοών περιέχει μία κυψέλη από φύλλο αλουμινίου των 7 ή των 30 δόσεων (επαρκεί για 7 ή 30 ημέρες). Συσκευασίες 1 συσκευής εισπνοών των 7 ή 30 δόσεων. Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευές εισπνοών των 30) δόσεις.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 14, Ιρλανδία.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/14/922/001, EU/1/14/922/002, EU/1/14/922/003.

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Απριλίου 2014. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιανουαρίου 2019.

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 14/12/2023.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

GR-INC-5-06-2024

Τοπικός Αντιπρόσωπος

## GlaxoSmithKline

Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο Εταιρειών GSK. © 2024 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιοπάροχος του Ομίλου GSK.

## Menarini Hellas A.E.

Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Αττική  
Τ: 210 8316111, F: 210 8317343  
[www.menarini.gr](http://www.menarini.gr)