



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ



**ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ
ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΕ
ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΙ
ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΜΕ ΤΙΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ

ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΣΙΟΥΣΙΟΥΛΟΥΔΗΣ ΘΕΟΧΑΡΗΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2014

Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
1. Σακχαρώδης Διαβήτης.....	7
1.1 Ταξινόμηση του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	7
1.2 Διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη.....	8
1.3 Θεραπεία του ΣΔ τύπου II.....	9
1.4 Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	13
Διγουανίδια.....	13
Σουλφονουριές.....	14
Μεγλιτινίδες.....	15
Αναστολείς των α- γλυκοσιδασών.....	16
Θειαζολιδινεδιόνες (Γλιταζόνες).....	16
Ινκρετινομιμητικά.....	18
Αγωνιστές GLP-1.....	19
Αναστολείς του DPP-4.....	19
Ινσουλινοθεραπεία.....	20
2. Υπέρταση (Γενικά).....	24
2.1 Διάγνωση και κατάταξη υπέρτασης.....	24
2.2 Ιδιοπαθής και δευτεροπαθής υπέρταση.....	25
2.3 Θεραπεία υπέρτασης.....	26
2.4 Επιλογή αντιυπερτασικής θεραπείας.....	26
Θειαζιδικά διουρητικά.....	28
Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ).....	30
Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (Angiotensin II Receptor Blockers-ARBs).....	32
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (Calcium Channel Blockers- CCBs).....	35

Β αποκλειστές.....	37
2.5 Λοιποί αντιυπερτασικοί παράγοντες	38
Κεντρικώς δρώντες α2α αγωνιστές	38
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά	38
Αποκλειστές α1 υποδοχέων	39
2.6 Συνδυασμοί αντιυπερτασικών	39
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	42
1. Στοιχεία για τη συνταγογραφική συμπεριφορά αναφορικά με τον ΣΔ.....	43
Συνδυασμός φαρμάκων ΣΔ.....	45
ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ	51
ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ.....	52
Συνδυασμός φαρμάκων.....	55
Τριπλοί συνδυασμοί φαρμάκων.....	61
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	76
ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	76
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ	77

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιατρική της τελευταίες δύο περίπου δεκαετίες έχει αλλάξει κατεύθυνση. Κυρίαρχο πλέον ρόλο παίζει η αποκαλούμενη «ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις» (Evidence-based medicine) και όχι η προσωπική «εμπειρία» κάθε του κάθε κλινικού ιατρού ή η γνώμη των ειδικών επί ενός θέματος («experts opinion»). Έτσι, όλες οι μεγάλες επιστημονικές εταιρείες, σε τακτά χρονικά διαστήματα, δημοσιεύουν κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαφόρων παθήσεων. Οι οδηγίες αυτές αποτελούν έναν θεραπευτικό αλγόριθμο που σκοπό έχουν να βοηθήσουν κυρίως τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας να αντιμετωπίσουν τις συχνότερες παθήσεις με έναν λογικό και τεκμηριωμένο σε μεγάλες μελέτες τρόπο. Σε καμία πάντως περίπτωση δεν αποτελούν απόλυτους-απαραβίαστους κανόνες. Ο χρυσός κανόνας της θεραπευτικής αποτελεί η εξατομίκευση της αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Αυτό βέβαια δεν σημαίνει αυθαιρεσία από πλευράς του ιατρού. Το να χρησιμοποιούνται, για παράδειγμα, δύο διαφορετικοί εκπρόσωποι της ίδιας κατηγορίας, πχ μία σιμβαστατίνη και μία ατορβαστατίνη στον ίδιο ασθενή, είναι απαράδεκτο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες, επομένως, πρέπει να διαθέτουν και αρκετή ευελιξία.

Προς την κατεύθυνση αυτήν άλλωστε φαίνεται να κινούνται οι τελευταίες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη, δύο από τις πιο συχνές παθήσεις παγκοσμίως, και τις συχνότερες με τις οποίες έρχεται καθημερινά σε επαφή ένας ιατρός της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στη χώρα μας. Οι ιατροί της πρωτοβάθμιας σηκώνουν το κύριο βάρος της επαναλαμβανόμενης συνταγογράφησης αυτών των παθήσεων, αλλά ο ρόλος τους δεν είναι, ή τουλάχιστον δεν πρέπει να είναι, η απλή επανάληψη της συνταγής τους «ειδικού» υπερτασιολόγου ή διαβητολόγου. Και οι δύο παθήσεις είναι δυναμικές και, ειδικά ο σακχαρώδης διαβήτης, εξελισσόμενες σε βάθος χρόνου και η αγωγή που κάλυπτε τον ασθενή προ έτους δεν σημαίνει ότι τον καλύπτει και σήμερα. Ο ιατρός της πρωτοβάθμιας, λοιπόν, πρέπει να μειράει την

αρτηριακή πίεση και τη γλυκόζη του ασθενούς, να παραπέμπει για εργαστηριακό έλεγχο τους ασθενείς και να παρεμβαίνει στην αγωγή του ασθενούς όταν διαπιστώνει «λάθη» ή ασυμβατότητες ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Όλη η παραπάνω κατάσταση είναι ιδεατή και, δυστυχώς, πολύ απέχει από την καθημερινή πρακτική. Οι ιατροί της πρωτοβάθμιας καταλήγουν να αποτελούν απλούς αντιγραφείς της αγωγής των ασθενών, με ευθύνες από όλες τις πλευρές. Οι ασθενείς είναι συχνά απρόθυμοι να αλλάξουν την αγωγή που τους έδωσε ο «καθηγητής», παρόλο που ο «συνταγογράφος» ιατρός τους εξηγεί ότι μπορεί τα επιστημονικά δεδομένα να έχουν αλλάξει από τότε που έγινε επίσκεψη στον ειδικό ιατρό. Επίσης, οι ιατροί είναι συχνά πολύ κουρασμένοι ή αδιάφοροι για να ασχοληθούν εις βάθος με τον κάθε έναν από τους πενήντα ή περισσότερους ασθενείς που συνωστίζονται για συνταγογράφηση στην αίθουσα αναμονής του αγροτικού ιατρείου.

Κάποια βήματα όμως προόδου φαίνεται να έχουν γίνει τελευταία, με την εισαγωγή της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, η οποία μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό όπλο για έλεγχο όχι μόνο της δαπάνης, αλλά και της ορθότητας της αγωγής των ασθενών. Δυστυχώς, για την ώρα (Ιανουάριος 2014), η ηλεκτρονική συνταγογράφηση φαίνεται να εξυπηρετεί μόνο μια δαπανοκεντρική λογική (στιγματίζοντας ιατρούς ως υπερσυνταγογράφους, εξάγοντας μέσους όρους δαπάνης ανά ειδικότητα, θέτοντας όρια ανα συνταγή και απειλώντας με διακοπή της συνταγογράφησης τους «απειθαρχούς»).

Αξιοποιώντας τις δυνατότητες που δίνει η ηλεκτρονική συνταγογράφηση και μια σχετική ηλεκτρονική εφαρμογή (Medisto) που συνεργάζεται με την πλατφόρμα της συνταγογράφησης, καταγράψαμε όλους τους ασθενείς που επισκέφτηκαν ένα ιατρείο πρωτοβάθμιας (ιδιωτικό παθολογικό ιατρείο) και στους οποίους συνταγογραφήθηκαν φάρμακα υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Με την εισαγωγή των κωδικών νόσων ICD-10 τον Ιούλιο του 2013, κατέστη δυνατόν η εύκολη προσπέλαση των περιστατικών. Επειδή όμως τα φάρμακα της υπέρτασης (κωδικός I10 για την ιδιοπαθή υπέρταση)

μπορούν να συνταγογραφηθούν και ως καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθεια, αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος, έγινε και αντίστροφη έρευνα, δηλαδή έγινε αναζήτηση και μέσω των φαρμάκων. Αναφορικά με τον διαβήτη, με εξαίρεση 2 περιστατικών με Διαβήτη τύπου I, όλα τα υπόλοιπα περιστατικά ήταν τύπου II (κωδικός ICD-10, E11). Η περίοδος καταγραφής ήταν δύο μήνες, ο Ιούλιος και ο Αύγουστος 2013. Τα περιστατικά που επισκέφτηκαν δύο φορές (και τον Ιούλιο και τον Αύγουστο) καταγράφηκαν μία μόνο φορά. Καταγράφηκαν μόνο οι εκτελεσμένες και όχι οι απλά συνταγογραφημένες συνταγές. Σημειωτέον ότι η προσπέλαση έγινε μέσω του συστήματος Team Viewer, καθιστώντας εύκολη την προσπέλαση χωρίς να απαιτείται φυσική παρουσία στο ιατρείο.

Στο πρώτο (γενικό) μέρος της εργασίας καταγράφονται με σύντομο τρόπο οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και της αρτηριακής υπέρτασης, η ανάλυση των κατηγοριών φαρμάκων (ακόμη και με τα εμπορικά τους ονόματα), η επεξήγηση των κατευθυντήριων αυτών οδηγιών.

Στο δεύτερο (ειδικό) μέρος της εργασίας γίνεται αναλυτική καταγραφή όλων των φαρμάκων που συνταγογραφήθηκαν για την αρτηριακή υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη, θα εξεταστεί αν ακολουθήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες, αν υπήρχαν λανθασμένοι συνδυασμοί φαρμάκων και ποιες ήταν οι επιλογές της αγωγής ως μονοθεραπεία. Επίσης, θα καταγραφεί το ποσοστό χρήσης των γενόσημων φαρμάκων (αυτό κυρίως στην αρτηριακή υπέρταση).

Η καταγραφή αυτή σε συνδυασμό με ανάλογες καταγραφές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μια ευρύτερη επιδημιολογική καταγραφή φαρμακευτικών δεδομένων και να καλύψουν ένα υπαρκτό και σημαντικό κενό. Ως τώρα, οι μόνες καταγραφές που υπάρχουν είναι δαπανοκεντρικές και προέρχονται από τις φαρμακευτικές εταιρείες (αξίες φαρμάκων που πωλήθηκαν).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι το 5,8-12.9% του ενήλικου πληθυσμού πάσχει από ΣΔ (Li 2009). Στην Ευρώπη ο επιπολασμός κυμαίνεται από 5-10%. Στην Ελλάδα έχει τριπλασιασθεί τα τελευταία 35 χρόνια και σήμερα κυμαίνεται περί το 8% (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2013). Το κόστος των συνοδών επιπλοκών μικροαγγειοπάθειας (νεφρική ανεπάρκεια, αμφιβληστροειδοπάθεια) και μακροαγγειοπάθειας (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έλκη ποδών) αποτελεί περίπου το 14% του συνολικού κόστους υγείας στις ΗΠΑ και υπολογίζεται ότι είναι ανάλογο υψηλό και στη χώρα μας (Mokdad 2003).

1.1 Ταξινόμηση του Σακχαρώδους Διαβήτη

Ο Διαβήτης είναι ένα ετερογενές σύνδρομο και με πολυπαραγοντικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης, τόσο νηστείας όσο και μεταγευματικές (McIver 2010, σελ.295) Με βάση την ταξινόμηση που ισχύει από το 1997, ο ΣΔ διακρίνεται σε τέσσερις κατηγορίες

- **Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I:** Οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Δεν θα μας απασχολήσει στην παρούσα εργασία.
- **Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II:** Χαρακτηρίζεται από διαταραχές της έκκρισης ινσουλίνης και της δράσης ινσουλίνης στους ιστούς στόχους, όπως στο ήπαρ, στους μυς και στον λιπώδη ιστό. Η ικανότητα της γλυκόζης να διεγείρει τη δική της πρόσληψη και να καταστείλει την απελευθέρωσή της είναι επίσης διαταραγμένη. Παρόλο που ο ΣΔ τύπου II εμφανίζεται συνήθως σε πιο ηλικιωμένους και παχύσαρκους ασθενείς, περιγράφεται ολοένα και περισσότερο σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία και καθιστικό τρόπο ζωής. Αποτελεί την συντριπτική πλειοψηφία

των περιστατικών ΣΔ και θα αποτελέσει αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

- **Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης:** Αποτελεί διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, ποικίλης βαρύτητας, η οποία εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη, χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΣΔ. Στο ΣΔ κύησης η φαρμακευτική θεραπεία είναι αποκλειστικά με τη χρήση εγκεκριμένων ινσουλινών. Την περίοδο της εργασίας δεν υπήρχε κάποια έγκυος με διαβήτη κύησης και επομένως και η κατηγορία αυτή δεν θα αποτελέσει αντικείμενο της εργασίας.
- **Άλλοι ειδικοί τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη:** οφείλονται σε άλλα αίτια, όπως γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων ή τη δράση της ινσουλίνης, νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες. Η πιο κοινή διαταραχή είναι το MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Και οι μορφές αυτές είναι σχετικά σπάνιες και η πλειοψηφία τους παρακολουθείται στα ειδικά διαβητολογικά ιατρεία. Δεν θα αποτελέσει και αυτή η κατηγορία αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

1.2 Διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη

Η διάγνωση του ΣΔ είναι εύκολη. Αρκούν δύο μετρήσεις σακχάρου νηστείας(τουλάχιστον 8 ωρών) $>126\text{mg/dl}$ ή συμπτωματολογία ΣΔ (πολυουρία, πολυφαγία, ανεξήγητη απώλεια βάρους) και τυχαία μέτρηση $>200\text{mg/dl}$. Σε περίπτωση που οι τιμές αυτές βρίσκονται πέριξ των ορίων που αναφέρθηκαν, η αμφιβολία για τη διάγνωση δίνεται με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (με τη χορήγηση από του στόματος 75 gr γλυκόζης και ανεύρεση $>200\text{mg/dl}$ τιμής γλυκόζης στις 2 ώρες.

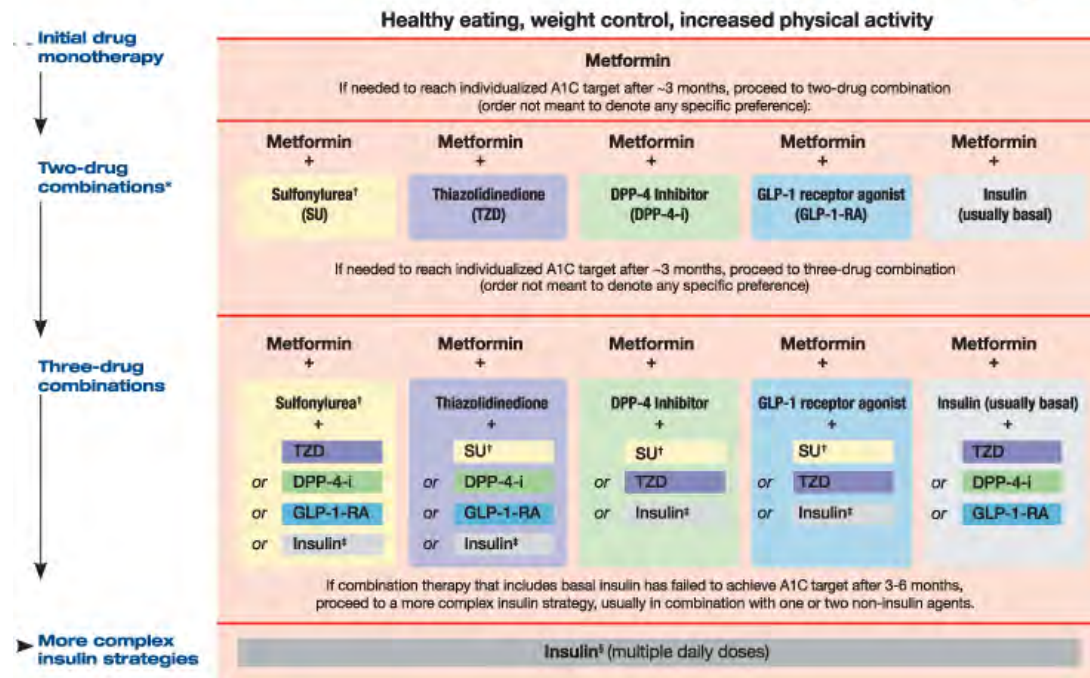
Τελευταία έχει προταθεί και η χρησιμοποίηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) για τη διάγνωση του ΣΔ, με διαγνωστική τιμή του ΣΔ το 6,5%. Τιμές μεταξύ 5,8-6,5% θεωρούνται ότι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ. Το πρόβλημα με τη χρησιμοποίηση είναι η έλλειψη πιστοποίησης της μεθόδου υπολογισμού της στην

Ελλάδα. Συχνά διαπιστώνονται μεγάλες διαφορές από εργαστήριο σε εργαστήριο. Για το λόγο αυτό, η HbA1c δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση αλλά μόνο για την παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών. Με μηχανήματα αυτοελέγχου της γλυκόζης είναι εύκολη και η παρακολούθηση των διαβητικών ή προδιαβητικών (τιμές σακχάρου 110-126mg/dl).

1.3 Θεραπεία του ΣΔ τύπου II

Η θεραπεία του ΣΔ τύπου II περιλαμβάνει τη διαίτα, την άσκηση (τουλάχιστον 30 λεπτά βόλτα την ημέρα για πέντε ημέρες την εβδομάδα), την προσπάθεια απώλειας βάρους και την φαρμακευτική αγωγή. Παλαιότερα, με τη διάγνωση του ΣΔ, αν η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν ήταν πολύ υψηλή, μπορούσαν να εφαρμοστούν μόνο υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Σήμερα, με βάση τις τελευταίες οδηγίες της American Diabetes Association (ADA) του 2012, αλλά και τις σχετικές τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας, με τη διάγνωση του ΣΔ τύπου II, μαζί με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα γίνεται έναρξη φαρμακοθεραπείας με **μετφορμίνη** (Glucophage, Glucofreee, Glucoplus), εκτός αν υπάρχει αντένδειξη χορήγησής της (σοβαρή καρδιακή ή νεφρική ή αναπνευστική ή ηπατική ανεπάρκεια), εξαιτίας της πιθανότητας πρόκλησης της δυνητικά θανατηφόρου γαλακτικής οξέωσης. Μετά την μετφορμίνη, η ADA, όπως και η ελληνική διαβητολογική εταιρεία, προτείνουν τον ακόλουθο αλγόριθμο.

Potential Combinations of Antihyperglycemic Therapy



Σύμφωνα με τον θεραπευτικό αυτό αλγόριθμο, μετά την μετφορμίνη, και εφόσον ο ασθενής παραμένει αρρυθμιστος, με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη >7% (για τους περισσότερους ασθενείς), μπορεί να προστεθεί και δεύτερος αντιδιαβητικός παράγοντας, ο οποίος μπορεί να είναι **σουλφονουλουρία, πιογλιταζόνη, αναστολέας του ενζύμου DPP-4, GLP-1 αγωνιστής ή ινσουλίνη** (συνήθως βασική). Στη συνέχεια μπορεί να προστεθεί και τρίτος παράγοντας από τους παραπάνω (με εξαίρεση το συνδυασμό αναστολέα DPP-4 και GLP-1 αγωνιστή (ανήκουν στον ίδιο μεταβολικό δρόμο και δεν πρέπει να συγχωρηθούν) και επί αποτυχίας και αυτού του σχήματος γίνεται έναρξη ινσουλίνης, η οποία μπορεί να συνδυαστεί το πολύ με δύο άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες.

Ο αλγόριθμος αυτός έχει σημαντικές διαφορές με προηγούμενους. Μόλις πριν από 2 χρόνια, για παράδειγμα, στα ετήσια μετεκπαιδευτικά μαθήματα για τον σακχαρώδη διαβήτη του Διαβητολογικού Κέντρου της Β' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, αναφέρονταν: «σε υπέρβαρο ασθενή φάρμακο εκλογής είναι η Μετφορμίνη ή μία γλιταζόνη, ενώ σε κανονικού βάρους ασθενή ένα ινσουλινοεκκριτικό,

δηλαδή μία σουλφονουλουρία ή μεγλιτινίδες» (Καραμάνος 2011). Οι διαφορές, όπως διαπιστώνεται εύκολα, είναι πολύ σημαντικές. Πλέον, όλοι οι ασθενείς, παχύσαρκοι ή μη, πρέπει να επιχειρείται να λάβουν μετφορμίνη, η οποία είναι το πρώτο φάρμακο που πρέπει να λάβει ο διαβητικός και το οποίο δεν πρέπει (εκτός βέβαια αντενδείξεων) να διακόπτεται ποτέ, ακόμη και με σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης. Ο ρόλος των σουλφονουλουριών, των πρώτων αντιδιαβητικών φαρμάκων (πλήν ινσουλίνης) που ανακαλύφθηκαν υποβαθμίζεται, καθώς δεν αποτελούν την «αναγκαστική» δεύτερη επιλογή. Οι πολλές τους παρενέργειες άλλωστε, με κυριότερη την πρόκληση υπογλυκαιμίας, τους καθιστούν ολοένα και λιγότερο ελκυστικούς αντιδιαβητικούς παράγοντες. Ο αλγόριθμος δεν περιλαμβάνει καθόλου την κατηγορία των μεγλιτινιδών (ρεπαγλινίδη, νατεγλιδίνη), ενώ στους παλαιότερους αλγόριθμους περιλαμβάνονταν (εναλλακτικά των σουλφονουλουριών, μιας και ανήκουν στην ίδια ευρύτερη κατηγορία).

Όλα τα φάρμακα που προαναφέρθηκαν μπορούν να χρησιμοποιηθούν και έχουν θέση στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας και η επιλογή του καθενός γίνεται με βάση:

- Την αποτελεσματικότητα
- Την ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες ενέργειες
- Το μηχανισμό δράσης
- Τις ενδεχόμενες ευεργετικές επιδράσεις πέρα από την αντιυπεργλυκαιμική
- Την ευκολία χορήγησης
- Τη παρουσία ή όχι νεφρικής ανεπάρκειας
- Την καρδιακή ανεπάρκεια
- Το κόστος για τον ασθενή και το σύστημα ασφάλισης και υγείας

Η δόση έναρξης της μετφορμίνης είναι η μικρότερη συνιστώμενη (500mg), η οποία πρέπει να αυξάνεται προοδευτικά κάθε 10-15 ημέρες (ως 2500mg), ώστε να επιτευχθεί, αν είναι δυνατόν, ευγλυκαιμία τόσο στα σάκχαρα νηστείας όσο και μεταγευματικά. Σε δυσανεξία στην μετφορμίνη, μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία

σουλφονουλουρίες, αναστολείς του DPP-4, ρεπαγλινίδη, πιογλιταζόνη, αλλά και ακαρβόζη ή ρεπαγλινίδη.

Σε περίπτωση στην οποία με τριπλό συνδυασμό φαρμάκων (χωρίς ινσουλίνη), ο ασθενής συνεχίζει να είναι αρρυθμιστος, πρέπει να προστεθεί ινσουλίνη (συνήθως βασική, δηλαδή glargine- Lantus, ή detemir- Levemir). Από τα υπόλοιπα φάρμακα,

- Οι σουλφονουλουρίες θα πρέπει να διακόπτονται σταδιακά ή και άμεσα
- Οι μεγλιτινίδες να διακόπτονται άμεσα
- Η πιογλιταζόνη μπορεί να συνεχίζεται, σε μειωμένη όμως δόση, γιατί ο κίνδυνος κατακράτησης υγρών με τη χορήγηση ινουλίνης αυξάνεται
- Οι αναστολείς DPP-4, οι αγωνιστές GLP-1 και η ακαρβόζη μπορεί να συνεχιστούν.

Αν κατά τη διάγνωση του ΣΔ η HbA1C, η οποία πρέπει να μετράται οπωσδήποτε με τη διάγνωση του ΣΔ, είναι μεγαλύτερη από 8,5%, μπορεί κατευθείαν να δοθούν δύο υπογλυκαιμικά φάρμακα (απαραιτήτως το ένα από αυτά πρέπει να είναι η μετφορμίνη). Σε περιπτώσεις, με εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία (π.χ. HbA1c >9%), εάν ο ασθενής είναι εξαιρετικά καταβολικός και ιδιαίτερα εάν εμφανίζει στοιχεία οξέωσης, η άμεση έναρξη ινσουλινοθεραπείας αποτελεί τη μόνη ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή. Μετά τη ρύθμιση μπορεί να δοκιμασθεί διακοπή της ινσουλίνης και αντιμετώπιση του ασθενούς με άλλα θεραπευτικά σχήματα. Για την επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου είναι απαραίτητος ο αυτοέλεγχος του σακχάρου. Σε κάθε περίπτωση, προχωρημένου ή μη ΣΔ, επιχειρείται πρώτα η ρύθμιση του σακχάρου νηστείας και στη συνέχεια των μεταγευματικών. Η μέτρηση της HbA1C, θα επικυρώσει την σωστή ρύθμιση και μπορεί να γίνει και σε δύο (αντί για τρεις μήνες) (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2013).

1.4 Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη

Διγουανίδια

Στα διγουανίδια που κυκλοφορούν στη χώρα μας σήμερα ανήκει η μετφορμίνη (Glucophage, Glucofree, Glucoplus). Η μετφορμίνη δεν επιδρά στο β- κύτταρο του παγκρέατος που παράγει την ινσουλίνη. Αντίθετα, δρα στο γαστρεντερικό σωλήνα επιβραδύνοντας κάπως την απορρόφηση γλυκόζης και μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Η κύρια δράση της όμως είναι στο ήπαρ, στο οποίο μειώνουν μέσω διαφόρων μηχανισμών την ηπατική παραγωγή και απόδοση γλυκόζης την κυκλοφορία. Επαυξάνουν τη δράση της ινσουλίνης στους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς, κυρίως όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι αυξημένα. Η μετφορμίνη ελαττώνει την απόδοση της γλυκόζης από το αποθηκευμένο γλυκογόνο στο ήπαρ, ελαττώνοντας έτσι τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Τέλος, διευκολύνουν την είσοδο της γλυκόζης από το αίμα στα κύτταρα. Δεν επηρεάζουν καθόλου την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και γι' αυτό και δεν προκαλούν υπογλυκαιμία.

Στις παρενέργειες της μετφορμίνης ανήκουν η πολύ σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρος γαλακτική οξέωση σε άτομα με αναπνευστική, καρδιακή, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια αλλά και σε αλκοολικούς, χειρουργημένους και εγκύους. Πρέπει να διακόπτονται σε κάθε οξεία νόσηση (λοίμωξη, έμφραγμα μυοκαρδίου). Επίσης, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαστικών μέσων διότι υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και επακόλουθης γαλακτικής οξέωσης. Άλλες, λιγότερο σημαντικές παρενέργειες είναι οι γαστρεντερικές (έμετοι, διάρροιες, ανορεξία), οι οποίες συνήθως είναι παροδικές και υποχωρούν μετά από λίγες ημέρες από την έναρξη της θεραπείας (Powers 2005, σελ.2345).

Η μετφορμίνη έχει πλειοτροπικές δράσεις, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση και βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ (ελάττωση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων). Στη μελέτη UKPDS διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας (King 1999).

Σουλφονουλουρίες

Στις σουλφονουλουρίες που κυκλοφορούν στη χώρα μας ανήκουν:

- **Γλικλαζίδη** (Diamicron MR)
- **Γλιμεπριδη** (Solosa και τα γενόσημα dialosa, Dia-ban, Tetig, Raltone, Glimexin, Sucryl, Pharlecon, Anovis, Mepirid, Tipo II, Adinsulin-S, Glimerid, Gliperin)
- **Γλιβενκλαμίδη** (Derocetyl, Daonil).

Οι σουλφονουλουρίες διακρίνονται σε πρώτης γενιάς, με εκπροσώπους την τολβουταμίδη και την χλωροπροπραμίδη, οι οποίες δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα και στις δεύτερες γενιάς (γλικλαζίδη, γλιμεπριδη και γλιβενκλαμίδη). Οι σουλφονουλουρίες διεγείρουν τα β-κύτταρα για την έκκριση ινσουλίνης που έχει ήδη παραχθεί και αποθηκευτεί σ' αυτά. Δεν αποτελούν κύριο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης, καθόσον για να δράσουν απαιτείται η παρουσία γλυκόζης, δηλαδή ενισχύουν την ευαισθησία των β-κυττάρων προς το ερέθισμα της γλυκόζης. Επίσης, στο ήπαρ προάγουν την ευόδωση της γλυκόλυσης και μειώνουν την νεογλυκογένεση. Επομένως, η δράση τους στο ήπαρ είναι υπογλυκαιμική. Στους περιφερικούς ιστούς, η δράση των σουλφονουλουριών απαιτεί πάντα την παρουσία ινσουλίνης, καθώς προάγουν την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα. Οι σουλφονουλουρίες μπορούν να δράσουν εφόσον υπάρχουν λειτουργούντα β-κύτταρα στο πάγκρεας.

Οι θεραπευόμενοι με σουλφονουλουρίες διαβητικοί, με έναν ετήσιο ρυθμό 5-10% παύουν να ανταποκρίνονται στις σουλφονουλουρίες. Έτσι, σε ένα διάστημα 10-20 ετών οι παύουν να ανταποκρίνονται σ' αυτές. Πρόκειται για την αποκαλούμενη «δευτερογενή αστοχία» στις σουλφονουλουρίες. Αντένδειξη για θεραπεία με σουλφονουλουρίες αποτελούν η βαριά νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, η εγκυμοσύνη, οι βαρείες λοιμώξεις, οι χειρουργικές επεμβάσεις (Καραμάνος 2011, σελ.144). Γενικά οι σουλφονουλουρίες αυξάνουν την ινσουλίνη αμέσως μετά τη λήψη τους, γι' αυτό πρέπει να λαμβάνονται αμέσως πριν από το γεύμα, διαφορετικά μπορεί να προκληθεί υπογλυκαιμία. Η γλικλαζίδη

MR χορηγείται 1 φορά την ημέρα (από 1 ως 4 δισκία), η γλιμεπιρίδη μπορεί να χορηγηθεί από 1 ως 2 φορές την ημέρα σε δόση ως 6 (και όχι 8mg), ενώ η γλιβενκλαβίδη, ο παλαιότερος εκπρόσωπος της κατηγορίας χορηγείται δύο φορές το 24ωρο.

Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες η σοβαρότερη είναι η υπογλυκαιμία, η οποία απαιτεί νοσηλεία γιατί μπορεί να διαρκέσει ως και 5 ημέρες. Παράγοντες κινδύνου για πρόκληση υπογλυκαιμίας θεωρούνται η προχωρημένη ηλικία, η νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, η μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων, η λήψη αλκοόλ, η διαμονή σε ιδρύματα, η άνοια, η πρόσφατη έναρξη θεραπείας με σουλφονουρία, η πολυφαρμακία, η αυξημένη σωματική δραστηριότητα και το προηγηθέν εγκεφαλικό επεισόδιο. Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αύξηση βάρους, και κάποιες σπανιότερες όπως οι δερματικές αντιδράσεις, οι αιματολογικές (μυελική απλασία), οι γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές.

Μεγλιτινίδες

Στις μεγλιτινίδες ανήκουν

- **Ρεπαγλινίδη** (novoform και τα γενόσημα repaglinide/actavis, theroflan)
- **Νατεγλινίδη** (starlix)

Προάγουν την έκκριση ινσουλίνης με τον ίδιο μηχανισμό με τις σουλφονουρίες. η δράση τους αρχίζει λίγη ώρα μετά τη λήψη τους και η δράση τους διάρκειά περί τις 4 ώρες. Έτσι, πρέπει να λαμβάνονται τρεις φορές την ημέρα για να καλύψουν τα τρία κύρια γεύματα. Η έκκριση της ινσουλίνης εξαρτάται από τα επίπεδα της γλυκόζης και είναι σαφώς μικρότερη, όσα χαμηλότερα είναι τα επίπεδα της γλυκόζης, ελαττώνοντας έτσι σημαντικά τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας. Μπορεί να συνδυαστεί με την μετφορμίνη με πολύ καλά αποτελέσματα. Οι βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπογλυκαιμία και η αύξηση βάρους, σε μικρότερο όμως βαθμό από τις σουλφονουρίες, λόγω του «έξυπνου» μηχανισμού δράσης τους. Παρόλο που οι μεγλιτινίδες ήταν τα πρώτα φάρμακα που κυκλοφόρησαν μετά αρκετό διάστημα μετά από τις

σουλφονυλουρίες και την μετφορμίνη, δεν πήραν ποτέ κυρίαρχη θέση στην ιατρική συνείδηση, λόγω του ήπιου αποτελέσματός τους και των πολλών δόσεων που απαιτούνται καθημερινά. Σήμερα χρησιμοποιούνται ελάχιστα και δεν έχουν θέση καν στον τελευταίο θεραπευτικό αλγόριθμο (Ηλιάδης 2009, σελ.243)

Αναστολείς των α- γλυκοσιδασών

Ακαρβόζη (Glucobay)

Η δράση της ακαρβόζης περιορίζεται στο έντερο, όπου αναστέλλει τη δράση των ενζύμων που προάγουν την διάσπαση του αμύλου σε γλυκόζη, ελαττώνοντας έτσι τη διαθέσιμη προς απορρόφηση γλυκόζη και επομένως ελαττώνοντας τον ρυθμό εισόδου της γλυκόζης στην κυκλοφορία. Επομένως, η ακαρβόζη ελαττώνει την μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Ο συνδυασμός της ακαρβόζης με όλους τους τύπους αντιδιαβητικών δισκίων θεωρείται δόκιμος. Ακόμη και σε ινσουλινοθεραπευόμενους τόσο τύπου II όσο και τύπου I, βελτιώνει την μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται αμέσως πριν τα γεύματα. Η ακαρβόζη δεν γνώρισε ποτέ μαζική χρήση εξαιτίας των ενοχλητικών ανεπιθύμητων ενεργειών της από το γαστρεντερικό, κυρίως τον μετεωρισμό και τη διάρροια, διότι άπεπτοι υδατάνθρακες φθάνουν στο παχύ έντερο και εκεί υφίστανται μικροβιακή ζύμωση με υπερπαραγωγή αερίων.

Θειαζολιδινεδιόνες (Γλιταζόνες)

Η μοναδική γλιταζόνη που κυκλοφορεί στη χώρα μας είναι η πιογλιταζόνη (Actos και το γενόσημο Zipion). Οι δύο άλλοι εκπρόσωποι της κατηγορίας αποσύρθηκαν λόγω θανατηφόρου ηπατοτοξικότητας (η τρογλιταζόνη) και λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων (η ροσιγλιταζόνη-Avandia).

Οι γλιταζόνες δρουν σε μία ομάδα υποδοχέων του πυρήνα, του PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), οι οποίοι διακρίνονται στους α, τους β και τους γ. Οι γλιταζόνες συνδέονται με τους PPAR γ υποδοχείς. Αν και οι μηχανισμοί δράσης τους δεν είναι

πλήρως διευκρινισμένοι, κλινικά προκαλούν ελάττωση της ηπατικής απόδοσης γλυκόζης στην κυκλοφορία, και αυξάνοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό, ενισχύοντας τη δράση της ινσουλίνης. Είναι γενικώς πολύ αποτελεσματικά φάρμακα, ελαττώνοντας σημαντικά την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Χορηγούνται μία φορά την ημέρα σε δόση 15, 30 ή 45 mg και είναι τα φάρμακα με την πιο αργή έναρξη και επίτευξη του θεραπευτικού στόχου (απαιτούν περί τις 4 εβδομάδες για την πλήρη δράση τους). Η μελέτη PROACTIVE απέδειξε τα ιδιαίτερα καρδιαγγειακά οφέλη και τη μειωμένη καρδιαγγειακή θνητότητα που έχουν οι διαβητικοί που έχουν ήδη υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου (Dormandy 2005).

Αντενδείξεις χορήγησης της πιογλιταζόνης είναι η ηπατική ανεπάρκεια, όλα τα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA και η βαριά νεφρική ανεπάρκεια. Οι συχνές και ενίοτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι αυτές που περιορίζουν σημαντικά στην κλινική πράξη τη χρήση τους.

- **Ηπατικές διαταραχές.** Για το λόγο αυτό χρειάζεται να ελέγχονται περιοδικά ανά δίμηνο οι τρανσαμινάσες
- **Οίδημα:** Λόγω σημαντικής κατακράτησης υγρών, που οδηγεί και σε αύξηση βάρους. Είναι συχνότερο σε γυναίκες.
- **Αναιμία:** συμβαίνει συνήθως λόγω της αιμοαραίωσης, είναι συνήθως ήπια και υποχωρεί γρήγορα με την διακοπή του φαρμάκου
- **Οστεοπορωτικά κατάγματα:** για το λόγο αυτό πρέπει να χορηγούνται με προσοχή στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- **Καρκίνος της ουροδόχου κύστης στους άνδρες:** Το δεδομένο αυτό προέκυψε μετά από μία μεταανάλυση, στην οποία διαπιστώθηκε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με την πιογλιταζόνη. Το φάρμακο βρέθηκε στα πρόθυρα της απόσυρσής του, τελικά όμως παρέμεινε με τη σύσταση να διερευνάται διεξοδικά πριν τη χορήγησή τους η ύπαρξη και η αιτία τυχόν αιματουρίας (Neumann 2012, Piccinni 2011).

Ινκρετινομιμητικά

Αποτελούν την τελευταία κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που εμφανίστηκαν την τελευταία δεκαετία και διεκδικούν σημαντικό μερίδιο μεταξύ των φαρμάκων για τον ΣΔ τύπου II. Βασίζονται στο φαινόμενο της ινκρετίνης. Οι ινκρετίνες είναι ορμόνες που παράγονται στο έντερο μετά τη λήψη τροφής ενισχύουν την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από το β- κύτταρο. Οι δύο κύριες ινκρετίνες είναι το GIP (Glucose- dependent Insulinotropic Peptide) και το GLP-1 (Glucagon- Like Peptide-1). Εκκρίνεται από το έντερο μεταγευματικά και οδηγεί τελικά σε σημαντική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Το GLP-1 αποκαθιστά επιπλέον την πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης, που αποτελεί πρώιμη διαταραχή στον ΣΔ τύπου II και επιπλέον διεγείρει την νεογένεση, την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των β- κυττάρων, καταστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, με συνέπεια την ελάττωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, ελαττώνει την όρεξη και καθυστερεί την γαστρική κένωση. Στον ΣΔ τύπου II το φαινόμενο της ινκρετίνης είναι μειωμένο και λογικός τρόπος θεραπευτικής παρέμβασης είναι η χορήγησή του (Cho 2013).

Το ένζυμο διπεπτιδυλ-πεπτιδάση- IV (DPP-4) αδρανοποιεί το GLP-1 και το GIP, αποκόπτοντας ένα διπεπτίδιο από το αμινικό τους άκρο. Οι αναστολείς αυτού του ενζύμου που μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα, χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αποδόμησης του ενδογενούς GLP-1 και GIP, την αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα περίπου στο διπλάσιο του φυσιολογικού με συνεπακόλουθη ενίσχυση της δράσης, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης και την καταστολή της απελευθέρωσης γλυκαγόνης, οδηγώντας τελικά σε ελάττωση της υπεργλυκαιμίας. Οι μηχανισμοί δράσης των αναστολέων του DPP-4 είναι παρόμοιοι με των αγωνιστών GLP-1, μιας και τελικά οδηγούν σε αύξηση του GLP-1. Η δραστηκότητά τους είναι μικρότερη από τους GLP-1, διότι με την απευθείας χορήγηση των τελευταίων επιτυγχάνονται υψηλότερα επίπεδα του GLP-1.

Αγωνιστές GLP-1

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν 2 σκευάσματα.

- **Εξενατίδη** (Byetta). Είναι ανάλογο του φυσικού ανθρώπινου GLP-1 (53% ομόλογο). Επειδή είναι πεπτίδιο, χορηγείται μόνο υποδόρια, για να μην αποδομηθεί στον γαστρεντερικό σωλήνα. Χορηγείται σε δόση 5 ή 10 μg δύο φορές την ημέρα, οποιαδήποτε στιγμή εντός του χρονικού διαστήματος των 60 λεπτών πριν το πρωινό και πριν το βραδινό γεύμα. Απαραίτητο είναι οι δύο δόσεις να διαφέρουν τουλάχιστον κατά 6 ώρες. Δεν πρέπει να χορηγείται μετά το γεύμα. Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια, που συχνά οδηγεί στην διακοπή του φαρμάκου είναι η ναυτία (στο 40-50% των ασθενών). Με τη συνέχιση της θεραπείας ελαττώνεται η ναυτία. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι η απώλεια βάρους.
- **Λιραγλουτίδη** (Victoza). Είναι ανάλογο κατά 97% του ανθρώπινου GLP-1 και χορηγείται υποδορίως μία φορά την ημέρα. Η αρχική δόση, την πρώτη εβδομάδα, είναι 0,6μg, ανεξάρτητα από τα γεύματα. Στη συνέχεια, η δόση αυξάνεται στα 1,2μg και μπορεί να φτάσει στα 1,8μg. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι και εδώ η ναυτία, σε ποσοστό όμως χαμηλότερο της εξενατίδης. Δεν συνιστάται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR<30ml/min). Τόσο η λιραγλουτίδη όσο και η εξενατίδη έχουν ένδειξη συγχορήγησης με μετφορμίνη και ινσουλίνη. Από τα δύο σκευάσματα, οι λιγότερες ναυτίες και ο μικρότερος αριθμός ενέσεων φαίνεται να γέρνουν την πλάστιγγα προς την λιραγλουτίδη. Οι αγωνιστές GLP-1 αποτελούν ελκυστική αγωγή για τους παχύσαρκους διαβητικούς, μιας και είναι τα μόνο σκευάσματα (μαζί με την μετφορμίνη) που οδηγούν σε απώλεια βάρους και συμβάλλουν έτσι και στην καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ (ADA 2013).

Αναστολείς του DPP-4

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν οι ακόλουθοι αναστολείς DPP-4

- **Σιταγλιπτίνη** (Januvia, Xeluvia, και ο συνδυασμός με μετφορμίνη Janumet)
- **Βιλνταγλιπτίνη** (Galvus, Jalra και οι συνδυασμοί Eucreas, Zomarist)
- **Σαξαγλιπτίνη** (Onglyza)

Οι αναστολείς του DPP-4 φαίνεται ότι κερδίζουν ολοένα περισσότερο έδαφος στη θεραπεία του ΣΔ τύπου II, μετά από τη μετφορμίνη. Τα οφέλη τους προέρχονται από την αύξηση του ενδογενούς GLP-1. Είναι λιγότερα αποτελεσματικά από αυτά, όμως χορηγούνται από το στόμα, μία (σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη) ή δύο φορές την ημέρα (Βιλνταγλιπτίνη), δεν αυξάνουν το σωματικό βάρος, δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες (ή πολύ ήπιες μόνο) και συγκρινόμενα με όλα τα φάρμακα της κατηγορίας έχουν τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως γαστρεντερικές). Η σαξαγλιπτίνη είναι το πρώτο αντιδιαβητικό δισκία που παρουσίασε στοιχεία ασφάλειας από το καρδιαγγειακό σύστημα. Όλα τα φάρμακα έχουν λάβει πλέον ένδειξη για μονοθεραπεία, διπλό και τριπλό συνδυασμό. Ελατώνουν μέτρια την HbA1c (ως 1%), με την βιλνταγλιπτίνη να είναι μάλλον ελαφρώς η πιο ισχυρή (Ristic 2005, Aschner 2005).

Όλοι αυτοί οι λόγοι τους έχουν καταξιώσει και στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνονται πλέον στις πιθανές δευτερές επιλογές. Το μόνο ίσως μειονέκτημά τους είναι η αυξημένη τιμή τους (ιδίως οι GLP-1). Πλέον, έχουν λάβει ένδειξη για χορήγηση και σε νεφρική ανεπάρκεια (ακόμη και σε αιμοκαθαιρόμενους η βιλνταγλιπτίνη). Φαίνεται ότι μαζί με τους GLP-1 αγωνιστές, αποτελούν το παρών και το μέλλον στη θεραπεία του μη ινσουλινοθεραπευόμενου ΣΔ τύπου II.

Ινσουλινοθεραπεία

Το κομμάτι της ινσουλινοθεραπείας στον ΣΔ τύπου II είναι αρκετά εκτεταμένο, αλλά ξεφεύγει κάπως από την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, για το λόγο αυτό το τμήμα αυτό θα αναπτυχθεί κάπως περιληπτικά.

Η ινσουλίνη στον ΣΔ τύπου II είναι απαραίτητη όταν τα ένας ασθενής αδυνατεί να διατηρήσει εντός φυσιολογικών ορίων τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, παρά τη λήψη τριπλής αντιδιαβητικής αγωγής. Η συνήθης τακτική στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η διατήρηση των δύο από τα τρία φάρμακα (απαραιτήτως η μεταφορμίνη και συνήθως ένας αναστολέας DPP-4 ή GLP-1 ή, σπανιότερα, η πιογλιταζόνη) και η προσθήκη βασικής ινσουλίνης:

- **Glargine** (Lantus)
- **Detemir** (Levemir)
- **ισοφανική** (NPH, Protaphane)

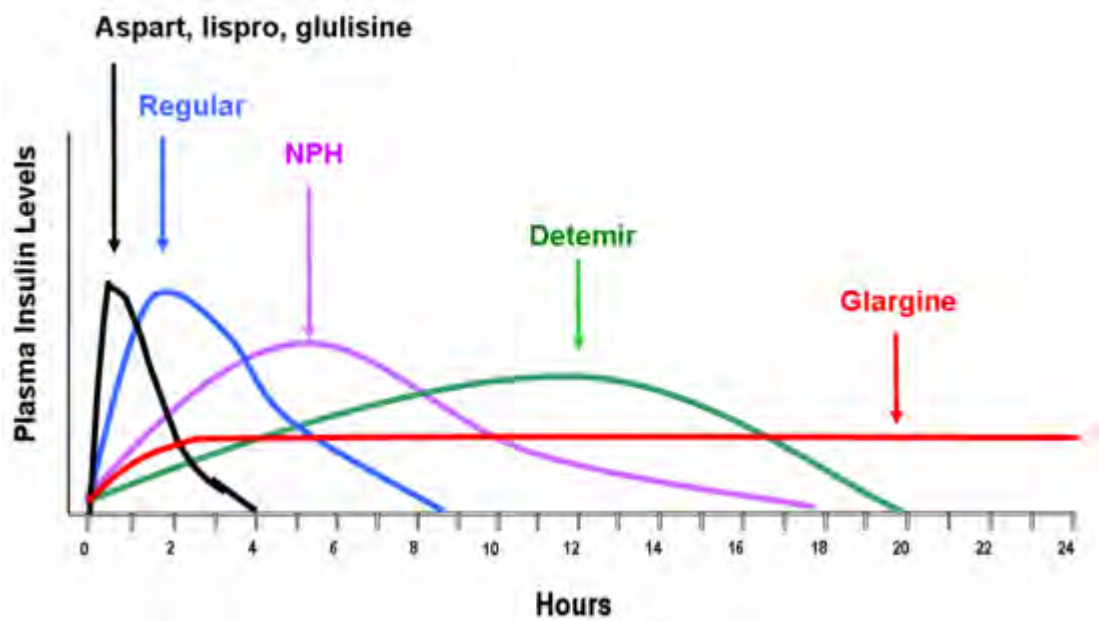
Οι ινσουλίνες αυτές καλύπτουν τις λεγόμενες βασικές ανάγκες, δεν έχουν ιδιαίτερη αιχμή (ιδίως η Lantus) και καλύπτουν από 12 περίπου ώρες (ισοφανική) ως και 24 ώρες (Lantus και λιγότερο η Levemir). Χορηγούνται 1 φορά την ημέρα (Lantus), 1-2 φορές την ημέρα (Levemir) και 2 φορές την ημέρα (ισοφανική). Στην περίπτωση της χορήγησης μίας δόσης, αυτή πρέπει να χορηγείται προ του ύπνου, χωρίς αυτό να είναι δεσμευτικό, ούτε και υπάρχει συσχέτιση με τη λήψη του γεύματος. Ο έλεγχος της καλής ρύθμισης γίνεται με το σάκχαρο νηστείας (πρωινό), το οποίο, με την κατάλληλη τιλοποίηση της δόσης της ινσουλίνης πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 80-110. Σε περίπτωση που τα μεταγευματικά σάκχαρα είναι υψηλά, πρέπει να προστεθούν μία ή περισσότερες γευματικές ινσουλίνες. Αυτές διακρίνονται στις ανθρώπινες ινσουλίνες

- **Actrapid** (της εταιρείας NOVO)
- **Regular** (της εταιρείας LILLY)

και τα ταχεία ανάλογα ινσουλίνης

- **Lispro** (Humalog)
- **Aspart** (Novorapid)
- **Gluilisine** (Apidra).

Τα ταχεία ανάλογα έχουν ταχύτερη έναρξη δράσης (πρέπει να γίνονται αμέσως πριν τα γεύματα) και μικρότερη διάρκεια (3,5-4 ώρες). Οι ανθρώπινες ινσουλίνες πρέπει να γίνονται περίπου τριάντα λεπτά πριν το γεύμα και διαρκούν ως και 8 ώρες. Τα παρακάτω, σχετικά με την διάρκεια τρόπο δράσης φαίνονται πιο εύληπτα στο παρακάτω σχήμα



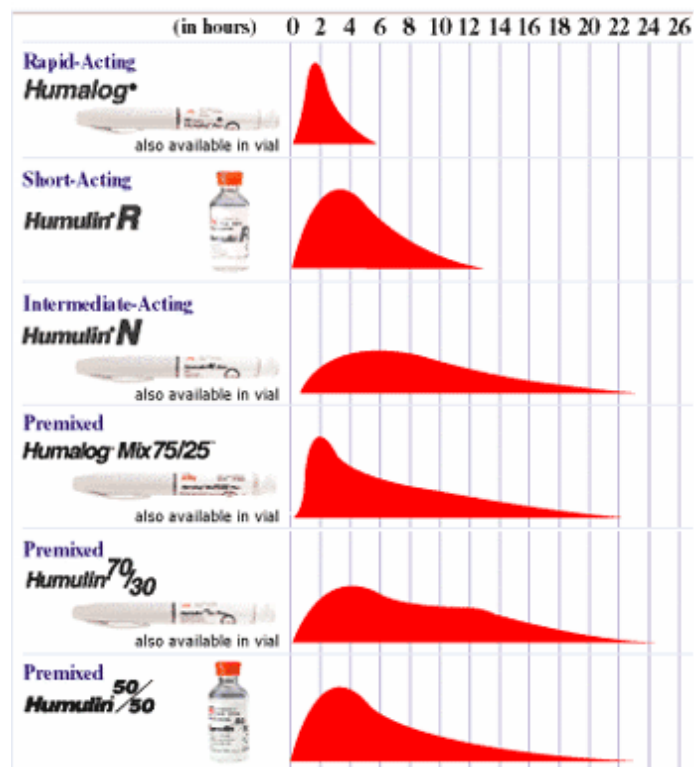
Εναλλακτικά, αντί του σχήματος με τη βασική και την ή τις γευματικές ινσουλίνες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα μίγματα αναλόγων

- Εναιώρημα 30% διαλυτής ινσουλίνης aspart και 70% κρυστάλλων aspart πρωταμίνης (**Novomix 30**)
- 25% ή 50% Lispro και 75% ή 50% πρωταμινικής Lispro (**Humalog Mix 25 και 50**)

Τα παλαιότερα μίγματα χρησιμοποιούν μίγματα ανθρώπινης ινσουλίνης

- **Mixtard 30** (30% actrapid με 70% Protaphane)
- **Humulin M3** (30% Regular με 70% Humulin NPH)

Παρακάτω, φαίνεται η διάρκεια και ο τρόπος δράσης των ινσουλινών της εταιρείας LILLY (ανάλογες είναι και οι αντίστοιχες της εταιρείας Novo)



Στην ανάλυση του δευτέρου μέρους, θα περιοριστούμε να αναφερθούμε γενικά σε ινσουλίνη, χωρίς να διερευνηθεί το ακριβές είδος που έχει χρησιμοποιηθεί, γιατί αυτό ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσας εργασίας για την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.

2. Υπέρταση (Γενικά)

Η αρτηριακή υπέρταση (ή απλά υπέρταση) αναφέρεται σε μία κατάσταση αυξημένης πίεσης του αίματος μέσα στις αρτηρίες. Από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η υπέρταση αποτελεί τον μεγαλύτερο «σιωπηρό» (λόγω της έλλειψης συνήθως συμπτωμάτων) δολοφόνο της δημόσιας υγείας, γιατί τα επίπεδά της συνδέονται άμεσα με μια σειρά από παθήσεις που προκαλούν σοβαρές αναπηρίες ή και θάνατο, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η νεφρική ανεπάρκεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η περιφερική αρτηριακή νόσος. Η αρτηριακή υπέρταση προσβάλλει το 25% περίπου του ενήλικα πληθυσμού παγκοσμίως (Greenland 2003).

2.1 Διάγνωση και κατάταξη υπέρτασης

Η διάγνωση και κατάταξη της υπέρτασης είναι σήμερα εύκολη, μιας και αρκούν δύο τουλάχιστον μετρήσεις σε δύο διαδοχικές επισκέψεις στο ιατρείο. Αν και οι ορισμοί για το ύψος της αρτηριακής πίεσης το οποίο θεωρείται παθολογικό μεταβάλλονται, τελευταία φαίνεται ότι συστολική αρτηριακή πίεση άνω των 140mmHg είτε διαστολική άνω των 90mmHg θεωρείται παθολογική και πρέπει να θεραπεύεται. Η υπέρταση διακρίνεται σε 1^{ου} βαθμού (ΣΑΠ:140-159mmHg ή ΔΑΠ 90-99mmHg), 2^{ου} βαθμού (ΣΑΠ: 160-179mmHg ή ΔΑΠ 100-109mmHg) και 3^{ου} βαθμού (ΣΑΠ>180mmHg ή ΔΑΠ>110mmHg) (Lurbe 2009). Σε περιστατικά οριακής υπέρτασης ή περιστατικά πιθανής υπέρτασης λευκής μπλούζας ή συγκεκαλυμμένης υπέρτασης (masked hypertension), στις οποίες τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης που μετράται στο ιατρείο δεν συμβαδίζει με τις κατ' οίκον μετρήσεις, επιβάλλεται η τοποθέτηση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής (Holter αρτηριακής πίεσης), μέθοδος στην οποία μπορούν να αναγνωριστούν και οι περιπτώσεις εκείνες στις οποίες η αρτηριακή πίεση δεν μειώνεται τουλάχιστον κατά 10% κατά την νυχτερινή κατάκλιση (non-deepers). Η μη επαρκής αυτή πτώση της αρτηριακής πίεσης ισοδυναμεί με αρτηριακή υπέρταση και πρέπει να θεραπεύεται (Head 2010).

Παρόλη την εύκολη αναγνώριση και διάγνωση των υπερτασικών ασθενών, περίπου οι μισοί μόνο από αυτούς λαμβάνουν αγωγή και περίπου οι μισοί από όσους λαμβάνουν αγωγή ρυθμίζονται και βρίσκονται εντός στόχων (<140mmHg η Συστολική Πίεση και <90mmHg η Διαστολική Πίεση). Οι λόγοι για την αποτυχία αυτή, ακόμη και στις προηγμένες χώρες, είναι η ασυμπτωματική κατά κανόνα φύση της νόσου, η ανάγκη για μακροχρόνια χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, συχνά μάλιστα δύο, τριών ή και παραπάνω σκευασμάτων, κάτι που ελαττώνει σημαντικά με την πάροδο του χρόνου τη συμμόρφωση των ασθενών καθώς και το κόστος της αντιυπερτασικής αγωγής.

2.2 Ιδιοπαθής και δευτεροπαθής υπέρταση

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών υπέρτασης, περίπου το 95% του συνόλου αφορά στην ιδιοπαθή υπέρταση, στην οποία δεν αναγνωρίζεται κάποιο σαφές αίτιο υπέρτασης, και στην δευτεροπαθή υπέρταση. Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η νεφραγγειακή, η νεφροπαρεγχυματική, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, ενίοτε ο υπερθυρεοειδισμός, το φαιοχρωμοκύτωμα, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύτωμα και το σύνδρομο Cushing. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος που επιβάλλεται να γίνεται σε όλα τα νεοδιαγνωσμένα περιστατικά υπέρτασης αποσκοπεί στο να διαχωρίσει τα λίγα αυτά περιστατικά δευτεροπαθούς υπέρτασης, για τα οποία απαιτείται ειδική, συχνά χειρουργική, θεραπεία, από τη μεγάλη μάζα των περιστατικών ιδιοπαθούς υπέρτασης. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος αποσκοπεί επίσης στην πρώιμη αναγνώριση τυχόν επιπλοκών που μπορεί να έχει προκαλέσει η αδιάγνωστη ως τότε υπέρταση, καθώς και στη διάγνωση τυχόν συννοσηροτήτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η δυσλιπιδαιμία, οι οποίες επίσης απαιτούν θεραπεία.

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο και συγκεκριμένα τις εξής εξετάσεις: γενική αίματος, σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, λευκώματα/λευκωματίνες, τρανσαμινάσες, κρεατινοφωσφοκινάση, λιπίδια, γενική ούρων, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη και γενική ούρων.

Επίσης, πρέπει να γίνεται ακτινογραφία θώρακος και ηλεκτροκαρδιογράφημα (Ζαμπούλης 2004, σελ. 638εξ.).

2.3 Θεραπεία υπέρτασης

Αναφορικά με την θεραπεία της υπέρτασης, αυτή διακρίνεται στα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και στην φαρμακευτική αγωγή. Τα πρώτα είναι απαραίτητα σε όλα τα στάδια της υπέρτασης, μόνα τους ή σε συνδυασμό με την αντιυπερτασική αγωγή. Περιλαμβάνουν την άσκηση (τουλάχιστον μισή ώρα βάδισμα κάθε ημέρα) και την διαίτα, κυρίως τον περιορισμό του άλατος και την αποφυγή κορεσμένων λιπών. Επίσης, η διακοπή καπνίσματος είναι επιβεβλημένη, όπως και η λελογισμένη κατανάλωση καφέ, η απώλεια βάρους και η διαχείριση του άγχους. Τα μέτρα αυτά όμως συνδυαστικά δεν μπορούν να ελατώσουν θεαματικά μια πολύ υψηλή υπέρταση, έχουν παροδική αποτελεσματικότητα, γιατί ο ασθενής επιστρέφει συνήθως στον προηγούμενο τρόπο ζωής. Η φαρμακευτική αγωγή είναι επίσης απαραίτητη από την αρχή και στα μέτρια και σοβαρά περιστατικά υπέρτασης.

2.4 Επιλογή αντιυπερτασικής θεραπείας

Η European Society of Hypertension (ESH) και η European Society of Cardiology (ESC) δημοσίευσαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, που απλοποιεί τις αποφάσεις των ιατρών καθώς προτείνει ότι όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) <140 mm Hg. Οι νέες οδηγίες κάνουν εξαιρέσεις για το διαβήτη και τους ηλικιωμένους. Για τους ασθενείς με διαβήτη, οι ESH/ESC συστήνουν διαστολική πίεση <85 mm Hg (Eur Heart J 2013; DOI: 10.1093/eurheartj/eh.t151).

Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το πιο κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι η πλέον κατάλληλη για την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής. Οποιοσδήποτε από τους 5 κύριους φαρμακευτικούς παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία, όπως επισημαίνεται και από την ελληνική νεφρολογική εταιρεία στις σχετικές οδηγίες/θεραπευτικά πρωτόκολλα για την

αρτηριακή υπέρταση που είναι δημοσιευμένα στην ιστοσελίδα του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ)

http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=14016&folderId=34347&name=DLFE-1066.pdf

Οι κύριες 5 επιλογές είναι

- Τα θειαζιδικά διουρητικά
- Οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ)
- Οι αποκλειστές (ανταγωνιστές) των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II (ARBs)
- Ανταγωνιστές ασβεστίου
- Οι β- αποκλειστές, οι οποίοι και αποτελούν την λιγότερο πιθανή επιλογή, όταν απουσιάζει κάποια ειδική ένδειξη χρησιμοποίησής τους, όπως το προηγηθέν έμφραγμα μυοκαρδίου

Όλοι οι αντιυπερτασικοί αυτοί παράγοντες είναι περίπου ισοδύναμοι μεταξύ τους στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, μειώνοντας στα φυσιολογικά επίπεδα την αρτηριακή πίεση στο 30-50% των ασθενών (Law 2009, Staessen 2003, Neaton 1993, Materson 1993). Καθώς το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται σε οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων είναι περιορισμένο και ασθενείς, που ανταποκρίνονται σε ένα φάρμακο, συχνά δεν ανταποκρίνονται σε άλλο, η διαθεσιμότητα μεγάλου αριθμού επιλογών αυξάνει την πιθανότητα ρύθμισης της ΑΠ σε μεγαλύτερο τμήμα των υπερτασικών. Αυτό είναι σημαντικό, γιατί η καρδιαγγειακή προστασία με την αντιυπερτασική αγωγή εξαρτάται ουσιαστικά από τη μείωση αυτής καθαυτής της ΑΠ, ανεξάρτητα από τον τρόπο με τον οποίο αυτό επιτυγχάνεται.

Κάθε κατηγορία φαρμάκων έχει αντενδείξεις, όπως και ευνοϊκά αποτελέσματα σε ειδικές κλινικές καταστάσεις. Η επιλογή του φαρμάκου πρέπει να γίνεται σύμφωνα με αυτές τις ενδείξεις. Η παραδοσιακή ταξινόμηση των φαρμάκων σε πρώτης, δεύτερης, τρίτης κλπ. επιλογής, με ένα μέσο ασθενή σαν σημείο αναφοράς, έχει πλέον μικρή επιστημονική και πρακτική δικαιολόγηση και θα πρέπει να

αποφεύγεται. Η αύξηση της δόσης των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών ασβεστίου και των β αποκλειστών οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από ότι οι αΜΕΑ και οι ARBs. Για το λόγο αυτό οι συνιστώμενες δοσολογίες είναι για παράδειγμα για την αμλοδιπίνη 5 και 10 mg (και όχι παράδειγμα και 20mg), όπως και για την υδροχλωροθειαζίδα είναι 12,5 και 25. Αντίθετα, επειδή στους αΜΕΑ και στους ARBs δεν υπάρχουν ιδιαίτερες δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γι' αυτό και υπάρχουν συνήθως 3 ή και παραπάνω διαθέσιμες δοσολογίες (για παράδειγμα η βαλοσαρτάνη 40, 80, 160 και 320mg) (Law 2009). Αναλυτικά οι βασικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν ως εξής.

Θειαζιδικά διουρητικά

Αναστέλλουν την επαναρόφηση του νατρίου στο εγγύς τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρώνα, όπου επαναρροφάται το 5% ως 8% του νατρίου. Η άμεση ελάττωση της αρτηριακής πίεσης από τη χορήγησή τους, οφείλεται στον περιορισμό του όγκου και στην ελαττωμένη καρδιακή παροχή, αλλά σε χρόνια χορήγηση προκαλούν μία μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων μέσω άγνωστων μηχανισμών. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα περιορίζεται από τη διέγερση του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Είναι περισσότερο αποτελεσματικά στα ηλικιωμένα άτομα και στους Αφροαμερικάνους, όπως επίσης και σε παχυσαρκία και σε σακχαρώδη διαβήτη. Στις Εθνικές Αμερικανικές Οδηγίες για την Υπέρταση (JNC-7, 2003), οι οποίες, σημειωτέον, δεν έχουν αναθεωρηθεί καθόλου την τελευταία δεκαετία, παρόλο που μεγάλες μελέτες έχουν δει το φως της δημοσιότητας, τα θειαζιδικά διουρητικά παραμένουν η πρώτη επιλογή στην ανεπίπλεκτη υπέρταση, όπως και στην μεμονωμένη υπέρταση των ηλικιωμένων. Αντίθετα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι πολύ πιο πρόσφατες ευρωπαϊκές οδηγίες αρτηριακής υπέρτασης επιτρέπουν την επιλογή οποιασδήποτε από τις 5 βασικές κατηγορίες αντιυπερτασικών. Από τα θειαζιδικά διουρητικά στην Ελλάδα κυκλοφορούν η **κλωροθαλιδόνη** (Hygroton) (δόσεις 6,25-12,5 mg), η **υδροκλωροθειαζίδα** (Diuren)

(δόσεις 12,5-25 mg) και η **ινδαπαμίδη** (Fludex) που έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης (1,5 mg). Η υδροχλωροθειαζίδη είναι αυτή που κατά κόρον χρησιμοποιείται στους σταθερούς συνδυασμούς (πχ αΜΕΑ με διουρητικό) και πολύ λιγότερο η ινδαπαμίδη (σε συνδυασμό αποκλειστικά με τον αΜΕΑ περindoπρίλη) (Borhani 1996).

Από την άποψη της αποτελεσματικότητας, οι θειαζίδες έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνουν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τόσο πρωτογενώς όσο και δευτερογενώς, όπως επίσης και την καρδιακή ανεπάρκεια και ότι μειώνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα. Επιπρόσθετα του ρόλου τους ως αρχικής θεραπείας, τα διουρητικά ενισχύουν την αποτελεσματικότητα σχεδόν όλων των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και τα θειαζιδικά διουρητικά έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως μεταβολικές. Σ' αυτές περιλαμβάνονται ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως η υποκαλιαιμία, η υπερουρικαιμία, η υπερασβεστιαίμια και η υπονατρίαίμια. Επίσης η υπεργλυκαιμία νηστείας (αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη) και η αύξηση των επιπέδων της LDL και των τριγλυκεριδίων. Η μακροχρόνια χορήγησή τους αυξάνει τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη. Με βάση κυρίως αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, υπάρχουν και οι σχετικές (και όχι απόλυτες) αντενδείξεις χορήγησής τους:

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Υπονατρίαίμια
- Υπερλιπιδαιμία
- Καρδιακές αρρυθμίες
- Ισχαιμική καρδιακή νόσος

Είναι πάντως γεγονός ότι οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες τους είναι δόσοεξαρτώμενες και στις χαμηλές δόσεις που χρησιμοποιούνται στη χώρα μας είναι σπάνιες και ήπιες. Άλλες σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υποογκαιμία, η παγκρεατίτιδα, η ενδοηπατική χολόσταση, η ηπατίτιδα και η διάμεση νεφρίτιδα. Αναφορικά με τις αλληλεπιδράσεις τους, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και και το υψηλό νάτριο στη διαίτα μειώνουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα τους.

Τα θειαζιδικά διουρητικά χάνουν την αποτελεσματικότητά τους όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ελαττωθεί κάτω από 40ml/min, οπότε θα πρέπει στην περίπτωση αυτή να χρησιμοποιούνται διουρητικά της αγκύλης. Στα διουρητικά της αγκύλης ανήκουν η **φουροσεμίδη**, η βουμεταδίνη, το εθακρυνικό οξύ και η τορσεμίδη, στη χώρα μας όμως κυκλοφορεί σχεδόν αποκλειστικά η φουροσεμίδη (Lasix, Hydroflux). Επίσης, μέσω του ΙΦΕΤ κυκλοφορεί και η βουμεταδίνη (Burinex), η χρήση της όμως είναι πολύ περιορισμένη. Τα διουρητικά της αγκύλης όμως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπέρτασης όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, καθώς η αποτελεσματικότητά τους είναι σημαντικά μικρότερη των θειαζιδικών λόγω του φαινόμενου επανάκαμψης (rebound), δηλαδή της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, και μάλιστα σε υψηλότερα επίπεδα από την αρχική, μετά τη διακοπή τους. Λόγω μικρής διάρκειας δράσης, πρέπει να χορηγούνται κάθε 8ωρο (Kaplan 2000, σελ. 237). Τα διουρητικά θα πρέπει να ελαττώνονται ή να διακόπτονται σε περιπτώσεις σημαντικής αφυδάτωσης (διάρροιες, έμετοι, καύσωνας), ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα, καθώς είναι πιθανό να επιδεινωθεί σημαντικά η νεφρική λειτουργία των ασθενών (Ernst 2009).

Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ)

Στους αΜΕΑ που κυκλοφορούν στη χώρα μας ανήκουν οι εξής:

- **Βεναζεπρίλη** (Cibacen)
- **Καπτοπρίλη** (Capoten)
- **Εναλαπρίλη** (Renitec και γενόσημα). Επίσης, κυκλοφορεί και σε πολλούς σταθερούς συνδυασμούς είτε με υδροχλωροθειαζίδη (Co-Renitec, Iperlon, Penopril, Savosan) είτε με έναν αναστολείς ασβεστίου, την νιτρενδιπίνη (Enit, Eneas) είτε την λερκανιδιπίνη (Zaneril, Lercaprel).
- **Φοσινοπρίλη** (Monopril)
- **Λισινοπρίλη** (Zestril και γενόσημα: Z-Bec, Pressuril, Nafordyl, Adicanil, Prinivil). Επίσης, κυκλοφορεί και σε συνδυασμό με

υδροχλωροθειαζίδη (Zestoretic και γενόσημα: Prinzide, Z-Bec plus).

- **Περινδοπρίλη** (Coversyl και γενόσημα, που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας, αλλά ακόμη δεν κυκλοφορούν perindopril/actavis, perindopril/teva). Σε συνδυασμό με ινδαπαμίδα κυκλοφορεί το Preterax και με αμλοδιπίνη το Coveram.
- **Κιναπρίλη** (Accupron και γενόσημο Quinapril/generics). Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη το πρωτότυπο Accuretic και τα γενόσημα Quimea και Quinapril+Hydrochlorothazide
- **Ραμιπρίλη** (Triatec και γενόσημα Piramil και Ramisyn). Σε συνδυασμούς με υδροχλωροθειαζίδη το πρωτότυπο Triatec- plus, τα γενόσημα Piramil plus και Ramipril+HCTZ) και σε συνδυασμό με τον ανταγωνιστή ασβεστίου φελοδιπίνη Triacor και Unitens.
- **Τραντολαπρίλη** (Odrick, Daman). Σε συνδυασμό με τον βραδυκαρδιακό αναστολέα ασβεστίου βεραπαμίλη κυκλοφορεί με την ονομασία Tarka.
- **Ζοφενοπρίλη** (Zofepiril) και σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη Zofepiril plus.
- **Σιλαζαπρίλη** (Vascace) και σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη Vascace plus.

Οι αΜΕΑ ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II (μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης-ΜΕΑ) και προκαλεί την αποδόμηση της βραδυκινίνης (κινάση-II). Η δράση της αγγειοτενσίνης II η οποία οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η οποία αναστέλλεται με τους αΜΕΑ, περιλαμβάνει την άμεση αγγειοσυσπασση, τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την δίψα, νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου και την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και αλδοστερόνης. Επίσης, ενισχύουν τη δράση της βραδυκινίνης, ενός αγγειοδιασταλτικού παράγοντα. Ελαττώνουν τη δράση της αγγειοτενσίνης II, η οποία προάγει την υπερτροφία των μυοκυττάρων και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Επίσης,

ελαττώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη θρομβογόνο διάθεση και σταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα (Ferrari 1996).

Είναι κατάλληλοι για την αρχική θεραπεία της υπέρτασης και δρουν πολύ καλά σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, κυρίως με διουρητικά αλλά και αναστολείς ασβεστίου. Σε μεγάλες μελέτες, έχουν αποδείξει ότι είναι αποτελεσματικότεροι των διουρητικών στους νεαρότερους υπερτασικούς και στους λευκούς. Επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφροπάθειας στον σακχαρώδη διαβήτη και αποτρέπουν την ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και νέου εμφράγματος μυοκαρδίου. Για το λόγο αυτό, έχουν απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και έμφραγμα μυοκαρδίου, ανεξαρτήτως επιπέδων αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη.

Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους, αυτές είναι η ορθοστατική υπόταση, η υπερκαλιαιμία (πιο συνηθισμένη σε διαβητικούς και σε νεφρική ανεπάρκεια), βήχας (πολύ συχνά οδηγεί σε διακοπή του φαρμάκου), ο βρογχόσπασμος, το αγγειονευρωτικό οίδημα και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της απώλειας της αυτορρύθμισης της σπειραματικής διήθησης. Οι αΜΕΑ αντενδείκνυνται στην εγκυμοσύνη, λόγω πρόκλησης τερατογένεσης στο έμβρυο (Ζιάκας 2004, σελ.673).

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειτενσίνης II (Angiotensin II Receptor Blockers-ARBs)

Η τάξη των AT1 αποκλειστών εισήχθη στην κλινική πράξη το 1995 με τη **λοσαρτάνη** (Cozaar και γενόσημα Losarb, Losalet, Lorotens, Loben, Lyosan, Hypozar, Mozartan κ.α.), η οποία έλαβε αρχικά ένδειξη ως αντιυπερτασικός παράγοντας. Σήμερα, στην Ελλάδα, κυκλοφορούν επιπλέον οι ακόλουθοι ARBs:

- **Καντεσαρτάνη** (Atacand και γενόσημο Candesartan/TAD) και συνδυασμός με υδροχλωροθειαζίδη: Atacand plus

- **Βαλοσαρτάνη** (Diovan, Dalzad και γενόσημα Valsartan/actavis, valsartan/generics, Avalsan, Valperol, Vamadrid, Zakodian, Valpressol, Valsartan/tad, valsartan/teva). Επίσης, σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη (Co-Diovan και Co-Dalzad και γενόσημα Avalsan plus, Valpressol plus, Zakodian plus) και σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη (Exforge, Copalia). Επίσης, κυκλοφορεί και μοναδικός τριπλός συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων με βαλοσαρτάνη, υδροχλωροθειαζίδη και αμλοδιπίνη (Exforge, Copalia).
- **Επροσαρτάνη** (Teveten, Epratenz) και σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη Teveten plus και Epratenz plus.
- **Τελμισαρτάνη** (Micardis, Pritor) και σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη Micardis plus και Pritor plus και σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη Twynsta
- **Ιρμπεσαρτάνη** (Aprovel, Karvea και γενόσημα (Irbesartan/actavis, Irbepress, Besartan, Lucidel, Irbegen, Irbesartan/generics, Irbotens, Irbesartan/accord) και σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη (CoAprovel, Karvezide και γενόσημα)
- **Ολμεσαρτάνη** (Olartan, Olmetec) και σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη (Olartan plus, Olmetec plus) και σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη (Orizal, Sevikar).

Οι ARBs ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση αποκλείοντας τους υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων (AT1) με τους οποίους αλληλεπιδρά η αγγειοτενσίνη II για να προκαλέσει τις επιδράσεις της στην αρτηριακή πίεση. Παρόμοια με τους αΜΕΑ, οι ARBs αυξάνουν τη δραστικότητα της ρενίνης του πλάσματος, αλλά αντίθετα με αυτούς, επίσης αυξάνουν τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II και δεν αυξάνουν τα επίπεδα της βραδυκινίνης. Οι ARBs είναι, όπως και οι αΜΕΑ, αποτελεσματικότεροι σε νεαρότερα άτομα και σε λευκούς. Είναι γενικά αποτελεσματικοί στις ίδιες κλινικές καταστάσεις με τους αΜΕΑ, και η αρχική ένδειξή τους ήταν η δυσανεξία στους αΜΕΑ (κυρίως ο βήχας).

Έχουν επίσης αντιπρωτεϊνourική δράση και έχουν αποδείξει ότι μειώνουν την εξέλιξη της νεφροπάθειας (λοσαρτάνη, βαλοσαρτάνη και ιμπερσαρτάνη). Επίσης, Η βαλοσαρτάνη (μελέτη VAL-HEFT) (Cohn 2001), η λοσαρτάνη (μελέτη HEALL) (Konstam 2009) και η καντερσαρτάνη (μελέτες CHARM) (McMurray 2003) έχουν λάβει ένδειξη για την θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Κάποιοι από τους ARBs είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων. Η λοσαρτάνη στη μελέτη LIFE (στην οποία συγκρίθηκε με την ατενολόλη) ελάττωσε σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό (25%) τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τόσο στην πρωτογενή όσο και στην δευτερογενή πρόληψη (Dahlof 2002). Η βαλοσαρτάνη στις μελέτες Jikei Heart Study (Mochizuki 2007) και στην KYOTO HEART Study (Sawada 2009) αποδείχθηκε ότι μειώνει τα εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αγγειακά συμβλήματα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Η καντερσαρτάνη στη μελέτη SCOPE ελάττωσε κατά 28% τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Lithell 2003). Η επροσαρτάνη στη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης εγκεφαλικών επεισοδίων MOSES (Schradler 2005) πέτυχε μείωσή τους κατά 25% σε σχέση την νιτρενδιπίνη, παρόλο που η ελάττωση της αρτηριακής πίεση ήταν ίδια και με τα δύο σκευάσματα. Γενικά πάντως, οι ARBs δεν έχουν αποδείξει ανάλογα με τους αΜΕΑ καρδιαγγειακά οφέλη.

Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια των ARBs είναι η ζάλη. Επίσης, πρέπει να αποφεύγονται στην εγκυμοσύνη, γιατί προκαλούν τερατογένεση. Επίσης, δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας, γιατί μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Το βασικό πλεονέκτημα των ARBs είναι ότι δεν προκαλούν βήχα. Επίσης, ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας είναι μικρότερος από τους αΜΕΑ, ενώ δεν έχουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις (Burnier 2000).

Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (Calcium Channel Blockers-CCBs)

Οι CCBs διακρίνονται στις μη διυδροπυριδίνες, δηλαδή την **διλτιαζέμη** (Tildiem και γενόσημα Cardil, Dīpen), και την **βεραπαμίλη** (Isortin) και στις διυδροπυριδίνες:

- **Αμλοδιπίνη** (Norvasc και τα πολυπληθή γενόσημα: amlopen, amlopress, amlodil, amlodipine/mylan, vascodin, lodipin, abesyl, flodil, ronoxid, evangio, amlibon, amlotens, norvagen, dafor). Η αμλοδιπίνη αποτελεί τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο CCB σε συνδυασμό με αΜΕΑ και ARBs, όπως ήδη έχουν αναφερθεί.
- **Φελοδιπίνη** (Plendil). Επίσης, κυκλοφορούν στη χώρα μας σε συνδυασμό με τον β αποκλειστή μετοπρολόλη (Logimax) και σε συνδυασμό με με ραμπρίλη (Triacor, Unitens).
- **Ισοραδιπίνη** (Lomir).
- **Νιφεδιπίνη** (Adalat και τα γενόσημα Macorel, Gloripir, Coracten)
- **Νισολδιπίνη** (Syscor).
- **Νιτρενδιπίνη** (Baypress). Επίσης, σε συνδυασμό με εναλαπρίλη κυκλοφορεί ως Enit, Eneas.
- **Μανιδιπίνη** (Manyper και το γενόσημο Presidin). Επίσης, στην Ελλάδα κυκλοφορεί και σε συνδυασμό με έναν αΜΕΑ που δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, την ντελαπρίλη (Vivace).
- **Λερκανιδιπίνη** (Zanidip, Lercadip). Σε συνδυασμό με την εναλαπρίλη Zaneril, Lercaprel).
- **Βαρνιδιπίνη** (Vasexten).

Οι CCBs αποκλείουν την εισροή του ασβεστίου μέσα στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη επιβραδύνουν την καρδιακή συχνότητα, καταστέλλουν την καρδιακή συσταλτικότητα και αναστέλλουν την αγωγή στον κολποκοιλιακό κόμβο. Οι διυδροπυριδίνες έχουν μικρότερη επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα και τη συσταλτικότητα της καρδιάς. Είναι πιο αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της υπέρτασης των ηλικιωμένων

και των μαύρων. Σε άτομα που έχουν συνυπάρχουσα καρδιακή νόσο και χρόνια σταθερή στηθάγχη, φαινόμενο Raynaud (η νιφεδιπίνη), η ημικρανία (βεραπαμίλη) και σπασμό οισοφάγου. Οι διυδροπυριδίνες ελαττώνουν τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισόδια σε ηλικιωμένα άτομα με μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Οι μη διυδροπυριδίνες μειώνουν την πρωτεΐνουρία. Θα πρέπει να αποφεύγονται σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ενώ η βεραπαμίλη και διλτιαζέμη θα πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα σε παρουσία πάθησης του συστήματος αγωγής (σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου και κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού ή μεγαλύτερου, ή όταν το κλάσμα εξώθησης είναι μικρότερο του 40%). Όλοι οι CCBs πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (Ζιάκας 2004 σελ.671).

Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συχνότερες από αυτές, αναφορικά με τις διυδροπυριδίνες, σχετίζονται με την περιφερική αγγειοδιαστολή και περιλαμβάνουν την κεφαλαλγία, το περιφερικό οίδημα, που δεν βελτιώνεται με τα διουρητικά, την ταχυκαρδία, την ερυθρότητα (flushing) και το οίδημα των κάτω άκρων. Επίσης, μπορεί να επιδεινώσουν την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Οι παρενέργειες αυτές μπορεί να μην ενέχουν κάποιον σοβαρό για την υγεία και την ζωή του ασθενούς, είναι όμως αρκετά ενοχλητικές και περιορίζουν τη χρήση τους. Σε περιπτώσεις βέβαια συνδυασμών με φάρμακα του άξονα (αΜΕΑ και ARBs), οι παρενέργειες αυτές και κυρίως το περιφερικό οίδημα, περιορίζονται. Οι νεότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας (βαρνιδιπίνη, μανιδιπίνη και λερκανιδιπίνη) προκαλούν σε μικρότερο ποσοστό περιφερικό οίδημα. Άλλες παρενέργειες που έχουν παρατηρηθεί, σπανιότερα βέβαια, είναι η υπερπλασία των ούλων και η ηπατική ανεπάρκεια.

Επειδή οι CCBs μεταβολίζονται στο ήπαρ, σε περίπτωση ηπατοπάθειας, απαιτείται μείωση της δόσης τους. Αντίθετα, θεωρούνται τα πιο ασφαλή φάρμακα στη νεφρική ανεπάρκεια και αποτελούν τη συχνότερη χρησιμοποιούμενη μονοθεραπεία σε ασθενείς με κάποιου βαθμού χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Morgan 2001).

Β αποκλειστές

Στους β αποκλειστές που κυκλοφορούν στη χώρα μας και χρησιμοποιούνται ως αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι οι εξής:

- **Προπρανολόλη** (Inderal).
- **Μετοπρολόλη** (Lopresol).
- **Πινδολόλη** (Visken).
- **Ατενολόλη** (Tenormin και το γενόσημο Neocardon).
- **Βηταξολόλη** (Kerlone)
- **Σοταλόλη** (Sotalol. Αποτελεί φάρμακο που κυρίως χρησιμοποιείται στην χρόνια κολπική μαρμαρυγή)
- **Σελιπρολόλη** (Selectol).
- **Βισοπρολόλη** (Concor και το γενόσημο Blocatens)
- **Καρβεδιλόλη** (Dilatrend και τα γενόσημα Carverpen, carvedilen, carvedilon)
- **Νεμπιβολόλη** (Lobivon, Hyroloc και τα γενόσημα Bivol, Nozac, Nebicur, Lobibeta)

Στους β αποκλειστές ανήκουν και άλλες ουσίες οι οποίες είτε δεν κυκλοφορούν στη χώρα μας (πενβουτολόλη, καρτεολόλη, ναδολόλη), είτε χρησιμοποιούνται μόνο για το γλαύκωμα (τιμολόλη), είτε χρησιμοποιούνται μόνο ενδοφλέβια (εσομολόλη). Οι β αποκλειστές είναι πιο αποτελεσματικοί σε νεαρότερα άτομα και στους λευκούς. Ορισμένες συνυπάρχουσες καταστάσεις υποδεικνύουν τη χρήση των φαρμάκων αυτών. Η προπρανολόλη, και η μετοπρολόλη αποτρέπουν τον αιφνίδιο θάνατος μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Η μετοπρολόλη, η καρβεδιλόλη, η βισοπρολόλη και η νεμπιβολόλη έχουν ένδειξη για τη σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και στηθάγχη ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Επίσης, τα φάρμακα αυτά έχουν ένδειξη σε υπερκοιλιακές αρρυθμίες, το γλαύκωμα, ο ιδιοπαθής τρόμος και οι ημικρανίες.

Αντενδείξεις για τη χορήγηση β αποκλειστών είναι οι παθήσεις του συστήματος αγωγής της καρδιάς, το φαινόμενο Raynaud, η σοβαρή αποφρακτική αγγειοπάθεια και η κατάθλιψη. Επειδή οι β αποκλειστές μπορούν να καλύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και να

καθυστερήσουν την ανάρρωση από αυτήν, απαιτείται προσοχή όταν λαμβάνονται από διαβητικούς ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τα ψυχρά άκρα, μειωμένη ικανότητα για άσκηση, βρογχόσπασμο, δυσλιπιδαιμία (αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL χοληστερόλης), κόπωση, αϋπνία, ρινική συμφόρηση, κατάθλιψη και ανικανότητα (Messerli 2008).

2.5 Λοιποί αντιυπερτασικοί παράγοντες

Κεντρικώς δρώντες α2α αγωνιστές

- **Μεθυλντόπα** (Dopegyt, Aldomet)
- **Κλονιδίνη** (Catapressan)
- **Μοξονιδίνη** (Fisiotens, Cynt)

Αυτά τα φάρμακα διεγείρουν τους κεντρικούς α υποδοχείς που ασκούν ανασταλτική δράση στην εκφόρτιση του συμπαθητικού. Η αρτηριακή πίεση μειώνεται εξαιτίας της μείωσης στην καρδιακή παροχή και στις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης και της ρενίνης μειώνονται. Με αυτά τα φάρμακα συμβαίνει κατακράτηση υγρών, γι' αυτό πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με διουρητικά. Συνηθισμένες παρενέργειες είναι η ορθοστατική υπόταση, η καταστολή, η βραδυκαρδία και η ξηροστομία. Η απότομη διακοπή τους μπορεί να προκαλέσει απότομη άνοδο της αρτηριακής πίεσης (φαινόμενο rebound). Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύεται παρουσία ταυτόχρονης θεραπείας με β- αποκλειστή. Η κλονιδίνη έχει τα σημαντικό πλεονέκτημα ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε προχωρημένου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, ακόμη και σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας ("K/DOQI Clinical Practice Guidelines 2005).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά

- **Σπειρονολακτόνη** (Aldactone)

Είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, ο οποίος χορηγείται ειδικά σε άτομα που έχουν πρωτοπαθή αλδοστερονισμό ή σοβαρό δευτεροπαθή αλδοστερονισμό. Το φάρμακο χρησιμοποιείται

κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια και στον ασκίτη τη πυλαίας υπέρτασης. Είναι ισχυρός αντιυπερτασικός παράγοντας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικό σκεύασμα σε όλες σχεδόν τις αγωγές της ανθεκτικής υπέρτασης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την υπονατρίαμια, την υπερκαλιαιμία, την επώδυνη μαστοπάθεια και το εξάνθημα.

Αποκλειστές α1 υποδοχέων

- **Δοξαζοσίνη** (Cardura και τα γενόσημα Maguran, Doxazosin/teva και Protectura)
- **Τεραζοσίνη** (Hytrin)

Τα φάρμακα αυτά αποκλείουν τους α1- αδρενεργικούς υποδοχείς στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και εμποδίζουν την αγγειοσύσπαση που προκαλούν οι κατεχολαμίνες. Δεν αλληλεπιδρούν με την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης από τους περιφερικούς νευρώνες του συμπαθητικού και έτσι δεν αυξάνουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών ή την καρδιακή συχνότητα. Επειδή η αρχική συχνότητα μπορεί να προκαλέσει υπόταση και συγκοπή, θα πρέπει να λαμβάνεται πριν την ώρα του ύπνου. Τα φάρμακα αυτά έχουν ένδειξη και στην υπερτροφία του προστάτη, επομένως ένας ασθενής που πάσχει και από τα δύο νοσήματα μπορεί με ένα σκεύασμα να ρυθμίσει και τις δύο παθήσεις. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες ανήκουν οι διαταραχές του γαστρεντερικού και σπανίως καταστολή, οίδημα και ξηρότητα στόματος. Αποτελούν συμπληρωματική επιλογή σε ανθεκτικές υπερτάσεις ή όταν οι κύριες κατηγορίες αντενδείκνυνται. Κι αυτό γιατί στη μελέτη ALLHAT παρατηρήθηκε αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), που οδήγησε σε πρόωμη διακοπή της (Messerdi 2000).

2.6 Συνδυασμοί αντιυπερτασικών

Όταν η αρτηριακή υπέρταση είναι πάνω από 20/10mmHg του στόχου, η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής πρέπει να γίνεται με δύο

αντιυπερτασικούς παράγοντες, κατά προτίμηση με σταθερό συνδυασμό φαρμάκων, κυρίως για λόγους καλύτερης συμμόρφωσης. Επίσης, συνδυασμός φαρμάκων πρέπει να χρησιμοποιείται όταν με τη μονοθεραπεία δεν παραμένει η αρτηριακή πίεση εντός στόχων.

Αν και η έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να γίνει με οποιονδήποτε από τους παραπάνω παράγοντες, υπάρχουν περιορισμοί ως προς τους επιτρεπόμενους συνδυασμούς. Τα δεδομένα σχετικά με τους επιτρεπόμενους συνδυασμούς προέκυψαν είτε από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες είτε από κλινικά δεδομένα. Συγκεκριμένα από την μεγάλη μελέτη ON-TARGET, δοκιμάστηκε ο συνδυασμός ραμιπρίλης (ενός καταξιωμένου αΜΕΑ) με το καινούριο τότε μόριο της τελμισαρτάνης (που ανήκει στους ARBs), δηλαδή επιχειρήθηκε η διπλή αναστολή του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης. Τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά. Μπορεί η αρτηριακή πίεση να μειώθηκε περαιτέρω με τη χρήση του συνδυασμού από ότι μεμονωμένα με την ραμιπρίλη ή την τελμισαρτάνη, αλλά αυξημένα κατά πολύ τα καρδιαγγειακά συμβάμματα. Έτσι, ο συνδυασμός αντενδείκνυται (Yusuf 2008).

Μια πιο πρόσφατη μελέτη, η ALTITUDE, επιχειρήσε να μελετήσει και πάλι έναν συνδυασμό δύο φαρμάκων του άξονα, αυτήν τη φορά έναν αναστολές ρενίνης, την αλισκιρένη (Rasilez) με την βαλσαρτάνη. Και σ' αυτήν την περίπτωση τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα της ON-TARGET και η μελέτη διακόπηκε πρόωρα (Parvinq 2012).

Επίσης, οι συνδυασμοί βραδυκαρδιακών φαρμάκων όπως οι β- αποκλειστές και οι μη διυδροπυριδίνες βεραπαμίλη και διλτιαζέμη πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή εξαιτίας του κινδύνου πρόκλησης βραδυαρρυθμίας και πλήρους κολοποκοιλιακού αποκλεισμού.

Ο γενικός κανόνας ως πριν λίγα χρόνια ήταν η χρησιμοποίηση ως πρώτη επιλογή ενός φαρμάκου του άξονα (αΜΕΑ ή ARB) και ενός θειαζιδικού διουρητικού ως δεύτερης επιλογής. Με την μελέτη όμως ACCOMPLISH (Jamerson 2008), η οποία μάλιστα δεν χρηματοδοτήθηκε από κάποια φαρμακευτική εταιρεία, συγκρίθηκε ως δεύτερη επιλογή

ένας αναστολέας ασβεστίου, η αμλοδιπίνη με την υδροχλωροθειαζίδη ως προσθήκη στην βεναζεπρίλη, έναν αΜΕΑ. Στην μελέτη αυτή αποδείχθηκε ότι, παρόλο που και το θειαζιδικό διουρητικό και ο αναστολέας ασβεστίου μείωσαν περίπου το ίδιο την αρτηριακή πίεση, τα καρδιαγγειακά οφέλη ήταν πολύ σημαντικότερα με την αμλοδιπίνη. Έτσι, οι αναστολείς ασβεστίου θεωρούνται πλέον η δεύτερη επιλογή, ενώ τα διουρητικά είναι πλέον τρίτη επιλογή.

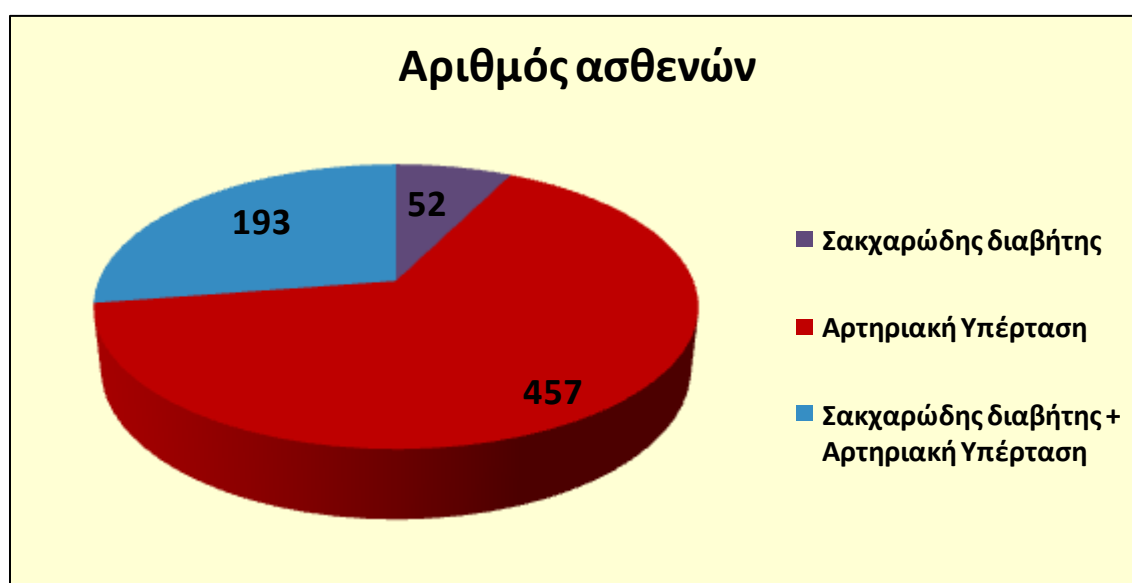
Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, οι πλέον δόκιμοι συνδυασμοί που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι οι ακόλουθοι:

- Ανταγωνιστής ασβεστίου με αναστολέα ΜΕΑ ή ανταγωνιστή υποδοχέων της αγγειοτενσίνης
- Θειαζιδικό διουρητικό με αναστολέα ΜΕΑ ή ανταγωνιστή υποδοχέων της αγγειοτενσίνης
- Ανταγωνιστής ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών με β-αποκλειστή
- Ανταγωνιστής ασβεστίου με θειαζιδικό διουρητικό.

Άλλοι διπλοί συνδυασμοί μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Επίσης, όταν χρησιμοποιείται τριπλός συνδυασμός, πρέπει να περιλαμβάνεται διουρητικό, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη (Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Υπέρτασης, 2008).

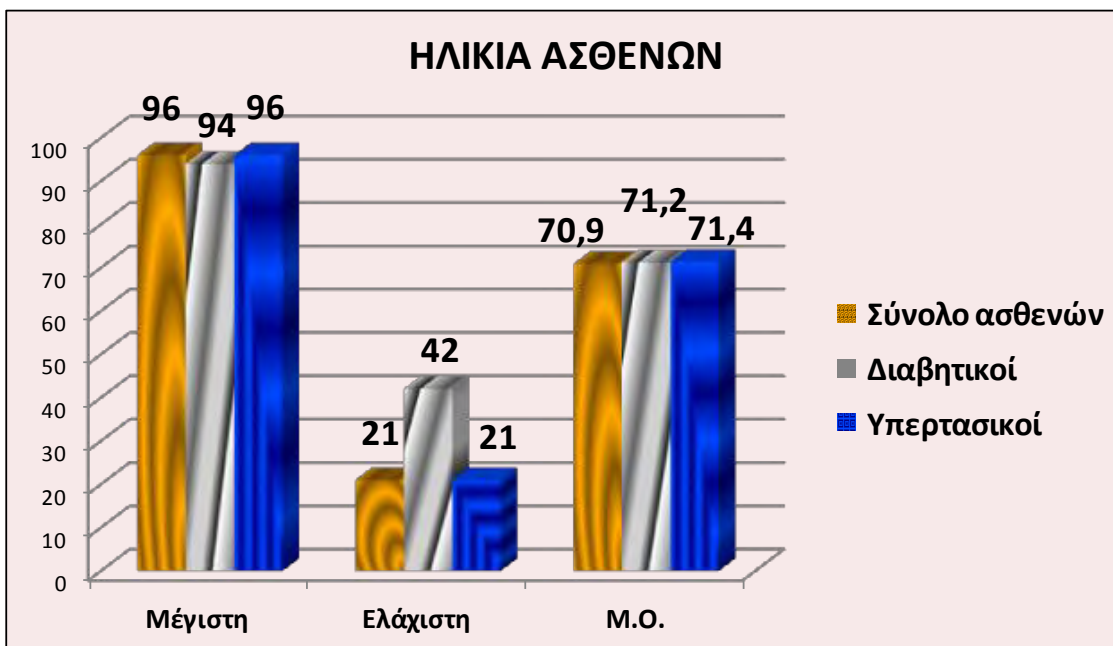
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μελετήθηκαν στοιχεία από την ηλεκτρονική συνταγογράφηση για τον Ιούλιο και Αύγουστο του 2013. Οι ασθενείς που συνταγογράφησαν και τους δύο μήνες, καταγράφηκαν μόνο μία φορά. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που πάσχουν από υπέρταση ή διαβήτη είναι 702. Από τους ασθενείς αυτούς 52 πάσχουν μόνο από διαβήτη, 457 πάσχουν μόνο από υπέρταση ενώ 193 πάσχουν και από τις δύο ασθένειες. Δημιουργήθηκαν δύο ομάδες ασθενών αυτή των διαβητικών που περιλαμβάνει 245 ασθενείς και αυτή των υπερτασικών που περιλαμβάνει 650 ασθενείς και μελετήθηκαν χωριστά. (Όλοι οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στη έρευνα πάσχουν από διαβήτη τύπου II). Διάγραμμα 1



Διάγραμμα 1

Η ηλικία του συνόλου των ασθενών είχε μέγιστο τα 96 χρόνια, ελάχιστο τα 21 και μέσο όρο τα 70,9. Ανάμεσα στους διαβητικούς ασθενείς το μέγιστο ήταν τα 94 χρόνια, ελάχιστο 42 και μέσος όρος τα 71,2. Ανάμεσα στους υπερτασικούς ασθενείς το μέγιστο ήταν τα 96, το ελάχιστο τα 21 και ο μέσος όρος τα 71,4 χρόνια.

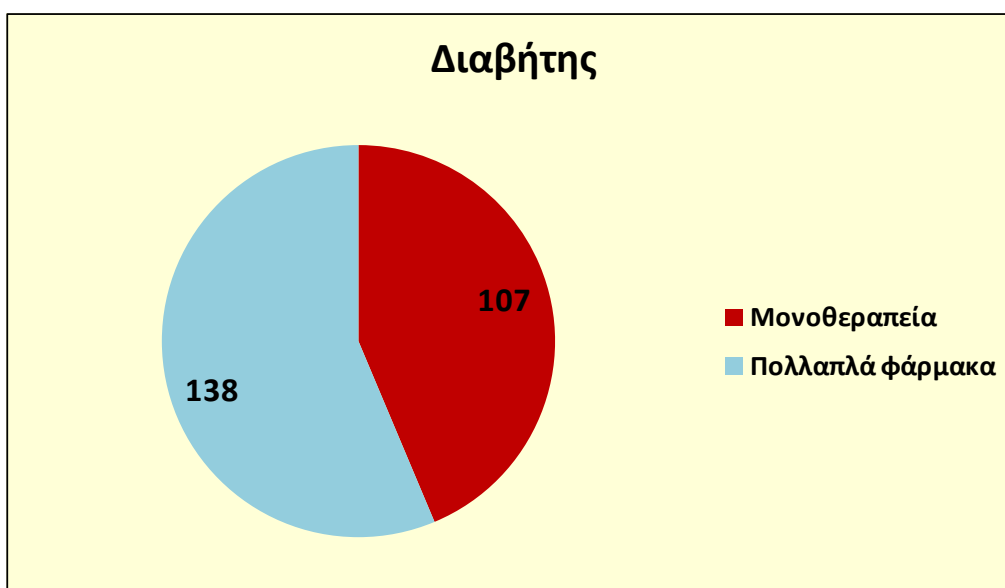


Διάγραμμα 2

1. Στοιχεία για τη συνταγογραφική συμπεριφορά αναφορικά με τον ΣΔ

Διαβήτης μονοθεραπεία 107

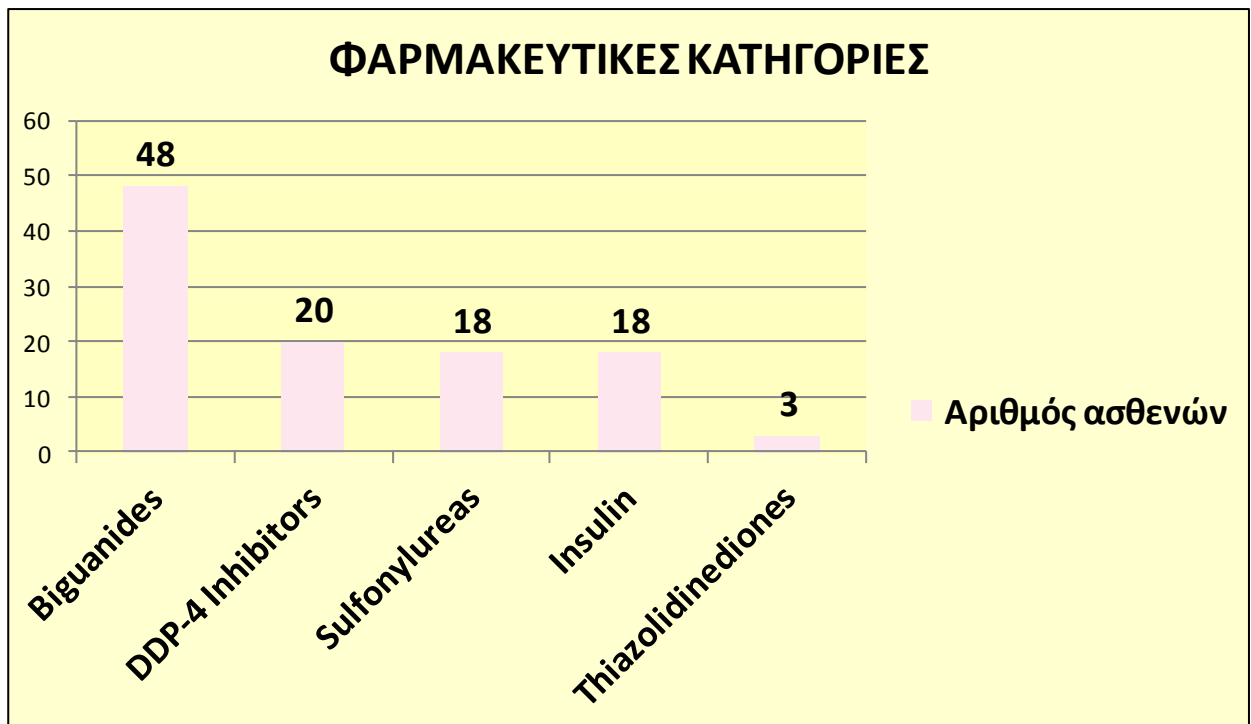
Διαβήτης πολλαπλά φάρμακα 138



Διάγραμμα 3

Φαρμακευτικές κατηγορίες	Αριθμός Ασθενών
Biguanides	48
DDP-4 Inhibitors	20
Sulfonylureas	18
Insulin	18
Thiazolidinediones	3

Πίνακας 1 (μονοθεραπεία)



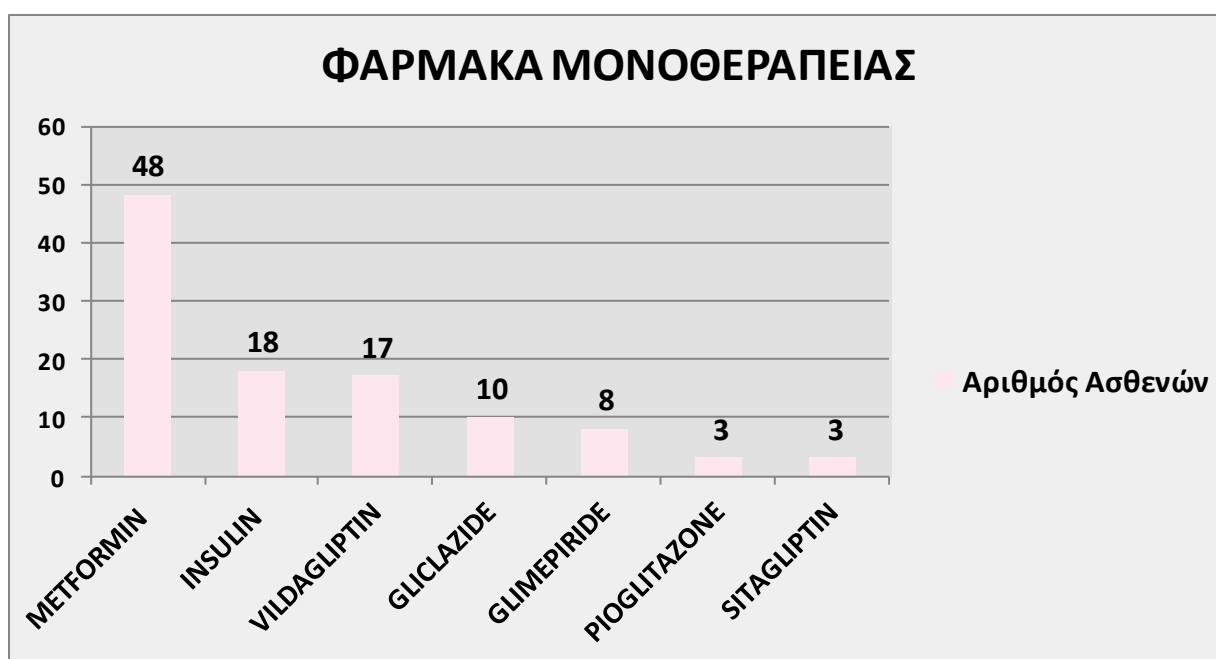
Διάγραμμα 4

Όπως φαίνεται από το διάγραμμα, η μετφορμίνη είναι το φάρμακο πρώτης επιλογής για την μονοθεραπεία του ΣΔ τύπου II, όπως προβλέπεται βάσει των τελευταίων οδηγιών, υπάρχουν όμως αυξημένοι αριθμοί ασθενών που λαμβάνουν άλλες αγωγές. Καμία από τις αγωγές αυτές δεν είναι «λάθος», βάσει των οδηγιών, είναι όμως σχεδόν αδύνατο οι 59 ασθενείς που δεν λαμβάνουν μετφορμίνη (48% περίπου) να έχουν αντένδειξη χορήγησης ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της. Βέβαια, οι 18 από τους ασθενείς λαμβάνουν ινσουλίνη,

σύμφωνα όμως με τις τελευταίες οδηγίες, η μετφορμίνη πρέπει να λαμβάνεται και από αυτούς τους ασθενείς.

Φάρμακα μονοθεραπείας	Αριθμός Ασθενών
Metformin	48
Insulin	18
Vildagliptin	17
Gliclazide	10
Glimepiride	8
Pioglitazone	3
Sitagliptin	3

Πίνακας 2 (συγκεκριμένα φάρμακα μονοθεραπείας)



Διάγραμμα 5

Συνδυασμός φαρμάκων ΣΔ

Από τους υπόλοιπους ασθενείς,

- 100 ασθενείς λαμβάνουν συνδυασμό 2 φαρμάκων,
- 34 συνδυασμό 3 φαρμάκων
- 4 συνδυασμό 4 φαρμάκων

Αναλυτικά οι συνδυασμοί της φαρμακευτικής αγωγής είναι οι ακόλουθοι (με κόκκινο χρώμα επισημαίνονται οι λανθασμένες βάσει των οδηγιών συνδυασμοί)

Φαρμακευτικές κατηγορίες	Αριθμός ασθενών
Biguanides+DDP-4 Inhibitors	45
Biguanides+Sulfonylureas	24
Biguanides+GLP-1 agonist	4
Sulfonylureas +Thiazolidinedions	3
Biguanides+Thiazolidinedions	2
Sulfonylureas + Sulfonylureas	2
Sulfonylureas +DDP-4 Inhibitors	2
Alpha-Glucosidase Inhibitors +Sulfonylureas	1
Insulin compination	6
Insulin+ Biguanides	6
Insulin+ DDP-4 Inhibitors	4
Insulin+Sulfonylureas	1

Πίνακας 3 (συνδυασμοί 2 φαρμάκων)

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν σωστούς συνδυασμούς, με εξαίρεση τρεις, που λαμβάνουν συνδυασμό σουλφονουριών (!!) και ένας που λαμβάνει ινσουλίνη με σουλφονουρία, η οποία πρέπει να διακόπτεται όταν ξεκινά η ινσουλίνη. Όταν αναφέραμε την ανακολουθία στον ιατρό η απάντηση ήταν ότι δεν έλαβε γνώση και ότι η συνταγογράφηση έγινε από την γραμματέα, αλλιώς θα είχε αλλαχθεί η αγωγή.

Στους τριπλούς συνδυασμούς, τα δεδομένα έχουν ως εξής

Φαρμακευτικές κατηγορίες	Αριθμός ασθενών
Biguanides+Sulfonylureas +DDP-4 Inhibitors	16
Biguanides+Sulfonylureas +Thiazolidinedions	5
Biguanides +Thiazolidinedions+DDP-4 Inhibitors	4
Biguanides+Sulfonylureas +GLP-1 agonist	1

Biguanides+ Sulfonylureas + Sulfonylureas	1
Sulfonylureas +DDP-4 Inhibitors+Thiazolidinedions	1
Insulin+ Biguanides+DDP-4 Inhibitors	3
Insulin+ Sulfonylureas +Thiazolidinedions	2
Insulin+ Biguanides +Sulfonylureas	1

Πίνακας 4 (τριπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Τα ίδια ακριβώς που αναφέρθηκαν με τους διπλούς συνδυασμούς ισχύουν με τους τριπλούς συνδυασμούς φαρμάκων, με τις σουλφονουλουρίες να μην έχουν ένδειξη συγχορήσης με την ινσουλίνη, εκτός κι αν θα ακολουθούσε σύντομα η διακοπή τους.

Τετραπλοί συνδυασμοί φαρμάκων

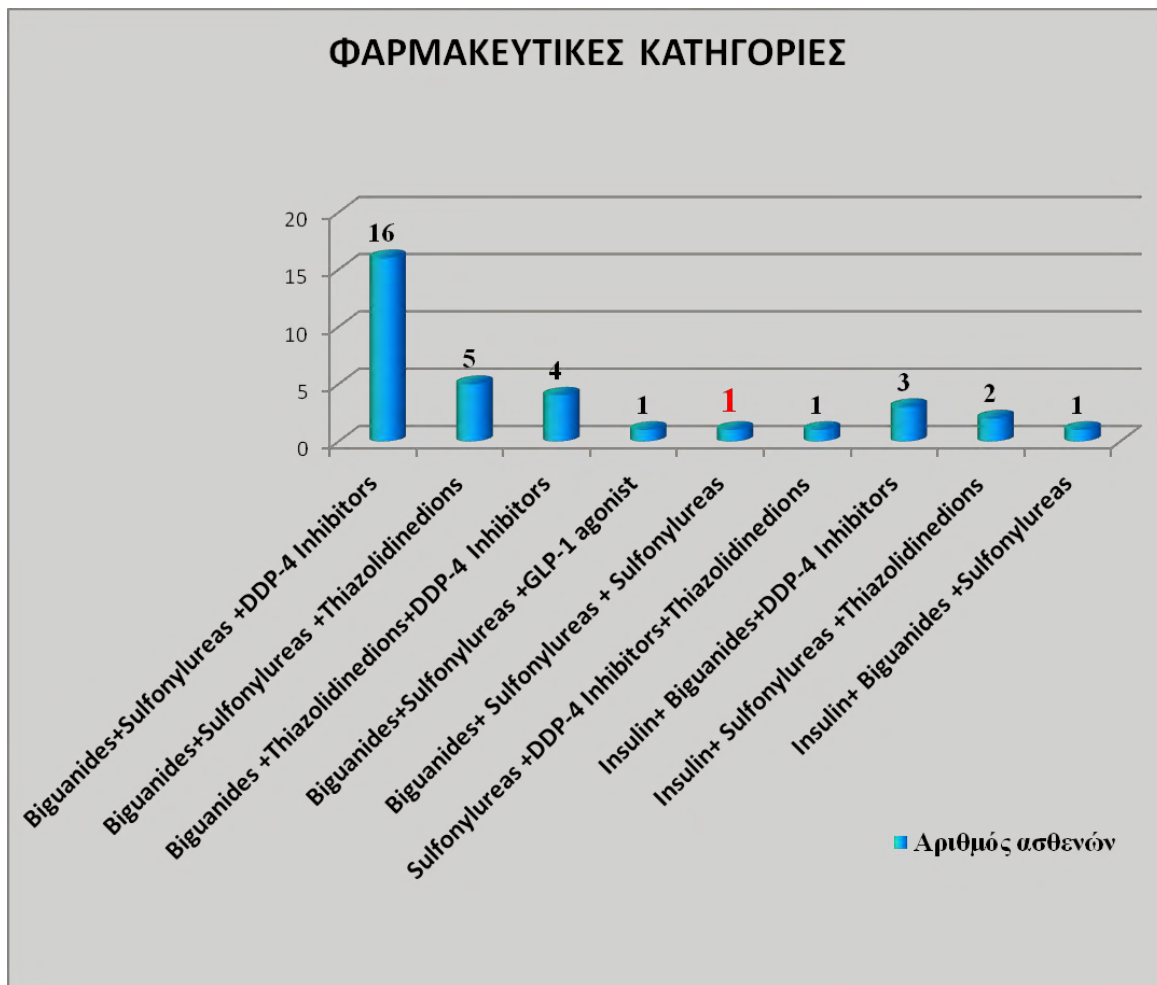
Φαρμακευτικές κατηγορίες	Αριθμός ασθενών
Biguanides+Sulfonylureas +DDP-4 Inhibitors+Thiazolidinedions	2
Insulin+ Biguanides+Sulfonylureas +DDP-4 Inhibitors	2

Πίνακας 5 (τετραπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Ο πίνακας αυτός είναι ολόκληρος υπογραμμισμένος, γιατί, όπως αναφέραμε στο γενικό μέρος δεν υπάρχει ένδειξη για χορήγηση τετραπλού συνδυασμού. Η απάντηση του ιατρού ήταν ότι ο τετραπλός συνδυασμός δισκίων ήταν συνειδητή επιλογή, γιατί οι δύο αυτοί ασθενείς αρνούσανται επίμονα να λάβουν ινσουλίνη και, όταν επιχειρήθηκε να διακοπεί η σουλφονουλουρία, η HbA1c αυξήθηκε και ξανατέθηκαν σε τετραπλό συνδυασμό. Άλλωστε, δεν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης, αλλά δεν υπάρχει επίσημη ένδειξη. Για τους ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη, η σουλφονουλουρία διακόπηκε τους επόμενους μήνες.



Διάγραμμα 6 (διπλοί συνδυασμοί)

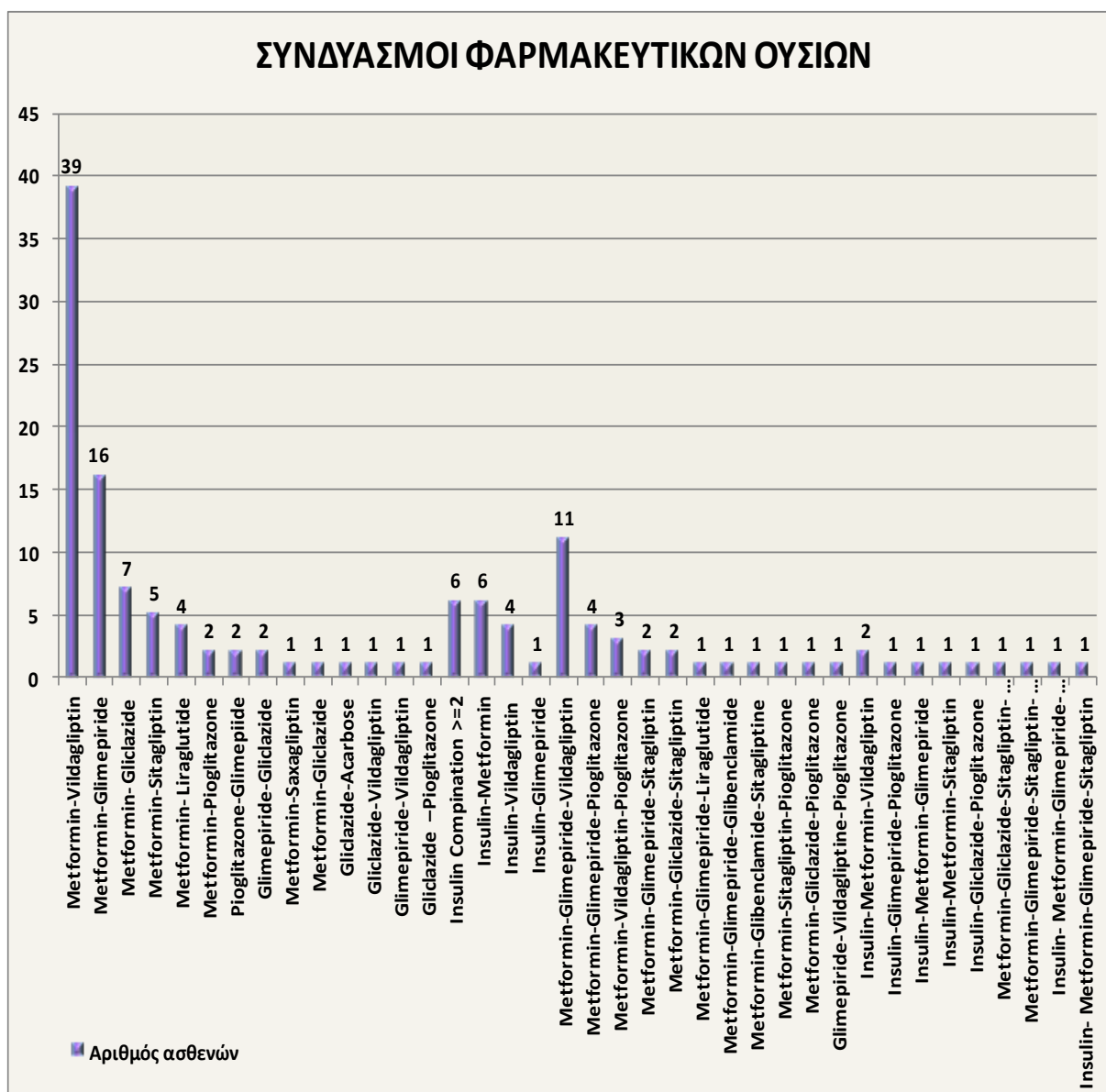


Διάγραμμα 7 (τριπλοί συνδυασμοί)

Φαρμακευτικές ουσίες πολυθεραπείας	Αριθμός Ασθενών
Metformin-Vildagliptin	39
Metformin-Glimepiride	16
Metformin- Gliclazide	7
Metformin-Sitagliptin	5
Metformin- Liraglutide	4
Metformin-Pioglitazone	2
Pioglitazone-Glimepiide	2
Glimepiride-Gliclazide	2
Metformin-Saxagliptin	1
Metformin-Gliclazide	1
Gliclazide-Acarbose	1
Gliclazide-Vildagliptin	1
Glimepiride-Vildagliptin	1
Gliclazide -Pioglitazone	1
Insulin Compination >=2	6
Insulin-Metformin	6
Insulin-Vildagliptin	4
Insulin-Glimepiride	1
Metformin-Glimepiride-Vildagliptin	11
Metformin-Glimepiride-Pioglitazone	4
Metformin-Vildagliptin-Pioglitazone	3
Metformin-Glimepiride-Sitagliptin	2
Metformin-Gliclazide-Sitagliptin	2
Metformin-Glimepiride-Liraglutide	1
Metformin-Glimepiride-Glibenclamide	1
Metformin-Glibenclamide-Sitagliptine	1
Metformin-Sitagliptin-Pioglitazone	1
Metformin-Gliclazide-Pioglitazone	1
Glimepiride-Vildagliptine-Pioglitazone	1
Insulin-Metformin-Vildagliptin	2

Insulin-Glimepiride-Pioglitazone	1
Insulin-Metformin-Glimepiride	1
Insulin-Metformin-Sitagliptin	1
Insulin-Gliclazide-Pioglitazone	1
Metformin-Gliclazide-Sitagliptin-Pioglitazone	1
Metformin-Glimepiride-Sitagliptin-Pioglitazone	1
Insulin- Metformin-Glimepiride-Vildagliptin	1
Insulin- Metformin-Glimepiride-Sitagliptin	1

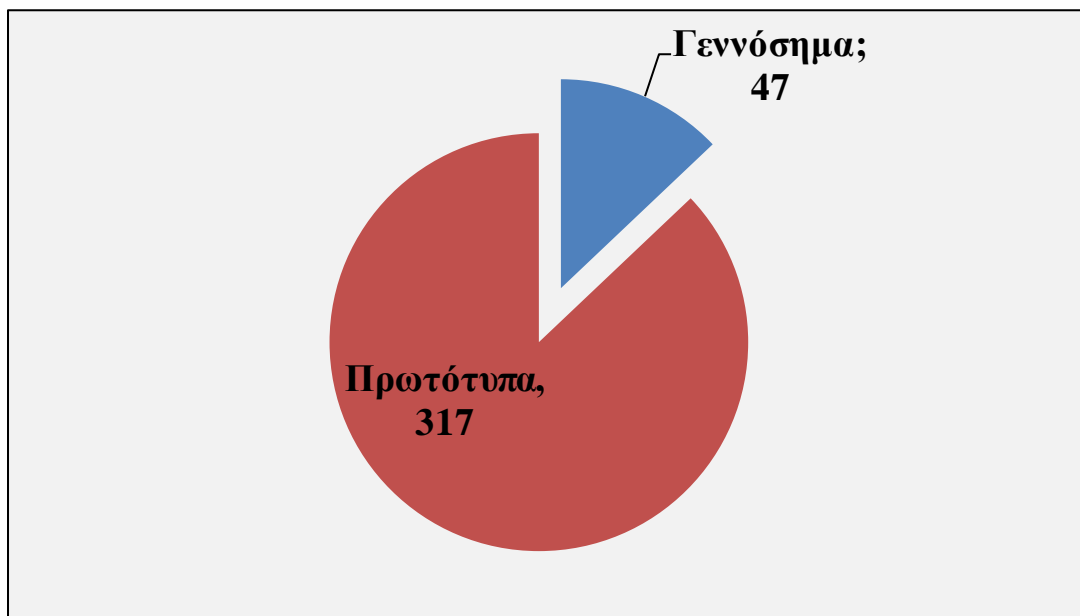
Πίνακας 6 (συνδυασμοί φαρμάκων)



Διάγραμμα 8

ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

Συνολικά συνταγογραφήθηκαν 364 σκευάσματα εκ των οποίων τα 47 ήταν γενόσημα. Δηλαδή το 12.91% ήταν γενόσημα.



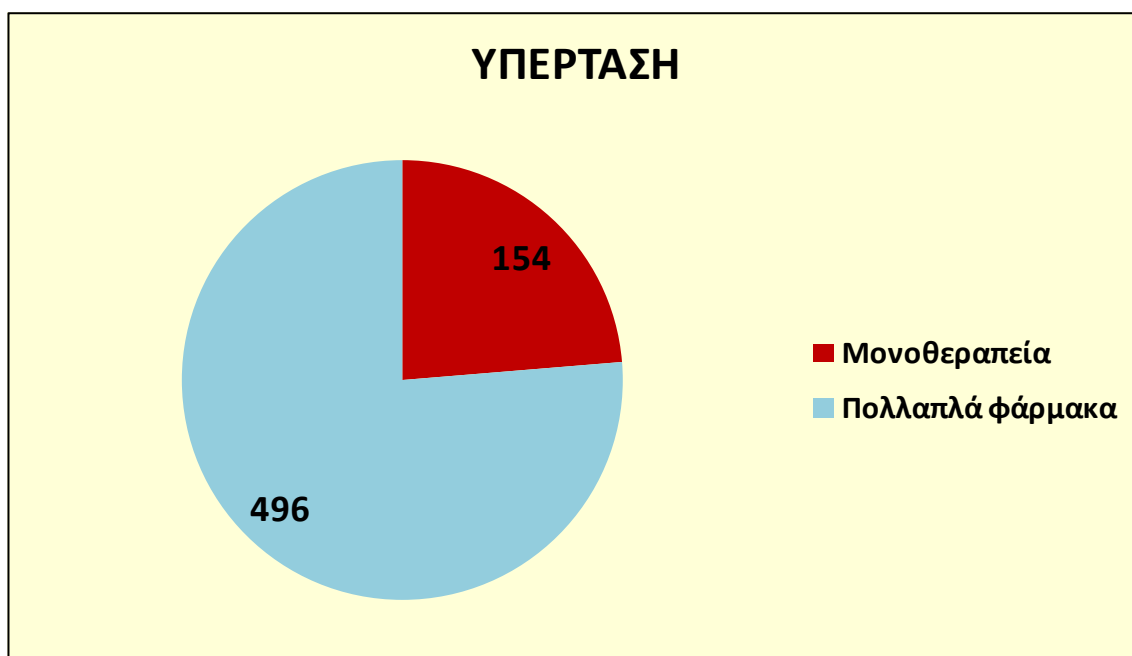
Διάγραμμα 9

Ο λόγος που το ποσοστό των γενοσήμων ήταν τόσο χαμηλό ήταν ότι από όλα τα σκευάσματα, μόνο η γλιμεπιρίδη και η μετφορμίνη έχει γενόσημα που βρίσκονται σε κυκλοφορία

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Υπέρταση μονοθεραπεία 154 (23,69%)

Υπέρταση πολλαπλή θεραπεία 496 (76,31)



Διάγραμμα 10

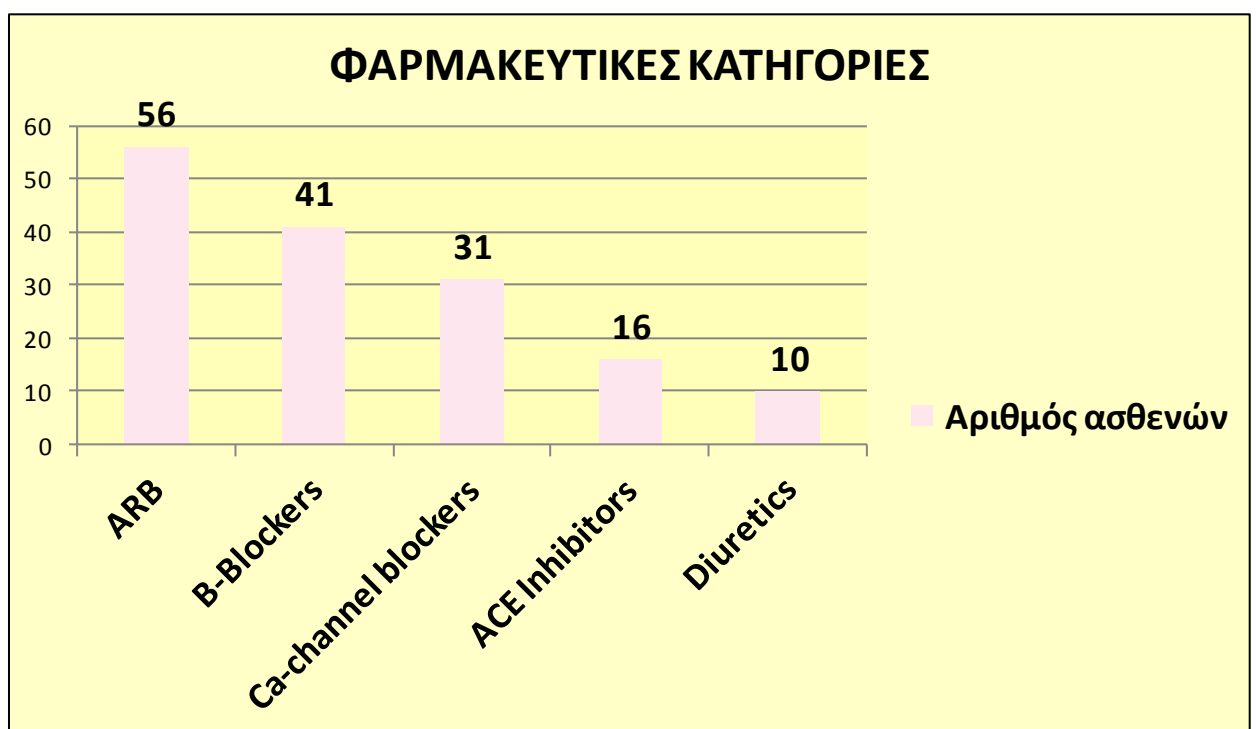
Η σύγχρονη τάση είναι να χρησιμοποιούνται συνδυασμοί φαρμάκων και όχι μονοθεραπεία, κάτι που φαίνεται να ακολουθείται. Βέβαια, δεν υπάρχουν καθόλου στοιχεία αναφορικά με τα επίπεδα ρύθμισης της υπέρτασης.

Αναφορικά με τα φαρμακευτικές κατηγορίες που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, έχουν ως εξής:

Φαρμακευτικές κατηγορίες	Αριθμός Ασθενών
ARB	56
B-Blockers	41
Ca-channel blockers	31
ACE Inhibitors	16
Diuretics	10

Πίνακας 7 (επιλογή μονοθεραπείας)

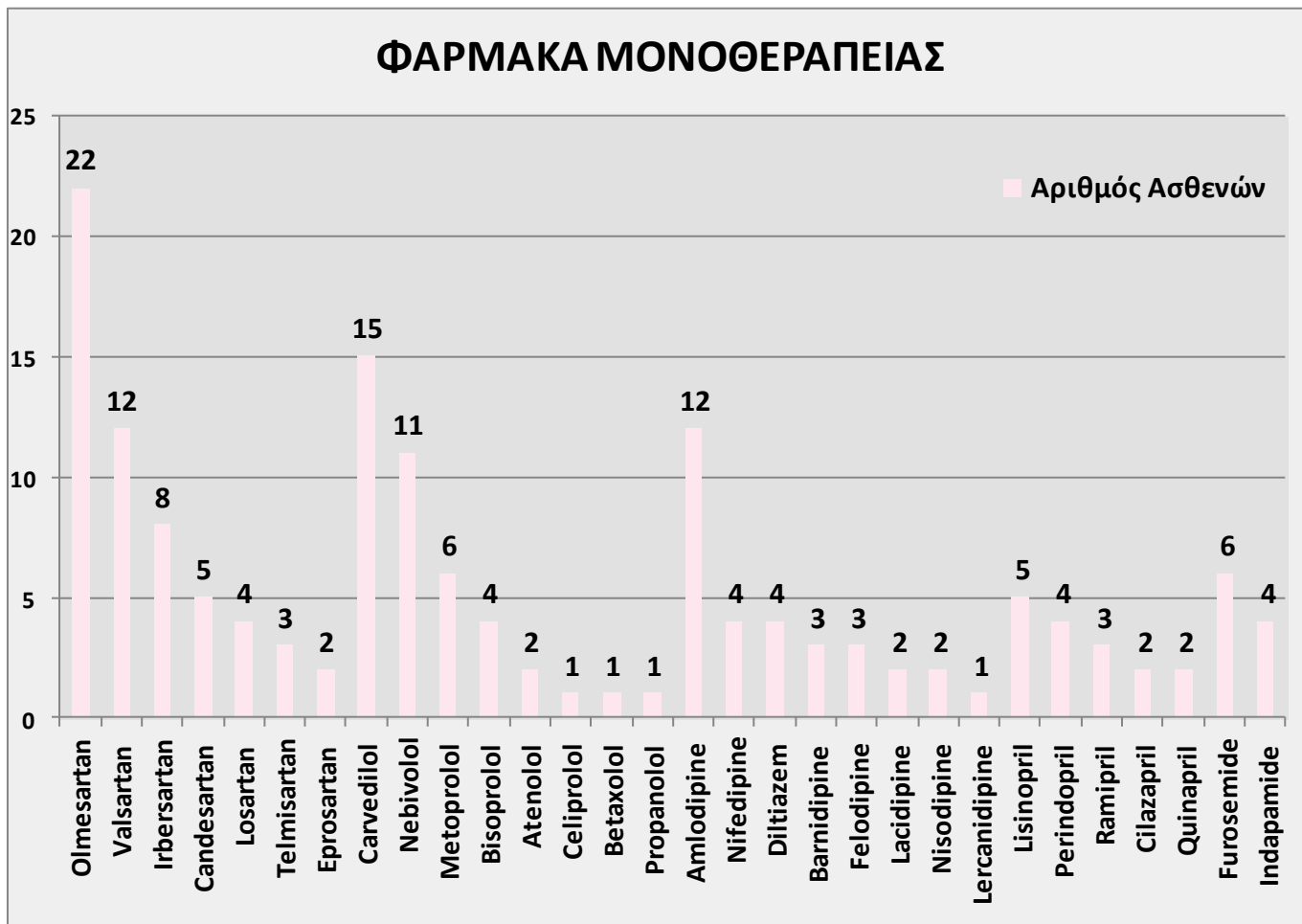
Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία, λαμβάνουν μία από τις πέντε βασικές κατηγορίες φαρμάκων. Προκαλεί ίσως εντύπωση η χρήση β αποκλειστών σε πολύ υψηλό επίπεδο. Ο ιατρός ανέφερε ότι προτιμήθηκαν, λόγω συνυπάρχουσας ταχυκαρδίας και ότι πολλοί από τους ασθενείς αυτούς είχαν προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου. Επίσης, παρατηρήθηκε χαμηλή διείσδυση των αΜΕΑ. Η εξήγηση ήταν τα υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών (βήχας).



Διάγραμμα 11

Φαρμακευτικές ουσίες μονοθεραπείας	Αριθμός Ασθενών
Olmesartan	22
Valsartan	12
Irbersartan	8
Candesartan	5
Losartan	4
Telmisartan	3
Eprosartan	2
Carvedilol	15
Nebivolol	11
Metoprolol	6
Bisoprolol	4
Atenolol	2
Celiprolol	1
Betaxolol	1
Propranolol	1
Amlodipine	12
Nifedipine	4
Diltiazem	4
Barnidipine	3
Felodipine	3
Lacidipine	2
Nisoldipine	2
Lercanidipine	1
Lisinopril	5
Perindopril	4
Ramipril	3
Cilazapril	2
Quinapril	2
Furosemide	6
Indapamide	4

Πίνακας 8 (επιλογή μονοθεραπείας)



Διάγραμμα 12

Συνδυασμός φαρμάκων

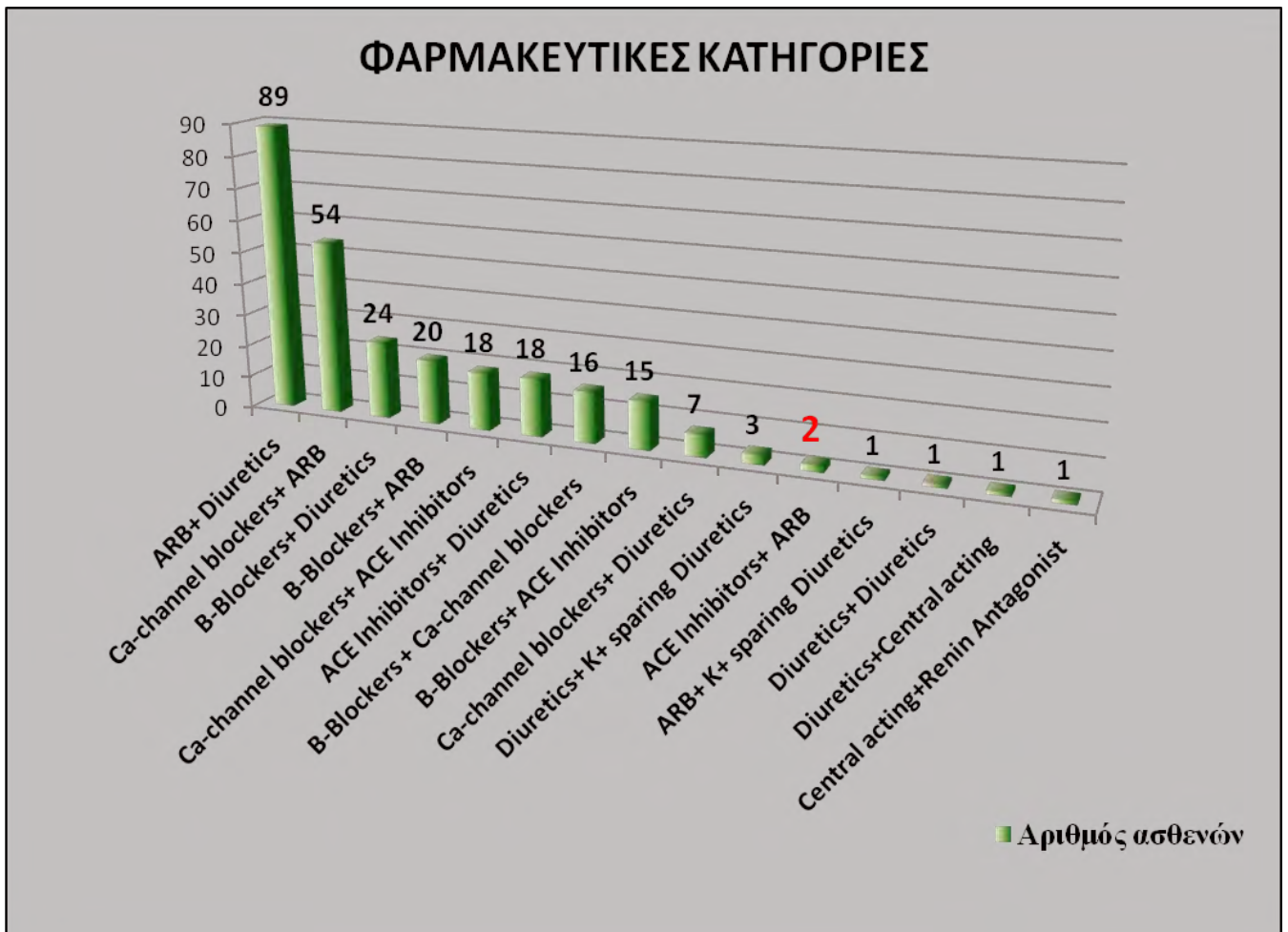
- Συνδυασμός 2 φαρμάκων: 270 ασθενείς
- Συνδυασμός 3 φαρμάκων: 156 ασθενείς
- Συνδυασμός 4 φαρμάκων: 54 ασθενείς
- Συνδυασμός 5 φαρμάκων: 14 ασθενείς
- Συνδυασμός 6 φαρμάκων: 2 ασθενείς

Όπως φαίνεται, η πλειοψηφία των ασθενών λαμβάνει διπλή αγωγή, ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή αγωγή είναι περίπου τόσοι όσοι και μονοθεραπεία.

Φαρμακευτικές κατηγορίες (διπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
ARB+ Diuretics	89
Ca-channel blockers+ ARB	54
B-Blockers+ Diuretics	24
B-Blockers+ ARB	20
Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors	18
ACE Inhibitors+ Diuretics	18
B-Blockers + Ca-channel blockers	16
B-Blockers+ ACE Inhibitors	15
Ca-channel blockers+ Diuretics	7
Diuretics+ K ⁺ sparing Diuretics	3
ACE Inhibitors+ ARB	2
ARB+ K ⁺ sparing Diuretics	1
Diuretics+ Diuretics	1
Diuretics+Central acting	1
Central acting+Renin Antagonist	1

Πίνακας 9 (συνδυασμοί φαρμάκων)

Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν δόκιμους συνδυασμούς φαρμάκων. Μόνο δύο λαμβάνουν συνδυασμό αΜΕΑ και ARB, ο οποίος με βάση την μελέτη ONTARGET αντενδείκνυται. Η εξήγηση ήταν ότι δεν έπεσε στην αντίληψη του ιατρού και ότι οι ασθενείς που λάμβαναν τον ανωτέρω συνδυασμό ήταν πολύ περισσότεροι. Από τον πίνακα φαίνεται και η αυξανόμενη τάση χρησιμοποίησης των CCBs ως δεύτερη επιλογή. Μπορεί τα διουρητικά να έχουν την αδιαφιλονίκητη δεύτερη θέση (μετά από τα φάρμακα του άξονα), η τάση όμως φαίνεται να αλλάζει. Αρκετοί επίσης ασθενείς λαμβάνουν συνδυασμό διουρητικού με β αποκλειστή, συνδυασμός που από μεταβολικής άποψης δεν είναι και ο καλύτερος.



Διάγραμμα 13 (συνδυασμοί δύο φαρμάκων)

Φαρμακευτικές ουσίες (διπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
Valsartan+ Hydrochlorothiazide	30
Ibersartan+ Hydrochlorothiazide	15
Losartan+ Hydrochlorothiazide	13
Olmesartan+ Hydrochlorothiazide	11
Telmisartan+ Hydrochlorothiazide	5
Candesartan+Hydrochlorothiazide	5
Losartan+ Indapamide	2
Irbesartan+Indapamide	2

Eprosartan+ Hydrochlorothiazide	2
Valsartan+Indapamide	1
Valsartan+ Furosemide	1
Telmisartan+Indapamide	1
Olmesartan+Furosemide	1
Amplodipine + Valsartan	27
Amplodipine + Olmesartan	15
Amplodipine +Ibersartan	1
Barnidipine + Ibersartan	1
Diltiazem+Valsartan	1
Diltiazem+Losartan	1
Diltiazem+ Eprosartan	1
Barnidipine + Eprosartan	1
Barnidipine + Olmesartan	1
Manidipine+ Telmisartan	1
Carvedilol+ Furosemide	9
Nebivolol+ Hydrochlorothiazide	8
Atenolol+Chlortalidone	2
Nebivolol+ Furosemide	2
Nebivolol+Indapamide	1
Pindolol + Clopamide	1
Carvedilol+ Indapamide	1
Carvedilol+ Valsartan	4
Carvedilol+Olmesartan	4
Nebivolol+ Candesartan	2
Nebivolol+ Ibersartan	2
Nebivolol+ Losartan	2
Carvedilol+ Candesartan	2
Carvedilol+Eprosartan	1
Nebivolol+ Valsartan	1
Nebivolol+ Olmesartan	1
Propranolol+ Olmesartan	1

Carvedilol+Losartan	1
Bisoprolol+ Valsartan	1
Atenolol+ Olmesartan	1
Atenolol+Valsartan	1
Amlodipine+Perindopril	4
Veapamil+Trandolapril	3
Intredipine+Enalapril	3
Felodipine+Ramipril	2
Lercanidipine+ Enalapril	2
Amlodipine+Quinapril	1
Manidipine+Ibersartan	1
Manidipine+Delapril	1
Barnidipine+Ramipril	1
Quinapril+Hydrochlorothiazade	5
Perindopril + Indapamide	3
Ramipril+ Hydrochlorothiazade	3
Lisinopril+ Hydrochlorothiazade	2
Captopril+ Hydrochlorothiazade	1
Enalapril+ Hydrochlorothiazade	1
Quinapril+Indapamide	1
Lisinopril+Furosemide	1
Zofenopril+Chlortalidone	1
Metoprolol+Amlodipine	3
Carvedilol+Amlodipine	3
Carvedilol+ Nifedipine	2
Atenolol+Nifedipine	1
Nebivolol+Lercanidipine	1
Metoprolol+Felodipine	1
Bisoprolol+Barnidipine	1
Carvedilol+Diltiazem	1
Carvedilol+Manidipine	1
Betaxolol+Amlodipine	1

Nebivolol+ Amlodipine	1
Carvedilol+Lisinopril	3
Carvedilol+ Perindopril	2
Carvedilol+Ramipril	2
Atenolol+Quinapril	1
Bisoprolol+Perindopril	1
Carvedilol+Quinapril	1
Metoprolol+Perindopril	1
Betaxolol+ Perindopril	1
Carvedilol+Zofenopril	1
Metoprolol+Quinapril	1
Nebivolol+ Ramipril	1
Amlodipine+ Furosemide	3
Amlodipine+Indapamide	2
Nifedipine+Furosemide	1
Felodipine+ Indapamide	1
Perindopril+Ibersartan	1
Lisinopril+Olmesartan	1
Valsartan+Spironolactone	1
Furosemide+Eplerenone	1
Hydrochlorothiazide+ Amiloride	1
Furosemide+ Spironolactone	1
Furosemide+Indapamide	1
Furosemide +Moxonidine	1
Moxonidine+Aliskiren	1

Πίνακας 10 (διπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Τριπλοί συνδυασμοί φαρμάκων

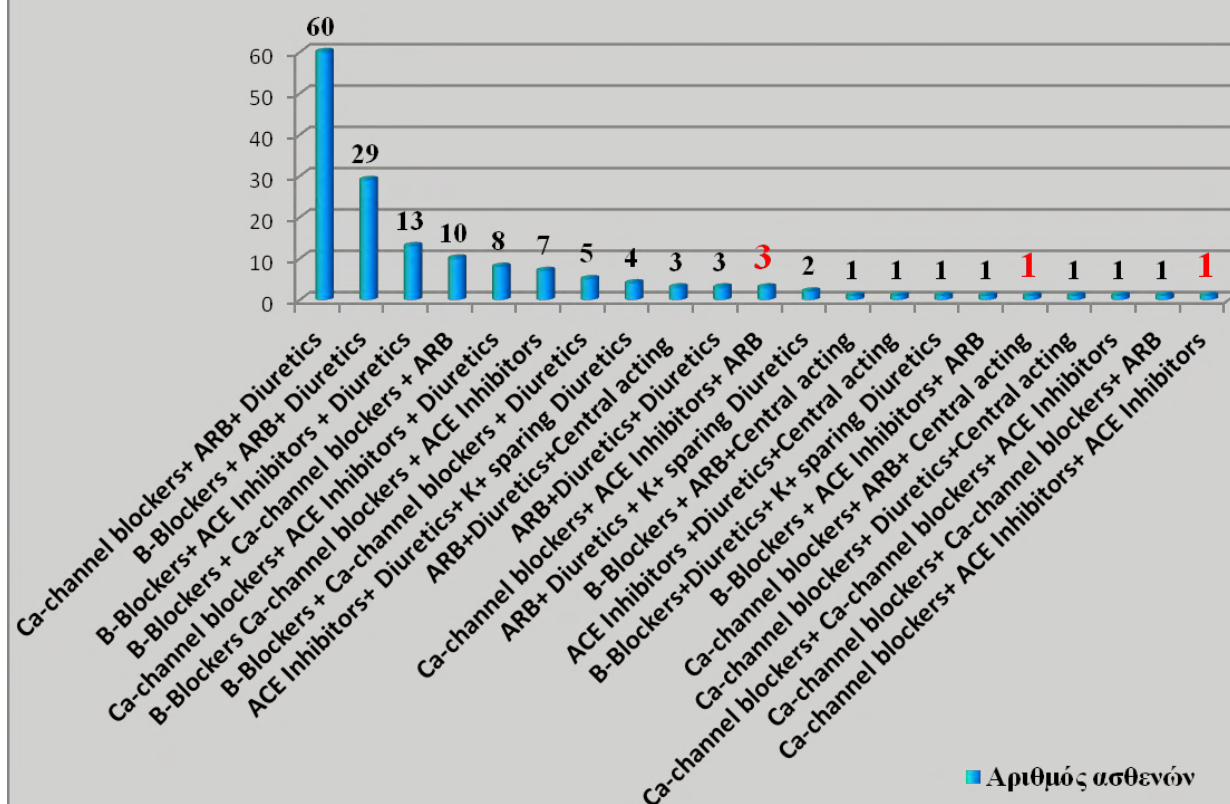
Φαρμακευτικές κατηγορίες (τριπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
Ca-channel blockers+ ARB+ Diuretics	60
B-Blockers + ARB+ Diuretics	29
B-Blockers+ ACE Inhibitors + Diuretics	13
B-Blockers + Ca-channel blockers + ARB	10
Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors + Diuretics	8
B-Blockers +Ca-channel blockers + ACE Inhibitors	7
B-Blockers + Ca-channel blockers + Diuretics	5
ACE Inhibitors+ Diuretics+ K ⁺ sparing Diuretics	4
ARB+Diuretics+Central acting	3
ARB+Diuretics+ Diuretics	3
Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors+ ARB	3
ARB+ Diuretics + K ⁺ sparing Diuretics	2
B-Blockers + ARB+Central acting	1
ACE Inhibitors +Diuretics+Central acting	1
B-Blockers+Diuretics+ K ⁺ sparing Diuretics	1
B-Blockers + ACE Inhibitors+ ARB	1
Ca-channel blockers+ ARB+ Central acting	1
Ca-channel blockers+ Diuretics+Central acting	1
Ca-channel blockers+ Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors	1
Ca-channel blockers+ Ca-channel blockers+ ARB	1
Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors+ ACE Inhibitors	1

Πίνακας 11 (τριπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Όπως φαίνεται από τους τριπλούς συνδυασμούς, με εξαίρεση και πάλι την ταυτόχρονη χρήση αΜΕΑ και ARB σε τέσσερις περιπτώσεις, για την οποία ήδη αναφέραμε, οι υπόλοιποι συνδυασμοί είναι δόκιμοι. Ακόμη και οι φαινομενικά λανθασμένοι ταυτόχρονη χρήση CCBs πρόκειται για

συνδυασμό διυδροπυριδινών με μη διυδροπυριδίνες, που δεν αντενδείκνυται. Σε ένα περιστατικό χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα δύο αΜΕΑ, που δεν είχε πέσει στην αντίληψη του ιατρού, όπως ανέφερε. Ο πιο συχνός συνδυασμός ήταν ARB, CCBs και διουρητικού, κάτι που διευκολύνθηκε και από την ύπαρξη τριπλού συνδυασμού σε ένα δισκίο. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι παράγοντες ήταν από τις πέντε βασικές κατηγορίες. Εντύπωση προκαλεί η πλήρης απουσία α αποκλειστών. Μετά από δεύτερη έρευνα και αναζήτηση με βάση την δραστική ουσία δοξαζοσίνη βρέθηκαν 2 ασθενείς άρρενες, οι οποίοι λάμβαναν το φάρμακο τόσο για την υπερπλασία προστάτη όσο και για την υπέρταση, η συνταγογράφηση όμως είχε γίνει με κωδικό υπερπλασίας προστάτη στην πρώτη περίπτωση και ως νεφρική ανεπάρκεια στη δεύτερη. Η άλλη φαρμακευτική ουσία- τεραζοσίνη (Hytrin) κυκλοφορεί μεν, αλλά βρίσκεται εκτός συστήματος ηλεκτρονικής συνταγογράφησης.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ



Διάγραμμα 2 (τριπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Φαρμακευτικές ουσίες (διπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
Amplodipine +Valsartan+ Hydrochlorothiazide	30
Amplodipine + Olmesartan+ Indapamide	4
Nifedipine+ Irbesartan+ Hydrochlorothiazide	3
Manidipine+Telmisartan+ Hydrochlorothiazide	2
Diltiazem+ Irbesartan+ Hydrochlorothiazide	2
Amplodipine +Valsartan+ Indapamide	2
Amplodipine +Losartan+ Hydrochlorothiazide	2
Nifedipine+ Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Manidipine+Telmisartan+ Furosemide	1

Manidipine+Eprosartan+ Hydrochlorothiazide	1
Manidipine+ Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Lercanidipine+ Irbesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Diltiazem+Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Diltiazem+ Telmisartan+ Furosemide	1
Diltiazem+ Irbesartan+ Furosemide	1
Barnidipine+Telmisartan+ Hydrochlorothiazide	1
Barnidipine+ Losartan+ Hydrochlorothiazide	1
Amplodipine +Telmisartan+ Indapamide	1
Amplodipine +Telmisartan+ Hydrochlorothiazide	1
Amplodipine +Olmesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Amplodipine +Irbesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Amplodipine + Telmisartan+ Furosemide	1
Nebivolol + Valsartan+ Hydrochlorothiazide	4
Carvedilol+ Valsartan+ Hydrochlorothiazide	4
Carvedilol +Losartan+ Hydrochlorothiazide	4
Carvedilol+ Ibersartan+ Hydrochlorothiazide	3
Nebivolol + Losartan+ Hydrochlorothiazide	2
Atenolol+ Telmisartan+ Hydrochlorothiazide	2
Nebivolol +Ibersartan+ Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol +Candesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol + Telmisartan+ Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol + Olmesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Carvedilol+ Olmesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Carvedilol+ Losartan+Furosemide	1
Carvedilol+ Candesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Bisoprolol+Olmesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Atenolol+ Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Atenolol+ Ibersartan+ Hydrochlorothiazide	1
Carvedilol+ Ramipril+Furosemide	3
Carvedilol+Quinapril+Furosemide	2
Carvedilol+Lisinopril+Furosemide	1

Betaxolol+ Perindopril+Indapamide	1
Bisoprolol+Perindopril+Indapamide	1
Carvedilol+Ramipril+Hydrochlorothiazide	1
Atenolol+Lisinopril+Chlortalidone	1
Carvedilol+Perindopril+Indapamide	1
Nebivolol+ Quinapril+Hydrochlorothiazide	1
Metoprolol+ Quinapril+Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol+Amlodipine+Valsartan	3
Carvedilol+ Amlodipine+Valsartan	2
Carvedilol+ Amlodipine+ Valsartan	2
Bisoprolol+Lercanidipine+ Olmesartan	1
Atenolol+Amlodipine+Valsartan	1
Bisoprolol+ Amlodipine +Olmesartan	1
Amlodipine+Perindopril + Indapamide	2
Amlodipine+Lisinopril+Furosemide	1
Amlodipine+Quinapril+Hydrochlorothiazade	1
Barnidipine+Quinapril+Hydrochlorothiazade	1
Lacidipine+Enalapril+ Hydrochlorothiazade	1
Nifedipine+Cilazapril+Hydrochlorothiazade	1
Felodopine+ Perindopril +Clhortalidone	1
Nebivolol+ Intredipine+Enalapril	1
Bisoprolol+Manidipine+Delapril	1
Carvedilol+Lercanidipine+ Enalapril	1
Nebivolol+ Felodipine+Ramipril	1
Nebivolol+ Nifedipine+Prindopril	1
Carvedilol+ Intredipine+Enalapril	1
Carvedilol+ Amlodipine+Quinapril	1
Atenolol+Nifedipine+ Chlortalidone	2
Carvedilol+Lercanidipine+Chlortalidone	1
Carvedilol+Amlodipine+Furosemide	1
Nebivolol+Manidipine+Hydrochlorothiazide	1
Quinapril+Hydrochlorothiazide+Amiloride	2

Ramipril+Furosemide+Amiloride	1
Zofenopril+ Hydrochlorothiazide+Amiloride	1
Amlodipine+Perindopril+Olmesartan	1
Felodipine+Ramipril+Ibersartan	1
Amlodipine+Lisinopril+Valsartan	1
Ibersartan+Furosemide +Moxonidine	1
Valsartan+Hydrochlorothiazide+ Moxonidine	1
Losartan+Hydrochlorothiazide+ Moxonidine	1
Olmesartan+ Hydrochlorothiazide +Furosemide	1
Telmilsartan+Hydrochlorothiazide+ Furosemide	1
Losartan+Hydrochlorothiazide+ Furosemide	1
Olmesartan+Furosemide+Spironolactone	1
Losartan+Hydrochlorothiazide+ Amiloride	1
Diltiazem+Amlodipine+Olmesartan	1
Ramipril+Hydrochlorothiazide+Moxonidine	1
Amlodipine+Valsartan+Moxonidine	1
Carvedilol+Furosemide+Eplerenone	1
Carvedilol+Olmesartan+Moxonidine	1
Lercanidipine+Furosemide+Clonidine	1
Manidipine+Verapamil+Trandolapril	1
Carvedilol+Perindopril+Telmisartan	1
Lercanidipine+Enalapril+Quinapril	1

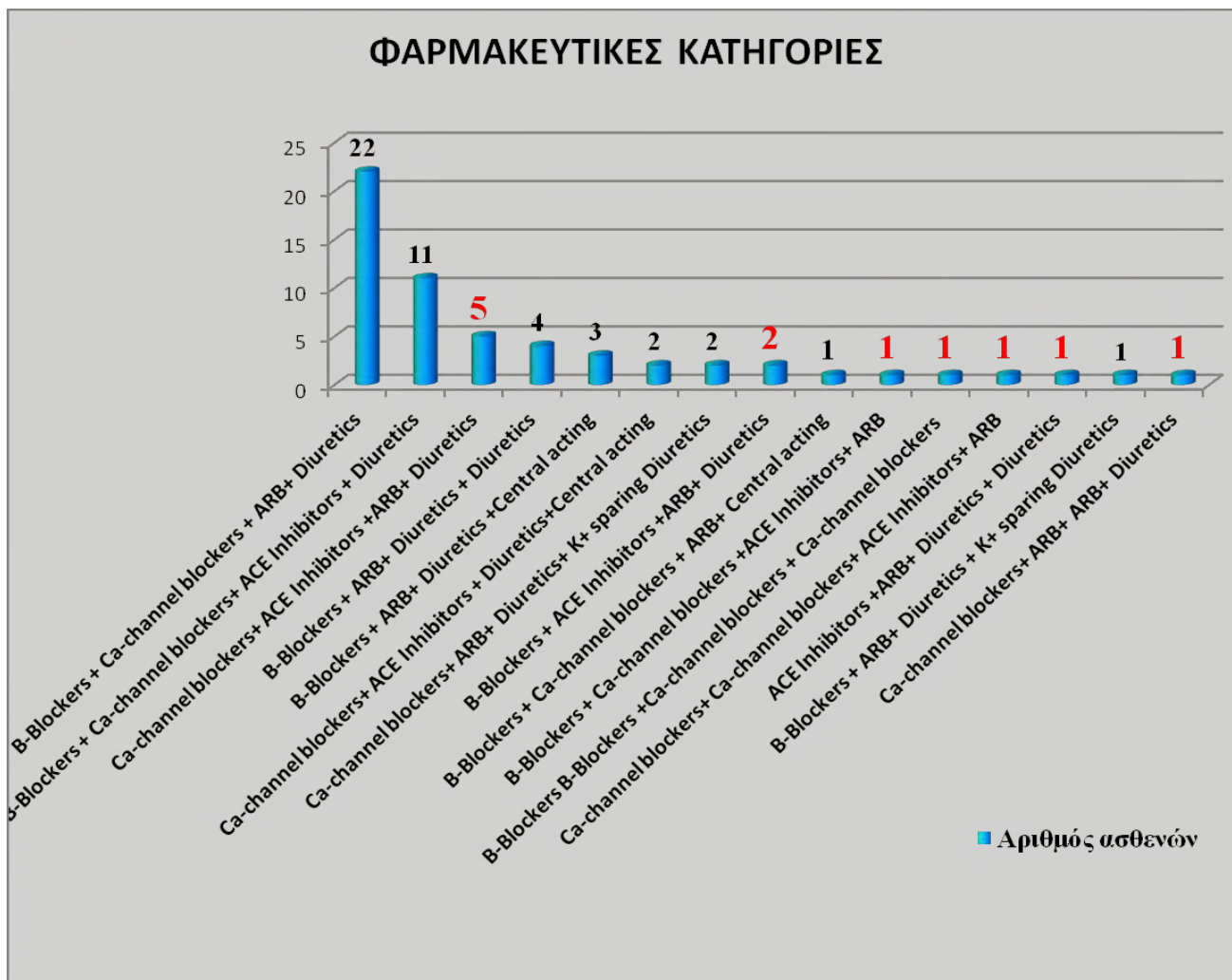
Πίνακας 12 (αναλυτικοί τριπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Φαρμακευτικές κατηγορίες (τετραπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
B-Blockers + Ca-channel blockers + ARB+ Diuretics	22
B-Blockers + Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors + Diuretics	11
Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors +ARB+ Diuretics	5
B-Blockers + ARB+ Diuretics + Diuretics	4
B-Blockers + ARB+ Diuretics +Central acting	3

Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors + Diuretics+Central acting	2
Ca-channel blockers+ ARB+ Diuretics+ K ⁺ sparing Diuretics	2
B-Blockers + ACE Inhibitors +ARB+ Diuretics	2
B-Blockers + Ca-channel blockers + ARB+ Central acting	1
B-Blockers + Ca-channel blockers +ACE Inhibitors+ ARB	1
B-Blockers B-Blockers +Ca-channel blockers + Ca-channel blockers	1
Ca-channel blockers+ Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors+ ARB	1
ACE Inhibitors +ARB+ Diuretics + Diuretics	1
B-Blockers + ARB+ Diuretics + K ⁺ sparing Diuretics	1
Ca-channel blockers+ ARB+ ARB+ Diuretics	1

Πίνακας 13 (τετραπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Στην περίπτωση των τετραπλών συνδυασμών, εμφανίζονται περισσότεροι μη δόκιμοι συνδυασμοί. Χρήση δύο διαφορετικών β αποκλειστών σε μία περίπτωση, χρήση δύο διαφορετικών ARB σε μία άλλη περίπτωση και η επαναλαμβανόμενη χρήση συνδυασμού αΜΕΑ και ARB παρατηρήθηκαν.



Διάγραμμα 3 (τετραπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Φαρμακευτικές ουσίες (τετραπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
Carvedilol+Amplodipine +Valsartan+ Hydrochlorothiazide	6
Nebivolol+Amplodipine +Valsartan+ Hydrochlorothiazide	4
Bisoprolol+Amplodipine +Valsartan+ Hydrochlorothiazide	2
Atenolol+Amplodipine +Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Metoprolol+Felodipine+ Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol+Lercanidipine +Olmesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Metoprolol+Amplodipine +Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Celiprolol+Nifedipine+ Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol +Amplodipine + Irbesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Carvedilol+Lacidipine+ Olmesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Carvedilol+Lercanidipine+ Irbesartan+ Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol+Lercanidipine+ Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Carvedilol+Nifedipine+ Valsartan+ Hydrochlorothiazide	1
Metoprolol+Amplodipine +Ibersartan+ Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol+ Lercanidipine+Enalapril+Hydrochlorothiazide	2
Carvedilol+Amlodipine+Lisinopril+Furosemide	1
Carvedilol+ Amlodipine +Perindopril+ Furosemide	1
Carvedilol+ Lercanidipine +Quinapril+ Hydrochlorohiazide	1
Carvedilol+ Lercanidipine +Ramipril+ Indapamide	1
Nebivolol +Lacidipine+ Perindopril+Indapamide	1
Carvedilol+Felodipine+Captopril+ Hydrochlorohiazide	1
Metoprolol+ Felodipine + Quinapril+Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol + Intredipine + Quinapril+Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol + Olmesartan+ Hydrochlorothiazide+ Furosemide	1
Carvedilol + Telmisartan+ Hydrochlorothiazide+ Furosemide	1
Carvedilol +Losartan+ Hydrochlorothiazide+ Furosemide	1
Carvedilol+ Ibersartan+ Hydrochlorothiazide+ Furosemide	1
Nebivolol+Valsartan+ Hydrochlorothiazide+Moxonidine	2
Carvedilol+Ibersartan+Hydrochlorothiazide+Moxonidine	1
Intredipine+ Enalapril+Losartan+ Hydrochlorothiazade	1

Intredipine+ Enalapril+Ibesartan+ Hydrochlorothiazade	1
Nifedipine+Ramipril+ Hydrochlorothiazide+Moxonidine	1
Amlodipine+Cilazapril+ Hydrochlorothiazide+Moxonidine	1
Metoprolol+Perindopril+Valsartan+Hydrochlorothiazide	1
Carvedilol+Quinalapil+Olmesartan+Furosemide	1
Amlodipine+Valsartan+Furosemide+Amiloride	1
Atenolol+Losartan+Hydrochlorothiazide+Amiloride	1
Nebivolol+Amlodipine+Valsartan+Moxonidine	1
Amlodipine+Lercanidipine+Enalapril+Valsartan	1
Carvedilol+Amlodipine+Perindopril+Ibersartan	1
Carvedilol+Nebivolol+Amlodipine+Nifedipine	1
Lisinopril+Valsartan+Hydrochlorothiazide+Furosemide	1
Amlodipine+Olmesartan+Valsartan+Hydrochlorothiazide	1

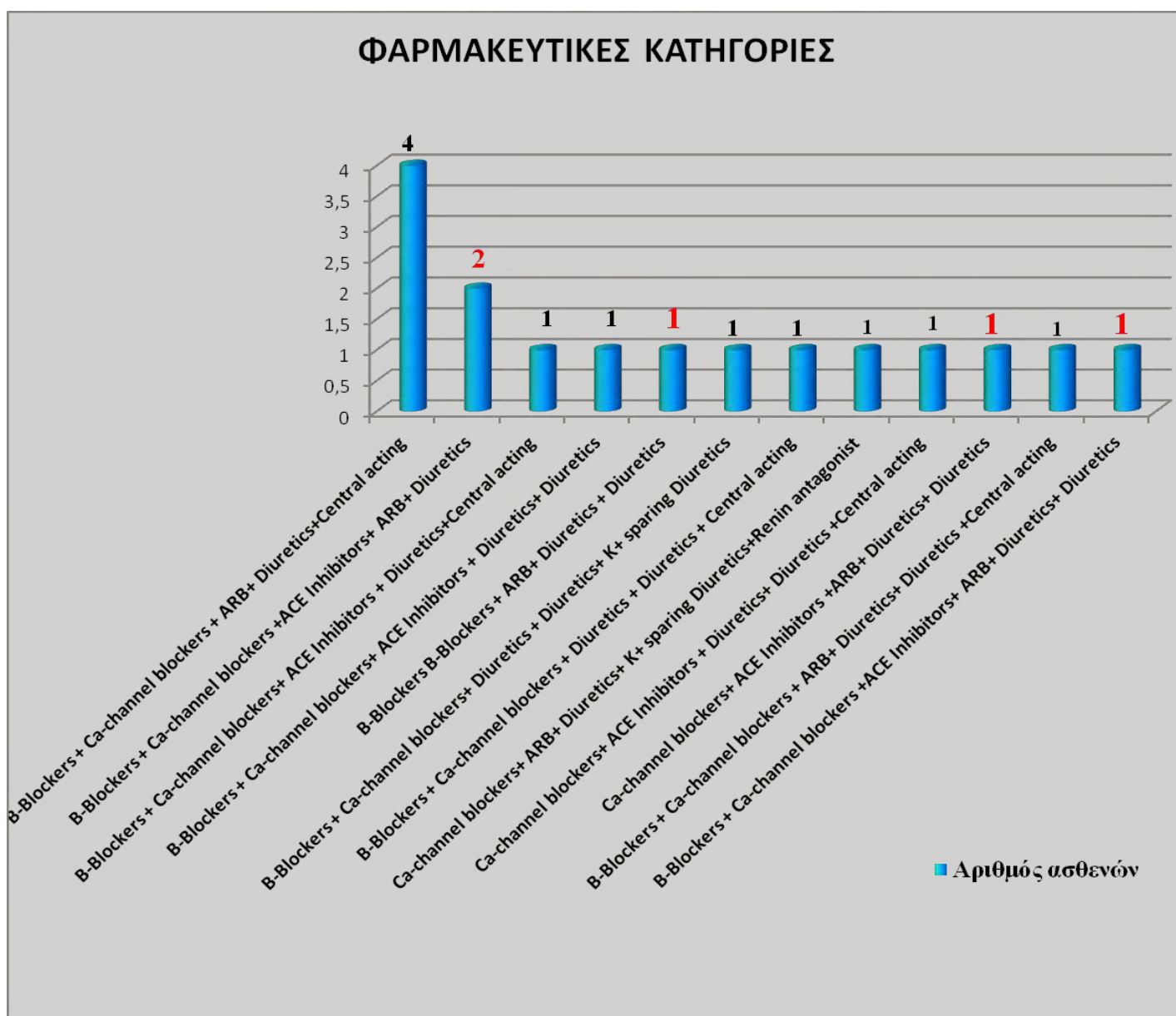
Πίνακας 14 (αναλυτικά οι τετραπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Φαρμακευτικές κατηγορίες (πενταπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
B-Blockers + Ca-channel blockers + ARB+ Diuretics+Central acting	4
B-Blockers + Ca-channel blockers +ACE Inhibitors+ ARB+ Diuretics	2
B-Blockers + Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors + Diuretics+Central acting	1
B-Blockers + Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors + Diuretics+ Diuretics	1
B-Blockers +B-Blockers + ARB+ Diuretics + Diuretics	1
B-Blockers + Ca-channel blockers+ Diuretics + Diuretics+ K ⁺ sparing Diuretics	1
B-Blockers + Ca-channel blockers + Diuretics + Diuretics + Central acting	1
Ca-channel blockers+ ARB+ Diuretics+ K ⁺ sparing Diuretics+Renin antagonist	1
Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors + Diuretics+ Diuretics +Central acting	1
Ca-channel blockers+ ACE Inhibitors +ARB+ Diuretics+ Diuretics	1

Πίνακας 15 (οι πενταπλοί συνδυασμοί φαρμάκων)

Φαρμακευτικές κατηγορίες (εξαπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
B-Blockers + Ca-channel blockers + ARB+ Diuretics+ Diuretics +Central acting	1
B-Blockers + Ca-channel blockers +ACE Inhibitors+ ARB+ Diuretics+ Diuretics	1

Πίνακας 16 (οι συνδυασμοί 6 φαρμάκων για την υπέρταση)



Διάγραμμα 5 (συνδυασμοί 5 φαρμάκων)

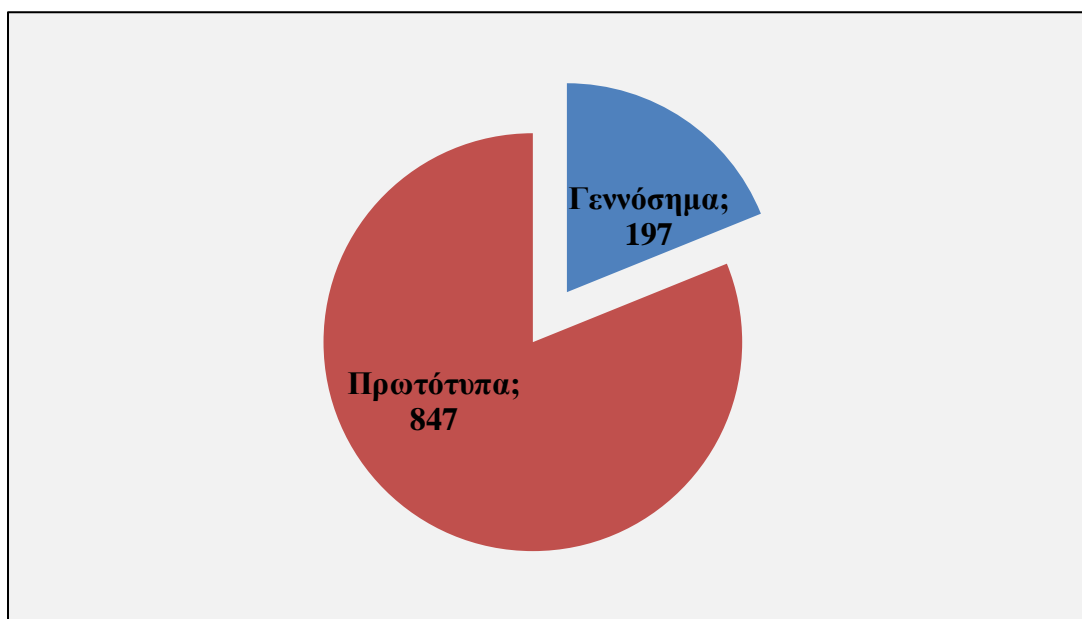
Φαρμακευτικές ουσίες (πενταπλό σχήμα)	Αριθμός ασθενών
Carvedilol+Amplodipine+Valsartan+Hydrochlorothiazide+Moxonidine	2
Carvedilol+Nifedipine+ Candesartan+ Indapamide+ Moxonidine	1
Atenolol+Amlodipine+ Valsartan + Furosemide+Clonidine	1
Atenolol+Nitredipine+Enalapril+Valsartan+Hydrochlorothiazide	1
Nevivolol+Manidipine+Cilazapril+Eprosartan+ Hydrochlorothiazide	1
Nebivolol + Felodipine + Ramipril+Hydrochlorothiazide+ Moxonidine	1
Atenolol+ Amlodipine+Perindopril+Chlortalidone+ Furosemide	1
Atenolol+Bisoprolol+Telmisartan+Furosemide+Indapamide	1
Nevivolol+Manidipine+ Hydrochlorothiazide+Furosemide+Amiloride	1
Carvedilol+ Irbesartan +Hydrochlorothiazide+Furosemide+Amiloride	1
Nifedipine+Irbesartan+ Furosemide+Amiloride+Aliskiren	1
Felodipine+Ramipril+ Furosemide+ Amiloride+ Moxonidine	1
Manidipine+Perindopril+Losartan+ Hydrochlorothiazide+Indapamide	1
Εξαπλό σχήμα	
Nebivolol+Amlodipine+Eprosartan+ Hydrochlorothiazide+ Furosemide+ Moxonidine	1
Atenolol+Verapamil+Trandolapril+ Irbesartan+ Chlortalidone+ Hydrochlorothiazide	1

Πίνακας 17 (αναλυτικά οι συνδυασμοί φαρμάκων)

ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Συνολικά συνταγογραφήθηκαν 1044 σκευάσματα εκ των οποίων τα 197 ήταν γενόσημα. Δηλαδή το 18.86 % ήταν γενόσημα. Το ποσοστό αυτόν, αν υπολογίζονταν σε αξίες θα ήταν πολύ μικρότερο, για τα φάρμακα που διατηρούν την πατέντα τους είναι κατά κανόνα πολύ ακριβότερα.

Το ποσοστό επομένως των γενοσήμων βρίσκεται αρκετά μακριά από τον φιλόδοξο στόχο του υπουργείου για 60% γενόσημα. Φαίνεται ότι τα γενόσημα συναντούν αρκετή αντίσταση, τόσο από την πλευρά των ιατρών όσο και από την πλευρά των ασθενών.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ιατροί της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας καλούνται να παίξουν έναν πολύ σπουδαίο ρόλο. Καλούνται να εξετάζουν προσεκτικά την αγωγή που λαμβάνει ένας ασθενής και να παρεμβαίνουν όταν χρειάζεται και όχι απλά να διεκπεραιώνουν γραφειοκρατικά τη συνταγογράφηση. Οι ασθενείς από την πλευρά τους θα πρέπει να αντιμετωπίζουν τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας ως ιατρούς και όχι ως γραμματείς.

Τον κυριότερο όμως ρόλο πρέπει να τον εκπληρώσει το κράτος και συγκεκριμένα το υπουργείο παιδείας μέσω του όπλου της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης. Συγκεκριμένα, στο σύστημα της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης πρέπει να τεθούν ηλεκτρονικά φίλτρα που θα διευκολύνουν τον ρόλο των ιατρών. Κατ' αρχάς, θα πρέπει αντιστοιχηθούν τα φάρμακα με τις αντίστοιχες παθήσεις. Δηλαδή, κάθε φάρμακο να μπορεί να συνταγογραφηθεί μόνο για τις συγκεκριμένες ενδείξεις για τις οποίες έχει λάβει ένδειξη κυκλοφορίας. Δεν μπορεί για παράδειγμα ένα αντιυπερτασικό φάρμακο να συνταγογραφηθεί ως κεφαλαλγία. Μ' αυτόν τον τρόπο θα προστατευθεί τόσο ο ασθενής όσο και ο ιατρός από τυχόν σοβαρά λάθη.

Μια άλλη σχετική περίπτωση είναι αυτή της εργασίας μας: Χωρίς να λάβει γνώση ο ιατρός της μελέτης μας, συνταγογραφήθηκαν δύο διαφορετικές σουλφονυλουρίες στον ίδιο ασθενή. Είναι τεχνικά πολύ εύκολο, να εμφανίζονται μηνύματα στην οθόνη του τύπου: «Προσπαθείτε να συνταγογραφήσετε σκεύασμα ίδιας κατηγορίας. Θέλετε σίγουρα να προχωρήσετε;» Ή, απλά, το σύστημα να απαγορεύει τη λανθασμένη συνταγογράφηση με κάποιο ανάλογο μήνυμα. Στις ΗΠΑ, όταν τέθηκε ανάλογο σύστημα για να ελεγχθούν οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, περιορίστηκαν δραστικά οι θάνατοι, οι νοσηλίες στο νοσοκομείο αλλά και το οικονομικό κόστος (για να απευθυνθούμε με όρους που κατανοεί το υπουργείο). Παρόμοια μηνύματα, όχι απαραίτητα με την έννοια της απαγόρευσης, μπορούν να εμφανίζονται, όταν επιχειρήται να συνταγογραφηθεί ως πρώτη επιλογή για τον ΣΔ φάρμακο διαφορετικό της μετφορμίνης, για παράδειγμα με ένα μήνυμα του τύπου: «Η πρώτη

επιλογή είναι η μεταφορμίνη. Υπάρχει αντένδειξη χρησιμοποίησής της;» Αντίστοιχα στην περίπτωση της υπέρτασης, όταν επιχειρήται να συνταγογραφηθεί μη δόκιμος συνδυασμός φαρμάκων, μπορεί να υπάρχει αντίστοιχο μήνυμα, καθαρά ενημερωτικού χαρακτήρα.

Επεκτείνοντας πέρα από τις περιπτώσεις της υπέρτασης και του ΣΔ, το εργαλείο της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως ηλεκτρονικός φάκελος του ασθενούς. Για παράδειγμα, σε ασθενή που εμφάνισε αλλεργία σε πενικιλλινούχο σκεύασμα, θα μπορούσε με καταχώρηση από έναν ιατρό ότι υπάρχει αλλεργία, να εμφανίζεται μήνυμα ότι ο ασθενής είναι αλλεργικός όταν επιχειρηθεί να συνταγογραφηθεί, για παράδειγμα, Augmentin. Επεκτείνοντας περαιτέρω την αξιοποίηση της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, μπορούν να αξιοποιηθούν ανάλογα δεδομένα με της δικής μας εργασίας σε πανελλήνιο επίπεδο, για επιδημιολογικές καταγραφές και, εν τέλει, παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, αν διαπιστωθεί σε κάποιο περιοχή της Ελλάδας ότι κάποιο νόσημα, βάσει ICD-10, είναι σε πολύ υψηλότερο επίπεδο από ότι σε άλλες περιοχές της Ελλάδας, να γίνεται έρευνα των αιτιών. Για παράδειγμα, αν σε μια περιοχή της Ελλάδας διαπιστωθεί αυξημένη επίπτωση κάποιου καρκίνου, να γίνεται μια πιο οργανωμένη έρευνα. Όλες σχεδόν οι αιτιολογικές συσχετίσεις παραγόντων κινδύνου και νοσημάτων προέκυψαν από απλές παρατηρήσεις. Σήμερα, με τη βοήθεια της τεχνολογίας, η «υποψία» μπορεί να τίθεται και από μία απλή στατιστική απόκλιση που θα ενεργοποιήσει το αντίστοιχο ηλεκτρονικό παρατηρητήριο.

Έτσι, ακόμη και ιατροί οι οποίοι λόγω φόρτου εργασίας ή άλλων λόγων δεν είναι ενημερωμένοι για τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα, να προστατεύονται και θα προστατεύουν τους ασθενείς τους, από το να διαπράξουν λάθη στη χορήγηση φαρμακευτική αγωγής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

1. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Κατευθυντήριες Οδηγίες για την αντιμετώπιση του Διαβητικού Ασθενούς 2013, <http://www.ede.gr/wp-content/uploads/2012/odigies.pdf>
2. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Υπέρτασης, Πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση 2008, <http://www.hypertension.gr/pdf-unlocked/guidelines-2008.pdf>
3. Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία, Οδηγίες/Θεραπευτικά πρωτόκολλα για την αρτηριακή υπέρταση, http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_1_id=14016&folderId=34347&name=DLFE-1066.pdf
4. Ζαμπούλης Χ. Δευτεροπαθής αρτηριακή υπέρταση, στο Ζιάκας και συν. Εσωτερική Παθολογία, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2004
5. Ζιάκας Γ. Θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, στο Ζιάκας και συν. Εσωτερική Παθολογία, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2004
6. Ηλιάδης Φ., Καραμήτσος Δ. Φαρμακευτική θεραπεία με δισκία, στο Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία, Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, εκδόσεις Σιώκης, Αθήνα 2009
7. Kaplan NM. Θεραπεία της Υπέρτασης. Φαρμακευτική αντιμετώπιση- Φουροσεμίδη. Kaplan NM. Κλινική Υπέρταση. 7^η έκδοση. Εκδόσεις Αρχιπέλαγος. Αθήνα 2000.

8. Καραμάνος Β., Θανοπούλου Α. Νούτσου Μ. Η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στο Καραμάνος Β., Θανοπούλου Α., Ετήσια Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα για το Σακχαρώδη Διαβήτη, Αθήνα 2011
9. Powers A. Σακχαρώδης Διαβήτης, στο Harrison, Εσωτερική Παθολογία, 16^η έκδοση, εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 2005
10. McIver B, Ενδοκρινολογία, στο Mayo Clinic, Εσωτερική Παθολογία, επιμ. Νικολαϊδης Π., εκδόσεις Ροτόντα, Θεσσαλονίκη 2010

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34 Suppl 1:S62.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2012, Diabetes Care January 2012vol. 35 no. Supplement 1 S11-S63
3. American Diabetes Association (ADA), "Standards of Medical Care in Diabetes -- 2013," Diabetes Care, 2013, 36(Suppl 1):11-66
4. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29:2632.
5. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final out-come results of the multicenter isradipine diuretic a-therosclerosis study (MIDAS). A randomized control-led trial. JAMA 1996; 276: 785-91

6. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet 2000; 355:637.
7. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2009; 63:1395.
8. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical Application of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab (Seoul). 2013 Dec;28(4):262-274
9. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1667-75
10. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366:1279.
12. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 2009; 361:2153.

13. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Pepi P, Mazzeletti A, Visioli O. Cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 639-47.
14. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290:891.
15. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 340:c1104.
16. "K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients," *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(4 Suppl 3):46-57. Available at http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_cvd/index.htm
17. King P. et al, The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes, *Br J Clin Pharmacol*. 1999 November; 48(5): 643-648
18. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374:1840-8
19. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.

20. Li C, Balluz LS, Okoro CA, et al. Surveillance of certain health behaviors and conditions among states and selected local areas -Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2011; 60:1.
21. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875e86
22. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *JHypertens* 2009; 27:1719–1742.
23. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328:914.
24. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767-71
25. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxa-zosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Lancet* 2000; 355: 863-4

26. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117:2706.
27. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007;369:1431-1439
28. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76.
29. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270:713.
30. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55:1953.
31. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547.
32. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204-13.

33. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011; 34:1369.
34. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:692.
35. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J.* 2009;30:2461-2469.
36. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J et al. (2005). Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 6: 1218–1226.
37. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055.
38. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, (JNC-7, 2003) διαθέσιμο στο <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>