

# Από όποια πλευρά κι αν το δεις...

LIP-015-Σελ13



**LIPITOR** (ατορβαστατίνη). Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg, 20 mg, 40 mg ή 80 mg. **Ενδείξεις:** Υπερχοληστερολαιμία: Το Lipitor ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτης για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της απολιπρωπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (τύπος Ια και Ιββ κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν. Το Lipitor ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL - χοληστερόλης σε ενήλικες με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες. **Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου:** Πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ενήλικες ασθενείς για τους οποίους εκτιμάται ότι έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν το πρώτο καρδιαγγειακό συμβάμμα, ως συμπλήρωμα στη ρύθμιση άλλων παραγόντων κινδύνου. **Αντενδείξεις:** Το Lipitor αντενδείκνυται σε ασθενείς: με υπερευαίσθητη ή δραστητική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδόματά του που περιλαμβάνονται στα φαρμακευτικά προϊόντα, με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επίμονη αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων, κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά τη διάρκεια του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Επίδραση στο ήπαρ:** Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μια αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (ULN) επιμείνει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χρήσης του Lipitor. Το Lipitor πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοολούχων ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου. **Πρόληψη Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Επιβητική Μείωση των Επιπέδων Χοληστερόλης (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL):** Σε μια post-hoc ανάλυση υποκατηγοριών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο (CHD) που είναι υποσιτη πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (TIA), υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αμφοτερόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Ο αυξημένος κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αμφοτερόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοαριωδούς εμφράκτου κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αμφοτερόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοαριωδούς εμφράκτου, η αναλογία μεταξύ κινδύνου και οφέλους της ατορβαστατίνης 80 mg είναι απροσδιόριστη και ο δυνητικός κίνδυνος αμφοτερόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου πρέπει να ληφθεί προεκδικαστικά υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας. **Επίδραση στους σκελετικούς μύς:** Η ατορβαστατίνη, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μύς και να προκαλέσει μυαλγία, μιοσιτίδα και μιοπάθεια, που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομυόλυση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (> 10 φορές τα ULN), μυοφαρμακία και μυοφαρμινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια. **Πριν την έναρξη της θεραπείας:** Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομυόλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα CK πριν την έναρξη της θεραπείας σε σπάνιες: - Νεφρική ανεπάρκεια - Υποθυρεοειδισμός - Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής - Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με σταθιτή ή φημπατή - Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες αλκοόλ/νεύματος - Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμοποίησή τους τέτοιου μέρους πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση - Σε περιπτώσεις όπου μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα στον ορό αίματος, όπως αλληλεπιδράσεις και ειδικές πληθυσμιακές ομάδες υπερλιπιδαιμικών γενετικών υποληθυσμών. Σε αυτές τις καταστάσεις θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θεραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής. Προσδιορισμός της κινάσης της κρεατίνης: Η κινάση της κρεατίνης (CK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK, γιατί αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CK, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές τα ULN) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας: Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό - Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές τα ULN) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει - Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα σε ≤ 5 x ULN, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας - Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή η χορήγηση μιας άλλης σταθινης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο - Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί όταν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CK (> 10 φορές τα ULN) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομυόλυσης. **Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομυόλυσης αυξάνει όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, όπως: ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή διακομιτών πρωτεϊνών (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελοθρομικίνη, κλαριθρομικίνη, delavirdine, sipipentol, κετοκοναζόλη, βορκαοναζόλη, πρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, darunavir, κτλ). Ο κίνδυνος μιοπάθειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με

την ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζόλης και άλλων φιβρατών, ερυθρομικίνης, νισιδίνης και εξεπιμίμης. Εάν είναι δυνατό, εναλλακτικές θεραπείες (χωρίς αλληλεπίδραση) θα πρέπει να εξεταστούν αντί αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Σε περιπτώσεις που η συγχρόνηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης. Όταν ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν την συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης. Επιπροσθέτως, σε περιπτώσεις ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Η ταυτόχρονη χρήση ατορβαστατίνης και φυσιοειδούς οξέος δεν συνιστάται, ως εκ τούτου, προσωρινή διακοπή της ατορβαστατίνης μπορεί να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φυσιοειδούς. **Διάμεση πνευμονοπάθεια:** Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με μερικές σταθινες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία. Χαρακτηριστικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη-παραγωγικό βήχα και επίδειξη της γενικής κατάστασης της υγείας (καταβολή, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία ότι ασθενείς έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με σταθινες θα πρέπει να διακοπεί. **Εκδόμα:** Το Lipitor περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. **Παιδιατρική χρήση:** Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια σε επίπεδο ανάπτυξης στην παιδιατρική πληθυσμιακή ομάδα. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Από τη βάση δεδομένων κλινικής μελέτης ατορβαστατίνης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, 16.066 ασθενών (8735 Lipitor έναντι 7311 εικονικό φάρμακο) οι οποίοι βρίσκονταν υπό αγωγή κατά μέσο όρο για 53 εβδομάδες, το 5,2% των ασθενών που βρίσκονταν υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη διαέκριναν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με το 4,0% των ασθενών που βρίσκονταν υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία που αποκλήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν με το Lipitor. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους σε: συχνές (≥ 1/100, < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/10.000), σπάνιες (≥ 1/10.000, < 1/100.000), πολύ σπάνιες (≤ 1/10.000). Συχνές: Ρινοφαρυγγίτιδα, αλλεργικές αντιδράσεις, υπερχοληστερολαιμία, κεφαλαλγία, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσπασξη, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια, μialγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, μυϊκό πσασμοί, δύσκολη άρθρωση, οσφυαλγία, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, κινάση της κρεατίνης αίματος αυξημένη. Όχι συχνές: υπολιπαιμία, αύξηση του σωματικού βάρους, ανορεξία, εφιάλτες, αμυαία, ζάλη, παραισθησία, υπαίσθησία, δυσανεμία, αμυαία, οραση θάμη, εμβόες, έμετος, άλγος άνω και κάτω κοιλιακής χώρας, ερυθές, πανκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία, αυγεναλγία, μυϊκή καταβολή, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, κόπωση, πυρετός, πυροφαρία ούρων θετικά. Σπάνιες: θρομβοκυτοπενία, περιφερική νευροπάθεια, οπτική διαταραχή, χολόσταση, αγγειοοίδημα, δερματίτιδα πομφολυγώδης συμπεριλαμβανομένων του πολυμορφου ερυθρήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, μιοπάθεια, μιοσιτίδα, ραβδομυόλυση, τενοντοπάθεια, μερικές φορές επιπλεγμένη με ρήξη τένοντα. Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις, απώλεια ακοής, ηπατική ανεπάρκεια, γυναικομαστία. Σε ασθενείς που έπαιρναν Lipitor παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν Lipitor, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0,8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δόσοεξαρτημένη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη. Επίπεδα κινάσης της κρεατίνης (CK) μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που έλαβαν Lipitor, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με Lipitor. **Παιδιατρική Πληθυσμιακή Ομάδα:** Η κλινική βάση δεδομένων ασφαλείας περιεχει δεδομένα ασφαλείας για 249 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη, μεταξύ των οποίων 7 ασθενείς ήταν < 6 ετών, 14 ασθενείς ήταν 6 έως 9 ετών και 228 ασθενείς ήταν ηλικίας 10 έως 17 ετών. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Συχνές: Κεφαλαλγία. **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:** Συχνές: Κοιλιακό άλγος. **Παρακλινικές εξετάσεις:** Συχνές: Αμνοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, κρεατινοφωφορική οξεία, αυξημένη. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά, αναμένεται να είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων. Επί του παρόντος, η εμπειρία είναι περιορισμένη, όσα αφορά τη μακροχρόνια ασφάλεια στην παιδιατρική πληθυσμιακή ομάδα. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές σταθινες: Σεξουαλική δυσλειτουργία, κατάθλιψη, σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Hellas A.E., Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Τηλ.: 210 6785800. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Δισκία 10 mg.: 49594/24-07-2008, Δισκία 20 mg.: 49595/24-07-2008, Δισκία 40 mg.: 49598/24-07-2008, Δισκία 80 mg.: 49599/24-07-2008. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 02/2012. **ΔΙΑΝΚΗΣ ΤΙΜΕΣ:** Lipitor f.c. tab 14 x 10mg, Α.Τ.: 9.41€, Lipitor f.c. tab 14 x 20mg, Α.Τ.: 12,92€, Lipitor f.c. tab 14 x 40mg, Α.Τ.: 22,95€. **Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ισχυρή συγγατή**  
**ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΙΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΣΤΕ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΙΑ.**





## Ανακοίνωση

Για την προβολή του Επιστημονικού τους έργου και την ενημέρωση των Συναδέλφων Ιατρών , όσοι επιθυμούν μπορούν να αποστέλλουν προς δημοσίευση στο Περιοδικό **"HJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση"**, δημοσιεύσεις και ανακοινώσεις (Abstracts) οι οποίες έχουν ανακοινωθεί ή έχουν γίνει αποδεκτές σε Ελληνικά ή Διεθνή Ιατρικά Συνέδρια .

*e mail υποβολής : [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr)*



# PANADOL® ADVANCE

## Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500mg/TAB

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

#### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PANADOL® ADVANCE

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

Paracetamol 500mg/TAB  
Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε Σ6.1

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
Το δισκίο μπορεί να διασπαστεί σε δύο ίσα μέρη

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1 Ενδείξεις

Αντιμετώπιση ήπιων έως μέτριων εντάσεων άλγους, δυσμηνόρροια και ως αντιπυρετικό.  
Προσπάθει σε άτομα τα οποία πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος (υπερευαισθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ, βρογχικό άσθμα, διαταραχές της ηπικτικότητα, ιστορικό πεπτικού έλκους, παιδιά με κίνδυνο αναπνευστικών συνδρόμου Reye από τη χορήγηση σαλικυλικών).

##### 4.2 Δοσολογία

Η συνήθης δόση ενηλίκων είναι 600mg/kg βάρους σε διηρημένες δόσεις.  
Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δόσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

##### Από το στόμα:

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: 0,5-1g κάθε 4-6 ώρες. Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4g, για χορήγηση βραχείας διάρκειας και τα 2,5g για χρόνια χορήγηση.

Παιδιά 6-12 ετών: 250-500mg ή 10-15mg/kg ΒΣ, 3-4 φορές ημερησίως.

Δεν είναι κατάλληλο για παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

##### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος.
- Βαριά ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.
- 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Η παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή:
  - σε άτομα με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία,
  - σε αλκοολικούς,
  - σε παιδιά απαιτείται προσοχή ώστε να μην υπερβιβάνεται η συνιστώμενη δόση. Τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας,
  - σε γυναικες κατά την εγκυμοσύνη και την περίοδο της γαλουχίας,
  - Όταν το φάρμακο λαμβάνεται χρόνια ή σε μεγάλες δόσεις πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία.

Τα sodium methyl- and sodium ethyl- και sodium propyl-parahydroxybenzoates (E219, E215, E217) μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

##### 4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Η χολεστεραμίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης, ενώ η μετοκλοπραμίδη και η ντομπεριδόνη την αυξάνουν.  
Με ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων όπως (π.χ. φαινοβαρβιτάλη) ή μπορεί να δράσουν ηπατοτοξικά (π.χ. ΜΖΑΦ, ιντερφερόνες) αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.  
Ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αλκοόλη μπορεί να εμφανίσουν διαταραχές μεταβολισμού μεγάλων δόσεων παρακεταμόλης και να αυξήσουν τον χρόνο ημιζωής της στο πλάσμα.  
Η προβενεδολη μπορεί να μειώσει την νεφρική απέκκριση και να αυξήσει τα επίπεδα της παρακεταμόλης στο πλάσμα.  
Σε σύγχρονη χορήγηση με από το στόματος αντιπηκτικά φαίνεται ότι αυξάνει ο κίνδυνος αιμορραγίας.  
Η παρακεταμόλη μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα της λαμοτριγίνης χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική σημασία της.  
Το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης κατά την υπερδοσολογία.  
Χρόνια λήψη αντιεπιληπτικών ή στεροειδικών αντιυψηλιπτικών από το στόμα επηρεάζουν τα ηπατικά ένζυμα και μπορεί να εμποδίσουν την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα αυξάνοντας το μεταβολισμό πρώτης διόδου ή την αποβολή.  
Εργαστηριακές εξετάσεις: Η παρακεταμόλη μπορεί να δώσει ψευδή αποτελέσματα ουρικού οξέος στο αίμα με τη μέθοδο του φωσφορβοφρακτικού οξέος και της γαλακτικής με τη μέθοδο οξειδωσίας - υπεροξειδωσίας.

##### 4.6 Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία

**Κύηση:** Μικρή σήμερα δεν έχουν προκύψει ενδείξεις ότι η παρακεταμόλη εμφανίζει δυσμενείς επιδράσεις στο έμβρυο. Εν τούτοις, πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις που αφορούν τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.  
**Γαλουχία:** Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και έχει ανιχνευτεί σε συγκεντρώσεις με αναλογία 1:1 με αυτές του πλάσματος, αλλά δεν φαίνεται να έχει δυσμενείς επιδράσεις στο βρέφος όταν χορηγείται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα.

##### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί τέτοια επίδραση.

##### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις θεραπευτικές δόσεις στερείται σχεδόν ανεπιθύμητων ενεργειών.  
Σπάνια αντιδράσεις υπερευαισθησίας που εκδηλώνονται με δερματικό εξάνθημα ή ερύθημα και απαιτείται διακοπή της θεραπείας.  
Κατά τη χρόνια λήψη ή τη λήψη μεγάλων δόσεων αναφέρονται ελαφρά γαστρικά ενόχληματα, αμολιτική αναμία, ακοκιοκυτταραιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, δερματικά εξανθήματα, κνίδωση, πυρετός, υπογλυκαιμία, διέγερση του Κ.Ν.Σ. ή υπνηλία, θρομβοκυτοπενική πορφύρα. Παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια και σπανίως παγκρεατίτιδα.

##### 4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας ακούσιας ή εκούσιας λήψης μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης ή παρατεταμένης λήψης υψηλών δόσεων. Οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η δια μισή λήψη 10 έως 15g παρακεταμόλης από ενήλικες μπορεί να προκαλέσει βαριά ηπατοκυτταρική νέκρωση και σπανιότερα νεφρική σωληνιακή νέκρωση. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβανόμενα ναυτία, εμέτος, υπερθέρμανση, λιθάρθρο, κοιλιακό άλγος. Η ηπατική βλάβη μπορεί να εμφανισθεί και 4 έως 6 ημέρες μετά την λήψη, ενώ συνήθως φθάνει στο μέγιστο της βαρύτητας της στις 3 με 4 ημέρες από τη λήψη. Μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με γκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξεία, οίδημα γκεφαλό, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.  
Εργαστηριακώς αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθραιμία και παράταση του χρόνου προθρομβίνης που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της

εξέλιξης της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από οξεία σωληνιακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτις.  
Η πιθανότητα της τοξικής επιδράσεως αυξάνει στους αλκοολικούς, σ'αυτούς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία επάγουν τα ενζυμικά συστήματα του ήπατος και τους καρκίνους.

Το τοξικό της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της Ν-ακετυλ-ρ-βενζοκινονεΐνης (NABQ), η οποία οξείδωνται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνευγενή με μερκαπτοϋρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποβάντα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη ΝΑΒQ ενώνεται μεθειωδρλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται. Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επαναρθώνουν τα αποβάντα της γλουταθειόνης χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη.

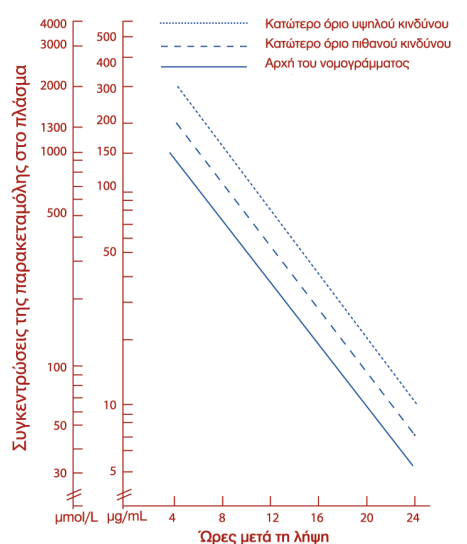
Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο. Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από της λήψης απομακρύνει εκ του στομάχου τα υπολείμματα του φαρμάκου.

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακεταμόλης από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιόξου αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125mg/kg ΒΣ για τους ενήλικες και πάνω από 200mg/kg ΒΣ για τα παιδιά και συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα.

Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά την λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες απ' αυτή. Οι τιμές των επιπέδων παρακεταμόλης πλάσματος του ασθενούς συγκρίνονται με ένα προτυποποιημένο νομογράμμο των επιπέδων προς τον χρόνο από της λήψης (βλέπε σχήμα). Η χορήγηση του αντιόξου χρειάζεται εάν τα επίπεδα του ασθενούς είναι πάνω από την γραμμή κινδύνου. Γενικώς θεωρείται ότι η εφ' άπαξ λήψη άνω των 10g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικά εκδήλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με την σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300μg/εκ. 4 ώρες μετά την λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη. Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από το στόμα της αρχίζει εντός 8 ωρών από της λήψης, πρέπει να χορηγείται και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από την λήψη.

Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150mg/kg ΒΣ διαλυμένα σε 200εκ. γλυκόλης 5% σε έγχυση 15 - 20 λεπτά, ακολουθούμενα από έγχυση 50mg/kg ΒΣ σε 500εκ. γλυκόλης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100mg/kg ΒΣ σε 1000εκ. γλυκόλης 5% για τις επόμενες 16 ώρες.  
Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιισταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.  
Από το στόμα χορηγούνται αρχικώς 140mg/kg ΒΣ και εν συνεχεία 70mg/kg ΒΣ κάθε 4 ώρες για 17 φορές.  
Η μεθειονίνη πρέπει να χορηγείται το αργότερο 10 ώρες μετά την λήψη, διαφορετικά η αποτελεσματικότητά της μειώνεται. Χορηγούνται από το στόμα 2,5g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές.  
Εάν τα εν τα μεταξύ μετρηθέντα επίπεδα της παρακεταμόλης είναι κάτω από το όριο κινδύνου διακόπτεται η χορήγηση του αντιόξου.  
Η αποτυχία της αγωγής με αντίδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.

Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150mg/kg ΒΣ διαλυμένα σε 200εκ. γλυκόλης 5% σε έγχυση 15 - 20 λεπτά, ακολουθούμενα από έγχυση 50mg/kg ΒΣ σε 500εκ. γλυκόλης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100mg/kg ΒΣ σε 1000εκ. γλυκόλης 5% για τις επόμενες 16 ώρες.



Κατά RUMACK - MATTHEW νομογράμμο προειδοποίηση του κινδύνου ηπατοκυτταρικής βλάβης σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα. **Λογική μόνο για εφ' άπαξ λήψη παρακεταμόλης.** Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από την συνεχή γραμμή.

#### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

##### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

##### Φαρμακοθεραπευτική Ομάδα: Ανιλίδες

##### Κωδικός ATC: N02B 01

Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαινακετίνης αλλά στερείται των παρενεργειών της. Έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ασθενείς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ασθενής αναστολέας της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών και υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι πιο αποτελεσματική κατά των ενζύμων του ΚΝΣ από αυτά της περιφέρειας. Η αντιπυρετική της δράση οφείλεται σε άμεση επίδραση στα υποθαλαμικά θερμορυθμιστικά κέντρα. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της δεν είναι γνωστός.  
Εφόσον η επαναλαμβανόμενη δοσολογία δεν επιδρά στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα. Σε αντίθεση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, δεν έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

##### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

**Απορρόφηση:** Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 30 - 60 λεπτά μετά την κατάποση.  
**Κατανομή:** Η παρακεταμόλη κατανομείται ταχέως σε όλους τους ιστούς. Οι

συγκεντρώσεις είναι συγκρίσιμες στο αίμα, αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5 - 20 mcg/ml. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκεντρώσεως της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμα της. Η σύνδεση της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 20% και 50% σε τοξικές συγκεντρώσεις.

Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.  
Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι μικρή.  
**Μεταβολισμός:** Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων του ήπατος P-450 και οξειδώνεται σε ένα τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτρίβεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτοϋρίνη οξύ.  
Οι 2 πιο σημαντικές οξεία μεταβολίτες είναι η σύζευξη για τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θειικών ενώσεων, με την μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα.

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορνήται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές.  
Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω των πολλαπλών-λειτουργίας οξειδωσών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη Ν-ακετυλ-ρ-βενζοκινονεΐνη (NABQ) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αβρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνευγενή με μερκαπτοϋρίνη και κυστεΐνη.  
Η μέση τιμή του χρόνου ημιζωής κατά την απέκκριση είναι 1 - 4 ώρες.

**Αποβολή:** Η αποβολή γίνεται κυρίως με τα ούρα υπό τη μορφή ανενεργών γλυκουρονικών (60-80%) και θειικών μεταβολιτών (20-30%) και 5% απομακρύνεται αναλλοίωτο.  
Το 90% της καταποθείσης δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλυκουρονικά (60-80%) ή θειικών θεικός εστέρας (20-30%). Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο.  
Ο χρόνος ημιπερίοδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

##### Φυσιοπαθολογικές περιπτώσεις:

**Νεφρική ανεπάρκεια:** Σε περίπτωση καθάρσης κρεατινίνης <10ml/min, η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται.  
**Ηπατική ανεπάρκεια:** Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα τη μεταβολισμό της παρακεταμόλης.

**Ηλικιωμένα άτομα:** Η φαρμακοκινητική, η δυνατότητα σύνδεσης και ο μεταβολισμός της παρακεταμόλης μεταβάλλονται ελαφρά ή και καθόλου σε ηλικιωμένα άτομα. Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δόσης γι' αυτόν τον πληθυσμό.  
**Νεογνά, βρέφη και παιδιά:** Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της παρακεταμόλης που παρατηρήθηκαν σε βρέφη και παιδιά είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες, εκτός από την ημιπερίοδο ζωής πλάσματος, που είναι λίγο βραχύτερη (περίπου 2 ώρες) από εκείνη των ενηλίκων. Στα νεογνά, η ημιπερίοδος ζωής είναι μεγαλύτερη από εκείνη των βρεφών (περίπου 3,5 ώρες).  
**Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 10 ετών** απεκκρίνουν σημαντικά λιγότερα γλυκουρονικά και περισσότερα συζευγμένα θειικά σε σχέση με τους ενήλικες. Η συνολική απέκκριση της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της είναι η ίδια για όλες τις ηλικίες.

Τα δισκία παρακεταμόλης Panadol® Advance περιέχουν ένα σύστημα αποσάθρωσης το οποίο επιταχύνει τη διαλυτοποίηση του δισκίου σε σύγκριση με τα κοινά δισκία παρακεταμόλης.  
Στηνθηρογραφικά στοιχεία στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι τα δισκία παρακεταμόλης Panadol® Advance γενικά αρχίζουν να αποσάθρονται στο στομάχι εντός 5 λεπτών μετά τη χορήγηση.

Επίσης υπάρχει μικρότερη μεταβλητότητα της πρώτης απορρόφησης της παρακεταμόλης από άτομο σε άτομο αλλά και στο ίδιο το άτομο (p<0.0001) από τα δισκία παρακεταμόλης Panadol® Advance σε σύγκριση με τα κοινά δισκία παρακεταμόλης.  
Στοχεύει φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο αποδεικνύουν ότι με Panadol® Advance επιτυγχάνεται ταχύτερα η θεραπευτική συγκεντρώση στο πλάσμα (4-7 μg/ml) κατά 37% τουλάχιστον, σε σύγκριση με τα κοινά δισκία παρακεταμόλης (p<0.05).

Το συνολικό εύρος της απορρόφησης της παρακεταμόλης από τα δισκία Panadol® Advance είναι ισοδύναμο με εκείνο από τα κοινά δισκία παρακεταμόλης.  
**5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**  
Έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις της παρακεταμόλης στη διαίτα αρουραίων και ποντικών σε 0, 600, 3000 και 6000 ppm επί 2 έτη. Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογόνου δράσης της παρακεταμόλης σε αρσενικούς αρουραίους καθώς και σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς. Διφορούμενες ενδείξεις καρκινογόνου δράσης σημειώθηκαν σε θηλυκούς αρουραίους λόγω αυξημένης επίπτωσης μονοκυττάρων κυτταρικής λευκαιμίας.

Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη γονοτοξική και καρκινογόνο δράση της παρακεταμόλης έδειξε ότι οι γονοτοξικές επιδράσεις της παρακεταμόλης εμφανίζονται μόνο σε δοσολογίες άνω του συνιστώμενου εύρους, με αποτέλεσμα σοβαρές τοξικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανόμενες της έντονης τοξικότητας στο ήπαρ και τον μυελό των οστών. Στις θεραπευτικές δόσεις της παρακεταμόλης δεν υπερβαίνεται το όριο για την πρόκληση γονοτοξικότητας. Οι μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν δυναμικό καρκινογένεσης σε μη ηπατοτοξικά επίπεδα δοσολογίας. Έχουν παρατηρηθεί ογκογενείς επιδράσεις της παρακεταμόλης σε παλαιότερες μελέτες, μόνον μετά από χορήγηση πολύ υψηλών, κυτταροτοξικών δόσεων.

#### 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

**Πυρήνης του δισκίου:** Pregelatinised starch, calcium carbonate, alginate acid, croscopolidone, povidone (K-25), magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, parahydroxybenzoates (sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), sodium ethyl parahydroxybenzoate (E215) and sodium propyl parahydroxybenzoate (E217)).  
**Επικάλυψη:** Opadry white (YS-1-7003), carnauba wax, purified water.

##### 6.2 Ασυμβατότητες

##### Καμία γνωστή

##### 6.3 Διάρκεια ζωής

##### 36 μήνες

##### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης

##### 6.5 Αποθήκη και συστατικό του περιέκτη

Χάρτινο κουτί περιέχον (PVC 25μm/ aluminium foil 30μm) blisters

##### 6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για τη χρήση ή τον χειρισμό

##### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

GLAXOSMITHKLINE AEBE, ΚΗΦΙΣΙΑΣ 266, 152 32 ΧΑΛΑΝΔΡΙ

##### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

3443/18-09-2012

##### 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

02-11-2011

##### 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

Σεπτέμβριος 2012

# HJM

## Αλλαγή Ταχυδρομικής Διευθύνσεως Συνδρομητών Περιοδικού

Παρακαλούνται οι συνδρομητές του Περιοδικού “HJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση” οι οποίοι αλλάζουν ταχυδρομική διεύθυνση, να ενημερώνουν μέσω fax: 210 8986265 ή μέσω e-mail: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr), [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr) τη γραμματεία της Εκδοτικής Εταιρίας “VEGA E.C.M. ΕΠΕ” με τα στοιχεία της νέας ταχυδρομικής τους διεύθυνσης, προκειμένου να συνεχίσουν να λαμβάνουν ανά τρίμηνο το περιοδικό στη νέα τους ταχυδρομική διεύθυνση

Panadol

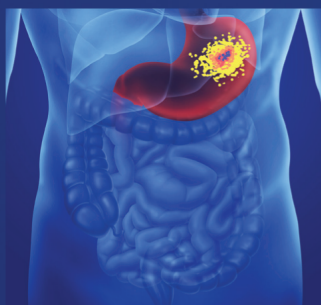
# Panadol® Advance

Καινοτομία στην αποσάθρωση των δισκίων

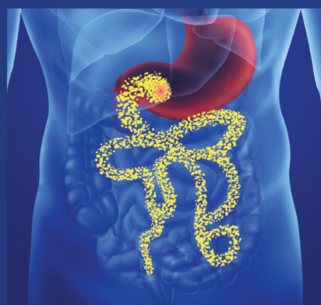


αρχίζει να  
διαλύεται από τα **5** πρώτα λεπτά &  
δρα ταχύτερα

Σπινθηρογραφική λήψη με γ - κάμερα της διαδικασίας  
αποσάθρωσης και γαστρικής κένωσης



Κοινά δισκία παρακεταμόλης  
(2 δισκία x 500mg)



Panadol® Advance  
(2 δισκία x 500mg)

Η αποσάθρωση των δισκίων Panadol® Advance αρχίζει  
από **τα 5 πρώτα λεπτά** καθιστώντας την παρακεταμόλη  
διαθέσιμη για απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία<sup>1,2\*</sup>.



Το Panadol® Advance συνδυάζει  
την κλινική αποτελεσματικότητα και  
το προφίλ ασφάλειας του Panadol®  
με τη μοναδική τεχνολογία  
αποσάθρωσης Optizorb.

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

\*Σε αυτήν τη μελέτη, 24 υγιείς εθελοντές έλαβαν είτε Panadol® Advance ή κοινά δισκία παρακεταμόλης. Η μελέτη είχε διασταυρούμενο σχεδιασμό. Οι συμμετέχοντες έλαβαν και τα δύο προϊόντα, με περίοδο ανάπαυσης 1 έως 3 εβδομάδες.

References: 1. Wilson CG, Clarke CP, Starkey YY, Clarke GD. Comparison of a novel fast-dissolving acetaminophen tablet formulation (FD-APAP) and standard acetaminophen tablets using gamma scintigraphy and pharmacokinetic studies [published online ahead of print January 19, 2011]. Drug Dev Ind Pharm. doi:10.3109/03639045.2010.538058. 2. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) Panadol® Advance.

Λιανική τιμή: 2,00€.

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται στις τελευταίες σελίδες του εντύπου.

Δεν απαιτείται ιατρική συνταγή

gsk do more  
feel better  
live longer



## Ανακοινώσεις

Αγαπητοί Συνάδελφοι, με ιδιαίτερη χαρά σας ενημερώνω ότι εγκρίθηκε ήδη το Καταστατικό της Επαγγελματικής Ένωσης Παθολόγων Ελλάδος(ΕΕΠΕ) από το Πρωτοδικείο Λαρίσης. Καλούνται όλοι οι Συνάδελφοι Παθολόγοι να ενημερωθούν για την εγγραφή τους στην ΕΕΠΕ ([et.pathologias@hotmail.com](mailto:et.pathologias@hotmail.com)) και να επισκεφθούν της ιστοσελίδα μας ([eepe2014@blogspot.gr](mailto:eepe2014@blogspot.gr)) καθώς και να ενημερώσουν με την σειρά τους, συναδέλφους που ενδεχομένως δεν έχουν πληροφορηθεί την ίδρυση της ΕΕΠΕ, που έρχεται να αντιμετωπίσει μία εδώ και καιρό επιχειρούμενη, με ευθύνη και της Πολιτείας, απαξίωση της ειδικότητας

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Η Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος διοργανώνει το 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με Διεθνή συμμετοχή στις 26-28 Φεβρουαρίου 2015 στη Θεσσαλονίκη(Ξενοδοχείο Makedonia Palace), το οποίο καλούνται όλοι οι Συνάδελφοι να παρακολουθήσουν ρυθμίζοντας εγκαίρως τις υποχρεώσεις τους. Πέραν του πολύ ενδιαφέροντος προγράμματος που θα περιλαμβάνει και Εφαρμοσμένα Κλινικά Φροντιστήρια & Ειδικά Σεμινάρια, η μεγαλύτερη δυνατή συμμετοχή είναι αναγκαία λόγω του ότι με την ευκαιρία του Συνεδρίου και προκειμένου να διευκολυνθεί η μετακίνηση των Συναδέλφων, θα διεξαχθούν αμέσως μετά το τέλος του Συνεδρίου, το Ιδρυτικό Συνέδριο της Επαγγελματικής Ένωσης Παθολόγων Ελλάδος(28 Φεβρουαρίου- 1 Μαρτίου 2015)& οι αρχαιρεσίες για την ανάδειξη της Πρώτης Διοικούσας Επιτροπής της (Ε.Ε.Π.Ε.), η μαζικότητα δε στις αρχαιρεσίες αυτές, αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την γενικότερη επιρροή της Ένωσης μας. Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε με την Γραμματεία της ΕΠΒΕ ([et.pathologias@hotmail.com](mailto:et.pathologias@hotmail.com)) ή με το πρακτορείο διοργάνωσης του Συνεδρίου ([alebesei@free-spirit.gr](mailto:alebesei@free-spirit.gr)), καθώς και να επισκεφθείτε τις ιστοσελίδες ([eepe2014@blogspot.gr](mailto:eepe2014@blogspot.gr), [ngimscongress2015.gr](http://ngimscongress2015.gr)).

Ο Πρόεδρος της Ε.Π.Β.Ε & της Οργανωτικής Επιτροπής του Συνεδρίου

Απόστολος Ι. Χατζητόλιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης





# HJM

# Hellenic Journal of Medicine

# Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, Facsimile: 210 8986265

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

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

Εκδίδεται από την Εταιρία:  
“VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική,  
Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε.”

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

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

Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas  
President and CEO at “VEGA E.C.M. LTD”

[www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr) - email: [chairman@vegacom.gr](mailto:chairman@vegacom.gr)  
45-47, Ioustinianou Str. 16674, Glyfada, Hellas Tel. +30 210 8980461

## Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής

Απόστολος Ι. Χατζητόλιος  
Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ. Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής  
Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. Νοσοκομείο “ΑΧΕΠΑ”, Θεσσαλονίκη

## Διευθυντής Συντάξεως

Βασίλειος Κώτσος  
Επικ. Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής, Γ' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. Νοσο-  
κομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη. Συντονιστής Ομάδας Εργασίας Ε.Π.Β.Ε. για το  
Περιοδικό.

## Editor In Chief

Apostolos I. Hatzitolios, MD.  
Professor in Internal Medicine, Medical School  
“Aristotle University of Thessaloniki” - “AHEPA” Hospital Thessaloniki.

## Managing Editor

Vasileios Kotsis, MD.  
Assistant Professor in Internal Medicine  
Medical School “Aristotle University of Thessaloniki”.  
Coordinator I.M.S.N.G. Working Group for the Journal

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

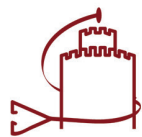
Τιμή Τεύχους 1 λεπτό Ευρώ - 1Eurocent **Ετήσιες Συνδρομές:** Ιατροί 20 ευρώ Ιδρύματα - Εταιρείες 50 ευρώ

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Β. Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: [et.pathologies@hotmail.com](mailto:et.pathologies@hotmail.com)

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

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

©2014 Hellenic Journal of Medicine. All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



Ε.Π.Β.Ε.  
I.M.S.N.G.

**ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ**

Internal Medicine Society  
of the Northern Greece



Ε.Ε.Π.Ε.  
H.P.U.I.

**ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ  
ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ**

Hellenic Professional Union  
of Internists

# 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην **Εσωτερική Παθολογία**

με Διεθνή συμμετοχή

[www.ngimscongress2015.gr](http://www.ngimscongress2015.gr)

**1<sup>st</sup>** Panhellenic Congress  
on Continuing Education in  
**Internal Medicine**  
with International Participation

**26-28** | Ξενοδοχείο  
Φεβρουαρίου | **Macedonia Palace**  
2015 | Θεσσαλονίκη

Ιδρυτικό Συνέδριο  
**Επαγγελματικής Ένωσης  
Παθολόγων Ελλάδος**

**28** Φεβρουαρίου -  
**01** Μαρτίου 2015

Ξενοδοχείο  
**Macedonia Palace**  
Θεσσαλονίκη



## Συντακτική Επιτροπή

### Αλφαβητικώς

#### **Αλεξανδρίδης Θεόδωρος**

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

#### **Γώγος Χαράλαμπος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

#### **Δαούσης Δημήτριος**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

#### **Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος**

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

#### **Ελισάφ Σ. Μωυσής**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος**

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

#### **Καλφαρέντζος Φώτιος**

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

#### **Kantartzis Konstantinos**

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

#### **Κολιάκος Γεώργιος**

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

#### **Κωλέττης Μ. Θεόφιλος**

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Μαλτέζος Ευστράτιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης Αλεξανδρούπολη

#### **Mantzoros Christos**

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

#### **Bakris George ,**

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

#### **Μπασούκας Δ. Ιωάννης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Μπούρα Παναγιώτα**

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

#### **Νάκος Χ. Γεώργιος**

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Νταλέκος Γεώργιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

#### **Ντουράκης Π. Σπυρίδων**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

#### **Παπανδρέου Χρήστος**

Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

#### **Παπαδάκη Ελένη**

Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

#### **Πετρίκκος Γεώργιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

#### **Σιαφάκας Νικόλαος**

Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

#### **Spyridopoulos Ioakim**

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

#### **Στεφανάδης Χριστόδουλος**

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

#### **Tsakiris A. Dimitrios**

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

#### **Τσαταλάς Κωνσταντίνος**

Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

#### **Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής**

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Χίτογλου - Μακέδου Αρετή**

Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

# ΗJΜ



# VEGA

## 1996

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



**Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος  
Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Γλυφάδα-Χαλάνδρι (Γραφεία Βορείων Προαστίων)  
Εδρα Εταιρίας: Ιουσιτιανίου 45-47 Γλυφάδα 16674  
Τηλ.: 210 8980461 Fax: 210 8986265  
[www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr), e-mail: [info@vegacom.gr](mailto:info@vegacom.gr)



## Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος

Στιλπ. Κυριακίδη 1 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Τ.Κ. 546 36  
Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 993480 Fax: 2310 994918,  
23730 23745  
e-mail: epbe@epbe.gr / www.epbe.gr



## Internal Medicine Society of Northern Greece

1 , Stilponos Kiriakidi AHEPA Hospital  
54636  
Thessaloniki Hellas  
Tel.: 2301 993489  
fax : 2310 99418  
e-mail: epbe@epbe.gr / www.epbe.gr

### Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Π.Β.Ε.

<b>Πρόεδρος</b>	Απόστολος Χατζητόλιος
<b>Α' Αντιπρόεδρος</b>	Γεώργιος Νταλέκος
<b>Β' Αντιπρόεδρος</b>	Δημήτριος Παπάζογλου
<b>Γενικός Γραμματέας</b>	Αριστείδης Τσαρουχίδης
<b>Ειδικός Γραμματέας</b>	Μαριάνθη Αρχανιωτάκη
<b>Ταμίας</b>	Χρήστος Σαββόπουλος
<b>Μέλη Δ.Σ.</b>	Δημήτριος Σκούτας, Γεώργιος Λιάμης, Χρήστος Κούτρας

### Board of Directors I.M.S.N.G.

<b>President</b>	Apostolos Hatzitolios
<b>First Vice-President</b>	George Ntalekos
<b>Second Vice-President</b>	Dimitris Papazoglou
<b>Secretary General</b>	Aristeidis Tsachouridis
<b>Special Secretary</b>	Marianthi Arhaniotaki
<b>Tressurer</b>	Christos Savopoulos
<b>Members</b>	Dimitris Skoutas George Liamis Christos Koutras

### Ομάδες Εργασίας Ε.Π.Β.Ε.

Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών Νόσων  
Αγγειολογίας - Υπερήχων  
Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το Κοινό  
Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων  
Ανοσολογίας - Ρευματικών Νοσημάτων  
Αρτηριακής Υπέρτασης  
Γηριατρικής  
Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας  
Δυσλιπιδαιμιών  
Λοιμώξεων  
Νοσημάτων Ήπατος  
Παχυσαρκίας - Καπνίσματος - Διαταραχών Ύπνου  
Περιοδικού  
Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θε-  
μάτων Ειδικευομένων  
Σακχαρώδη Διαβήτη

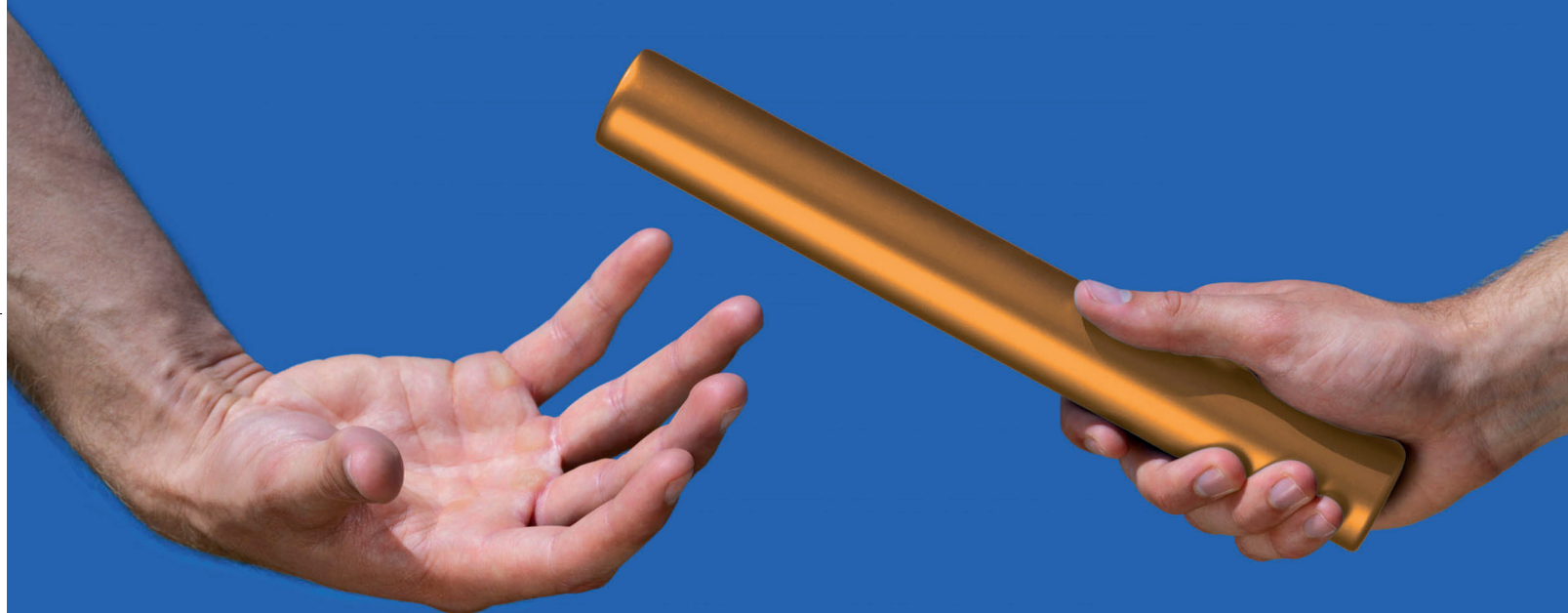
### Βοηθοί Συντάξεως Περιοδικού ΗJM

Αποστολοπούλου Μάρθα,  
Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων,  
Κουλαρά Παυλίνα,  
Επιμέλεια Θεμάτων Ειδικότητας  
Κακαλέτσης Νίκος,  
Επιμέλεια Ειδήσεων από το Διαδίκτυο  
Κωτούλας Σόλων,  
Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων  
Τζιόμαλος Κωνσταντίνος,  
Βιβλιογραφική Ενημέρωση  
Κανέλλος Ηλίας,  
Επιμέλεια θεμάτων συναφών ειδικοτήτων



# CRESTOR<sup>®</sup>

rosuvastatin



**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** CRESTOR<sup>®</sup> επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 5 mg, 10 mg, 20 mg και 40 mg.  
**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg rosuvastatin.

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες, παρακαλούμε να απευθύνεστε στην εταιρεία ASTRAZENECA.

**AstraZeneca** 

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα

Τηλ.: 210 6871500, Fax: 210 6859195 • Τηλ. παραγγελιών: 210 5596970-72, Fax: 210 5596973 • [www.astrazeneca.gr](http://www.astrazeneca.gr)

REVISE CRE/00209/1/112

Τεύχος 104  
Οκτώβριος-  
Δεκέμβριος  
2014

Σελ. 179	<b>Άρθρο Σύνταξης</b> Απόστολος Ι. Χατζητόλιος
Σελ. 181	<b>Γραπτό Συμπόσιο Παθήσεις του Ήπατος. Μέρος ΣΤ΄, Πρόλογος</b> Σπ. Ντουράκης
Σελ. 182-194	<b>Σύγχρονη κλινική διάσταση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του Ηπατος,</b> Σπ. Ντουράκης
Σελ. 195-196	<b>Συντονιστής και συγγραφείς του Γραπτού Συμποσίου</b>
Σελ. 197-200	<b>Άρθρα Ανασκόπησης</b> <b>Ανοια και καρδιαγγειακός κίνδυνος</b> Θ. Τέγος
Σελ. 201-209	<b>Ορμονικές διαταραχές στη νεοπλασματική νόσο</b> Α. Πολυμέρης
Σελ. 210-212	<b>Λόξυγγας και Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές</b> Χ. Κυρπιζίδης
Σελ. 213-214	<b>Στεφανιαία Νόσος - Καρδιακή Ανεπάρκεια</b> Γ. Γιαννακούλας
Σελ. 215-216	<b>Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και κάπνισμα</b> Δ. Σπυράτος
Σελ. 217-218	<b>Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου</b>
Σελ. 219	<b>Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες</b>
Σελ. 220-221	<b>Ειδήσεις Υγειονομικού Ενδιαφέροντος Ελληνικού Ημερησίου &amp; Περιοδικού Τύπου - Διαδίκτυο</b>
Σελ. 231-234	<b>HJM Οδηγίες προς Συγγραφείς</b>
Σελ. 235-236	<b>Δίαιτα &amp; Διατροφή</b>

## Contents

Number 104  
October-  
December  
2014

Pg. 179	<b>Editorial</b> Apostolos I. Hatzitolios
Pg. 181	<b>Diseases of Liver. Part 6, Prologue</b> Sp. Ntourakis
Pg. 182-194	<b>Current clinical aspects of non-alcoholic fatty liver diases.</b> Sp. Ntourakis
Pg. 195-196	<b>Co-ordinator and the writers of the Symposium</b>
Pg. 197-200	<b>Review Articles</b> <b>Dementia and cardiovascular risk</b> Th. Tegos
Pg. 201-209	<b>Hormonal disorders in neoplastic diseases</b> A. Polymeris
Pg. 210-212	<b>Hiccup- associated Electrocardiographic changes</b> Ch. Kyrpizidis
Pg. 213-214	<b>Coronary artery disease and heart failure</b> G. Gianakoulas
Pg. 215-216	<b>Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</b> D. Spiratos
Pg. 217-218	<b>International Medicine Review</b>
Pg. 219	<b>Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties</b>
Pg. 220-221	<b>Medical News from the Daily &amp; Monthly Journals and the Web</b>
Pg. 231-234	<b>HJM Instructions for authors</b>
Pg. 235-236	<b>Diet &amp; Nutrition</b>

ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ΣΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΣΤΟΧΟΥ LDL-C<sup>1</sup>

**ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**  
ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ  
ΜΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΟ ΟΙΚΟΓΕΝΗ  
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ<sup>1</sup>

**INEGY™**  
(ezetimibe/simvastatin)

**EZETROL™**  
(ezetimibe)



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος INEGY™

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.



Υπεύθυνος Άδειας κυκλοφορίας

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε

ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος

Τηλ.: 210 9897300

ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης - Θέρμης,

570 01 ΠΥΛΑΙΑ

Τηλ.: 2310 863634, FAX: 2310 863687

www.merck.com



Συμπρώθηση από την εταιρεία:

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

LICENSEE / DISTRIBUTOR OF MERCK SHARP & DOHME  
Division of MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA

ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατοίου, 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β. Χατζή 2, Τηλ.: 2310 833893

ΠΑΤΡΑ: Μαιζώνος 131, Τηλ.: 2610 221397

E-mail: mailbox@vianex.gr • www.vianex.gr

10/13-INEZE-01/13

Προσφώνη/ REVERSE

# Άρθρο Σύνταξης- Editorial



A. I. Χατζητόλιος

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Όπως ήδη γνωρίζετε από το 2013 ξεκίνησε η έκδοση του Περιοδικού "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση- Hellenic Journal of Medicine" ως επίσημου οργάνου της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος. Ελπίζουμε σύντομα μετά την ίδρυση της Επαγγελματικής Ένωσης Παθολόγων Ελλάδος να αποτελέσει το περιοδικό μας και βήμα προβολής των Επαγγελματικών δικαιωμάτων και ανταλλαγής απόψεων για τα επαγγελματικά προβλήματα της ειδικότητας της Παθολογίας.

Ήδη κυκλοφορεί το 7ο τεύχος του Περιοδικού με ενδιαφέροντα θέματα που αφορούν την Άνοια και τον Καρδιαγγειακό Κίνδυνο, τις Ορμονικές Διαταραχές στη Νεοπλασματική Νόσο, τον Λόξυγγο και τις Ηλεκτροκαρδιογραφικές Μεταβολές. Επίσης, το τεύχος φιλοξενεί και περιλήψεις του 2ου Επιστημονικού Συμποσίου με θέμα «Οδηγίες Αντιμετώπισης Καρδιαγγειακού Κινδύνου στην καθ' ημέρα πράξη» της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος που πραγματοποιήθηκε στις 20-22 Σεπτεμβρίου 2013 στο Βόλο.

Ειδικότερα, αναφορικά με τις Παθήσεις του Ήπατος, στο παρόν Τεύχος η ΕΠΒΕ έχει την τιμή και χαρά να φιλοξενεί και το 6ο Μέρος του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας της Ομάδας των συνεργατών του καθηγητή της Β' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών Σπύρου Ντουράκη, που αναφέρεται στην Αλκοολική Ηπατοπάθεια.

Θα ήθελα να συγχαρώ τους διακεκριμένους συγγραφείς των άρθρων για την παρουσίαση των πολύ ενδιαφερόντων θεμάτων, που αποτελούν ουσιαστική συμβολή στην ενημέρωση των συναδέλφων σε σημαντικά θέματα της Κλινικής πράξης, καθώς και για την επιλογή του Περιοδικού μας.

Με την ευκαιρία αυτή επαναλαμβάνω και σε άλλους συναδέλφους την πρόσκληση να δημοσιεύσουν μεμονωμένα άρθρα ή και να συντονίσουν την δημοσίευση σειράς άρθρων που αναφέρονται σε ειδικά κεφάλαια της Ειδικότητας της Παθολογίας ή εξειδικεύσεων της, υπό την μορφή Γραπτών Συμποσίων.

Αναφορικά με την δημοσίευση εργασιών, αυτή θα γίνεται είτε στα Ελληνικά είτε στα Αγγλικά. Στόχος και φιλοδοξία μας, αποτελεί η όσο το δυνατόν συντομότερη καταξίωση του Περιοδικού και η εισαγωγή του στο PubMed με διεθνή προβολή. Για αυτό το λόγο, η ΕΠΒΕ είναι ήδη σε επικοινωνία με προβεβλημένους συναδέλφους από την Ελλάδα και το Εξωτερικό, για την περαιτέρω στελέχωση της Συντακτικής Επιτροπής, που θα πιστοποιεί το υψηλό Επιστημονικό επίπεδο του Περιοδικού.

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Πρέπει να τονισθεί, ότι η επιτυχία του εγχειρήματος και η καταξίωση του Περιοδικού μας, εξαρτάται κύρια από την δική σας ενεργό υποστήριξη, με την αποστολή άρθρων προς δημοσίευση ή και επιστολών και ανακοινώσεων για θέματα που σας ενδιαφέρουν. Ευνόητο είναι, ότι ευπρόσδεκτα είναι και άρθρα προς δημοσίευση συναδέλφων και άλλων ειδικοτήτων. Σταθερή πολιτική εξάλλου της ΕΠΒΕ, αποτελεί η στενή συνεργασία με όλες τις Ειδικότητες, όπως αυτό ήδη πιστοποιείται από την συνδιοργάνωση με τις Επιστημονικές τους Εταιρείες σημαντικού αριθμού κοινών εκδηλώσεων.

Επίσης, όπως θα διαπιστώσετε ειδικά παραρτήματα/σελίδες του Περιοδικού αφιερώνονται σε ειδήσεις Υγειονομικού ενδιαφέροντος και προσεχή Συνέδρια που αφορούν τη Παθολογία και συναφείς Ειδικότητες, ενώ χαρά μας θα ήταν να φιλοξενούμε και επιστολές των Συναδέλφων για οποιοδήποτε θέμα τους ενδιαφέρει, επιστημονικό εκπαιδευτικό ή επαγγελματικό. Είναι προφανές ότι όλοι οι αναγνώστες του Περιοδικού μπορούν να αποστείλουν, θέματα προς δημοσίευση για τις ειδικές σελίδες, όπως Συνέδρια, Ειδήσεις από το Διαδίκτυο και την Διεθνή Βιβλιογραφία και ειδήσεις που αφορούν τους ειδικούς και ειδικευόμενους συναδέλφους. Τέλος, θα παρακαλούσαμε όσους Συναδέλφους επιθυμούν να λαμβάνουν το Περιοδικό και δεν το λαμβάνουν να αποστείλουν τα στοιχεία τους προσωπικά ή του φορέα τους (Κλινική, Σύλλογος, Κέντρο Υγείας κλπ.) στο mail της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος [et.pathologies@hotmail.com](mailto:et.pathologies@hotmail.com).

Σας ευχαριστούμε εκ των προτέρων για την υποστήριξή σας και την εμπιστοσύνη σας στο Περιοδικό μας.

Ο Επιστημονικός Υπεύθυνος του Περιοδικού & Πρόεδρος της Ε.Π.Β.Ε

**Απόστολος Χατζητόλιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου  
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

© 2014

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 104: 179  
Hellenic Journal of Medicine. 104: 179



**PITAVA**<sup>®</sup>  
πιταβαστατίνη

CONVEY 11 ΠΙΤΑ 12/2014

Για συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία **ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ**



Δυνάμει σχετικής άδειας από την RECORDATI Ireland, Ltd Ringaskiddy, Ireland, την KOWA COMPANY LTD, και την NISSANCHEMICAL INDUSTRIES LTD



**ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.**

15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά τ 210 6294600 f 210 6294610, ΤΘ. 51288

Γραφείο Θεσσαλονίκης: Αδριανουπόλεως 24, 551 33 Καθαμαριά, Θεσσαλονίκη τ 2310 480160

Για παραγγελίες: τ 210 6294629 f 210 6294630 e-mail [orders@lilly.gr](mailto:orders@lilly.gr) [www.lilly.gr](http://www.lilly.gr)



# Γραπτό Συμπόσιο

## Παθήσεις του Ήπατος

ΣΤ' Μέρος



Σπ. Ντουράκης

**Συντονιστής: Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης,  
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρικού  
Τμήματος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Αθηνών**

Αγαπητοί κ. Συνάδελφοι

Η χρήση της αιθυλικής αλκοόλης είναι συχνή στο σύγχρονο ενήλικο πληθυσμό (77% στην ηλικία 26-34 έτη), όπως και στην αρχαιότητα, ως χαλαρωτικό ("οίνος ευφραίνει καρδίαν ανθρώπου") και κοινωνικό μέσο. Επιπλέον, η περιορισμένη χρήση αιθυλικής αλκοόλης έχει ευεργετικές συνέπειες στο καρδιαγγειακό σύστημα, αφού προκαλεί αύξηση της HDL χοληστερίνης, λόγω δράσεως στο ήπαρ και μειωμένη πηκτικότητα του αίματος. Όμως, όταν η χρήση γίνεται κατάχρηση, τότε το αλκοόλ χάνει τις ευεργετικές του ιδιότητες και καταντά ασθένεια. Συνήθως απαιτείται χρόνια και υπερβολική λήψη αιθυλικής αλκοόλης, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς δεν είναι σωματικά εξαρτημένοι («αλκοολικοί»), αλλά κάνουν αυξημένη χρήση συχνά στα πλαίσια της καθημερινής κοινωνικής ζωής. Το αλκοόλ συσχετίζεται με προβλήματα σε όλα τα λειτουργικά συστήματα του ανθρώπου.

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) περιλαμβάνει το φάσμα της μεταβολικής νόσου του ήπατος που εκτείνεται από την απλή λίπωση και την στεατοπατίτιδα (βλάβη του ηπατιοκυττάρου, φλεγμονή, περικυτταρική ίνωση- μη αλκοολική στεατοπατίτιδα-ΜΑΣΗ) μέχρι την κρυψιγενή κίρρωση και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, σε άτομα που δεν κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ προσβάλλει μεγάλο μέρος (20-40%) του πληθυσμού της γης. Η παθογένεια της νόσου συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρες. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ θεωρείται ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου σε > 90% των περιπτώσεων.

Στο τεύχος αυτό ολοκληρώνεται το Γραπτό Συμπόσιο «Παθήσεις του Ήπατος» με ανασκόπηση για την κλινική σημασία της μη-αλκοολικής στεάτωσης/στεατοπατίτιδας που ελπίζουμε να φανεί χρήσιμη στον αναγνώστη στην καθημερινή κλινική άσκηση της ιατρικής φροντίδας.

**Σ.Π.Ντουράκης**  
**Καθηγητής Παθολογίας**  
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική  
Ιπποκράτειο Π.Γ.Ν.Α., Αθήνα.

© 2014

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 104: 181  
Hellenic Journal of Medicine. 104: 181

# Σύγχρονη κλινική διάσταση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του Ήπατος

Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης,  
Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρικού Τμήματος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Αθηνών



Σπ. Ντουράκης

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Σπύρος Π. Ντουράκης Αχαΐας 28, 115 23,  
τηλ. 210-6918464, 6932272477,  
FAX 210-6993693,  
e-mail: spdour@med.uoa.gr

## Περίληψη

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) αποτελεί φάσμα της μεταβολικής ηπατοπάθειας που περιλαμβάνει την απλή λίπωση, τη μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣ-ΣΗ) με συνοδό φλεγμονή και περικοκταρική ίνωση, την κίρρωση (που παλαιότερα αναφερόταν ως κρυσπιγενής) και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ προσβάλλει μεγάλο μέρος του παγκόσμιου γενικού πληθυσμού (≈25%). Η αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρές αποτελούν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου. Πρόκειται για την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας του ήπατος αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και ειδική μέθοδο διάγνωσης της νόσου και εκτίμησης της πρόγνωσης. Η απλή λίπωση έχει πολύ καλή πρόγνωση ενώ η ΜΑΣΗ παρουσιάζει δυνατότητα εξέλιξης σε ίνωση, κίρρωση και ΗΚΚ. Η λογική πρόληψη και θεραπεία της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι η διόρθωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (κυρίως της κεντρικής/σπλαγχνικής) του σακχαρώδη διαβήτη και των υπερλιπιδαιμιών που συχνά συνυπάρχουν, με την απώλεια βάρους και την άσκηση. Τα τελευταία χρόνια η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ έχει εξελιχθεί ως η συχνότερη ηπατική νόσος στον αναπτυγμένο κόσμο. Σε αυτό έχει βοηθήσει η αύξηση της παχυσαρκίας και η έλλειψη άσκησης. Στο 30% των περιπτώσεων ΜΑΛΝΗ δημιουργείται φλεγμονή στο ηπατικό παρέγχυμα που μπορεί να εξελιχθεί σε ίνωση/κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Η διάγνωση βασίζεται στην απεικόνιση και επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εικόνα. Θεραπευτικώς συνιστώνται δίαιτα απισχνάνσεως και άσκηση. Συμπληρωματικώς μπορεί να επιχρηθεί θεραπεία με βιταμίνη Ε ή πιογλυταζόνη. Οι κυριότερες φαρμακευτικές θεραπευτικές

επιλογές της νόσου αποτελούν η πιογλυταζόνη και η βιταμίνη Ε.

**Λέξεις ευρετηρίου:** μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

## Current clinical aspects of non-alcoholic fatty liver diases.

S.P.Dourakis

2 Second Department of Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

### Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a spectrum of metabolic liver disease that extends from bland steatosis, through steatohepatitis (liver cell injury, inflammation, pericellular fibrosis – non-alcoholic steatohepatitis-NASH), to some cases of “cryptogenic cirrhosis” and hepatocellular carcinoma. NAFLD/NASH affects a large proportion ( $\approx 15\%$ ) of the world’s population. Insulin resistance and oxidative stress have critical roles in the pathogenesis of NAFLD/NASH which can be regarded as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome in  $> 85\%$  cases. Liver biopsy remains the most sensitive and specific means of prognosis. Simple steatosis has an excellent prognosis but steatohepatitis has the potential to progress to fibrosis and cirrhosis.

The logical approach to prevent or reverse NAFLD/NASH is to correct insulin resistance, obesity (especially central obesity), diabetes and lipid disorders by lifestyle modification (increased physical activity, dietary correction). Among proposed drug treatments of NASH, agents that improve insulin sensitivity, ( pioglitazone) and Antioxidants (vitamin E). In the recent years, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has emerged as the commonest cause of chronic liver disease in the developed world. The global epidemic of obesity secondary to physical inactivity and adverse food habits accounts for the alarming rise in NAFLD. Metabolic syndrome plays a major role in the pathogenesis of both NAFLD and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Whilst most cases of NAFLD remain asymptomatic with only hepatic steatosis, about 30 % progress to non-alcoholic steatohepatitis with chronic liver inflammation that can lead on to fibrosis, cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. Because of the similar pathogenesis shared between T2DM and NAFLD, T2DM occurs as an important complication in many cases of NAFLD, and many cases of T2DM are further complicated by NAFLD.

Rapid progression and increased complications of the individual diseases is the end result of this dual coexistence. Diagnosis of NAFLD relies upon hepatic imaging, serum biochemical markers, and liver biopsy. As in T2DM, the most important management option for patients with NAFLD is lifestyle changes targeted at weight reduction. The main treatment options include pioglitazone and vitamin E.

**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease, Non-alcoholic steatohepatitis

## 1. Ορισμός

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ- Non alcoholic fatty liver disease-NAFLD) και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ-Non alcoholic steatohepatitis-NASH) αναγνωρίζονται, με αυξανόμενη συχνότητα, ως σημαντική αιτία ηπατοπάθειας η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ)<sup>1,2</sup>. Πρόκειται για νόσο παρόμοια με την αλκοολική στεατώση/στεατοηπατίτιδα σε άτομα που απέχουν από τη χρήση αιθυλικής αλκοόλης. Συνεπώς, είναι πολύ σημαντικός ο αποκλεισμός της κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης (λιγότερο από 20γρ την ημέρα στον άνδρα και 10 στη γυναίκα). Αποδίδεται σε συσσώρευση λίπους (τριγλυκερίδια, λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης) στο ήπαρ σε ποσοστό μεγαλύτερο από 5%. Η λίπωση του ήπατος είναι κλινικο-παθολογοανατομική οντότητα που διαπιστώνεται στα πλαίσια διαφόρων νόσων και λήψεως φαρμάκων<sup>3,4,5,6</sup> (Πίνακας 1).

1.	Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης
2.	Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος
3.	Ιογενείς λοιμώξεις (HCV, HIV)
4.	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
5.	Χειρουργική παράκαμψη του ειλεού
6.	Ολική παρεντερική διατροφή
7.	Γλυκογονιάσεις
8.	Τυροσιναιμία
9.	Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων
	1. Αβηταλιποπρωτεΐναιμία
	2. Υποβηταλιποπρωτεΐναιμία
	3. Νόσος Andersen
	4. Σύνδρομο Weber-Christian
10.	Λιποδυστροφίες
11.	Μεγάλη απώλεια βάρους, καχεξία
12.	Σύνδρομο επανασίτισης
13.	Λήψη φαρμάκων (κορτικοειδή, αμιωδαρόνη, ταμοξιφαίνη κλπ)
14.	Τοξική έκθεση

Πίνακας 1. Αίτια λίπωσης του ήπατος. Πρωτοπα-

θής (=μεταβολικό σύνδρομο) και Δευτεροπαθής

## 2. Επιδημιολογία

Είναι η συχνότερη ηπατοπάθεια και η συχνότερη αιτία αύξησης των αμινοτρανσφερασών σε αιμοδοτές. Πρόκειται για νόσο που ενώ είναι πολύ διανοημένη, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ludwig το 1980. Ο ακριβής επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στο γενικό πληθυσμό των Δυτικών χωρών δεν είναι γνωστός, αλλά υπολογίζεται με απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία) σε τουλάχιστον 20-25% και της ΜΑΣΗ σε 2-7% (10-25% της ΜΑΛΝΗ). Είναι βέβαιο ότι ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ και της ΜΑΣΗ είναι μεγαλύτερος, αφού μόνο τα απεικονιστικά ευρήματα δεν είναι αρκετά για τη διάγνωση (απαιτείται ιστολογική εξέταση για λιπώσεις <30% των ηπατοκυττάρων). Αποτελεί το συχνότερο αίτιο κρυπτιγηνούς ηπατικής νόσου, αφού αφορά το 90% των χρονίων ηπατοπαθειών, όταν έχουν αποκλεισθεί τα γνωστά και συνήθη αίτια (ιογενή, αυτοάνοσα και μεταβολικά νοσήματα, αιθυλική αλκοόλη). Η ΜΑΛΝΗ θεωρείται ότι ευθύνεται για 30-40% και η ΝΑΣΗ για 15-30% των περιπτώσεων κρυπτιγηνούς ηπατικής νόσου. Οπωσδήποτε, με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας διεθνώς, αναμένεται τα επόμενα χρόνια περαιτέρω αύξηση και του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Συχνότερα, η νόσος αφορά άτομα ηλικία 40-60 ετών. Όμως, προσβάλλεται κάθε ηλικία (και παιδιά), χωρίς να γίνεται διάκριση σε φύλο. Είναι συχνότερη σε παχύσαρκους Αμερικανούς Ισπανικής καταγωγής σε σχέση με τους αντίστοιχους σε σωματικό βάρος Καυκάσιος ή Αφρικανικής καταγωγής (λόγω γενετικών λόγων)<sup>7</sup>.

Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ έχουν στο 70-100% παχυσαρκία, στο 35-75% σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ-2) και στο 20-80% δυσλιπιδαιμία. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αποτελεί την ηπατική έκφραση (σε >85% των περιπτώσεων) του μεταβολικού συνδρόμου (παλαιότερα ονομαζόταν "σύνδρομο Χ") μέσω της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, κατανόμη λίπους τύπου ανδρός (στην κοιλιά) (3 ή περισσότερα κριτήρια του Πίνακα 2) και συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα λόγω ΣΔ, εμφράγματος, αγγειακού εγκεφαλικού επεισο-

δίου και καρκίνου. Μεταξύ όλων των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου, η παχυσαρκία έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με τη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Τριάντα τοις εκατό των παχύσαρκων (δείκτης μάζας σώματος body mass index-BMI >30kg/m<sup>2</sup>) και έως 80% των παθολογικά παχύσαρκων ασθενών (BMI>35kg/m<sup>2</sup>) πάσχουν από ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Ανεξάρτητα από το BMI, ασθενείς με κεντρική παχυσαρκία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Έτσι, η παχυσαρκία συσχετίζεται με σημαντικό αριθμό νοσημάτων (αυξημένη συχνότητα υπέρτασης, ΣΔ-2, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, χολολιθίασης κλπ) στις οποίες πρέπει να προστεθεί η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ με τις κλινικές συνέπειές της (λίπωση, στεατοπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος, ΗΚΚ). Η ΜΑΛΝΗ διαπιστώνεται σε όλους τους παχύσαρκους που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Όμως, το 10% των ασθενών με ΜΑΛΝΗ δεν είναι παχύσαρκοι (αλλά στο 95% αντοχή στην ινσουλίνη), ενώ συχνά έχουν αυξημένο περίμετρο μέσης. Υπολογίζεται ότι η συχνότητα της κίρρωσης του ήπατος (περίπου 10%) σε διαβητικά άτομα είναι τετραπλάσια από την παρατηρούμε-

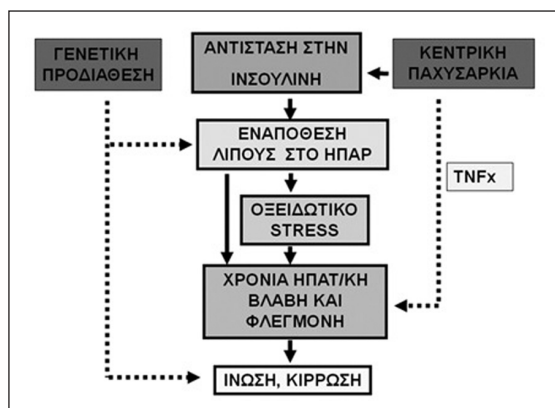
νη σε μη διαβητικά. Ασφαλώς, είναι πολύ σημαντικό να διαφοροδιαγνωσθεί η δυσανεξία στη γλυκόζη και ο ΣΔ των κίρρωτικών ασθενών (ηπατογενής διαβήτης) από την ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος σε διαβητικό ασθενή με ΜΑΣΗ. Στις περιπτώσεις ηπατογενούς διαβήτη, η κίρρωση του ήπατος είναι εγκατεστημένη πριν από την εκδήλωση του ΣΔ.

### 3. Παθογένεια

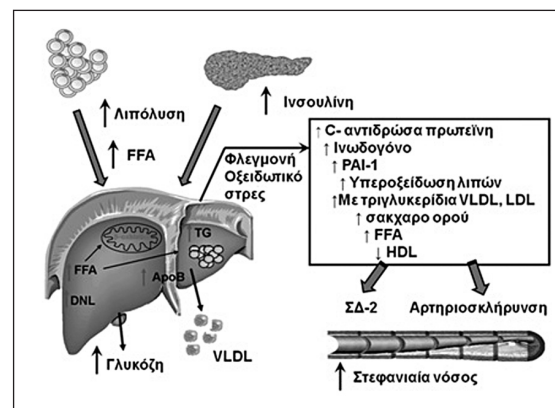
Το ήπαρ συμμετέχει πρωταρχικώς στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και των λιπιδίων. Η παθογένεια της ηπατικής λίπωσης δεν είναι γνωστή, αλλά κύρια χαρακτηριστικά της θεωρούνται η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων<sup>8,9,10</sup>. Στη ΜΑΛΝΗ, η ανοχή στην ινσουλίνη ευνοεί την περιφερική λιπόλυση και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων για πρόσληψη και μεταβολισμό στο ήπαρ και πρόκληση λίπωσης. Από τους ασθενείς αυτούς, η μειοψηφία θα αναπτύξει ΜΑΣΗ, με βάση γενετικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες που θα επηρεάσουν το μέγεθος του οξειδωτικού στρες (αυξημένη παραγωγή ριζών οξυγόνου) και της οξειδωσης των λιπών με παρα-

<b>1. Κεντρική παχυσαρκία</b>
• Περιφέρεια μέσης, > 102 cm στους άνδρες, > 88 cm στις γυναίκες
<b>2. Υπερτριγλυκεριδαιμία (&gt; 150 mg/dL)</b>
<b>3. Χαμηλά επίπεδα HDL</b>
< 40 mg/dL στους άνδρες, < 50 mg/dL στις γυναίκες
<b>4. Υψηλή ΑΠ (&gt; 130/85 mm Hg)</b>
<b>5. Υψηλή γλυκόζη νηστείας (&gt; 110 mg/dL)</b>

Πίνακας 2. Κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου



Πίνακας 3. Αντίσταση στην ινσουλίνη. Από το: <sup>30</sup> (τροποποιημένο).



Πίνακας 4. Παθογένεια της ΜΑΛΝΗ. Από: <sup>57</sup> (τροποποιημένο).

γωγή κυτταροκινών που προκαλούν φλεγμονή στο ηπατικό παρέγχυμα και ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων για παραγωγή ινώδους συνδετικού ιστού<sup>11</sup>. Πίνακες 3 και 4.

#### 4. Κλινική εικόνα

Η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, τις περισσότερες φορές, τίθεται τυχαία με απεικονιστική εξέταση ή με αναζήτηση της αιτίας επίμονης αύξησης της ALT. Οι ασθενείς είναι συνήθως (στα 2/3 των περιπτώσεων) ασυμπτωματικοί, ενώ το ήπαρ συχνά (στα 3/4 των περιπτώσεων) είναι διογκωμένο και συχνά (μέχρι 75%) διαπιστώνεται μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigricans). Τα συμπτώματα εξαρτώνται από το βαθμό και τη ταχύτητα ανάπτυξης της λίπωσης. Επίσης, μπορεί να παραπονούνται για βάρος στο δεξιό υποχόνδριο που επιδεινώνεται με τις κινήσεις. Η ταχεία εναπόθεση λίπους σε περιόδους κακής ρύθμισης της γλυκαιμίας μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερο πόνο και να αποτελέσει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από κωλικό του δεξιού υποχονδρίου λόγω χολολιθίασης, που είναι ιδιαίτερα συχνή στην ίδια ομάδα ασθενών (παχύσαρκοι διαβητικοί). Η εκδήλωση κλινικής εικόνας κίρρωσης του ήπατος (σπληνομεγαλία, κίρσοι, ασκίτης) είναι καθυστερημένη.

#### 5. Εργαστηριακά ευρήματα

Δεν υπάρχει, στην καθημερινή κλινική πράξη, εργαστηριακός δείκτης της παρουσίας ΜΑΛΝΗ. Το 80% των ατόμων με ΜΑΛΝΗ παρουσιάζουν μικρή (μικρότερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής- <2 X ΑΦΤ) ή μέτρια (2-5 X ΑΦΤ) αύξηση των αμινοτρανσφερασών (ALT και AST) και σπανιότερα αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT. Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών δεν συσχετίζονται με το βαθμό της λίπωσης ή/και της ίνωσης/κίρρωσης. Έτσι, τα φυσιολογικά επίπεδα αμινοτρανσφερασών δεν αποκλείουν την παρουσία προχωρημένης στεατοηπατίτιδας ή ίνωσης. Υπερτριγλυκεριδαιμία διαπιστώνεται στο 25-40%, που συνοδεύεται από αύξηση της LDL και μείωση της HDL χοληστερίνης (χαρακτηριστικά της αντίστασης στην ινσουλίνη). Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης του ορού, του C πεπτιδίου και η καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη βοηθούν στον καθορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη (εξίσωση QUICKI  $1/\log(\text{insulin [mU/L]} \times \text{glucose [mg/dL]})$ ) ή

HOMA  $[\text{glucose (mg/dL)} / 18 \times \text{insulin mU/L} \times 0.6] / 22.5$ ).

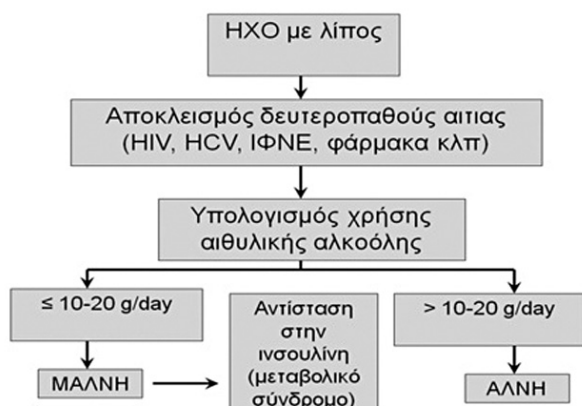
Η διαφορική διάγνωση από την αλκοολική ηπατοπάθεια παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες, αφού πρέπει να αποκλεισθεί η χρήση αιθυλικής αλκοόλης. Πίνακας 5 Συνήθως, στη ΜΑΛΝΗ το πηλίκο των αμινοτρανσφερασών (AST/ALT) είναι μικρότερο του 1, ενώ το μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (μέσος όγκος ερυθρών-MCV) είναι φυσιολογικό. Αντιθέτως, στην αλκοολική ηπατοπάθεια, το πηλίκο AST/ALT συχνά είναι μεγαλύτερο του 2, ενώ παρατηρείται μεγαλοβλαστοειδής εμφάνιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV>100fl). Η γ-GT μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση, αφού ανευρίσκεται λίγο αυξημένη σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, ενώ είναι ιδιαίτερα αυξημένη, από ενεργοποίησή της, σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η αποχή από τη χρήση αιθυλικής αλκοόλης πρέπει να επιβεβαιώνεται με συχνούς προσδιορισμούς των επιπέδων της αιθυλικής αλκοόλης σε τυχαία δείγματα αίματος. Μέτρια χρήση αιθυλικής αλκοόλης (40 έως 60 γραμμάρια ημερησίως) είναι συχνά δύσκολο να καθορισθεί, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος, ιδίως σε γυναίκες.

Σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, όπως και με αλκοολική, η περιεκτικότητα του ήπατος σε σίδηρο αυξάνει. Επίσης, η φερριτίνη του ορού μπορεί να είναι αυξημένη, γεγονός που οφείλεται σε απελευθέρωσή της από τα ηπατοκύτταρα λόγω της φλεγμονής. Σε ασθενείς κυρίως Κέλτικης καταγωγής με αυξημένες τιμές φερριτίνης ορού και σιδηροδεσμευτικής ικανότητας χρειάζεται διαφορική διάγνωση από την πρωτοπαθή κληρονομική αιμοχρωμάτωση με την αναζήτηση της μεταλλαγής C282T του γονιδίου HFE. Η ταχύτητα καθίζησης μπορεί να είναι αυξημένη λόγω της πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας της χρόνιας ηπατικής νόσου. Η χοληρυθρίνη, οι λευκωματίνες και ο χρόνος προθρομβίνης είναι φυσιολογικά, υποδηλώνοντας φυσιολογική ηπατική λειτουργία μέχρι την εκδήλωση τελικού σταδίου ηπατικής κίρρωσης. Οι ορολογικοί δείκτες των ιογενών λοιμώξεων του ήπατος και τα αυτοαντισώματα αποκλείουν συνυπάρχουσες ιογενείς ή αυτοάνοσες ηπατοπάθειες. Προς το παρόν, η ΜΑΛΝΗ αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού άλλων νόσων που προκαλούν λίπωση του ηπατικού παρεγχύματος (Πίνακας 1), ενώ συχνά είναι πολύ δύσκολο να

διαφοροδιαγνωσθεί από ηπατοπάθεια που οφείλεται σε παλαιότερη και ξεχασμένη κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Το τελευταίο ισχύει ιδιαίτερα όταν αποδίδεται η “κρυψιγενής” ηπατική κίρρωση σε ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.

### 6. Απεικονιστικός έλεγχος

Ο απεικονιστικός έλεγχος δίδει σημαντικές πληροφορίες σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Το υπερηχογράφημα του ήπατος δείχνει συχνά διάχυτη υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος (όταν η λίπωση αφορά >1/3 των ηπατοκυττάρων). Η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από λίπος μειώνει την πυκνότητά του στη μελέτη με αξονική τομογραφία. Στη μελέτη χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, το ήπαρ είναι διογκωμένο και υπόπυκνο σε σχέση με την εικόνα που δίνει ο σπλήνας και οι νεφροί. Εξάλλου, οι ενδοηπατικοί κλάδοι της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών παρουσιάζονται εμφανέστεροι από ό,τι στο φυσιολογικό ήπαρ. Εστιακή συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ παρουσιάζεται απεικονιστικά στην αξονική τομογραφία ως υπόπυκνη περιοχή και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με νεόπλασμα του ήπατος. Οι απεικονιστικές εξετάσεις έχουν χαμηλή ευαισθησία σε λίπωση <25% ανώ συνηγορούν για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ, αλλά δεν την διαφοροποιούν από τη ΜΑΣΗ. Έτσι, απαιτείται ιστολογική διάγνωση για την εκτίμηση της φλεγμονής και της ίνωσης. Σε κίρρωση μπορεί να μην υπάρχει σημαντική στεάτωση. Επίσης, οι απεικονιστικές εξετάσεις παρουσιάζουν αδυναμία διάκρισης της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ από άλλα αίτια στεάτωσης / στεατοηπατίτιδας.



Πίνακας 5. Διαγνωστική προσπέλαση ασθενούς με ηπηρεχογένεια στο ήπαρ στην εξέταση με ΗΧΟ

### 7. Ιστολογική διάγνωση

Η αποθήκευση του λίπους γίνεται συνηθέστερα ως μεγάλα σταγονίδια (μεγαλοφουσαλιδώδης λίπωση) που χαρακτηρίζεται στη χρώση αιματοξυλίνης-πρωσίνης, από διόγκωση του ηπατοκυττάρου λόγω ενός ευμεγέθους σφαιριδίου λίπους που παρεκτοπίζει τον κενοτοπιώδη πυρήνα) και σπανιότερα ως μικρά σταγονίδια (μικροφουσαλιδώδης λίπωση στην οποία υπάρχουν πολυάριθμες μικρές φυσαλίδες λίπους εντός του ηπατοκυττάρου που δεν παρεκτοπίζουν τον πυρήνα). Τα σταγονίδια του λίπους χρωματίζονται με κόκκινο έλαιο Ο σε τομές κρουστάτη. Κατά τη μονιμοποίηση των παρασκευασμάτων σε διάλυμα φορμόλης, τα σταγονίδια λίπους διαλύονται και έτσι παρουσιάζονται ως άδειες περιοχές εντός των ηπατοκυττάρων. Όταν ιστολογικά διαπιστώνεται φλεγμονή, τίθεται η διάγνωση της στεατοηπατίτιδας<sup>12,13</sup>. Υπάρχει διήθηση από λεμφοκύτταρα, μεγάλα μονοκύρηννα ή πολυμορφοκύρηννα ουδετερόφιλα των πυλαίων διαστημάτων, ηπατοκυτταρική εκφύλιση (ballooning), διαβρωτική νέκρωση και σωμάτια Mallory), περικεντρική περικολποειδική ίνωση (στο χώρο του Disse) και λοβιώδη-πυλαία φλεγμονή. Η ίνωση οφείλεται σε παραγωγή συνδετικού ιστού από τα κύτταρα του Ito (αστεροειδή κύτταρα) και μπορεί να ακολουθείται από συσσώρευση υλικού, παρόμοιου με τη σύσταση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών σε διαβητικούς ασθενείς με μικροαγγειοπάθεια, με τελική κατάληξη την κίρρωση του ήπατος (τριχοειδοποίηση των κολποειδών). Η ίνωση είναι πλέον εμφανής στη ζώνη 3 του ηπατικού λοβίου (γύρω από την κεντρική φλέβα), αποτελεί την ενδιάμεση βλάβη μεταξύ λίπωσης και κίρρωσης του ήπατος και διαπιστώνεται προς το παρόν μόνο με την ιστολογική εξέταση. Η περικεντρική, περικολποειδική ίνωση μπορεί να εκτείνεται στα πυλαία διαστήματα ή σε άλλα κεντρικά αγγεία σχηματίζοντας κεντρικές-κεντρικές ή κεντρικές-πυλαίες γέφυρες. Η πυλαίο-πυλαία γεφυροποίησης ίνωση είναι ασυνήθης στη ΜΑΛΝΗ. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΜΑΛΝΗ μπορεί να είναι πανομοιότυπα με αυτά της αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Επιχειρείται βαθμοποίηση και τη σταδιοποίηση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Ο βαθμός υποδηλώνει τη δραστηριότητα της στεατοηπατιτιδικής αλλοίωσης, ενώ το στάδιο αντανακλά το βαθμό της ίνωσης. Εφόσον αναπτύ-

χθεί κίρρωση, το ποσοστό της στεάτωσης ελαττώνεται και μπορεί να εξαφανιστεί (κρυψιγενής κίρρωση). Επιπλέον, ελαττώνεται και το ποσοστό της ηπατοκυτταρικής εκφύλισης.

Η ανάγκη για ιστολογική επιβεβαίωση της ΜΑΛΝΗ-ΜΑΣΗ είναι αμφιλεγόμενη δεδομένου ότι δεν υφίσταται αποδεδειγμένη σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση. Όμως, η προγνωστική σημασία της ΜΑΣΗ καθιστά την ιστολογική εξέταση πολύ χρήσιμη. Σε άτομα που πιθανολογείται κλινικώς η παρουσία κίρρωσης και σε όσους το επιθυμούν για τον αποκλεισμό σημαντικής ίνωσης συνιστάται ιστολογική εξέταση της δια βελόνης βιοψία του ήπατος. Στους άλλους ασθενείς, θα μπορούσε να μεσολαβήσει περίοδος διατροφικής προσπάθειας και άσκησης και εάν δεν βελτιωθούν τα ηπατικά ένζυμα να συστηθεί ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος. Εξάλλου, τα ιστολογικά ευρήματα μπορεί να τροποποιούν και τη διάγνωση στο 10-15% των περιπτώσεων.

Διάγνωση της ίνωσης χωρίς ιστολογική εξέταση επιχειρήται α) με βιοδείκτες: της ίνωσης, της οξειδωτικής δραστηριότητας, της φλεγμονής και της απόπτωσης, β) με απεικονιστικές εξετάσεις: απλή ελαστογραφία, μαγνητική ελαστογραφία, μαγνητική φασματοσκοπία, γ) με δοκιμασίες αναπνοής και δ) με μαθηματικά μοντέλα. Η ελαστογραφία με τιμές  $>7,9$  και  $>9,6$  kPa υποδηλώνει την απουσία ή παρουσία σημαντικής ίνωσης. Παρουσιάζει υψηλή αρνητική και μέτρια θετική προγνωστική αξία. Όμως, είναι ανεπιτυχής τεχνικώς στο 25.5% όταν ο BMI  $\geq 30$  και 2.6% όταν ο BMI  $<30$ . Έχουν περιγραφεί συστήματα εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης ίνωσης όπως είναι το BAAT score (BMI  $> 28$  Kg/m, ηλικία  $\geq 50$  years, ALT  $\geq 2 \times$  normal, τριγλυκερίδια  $\geq 1.7$  mmol/L), το NAFLD Fibrosis score (BMI, ηλικία, υπεργλυκαιμία, το ηπλίο AST/ALT, αιμοπετάλια λευκωματίνη), το BARD Score (BMI  $> 28$ , AST/ALT  $> 0.8$ , σακχαρώδης διαβήτης, γυναικείο φύλο) κ.ά.

## 8. Φυσική πορεία

Η ΜΑΛΝΗ παρουσιάζει διαφορετική φυσική πορεία από τη ΜΑΣΗ. Η ΜΑΛΝΗ ακολουθεί συχνά καλοήγητη πορεία, αφού η πλειονότητα των ασθενών έχει εξαιρετική πρόγνωση. Η ΜΑΣΗ μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση, κίρρωση του ήπατος και ΗΚΚ. Γενικώς, υπολογίζεται ότι, σε 10-20 χρόνια, στο 30-

40% των ασθενών αναπτύσσεται ίνωση και στο 10-15% κίρρωση του ήπατος. Η χρονική διάρκεια που απαιτείται για τη μετάπτωση από το ένα στάδιο στο άλλο παραμένει άγνωστη. Στη μακρότερη παρακολούθηση διάρκειας 13 ετών,<sup>14</sup> η πρόγνωση εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα και την έναρξη της παρακολούθησης. Σε ασθενείς με απλή λίπωση, θα αναπτυχθεί ΜΑΣΗ με λίγη ίνωση στο 12-40%, στα 8-13 χρόνια. Σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, αναπτύσσεται κίρρωση στο 15%, και σε εκείνους με ΜΑΣΗ και σημαντική ίνωση, στο 25%. Πιο συχνά ίνωση εμφανίζουν οι μεγαλύτερης ηλικίας, οι γυναίκες και οι έχοντες σοβαρή παχυσαρκία. Η πρόγνωση εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα στην έναρξη της παρακολούθησης. Σε αυξημένο κίνδυνο ευρίσκονται όσοι έχουν διόγκωση των ηπατοκυττάρων, σώματα Mallory και περικυτταρική ίνωση. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με την επιδείνωση της ίνωσης ήταν η αύξηση του βάρους και η ίνωση στα πυλαία διαστήματα στην ηπατική ιστολογία. Πιο συχνά, ίνωση εμφανίζουν οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οι γυναίκες και οι έχοντες σοβαρή παχυσαρκία ή ΣΔ-2. Σε αυξημένο κίνδυνο ευρίσκονται όσοι έχουν διόγκωση των ηπατοκυττάρων, σώματα Mallory και περικυτταρική ίνωση. Εξάλλου, σημαντική είναι η συσχέτιση της ΜΑΛΝΗ με τη φυσική πορεία (επιδείνωση) άλλης αιτιολογίας ηπατικής νόσου (κυρίως χρόνιας ηπατίτιδας C). Παράγοντες κινδύνου εξέλιξης σε κίρρωση είναι η παχυσαρκία, η ηλικία, ο ΣΔ τύπου 2 η συνύπαρξη άλλων νοσημάτων (πχ ΗCV, ΗΒV λοίμωξη, κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, αιμοχρωμάτωση. Αποτελούν και την ομάδα που πρέπει να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά. Από τους κίρρωτικούς ασθενείς, το 7% θα εκδηλώσει ΗΚΚ στα 10 χρόνια και το 50% θα χρειασθεί μόσχευμα ή θα καταλήξει από ηπατική ανεπάρκεια<sup>15</sup>. Η νοσηρότητα και θνητότητα της ΜΑΣΗ είναι ίδια με της ΗCV λοίμωξης, οδηγώντας το 30% των κίρρωτικών στο θάνατο ή τη μεταμόσχευση ήπατος σε μέσο διάστημα 7 ετών<sup>16</sup>.

Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ με (συχνότερα) ή χωρίς κίρρωση παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ<sup>17</sup>. Ετσι δικαιολογείται η συσχέτιση του ΗΚΚ με το αυξημένο BMI και τον ΣΔ-2<sup>18</sup>. Το 10-12% των μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ αφορά ασθενείς με ΜΑΣΗ και κίρρωση<sup>19</sup>. Η γενική επιβίωση των ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι μικρότερη του γενικού πληθυσμού με τον ηπατικό θάνατο



να αποτελεί την 3η αιτία, έναντι της 13ης στο γενικό πληθυσμό. Σε κάθε περίπτωση, η φυσική ιστορία της ΜΑΣΗ είναι πολύ καλύτερη από εκείνη της αλκοολικής στεατοπατίτιδας.

Η γενική επιβίωση των ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι μικρότερη του γενικού πληθυσμού με τον ηπατικό θάνατο να αποτελεί την 3η αιτία, έναντι της 13ης στο γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ καταλήγουν από καρδιαγγειακά αίτια στο 31%, από κακοήθειες στο 28% και από Ηπατικά αίτια στο 13%. Στα 15 χρόνια, ο κίνδυνος να καταλήξουν από καρδιακά αίτια σε σχέση με ηπατικά είναι 7πλάσιος. Μόνο σε κίρρωτικούς ασθενείς, συχνότερα είναι τα ηπατικά αίτια. Αυτός είναι ο λόγος αντιμετώπισης του αρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς αυτούς.

Η παθογένεια της αθηρωματογόνου δράσης της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αποδίδεται στην απελευθέρωση και δράση κυτταροκινών της φλεγμονής και παρα-

γόντων που ευνοούν τη θρόμβωση.

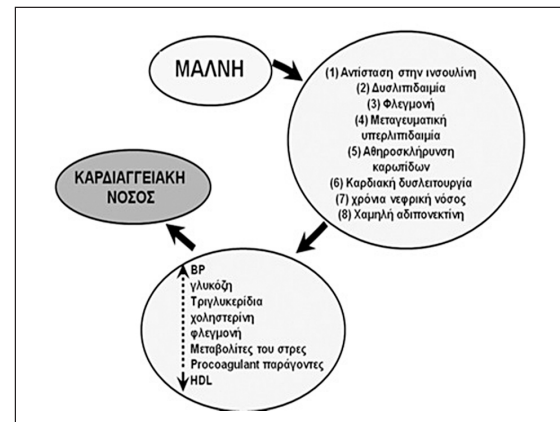
Η αθηρωμάτωση είναι αυξημένη σε βαρύτερες ιστολογικές βλάβες (φλεγμονή +/- ίνωση). Πίνακες 6, 7 και 8.

### 9. Θεραπεία

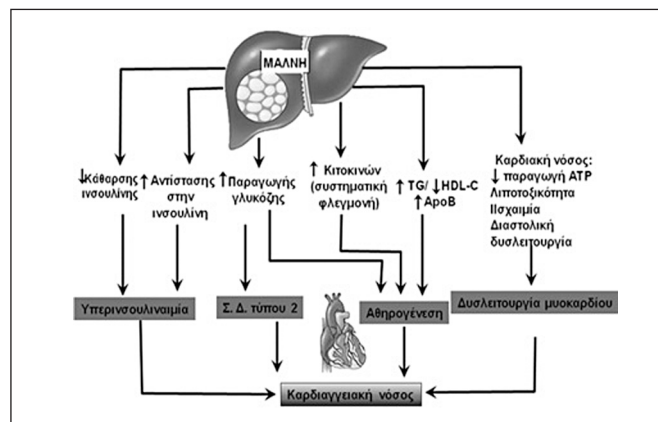
Θεραπευτικώς, η ρύθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη διαίτα απώλειας βάρους (ολιγοθερμιδική, με περιορισμό των υδατανθράκων και των πολυακόρεστων λιπών) και την μυϊκή άσκηση παραμένει η βασική προσέγγιση στους παχύσαρκους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ και οδηγεί σε εξαφάνιση του λίπους και της φλεγμονώδους διήθησης από το ηπατικό λόβιο<sup>20,21</sup>. Πίνακας 9. Παράλληλα, η ηπατομεγαλία υποχωρεί, διαπιστώνεται εργαστηριακά φυσιολογικός βιοχημικός έλεγχος του ήπατος και βελτιώνονται οι παράγοντες του συνυπάρχοντος μεταβολικού συνδρόμου (επίπεδα ινσουλίνης, λιπίδια, γλυκαιμία). Όμως, χρειάζεται προσο-



Πίνακας 6. Σχετιζόμενες καταστάσεις με ΜΑΛΝΗ. Μπορεί να απειλούν περισσότερο από την ηπατική νόσο



Πίνακας 7. Πιθανός μηχανισμός συσχέτισης της ΜΑΛΝΗ και καρδιαγγειακής νόσου



Πίνακας 8. NAFLD ως παράγοντας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου

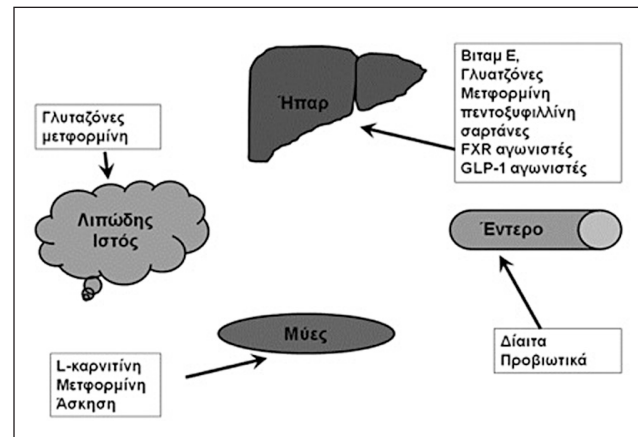
χή, αφού η ταχεία απώλεια βάρους αποτελεί αίτιο λίπωσης και φλεγμονής του ήπατος. Ο ιδεώδης ρυθμός απώλειας βάρους είναι 1/2-1 Kg/εβδομάδα. Σε άτομα που υποβάλλονται σε δραστική απώλεια βάρους, συνιστάται η προφυλακτική λήψη αρκτο-δεοξυ-χολικού οξέως (Caps Ursofalk® 250mg, 15mg/kg, 2-3 φορές την ημέρα) για τη πρόληψη δημιουργίας χολολίθων. Οι δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα λίπη, συσχετίζονται με ΜΑΣΗ ανεξαρτήτως της επίδρασης στο σωματικό βάρος<sup>22</sup>. Έτσι, συνιστώνται χόρτα, φρούτα, λαχανικά, ψάρια με Ω 3 λιπαρά και βιταμίνη Δ<sup>23,24,25,26,27,28,29,30,31</sup>.

Η χρήση του ανασταλτή της εντερικής λιπάσης ορλιστάτης (Xenical®, 250mg, 3 φορές ημερησίως με τα γεύματα) μπορεί να βοηθήσει στην προσπάθεια απώλειας βάρους<sup>32</sup>. Τα ανορεκτικά σιμπουτραμίνη (Reductil®) και Rimonabant<sup>33</sup> (Acomplia®), αποσύρθηκαν από την κυκλοφορία λόγω πρόκλησης καρδιαγγειακών επιπλοκών και αυτοκτονικού ιδεασμού, αντιστοίχως.

Ασθενείς με BMI >35kg/m<sup>2</sup>, που αδυνατούν να χάσουν βάρος παρά τις οδηγίες κλινικών διατροφολόγων, μπορεί να υποβάλλονται χειρουργικά ή λαπαροσκοπικά σε βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις (με gastric bypass ή banding αλλά όχι με biliopancreatic diversion που μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια)<sup>34</sup>. Οι επεμβάσεις αυτές αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση (όπως εκτιμάται με τη γαστροσκόπηση και το υπερηχογράφημα Doppler).

Αναζητούνται συνεχώς νέες θεραπευτικές επιλογές για τη ΜΑΣΗ, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ίνωση<sup>35</sup>. Θεραπευτικώς, μελετάται η χρήση φαρμάκων που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (διγουανίδια και θειαζολιδινεδιόνη –πιογλιταζόνη)<sup>36,37</sup> ή μειώνουν την παραγωγή κυτταροκινών (όπως η βιταμίνη E μόνη ή με βιταμίνη C, η προβουκόλη, η betaine και οι αφαιμάξεις για την απομάκρυνση του όγκου (πεντοξυφυλλίνη με βελτίωση βιοχημικώς και ιστολογικώς ή δρουν κυτταροπροστατευτικώς (Αρκτοδεοξυχολικό οξύ ) με βάση τις γενικές κατευθύνσεις παθογένειας της νόσου. Πίνακας 9. Δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες μακράς παρακολούθησης<sup>38</sup>.

Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες (Thiazolidinediones ή glitazones), είναι αγωνιστές (συνδέτες-ligands) του πυρηνικού υποδοχέως PPAR-γ



Πίνακας 9. Φαρμακευτικοί στόχοι στη ΜΑΛΝΗ.

(peroxisome-proliferator activated receptor-γ) που είναι πολύ σημαντικός στον μεταβολισμό των λιπών (περιφερικός ευαισθητοποιητής). Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες ελαττώνουν την περιφερική (στο λιπώδη ιστό) και ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της αύξησης της έκκρισης της λιποκίνης λιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα που έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιινωτικές δράσεις και πιθανόν βοηθούν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Η τρογλιταζόνη, ήταν η πρώτη χρονικά (1997) διαθέσιμη θειαζολιδινεδιόνη, αλλά αποσύρθηκε 3 χρόνια μετά από την κυκλοφορία της, αφού προηγουμένως χορηγήθηκε σε 1-2 εκατομμύρια ασθενείς, εξαιτίας της αναφοράς περιπτώσεων κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Η ηπατοτοξικότητα ήταν ιδιοσυγκρασιακού τύπου και δεν εξαρτάτο από τη δόση ή το χρόνο χορήγησης. Οι θειαζολιδινεδιόνες δεύτερης γενιάς δεν παρουσιάζουν μεγαλύτερη ηπατοτοξικότητα από το εικονικό φάρμακο. Οι θειαζολιδινεδιόνες, προκάλεσαν μείωση της εναπόθεσης κολλαγόνου στο διάμεσο ιστό του ήπατος και ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων σε ζώα-μοντέλα με ηπατική ίνωση. Η Rosiglitazone (Avandia®) αποσύρθηκε σχετικώς πρόσφατα λόγω καρδιοτοξικότητας. Η χορήγηση πιογλιταζόνης (Actos®), σε δόση 30-45mg την ημέρα, βελτίωσε βιοχημικώς και ιστολογικώς τους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ<sup>39,40</sup>. Η δράση αφορά μόνο το χρονικό διάστημα που χορηγείται. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των γλιταζονών (αναιμία, επιδείνωση της παχυσαρκίας, καρδιακή ανεπάρκεια λόγω κατακράτησης υγρών και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας) των γλιταζονών δεν διαφέρουν,

ως προς την συχνότητά τους, σε ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ<sup>41</sup>. Οι γλιταζόνες πιθανόν βοηθούν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ σε διαβητικούς ασθενείς αν και οι μελέτες έγιναν σε μη-διαβητικούς.

Η χορήγηση μεγάλης δόσης βιταμίνης Ε (800 mg/ημερησίως) βελτιώνει τις τρανσαμινάσες, και την ιστολογική εικόνα του ήπατος<sup>42</sup>. Η μείωση της λίπωσης και της φλεγμονής ήταν μεγαλύτερες από τις παρατηρούμενες στη θεραπεία με πιογλυταζόνη. Όμως, οι μεγάλες δόσεις βιταμίνης Ε χρειάζονται προσοχή αφού συχετίστηκαν με μειωμένη επιβίωση<sup>43</sup>.

Το αρκτοδεοξυχολικό οξύ ελαττώνει τα ηπατικά ένζυμα, αλλά τα μακροχρόνια αποτελέσματα είναι πτωχά και δεν σχετίζονται με αλλαγές στην ιστολογική εικόνα της φλεγμονής ή της κίρρωσης.

Σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση από ΜΑΣΗ, συνιστάται μεταμόσχευση ήπατος, εφόσον οι υποκείμενες συνυπάρχουσες παθήσεις το επιτρέπουν. Όμως, η νόσος υποτροπιάζει στο μόσχευμα αφού το 50% των ασθενών σε 4 χρόνια έχει ΜΑΣΗ με ίνωση ή και κίρρωση. Με την υποτροπή συσχετίζονται η παρουσία ΣΔ-2, η αυξημένη δόση κορτικοειδών και η αύξηση του σωματικού βάρους μετά τη μεταμόσχευση<sup>44</sup>.

Επιπλέον, σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αντιμετωπίζονται οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές (αρτηριακή υπέρταση, υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία)<sup>45</sup>. Η μετφορμίνη (Glucophage®) είναι το μόνο διγουανίδιο που κυκλοφορεί. Η μετφορμίνη όταν χορηγήθηκε σε ζώα-μοντέλα (ob/ob ποντίκια με συγγενή έλλειψη λεπτίνης) που έπασχαν από ΜΑΣΗ οδήγησε σε βιοχημική και ιστολογική βελτίωση. Δρώντας κυρίως στα μιτοχόνδρια, ελαττώνει την γλυκονογένεση και βελτιώνει την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη (ηπατικός ευαισθητοποιητής) και την περιφερική κατανάλωση γλυκόζης. Η μετφορμίνη δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ και το γεγονός κάνει την διασταυρούμενη αντίδραση με άλλα φάρμακα σπάνια. Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ σε έδαφος παχυσαρκίας και αντοχής στην ινσουλίνη, που ελάμβαναν μετφορμίνη σε δόση 500-2γρ/ημερησίως, παρουσίασαν βιοχημική ανταπόκριση και απεικονιστική υποχώρηση του λίπους χωρίς όμως σαφή ιστολογική βελτίωση<sup>46</sup>. Προς το παρόν, η μετφορμίνη δε συνιστάται σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΛ-

ΝΗ/ΜΑΣΗ. Όμως σε διαβητικά άτομα με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, η μετφορμίνη μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια. Η μετφορμίνη, λόγω του περιορισμένου αλλά υπαρκτού (3 ανά 100.000 ασθενείς -χρόνια) κινδύνου πρόκλησης γαλακτικής οξέωσης (η οποία παρουσιάζει θνητότητα 50%) δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση, λοίμωξη, καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, ηπατική ανεπάρκεια, αλκοολισμό καθώς και σε εγκύους. Όμως, η μετφορμίνη είναι γενικώς ασφαλής, αφού το 25% των ασθενών που την ελάμβαναν στην καθημερινή κλινική πράξη χωρίς προβλήματα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είχαν τουλάχιστον μία σχετική αντένδειξη (συνήθως ήπια χρόνια ηπατική ή νεφρική νόσο). Σπανίως, η μετφορμίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη.

Σε ασθενείς με ίκτερο ή μη-αντιρροπούμενη κίρρωση, δε χορηγείται αντιδιαβητική αγωγή από το στόμα (μόνο ινσουλινοθεραπεία). Η μακροχρόνια χρήση ινσουλίνης μειώνει τις τρανσαμινάσες και τη λίπωση προφανώς μέσω της ρύθμισης της γλυκαιμίας και της μείωσης της λιπόλυσης<sup>47</sup>.

Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι ιδιαίτερα έκδηλη στους παχύσαρκους διαβητικούς ή μή με υπερλιποπρωτεϊναιμία. Μάλιστα η παρουσία ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ υποδηλώνει και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκής από το καρδιαγγειακό σύστημα. Όμως, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας συχνά αποφεύγεται λόγω πιθανής ηπατοτοξικότητας των φαρμάκων<sup>48,49,50,51,52</sup>.

Η χρήση των φιμπρατών σε ηπατοπαθείς είναι ασφαλής αλλά έχει μελετηθεί περιορισμένα.

Ο κίνδυνος εκδήλωσης ηπατοτοξικότητας των υπερλιπιδαιμικών ασθενών με αυξημένες τρανσαμινάσες (οι περισσότεροι πάσχουν από ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ) δεν είναι αυξημένος όταν χρησιμοποιούν στατίνη και δεν διαφέρει από τον παρατηρούμενο με τη λήψη εικονικού φάρμακου (placebo). Γενικώς, οι στατίνες είναι ασφαλείς και χορηγούνται σε πολλά εκατομμύρια ασθενών σε όλο τον κόσμο. Στις ανεπτυγμένες χώρες, το 10-20% του πληθυσμού λαμβάνουν στατίνη. Η παρουσία ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκής από το καρδιαγγειακό σύστημα. Όμως, συχνά, η χρήση των στατινών αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς λόγω του φόβου εκδήλωσης ηπατοτοξικότητας. Ο φόβος βασίζεται στη συ-

νυπάρχουσα αύξηση των ηπατικών ενζύμων λόγω ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ και έχει ως αποτέλεσμα την ανεμπόδιστη εκδήλωση των επιπλοκών του μεταβολικού συνδρόμου (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κλπ). Οι στατίνες παρουσιάζουν, σε ποσοστό 0,1% έως 1,5%, δόσοεξαρτώμενη αύξηση της ALT. Οι ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, χωρίς συνοδό αύξηση της χοληρυθρίνης, είναι καλοήθειες, συχνά υποχωρούν κατά τη θεραπεία, ενώ και ο κίνδυνος εκδήλωσης ραβδομυόλυσης δεν είναι μεγάλος. Η αύξηση αποδίδεται στη μείωση της χοληστερόλης και είναι αναστρέψιμη, χωρίς ανάγκη διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου. Αντιθέτως, τα ηπατικά ένζυμα συχνά γίνονται φυσιολογικά με την συνεχιζόμενη χρήση του φαρμάκου που αποδίδεται σε προσαρμογή (adaptation) στο φάρμακο<sup>53</sup>. Έτσι, παρόμοια αύξηση παρατηρήθηκε και με τη χρήση της εζετιμίδης που δεν δρα στο ήπαρ στη σύνθεση χοληστερίνης ή στην έκκριση χολικών οξέων. Έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξείας χολοστατικής, κεραυνοβόλου, ή αυτοάνοσης ηπατίτιδας (1,2/100.000 άτομα). Συχνά, η ηπατοτοξικότητα οφειλόταν σε επανέκθεση στη στατίνη. Η τοξικότητα εκδηλώθηκε 3-4 μήνες από την έναρξη της αγωγής. Η ηπατοτοξικότητα αποδόθηκε σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση και σπανιότερα σε υπερευαίσθησία ή πρόκληση αυτοάνοσης αντίδρασης. Δεν υπήρχε χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα. Η ηπατοτοξικότητα υποχώρησε σε 2-3 μήνες (συνήθως εντός 10 εβδομάδων). Δε διαπιστώθηκε διασταυρούμενη αντίδραση σε μετέπειτα λήψη άλλης στατίνης. Έτσι, η χορήγηση στατίνης σε ασθε-

νείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι ασφαλής και μπορεί να συσχετισθεί με βελτίωση του βιοχημικού ελέγχου και της ηπατικής ιστολογίας. Όμως, αντιθέτως με τα δεδομένα αυτά, το 1-10% όσων ασθενών χρειάζονται στατίνη στις ΗΠΑ, δεν τη λαμβάνουν λόγω του φόβου της ηπατοτοξικότητας. Η άποψη ότι ασθενείς που παρουσιάζουν ενεργό ηπατική νόσο ή απλώς αύξηση των τρανσαμινασών δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με στατίνες παρά την ένδειξη για χορήγησή τους είναι λανθασμένη και θα πρέπει να αναθεωρηθεί το ταχύτερο δυνατόν<sup>54</sup>. Άλλωστε, ομάδα επιφανών ηπατολόγων στις ΗΠΑ συνιστά, σε ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ που λαμβάνουν στατίνη, να μην ελέγχουν τις τρανσαμινάσες τακτικώς πριν και μετά την έναρξη θεραπείας, παρά μόνο εάν παρουσιάσουν υπέρχρωση ούρων ή ίκτερο.

Επιπλέον, όσοι ασθενείς έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες παρουσιάζουν μεγαλύτερη βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (50%) με τη λήψη στατίνης<sup>52</sup>. Οι στατίνες αποτελούν πολύ σημαντική θεραπεία για πολύ περισσότερους ασθενείς σε σχέση με τη μεταμόσχευση ήπατος ή την αντιική θεραπεία της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας.

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και τους α-υποδοχείς μπορεί να ανταγωνίζονται την ηπατική λίπωση και την ίνωση σε ζώα μοντέλα<sup>55</sup>. Σε μικρή μελέτη ασθενών, βρέθηκε να μειώνουν τους βιοχημικούς δείκτες ίνωσης<sup>56</sup>.

Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ πρέπει να ελέγχονται ορολογικώς και να εμβολιάζονται αναλόγως έναντι των ιών ηπατίτιδας Α και Β.

## Βιβλιογραφία

1. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306-317
2. Ντουράκης Σ.Π. Σύγχρονες απόψεις στη μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2010; 27: 165-179
3. Palmer M. Practice guidelines on NAFLD. *Hepatology* 2013; 57:853
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55:2005-2023.
5. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142:711-725
6. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013;

- 59:859-871.
7. Palmer M. Practice guidelines on NAFLD. *Hepatology* 2013; 57:853.
  8. Begriche K, Massart J, Robin MA, Bonnet F, Fromenty B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 58:1497-1507.
  9. Naik A, Košir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 2013; 102:84-95.
  10. Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Cross-talk between the thyroid and liver: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19:8238-8246.
  11. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 370-379
  12. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012; 32:3-13.
  13. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58:1007-1019.
  14. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis, *Gastroenterology* 2005; 129 : 375-378
  15. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:1972-1978.
  16. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51:595-602.
  17. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012; 56:1384-1391.
  18. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults, *N Engl J Med* 2003; 348 : 1625-1638
  19. McCullough A. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease, *Clin Liver Dis* 2004;8 : 521-533.
  20. Promrat K1, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:121-129.
  21. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57:2525-2531.
  22. Westerbacka J1, Lammi K, Häkkinen AM, Rissanen A, Salminen I, Aro A, Yki-Järvinen H. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects, *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 2804-2809
  23. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:679-92.
  24. Kwok RM, Torres DM, Harrison SA. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association? *Hepatology* 2013; 58:1166-1174.
  25. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratzliff V, Loria P et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013; 59:859-871.
  26. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 280-288.
  27. Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, Sharma M, Vishwakarma P, Saxena KK. Statin intolerance: Now a solved problem. *J Postgrad Med* 2011;57:321-328
  28. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 597-615
  29. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: A therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:349-356
  30. Pacana T, Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease: a critical analysis. *Clin Liver Dis* 2012; 16:599-613.
  31. Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? *J Obes* 2012; 2012:483135
  32. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49:80-86.
  33. Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, Janiak P, Marini P, Ravinet-Trillou C, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker

- fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46: 122-129
34. Mummadi R, Kasturi KS, Chennareddygarri S, Sood G. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1396-402
  35. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:79-104.
  36. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005166.
  37. Ratziu V, Caldwell S, Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology*. 2010;52:2206-2215.
  38. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54:344-353
  39. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297-2307.
  40. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135:1176-1184.
  41. Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi A. Therapy of NAFLD. Insulin sensitizing agents. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: S61-67
  42. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-1685.
  43. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Mollleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1659-1668.
  44. Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18:1147-1153.
  45. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-1350
  46. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
  47. Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen A, Hakkarainen A, Yki-Järvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 292 : E829-E835.
  48. Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH, Talluri SK, Mummadi RR, Sood GK. Hepatotoxicity Fears Contribute to Underutilization of Statin Medications by Primary Care Physicians. *Am J Med Sci* 2010;340:89-93.
  49. Bergmann OM, Kristjansson G, Jonasson JG, Björnsson ES. Jaundice due to suspected statin hepatotoxicity: A case series. *Dig Dis Sci* 2011; DOI 10.1007/s10620-011-1950-1
  50. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2012;32:22-29
  51. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56: 374-380
  52. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376; 1916-22
  53. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:71-77.
  54. Σουλτάτη Α, Ντουράκης Σ.Π. Ηπατοτοξικότητα των υπολιπιδαιμικών και αντιδιαβητικών φαρμάκων. *Ιατρική* 2007; 91: 371-378
  55. Hirose A1, Ono M, Saibara T, Nozaki Y, Masuda K, Yoshioka A, et al., Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis, *Hepatology* 2007; 45 : 1375-1381
  56. Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, et al., Norepinephrine induces hepatic fibrosis in leptin deficient ob/ob mice, *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308 : 284-292
  57. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-1219.



## Συντονιστής και συγγραφείς του Γραπού Συμποσίου\*

**Συντονιστής: Καθηγητής Ντουράκης Σπυρίδων του Πέτρου.** Παθολόγος-Ηπατολόγος. Β' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών. Απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Έλαβε την ειδικότητα της Εσωτερικής Παθολογίας στη Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής, στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών. Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Εκπαιδεύτηκε στην Κλινική Ηπατολογία επί διετία στο νοσοκομείο St Mary's του Λονδίνου. Εξελέγη Λέκτορας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1991. Υπηρετεί, από το 2010 ως Καθηγητής 1ης βαθμίδας στη Β' Παθολογική Κλινική Του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Υπεύθυνος του Παθολογικού Τμήματος από τον Μάρτιο του 2012. Είναι μέλος πολλών Ελληνικών και Διεθνών Επιστημονικών Εταιρειών. Υπήρξε Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος (2009-11). Έχει δώσει πολλές δεκάδες διαλέξεις και ομιλίες, έχει συγγράψει πολλά κεφάλαια σε διδακτικά βιβλία και έχει δημοσιεύσει δεκάδες εργασίες σε Ελληνικά και Διεθνή περιοδικά με υψηλό δείκτη απήχησης. Είναι συγγραφέας του βιβλίου "Κλινική Ηπατολογία", 2005.

**Λαρίσα Βασίλιεβα****Γαστρεντερολόγος**

Μεταπτυχιακός Υπότροφος της Β' Παθολογικής  
Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών,  
στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών  
Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών  
Μέλος Ερευνητικής Ηπατολογικής Ομάδας

**Βασίλειος Παπαδημητρόπουλος****Παθολόγος, Επιμελητής ΕΣΥ**

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα  
Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών  
Μέλος Ερευνητικής Ηπατολογικής Ομάδας

**Λαμπρινή Σκορδά****Παθολόγος**

Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ – Γ.Ν. Ερυθρός Σταυρός  
«Κοργιαλένιο – Μπενάκειο»  
Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών  
Εξειδικευόμενη στην Ηπατολογία  
στο Ιπποκράτειο Αθηνών  
Μέλος Ερευνητικής Ηπατολογικής Ομάδας

**Πολύδωρος Κωνσταντινίδης****Παθολόγος**

Υποψήφιος διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών  
Εξειδικευόμενος στην Ηπατολογία  
στο Ιπποκράτειο Αθηνών  
Μέλος Ερευνητικής Ηπατολογικής Ομάδας

**Βασίλειος Σεβαστιανός****Παθολόγος**

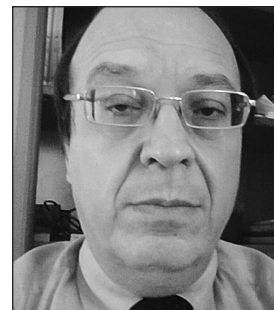
Επιμελητής ΕΣΥ, 4ο Παθολογικό Τμήμα  
Θεραπευτηρίου Ευαγγελισμός  
Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών  
Μέλος Ερευνητικής Ηπατολογικής Ομάδας

\*Η καταχώρηση των Συγγραφέων πραγματοποιήθηκε βάσει της συγγραφικής σειράς στο Συμπόσιο



# Άρθρα Ανασκόπησης

## Άνοια και καρδιαγγειακός κίνδυνος



Θωμάς Τέγος

Τέγος Θωμάς<sup>1</sup>, Νώτας Κωνσταντίνος<sup>1</sup>, Αποστολοπούλου Μάρθα<sup>2</sup>,  
Σαββόπουλος Χρήστος<sup>2</sup>, Ωρολογάς Αναστάσιος<sup>1</sup>, Χατζητόλιος Απόστολος<sup>2</sup>

1. Α΄ Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ. Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

2. Α΄ ΠΡΠ Κλινική Α.Π.Θ. Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

### Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Θωμάς Τέγος, Α΄ Νευρολογική ΑΧΕΠΑ

Στ. Κυριακίδη 1, ΤΚ 54636

Θεσσαλονίκη

τηλ. 2310993309

### Περίληψη

Δυο βασικές κατηγορίες της άνοιας μονοπωλούν το ενδιαφέρον του νευρολόγου: η εκφυλιστικού τύπου άνοια (περιλαμβάνοντας την νόσο του Alzheimer) και η αγγειακού τύπου άνοια. Στη γέννεση του αγγειακού τύπου άνοιας συμβάλλουν ποικίλοι παθοφυσιολογικοί καρδιαγγειακοί μηχανισμοί, η ορθή ρύθμιση των οποίων συμβάλλει στην πρόληψη και αποτροπή της νόσου. Σημαντικό ρόλο παράλληλα διαδραματίζει η έγκαιρη διάγνωση, η οποία θα οδηγήσει στην έγκαιρη παρέμβαση (φαρμακολογική ή μη), η οποία με τη σειρά της θα στοχεύσει στην αναχαίτιση της προοδευτικότητας της νόσου.

**Λέξεις ευρετηρίου:** αγγειακή άνοια, καρδιαγγειακός κίνδυνος, πρόληψη.

## Dementia and cardiovascular risk

Tegos Thomas, Notas Konstantinos, Apostolopoulou Martha, Savopoulos Christos, Orologas Anastasios, Hatzitolios Apostolos

First Department of Neurology, Medical School Aristotle University of Thessaloniki, "AXEPA" General Hospital. Thessaloniki, Greece.

### Summary

Two main types of dementia invite the interest of a physician in everyday clinical practice: the degenerative dementia (including Alzheimer's disease) and the vascular dementia. In

the pathogenesis of the vascular type of dementia, a variety of cardiovascular mechanisms might contribute. An early diagnosis can lead to a prompt intervention (pharmacological or not) and inhibition of various mechanisms, ending up in the restraint of the progression of the disease.

**Key words:** vascular dementia, cardiovascular risk, prevention

### Εισαγωγή

Δυο βασικές κατηγορίες της άνοιας μονοπωλούν το ενδιαφέρον του νευρολόγου: η εκφυλιστικού τύπου άνοια (νόσος του Alzheimer) και η αγγειακού τύπου άνοια.

Η διάγνωση της νόσου του Alzheimer απαιτεί: α) τη διαταραχή της μνήμης, β) ένα από τα κατωτέρω: αφασία ή απραξία ή αγνωσία ή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας του ατόμου, γ) διαταραχή της κοινωνικής και επαγγελματικής δραστηριότητας του ατόμου και σαφώς έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο δραστηριότητας, δ) σταδιακή εγκατάσταση των συμπτωμάτων με μια συνεχή νοητική έκπτωση, ε) σχετική απουσία του παραληρήματος και στ) αποκλεισμό άλλων καταστάσεων είτε του κεντρικού νευρικού συστήματος είτε γενικότερα του σώματος οι οποίες προκαλούν άνοια.<sup>1</sup> Βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας της νόσου του Alzheimer συνιστά η συσσώρευση του Αβ πεπτιδίου, το οποίο συμβάλλει στη δημιουργία γεροντικών πλακών και νευροϊνδιακών αλλοιώσεων, οι οποίες στη συνέχεια προκαλούν ανεπάρκεια των νευρωνικών συνάψεων και οδηγούν στο θάνατο του νευρικού κυττάρου.

Η διάγνωση της αγγειακής άνοιας απαιτεί: α) τη διαταραχή της μνήμης β) ένα από τα κατωτέρω: αφασία ή απραξία ή αγνωσία ή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας του ατόμου γ) διαταραχή της κοινωνικής και επαγγελματικής δραστηριότητας του ατόμου και σαφώς έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο δραστηριότητας δ) παρουσία εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων και θετικό εργαστηριακό νευροαγγειακό προφίλ σχετιζόμενο με την διαταραχή ε) σχετική απουσία του παραληρήματος.<sup>1</sup>

Ο επιπολασμός της αγγειακής άνοιας ποικίλλει: οι Rocca et al κατέδειξαν σε μια έρευνα βασισμένη στην κοινότητα ότι η εκφυλιστική άνοια ανερχό-

ταν σε ποσοστό 41,3%, η αγγειακή άνοια σε ποσοστό 34,9% και η μικτή άνοια σε ποσοστό 21,3%.<sup>2</sup> Αναφορικά με την επίπτωση της αγγειακής άνοιας, διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η επίπτωση της άνοιας μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ανέρχεται στο ποσοστό των 8,4 ανά 100 άτομα/χρόνο<sup>3</sup>, ενώ η επίπτωση της άνοιας επί παρουσίας αγγειακών παραγόντων επικινδυνότητας μη συνοδευόμενων από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ανέρχεται στο ποσοστό του 1,6 ανά 100 άτομα/χρόνο<sup>4</sup>.

Οι κυριότεροι παράγοντες επικινδυνότητας της αγγειακής άνοιας είναι: η μεγάλη ηλικία, το άρρεν φύλο, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η μη λευκή φυλή, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλης, η υπέρταση αλλά και η υπόταση, η ομοκυστεϊναιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υψηλός αιματοκρίτης, η παχυσαρκία, η φυσική αδράνεια, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπερλιπιδαιμία, το αυξημένο ινωδογόνο, ο παράγων VII, η αρτηριοσκληρωτική νόσος της καρωτίδας αρτηρίας, η κολπική μαρμαρυγή και εν γένει ο καρδιοεμβολισμός, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή βαλβιδοπάθεια, η περιφερική αρτηριακή νόσος, τα προηγούμενα παροδικά ή μόνιμα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η κλινική σημειολογία υποδεικνύουσα στρατηγική αγγειακή εγκεφαλική βλάβη, η αποφρακτική άπνοια του ύπνου και οι χειρουργικές επεμβάσεις στους ηλικιωμένους και ειδικότερα η γενική αναισθησία.

Η υπέρταση είναι δυνατόν να οδηγήσει στην άνοια, είτε μέσω της δημιουργίας λευκοαριώσης, κενοχωριωδών εμφράκτων και μεγάλων εμφράκτων του εγκεφάλου είτε μέσω αυξημένης συκέντρωσης β-αμυλοειδούς<sup>5</sup>.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι δυνατόν να οδηγήσει σε άνοια μέσω της δυσλειτουργίας της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας και του οξειδωτικού stress που προκαλεί. Είναι γνωστό επίσης ότι τα

ένζυμα της διάσπασης της ινσουλίνης φυσιολογικά διασπούν το Αβ πεπτιδίο, και στη νόσο του Alzheimer τα ένζυμα αυτά είναι ήδη ελαττωμένα, γεγονός το οποίο συμβάλλει ακόμα περισσότερο στην συγκέντρωση του Αβ πεπτιδίου<sup>6</sup>.

Η σχέση υπερχοληστερολαιμίας και άνοιας είναι αμφιλεγόμενη. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν την σχέση αυτή ενώ άλλες την απορρίπτουν<sup>7,8</sup>.

Το κάπνισμα οδηγεί σε άνοια είτε μέσω της νόσου των μικρών αγγείων του εγκεφάλου που δημιουργεί, είτε μέσω της ελάττωσης του φλοιού σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Η παχυσαρκία οδηγεί σε άνοια κυρίως διότι συνοδεύεται από σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία<sup>9</sup>.

Ιστοπαθολογοανατομικά στην αγγειακή άνοια είναι δυνατό να βρούμε στον εγκέφαλο μεγάλα έμφρακτα, κενοχωριώδη έμφρακτα, διάχυτες ισχαιμικές βλάβες λευκής ουσίας, αιμοδυναμικά έμφρακτα, κοκκιώδη φλοιϊκή ατροφία αλλά και διάχυτες γεροντικές πλάκες, ώριμες νευριτιδικές πλάκες και νευροινδιακές αλλοιώσεις. Τα τρία τελευταία ευρήματα συνάδουν περισσότερο με την εκφυλιστική άνοια και το εύλογο ερώτημα που προκύπτει είναι αν όντως οι διάφορες μορφές άνοιας (εκφυλιστική, αγγειακή) είναι δυνατόν να υπάρχουν αυτοδύναμα ή να συνυπάρχουν. Προς υποστήριξη της τελευταίας εκδοχής έρχεται η μελέτη Nun (The Nun Study), η οποία υποστηρίζει ότι μόνο ο συνδυασμός εκφυλιστικών και αγγειακών στοιχείων στον εγκέφαλο είναι δυνατόν να οδηγήσει σε νοτική κάμψη<sup>10</sup>. Επομένως είναι καλύτερο να αναφερόμαστε όχι σε αγγειακή ή εκφυλιστική άνοια αλλά σε προεξάρχοντως αγγειακή και προεξάρχοντως εκφυλιστική άνοια.

Αναφορικά τώρα με την θέση των εμφράκτων στην αγγειακή άνοια, αυτές μπορεί να είναι φλοιϊκές, υποφλοιώδεις και στρατηγικά τοποθετημένες (βλάβες θαλάμου, γόνατος έσω κάψας, κερκοφόρου πυρήνα, κελύφους, έσω μετωπιαίες, έσω κροταφικές και αριστερής γωνιώδους έλικας).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αγγειακής άνοιας περιλαμβάνουν: αιφνίδια έναρξη των συμπτωμάτων, επιδείνωση κατά βαθμίδες, διακυμαινόμενη πορεία, νυχτερινή σύγχυση, σχετική διατήρηση της προσωπικότητας, κατάθλιψη, σωματικά ενοχλήματα, συναισθηματική ακράτεια, ιστορικό υπέρτασης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εστιακά νευρο-

λογικά συμπτώματα και σημεία και παρουσία αρτηριοσκλήρωσης σε άλλα σημεία του σώματος. Από πλευράς νοτικής λειτουργίας, οι ασθενείς εμφανίζουν γενική έκπτωση των ανώτερων φλοιϊκών λειτουργιών, διαταραχή προσανατολισμού, προσοχής, εγρήγορης, χρόνου αντίδρασης, μνήμης, λόγου, ικανοτήτων αντίληψης, ικανοτήτων κατασκευής, οπτικοχωρικής ικανότητας, ικανοτήτων εκτέλεσης ενός σχεδίου και ψυχική νόσο (άγχος, αϋπνία, αβουλία, κατάθλιψη, ψύχωση). Από νευρολογικής πλευράς, ο ασθενής δύναται να εμφανίσει διαταραχές βάδισης, ιστορικό αστάθειας και συχνών πτώσεων στο έδαφος, διαταραχές ούρησης και ψευδοπρομηκική παράλυση,

Διερευνητικά η αγγειακή άνοια προσεγγίζεται με αιματολογικές εξετάσεις, οι οποίες αποσκοπούν στην αναγνώριση παραγόντων επικινδυνότητας για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο, Holter monitoring καρδιακού ρυθμού 24ώρου, υπέρηχο καρδιάς, υπέρηχο καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών, διακρανιακό υπέρηχο και αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Εν γένει ο ασθενής προσεγγίζεται σαν να έχει υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αναφορικά με την θεραπεία της αγγειακής άνοιας συστήνεται η αποφυγή κατανάλωσης αιθυλικής αλκοόλης και καπνού, αποφυγή του καθιστικού τρόπου ζωής και της παχυσαρκίας, όπως και αποφυγή χορήγησης γενικής αναισθησίας και αντιχολινεργικών παραγόντων. Αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ομοκυστεϊναιμία, το αυξημένο ινωδογόνο του αίματος, η αποφρακτική άπνοια του ύπνου και η υπερλιπιδαιμία (αν και η διόρθωση της τελευταίας δεν συμβάλλει στην βελτίωση της άνοιας). Χορηγούνται αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, όπως επίσης και τα κλασσικά φάρμακα που αναπληρώνουν το κενό της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο (αναστολείς της χολινεστεράσης-δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη, γαλανθαμίνη). Σε σοβαρότερου βαθμού άνοια είναι δυνατόν να χορηγηθούν παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν τους υποδοχείς NMDA (μεμαντίνη). Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες (βιταμίνη E ginkgo biloba) δεν έχουν βρεθεί ότι προσφέρουν σημαντική βοήθεια. Θα ήταν σωστό επίσης να αντιμετωπιστεί η αρτηριοσκληρωτική νόσος της καρωτίδας και ο καρδιοεμβολισμός. Ο νευρολόγος επίσης καλείται να αντιμετωπίσει την ανησυχία, την αϋπνία,

την κατάθλιψη, τις συμπεριφορικές διαταραχές, την ψύχωση, την εξωπυραμιδική νόσο και την επιληψία. Μέσα στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της άνοιας υπάγεται και το κεφάλαιο της μη φαρμακευτικής αντιμετώπισής της (ατομική ψυχοθεραπεία, ομαδική ψυχοθεραπεία, γνωσιακή θεραπεία, ψυχοκοινωνική θεραπεία), ενώ ενδιαφέρον προκαλεί και η συμβολή της τέχνης στην αντιμετώπιση των ανοιών

(εικαστική θεραπεία, θεραπεία μέσω μουσικής, θεραπεία μέσω δράματος και θεραπεία μέσω χορού).

Σαν γενικό κανόνα στην αντιμετώπιση της αγειακής άνοιας θα μπορούσαμε να προβάλλουμε την έγκαιρη διάγνωση, η οποία θα οδηγήσει στην έγκαιρη παρέμβαση (φαρμακολογική ή μη), η οποία με τη σειρά της θα στοχεύσει στην αναχαίτιση της προοδευτικότητας της νόσου.

### **Βιβλιογραφία**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington DC 1994.
2. Rocca, W.A., Bonaiuto, S., Lippi, A. et al. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology* 1990;40(4):626-631.
3. Tatemichi, T.K., Paik, M., Bagiella, E. et al. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke* 1994;25(10):1915-1919.
4. Rogers, R.L., Meyer, J.S., Mortel, K.F. et al. Decreased cerebral blood flow precedes multi-infract dementia, but follows senile dementia of Alzheimer's type. *Neurology* 1986;36(1):1-6.
5. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and Dementia. *American Journal of Hypertension* 2010;23 (2):116-124.
6. Peltola R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2005;51(4):1256-1262.
7. Vance JE. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Disease Models & Mechanisms* 2012; 5(6): 746-755.
8. Robles Bayn A, Gude Sampedro F. Inappropriate treatments for patients with cognitive decline. *Neurologia* 2012; S0213-4853 (12) 00185-5.
9. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330 (7504):1360
10. Mortimer JA. The Nun Study: risk factors for pathology and clinical-pathologic correlations. *Current Alzheimer's Research* 2012; 9(6): 621-627.

# Ορμονικές διαταραχές στη νεοπλασματική νόσο

Πολυμέρης Αντώνης, Κατσούλης Γεώργιος  
B' Ενδοκρινολογικό Τμήμα - ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»



Αντώνης Πολυμέρης

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Δρ Αντώνης Πολυμέρης  
Ενδοκρινολόγος - Επιμελητής Α'  
Καρδίτσας 20  
Χαλάνδρι 15231  
**Τηλ 210 6727526**  
**Fax 210 6776585**  
**email: antonispolymeris@gmail.com**

## Περίληψη

Οι παρατηρούμενες ορμονικές διαταραχές σε διάφορες κακοήθειες, με άλλα λόγια τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, παριστούν συστηματικές βιοχημικές ή ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις οι οποίες είναι ανεξάρτητες από τη φυσική παρουσία ή τις μεταστάσεις του κακοήθους όγκου. Πρόκειται ουσιαστικά για το αποτέλεσμα της ενδοεπικοινωνίας των καρκινικών κυττάρων με τα κύτταρα του ξενιστή τους. Αυτή η ενδοεπικοινωνία επιτυγχάνεται με τη σύνθεση και έκκριση πρωτεϊνικών ορμονών ή προδρόμων μορίων πρωτεϊνικών ορμονών ή κυτοκινών ή σπάνια οφείλεται σε μετατροπή προδρόμων στεροειδών σε βιοδραστικά στεροειδή από τον ίδιο τον όγκο. Πολλές από τις ουσίες αυτές παράγονται φυσιολογικά από πολλούς ιστούς σε μικρές ποσότητες και δρουν παρακρινικά. Παρά το γεγονός ότι οι καρκίνοι πολύ συχνά εκκρίνουν πρόδρομες ορμόνες, λόγω της μειωμένης μετατροπής τους σε βιοδραστικές μορφές η συχνότητα των παρανεοπλασματικών συνδρόμων υποεκτιμάται.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Παρανεοπλασματικά σύνδρομα, χοριακή γοναδοτροφίνη (HCG), Σύνδρομο Cushing's, κακοήθης υπερασβεστιαμία, υπογλυκαιμία, SIADH, ογκογόνος οστεομαλακία.

## Hormonal disorders in neoplastic diseases (Paraneoplastic syndromes)

Polymeris Antonis

Second Department of Endocrinology "Alexandra General Hospital" Athens, Greece

### Summary

Malignant diseases are commonly associated with systemic or endocrinological manifestations due to the ectopic secretion of protein hormones, precursor molecules or cytokines. These manifestations are referred as paraneoplastic syndromes.

Rarely, paraneoplastic syndromes are caused by conversion of normal steroid precursor to a biologically active steroid inside the tumor.

Many normal tissues produce small quantities of such substances which act in a paracrine mode. Even though the production of pro-hormones by cancers is a frequent event, the prevalence of paraneoplastic syndromes is underestimated due to the inefficient conversion of pro-hormones to biologically active forms. Moreover, many paraneoplastic syndromes are frequently missed during the diagnostic procedure.

**Key words:** Paraneoplastic syndromes, chorionic gonadotropin(HCG), Cushing's syndrome, malignant hypercalcaemia, hypoglycemia, SIADH, oncogenic osteomalacia.

### Εισαγωγή

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, παριστούν συστηματικές βιοχημικές ή ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις οι οποίες είναι ανεξάρτητες από τη φυσική παρουσία ή τις μεταστάσεις του κακοήθους όγκου. Πρόκειται ουσιαστικά για το αποτέλεσμα της ενδοεπικοινωνίας των καρκινικών κυττάρων με τα κύτταρα του ξενιστή τους. Νομότοπη έκκριση ορμόνης είναι η σύνθεσή και η έκκρισή της από τον ιστό που φυσιολογικά είναι εντεταλμένος να την παράγει ενώ έκτοπη παραγωγή θεωρείται η σύνθεση και έκκριση μιας ορμόνης μακράν της φυσιολογικής θέσεως παραγωγής της. Όταν η εκκρινόμενη ουσία μεταφέρεται με την συστηματική κυκλοφορία και ασκεί τη δράση της σε απομακρυσμένους ιστούς τότε πρόκειται για ενδοκρινική δράση, ενώ όταν ασκεί τη δράση της σε παρακείμενα από τα κύτταρα που την εκκρίνουν ή και στο ίδιο το κύτταρο που την συνθέτει τότε πρόκειται για παρακρι-

νική ή αυτοκρινική δράση αντίστοιχα. Οι ορμόνες ασκούν δράσεις ενδοκρινικές ενώ οι κυτοκίνες παρακρινικές και αυτοκρινικές. Η ορμόνη που ασκεί παρακρινική ή αυτοκρινική δράση συμπεριφέρεται σαν κυτοκίνη ενώ η κυτοκίνη που ασκεί δράση μακράν του τόπου της παραγωγής της, όπου μεταφέρεται διά της κυκλοφορίας, συμπεριφέρεται σαν ορμόνη.

Η πρώτη περιγραφή παρανεοπλασματικού συνδρόμου έγινε από τον Brown WH το 1928 στο Lancet. Επρόκειτο για γυναίκα με φλοιοεπινεφριδιακή υπερπλασία από όγκο δηλαδή για σύνδρομο Cushing's από έκτοπη παραγωγή ACTH, όπως διαπιστώθηκε αργότερα.<sup>1</sup> Η αναφορά αυτή δημοσιεύθηκε τέσσερα χρόνια πριν από την πρώτη περιγραφή της νόσου του Cushing.

Για την ερμηνεία της αιτιοπαθογένειας των παρανεοπλασματικών συνδρόμων έχουν προταθεί δύο θεωρίες. Η πρώτη το 1968 από τον Pearse,

ο οποίος εισήγαγε την έννοια του συστήματος APUD (Amino Precursor Uptake Deamination) δηλαδή κύτταρα με ενδοκρινική λειτουργία που προέρχονται από την νευρική ακρολοφία και είναι κατεσπαρμένα σε όλους τους ιστούς.<sup>2</sup> Οι κακοήθειες που προέρχονται από τα κύτταρα αυτά συνθέτουν και εκκρίνουν πεπτιδικές ορμόνες. Δεύτερη είναι η θεωρία των κυτοκινών δηλαδή η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων κυτοκινών από τους καρκίνους, ένα μέρος των οποίων εισέρχεται στην κυκλοφορία και ασκεί ενδοκρινικές δράσεις. Στον Πίνακα 1 αναγράφονται οι πρωτεϊνικές ορμόνες και τα πρόδρομα μόρια που κατά καιρούς έχουν αναφερθεί να παράγονται από νεοπλάσματα.

Πρωτεϊνικές ορμόνες και πρόδρομα μόρια που κατά καιρούς έχουν αναφερθεί ότι παράγονται από νεοπλάσματα φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1

Πρωτεϊνικές ορμόνες και πρόδρομα μόρια παραγόμενα από νεοπλάσματα
• POMC/related peptides
• CRH
• hCG και υπομονάδες α,β
• βαζοπρεσσίνη
• CGF (TGFβ, EGF, IGFII)
• PTH/PTHrP
• EPO/Eosinophilopoietin
• Gastrin and releasing peptide (bombesin)
• Secretin/Glucagon
• Calcitonin
• Renin/Prorenin
• VIP
• SMS
• Endothelin-1
• Hypophosphatemia producing factor

### 1. Κακοήθης υπερασβεστιαμία

Είναι το συχνότερο παρανεοπλασματικό σύνδρομο. Ο καρκίνος αποτελεί την πρώτη αιτία υπερασβεστιαμίας σε νοσοκομειακούς ασθενείς και την δεύτερη σε συχνότητα αιτία στο γενικό πληθυσμό. Το 20% των καρκινοπαθών ασθενών αναπτύσσουν υπερασβεστιαμία. Στον Πίνακα 2 φαίνονται οι δι-

άφορες κακοήθειες και η συχνότητα με την οποία προκαλούν υπερασβεστιαμία.

Πίνακας 2

Κακοήθης υπερασβεστιαμία	
Τυπος CA	%
CA μαστού	<b>48</b>
CA πνεύμονος	<b>22</b>
CA νεφρού	<b>15</b>
CA ωοθηκών	<b>5</b>
Διάφορα CA	<b>1</b>
Πολλαπλούν μυέλωμα	<b>5</b>
T cell λέμφωμα	<b>1</b>
Άλλες αιματολ. κακοήθειες	<b>1</b>
Δεν περιλαμβάνονται οστικές μεταστάσεις	

Η πρώτη περιγραφή κακοήθους υπερασβεστιαμίας έγινε από τον Fuller Albright το 1941 σε ασθενή με καρκίνωμα νεφρού, υπερασβεστιαμία και υποφωσφοραιμία, ο οποίος θεώρησε ότι ο καρκίνος συνέθετε μια ουσία με δράση παρόμοια με την δράση της PTH (PTH like substance).<sup>3</sup> Πολύ αργότερα διαπιστώθηκε ότι οι προσταγλανδίνες είναι ισχυροί διεγέρτες της οστικής απορρόφησης in vitro.<sup>4</sup> Το 1972 ο Tashijan βρήκε σε ποντίκι με ινοσάρκωμα και υπερασβεστιαμία αυξημένα επίπεδα προσταγλανδίνης E2 και το θεράπευσε επιτυχώς με ινδομεθακίνη, γνωστό αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών.<sup>5</sup>

Το 1974 ο Powell διεπίστωσε ότι η PTH like substance του Albright δεν αντιδρούσε με τις συνθήκες immunoassays της PTH, επρόκειτο δηλαδή για μια ουσία με δράση παραθορμόνης όχι όμως για την ίδια την PTH.<sup>6</sup> Αργότερα διαπιστώθηκε ότι εκχυλίσματα καρκινωμάτων νεφρών από ασθενείς με υπερασβεστιαμία, περιείχαν αυξημένα ποσά προσταγλανδινών και μάλιστα E και F και ο Brereton τους θεράπευσε με ινδομεθακίνη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μη ανιχνεύσιμη PTH αλλά το νεφρογενές κυκλικό AMP, γνωστός δείκτης της βιολογικής δραστηριότητας της PTH στον νεφρό, είναι αυξημένο. Μη αναμενόμενο είναι το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν χαμηλή 1,25 (OH)D3, πιθανώς λόγω έκκρισης από τον όγκο κάποιου παράγοντα που αναστέλλει την 1α υδροξυλίωση.<sup>7</sup> Το 1986 έγινε για πρώτη φορά λόγος για την PTHrP, μια πε-

πτιδική ορμόνη από 141 αμινοξέα που παρουσιάζει ομολογία με την PTH στο αμινοτελικό άκρο (N terminal). Το γονίδιο της εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 12, ενώ της PTH στο χρωμόσωμα 11. Φυσιολογικά PTHRP υπάρχει στο μαστό που γαλακτοφορεί, στο ενδοκρινές πάγκρεας και στα κερατινοκύτταρα. Σπάνια αναφέρεται και έκκριση φυσιολογικής PTH από καρκινώματα ωθήκης και νεφρού αλλά και σε θύμωμα και σε μυελογενή λευχαιμία με επακόλουθο βέβαια υπερασβεστιαμία παρουσία αυξημένης PTH, όπως στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Οι κακοήθειες του αιμοποιητικού προκαλούν συνήθως υπερασβεστιαμία με άλλους μηχανισμούς. Ο Mundy το 1974 διεπίστωσε σε κύτταρα μυελώματος την παρουσία ενός osteoclast activating factor (OAF).<sup>8</sup> Από την άλλη μεριά είναι γνωστό ότι τα λευκά αιμοσφαίρια παράγουν λεμφοτοξίνη, TNF και άλλες κυτταροκίνες, παράγοντες που έχουν ισχυρή οστεολυτική δράση και απελευθερώνουν ασβέστιο από τον σκελετό. Τα squamous cell καρκινώματα και άλλες κακοήθειες εκτός από PTHRP παράγουν IL 1α, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), TGFα (transforming growth factor), παράγοντες που συνεργαζόμενοι προκαλούν υπερασβεστιαμία και ταυτόχρονα λευκοκυττάρωση και καχεξία. Σε ασθενείς με Hodgkin's λεμφώματα, Tcell λεμφώματα, λειομυοβλαστώματα και σε μερικούς με non Hodgkin's λεμφώματα έχει διαπιστωθεί αύξηση των επιπέδων της 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, γεγονός που φαίνεται να οφείλεται σε 1α υδροξυλίωση μέσα στην ίδια τη νεοπλασία. Τέλος έχει αναφερθεί σε καρκινώματα μαστού η παρουσία μιας πρωτεΐνης με ισχυρή οστεοκλαστική δράση, της προκαθεψίνης D. Βέβαια τα καρκινώματα του μαστού συνεκκρίνουν και άλλους παράγοντες με οστεοκλαστική δράση όπως TGFα, TGFβ, PTHRP και PGE.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διαφοροδιαγνωσθεί με ασφάλεια η κακοήθης υπερασβεστιαμία από τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, μια πάθηση αρκετά συχνή ιδιαίτερα στη μεγάλη ηλικία. Στην κακοήθη υπερασβεστιαμία συνήθως η PTH είναι χαμηλή, η PTHRP αυξημένη και η 1,25 (OH) D<sub>3</sub> χαμηλή. Κλινικά ο ασθενής με υπερασβεστιαμία εμφανίζει εύκολη κόπωση, διαταραχές συνειδήσεως, αδυναμία, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, ανορεξία, πολουρία, βραδυκαρδία και ηλεκτροκαρδιογραφικά βράχυνση του διαστήματος

QT. Η θεραπεία της κακοήθους υπερασβεστιαμίας στοχεύει αφ' ενός μεν στη θεραπεία της κακοήθειας που την προκαλεί και αφ' ετέρου στην αντιμετώπιση του πολύ αυξημένου συνήθως ασβεστίου του ορού με ενυδάτωση, διούρηση, φωσφόρο, θειικά άλατα, στεροειδή, μιθραμυκίνη, διφωσφονικά, καλσιτονίνη, νιτρικό γάλλιο, αντιπροσταγλανδινικά και τελευταία συζητείται μια ανοσοσφαιρίνη που αναστέλλει τον υποδοχέα του TNF.

## 2. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Το 1957 ο Schwartz περιέγραψε για πρώτη φορά 2 ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο και υπονατριαιμία (<120mEq/Lt), νατριούρηση, υπερογκαϊμία και απρόσφορα υψηλή οσμωτικότητα (Osmolality) ούρων (>100mOsm/kg) και υπέθεσε ότι ο καρκίνος παρήγαγε αργινίνη βαζοπρεσίνη (AVP).<sup>9</sup> Το 1963 ο Amatruda διεπίστωσε σε εκκύλισμα από καρκίνο πνεύμονος την παρουσία ουσίας με δραστηριότητα αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH like activity).<sup>10</sup> Το 1963 ο Vohrerr και το 1972 ο George το επιβεβαίωσαν.<sup>11,12</sup> Επιδημιολογικά το 60% των περιπτώσεων SIADH οφείλεται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (SCCL). Εξ' άλλου το 40% των ασθενών με SCCL αναπτύσσουν SIADH. Επίσης το 41% των ασθενών με καρκίνωμα πνεύμονος οιοιδήποτε τύπου έχει αυξημένα επίπεδα ADH στον ορό. SIADH αναπτύσσεται ακόμα σε καρκινώματα πεπτικού, καρκινοειδή, λεμφώματα και άλλα. Κυτταρικές σειρές SCCL ασθενών με υπονατριαιμία εκφράζουν ADH ή ANP (Atrial Natriuretic Peptide) ή και τα δύο. Σε 23 κυτταρικές σειρές SCCL το 70% των κυττάρων εξέφραζαν ANP και το 9% ADH. Βέβαια σε πολλές περιπτώσεις δεν ανιχνεύεται ANP και πιθανώς να υπάρχει κάποιος άλλος νατριουρητικός παράγοντας που μερικές φορές είναι ο BNP (Brain Natriuretic Peptide).

Κλινικά οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές συνειδήσεως, σύγχυση και λήθαργο που λόγω της βραδείας εγκαταστάσεως του συνδρόμου εμφανίζονται μόνο σε ποσοστό 27-44% των ασθενών. Για την ανάπτυξη του συνδρόμου είναι αναγκαία η αυξημένη πρόσληψη ύδατος από τον ασθενή, η οποία οδηγεί σε υπερογκαϊμία και αύξηση της έκκρισης του ANP από τον αριστερό κόλπο με τελικό αποτέλεσμα νατριούρηση και υπονατριαιμία. Εάν ο ασθενής δεν καταναλώνει αυξημένες ποσότητες ύδα-



τος, παρα την υπερέκκριση ADH δεν αναπτύσσει σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης (SIADH). Είναι γνωστό ότι η νευροϋπόφυση εκκρίνει σε ίση μοριακή αναλογία ADH με τη νευροφυσίνη της. Έτσι θεωρήθηκε ότι μετρώντας κανείς τη νευροφυσίνη θα μπορούσε να διευκρινίσει εάν η αυξημένη ADH είναι υποφυσιακής ή εξωυποφυσιακής προέλευσης. Όμως στο 40% των περιπτώσεων SIADH που οφείλονται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (SCCL) μαζί με την ADH συνεκκρίνεται και η νευροφυσίνη της, γεγονός που καθιστά τη μέτρησή της άχρηστη. Η θεραπευτική προσέγγιση συνίσταται στην αφαίρεση του όγκου, στη χημειοθεραπεία (στο 80% παρατηρείται βελτίωση και μάλιστα μέσα σε 2 εβδομάδες το νάτριο του ορού φυσιολογικοποιείται) και στη στέρψη ύδατος. Χορηγούνται ακόμα δεμεκκλοκυκλίνη, φαινυτοΐνη, λίθιο και υπέρτονο διάλυμα NaCl με ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ωσμωτικού απομυελινωτικού συνδρόμου. Η υποτροπή του όγκου συνοδεύεται σε ποσοστό 60-70% από υποτροπή του SIADH.

### 3. Σύνδρομο έκτοπης παραγωγής ACTH

Το 15-20% των περιπτώσεων του συνδρόμου Cushing οφείλονται σε έκτοπη παραγωγή ACTH, η οποία με τη σειρά της σε ποσοστό άνω του 50% οφείλεται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος. Πίνακας 3. Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό εμφανίζουν υποκαλιαιμική αλκάλωση (70%), μυϊκή αδυναμία και ατροφία, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία και ραγάδες. Το σύνδρομο είναι κλινικά εμφανές σε μικρό μόνο ποσοστό (2-8% των περιπτώσεων) λόγω της ταχείας εξελίξεώς του.

Πίνακας 3

Έκτοπη παραγωγή ACTH	%
Νεοπλάσματα	
Ca πνεύμονος-SCCL	50
CA θύμου	10
CA παγκρέατος	10
Φαιοχρωμοκύττωμα/νευροβλάστωμα/παραγαγγλίωμα/γαγγλίωμα	5
Μυελοειδές	5
Βρογχογενές αδένωμα και καρκινοειδές	2
Διάφορα CA και αιμ. κακοήθειες (OMΛ)	18

### Διαφορική διάγνωση έκτοπης παραγωγής ACTH από νόσο Cushing

Στην έκτοπη παραγωγή ACTH:

-Η ACTH είναι πολύ υψηλή (>200pg/ml), υπάρχουν πρόδρομες μορφές και η ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου είναι επίσης πολύ υψηλή (>100μg/ml)

-Υπάρχει στο 70% υποκαλιαιμική αλκάλωση

-Η ACTH και η κορτιζόλη δεν καταστέλλονται συνήθως στην ταχεία μεγάλη αναστολή με δεξαμεθαζόνη (8mg Dex στις 10μμ)

και συνήθως δεν απαντούν στη χορήγηση CRH

-Ο λόγος ACTH από καθετηριασμό των λιθοειδών κόλπων (petrosal sinus sampling) προς ACTH περιφέρειας είναι φυσιολογικός

-Το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδιο σημασμένο με Ίνδιο 111είναι θετικό ιδίως σε καρκινοειδή και SCCL

-Βοήθεια προσφέρει και το PET Scan

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παθοφυσιολογία της υποκαλιαιμικής αλκάλωσης. Ο υποδοχέας της αλδοστερόνης στο νεφρό συνδέει επίσης την κορτιζόλη και την κορτικοστερόνη.

Η 11β υδροξυστεροειδική δευδρογενάση όμως που επίσης εκφράζεται στον νεφρό, είναι ένα ένζυμο που ταχύτατα μετατρέπει ενδονεφρικά την κορτιζόλη σε κορτιζόνη, η οποία δεν συνδέεται με τον υποδοχέα και έτσι δεν ασκεί μεταλλοκορτικοειδική δράση.

Στην έκτοπη όμως παραγωγή ACTH τα πολύ αυξημένα επίπεδα της ACTH αναστέλλουν την δραστηριότητα της δευδρογενάσης με αποτέλεσμα να δρα ανεμπόδιστα η αυξημένη κορτιζόλη, η οποία συνδεόμενη με τον υποδοχέα της αλδοστερόνης τον οποίο ενεργοποιεί προκαλεί κατακράτηση νατρίου επ' ανταλλαγή ιόντων καλίου.

Θεραπευτικά εφαρμόζεται χειρουργική αφαίρεση του όγκου, αδρεναλεκτομή, χημειοθεραπεία και φαρμακευτική αγωγή με χορήγηση κετοκοναζόλης, αμινογλουτεθιμίδης, μετυραπόνης και μιτοτάνης.

### 4. Υπογλυκαιμία και καρκίνος

Η υπογλυκαιμία οφείλεται σε κακοήθη ή και καλοήθη νεοπλάσματα συνήθως μεγάλου βάρους. Τα κακοήθη είναι συνήθως μεσεγχυματικοί όγκοι (45% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων που προκαλούν υπογλυκαιμία).

Πίνακας 4

Όγκοι και υπογλυκαιμία	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ	%
Μεσεγχυματικοί*	45
CA ήπατος	23
CA επινεφριδίων	10
CA γαστρεντερικού	8
Αιματ. κακοήθειες	6
διάφορα CA	8
*ινοσάρκωμα,μεσοθηλίωμα,ραβδο/λειομυοσάρκωμα κλπ	

Θεωρήθηκε στο παρελθόν ότι η υπογλυκαιμία σε ασθενείς με κακοήθειες οφειλόταν στην αυξημένη πρόσληψη της γλυκόζης από τον ίδιο τον όγκο ο οποίος λόγω του μεγάλου μεγέθους του καταναλώνει μεγάλες ποσότητες με αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα και υπογλυκαιμία. Το 1963 ο Field και συνεργάτες διεπίστωσαν ότι 10 από 25 νεοπλάσματα ισάριθμων ασθενών με υπογλυκαιμία περιείχαν έναν παράγοντα με δράση παρομοια με της ινσουλίνης (insulin like).<sup>13</sup> Ο Hyodo το 1974 διεπίστωσε σε ασθενή με υπογλυκαιμία και καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων την παρουσία non suppressive insulin like activity soluble in acid ethanol (NSILA-S), μιάς ουσίας που είχε περιγραφεί μερικά χρόνια πριν σε ποντίκια που είχαν παγκρεατομηθεί.<sup>14</sup> Φαίνεται όμως, όπως αργότερα αποδείχθηκε, ότι βιοδραστικότητα αυτή οφείλεται στους IGF1 και IGFII. Φαίνεται μάλιστα ότι ο IGFII είναι η κύρια αιτία υπογλυκαιμίας νηστείας σε ασθενείς με όγκους και υπογλυκαιμία νηστείας, στην οποία συμμετέχει και η αναστολή της αυξητικής ορμόνης από τον IGFII μέσω της γνωστής ανάδρομης αλληλορύθμισης (feedback). Αργότερα, το 1988, διαπιστώθηκε από τον Dourhaday και συνεργάτες η παρουσία, σε ασθενή με λειομυοσάρκωμα, μιας ουσίας μεγαλύτερου μοριακού βάρους από αυτό του IGFII που αποδείχθηκε pro-IGFII, με τις ίδιες μάλιστα ιδιότητες αφού άλλωστε συνδέεται με τον ίδιο υποδοχέα.<sup>15</sup> Πιθανώς μάλιστα ο pro-IGFII δεν συνδέεται με συνδετικές σφαιρίνες (IGFBPs) με αποτέλεσμα να παραμένει ελεύθερος και να ασκεί έτσι εντονότερη βιολογική δράση. Έχει ακόμα αναφερθεί σύνδεση του IGFII με IGFBPs μικρότερου MB, σύμπλεγμα

που περνά ευκολότερα τις μεμβράνες των τριχοειδών με αποτέλεσμα και πάλι εντονότερη βιολογική δράση.<sup>16</sup> Το 1992 ο Wasada και συνεργάτες ταυτοποίησαν σε ασθενή με ιστιοκύττωμα ένα εξόνιο υπεύθυνο για την αυξημένη έκφραση του γονιδίου του IGFII.<sup>17</sup> Σπάνια αναφέρεται έκκριση φυσικής ινσουλίνης από καρκινοειδή των βρόγχων, από ενδοκοιλιακούς όγκους και από Hodgkin's λεμφώματα, κακοήθειες που προέρχονται από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας. Υπάρχει τέλος μια αναφορά από τον Stuart και συνεργάτες το 1986, οι οποίοι διεπίστωσαν σε έναν άνδρα με υπογλυκαιμία και καρκίνωμα παχέος εντέρου, εκτός από αυξημένα επίπεδα IGF και αυξημένο αριθμό υποδοχέων ινσουλίνης στα μονοκύτταρα, στο ήπαρ και στους μύς του. Φαίνεται ότι το καρκίνωμα διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των υποδοχέων της ινσουλίνης με μηχανισμό που ποτέ δεν διευκρινίστηκε.

Φαίνεται εν κατακλείδι ότι η αυξημένη παραγωγή του IGFII και του pro-IGFII είναι η κύρια αιτία της «κακοήθους» υπογλυκαιμίας, στην ανάπτυξη της οποίας συμμετέχει η αναστολή της αυξητικής ορμόνης (μέσω της γνωστής ανάδρομης αλληλορύθμισης-feedback) η οποία οδηγεί σε αναστολή της ηπατικής παραγωγής των συνδετικών σφαιρίνων (IGFBPs) με τελικό αποτέλεσμα αυξημένη βιολογική δράση των αυξητικών παραγόντων IGFII και pro-IGFII.

Θεραπευτικά αφαιρείται ο όγκος και χορηγούνται, σε περίπτωση μη πλήρους ίασης, ανάλογα σωματοστατίνης, γλυκόζη ή γλυκογόνο. Συζητείται η συγχορήγηση αυξητικής ορμόνης και σωματοστατίνης.

### 5. Υποφωσφοραιμία και καρκίνος (Oncogenic Osteomalacia)

Για πρώτη φορά περιγράφηκε από τον Prader το 1959 σε ασθενή με υποφωσφοραιμία, φωσφατουρία, χαμηλή 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, οστεομαλακία και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση.<sup>18</sup>

Οι όγκοι που προκαλούν αυτή την κατάσταση μπορεί να είναι και καλοήθεις. Στην πλειοψηφία τους είναι όγκοι πλειομορφικοί (82%) και πιο συγκεκριμένα αιμαγγειώματα, οστεοβλαστώματα, αιμαγγειοπερικυττώματα κλπ. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (11%) το σύνδρομο οφείλεται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος και στο 7% σε καρκίνωμα προστάτου. Πάντως όλοι οι όγκοι αυτοί

έχουν αυξημένη αγγειοβρίθεια και ιστολογικά εμφανίζουν πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα. Η αναστολή της σύνθεσης της 1,25OHD3 θεωρήθηκε ως αιτία του συνδρόμου και κάποιοι ερευνητές χορήγησαν θεραπεία με βιταμίνη D.<sup>19</sup>

Το 1988 ο Miyauchi αναπαρήγαγε το σύνδρομο με μεταμόσχευση εκκυλίσματος αιμαγγειοπερικυττώματος σε ποντίκι προκαλώντας αναστολή της 1α υδροξυλίωσης.<sup>20</sup>

Αργότερα διαπιστώθηκε ότι εκκυλίσματα αιμαγγειώματος και παραγαγγλιώματος προκαλούν αναστολή της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου. Οι ασθενείς με τέτοιους όγκους έχουν φυσιολογική PTH και PTHRP ενώ η 1,25OHD3 βρίσκεται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Έτσι διατυπώθηκε η υπόθεση ότι κάποιος άλλος παράγοντας και μάλιστα πρωτεϊνικός (αφού η δράση του αίρεται με τη χορήγηση πρωτεασών) είναι η αιτία της μείωσης της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου, η οποία οδηγεί σε αναστολή της 1α υδροξυλίωσης με αποτέλεσμα μείωση της 1,25OHD3.<sup>21</sup>

## 6. Χοριακή γοναδοτροφίνη (HCG) και καρκίνος

Η χοριακή γοναδοτροφίνη παράγεται φυσιολογικά από τροφοβλαστικά κύτταρα και βέβαια από τροφοβλαστικά καρκινώματα. Σπάνια ωστόσο έχουν αναφερθεί ασθενείς με μη τροφοβλαστικά καρκινώματα που παρήγαγαν χοριακή γοναδοτροφίνη (HCG) και συγκεκριμένα νεφρού, μαστού, πνεύμονος και μελάνωμα (8 μόνο περιπτώσεις από το 1949 έως το 1972). Το 1973 ο Braunstein ανέπτυξε μια ανοσοαντίδραση (immunoassay) που ξεχώριζε έστω μερικά την HCG από την LH, και με την βοήθειά της διεπίστωσε ότι 6-13% των ασθενών με διάφορες κακοήθειες είχαν μετρητή HCG στο αίμα.<sup>22</sup>

Στη συνέχεια διαπιστώθηκε από διάφορους ερευνητές ότι εκκυλίσματα σχεδόν όλων των καρκινωμάτων περιέχουν HCG.<sup>23-25</sup> Αργότερα διαπιστώθηκε ότι και εκκυλίσματα φυσιολογικών ιστών περιέχουν HCG, γεγονός που οδήγησε στην διατύπωση της υπόθεσης HCG ασκεί παρακρινική δράση. Το 1987 αναπτύχθηκε μια ανοσοραδιομετρική μέθοδος (IRMA) για την HCG με την οποία φάνηκε ότι μικρά ποσά HCG (0,04-0,65 mIU/ml) κυκλοφορούν στο αίμα όλων των φυσιολογικών ενηλίκων, ανδρών και γυναικών. Η πηγή της παραγωγής αυ-

τής της HCG είναι η υπόφυση αφού τα επίπεδά της αυξάνουν μετά από γοναδεκτομή, καταστέλλονται με τη χορήγηση οιστρογόνων ή αγωνιστών GnRH ενώ διεγείρονται με χορήγηση GnRH.<sup>26</sup>

Το 1991 ο Hammond E και συνεργάτες περιέγραψαν για πρώτη φορά ένα άγνωστο μέχρι τότε κύτταρο στην υπόφυση που ανοσοϊστοχημικά εκρώνυτο θετικά για την HCG όχι όμως για την LH ή άλλες πεπτιδικές ορμόνες.<sup>27</sup> Φαίνεται πως υπάρχει στην υπόφυση ένας κυτταρικός υποπληθυσμός υπεύθυνος για την σύνθεση και έκκριση αυτών των μικρών ποσοτήτων HCG, η φυσιολογική σημασία της οποίας είναι άγνωστη.

Εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άτομα γοναδεκτομηθέντα έχουν φυσιολογικά 1-3,5 mIU/ml HCG στον ορό. Τα μη τροφοβλαστικά καρκινώματα παράγουν 4-25 mIU/ml HCG και τα τροφοβλαστικά καρκινώματα τεράστιες ποσότητες της τάξης των 20-10000 mIU/ml.<sup>28</sup>

Η HCG καταβολίζεται στον νεφρό και αποβάλλεται στα ούρα σαν beta core HCG ή gonadotropin peptide, βάρους 10,5 kd, το οποίο είναι ουσιαστικά δύο κομμάτια της HCG (6-40 και 55-92) ενωμένα με δισουλφιδικούς δεσμούς. Τα καρκινώματα (τροφοβλαστικά και μή) εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες beta core HCG το οποίο δεν αναγνωρίζεται από τις συνήθεις ανοσοραδιομετρικές μεθόδους μέτρησης (IRMA) της HCG.

Κλινικά η αυξημένη HCG προκαλεί σε ενήλικες άνδρες υπογοναδισμό και γυναικομαστία και σε παιδιά ισοφυλετική πρώιμη ήβη. Σε γυναίκες προκαλεί αμηνόρροια και λειτουργικές αιμορραγίες. Σε μια ανασκόπηση το 1985 από τον Navarro C και συνεργάτες, οι 35 από τις 36 δημοσιευθείσες περιπτώσεις ισοφυλετικής πρώιμης ήβης αφορούσαν άρρενες και η συνθέστερη αιτία ήταν το ηπατοβλάστωμα (18 από τις 36 περιπτώσεις).<sup>29</sup>

## 7. Ερυθροποιητίνη (EPO) και καρκίνος

Πολλές κακοήθειες νόσοι, όπως καρκίνος ήπατος, αιμαγγειοβλάστωμα, χρόνια λεμφογενής λευκαίμια και άλλες, συνοδεύονται από πολυκυτταραιμία. Ιδιαίτερα το καρκίνωμα του ήπατος σε ποσοστό 10% προκαλεί πολυκυτταραιμία, πιθανώς λόγω παραγωγής ερυθροποιητίνης από την ίδια την κακοήθεια εξαιτίας της κυτταρικής υποξίας μέσα στον όγκο (Goldberg και συνεργάτες, 1987).<sup>30</sup>

## 8. Σπάνιες καταστάσεις

### • Μεγαλακρία και καρκίνος

Σπάνια και μάλιστα σε καρκινοειδή βρόγχων ή εντέρου και σε όγκους νησιδίων του παγκρέατος έχει περιγραφεί σαν παρανεοπλασματική εκδήλωση η μεγαλακρία. Συνήθως οφείλεται σε έκκριση του υποθαλαμικού εκλυτικού παράγοντα της αυξητικής ορμόνης (GH) του GHRH οπότε προκαλείται υπερπλασία των σωματοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης τα οποία υπερεκκρίνουν GH. Σπάνια περιγράφεται και έκκριση φυσικής GH από τον όγκο. Έκπληξη προκαλεί η σπανιότητα εμφάνισης μεγαλακρίας σε κακοήθειες δεδομένου ότι το 1981 ο Kyle και συνεργάτες είχαν διαπιστώσει ότι εκκυσίματα σχεδόν όλων των ανθρώπινων ιστών περιέχουν μικρά ποσά αυξητικής ορμόνης.<sup>31</sup>

### • Προλακτίνη και καρκίνος

Είναι σπάνια και έχει αναφερθεί σε υπερνέφρωμα, καρκίνο μαστού, γοναδοβλάστωμα, βρογχογενές καρκίνωμα, τεράτωμα ωοθήκης, καρκίνο τραχήλου μήτρας και καρκίνο παχέος εντέρου

### • Ρενίνη και καρκίνος

Είναι συνήθης σε κακοήθειες του νεφρού αλλά εξαιρετικά σπάνια σε εξωνεφρικούς καρκίνους. Δώδεκα μόνο περιπτώσεις εξωνεφρικών καρκινωμάτων με παραγωγή ρενίνης έχουν αναφερθεί. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και υποκαλιαιμία. Χαρακτηριστικά ο λόγος προρενίνη/ρενίνη είναι πολύ αυξημένος.

### • Γλυκαγόνη και καρκίνος

Η υπερέκκριση γλυκαγόνης προκαλεί χαρακτηριστικά μεταναστευτική νεκρολυτική επιδερμόλυση, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, απώλεια βάρους και αναιμία.

### • Γαστρίνη και καρκίνος

Η έκτοπη παραγωγή γαστρίνης είναι και αυτή σπάνια και προκαλεί πολλαπλά έλκη, το γνωστό σύνδρομο Zollinger-Ellison.

## 9. Μεταβολισμός προδρόμων στεροειδών σε βιοδραστικά στεροειδή από καρκίνο

Κάποιες κακοήθειες, όπως αναφέρθηκε ήδη, έχουν τη δυνατότητα της της 1α υδροξυλίωσης της 25OH D3 και τη μετατροπή της σε δραστική 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Το 1977 ο Kew περιέγραψε έναν 19χρονο άνδρα με καρκίνο ήπατος και γυναικομαστία και διεπίστωσε ότι ο καρκίνος μετέτρεπε την DHEA (δευδροεπιανδροστερόνη) σε οιστρόνη και οιστραδιόλη.<sup>32</sup> Ακόμα 2-3 παρόμοια περιστατικά έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

## Επίλογος

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα οφείλονται σε παραγωγή πεπτιδικών ορμονών ή προδρόμων μορίων πεπτιδικών ορμονών ή κυταροκινών ή τέλος σε μετατροπή προδρόμων ορμονών σε βιοδραστικές μορφές από καρκίνους. Πολλές από τις ουσίες αυτές παράγονται φυσιολογικά από πολλούς ιστούς σε πολύ μικρές ποσότητες και δρούν παρακρινικά.

Είναι γεγονός ότι η συχνότητα των παρανεοπλασματικών συνδρόμων υποεκτιμάται πρωτίστως λόγω μειωμένης μετατροπής προδρόμων μη δραστικών ορμονών τους σε βιοδραστικές μορφές αλλά και λόγω μη αναγνώρισής τους από τους κλινικούς γιατρούς.

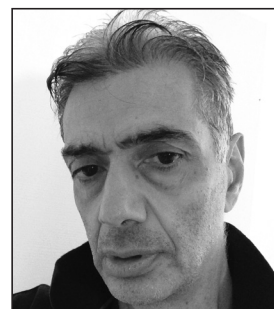
Η διάγνυσή τους όμως είναι εξαιρετικά σημαντική αφ' ενός μεν γιατί μερικές φορές απειλούν άμεσα τη ζωή των ασθενών και αφ' ετέρου γιατί η θεραπεία τους βελτιώνει την ποιότητα της ζωής τους.

## Βιβλιογραφία

1. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: Diabetes of bearded woman. *Lancet* 1928,1022-1023
2. Pearse AGE. The cytochemistry and ultrastructure of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1968, 170: 71-80
3. Albright F. Case records of the Massachusetts General Hospital No27461. *N Engl J Med* 1941, 225:789-794
4. Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 1970, 86: 1436-1440
5. Tashjian AH Jr, Voelkel EF, Levine L et al. Evidence that the bone resorption stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E2: A new model for hypercalcemia of cancer. *J Exp Med* 1972, 136: 1329-1343
6. Powell D, Singer FR, Murray TM et al. Nonpara-

- thyroid hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. *N Engl J Med* 1974, 289: 176-181
7. Fukumoto S, Matsumoto T, Yamamoto H et al. Suppression of serum 1,25 dihydroxyvitamin D in humoral hypercalcemia of malignancy is caused by elaboration of a factor that inhibits 1,25 dihydroxyvitamin D production. *Endocrinology* 1989, 124: 2057-2062
  8. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA et al. Evidence for the secretion of an osteoclast-stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974, 291: 1041-1046
  9. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957, 23: 529-542
  10. Amatruda TT Jr, Mulrow PJ, Gallagher JC et al. Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis: Demonstration of antidiuretic like activity in tumor extract. *N Engl J Med* 1963, 269: 544-550
  11. Vohrer H, Massry SG, Utiger RD et al. Antidiuretic principle in malignant tumor extracts from patients with inappropriate ADH syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1968, 28: 162-168
  12. George JM, Capen CC, Phillips AS. Biosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of bronchogenic carcinoma: Patients with the syndrome of antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 1972, 51: 141-148
  13. Field JB, Keen H, Johnson P et al. Insulin like activity of non pancreatic tumors associated with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1963, 23: 1229-1236
  14. Hyodo T, Megyesi K, Kahm CR et al. Adrenocortical carcinoma and hypoglycemia: Evidence of production of non suppressive insulin like activity by the tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44: 1175-1184
  15. Doughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH et al. Synthesis and secretion of insulin like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 1988, 319: 1434-1440
  16. Doughaday WH, Kapadia M. Significance of abnormal serum binding of insulin like growth factor II in the development of hypoglycemia in patients with non islet cell tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86: 6778-6782
  17. Wasada T, Hizuka N, Yamamoto M et al. An insulin like growth factor II producing histiocytoma associated with hypoglycemia: Analysis of the peptide, its gene expression and glucose transporter isoforms. *Metabolism* 1992, 41: 310-316
  18. Prader VA, Illig R, Vehlinger E et al. Rachitis infolge Knochentumors. *Helv Paediatr Acta* 1959, 14: 554-565
  19. Drezner MK, Feinglos MN. Osteomalacia due to 1 $\alpha$ , 25 dihydroxycholecalciferol deficiency. *J Clin Invest* 1977, 60:1046-1053
  20. Miyauchi A, Fukase M, Tsutsumi M et al. Heman-giopericytoma induced osteomalacia: Tumor transplantation in nude mice causes hypophosphatemia and tumor extracts inhibit renal 25 hydroxyvitamin D 1-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 46-53
  21. Econs MJ, Drezner MK. Tumor induced osteomalacia-Unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994, 330:1679-1680
  22. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* 1973, 78:39-45
  23. Yoshimoto Y, Wolfsen AR, Odell WD et al. Glycosylation, a variable in the production of HCG by cancers. *Am J Med* 1979, 67:414-420
  24. Odell WD, Wolfsen AR, Yoshimoto Y et al. Ectopic peptide synthesis: A universal concomitant of neoplasia. *Trans Assoc Am Physicians* 1977, 90:204-227
  25. Papapetrou PD, Sakarelou NP, Braouzi H et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Cancer* 1980, 45:2583-2588
  26. Stenman UH, Alfthan H, Ranta T et al. Serum levels of human chorionic gonadotropin in nonpregnant women are modulated by gonadotropin-releasing hormone and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64: 730-736
  27. Hammond E, Griffin J, Odell WD. A chorionic gonadotropin-secreting human pituitary cell. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:747-754
  28. Odell WD. Endocrine /metabolic syndromes of cancer. *Seminars in Oncology*, 1997, 24(3): 299-317
  29. Navarro C, Corretger JM, Sancho A et al. Paraneoplastic precocious puberty. Report of a new case with hepatoblastoma and review of the literature. *Cancer* 1985,56:1725-1729
  30. Goldberg MA, Glass GA, Cunningham JM et al. The regulated expression of erythropoietin by two human hepatoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84: 7972-7976
  31. Kyle CV, Evans MC, Odell WD et al. Growth hormone like material in normal human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1981,53: 1138-1144
  32. Kew MC, Kirschner MA, Abrahams GE et al. Mechanism of feminization in primary liver cancer. *N Engl J Med* 1977, 296: 1084-1088

# Λόξυγγας και Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές



Χρήστος Κυρπιζίδης

Χ.Κυρπιζίδης<sup>1</sup>, Α-Μ.Γεωργιάδου<sup>2</sup>, Κ.Δημητρακόπουλος<sup>3</sup>  
1. Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο  
2. Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Χρήστος Κυρπιζίδης  
Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
ΓΝΘ Ιπποκράτειο  
ΤΗΛ. 6974852793,  
e-mail: ckyrpi@gmail.com

## Περίληψη

Ο λόξυγγας είναι αντανακλαστικό που προκαλείται από ακούσια σύσπαση του διαφράγματος. Κάθε σύσπαση ακολουθείται από ένα ξαφνικό κλείσιμο των φωνητικών χορδών, η οποία παράγει χαρακτηριστικό ήχο. Ο λόξυγγας μπορεί να προκαλέσει ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές λόγω ερεθισμού του παρασυμπαθητικού. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άνδρα 73 ετών ο οποίος μετά από ένα επεισόδιο λόξυγγα εμφάνισε αιφνίδια εικόνα φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας με 37 σφύξεις/λεπτό διάρκειας λίγων δευτερολέπτων με σταδιακή επάνοδο της καρδιακής συχνότητας στα φυσιολογικά επίπεδα με την λήξη των επεισοδίων.

## Hiccup- associated Electrocardiographic changes

Kyrpizidis Christos,  
Second Department of Cardiology, Medical School Aristotle University of Thessaloniki, "Hippokration" General Hospital, Thessaloniki, Greece

## Summary

Hiccup is an involuntary, reflex-like activity that begins with contraction of the diaphragm, terminated by an abrupt closure of the glottis. Hiccup may induce ECG changes due to

vagal stimulation. There have been a few reports on the association of hiccup with rhythm cardiac disturbances. In our 73-year old man hiccups were found to induce transient sinus bradycardia. The excitation of the phrenic nerve which runs in approximation to the cardiac muscle is the possible mechanism.

### Εισαγωγή

Ο λόξυγγας οφείλεται σε σπασμωδική, ακούσια σύσπαση του διαφράγματος που ακολουθείται από απότομο κλείσιμο της γλωττίδας και παράγει χαρακτηριστικό ήχο. Η κρίση του λόξυγγα συνήθως διαρκεί μόνο λίγα λεπτά<sup>1-2</sup>. Τα πιο συχνά αίτια που προκαλούν λόξυγγα είναι:

- Η υπερβολική κατανάλωση φαγητού, αλκοόλ ή ανθρακούχων αναψυκτικών
- Οι απότομες αλλαγές της θερμοκρασίας
- Ο έντονος ενθουσιασμός ή το συναισθηματικό στρες

Σπάνια, ο λόξυγγας μπορεί να είναι σημάδι υποκείμενης ιατρικής πάθησης όπως βλάβη ή ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου ή του φρενικού νεύρου, τα οποία νευρώνουν τους μύς του διαφράγματος. Παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν βλάβη ή ερεθισμό στα νεύρα αυτά είναι οι παρακάτω<sup>3-4</sup>:

- Φαρυγγίτιδα ή λαρυγγίτιδα
- Ογκός, κύστη ή βρογχοκήλη στον λαιμό
- Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος: ένας όγκος, μία λοίμωξη ή μία άλλη βλάβη στο κεντρικό νευρικό σύστημα όπως μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή σκλήρυνση κατά πλάκας, μπορεί να διαταράξουν τον φυσιολογικό έλεγχο του σώματός στο αντανακλαστικό του λόξυγγα<sup>5</sup>.
- Μεταβολικές διαταραχές και φάρμακα: αλκοολισμός, αναισθησία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές βαρβιτουρικά, στεροειδή

Οι εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργούνται για διερεύνηση της αιτίας του λόξυγγα είναι:

Εργαστηριακές εξετάσεις για έλεγχο των παρακάτω παθήσεων: λοίμωξη, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική νόσος

Ενδοσκοπικές εξετάσεις για έλεγχο παθήσεων του οισοφάγου και του λάρυγγα

Εξετάσεις απεικόνισης: ανιχνεύουν ανατομικές ανωμαλίες που μπορεί να επηρεάζουν το πνευμονογαστρικό νεύρο, το φρενικό νεύρο ή το διάφραγμα. Οι εξετάσεις απεικόνισης περιλαμβάνουν την ακτινογραφία θώρακα, την αξονική τομογραφία και την μαγνητική τομογραφία.

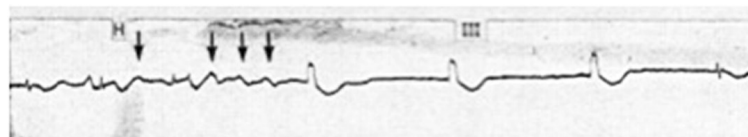
Το ΗΚΓ δεν περιλαμβάνεται στην διερεύνηση των ασθενών με λόξυγγα. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται ελάχιστα περιστατικά με ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές που σχετίζονται με λόξυγγα.

Σε μια σειρά περιστατικών λοξυγγα που οφειλόταν σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικό ΗΚΓ<sup>6</sup>.

Οι Cheng και Miller αναφέρουν ένα επεισόδιο κοιλιακού πτερυγισμού το οποίο άρχισε κατά την διάρκεια του λόξυγγα και αποδόθηκε σε αντανακλαστική βαγοτονία<sup>7</sup>.

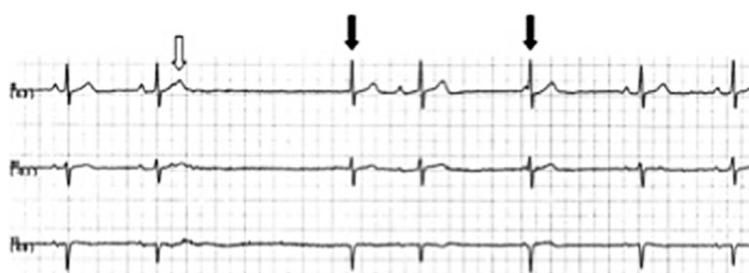
Ο Thorne M.G. αναφέρει ένα περιστατικό με κομβικό ρυθμό λόγω λήψης διγοξίνης, όπου ο λόξυγγας προκάλεσε ιδιοκοιλιακό ρυθμό. [Εικόνα 1]. Ο ασθενής είχε συνοδό υποκαλιαιμία, η οποία ήταν η αιτία του λόξυγγα, ο οποίος σταμάτησε μετά την διόρθωση της<sup>8</sup>.

Εικόνα 1.



Οι Suh W. και Krishnan S. παρουσιάζουν βραδυαρρυθμία με φλεβοκομβική παύση 2,6 δευτερολέπτων μετά από λόξυγγα<sup>9</sup>. Το άσπρο βέλος δείχνει αποκλεισμένη έκτακτη κοιλιακή συστολή και τα μαύρα βέλη κομβικές έκτακτες συστολές. [Εικόνα 2].

Εικόνα 2.



Τέλος εκδήλωση λόξυγγα με κολποκοιλιακή ασυστολία αναφέρουν οι Malhotra S και Schwartz MJ<sup>10</sup>.

### Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής ετών 73 με ελεύθερο ιστορικό νοσηλεύτηκε στην Παθολογική κλινική λόγω επαναλαμβανόμενων επεισοδίων παρατεταμένου λόξυγγα. Ο ασθενής δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή που θα μπορούσε να επηρεάσει το ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογική. Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις ήταν στα φυσιολογικά όρια. Αποκλείστηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η ακτινογραφία θώρακος δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα.

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ο ασθενής εμφανίζει φλεβοκομβικό ρυθμό με 76 σφύξεις/λεπτό. Μετά από ένα επεισόδιο λόξυγγα παρατηρήθηκε αιφνίδια εικόνα φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας με 37 σφύξεις/λεπτό διάρκειας λίγων δευτερολέπτων με σταδιακή επάνοδο της καρδιακής συχνότητας στα φυσιολογικά επίπεδα.[Εικόνα 3]. Ο ερεθισμός του φρενικού νεύρου το οποίο γειτνιάζει με τον καρδιακό μυ, είναι η πιθανή αιτία εμφάνισης των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού προκαλώντας βαγοτονία και ενεργοποίηση του αντανακλαστικού Valsalva.

Εικόνα 3.



### Βιβλιογραφία

1. Chang, FY, Lu CL. Hiccup: Mystery, Nature and Treatment. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2012; 18(2): 123-130.
2. Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, Derenne JP. Hiccup in adults: an overview. *Eur Respir J* 1993;6: 563-75.
3. Schreiber LR, Bowen MR, Mino FA, Craig TJ. Hiccups due to gastroesophageal reflux. *South Med J* 1995;88: 217-219.
4. Fisher MJ, Mittal RK. Hiccups and gastroesophageal reflux: cause and effect? *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1277-1280.
5. Viera AJ, Sullivan SA. Remedies for prolonged hiccups. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1684-6.
6. Hiccup due to Gastroesophageal Reflux Disease. *Cem*
7. Koçkar, Mehmet İşler, Erkan Cüre, Altuğ Şenol, Abdulkadir Baştürk. *Eur J Gen Med* 2009; 6(4): 262-264
8. Cheng TO, Miller AJ. The effect of hiccup on the electrocardiogram: Registration of diaphragmatic action currents and mechanical artifacts. *Amer. Heart J* 1953;46:616.
9. Thorne M.G. Hiccup and Heart Block. *Brit. Heart J* 1969;31[3]:397-399.
10. Suh WM, Krishnan SC. Violent hiccups: An infrequent cause of bradyarrhythmias. *West J Emerg Med*. 2009 August; 10(3): 176-177.
11. Malhotra S, Schwartz MJ. Atrioventricular asystole as a manifestation of hiccups. *J Electrocardiol*. 1995;28:59-61.





## "Περίληψεις ομιλιών του 2ου Επιστημονικού Συμποσίου με θέμα «Οδηγίες Αντιμετώπισης Καρδιαγγειακού Κινδύνου στην καθ' ημέρα πράξη» της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος που πραγματοποιήθηκε στις 20-22 Σεπτεμβρίου 2013 στο Βόλο."

### Στεφανιαία Νόσος - Καρδιακή Ανεπάρκεια

2014: 104 : 213-214

Γεώργιος Γιαννακούλας

#### Εισαγωγή

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) επηρεάζει 5 εκατομμύρια ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες και είναι υπεύθυνη για 1 εκατομμύριο νοσοκομειακές νοσηλείες και 300.000 θανάτους ετησίως. Με τη γήρανση του πληθυσμού και τη μείωση της θνησιμότητας από τις άλλες μορφές των καρδιαγγειακών παθήσεων, είναι πιθανό ότι η επίπτωση των ΧΚΑ και οι επιπτώσεις της στη δημόσια υγεία να συνεχίσουν να αυξάνονται.

Τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham Heart Study υποδηλώνουν ότι η πιο συχνή αιτία της ΧΚΑ δεν είναι πλέον η αρτηριακή υπέρταση ή η βαλβιδική καρδιακή νόσος, όπως ήταν στις προηγούμενες δεκαετίες, αλλά μάλλον η στεφανιαία νόσος. Στις 24 πολυκεντρικές μελέτες θεραπείας ΧΚΑ που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό New England Journal of Medicine από το 1986 έως το 2005, με >43.000 ασθενείς, η στεφανιαία νόσος ήταν η βασική αιτία της ΧΚΑ σε σχεδόν στο 65% των ασθενών. Αυτή η μεταβολή μπορεί να σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ). Κατά τα τελευταία 40 χρόνια στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι πιθανότητες του προηγούμενου ΕΜ ως αιτία για ΧΚΑ αυξήθηκε κατά 26% ανά δεκαετία στους άνδρες και 48% ανά δεκαετία στις γυναίκες. Αντιθέτως, υπήρξε μια μείωση κατά 13% ανά δεκαετία για την υπέρταση ως αιτία της ΧΚΑ

σε άνδρες και μια μείωση 25% στις γυναίκες, καθώς και μια μείωση στην βαλβιδική νόσο κατά 24% ανά δεκαετία στους άνδρες και 17% στις γυναίκες.

Σε ασθενείς με ΧΚΑ, η παρουσία της στεφανιαίας νόσου στο ιστορικό συνδέεται ανεξάρτητα με χειρότερο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα σε πολλές μελέτες. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της ακριβούς διάκρισης μεταξύ ισχαιμικής και μη ισχαιμικής αιτίας της ΧΚΑ, καθώς και τον δυνητικά ευεργετικό ρόλο της επαναγγείωσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τα οφέλη των φαρμακολογικών θεραπειών για την περίοδο μετά το ΕΜ με στόχο τον περιορισμό της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, της υποτροπιάζουσας ισχαιμίας, και της πρόοδου της στεφανιαίας νόσου. Η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης (αΜΕΑ) είναι ευεργετική για όλους τους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, αλλά μπορεί να έχουν πρόσθετα οφέλη για τα ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο. Η χρήση των αΜΕΑ μετά από ένα οξύ ΕΜ μπορεί να μειώσει την θνητότητα, την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και το επανέμφραγμα. Σε μία προκαθορισμένη ανάλυση των μελετών CHARM- Alternative και CHARM-Added

© 2014

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 104: 213-214  
Hellenic Journal of Medicine. 104: 213-214



σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης  $\leq 40\%$ , η καντε-σαρτάνη μείωσε τη συνολική θνητότητα, την καρδιαγγειακή θνητότητα και την εισαγωγή στο νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει επίσης τα σωτήρια αποτελέσματα της θεραπείας με β-αναστολείς σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ΧΚΑ. Σε αυτές τις μελέτες,  $>60\%$  των ασθενών είχαν ΧΚΑ ισχαιμικής αιτιολογίας. Οι επιδράσεις των ανταγωνιστών αλδοστερόνης σε ασθενείς μετά από ΕΜ που περιπλέκεται από καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν ελεγχθεί στην μελέτη EPHEUS. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς που νοσηλεύονται με έμφραγμα του μυοκαρδίου σε επλερενόνη ή ει-κονικό φάρμακο πέρα από την τυπική ιατρική θεραπεία. Η επλερενόνη (μέση δόση 43 mg ημερησίως), προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στην θνητότητα από κάθε αιτία (κατά 15%) και στο σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για καρδιαγγειακά αίτια (κατά 13%). Τέλος στη μελέτη SHIFT η ιβαμπραδίνη ένας ειδικός παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας χορηγήθηκε σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή συστολική ΧΚΑ και καρδιακή συχνότητα πάνω από 70 bpm και μείωσε το πρωτεύον τελικό σημείο, σύνθετο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, κατά 18%.

Σημαντικά στοιχεία δείχνουν ότι η προφυλακτι-

κή εμφύτευση απινιδιστή (ICD) σε ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας βελτιώνει την επιβίωση. Έτσι, η θεραπεία με ICD συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς που βρίσκονται πέρα από την οξεία φάση του ΕΜ. Οι αμφικοιλιακοί βηματοδότες-απινιδιστές αποτελούν συσκευές που έχουν μειώσει τον κίνδυνο θανάτου και νοσηλείας με παρόμοια αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με ή χωρίς στεφανιαία νόσο. Έτσι, θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού θα πρέπει να εξετάζεται σε συνδυασμό με έναν ICD σε κατάλληλους ασθενείς με ΧΚΑ, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και ένδειξη δυσσυγχρονισμού της αριστερής κοιλίας. Χειρουργικές θεραπείες για την ΧΚΑ που προκαλείται από στεφανιαία νόσο περιλαμβάνουν επαναγγείωση, επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας και χειρουργική αποκατάσταση της αριστερής κοιλίας. Η πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη μελέτη STITCH έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ φαρμακευτικής θεραπείας μόνο και φαρμακευτικής θεραπείας συν αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σχετικά με το πρωτογενές τελικό σημείο του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, σε σύγκριση με αυτούς που είχαν ανατεθεί μόνο σε φαρμακευτική θεραπεία, είχαν χαμηλότερα ποσοστά θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή νοσηλεία για καρδιαγγειακά αίτια.

### Βιβλιογραφία

1. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular
2. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006;114:1202-13.

# Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και κάπνισμα

2014: 104 : 215-216

Σπυράτος Διονύσης

## Εισαγωγή

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία συχνή νόσος η οποία είναι δυνατόν να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί. Η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος χαρακτηρίζεται από περιορισμό στην εκπνευστική ροή του αέρα που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμος, είναι συνήθως προοδευτικά επιδεινούμενος και σχετίζεται με ενισχυμένη (enhanced) φλεγμονώδη απόκριση του πνεύμονα έναντι τοξικών αερίων ή σωματιδίων (π.χ. καπνός τσιγάρου, καύση βιομάζας, επαγγελματικοί ρύποι). Οι παροξύνσεις και οι συννοσηρότητες συμβάλλουν στη συνολική βαρύτητα της νόσου σε συγκεκριμένους ασθενείς.

Υπολογίζεται ότι από τη νόσο πάσχει το 10% περίπου του γενικού πληθυσμού ενώ ο επιπολασμός στη χώρα κυμαίνεται στο 6-8%. Η νόσος είναι συχνότερη σε ηλικιωμένα άτομα και σχετίζεται σαφώς με τη βαρύτητα του καπνισματικού ιστορικού. Η υποδιάγνωση της ΧΑΠ, λόγω της προοδευτικής φύσης της νόσου και της αδυναμίας εύκολης πρόσβασης των ιατρών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης σε αξιόπιστη σπιρομέτρηση, υπολογίζεται ότι ξεπερνά το 50% ιδιαίτερα σε άτομα <65 ετών καθώς και στα αρχικά στάδια όπου η φαρμακευτική παρέμβαση φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική.

Η ΧΑΠ αποτελεί μια από τις πρωταρχικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως ενώ η επιβάρυνση που προκαλεί σε κοινωνικό επίπεδο και στους προϋπολογισμούς υγείας είναι τεράστιο και διαρκώς αυξανόμενο. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση το άμεσο κόστος λόγω της ΧΑΠ φαίνεται να καλύπτει >50% των δαπανών υγείας που αντιστοιχούν στα νοσήματα του αναπνευστικού ενώ παράλληλα το έμμεσα αποδιδόμενο κόστος (π.χ. χαμένες ώρες εργασίας, απώλεια εισοδήματος λόγω αναπηρίας,

πρώιμη θνητότητα) προσεγγίζει το ίδιο ποσό. Στα αρχικά στάδια της νόσου το μεγαλύτερο ποσοστό της οικονομικής επιβάρυνσης αφορά τη φαρμακοθεραπεία ενώ σε βαρύτερα ασθενείς τις εισαγωγές στο νοσοκομείο. Υπολογίζεται ότι θα αποτελεί την 3η αιτία θανάτου παγκοσμίως το 2020. Η αύξηση της συχνότητας του καπνίσματος μεταξύ των γυναικών στις αναπτυσσόμενες χώρες, η μείωση της θνητότητας άλλων βασικών νοσημάτων (π.χ. στεφανιαία νόσος), η έλλειψη αποτελεσματικών φαρμάκων που τροποποιούν τη φυσική πορεία της καθώς και η γήρανση του πληθυσμού εξηγούν την αυξητική τάση που παρουσιάζει τις τελευταίες δεκαετίες.

Θα πρέπει να τίθεται η κλινική υποψία της ΧΑΠ σε κάθε ασθενή που παρουσιάζεται με δύσπνοια κατά την άσκηση, χρόνια παραγωγικό βήχα και ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου. Τα κλινικά σημεία είναι συνήθως παρόντα σε προχωρημένο στάδιο ενώ η απουσία τους δεν αποκλείει τη νόσο. Παρατηρείται βαρελοειδής διαμόρφωση του θώρακα λόγω της υπερδιάτασης, ταχύπνοια, αναπνοή με μισόκλειστα χείλη (προκειμένου να παρατείνουν το χρόνο εκπνοής), ρηχές αναπνοές, εκπνευστικός συριγμός ή απουσία αναπνευστικού ψιθυρίσματος (σε εμφύσημα). Σε τελικό στάδιο της νόσου ή κατά τη διάρκεια παρόξυνσης είναι δυνατόν να παρατηρηθεί κυάνωση, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών ή περιφερικά οιδήματα.

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη σπιρομέτρηση η οποία είναι μία απλή, μη επεμβατική και φθηνή εξέταση. Βασίζεται στη μέτρηση της εκπνευστικής ροής και όγκου κατά τη διάρκεια μιας μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας. Ο λόγος βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV1) / βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) μετά χορήγηση βρογχοδιαστολής (π.χ. 400 μg σαλβουταμόλης) <0,7 επι-

βεβαιώνει την παρουσία απόφραξης στη ροή του αέρα η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη.

Η βαρύτητα της νόσου βασίζεται στο σπιρομετρικό στάδιο, τη συχνότητα και βαρύτητα των παροξύνσεων, το βαθμό δύσπνοιας, την παρουσία συνοδών νοσημάτων (π.χ. καρδιαγγειακή νόσος, μεταβολικά νοσήματα, αρτηριακή υπέρταση), αναπνευστικής ανεπάρκειας, πνευμονικής υπέρτασης καθώς και της ικανότητας για άσκηση όπως εκτιμάται με βάση αντικειμενικές μεθόδους (εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης).

Η μόνη ιατρική παρέμβαση που είναι δυνατόν να τροποποιήσει τη φυσική πορεία της νόσου αποτελεί η διακοπή του καπνίσματος. Η εκτίμηση της καπνισματικής συνήθειας θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ιατρική επίσκεψη ανεξαρτήτως ειδικότητας και να παρέχονται στον ασθενή επαρκείς πληροφορίες για τη δυνατότητα διακοπής μέσω οργανωμένων ιατρείων για αυτό το σκοπό.

Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις θεωρείται ότι βελτιώνουν την ποιότητα ζωής, αυξάνουν της ικανότητα για άσκηση και ελαττώνουν τις παροξύνσεις χωρίς όμως να μειώνουν τη θνητότητα ή το ρυθ-

μό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας μακροχρόνια. Τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης (αντιχολινεργικά, β2-αγωνιστές) θεωρούνται τα φάρμακα πρώτης εκλογής ενώ τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και η ροφλουμιλάστη έχουν κυρίως ένδειξη για ασθενείς με συχνές παροξύνσεις.

Η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία, οι παρεμβάσεις μείωσης πνευμονικού όγκου (χειρουργικά ή βρογχοσκοπικά) και η μεταμόσχευση πνεύμονα αποτελούν λύσεις για ασθενείς τελικού σταδίου. Τέλος οργανωμένα προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης τα οποία περιλαμβάνουν συνεδρίες ελεγχόμενης άσκησης, διατροφικές παρεμβάσεις, ψυχολογική υποστήριξη και εκπαίδευση σχετικά με τη νόσο έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών και ελαττώνουν τη βαρύτητα των παροξύνσεων.

Εθνικές στρατηγικές κατά του καπνίσματος, αυξημένη κλινική υποψία των γιατρών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και καμπάνιες στα μέσα μαζικής ενημέρωσης αποτελούν τις βάσεις για πρόληψη, έγκυρη διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας.

### Βιβλιογραφία

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Updated 2013. Available from: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
2. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50
3. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V et al. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125:892-900
4. Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavriilidis A et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in northern Greece. *Respiration* 2005;72:270-7
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
6. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ*. 2002;51:1-16.
7. Kohansal R, Cambor PM, Agustí A et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited. An analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10
8. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
10. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Efficacy of salmeterol and fluticasone propionate on mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the TORCH survival trial. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.



# Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



**Hellenic Journal of Medicine**  
**2014 : 104 : 217-218**

**Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Τζιόμαλος**  
**Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.**

---

**JAMA Intern Med 2014;174:516-24.**

**Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. 24.**

**Η αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων**

Η αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν η συνήθης κατανάλωση ζάχαρης αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Στην παρούσα ανάλυση της National Health and Nutrition Examination Survey στις ΗΠΑ που συμπεριέλαβε 31.147 υγιείς ενήλικες, το μέσο ποσοστό της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης που προέρχεται από την κατανάλωση ζάχαρης ήταν 14,9%. Το 71,4% του πληθυσμού προσλαμβάνει > 10% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων από την κατανάλωση ζάχαρης και το 10% του πληθυσμού προσλαμβάνει > 25% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων από την κατανάλωση ζάχαρης. Σε σύγκριση με τους ενήλικες που προσλαμβάνουν < 10% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων από την κατανάλωση ζάχαρης, οι ενήλικες που προσλαμβάνουν 10-25% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων από την κατανάλωση ζάχαρης έχουν 30% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων ενώ εκείνοι που προσλαμβάνουν > 25% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων από την κατανάλωση ζάχαρης έχουν 275% μεγαλύτερο κίνδυνο.

## **Σχόλιο**

Η συντριπτική πλειοψηφία των ενήλικων Αμερικανών καταναλώνει αυξημένες ποσότητες ζάχαρης. Ακόμα και μικρή αύξηση της κατανάλωσης ζάχαρης σχετίζεται με σημαντική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος, τη φυσική δραστηριότητα και τις λοιπές διατροφικές συνήθειες.

© 2014

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 104: 217-218  
Hellenic Journal of Medicine. 104: 217-218



## Lancet 2014 October 22

**The ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial.**  
**Η συνέχιση της αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο δε βελτιώνει την έκβαση σε σύγκριση με τη διακοπή της**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Ωστόσο, η βέλτιστη αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ δεν είναι σαφής.

Στην παρούσα μελέτη, 2.097 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ή αιμορραγικό ΑΕΕ τυχαιοποιήθηκαν να συνεχίσουν να λαμβάνουν την αντιυπερτασική αγωγή που λάμβαναν πριν το ΑΕΕ ή να τη διακόψουν. Κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, η μέση αρτηριακή πίεση ήταν  $167 \pm 19/90 \pm 13$  mmHg. Μετά από 7 ημέρες, η αρτηριακή πίεση ήταν κατά  $9,5/5,0$  mmHg χαμηλότερη στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να συνεχίσουν την αντιυπερτασική τους αγωγή. Ωστόσο, μετά από 90 ημέρες παρακολούθησης, η λειτουργική έκβαση των δύο ομάδων ήταν παρόμοια.

### Σχόλιο

Αν και η αυξημένη αρτηριακή πίεση κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ φαίνεται να σχετίζεται με δυσμενέστερη έκβαση, η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τα ευρήματα άλλων πρόσφατων μελετών ότι η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην οξεία φάση του ΑΕΕ δε βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών.

## Lancet 2014;384:591-8.

**Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundström J, Arima H, Woodward M, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data.**  
**Η αντιυπερτασική αγωγή προλαμβάνει περισσότερα καρδιαγγειακά συμβλήματα σε άτομα υψηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου**

Σε αντίθεση με την υπολιπιδαιμική αγωγή, όπου οι στόχοι της LDL χοληστερόλης εξαρτώνται από τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, η αντιυπερτασική αγωγή καθορίζεται κυρίως από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Δεν έχει μελετηθεί αν τα οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής εξαρτώνται από τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Η παρούσα μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 11 τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής και εικονικού φαρμάκου ή λιγότερο και περισσότερο επιθετικής αντιυπερτασικής αγωγής στα καρδιαγγειακά συμβλήματα (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) σε 67.475 υπερτασικούς ασθενείς. Η σχετική ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με την χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής ήταν περίπου 15% και ήταν παρόμοια στους ασθενείς χαμηλού, μέτριου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής ελάττωσε περισσότερο τον απόλυτο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς η χορήγηση της σε 1000 ασθενείς για 5 έτη πρόλαβε 38 καρδιαγγειακά συμβλήματα στους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, 24 συμβλήματα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, 20 συμβλήματα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου και 14 συμβλήματα στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

### Σχόλιο

Η αντιυπερτασική αγωγή προλαμβάνει περισσότερα καρδιαγγειακά συμβλήματα στους ασθενείς υψηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνεπώς, ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος πρέπει να συνεκτιμάται με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στη διαδικασία λήψης αποφάσεων για την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής.

# Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες



**Επιμέλεια : Μάρθα Αποστολοπούλου**  
**Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.**

**1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με Διεθνή Συμμετοχή, 26 – 28 Φεβρουαρίου 2015, Macedonia Palace, Θεσ/νίκη, Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος**

**6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Αθροσκήρωσης, 04-06/12/2014, Ξενοδοχείο DIVANI CARAVEL, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Αθροσκήρωσης (Ε.Ε.Α)**

**34ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 04-06/12/2014, Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα, Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία**

**24ο Συνέδριο Ρευματολογίας, 11-14/12/2014, Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα, Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία**

**Διημερίδα Ινσουλίνης, 23-25/01/2015, Ξενοδοχείο Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη, Διαβητολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος**

**10η Εκπαιδευτική Διημερίδα "Εξελίξεις στην Γαστρεντερολογία και Ηπατολογία", 6-7/02/2015, Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα, Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής**

**9η Επιστημονική Διημερίδα Παχυσαρκίας, 13-14/02/2015, Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα, Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας**

**15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, 5-7/03/2015, Ξενοδοχείο Macedonia Palace Hotel, Θεσσαλονίκη, Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης**

**EAS 2015-The 83rd Congress of the European Atherosclerosis Society, 22-25/03/2015, The Scottish Exhibition and Conference Centre (SECC), Glasgow, Scotland, European Atherosclerosis Society**

**ACC15-American College of Cardiology Annual Meeting, 14-16/03/2015, San Diego, CA, United States, American College of Cardiology**



## Ειδήσεις Υγειονομικού Ενδιαφέροντος Ελληνικού & Διεθνούς Ημερησίου & Περιοδικού Τύπου - Διαδίκτυο

### Medical News from the Daily & Monthly Journals and the Web

2014: 104 : 220-221

Επιμέλεια : Σπύρος Φωτιάδης Παθολόγος - Διαβητολόγος  
Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.

#### ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### «[jama.jamanetwork.com](http://jama.jamanetwork.com) 16/7/2014» Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) εκδηλώνουν κάθε χρόνο περίπου 795.000 Αμερικανοί και αποτελούν την τέταρτη αιτία θανάτου και την κυριότερη αιτία αναπηρίας των ενηλίκων στις ΗΠΑ. Παγκοσμίως, τα ΑΕΕ αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου και ευθύνονται για το 9,5% των θανάτων ετησίως, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Την τελευταία δεκαετία, η συνολική θνησιμότητα από ΑΕΕ έχει μειωθεί, κυρίως στις δυτικές χώρες, ενώ αρκετές μελέτες έχουν καταγράψει μια μείωση στην επίπτωση. Οι θετικές αυτές εξελίξεις είναι πιθανό να οφείλονται στον καλύτερο έλεγχο του καρδιαγγειακού κινδύνου και στην βελτίωση της θεραπευτικής παρέμβασης κατά την οξεία φάση σε εξειδικευμένες μονάδες αντιμετώπισης ΑΕΕ. Ωστόσο, στις ΗΠΑ εξακολουθούν να παρατηρούνται διαφορές στα ποσοστά αυτά, που σχετίζονται με το φύλο, φυλή και εθνικότητα.

© 2014

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 104: 220-221  
Hellenic Journal of Medicine. 104: 220-221

220





**«jwatch.org 6/10/2014»****Η μέθοδος υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου των ACC/AHA αμφισβητείται ξανά**

Μια νέα μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό «JAMA Internal Medicine» διαπιστώνει σοβαρές αδυναμίες στην μέθοδο υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου σύμφωνα με τις οδηγίες των ACC/AHA του 2013.

Αναλύοντας δεδομένα από 27.542 γυναίκες της «Women's Health Study», οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το προβλεπόμενο ποσοστό της καρδιαγγειακής νόσου, χρησιμοποιώντας την παραπάνω μέθοδο ήταν σημαντικά υψηλότερο από το πραγματικά παρατηρούμενο ποσοστό της μελέτης. Αρκετές «εναλλακτικές εξηγήσεις» εξετάστηκαν και απορρίφθηκαν για την παρατηρούμενη αυτή απόκλιση, συμπεριλαμβανομένης της υποδιάγνωσης των περιστατικών, της αυξημένης χρήσης στατινών και των επεμβάσεων επαναγγείωσης.

Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι υπήρξαν τουλάχιστον επτά μελέτες μέχρι τώρα με παρόμοια συμπεράσματα για τη μέθοδο υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου και συστήνεται η αναθεώρηση των οδηγιών αυτών, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε εκατομμύρια επιπλέον ασθενείς να λάβουν στατίνες στις ΗΠΑ χωρίς πραγματικό λόγο.

**ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ****«hyper.ahajournals.org 21/7/2014»****Η κατανάλωση προβιοτικών μπορεί ελαφρώς να βελτιώσει την αρτηριακή πίεση**

Σύμφωνα με μία μελέτη που δημοσιεύτηκε στο «Hypertension», ερευνητές ανέλυσαν δεδομένα από εννέα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συνολικά με 540 συμμετέχοντες και βρήκαν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν προβιοτικά παρουσίασαν πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά 3.56mmHg και μείωση της διαστολικής ΑΠ κατά 2.38mmHg σε σχέση με τους υπόλοιπους. Μεγαλύτερες μειώσεις στην ΑΠ παρατηρήθηκαν σε μελέτες στις οποίες η αρχική ΑΠ ήταν τουλάχιστον 130/85mmHg, όταν η θεραπεία διήρκεσε τουλάχιστον 8 εβδομάδες, και όταν η ημερήσια δόση προβιοτικών ήταν μεγαλύτερη.

Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι αν και η επίδραση της θεραπείας ήταν μέτρια, ακόμη και μια μικρή μείωση της ΑΠ μπορεί να έχει σημαντικά οφέλη για τη δημόσια υγεία και για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. Καταλήγοντας, προτείνουν ότι τα προβιοτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως συμπλήρωμα σε μελλοντικές παρεμβάσεις πρόληψης της υπέρτασης και βελτίωσης της ρύθμισης της ΑΠ.

**ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ****«bmj.com 1/7/2014»****Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ηλικιωμένα άτομα μπορεί να είναι επιβλαβής παρά ωφέλιμη**

Σύμφωνα με μελέτη (UK Prospective Diabetes Study) που δημοσιεύτηκε στο «BMJ», η χορήγηση φαρμάκων για τη μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μπορεί να είναι περισσότερο επιβλαβής, παρά ωφέλιμη.

Για πολλούς διαβητικούς, ιδιαίτερα εκείνους με HbA1c κάτω από 69 mmol/mol (8,5%), τα οφέλη από τη λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων ήταν τόσο μικρά που αντισταθμίστηκαν από τις μικρές ζημιές και τους κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία. Τα οφέλη της θεραπείας μειώνονται με την ηλικία, και πάνω από την ηλικία των 75 ετών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των περισσότερων θεραπειών ήταν πιθανό να αντισταθμίζουν τυχόν οφέλη.



# Xarelto®

## rivaroxaban

2,5mg

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επέτρεπε τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg rivaroxaban.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 33,92 mg λακτόζης (ως μονοϋδρίτη), βλ. παράγραφο 4.4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία ανοικτού κίτρινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα κύρτωσης), επισμασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "2,5" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xarelto, συγχρησιμοποιούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη, ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

##### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συστάσιμη δόση είναι 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Οι ασθενείς πρέπει επίσης να παίρνουν μια ημερήσια δόση 75-100 mg ΑΣΟ ή μια ημερήσια δόση 75-100 mg ΑΣΟ επιπρόσθετα είτε μιας ημερήσιας δόσης 75 mg κλοπιδογρέλης είτε μιας τυπικής ημερήσιας δόσης τικλοπιδίνης. Η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται συχνά στον ασθενή σταθμίζοντας τον κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας. Επέκταση της θεραπείας μετά το πέρας των 12 μηνών θα πρέπει να γίνεται μεμονωμένα για κάθε ασθενή, αφού υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για αγωγή έως τους 24 μήνες. Η θεραπεία με Xarelto πρέπει να αρχίσει το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ACS (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης), το νωρίτερο 24 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και κατά το χρόνο που θα πρέπει κανονικά να διακοπεί η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή. Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την κανονική δόση, όπως συστατάται κατά τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Xarelto

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ΑΒΚ στο Xarelto, οι τιμές Διεθνούς Ομοιοποιημένης Σχέσης (International Normalized Ratio INR) θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόληψη του Xarelto. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5). Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Xarelto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να συσχετιστεί σε αυξημένη τιμή INR.

Σε ασθενείς που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ, ο ΑΒΚ πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι > 2,0. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία του ΑΒΚ, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ΑΒΚ, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Xarelto και ΑΒΚ, η τιμή INR δεν πρέπει να ελεγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Xarelto. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα χορηγηθεί η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

Ειδικό πληθυσμίο

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις rivaroxaban στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε συστατάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένοι πληθυσμίοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμίοι

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, συνεπώς, το Xarelto δεν συστατάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Xarelto μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμόρφης πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από τον στόματο.

Το θρυμματισμένο δισκίο Xarelto μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων κατόπιν επιβεβαίωσης της σωστής τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Το θρυμματισμένο δισκίο πρέπει να χορηγηθεί με μια μικρή ποσότητα νερού μέσω του γαστρικού σωλήνα και στη συνέχεια ο σωλήνας να ξεπλένεται με νερό (βλ. παράγραφο 5.2).

##### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησια επί δραστηρική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παροξυσία ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλιξη, παρούσα καιροήν νεφροπάθεια, οξεία ή χρόνια αιμορραγία, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική

επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρνιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κίρρους ή υπόνια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές αναμειγές.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεδελική δαβιγατρίνη, απιεμαπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη θεραπεία του ACS με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΑ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος σε ασθενείς με κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

##### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Xarelto έχει ερευνηθεί σε συνδυασμό με τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη. Η θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, π.χ. προυρογέλη ή τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί και δεν συστατάται. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία.

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλενογόνων (δηλαδή επίταση, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό) και αναμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με rivaroxaban επιπρόσθετα μιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ενός ή δύο παραγόντων. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοφαρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λαθών αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δύο παραγόντων σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους όσον αφορά την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοφαρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με rivaroxaban δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων rivaroxaban με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηκότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στο rivaroxaban μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 & 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα του rivaroxaban στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min. Η χρήση δε συστατάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωση του rivaroxaban στο πλάσμα το Xarelto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Xarelto δεν συστατάται σε ασθενείς στους οποίους συγχρησιμοποιείται συστηματική θεραπεία με αντιπηκτικές ουσίες (όπως κετοκοκζόλη, πρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς του ΗΙV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οι ασθενείς υπό θεραπεία με Xarelto και ΑΣΟ, ή Xarelto και ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη, πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ μόνο εάν το όφελος υπερισχύει του κινδύνου αιμορραγίας.

Άλλα παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, το rivaroxaban δε συστατάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσο χωρίς ενεργό εξέλιξη, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσο του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ACS:

- ηλικίας > 75 ετών εάν συγχρησιμοποιείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη
- με χαμηλό βάρος σώματος (< 60 kg) εάν συγχρησιμοποιείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη

Ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΠΙΑ

Το Xarelto 2,5 mg αντενδείκνυται για τη θεραπεία του ACS σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΠΙΑ (βλ. παράγραφο 4.3). Έχουν μελετηθεί λίγα ασθενείς με ACS με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΠΙΑ, αλλά τα περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας που είναι διαθέσιμα υποδεικνύουν ότι αυτοί οι ασθενείς δεν ωφελούνται από τη θεραπεία.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση

Ενν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 12 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, οι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακοπουν όπως υποδεικνύεται από τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παραγωγού.

Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του οφέλους της παρέμβασης.

Το Xarelto πρέπει να αρχιστεί ξανά μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση το συντομότερο δυνατόν, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι πληθυσμίοι

Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαστορρόφηση γλυκόζης γαλακτοζής δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

##### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp

Η συγχρηγόηση του rivaroxaban με κετοκοκζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης Omax του rivaroxaban, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συστατάται σε ασθενείς στους οποίους συγχρησιμοποιείται συστηματική αγωγή με αντιπηκτικές ουσίες όπως κετοκοκζόλη, πρακοναζόλη, βορικοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του ΗΙV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης του rivaroxaban, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), να παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,4 φορά της C<sub>max</sub>. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το CYP3A4 και την P-gp, οδήγησε



σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C<sub>max</sub> του *in vivo* *in vivo*. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC του *in vivo* *in vivo* και κατά 1,6 φορές της C<sub>max</sub> σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC του *in vivo* *in vivo* και κατά 1,6 φορές της C<sub>max</sub> σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC του *in vivo* *in vivo* και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C<sub>max</sub>. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: δείτε παράγραφο 4.4)

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δροναδρόνη, ο συνδυασμός με το *in vivo* *in vivo* θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### Αντιπηκτικά

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενδοπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με το *in vivo* *in vivo* (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστηριότητα έναντι παράγοντα Xa χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενδοπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του *in vivo* *in vivo*.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρησιμοποιούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 & 4.4).

#### ΜΣΑΦ/αναστολείς σουσώρευσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχρηγόρηση *in vivo* *in vivo* (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το *in vivo* *in vivo* συγχρηγόρησε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφάπαξ συνδυασμένη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με το *in vivo* *in vivo* (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό σουσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa.

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρησιμοποιούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς σουσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Βαρφαρίνη

Η μετάβαση των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ βαρφαρίνη (INR 2.0 έως 3.0) σε *in vivo* *in vivo* (20 mg) ή από το *in vivo* *in vivo* (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2.0 έως 3.0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Neorplastin) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του *in vivo* *in vivo* κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι παράγοντα Xa, PICT και HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση του *in vivo* *in vivo*.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο C<sub>max</sub> του *in vivo* *in vivo* (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη του *in vivo* *in vivo*) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από το *in vivo* *in vivo* σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και του *in vivo* *in vivo*.

#### Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχρηγόρηση του *in vivo* *in vivo* με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ρικιμακίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC του *in vivo* *in vivo*, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση του *in vivo* *in vivo* με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοϋλίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (St. John's Wort, Hypericum perforatum)) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις του *in vivo* *in vivo* στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

#### Άλλες συγχρηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το *in vivo* *in vivo* συγχρηγόρησε με μισδοζόλη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της H p gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλής πρωτονίων). Το *in vivo* *in vivo* ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιαδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως του CYP3A4.

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με την τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Εργαστηριακές παράμετροι

Οι παράμετροι πήξης (π.χ. PT, aPTT, HepTest) επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από τον τρόπο δράσης του *in vivo* *in vivo* (βλ. παράγραφο 5.1).

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και θηλασμός

##### Εγκυμοσύνη

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδοχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι το *in vivo* *in vivo* διαχέεται στον μηλακτότα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με *in vivo* *in vivo*.

##### Θηλασμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι το *in vivo* *in vivo* απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία.

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με το *in vivo* *in vivo* στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Πρόληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του *in vivo* *in vivo* αξιολογήθηκε σε έντεκα μελέτες φάσης III που συμπεριέλαβαν 32.625 ασθενείς που εκτέθηκαν στο *in vivo* *in vivo* (βλ. Πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, μέγιστη ημερήσια δόση και διάρκεια θεραπείας στις μελέτες φάσης III**

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών*	Μέγιστη ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	4.556	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg	21 μήνες

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών*	Μέγιστη ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπτική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg συγχρηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες

\*Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση *in vivo* *in vivo*

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν *in vivo* *in vivo* ήταν αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.4, και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες (≥ 4%) ήταν επίσταξη (5,9%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (4,2%). Συνολικά σε περίπου 67% των ασθενών που εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση *in vivo* *in vivo* αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Περίπου 22% των ασθενών παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με τη θεραπεία, όπως αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 10 mg Xarelto οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος και σε παθολογικούς ασθενείς που νοσηλεύονταν αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε περίπου 6,8% και 12,6% των ασθενών αντίστοιχα και αναμία εμφανίστηκε σε περίπου 5,9% και 2,1% των ασθενών αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με 15 mg Xarelto δύο φορές ημερησίως ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως για θεραπεία της ΕΒΦΘ ή ΠΕ, είτε με 20 mg άπαξ ημερησίως για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε περίπου 27,8% των ασθενών και αναμία εμφανίστηκε σε περίπου 2,2% των ασθενών. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, αιμορραγία οποιαδήποτε τύπου ή σοβαρότητας αναφέρθηκε με συχνότητα επεισοδίων 28 ανά 100 έτη ασθενών, και αναμία με συχνότητα επεισοδίων 2,5 ανά 100 έτη ασθενών.

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ACS), αναφέρθηκε αιμορραγία κάθε τύπου ή σοβαρότητας με συχνότητα επεισοδίων 22 ανά 100 έτη ασθενών. Αναμία αναφέρθηκε με συχνότητα επεισοδίων 1,4 ανά 100 έτη ασθενών.

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto συνοψίζονται στον πίνακα 2 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

- πολύ συχνές (≥ 1/10)
- συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)
- όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
- σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
- πολύ σπάνιες (< 1/10.000)

μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

**Πίνακας 2: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ασθενείς σε μελέτες φάσης III**

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) <sup>a</sup>		
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα		
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανική αιμορραγία, συγκοπή		
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)			
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
	Ταχυκαρδία		
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπόταση, αιμάτωμα			
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Επίσταξη, αιμόπτυση			
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>			
Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα <sup>a</sup> , διάρροια, έμετος <sup>a</sup>	Ξηροστομία		
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	Ίκτερος	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Άλγος στα άκρα <sup>a</sup>	Αιμάθρωση	Μυϊκή αιμορραγία	Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			



Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας και μηνουραγίας <sup>α</sup> ), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος) <sup>α</sup>			Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Πυρετός <sup>α</sup> , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, εξασθένισης)	Αίσθημα αδυνασίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα <sup>α</sup>	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Αυξημένη χοληρυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος <sup>α</sup> , αυξημένη LDH <sup>α</sup> , αυξημένη λιπάση <sup>α</sup> , αυξημένη αμιλάση <sup>α</sup> , αυξημένη GGT <sup>α</sup>	Αυξημένη συζευγμένη χοληρυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT)	
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>			
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας έκκριση από τραύμα <sup>α</sup>		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα <sup>α</sup>	

**A:** παρατηρήθηκε στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου  
**B:** παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών  
**Γ:** παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίταση, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρο γεννητικό ) και αναμία έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με νίναροξαβαν σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. Κίνδυνος αιμορραγίας στην παράγραφο 4.4). Η έμφυτος ρύση μπορεί να αυξηθεί και/ή να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο οακ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη. Για το Xarelto έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποάρδευσης. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Παρατηρήσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά  
Αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε χρονική συσχέτιση με τη χρήση του Xarelto. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Στη συγκεκριμένη ανάλυση των δοκιμών φάσης ΙΙΙ, αυτά τα συμβάντα ήταν όχι συχνά (≥ 1/1.000 έως < 1/100).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Ελλάδα:  
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>  
Κύπρος:  
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 600 mg έχουν αναφερθεί χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg νίναροξαβαν ή ανώτερες.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο που να ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση του νίναροξαβαν. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας του νίναροξαβαν.

#### Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει νίναροξαβαν, η επόμενη χορήγηση του νίναροξαβαν πρέπει να καθυστερήσει ή τη θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Το νίναροξαβαν έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίταση), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπεπικνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.

Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa (r FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των προϊόντων σε άτομα που παίρνουν νίναροξαβαν. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επανοδοσολογία του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να πλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών.

Η βιταμίνη Κ και η βιταμίνη Κ δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δραστηριότητα του νίναροξαβαν. Δεν υπάρχει εμπειρία με αντι ινωδολυτικούς παραγόντες (τρανεξεμικό οξύ, αμινοκαπρικό οξύ) σε άτομα

που παίρνουν νίναροξαβαν. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση συστηματικών αιμοστατικών (δεσμοπρεσίνη, απροτινίνη) σε άτομα που παίρνουν νίναροξαβαν. Λόγω της υψηλής δόσευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος, το νίναροξαβαν δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμο.

#### 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πιρήνας δισκίου:  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Υπρομελλόζη  
Νάτριο λαουρυλοθεικό  
Μαγνήσιο στεατικό  
Επικάλυψη δισκίου:  
Μακρογόλη 3350  
Υπρομελλόζη  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)  
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

##### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

##### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

##### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

##### 6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτή

Κυψέλες PP/φύλλου αλουμινίου σε συσκευασίες των 14, 28, 30, 56, 60, 98, 168 ή 196 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή διάτρητες κυψέλες, μονής δόσης, σε συσκευασίες των 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 100 (10 κομμάτια από 10 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

##### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

##### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer Pharma AG

D 13342 Berlin

Γερμανία

##### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/025-035

##### 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Σεπτεμβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2013

##### 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2014

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του

Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

**Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.**

**ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΜΗ ΕΜΠΟΡΙΚΑ ΔΙΑΘΕΣΙΜΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.**

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



10mg

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg rivaroxaban.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 26,51 mg λακτόζης ( ως μονοϋδρίτη ), βλ. παράγραφο 4.4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά αμφίρριστα δισκία ανοικτού κόκκινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτία καμπυλότητας), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "10" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της φλεβικής θρομβομβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστάμενη δόση είναι 10 mg rivaroxaban λαμβανόμενη από του στόματος άπαξ ημερησίως. Η αρχική δόση πρέπει να λαμβάνεται 6 έως 10 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον ατομικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής για φλεβική θρομβομβολή, ο οποίος καθορίζεται από τον τύπο της ορθοπαιδικής χειρουργικής επέμβασης.

- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ισχίου, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδων.
- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση γόνατος, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδων.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και κατόπιν να συνεχίσει την επόμενη μέρα με πρόληψη άπαξ ημερησίως όπως προηγούμενος.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) στο Xarelto

Κατά την αλλαγή ασθενών από VKA στο Xarelto, οι τιμές Διεθνούς Ομοιοποιημένης Σχέσης (INR) θα είναι φεβδώς αυξημένες μετά την πρόληψη του Xarelto. Το INR δεν είναι έγκυρο για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας του Xarelto, συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μετάβασης από το Xarelto σε VKA. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να συνιστάσει κίνδυνο αυξημένου INR.

Σε ασθενείς υπό αλλαγή από το Xarelto σε VKA, ο VKA πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα μέχρι το INR να είναι ≥ 2,0. Για τις πρώτες δύο ημέρες της περιόδου μετατροπής, πρέπει να χρησιμοποιείται η τυπική αρχική δοσολογία του VKA ακολουθούμενη από δοσολογία VKA, όπως καθορίζεται από έλεγχο του INR. Εντός οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα Xarelto και VKA, το INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του Xarelto. Αφού το Xarelto διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να γίνει αμέσως τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto

Για ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν το χρόνο που θα χορηγηθεί η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο διακοπής ενός ανενεργού χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

Ειδικά πληθυσμιαί

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις rivaroxaban στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, συνεπώς, το Xarelto δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Το Xarelto μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.2).

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή πολύτιμο μηλό αμώδες πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο Xarelto μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωληνίων μετά από επιβεβαίωση της σωστής τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Το θρυμματισμένο δισκίο πρέπει να χορηγείται με μια μικρή ποσότητα νερού μέσω του γαστρικού σωλήνα και στη συνέχεια να ξεπλύνεται με νερό (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρουσία ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλιξη, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οσφραγωγικούς κίρρους ή υπόνοια υπέρχει τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (MKH), ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κιλ), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κιλ), από στόματος

αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεδελική δαβιγατρίνη, απιξμπάνη κιλ) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η MKH δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό μπορεί να γίνει μέσω τακτικής φυσικής εξέτασης των ασθενών, στενής παρακολούθησης της παραχέυσης του χειρουργικού τραύματος και περιοδικών μετρήσεων της αιμοσφαιρίνης.

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με rivaroxaban δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων rivaroxaban με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στο rivaroxaban μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και πείγουςα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα του rivaroxaban στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) στους οποίους συγχρηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις rivaroxaban στο πλάσμα το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχρηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμικητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιπρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσωρεύσεως αιμοπεταλίων. Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εκούδιους γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλα παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, το rivaroxaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλιξη που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος)

- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Χειρουργική αποκατάσταση κατόμματος ισχίου

Το rivaroxaban δεν έχει μελετηθεί σε παρεμβατικές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης κατόμματος ισχίου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.

Ραχιαία/επισκληρηδίου αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευροεπική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρηδίου αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρηδίου παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρηδίου ή σπονδυλικού αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτόν των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρηδίων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρηδίου ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αμυδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρήσουν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται πείγουςα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευροεπική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όρελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 18 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση του rivaroxaban πριν την αφαίρεση ενός επισκληρηδίου καθετήρα. Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση του rivaroxaban.

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση του rivaroxaban πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες. Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση άλλη από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση το συντομότερο δυνατόν, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P gp

Η συγχρηγόνηση του rivaroxaban με κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης Cmax του rivaroxaban, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχρηγείται συστηματική αγωγή με αντιμικητιασικές αζόλες όπως κετοконаζόλη, ιπρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης του rivaroxaban, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,4 φορές της Cmax. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και Cmax του rivaroxaban. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,6 φορές της Cmax σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,6 φορές της Cmax σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αβιοστική με εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης Cmax. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: δείτε παράγραφο 4.4)

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με το νίναροκαμπα θα πρέπει να αποφεύγεται.

**Αντιπηκτικά**

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με το νίναροκαμπα (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστηριότητα έναντι του παράγοντα Χα χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του νίναροκαμπα.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρησιμοποιούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

**ΜΣΑΦ/αναστολείς συσώρευσης αιμοπεταλίων**

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχρηγόρηση νίναροκαμπα (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το νίναροκαμπα συγχρηγόρησε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση ερόδου συνδυασμένη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με το νίναροκαμπα (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με τα επίπεδα συσώρευσης αιμοπεταλίων, P-ολεκτίνης ή επίπεδα υποδοχέων της GP11b/IIIa.

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρηγοούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

**Βαρφαρίνη**

Η αλλαγή ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) στο νίναροκαμπα (20 mg) ή από το νίναροκαμπα (20 mg) στη βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Nephrastin) περισσότερο από αθροιστικά (ενδέχεται να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στον aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του νίναροκαμπα κατά τη διάρκεια της περιόδου αλλαγής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας, PICT και HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάζονται από τη βαρφαρίνη. Την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι μετρήσεις (συμπεριλαμβανομένου PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση του νίναροκαμπα.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου αλλαγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέτρηση INR στην Citrouth του νίναροκαμπα (24 ώρες μετά την προηγούμενη πρόληψη του νίναροκαμπα) καθώς αυτή η μέτρηση επηρεάζεται ελάχιστα από το νίναροκαμπα σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και του νίναροκαμπα.

**Επαγωγείς του CYP3A4**

Η συγχρηγόρηση του νίναροκαμπα με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC του νίναροκαμπα, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση του νίναροκαμπα με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοϊτόνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (Hypericum perforatum, St. John's Wort) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις του νίναροκαμπα στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

**Άλλες συγχρηγοούμενες θεραπείες**

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το νίναροκαμπα συγχρηγόρησε με μεδοξάλη (υπόσπασμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόσπασμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόσπασμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Το νίναροκαμπα ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιοδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως του CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκε καμία σχετιζόμενη κλινικά αλληλεπίδραση με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

**Εργαστηριακές παράμετροι**

Οι παράμετροι πήξης (π.χ. PT, aPTT, HepTest) επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από τον τρόπο δράσης του νίναροκαμπα (βλ. παράγραφο 5.1).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και θηλασμός**

**Εγκυμοσύνη**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι το νίναροκαμπα διέρχεται τον πλακούντα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νίναροκαμπα.

**Θηλασμός**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι το νίναροκαμπα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία.

**Γονιμότητα**

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με το νίναροκαμπα στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Περίληψη για την ασφάλεια**

Η ασφάλεια του νίναροκαμπα αξιολογήθηκε σε έντεκα μελέτες φάσης III στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 32.625 ασθενείς που εκτέθηκαν στο νίναροκαμπα (βλ. Πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, μέγιστη ημερήσια δόση και διάρκεια θεραπείας στις μελέτες φάσης III**

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών*	Μέγιστη ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	4.556	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg	21 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg αντισταχώς, συγχρηγοούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες

\*Οι ασθενείς εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση νίναροκαμπα

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν νίναροκαμπα ήταν αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες (≥ 4%) ήταν επίσταξη (5,9%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (4,2%). Συνολικά, περίπου 67% των ασθενών που εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση νίναροκαμπα αναφέρθηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία. Περίπου 22% των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ως σχετιζόμενες με τη θεραπεία, όπως αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές. Σε ασθενείς υπό θεραπεία με 10 mg Xarelto που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος και σε παθολογικούς ασθενείς που νοσηλεύονται, αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε περίπου 6,8% και 12,6% των ασθενών, αντίστοιχα, και αναμιά εμφανίστηκε σε περίπου 5,9% και 2,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Σε ασθενείς υπό θεραπεία είτε με 15 mg δύο φορές την ημέρα Xarelto ακολουθούμενο από 20 mg εράπας ημερησίως για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή ΠΕ, είτε με 20 mg εράπας ημερησίως για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε περίπου 27,8% των ασθενών και αναμιά εμφανίστηκε σε περίπου 2,2% των ασθενών. Σε ασθενείς υπό

θεραπεία για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, αιμορραγία οποιοδήποτε τύπου ή σοβαρότητας αναφέρθηκε με συχνότητα συμβάντων 28 ανά 100 ασθενείς-έτη, και αναμιά με συχνότητα συμβάντων 2,5 ανά 100 ασθενείς-έτη. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ACS), αναφέρθηκε αιμορραγία κάθε τύπου ή σοβαρότητας με συχνότητα συμβάντων 22 ανά 100 ασθενείς-έτη. Αναμιά αναφέρθηκε με συχνότητα συμβάντων 1,4 ανά 100 ασθενείς-έτη.

**Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών**

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto συνομίζονται στον πίνακα 2 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:  
πολύ συχνές (≥ 1/10)  
συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)  
όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100) σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)  
πολύ σπάνιες (< 1/10.000)  
μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

**Πίνακας 2: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στις μελέτες φάσης III**

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναμιά (συμπεριλαμβανομένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) <sup>α</sup>		
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα		
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή		
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του επιπεφυκτικού)			
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
	Ταχυκαρδία		
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπόταση, αιμάτωμα			
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Επίσταξη, αιμόπτυση			
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από το στήθος), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα <sup>α</sup> , διάρροια, έμετος <sup>α</sup>	Ξηροστομία		
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	Ίκτερος	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Κνημιάς (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων γενικευμένου κνημιάς), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Άλγος στα άκρα <sup>α</sup>	Αμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία	Σύνδρομο διαμέριματος απότοκο αιμορραγίας
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Αιμορραγία της ούρουγεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μηνορραγίας <sup>α</sup> ), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος) <sup>α</sup>			Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει υποφρέωση
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Πυρετός <sup>α</sup> , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης και εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα <sup>α</sup>	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Αύξηση των τρανσαμινασών	Αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος <sup>α</sup> , αυξημένη LDH <sup>α</sup> , αυξημένη λιπάση <sup>α</sup> , αυξημένη αμυλάση <sup>α</sup> , αυξημένη GGT <sup>α</sup>	Αυξημένη αυξουμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT)	

**Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών**

Αιμορραγία μετά τη διαδικασία (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπες Έκκριση από τραύμα <sup>α</sup>	Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα <sup>α</sup>
---	--------------------------------------

A: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου.

B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ, ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή στις γυναίκες < 55 ετών

Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας). Στις κλινικές μελέτες, βλεπνογονικές αιμορραγίες (δηλ. επίσταξη, από τα ούλα, το γαστροεντερικό, το ουρογεννητικό) και αναμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με νίναροκαμπαν σε σύγκριση με τη θεραπεία με VKA. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρακολούθηση, εργαστηριακές μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας, όπως κρίνεται απαραίτητο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. Κίνδυνος αιμορραγίας στην παράγραφο 4.4). Η έμμηνος ρύση μπορεί να είναι εντονότερη ή/και παρατεταμένη. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια, και ανεξήγητο οοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στήθδαχη.

Γνωστές επιπλοκές δευτεροπαθείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποάρδευσης, έχουν αναφερθεί για το Xarelto. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Παρατηρήσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

Αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε χρονική συσχέτιση με τη χρήση του Xarelto. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Στις συγκεντρωτικές δοκιμές φάσης III, αυτά τα συμβάντα ήταν όχι συχνά ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

**4.9 Υπερδόσολογία**

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδόσολογίας μέχρι 600 mg έχουν αναφερθεί χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση στην μέση έκθεση πλάσματος σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg νίναροκαμπαν ή υψηλότερες.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο που να ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση του νίναροκαμπαν. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδόσολογίας του νίναροκαμπαν.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει νίναροκαμπαν, απαιτείται καθυστέρηση της επόμενης χορήγησης του νίναροκαμπαν ή διακοπή της θεραπείας, ως αρμόζει. Το νίναροκαμπαν έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι εξατομικευμένη, ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη για την περίπτωση συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγλυτα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναμία ή διαταραχή της πήξης του αίματος) ή αιμοπετάλια.

Σε περίπτωση που η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως συμπυκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπυκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένους παράγοντες VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση αυτών των προϊόντων σε άτομα που παίρνουν νίναροκαμπαν. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επανοδόσολογηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να πιλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξεταστεί η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών.

Η θειική πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δραστηριότητα του νίναροκαμπαν. Δεν υπάρχει εμπειρία με αντινιδοσουλφονικούς παράγοντες (τρανεξαμικό οξύ, αμινοκαπροϊκό οξύ) σε άτομα που παίρνουν νίναροκαμπαν. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση συστηματικών αιμοστατικών (π.χ. δεσμοπρεσίνη, απτριπίνη) σε άτομα που παίρνουν νίναροκαμπαν. Λόγω της υψηλής δόσωσης σε πρωτεϊνές πλάσματος, το νίναροκαμπαν δεν αναμένεται να είναι αιμοδιλυτικό.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ****6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κτυπαρήνη Καρμελλόζη νιατριούχος διασταυρούμενη Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171) Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PP/φύλλου αλουμινίου ή κυψέλες PVC/PVDC/φύλλου αλουμινίου σε συσκευασίες των 5, 10 ή 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή διάτρητες κυψέλες μονής δόσης των 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Διάτρητες κυψέλες PP/φύλλου αλουμινίου μονής δόσης σε πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 100 (10 κομπό) που το κάθε ένα περιέχει 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Γερμανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/08/472/001-010

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Σεπτεμβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2013

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΙΟΥΛΙΟΣ 2014

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

ΚΩΔΙΚΟΣ	ΣΥΣΤΕΥΑΣΙΑ	ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ
285690106	XARELTO F.C. TAB 10MG/TAB BtX10 (PP/ALU)	17,56€	27,93€

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

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



15mg & 20mg

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγιονομικής περιβάλλουσας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg rivaroxaban.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 24,13 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg rivaroxaban.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 21,76 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά αμφικυρτα δισκία κόκκινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα κύρτωσης), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "15" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

Στρογγυλά αμφικυρτα δισκία καφέ-κόκκινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα κύρτωσης), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "20" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σαχαρώδη διαβήτης, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικους (δείτε παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής  
Η αντιστάσιμη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, η οποία είναι επίσης η αντιστάσιμη μέγιστη δόση.

Η θεραπεία με το Xarelto πρέπει να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα εφόσον το όφελος της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού και της συστηματικής εμβολής υπερβεί τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

Η αντιστάσιμη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχεια της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Table with 3 columns: Ημέρα 1-21, Δοσολογικό πρόγραμμα, Μέγιστη ημερήσια δόση

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4). Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργία, τραύμα, ακινησία) και οι μεγαλύτερες διάρκειες θα πρέπει να βασίζονται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) ή πνευμονική εμβολή (ΠΕ). Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 - 21), ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόληψη 30 mg Xarelto ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας άπαξ ημερησίως (ημέρα 22 και εφεξής), ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Xarelto

Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Xarelto όταν η τιμή Διεθνούς Ομολοποιημένης Σχέσης INR είναι ≤ 3,0.

Οι ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για την πρόληψη της υποτροπής, η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Xarelto όταν η τιμή INR είναι ≤ 2,5.

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ΑΒΚ στο Xarelto, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόληψη του Xarelto. Η τιμή INR δεν είναι ένδειξη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Xarelto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να αναισθεύσει σε αυξημένη τιμή INR.

Σε ασθενείς που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ, ο ΑΒΚ πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2,0. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία του ΑΒΚ, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ΑΒΚ, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Xarelto και ΑΒΚ, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Xarelto. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα χορηγηθεί η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

Ειδικό πληθυσμό

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις rivaroxaban στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με

κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min), εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις:

- Για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, η αντιστάσιμη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).
- Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ: Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες.

Στη συνέχεια, η αντιστάσιμη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως. Εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπεύθυνα μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες (δείτε παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh Β και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένους πληθυσμούς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (δείτε παράγραφο 5.2).

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (δείτε παράγραφο 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (δείτε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, συνεπώς, το Xarelto δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (δείτε παράγραφο 5.2)

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπονήσουν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολύ μηλό αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από το στόμα. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων Xarelto 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.

Το θρυμματισμένο δισκίο Xarelto μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων κατόπιν επιβεβαίωσης της σωστής τοποθέτησής του σωλήνα εντός του στομάχου. Το θρυμματισμένο δισκίο πρέπει να χορηγείται σε μια μικρή ποσότητα νερού μέσω του γαστρικού σωλήνα και στη συνέχεια ο σωλήνας να ξεπλένεται με νερό. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων Xarelto 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρούσα κακοήθων νεοπλασιών σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς σισροφαιμικούς κρούσους ή υπάνοια υπέρταξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδοαρθρικές ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες. Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (ενοξεπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωνα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαράνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απεξαντίνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (δείτε παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανακούφισης κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh Β και C (βλ. παράγραφο 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία.

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταση, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό ) και αναμιά έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με rivaroxaban σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Σοβαρές, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποιαίδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναμιάς μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με rivaroxaban δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων rivaroxaban με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στο rivaroxaban μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργία (δείτε παραγράφους 5.1 & 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα του rivaroxaban στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Xarelto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις rivaroxaban στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχρησιμοποιείται συστηματική θεραπεία με αντιπηκτικές αλζές (όπως κετοκοναζόλη,πρακοναζόλη,βορικοναζόλη και ποδακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της σουσάμεσης αιμοπεταλίων. Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλα παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, το rivaroxaban δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενής ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληθροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι το Xarelto 20 mg (15 mg σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία) παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Xarelto δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς. Αιμοδυναμικές ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή



## πνευμονική εμβολακτομή.

Το Xarelto δε συνιστάται ως εναλλακτική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολακτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

## Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επεγόντος της παρέμβασης.

Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση το συντομότερο δυνατόν, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

## Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

## Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασαφοποίηση γαλακτικής-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

### Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp

Η συγχρόνηση του rivaroxaban με κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης C<sub>max</sub> του rivaroxaban, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχρησιάζεται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλεις όπως κετοκοναζόλη, πικοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4). Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης του rivaroxaban, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,4 φορές της C<sub>max</sub>. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C<sub>max</sub> του rivaroxaban. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,6 φορές της C<sub>max</sub> σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και κατά 1,6 φορές της C<sub>max</sub> σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC του rivaroxaban και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C<sub>max</sub>. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: δείτε παράγραφο 4.4).

Δοξοναζόλη των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με το rivaroxaban θα πρέπει να αποφευχθεί.

## Αντιπηκτικά

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενδοεπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με το rivaroxaban (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστηριότητα έναντι του παράγοντα Xa χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενδοεπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του rivaroxaban.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρησιούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3 & 4.4).

## ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσωρεύσεως αμινοπτεταλίνων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχρόνηση rivaroxaban (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκκυστοποιημένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το rivaroxaban συγχρησιγόταν με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφάπαξ συνδυασμένη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με το rivaroxaban (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσωρεύσεως αμινοπτεταλίνων, τα επίπεδα P-ολεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa. Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχρησιούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσωρεύσεως αμινοπτεταλίνων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

## Βαρφαρίνη

Η μετάβαση των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) σε rivaroxaban (20 mg) ή από το rivaroxaban (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Neoroplastin) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές. Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του rivaroxaban κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Xa, PICT και HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση του rivaroxaban. Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο Crough του rivaroxaban (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη του rivaroxaban) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από το rivaroxaban σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και του rivaroxaban. **Επαγωγείς του CYP3A4**

Η συγχρόνηση του rivaroxaban με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC του rivaroxaban, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση του rivaroxaban με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοϋλίνη, καρβαμαζεπίνη, φανοβαβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum*, St. John's Wort) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις του rivaroxaban στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

## Άλλες συγχρησιζόμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το rivaroxaban συγχρησιγόταν με μεδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Το rivaroxaban ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιοδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως το CYP3A4.

## Εργαστηριακές παράμετροι

Οι παράμετροι πήξης (π.χ. PT, aPTT, HepTest) επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από τον τρόπο δράσης του rivaroxaban (βλ. παράγραφο 5.1).

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και θηλασμός

### Κύηση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι το rivaroxaban διέρχεται τον πλακούντα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rivaroxaban.

### Θηλασμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι το rivaroxaban απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία.

## Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με το rivaroxaban στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Ο ασθενής που παρουσιάζει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περλήψη για την ασφάλεια

Η ασφάλεια του rivaroxaban αξιολογήθηκε σε έντεκα μελέτες φάσης III που συμπεριέλαβαν 32.625 ασθενείς που εκτέθηκαν στο rivaroxaban (βλ. Πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, μέγιστη ημερήσια δόση και διάρκεια θεραπείας στις μελέτες φάσης III**

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών*	Μέγιστη ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	4.556	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg	21 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχρησιζόμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή πικλοπιδίνη	31 μήνες

\*Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση rivaroxaban

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban ήταν αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.4, και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες (≥ 4 %) ήταν επίσταση (5,9 %) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (4,2 %).

Συνολικά σε περίπου 67% των ασθενών που εκτέθηκαν μία δόση rivaroxaban αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Περίπου 22% των ασθενών παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με τη θεραπεία, όπως αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 10 mg Xarelto οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος και σε παθολογικούς ασθενείς που νοσηλεύονται αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε περίπου 6,8% και 12,6% των ασθενών αντίστοιχα και αναμία εμφανίστηκε σε περίπου 5,9% και 2,1% των ασθενών αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με 15 mg Xarelto δύο φορές ημερησίως ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως για θεραπεία της ΕΒΦΘ ή ΠΕ, είτε με 20 mg άπαξ ημερησίως για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε περίπου 27,8% των ασθενών και αναμία εμφανίστηκε σε περίπου 2,2% των ασθενών. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, αιμορραγία οποιοδήποτε τύπου ή σοβαρότητα αναφέρθηκε με συχνότητα επεισοδίων 28 ανά 100 έτη ασθενών, και αναμία με συχνότητα επεισοδίων 2,5 ανά 100 έτη ασθενών. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη του καρδιαγγειακού θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ACS), αναφέρθηκε αιμορραγία κάθε τύπου ή σοβαρότητας με συχνότητα επεισοδίων 22 ανά 100 έτη ασθενών. Αναμία αναφέρθηκε με συχνότητα επεισοδίων 1,4 ανά 100 έτη ασθενών.

## Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto συνοψίζονται στον πίνακα 2 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα. Οι συχνότερες ορίζονται ως:

πολύ συχνές (≥ 1/10)  
συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)  
όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)  
σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)  
πολύ σπάνιες (< 1/10.000)  
μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

**Πίνακας 2: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια που αναφέρθηκαν σε ασθενείς σε μελέτες φάσης III**

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναμία (συμπεριλαμβανομένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) <sup>Α</sup>		
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα		
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή		
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του επιπεφυκότα)			
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
	Ταχυκαρδία		
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπόταση, αιμάτωμα			
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>			
Επίσταση, αιμόπτυση			

<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Ουλορραγία αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα <sup>α</sup> , διάρροια, έμετος <sup>α</sup>	Ξηροστομία		
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	Ίκτερος	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Άλγος στα άκρα <sup>α</sup>	Αιμάθρωση	Μυϊκή αιμορραγία	Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μη-ορραγίας <sup>β</sup> ), Νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος) <sup>α</sup>			Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Πυρετός <sup>α</sup> , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης, εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας),	Εντοπισμένο οίδημα <sup>α</sup>	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Αυξημένη χοληρυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφοτάση του αίματος <sup>α</sup> , αυξημένη LDHA, αυξημένη λιπάση <sup>α</sup> , αυξημένη αμιλάση <sup>α</sup> , αυξημένη GGT <sup>α</sup>	Αυξημένη συζευγμένη χοληρυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT)	
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>			
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας Έκκριση από τραύμα <sup>α</sup>		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα <sup>α</sup>	

**A:** παρατηρήθηκε στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου  
**B:** παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών  
**Γ:** παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξεί Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

**Περιγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών**  
 Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταση, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό) και αναμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με rivaroxaban σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.  
 Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχρονισμένη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. Κίνδυνος αιμορραγίας στην παράγραφο 4.4). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί ή/και να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, χωρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο ασκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.  
 Για το Xarelto έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποάρδευσης. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

**Παρατηρήσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά**  
 Αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε χρονική συσχέτιση με τη χρήση του Xarelto. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Στις ανικνερωτικές δοκιμές φάσης III, αυτά τα συμβάντα ήταν όχι συχνά (≥ 1/1.000 έως < 1/100).

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**  
 Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργειακό μέσο του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Ελλάδα:  
 Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
 Μεσογείων 284  
 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
 Τηλ: + 30 21 32040380/337  
 Φαξ: + 30 21 06549585  
 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>  
 Κύπρος:  
 Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
 Υπουργείο Υγείας  
 CY-1475 Λευκωσία  
 Φαξ: + 357 22608649  
 Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)  
**4.9 Υπερδοσολογία**

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 600 mg έχουν αναφερθεί χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg rivaroxaban ή ανώτερες.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο που να αντανώνεται τη φαρμακοδυναμική δράση του rivaroxaban. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας του rivaroxaban.

**Αντιμετώπιση της αιμορραγίας**

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει rivaroxaban, η επόμενη χορήγηση του rivaroxaban πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Το rivaroxaban έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταση), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.

Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντος αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των προϊόντων σε άτομα που παίρνουν rivaroxaban. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη-κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επανοδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να πλοποιοθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών. Η θετική πρωταμίνη και η βιταμίνη Κ δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δραστηριότητα του rivaroxaban. Δεν υπάρχει εμπειρία με αντι-νωδολυπικούς παράγοντες (τρανσεξμαϊκό οξύ, αμινοκαρπικό οξύ) σε άτομα που παίρνουν rivaroxaban. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση συστηματικών αιμοστατικών (δεσμοπροσίνη, απροσίνη) σε άτομα που παίρνουν rivaroxaban. Λόγω της υψηλής δόσεως σε πρωτεϊνές πλάσματος, το rivaroxaban δεν αναμένεται να είναι αιμοδυσιλαιμιο.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη Καρμελλόζη νατρίου δισταυρούμενη Λακτόζη μονοϋδρική Υπρομελλόζη  
 Νάτριο Λαουρυλοθεικό  
 Μαγνήσιο στεατικό  
 Επικάλυψη δισκίου: Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
 Υπρομελλόζη  
 Διοξείδιο του τιτανίου (E171) Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτή**

Κυψέλες ΡΡ/φύλλο αλουμινίου σε συσκευασίες των 14, 28, 42 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή διατρίτες κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 100 (10 κομπά που το κάθε ένα περιέχει 10 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Γερμανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/08/472/011-021

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 30 Σεπτεμβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2013

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΙΟΥΛΙΟΣ 2014

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

ΚΩΔΙΚΟΣ	ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ	ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ
285690202	XARELTO F.C. TAB 15 MG / TAB Btx28 TAB σε BLISTERS (PP/alu)	49.16€	72.22€
285690302	XARELTO F.C. TAB 20 MG / TAB Btx28 TAB σε BLISTERS (PP/alu)	49.16€	72.22€

**Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.**

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

# ΗJM Οδηγίες προς Συγγραφείς



## Πεδίο εφαρμογής και κάλυψης του περιοδικού ΗJM

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - ΗJM" είναι το επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος και στοχεύει στη δημοσίευση άρθρων υψηλής ποιότητας σχετικά με όλες τις πτυχές της εσωτερικής παθολογίας. Πρωταρχικός στόχος είναι να δημοσιεύει σε κάθε τεύχος μια σειρά από πρωτότυπα άρθρα σχετικά με κλινικές και βασικές ερευνητικές εκθέσεις ή παρουσίαση περιστατικών. Πολλές από αυτές θα συνοδεύονται από συντακτικές παρατηρήσεις. Άρθρα επικαιρότητας συχνά θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση συγγραφέων που είναι διακεκριμένοι στο αντίστοιχο πεδίο. Η Συντακτική Επιτροπή αποδίδει μεγάλη σημασία σε θέματα που σχετίζονται με την συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, την εφαρμογή των κατευθυντήριων γραμμών και την αποτελεσματικότητα στην εσωτερική παθολογία.

## Διαδικασία αξιολόγησης άρθρων

Όλα τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό θα υποβληθούν σε διαδικασία αξιολόγησης από δύο περισσότερους κριτές, πριν από τη λήψη της τελικής απόφασης από την Επιτροπή Σύνταξης.

## Γλώσσες

Η επίσημη γλώσσα του περιοδικού είναι η Ελληνική ή η Αγγλική. Η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να προβεί σε απαραίτητες γραμματικές και συντακτικές αλλαγές.

Στα άρθρα στα οποία περιγράφεται έρευνα για τον άνθρωπο, οι συγγραφείς πρέπει να αναφέρουν σαφώς ότι όλες οι πειραματικές διαδικασίες που διενεργήθηκαν έγιναν σύμφωνα με τα πρότυπα δεοντολογίας της αρμόδιας θεσμικής επιτροπής για τον ανθρώπινο πειραματισμό καθώς και με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, αναθεωρημένη το 2000. Κατά την υποβολή ερευνών πάνω σε ζώα, οι συγγραφείς πρέπει επίσης να αναφέρουν ότι ακολούθησαν τις διαδικασίες που ορίζουν οι θεσμικοί και εθνικοί οδηγοί για τη φροντίδα και τον χειρισμό των πειραματόζωνων. Πρωτότυπα άρθρα, γίνονται δεκτά προς εξέταση για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι ούτε το αντικείμενο ούτε μέρος του άρθρου έχει ή πρόκειται να δημοσιευθεί αλλού πριν εμφανιστούν στο περιοδικό. (Αυτός ο περιορισμός δεν ισχύει για τα αποσπάσματα) Εάν κάποια στοιχεία ή πίνακες του άρθρου έχουν ήδη δημοσιευθεί αλλού, άδεια για τη χρήση τους πρέπει να λαμβάνεται από τον κάτοχο των πνευματικών δικαιωμάτων. Οι δεκτές εργασίες γίνονται μόνιμη ιδιοκτησία του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση και δεν μπορούν να αναπαραχθούν αυτούσιες ή μέρος αυτών, χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση του Εκδότη.

## Οδηγίες συγγραφής

### Τύποι άρθρων

Editorials (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Οι απόψεις αναγνωρισμένων επιστημόνων για την εσωτερική παθολογία θα δημοσιεύονται ως editorials σε τακτική βάση. Συντακτικές παρατηρήσεις επί συγκεκριμένων άρθρων μπορεί επίσης να ζητηθούν από εμπειρογνώμονες στον σχετικό τομέα.

Άρθρα ανασκόπησης (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Άρθρα ανασκόπησης περιλαμβάνουν σημαντικά επικαιροποιημένα θέματα, πρόσφατες πληροφορίες στα αντίστοιχα πεδία ή άρθρα που αναφέρονται σε νέα σημαντικά ευρήματα ή αποτελέσματα έρευνας που μπορούν να αξιοποιηθούν στην κλινική πράξη.

Πρωτότυπα άρθρα Έρευνας (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Περιγραφές ειδικών κλινικών και βασικών ερευνητικών

© 2014

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 104: 231-234  
Hellenic Journal of Medicine. 104: 231-234

μελετών σε όλους τους επιμέρους τομείς της εσωτερικής παθολογίας μπορούν να γίνουν επίσης δεκτά προς δημοσίευση στο περιοδικό.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις (περιορίζεται σε 500 λέξεις). Παρουσιάσεις και συζητήσεις από ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις μπορούν να υποβάλλονται ως σύντομες εκθέσεις.

### Επιστολές προς τη Σύntαξη.

Οι επιστολές προς τη Σύntαξη πρέπει να περιορίζονται σε 500 λέξεις. Μπορούν να περιλαμβάνουν σύντομες επιστημονικές εκθέσεις ή απαντήσεις σε άρθρα που δημοσιεύθηκαν σε προηγούμενα τεύχη του περιοδικού.

### Προετοιμασία άρθρων

Το Περιοδικό "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HJM" δέχεται άρθρα που πληρούν τις προϋποθέσεις της Διεθνούς Επιτροπής Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών, όπως ενημερώθηκε το Νοέμβριο του 2003. Το άρθρο πρέπει να είναι γραμμένο με διπλό διάστιχο με ευρύ περιθώριο γύρω από το κείμενο. Ηλεκτρονική μορφή των άρθρων πρέπει να είναι σε μορφή Microsoft Word. Οι σελίδες πρέπει να αριθμούνται διαδοχικά, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου. Οι συντομογραφίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με συνέπεια σε όλο το άρθρο αφού ορισθούν αρχικά στο κυρίως κείμενο. Όλα τα υποβληθέντα άρθρα θα πρέπει να συνοδεύονται από υπογεγραμμένη δήλωση των συμμετεχόντων συγγραφέων για ύπαρξη ή μη οικονομικών συμφερόντων ή άλλης προσωπικής σχέσης τους με οποιοδήποτε φορέα σχετίζεται με την υπό δημοσίευση έρευνα. Μονάδες μέτρησης: Όλες οι μετρήσεις θα πρέπει να εκφράζονται σε διεθνείς μονάδες (SI).

### Μορφοποίηση άρθρων

Σελίδα τίτλου (σε ελληνικά και αγγλικά). Η σελίδα τίτλου θα πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες: το είδος του άρθρου, τον τίτλο του άρθρου, τα ονόματα των συγγραφέων (όνομα και επώνυμο), τουλάχιστον πέντε λέξεις-κλειδιά, για να χρησιμοποιηθούν ως ευρετήριο (όροι σύμφωνα με το MeSH θα προτιμούνται, διότι θα διευκολύνει την εύρεση στο PubMed / Medline), υπεύθυνος συγγραφέας και στοιχεία επικοινωνίας.

Περίληψη (σε ελληνικά και αγγλικά). Σε πρωτότυπα άρθρα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται περίληψη έκτασης 250 λέξεων στην δεύτερη σελίδα του άρθρου η οποία θα έχει την εξής δομή: εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα και συμπεράσματα. Για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις η περίληψη θα πρέπει να έχει την μορφή μιας παραγράφου (100 λέξεις) στην οποία θα συνοψίζονται τα κύρια σημεία ενδιαφέροντος της υπό εξέταση υπόθεσης.

### Κείμενο

Τα πρωτότυπα άρθρα θα πρέπει να έχουν τις εξής βασικές ενότητες: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση.

### Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

Θα πρέπει να περιλαμβάνουν μια σύντομη εισαγωγή, που ακολουθείται από την παρουσίαση της υπόθεσης και Συζήτηση. Κριτικές, Editorials, και άλλα είδη άρθρου θα πρέπει να χωρίζονται σε ενότητες ανάλογα με αντικείμενό τους.

### Ευχαριστίες

Τα άτομα που έχουν συμβάλει στο άρθρο μπορούν να συμπεριληφθούν στο τέλος του τμήματος του κειμένου.

Οι αναφορές θα πρέπει να διαμορφωθούν αριθμητικά, από την πρώτη φορά που εμφανίζονται στο κείμενο, για παράδειγμα [1] Αναφορές (δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 30 για πρωτότυπο άρθρο, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 10 για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις και τα γράμματα) Οι αναφορές πρέπει να έχουν διπλό διάστημα με αριθμητική ακολουθία, ξεκινώντας σε μια νέα σελίδα μετά το τέλος του κειμένου. Η αρίθμηση των αναφορών θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Όλοι οι συγγραφείς θα πρέπει να εμφανίζονται στις αναφορές.

Οι πίνακες θα πρέπει να είναι ένα σε κάθε σελίδα και αριθμημένους. Οι εικόνες επίσης θα πρέπει να είναι αριθμημένες με καλή ευκρίνεια ώστε να γίνονται κατανοητές από τους αναγνώστες και να υποστηρίζονται από βιβλιογραφία που παρέχεται εντός του κειμένου. Συντομογραφία ή οποιαδήποτε αναφορά που χρήζει επεξήγησης εντός κάθε εικόνας θα πρέπει να αναγράφεται στην σχετική λεζάντα ανά εικόνα.

**Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HJM"** θα δέχεται άρθρα μόνο με ηλεκτρονική υποβολή. Τα άρθρα θα πρέπει να υποβάλλονται, αποστέλλονται ως συνημμένο αρχείο στη διεύθυνση e-mail της Γραμματείας του Περιοδικού: [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr) ή [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr), με Θέμα «Υποβολή Άρθρου» και αναφορά του τίτλου του άρθρου. Ο υπεύθυνος για επικοινωνία συγγραφέας θα λάβει επιστολή από την Συντακτική Επιτροπή του Περιοδικού τόσο για την παραλαβή του άρθρου όσο και για την αποδοχή ή απόρριψη του. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις οδηγίες μπορείτε να συνδεθείτε με την ιστοσελίδα της ΕΠΒΕ [www.epbe.gr](http://www.epbe.gr) (Περιοδικό, Οδηγίες προς Συγγραφείς).

# HJM Instructions for authors



**Scope and Coverage of the Journal:** The “Hellenic Journal of Medicine - HJM” is the official journal of the North Greece Hellenic Society of Internal Medicine and aims to publish high-quality articles on all aspects of internal medicine. A primary goal is to publish in each issue a number of original articles related to clinical and basic research or case reports. Many of these will be accompanied by invited editorial comments. Hot topics will be invited frequently in the journal as invited expert articles. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects related to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in internal medicine.

## Peer review process:

All articles submitted to the Journal will undergo a peer review process involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

## Languages

The official language of the journal is Greek or English. The Editorial Committee retains the right to make necessary grammatical and syntactical changes.

## Ethics

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals. Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts) If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of “HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Publisher.

## Manuscript Guidelines

### Types of article

**Editorials** (limited to 2000 words). The opinions of recognised leaders in internal medicine are invited as editorials on a regular basis. Editorial comments on specific articles may also be sought from experts in the relevant field. Review articles (limited to 2000 words). Review articles include comprehensive contemporary articles, updated information, or articles in new areas of research important and interesting to the medical community. Original Research articles (limited to 2000 words). Descriptions of specific clinical and basic research studies in all sub-fields of internal medicine are welcomed by the Journal. Case Reports (limited to 500 words). Presentations and discussion of interesting clinical cases may be submitted as brief reports. Letters to the Editor. Letters to the Editor should be limited to 500 words. They may include brief scientific reports or responses to articles published in previous issues of the Journal.

### Preparation of manuscripts

“HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003. The manuscript should be double-spaced throughout with wide margins all around. Electronic manuscript formats should be in Microsoft Word format. Pages should be numbered consecutively, beginning with the title page. Abbreviations must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined only in the main text. All manuscripts submitted should be accompanied by the authors’ disclosure of any financial or personal relationship or other conflict of interest that might influence their participation in the work described. Units of measurement: All measurements must be expressed in international units (SI).

### Formatting of submissions

**Title page** (both in Greek and English). The title page should include the following information: the type of submission; the title of the manuscript; the names of the authors (first name and family name, authors’ affiliations; a list of up to five key words, to be used for indexing purposes (MeSH terms should be preferred, as they will facilitate indexing in PubMed/Medline); author responsible for correspondence.

**Abstract** (both in Greek and English). For Original Research articles an abstract no more than 250 words in length must be included as the second page of the manuscript including introduction, methods, results and conclusions. For Case Reports the abstract should be a single paragraph (100 words) summarising the main points of interest of the case presented.

**Text** Original Research articles should organise the text into the following main sections: Introduction, Methods, Results and Discussion.

Case reports should include a brief introduction, followed by Case presentation and Discussion. Reviews, Editorials, and other types of article should be divided into sections according to their subject matter.

**Acknowledgements.** Persons who have contributed to the article may be acknowledged at the end of the Text section.

Reference citations in the text should be formatted numerical when first appeared in the text for example [1]

**References** (not exceed 30 per original paper, review, not exceed 10 for case reports, letters) References should be typed double-spaced in numerical sequence, starting on a new page after the end of the text. The numbering of references should reflect the order in which they are cited in the text. All authors should appear in the references.

**Tables** Tables should be arranged one per page and numbered. Figure Legends. Figures should be numbered. Legends should be concise, but should be sufficient to enable the reader’s comprehension of a figure without reference to the main text. Explanations of any annotations on a figure should be appended to the respective legend.

“HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” will accept only electronic manuscript submissions. Articles to be submitted, are sent as an attached file to the e-mail address of the Secretariat of the “HJM”: [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr) or [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr). “Manuscript submission” and the title of the manuscript should be written in the subject section of the e-mail. The corresponding author will receive a letter from the Editorial Board of the “HJM” upon receipt of the article, as well as upon possible acceptance or rejection.

# Diet & Nutrition



## Η διατροφή ως μέσο πρόληψης και διαχείρισης του Διαβήτη

Καπίρη Νίκη, MSc  
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος  
www.nutrimed.gr

### Σημαντικά νέα από το 8ο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Συλλόγων Διαιτολόγων

Είναι κοινά αποδεκτό ότι η διατροφή αποτελεί ένα βασικό πυλώνα του τρόπου ζωής που συνδέεται με την πρόληψη και την καλύτερη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Είναι, επίσης, γεγονός ότι τα εθνικά συστήματα υγείας ανά τον κόσμο επιβαρύνονται κάθε χρόνο με υπέρογκα ποσά λόγω του Διαβήτη. Ο μόνος βιώσιμος τρόπος να μειωθεί το κόστος αυτό και, κυρίως, να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και η παραγωγικότητα του πάσχοντα από Διαβήτη, και κατ' επέκταση και αυτή του κοινωνικού συνόλου, είναι η πρόληψη ή η καθυστέρηση έναρξης ή τελικά, η καλύτερη διαχείριση της νόσου. Σε αυτό ακριβώς επικεντρώθηκαν στις ομιλίες τους κορυφαίοι Έλληνες και ξένοι επιστήμονες, στα πλαίσια του 8ου Συνεδρίου της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Συλλόγων Διαιτολόγων (EFAD) που πραγματοποιήθηκε στις αρχές Οκτώβρη στην Αθήνα.

### Η σύγχρονη έρευνα εστιάζει στη μεταγευματική γλυκαιμία

Η μεταγευματική γλυκαιμία βρίσκεται στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος σύμφωνα με τη Δρ. Wendy Russel από το Ινστιτούτο Διατροφής και Υγείας του Πανεπιστημίου του Aberdeen, η οποία συνόψισε τα πιο πρόσφατα ερευνητικά συμπεράσματα:

- Τα δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των διαιτών χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου και του κινδύνου εμφάνισης Διαβήτη τύπου 2. Μελέτες δείχνουν επίσης, ότι οι διαλυτές φυτικές ίνες βελτιώνουν την οξεία απόκριση γλυκόζης/ινσουλίνης.
- Προκλινικές μελέτες δείχνουν, ότι η εντερική μικροβιακή χλωρίδα μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της γλυκαιμίας.
- Δίαιτες υψηλές σε πρωτεΐνη δεν φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στον έλεγχο του βάρους, στη σύσταση του σώματος και σε συγκεκριμένα λιπίδια αίματος, και αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη.
- Τρόφιμα πλούσια σε φυτοχημικά φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση, αν και ο μηχανισμός δράσης τους παραμένει ακόμα άγνωστος.
- Τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά έχει φανεί, ότι δεν επηρεάζουν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα.

### Η εξατομίκευση είναι το κλειδί για βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο

Η εξατομικευμένη διαιτητική προσέγγιση του ασθενούς με διαβήτη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη δια-

© 2014

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 235: 235-236  
Hellenic Journal of Medicine. 235: 235-236

χείριση της μεταγευματικής γλυκόζης και στο πλαίσιο αυτής πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, μεταξύ άλλων, οι μεταβολικοί στόχοι αλλά και οι προσωπικές προτιμήσεις και ο τρόπος ζωής του εκάστοτε ασθενή, σύμφωνα με τη Δρ. Αιμιλία Παπακωνσταντίνου, Λέκτορα Διατροφής και Μεταβολισμού στο Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Σε αυτό το πλαίσιο φαίνεται ότι ο αριθμός και η συχνότητα των γευμάτων μπορούν να προσαρμοστούν, εκτός από τους μεταβολικούς στόχους, και στον τρόπο ζωής και τις προτιμήσεις του ασθενή, ενώ η ώρα κατανάλωσής τους και ο ακριβής καταμερισμός των υδατανθράκων έχουν καίρια σημασία. Στην ολοκλήρωση της ομιλίας της για το θέμα, η Δρ. Παπακωνσταντίνου κατέληξε στο ότι «είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περισσότερες σχετικές μελέτες πριν καταλήξουμε σε οριστικά συμπεράσματα αλλά μέχρι τότε δεν χρειάζεται να εξαναγκάζουμε τους ασθενείς να ακολουθούν συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα, αντιθέτως πρέπει εμείς να προσαρμοζόμαστε, στο βαθμό που είναι εφικτό, στην αγωγή, τους στόχους υγείας και τις προτιμήσεις και τον τρόπο ζωής των ασθενών μας».

### **Η συμμόρφωση στη διαίτα είναι ίσως η πιο σημαντική στρατηγική**

Σύμφωνα με τον Δρ. Duane Mellor, Επίκουρο Καθηγητή Διαιτολογίας στο Πανεπιστήμιο του Nottingham, οι πρόσφατες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις συμφωνούν ότι τα περισσότερα άτομα που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη είναι επιρρεπή στην εμφάνιση παχυσαρκίας. Ωστόσο, οι μελέτες διαφωνούν στο κατά πόσο η απώλεια βάρους μπορεί να βοηθήσει σε όλες τις περιπτώσεις. Σε γενικές γραμμές πάντως, φαίνεται ότι η απώλεια βάρους μπορεί να έχει μόνο βοηθητικό ρόλο. Σε ότι αφορά το κλασικό ερώτημα «ποιο πρέπει να είναι το ακριβές προφίλ της δίαιτας του διαβητικού», ο Δρ Mellor κατέληξε στο ότι «η καλύτερη προτεινόμενη προσέγγιση ενός διαιτολόγου προς το διαβητικό ασθενή είναι αυτή με την οποία ο ίδιος ο ασθενής παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συμμόρφωση. Η συμμόρφωση στη διαίτα είναι ίσως πιο σημαντική από το διατροφικό της προφίλ» και ολοκλήρωσε λέγοντας ότι «είναι καλύτερο να μιλάμε και να δίνουμε συμβουλές σε επίπεδο τροφίμων και όχι σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών».

### **Τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά ως μέρος της καθημερινότητας του διαβητικού ασθενή**

Τα άτομα με διαβήτη ή με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (π.χ. παχύσαρκα) που επιλέγουν ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά μπορούν ευκολότερα να διατηρήσουν την ποικιλία στο καθημερινό τους διαιτολόγιο και να κάνουν μικρές αλλά σημαντικές αλλαγές στην διατροφική τους συμπεριφορά, χωρίς να στερούνται τη γλυκιά γεύση, γεγονός που μπορεί να διευκολύνει τη συμμόρφωσή τους στο προτεινόμενο διαιτολόγιο.

Στη σχετική της ομιλία η Δρ. Αιμιλία Παπακωνσταντίνου ανέφερε επίσης ότι «η χρήση ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών δίνει τη δυνατότητα για απόλαυση της γλυκιάς γεύσης με λίγες ή και καθόλου θερμίδες, χωρίς να επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα».

Σύμφωνα με την ειδικό, εκτεταμένες επιστημονικές μελέτες υποστηρίζουν την ασφάλεια των ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών. Επιπλέον, τα δεδομένα επιβεβαιώνουν τη συμβολή τους στην απώλεια και τη διατήρηση του σωματικού βάρους και στο γλυκαιμικό έλεγχο, όταν ενσωματώνονται σε έναν ισορροπημένο τρόπο ζωής και διατροφής.

Συνοψίζοντας, σύμφωνα με όσα ειπώθηκαν στα πλαίσια του συγκεκριμένου συνεδρίου, γίνεται εμφανές ότι η ομαλή μεταγευματική γλυκαιμία αποτελεί ένα καίριο στόχο στη διαιτητική αντιμετώπιση του διαβήτη, στη διαχείριση του οποίου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προτιμήσεις και ο τρόπος ζωής του διαβητικού ασθενή.