

# 110



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ  
[www.atherosclerosis.gr](http://www.atherosclerosis.gr)

Θερινό  
Σχολείο

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30  
Ιουνίου 2018

Ξενοδοχείο  
Royal Olympic

ΑΘΗΝΑ



Υπό την αιγίδα των:

European Atherosclerosis Society  
Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης



International Atherosclerosis Society  
Διεθνούς Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης

Βιβλίο Εισηγήσεων

Αθήνα, Ελλάδα, Ιούνιος 28-30, 2018  
11ο Θερινό Σχολείο  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών  
Βιβλίο Εισηγήσεων  
© *All rights reserved.*



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ηλικιωμένος διαβητικός ασθενής υπό αγωγή με μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη έχει HbA1c 6,6% αλλά εμφανίζει συχνά επεισόδια με ζάλη και εφίδρωση .....	7
<b>Σ. Παππάς</b>	
Ασθενής 65 ετών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Πώς θα χειριστώ τα καρδιολογικά φάρμακα;.....	15
<b>Μ. Ελισάφ</b>	
Ασθενής 65 ετών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Πώς θα χειριστώ τα φάρμακα του αναπνευστικού; .....	47
<b>Π. Κωνσταντινίδης</b>	
Ασθενής 50 ετών με HIV λοίμωξη και καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου .....	85
<b>Μ. Παπαγιάννη</b>	
Αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά σε ασθενή που θα χειρουργηθεί ή θα υποβληθεί σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επέμβαση. Πότε διακόπτουμε και πότε κάνουμε bridging με ΗΧΜΒ; .....	111
<b>Χ. Βλαχόπουλος</b>	
Η συμβολή των δεδομένων big data από μεγάλες καταγραφές στη μελέτη των νοσημάτων .....	137
<b>Χ. Κανή</b>	
Ασθενής 65 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια ΝΥΗΑ ΙΙ με κλάσμα εξώθησης 30%. Βελτιστοποίηση θεραπευτικής αγωγής .....	157
<b>Χ. Χρυσόχου</b>	
Ασθενής με κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή που εμφανίζει απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή πρόκειται να υποβληθεί σε επείγουσα επεμβατική πράξη .....	167
<b>Α. Τσελέπης</b>	
Άνδρας 55 ετών εμφανίζει σε έλεγχο ρουτίνας ολική χοληστερόλη 100 mg/dL .....	199
<b>Ε. Μπιλιανού</b>	

Ασθενής 45 ετών με δείκτη μάζας σώματος 37 Kg/m <sup>2</sup> και προδιαβήτη .....	219
<b>Ε. Λυμπερόπουλος</b>	
Ασθενής 72 ετών με κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο .....	283
<b>Χ. Μηλιώνης</b>	
Στεφανιαίος διαβητικός ασθενής 68 ετών με eGFR 65 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> και κλάσμα εξώθησης 35% έχει HBA1c 8,3% υπό μετφορμίνη 1000 mg X 2 .....	311
<b>Η. Μυγδάλης</b>	
Ασθενής 55 ετών με πρόσφατο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου εμφανίζει μυαλγίες μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg .....	333
<b>Λ. Ραλλίδης</b>	
Best medical treatment of carotid artery disease .....	351
<b>D. Mikhailidis</b>	
Ασθενής 69 ετών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο από 3ώρου προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών .....	387
<b>Κ. Βέμμος</b>	
Ασθενής 58 ετών με διαβήτη τύπου 2 έχει αρτηριακή πίεση 145/85 mmHg υπό φάρμακο του άξονα; .....	419
<b>Β. Κώτσης</b>	
Ασθενής 55 ετών με διαβήτη τύπου 2 και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα .....	451
<b>Β. Αθυρος</b>	
Ασθενής με κίρρωση και καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου <b>Ε. Χολόγκιτας</b> .....	467
Γυναίκα 40 ετών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, LDL χοληστερόλη 150 mg/dL και προδιαβήτη .....	503
<b>Θ. Αλεξανδρίδης</b>	

Διαβητικός στεφανιαίος ασθενής 55 ετών υπό αγωγή με ροσουβαστατίνη 10 mg έχει LDL χοληστερόλη 73 mg/dL, HDL χοληστερόλη 32 mg/dL, τριγλυκερίδια 230 mg/dL και non-HDL-C 119 mg/dL. Πώς πρέπει να αντιμετωπισθεί;	533
<b>Π. Μήτρου</b> .....	533
Διαβητικός ασθενής 45 ετών με διαλείπουσα χωλότητα κάτω άκρων. Καπνιστής, HBA1c 8,4%, LDL-C 142 mg/dL, ΑΠ 152/93 mmHg .....	559
<b>Ν. Κατσίκη</b>	
Ασθενής 75 ετών με ιστορικού διαβήτη, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας εμφανίζει νέα κοιλιακή μαρμαρυγή και έχει κρεατινίνη 1,7 mg/dL. Τι πρέπει να προσέξουμε για το είδος και τη δοσολογία των φαρμάκων που θα χορηγηθούν στον ασθενή; .....	621
<b>Κ. Τζιόμαλος</b>	
Κλινικά περιστατικά ασθενών με διαβητική νευροπάθεια .....	629
<b>Ν. Τεντολούρης</b>	
How to write a paper .....	665
<b>D. Mikhailidis</b>	
Η αξία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Κλινικά περιστατικά .....	695
<b>Χ. Πίτσαβος</b>	





## Ηλικιωμένος διαβητικός ασθενής υπό αγωγή με μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη έχει HbA1c 6,6% αλλά εμφανίζει συχνά επεισόδια με ζάλη και εφίδρωση

Σταύρος Ι Παππάς - Αναστάσιος Κουτσοβασίλης

### Εισαγωγή

Η συνεχής αύξηση του πληθυσμού των μεγάλων ηλικιών τα τελευταία χρόνια μας φέρνει όλο και συχνότερα μπροστά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Το γεγονός αυτό υπαγορεύει την επιτακτική ανάγκη για γνώση των χαρακτηριστικών του γηράσκοντος οργανισμού. Δύο στους τρεις ηλικιωμένους ζουν στις ανεπτυγμένες χώρες. Σ' αυτές τις χώρες ο ρυθμός αύξησης των ηλικιωμένων υπερβαίνει κατά πολύ τον ρυθμό αύξησης των άλλων ηλικιακών ομάδων. Μεταξύ 1980 και 2020, η συνολική αύξηση του πληθυσμού των αναπτυγμένων χωρών υπολογίζεται γύρω στο 9,5%, ενώ η αύξηση του ηλικιωμένου πληθυσμού στο 240%.

Σχεδόν όλες οι ευρωπαϊκές χώρες αντιμετωπίζουν την γήρανση του πληθυσμού τους. Στις νότιες χώρες της Ευρώπης, όπου ανήκει και η Ελλάδα, το ποσοστό των ηλικιωμένων κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα. Ενδεικτικά στη Γαλλία το ποσοστό των ηλικιωμένων έχει τριπλασιασθεί τα τελευταία 100 χρόνια. Η νότια Ευρώπη με αναλογία παιδιών 16% και ηλικιωμένων 22% είναι η περιοχή με τον πιο ηλικιωμένο πληθυσμό παγκοσμίως. Μέχρι το 2050, η αναλογία των ανηλίκων προβλέπεται να μειωθεί στο 13% και των ηλικιωμένων να αυξηθεί στο 39%.

Ο ελληνικός πληθυσμός διαρκώς «γερνάει», καθώς παρατηρείται αύξηση του μέσου όρου ηλικίας και ταυτόχρονη μείωση των γεννήσεων. Ο μέσος όρος ζωής αυξάνεται διαρκώς. Για τους άνδρες ενώ το 1981 ήταν 72,2 έτη, το 1996 ήταν 75,1 έτη. Για τις γυναίκες 76,5 έτη και 80,3 έτη την ίδια χρονική περίοδο. Η συνολική αύξηση του πληθυσμού οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων και στην εισροή μεταναστών από το εξωτερικό.

Από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, η κατά ηλικιακή δομή του πληθυσμού της Ελλάδας, εμφανίζει τάσεις μείωσης των βρεφικών και παιδικών ηλικιών (0-14 ετών), με αντίστοιχη αύξηση του ποσοστού των γεροντικών ηλικιών (65 ετών και άνω). Η αναλογία του πληθυσμού των ατόμων ηλικίας 0-14 ετών από 38% που ήταν το 1907, περιορίστηκε σε 25% κατά το 1971 και σε 23% το 1979. Κατά την ίδια περίοδο, οι παραγωγικές ηλικίες (15-64 ετών) αυξήθηκαν από 58% σε 65%. Τέλος, οι γεροντικές (65 ετών και άνω) υπερτριπλασίασαν την ποσοστιαία συμμετοχή τους, μια και από 4% που αντιπροσώπευαν στο πληθυσμό της χώρας κατά το 1907 αυξήθηκαν σε 13% κατά το 1979. Την δεκαετία του '80 οι γεννήσεις μειώθηκαν κατά 32% και το ποσοστό θνησιμότητας αυξήθηκε κατά 6%. Η διαρκής πτώση του ποσοστού των ατόμων της παιδικής ηλικίας και η ταυτόχρονη άνοδος του ποσοστού των ατόμων της τρίτης ηλικίας, θα συνεχιστεί και στο μέλλον.

Τα ηλικιωμένα άτομα βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2), λόγω του συνδυασμού της παρουσίας αντίστασης στην ινσουλίνη και της διαταραχής της λειτουργίας των νη-

σιδίων του παγκρέατος, που φυσιολογικά παρατηρείται με τη γήρανση. Περίπου 25% των ηλικιωμένων ατόμων πάσχουν από διαβήτη και υπολογίζεται ότι τα ποσοστά διαγνωσμένου διαβήτη θα αυξηθούν κατά 4-5 φορές (συγκριτικά με 3πλάσια στο γενικό πληθυσμό) από το 2005 έως 2050. Η παρατηρούμενη με την ηλικία αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με την παχυσαρκία και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας στις ηλικίες αυτές. Για τους παραπάνω λόγους, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης για το Διαβήτη, όλα τα ηλικιωμένα άτομα θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία ΣΔ.

Τα ηλικιωμένα διαβητικά άτομα εμφανίζουν παρόμοιο κίνδυνο να αναπτύξουν μακρο- και μικροαγγειακές επιπλοκές με τα υπόλοιπα διαβητικά άτομα. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι διαβητικοί παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση με ηλικιωμένα άτομα χωρίς διαβήτη (αν και τα ποσοστά έχουν μειωθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες) και διπλάσιο ποσοστό επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων, κυρίως λόγω εμφάνισης υπογλυκαιμίας, σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό των διαβητικών. Τα διαβητικά άτομα μεγαλύτερης ηλικίας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ακρωτηριασμού των κάτω άκρων, διαταραχών της όρασης και τελικού σταδίου νεφρικής νόσου σε σχέση με τα διαβητικά άτομα μικρότερης ηλικίας. Τέλος, ιδιαίτερα συνηθισμένη είναι σε αυτή την ηλικιακή ομάδα η πολυφαρμακία, οι λειτουργικές αναπηρίες και τα κοινά γηριατρικά σύνδρομα (γνωσιακή δυσλειτουργία, κατάθλιψη, ακράτεια ούρων, πτώσεις, επίμονος πόνος).

## **Ιδιαιτερότητες ηλικιωμένων ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**

Οι υπερήλικες διαβητικοί είναι μια πολύ ετερογενής πληθυσμιακή ομάδα τόσο κλινικά, ψυχολογικά, όσο και λειτουργικά αλλά και κοινωνικά. Στα ηλικιωμένα διαβητικά άτομα, εκτός από τις μακρο- και μικροαγγειακές διαβητικές επιπλοκές, συνυπάρχουν συχνά και άλλες παθήσεις, τα λεγόμενα «γηριατρικά σύνδρομα», που επιβαρύνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής τους και μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης τους.

Είναι γνωστό ότι η νόσος Alzheimer και η άνοια είναι περίπου δύο φορές πιο συχνές στα άτομα με ΣΔ, σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα ίδιας ηλικίας. Τα υπάρχοντα δεδομένα έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας. Επίσης, και η υπογλυκαιμία έχει συνδεθεί με έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και μάλιστα με αμφίδρομο τρόπο: η γνωσιακή δυσλειτουργία αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, και αντίστροφα, το ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας συνδέεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης άνοιας.

Επίσης, ο ΣΔ συνδέεται με υψηλό επιπολασμό κατάθλιψης, που συχνά μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, δυσχεραίνοντας τη συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή.

Είναι γνωστό ότι η περιφερική νευροπάθεια είναι πολύ πιο συχνή μεταξύ των ηλικιωμένων διαβητικών ατόμων, σε ποσοστό που φτάνει το 50-70%, προκαλώντας αστάθεια, προβλήματα ισορροπίας, ατροφία των μυών, περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας και αύξηση του κινδύνου πτώσεων.

Άλλες παθήσεις που συχνά συνυπάρχουν στα ηλικιωμένα διαβητικά άτομα, όπως είναι η στεφα-

νιαία νόσος, η παχυσαρκία, η εκφυλιστική νόσος των αρθρώσεων, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η κατάθλιψη και οι διαταραχές της όρασης, επίσης, ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη λειτουργικότητα των ηλικιωμένων διαβητικών ατόμων. Τα διαβητικά άτομα μεγαλύτερης ηλικίας συχνά υποσιτίζονται, λόγω ανορεξίας, αλλοίωσης της γεύσης και της όσφρησης, δυσκολίας στην κατάποση, οδοντιατρικών προβλημάτων και γνωσιακών δυσλειτουργιών, καθιστώντας έτσι τις υπογλυκαιμίες συχνότερες.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να εξατομικεύεται με στόχο την αποφυγή της υπογλυκαιμίας και με προσοχή στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων, λόγω της πολυφαρμακίας. Η πολυφαρμακία συχνά αποτελεί εμπόδιο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων διαβητικών ατόμων με αρνητικές επιπτώσεις στη συμμόρφωσή τους.

Επιπλέον, σημαντική είναι η διαχείριση των συνυπαρχουσών παθολογικών καταστάσεων, καθώς και αυτή επηρεάζει την ικανότητά τους να αυτοεξυπηρετούνται.

Οι στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου θα πρέπει να εξατομικεύονται, με βάση την κατάσταση υγείας του ατόμου και το προσδόκιμο επιβίωσής του. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διάρκεια του διαβήτη, η ύπαρξη συννοσηροτήτων και άλλων χρόνιων άλλων νοσημάτων, τα ενδεχόμενα γηριατρικά σύνδρομα οι δεξιότητες του, οι αλλά και η κοινωνική/οινομική του κατάσταση .

Στον ΣΔτ2 και κυρίως στους ηλικιωμένους, η σοβαρή υπογλυκαιμία είναι πιο συχνή και ευθύνεται ,για την κακή ποιότητα ζωής ,τις αυξημένες νοσηλείες ,ατυχήματα ,ακόμη και θνητότητα.

Η υπογλυκαιμία προκαλεί επαναλαμβανόμενη φυσική και ψυχική νοσηρότητα, εμποδίζει την αντιρρόπηση επόμενων επεισοδίων υπογλυκαιμίας, εμποδίζει την ρύθμιση του διαβήτη και αυξάνει την θνησιμότητα. Προκαλεί δυσλειτουργία του εγκεφάλου, σπανίως προκαλεί θάνατο από αρρυθμίες και εάν είναι σοβαρού βαθμού και παρατεταμένη, προκαλεί εγκεφαλικό θάνατο. Οι εκδηλώσεις υπογλυκαιμίας στους ηλικιωμένους είναι συχνότερα νευρογλυκοπενικές (ανησυχία, σύγχυση) παρά αδρενεργικές (τρόμος, ταχυκαρδία), και χρήζουν προσοχής ,ως προς την ερμηνεία και την διάγνωσή τους. Επίσης, η ανάνηψη από την υπογλυκαιμία καθυστερεί (λόγω μειωμένης απάντησης των αντιρροπιστικών ορμονών) με αποτέλεσμα τα επεισόδια να είναι σοβαρά και παρατεταμένα

Στους ηλικιωμένους η σοβαρή υπογλυκαιμία προκαλεί άνοια, ενώ εμποδίζοντας την καλή ρύθμιση του διαβήτη, συμβάλλει στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Οι σουλφονουλουρίες, οι γλινίδες και η ινσουλίνη σχετίζονται με συχνά επεισόδια μέτριων ή σοβαρών υπογλυκαιμιών. Αντίθετα, η μετφορμίνη, η πιογλιταζόνη, η ακαρβόζη, οι αναστολείς DPP-4 και τα ανάλογα GLP-1 δεν σχετίζονται με υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔτ2, με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια,

κατάχρηση αλκοόλ, τα υποσιτιζόμενα άτομα και τα άτομα με επεισόδια ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας, κινδυνεύουν περισσότερο από τις υπογλυκαιμίες.

### **Μετφορμίνη**

Η μετφορμίνη χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία κυρίως σε τύπου 2 παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς αλλά και σε κανονικού σωματικού βάρους, που δεν ανταποκρίθηκαν. Το φάρμακο λαμβάνεται στο μέσο του φαγητού ή μετά το φαγητό γιατί σε κενό στομάχι προκαλούν γαστρικό ερεθισμό και η δόση του αυξάνεται βαθμιαία έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες. Η δόση έναρξης είναι 850 mg ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 1.700 mg ή κατά άλλους έως 3.000 mg αν και αυτή η δόση δεν είναι καλά ανεκτή από τους περισσότερους ασθενείς.

Η μελέτη U.K.P.D.S , απέδειξε ότι η μετφορμίνη είχε ευνοϊκή επίδραση σε ότι αφορά τα τελικά συμβαμάτα του διαβήτη.

Γιατί, όμως, η μετφορμίνη παραμένει σταθερά το θεμέλιο της αντιδιαβητικής θεραπείας; Οι λόγοι είναι πολλοί. Η μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες, σε αντίθεση με άλλα φάρμακα. Ο λόγος είναι ότι δεν αυξάνει υπέρμετρα την έκκριση ινσουλίνης, αλλά αντίθετα βοηθά την ινσουλίνη του σώματός μας να δράσει. Δεν αυξάνει το βάρος του σώματος, αλλά αντίθετα βοηθά στη μείωσή του, συμβάλλει στη μείωση της όρεξης και αυτό βοηθά στη ρύθμιση του διαβήτη. Φαίνεται ότι βελτιώνει τη λειτουργία των αγγείων, μειώνει τη φλεγμονή τους και συμβάλλει στην προστασία από καρδιακές αρρυθμίες και συμβάλλει στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του θυρεοειδούς ενώ συντελεί στην προστασία των νευρικών κυττάρων. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι γνωστό σήμερα ότι η μετφορμίνη όχι μόνο δεν αντενδείκνυται, αλλά ενδέχεται να μειώνει τις νέες νοσηλείες για απορρύθμισή της (δύσπνοια, κατακράτηση υγρών κλπ). Από την UKPDS προέκυψε, ότι 20 χρόνια μετά την έγκαιρη έναρξη επαρκούς γλυκαιμικής ρύθμισης με μετφορμίνη μπορούν να μειωθούν τα εμφράγματα του μυοκαρδίου και οι θάνατοι κάθε αιτίου. Υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα ότι σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν μετφορμίνη φαίνεται να μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου. Σε περίπτωση πάλι καρκίνου (ιδίως σε παχύ έντερο, ήπαρ και πνεύμονα), φαίνεται ότι με τη μετφορμίνη ως αντιδιαβητικό φάρμακο παρατείνεται η επιβίωση καθώς φαίνεται να μειώνει τη γήρανση των κυττάρων του σώματος μια δράση η οποία δεν ισχύει μόνο σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Βασική αντένδειξη χρήσης της μετφορμίνης γενικά είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR<30 ml/min) κατάσταση η οποία μπορεί να παρατηρηθεί πιο συχνά σε ηλικιωμένα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια ή σημαντική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν είναι σταθερή . Χρειάζεται να διακόπτεται πριν από επεμβάσεις, απεικονίσεις με σκιαγραφικό, σε οξεία νόσηση που μπορεί να επιδεινώσει επιπλέον τη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

**Η πιογλιταζόνη**, μπορεί να χορηγείται στους ηλικιωμένους αφού έχει , μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας και δυνατότητα χορήγησης με eGFRμέχρι 10 ml/min.Πρόβλημα υπάρχει με την κατακράτηση



υγρών, τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ιδίως στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες, Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα που έχουν καρδιακή ανεπάρκεια.

### **Σουλφονουλουρίες**

Η κύρια δράση των σουλφονουλουριών αφορά την αύξηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης στο πλάσμα, τόσο μέσω της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος, όσο και τη μείωση της ηπατικής κάθαρσης της ινσουλίνης, μετά την έκκριση της.

Οι περισσότερες σουλφονουλουρίες μεταβολίζονται είτε από τον γαστρεντερικό σωλήνα, είτε από τα νεφρά σε δραστικούς ή αδρανείς μεταβολίτες οι οποίοι απεκκρίνονται είτε από τη χολή, είτε από τα νεφρά. Παράγοντες, όπως η ηλικία, η γαστροπάρεση, η ηπατική ή η νεφρική ανεπάρκεια δύναται να επηρεάσουν το μεταβολισμό αυτών των φαρμάκων ενώ σε ποσοστό 98% κυκλοφορούν δεσμευμένες στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Σε μία αναφορά της Αμερικάνικης Διαβητολογικής εταιρείας (ADA), σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία (EASD) γίνεται λόγος για μείωση της HbA1c κατά 1.5% με τη χρήση των σουλφονουλουριών. Ωστόσο αυτή η αναφορά βασίστηκε σε μια και μόνον κλινική μελέτη (21). Σε μια πρόσφατη μετανάλυση 31 διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών, μέσης διάρκειας 16 εβδομάδων μελετήθηκε η επίδραση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), είτε συγκεκριμένης δόσης μονοθεραπείας με σουλφονουλουρίες, είτε προσθήκη τους σε άλλη υπογλυκαιμική θεραπεία. Μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία (9 μελέτες) μείωσε τη HbA1c κατά 1,51% περισσότερο από το εικονικό φάρμακο (95% CI 1.25, 1.78). Ενώ προσθήκη της σε άλλη υπογλυκαιμική θεραπεία (4 μελέτες) μείωσε τη HbA1c κατά 1.62% (95 % CI 1.0, 2.24) συγκριτικά με άλλη θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι οι σουλφονουλουρίες έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας, λόγω της ινσουλινοεκκριτικής τους δράσεως. Ωστόσο ενοχοποιούνται σε άλλοτε άλλο βαθμό και φαίνεται να διαφέρουν τα ποσοστά εμφάνισης της μεταξύ των σουλφονουλουριών. Στη μελέτη UKPDS, οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ2 είχαν τυχαιοποιηθεί είτε σε δίαιτα, ή μετφορμίνη ή χλωροπροπαμίδη ή γλιβενκλαμίδα ή ινσουλίνη. Το πρώτο έτος της θεραπείας τα ποσοστά των συμμετεχόντων που ανέφεραν υπογλυκαιμία ήταν αντιστοίχως 0,6%, 8%, 15%, 36% και 34%. Ουσιαστικά η γλιβενκλαμίδα προκάλεσε σχεδόν το ίδιο ποσοστό υπογλυκαιμιών με την ινσουλίνη και το διπλάσιο της χλωροπροπαμίδης. Τα ίδια ποσοστά φάνηκαν και με την πάροδο της τριετίας (26). Σε μια ανασκόπηση του Ηνωμένου Βασιλείου, όπου συμπεριέλαβε 33243 ασθενείς υπό θεραπεία με σουλφονουλουρία, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας ήταν 40% χαμηλότερος με γλιπιζίδα και 26% χαμηλότερος με γλικλαζίδα, έναντι της γλιβενκλαμίδης. Σε μια άλλη πληθυσμιακή μελέτη της Γερμανίας, όπου οι μόνες σουλφονουλουρίες που χρησιμοποιούσαν ήταν η γλιμεπιρίδη και η γλιβενκλαμίδα ανευρέθη η σοβαρή υπογλυκαιμία που οδηγεί στα επείγοντα τον ασθενή να είναι λιγότερη συχνή με τη γλιμεπιρίδη (0.86 έναντι 5.6 επεισόδια-έτη), έναντι της γλιβενκλαμίδης.

Σύμφωνα με τα στοιχεία αναδρομικής συγχρονικής μελέτης η οποία πραγματοποιήθηκε πρόσφατα στην Ελλάδα (RECAP-T2D) και συμπεριέλαβε 383 άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, ηλικίας >30 ετών και ήταν υπό μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη τουλάχιστον για 6 μήνες, διεπιστώθη ότι εμφανίστηκε υπογλυκαιμία σε ποσοστό 43,1% (41,6% εκείνων με HbA1c <7% και 44,1% με HbA1c >7). Η υπογλυκαιμία επηρέασε σημαντικά τη ρύθμιση των ασθενών καθώς και τη συμμόρφωση στη θεραπεία τους όπως και το βαθμό ικανοποίησης, καθώς και την ανησυχία τους, όσον αφορά τη θεραπευτική τους αγωγή. Η υπογλυκαιμία φαίνεται να είναι συχνότερη με τη χρήση των παλαιότερων γενεών και μακράς δράσεως σουλφονουλουριών ενώ η γλικλαζίδη παρουσιάζει το μικρότερο κίνδυνο έναντι όλων των άλλων σουλφονουλουριών. Είναι δοσοεξαρτώμενη, επηρεάζεται από τις μεγαλύτερες ηλικίες των ατόμων, κατά την παράλειψη γεύματος, τη σωματική δραστηριότητα, με την παρουσία συνοσηροτήτων και δη νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και τέλος από τη συγχορήγηση και αλληλεπίδραση με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως πχ. Σαλικυλικά, σουλφοναμίδες, φιμπράτες, βαρφαρίνη και αλκοόλ. Οι σουλφονουλουρίες λόγω του με αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμιών θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους στους ηλικιωμένους διαβητικούς, ιδίως αν συνυπάρχει έστω και ήπια χρόνια νεφρική νόσος ή αν ο ηλικιωμένος δεν είναι σίγουρο ότι , μπορεί να παρακολουθείται συστηματικά.

**Οι αναστολείς DPP-4** ,είναι καλά ανεκτά και ασφαλή, με μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας, δεν αυξάνουν το βάρος ,και έχουν εύκολο δοσολογικό σχήμα. Παρέχουν αρκετά μεγάλη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους, ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες και δυνατότητα προσαρμογής της δόσης στη χρόνια νεφρική νόσο. **Οι GLP-1-agon** είναι ισχυρά φάρμακα που δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες αλλά είναι ενέσιμα και απαιτούνται αρκετές δεξιότητες από την πλευρά του ηλικιωμένου ατόμου. Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη επαρκών στοιχείων ειδικά για τα άτομα >75 ετών, η προκαλούμενη μείωση του βάρους δεν είναι επιθυμητή σε όλους τους ηλικιωμένους και το υψηλό κόστος τους είναι μειονέκτημα για πολλούς.

**Οι αναστολείς SGLT-2** χορηγούνται από το στόμα, αλλά αντενδείκνυνται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η κλινική εμπειρία χορήγησής τους είναι περιορισμένη σε ηλικιωμένα άτομα. Πλεονέκτημά τους είναι ο μικρός κίνδυνος υπογλυκαιμίας ενώ μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος τους.

Τα ηλικιωμένα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου. Η γλυκαιμική ρύθμιση παραμένει ακρογωνιαίος λίθος της προσέγγισης των ατόμων αυτών με τη νεφρική λειτουργία και τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας να αποτελούν τους βασικούς παράγοντες επιλογής συγκεκριμένων κατηγοριών αντιδιαβητικών.

## Βιβλιογραφία

1. Ekström, N. et al., 'Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register', *BMJ Open*, 2012, 2:e001076.
2. Eppenga, W.L. et al., 'Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study', *Diabetes Care*, 2014, Vol. 37 (8), p. 2218.
3. Inzucchi, S.E. et al., 'Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review', *JAMA*, 2014, Vol. 312, p. 2668.
4. VanStaa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:735–741.
5. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:467– 473.
6. Pagkalos E, Thanopoulou A, Sampanis C, et al. The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Type 2 Diabetes Management in Greece. RECAP-T2D in Greece. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Journal*. 2017.
7. Αναστασία Μαυρογιαννάκη, Αναστασία Θανοπούλου, Μαρίνα Νούτσου, Ηλίας Μυγδάλης. Ο Ηλικιωμένος Διαβητικός ασθενής .Σύγχρονη Διαβητολογία 2018 . (Υπο Δημοσίευση )
8. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010 Apr 14;303(14):1410-8.







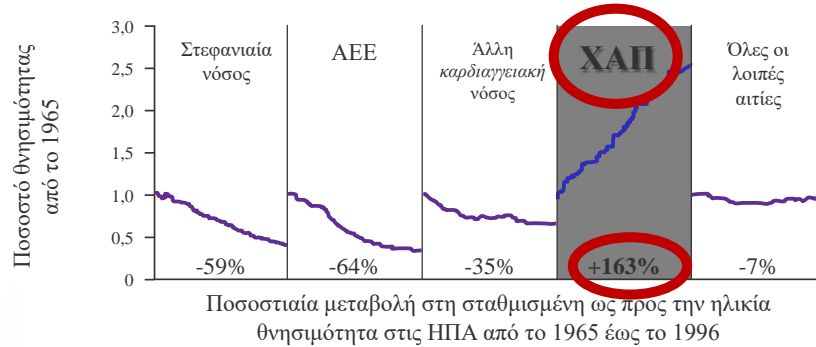
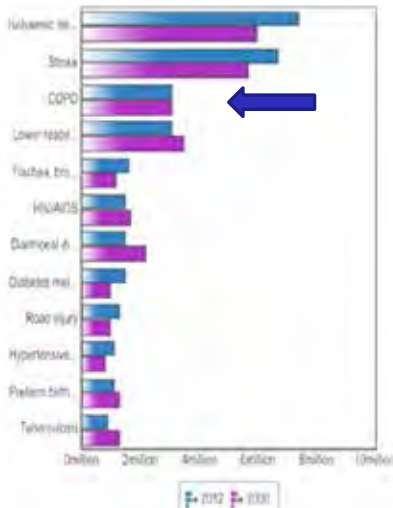
**ΜΩΥΣΗΣ ΕΛΙΣΑΦ**  
**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

## **ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ**

**Ασθενής με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ,  
υπέρταση και δυσλιπιδαιμία.**

**Πως θα χειριστώ τα καρδιολογικά φάρμακα;**

## Η ΧΑΠ είναι η 3η κατά σειρά κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως



Lozano R *et al Lancet* 2012  
 Jemal A, *et al. JAMA* 2005  
 World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2011.  
 Adapted from GOLD Teaching Slide Kit. Downloaded from: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)

Cause of death in mild-to-moderate COPD patients:  
 CV vs respiratory

Mean FEV <sub>1</sub> (% predicted normal)	Cause of death		Study	Study size	Number of deaths
	CV	Respiratory			
78% <sup>†</sup>	22%	8% <sup>§</sup>	LHS III <sup>1,2</sup>	5887	731
77% <sup>‡</sup>	39%	11% <sup>§</sup>	EUROSCOP <sup>1,3</sup>	1277	18
50% <sup>†</sup>	32%	22% <sup>§</sup>	ISOLDE <sup>1,4</sup>	751	68
GOLD A (FEV <sub>1</sub> ≥50%)	26%	6%	TIOSPIR <sup>5</sup>	3601	174
GOLD B (FEV <sub>1</sub> ≥50%)	34%	12%		2883	189

Patients with mild-to-moderate COPD are more likely to die from  
 CV than respiratory causes

<sup>†</sup>Post-bronchodilator value; <sup>‡</sup>Pre-bronchodilator value; <sup>§</sup>Data reported exclude respiratory malignancies

EUROSCOP, European Respiratory Society study on COPD; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; GOLD, Global initiative for Obstructive Lung Disease in Europe; LHS, Lung Health Study; TIOSPIR, Tiotropium Safety and Performance in Respiat

1. Berry CE *et al. COPD*. 2010;7:375–382; 2. Anthonisen NR *et al. Ann Intern Med*. 2005;142:233–239; 3. Pauwels RA *et al. N Engl J Med*. 1999;340:1948–1953; 4. Burge PS *et al. BMJ*. 2000;320:1297–1303; 5. Dusser D *et al. Am J Resp Crit Care Med*. 2014;189:A1123.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COPD

ΑΤΟΜΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ (ΤΟ 1/3 ΤΩΝ ΘΑΝΑΤΩΝ  
ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ)

ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ 28% ΓΙΑ ΜΕΙΩΣΗ  
ΤΗΣ FEV<sub>1</sub> ΚΑΤΑ 10%

ΧΕΙΡΟΤΕΡΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PCI ή CABG

ΥΠΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΕΞΑΡΣΗ COPD → ↑ OEM (x2) [ 5 DAYS]



European Heart Journal (2015) 36, 1754–1761  
doi:10.1093/eurheartj/ehw121

**CLINICAL RESEARCH**  
*Prevention and epidemiology*

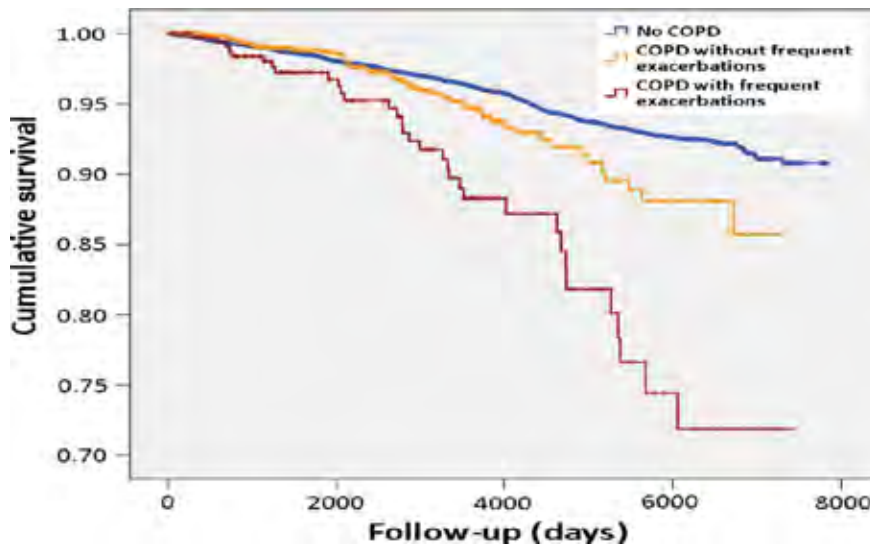
## Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study

Lies Lahousse<sup>1,2†</sup>, Maartje N. Niemeijer<sup>2†</sup>, Marten E. van den Berg<sup>3</sup>, Peter R. Rijnbeek<sup>3</sup>,  
Guy F. Joos<sup>1</sup>, Albert Hofman<sup>2</sup>, Oscar H. Franco<sup>2</sup>, Jaap W. Deckers<sup>4</sup>,  
Mark Eijgelsheim<sup>2,5</sup>, Bruno H. Stricker<sup>2,5,6\*</sup>, and Guy G. Brusselle<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium; <sup>2</sup>Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, PO Box 2040, Rotterdam 3000 CA, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Medical Informatics, Erasmus Medical Center, PO Box 2040, Rotterdam 3000 CA, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, PO Box 2040, Rotterdam 3000 CA, The Netherlands; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, PO Box 2040, Rotterdam 3000 CA, The Netherlands; <sup>6</sup>Inspectorate of Healthcare, The Hague, The Netherlands; and <sup>7</sup>Department of Respiratory Medicine, Erasmus Medical Center, PO Box 2040, Rotterdam 3000 CA, The Netherlands

Received 22 September 2014; revised 3 March 2015; accepted 24 March 2015; online publish-ahead-of-print 28 April 2015

## Οι συχνές παροξύνσεις στη ΧΑΠ αυξάνουν τον κίνδυνο αιφνίδιου Θανάτου



↓  
Οι συχνές παροξύνσεις στη ΧΑΠ αυξάνουν **αυξάνουν κατά 3.7** φορές τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου  
↑

Lahousse L et al European Heart Journal 2015

### COPD AND CVD (1)

ΚΑΙ ΟΙ ΔΥΟ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΕΧΟΥΝ ΚΟΙΝΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ: ΚΑΤΠΝΙΣΜΑ, ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ, ΚΑΚΗ ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΥΓΕΙΑΣ, ΜΟΛΥΝΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ



## CARDIOVASCULAR DISEASE IN COPD

### TRADITIONAL RISK FACTORS AND BEYOND

Κάπνισμα  
Διαβήτης  
Υπέρταση

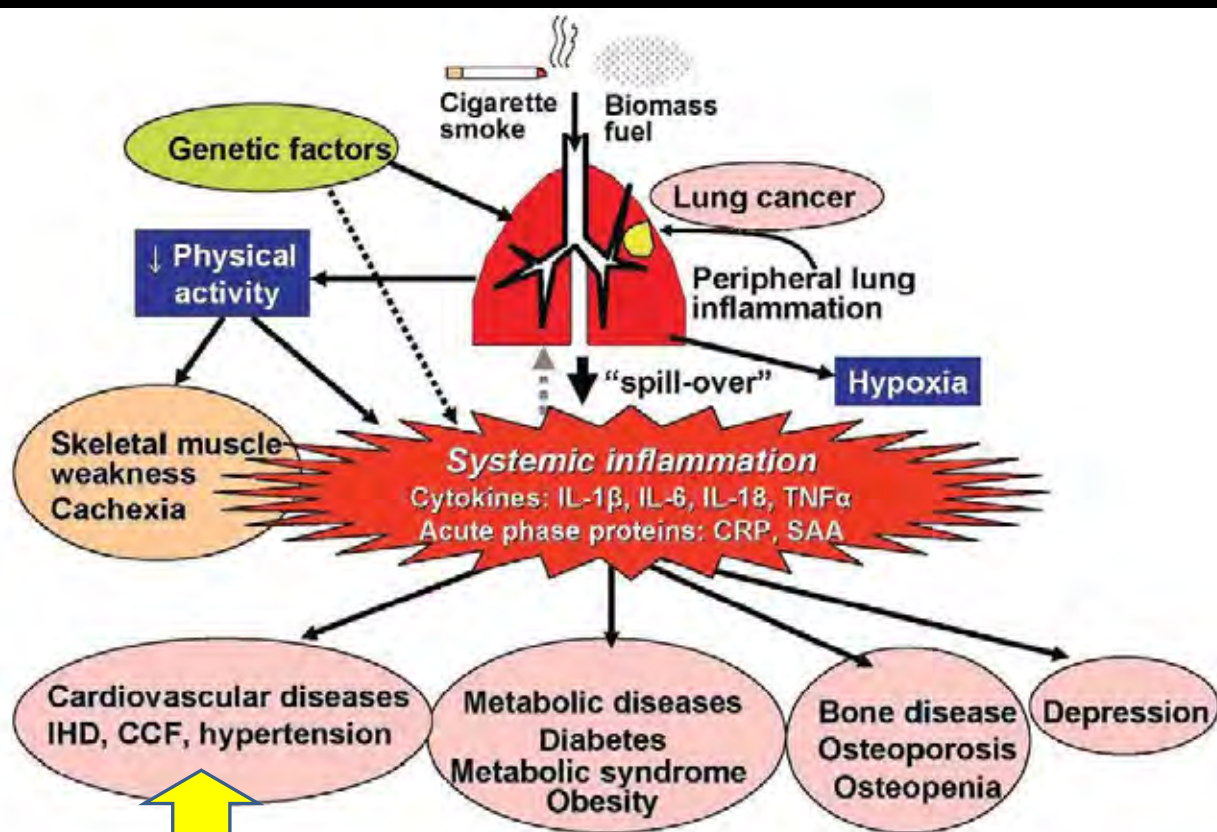
Συστηματική φλεγμονή (↑ λευκά,  
↑hsCRP, ↑IL-6, ↑ινωδογόνο)  
Οξειδωτικό stress  
Υποξία- ↑ΣΝΣ  
Διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος

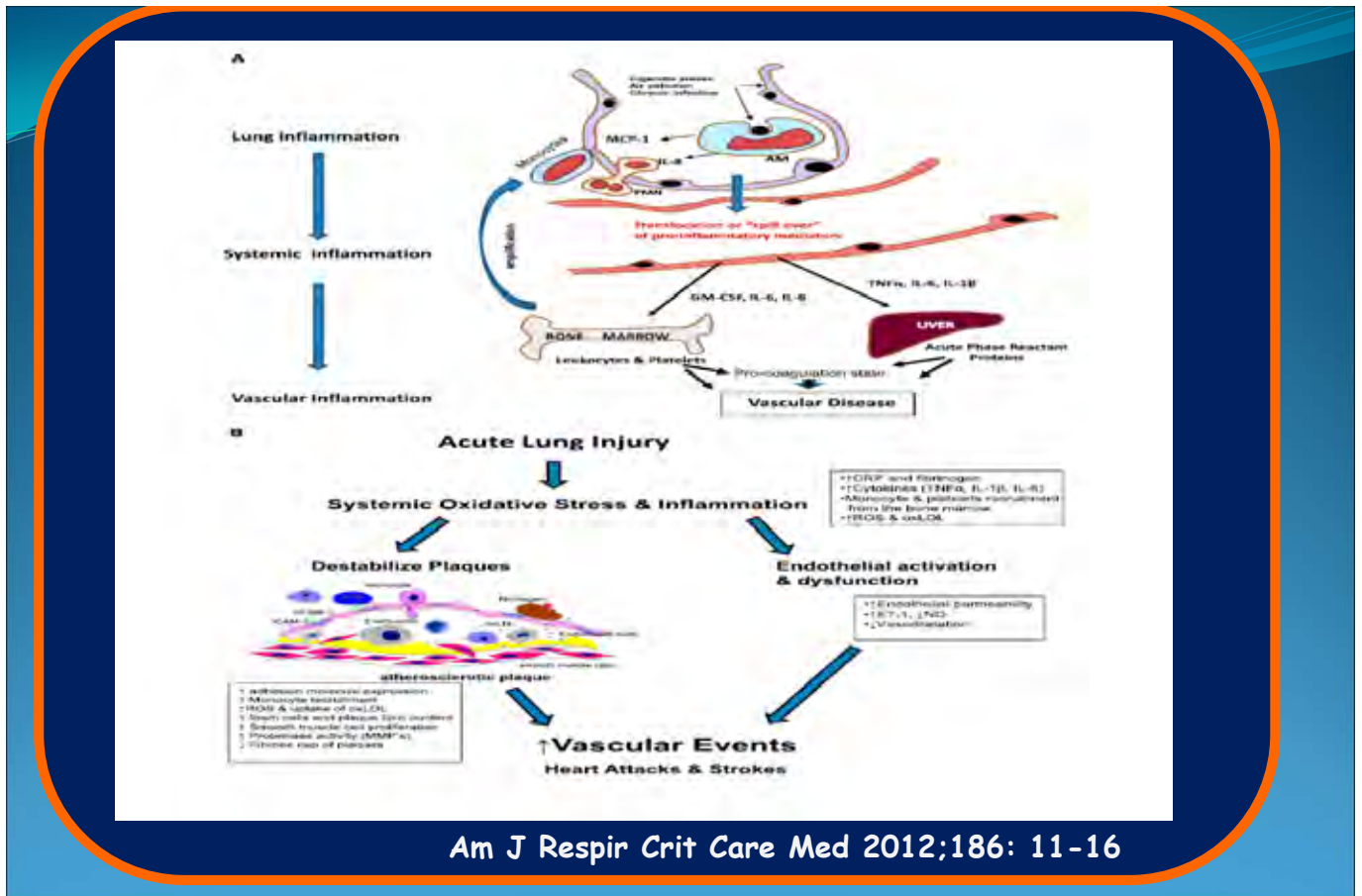
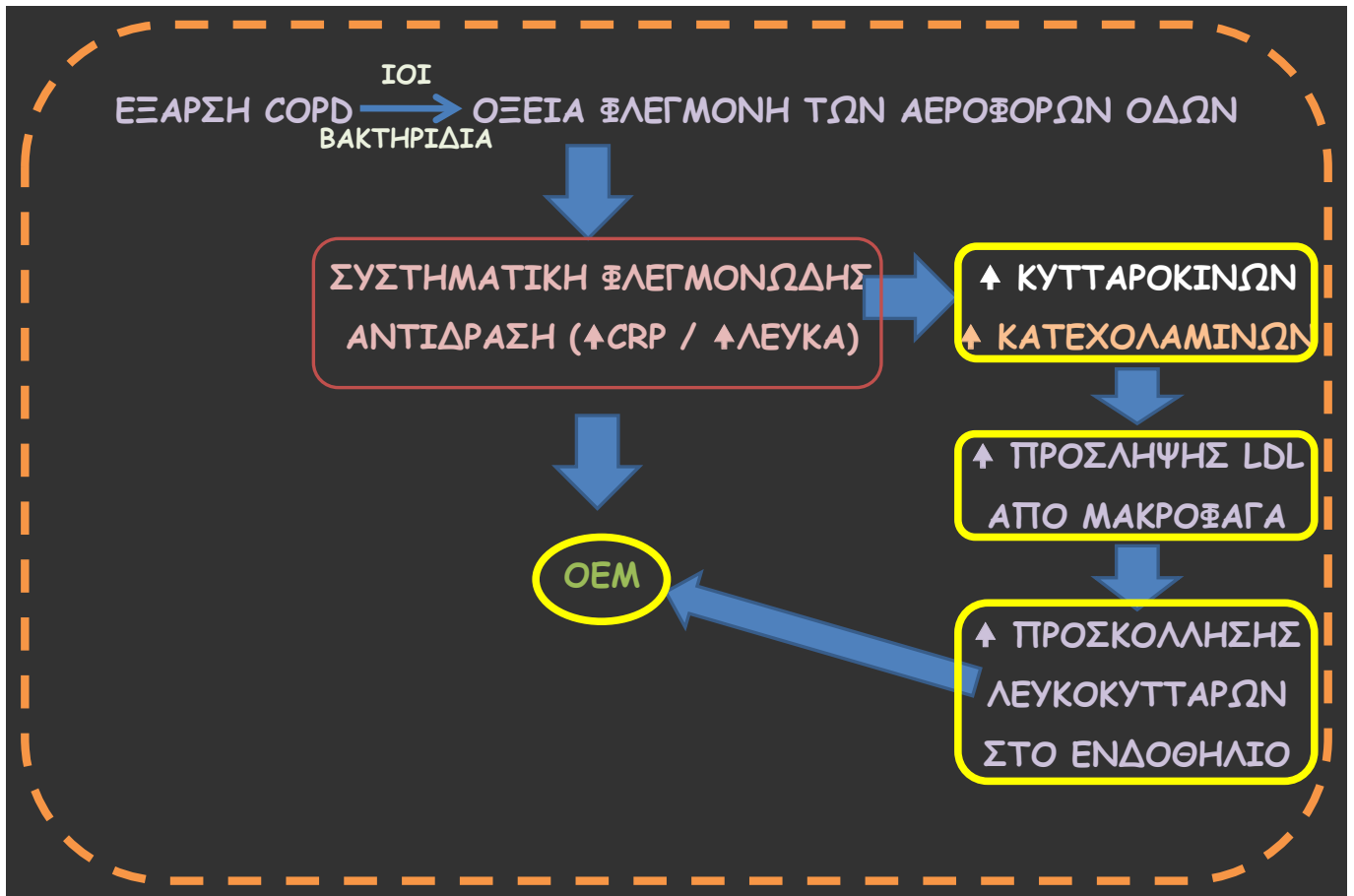
### COPD AND CVD (2)

COPD → ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ, ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ  
STRESS, ΥΠΕΡΤΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ  
ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ → ↑ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΡΗΞΗΣ ΤΩΝ  
ΕΥΕΝΔΟΤΩΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΛΑΚΩΝ

## COPD AND CVD (3)

Η ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COPD ΠΡΕΠΕΙ ΕΠΙΣΗΣ ΝΑ ΔΙΑΔΡΑΜΑΤΙΖΕΙ ΚΑΠΟΙΟ ΡΟΛΟ ΣΤΗΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ





## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Ασθενής 61 ετών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [με χρόνια δύσπνοια (MRC2) και 1-2 παροξύνσεις / χρόνο τους χειμερινούς μήνες. Ο ασθενής έπαιρνε διαλειπόντως βρογχοδιασταλτικά (β2 διεγέρτες)]. Εμφανίζει υπέρταση (ΑΠ 150/95 mm Hg), σφύξεις 70/min. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: σάκχαρο 105mg/dl, ουρία 40mg/dl, κρεατινίνη 1.05 mg/dl, K<sup>+</sup> / Na<sup>+</sup> 3.8/142 mEq/L, ουρικό οξύ 7.1mg/dl, AST/ALT 24/32 IU/L. Τ CHOL 209mg/dl, TRG 140mg/dl, HDL CHOL 40mg/dl, LDL CHOL 130mg/dl. Σωματικό βάρος 82kg, BMI 29kg/m<sup>2</sup>. Αέρια αρτηριακού αίματος: pH 7.35, PO<sub>2</sub> 65 mm Hg, PCO<sub>2</sub> 45mm Hg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 28 mEq/L, ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ: FEV1: 45% Pred, FVC=105% Pred, FEV1/FVC=0.45

## ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

- Υπέρβαρος ασθενής με COPD
- Υπέρταση

## ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- Γλυκόζη 105mg/dl ⇒ IFG ⇒ προδιαβήτης  
 Απαιτείται καμπύλη ανοχής γλυκόζης  
 (2h γλυκόζη: 168mg/dl: IGT)
- Μετατροπή Pcr σε eGFR (EPI): 60ml/min  
 Προσδιορισμός αλβουμίνης / κρεατινίνη σε δείγμα ούρων: 40mg/g κρεατινίνης  
 ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ

**Συμπέρασμα:** Υπερτασικός ασθενής με βλάβη οργάνου στόχου ⇒ άτομο υψηλού κινδύνου

## Ελληνικό SCORE για τον υπολογισμό του κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη





## ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

- Εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου: **HELLENIC HEART SCORE**
- Κίνδυνος θανατηφόρου συμβάντος μέσα στα επόμενα 10 έτη: 9%

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1. **HELLENIC SCORE 5-10%**
2. Ένας παράγοντας κινδύνου αλλά πολύ αυξημένος (π.χ. βαριά υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα)
3. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
4. **Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα**

# ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:  
Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΑΝ ΔΕΝ ΕΠΙΤΕΥΧΘΕΙ Ο ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ LDL  
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3 ΜΗΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ  
ΜΕΤΡΩΝ



**<100 mg/dL**

Is COPD a CHD equivalent?



## ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

**Στόχος: ΑΠ < 140/90 mm Hg**

**Αμερικανικές Οδηγίες 2017:  
ΑΠ < 130/80 mm Hg**

## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (1)

**Ερώτημα 1: β-αποκλειστές σε ασθενή με COPD**

**Ερώτημα 2: ΑΜΕ (σαρτάνες) σε ασθενείς με COPD**

## β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΚΑΙ COPD

**β-blockers are safe in patients with COPD, but only with caution**

Χορηγούνται όπου χρειάζεται (π.χ. σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια) / καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές (π.χ. μετοπρολόλη, βισοπρολόλη, νεμπιβολόλη) / προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης

+ β-διεγέρτες

**BENEFITS > RISKS**

Am J Resp Crit Care Med 2008;178: 661

**ΠΡΟΣΟΧΗ: Η ΚΑΡΔΙΟΕΚΛΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΙΝΑΙ ΔΟΣΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ**

Downloaded from <http://thorax.bmj.com/> on January 11, 2016 - Published by [group.bmj.com](http://group.bmj.com)

Chronic obstructive pulmonary disease

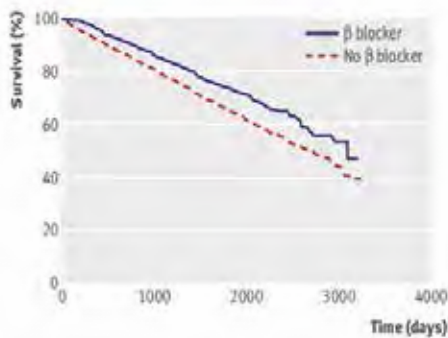
ORIGINAL ARTICLE

### β-Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations

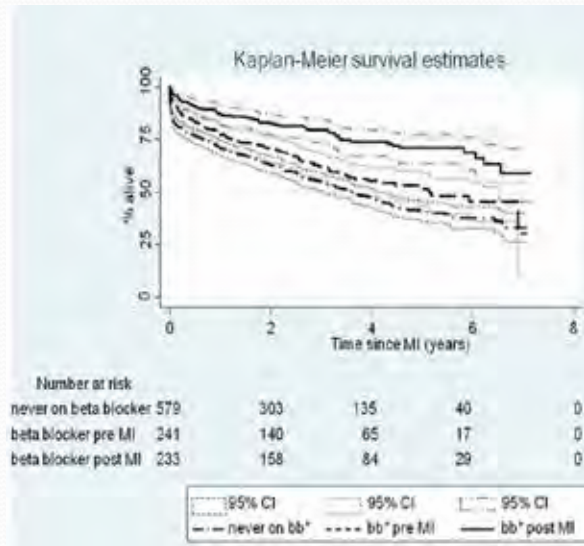
Surya P Bhatt,<sup>1</sup> James M Wells,<sup>1</sup> Gregory L Kinney,<sup>2</sup> George R Washko Jr,<sup>3</sup> Matthew Budoff,<sup>4</sup> Young-il Kim,<sup>5</sup> William C Bailey,<sup>1</sup> Hrudaya Nath,<sup>6</sup> John E Hokanson,<sup>2</sup> Edwin K Silverman,<sup>7</sup> James Crapo,<sup>8</sup> Mark T Dransfield,<sup>1,9</sup>  
For the COPDGen Investigators

## β-blockers στη ΧΑΠ

Καλύτερη επιβίωση



Short PM et al BMJ 2011



Quint JK et al BMJ 2014

### Editorials

#### β-Blockers Are Safe in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, But Only with Caution

Cazzola M D et al AJRCCM 2008

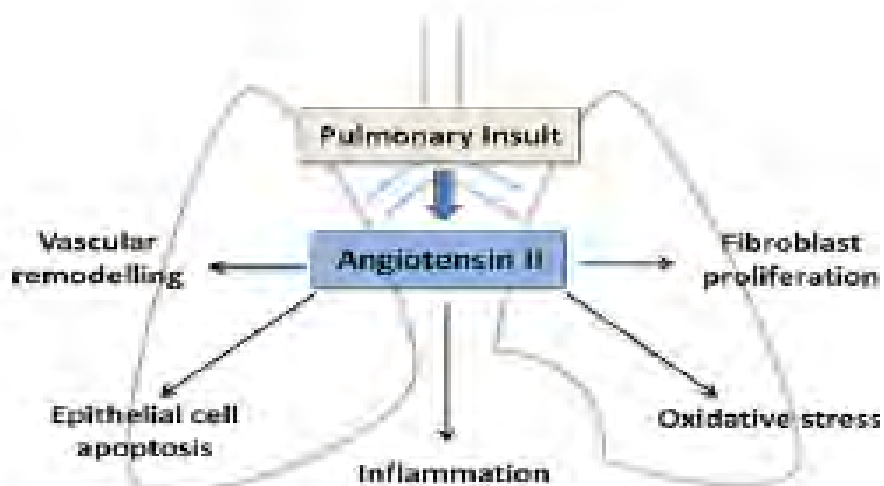
#### Προτιμώνται οι καρδιοεκλεκτικοί β blockers

- Κύριοι εκπρόσωποι metoprolol, bisoprolol, nebivolol  
*Hawkins NM et al J Am Col Card 2011*
- Η bisoprolol επηρεάζει λιγότερο τον FEV<sub>1</sub> από την carvedilol  
*Lainscak M et al Resp Med 2011*
- Συνιστάται η έναρξη χορήγησης χαμηλής δόσης και η βαθμιαία αύξηση μέχρι την επιθυμητή δόση ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς
- Μικρή επιδείνωση των λειτουργικών παραμέτρων δεν αποτελεί αιτία διακοπής των φαρμάκων

Miguel Diez J et al Int J COPD 2013

## Ο ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΙΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COPD (+ΣΤΑΤΙΝΕΣ)

↓ Θνητότητας

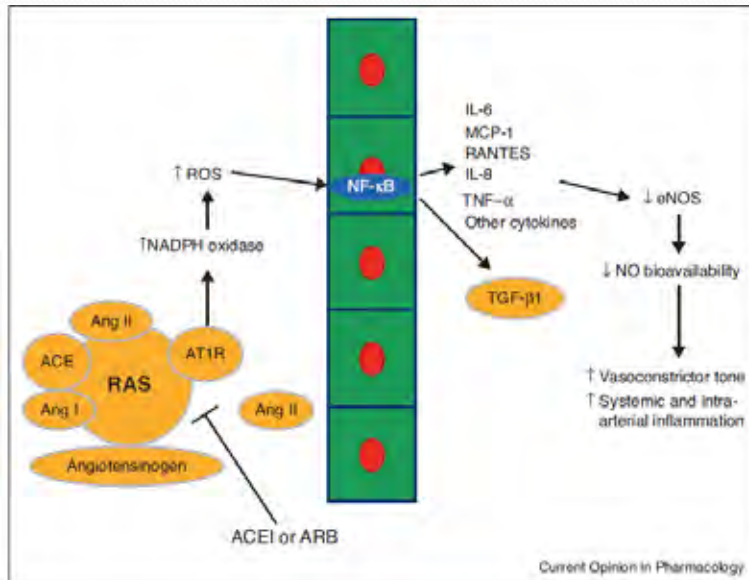


**Figure 2** Effects of AngII following pulmonary insult

Clinical Science 2012;123: 487-498



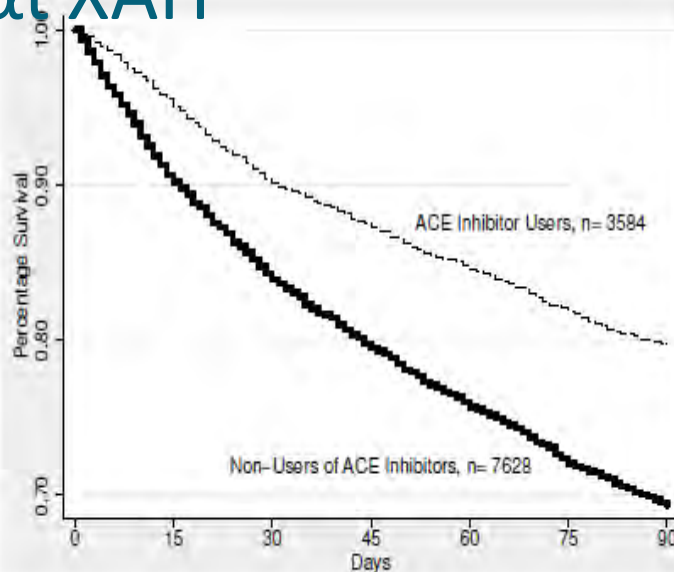
## α ΜΕΑ στη φλεγμονή της ΧΑΠ



Matera GM et al Curr Op Pharm 2012

## α ΜΕΑ και ΧΑΠ

**ΚΑΛΥΤΕΡΗ  
ΕΠΙΒΙΩΣΗ**



Mortensen EM et al Resp Res 2009

## IRBESARTAN



↓ Ht (από 46.3% ⇒ 43.9%)

Eur Respir J 2006;27: 972

ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ

ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ;

## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (2)

Χορήγηση σαρτάνης π.χ. τελμισαρτάνη (80mg/d)

Προσθήκη HCTZ (12.5-25mg/d)

Προσθήκη διυδροπυριδίνης (π.χ. μανιδιπίνης 10-20mg/d)

## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (3)

Προσοχή στη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς με COPD

- Οι ΑΜΕ προκαλούν συχνά ξηρό, ερεθιστικό βήχα
  - Τα διουρητικά προκαλούν ηλεκτρολυτικές/μεταβολικές διαταραχές
    - ↑ Glu (IGT + IFG)
    - ↑ ουρικού οξέος
    - ↓ K<sup>+</sup> (+β-διεγέρτες/κορτικοειδή)
    - ↓ Na<sup>+</sup> (οι ασθενείς με υποξαιμία είναι άτομα υψηλού κινδύνου)
- Μεταβολική αλκάλωση ⇒ ↑ PCO<sub>2</sub> ⇒ επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας

## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (4)

### ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων με μάλλον ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

Π.χ. TELMISARTAN / MANIDIPINE



## TREATMENT OF COPD: MOVING BEYOND THE LUNGS

**ΣΤΑΤΙΝΕΣ**

**ΑΜΕ-ΣΑΡΤΑΝΕΣ**

**β - ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ (β1)**

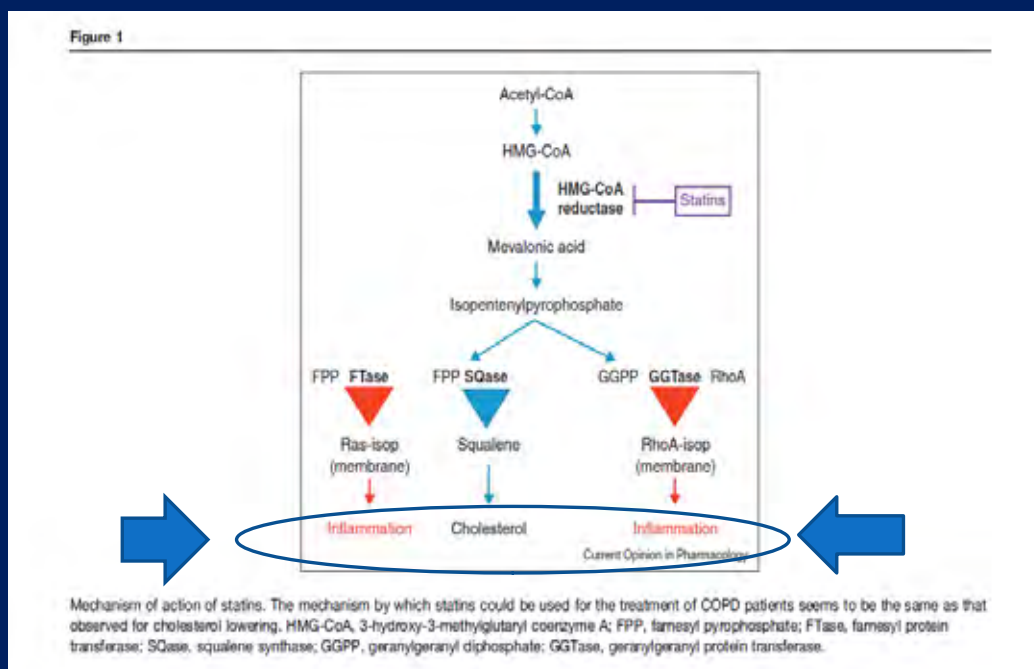
## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

- Άτομο υψηλού κινδύνου: LDL CHOL <100mg/dl
- Χορήγηση στατίνης π.χ. ATORVA (10mg/d)  
⇒ LDL CHOL 96mg/dl

## ΕΡΩΤΗΜΑ

ΠΟΙΟΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COPD;

## ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ



Curr Opin Pharmacol 2012;12: 315-322

## STATINS IN COPD

### A SYSTEMATIC REVIEW:

↓ **Θνητότητας και παροξυσμών**

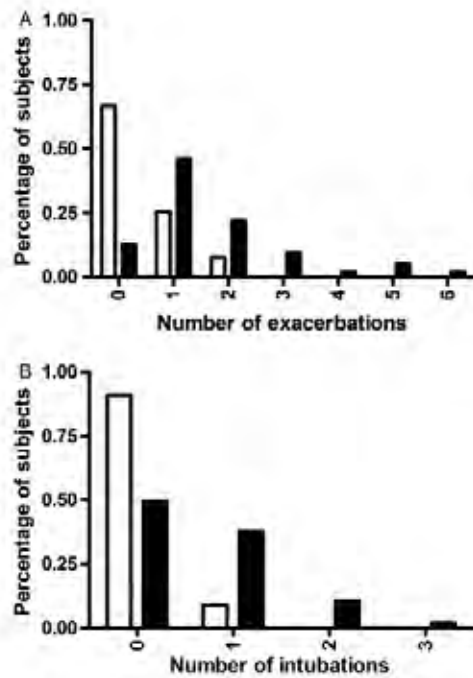
CHEST 2009;136: 734

#### ORIGINAL PAPER

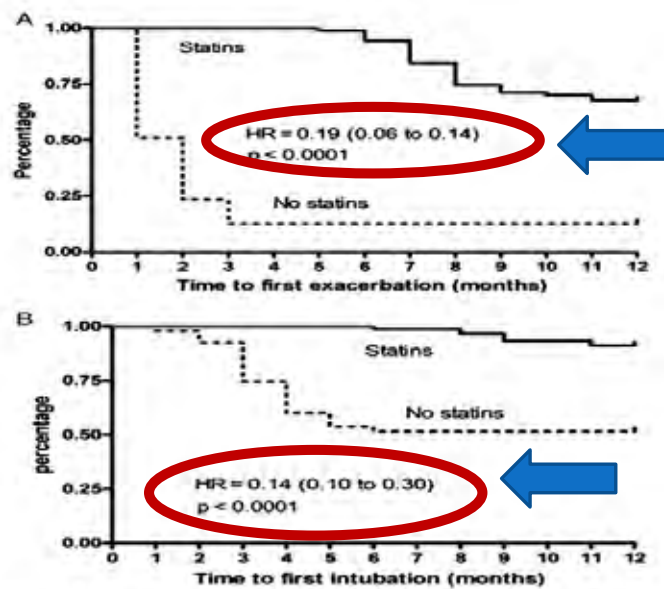
**Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study**

A. I. Blamoun,<sup>1</sup> G. N. Batty,<sup>2</sup> V. A. DeBari,<sup>3</sup> A. O. Rashid,<sup>1</sup> M. Sheikh,<sup>1</sup> M. A. Khan<sup>1</sup>

These data suggest that the use of statins may be associated with lower incidence of both exacerbations and intubations in patients with COPD.



**Figure 2** Relative frequency distributions of patients exhibiting exacerbations of COPD (Figure 2A) or requiring intubation (Figure 2B). Open bars are subjects in the statin group; filled bars are for subjects not treated with statins



**Figure 3** Kaplan-Meier analysis of time to first exacerbation (Figure 3A) and time to first intubation (Figure 3B) for subjects treated with statins (solid lines) and subjects not receiving statins (dotted line). Hazard ratios (and 95% CI, in parentheses) and p values (from log rank test) are indicated for each comparison. It is important to note that this analysis is based on time from first observation, not on time from initiation of statin therapy



## HHS Public Access

Author manuscript

*N Engl J Med.* Author manuscript; available in PMC 2015 March 27.

Published in final edited form as:

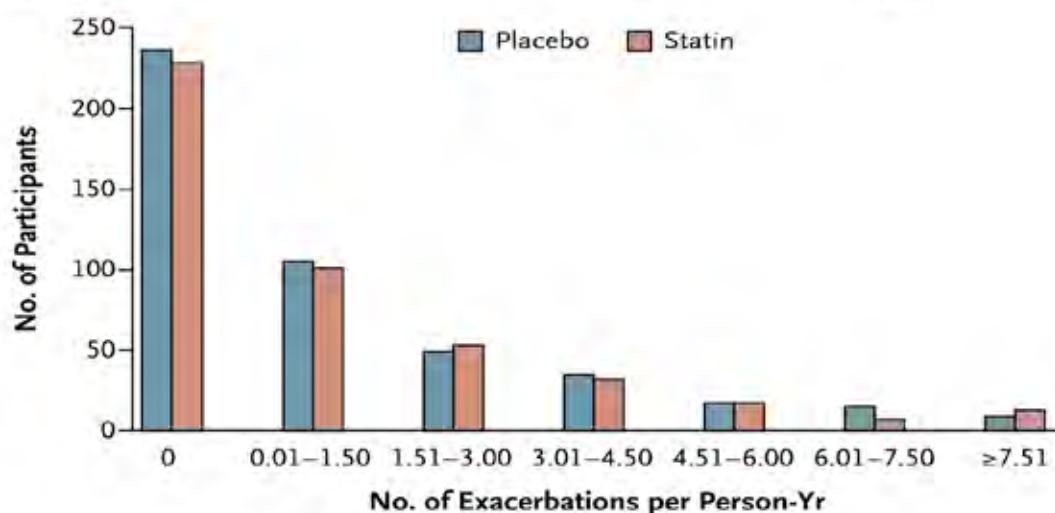
*N Engl J Med.* 2014 June 5; 370(23): 2201–2210. doi:10.1056/NEJMoa1403086.

### Simvastatin for the Prevention of Exacerbations in Moderate-to-Severe COPD

G.J. Criner, J.E. Connett, S.D. Aaron, R.K. Albert, W.C. Bailey, R. Casaburi, J.A.D. Cooper Jr, J.L. Curtis, M.T. Dransfield, M.K. Han, B. Make, N. Marchetti, F.J. Martinez, D.E. Niewoehner, P.D. Scanlon, F.C. Sciurba, S.M. Scharf, D.D. Sin, H. Voelker, G.R. Washko, P.G. Woodruff, S.C. Lazarus, and for the COPD Clinical Research Network and the Canadian Institutes of Health Research

Criner et al.

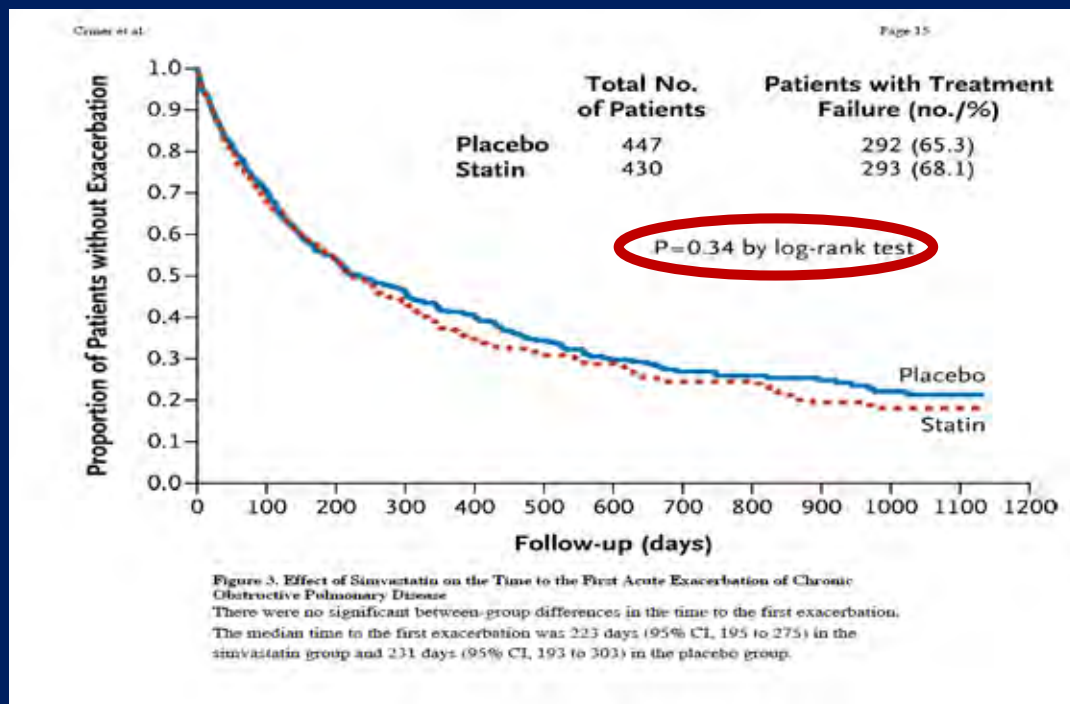
Page 14



**Figure 2. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease per Person-Year, According to Study Group**

The mean ( $\pm$ SD) number of exacerbations per person-year were similar in the simvastatin and placebo groups:  $1.36 \pm 1.61$  exacerbations per person-year and  $1.30 \pm 1.73$  exacerbations per person year, respectively.

*N Engl J Med* 2014;370: 2201-2210



## ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COPD

- ❑ Μπορεί να χορηγηθεί μετφορμίνη εάν δεν συνυπάρχει χρόνια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας
- ❑ Όχι πιογλιταζόνη εάν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια
- ❑ Προσοχή όταν χορηγούνται:  
αναστολείς των SGLT2 μεταφορέων σε ασθενείς με οιδήματα που παίρνουν υψηλές δόσεις φουροσεμίδης  
ή σε ασθενείς με εμπύρετες παροξύνσεις (κίνδυνος ΔΚΟ)



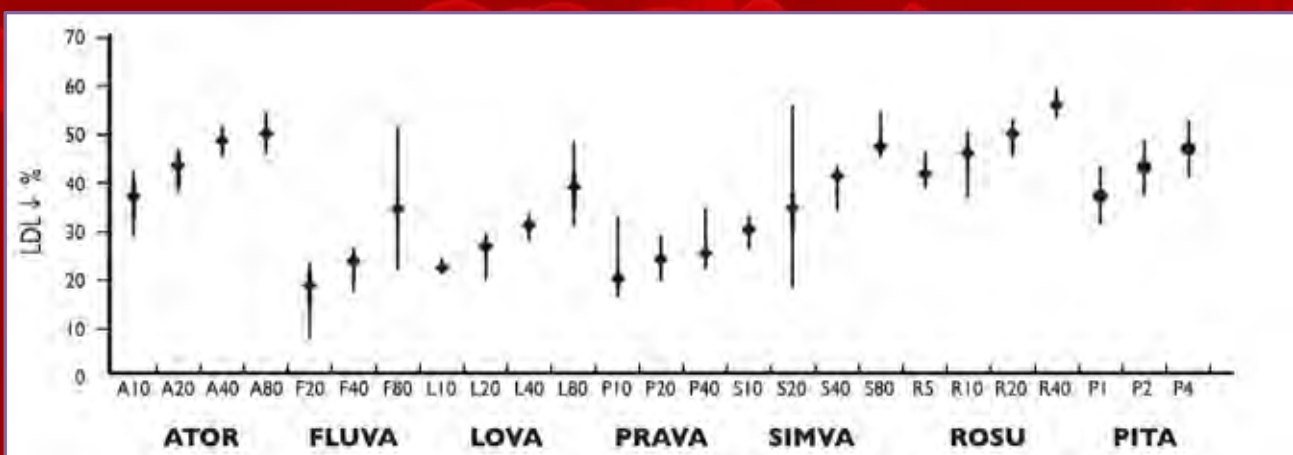




## ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ LDL CHOL 180mg/dl υπό FLUVA 40mg/d

- 1) Ερώτημα: στόχος υπολιπιδαιμικής αγωγής  
Άτομο υψηλού κινδύνου: HELLENIC RISK SCORE 6%  $\Rightarrow$   
LDL CHOL <100mg/dl
- 2) FLUVA 40mg/d :  $\downarrow$  LDL CHOL κατά  $\approx$ 25%
- 3) Χρειάζεται επιπρόσθετη μείωση της LDL CHOL κατά  
>44%
- 4) Η μονοθεραπεία (ATORVA 40/80 /ROSUVA 20/40)  
οδηγεί σε μειώσεις της LDL CHOL κατά 50%
- 5) Απαιτείται η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων με  
ezetimibe π.χ. ATORVA 40/EZE 10  $\Rightarrow$  μείωση  
κατά  $\approx$ 65%  $\Rightarrow$  LDL CHOL 108 mg/dl (+  
υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση)

## Ισοδύναμες δόσεις στατινών όσον αφορά την ελάττωση της LDL χοληστερόλης



ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ LDL CHOL >190mg/dl με θετικό  
οικογενειακό ιστορικό ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ



ΑΤΟΜΟ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΟΙΚΟΓΕΝΗ  
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

ΑΝΑΓΚΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ  
ΑΓΩΓΗΣ

## ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΥΠΟ CANDESARTAN 16mg/d: ΑΠ: 160/85 mmHg

ΣΤΟΧΟΣ ΑΓΩΓΗΣ

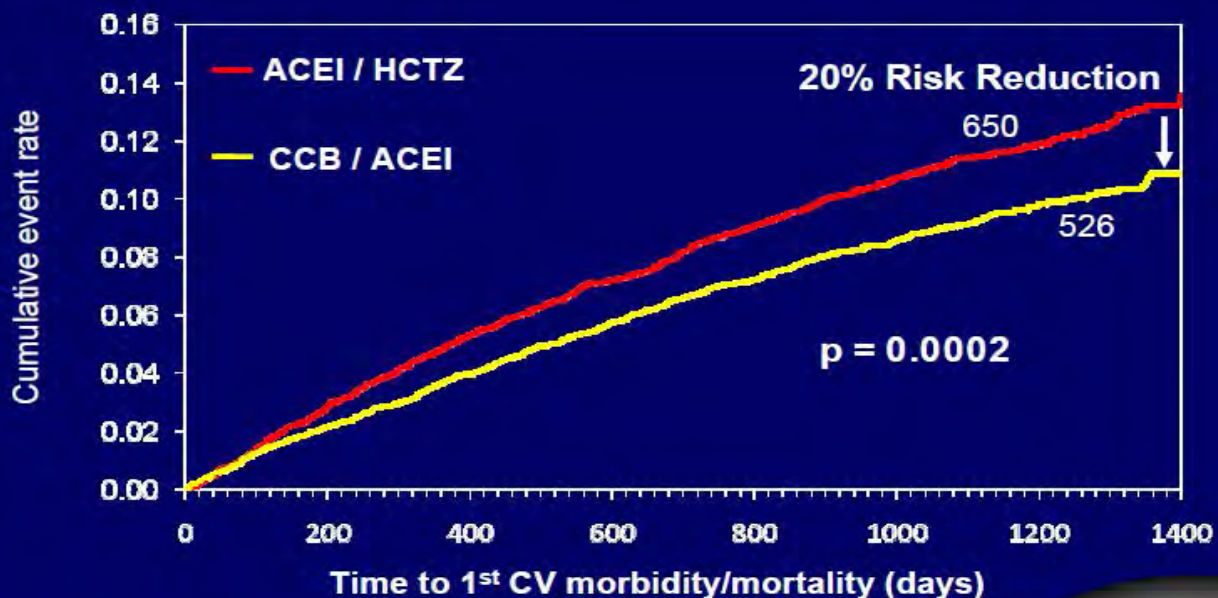
ΑΠ <140/90mm Hg

## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Απαιτείται προσεκτική εξατομίκευση της αγωγής:

- Αύξηση της δόσης της CANDESARTAN (π.χ. 32mg/d)
- Προσθήκη 2ου φαρμάκου  
HCTZ vs CCB (μελέτη ACCOMPLISH)
- Σε προδιαβητικό ασθενή (γλυκόζη 115mg/dl) ενδεχόμενα μπορεί να προτιμηθεί διϋδροπυριδίνη (π.χ. μανιδιπίνη 20mg/d) που πιθανά έχει ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

## Kaplan Meier for Primary Endpoint



HR (95% CI): 0.80 (0.72, 0.90)

INTERIM RESULTS Mar 08



## ΑΣΘΕΝΗΣ ΠΟΥ ΠΛΗΡΕΙ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (4/5) ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

- ↑ Περíμετρος μέσης (ΒΜΙ 34kg/m<sup>2</sup>)
- ↑ ΑΠ
- TRG 170mg/dl
- Γλυκόζη 115mg/dl

- Ασθενής υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ
- Προσεκτική εξατομίκευση της αγωγής
- Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση

## ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COPD

Επίπτωση ΜΣ: 43% vs 30%

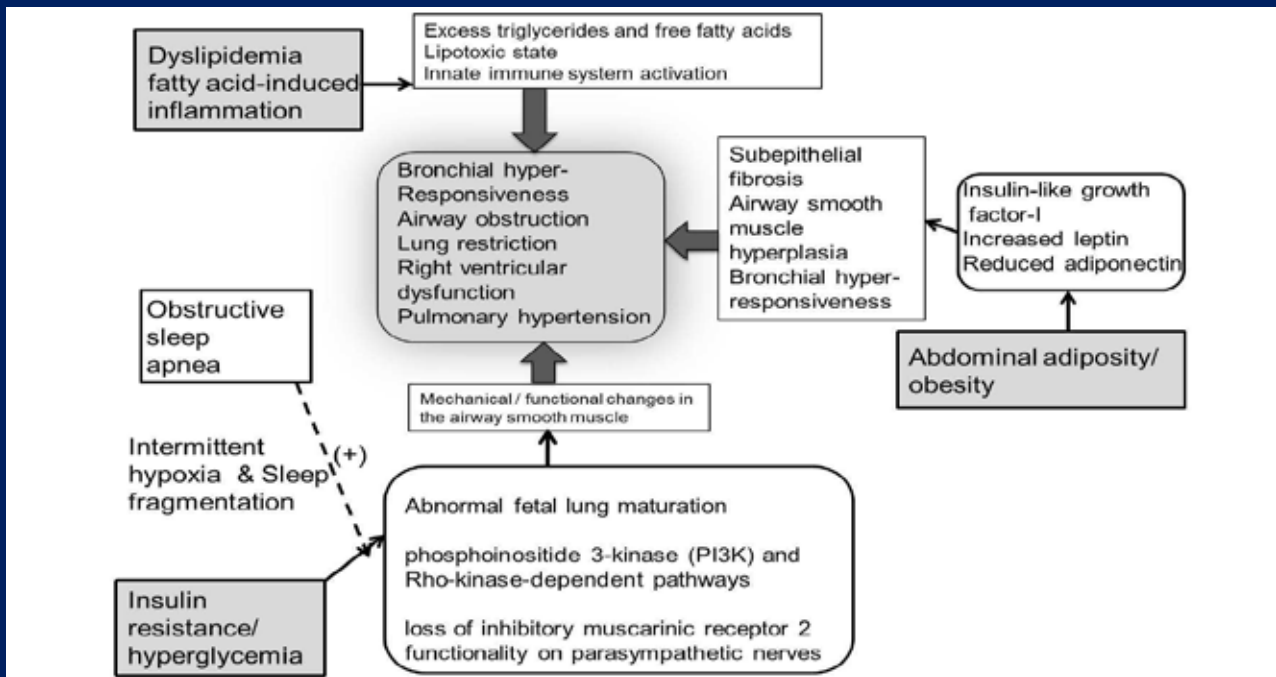
Multidisciplinary Respiratory Medicine 2013;8: 61

Επίπτωση ΜΣ: 57.6%

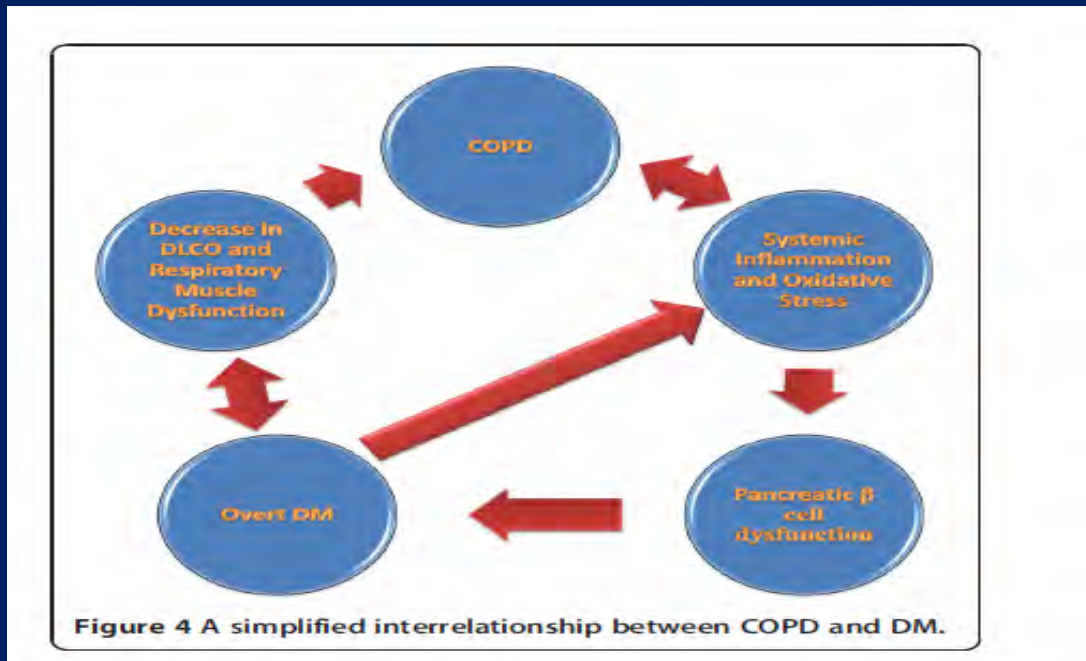
West J Nurs Res 2014;36: 620

Επίπτωση ΜΣ: 57% vs 40%

Plos One 2014;9: e98013

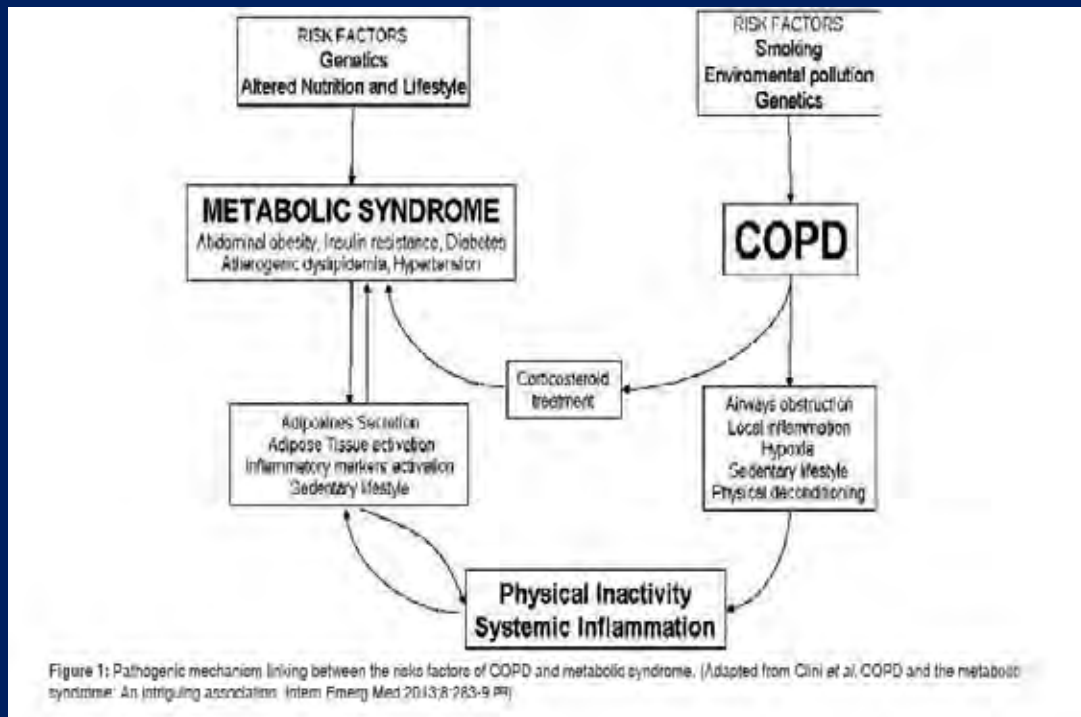


Chest , 2016

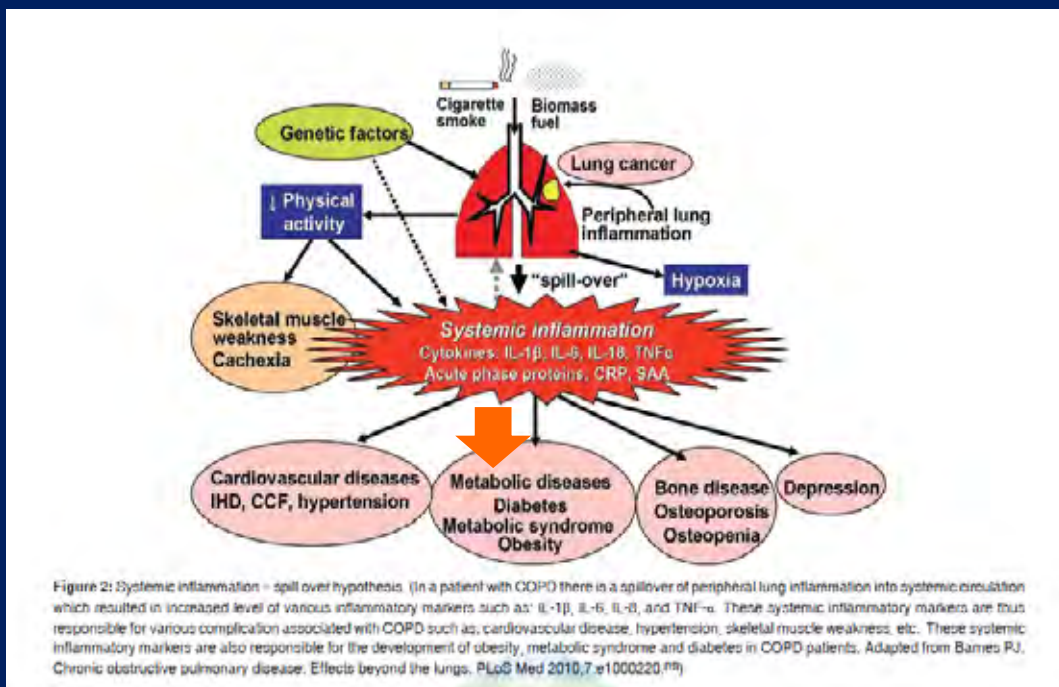


Cardiovascular Diabetology 2012;11: 132





Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2016



Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2016







## Ασθενής 65 ετών με ΧΑΠ, ΑΥ και δυσλιπιδαιμία. Πως θα χειριστώ τα φάρμακα του αναπνευστικού?

Πολύδωρος Κωνσταντινίδης  
Παθολόγος – Εντατικολόγος  
Ιατρικό Chiesi Hellas

### AGENDA

- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)
  1. Συν-νοσηρότητες, Φλεγμονή και παροξύνσεις
  2. Διάγνωση
  3. Εκτίμηση
  4. Θεραπεία
- Κλινικό Περιστατικό

Συστάσεις GOLD





## Ορισμός ΧΑΠ Σύγκριση 2011-2018

2011

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by progressive airflow limitation that usually progressive and associated with and abnormal and **excessive chronic airway and lung inflammation** usually caused by significant exposure to cigarette smoking and/or noxious particles or gases

The severity and prognosis of individual patients may be affected by **exacerbations** and **comorbidities**

2017

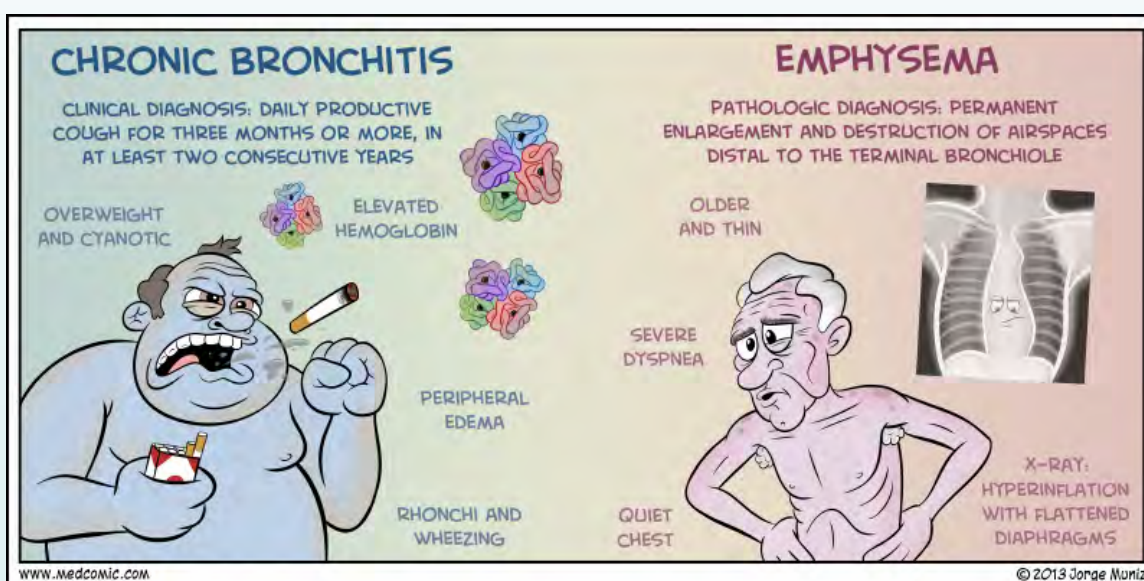
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases

Φλεγμονή

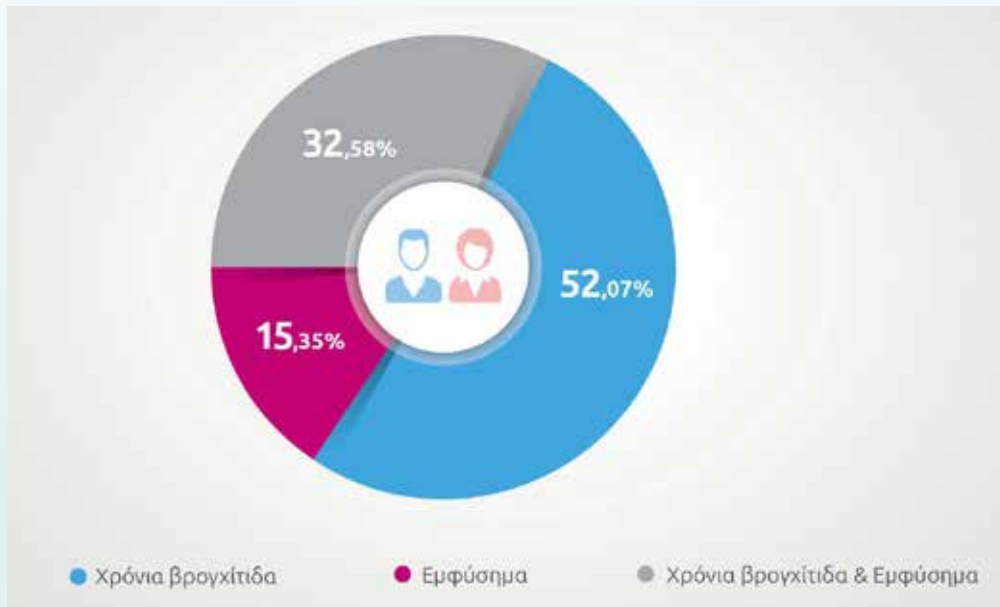
Παροξύνσεις

Συν-νοσηρότητα

## Blue bloater vs Pink puffer



## Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ στην Ελλάδα



Mitsiki E., International Journal of COPD 2015;10 1371 - 1382

## Μηχανισμοί που ευθύνονται για τον περιορισμό της ροής του αέρα στη ΧΑΠ

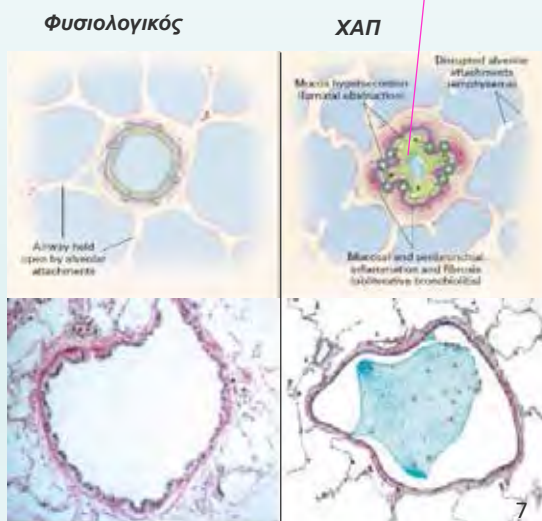


## ΧΑΠ: νόσος των μικρών αεραγωγών

Στους μικρούς αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ υπάρχει απόφραξη που οφείλεται σε:

- Φλεγμονώδη απόφραξη των αεραγωγών
- Απόφραξη αυλού με παραγωγή βλέννας
- Απώλεια κυψελιδικών συνδέσεων

Βύσμα βλέννης που έχει παραχθεί από τους κεντρικούς αεραγωγούς



Barnes, NEJM 2000, 343:269-280  
 Hogg, Lancet 2004, 364:709-721

### ΑΕΡΑΓΩΓΟΙ

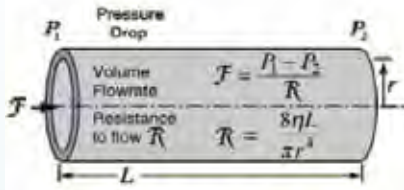


ΜΕΓΑΛΟΙ

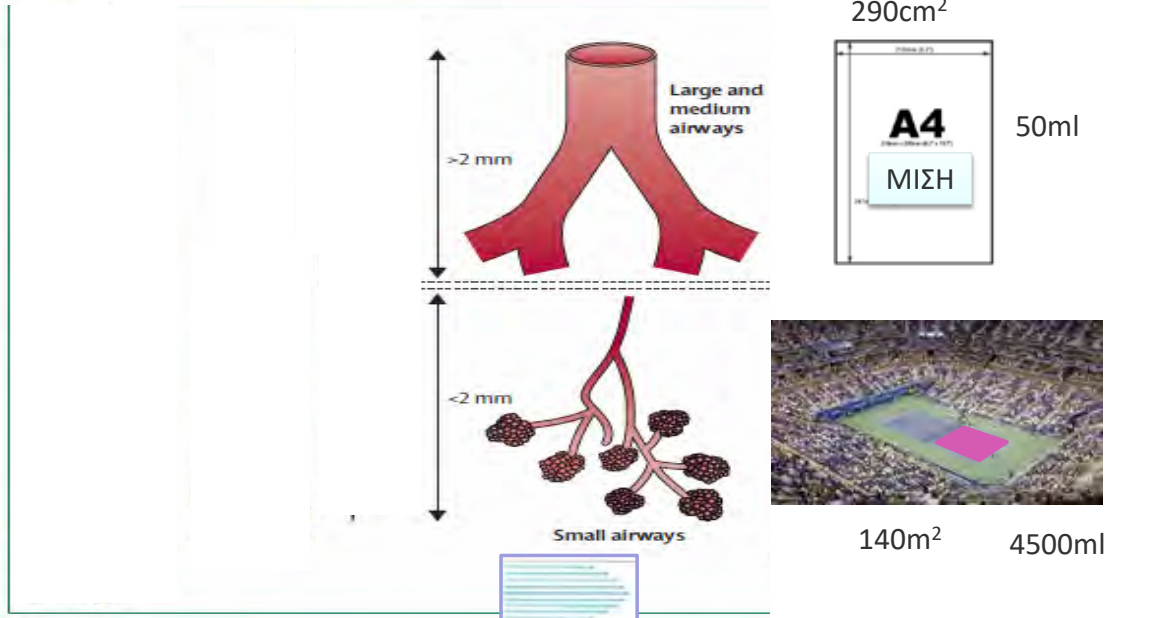
ΜΙΚΡΟΙ

- Από την 8<sup>η</sup> γενιά
- Έχουν εσωτερική διάμετρο <2mm
- Απουσία χόνδρου

Hogg JC et al, N Engl J Med 2004; 350: 2645-53  
 Sturton et al, 2008

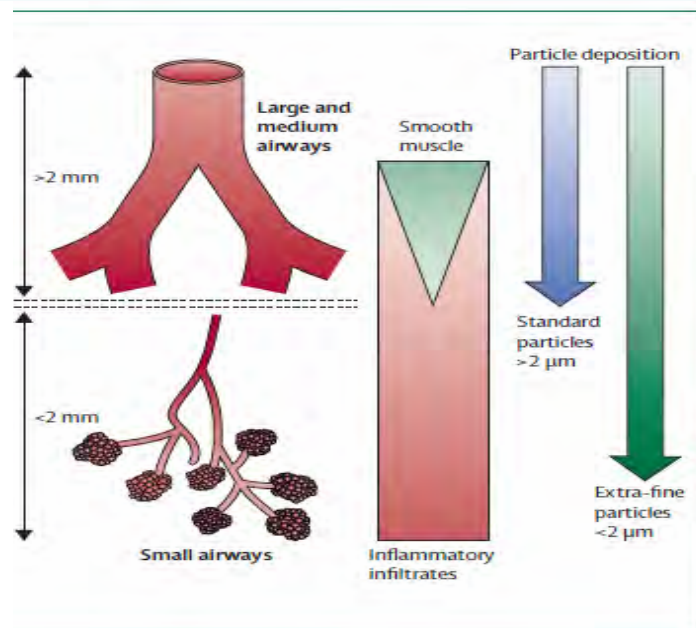


Στροβιλώδης



Γραμμική

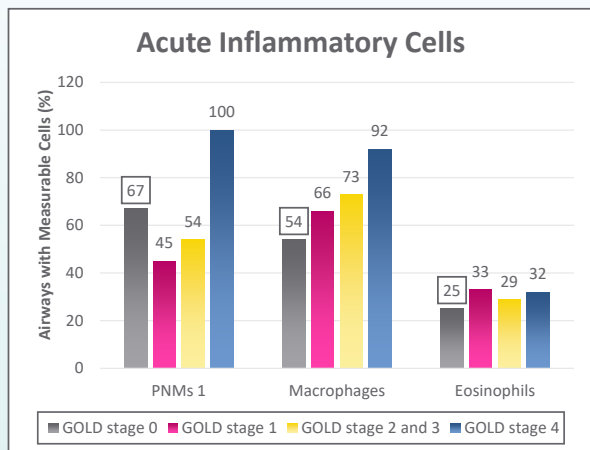
Lipworth et al. Unlocking the Quiet Zone Lancet Respir Med 2014



Lipworth et al. Unlocking the Quiet Zone Lancet Respir Med 2014

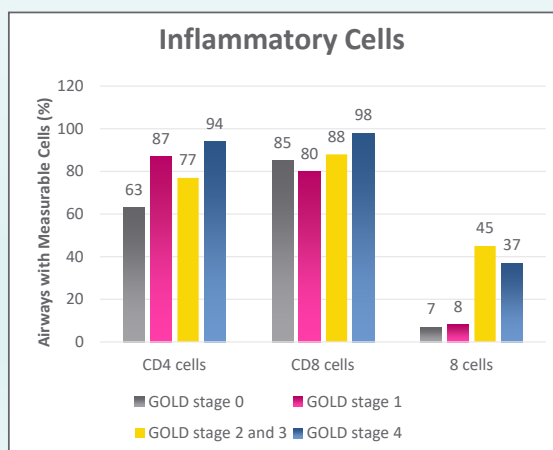


## Small airway inflammation and severity

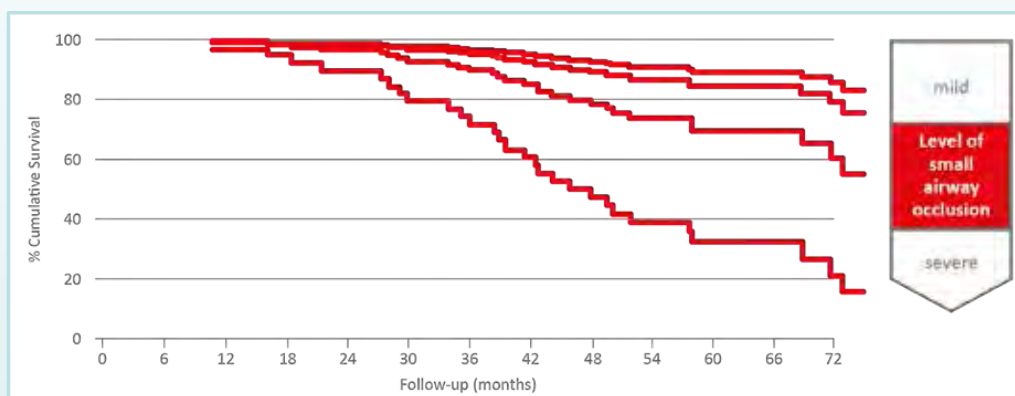


Hogg et al, NEJM 2004

NOT for promotional use - CONFIDENTIAL - do not distribute



## Small airway impairment and mortality



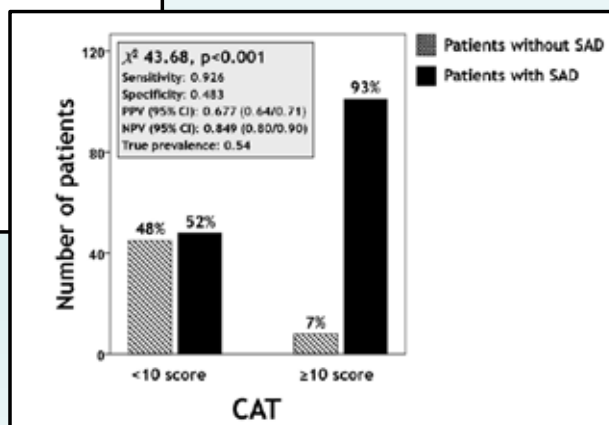
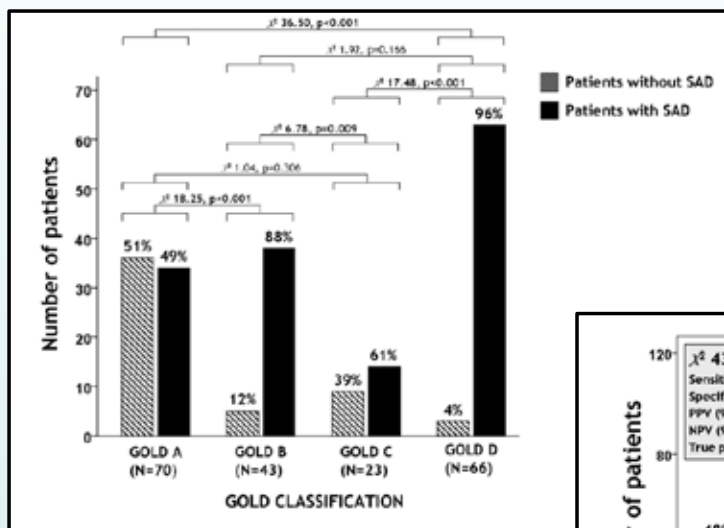
Μεγαλύτερη απόφραξη στους μικρούς αεραγωγούς σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα

Hogg et al, Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:454-459

NOT for promotional use - CONFIDENTIAL - do not distribute



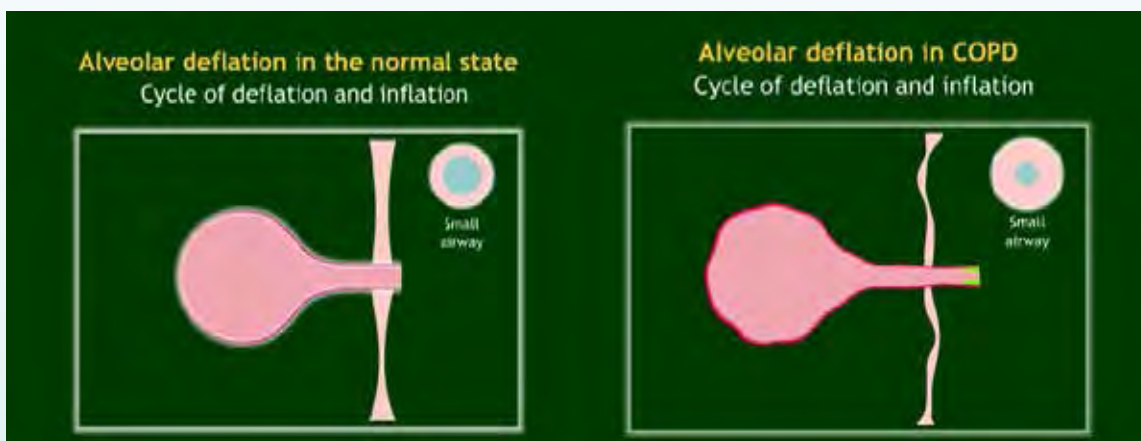
## Επιπολασμός της δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών στη ΧΑΠ



Crisafulli E et al. Respiration 2017; 93: 32-41

NOT for promotional use - CONFIDENTIAL - do not distribute

## Άδειασμα των κυψελίδων στη ΧΑΠ



Στη ΧΑΠ, η ροή του αέρα περιορίζεται επειδή οι κυψελίδες χάνουν την ελαστικότητά τους και τις στηρικτικές τους δομές, και στενεύουν οι μικροί αεραγωγοί

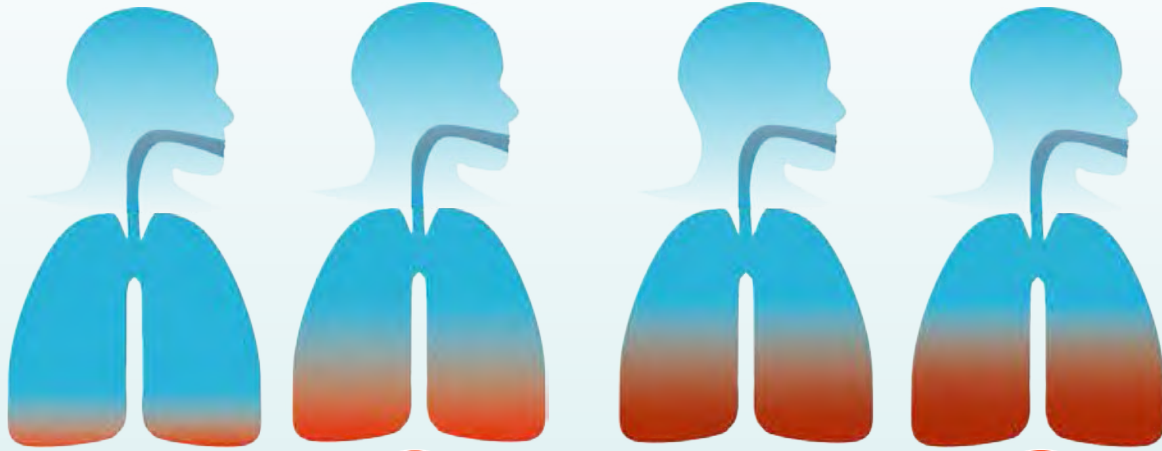
## ΧΑΠ: η εισπνευστική χωρητικότητα ↓ και το έργο της αναπνοής ↑

Καπνιστής χωρίς ΧΑΠ

Στάδιο II κατά GOLD

Στάδιο III κατά GOLD

Στάδιο IV



Παγιδευμένος  
αέρας\*

~10%

~25%

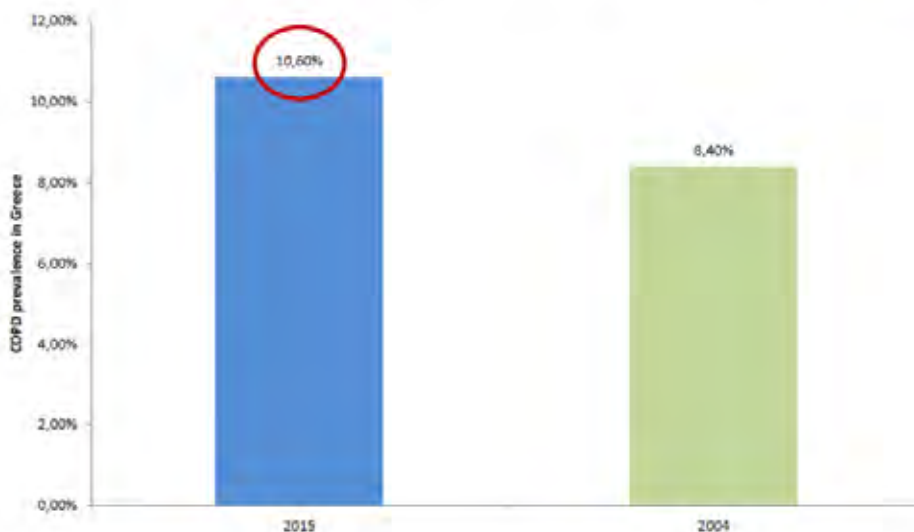
~45%

~60%

Schroeder JD, et al. *Am J Roentgenol* 2013; 201: 460–470.

\*Με βάση το ποσοστό του παγιδευμένου αέρα. Υπολογίζεται από την απεικόνιση με CT και ορίζεται ως το ποσοστό των περιοχών με χαμηλή πυκνότητα  $\leq -856$  HU σε CT κατά την εκπνοή, λαμβάνοντας τον μέσο όρο από τους άνω και κάτω λοβούς.

## COPD prevalence in Greece (2016)



Νεότερα δεδομένα του 2015 δείχνουν ότι το ποσοστό της ΧΑΠ στον αντίστοιχο πληθυσμό αυξήθηκε

Kourlaba G et al., 2015

## Το φορτίο της αναπηρίας από τη ΧΑΠ - DALYs (Παγκόσμια «επιδημία»)

DALYs = Disability Adjusted Life Years  
 (Έτη ζωής προσαρμοσμένα ως προς την αναπηρία)

**Σε DALYs, το φορτίο της ΧΑΠ παγκοσμίως είναι περίπου 50% μεγαλύτερο από το ΣΔ**

### ΧΑΠ:

30,2 X 10<sup>3</sup> DALYs

### Σακχαρώδης Διαβήτης:

19,7 X 10<sup>3</sup> DALYs



WHO Health Statistics

## Δεδομένα στην Ελλάδα - 2017



Figure 1 Management of COPD patients.  
 Abbreviation: GP, general practitioner.

Η διαχείριση της ΧΑΠ γίνεται από πνευμονολόγους κατά 60,3%

Table 3 Total per-patient costs (€)

Cost type	Annual cost, €	% of total cost
<b>Direct medical cost</b>	<b>2,809.7</b>	<b>59.4</b>
Cost of exacerbations	1,512.4	32.0
Costs of maintenance phase	835.0	17.7
Costs of additional resources	462.3	9.8
<b>Direct nonmedical cost</b>	<b>146.1</b>	<b>3.1</b>
Cost of patients' time	146.1	3.1
<b>Productivity losses</b>	<b>1,774.1</b>	<b>37.5</b>
Cost of work loss days	968.4	20.5
Cost of nonpaid caregivers' time	805.7	17.0
<b>Total cost</b>	<b>4,729.9</b>	<b>100</b>

Note: The lines in bold are the sum of the rows that follow them, therefore, when total cost is to be estimated, only the bold numbers should be added.

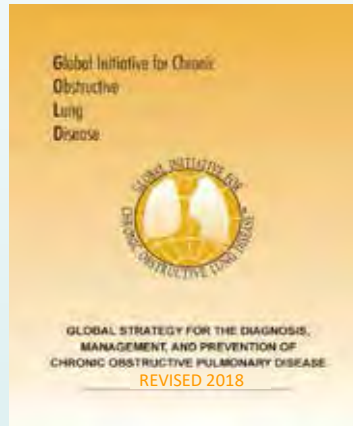
Souliotis K et al Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 12 1395–1400.

ERS/ATS

European Respiratory Society/  
American Thoracic Society

Ελληνική Πνευμονολογική  
Εταιρεία

GOLD 2018



Παγκόσμια  
Πρωτοβουλία  
για τη ΧΑΠ (Global  
Initiative for Chronic  
Obstructive Lung  
Disease)

<http://goldcopd.org/gold-2018-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

## Κλινικό Περιστατικό

Ασθενής 65 ετών προσέρχεται στο ιατρείο με βήχα,  
απόχρεμψη και αίσθημα δύσπνοιας

Προ μηνός αναφέρει εμπύρετο που  
αντιμετωπίστηκε με αντιβιοτική αγωγή,  
βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό  
(σαλβουταμόλη) και Ν-ακετυλοκυστεΐνη

ΑΑ: Αγχώδης  
Καπνιστής από 25 χρονών (40ρ/γ)  
Α.Υ. υπό **αναστολέα ασβεστίου**  
Δυσλιπιδαιμία υπό **στατίνη**

Συμπτω-  
ματολογία  
της ΧΑΠ



Βήχας



Απόχρεμψη



Δύσπνοια



Εύκολη  
κόπωση



Συχνά  
κρυολογήματα  
ή λοιμώξεις

## Τι άλλο θέλουμε να μάθουμε?

- Κάπνισμα
- Ιστορικό παροξύνσεων
- Ύπαρξη συν-νοσηροτήτων

Ένα λεπτομερές ιστορικό ασθενούς με ΧΑΠ περιλαμβάνει επιπλέον:

- Το παρελθόν ιατρικό ιστορικό του (άσθμα, αλλεργίες, ιγμορίτιδα, ρινοί πολύποδες, λοιμώξεις κατά την παιδική ηλικία, άλλα πνευμονικά νοσήματα)
- Οικογενειακό ιστορικό (ΧΑΠ ή άλλα χρόνια αναπνευστικά προβλήματα)
- Πρότυπο με το οποίο παρουσιάστηκε η νόσος (ηλικία, μορφή δύσπνοιας, συχνές λοιμώξεις)
- Αντίκτυπο της νόσου στην καθημερινότητα του ασθενούς
- Οικογενειακή και κοινωνική υποστήριξη

## Διάγνωση της ΧΑΠ



### ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κάπνισμα  
Επάγγελμα  
Ρύπανση  
Γενετικοί Παράγοντες

### ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Δύσπνοια  
Χρόνιος βήχας  
Παραγωγή πτυέλων

### ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ:

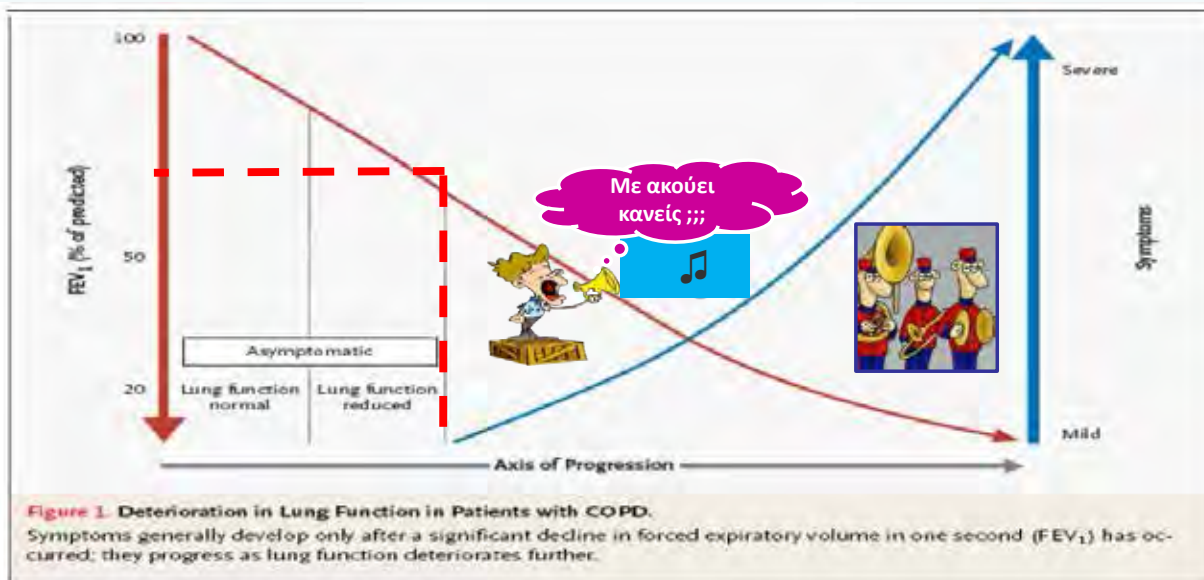
Απαραίτητη για τη διάγνωση  
(FEV<sub>1</sub>/FVC μετά βρογχοδιαστολή <0.70)



## Η ΧΑΠ στα αρχικά στάδια

Rabe K., AJRCCM 2007

**"COPD in its early stages (stages I and II) is usually not recognized, diagnosed, or treated, and therefore may not be included as a diagnosis in a patient's medical record."**



## Διάγνωση

**Υποεκτιμάται και υποδιαγιγνώσκεται**

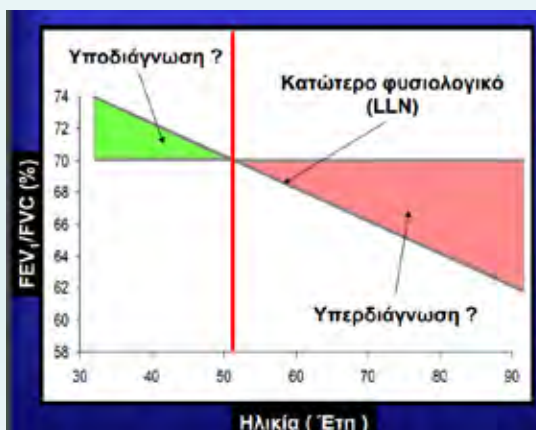
- Συχνά οι ασθενείς απευθύνονται στο γιατρό με καθυστέρηση
- Συμπτώματα που αποδίδονται σε συν-νοσηρότητες ή στην ίδια τη γήρανση
- Στην Ελλάδα περίπου 50% υποδιάγνωση της ΧΑΠ στο γενικό πληθυσμό

**Υπερδιάγνωση**

**FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7**

VS

**Lower Limit of Normal (LLN)**  
 FEV<sub>1</sub>/FVC for the age and sex of the subject



Mannino DM, Thorax 2007



## Ερώτηση

1. Πως θα εκτιμήσουμε τον/την ασθενή μας που μόλις διεγνώσθη με ΧΑΠ:
  - a) Εκτίμηση συμπτωμάτων
  - b) Εκτίμηση απόφραξης (σπιρομέτρηση)
  - c) Εκτίμηση κινδύνου παροξύνσεων
  - d) Εκτίμηση συνυπαρχουσών παθήσεων
  - e) Όλα τα παραπάνω

25

**GOLD 2013-2016**



## Εκτίμηση του ασθενούς με ΧΑΠ

Εκτίμηση συμπτωμάτων

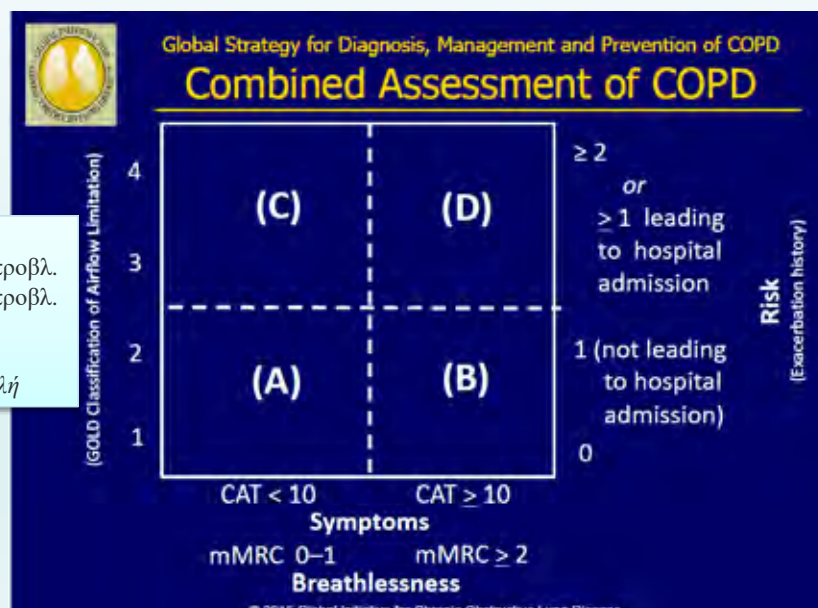
Εκτίμηση απόφραξης (σπιρομέτρηση)

Εκτίμηση κινδύνου παροξύνσεων

Εκτίμηση συνυπαρχουσών παθήσεων

**GOLD 1:**  $FEV_1 \geq 80\%$  προβλ.  
**GOLD 2:**  $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  προβλ.  
**GOLD 3:**  $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  προβλ.  
**GOLD 4:**  $FEV_1 < 30\%$  προβλ.

\*τιμές  $FEV_1$  μετά βρογχοδιαστολή



## Εκτίμηση συμπτωμάτων με CAT score

**Ερωτήσεις: 8**  
**Σκορ : 0-40**

**Πως είναι η κατάσταση της υγείας σας λόγω της ΧΑΠ;**  
**Συμπληρώστε το Τεστ Αξιολόγησης για την ΧΑΠ (COPD Assessment Test™, CAT)**

Αυτό το τεστ αποτελεί ένα βολικό εργαλείο που σας βοηθά να αναμετρήσετε τον επιρροή που έχει η ΧΑΠ στην Αποδοτικότητα Πνευμονοσφαιρίων (FEV1) και στην καθημερινή ζωή. Ο σκοπός του τεστ είναι να αξιολογήσει τον βαθμό που η ΧΑΠ σας επηρεάζει στην καθημερινή ζωή και να βοηθήσει στην αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας σας.

Το τεστ αποτελείται από 25 ερωτήσεις που αξιολογούν την επίδραση της ΧΑΠ στην καθημερινή ζωή. Τα αποτελέσματα του τεστ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθοριστούν οι ανάγκες σας και να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας σας.

**Οδηγίες:** Επιλέξτε μία απάντηση για κάθε ερώτηση. Τα αποτελέσματα του τεστ είναι αυτοματικά διαθέσιμα.

**ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ**

Δυσκολία στην αναπνοή	0 1 2 3 4 5	Πως αισθάνεστε	0 1 2 3 4 5
Δυσκολία στην αναπνοή (βλάνο) στο σπίτι	0 1 2 3 4 5	Επιπλέον, πως αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5
Δυσκολία στην αναπνοή (βλάνο) στο σπίτι	0 1 2 3 4 5	Αρτηρώσεις κίνησης (βλάνο) στο σπίτι	0 1 2 3 4 5
Δυσκολία στην αναπνοή (βλάνο) στο σπίτι	0 1 2 3 4 5	Αποκοπή κατά την παραγωγή (βλάνο) στο σπίτι	0 1 2 3 4 5
Δυσκολία στην αναπνοή (βλάνο) στο σπίτι	0 1 2 3 4 5	Παράλυση κατά την παραγωγή (βλάνο) στο σπίτι	0 1 2 3 4 5
Επιπλέον, πως αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5	Αν αισθάνεστε ότι η αναπνοή σας είναι δύσκολη, πώς αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5
Επιπλέον, πως αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5	Αν αισθάνεστε ότι η αναπνοή σας είναι δύσκολη, πώς αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5
Επιπλέον, πως αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5	Αν αισθάνεστε ότι η αναπνοή σας είναι δύσκολη, πώς αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5
Επιπλέον, πως αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5	Αν αισθάνεστε ότι η αναπνοή σας είναι δύσκολη, πώς αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5
Επιπλέον, πως αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5	Αν αισθάνεστε ότι η αναπνοή σας είναι δύσκολη, πώς αισθάνεστε σχετικά με φάρμακα (βλάνο)	0 1 2 3 4 5

**ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ**

27

## Εκτίμηση συμπτωμάτων με mMRC

**ΚΛΙΜΑΚΑ MRC ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ**

ΣΤΑΔΙΟ	Βαθμός δύσπνοιας ανάλογα της δραστηριότητας
0	Χωρίς Δύσπνοια (μόνο σε έντονη άσκηση)
1	Λαχάνιασμα όταν βιάζεται ή σε μικρή ανηφόρα
2	Περπατά πιο αργά στην ευθεία λόγω δύσπνοιας ή σταματά όταν περπατά με ρυθμό
3	Σταματά μετά από 100m ή λίγα λεπτά στην ευθεία
4	Αρκετά δυσπνοϊκός για να βγει από το σπίτι ή δύσπνοια όταν ντύνεται

28



## Τι είναι η παρόξυνση?

Ένα οξύ επεισόδιο που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς που δεν είναι το αναμενόμενο και το οποίο οδηγεί σε αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής

### Ήπιες

Παροξύνσεις που απαιτούν βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικά (SABDs)

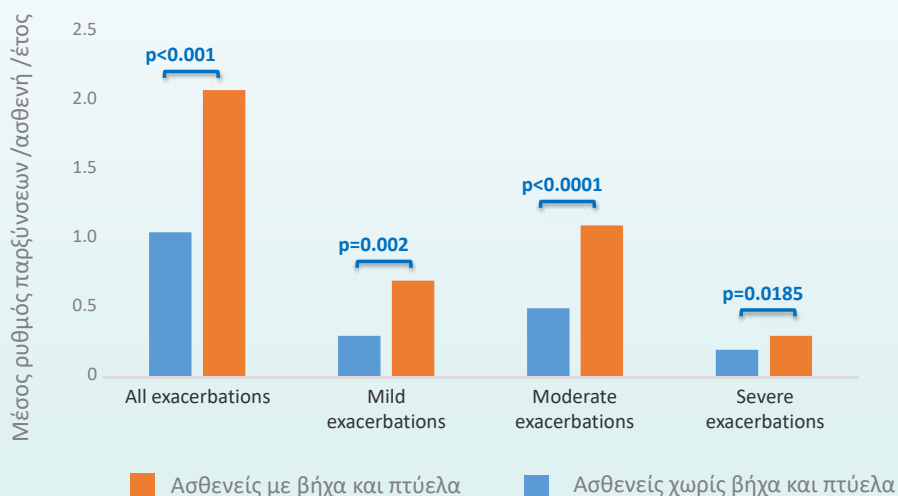
### Μέτριες

Παροξύνσεις που απαιτούν θεραπεία με **συστηματικά κορτικοστεροειδή** ή/και αντιβιοτικά

### Σοβαρές

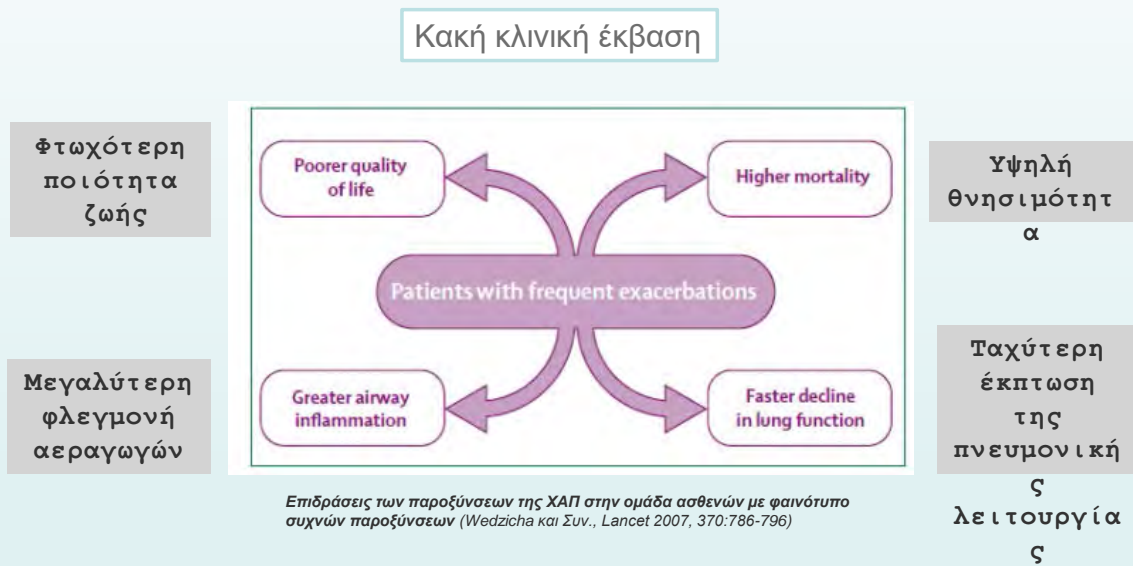
Παροξύνσεις που απαιτούν **νοσηλεία** ή να οδηγούν σε **θάνατο**

## Ασθενείς με βήχα και πτύελα εμφανίζουν περισσότερες παροξύνσεις <sup>1</sup>



Corhay et al, IJCP 2013; 67:1294-1301

## Ο φαινότυπος των συχνών παροξύνσεων



GOLD  
 Μελέτη ECLIPSE: Hurst και Συν., NEJM 2010, 363:1128-1138  
 Wedzicha και Συν., BMC Med 2013, 11:181

**GOLD 2013-2016**



## Εκτίμηση του ασθενούς με ΧΑΠ

Εκτίμηση συμπτωμάτων

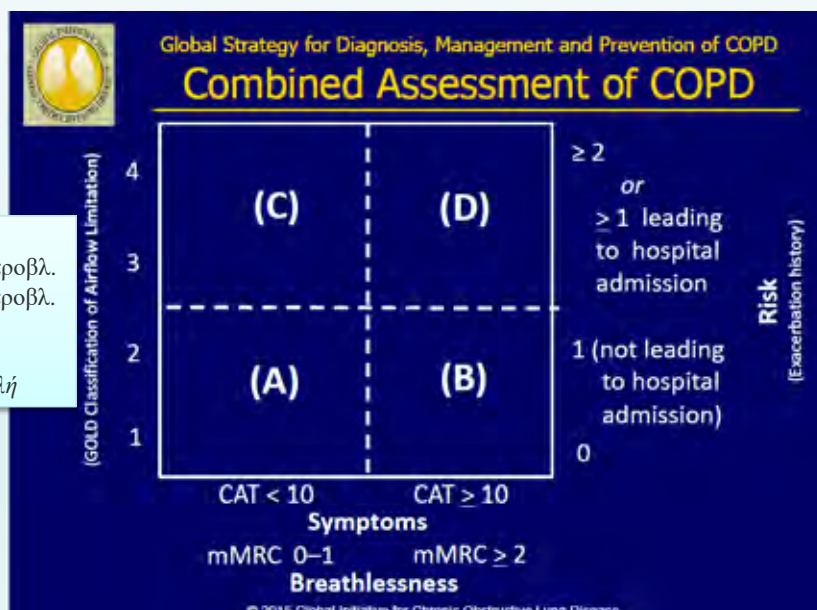
Εκτίμηση απόφραξης (σπιρομέτρηση)

Εκτίμηση κινδύνου παροξύνσεων

Εκτίμηση συνυπαρχουσών παθήσεων

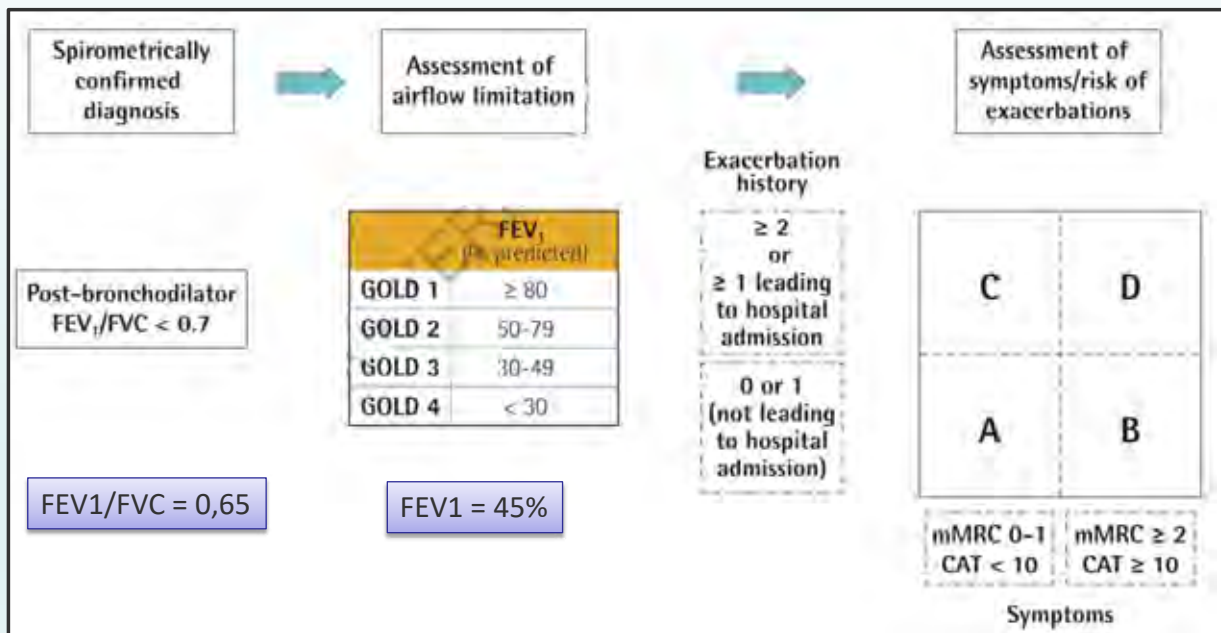
**GOLD 1:**  $FEV_1 \geq 80\%$  προβλ.  
**GOLD 2:**  $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  προβλ.  
**GOLD 3:**  $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  προβλ.  
**GOLD 4:**  $FEV_1 < 30\%$  προβλ.

\*τιμές  $FEV_1$  μετά βρογχοδιαστολή



GOLD 2017-2018

## Αναθεωρημένο ABCD εργαλείο αξιολόγησης



GOLD 2017-2018

## Ο ρόλος της σπιρομέτρησης

- Διάγνωση
- Αξιολόγηση βαρύτητας περιορισμού ροής του αέρα (για πρόγνωση)
- Παρακολούθηση

### #Θεραπευτικές αποφάσεις

- Φαρμακευτικές σε επιλεγμένες περιπτώσεις  
(πχ διαφορά σπιρομέτρησης και βαρύτητας συμπτωμάτων)
- Σκέψη για εναλλακτική διάγνωση  
(όταν τα συμπτώματα είναι δυσανάλογα του βαθμού της απόφραξης)
- Μη φαρμακευτικές (π.χ. επεμβατικές επιλογές)

### #Αναγνώριση ταχείας έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας



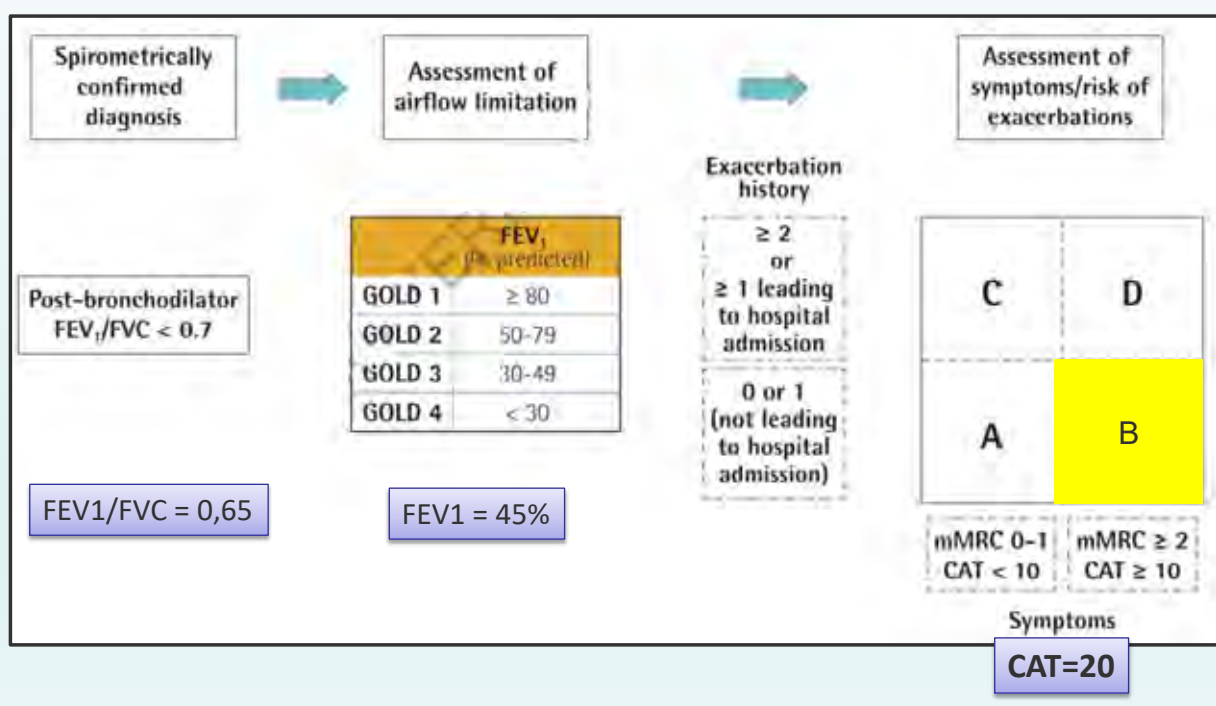
## Αντενδείξεις Σπιρομέτρησης

- Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις
- Σχετικές αντενδείξεις:
  - 1) Πρόσφατη οφθαλμολογική, θωρακική ή κοιλιακή εγχείρηση
  - 2) Πρόσφατο έμφραγμα (τελευταίοι 3 μήνες)
  - 3) Μη ελεγχόμενη υπέρταση, πνευμονική εμβολή

35

**GOLD 2017**

## Αναθεωρημένο ABCD εργαλείο αξιολόγησης





## GOLD: ΧΑΠ και Συν-νοσηρότητες

Η ΧΑΠ συχνά συνυπάρχει με άλλες ασθένειες που έχουν πολύ σημαντικό αντίκτυπο στην πορεία της νόσου

Ποιότητα ζωής

Παροξύνσεις

Θνητότητα



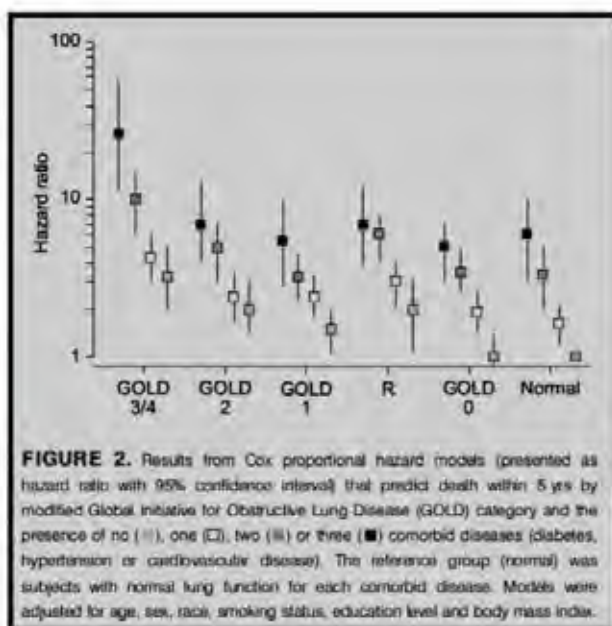
### Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD Συννοσηρότητες της ΧΑΠ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο για:

- Καρδιαγγειακά νοσήματα
- Οστεοπόρωση
- Αναπνευστικές λοιμώξεις
- Άγχος και Κατάθλιψη
- Διαβήτη
- Καρκίνο πνεύμονος

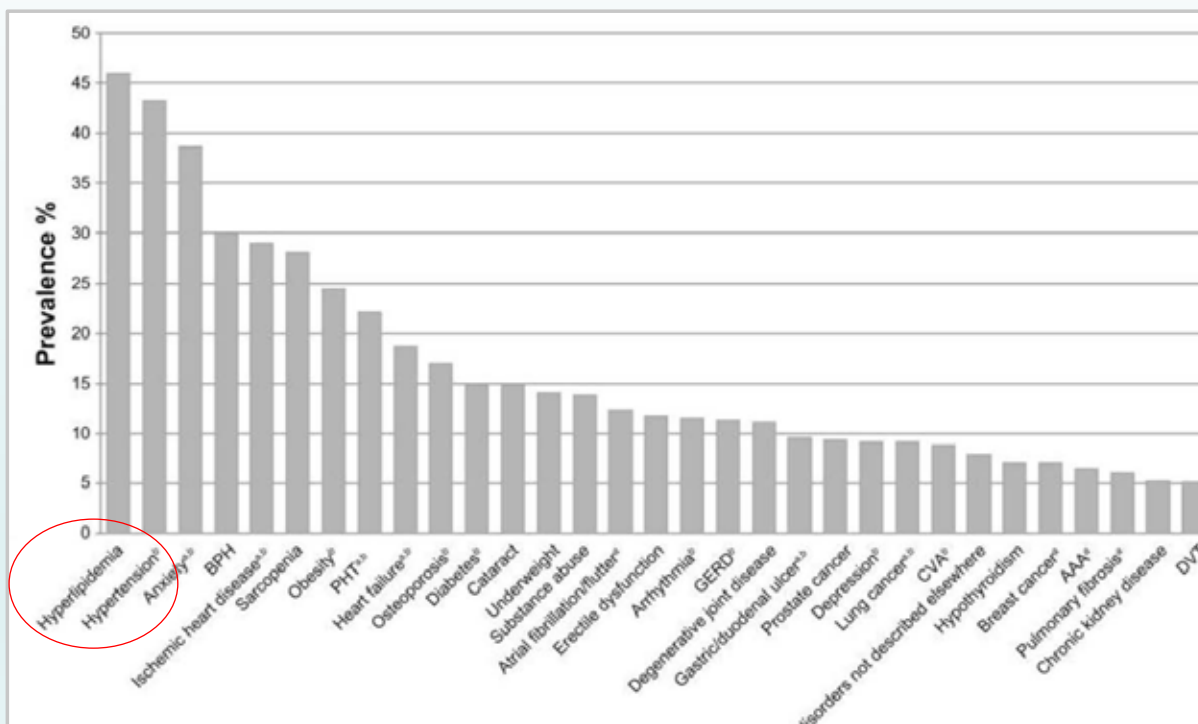
## Συννοσηρότητα – ΧΑΠ

	Diabetes mellitus	Hypertension	Cardiovascular disease
GOLD category			
3 or 4 <sup>a</sup>	1.5 (1.1-1.9)	1.6 (1.3-1.9)	2.4 (1.8-3.0)
2 <sup>b</sup>	1.4 (1.2-1.6)	1.4 (1.3-1.6)	2.2 (1.9-2.5)
1 <sup>c</sup>	0.9 (0.8-1.1)	1.1 (0.9-1.2)	1.7 (1.5-1.9)
0 <sup>d</sup>	1.1 (1.0-1.2)	1.2 (1.1-1.3)	2.4 (2.1-2.8)
Restricted <sup>e</sup>	2.1 (1.9-2.5)	1.5 (1.4-1.7)	2.4 (2.1-2.7)
Normal	1	1	1



Mannino DM et al. Eur Respir J 2008; 32: 962-9

## Επιπολασμός συν-νοσηροτήτων



[Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:871-888](#)

GOLD 2017-2018

## ΧΑΠ και Υπέρταση

Treatment as usual

Δεν υπάρχουν άμεσες αποδείξεις ότι η **ΧΑΠ** πρέπει να θεραπευτεί διαφορετικά από το συνηθισμένο στην παρουσία υπέρτασης

Treatment according to usual guidelines

Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η **ΑΥ** πρέπει να θεραπευτεί διαφορετικά στη παρουσία της ΧΑΠ

Ο ρόλος της θεραπείας με εκλεκτικούς β-αποκλειστές είναι λιγότερο εμφανής στις πρόσφατες οδηγίες για την υπέρταση

Βέλτιστη θεραπεία στην υπέρταση?

40

## ΧΑΠ και Δυσλιπιδαιμία

Περιορισμένος αριθμός μελετών για το ρόλο της ΧΑΠ

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας

Ενώ οι περισσότερες συν-νοσηρότητες σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα, αναδρομικές μελέτες έδειξαν μείωση της πνευμονίας και της θνητότητα στους ασθενείς με ΧΑΠ και υπερλιπιδαιμία

*Chan MC, Lin CH, Kou YR Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11():1053-9*

41

## ΧΑΠ και συν-νοσηρότητες: Θεραπεία

**Η παρουσία συν-νοσηροτήτων δεν πρέπει να μεταβάλλει τη θεραπεία της ΧΑΠ και οι συν-νοσηρότητες να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα συνήθη πρότυπα και ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι της ΧΑΠ**

**Όταν η ΧΑΠ χρήζει αντιμετώπισης στα πλαίσια ενός σχεδίου πολύπλευρης φροντίδας, πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να εξασφαλιστεί η **απλότητα της θεραπείας** (για τη ΧΑΠ αλλά και για κάθε συν-νοσηρότητα) ώστε να **ελαχιστοποιηθεί η πολυφαρμακία****

## Σύγχρονη Θεραπεία της σταθερής ΧΑΠ: Στόχοι

A

Μείωση  
συμπτωμάτων

Ανακούφιση συμπτωμάτων  
Βελτίωση ικανότητας για άσκηση  
Βελτίωση ποιότητας ζωής

B

Μείωση  
κινδύνου

Πρόληψη & αντιμετώπιση παροξύνσεων  
Πρόληψη εξέλιξης της νόσου  
Μείωση θνησιμότητας

## Θεραπευτικές επιλογές στη σταθερή ΧΑΠ

- Αποφυγή παραγόντων κινδύνου
- Εμβολιασμός
- Τακτική σωματική άσκηση – Πνευμονική αποκατάσταση
- Φαρμακευτική θεραπεία
- Μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία (LTOT)
- Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (NIMV)
- Χειρουργικές επιλογές
- Παρηγορητική θεραπεία

GOLD 2017

## Φαρμακευτικές Κατηγορίες

### 1. Βρογχοδιασταλτικά

- **Οι  $\beta_2$  αδρενεργικοί αγωνιστές:** Βραχείας διάρκειας (6 ώρες, σαλβουταμόλη SABA), μακράς διάρκειας (π.χ. φορμοτερόλη, σαλμετερόλη - 12 ώρες, LABA), πολύ μακράς διάρκειας (π.χ. ινδακατερόλη, βιλαντερόλη - 24 ώρες, ultra LABA)
- **Οι ανταγωνιστές των μουςκαρινικών υποδοχέων:** Βραχείας διάρκειας (6 ώρες, ιππατρόπιο - SAMA), μακράς διάρκειας (12 ώρες, τιοτρόπιο, γλυκοπυρρόνιο - LAMA), πολύ μακράς διάρκειας (ουμεκλινίδιο - 24 ώρες, ultra LAMA)

### 2. Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS)

Μπεκλομεθαζόνη, Βουδεσονίδη, Φλουτικαζόνη

### 3. Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης IV (PDE-IV)

Ροφλουμιλάστη

## 2. Ποια θεραπευτική επιλογή στον ασθενή σας θα αλλάξει αποδεδειγμένα τη φυσική πορεία της ΧΑΠ?

- a) Διακοπή του καπνίσματος
- b) Μακράς δράσης  $\beta$  αδρενεργικό αγωνιστή (LABA)
- c) Μακράς δράσης αντιχολινεργικό (LAMA)
- d) Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (ICS)
- e) Συνδυασμοί φαρμάκων (LABA/LAMA, ICS/LABA)

## Διακοπή του καπνίσματος

- Αυξάνει την επιβίωση
- Μειώνει τις παροξύνσεις
- Επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου

J Gen Intern Med 2009

Η ΑΠ και η ΚΣ πέφτει αμέσως μετά τη διακοπή του καπνίσματος



47

## Πόσοι ασθενείς με ΧΑΠ συνεχίζουν και καπνίζουν?

**TABLE 1** Smoking prevalence among chronic obstructive pulmonary disease patients in large randomised, placebo-controlled trials with inhaled corticosteroids and/or long-acting  $\beta_2$ -agonists and/or long-acting anti-muscarinic drugs

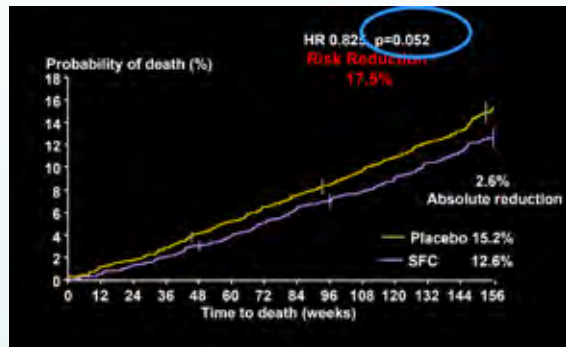
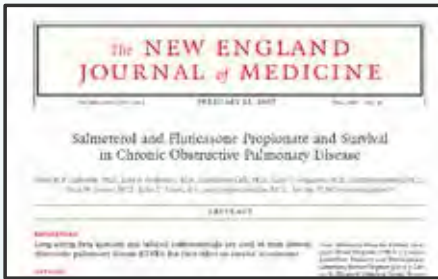
First author [ref.]	Study	Subjects n	Age yrs	FEV <sub>1</sub>	Smokers %
VESTBO [1]	Ήπια ΧΑΠ	290	59	2.4 (86)	77
WATSON [2]	Ήπια ΧΑΠ	647	53	2.5 (80)	54
VESTBO [3]	Ήπια ΧΑΠ	1465	63	1.4 (45)	51
CALVERLEY [4]	Σοβαρή ΧΑΠ	5343	65	1.2 (45)	45
BURGE [5]	Σοβαρή ΧΑΠ	751	64	1.4 (50)	38
WEDZICHA [6]	Σοβαρή ΧΑΠ	1323	65	1.3 (39)	38

Data for forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>) is presented as L (% predicted).

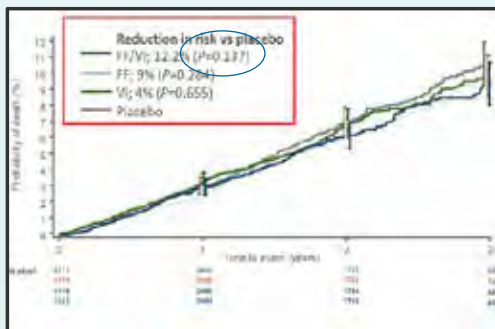
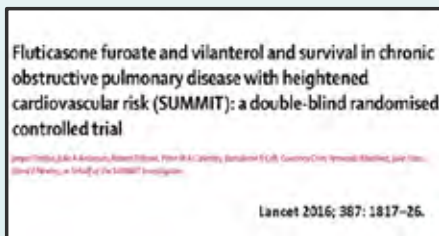
Tonnesen P. Eur Respir Rev 2013;22:37-43



### Μελέτη Torch



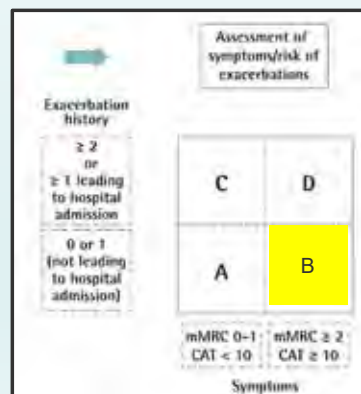
### Μελέτη Summit



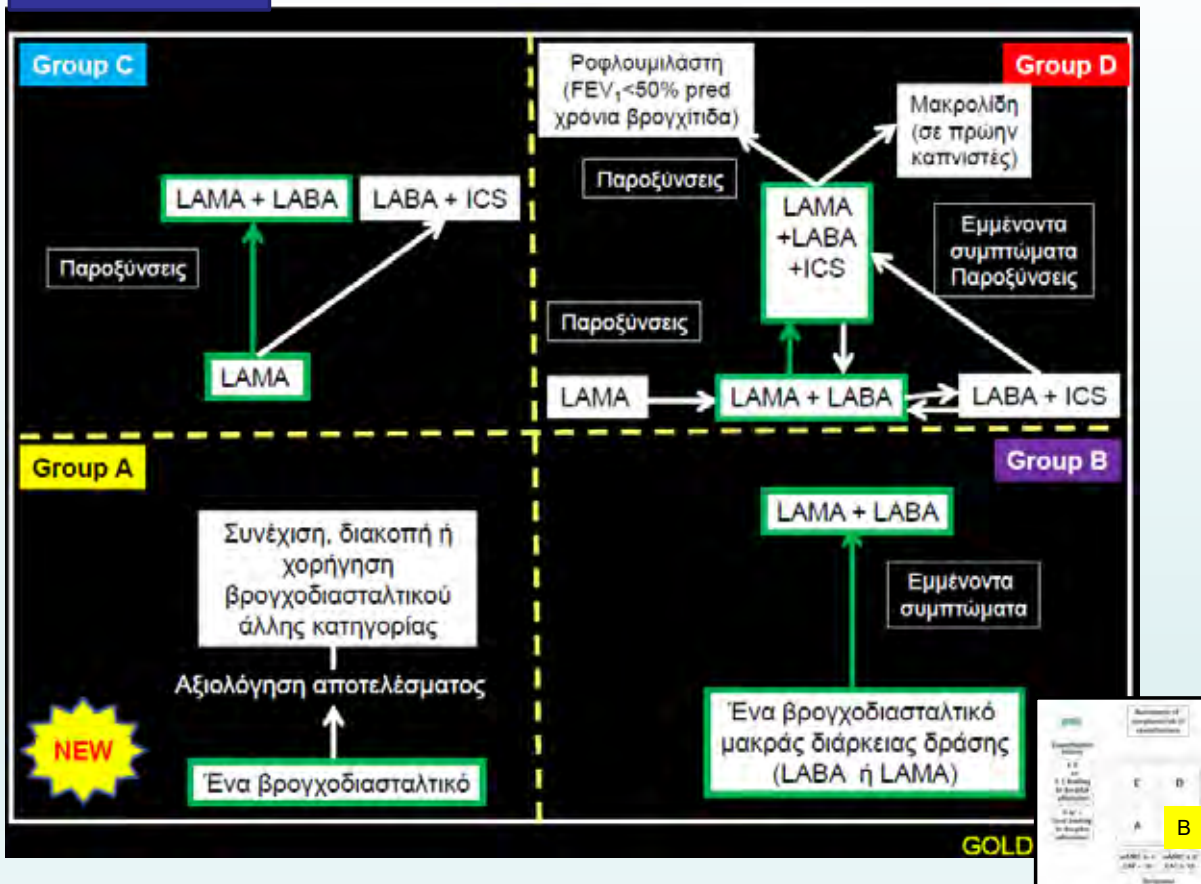
49

## 3. Ποια φαρμακευτική επιλογή θα προτιμήσετε στον ασθενή σας?

1. Συνέχιση SABA κατ' επίκληση
2. Προσθήκη LAMA
3. Προσθήκη LABA
4. Προσθήκη LABA/LAMA
5. Προσθήκη ICS/LABA



GOLD 2017 - 2018



## Βρογχοδιασταλτικά στη σταθερή ΧΑΠ



- Αποτελούν βασικό τρόπο αντιμετώπισης των συμπτωμάτων και τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας (**Evidence A**)
- Συστηματική ή κατ' επίκληση χορήγηση SABA ή SAMA βελτιώνει τον FEV<sub>1</sub> και τα συμπτώματα (**Evidence A**) – Οι συνδυασμοί SABA και SAMA είναι ανώτεροι από τις μονοθεραπείες (**Evidence A**)

Use of SABA ή SAMA on a regular basis is not generally recommended

- Τα βρογχοδιασταλτικά μακράς διάρκειας δράσης (LABA, LAMA) βελτιώνουν τον FEV<sub>1</sub>, τη δύσπνοια, την ποιότητα ζωής και μειώνουν τις παροξύνσεις (**Evidence A**)
- Οι LAMAs έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη μείωση των παροξύνσεων σε σχέση με τους LABAs (**Evidence A**) και μειώνουν τις νοσηλείες (**Evidence B**)

## Ασφάλεια εισπνεόμενων β-αγωνιστών

Η ενεργοποίηση των β αδρενεργικών υποδοχέων:

Τρόμος

Υποκαλιαμία

Περισσότερο στις μεγάλες ηλικίες

Προσοχή στη συγχορήγηση με θειαζίδες

Ταχυκαρδία

Αρρυθμίες

► The presence of atrial fibrillation does not alter the treatment of COPD. Bronchodilators have been previously described as potentially pro-arrhythmic agents,<sup>23,24</sup> [redacted] [redacted] (and inhaled corticosteroids).<sup>29-32</sup> Nevertheless, caution is advised when using short-acting beta<sub>2</sub>-agonists<sup>35,36</sup> and theophylline, which may precipitate AF and make control of the ventricular response rate difficult.<sup>35-37</sup>

GOLD 2018

Η τρέχουσα βιβλιογραφία θεωρεί ασφαλείς τους εισπνεόμενους βραχείας και μακράς δράσης β<sub>2</sub>-διεγέρτες σε ασθενείς χωρίς κλινικά σημαντική ή με κλινικά σταθερή καρδιακή νόσο (αρρυθμία, στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια)

Πνεύμων 2013, 26(1):47-58

53

## Ασφάλεια εισπνεόμενων αντιμουςκαρινικών

- Γενικά φάρμακα ασφαλή με χαμηλό κίνδυνο παρενεργειών
- Μικρή απορρόφηση περιορίζοντας τις συστηματικές επιδράσεις

Ξηρότητα στόματος

Συμπτώματα από ουροποιητικό

Γλαύκωμα

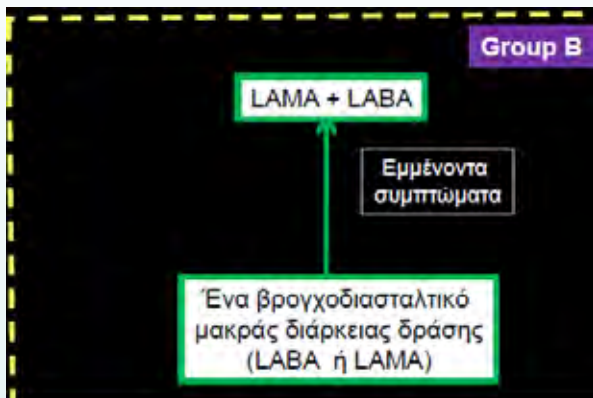
Δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν αληθινή συσχέτιση

ipratropium

Πικρή μεταλλική γεύση Bitter metallic taste

54

GOLD 2017



Exacerbation history ≥ 2 or ≥ 1 leading to hospital admission	C	D
	A	B
0 or 1 (not leading to hospital admission)		
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
	Symptoms	

Αν η προσθήκη και δεύτερου βρογχοδιασταλτικού δε βελτιώσει τα συμπτώματα, προτείνεται **step down**



## Βρογχοδιασταλτικά στη σταθερή ΧΑΠ

- LABA/LAMA: αποτελεσματικότεροι στη βελτίωση του FEV<sub>1</sub> και στη μείωση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες (Evidence A)
- LABA/LAMA: αποτελεσματικότεροι στη μείωση των παροξύνσεων σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες (Evidence B) ή σε σύγκριση με ICS/LABA (Evidence B)

55

Επιλέγω στον ασθενή μου

LAMA

Σε δεύτερη επίσκεψη ο ασθενής έρχεται σε σταθερή κατάσταση

Αναφέρει όμως ότι είχε έντονη δύσπνοια και απόχρεμψη πριν ένα μήνα και ο φαρμακοποιός του σύστησε και πήρε **σαλβουταμόλη** και **αποχρεμπτικό**. Τα συμπτώματα υφέθηκαν μετά από λίγες μέρες.

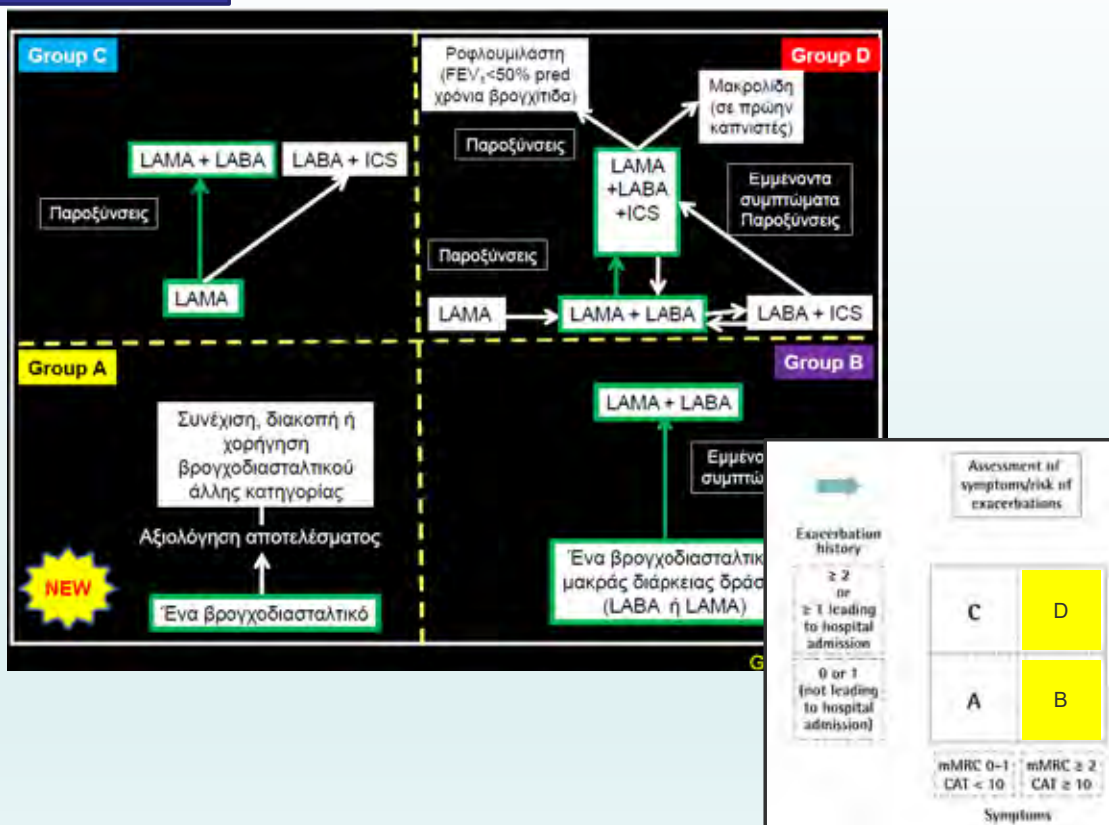
Ht: 41%  
 WBC: 7200 (NET: 65% LYM: 25% EOS: 4%)  
 PLT: 160.000  
 CRP: 0.5  
 K: 4,2  
 Na: 146

ΑΠ: 125/85mmHg  
 Σφ.: 62/min  
 SatsO<sub>2</sub>: 94%

Ro θωρ.: χωρίς παθολογικά ευρήματα  
 U/S καρδιάς: ήπια υπερτροφία AP κοιλίας



GOLD 2017 - 2018

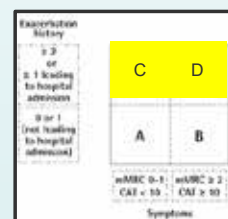


## GOLD για στάδιο C και D

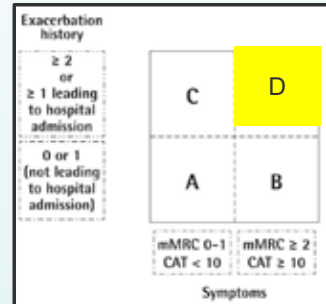
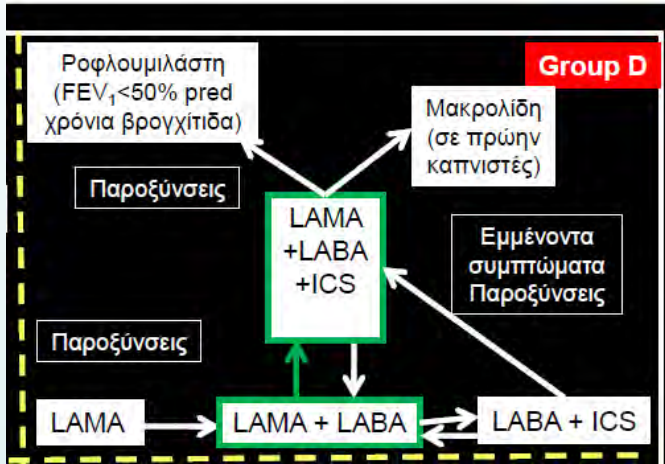
It should be noted that there is a lack of direct evidence supporting the therapeutic recommendations for patients in groups C and D. These recommendations will be re-evaluated as additional data become available.

Έλλειψη άμεσης απόδειξης που να υποστηρίζουν τις θεραπευτικές προτάσεις στο group C και D

Αυτές οι προτάσεις θα επαναξιολογηθούν όταν υπάρχουν επιπλέον στοιχεία



GOLD 2017



1. Asthma - COPD overlap
2. Υψηλά ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα

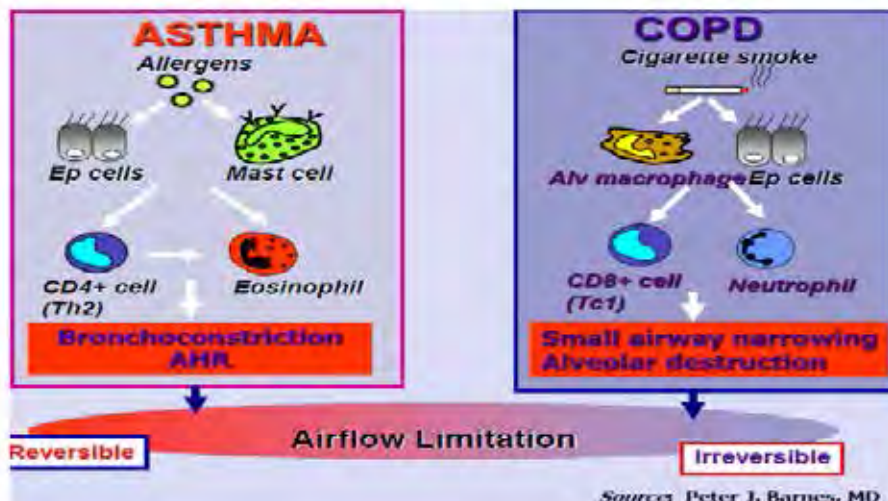
60

## ΧΑΠ ή Άσθμα

Διαφορετικές  
Φλεγμονώδεις  
διεργασίες

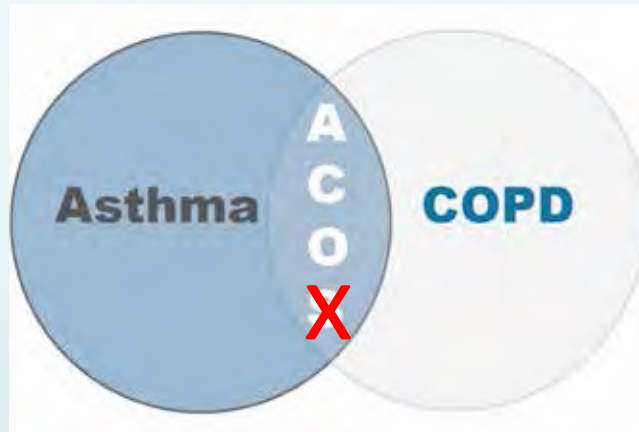


Διαφορετική συμπτωματολογία,  
κλινική εικόνα και  
ανταπόκριση στη θεραπεία





## ACOX (asthma -COPD overlap syndrome)



## Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS)

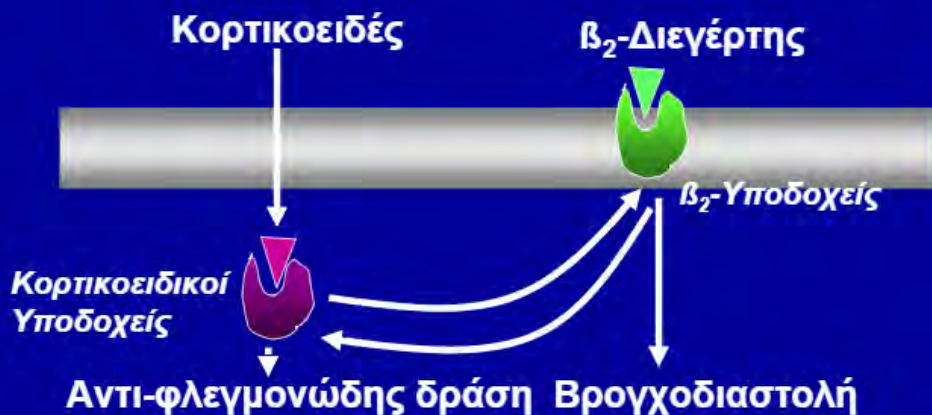


1. Δε συστήνονται ως μονοθεραπεία

### ICS/LABA

2. πιο αποτελεσματικοί από τις μονοθεραπείες στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, την κατάσταση υγείας και στη μείωση των παροξύνσεων σε ασθενείς με ιστορικό παροξύνσεων και μέτρια με σοβαρή ΧΑΠ (Evidence A)

## ΔΡΑΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ $\beta_2$ -ΔΙΕΓΕΡΤΩΝ



- Δράση ICS σε  $\beta_2$ -υποδοχείς
- Δράση  $\beta_2$ -υποδοχέων σε CS υποδοχείς

Αυξάνουν την πυκνότητα των  $\beta$  αδρενεργικών υποδοχέων στους αεραγωγούς, προφυλάσσοντας την ανάπτυξη ανοχής

Ευνοεί την πυρηνική μετάθεση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών ενισχύοντας το μηχανισμό δράσης

## Ασφάλεια ICS

Βραχνάδα φωνής

Στοματική Καντιντίαση

Ξέβγαλα στόματος και γαργάρες

Πνευμονία

Υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Fluticasone

vs

Μπεκλομεθαζόνη, Βουδεσονίδη

2013 Μελέτη **Pathos**: 73% υψηλότερος κίνδυνος με βουδεσονίδη vs φλουטיκαζόνη

2014 Μελέτη **Wisdom**: Δεν υπήρχε κίνδυνος με την απόσυρση των ICS

2017 Μελέτη **Sonnapa**: Μικρότερος κίνδυνος πνευμονιών με μικροσωματιδιακό ICS vs μη μικροσωματιδιακού ICS

2018 Μελέτη **Tribute**: Καμία διαφορά στις πνευμονίες με μικροσωματιδιακή μπεκλομεθαζόνη(ICS/LABA) σε σύγκριση με LABA/LAMA

2018 Μελέτη **Impact**: Διπλάσιος ο κίνδυνος με φλουטיκαζόνη



## Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS)

1. Δε συστήνονται ως μονοθεραπεία

### ICS/LABA:

2. Πιο αποτελεσματικοί από τις μονοθεραπείες στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, την κατάσταση υγείας και στη μείωση των παροξύνσεων σε ασθενείς με ιστορικό παροξύνσεων και μέτρια με σοβαρή ΧΑΠ (Evidence A)

### ICS/LAMA/LABA

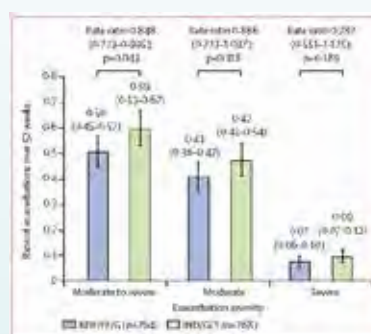
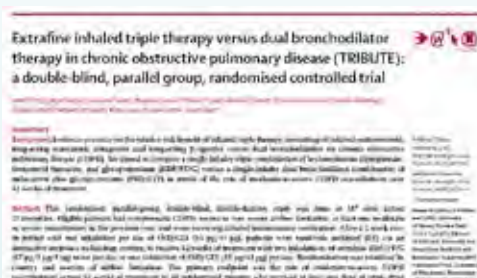
3. Η τριπλή θεραπεία βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία, τα συμπτώματα και την κατάσταση υγείας (evidence A) και μειώνει τις παροξύνσεις σε σχέση με ICS/LABA ή μονοθεραπεία με LAMA

66

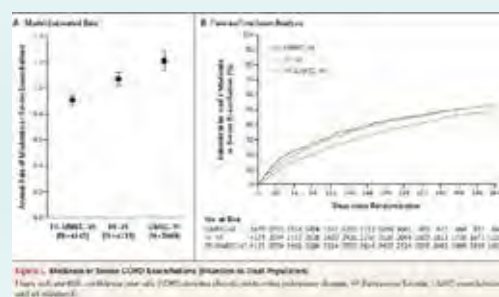
## ICS/LABA/LAMA vs LABA/LAMA

### Μελέτη Tribute

Papi et al. - Lancet 2018



### Μελέτη Impact



## 5. Ποια συσκευή θα προτιμούσατε για να χορηγήσετε τα εισπνεόμενα φάρμακα?

- a) Δοσιμετρική συσκευή υπό πίεση (pMDI)
- b) Συσκευή με ξηρά σκόνη (DPI)
- c) Νεφελοποιητή
- d) Εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς



68

**“Drugs don’t work in patients who don’t take them”**

by C. Everett Koop

**“a new pharmacological problem”**

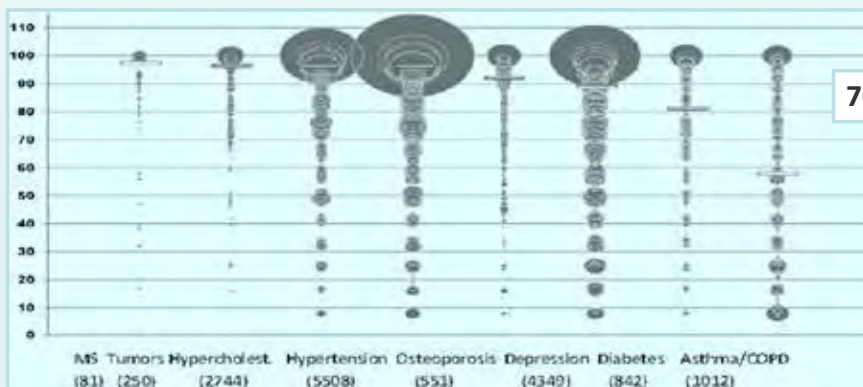
WHO

REVIEW

Open Access

### COPD: adherence to therapy

Alessandro Santuzzi<sup>1</sup>, Piero Balbo<sup>2</sup>, Piero Candoli<sup>3</sup>, Giuseppe A. Carabino<sup>4</sup>, Paolo Corbelli<sup>5</sup>, Alessio Martini<sup>6</sup>, Giovanni Pagli<sup>7</sup>, Luigi Santolomina<sup>8</sup> and Anna A. Starcova<sup>9</sup>



70-90% στις κλινικές μελέτες

10-40% in real life

Rolnick SJ, et al Clin Med Res. 2013;11(2):54–65.

Restrepo RD, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3:371–384

69



## Συστάσεις στη ΧΑΠ

5 µm) and the amount and site of drug deposition (more peripheral deposition with extra-fine particles).<sup>178</sup> [redacted] identified superiority for [redacted] [redacted].<sup>178</sup> However, patients included in these trials are usually those who master inhalation technique and receive proper education and follow-up regarding this issue, and therefore may not be reflective of normal clinical practice. [redacted]<sup>179-181</sup> A rigorous, prospective observational study of COPD patients discharged from the hospital confirmed [redacted].<sup>182</sup>

Observational studies have identified a significant relationship between poor inhaler use and symptom control in patients with COPD.<sup>180</sup> [redacted] [redacted] in other [redacted] include: [redacted] and [redacted].<sup>183</sup> In such populations, education improves inhalation technique in some but not all patients,<sup>183</sup> especially when the “teach-back” approach (patients being asked to show how the device has to be used) is implemented.<sup>184</sup> It is important to check that patients continue to use their device correctly. Lack of placebo devices within clinical areas is often a limitation and barrier to providing quality inhaler technique instruction to patients. Encouraging a patient to bring their own devices to clinic is a useful alternative. Those who do not reach mastery may require a change in inhalational delivery device.

## Σύγκριση σε κλινικά δεδομένα

**pMDI = DPI**

Σε συστηματική ανασκόπηση της Cochrane



**pMDI με spacer > νεφελοποιητή**

Ramlal SK, Visser FJ, Hop WC, et al. The effect of bronchodilators administered via aerochamber or a nebulizer on inspiratory lung function parameters. *Respir Med* 2013; 107(9):1393-9

**Τα pMDI θεωρούνται τα καλύτερα ως προς το κόστος (cost-effective) στη θεραπεία του άσθματος**

Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001; 5(26):1-149



## Νεφελοποιητές

vs

## ρMDI +/- αεροθάλαμο

## DPI – ξηρά σκόνη

ογκώδη

ακριβά

υψηλές απαιτήσεις συντήρησης

απαιτεί ηλεκτρική ενέργεια

δεν είναι εύκολα φορητή

θόρυβο

χρονοβόρα



Εκπαίδευση ασθενών

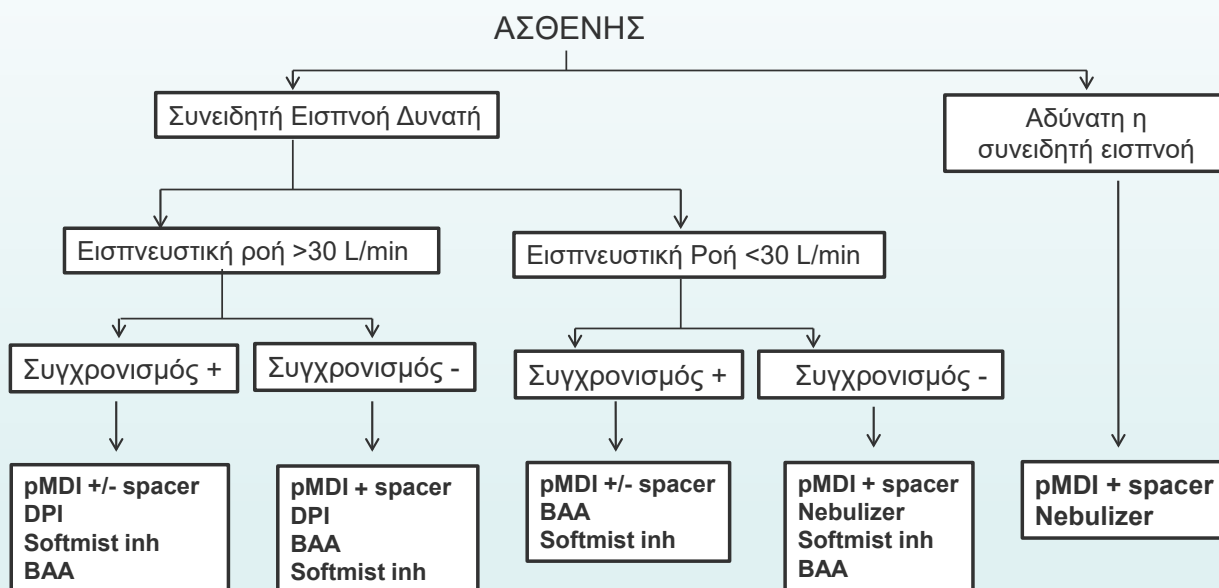
Συντονισμός (ρMDI)

Εισπνευστική ροή (DPI)

Παραμένει η προτιμώμενη οδός σε:

- ασθενείς με σωματικές ή νοητικές παθήσεις
- Σε νοσοκομειακό περιβάλλον, σε περιπτώσεις σοβαρής δύσπνοιας ή όταν πρέπει να χορηγηθούν υψηλές δόσεις φαρμάκων ή οξυγόνου

## Αλγόριθμος επιλογής Συσκευής



BAA: Breath actuated aerosol



## Ο ασθενής μας...

- A. **Σοβαρή ΧΑΠ** 2 παροξύνσεις το προηγούμενο έτος  
Έντονη συμπτωματολογία
- B. **ΑΥ**
- Γ. **ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

Η παρουσία συνοδών νοσημάτων είναι πολύ συχνή και έχει σημαντική επίδραση της ΧΑΠ

Η παρουσία συνοδών νοσημάτων δεν πρέπει να τροποποιεί την αγωγή με ΧΑΠ

Ορθολογιστική χρήση με περιορισμό της πολυφαρμακίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Ασθενής 50 ετών με HIV λοίμωξη και καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου

Παπαγιάννη Μαριάνθη  
Παθολόγος  
Ακαδημαϊκή Υπότροφος  
Α Παθολογική κλινική Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ

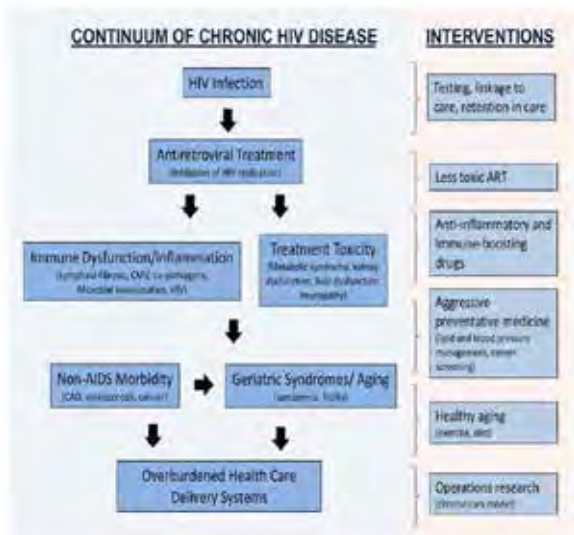


## Παρουσίαση περιστατικού

- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
- ΑΠ : 145/80 mmHg, BMI 26kg/m<sup>2</sup>
- Ολική χοληστερόλη 240mg/dl (150-200) , LDL 148 mg/dl , HDL 46mg/dl (40-80), TG 230mg/dl (<150)
- HIV χρόνια λοίμωξη γνωστή από 5ετίας υπό αντιρετροϊκή αγωγή με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide από έτους .(συνδυασμός αναστολέας ιντεργκράσης /2 νουκλεοσιδικούς αναστολείς ανάστροφης τρανσκριπτάσης Int Inh/2NRTIs)
- Προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή Efavirenz/Emtricitabine/tenofovir (NNRTI/2NRTI)
- Μή ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και αριθμό CD4 =860 (φ.τ =500-1500)

## The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease

Steven G Deeks, Sharon R Lewin, Diane V Havlir



Lancet. 2013 Nov 2;382(9903):1525-33

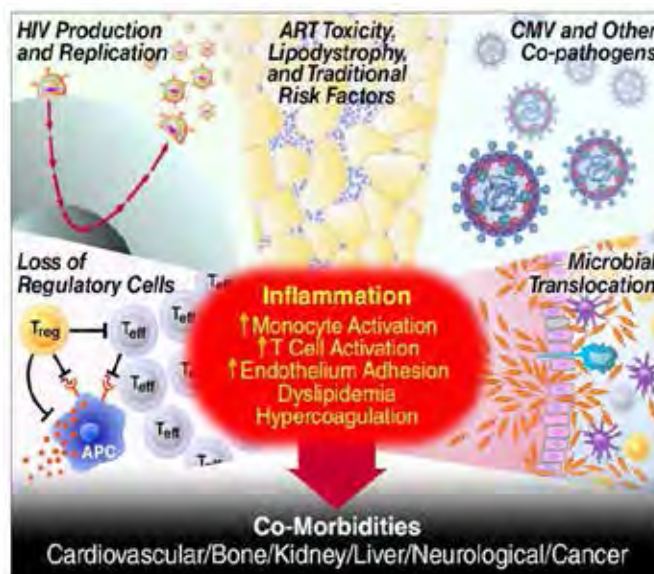


### HIV και συννοσηρότητα

- Ίικός πολλαπλασιασμός
- Απώλεια T ρυθμιστικών κυττάρων
- Τοξικότητα ART λιποδυστροφία, παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου
- Ρόλος CMV και άλλων παθογόνων
- Αλλόθεση μικροβίων



Φλεγμονή, πολλαπλασιασμός μονοκυττάρων, ενεργοποίηση T λεμφοκυττάρων, αύξηση της προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, δυσλιπιδαιμία, υπερπηκτικότητα



Lancet. 2013 Nov 2;382(9903):1525-33



## Γιατί μας ενδιαφέρουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς με HIV?



shutterstock · 177488744



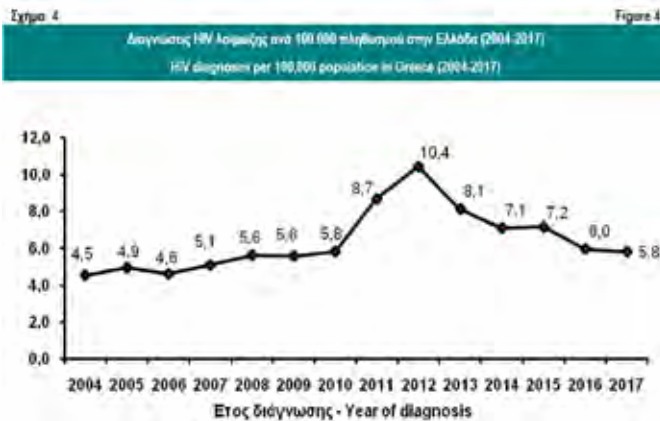
## People living with HIV by WHO region (2016)







## Επιδημιολογικά στοιχεία HIV στην Ελλάδα



16.669 διαγνώσεις HIV  
 στην Ελλάδα 1981-2017  
 Περίπου 500 νέες  
 διαγνώσεις /ετησίως

ΚΕΕΛΠΝΟ



## Συννοσηρότητα ασθενών με HIV-1 ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα

Comorbidities of patients at baseline, stratified by age group<sup>a</sup>

	<50 years old (n=455, 81.5%)	≥50 years old (n=103, 18.5%)	Total population (n=558, 100%)	p-Value
HIV-defining morbidity, n (%)	246 (54.1)	61 (59.2)	307 (55.0)	0.381
Diabetes mellitus, n (%)	4 (0.9)	14 (13.6)	18 (3.2)	<0.0005
Hypertension, n (%)	23 (5.1)	34 (33.0)	57 (10.2)	<0.0005
HBV, n (%)	21 (4.6)	5 (4.9)	26 (4.7)	1.000
HCV, n (%)	23 (5.1)	4 (3.9)	27 (4.8)	0.801
CVD, n (%)	13 (2.9)	21 (20.4)	34 (6.1)	<0.0005
Hyperlipidemia, <sup>b</sup> n (%)	109 (24.0)	38 (36.9)	147 (26.3)	0.009
Anemia, <sup>c</sup> n (%)	18 (4.0)	12 (11.7)	30 (5.4)	0.006
Neurological disease, n (%)	25 (5.5)	12 (11.7)	37 (6.6)	0.029
Psychological disorder, n (%)	31 (6.8)	12 (11.7)	43 (7.7)	0.103
Thrombocytopenia, <sup>d</sup> n (%)	18 (4.0)	12 (11.7)	30 (5.4)	0.073
Liver damage, <sup>e</sup> n (%)	28 (6.2)	13 (12.6)	41 (7.3)	0.034
Renal damage, <sup>f</sup> n (%)	24 (5.3)	13 (12.6)	37 (6.6)	0.014
Hyperuricemia, <sup>g</sup> n (%)	10 (2.2)	5 (4.9)	15 (2.7)	0.169
Other infections, <sup>h</sup> n (%)	226 (49.7)	68 (66.0)	294 (52.7)	0.003

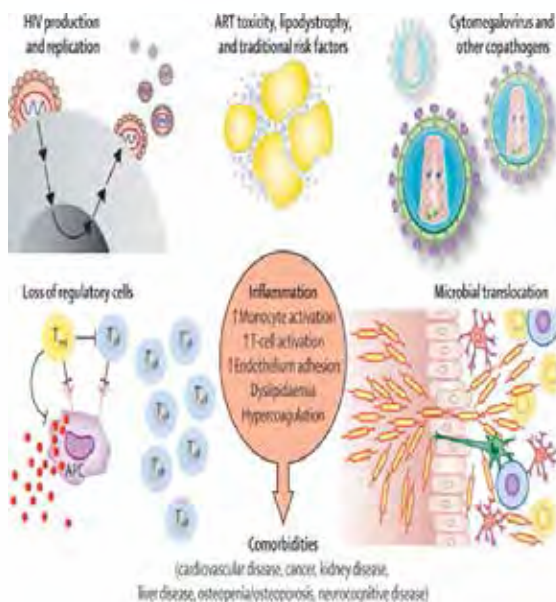
Infect Dis. 2013 Oct;17(10):e883-91





## Καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με HIV

### Causes and consequences of HIV-associated inflammation



- Μεγάλο ποσοστό ασθενών με HIV είναι >50 ετών (νέες διαγνώσεις και αυξημένη επιβίωση με την c ART)
- Δυνητικά δυσμενής επίδραση της ART θεραπείας στο λιπιδαιμικό προφίλ
- Δυσλειτουργία/απορρύθμιση του ανοσοποιητικού λόγω του ίδιου του ιού και της χρόνιας ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος = χρόνια φλεγμονή

Lancet. 2013 Nov 2;382(9903):1525-33  
 J Am Coll Cardiol. 2017 Jun 27;69(25):3084-3098

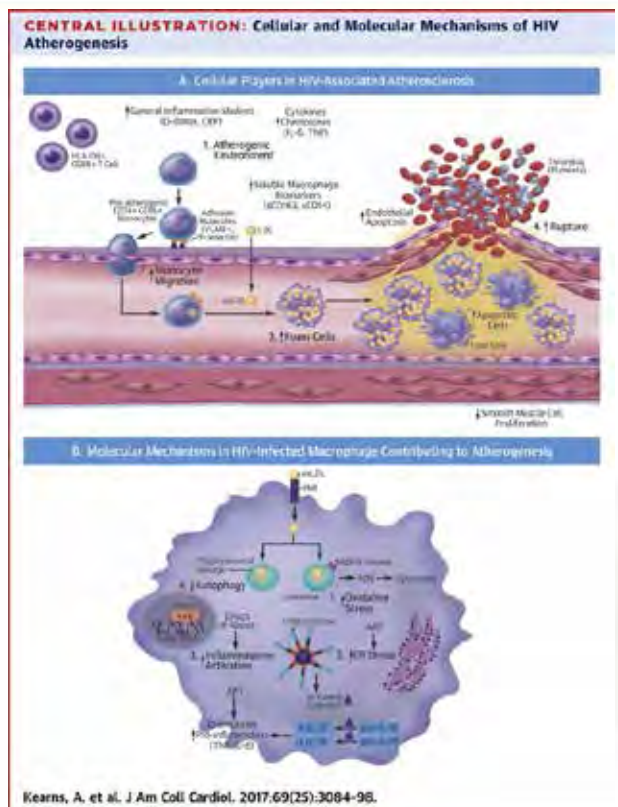


## Ιός HIV και αθηροσκλήρωση

- Το HIV αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της αθηρωματικής νόσου

Ο ιός μέσω κυτταρικών μηχανισμών : Αυξάνει τα αθηρογόνα μονοκύτταρα , τη μετανάστευση τους στο ενδοθήλιο των αγγείων, το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και αυξάνει την ευθραυστότητα της αθηρωματικής πλάκα

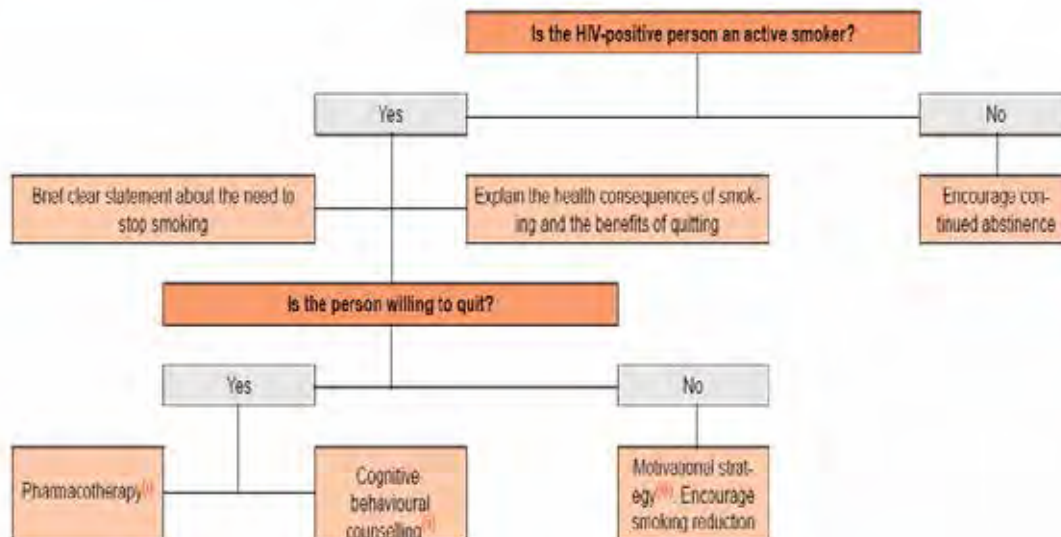
Μοριακοί μηχανισμοί του ιού στα μολυσμένα μακροφάγα αυξάνουν το οξειδωτικό stress του κυττάρου



J Am Coll Cardiol. 2017 Jun 27;69(25):3084-3098



## Διακοπή καπνίσματος



European AIDS Clinical Society EACS Guidelines version 9.0 October 2017



## Διακοπή καπνίσματος

- Επιλογές:
  - Συμπεριφορική θεραπεία
  - Υποκατάστατα νικοτίνης
  - Βαρενικλίνη
  - Βουπροπιόνη
- Η βαρενικλίνη δεν έχει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αντιρετροϊκή αγωγή
- Η βουπροπιόνη αλληλεπιδρά με PIs (αναστολείς πρωτεάσης) και με NNRTIs (Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης). Η συγχορήγηση darunavir, lopinavir, efavirenz και nevirapine με βουπροπιόνη ελαττώνει τα επίπεδα της τελευταίας

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



## Παρουσίαση περιστατικού

- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
- ΑΠ : 145/80 mmHg, BMI 26kg/m<sup>2</sup>
- Ολική χοληστερόλη 240mg/dl (150-200) , LDL 148 mg/dl , HDL 46mg/dl (40-80), TG 230mg/dl (<150)
- HIV χρόνια λοίμωξη γνωστή από 5ετίας υπό αντιρετροϊκή αγωγή με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide από έτους (συνδυασμός Integrase Inhibitors /2NRTIs)
- Προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή Efavirenz/Emtricitabine/tenofovir (NNRTI/2NRTI)
- Μή ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και αριθμό CD4 =860. (φ.τ =500-1500)



## 1<sup>η</sup> ερώτηση

- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
- ΑΠ : 145/80 mmHg, BMI 26kg/m<sup>2</sup>
- Ολική χοληστερόλη 240mg/dl (150-200) , LDL 148 mg/dl , HDL 46mg/dl (40-80), TG 230mg/dl (<150)
- Ποιος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος του ασθενούς?

1. Χαμηλός
2. Μέτριος
3. Υψηλός
4. Πολύ υψηλός

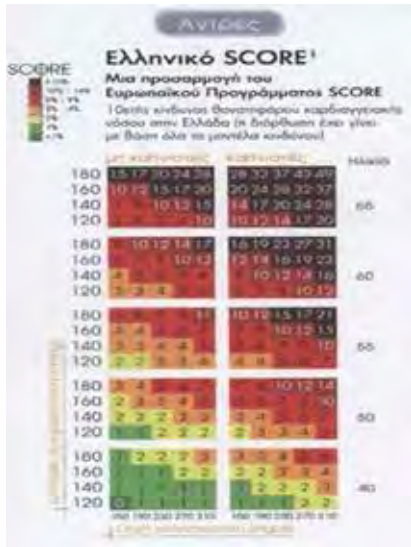




## Υπολογισμός καρδιαγγειακού κινδύνου

Ελληνικό score για τον υπολογισμό θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη

Ειδικό score για τον υπολογισμό θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος σε ασθενής με HIV τα επόμενα 5 έτη



- D:A:D CVD 5 year risk score
- D:A:D (F) CVD 5 year risk score and
- D:A:D (R) CVD 5 year risk score

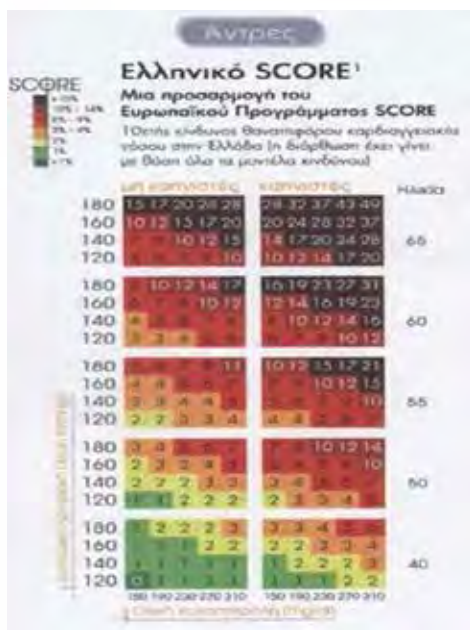
<http://www.chip.dk/Tools>

- Υπολογίζει τον 5ετή κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο μόνο σε ασθενείς με HIV 18-75 ετών υπό αντιρετροϊκή αγωγή με μεγαλύτερη ακρίβεια από το μοντέλο Framingham και συστήνεται από τις ευρωπαϊκές οδηγίες
- Βασίζεται στα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης παρατήρησης 32.663 ασθενών από 20 χώρες
- Παράμετροι που χρησιμοποιεί : φύλο, ηλικία, κάπνισμα , σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, συστολική ΑΠ, ολική χοληστερόλη , HDL χοληστερόλη, αριθμό CD4 , διάρκεια θεραπείας με NRTIs , διάρκεια θεραπείας με P.I. ,θεραπεία με abacavir.
- Η εξίσωση υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου ενσωματώνει και ειδικές παραμέτρους που σχετίζονται με την δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και την μακροχρόνια λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας.

Eur J Prev Cardiol. 2016 Jan;23(2):214-23



## Υπολογισμός καρδιαγγειακού κινδύνου



- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, με συστολική πίεση 145 mmHg και ολική χοληστερόλη 240 mg/dl SCORE = 5. Ασθενής υψηλού κινδύνου (score 5-10%)

- D:A:D (F) CVD 5 year risk score

Full DAD result: 28%

- D:A:D (R) CVD 5 year risk score

Reduced D:A:D result : not applicable

D:A:D (R) CVD 5 year risk score χρησιμοποιείται για ασθενής που έχουν λάβει ART για περισσότερο από 10 έτη

Eur J Prev Cardiol. 2016 Jan;23(2):214-23



## 1<sup>η</sup> ερώτηση

- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
  - Δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
  - ΑΠ : 145/80 mmHg, BMI 26kg/m<sup>2</sup>
  - Ολική χοληστερόλη 240mg/dl (150-200) , LDL 148 mg/dl , HDL 46mg/dl (40-80), TG 230mg/dl (<150)
  - Ποιος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος του ασθενούς?
1. Χαμηλός
  2. Μέτριος
  3. Υψηλός
  4. Πολύ υψηλός



## 2<sup>η</sup> ερώτηση

- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
  - Δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
  - ΑΠ : 145/80 mmHg, BMI 26kg/m<sup>2</sup>
  - Ολική χοληστερόλη 240mg/dl (150-200) , LDL 148 mg/dl , HDL 46mg/dl (40-80), TG 230mg/dl (<150)
  - Πρέπει να λάβει υπολιπιδαιμική αγωγή και ποια?
1. Όχι
  2. Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα κι επανέλεγχο σε 3 μήνες
  3. Ατορβαστατίνη 40 mg ή ροσουβαστατίνη 20 mg
  4. Λιγότερο ισχυρή στατίνη





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Υπολιπιδαιμική αγωγή (I)

- Ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και συνοσηρότητες ή βλάβη οργάνων-στόχων, χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4-5 ή SCORE  $\geq 10$ 
  - LDL < 70 mg/dl ή σε ασθενείς με LDL 70-135 mg/dl ελάττωση > 50%
- Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς συνοσηρότητες ή βλάβη οργάνων-στόχων, χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3, ένα ιδιαίτερα παθολογικό παράγοντα κινδύνου ή SCORE 5-9
  - LDL < 100 mg/dl ή σε ασθενείς με LDL 100-200 mg/dl ελάττωση > 50%
- Ασθενείς με SCORE 1-4
  - LDL < 115 mg/dl

**Atherosclerosis 2016;253:281-344**



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Υπολιπιδαιμική αγωγή (II)

- Σε ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, συνιστάται άμεση έναρξη στατίνης, παράλληλα με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα
- Σε ασθενείς μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου, συνιστάται έναρξη χορήγησης στατίνης αν δεν επιτευχθεί ο στόχος της LDL μετά από 3 μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων
- Οι μόνες στατίνες που μπορεί να ελαττώσουν την LDL χοληστερόλη > 50% είναι η ατορβαστατίνη 40-80 mg και η ροσουβαστατίνη 20-40 mg

**Atherosclerosis 2016;253:281-344**

**Am J Cardiol 2010;105:69-76**



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Επιλογές επί μη επίτευξης του στόχου της LDL-C

- Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν το στόχο της LDL-C παρά τη χορήγηση της μέγιστης επιτρεπτής ή ανεκτής δόσης ισχυρής στατίνης (ατορβαστατίνη 40-80 mg ή ροσουβαστατίνη 20-40 mg), πρέπει να εκτιμάται το ενδεχόμενο προσθήκης εξετιμίμπης  
*Atherosclerosis 2016;253:281-344*

- Η προσθήκη εξετιμίμπης σε οποιαδήποτε στατίνη αναμένεται να ελαττώσει την LDL-C κατά 24%

*Am J Cardiol 2009;103:369-74*



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Επιλογές επί μη επίτευξης του στόχου της LDL-C (II)

- Σε ασθενείς που δεν πετυχαίνουν το στόχο της LDL-C παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ισχυρής στατίνης (δηλ. ατορβαστατίνη 40-80 mg ή ροσουβαστατίνη 20-40 mg) σε συνδυασμό με εξετιμίμπη, θα μπορούσε να προστεθεί αναστολέας της PCSK9  
*Atherosclerosis 2016;253:281-344*

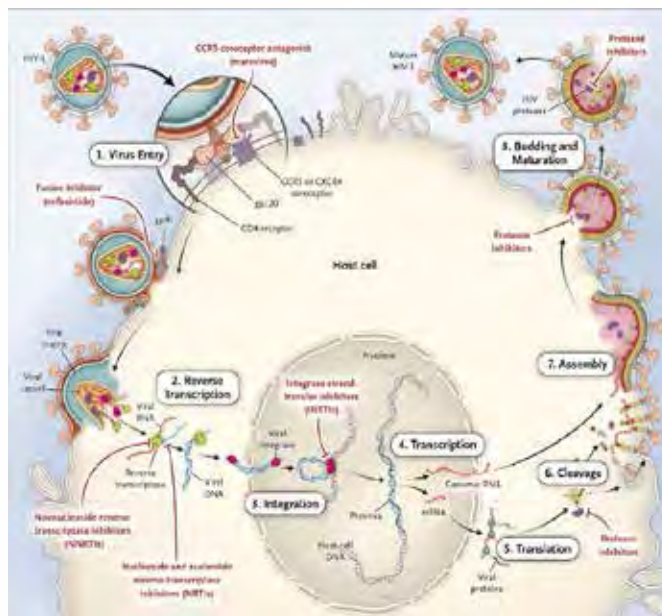
- Η προσθήκη αναστολέα της PCSK9 σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό στατίνης και εξετιμίμπης ελαττώνει την LDL-C κατά 60%

*Lancet 2015;385:331-40*



## Αντιρετροϊκή θεραπεία (ART)

- Νουκλεοσιδικοί και Νουκλεοτιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) (NtRTIs)
- Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)
- Αναστολείς πρωτεάσης (Protease Inhibitors- PIs)
- Αναστολείς εισόδου (Fusion Inhibitors- FIs and CCR5 inhibitors)
- Αναστολείς ιντεγκράσης (Integrase Inhibitors)



## Η επίδραση της ART στο μεταβολικό προφίλ (I) NRTIs

### NRTIs (νουκλεοσιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης)

- Σχετίζονται λιγότερο με τις διαταραχές λιπιδίων
- Κλινική μελέτη με 2267 ασθενείς έδειξε ετερογένεια στη συσχέτιση τους με τη δυσλιπιδαιμία και μέτριες αλλαγές στο προφίλ των λιπιδίων
- Abacavir : αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν, Τενοφονίρ αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια

- ✓ Το AZT (ζιδοβουδίνη) ήταν το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε κατά του ιού HIV το 1983
- ✓ Τα NRTIs σχετίζονται με μεταβολικές διαταραχές : λιποατροφία, βλάβη στα μιτοχόνδια και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος
- ✓ Abacavir και didanosine αυξάνουν τον κίνδυνο OEM
- ✓ Οι νεότεροι NRTIs έχουν ευνοϊκότερο προφίλ



Prog Cardiovasc Dis. 2003 Jan-Feb;45(4):293-304  
 AIDS. 2011 Jan 14;25(2):185-95  
 AIDS. 2011 Jun 19;25(10):1289-98  
 J Infect Dis. 2010 Feb 1;201(3):318-30





## Η επίδραση της ART στο μεταβολικό προφίλ (II) PIs

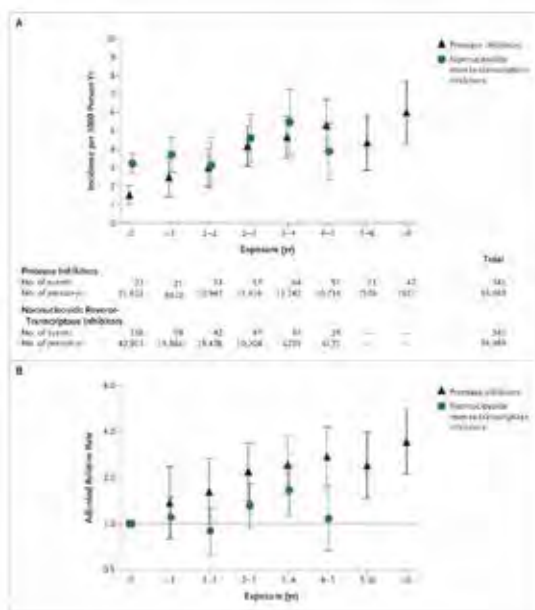
- Οι αναστολείς πρωτεάσης σχετίζονται με περισσότερο σοβαρή δυσλιπιδαιμία, κυρίως με αύξηση τριγλυκεριδίων και λιποδυστροφία
- Αυξημένη ηπατική σύνθεση LDL, ελαττωμένη απομάκρυνση LDL και αύξηση ινσουλινοαντίστασης
- ✓ Πρωτοχρησιμοποιήθηκαν το 1995 και η ανακάλυψη τους άλλαξε την ART και αποτέλεσε «επανάσταση» για τη θεραπεία του HIV.
- ✓ Οι αναστολείς πρωτεάσης αναστέλλουν το ηπατικό ενζυμικό σύστημα CYP3A4 και γι αυτό έχουν αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα.
- ✓ Επίσης σχετίζονται με μιτοχονδριακή τοξικότητα

ritonavir>amprenavir/nelfinavir  
 >indinavir/saquinavir/lopanavir>atazanavir

Prog Cardiovasc Dis. 2003 Jan-Feb;45(4):293-304



## Η επίδραση της ART στο μεταβολικό προφίλ (III) NNRTIs



- ✓ NNRTIs (Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης)
- ✓ Πρωτοχρησιμοποιήθηκαν το 1996 Δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο OEM
- ✓ Efavirenz : αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων , δεν φαίνεται ταυτόχρονα να αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος
- ✓ Nevirapine : σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα HDL

J Infect Dis. 2010 Feb 1;201(3):318-30  
 .N Engl J Med. 2007 Apr 26;356(17)



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Η επίδραση της ART στο μεταβολικό προφίλ (IV) –Αναστολείς Ιντεργκράσης

- ✓ Οι αναστολείς ιντεργκράσης χρησιμοποιούνται από το 2007
- ✓ Dolutegravir, elvitegravir, raltegravir
- ✓ Η εμπειρία από τη μακροχρόνια χορήγηση τους είναι περιορισμένη
- ✓ Γενικά δεν σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα
- ✓ Η elvitegravir σχετίζεται με νεφροτοξικότητα.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## ART και αλληλεπιδράσεις

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)



HIV Drug Interactions



UNIVERSITY OF  
LIVERPOOL

[Interaction Charts](#)

[Site Updates](#)

[About Us](#)

[Pharmacology Resources](#)

[Contact](#)

HIV iChart app users - please update to the newest version to ensure up-to-date info

### HIV Drug Interaction Checker

Access our comprehensive, user-friendly, free drug interaction charts. Providing clear, useful, reliable, up-to date, evidence-based information

Start Now →





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιανουαρίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Υπολιπιδαιμική θεραπεία και ART

Drug Class	Drug	Dose	with PIs	With NNRTIs
Statin	atorvastatin	10-80 mg qd	Start with low dose (max: 40 mg)	Consider higher dose
	fluvastatin	20-80 mg qd	Consider higher dose	Consider higher dose
	pravastatin	20-80 mg qd	Consider higher dose	Consider higher dose
	rosuvastatin	5-40 mg qd	Start with low dose(v) (max: 20 mg)	Start with low dose
	simvastatin	10-40 mg qd	<b>Contraindicated</b>	Interactions depending on the NNRTI
Intestinal cholesterol absorption inhibitor	ezetimibe	10 mg qd	No known drug-drug interactions with ART	No known drug-drug interactions with ART
PCSK9-inhibitor	evolocumab	140 mg 2 weekly or 420 mg monthly	No drug-drug interactions anticipated	No drug-drug interactions anticipated

European AIDS Clinical society Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιανουαρίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Γενικές αρχές υπολιπιδαιμικής θεραπείας σε ασθενείς με HIV

- Οι στατίνες είναι γενικά καλά ανεκτές
- Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται λόγω κοινού μεταβολισμού στατινών και πολλών αντιρετροϊκών φαρμάκων από το CYP3A4
- Η φλουβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη και η πραβαστατίνη παρουσιάζουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις
- Η πιταβαστατίνη φαίνεται να είναι καλά ανεκτή
- Η εξετιμίμπη είναι καλά ανεκτή χωρίς συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Η φαινοφιμπράτη είναι επίσης καλά ανεκτή αλλά με μέτρια αποτελεσματικότητα
- Η αλλαγή της cART έχει αμφίβολα αποτελέσματα στη βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας



## Παρουσίαση περιστατικού

- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
- ΑΠ : 145/80 mmHg, BMI 26kg/m<sup>2</sup>
- Ολική χοληστερόλη 240mg/dl (150-200) , LDL 148 mg/dl , HDL 46mg/dl (40-80), TG 230mg/dl (<150)
- HIV χρόνια λοίμωξη γνωστή από 5ετίας υπό αντιρετροϊκή αγωγή με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide από έτους .(συνδυασμός Integrase Inhibitors /2NRTIs)
- Προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή Efavirenz/Emtricitabine/tenofovir (NNRTI/2NRTI)
- Μή ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και αριθμό CD4 =860. (φ.τ =500-1500)



## 3<sup>η</sup> ερώτηση

- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
- ΑΠ : 145/80 mmHg, BMI 26kg/m<sup>2</sup>
- Ολική χοληστερόλη 240mg/dl (150-200) , LDL 148 mg/dl , HDL 46mg/dl (40-80), TG 230mg/dl (<150)

Ποια είναι η πρώτη επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου?

1. Θειαζιδικό διουρητικό
2. Β-αποκλειστής
3. Αποκλειστής διαύλων ασβεστίου
4. Αναστολέας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης



## Αντιυπερτασική αγωγή (I)

- Στόχος : αρτηριακή πίεση < 140/90 mmHg
- Σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. με σακχαρώδη διαβήτη), ο στόχος είναι αρτηριακή πίεση < 130/80 mmHg

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



## Έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής (I)

- Άμεση έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής συνιστάται σε ασθενείς με :
  - αρτηριακή πίεση > 180/110 mmHg
  - εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο
  - βλάβη των οργάνων-στόχων
  - σακχαρώδη διαβήτη
  - χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3-5 (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)  
Εξίσωση CKD-EPI (λαμβάνει υπόψη το φύλο, την ηλικία και την κρεατινίνη ορού)  
Άνδρες > 50 ετών με κρεατινίνη ≥ 1,3 mg/dl και γυναίκες > 50 ετών με κρεατινίνη ≥ 1,1 mg/dl έχουν χρόνια νεφρική νόσο
- Στους υπόλοιπους ασθενείς, ο χρόνος έναρξης της αντιυπερτασικής αγωγής καθορίζεται από τους συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Βλάβη οργάνων-στόχων

- Πίεση παλμού (σε άτομα > 65 ετών)  $\geq 60$  mmHg
- Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
  - ΗΚΓ : aVL > 1,1 mV ή SV1+RV5 > 3,5 mV
  - US : LVMI > 115 g/m<sup>2</sup> (άνδρες) ή > 95 g/m<sup>2</sup> (γυναίκες)
- Πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων > 0,9 mm
- Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος > 10 m/sec
- Σφυροβραχιόνιος δείκτης < 0,90
- Απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα 30-300 mg/24ωρο
  
- Οι παραπάνω εξετάσεις (πλην της πίεσης παλμού, του ΗΚΓ και της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα) δεν είναι απαραίτητες σε όλους τους ασθενείς



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

- Άρρεν φύλο
- Ηλικία  $\geq 55$  ετών (άνδρες) ή  $\geq 65$  ετών (γυναίκες)
- Κάπνισμα
- Περίμετρος μέσης > 102 cm (άνδρες) ή > 88 cm (γυναίκες)
- Δείκτης μάζας σώματος > 30 kg/m<sup>2</sup>
- LDL > 115 mg/dl
- HDL < 40 mg/dl (άνδρες) ή < 45 mg/dl (γυναίκες)
- Τριγλυκερίδια > 150 mg/dl
- Γλυκόζη 100-125 mg/dl
- Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου



## Έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής (II)

- Σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις για άμεση έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής, συνιστάται:
  - Όταν υπάρχουν  $\geq 3$  παράγοντες κινδύνου και
    - ΑΠ 160-179/100-109 mmHg : άμεση έναρξη αγωγής
    - ΑΠ 140-159/90-99 mmHg : έναρξη αγωγής επί μη ρύθμισης της πίεσης μετά από μερικές εβδομάδες υγιεινοδιαιτητικών μέτρων
  - Όταν υπάρχουν 1-2 παράγοντες κινδύνου : έναρξη αγωγής επί μη ρύθμισης της πίεσης μετά από μερικές εβδομάδες υγιεινοδιαιτητικών μέτρων
  - Όταν δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου
    - ΑΠ 160-179/100-109 mmHg : έναρξη αγωγής επί μη ρύθμισης της πίεσης μετά από μερικές εβδομάδες υγιεινοδιαιτητικών μέτρων
    - ΑΠ 140-159/90-99 mmHg : έναρξη αγωγής επί μη ρύθμισης της πίεσης μετά από μερικούς μήνες υγιεινοδιαιτητικών μέτρων

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



## Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου

- Έναρξη θεραπείας
  - Ασθενείς  $< 55$  ετών : αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης
  - Ασθενείς  $> 55$  ετών : διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
- Επί μη ελέγχου της αρτηριακής πίεσης μετά από 4-6 εβδομάδες, συνιστάται χορήγηση έτοιμου συνδυασμού των δύο παραπάνω κατηγοριών
- Επί μη ελέγχου της αρτηριακής πίεσης μετά από 4-6 εβδομάδες, συνιστάται προσθήκη ινδαπαμίδης ή χλωροθαλιδόνης
- Επί μη ελέγχου της αρτηριακής πίεσης μετά από 4-6 εβδομάδες, συνιστάται προσθήκη σπιρονολακτόνης
- Επί μη ελέγχου της αρτηριακής πίεσης μετά από 4-6 εβδομάδες, συνιστάται προσθήκη  $\alpha$ - ή  $\beta$ -αποκλειστή

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Συζήτηση επί/μετα κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Αλληλεπιδράσεις αντιυπερτασικών με την αντιρετροϊκή αγωγή (I)

- Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι β-αποκλειστές δεν έχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αντιρετροϊκή αγωγή
- Οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης δεν έχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αντιρετροϊκή αγωγή εκτός από τη βαλσαρτάνη, της οποίας τα επίπεδα αυξάνουν σε ασθενείς που λαμβάνουν atazanavir, darunavir ή lopinavir
- Τα θειαζιδικά διουρητικά δεν έχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αντιρετροϊκή αγωγή εκτός από την ινδαπαμίδη, της οποίας τα επίπεδα αυξάνουν σε ασθενείς που λαμβάνουν atazanavir, darunavir, lopinavir ή elvitegravir και μειώνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν efavirenz, etravirine και nevirapine

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Συζήτηση επί/μετα κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Αλληλεπιδράσεις αντιυπερτασικών με την αντιρετροϊκή αγωγή (II)

- Η χορήγηση atazanavir, darunavir, lopinavir ή elvitegravir αυξάνει τα επίπεδα των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου – αντενδείκνυται η συγχορήγηση λερκανιδιπίνης με τα φάρμακα αυτά
- Συνιστάται τακτικός ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος σε ασθενείς που λαμβάνουν atazanavir με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
- Η χορήγηση efavirenz, etravirine και nevirapine ελαττώνει τα επίπεδα των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου
- Η χορήγηση βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης αυξάνει τα επίπεδα etravirine, rilpivirine και maraviroc (η βεραπαμίλη αυξάνει τα επίπεδα και του tenofovir)

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιανουαρίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## 4<sup>η</sup> ερώτηση

- Άνδρας 50 ετών, καπνιστής, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
- ΑΠ : 145/80 mmHg, BMI 26kg/m<sup>2</sup>
- Ολική χοληστερόλη 240mg/dl (150-200) , LDL 148 mg/dl , HDL 46mg/dl (40-80), TG 230mg/dl (<150)

Πρέπει να λάβει αντιαιμοπεταλιακή αγωγή?

1. Ναι
2. Όχι



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιανουαρίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (I)

- Ενδείξεις:
  - Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος
  - Ηλικία > 50 ετών και υπολογιζόμενος 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος > 20%
- Φάρμακο εκλογής : ακετυλοσαλικυλικό οξύ 75-150 mg (δεν έχει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αντιρετροϊκή αγωγή)
- Σε ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, τα οφέλη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι ασαφή
- Απαιτείται έλεγχος της υπέρτασης πριν την έναρξη χορήγησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Συζήτηση: συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (II)

- Η συγχορήγηση atazanavir, darunavir, lopinavir, etravirine και elvitegravir με κλοπιδογρέλη ελαττώνει την μετατροπή της τελευταίας στους ενεργούς μεταβολίτες της
- Στους ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα αντιρετροϊκά φάρμακα, θα πρέπει να χορηγείται άλλο αντιαιμοπεταλιακό αντί της κλοπιδογρέλης
- Η συγχορήγηση efavirenz και nevirapine με κλοπιδογρέλη επιταχύνει την μετατροπή της τελευταίας στους ενεργούς μεταβολίτες της λόγω ενεργοποίησης του κυτοχρώματος P3A4 και P2B6

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Συζήτηση: συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (III)

- Αντενδείκνυται η συγχορήγηση atazanavir, darunavir, lopinavir και elvitegravir με τικαγκρελόρη
- Η συγχορήγηση efavirenz, etravirine και nevirapine με τικαγκρελόρη ελαττώνει τη δραστικότητα της τελευταίας
- Η πρασουγρέλη δεν έχει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αντιρετροϊκή αγωγή

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συζήτηση: συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Διάγνωση διαβήτη

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $> 125$  mg/dl
- Γλυκόζη πλάσματος στις 2 ώρες σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης  $\geq 200$  mg/dl
- $HbA_{1c} \geq 6.5\%$

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συζήτηση: συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Διάγνωση και αντιμετώπιση προδιαβήτη

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 100-125 mg/dl (διαταραχή γλυκόζης νηστείας)
- Γλυκόζη πλάσματος στις 2 ώρες σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης 140-199 mg/dl (διαταραχή ανοχής γλυκόζης)
- $HbA_{1c} \geq 5,7-6,4\%$
- Συνιστώνται υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συζητήσεις συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Αντιδιαβητική αγωγή (I)

- Πρώτη επιλογή : μετφορμίνη + υγιεινοδιαιτητικά μέτρα
- Δόση έναρξης μετφορμίνης : 500-850 mg με προοδευτική αύξηση ως τα 2-3 g εντός 4-6 εβδομάδων
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν dolutegravir, συνιστάται χορήγηση μικρότερων δόσεων μετφορμίνης
- Η μετφορμίνη μπορεί να επιδεινώσει τη λιποδυστροφία
- Στόχος :  $HbA_{1c} < 6,5-7\%$  (σε ηλικιωμένους ασθενείς, με μακρά διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, ενδεχομένως ο στόχος είναι  $HbA_{1c} < 7,5\%$ )

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συζητήσεις συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Αντιδιαβητική αγωγή (II)

- Επί μη επίτευξης του στόχου της  $HbA_{1c}$  μετά από 3 μήνες, προσθήκη δεύτερου αντιδιαβητικού φαρμάκου
- Επιλογές:
  - Σουλφονουλουρία
  - Πιογλιταζόνη
  - DPP-4 αναστολέας
  - GLP-1 ανάλογο
  - SGLT2 αναστολέας
  - Βασική ινσουλίνη
- Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση των DPP-4 αναστολέων, των GLP-1 αναλόγων και των SGLT2 αναστολέων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Αντιδιαβητική αγωγή (III)

- Δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις της αντιδιαβητικής αγωγής με την αντιρετροϊκή αγωγή
- Δεν αναμένονται επίσης σημαντικές επιδράσεις της αντιδιαβητικής αγωγής στον αριθμό των CD4 κυττάρων

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

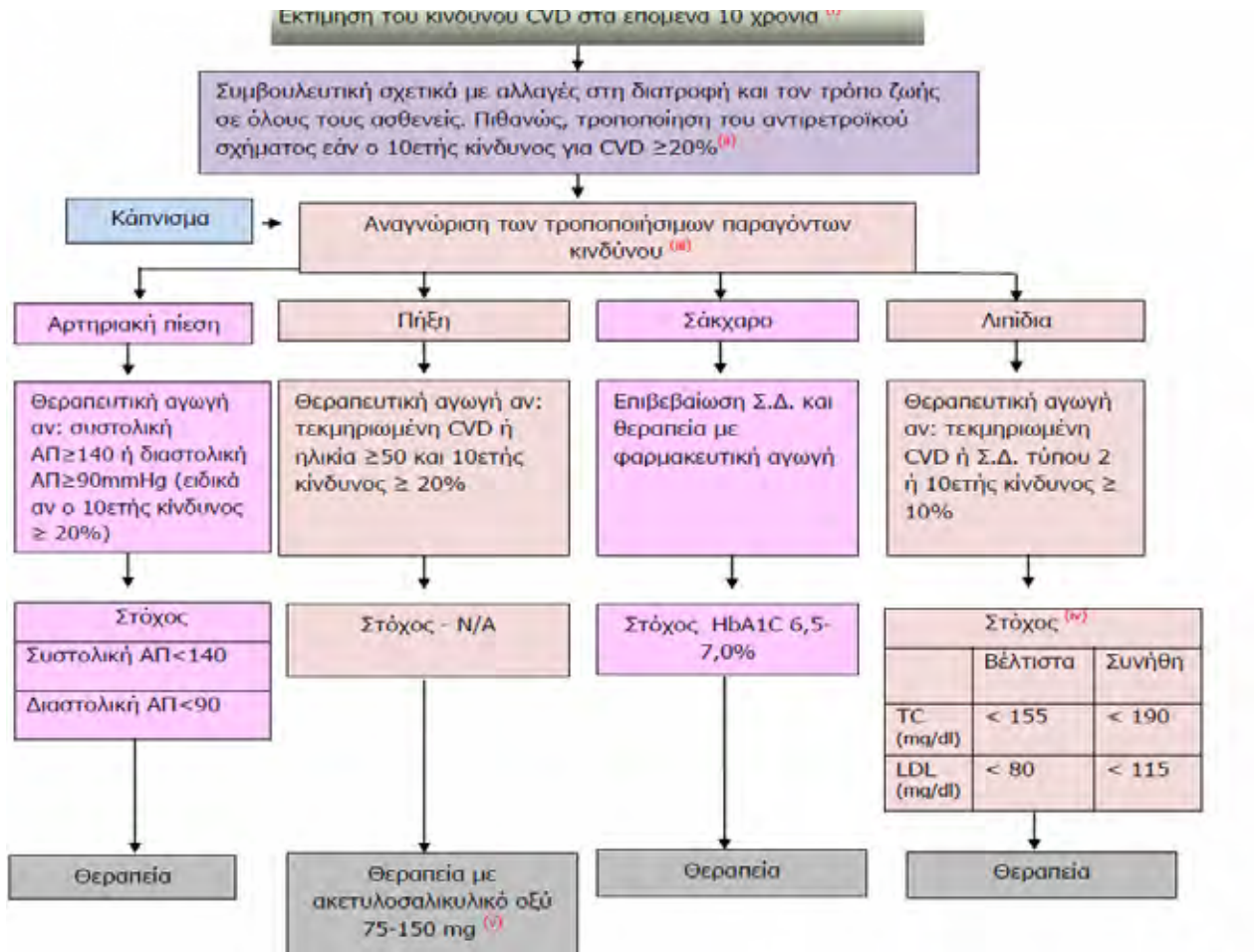
26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Αντιπηκτική αγωγή

- Η χορήγηση atazanavir, darunavir, lopinavir, efavirenz, nevirapine και elvitegravir ελαττώνει τη δραστηριότητα του Sintrom ενώ η χορήγηση etravirine την αυξάνει
- Αντενδείκνυται η συγχορήγηση arixaban ή rivaroxaban και atazanavir, darunavir, lopinavir και elvitegravir
- Αντενδείκνυται η συγχορήγηση dabigatran και atazanavir, darunavir και elvitegravir
- Η χορήγηση efavirenz, etravirine και nevirapine ελαττώνει τη δραστηριότητα του arixaban και του rivaroxaban ενώ δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα του dabigatran

European AIDS CLINICAL SOCIETY EACS Guidelines version 9.0 Oct 2017



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



**Thank you for your attention!**



Any questions?!





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## **Αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά σε ασθενή που θα χειρουργηθεί ή θα υποβληθεί σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επέμβαση. Πότε διακόπτουμε και πότε κάνουμε bridging με ΗΧΜΒ;**

**Χαράλαμπος Βλαχόπουλος**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Παν/μίου Αθηνών  
Α΄ Παν/κή Καρδιολογική Κλινική  
ΓΝΑ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



### **Κλινικό περιστατικό (1)**

Ο κος Γιώργος 65 ετών, πρόκειται να υποβληθεί  
σε χειρουργική επέμβαση κολεκτομής λόγω αδeno-Ca σιγμοειδούς.

Ο ασθενής έχει ιστορικό στεφανιαίας νόσου 2 αγγείων με αγγειοπλαστική στον  
πρόσθιο κατιόντα λόγω οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου προ 8 μηνών και  
αγγειοπλαστική στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία προ 3 ετών λόγω ασταθούς  
στηθάγχης.

Βρίσκεται υπό αγωγή με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με  
ASA 100mgx1, ticagrelor 90mg x2



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Κλινικό περιστατικό (1)

### Ερώτηση 1

Για πόσο χρονικό διάστημα μετά από το οξύ στεφανιαίο σύμβαμα θα πρέπει ιδανικά ο ασθενής να λαμβάνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή;

- a) 3 μήνες
- b) 6 μήνες
- c) τουλάχιστον για 12 μήνες



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



### 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

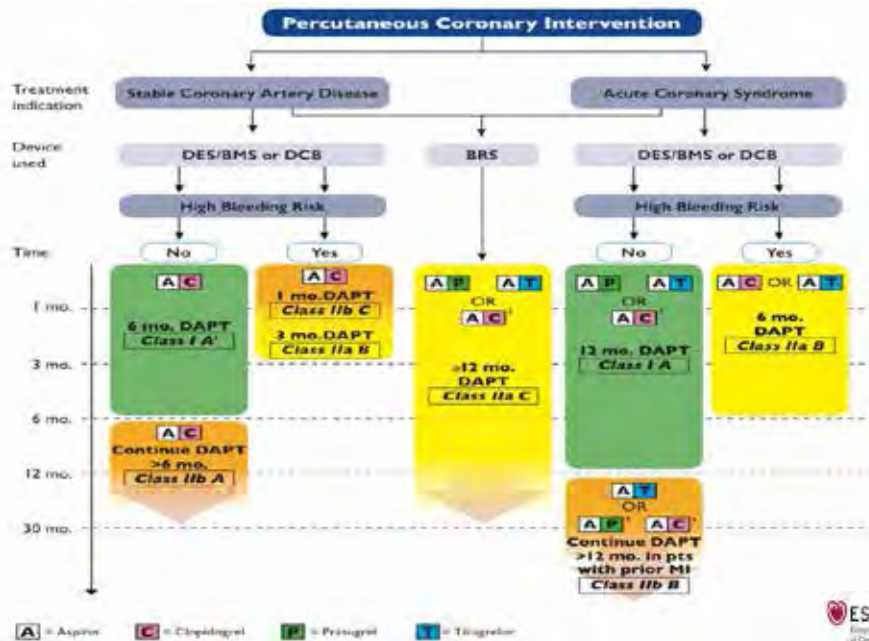
Διαστρωμάτωση κινδύνου για την απόφαση διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ΣΝ

	PRECISE-DAPT score <sup>14</sup>	DAPT score <sup>11</sup>
https://academic.oup.com/DocumentLibrary/EHJ/SupplementaryData/ehx419web.pdf	time of coronary stenting	After 12 months of uneventful DAPT
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)
Score calculation <sup>*</sup>	HB: 0-12, 11.5, 11, 10.5, 10 WBC: 0-20, 18, 16, 14, 12, 10, 8 Age: 0-100, 80, 75, 70, 65 CrCl: 0-100, 80, 60, 40, 20, 0 Prior Bleeding: No vs Yes Score: Points: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30	Age: ≥75 (-2 pt), 65 to <75 (-1 pt), <65 (0 pt) Cigarette smoking (+1 pt) Diabetes mellitus (+1 pt) MI at presentation (+1 pt) Prior PCI or prior MI (+1 pt) Paclitaxel-eluting stent (+1 pt) Stent diameter <3 mm (+1 pt) CHF or LVEF <30% (+2 pt) Vein graft stent (+2 pt)
Score range	0 to 100 points	-2 to 10 points
Decision making cut-off suggested	Score ≥25 → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score ≥2 → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT
Calculator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org



## 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

### Αλγόριθμος για την απόφαση διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ΣΝ



## Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για περισσότερο από 12 μήνες;

### Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction

Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., David L. Bhatt, M.D., M.P.H., Marco Colucci, M.D., Philippe Gaspard, M.D., Edward F. Braun, M.D., Eric S. Jensen, M.D., Ph.D., Giulio Mercuri, M.D., Satoru Banno, M.D., M. Puyol San, D.A., Kyriakos Im, Ph.D., Olof Bengtsson, Ph.D., Tui Guo, Ophir M.D., Ph.D., Andzej Sliwa, M.D., Ph.D., Peter Theroux, M.D., Michael Ruzicki, M.D., Christian Hamm, M.D., Shinya Otsu, M.D., Hiroshi Suzuki, M.D., José Luis Núñez, M.D., Ph.D., Robert G. Kher, M.D., Ph.D., Sara A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Peter Hain, M.D., Ph.D., Eugene Braunholtz, M.D., and Marc S. Ezekowitz, M.D., M.P.H. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators  
 N Engl J Med 2018;378:1494-1500 | May 7, 2018 | DOI: 10.1056/NEJMoa1709949

- Randomly assigned, in a double-blind 1:1:1 fashion, 21,162 patients who had had a myocardial infarction 1 to 3 years earlier
- Ticagrelor at a dose of 90 mg twice daily, ticagrelor at a dose of 60 mg twice daily, or placebo.
- All the patients were to receive low-dose aspirin and were followed for a median of 33 months. The primary efficacy end point was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke.
- The primary safety end point was Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) major bleeding.





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για περισσότερο από 12 μήνες;

**FINAL ARTICLES**

### Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction

Mark P. Bonack, M.D., M.P.H., David L. White, M.D., M.P.H., Marco Colucci, M.D., Philippe Gassiot, M.D., Edward F. Blum, M.D., Eric C. Zanin, M.D., Ph.D., Giulio Mengoni, M.D., Satoru Banba, M.D., M. Piyali Ghosh, B.A., Kyulghun Im, Ph.D., Olof Engvall, Ph.D., Tui Guo, Cherie M.D., Ph.D., Andreea Balci, M.D., Ph.D., Pierre Theriault, M.D., Michael Ruzs, M.D., Christian Hamm, M.D., Shihya Ickta, M.D., Nitish Sanyal, M.D., Jose Emilio Nicolau, M.D., Ph.D., Robert G. Kline, M.D., Ph.D., Sara A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Peter Hain, M.D., Ph.D., Eugenio Braunholtz, M.D., and Marc S. Finkelstein, M.D., M.P.H. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators  
 N Engl J Med 2018; 378: 4784-4890 | May 7, 2018 | DOI: 10.1056/NEJMoa1709098

Characteristic	Ticagrelor, 90 mg (N=7050)	Ticagrelor, 60 mg (N=7045)	Placebo (N=7067)
Age — yr	65.4±8.4	65.2±8.4	65.4±8.3
Female sex — no. (%)	1682 (23.9)	1661 (23.6)	1717 (24.3)
White race — no. (%)†	6126 (86.9)	6077 (86.3)	6124 (86.7)
Weight — kg	82.0±16.7	82.0±17.0	81.8±16.6
Hypertension — no. (%)	5462 (77.5)	5461 (77.5)	5484 (77.6)
Hypercholesterolemia — no. (%)	5410 (76.7)	5380 (76.4)	5451 (77.1)
Current smoker — no. (%)	1187 (16.8)	1206 (17.1)	1143 (16.2)
Diabetes mellitus — no. (%)	2241 (31.8)	2308 (32.8)	2257 (31.9)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

11<sup>ο</sup> ΘΕΡΙΝΟ ΣΧΟΛΕΙΟ

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ

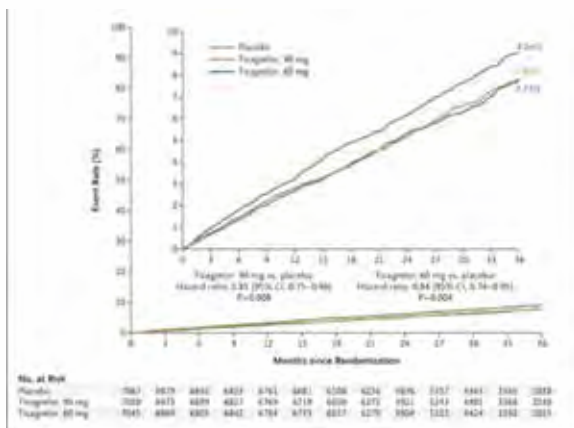


## Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για περισσότερο από 12 μήνες;

**FINAL ARTICLES**

### Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction

Mark P. Bonack, M.D., M.P.H., David L. White, M.D., M.P.H., Marco Colucci, M.D., Philippe Gassiot, M.D., Edward F. Blum, M.D., Eric C. Zanin, M.D., Ph.D., Giulio Mengoni, M.D., Satoru Banba, M.D., M. Piyali Ghosh, B.A., Kyulghun Im, Ph.D., Olof Engvall, Ph.D., Tui Guo, Cherie M.D., Ph.D., Andreea Balci, M.D., Ph.D., Pierre Theriault, M.D., Michael Ruzs, M.D., Christian Hamm, M.D., Shihya Ickta, M.D., Nitish Sanyal, M.D., Jose Emilio Nicolau, M.D., Ph.D., Robert G. Kline, M.D., Ph.D., Sara A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Peter Hain, M.D., Ph.D., Eugenio Braunholtz, M.D., and Marc S. Finkelstein, M.D., M.P.H. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators  
 N Engl J Med 2018; 378: 4784-4890 | May 7, 2018 | DOI: 10.1056/NEJMoa1709098



	Ticagrelor 90 mg bid	Ticagrelor 60 mg bid	Placebo
CV death/MI/stroke (%)	7.85	7.77	9.04
TIMI major bleeding (%)	2.60	2.30	1.06
Dyspnoea (%)	18.9	15.8	6.38

Key: CV = cardiovascular; MI = myocardial infarction; TIMI = thrombolysis in myocardial infarction

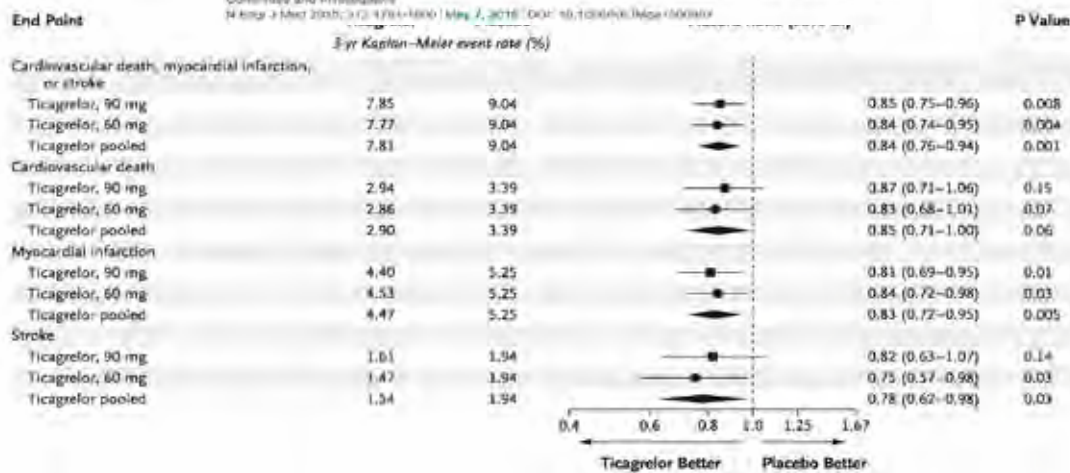


## Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για περισσότερο από 12 μήνες;

FINAL ARTICLES

### Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction

Mark P. Bonack, M.D., M.P.H., David L. Bruck, M.D., M.P.H., Marc Cohen, M.D., Philippe Gassot, M.D., Edward F. Braun, M.D., Eric C. Jensen, M.D., Ph.D., Gillis Maguire, M.D., Satoru Banba, M.D., MA, Polly Park, B.S., Kyleigh Im, Ph.D., Olof Engstrand, Ph.D., Tai Guo, Cherie M.D., Ph.D., Andrew Bailey, M.D., Ph.D., Pierre Theriault, M.D., Michael Ruzi, M.D., Christian Hamm, M.D., Shilpa Gupta, M.D., Jitendra Soni, M.D., Jose Emilio Nicolau, M.D., Ph.D., Robert C. Kline, M.D., Ph.D., Brian A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Peter Hain, M.D., Ph.D., Eugene Braunholtz, M.D., and Marc S. Rodwin, M.D., M.P.H. for the REGADUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators  
 N Engl J Med 2018; 378: 1794-1800 | May 7, 2018 | DOI: 10.1056/NEJMoa1708918



## Κλινικό περιστατικό (1)

### Ερώτηση 1

Για πόσο χρονικό διάστημα μετά από το οξύ στεφανιαίο σύμβαμα θα πρέπει ιδανικά ο ασθενής να λαμβάνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή;

a) 3 μήνες

b) 6 μήνες

c) τουλάχιστον για 12 μήνες



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Κλινικό περιστατικό (1)

### Ερώτηση 2

Ποια θα πρέπει να είναι η διαχείριση του ασθενή σχετικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προεπεμβατικά;

- a) Διακοπή και των δύο αντιαιμοπεταλιακών 7 ημέρες προ της επέμβασης
- b) Διακοπή 3 ημέρες προ επέμβασης μόνο της τικαγκρελόρης
- c) Διακοπή 7 ημέρες προ της επέμβασης μόνο της ασπιρίνης



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Σκέψεις πριν την χειρουργική επέμβαση

1. Αιμορραγικός κίνδυνος από τη επέμβαση
2. Θρομβοεμβολικός κίνδυνος (θρόμβωση του stent) από την προσωρινή διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Συζήτηση με κλινικούς περιστατικά

28-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Αιμορραγίες σχετιζόμενες με τη χειρουργική επέμβαση

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $\geq 2\%$ )	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $< 2\%$ )	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
<b>Cancer surgery</b>	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy $\pm$ biopsy	—
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy $\pm$ biopsy	—
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	—
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	—
Bowel resection	Abdominal hernia repair	—
Percutaneous endoscopic gastrostomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	—
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy $\pm$ biopsy	—
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of $< 1.2$	—
Any major operation (procedure duration of $> 45$ min)	—	—



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Συζήτηση με κλινικούς περιστατικά

28-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Θρομβωτικός κίνδυνος με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενή

**2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS**

• Prior stent thrombosis on adequate antiplatelet therapy
• Stenting of the last remaining patent coronary artery
• Diffuse multivessel disease especially in diabetic patients
• Chronic kidney disease (i.e. creatinine clearance $< 60$ mL/min)
• At least three stents implanted
• At least three lesions treated
• Bifurcation with two stents implanted
• Total stent length $> 60$ mm
• Treatment of a chronic total occlusion

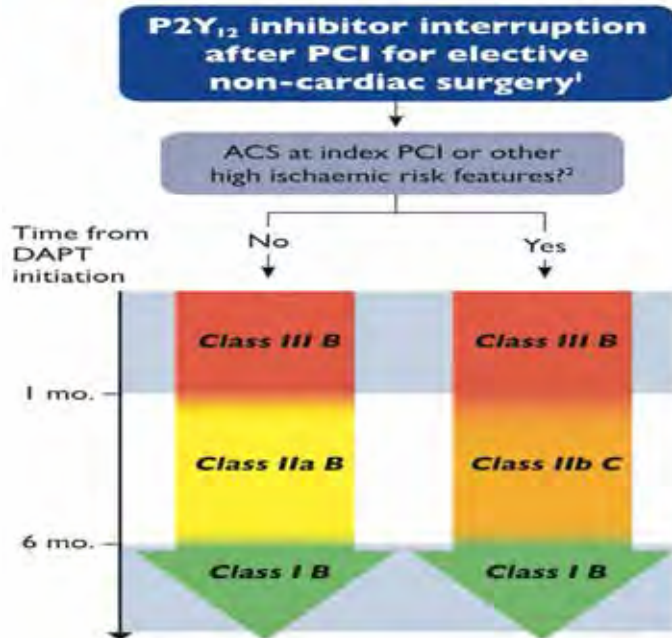


ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Θρομβωτικός κίνδυνος Πότε θα μπορούσαμε να διακόψουμε τον αναστολέα P2Y<sub>12</sub>;



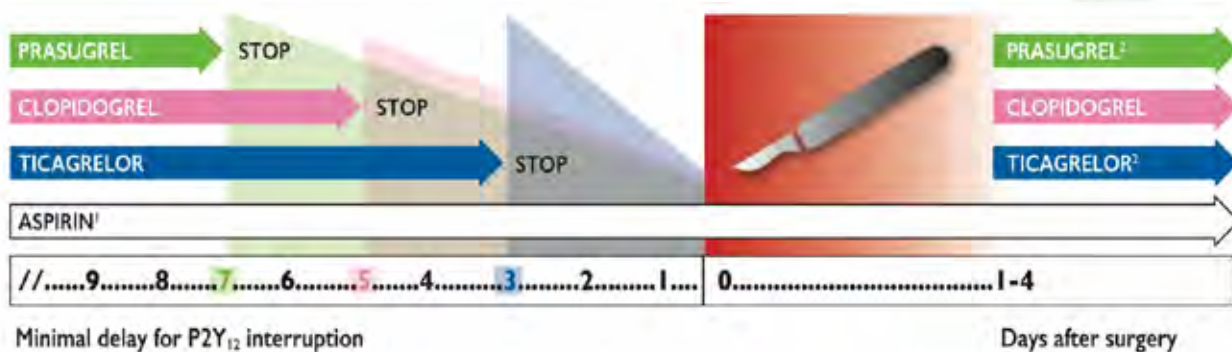
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



### 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

Ελάχιστο απαιτούμενο διάστημα διακοπής αναστολέα P2Y<sub>12</sub> σε περίπτωση προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης





2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

Ελάχιστο απαιτούμενο διάστημα διακοπής σε περίπτωση περιεπεμβατικής επέμβασης

**Προσπάθεια για συνέχιση αγωγής με ασπιρίνη καθ' ολη την περιεπεμβατική περίοδο!**

ASPIRIN<sup>1</sup>

Minimal delay for P2Y<sub>12</sub> interruption

Days after surgery

ESC

## Κλινικό περιστατικό (1)

### Ερώτηση 2

Ποια θα πρέπει να είναι η διαχείριση του ασθενή σχετικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προεπεμβατικά;

- Διακοπή και των δύο αντιαιμοπεταλιακών 7 ημέρες προ της επέμβασης
- Διακοπή 3 ημέρες προ επέμβασης μόνο της τικαγκρελόρης
- Διακοπή 7 ημέρες προ της επέμβασης μόνο της ασπιρίνης



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Κλινικό περιστατικό (1)

Λόγω της πολυπλοκότητας της κατάστασης του κου Γιώργου, ο καρδιολόγος με τον χειρουργό έχουν μια συνάντηση προκειμένου να συσχεφθούν για την καλύτερη αντιμετώπιση του ασθενή.

Ο χειρουργός με βάση και την εμπειρία του σε ανάλογα ογκολογικά περιστατικά, επιμένει πως πρόκειται για χειρουργείο ιδιαίτερα υψηλού αιμορραγικού κινδύνου λόγω της νεοπλασίας η οποία διηθεί όλο το τοίχωμα του παχέος εντέρου και επιμένει για τη διακοπή και της ασπιρίνης τουλάχιστον για 1 εβδομάδα προ χειρουργείου.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Κλινικό περιστατικό (1)

Με βάση την ισχυρή άποψη του χειρουργού και με δεδομένο πως έχουν παρέλθει τουλάχιστον 6 μήνες από την αγγειοπλαστική, ο καρδιολόγος συμφωνεί για τη διακοπή και της ασπιρίνης 7 ημέρες προ της επέμβασης ενώ η τικαγκρελόρη θα διακοπεί 3 ημέρες προ της επέμβασης.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιανυαίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Κλινικό περιστατικό (1)

### Ερώτηση 3

Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει θεραπείας γεφύρωσης (bridging) από τη στιγμή της διακοπής της τικαγκρελόρης μέχρι να υποβληθεί στην επέμβαση;

- a) Δεν χρειάζεται θεραπεία γεφύρωσης
- b) Χρήζει "bridging" με ΗΧΜΒ
- c) Χρειάζεται θεραπεία γεφύρωσης με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιανυαίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Use of Antiplatelet Therapy/DAPT for Post-PCI Patients Undergoing Noncardiac Surgery

Banerjee et al.

Perioperative Management of DAPT Post-PC

JACC VOL. 69, NO. 14, 2017 APRIL 11, 2017:1861-70

### Περιεπεμβατική διαχείριση ασθενών υπό αγωγή με DAPT

Hemorrhagic Risk	Thrombotic Risk		
	Low Risk	Intermediate Risk	High Risk
Low risk	Continue ASA; discontinue P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA and P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor perioperatively
Intermediate risk	Continue ASA; discontinue P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery; if surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose; consider bridging with short-acting IV APT
High risk	Continue ASA; discontinue P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose; consider bridging with short-acting IV APT



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συλλογική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

### Περιεπεμβατική διαχείριση ασθενών υπό αγωγή με DAPT

If both oral antiplatelet agents have to be discontinued perioperatively, a bridging strategy with intravenous antiplatelet agents may be considered, especially if surgery has to be performed within 1 month after stent implantation.<sup>229,237-239</sup>

IIb

C

ESC  
European Society of Cardiology



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συλλογική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



### Bridging Therapy - Θεραπεία γέφυρας σε ασθενή που λαμβάνει αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και υποβάλλεται σε επέμβαση

- **Όχι ηπαρίνη !**
- **Τιροφιμπάνη 0,1γ/Kg/min - Stop 3-6 h**
- **Επτιφιμπατίδη 2γ/kg/min - Stop 4-12 h**
- **Cangrelor**





Banerjee et al.  
 Perioperative Management of DAPT Post-PC

JACC VOL. 69, NO. 14, 2017 APRIL 11, 2017:1861-70



## Κλινικό περιστατικό (1)

### Ερώτηση 3

Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει θεραπείας γεφύρωσης (bridging) από τη στιγμή της διακοπής της τικαγκρελόρης μέχρι να υποβληθεί στην επέμβαση;

- a) Δεν χρειάζεται θεραπεία γεφύρωσης
- b) Χρήζει "bridging" με ΗΧΜΒ

c) Χρειάζεται θεραπεία γεφύρωσης με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Κλινικό περιστατικό (2)

Η κα Μαρία είναι 68 ετών και πρόκειται να υποβληθεί σε κολονοσκόπηση για την αφαίρεση πολύποδα στο παχύ έντερο.

A/A: χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, ΑΥ

Φ. αγωγή: Rivaroxaban 20mg x1, amlodipine 10mg x1

εργ/κός έλεγχος: Cr: 0,9mg/dL, eGFR:68 ml/min



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Κλινικό περιστατικό (2)

### Ερώτηση 1

Θα πρέπει η ασθενής να διακόψει την αντιπηκτική αγωγή πριν την κολονοσκόπηση για την αφαίρεση του πολύποδα;

- a) Ναι
- b) Όχι



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής προεπεμβατικά

### Προβληματισμοί



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



### Θρομβοεμβολικός κίνδυνος ασθενή Κολπική μαρμαρυγή

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc risk factor	Points
<b>Congestive heart failure</b> Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
<b>Hypertension</b> Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
<b>Age 75 years or older</b>	+2
<b>Diabetes mellitus</b> Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
<b>Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism</b>	+2
<b>Vascular disease</b> Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
<b>Age 65–74 years</b>	+1
<b>Sex category (female)</b>	+1

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

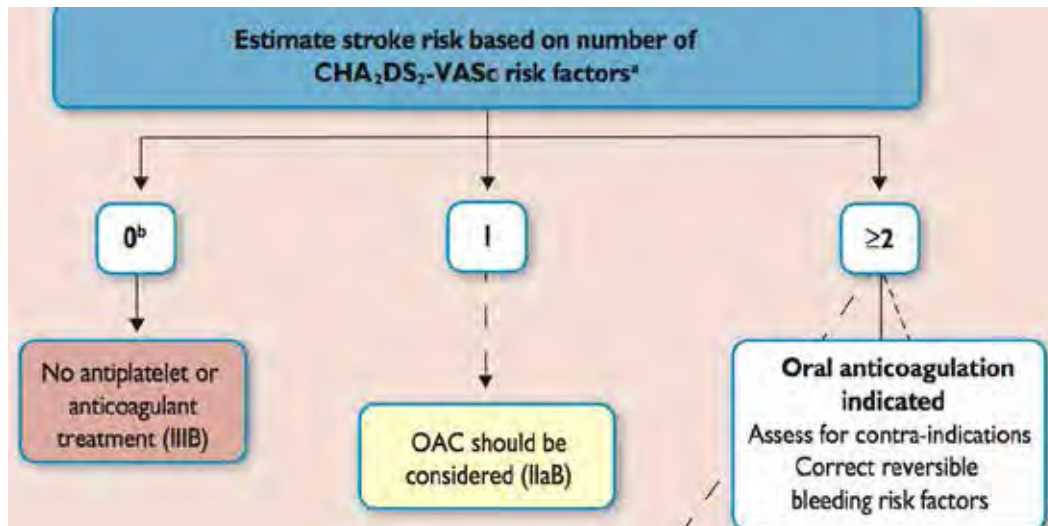


ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιανουαρίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Θρομβοεμβολικός κίνδυνος ασθενή Κολπική μαρμαρυγή



2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιανουαρίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Αιμορραγικός κίνδυνος σύμφωνα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης

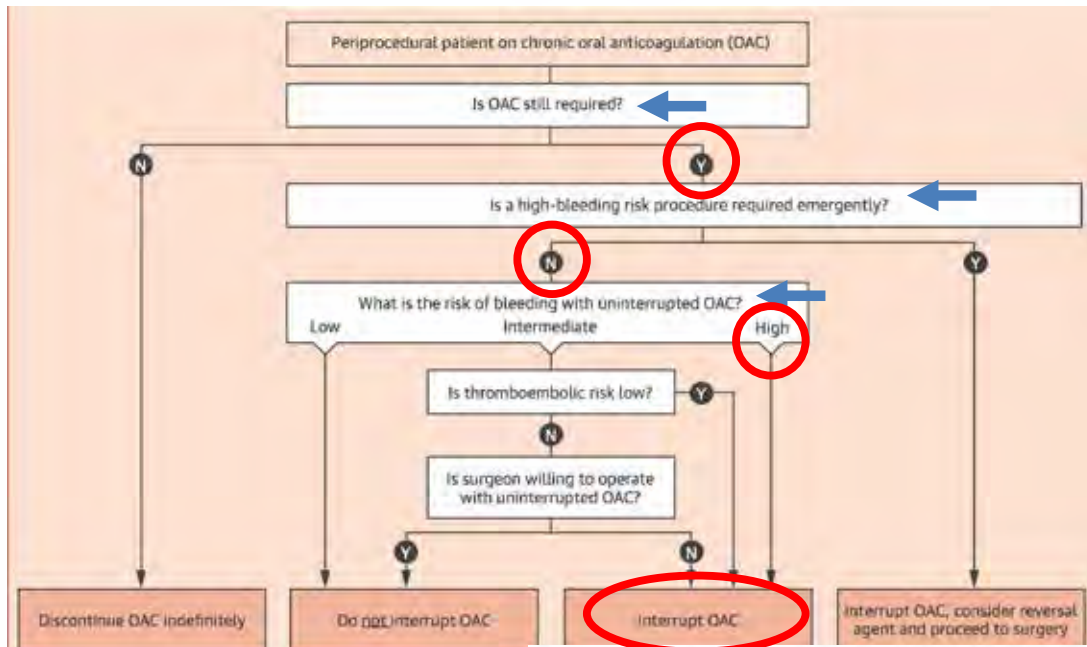
High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of ≥ 2%)	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of < 2%)	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy ± biopsy	-
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy ± biopsy	-
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	-
<b>Colonic polyp resection</b>	Laparoscopic cholecystectomy	-
Bowel resection	Abdominal hernia repair	-
Percutaneous endoscopic gastrostomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	-
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy ± biopsy	-
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of < 1.2	-
Any major operation (procedure duration of > 45 min)	-	-



## Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής προεγχειρητικά

Διαχείριση ασθενή υπό αγωγή με αντιπηκτικά

Γενικός αλγόριθμος



Rechenmacher, S.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(12):1392-403.



## Κλινικό περιστατικό (2)

### Ερώτηση 1

Θα πρέπει η ασθενής να διακόψει την αντιπηκτική αγωγή πριν την κολονοσκόπηση για την αφαίρεση του πολύποδα;

a) Ναι

b) Όχι





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Κλινικό περιστατικό (2)

### Ερώτηση 2

Πόσο διάστημα νωρίτερα από την επέμβαση θα πρέπει να διακοπεί η ριβαροξαμπάνη στην ασθενή μας;

- a) 24 ώρες
- b) 36 ώρες
- c) 48 ώρες
- d) 5 ημέρες



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## **Κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Ποια αντιπηκτικά χρησιμοποιούμε;**

### **Ανταγωνιστές Βιταμίνης K**

#### **Ασенокουμαρόλη (Sintrom), Βαρφαρίνη**

- Τα πρώτα αντιπηκτικά που χρησιμοποιήθηκαν στην κολπική μαρμαρυγή
- Μειώνουν τον κίνδυνο ισχ. ΑΕΕ κατά 60% και τη θνησιμότητα κατά 25% σε σύγκριση με την ασπιρίνη

#### **ΑΛΛΑ:**

- Στενό θεραπευτικό εύρος
- Συχνές μετρήσεις INR,
- Συχνές τροποποιήσεις δοσολογίας





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιανουαρίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Ποια αντιπηκτικά χρησιμοποιούμε; Νεότερα αντιπηκτικά (NOACS)

Parameter	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Oral bioavailability	~6.5%	~80%	~66%	~50%
Prodrug	Yes	No	No	No
<b>Half-life (h)</b>	<b>12–14</b>	<b>5–13</b>	<b>8–15</b>	<b>9–11</b>
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>1.5</b>	<b>2–4</b>	<b>1.5–3.5</b>	<b>1.5</b>
<b>Renal clearance</b>	<b>80%</b>	<b>33%</b>	<b>25%</b>	<b>35%</b>



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιανουαρίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής προεγχειρητικά Ανταγωνιστές Βιταμίνης K (Sintrom)



Acenocoumarol (Sintrom) is eliminated from the plasma with a half-life of 8-11 hours.

Cumulative excretion of metabolites and acenocoumarol over 1 week amounts to 60% of the dose in urine and 29% in the faeces.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής προεγχειρητικά

Διαχείριση ασθενή υπό αγωγή με νεότερα  
 αντιπηκτικά (NOACS ή DOACS)

**Dabigatran – perioperative management**

**Elective surgery/interventions**

Renal function (CrCl in ml/min)	Half life	Last intake before surgery	
		High bleeding risk or major surgery	Standard risk
≥ 80	~ 13 h	≥48 h	≥24 h
≥ 50 to < 80	~ 15 h	≥72 h	≥36 h
≥ 30 to < 50	~ 18 h	≥96 h	≥48 h

EHRA guidelines, Heidbuchel, Eur Heart J 2013



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής προεγχειρητικά

Διαχείριση ασθενή υπό αγωγή με νεότερα  
 αντιπηκτικά (NOACS ή DOACS)

**Rivaroxaban, Apixaban – perioperative management**

**Elective surgery/interventions**

Renal function (CrCl in ml/min)	Last intake before surgery	
	High bleeding risk or major surgery	Standard risk
≥ 80	≥48 h	≥24 h
≥ 50 to < 80	≥48 h	≥24 h
≥ 30 to < 50	≥48 h	≥24 h
≥ 15 to < 30	≥48 h	≥36 h

EHRA guidelines, Heidbuchel, Eur Heart J 2013



## Κλινικό περιστατικό (2)

### Ερώτηση 2

Πόσο διάστημα νωρίτερα από την επέμβαση θα πρέπει να διακοπεί η ριβαροξαμπάνη στην ασθενή μας;

- a) 24 ώρες
- b) 36 ώρες
- c) 48 ώρες**
- d) 5 ημέρες



## Κλινικό περιστατικό (2)

### Ερώτηση 3

Θα πρέπει να λάβει η ασθενής θεραπεία γεφύρωσης (bridging);

- a) Ναι, με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
- b) Όχι, τα νεότερα αντιπηκτικά δεν χρειάζονται "bridging"



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συζήτηση: συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Θεραπεία γεφύρωσης με LMWH

To bridge or not to bridge?

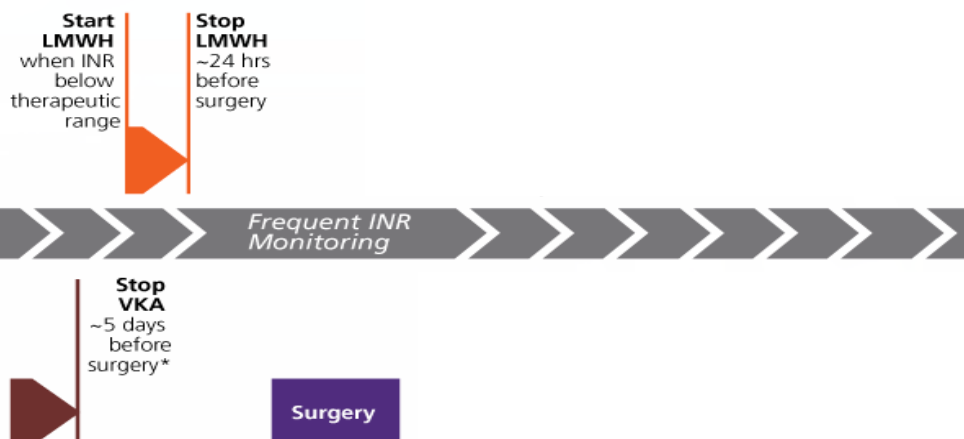


ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συζήτηση: συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής προεγχειρητικά Ανταγωνιστές Βιταμίνης K (Sintrom)

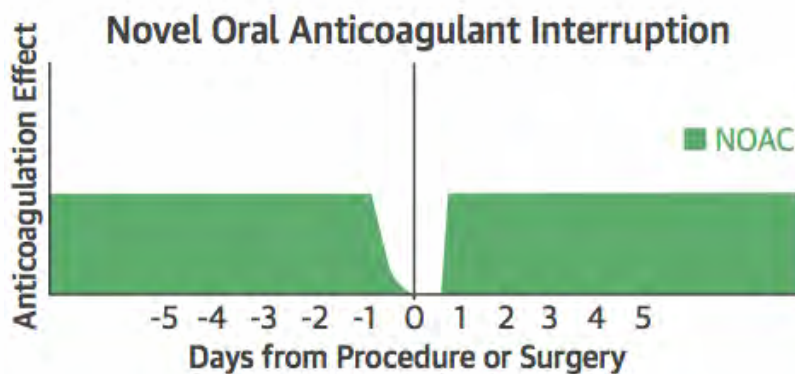


- Διακοπή VKA ~5 ημέρες προ της επέμβασης
- Bridging με LMWH όταν το INR πέσει κάτω από το θεραπευτικό όριο
- Διακοπή LMWH περίπου 24 ώρες προ επέμβασης



## Θεραπεία γεφύρωσης με LMWH

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με NOACS, ΔΕΝ χρήζουν  
θεραπεία γεφύρωσης με LMWH λόγω της προβλέψιμης  
φαρμακοκινητικής τους



Rechenmacher, S.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(12):1392-403.



## Κλινικό περιστατικό (2)

### Ερώτηση 3

Θα πρέπει να λάβει η ασθενής θεραπεία γεφύρωσης (bridging);

a) Ναι, με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

b) Όχι, τα νεότερα αντιπηκτικά δεν χρειάζονται "bridging"





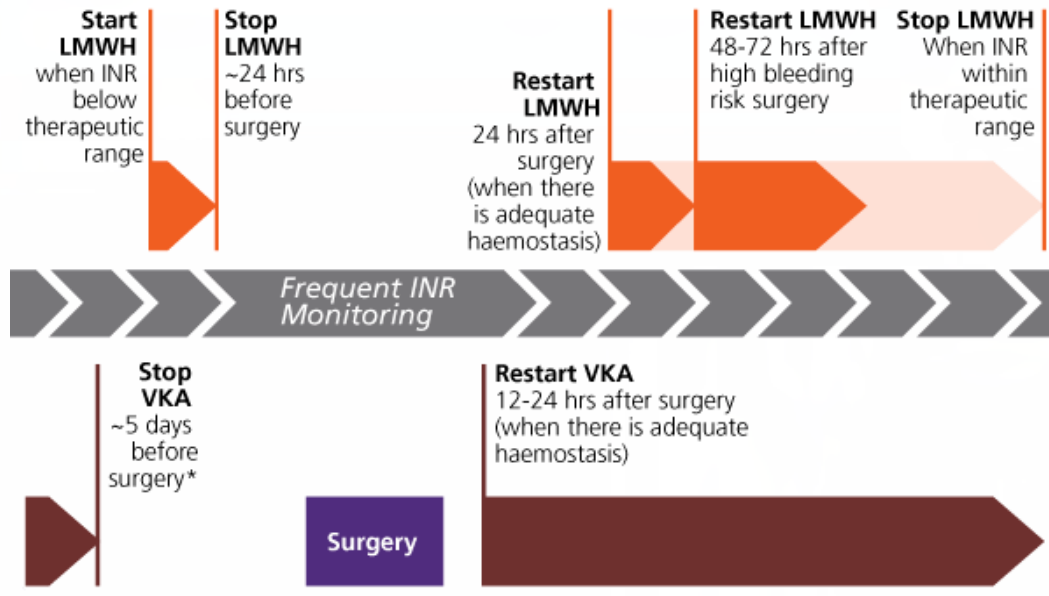
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Συμπεριληφθέντες: Ημερομηνία

28-30 Ιανουαρίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Επανάραξη αντιπηκτικής αγωγής Ανταγωνιστές Βιταμίνης K (Sintrom)



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Συμπεριληφθέντες: Ημερομηνία

28-30 Ιανουαρίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Επανάραξη αντιπηκτικής αγωγής Νεότερα αντιπηκτικά

Suggested Guide for Post-Operative Management of Patients Receiving New Oral Anticoagulants

Drug	Minor Surgery/Procedure (Low Bleeding Risk)	Major Surgery/Procedure (High Bleeding Risk)
Dabigatran	Resume one day after surgery (24 hours post-operative) 150 (or 110) mg twice daily	Resume 2 days after surgery (48 hours post-operative) 150 (or 110) mg twice daily
Rivaroxaban	Resume one day after surgery (24 hours post-operative) 20 mg once daily	Resume 2 days after surgery (48 hours post-operative) 20 mg once daily
Apixaban	Resume on day after surgery (24 hours post-operative) 5 mg twice daily	Resume 2 days after surgery (48 hours post-operative) 5 mg twice daily



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιανουαρίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Επανάραξη αντιπηκτικής αγωγής Νεότερα αντιπηκτικά

Procedures with immediate and complete haemostasis:  Atraumatic spinal/epidural anesthesia Clean lumbar puncture	Resume 6–8 h after surgery
Procedures associated with immobilization:  Procedures with post-operative risk of bleeding:	Initiate reduced venous or intermediate dose of LMWH 6–8 h after surgery if haemostasis achieved.  Restart NOACs 48–72h after surgery upon complete haemostasis  Thromboprophylaxis (e.g. with LMWH) can be initiated 6-8 h after surgery







ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Η συμβολή των δεδομένων big data από μεγάλες καταγραφές στη μελέτη των νοσημάτων

**Χαρά Κανή, Φαρμακοποιός, MSc, PhD**  
Προϊσταμένη Τμήματος Σχεδιασμού και Παρακολούθησης  
Χορήγησης Φαρμάκων-Διεύθυνση Φαρμάκου ΕΟΠΥΥ



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- ✓ Κάποιες απόψεις και θέσεις που παρουσιάζονται στην παρούσα παρουσίαση είναι προσωπικές και δεν αντανακλούν απαραίτητα την άποψη του Οργανισμού.
- ✓ Δεν έχω να δηλώσω καμία σύγκρουση συμφερόντων.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Περιεχόμενο παρουσίασης

### I. Θεωρία

- ✓ Διαμορφούμενο περιβάλλον
- ✓ Ορισμός Μεγάλων Δεδομένων
- ✓ Μεγάλα δεδομένα vs Πραγματικά Δεδομένα
- ✓ Ανοιχτά δεδομένα στην Ε.Ε.
- ✓ Μεγάλα δεδομένα vs προσωπικά δεδομένα vs εμπορικό απόρρητο (περιορισμοί στη χρήση για ερευνητικούς σκοπούς)

### II. Πράξη

- ✓ Βάσεις δεδομένων (ΚΜΕΣ, Μητρώα)
- ✓ Εφαρμογή στην πράξη

### III. Συμπεράσματα

### IV. Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

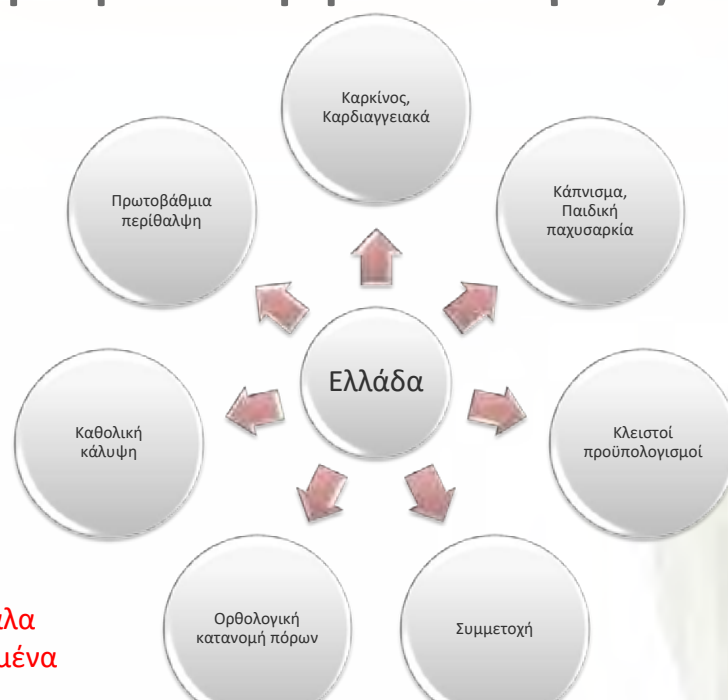


ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Διαμορφούμενο περιβάλλον υγείας



Ref: State of Health in the EU 2017. [ec.europa.eu/health/state](http://ec.europa.eu/health/state)





## Τι ορίζουμε ως big data

- Μοντέλο «3Vs» (Gartner)

«Τα μεγάλα δεδομένα αφορούν σε **υψηλού όγκου**, **υψηλής ταχύτητας** και **υψηλής ποικιλομορφίας** πληροφορίες που απαιτούν τη χρήση αποδοτικών, καινοτόμων μορφών διαχείρισης των πληροφοριών για ενίσχυση της κατανόησης και της διαδικασίας λήψης αποφάσεων»

- Μοντέλο «5Vs» (Hanlon 2014)

«Περιλαμβάνει εκτός από τα ανωτέρω και τις έννοιες της **αξιοπιστίας** και της **αξίας**»

- Συνοψίζοντας (Salas-Vega et al. 2015)

«Μεγάλος αριθμός διαφορετικού τύπου δεδομένων που παράγονται με υψηλή ταχύτητα από διάφορες πηγές και πρέπει να επεξεργαστούν με νέες τεχνικές ώστε να παρακαμφθούν οι περιορισμοί των τρεχόντων μεθόδων.»

Δεν υπάρχει ακόμα κοινός ορισμός- Υπό διαμόρφωση περιβάλλον



## Μεγάλα δεδομένα vs έξυπνα δεδομένα



### Δεδομένα Ασφαλιστικού Φορέα

- 98% Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση
- Δεδομένα Κόστους Φαρμάκων
- Δεδομένα για Ηλικία, Φύλο
- Δεδομένα για Διάγνωση
- Πιθανές ανακρίβειες στην Κωδικοποίηση των διαγνώσεων
- Έλλειψη στοιχείων για βαρύτητα πάθησης και έκβαση



### Κλινικά Δεδομένα

- Όλα τα κόστη και αυτά που καταβάλλουν οι ίδιοι οι ασθενείς
- Κλινικά και διαγνωστικά αποτελέσματα
- Χρησιμοποιούμενες υπηρεσίες υγείας
- Υπο-πληθυσμός του συνόλου ασθενών με συγκεκριμένη πάθηση



### Διασυνδεδεμένα Δεδομένα

- Κλινικά στοιχεία μαζί με αντίστοιχα κόστη
- Καλύτερη κατανόηση της πληρότητας των δεδομένων
- Μπορεί η διασύνδεση να μην αφορά στο σύνολο των δεδομένων



## Μεγάλα δεδομένα vs πραγματικά δεδομένα

- **Πραγματικά δεδομένα (RWD)**

«Δεδομένα που σχετίζονται με την κατάσταση υγείας και/ή την παροχή ιατρικής περίθαλψης ενός ατόμου που συλλέγονται προοπτικά ή αναδρομικά από παρατήρηση της συνήθους κλινικής πρακτικής. Παραδείγματα RWD περιλαμβάνουν αρχεία ασθενών, στοιχεία ασφαλιστικών οργανισμών, στοιχεία από μητρώα φαρμάκων/παθήσεων, δεδομένα ασθενών από άλλες πηγές όπως οι φορητές συσκευές.

Ref: FDA (2016-Medical Devices)

Μπορεί να αποτελούν και υποσύνολο μεγάλων δεδομένων

- Μεγαλύτερος & ευρύς πληθυσμός
- Πιο ελαστικός σχεδιασμός
- Διάρκεια αποτελέσματος, γενίκευση & μακρόχρονη ασφάλεια

RCTs αφορούσαν αρχικά σε ένα κόσμο χωρίς μεγάλα δεδομένα



## DO-IT (Big Data for Better Outcomes –BD4BO)

- **Πραγματικά δεδομένα (RWD)**

«Δεδομένα που σχετίζονται με την κατάσταση υγείας και/ή την παροχή ιατρικής περίθαλψης ενός ατόμου που συλλέγονται προοπτικά ή αναδρομικά από παρατήρηση της συνήθους κλινικής πρακτικής. Παραδείγματα RWD περιλαμβάνουν αρχεία ασθενών, στοιχεία ασφαλιστικών οργανισμών, στοιχεία από μητρώα φαρμάκων/παθήσεων, δεδομένα ασθενών από άλλες πηγές όπως οι φορητές συσκευές.

Ref: [www.bigdata-heart.eu](http://www.bigdata-heart.eu)



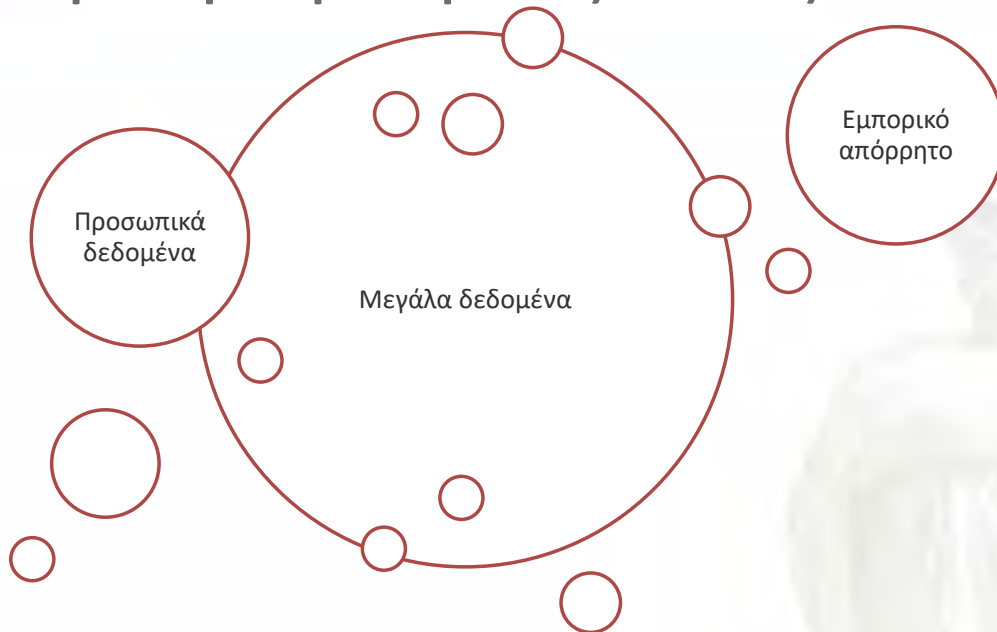
Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2)

- Μεγαλύτερος & ευρύς πληθυσμός
- Πιο ελαστικός σχεδιασμός
- Διάρκεια αποτελέσματος, γενίκευση & μακρόχρονη ασφάλεια

RCTs αφορούσαν αρχικά σε ένα κόσμο χωρίς μεγάλα δεδομένα

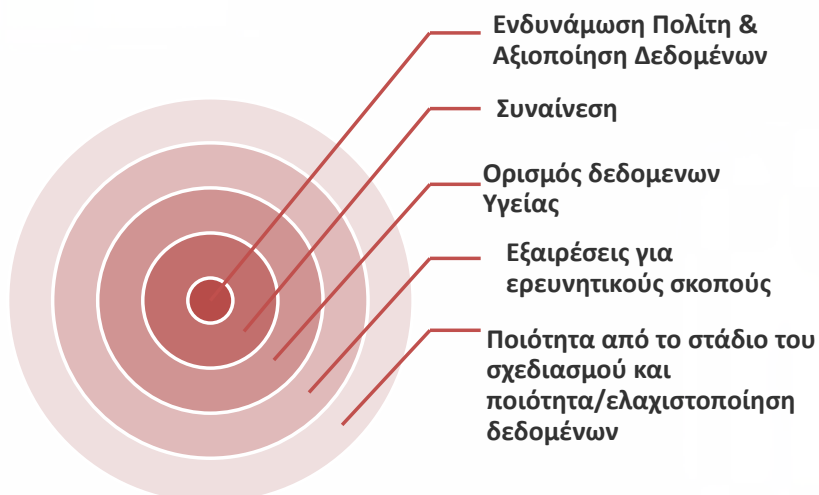


## Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα μεγάλα δεδομένα για ερευνητικούς σκοπούς



## Προσωπικά δεδομένα υγείας (Κανονισμός 2016/679 –GDPR)

Νέος Κανονισμός για την προστασία των προσωπικών δεδομένων σε ισχύ από 25/05/2018



«δεδομένα που αφορούν την υγεία»= δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα τα οποία σχετίζονται με τη σωματική ή ψυχική υγεία ενός φυσικού προσώπου, περιλαμβανομένης της παροχής υπηρεσιών υγειονομικής φροντίδας, και τα οποία αποκαλύπτουν πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση της υγείας του.» (Άρθρο 4)



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Προσωπικά δεδομένα υγείας –Χρήση για ερευνητικούς σκοπούς

Άρθρο 89= Διασφαλίσεις και παρεκκλίσεις σχετικά με την επεξεργασία για σκοπούς αρχειοθέτησης προς το δημόσιο συμφέρον ή σκοπούς επιστημονικής ή ιστορικής έρευνας ή στατιστικούς σκοπούς

- ✓ Τεχνικά και οργανωτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση των δεδομένων
- ✓ Ψευδονυμοποίηση: η επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα κατά τρόπο ώστε τα δεδομένα να μην μπορούν πλέον να αποδοθούν σε συγκεκριμένο υποκείμενο των δεδομένων χωρίς τη χρήση συμπληρωματικών πληροφοριών.
- ✓ Εξαιρέση για ειδικούς λόγους π.χ. δημοσίου συμφέροντος - για επιστημονική έρευνα
- ✓ Η εξαιρέση όμως αφορά αυστηρά τα ανωτέρω και όχι άλλο σκοπό

Μεγάλα δεδομένα καλύτερης ποιότητας με τον Νέο Κανονισμό



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Προσωπικά δεδομένα υγείας –Χρήση για ερευνητικούς σκοπούς

Άρθρο 89= Διασφαλίσεις και παρεκκλίσεις σχετικά με την επεξεργασία για σκοπούς αρχειοθέτησης προς το δημόσιο συμφέρον ή σκοπούς επιστημονικής ή ιστορικής έρευνας ή στατιστικούς σκοπούς

- ✓ Τεχνικά και οργανωτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση των δεδομένων
- ✓ Ψευδονυμοποίηση: η επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα κατά τρόπο ώστε τα δεδομένα να μην μπορούν πλέον να αποδοθούν σε συγκεκριμένο υποκείμενο των δεδομένων χωρίς τη χρήση συμπληρωματικών πληροφοριών.
- ✓ Εξαιρέση για ειδικούς λόγους π.χ. δημοσίου συμφέροντος - για επιστημονική έρευνα
- ✓ Η εξαιρέση όμως αφορά αυστηρά τα ανωτέρω και όχι άλλο σκοπό

Μεγάλα δεδομένα καλύτερης ποιότητας με τον Νέο Κανονισμό





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Προσωπικά δεδομένα υγείας –Χρήση για ερευνητικούς σκοπούς- Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής

Απαιτείται άδεια από την Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων

Διασύνδεση δεδομένων

Δεν είναι απαραίτητη εφόσον ανωνυμοποιημένα- Ή προηγούμενη  
συναίνεση σε κάθε άλλη περίπτωση

Συναίνεση

Απαραίτητη για να εξετάζει τις αιτήσεις πρόσβασης σε μεγάλα δεδομένα

Δημιουργία Επιτροπής Δεοντολογίας & Ορισμός Υπευθύνου Επεξεργασίας  
δεδομένων

Έκθεση για Μεγάλα  
Δεδομένα στην  
Υγεία (2017)



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Εμπορικό απόρρητο vs Ανοιχτά δεδομένα

Αποκάλυψη τιμής-πωλήσεων  
↑

Απόρρητη  
πληροφορία  
Εμπορική Αξία  
Προστασία  
απόρρητου  
χαρακτήρα

Διασυνοριακή  
ανταλλαγή  
πληροφοριών  
Κάθε ενδιαφερόμενος  
μπορεί να λάβει  
δεδομένα μετά από  
γραφτή αίτηση

↓  
Ψηφιοποίηση





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Βάσεις μεγάλων δεδομένων στην υγεία



Business  
Intelligence  
System

Κεντρική Μονάδα  
Επεξεργασίας  
Συνταγών

Δεν περιλαμβάνει τις συνταγές  
νοσηλευομένων



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



## Βάσεις μεγάλων δεδομένων στην υγεία

ΧΡΟΝΟΣ	ΤΟΠΟΣ	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ	ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΙΟ	ΙΑΤΡΟΣ	ΑΣΘΕΝΗΣ	ΦΑΡΜΑΚΟ
ΣΥΝΤΑΓΗ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ	ΤΙΜΟΛΟΓΗΣΗ - ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗ	ΕΚΤΕΛΕΣΗ
ΑΤC ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ICD-10)	ΠΛΗΡΩΜΗ	

Κεντρική Μονάδα  
Επεξεργασίας  
Συνταγών

Προτυποποιημένες  
αναφορές ανά μήνα  
& διαχρονικές

Ερωτήματα on  
demand



## Βάσεις μεγάλων δεδομένων στην υγεία

### ✓ Σχεδιασμός

❖ Web based

❖ Επιτρέπει την παρακολούθηση στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε πραγματικό χρόνο

❖ Αποτελεί ιατρικό αρχείο-φάκελο για τον θεράποντα

Μητρώα  
Φαρμάκων

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

ΧΡΟΝΙΑ  
ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ  
ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ



## Βάσεις μεγάλων δεδομένων στην υγεία

### ✓ Σχεδιασμός-Δομή

❖ Περιλαμβάνει τους κάτωθι τομείς:

❖ Στοιχεία Ιατρού

❖ Στοιχεία Ασθενούς

❖ Συννοσηρότητα

❖ Διάγνωση (έτος, ηλικία)

❖ Πληροφορίες Διάγνωσης (π.χ. Απεικονιστικός, βιοχημικός έλεγχος)

❖ Προηγούμενες θεραπείες

❖ Αιτούμενη φαρμακευτική αγωγή

❖ Αποτέλεσμα

❖ Νοσηλείες

Μητρώα  
Φαρμάκων

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

ΧΡΟΝΙΑ  
ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ  
ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ



## Εφαρμογές στην πράξη- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

- Σκοπός

Καταγραφή συνταγογραφικής συμπεριφοράς για ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) με βάση στοιχεία αποζημίωσης

- Μέθοδος

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς που ελάμβαναν συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή και είχαν διάγνωση ΧΑΠ για το πρώτο και τελευταίο τρίμηνο του 2012. Συλλέχθηκαν στοιχεία για τα φάρμακα, ποσότητα, κόστος, διάγνωση καθώς και στοιχεία για ηλικία, φύλο και ποσοστό συμμετοχής.

Αφορούσε στην περίοδο σταδιακής ένταξης των ταμείων στον ΕΟΠΥΥ

RESEARCH ARTICLE

### Using Big Data to Assess Prescribing Patterns in Greece: The Case of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Kyriakos Souliotis<sup>1,2\*</sup>, Chara Kani<sup>3\*</sup>, Manto Papageorgiou<sup>4\*</sup>, Dimitrios Lionis<sup>5\*</sup>, Konstantinos Gourgoulidis<sup>6\*</sup>



## Εφαρμογές στην πράξη- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

- Αποτελέσματα

✓ Δείγμα: 174.357 ασθενείς

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά	
Αριθμός ασθενών	174,357
Ηλικία (MEAN ± SD)	69.3 ± 14.8
Φύλο (Αριθμός ανδρών (%))	90,645 (52%)
Συνταγογραφικά Στοιχεία	
Συνταγογραφούμενη ποσότητα	1.36 ± 0.9
Ποσοστό συνταγών με ποσοστό συμμετοχής 25% σε σύγκριση με 10%	112,752 (64.7%)

LABA & ICS (N (%))	92,755 (53.2%)
ICS (N (%))	60,177 (34.5%)
LAMA (N (%))	58,709 (33.7%)
LABA (N (%))	44,785 (25.7%)
SAMA (N (%))	15,987 (15.2%)
SABA & SAMA (N (%))	18,700 (10.7%)
Phosphodiesterase_4_inhibitors (N (%))	6,933 (4%)
Methylxanthine (N (%))	6,166 (3.5%)
SABA (N (%))	17,004 (2%)



- Συζήτηση

- ✓ Η μελέτη δίνει στοιχεία φαρμακοεπιδημιολογίας και εγείρει το ερώτημα εάν τελικά υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε διάγνωση και λήψη θεραπείας (αλλαγή % συμμετοχής σε ΧΑΠ)
- ✓ Στοιχεία για μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου στους άνδρες

RESEARCH ARTICLE

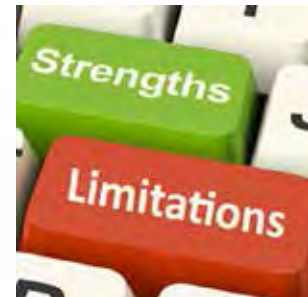
### Using Big Data to Assess Prescribing Patterns in Greece: The Case of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Kyriakos Souliotis<sup>1,2\*</sup>, Chara Kani<sup>3\*</sup>, Manto Papageorgiou<sup>4\*</sup>, Dimitrios Lionis<sup>5\*</sup>, Konstantinos Gourgoulidis<sup>6\*</sup>



## Εφαρμογές στην πράξη- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

- Δυνατά σημεία
  - ✓ Μεγάλο δείγμα ασθενών (174.357 ασθενείς)
- Περιορισμοί
  - ✓ Μεγάλη δυσκολία στην εξαγωγή των δεδομένων καθώς η βάση δεν ήταν δομημένη για ερευνητικούς σκοπούς
  - ✓ Μη υποχρεωτική εφαρμογή της κωδικοποίησης της διάγνωσης κατά ICD-10 το 2012.
- Προτεινόμενη Πολιτική Υγείας
  - ✓ Εισαγωγή αυτόματων φίλτρων για διάγνωση και για ηλικία σε φάρμακα με ένδειξη τη ΧΑΠ.



RESEARCH ARTICLE

### Using Big Data to Assess Prescribing Patterns in Greece: The Case of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Kyriakos Souliotis<sup>1,2\*</sup>, Chara Kani<sup>2\*</sup>, Manto Papageorgiou<sup>2\*</sup>, Dimitrios Lionis<sup>2\*</sup>, Konstantinos Gourgioulanis<sup>2\*</sup>



## Εφαρμογές στην πράξη- Ψωρίαση κατά πλάκας

- Σκοπός
  - ✓ Καταγραφή συνταγογραφικής συμπεριφοράς σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας
  - ✓ Εκτίμηση αλλαγής % συμμετοχής στις τοπικές θεραπείες
- Μέθοδος
  - ✓ Αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με διάγνωση ψωρίαση κατά πλάκας (ICD-10: L40, L40.0, L40.9) για 1 έτος (Ιούνιος 2014-Μάιος 2015).
  - ✓ Αντιστοίχιση 1:1 ασθενούς-διάγνωσης
  - ✓ Συλλογή στοιχείων ηλικίας, φύλου, θεραπείας, ποσότητας, εκτιμώμενο κόστος

Αφορούσε την περίοδο που εντάχθηκαν και οι δικαιούχοι του Ν.4270/2014

Reducing patient copayment levels for topical and systemic treatments in plaque psoriasis as a case for evidence-based, sustainable pharmaceutical-policy change in Greece

Kyriakos Souliotis, Christos Sotiri, Chara Kani & Panagiotis Lionis

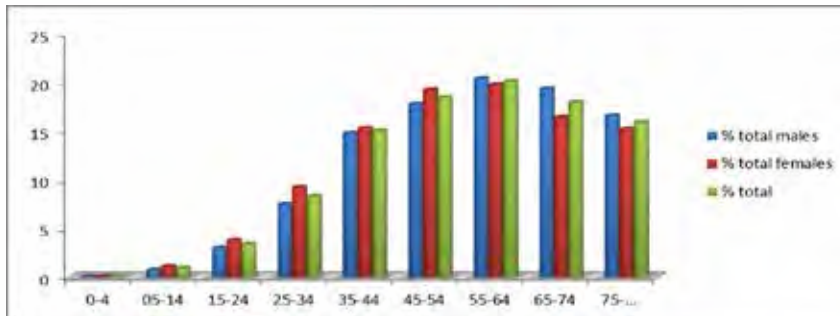
10.1007/s00135-016-0400-0  
© 2016 The Author(s)  
This article is published with open access at Springerlink.com  
and online first on Springerlink.com





## Εφαρμογές στην πράξη- Ψωρίαση κατά πλάκας

- Αποτελέσματα
  - ✓ Δείγμα\_45.581 (μοναδικοί ασθενείς)



Reducing patient copayment levels for topical and systemic treatments in plaque psoriasis as a case for evidence-based, sustainable pharmaceutical-policy change in Greece

Kyriacos Sotiropoulos, Christos Gouma, Christos Karali & Panagiotis Litina

Το παρόν άρθρο αποτελεί έργο της ομάδας εργασίας για την αντιμετώπιση της ψωρίασης κατά πλάκας, που συστάθηκε στο πλαίσιο του προγράμματος «Εθνικό πρόγραμμα για την αντιμετώπιση της ψωρίασης κατά πλάκας» (ΕΠΨ) του Υπουργείου Υγείας.



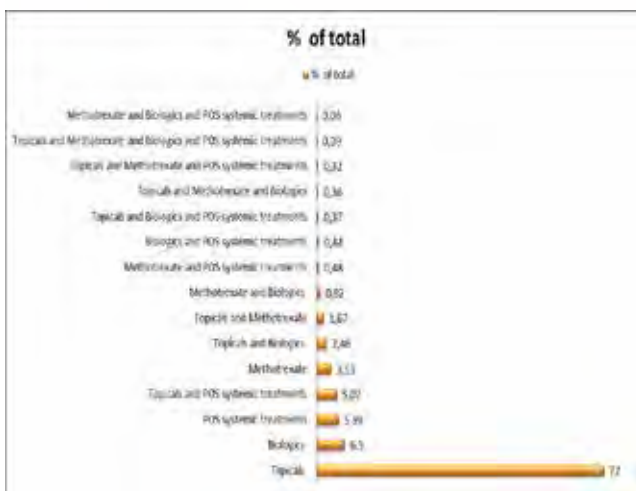
## Εφαρμογές στην πράξη- Ψωρίαση κατά πλάκας

- Αποτελέσματα
  - ✓ Κατανομή φαρμακοθεραπείας όγκος vs κόστος

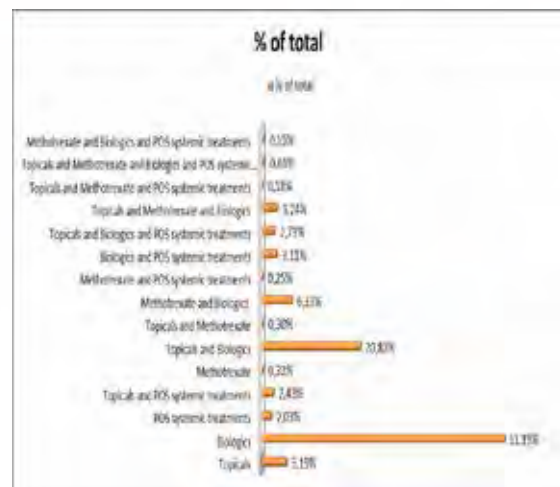
Reducing patient copayment levels for topical and systemic treatments in plaque psoriasis as a case for evidence-based, sustainable pharmaceutical-policy change in Greece

Kyriacos Sotiropoulos, Christos Gouma, Christos Karali & Panagiotis Litina

Το παρόν άρθρο αποτελεί έργο της ομάδας εργασίας για την αντιμετώπιση της ψωρίασης κατά πλάκας, που συστάθηκε στο πλαίσιο του προγράμματος «Εθνικό πρόγραμμα για την αντιμετώπιση της ψωρίασης κατά πλάκας» (ΕΠΨ) του Υπουργείου Υγείας.



VS







## Εφαρμογές στην πράξη- Ψωρίαση κατά πλάκας

- **Δυνατά σημεία**
  - ✓ Μεγάλο δείγμα ασθενών (45.581 ασθενείς)
- **Περιορισμοί**
  - ✓ Δεν περιλαμβάνει μη αποζημιούμενη θεραπεία
  - ✓ Δεν διαχωρίζει ανάμεσα σε αυτούς που είναι πρωτοθεραπευόμενοι ή συνεχίζουν θεραπεία
  - ✓ Αφορά σε χρονικό διάστημα 1 έτους
- **Προτεινόμενη Πολιτική Υγείας**
  - ✓ Μείωση ποσοστού συμμετοχής σε όλες τις τοπικές θεραπείες που λαμβάνουν οι ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας



Reducing patient copayment levels for topical and systemic treatments in plaque psoriasis as a case for evidence-based, sustainable pharmaceutical-policy change in Greece

Kyriaki Sotiropoulou, Christine Orfanou, Chara Kani & Petros P. Sfikakis

Full text available at: <https://doi.org/10.1007/s00135-018-0568-0>  
Epidemiol. Infect. (2018), 146, 1–10. © 2018 Cambridge University Press  
This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



## Εφαρμογές στην πράξη- Διαβήτης

- **Σκοπός**

Εκτίμηση του επιπολασμού του διαβήτη με βάση τα συνταγογραφούμενα-αποζημιούμενα φάρμακα για το διαβήτη
- **Μέθοδος**

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς που είχαν τουλάχιστον 2 συνταγές για αντιδιαβητικά στο μελετούμενο διάστημα (1 έτος). Ως διαβήτη τύπου Ι ορίστηκαν οι ασθενείς που ελάμβαναν ινσουλίνη μόνο, είχαν διάγνωση E10 και καταβάλλουν συμμετοχή 0%.

Αφορούσε την περίοδο που εντάχθηκαν και οι δικαιούχοι του Ν.4270/2014

The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database

Stavros Liatis, George E. Dafoulas, Chara Kani, Anastasia Politi, Panagiota Litsa, Petros P. Sfikakis, Konstantinos Makrilakis



## Εφαρμογές στην πράξη- Διαβήτης

- Αποτελέσματα
  - ✓ 720.764 ασθενείς τύπου II (7% επιπολασμός)
  - ✓ 24.785 ασθενείς τύπου I (0.24% επιπολασμός)



**Table 1 - Prevalence of type 1 diabetes in the Greek population, stratified by gender and age group**

Age group (years)	Patients with T1 diabetes (n)		Prevalence (%)	
	Males	Females	Males	Females
0-4	35	48	0.01	0.02
5-14	607	548	0.12	0.11
15-24	1192	1039	0.20	0.19
25-34	1496	1218	0.20	0.17
35-44	2109	1772	0.27	0.23
45-54	2050	1623	0.30	0.23
55-64	1944	1443	0.33	0.23
65-74	1872	1531	0.41	0.29
75 and older	2018	2240	0.48	0.38
Total	13,323	11,462	0.26	0.22

The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database

Stavros Liatis, George E. Daboulas, Chiara Kani, Anastasia Foti, Panagiotis Lina, Petros P. Sfakakis, Giostarinos Makriakis



## Εφαρμογές στην πράξη- Διαβήτης

- Αποτελέσματα
  - ✓ Φαρμακοθεραπεία σε τύπου 2
  - ✓ 50% των ασθενών σε DPP-4



**Table 4 - Specific classes of non-insulin glucose-lowering medications used by patients with type 2 diabetes, stratified by age group, n(%)**

Therapy	<45	Age group				Total
		45-54	55-64	65-74	≥75	
N	12,102	46,711	129,138	205,369	297,220	690,540
Metformin	11,178 (92.4)	39,571 (84.7)	110,903 (85.9)	167,645 (81.6)	204,998 (89.0)	534,295 (77.4)
Sulphonylurea	2471 (20.4)	11,291 (24.2)	36,679 (28.4)	68,317 (33.2)	119,565 (40.2)	238,323 (34.5)
DPP-4i	5547 (45.8)	24,064 (51.5)	63,254 (49.0)	95,590 (46.5)	120,718 (40.6)	309,173 (44.8)
TZD*	861 (7.1)	3423 (7.3)	9211 (7.1)	14,001 (6.8)	15,990 (5.4)	43,486 (6.3)
Acarbose	64 (0.5)	244 (0.5)	709 (0.5)	1149 (0.6)	1829 (0.6)	3995 (0.6)
Other <sup>†</sup>	871 (7.2)	2760 (5.9)	9425 (7.3)	8958 (4.3)	9708 (3.3)	31,723 (4.6)

\* Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors.  
 † Thiazolidinediones (the only one available in Greece is pioglitazone).  
 ‡ Refers to a GLP-1 receptor agonist or an SGLT-2 inhibitor or a glitazone.  
 † Chi-square p-values were statistically significant (p < 0.001) for all comparisons of medication use across age-groups.

The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database

Stavros Liatis, George E. Daboulas, Chiara Kani, Anastasia Foti, Panagiotis Lina, Petros P. Sfakakis, Giostarinos Makriakis

## Εφαρμογές στην πράξη- Διαβήτης

- **Δυνατά σημεία**
  - ✓ Μεγάλο δείγμα ασθενών (749.549 ασθενείς)
- **Περιορισμοί**
  - ✓ Δεν περιλαμβάνει μη αποζημιούμενη θεραπεία
  - ✓ Αφορά σε χρονικό διάστημα 1 έτους
  - ✓ Δεν υπήρχε η δυνατότητα της εκτίμησης της επίπτωσης
  - ✓ Δεν εκτιμά τον αδιάγνωστο πληθυσμό ή τον πληθυσμό που δεν λαμβάνει θεραπεία
- **Προτεινόμενη Πολιτική Υγείας**
  - ✓ Εκτιμήθηκε ο αριθμός των ασθενών σε θεραπεία ανά τύπο διαβήτη και το μίγμα των φαρμάκων που χρησιμοποιείται. Δίνει προβλεψιμότητα για την εισαγωγή νέων φαρμάκων.



The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database

George P. Tzioufas, Christos Katsi, Ioanna Maria Dotsis, Panagiotis Liakos, Panos P. Gkiatas, Konstantinos Makris

## Εφαρμογές στην πράξη- Ρευματικές παθήσεις

- **Σκοπός**

Εκτίμηση του επιπολασμού των ρευματικών παθήσεων σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες & η σύγκριση της συνταγογραφικής συμπεριφοράς σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα vs οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες
- **Μέθοδος**

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις (ηλικία, φύλο, φάρμακα για την πάθηση και φάρμακα για καρδιαγγειακή συννοσηρότητα (υπέρταση, δισλιπιδαιμία, διαβήτης)

Αφορούσε την περίοδο που εντάχθηκαν και οι δικαιούχοι του Ν.4270/2014

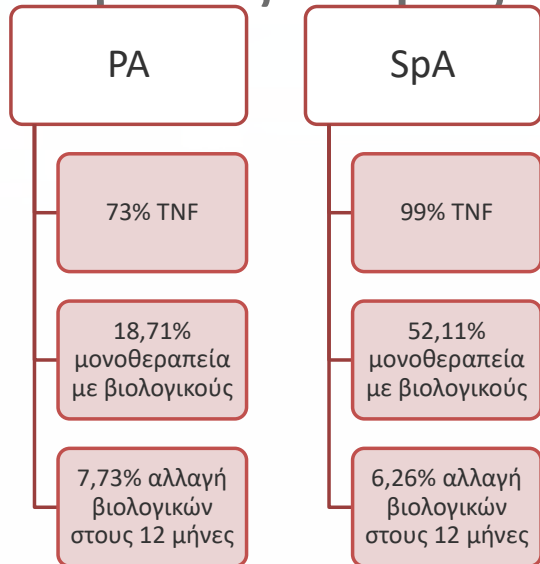
Biologic treatment for rheumatic disease: real-world big data analysis from the Greek country-wide prescription database

P.P. Sfikakis<sup>1,2</sup>, V.-K. Boumnia<sup>1,2</sup>, P. Sidiropoulos<sup>1</sup>, D. Boumpas<sup>2</sup>, A.A. Drosos<sup>3</sup>, G.D. Kitas<sup>4</sup>, G. Konstantonis<sup>4</sup>, S.N. Liossis<sup>3</sup>, M.N. Manoussakias<sup>2</sup>, L. Sakkas<sup>5</sup>, M. Tektenidou<sup>1,2</sup>, A. Tzioufas<sup>2</sup>, P.G. Vlachoyiannopoulos<sup>2</sup>, C. Kani<sup>4</sup>, P. Paterakis<sup>4</sup>, P. Litsa<sup>4</sup>, D. Vassilopoulos<sup>2</sup>





## Εφαρμογές στην πράξη- Ρευματικές παθήσεις



Και στις 2 ομάδες οι γυναίκες ελάμβαναν με μεγαλύτερη συχνότητα ΜΤΧ, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη και κορτικοστεροειδή και με μικρότερη συχνότητα βιολογικούς παράγοντες



Υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο οι ασθενείς με οροαρνητικές (αντιλιπιδικά, αντιυπερτασικά)

Biologic treatment for rheumatic disease: real-world big data analysis from the Greek country-wide prescription database

P.P. Sfrikakis<sup>1,2</sup>, V. K. Beouzia<sup>1,2</sup>, P. Sidiropoulos<sup>1</sup>, D. Boumpas<sup>1</sup>, A.A. Drosos<sup>1</sup>, G.D. Kitas<sup>1</sup>, G. Konstantinou<sup>1</sup>, S.N. Lioussi<sup>1</sup>, M.N. Manoussakis<sup>1</sup>, L. Sakdas<sup>1</sup>, M. Tektonidou<sup>1,2</sup>, A. Tzioufas<sup>1</sup>, P.G. Vlachoyiannopoulos<sup>1</sup>, C. Kani<sup>1</sup>, P. Paterakis<sup>1</sup>, P. Litsis<sup>1</sup>, D. Vassilopoulos<sup>1</sup>



## Εφαρμογές στην πράξη- Ρευματικές παθήσεις

- **Δυνατά σημεία**
  - ✓ Μεγάλο δείγμα ασθενών (**18.000 ασθενείς**)
  - ✓ Κατέδειξε συννοσηρότητα μέσω της συνταγογράφησης
- **Περιορισμοί**
  - ✓ Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες
  - ✓ Αφορά σε χρονικό διάστημα 1 έτους
- **Προτεινόμενη Πολιτική Υγείας**
  - ✓ Διαφορετικό προφίλ ασθενών στις ρευματικές παθήσεις (ασθενείς με PA 10 έτη μεγαλύτεροι)
  - ✓ Συνταγογραφικό προφίλ ανά ηλικιακή ομάδα και ανά κατηγορία πάθησης-συνεπώς διαφορετική οικονομική επιβάρυνση ανά πάθηση.



Biologic treatment for rheumatic disease: real-world big data analysis from the Greek country-wide prescription database

P.P. Sfrikakis<sup>1,2</sup>, V. K. Beouzia<sup>1,2</sup>, P. Sidiropoulos<sup>1</sup>, D. Boumpas<sup>1</sup>, A.A. Drosos<sup>1</sup>, G.D. Kitas<sup>1</sup>, G. Konstantinou<sup>1</sup>, S.N. Lioussi<sup>1</sup>, M.N. Manoussakis<sup>1</sup>, L. Sakdas<sup>1</sup>, M. Tektonidou<sup>1,2</sup>, A. Tzioufas<sup>1</sup>, P.G. Vlachoyiannopoulos<sup>1</sup>, C. Kani<sup>1</sup>, P. Paterakis<sup>1</sup>, P. Litsis<sup>1</sup>, D. Vassilopoulos<sup>1</sup>



## Οφέλη



Μεγάλα Δεδομένα

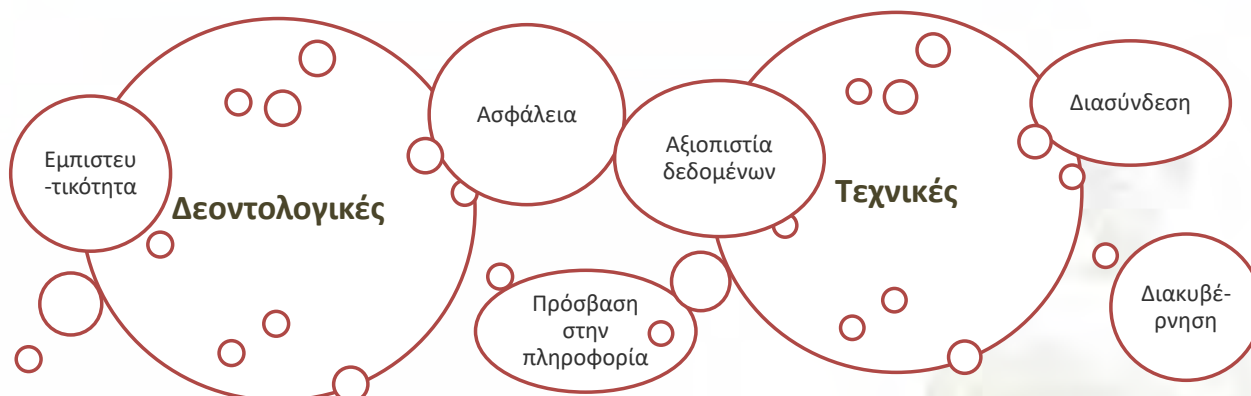
Παράγοντες κινδύνου, Παρακολούθηση, Κατανόηση πάθησης, Στοχευμένες παρεμβάσεις

Στοχευμένη Δημόσια Υγεία

BENEFITS



## Προκλήσεις



CHALLENGE





## Αντί επιλόγου

«Και ποιος είναι ο σωστός δρόμος;  
-Ο ανήφορος.»  
(Νίκος Καζαντζάκης)



Ευχαριστώ πολύ!

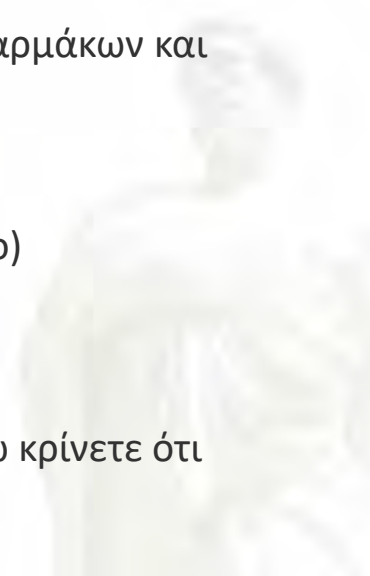


## Ερώτημα 1

Ποιές είναι οι κυριότερες πηγές «μεγάλων δεδομένων» στον τομέα της υγείας;

- a) Βάση ηλεκτρονικής συνταγογράφησης φαρμάκων και εξετάσεων
- b) Ηλεκτρονικά μητρώα παθήσεων
- c) Ηλεκτρονικά μητρώα φαρμάκων
- d) Ιατρικοί φάκελοι ασθενών (φυσικό αρχείο)
- e) Δεδομένα Κλινικών Μελετών

Παρακαλώ σημειώστε όσα από τα παραπάνω κρίνετε ότι εφαρμόζονται





## Ερώτημα 2

Ποιοι είναι οι κύριοι περιορισμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη χρήση «μεγάλων δεδομένων» στον τομέα της υγείας για ερευνητικούς σκοπούς;

- a) Προστασία προσωπικών δεδομένων
- b) Διασύνδεση δεδομένων
- c) Εμπορικό απόρρητο
- d) Συναίνεση ασθενών

Παρακαλώ σημειώστε όσα από τα παραπάνω κρίνετε ότι εφαρμόζονται



## Ερώτημα 3

Σε ποιους τομείς πρέπει να επενδυθούν πόροι ώστε να υπάρξει όφελος από τα μεγάλα δεδομένα;

- a) Ανάλυση δεδομένων
- b) Διαχείριση δεδομένων
- c) Διασύνδεση δεδομένων
- d) Ποιοτικός έλεγχος δεδομένων

Παρακαλώ σημειώστε όσα από τα παραπάνω κρίνετε ότι εφαρμόζονται



## Νεότερα δεδομένα για τη αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Χριστίνα Χρυσόχου  
Καρδιολόγος, Επιμελήτρια Α  
Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΙΓΝΑ  
Υπεύθυνη Ιατρείου Μονάδας Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς τα δεδομένα στις ΗΠΑ δείχνουν ότι περίπου 5 εκατ. ασθενείς πάσχουν από τη νόσο, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περίπου 550000 νέες περιπτώσεις. Η κλινική αυτή κατάσταση αποτελεί την κύρια αιτία για 12 με 15 εκατ. ιατρικές επισκέψεις και 6,5 εκ ημέρες νοσηλείας ετησίως. Η ετήσια επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό είναι 1 έως 5 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, η οποία τετραπλασιάζεται σε ηλικίες άνω των 65 ετών. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια αύξηση στον αριθμό των πασχόντων λόγω της χορηγούμενης θεραπείας, της γήρανσης του πληθυσμού αλλά και της αυξημένης επιβίωσης ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς η στεφανιαία νόσος αποτελεί και τη κυριότερη αιτία εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.

Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της κλινικής κατάστασης έχει η ενεργοποίηση του ενδογενούς νευροορμονικού συστήματος, καθώς οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης II, αλδοστερόνης, ενδοθηλίνης, αντιδιουρητικής ορμόνης, φλεγμονωδών κυτοκινών και αγγειοδραστικών πεπτιδίων που επιδρούν στην μορφολογία και λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, αυξάνοντας την αιμοδυναμική επιβάρυνση στις κοιλίες, οδηγώντας σε κατακράτηση ύδατος και άλατος, περιφερική αγγειοσύσπαση και άμεση τοξική δράση στο μυοκάρδιο προάγοντας τη μυοκαρδιακή ίνωση αλλά και τη μεταβολή του φαινότυπου των μυοκαρδιακών κυττάρων.

Η χρονική στιγμή στην πορεία της καρδιακής ανεπάρκειας που ξεκινά η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού αδρενεργικού συστήματος δεν έχει εξακριβωθεί, αλλά φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη μυοκαρδιακή συσπαστικότητα ενώ έχει δυσμενές προγνωστικό χαρακτήρα. Επίσης δεν έχει εξακριβωθεί εάν η κατεχολαμιναιμική διέγερση έχει άμεση τοξική δράση στο μυοκάρδιο. Αυτό που παρατηρείται ότι οι β1 αδρενεργικοί υποδοχείς επιδέχονται προς τα κάτω ρύθμιση (downregulation) αλλά οι β2 (που παρατηρούνται σε ποσοστό 15% στο φυσιολογικό μυοκάρδιο) και α1 αδρενεργικοί υποδοχείς αυξάνουν. Η συνολική επίδραση της αυξημένης κατεχολαμιναιμικής διέγερσης προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα στο σαρκείλημα, υπερφόρτιση ενδοκυτταρικού ασβεστίου και καθυστέρηση στην μείωση της ενδοκυττάρια συγκέντρωσής του κατά την διαστολή, ενεργοποίηση αρρυθμιολογικών μηχανισμών λόγω αύξησης cAMP και ασβεστίου, διαταραχή μυοκαρδιακής λειτουργίας με συνοδό διαστολική δυσλειτουργία, και αύξηση της κατανάλωσης μυοκαρδιακού οξυγόνου. Οι κυριότερες αιμοδυναμικές επιδράσεις της συμπαθητικής διέγερσης περιλαμβάνουν φλεβοκομβική ταχυκαρδία μέσω διέγερσης των β-υποδοχέων και περιφερική αγγειοσύσπαση μέσω διέγερσης των α-υποδοχέων τα οποία οδηγούν το μεν πρώτο σε μείωση της

διαστολικής περιόδου πλήρωσης των κοιλιών το δε δεύτερο σε αύξηση του μεταφορτίου, καθώς και δυνητικά θετική ινότροπη επίδραση η οποία μερικώς αντιρροπεί το μειωμένο όγκο παλμού και την επηρεασμένη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου. Η επίδραση της αυξημένη συμπαθητικής διέγερσης σε συνδυασμό με τη χαμηλή νεφρική άρδευση επιδρά και στα νεφρά με αύξηση στην έκκριση ρενίνης και σχηματισμό της αγγειοσυσπαστικής αγγειοτενσίνης-II και αλδοστερόνης που οδηγεί στην κατακράτηση ύδατος και νατρίου που ενώ αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό για τη διατήρηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, οδηγεί τελικά στην εμφάνιση οιδημάτων.

Ιδιαίτερα η αλδοστερόνη ως σημαντικός ρυθμιστής του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης φαίνεται ότι προωθεί τη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω έκκρισης της ενδοθηλίνης-1, η οποία προκαλεί ενδοθηλιακή φλεγμονή, μυοκαρδιακή ισχαιμία και νέκρωση, αύξηση της σύνθεσης κολλαγόνου, μείωση της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης από το μυοκάρδιο, αύξηση του οξειδωτικού στρες και ενεργοποίησης της απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια τα κυκλοφορούντα επίπεδα ενδοθηλίνης εμφανίζουν μερική αύξηση λόγω της αυξημένης έκκρισης από το μυοκάρδιο της προ-ενδοθηλίνης-1. Η ενδοθηλίνη προκαλεί επίσης υπερφόρτωση του μυοκαρδιακού κυττάρου σε ασβέστιο και έχει άμεση τοξική επίδραση με πρόκληση υπερτροφίας και μειωμένης συσπαστικότητας.

Φαίνεται ότι η διέγερση της ρενίνης επιδέχεται αρνητική τροφοδότηση (negative feedback) καθώς στο ήμισυ περίπου των ασθενών με σοβαρό καρδιακό οίδημα τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης ανευρίσκονται φυσιολογικά. Σε σοβαρές περιπτώσεις η χαμηλή συγκέντρωση νατρίου στον ορό λόγω της υπέρμετρης κατακράτησης ύδατος στέλνει λάθος μήνυμα στην υπόφυση με αποτέλεσμα την απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης η οποία περαιτέρω αυξάνει το μεταφόρτιο μέσω περιφερικής αγγειοσύσπασσης και μειώνει την νεφρική απώλεια ύδατος, προκαλώντας έτσι επίταση της υπονατριαιμίας.

Η έκκριση του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) από τον κόλπο και τις κοιλίες έχει ευεργετική επίδραση στο ανεπαρκές μυοκάρδιο, μέσω αύξησης της διούρησης, προάγοντας την αγγειοδιαστολή μέσω αύξησης της σύνθεσης του cGMP και αναστέλοντας την έκκριση της αλδοστερόνης. Η αύξηση των επιπέδων του ANP είναι ευθέως ανάλογη της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας. Η έκκριση του ρυθμίζεται από μηχανοϋποδοχείς που σχετίζονται με τη διάταση του κόλπου ή την ανελαστικότητα του, όπως παρατηρείται σε κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, αλλά με την αδρενεργική διέγερση που διαταράσσει την επαναπρόσληψη του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Σε αντίθεση με το ANP που εκκρίνεται σε καταστάσεις οξείας διάτασης του κοιλιακού τοιχώματος το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) εκκρίνεται σε παρατεταμένη αύξηση της τάσης στο κοιλιακό τοίχωμα, και σε υπερφόρτιση όγκου και πίεσης ως ανταπόκριση σε μια παθολογική κατάσταση. Το BNP φαίνεται να δρά μέσω αύξησης του cGMP προκαλώντας αγγειοδιαστολή, αύξηση διούρησης και νατριούρησης, νευροορμονική αγγειοδιαστολή και διαστολή στεφανιαίων αρτηριών. Επίσης συσχετίζεται θετικά με το λειτουργικό στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας, την πίεση ενσφύνηωσης των πνευμονικών τριχοειδών και αντίστροφως ανάλογα με



την καρδιακή παροχή. Οι τιμές του BNP > 400pg/ml φαίνεται να έχουν ικανή προγνωστική αξία στην διάγνωση της παρουσίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Την ίδια αξία φαίνεται να έχει και η μέτρηση των επιπέδων του N-terminal proBNP πλάσματος. Παρ όλη την ευεργετική επίδραση των νατριουρητικών πεπτιδίων η νευροορμονική αγγειοσυσπαστική δράση των υπολοίπων ουσιών φαίνεται να υπερτερεί επιδεινώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

### **Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας**

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

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

Η αγωγή αναστολής του νευρομονικού άξονα έχει αναδειχθεί σε ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας και είναι η αγωγή που μετέβαλε την φυσική πορεία της νόσου τα τελευταία 20 χρόνια. Στην ίδια κατηγορία φαρμάκων ανήκει η συνδυαστική αγωγή βαλζαρτάνης με το sacubitril ( αναστολέα της αποδόμησης νατριουρητικών πεπτιδίων, και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών όπως η βραδυκινίνη. Με τη χορήγηση της συνδυαστικής αυτής θεραπείας σε ασθενείς συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (KE < 35%, NYHA II-IV) χωρίς σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR > 30ml), σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν αγωγή με α-MEA ή ανάλογο αναστολέα υποδοχέα 1 της αγγειοτενσίνης II, η μελέτη PARADIGM-HF έδειξε μείωση 21% της καρδιαγγειακής θνητότητας και επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, 21% μείωση επανανοσηλειών, 14% μείωση ολικής θνητότητας. Η ευεργετική δράση ήταν επίσης εμφανείς σε ασθενείς με χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης ή κολπική μαρμαρυγή, ενώ συνοδεύτηκε με βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η μελέτη

αυτή αναδεικνύει την επίτευξη οφέλους από την χορήγηση συνδυαστικής αγωγής αναστολής αγγειοσύσπασης και αγγειοδιασταλτικής που οδηγεί σε μείωση της ίνωσης, της υπερτροφίας, τους αυξημένους τόνους του συμπαθητικού και αύξησης της νατριούρησης και διουρησης, ενώ ανοίγει νέους δρόμους για την χορήγηση της συνδυαστικής αγωγής και σε άλλες καταστάσεις.

Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες η μετάβαση σε sacubitril/valsartan αποτελεί πρώτη ένδειξη σε επίπεδο A σε όλους τους ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν καθαρή κρεατινίνη >30 και ΑΠ >90 mmHg υπο ικανή δόση αΜΕΑ ή αναλόγης σαρτάνης και παραμένουν συμπτωματική σε ΝΥΗΑ II και III.

#### *Ανταγωνιστές υποδοχέων 1 αγγειοτενσίνης II (ARBs)*

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

#### *Ανταγωνιστές αλδοστερόνης*

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

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

Γενικώς τα ινότροπα έχουν εγκαταλειφθεί ως φάρμακα για την χρονία θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας επί μη ύπαρξης συγκεκριμένων ενδείξεων ή παρηγορητικής φροντίδας (III B στις αμερικανικές οδηγίες 2013) λόγω της αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας Αυτό έχει αποδοθεί στην χρονίως αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου, που μεταβάλλει την γονιδιακή έκφραση (μέσω CaM κινασών), προδιαθέτει σε αποπρωτικό θάνατο (ενεργοποίηση καλπαΐνης), πυροδοτεί όψιμες μετεκπολώσεις και δυνητικά αρρυθμίες Στην δε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια έχουν θέση ως βραχυπρόθεσμα μέτρα για την σταθεροποίηση του ασθενούς (IIbB και IC για

ασθενείς με υπόταση και σε καταπληξία αντίστοιχα στις αμερικανικές οδηγίες) και αυτό γιατί, πέραν των μακροπρόθεσμων συνεπειών, προκαλούν και άμεση απόπτωση του διαχειμάζοντος μυοκαρδίου (ιδιαίτερα η δοβουταμίνη, μέσω αύξησης της κατανάλωσης οξυγόνου).

Η διγοξίνη αναστέλλει την αντλία νατρίου καλίου και έτσι μειώνει την ηλεκτροχημική κλίση του νατρίου που ωθεί τον ανταλλάκτη νατρίου – ασβεστίου να εξάγει ασβέστιο από το κύτταρο αλλά δεν έχει μελετηθεί στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η ισταροξίμη έχει την δράση της δακτυλίτιδας, με την πρόσθετη ιδιότητα της διέγερσης της SERCA, ώστε να αυξάνει και την είσοδο ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο (αυξημένο κύμα ασβεστίου στην συστολή – αποφυγή όψιμων μετεκπολώσεων), αλλά δεν έχει εγκριθεί για την θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Η ντοπαμίνη και η δοβουταμίνη θεωρείται ότι ασκούν την ινότροπο δράση τους μέσω β1-αδρενεργικών υποδοχέων και αύξηση του κυκλικού AMP. Λόγω της μικρής τους επίδρασης στους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς (αγγειοδιαστολή) προκαλούν σχετικά μικρή πτώση της πίεσης. Η δακτυλίτιδα αναστέλλει την νατριο-καλίο τριφωσφορική αδενοσίνη. Η αναστολή αυτή στα καρδιακά κύτταρα αυξάνει την συσπαστικότητα αλλά σε εξωκαρδιακές θέσεις φαίνεται ότι ενεργοποιεί υποδοχείς που μειώνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ μειώνει την επαναρρόφηση νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια, οδηγώντας σε μείωση παραγωγής ρενίνης. Η χρήση της δακτυλίτιδας στη καρδιακή ανεπάρκεια έχει περιοριστεί στη ρύθμιση του καρδιακής συχνότητας σε κολπική μαρμαρυγή αλλά όχι σε αντικατάσταση του β-αποκλειστή όπου έχει αποδεδειγμένη ευεργετική επίδραση στην επιβίωση. Ο τοξικός δακτυλιδισμός εμφανίζεται σε επίπεδα δακτυλίτιδας ορού μεγαλύτερα από 2 ng/mL, αλλά μπορεί να συμβεί και σε χαμηλότερα επίπεδα εάν υπάρχει υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, υποθυρεοειδισμός, χρήση κλαριθρομυκίνης, ερυθρομυκίνης, αμιοδαρόνης, ιπρακοναζόλης, κυκλοσπορίνης, βεραπαμίλης ή κινιδίνης.

Στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας έχει σημαντική θέση και η αναστολή των If καναλιών φλεβοκόμβου με την ιβαμπραδίνη σε παραμένουσα καρδιακή συχνότητα >70 σφ/λεπτό (ένδειξη IIa-επίπεδο B) σε παρουσία η μη β αποκλειστών.

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

Σημαντικό είναι να γνωρίζει κανείς ότι δεν υπάρχει για μακρύ χρονικό διάστημα σταθερός ασθενής, καθώς η κλινική του εικόνα μεταβάλλεται και χρειάζεται συνή παρακολούθηση και αναγώριση των πρώιμων αιμοδυναμικών μεταβολών που θα οδηγήσουν σε απορρύθμιση του κλινικού του

σταδίου. Η θεραπεία οφείλει να είναι εξελισσόμενη με βάση τα διεθνή δεδομένα, συχνά εξατομικευμένη και στοχευμένη στην χορήγηση των μέγιστων ανεκτών δόσεων.

Η Αντιπηκτική αγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνει μια ιδιαίτερη θέση καθώς η ίδια η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και έντονης θρομβογεννητικότητας, λόγω παρουσίας διαταραχής του ενδοθηλίου, στροβιλώδους ροής και χαμηλής παροχής και κλινικής επιβεβαίωσης από νεκροτομικά ευρήματα όπου στο 50% των αιφνίδιων θανάτων ανευρίσκεται πρόσφατος ενδαγγειακός θρόμβος. Η θέση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς βαλβιδική νόσο είναι σε κολπική μαρμαρυγή και παρουσία τουλάχιστον ενός ακόμα παράγοντα από την κλίμακα CHAD<sub>2</sub>Ds<sub>2</sub>VASc ή σε πρόσφατο θρομβωτικό επεισόδιο. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή αντιαιμοπεταλιακό οι μέχρι τώρα κλινικές μελέτες έδειξαν αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου στην ομάδα του κουμαρινικού αντιπηκτικού χωρίς ουσιώδη μεταβολή στην θνητότητα. Οι μελέτες των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων (RELY, ROSKET AF, ARISTOTLE) συμπεριέλαβαν σε ποσοστά από 30-60% ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δείχνοντας καλύτερη ασφάλεια στο Dabogatran 110 mg, καλύτερη αποτελεσματικότητα στα καταληκτικά σημεία με το dabigatran 150 mg,, ίδια ασφάλεια με το rivanoxaban και καλύτερη ασφάλεια και καλύτερη αποτελεσματικότητα με το arixaban, συγκρινόμενα πάντα με το κουμαρινικό αντιπηκτικό. Η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκεια είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει την κλινική πορεία των ασθενών ανεξάρτητα του τύπου της αντιπηκτικής αγωγής που τους χορηγείται. Από τα νεότερα φάρμακα η ιβαμπραδίνη υπό το πρίσμα νεότερων μελετών διατηρεί τη θέση της στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό που διατηρούν υψηλή καρδιακή συχνότητα παρά την χορηγούμενη αγωγή, βοηθώντας στην βελτίωση της ποιότητας ζωής.

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

## Βιβλιογραφία

1. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and 3983 life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 3984 (London, England). 2003;**361**:1843–1848. 3985
2. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and 4013 congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;**325**:293–302. 4014
3. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, 4015 Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting 4016 enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study 4017 Group. *Circulation*. 1999;**100**:2312–2318. 4018
4. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, 4019 Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the 4020 morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective 4021 randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;**106**:2194–2199. 4022
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;**353**:9–4023 13. 4024
6. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Inter-vention 4025 Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;**353**:2001–2007. 4026
7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Veldhuisen DJ Van, Parkhomenko A, Borbola J, Co-hen-Solal 4027 A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, To-man J, Böhm M, 4028 Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol 4029 on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). 4030 *Eur Heart J*. 2005;**26**:215–225. 4031
8. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf 4032 S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and re-duced left-4033 ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added 4034 trial. *Lancet (London, England)*. 2003;**362**:767–771. 4035
9. Granger CB, McMurray JJ V, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, 4036 Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-4037 ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibi-tors: the CHARM-4038 Alternative trial. *Lancet (London, England)*. 2003;**362**:772–776. 4039
10. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic 4040 heart failure. *N Engl J Med*. 2001;**345**:1667–1675 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, 3986 Goldman S, Flaker GC. Ef-fect of captopril on mortality and morbidity in patients with left 3987 ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular 3988 enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;**327**:669–677. 3989
11. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-3990 ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet (London, England)*. 3991



2001;**357**:1385–1390. 3992

12. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri 3993 M, Vincent J, Zannad F. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial 3994 infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 3995 2014;**35**:2295–2302. 3996

13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. 4051 Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. 4052 *Lancet (London, England)*. 2010;**376**:875–885. 4053

14. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, 4054 Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart 4055 Failure. *N Engl J Med*. 2014;**371**:140830040023009.

15. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A meta-4127 analysis. *Int J Cardiol*. 2015;**188**:99–101. 4128

16. Freeman J V, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, 4129 Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the 4130 ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;**8**:49–58.

17. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, 4165 Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, 4166 Ponikowski P, Estol CJ, Lip GYH, Tullio MR Di, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Valle ML del, 4167 Buchsbaum R. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 4168 2012;**366**:1859–1869.

18. Parissis JT, Farmakis D, Andreoli C, Rafouli-Stergiou P, Ambrosio G, Anastasiou-Nana M, Filippatos G. Cardio-reno-hepatic interactions in acute heart failure: the role of  $\gamma$ -glutamyl transferase. *Int J Cardiol*. 2014;**173**(3):556-7.

19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/ Task Force Members; 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;**18**(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592. Epub 2016 May

20. Farmakis D, Bistola V, Karavidas A, Parissis J. Practical considerations on the introduction of sacubitril/valsartan in clinical practice: Current evidence and early experience. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;**223**:781-784.

21. Pöss J, Link A, Böhm M. [Acute and chronic heart failure in light of the new ESC guidelines]. *Herz*. 2013 Dec;**38**(8):812-20.

22. McMurray Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993–1004

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
<b>ACE-I</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril <sup>b</sup>	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
<b>Beta-blockers</b>		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i> <sup>a</sup>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol <sup>c</sup>	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
<b>ARBs</b>		
Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan <sup>b,c</sup>	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
<b>MRAs</b>		
Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Spirolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
<b>ARNI</b>		
Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
<b>If-channel blocker</b>		
Ivabradine	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

Συνιστώμενες δόσεις έναρξης και στόχου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
ΑΓΡΙΝΑ



## **Ασθενής με κοιλιακή μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή που εμφανίζει απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή πρόκειται να υποβληθεί σε επείγουσα επεμβατική πράξη**

**Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης, MD, PhD**  
**Καθηγητής Βιοχημείας - Κλινικής Χημείας**



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
ΑΓΡΙΝΑ



## **Σύγκρουση συμφερόντων**

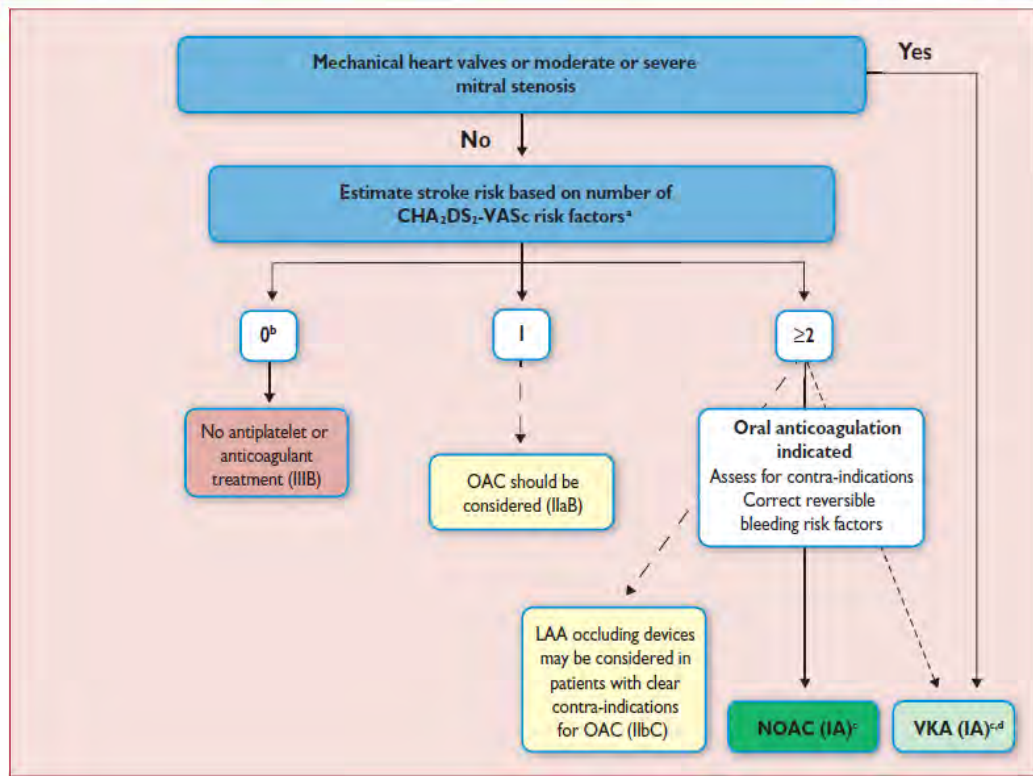
**Καμία για τη διάλεξη αυτή**



CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc risk factor	Points
<b>Congestive heart failure</b> Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
<b>Hypertension</b> Resting blood pressure >140/90 mm-Hg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
<b>Age 75 years or older</b>	+2
<b>Diabetes mellitus</b> Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
<b>Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism</b>	+2
<b>Vascular disease</b> Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
<b>Age 65–74 years</b>	+1
<b>Sex category (female)</b>	+1

Modifiable bleeding risk factors
Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg) <sup>a,d</sup>
Labile INR or time in therapeutic range <60% <sup>a</sup> in patients on vitamin K antagonists
Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs <sup>a,d</sup>
Excess alcohol (≥8 drinks/week) <sup>a,b</sup>
Potentially modifiable bleeding risk factors
Anaemia <sup>a,c,d</sup>
Impaired renal function <sup>a,c,d</sup>
Impaired liver function <sup>b</sup>
Reduced platelet count or function <sup>a</sup>
Non-modifiable bleeding risk factors
Age <sup>a</sup> (>65 years) <sup>a</sup> (>75 years) <sup>a,c,d</sup>
History of major bleeding <sup>a,c,d</sup>
Previous stroke <sup>a,b</sup>
Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant <sup>a</sup>
Cirrhotic liver disease <sup>a</sup>
Malignancy <sup>a</sup>
Genetic factors <sup>a</sup>
Biomarker-based bleeding risk factors
High-sensitivity troponin <sup>a</sup>
Growth differentiation factor-15 <sup>a</sup>
Serum creatinine/estimated CrCl <sup>a</sup>

2016 ESC Guidelines for the management of AF. Eur Heart J. (2016) 37, 2893-2962



2016 ESC Guidelines for the management of AF. Eur Heart J. (2016) 37, 2893-2962



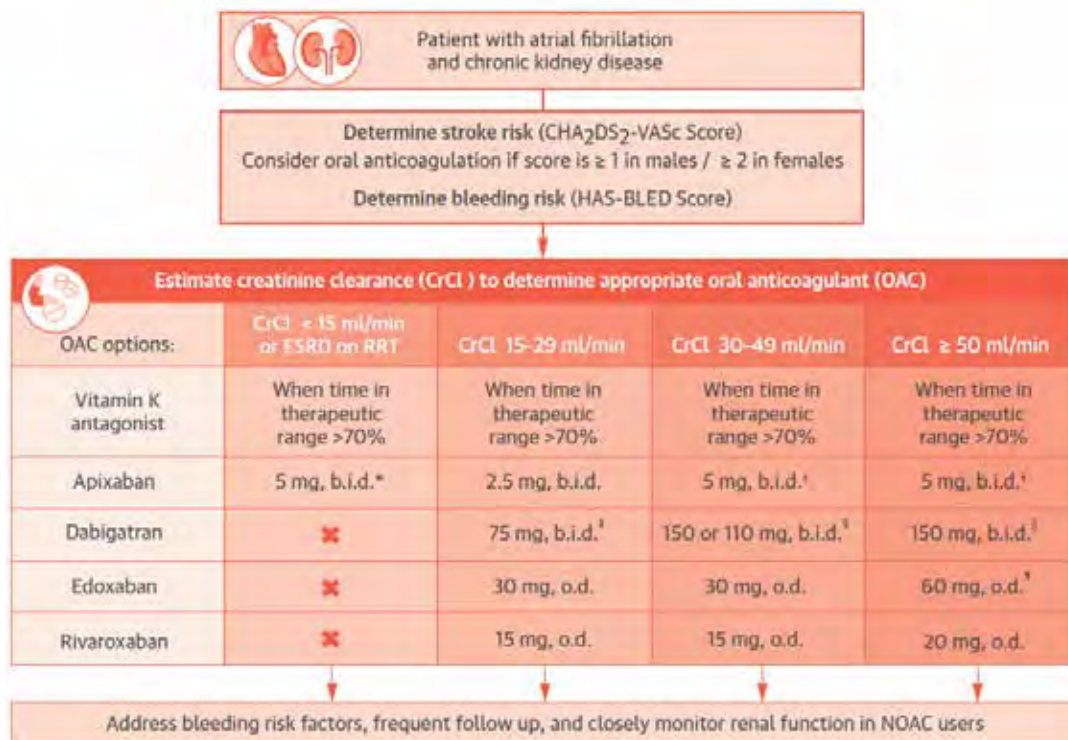


## When Should a NOAC Be Withheld Before Surgery?

Agent	Mechanism of Action	Standard Dosing	Modified Dosing <sup>a</sup>	Last Dose Before Surgery		Reversal Agents
				Low Bleeding Risk	High Bleeding Risk	
Dabigatran etexilate	Direct thrombin inhibitor	Twice-daily 150 mg	Twice-daily 75 or 110 mg	Last dose 2 d before if CrCl >50 mL/min Last dose 3 d before if CrCl 30-50 mL/min Last dose 4-5 d before if CrCl 15-29 mL/min	Last dose 3 d before if CrCl >50 mL/min Last dose 4-5 d before if CrCl 15-50 mL/min	Idarucizumab, PCC (efficacy is not well established), <sup>b</sup> FEIBA <sup>b</sup>
Apixaban	Activated factor X inhibitor	Twice-daily 5 mg	Twice-daily 2.5 mg	Last dose 2 d before if CrCl >30 mL/min Last dose 3 d before if CrCl 15-29 mL/min	Last dose 3 d before if CrCl >30 mL/min Last dose 3-4 d before if CrCl 15-29 mL/min	Andexanet alfa, PCC, <sup>b</sup> FEIBA <sup>b</sup>
Edoxaban tosylate	Activated factor X inhibitor	Once-daily 60 mg	Once-daily 30 mg	Last dose 2 d before if CrCl >30 mL/min Last dose 3 d before if CrCl 15-29 mL/min	Last dose 3 d before if CrCl >30 mL/min Last dose 3-4 d before if CrCl 15-29 mL/min	Andexanet alfa, PCC, <sup>b</sup> FEIBA <sup>b</sup>
Rivaroxaban	Activated factor X inhibitor	Once-daily 20 mg	Once-daily 15 mg	Last dose 2 d before if CrCl >30 mL/min Last dose 3 d before if CrCl 15-29 mL/min	Last dose 3 d before if CrCl >30 mL/min Last dose 3-4 d before if CrCl 15-29 mL/min	Andexanet alfa, PCC, <sup>b</sup> FEIBA <sup>b</sup>

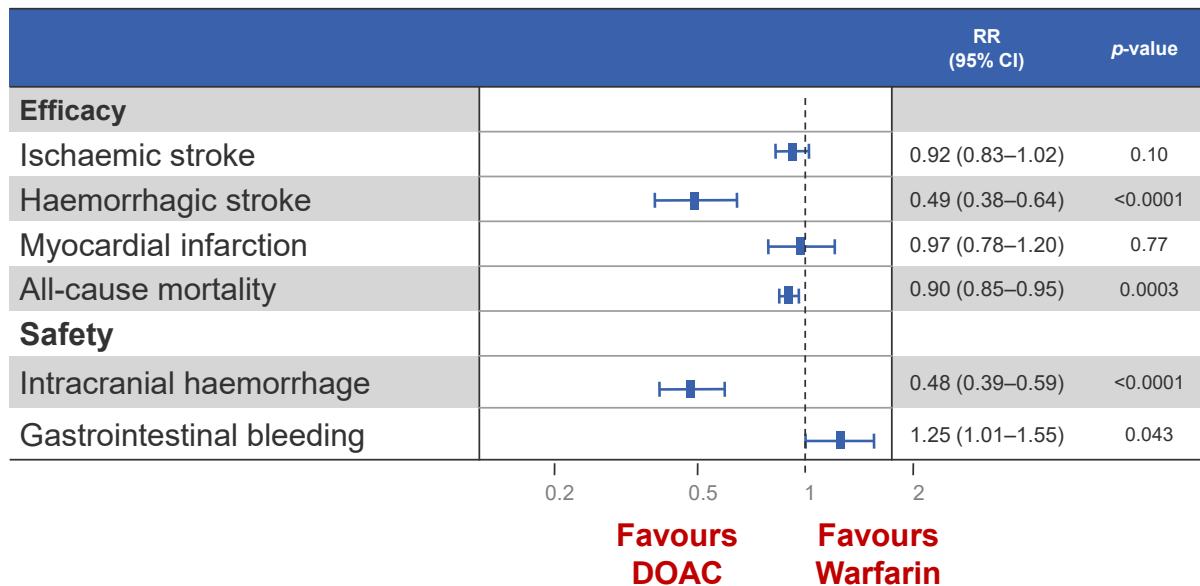
Verma A, et al. JAMA Surg. 2018

## Proposed Algorithm for Oral Anticoagulant Choices in Patients With AF and CKD



Lau, Y.C. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1452-64

## DOACs: Improved Clinical outcomes



Ruff CT, et al. *Lancet*. 2014;383:955–962

Rapid reversal of the anticoagulant effects of DOACs may be required in certain emergency situations



**Emergency surgery**



**Uncontrolled bleeding**



**A specific reversal agent could take the DOAC out of the equation in these situations**

While a specific reversal agent could remove the anticoagulant effect, other measures (e.g. surgery, fluid replacement) would still be required to correct the underlying cause of the bleed and its consequences

## Non-Specific Reversal Agents

### Composition of selected clotting factor products

Product	Clotting Factor Composition
PCC4 Beriplex Cofact	II, VII, IX, X (inactivated)
PCC3 Profilnine Bebulin	II, IX, X (inactivated)
rfVIIa NovoSeven	VII (activated)
aPCC FEIBA	II, VII (activated), IX, X (inactivated)

Shah N, et al. AMSRJ 2014; 1:16-28

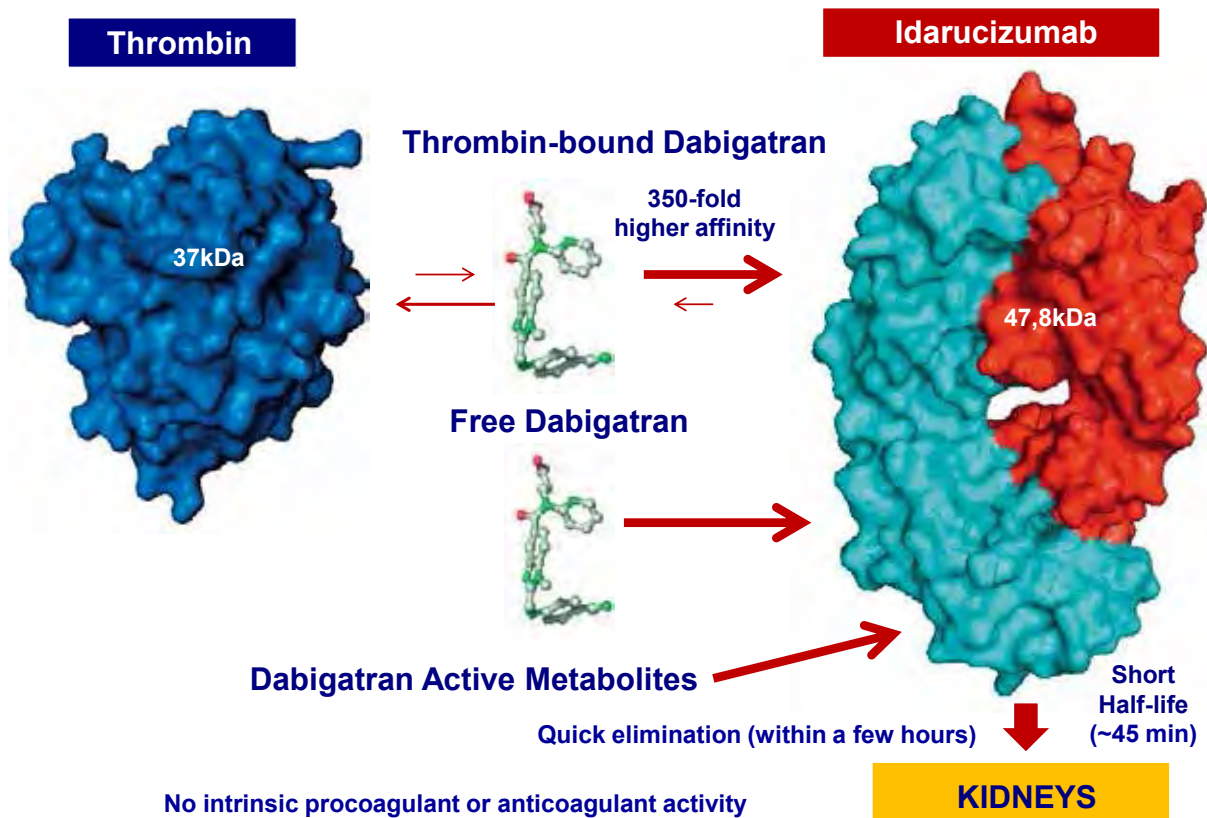
## Non-Specific Reversal Agents

### Fresh frozen plasma (FFP)

- Fresh Frozen Plasma (FFP): the fluid portion of one unit of human blood that has been centrifuged, separated, and frozen solid at least -18°C within 6h of collection
- Contains coagulation factors in normal serum concentrations
- Mechanism of action: restores all coagulation factors
- **Limitations:** ABO matching required, large volume of administration (10-20 mL/kg), increase factor levels by 20-30%
- **Adverse effects:** fluid overload, infectious disease, transfusion related acute lung injury, allergic reactions, risk of thromboembolism

## Dabigatran Antidote Idarucizumab (Praxbind)

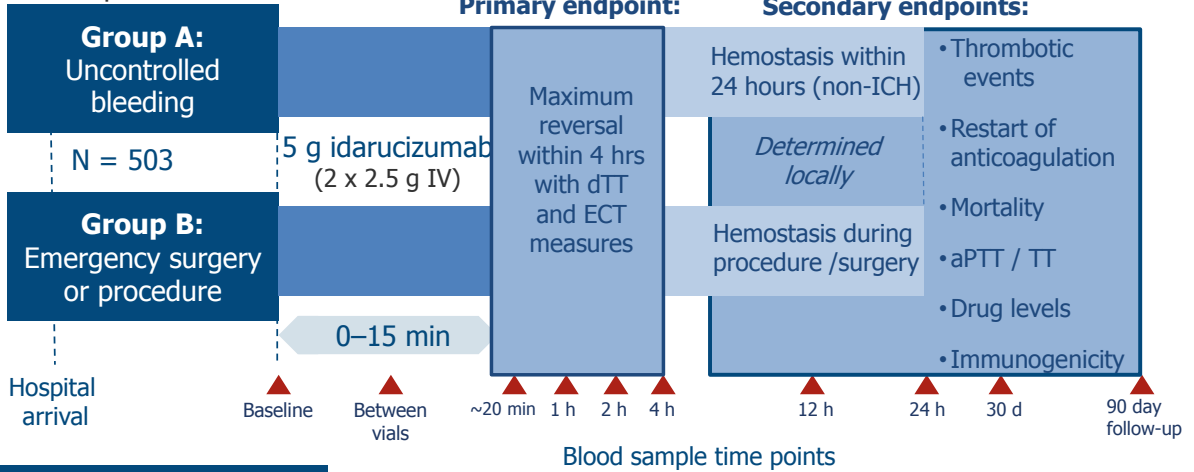
### Idarucizumab: Mechanism of Action





**A multicentre, prospective open-label, single-arm Phase III study**

Dabigatran etexilate treated patients:



Patients treated based only on clinical presentation

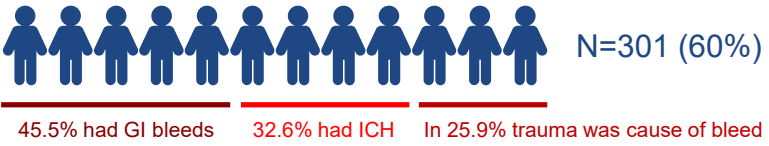
173 sites in 39 countries

dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time, aPTT, activated partial thromboplastin time, TT thrombin time  
 Thromb Haemost 2015;114:198-205; NEJM 2015;373:511-20.

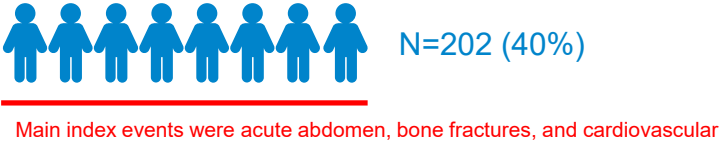


**RE-VERSE AD: final results from 503 patients were published in the *New England Journal of Medicine* in 2017**

**Group A:**  
Uncontrolled bleeding



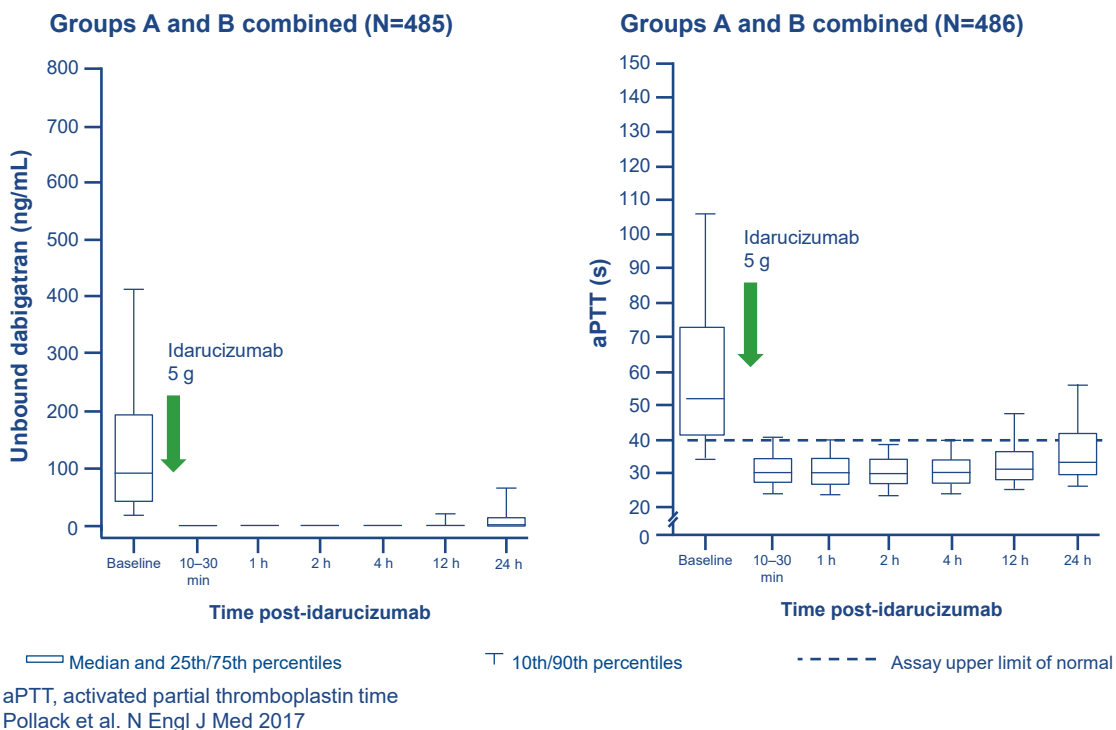
**Group B:**  
Emergency surgery or procedure



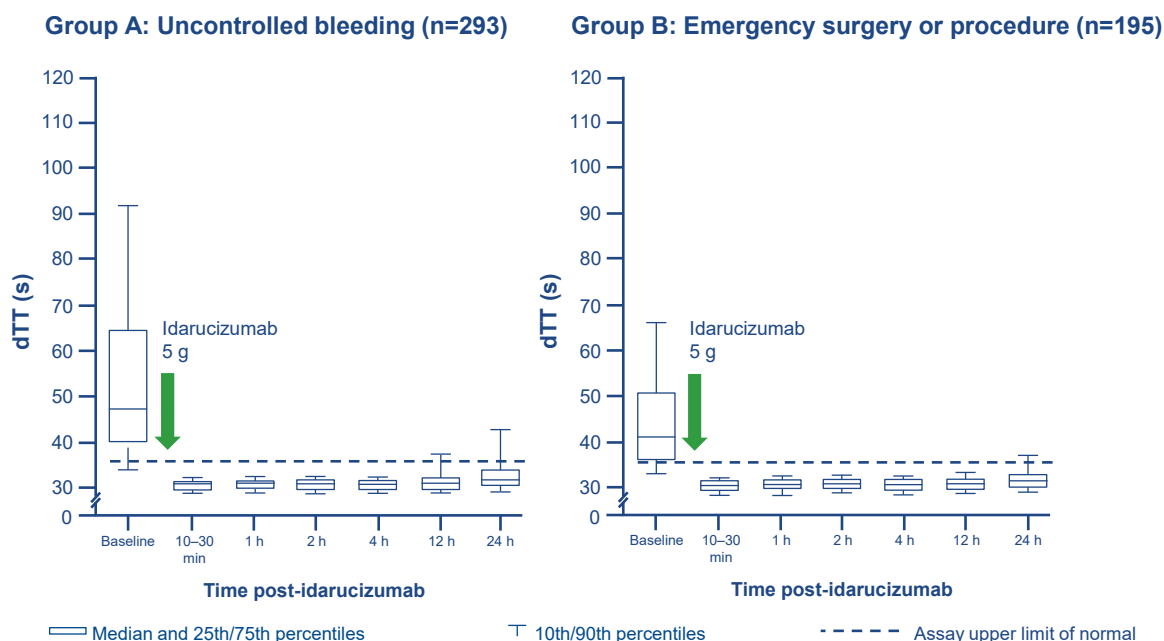
Pollack et al. N Engl J Med 2017



## RE-VERSE AD: dabigatran reversal measured as unbound dabigatran and aPTT



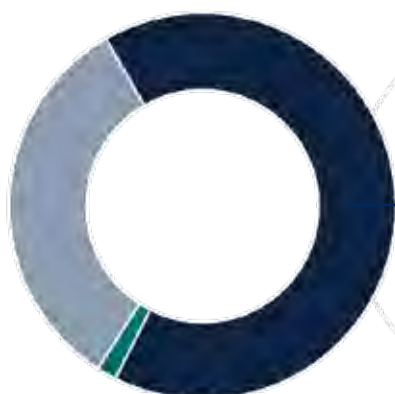
## RE-VERSE AD: reversal of dabigatran anticoagulation in Groups A and B, based on dTT



aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time  
 Pollack et al. N Engl J Med 2017

## Group A: bleeding stopped within 2.5 hours in patients with extracranial haemorrhage

301 patients with bleeding type classed as:



**Assessable non-ICH (n=198)**  
**ICH (non-assessable)\* (n=98)**  
**Non-assessable non-ICH (n=5)**

The 198 assessable non-ICH bleeds<sup>†</sup> were:



**GI (n=120)**  
**Non-GI (n=78)**

With a median time to bleeding cessation<sup>‡</sup> of:

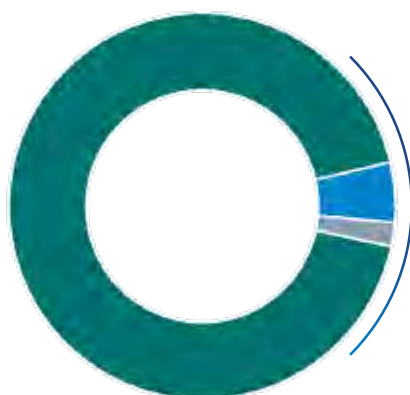


**2.5 hrs**

\*Serial CT scans were not mandated by the protocol; <sup>†</sup>Cessation confirmed within 24 hours in 134/198 – bleeding stopped before treatment in two patients and could not be determined in 67 patients; <sup>‡</sup>Local investigator-determined time to bleeding cessation. Pollack et al. N Engl J Med 2017; Pollack et al. Presented at ISTH 2017

## Group B: most patients had normal haemostasis during surgery

197/202 (97.5%) patients underwent surgery/procedure with periprocedural haemostasis classed as:



**Normal (93%)**  
**Mildly abnormal (5%)**  
**Moderately abnormal (1%)**  
**Severely abnormal (0%)**

Overall median time from first vial to procedure:



**1.6 hrs**

Pollack et al. N Engl J Med 2017

**Idarucizumab can be used alongside other supportive therapy, and allows for anticoagulation to be resumed soon after administration**

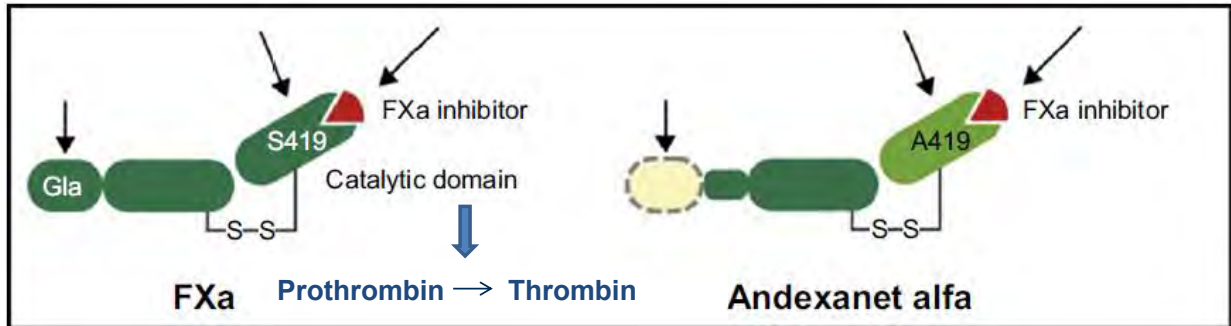
Allows protection against thrombotic risk to be resumed as soon as the need for surgery or the bleeding event has been addressed



\*If the patient is clinically stable and adequate haemostasis has been achieved  
FFP, fresh frozen plasma; PCC, prothrombin complex concentrate  
Praxbind SPC, 2017

**Antidote for Anti-Xa Inhibitors**  
**Adexanet alfa**

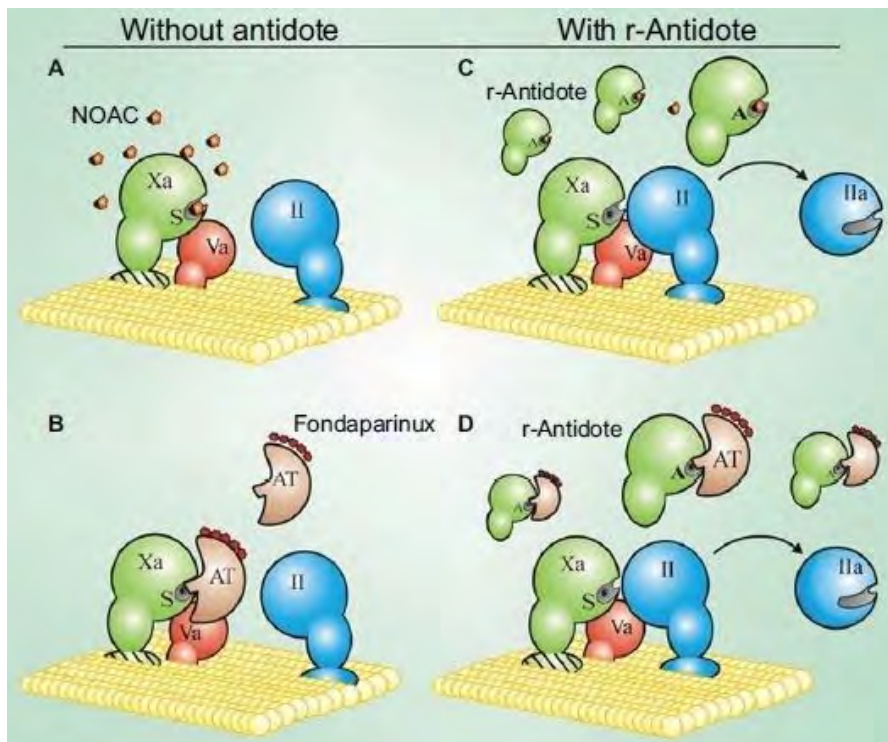
## Design Andexanet alfa



Scott Kaatz S, et al. J Blood Med. 2017

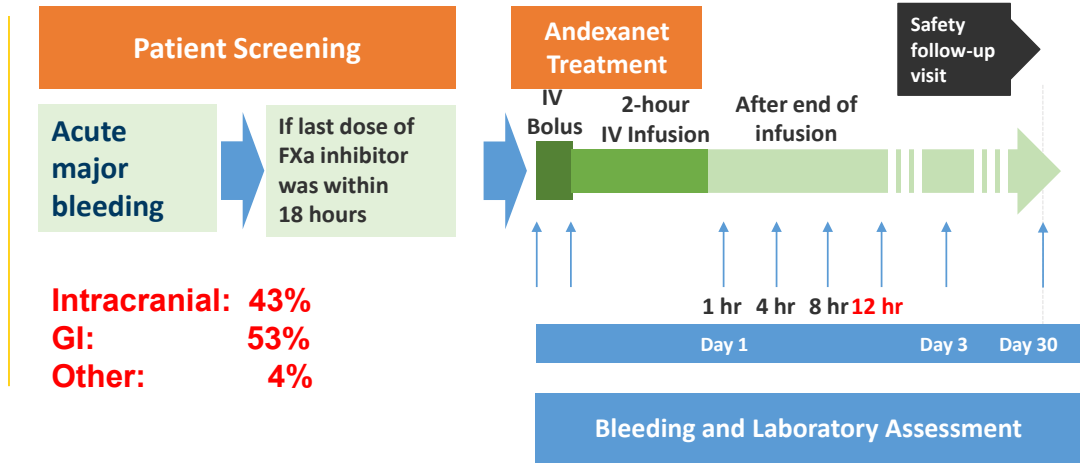
## ANNEXA™ Andexanet alfa

### A universal Factor Xa inhibitor Reversal Agent



Scott Kaatz S, et al. J Blood Med. 2017

# ANNEXA-4 Study Design



**Intracranial: 43%**  
**GI: 53%**  
**Other: 4%**

**Indication for anticoagulation — no. (%)**

AF	32	(68)
VTE	12	(26)
AF and VTE	3	(6)

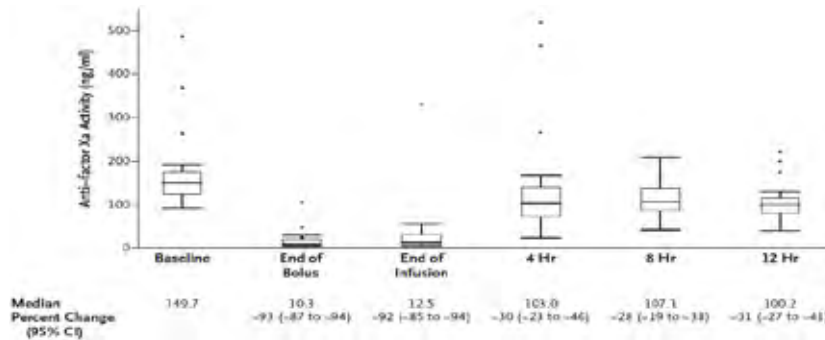
## Efficacy Measurements

- ◆ Change in anti-FXa activity
- ◆ Clinical hemostatic efficacy through 12 hours

## ANNEXA-4

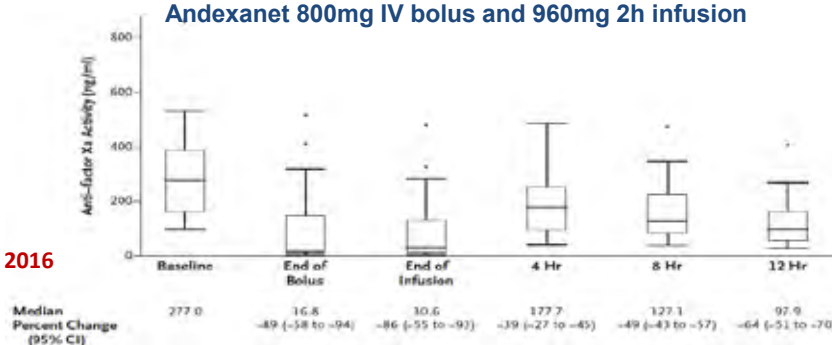
### Anti-FXa Activity : Apixaban, n=20

Andexanet 400mg IV bolus and 480mg 2h infusion



### Anti-FXa Activity: Rivaroxaban, n=26

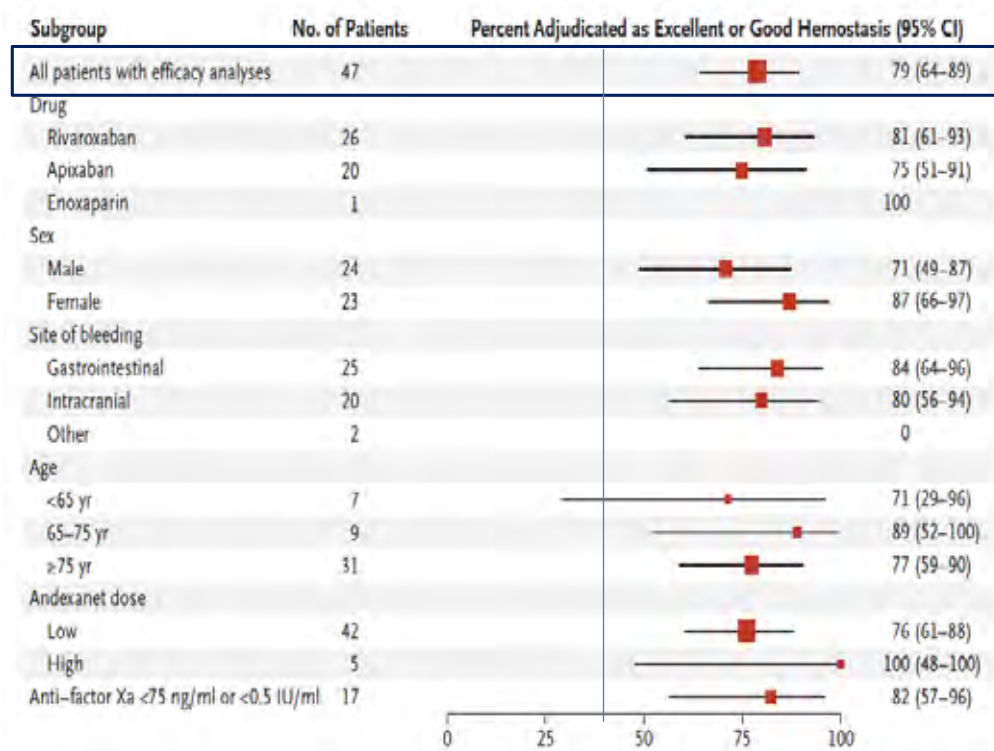
Andexanet 800mg IV bolus and 960mg 2h infusion



Connolly et al. NEJM 2016



## Clinical Hemostatic Efficacy



Connolly et al. NEJM 2016

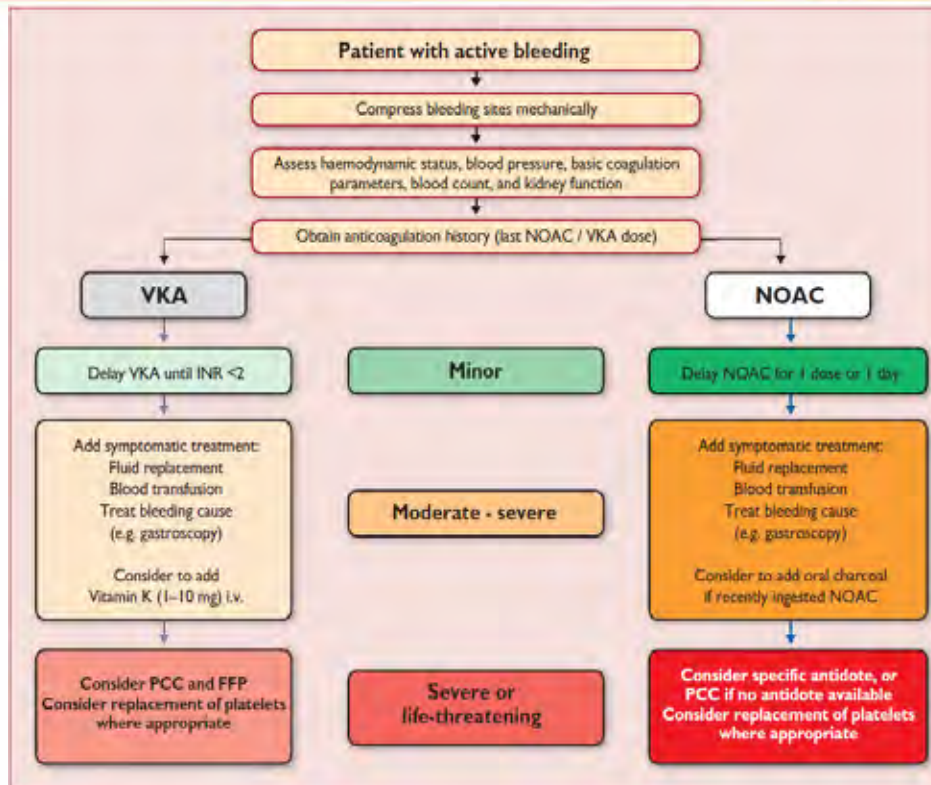


ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

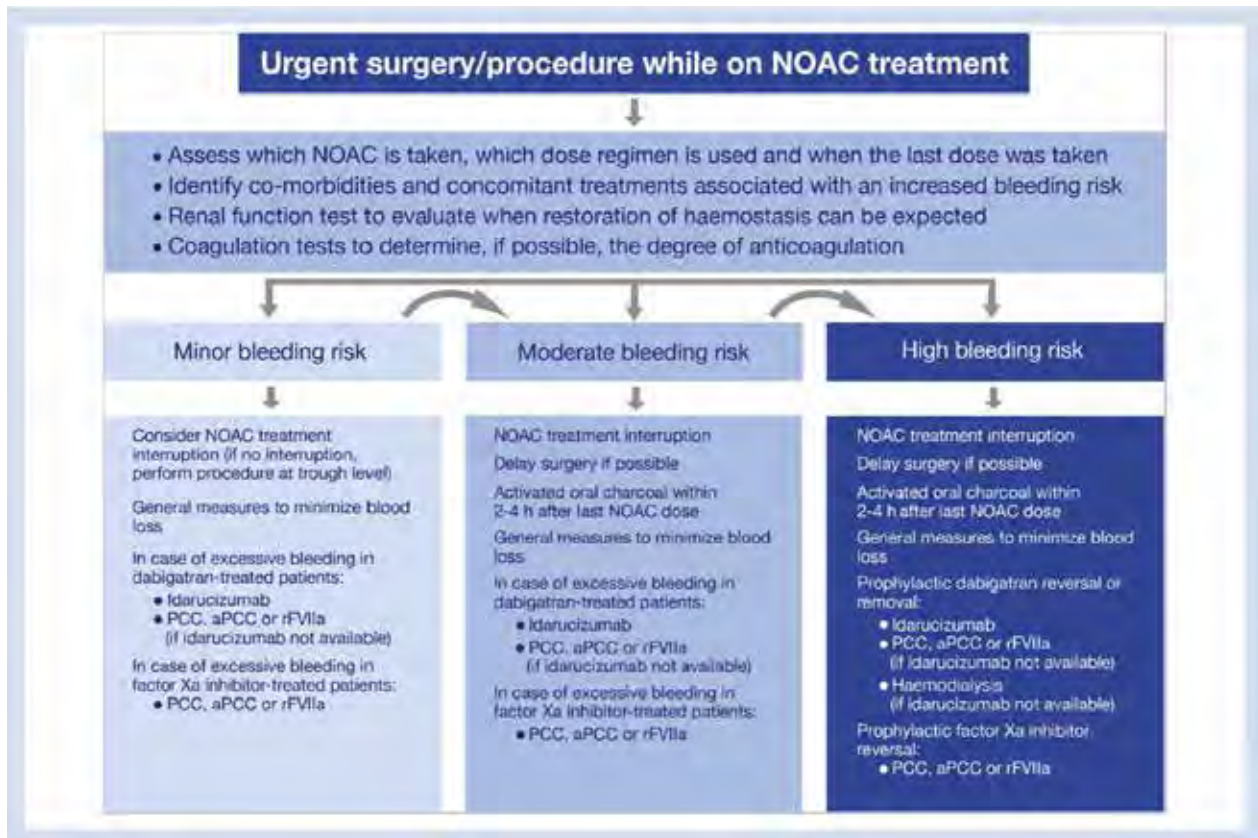
28-30 Ιουλίου 2018  
 ΑΓΡΗΝΑ



- ✓ The US Food and Drug Administration (FDA) has approved andexanet alfa (AndexXa, Portola Pharmaceuticals) as the first and only antidote for patients treated with rivaroxaban and apixaban when the reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding
- ✓ The antidote is indicated for use in patients who bleed while taking either rivaroxaban (Xarelto; Bayer/Janssen) or apixaban (Eliquis; Bristol-Myers Squibb), but the indication does not cover the other direct factor Xa inhibitors Edoxaban (Savaysa; Daiichi Sankyo) and Betrixaban (Bevyxxa) or enoxaparin.
- ✓ The reversal agent remains under review by the (EMA) European Medicines Agency, with a final decision expected in early 2019



2016 ESC Guidelines for the management of AF. Eur Heart J. (2016) 37, 2893-2962



Eikelboom JW, et al. Brit J Anaesth, 120 (4): 645e656 (2018)

## Reversal of Vit K Antagonists

### Pharmacodynamics of Vit K antagonists

- An anticoagulation effect generally occurs within **24h** after warfarin administration
- Peak anticoagulant effect may be delayed **72 - 96h**
- The duration of action of a single dose of warfarin is **2 - 5 days**

## Vit K antagonists reversal

### Type of reversal

Rapid (complete; within 10–15 min)

Fast (partial)

Prompt (within 4–6 hours)

Slow (within 24 hours)

Ultraslow (over days)

### Approach

**PCC** (immediate replacement of Vit K-dependent coagulation factors) **plus iv Vit K** (switch on hepatic synthesis within a few hours)

**FFP** (immediate replacement of Vit K-dependent coagulation factors but the correction of the coagulopathy is partial)

iv Vit K

Oral Vit K

Omit warfarin dose (no Vit K)

Thrombosis Research 162 (2018) 22–31

Contents lists available at ScienceDirect

**Thrombosis Research**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres)


ELSEVIER

Review Article

**Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review**

Max Tornkvist\*, J. Gustav Smith, Ashkan Labaf

*Department of Cardiology, Clinical Sciences, Lund University and Skane University Hospital, Lund and Malma, Sweden*



- Use of **PCC4** is superior to **FFP** for reversal of **VKA-associated INR** elevation and the risk of thrombosis was low for both strategies
- **Reporting of clinical outcomes is however inconsistent**, which complicates assessment of actual patient benefits of these treatments
- There are **no studies on clinical efficacy of non-specific agents for DOAC reversal** and **the evidence for laboratory reversal is not consistent**
- **OAC reversal remains a topic with limited evidence**, and this review also underscore the need for high quality non-sponsored randomized trials



## Recommendations from national and international guidelines on urgent reversal of vitamin K antagonists

Guideline and date produced	Stop anticoagulation and check INR	Reversing agent			Comments
		Vitamin K	Prothrombinase complex concentrate (PCC)	Fresh frozen plasma (FFP)	
British Society for Haematology 2012 <sup>2</sup>	Yes	5 mg IV	25-50 units/kg of four-factor PCC	FFP produces suboptimal anticoagulation reversal and should only be used if PCC not available	Recombinant factor VIIa is not recommended for emergency anticoagulation reversal
Thrombosis Canada <sup>3</sup>	Yes	10 mg in 50 mL of saline IV	Dose of PCC worked out by an algorithm on their website	If PCC unavailable or contraindicated, transfuse FFP 10-15 mL/kg (~3-4 units for adults)	If INR not reported or weight unknown and cannot delay PCC administration, give PCC 2000 units IV and vitamin K 10 mg IV Repeat INR 15 min after PCC infusion. If INR ≤1.5, warfarin reversed. If INR >1.5, consider extra dose of PCC, consider other causes
American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines 9th ed 2012 <sup>4</sup>	Yes	Additional use of vitamin K 5-10 mg by slow IV injection rather than reversal with coagulation factors alone	For patients with major bleeding, rapid reversal of anticoagulation with four-factor PCC rather than with plasma	—	—
Australasian Soc of Thrombosis and Haemostasis guidelines 2013 <sup>5</sup>	Yes	Vitamin K <sub>1</sub> 5-10 mg IV	PCC 50 units/kg IV	Plus FFP 150-300 mL IF PCC unavailable, give FFP 15 mL/kg	In Australia and New Zealand only three-factor PCC is available

Hunt BJ, et al. *BMJ* 2018;360:j5424

## Reversal of Anti-Fxa DOACs



## Clinical characteristics and outcomes of patients given PCC4

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
Age (years)/sex	81/female	81/male	82/female	65/male	76/female	80/male	66/female	64/female
Indication for anticoagulation	Atrial fibrillation	Atrial fibrillation	Atrial fibrillation	Atrial fibrillation	Atrial fibrillation	Atrial flutter	Deep vein thrombosis	Atrial flutter
Creatinine clearance (ml/min) <sup>a</sup>	54	65	36	NA	26	53	105	33
Rivaroxaban dose (mg/day)	15	20	15	20	15	15	20	15
Indication for reversal	Right frontal intra-parenchymal haematoma	Sub-dural haematoma	Sub-arachnoid haematoma	Haemo-pericardium, post-coronary angiogram	Urgent percutaneous nephrostomy	Basal ganglia haematoma	Tracheostomy bleed	Massive haemoptysis
Dose of 4F-PCC – intended [actual, after rounding to nearest vial size] (units/kg)	50 [40]	50 [47]	50 [46]	50 [49]	30 [30] (lower dose chosen for interventional procedure without active bleeding)	50 [45]	50 [40]	70 [66] (higher dose chosen because of profuse bleeding)
PT before 4F-PCC (s)	11.4	14.3	19.2	NA	11.7	15.2	17.6	16.9
PT after 4F-PCC	10.5	10.5	12.2	NA	NA	NA	11.9	17.1
Bleeding post infusion <sup>b</sup>	No	Yes (4 days later)	No	No	No	NA	No	Yes
Thrombosis post infusion <sup>c</sup>	No	No	No	No	No	NA	No	No
Clinical outcome	Survived with full functional recovery.	Deterioration 4 days after 4F-PCC, due to enlarging SDH. Had urgent craniotomy and surgical evacuation. Survived with good functional recovery	Survived with full functional recovery.	Survived with no complications.	Survived with no complications.	Rapid clinical deterioration prior to 4F-PCC. Passed away soon after 4F-PCC was administered.	Had urgent tracheostomy tube change and surgical hemostasis of persistent bleeding. Survived with no complications from the bleed.	Continued to bleed post 4F-PCC. Received 92 mcg/kg rFVIIa. Cessation of active bleed confirmed on bronchoscopy. Passed away three days later from sepsis.

rFVIIa – recombinant activated factor VII. PT – prothrombin time.

<sup>a</sup> Creatinine clearance calculated at time of bleeding/procedure.

<sup>b</sup> Bleeding post infusion refers to any rebleeding episode recorded within 7 days of 4F-PCC.

<sup>c</sup> Thrombosis refers to all venous and arterial thrombosis within 30 days of 4F-PCC infusion.

Thrombosis Research 156 (2017) 117–118



Contents lists available at ScienceDirect

### Thrombosis Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres)



## Reversal of Rivaroxaban using a PCC4

This small series cannot qualify as a testament of the efficacy and safety of PCC4 in the reversal of rivaroxaban, however it provides useful clinical data to support the further utilisation of PCC4 in the management of patients on rivaroxaban who suffer life-threatening bleeding episodes or require urgent interventional procedures.

While it is not possible to ascertain optimal dosing for PCC4 from this small case series, the empiric dose of 50 units/kg which is similar to studies using PCC4 in healthy volunteers, seems safe and achieved a desired outcome in the majority of our patients.

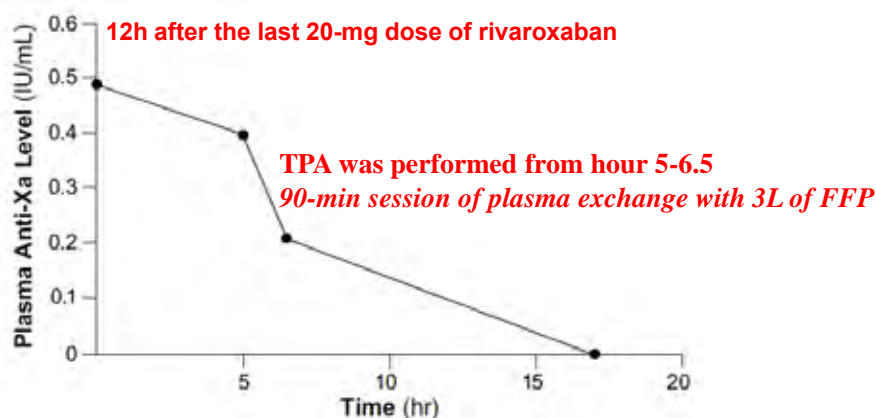
## Therapeutic Plasma Exchange for Urgent Rivaroxaban Reversal

- A 65-year-old man with end-stage renal disease (ESRD) secondary to diabetes mellitus was admitted to our hospital to undergo deceased-donor kidney transplantation
- He also had a history of paroxysmal AF, for which an outside physician had **inappropriately prescribed rivaroxaban (20 mg/d)**. He had taken his last dose 12h before admission
- At the time of admission, his Hb level was 10.6 g/dL (near his baseline level), and his platelet count and coagulation times were within normal range

Kumar V, et al. *Tex Heart Inst J* 2018;45(2):96-8

## Therapeutic Plasma Exchange for Urgent Rivaroxaban Reversal

Given the urgency of the operation, we opted to perform TPE to minimize both the cold ischemic time of the donor kidney and the risk of bleeding in our anticoagulated patient



The anti-Xa level in the waste fluid was 0.22 IU/mL, confirming that the drug had been removed from circulation

Kumar V, et al. *Tex Heart Inst J* 2018;45(2):96-8

## Therapeutic Plasma Exchange for Urgent Rivaroxaban Reversal

Immediately after TPE, the patient underwent kidney transplantation, which was completed without complication

During surgery, his estimated blood loss was 250 mL, and he was given 2 units of packed red blood cells.

The patient's postoperative course was uneventful. The donor kidney began to produce urine immediately, and the patient's renal clearance progressively improved.

During the perioperative period, he had no bleeding complications and remained hemodynamically stable.

At his 2-month follow-up examination, laboratory data showed that his kidney function continued to improve

Kumar V, et al. *Tex Heart Inst J* 2018;45(2):96-8)

### Laboratory Values at Admission and at 2-Month Follow-Up

Variable	At Admission	At Follow-Up
Creatinine (mg/dL)	4.68	1.48
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	13	48
Hemoglobin (g/dL)	10.6	10.4

eGFR = estimated glomerular filtration rate

Kumar V, et al. *Tex Heart Inst J* 2018;45(2):96-8)

## Reversal of Dabigatran

### rFVIIa and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding

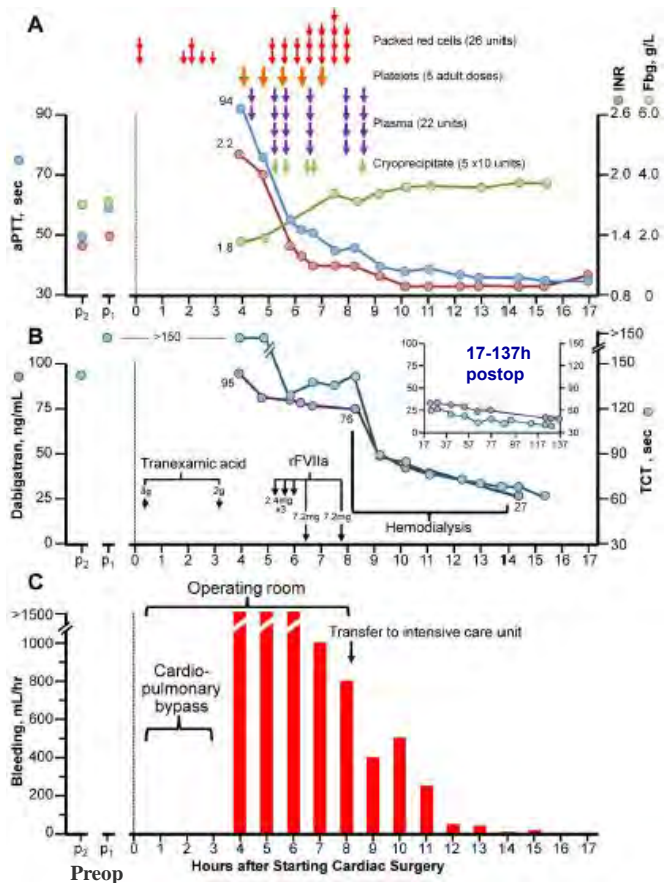
- A 79-year-old, 80-kg male with non-insulin-dependent diabetes and chronic renal insufficiency (estimated creatinine clearance, 36 mL/min) was taking dabigatran 150 mg twice-daily for AF.
- Two blood samples taken on chronic dabigatran therapy (obtained 1 and 2 months preoperatively).
- Dabigatran was discontinued 2 days (4 doses) before surgery.
- The patient underwent tissue aortic valve replacement and single vessel coronary artery bypass grafting using cardiopulmonary bypass performed with standard heparin anticoagulation (35 000 units of heparin; postoperative reversal with 400 mg of protamine); 8 g of tranexamic acid was given preoperatively for routine bleeding prophylaxis.

## Clinical course of dabigatran-associated massive postcardiac surgery bleeding

Blood products administered, aPTT, INR and fibrinogen (Fbg) over time

Thrombin-clotting time (TCT) and plasma dabigatran levels

Bleeding (chest/pericardial tube output/hr)



Warkentin TE, et al. *Blood*. 2012;119:2172

## rFVIIa and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding

- Postoperatively, severe bleeding (1500 mL/hr) persisted despite additional tranexamic acid (2 g) and protamine (200 mg), plasma, and platelet transfusions (raising the platelet count from 86 to 131 10<sup>9</sup>/L).
- Three “cardiac” doses of rFVIIa (2.4 mg/dose) did not control the bleeding.
- After 2 “hemophilic” doses of rFVIIa (7.2 mg/dose), bleeding fell to 800 mL/hr and the patient could be transferred to ICU for hemodialysis.
- The patient was dialyzed (without addition of anticoagulant) for 6h with a high-flux dialysis filter (Polyflux 210h; Gambro). Dialysate flow was 700 mL/min; the average blood flow was 320 mL/min with 2 L net ultrafiltration. During hemodialysis, the bleeding subsided further.
- The sternum was closed 4 days later.
- The postoperative course was complicated by prolonged ventilation/*Enterobacter* pneumonia, asymptomatic nonocclusive femoral DVT (by surveillance ultrasonography [postoperative day 7]), and acute-on-chronic renal failure. Discharge to a rehabilitation facility occurred on postoperative day 56.

Warkentin TE, et al. *Blood*. 2012;119:2172



## **rFVIIa and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding**

- This patient developed massive postoperative bleeding resulting from elective cardiac surgery performed with therapeutic dabigatran levels.
- This illustrates the importance of adjusting the number of days “off” dabigatran before surgery according to current renal function
- Based on experience with this case and other information, it is now recommended for a patient with creatinine clearance 30-50 mL/min that dabigatran be stopped 4 days before elective major surgery, and that a normal (or near-normal) TCT be documented presurgery.
- In our patient, the TCTs (measured postoperatively) were all greatly elevated, and preoperative measurement would have avoided surgery.

**Warkentin TE, et al. Blood. 2012;119:2172**

## **Idarucizumab in practice**

**Life-threatening or uncontrolled bleeding**

82-year-old female patient  
**Subdural intracranial  
haemorrhage**

## Patient presentation

**82-year-old woman**

**Dabigatran 110 mg BID for AF**


**Last intake of dabigatran**  
- ~11 hours before admission

**Other history**

- Previous smoker
- Arterial hypertension
- Gastric ulcer
- Polycythaemia vera
- Non-ischaemic cardiomyopathy

**Concomitant medications**

- Bisoprolol
- Hydroxycarbamide
- Atorvastatin
- Ramipril



**Presents at hospital with disorientation, vertigo, and worsening headache**

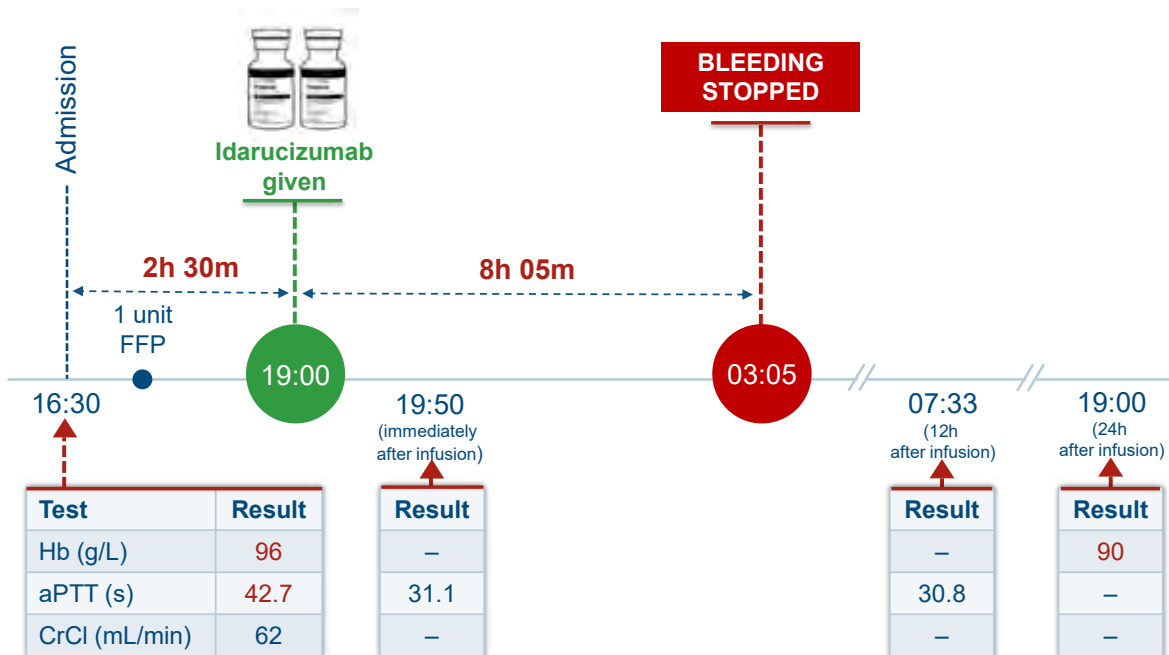
**BP: 113/61 mmHg**  
**Pulse: 75 bpm**

**CT scan reveals subdural intracranial haemorrhage**

**ISTH bleeding classification:**  
Major, life-threatening  
**Haemodynamic status:**  
Stable

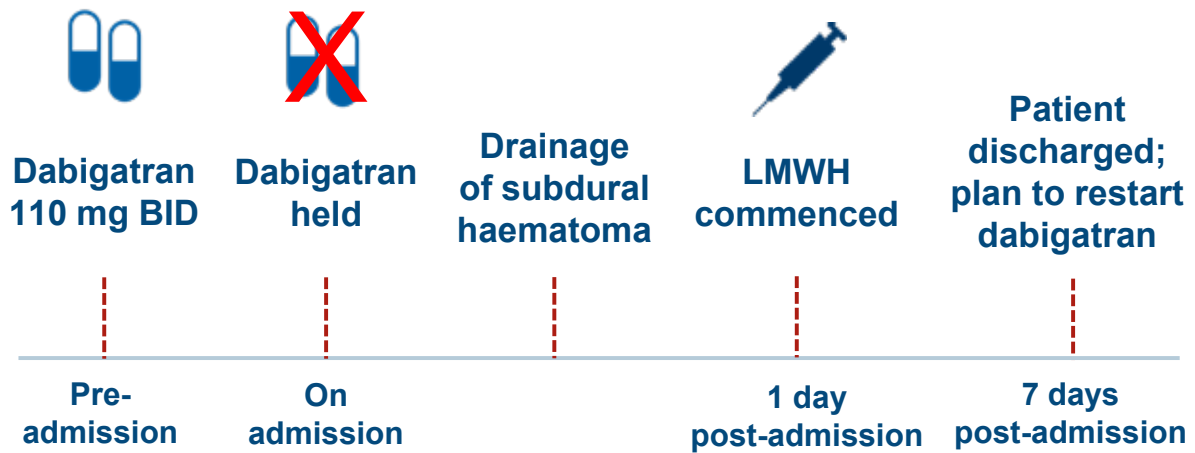
ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis 47  
Mar 2016

## Idarucizumab used in a multimodal approach to patient management led to cessation of intracranial bleeding



Local laboratory measurements  
 aPTT, activated partial thromboplastin time; CrCl, creatinine clearance; FFP, fresh frozen plasma; Hb, haemoglobin

## Antithrombotic therapy and hospitalization



Patient was discharged after 7 days' hospitalization including

- 4 days in an ICU

ICU, intensive care unit; LMWH, low-molecular-weight heparin

49  
Mar 2016

## Central Lab data (retrospective patient data)

Time after idarucizumab injection	dTT (s)	ECT (s)	TT (s)	aPTT (s)
Prior to injection	<b>47.8</b>	<b>76.0</b>	<b>72.5</b>	<b>51.7</b>
20 min	29.4	35.1	10.8	31.7
4 hours	29.4	35.5	11.7	33.5
12 hours	29.2	35.8	11.5	33.1
24 hours	29.8	35.1	11.0	34.3
<b>Upper limit of normal</b>	<b>35.5</b>	<b>41.3</b>	<b>14.2</b>	<b>39.8</b>

aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; TT, thrombin time

50  
Mar 2016

## Life-threatening or uncontrolled bleeding

72-year-old female patient  
**Lower gastrointestinal  
haemorrhage**

### Patient presentation

#### 72-year-old female

Dabigatran 110 mg BID  
for AF

#### Last intake of dabigatran

- 10 hours before admission

#### Other history

- Hypertension
- Dilated cardiomyopathy
- Mitral valve repair

#### Concomitant medications

- Bisoprolol
- Calcium
- Vitamin D3
- Amiodarone
- Enalapril
- Simvastatin
- Paracetamol

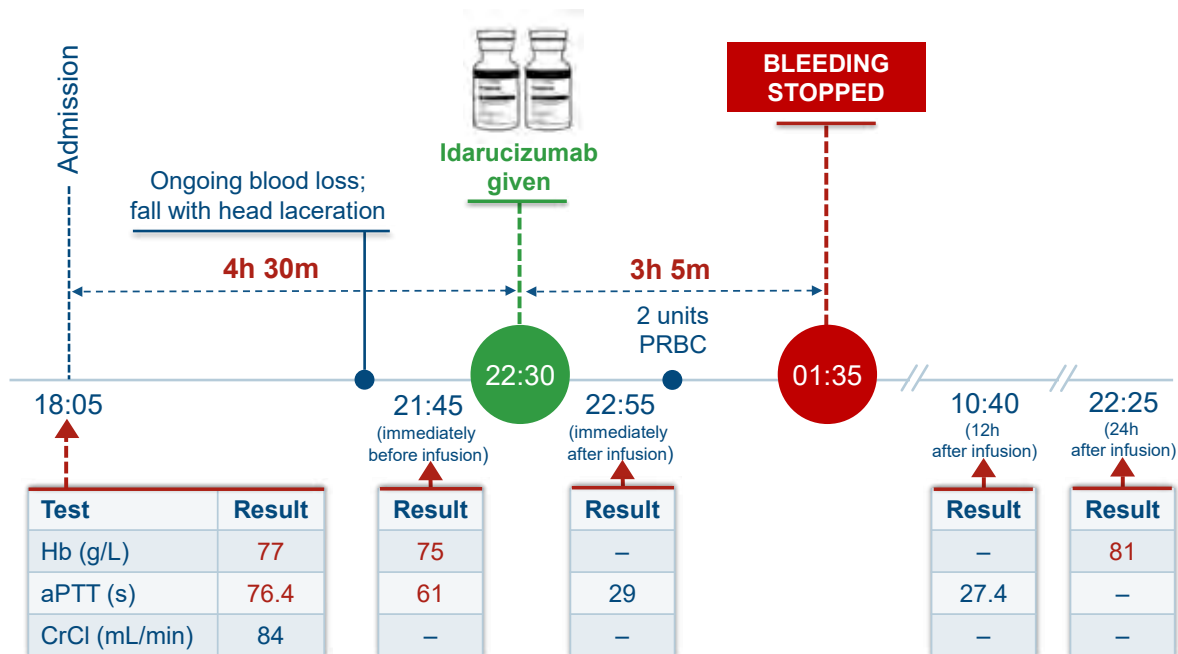


BP: 90/60 mmHg  
Pulse: 66 bpm

**Presents at hospital  
with lower GI  
haemorrhage with  
ongoing blood loss**

**ISTH bleeding classification:**  
Major  
**Haemodynamic status:**  
Unstable

## Idarucizumab used in a multimodal approach to patient management led to cessation of gastrointestinal bleeding

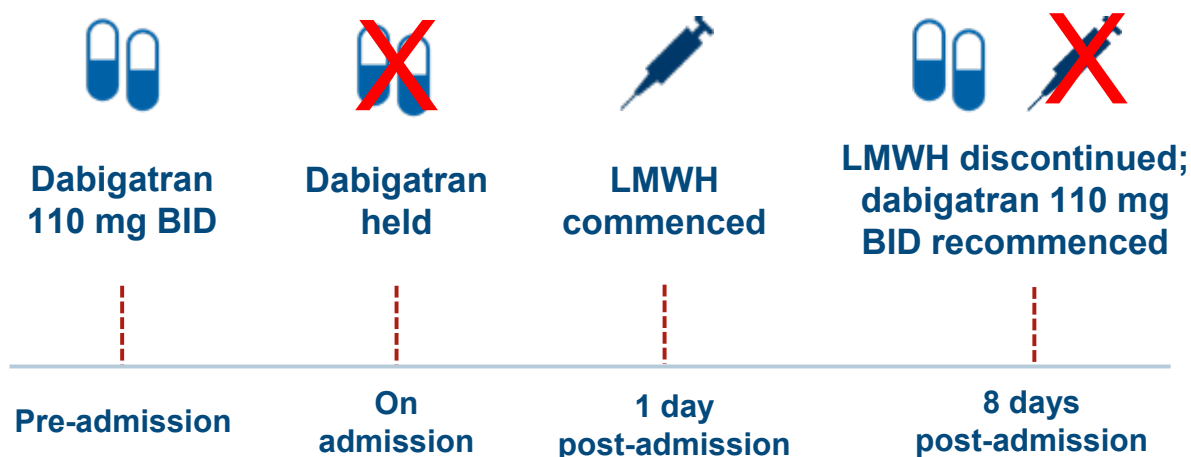


Local laboratory measurements

aPTT, activated partial thromboplastin time; CrCl, creatinine clearance; Hb, haemoglobin; PRBC, packed red blood cells

53  
Mar 2016

## Antithrombotic therapy and hospitalization



Patient was discharged after 8 days' hospitalization

LMWH, low-molecular-weight heparin

54  
Mar 2016



## Central Lab data (retrospective patient data)

Time after idarucizumab injection	dTT (s)	ECT (s)	TT (s)	aPTT (s)
Prior to injection	<b>51.4</b>	<b>142.0</b>	<b>55.1</b>	<b>58.8</b>
20 min	27.2	38.6	10.5	23.6
4 hours	27.1	38.6	9.7	25.2
12 hours	31.3	39.9	10.5	28.1
24 hours	27.7	38.9	10.6	26.6
Upper limit of normal	35.5	41.3	14.2	39.8

aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; TT, thrombin time

55  
Mar 2016

### Urgent Surgery / Procedure

79-year-old male patient  
Open tibia fracture after  
motorcycle crash

## Patient presentation

**79-year-old man**

Dabigatran 150 mg BID for AF

Last intake of dabigatran  
 - 2.5 hours before admission

**Other history**

- Hypertension
- Prior TIA
- Gout
- Prostatic hyperplasia

**Concomitant medications**

- Allopurinol
- Colchicine
- Dutasteride
- Fluticasone
- Lisinopril
- Pravastatin



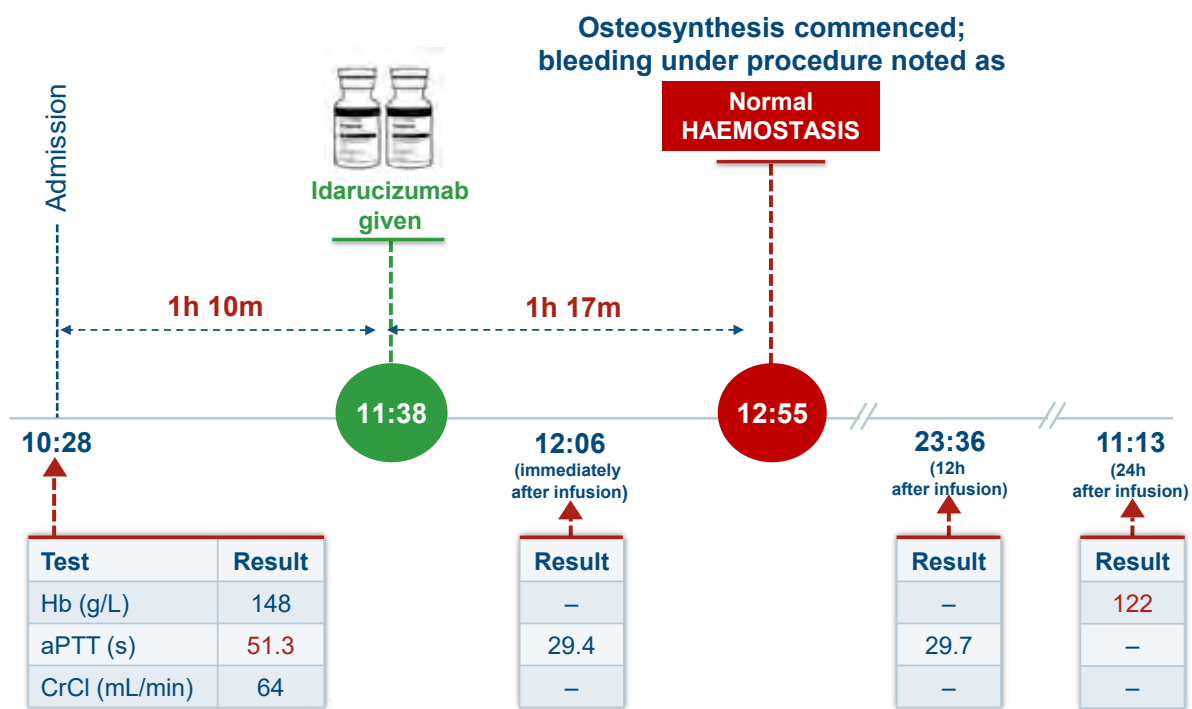
**BP: 193/101 mmHg**  
**Pulse: 80 bpm**

**Presents with open tibia fracture**

**Patient requires urgent osteosynthesis**

57  
Mar 2016

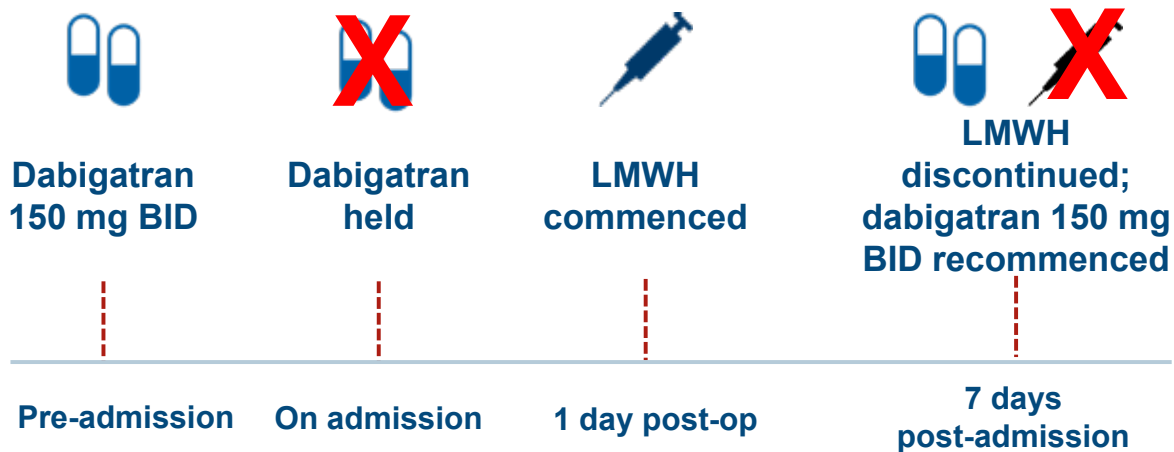
## Idarucizumab used in a multimodal approach to patient management led to normal haemostasis during osteosynthesis



Local laboratory measurements  
 aPTT, activated partial thromboplastin time; CrCl, creatinine clearance; Hb, haemoglobin

58  
Mar 2016

## Antithrombotic therapy and hospitalization



**Patient was discharged after 7 days' hospitalization**

LMWH, low-molecular-weight heparin

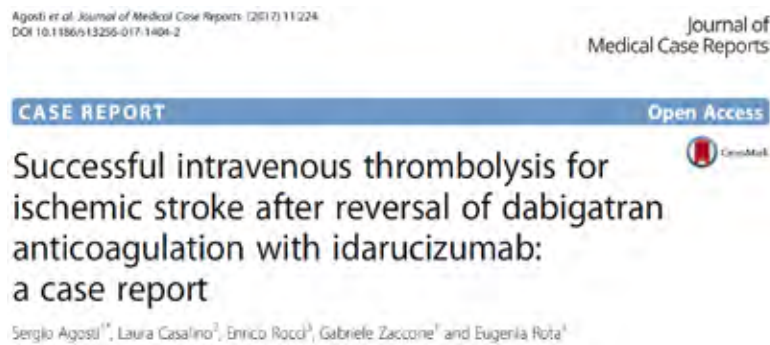
59  
Mar 2016

## Central Lab data (retrospective patient data)

Time after idarucizumab injection	dTT (s)	ECT (s)	TT (s)	aPTT (s)
<b>Prior to injection</b>	<b>56.3</b>	<b>142.0</b>	<b>72.6</b>	<b>58.1</b>
20 min	31.0	39.1	11.4	28.7
4 hours	32.6	41.6	12.2	30.3
12 hours	31.8	40.8	10.7	29.0
24 hours	33.6	44.6	15.8	29.9
<b>Upper limit of normal</b>	<b>35.5</b>	<b>41.3</b>	<b>14.2</b>	<b>39.8</b>

aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; TT, thrombin time

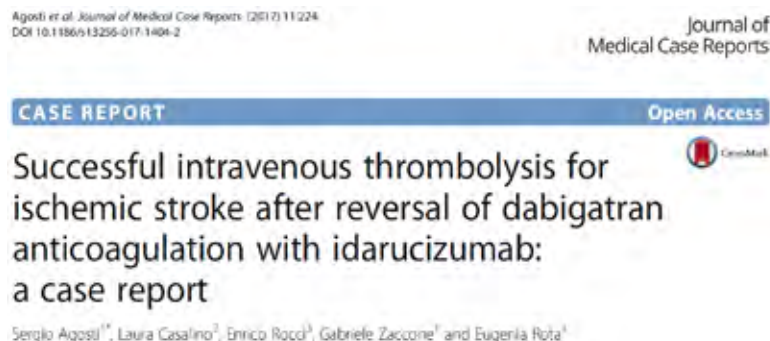
60  
Mar 2016



**Case presentation:** A 71-year-old hypertensive Caucasian woman with **non-valvular AF** treated with **dabigatran 150 mg twice daily**, who presented with acute ischemic stroke causing right-sided hemiparesis and aphasia.

**Two hours** after presentation to the emergency department, a decision was made to administer idarucizumab for achieving complete reversal of any potential anticoagulant effect of dabigatran and, in the absence of any contraindications, our patient **underwent successful thrombolysis**.

At discharge, our patient was able to walk unassisted and had only residual aphasia.



**Twenty days later**, she had completely recovered motor function of her right side, with further progressive improvement of aphasia. Repeat cranial computed tomography confirmed the absence of hemorrhage, and anticoagulant therapy with **dabigatran 150 mg twice daily was resumed**

**Conclusions:** Our case report adds to the evidence that idarucizumab administration is safe in the setting of patients with AF treated with dabigatran who develop acute ischemic stroke requiring thrombolysis.



**Ι. Μ. Ε. Θ. Α.**  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

**6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο  
Συνέδριο**

**Θρόμβωσης -  
Αντιθρομβωτικής Αγωγής**

**27-29 Σεπτεμβρίου 2018**  
Αθήνα, Ξενοδοχείο DIVANI CARAVEL

Προθεσμία υποβολής περιλήψεων: 30 Μαΐου 2018

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ  
CONGRESS WORLD EVENT - TRAVEL  
Μαρούσι 21, 11528 Αθήνα Τηλ: 210 7210032, 7222018 Φαξ: 210 7210051  
e-mail: info@congressworld.gr, congress@congressworld.gr  
website: http://www.congressworld.gr

**50 YEARS OF EMLTD**  
**26<sup>th</sup> Anniversary International  
Congress on Thrombosis**

**ATHENS GREECE** | **JUNE 19-22 2019** | **EMLTD** European and Mediterranean League against Thrombotic Diseases

**MEGARON**  
Athens International  
Conference Center

**HOSTING SOCIETY**  
Institute for the Study and  
Education on Thrombosis  
and Antithrombotic Therapy

[www.thrombosiscongress.org](http://www.thrombosiscongress.org)



# Ασθενής με υπολιπιδαιμία

Ελένη Μπιλιανού  
Καρδιολόγος  
Τζάνειο Νοσοκομείο

## ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

- Μείωση των λιπιδίων στο πλάσμα σε επίπεδα < 5<sup>ης</sup> εκατ. Θέσης  
TC < 120 mg/dl  
2%-8% του γενικού πληθυσμού
- Πρωτογενείς ή δευτεροπαθείς

## Πρώτη αναφορά υποχοληστερολαιμίας

1911 Chauffard κ συν.

σε ασθενείς με TBC

### Επιδημιολογία της υποχοληστερολαιμίας

- Συχνότερη στους μαύρους (3.6%) συγκριτικά με τους λευκούς (2%).
- Συχνότερη στους άνδρες
- Στους νοσηλευόμενους 0.5%-6.2%

## Η ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΤΟΥΣ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ

- Αυξημένη νοσηρότητα
- Μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας
- Επανεισαγωγές
- Βαρέως πάσχοντες κ μετεγχειρητικά
- Σηψαιμία
- Κακοήθειες
- Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου
- Ισχυρή συσχέτιση με θνητότητα

## ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

- Μειωμένη παραγωγή των λιποπρωτεϊνών
- Αυξημένο καταβολισμό

Διαφορετικά κλινικά ευρήματα

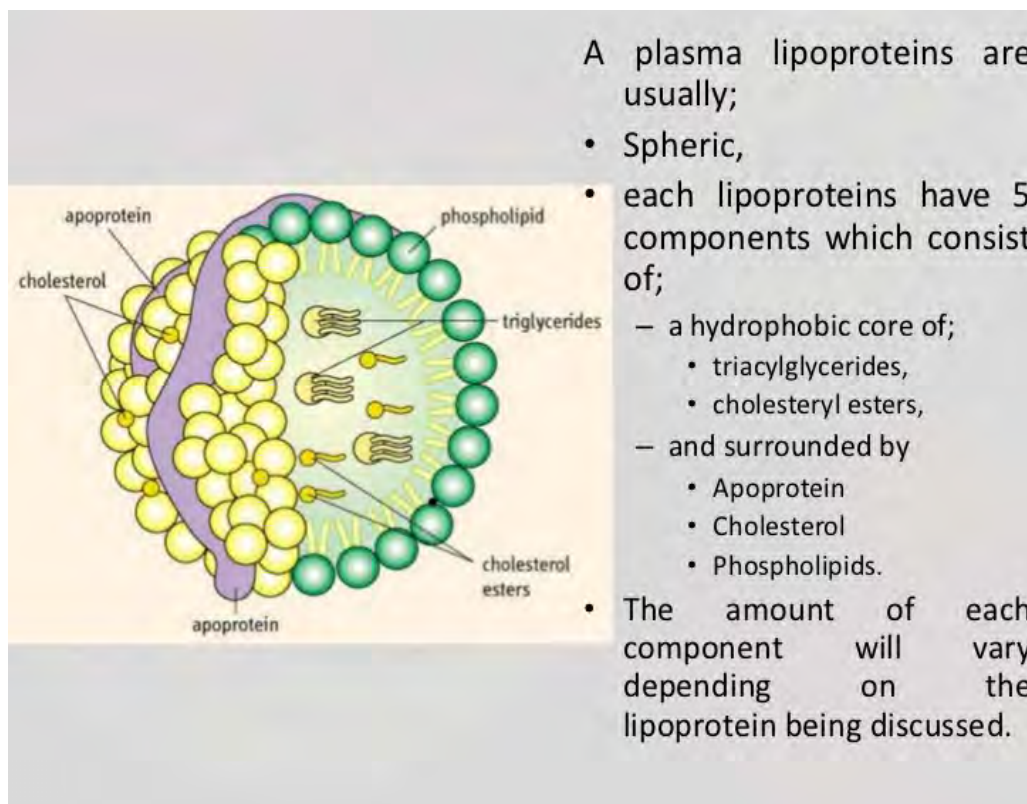
## Κλινική σημασία

- Τα χαμηλά επίπεδα των λιποπρωτεϊνών είναι δυνατόν να συνοδεύουν ένα πολύ σοβαρό νόσημα
- Σήμερα δεν υπάρχει ακόμα συμφωνία για το πόσο χαμηλά μπορεί να είναι τα εν λόγω επίπεδα με ασφάλεια. Σύντομα θα απαντηθεί το ερώτημα, εξ αιτίας της χρήσης πολύ ισχυρών υπολιπιδαιμικών φαρμάκων

## Πρωτοπαθείς υποχοληστερολαιμίες

- FHBL Οικογενής υποβηταλιποπρωτεϊναιμία (ετερο-ομοζυγώτες) ApoB gene
- ABL Αβηταλιποπρωτεϊναιμία MTP gene
- CMRD chylomicron retention disease (νόσος κατακράτησης των χυλομικρών) SAR1B gene
- Οικογενής συνδυασμένη υπολιπιδαιμία
- LOF in PCSK9
- Έλλειψη της πρωτεΐνης CETP
- Tangier disease ABCA1 gene

## Όταν κάποιο από τα στοιχεία που συνθέτουν τις λιποπρωτεΐνες είναι ελλιπές προκύπτει υπολιπιδαιμία



## Οικογενής υποβηταλιποπρωτεΐναιμία

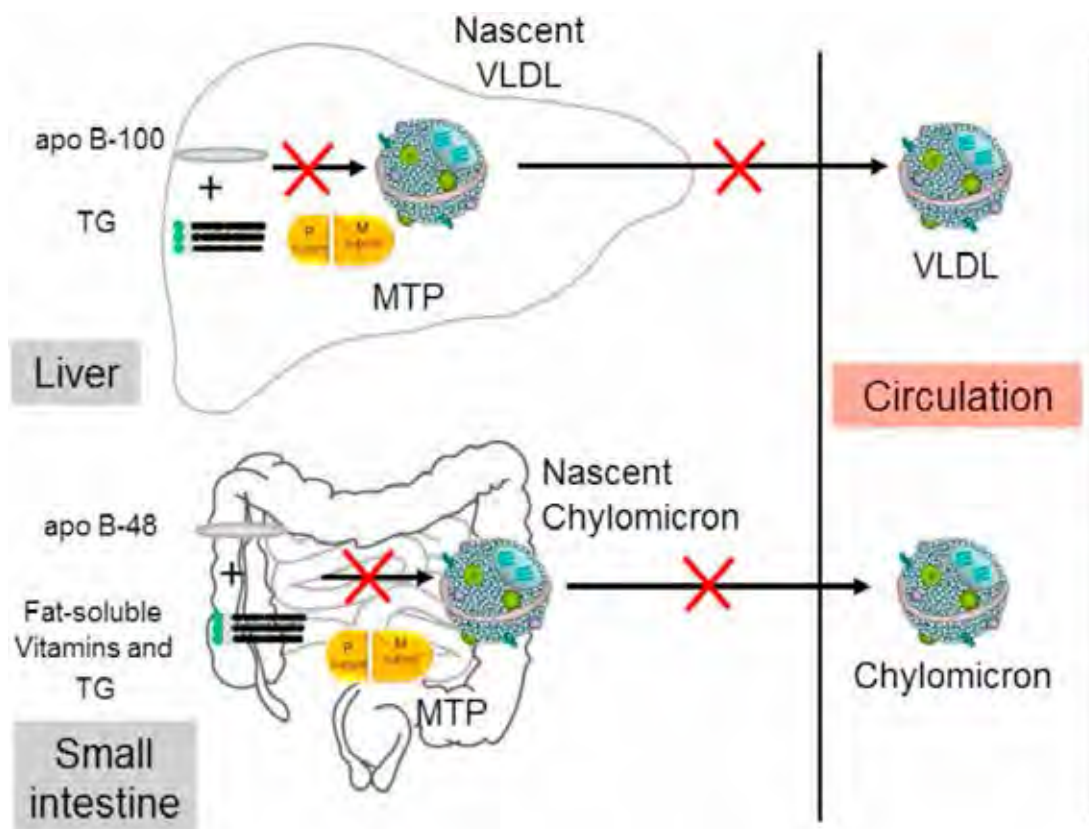
- 1:2000 ζωντανές γεννήσεις
- Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την ApoB
- Ελαττωματική ApoB από B-2.....B-90
- Μείωση της ApoB κατά 50%-70% (100 48)
- Οι ετεροζυγώτες ασυμπτωματικοί αλλά έχουν λιπώδες ήπαρ
- Μπορεί να εμπíπτουν στο σ. μακροβιότητας
- TC LDL-C ApoB ↓ κατά 50%. ΤΓΛ ελεφρώς ↓ ή κφ
- Λιπώδες ήπαρ. Όχι αντίσταση στην ινσουλίνη
- Γονείς μειωμένα επίπεδα LDL-C



## Οικογενής υποβηταλιποπρωτεϊναιμία (FHBL)

Μεταλλάξεις στο γονίδιο **ApoB** (45 περίπου)  
μικρότερου μεγέθους ApoB από B100  
όταν είναι μικρότερες από 27.6 δεν εκκρίνονται.

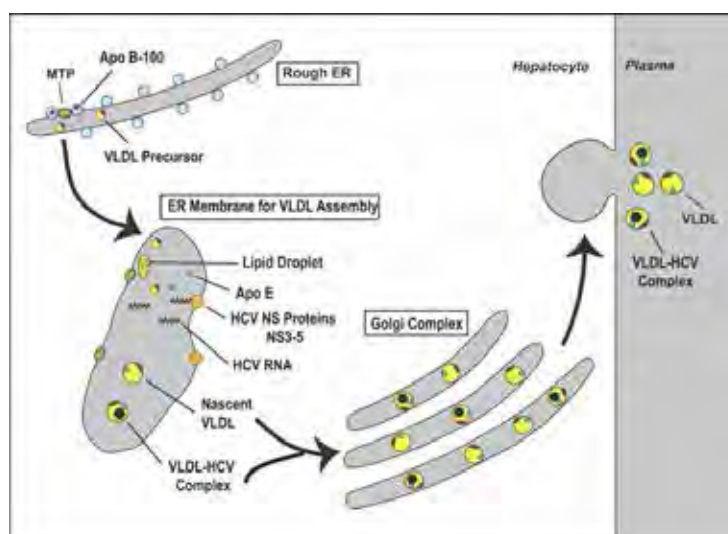
### Οικογενής αβηταλιποπρωτεϊναιμία



## Οικογενής αθηταλιποπρωτεΐναιμία

- Σπάνιο νόσημα
- Μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την MTP (*microsomal transfer protein*)
- Η MTP μεταφέρει τα ΤΓΛ για να ενωθούν με τα υπόλοιπα στοιχεία των Lp (VLDL CM) στο ενδοπλασματικό δίκτυο
- Η εκδήλωση της νόσου ποικίλει σε βαρύτητα

## Νόσος κατακράτησης των CM (SAR1B)



## Νόσος κατακράτησης των χυλομικρών (CM) (SAR1B)

Η πρωτεΐνη SAR1B προωθεί τη μεταφορά των χυλομικρών από το ενδοπλασματικό δίκτυο στο σύστημα Golgi όπου επιτελείται η οριστική ωρίμανσή τους.

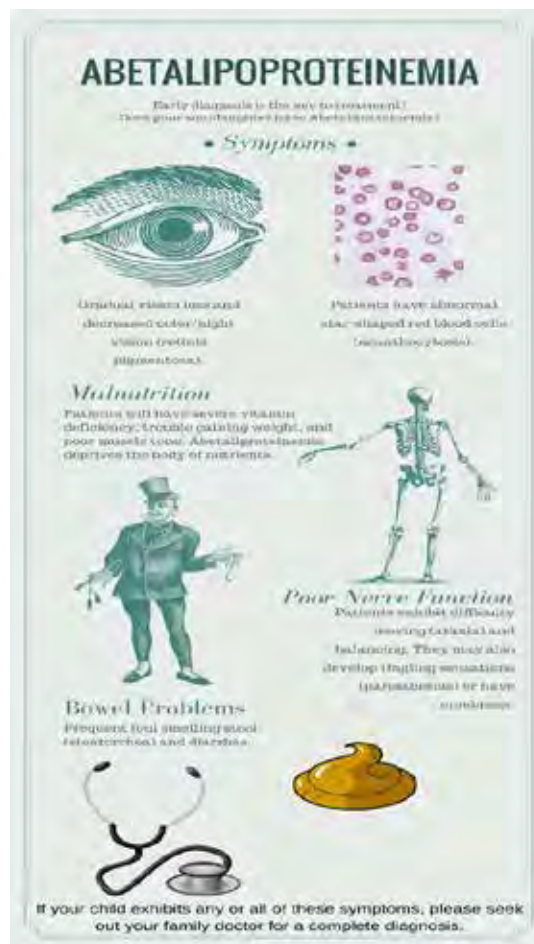
Τα άωρα χυλομικρά δεν μπορούν να περάσουν στην κυκλοφορία

## Νόσος κατακράτησης των CM (SAR1B) Anderson s disease.

Συγκέντρωση της πρωτεΐνης SAR1B στους μύες και την καρδιά όπου είναι δυνατόν να συσσωρεύονται τα χυλομικρά στα κύτταρα.  
(Πιθανή ↑ της CK και μυοκαρδιοπάθεια)

## Οικογενής συνδυασμένη υπολιπιδαιμία

- Μεταλλάξεις του γονιδίου ANGPTL3 (LOF)
- Η έλλειψη αυξάνει τη δραστικότητα της LPL
- Αυξάνεται η ταχύτητα μετατροπής της VLDL σε IDL και LDL κ η πρόσληψή τους από LDLR.
- Μείωση όλων των λιπιδίων
- Οι ομόζυγοι δεν αναπτύσσουν ΣΔ2
- Δεν έχουν ηπατικές επιπλοκές



## LOF PCSK9

αύξηση των LDL υποδοχέων  
και του ρυθμού καταβολισμού της LDL

### Loss-of-Function Mutations in PCSK9 Are Associated With Decreased LDL-C and CHD Risk

PCSK9 Variant	Population	LDL-C	CHD Risk
R46L	ARIC, DHS	↓ 15% <sup>1</sup>	↓ 47% <sup>1</sup>
Y142X or C679X	ARIC, DHS	↓ 28%-40% <sup>1,2</sup>	↓ 88% <sup>1</sup>
R46L	CGPS	↓ 11% <sup>3</sup>	↓ 46% <sup>3</sup>

- Heterozygous LOF mutations found in 1% to 3% of population<sup>1</sup>
- Associated with
  - Lower serum LDL-C<sup>1</sup>
  - Lower incidence of coronary heart disease<sup>1</sup>
- PCSK9 null individual identified (compound heterozygote for two inactivating mutations)
  - No detectable circulating PCSK9 with strikingly low LDL-C (14 mg/dL)<sup>4</sup>
  - Healthy and fertile college graduate in apparent good health<sup>4</sup>

LOF = loss of function, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

1. Cohen JC, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-1272.
2. Cohen J, et al. *Nat Genet.* 2005;37:161-165.
3. Benn M, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2833-2842.
4. Zhao et al. *Am Journal of Hum Gen.* 2006;79:514-534.

For educational purposes only.



## Συμπτώματα ομόζ FHBL,ABL,CMRD

- Στεατόρροια (+ μείωση της απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών)
- Προβλήματα ανάπτυξης
- Νευρολογικά-οφθαλμολογικά προβλήματα
- Λιπώδες ήπαρ
- Αναιμία

## Νευρολογικά-οφθαλμολογικά συμπτώματα

Έλλειψη βιταμίνης E,A και K

Αταξία, παραισθήσεις, μυική αδυναμία

Retinitis pigmentosa

Μείωση της όρασης των χρωμάτων

Μείωση της όρασης τη νύχτα

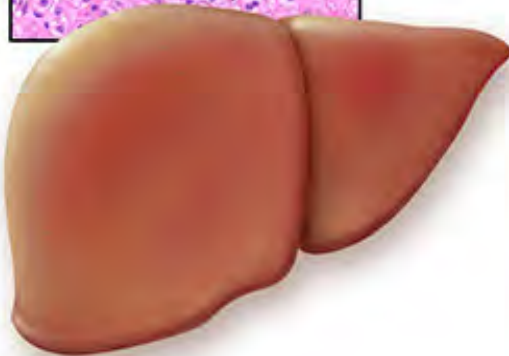
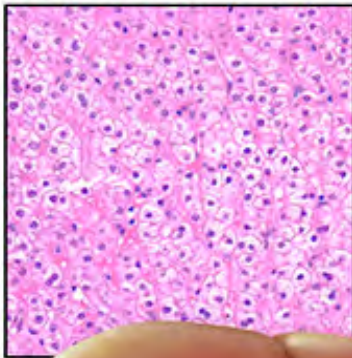
Κεντρική όραση

αιμορραγίες

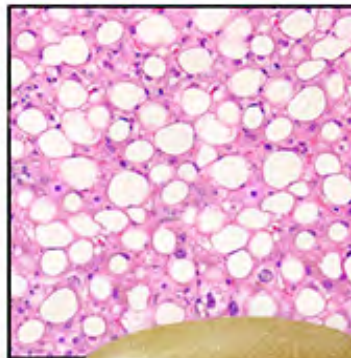
## Κεντρική όρασις



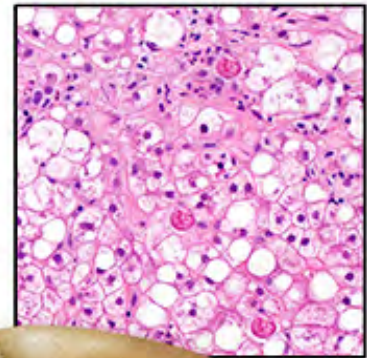
Normal liver



Nonalcoholic fatty liver disease

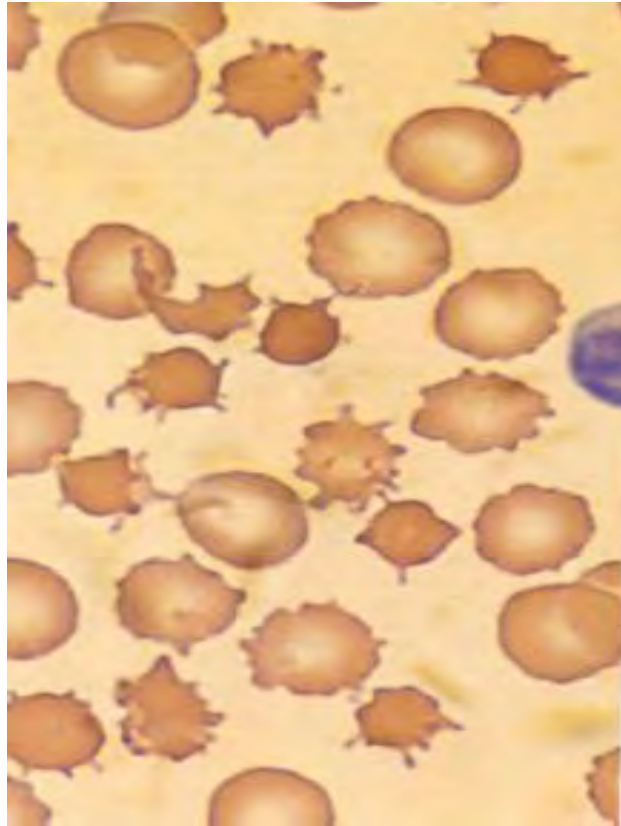


Nonalcoholic steatohepatitis

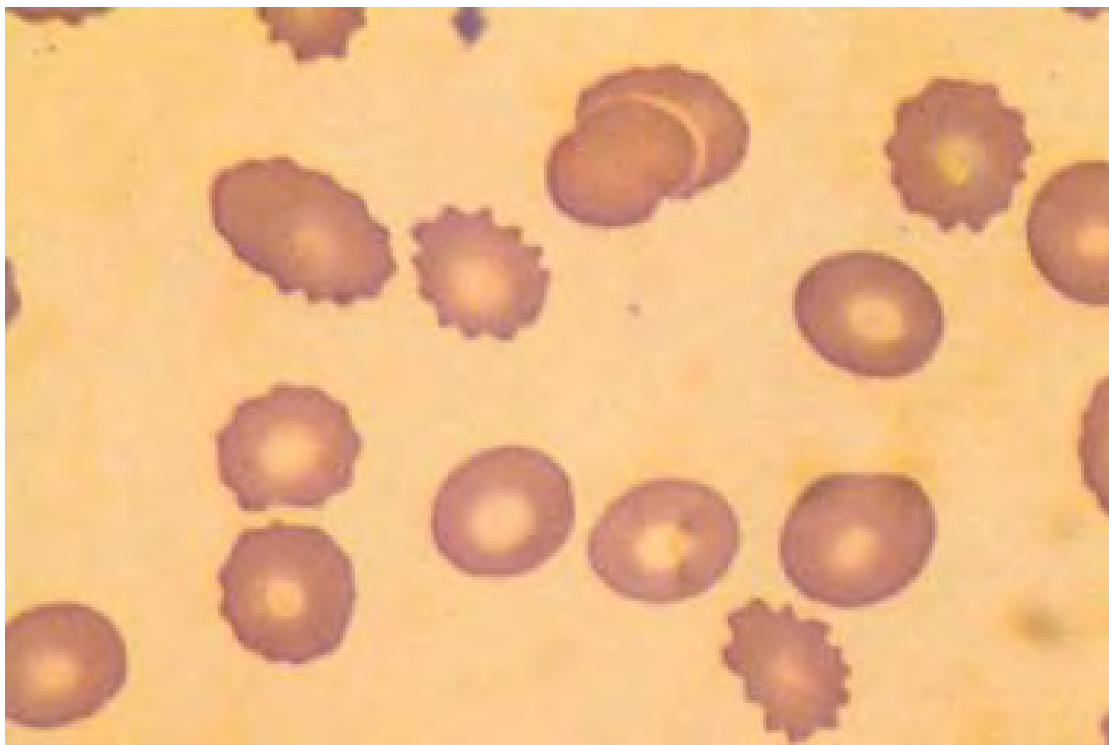


©2016  
MAYO

## Ακανθοκυττάρωση σε ορισμένες υπολιπιδαιμίες



## Ακανθοκυττάρωση σε ορισμένες υπολιπιδαιμίες



## Συμπτώματα

- Χρόνια διάρροια, στεατόρροια (↓ανάπτυξη)
- Λιπώδες ήπαρ, έντερο, μυικό σ., καρδιά
- Δυσασπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών AEDK  
αταξία, τρόμος, αδυναμία, παραισθήσεις  
↓ της όρασης τη νύχτα, των χρωμάτων, κεντρική  
↓ της οστικής πυκνότητας  
Διαταραχές της πήξης  
Ακανθοκυττάρωση

## Δευτεροπαθείς υπολιπιδαιμίες

- Malnutrition
- Σύνδρομο δυσασπορρόφησης  
HIV  
CROHN,  
CELIAC DIS.  
Bacterial hyperproduction  
chronic pancreatitis

# Ηπατοπάθειες

- Ηπατίτιδες
- Κίρρωση

μείωση της παραγωγής των LP

# Αναιμίες

Μη επαρκή στοιχεία για τα αίτια

Αυξημένη χρήση χοληστερόλης  
από τα νεοσχηματιζόμενα ερυθροκύτταρα

*Shalev et al Am J Hematol 2007*



## Υπερθυρεοειδισμός

- Είναι δυνατόν να αποτελέσει αίτιο ανεξήγητης βελτίωσης ΔΛ
- **Αυξημένη λειτουργικότητα των LDLr**  
(Η τριοδοθυρονίνη ενεργοποιεί τα γονίδια που εκφράζουν LDLr και LPL)

*Liberopoulos E., Elisaf M. Hormones 2002*

## κακοήθειες

Αυξημένη χρήση των λιπιδίων από τα καρκινικά κύτταρα μέσω αυξημένης δραστηριότητας των LDL υποδοχέων τους.

*Peterson C et al Med OncolTumor Pharmacother*

## Λοιμώδη νοσήματα, σηψαιμία

### Συσχέτιση

με την πρόγνωση, ατυχή έκβαση  
και τη θνητότητα

(χρησιμοποιείται από τα μικρόβια. Σε βαρέως πάσχοντες η υποχοληστερολαιμία σημαίνει επιπλοκή με λοίμωξη)

*Dunham CM et al Crit Care*

## συμπτώματα

Οι δευτερογενείς υπολιπιδαιμίες

Συνήθως ασυμπτωματικές

Οι γενετικές μορφές μπορεί να εμφανίσουν  
Στεατόρροια,  
νευρολογικά – οφθαλμολογικά συμπτώματα,  
μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ  
αναιμία

## Ασθενής με υποχοληστερολαιμία

Σύσταση για  
υγιεινό τρόπο ζωής

Ανά έτος έλεγχος με εργαστηριακά κ U/S

## Ασθενής με υποχοληστερολαιμία

- Γυναίκα 42 ετών υγιής (ασυμπτωματική)
- Β=65 Υ=156 ΔΜΣ=26.7
- Ελεύθερη επαγγελματίας
- Πρώην καπνίστρια (8/ετία)
- ΑΥ- ΣΔ-
- Άσκηση +

## Οικογενειακό ιστορικό

- Ο πατέρας 72 ετών ΣΔ
- Η μητέρα 70 ετών υγιής
- Η γιαγιά πέθανε σε ηλικία 102 ετών
- Οικογένεια χωρίς ΚΑΝ
- Ένα αγόρι 6 ετών χωρίς ΔΛ

### εργαστηριακά

σάκχαρον	103	ολ χοληστερόλη	<b>97</b>
Ουρία	26	τριγλυκερίδια	<b>26</b>
Κρεατινίνη	0,47	HDL-C	58
Ουρικό οξύ	4,4	LDL-C	<b>34</b>
O/P	18/26	ApoA	126
γgt	26	ApoB	<b>25</b>
HbA1c	5,9	Lp(a)	28

## εργαστηριακά

Ht = 42,6

CEA = 2,20

Hb = 13,5

Λευκά = 7500 61/28

PLT = 358

TSH = 1,63

B12 = 440

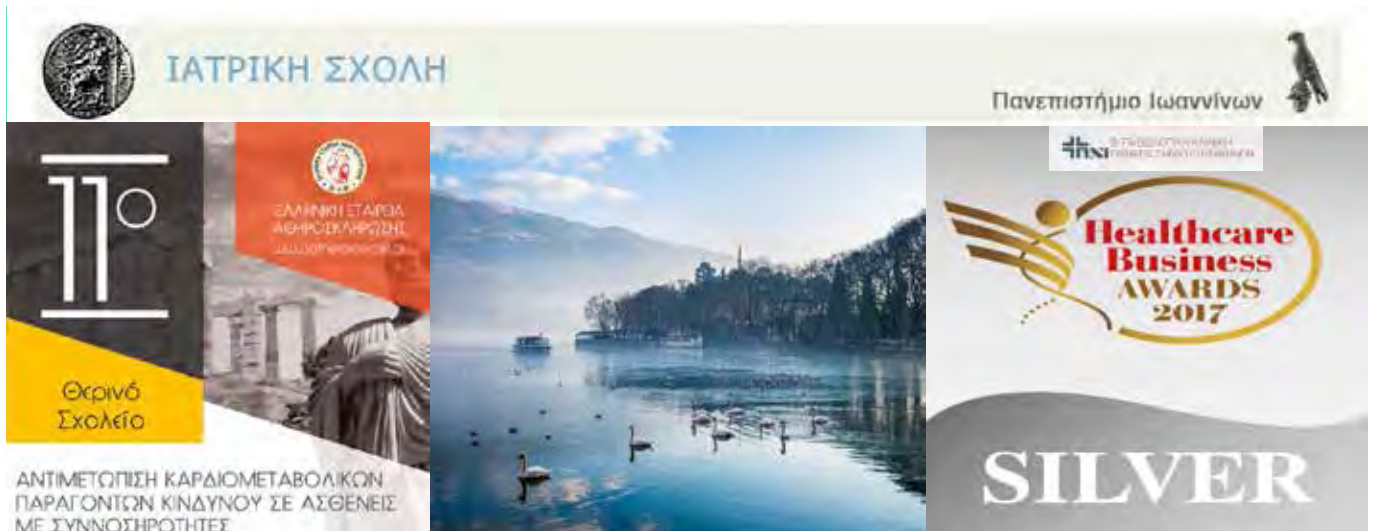
Φυλλικό = 7,61

Fe = 58

## ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΑ

- ΗΚΓ ΚΦ
- U/S καρδιάς = κφ ΚΕ=62%
- U/S ήπατος = φυσιολογικό





## ΑΣΘΕΝΗΣ 45 ΕΤΩΝ ΜΕ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ 37 Kg/m<sup>2</sup> ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ

**Ευάγγελος Λυμπερόπουλος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων  
[www.bpath.gr](http://www.bpath.gr), [www.atherosclerosis.gr](http://www.atherosclerosis.gr)

## DISCLOSURES

➤ Participation in educational, research and advisory activities sponsored by:

ASTRA-ZENECA, VIANEX, MSD, LILLY, BAYER, AMGEN, ELPEN, SANOFI, MYLAN, BOEHRINGER-INGELHEIM, NOVARTIS, NOVO NORDISK, GALENICA, SERVIER, VALEANT

## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- Άνδρας 45 ετών, πρόσφατη διακοπή καπνίσματος, πατέρας με ΣΔ2
- ✓ FPG 116 mg/dL, 2h-OGTT 180 mg/dL, HbA1c 6.3%
- ✓ ΣΒ 117 Kg, BMI 37 Kg/m<sup>2</sup>, WC 123 cm
- ✓ ΑΤΤ 135/85 mmHg υπό περινδοπρίλη 10 mg
- ✓ LDL-C 90, TGs 183, HDL-C 37 mg/dL υπό ροσουβαστατίνη 10 mg
- ✓ Creat 1.0 mg/dL (e-GFR 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)-ALB/CREAT σε δείγμα ούρων 30 mg/g
- ✓ Η σύζυγος αναφέρει ροχαλητό και επεισόδια άπνοιας τη νύχτα

Η παχυσαρκία είναι πολύπλοκη νόσος:

Φυσιολογικές

Γενετικές

Περιβαλλοντικές

Συμπεριφορικές

Οι μεταβολές στη συμπεριφορά και στον τρόπο ζωής που επέρχονται με την πάροδο του χρόνου συνδέονται με διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου και μακροπρόθεσμη αύξηση βάρους<sup>1</sup>



### Διατροφή

Άμυλο, επεξεργασμένα δημητριακά, επεξεργασμένα τρόφιμα, λιπαρά, σάκχαρα

Μέγεθος μερίδας

Πρότυπα πρόσληψης τροφής



### Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας



### Καθιστικός τρόπος ζωής

Μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης τηλεόρασης καθημερινά



### Διάρκεια ύπνου

<6 ή >8 ώρες ύπνου καθημερινά



### Κατανάλωση αλκοόλ



### Κάπνισμα

Πρόσφατη διακοπή του καπνίσματος

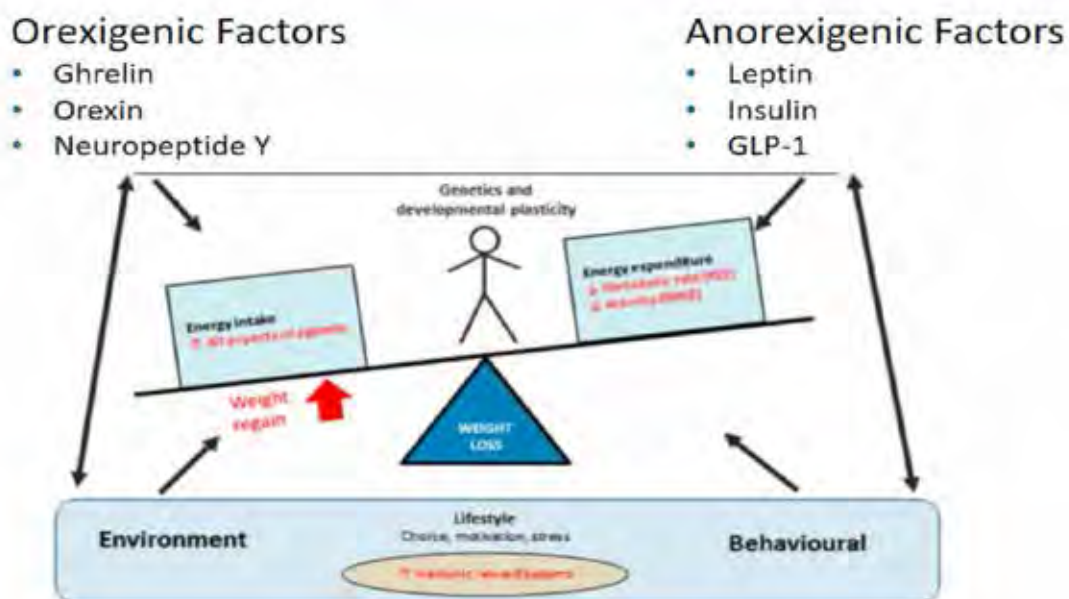
1. Mozaffarian D et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2392-2404.

## Appendix 2. List of Medications Associated With Weight Gain, Weight Neutrality, and Weight Loss

	Weight gain	Weight neutrality	Weight loss
Antidepressants	Amitriptyline, imipramine Citalopram Doxepin Fluoxetine (>1 y) Mirtazapine Nortriptyline Paroxetine Phenelzine Sertraline (>1 y)	Bupropion Fluoxetine (<1 y) Nefazodone Sertraline (<1 y)	Bupropion
Antidiabetics	Insulin Sulfonylureas (eg, glyburide) Thiazolidinediones (eg, rosiglitazone, pioglitazone)	Acarbose $\alpha$ -glucosidase inhibitors DPP-4 inhibitors Miglitol	Glimepiride GLP-1 agonists (eg, exenatide, liraglutide) Metformin Pramlintide SGLT2 inhibitors DPP4 inhibitors (eg, sitagliptin, vildagliptin)
Antiepileptics	Carbamazepine Gabapentin, pregabalin Valproic acid Vigabatrin	Lamotrigine Levetiracetam Phenytoin	Felbamate Topiramate Zonisamide
Antihistaminics	Cyproheptadine, diphenhydramine, meclizine		
Antihypertensives	Doxazosin, prazosin, terazosin Metoprolol, propranolol	Carvedilol Nebivolol	
Antipsychotics	Clozapine, olanzapine, quetiapine Lithium Perphenazine Risperidone	Aripiprazole Ziprasidone	
Contraceptives and hormones	Depo-medroxyprogesterone acetate Megestrol acetate		
Steroids	Corticosteroids (eg, prednisone) Glucocorticoids Progestins		

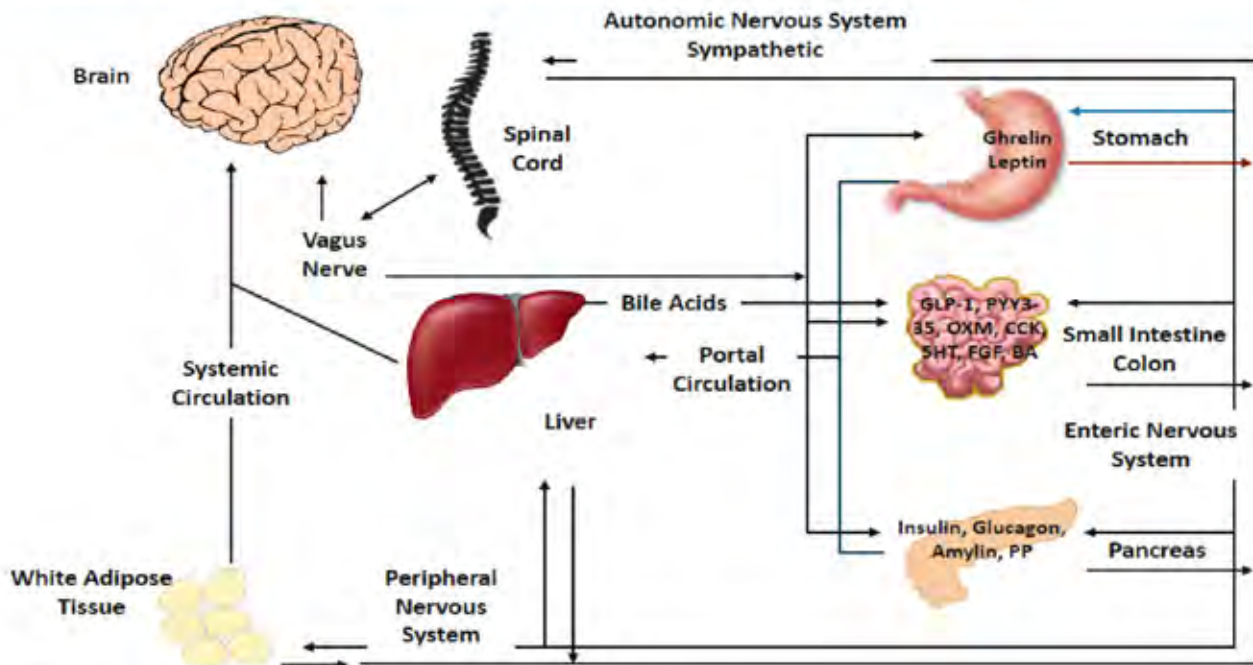
NOTE. Adapted from Apovian CM, Aronne L, Powell AG. Clinical management of obesity. West Islip, NY: Professional Communications, Inc, 2015:186–192. DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2.

## Factors Driving Weight Regain or Weight Loss Maintenance After Initial Weight Loss



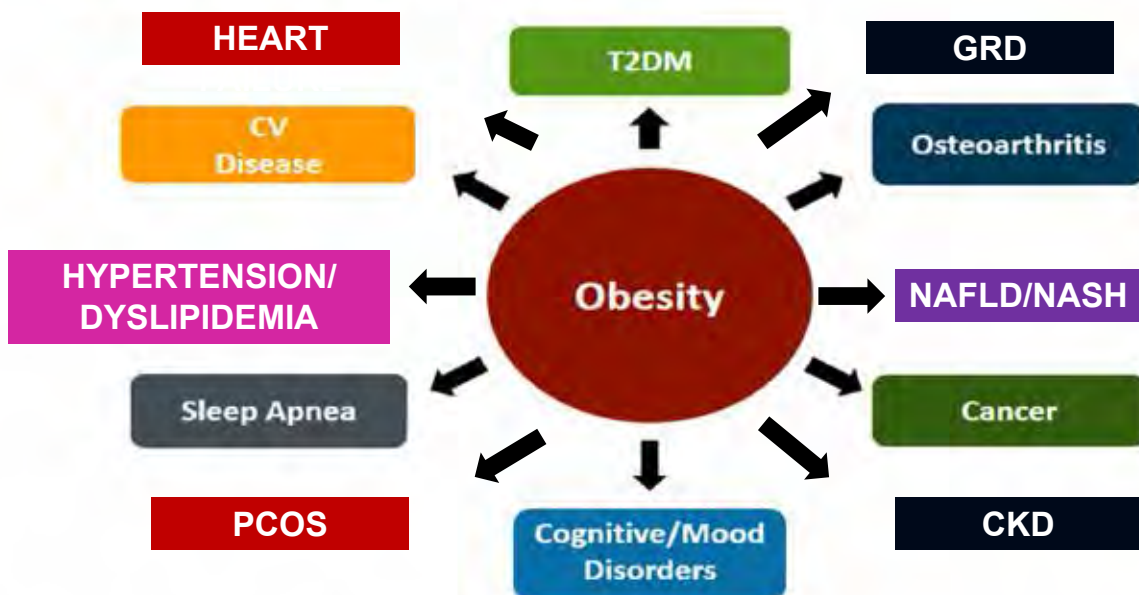
Greenway FL. *Int J Obes*. 2015; 39:1188-1196.

## Mechanisms of Energy Intake Regulation



Acosta A, et al. *Gut*. 2014;63:687-695.

## Obesity as a Risk Factor for a Range of Comorbid Conditions<sup>[a,b]</sup>



a. Pi-Sunyer X. *Postgrad Med*. 2009;121:21-33.  
 b. Calle EE, et al. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-1105.

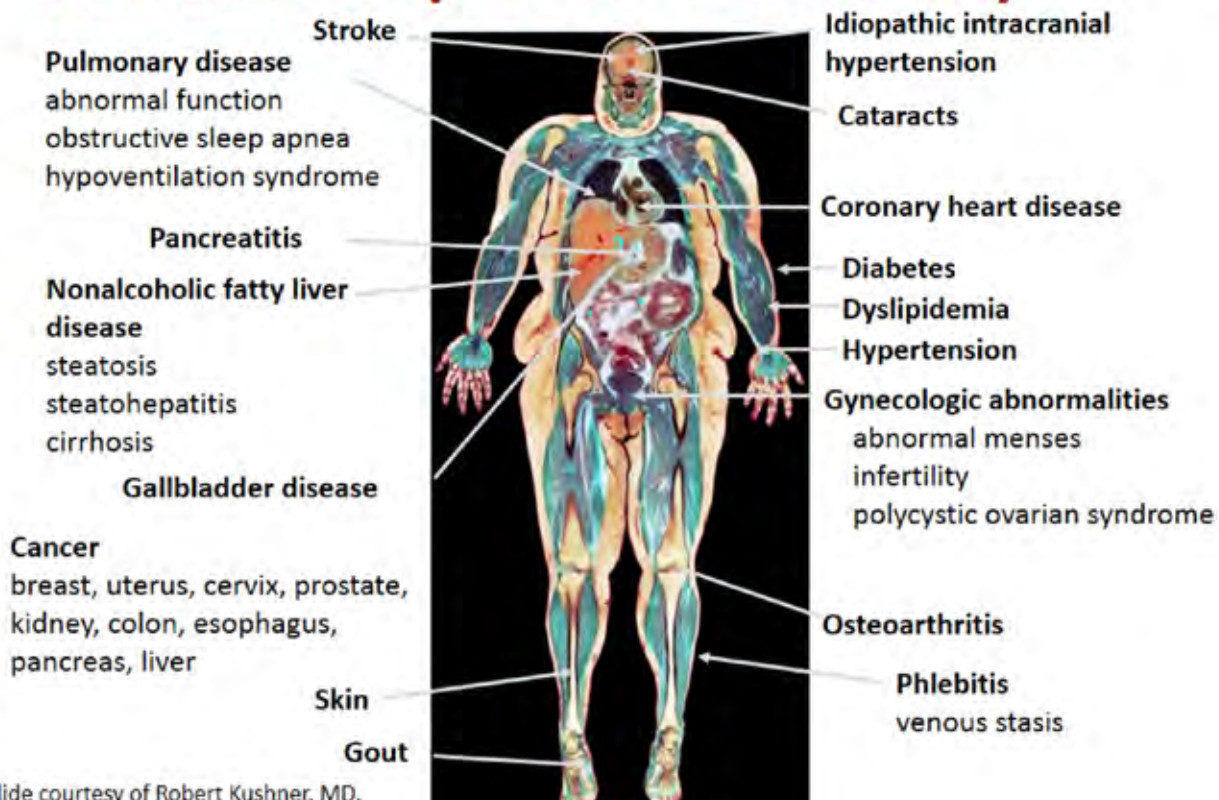


## The Impact of Obesity Upon Individuals



Slide courtesy of Jason Halford, PhD, C. Psychol. (Health) AFBPsS.

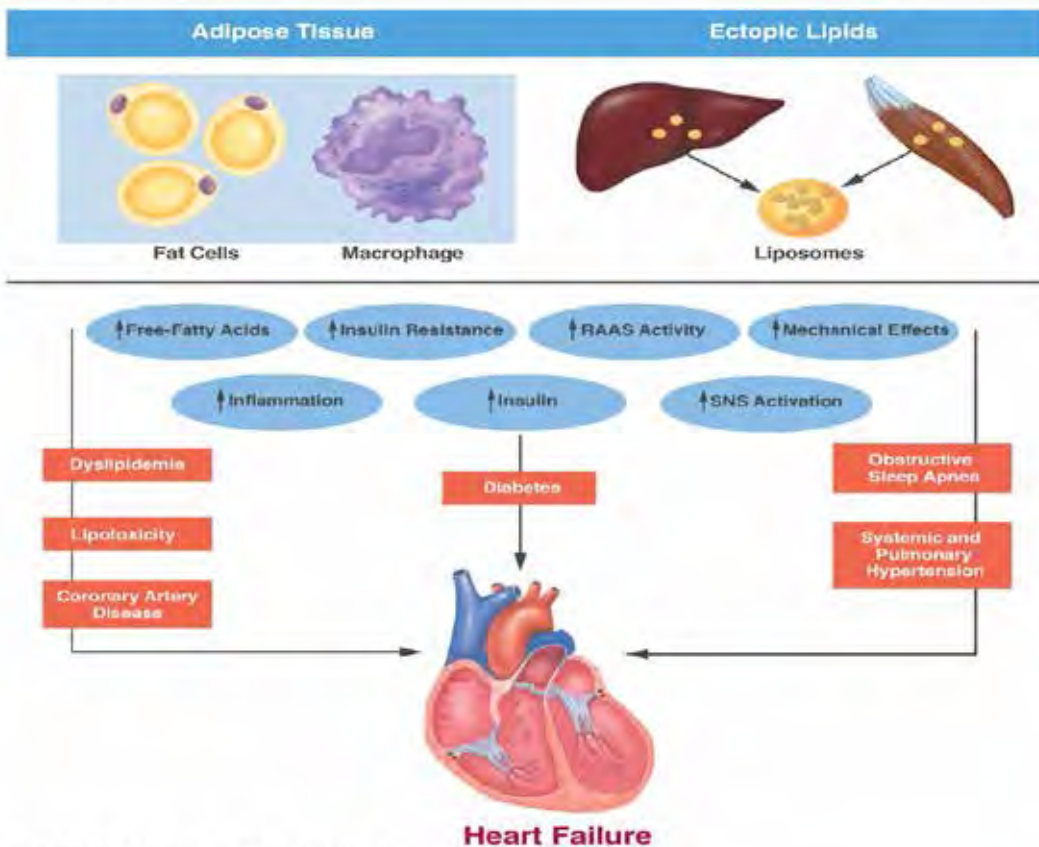
## Medical Complications of Obesity



Slide courtesy of Robert Kushner, MD.

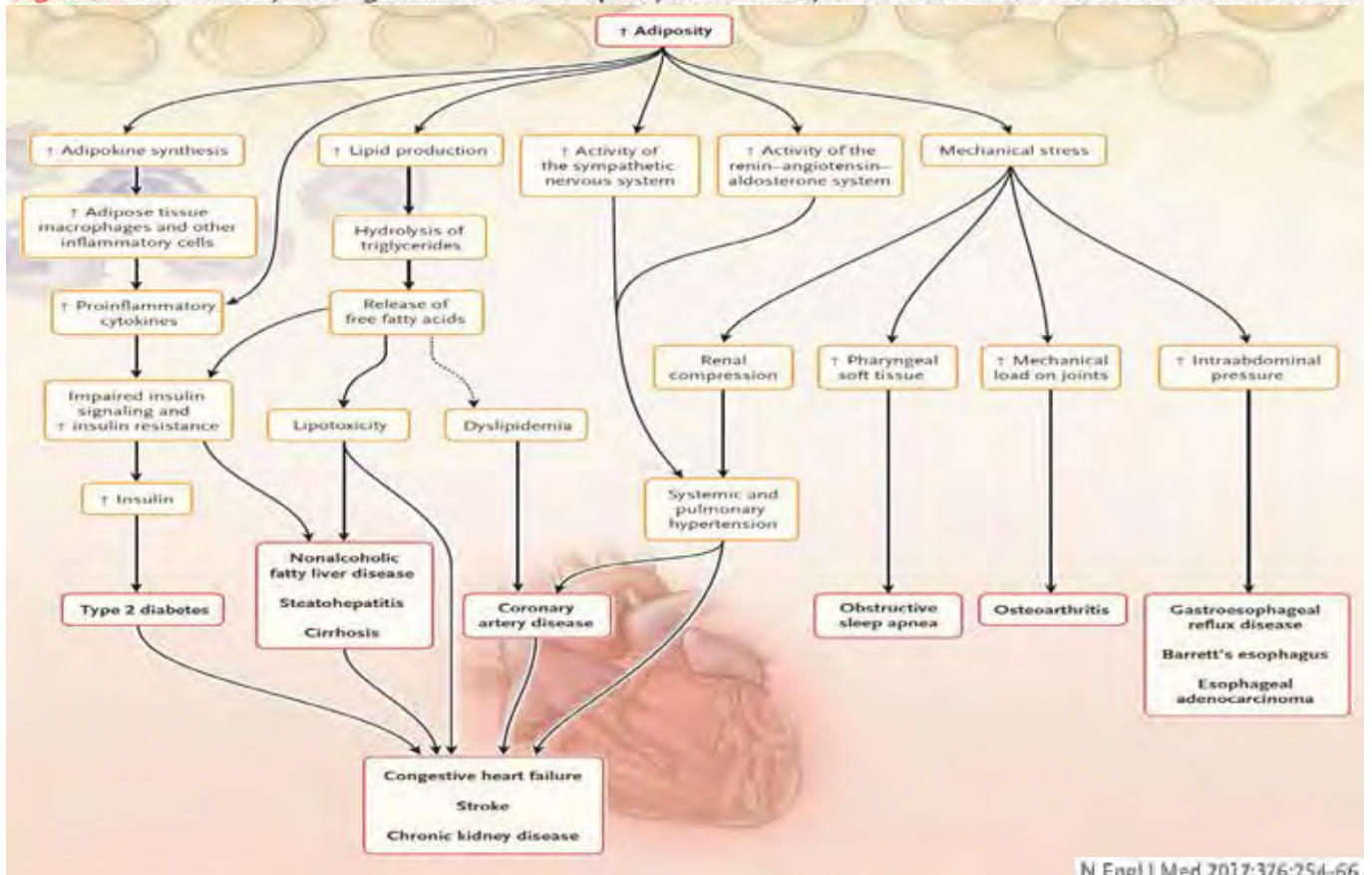


**CENTRAL ILLUSTRATION** Adiposity-Associated Major Risk Factors for Developing HF and Other Weight-Related Comorbidities



Gadde, K.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):69-84.

**Figure 1.** Some Pathways through Which Excess Adiposity Leads to Major Risk Factors and Common Chronic Diseases.



N Engl J Med 2017;376:254-66.

# Weight Loss Improves Obesity-Related Comorbidities

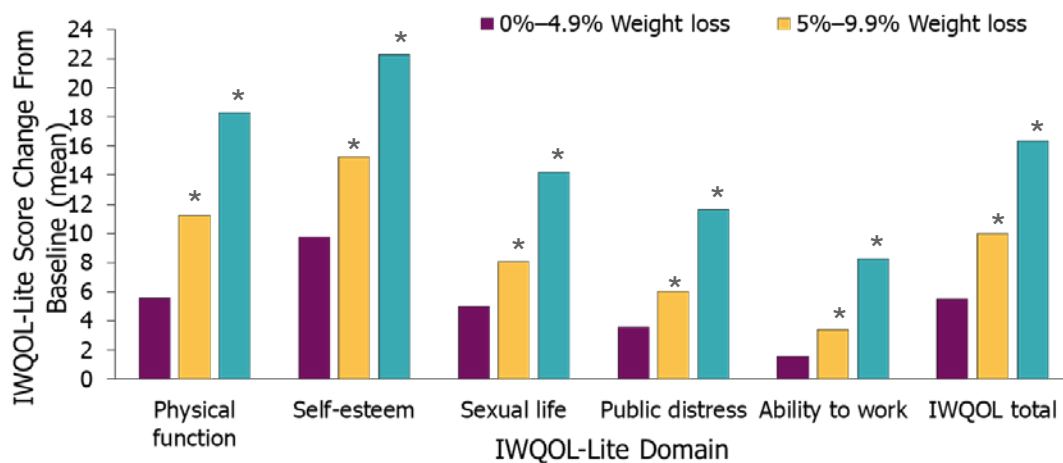


a. Knowler, et al. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.  
 b. Li, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:474-480.  
 c. Datillo, et al. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:320-328.  
 d. Wing, et al. *Diabetes Care.* 2011;34:1481-1486.  
 e. Foster, et al. *Arch Intern Med.* 2009;169:1619-1626.  
 f. Kuna, et al. *Sleep.* 2013;36:641-649.  
 g. Warkentin, et al. *Obes Rev.* 2014;15:169-182.  
 h. Wright, et al. *J Health Psychol.* 2013;18:574-586.

## Weight Loss Is Associated With Improvements in Weight-Related Quality of Life<sup>1</sup>

Greater weight loss is associated with greater improvements in quality of life

The Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Lite questionnaire was used to assess changes in quality of life in adults with obesity in multiple weight-loss categories<sup>a,b</sup>



\* P<0.05 vs reference category of 0%–4.9% weight loss.  
<sup>a</sup>Data obtained from adults with obesity (BMI 30–43 kg/m<sup>2</sup>) ≥18 years of age (n=926) who participated in a 1-year randomised, placebo-controlled trial for weight loss with an experimental drug + lifestyle modification.  
<sup>b</sup>IWQOL-Lite total score and individual scores for each of the 5 domains based on a maximum score of 100, indicating optimum quality of life. BMI=body mass index.  
 1. Kolotkin RL et al. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:53.

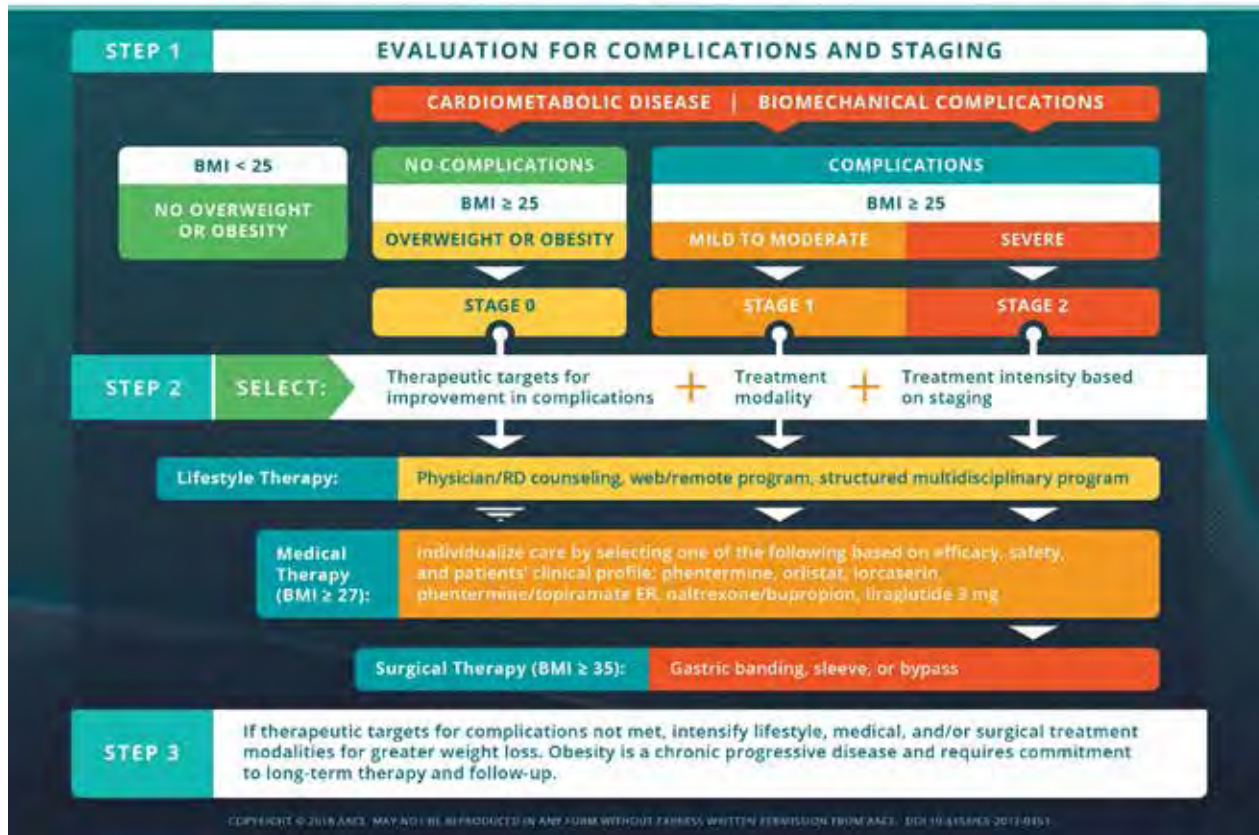
## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ (συνέχεια)

- ✓ Ο ασθενής ρωτήθηκε αν θα ήθελε να συζητήσουμε για το αυξημένο σωματικό του βάρος
- ✓ Ενημερώθηκε για τις επιβλαβείς συνέπειες της παχυσαρκίας
- ✓ Ενημερώθηκε για τα οφέλη από τη μείωση του σωματικού βάρους
- ✓ Ανέφερε ότι έχει πολλές φορές προσπαθήσει να χάσει βάρος στο παρελθόν: αρχικά έχανε αλλά το ξαναέπαιρνε, τελευταία δεν χάνει καθόλου!
- ✓ Αναφέρει ότι δεν μπορεί να αντισταθεί στο «τσιμπολόγημα»

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΛΑΝΟ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ  
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ**

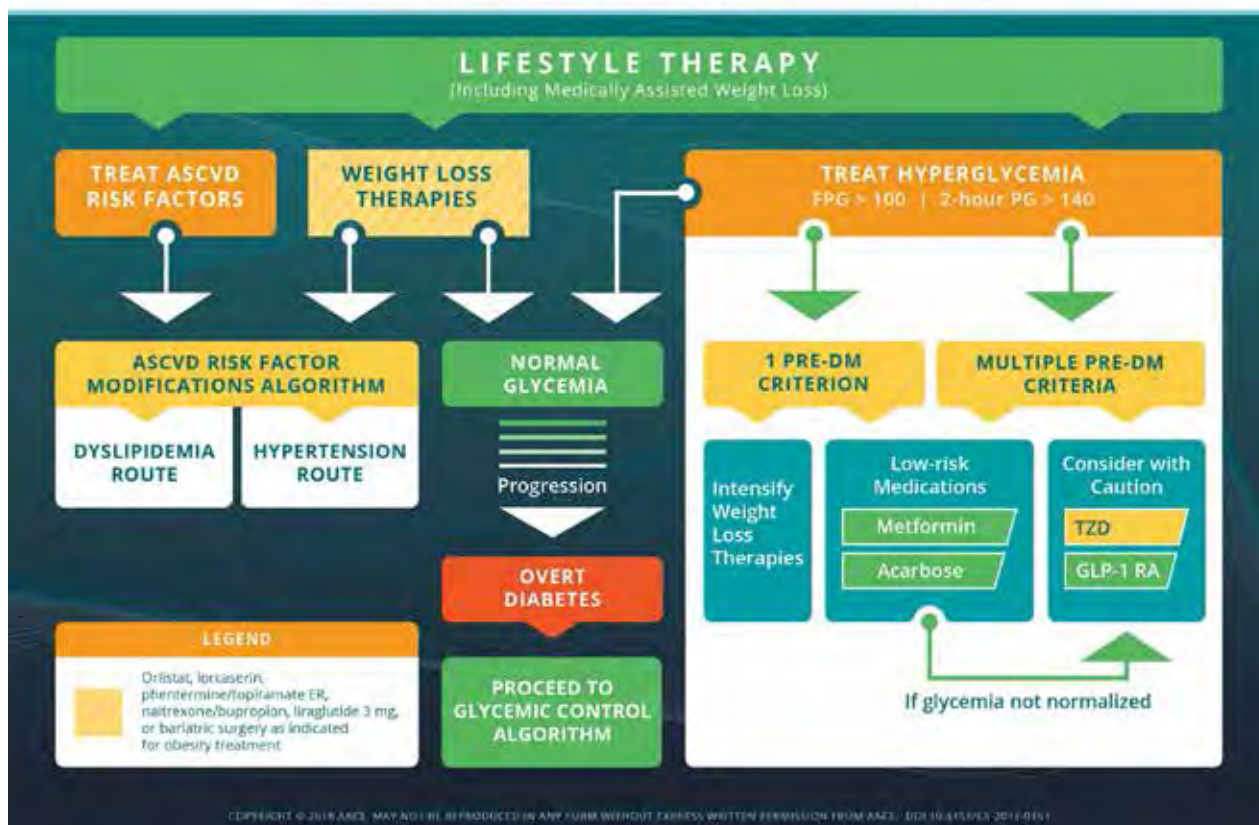


## Complications-Centric Model for Care of the Patient with Overweight/Obesity



## Prediabetes Algorithm

IFG (100–125) | IGT (140–199) | METABOLIC SYNDROME (NCEP 2001)



## A Realistic and Meaningful Weight-Loss Goal Is an Important First Step<sup>1</sup>

Guidelines recommend a 5%–10% weight reduction within 6 months for patients with obesity (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) and overweight individuals (BMI 25–29.9 kg/m<sup>2</sup>) with  $\geq 1$  obesity-related comorbidity

ACC=American College of Cardiology; AHA=American Heart Association; BMI=body mass index; TOS=The Obesity Society.  
1. Jensen MD et al. *Circulation*. 2014;63:2985-3023.

## Assessing Your Patients With Obesity<sup>1</sup>

Utilize the 5 A's model (motivational interviewing technique) to guide your assessment

The 5A's model focuses on behavioral change and minimal intervention strategies applied in a busy practice setting

### 5 A's of Obesity Management

- Ask** Ask permission to discuss weight; be nonjudgmental; explore readiness for change
- Assess** Assess BMI, WC, and obesity stage; explore drivers and complications of excess weight; assess how obesity has burdened your patient (eg, mental health and function)
- Advise** Advise on health risks of obesity, benefits of modest weight loss, the need for long-term strategy, and treatment options
- Agree** Agree on realistic weight-loss expectations and targets, behavioral changes, and specific details of treatment options
- Assist** Assist in identifying and addressing barriers, provide resources and assist in identifying and consulting with appropriate providers, arrange regular follow-ups

BMI=body mass index; WC=waist circumference.  
1. Vallis M et al. *Can Fam Physician*. 2013;59:27-31.



**1<sup>ος</sup> ΣΤΟΧΟΣ ΑΓΩΓΗΣ: ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ  
 ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 5-10% ΣΕ 6 ΜΗΝΕΣ  
 → 6-12 Kg**

**2<sup>ος</sup> ΣΤΟΧΟΣ ΑΓΩΓΗΣ: ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ  
 ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ**

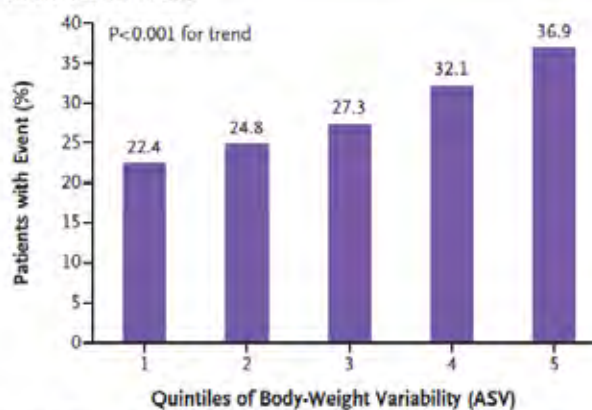
ACC=American College of Cardiology; AHA=American Heart Association; BMI=body mass index; TOS=The Obesity Society.  
 1. Jensen MD et al. *Circulation*. 2014;63:2985-3023.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease

### B Rates of Cardiovascular Events



	1	2	3	4	5
Mean Body-Weight Variability (kg)	0.93	1.39	1.76	2.25	3.86
No. of Events	426	471	519	610	701

**Table 3. Multivariable Models and Risk of Outcomes in the Highest versus the Lowest Quintile of Variability in Body Weight.**

Outcome	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
Any coronary event	1.64 (1.41–1.90)	<0.001
Any cardiovascular event	1.85 (1.62–2.11)	<0.001
Death	2.24 (1.74–2.89)	<0.001
Myocardial infarction	2.17 (1.59–2.97)	<0.001
Stroke	2.36 (1.56–3.58)	<0.001
New-onset diabetes	1.78 (1.32–2.40)	<0.001

N Engl J Med 2017;376:1332–40.

# Weight and Energy Balance

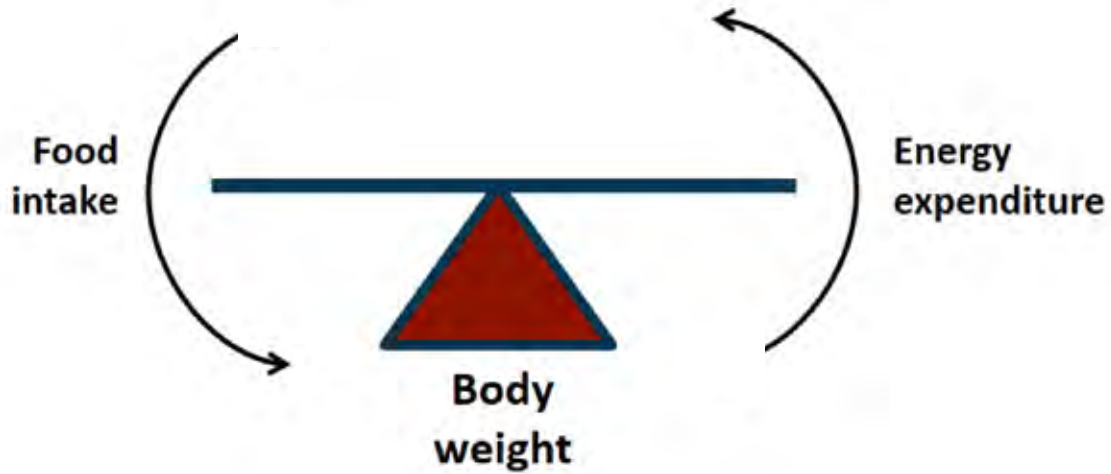
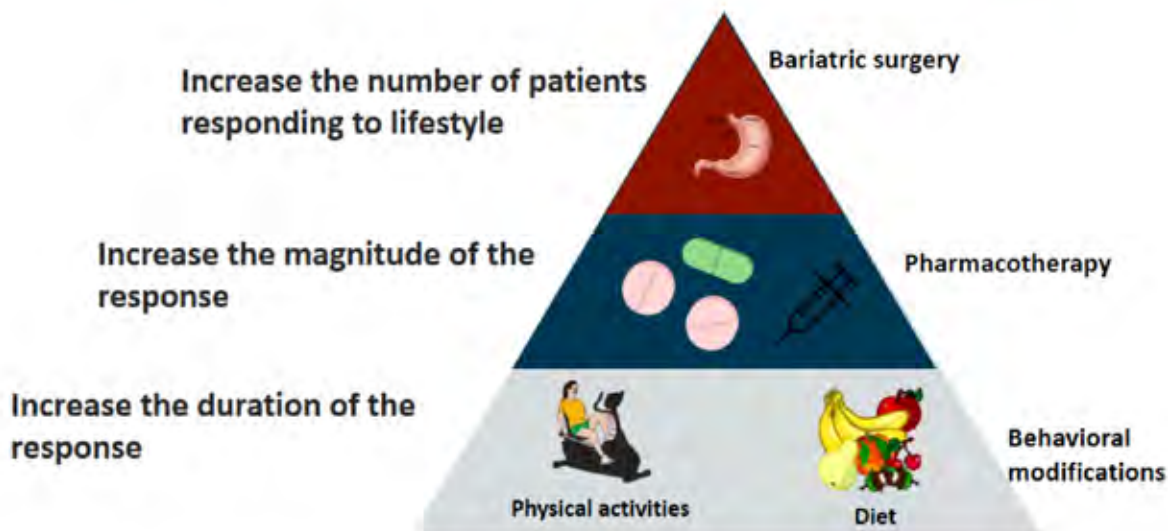


Figure 1. POWER: Practice Guide on Obesity and Weight Management, Education and Resources.

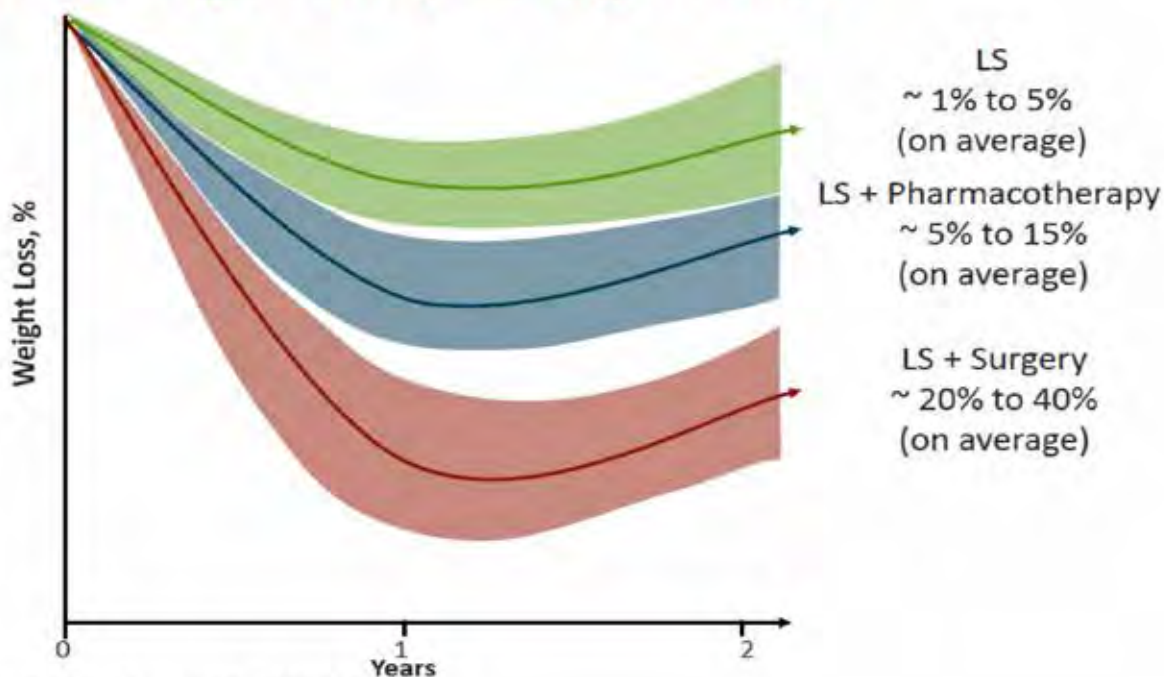
Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;

print & web 4C/FPO

## Pharmacotherapy and Surgery in Addition to Diet and Lifestyle Changes



## Obesity Treatment Success: Percentage Body Weight Lost



Lau DCW, et al. *Can Med Assoc J.* 2007;176:S1-S13.

# The Diabetes Prevention Program

A Randomized Clinical Trial  
to Prevent Type 2 Diabetes  
in Persons at High Risk

The DPP Research Group

## Study Interventions

Eligible participants (N = 3234 with IGT or IFG)



Standard lifestyle recommendations



Randomized

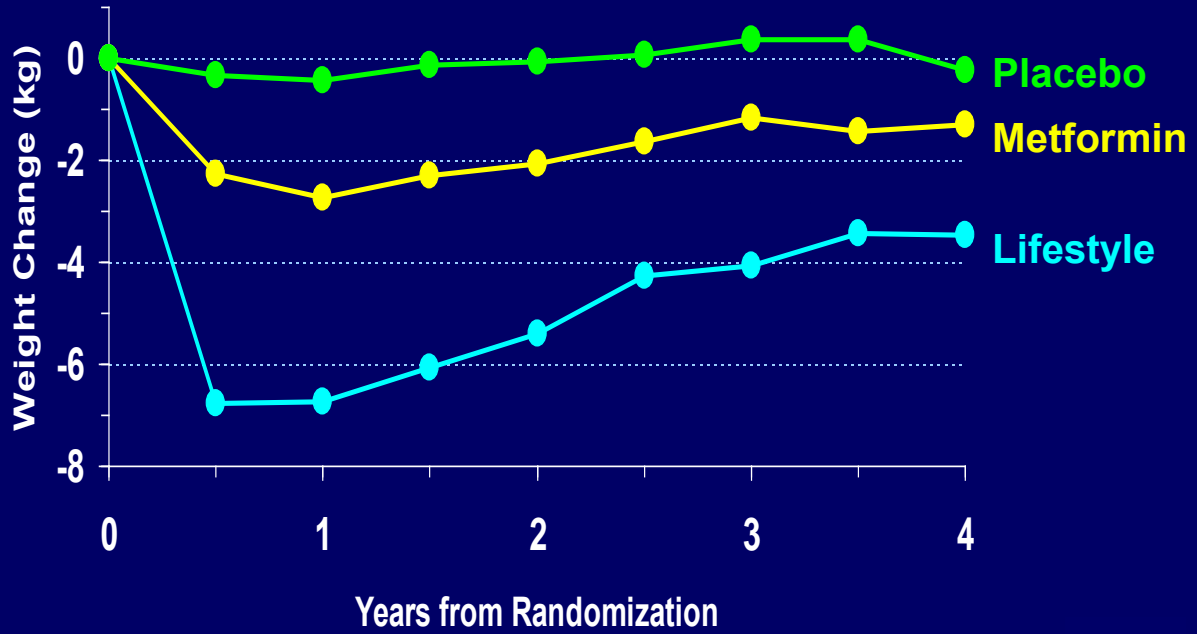
Intensive  
Lifestyle  
(n = 1079)

Metformin  
(850 mg b.i.d)  
(n = 1073)

Placebo  
(n = 1082)



## Mean Weight Change

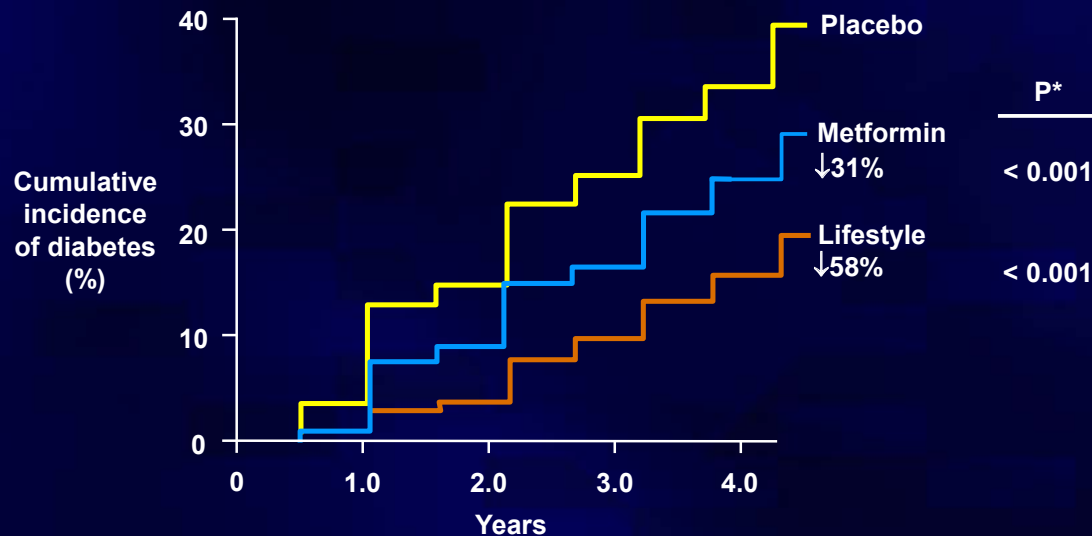


The DPP Research Group, *NEJM* 346:393-403, 2002



## DPP: Benefit of diet + exercise or metformin on diabetes prevention in at-risk patients

N = 3234 with IFG/IGT without diabetes



\*vs placebo  
 IFG = impaired fasting glucose

Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group.  
*N Engl J Med.* 2002;346:393-403.



## Finnish Diabetes Prevention Study NEJM 2001; 344: 1343-1350

- 522 overweight subjects with IGT
- Intervention group - met with dietician 4 x /yr and supervised exercise vs control group
- Goals:
  - 1)  $\geq 5\%$  wt loss
  - 2) 15 g of fiber/1000 cal
  - 3)  $< 30\%$  fat
  - 4)  $< 10\%$  saturated fat
  - 5) 30 minutes of exercise /day

Future Forum

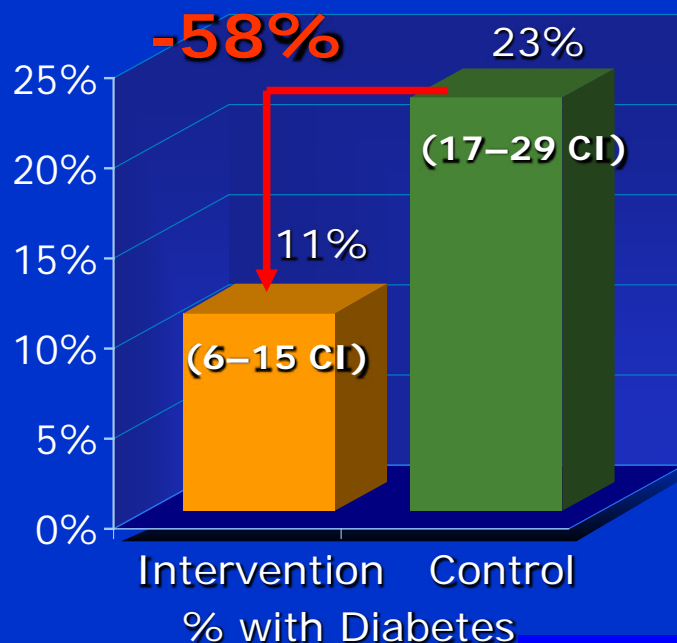
DEFINING GLOBAL STANDARDS IN VASCULAR DISEASE

## Finnish Diabetes Prevention Study

After 4 years —  
risk of diabetes  
reduced by

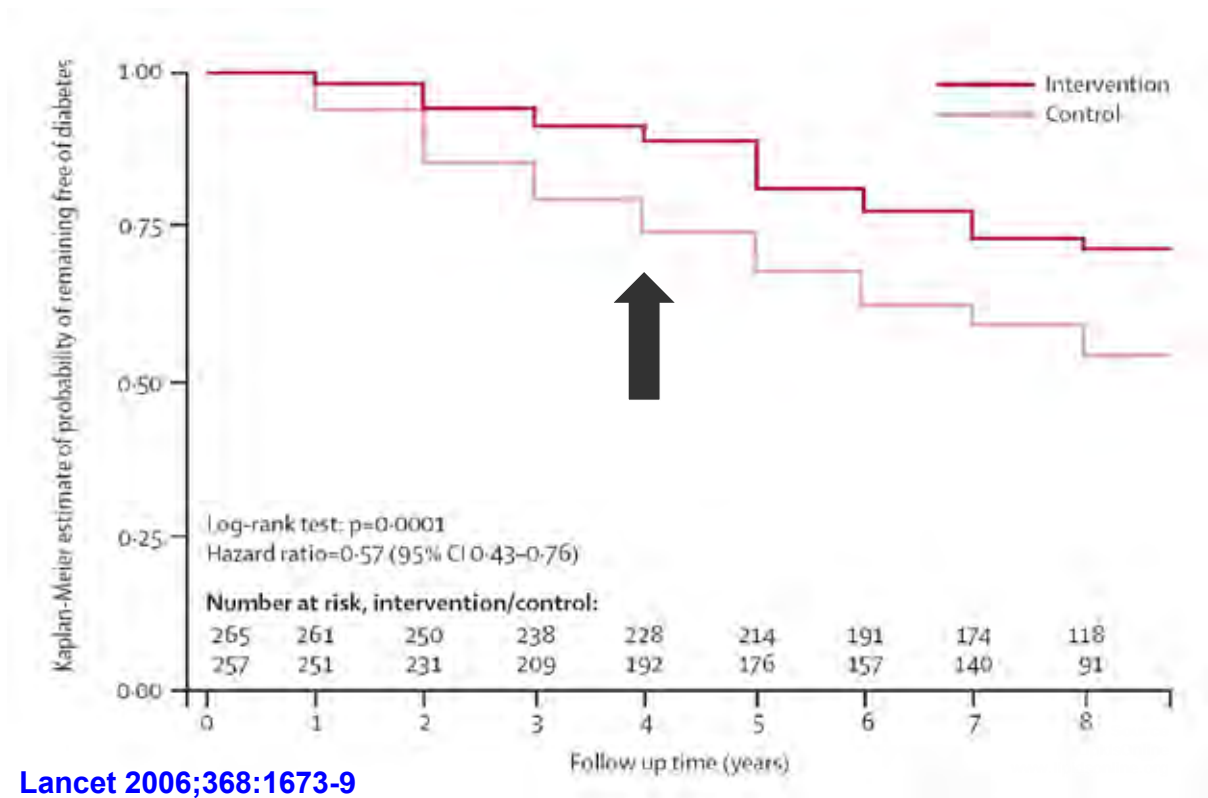
**58%**

( $p < 0.001$ )

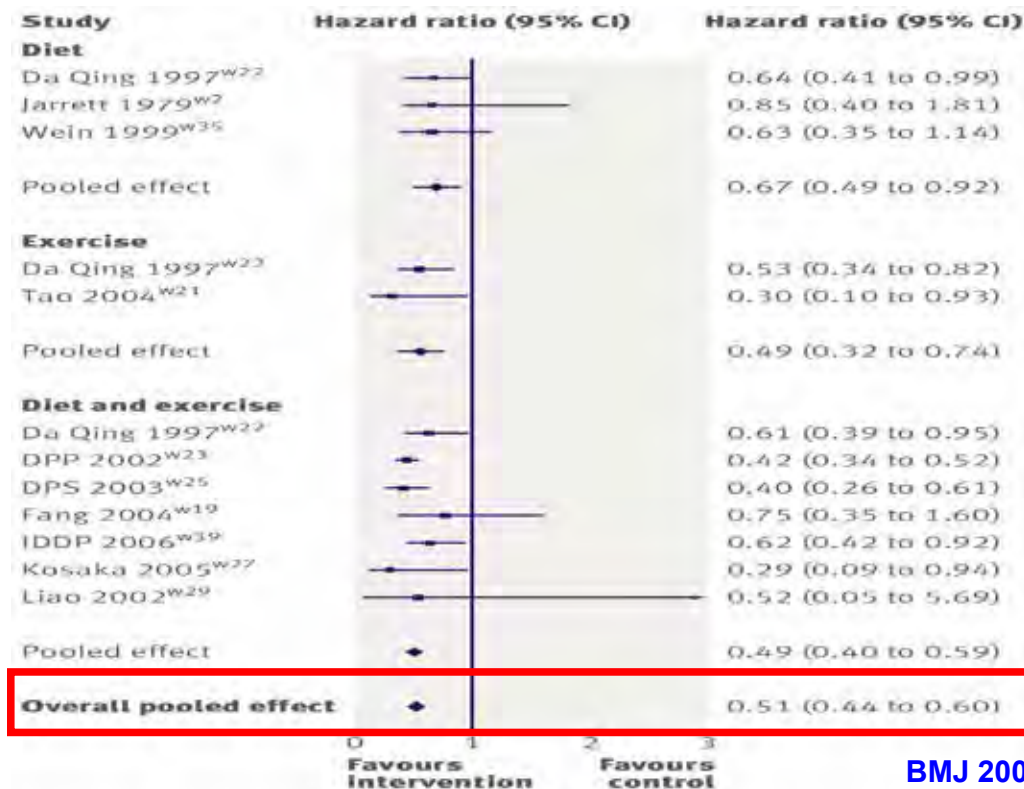


Tuomilehto J et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.

## FDPS EXTENSION



## ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΤΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ



# Ι. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΑΛΛΑΓΩΝ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

**Table 1.** Recommended Components of a High-Intensity Comprehensive Lifestyle Intervention to Achieve and Maintain a 5-to-10% Reduction in Body Weight.\*

Component	Weight Loss	Weight-Loss Maintenance
Counseling	≥14 in-person counseling sessions (individual or group) with a trained interventionist during a 6-mo period; recommendations for similarly structured, comprehensive Web-based interventions, as well as evidence-based commercial programs	Monthly or more frequent in-person or telephone sessions for ≥1 yr with a trained interventionist.
Diet	Low-calorie diet (typically 1200–1500 kcal per day for women and 1500–1800 kcal per day for men), with macronutrient composition based on patient's preferences and health status	Reduced-calorie diet, consistent with reduced body weight, with macronutrient composition based on patient's preferences and health status
Physical activity	≥150 min per week of aerobic activity (e.g., brisk walking)	200–300 min per week of aerobic activity (e.g., brisk walking)
Behavioral therapy	Daily monitoring of food intake and physical activity, facilitated by paper diaries or smart-phone applications; weekly monitoring of weight; structured curriculum of behavioral change (e.g., DPP), including goal setting, problem solving, and stimulus control; regular feedback and support from a trained interventionist	Occasional or frequent monitoring of food intake and physical activity, as needed; weekly-to-daily monitoring of weight; curriculum of behavioral change, including problem solving, cognitive restructuring, and relapse prevention; regular feedback from a trained interventionist

# White Paper AGA: POWER — Practice Guide on Obesity and Weight Management, Education and Resources

## Management Summary

1. Nutrition: reduce dietary intake below that required for energy balance by consuming 1200–1500 calories per day for women and 1500–1800 calories per day for men.
2. Physical Activity: reach the goal of 10,000 steps or more per day.
3. Exercise: reach the goal of 150 minutes or more of cardiovascular exercise/week.
4. Limit consumption of liquid calories (ie, sodas, juices, alcohol, etc).
5. Utilize a tool to support and adhere to the low calorie food intake.

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

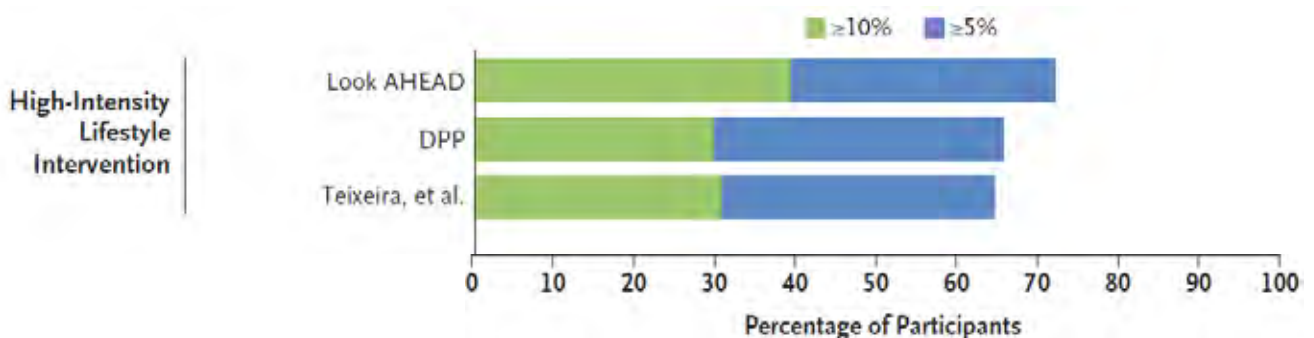
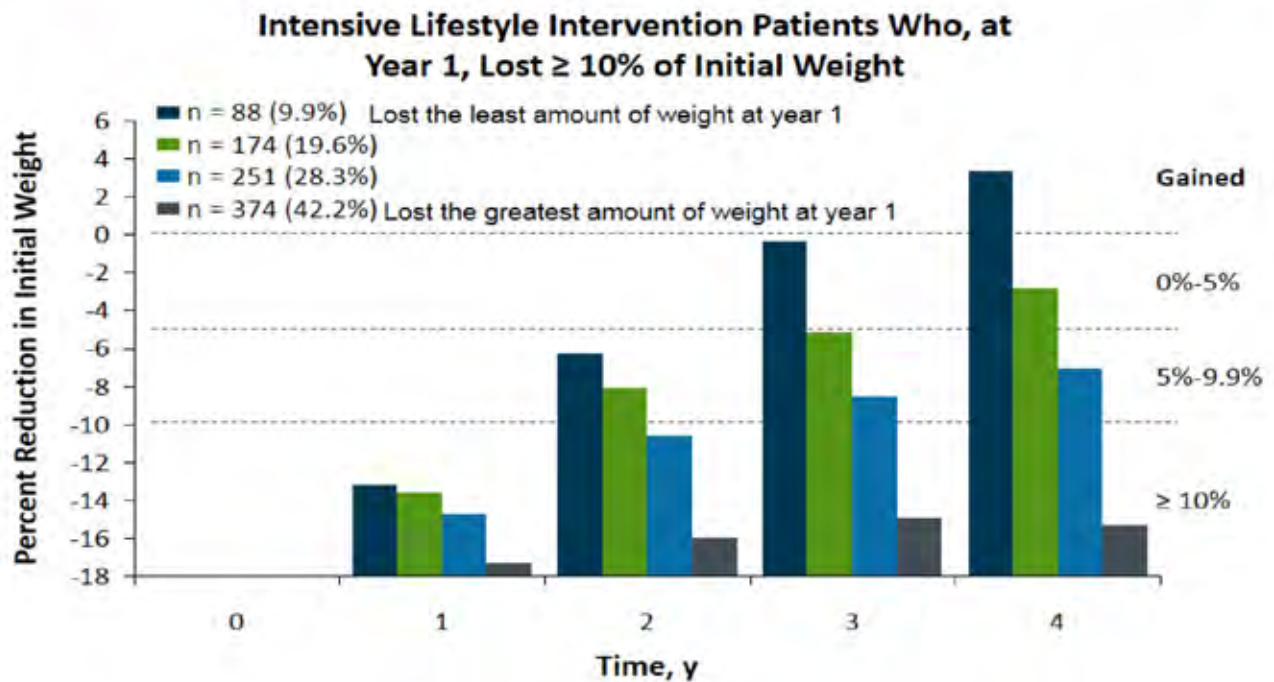


Figure 2. Weight Loss at 1 Year with High-Intensity Lifestyle Interventions

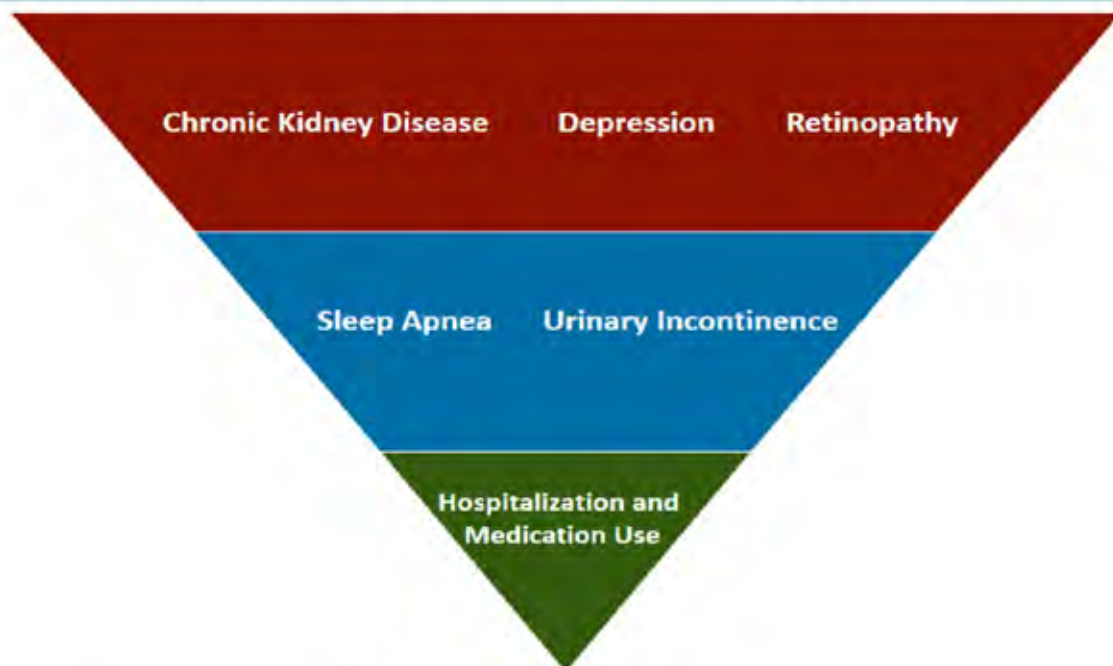


## Look AHEAD Weight Loss Maintenance



Wadden TA, et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1987-1998.

## Look AHEAD Results: No Significant Improvement in CV Outcomes, but Other Benefits Were Observed



The Look AHEAD Research Group. *N Engl J Med*. 2013;369:145-154.



## A Structured Program of Behavioral Change Is Beneficial for Weight Loss

Variable	Category	Number (160)	Mean weight change (kg)	95% CI of the change in mean	ANOVA		OR for weight loss or not and 95% CI
					F value	P value	
Randomization group and weight loss goal	Preventive consultation without weight loss as a goal	62	-1.56	-3.2, 0.05			
	Preventive consultation with weight loss as prioritized goal for the next year	22	-4.73	-7.7, -1.8	2.3	.10	4.63* 1.5, 14.4

**In this trial, behavioral change involving prioritized goal setting resulted in greater weight loss**

Mean size of weight loss and OR for weight loss or no weight loss in participant with BMI over 25.

\*A new variable combining randomization and goal setting.

Lous J, et al. *BMC Family Pract.* 2016;17:43.

## ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ-Ι

1. Καθημερινή αρχικά και στη συνέχεια εβδομαδιαία ζύγιση
2. Αναλυτικό ημερολόγιο διατροφής και σωματικής δραστηριότητας μίας τυπικής εβδομάδας (+γευματίδια/κρυμμένες θερμίδες)
3. Εκπαίδευση στη σωστή εκτίμηση των θερμίδων που περιέχουν τα διάφορα τρόφιμα (ετικέτες τροφίμων, χρήση ζυγαριάς κουζίνας)
4. Εκπαίδευση στην κατανάλωση θερμίδων κατά τη διάρκεια της άσκησης-Smartphone apps



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ - ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

	Πρωινό	Δειπνή	Μεσημεριανό	Απογευματινό	Βραδινό	Προΰπνου
Δευτέρα (...../...../.....)						
Τρίτη (...../...../.....)						
Τετάρτη (...../...../.....)						
Πέμπτη (...../...../.....)						
Παρασκευή (...../...../.....)						
Σάββατο (...../...../.....)						
Κυριακή (...../...../.....)						



Figure 1: example of activity equivalent calorie labelling on packaging

### 10 calorie-dense food and drinks and their activity equivalence

FOOD TYPE	CALORIES APROX.	 WALK OFF KCAL (medium walk 3-5mph)	 RUN OFF KCAL (slow running 5mph)
 Sugary soft drink (330ml can)	138	26 min	13 min
 Standard chocolate bar	229	42 min	22 min
 Sandwich (chicken & bacon)	445	1 hr 22 min	42 min
 Large Pizza (1/4 pizza)	449	1 hr 23 min	43 min
 Medium mocha coffee	290	53 min	28 min
 Packet Crisps	171	31 min	16 min
 Dry roasted peanuts (50g)	296	54 min	28 min
 Iced cinnamon roll	420	1 hr 17 min	40 min
 Cereal (1 bowl)	172	31 min	16 min
 Blueberry muffin	265	48 min	25 min

## ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ - II

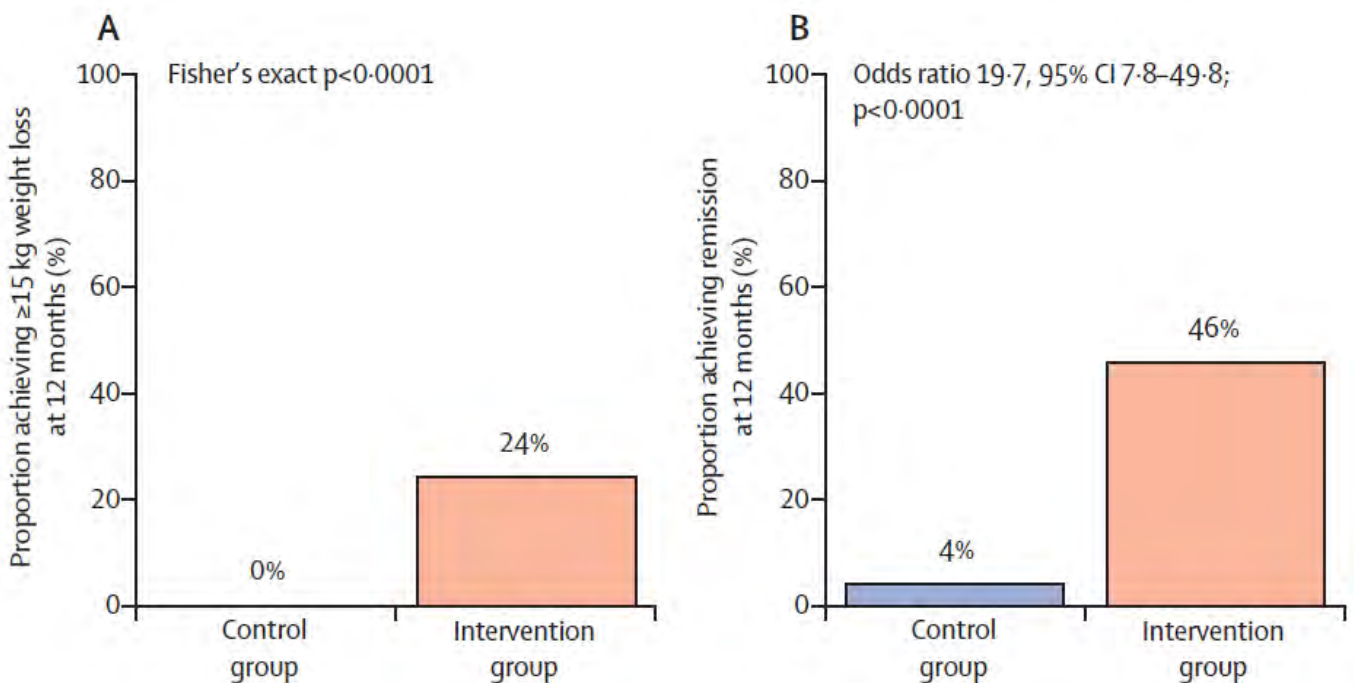
5. Παρεμβάσεις για μείωση προσλαμβανομένων θερμίδων προσαρμοσμένες στο πρόγραμμα του ατόμου
6. Αλλαγή διατροφικού προτύπου προς πιο υγιεινές εναλλακτικές επιλογές (Μεσογειακή διατροφή)
7. Παρεμβάσεις για αύξηση καύσης θερμίδων προσαρμοσμένες στο πρόγραμμα του ατόμου
8. Προσοχή στην κατανάλωση αλκοόλ, χυμών και αναψυκτικών!
9. Επαρκής και ποιοτικός ύπνος!



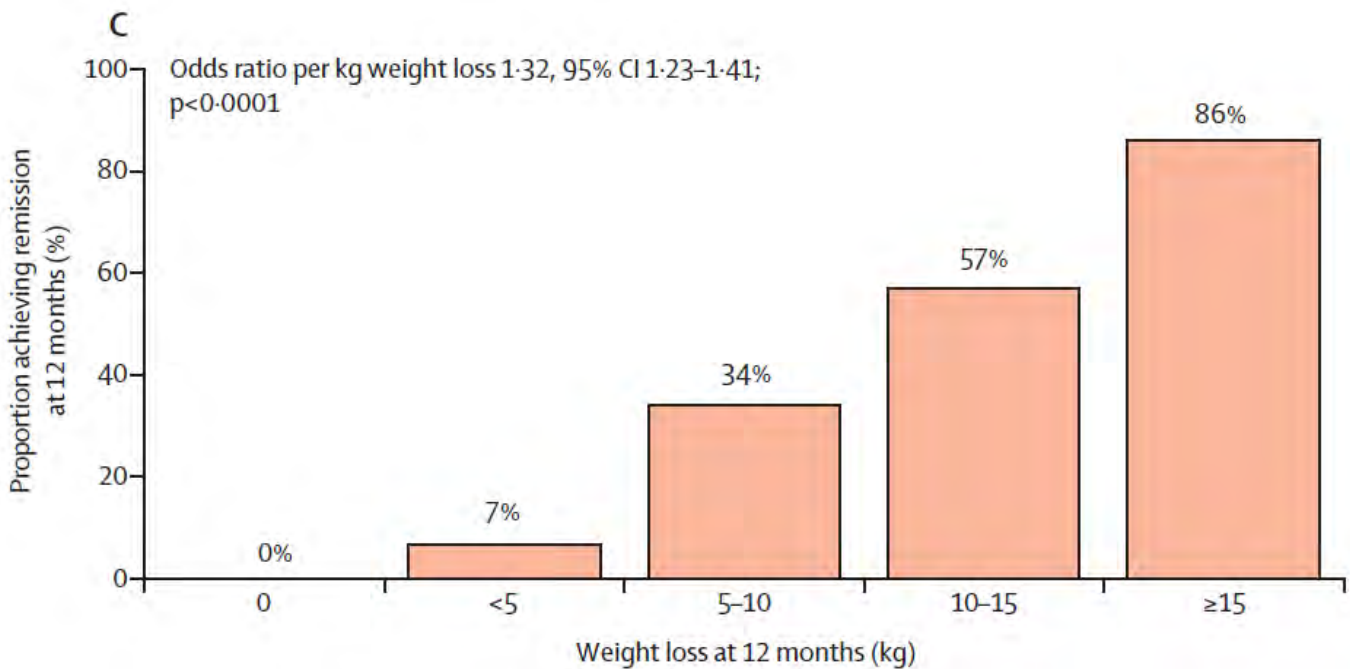
## ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ-III

10. Αποφυγή fast food και περιορισμός φαγητού έξω από το σπίτι
11. Προσοχή στον φούρνο, καντίνες, super market
12. Όχι τηλεόραση ή tablet στη διάρκεια του φαγητού-τρώω αργά και συνειδητά-↑ νερό
13. Προγραμματισμός μερίδων φαγητού
14. Υιοθέτηση υγιεινών snacks (π.χ. 10-12 αμύγδαλα ή φρούτο αντί τυρόπιτας)
15. Τακτικές ώρες γευμάτων-πάντα πρωινό

### Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial

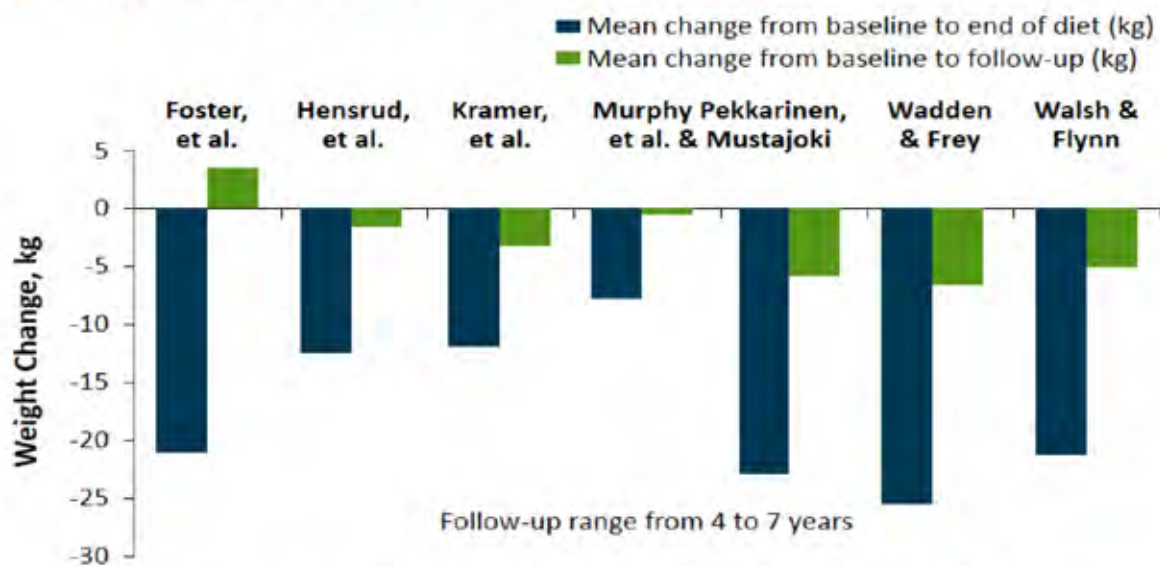


## Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial



www.thelancet.com Published online December 5, 2017

## Weight Loss at End of Study vs Weight Loss at Follow-up



Studies show that 1/3<sup>rd</sup> to 2/3<sup>rd</sup>s of dieters regain more weight than they lost on their diets

Mann T, et al. *Am Psychol.* 2007;62:220-233.



## National Weight Control Registry

Συμπεριφορές των ατόμων με επιτυχή διατήρηση σημαντικής απώλειας βάρους ( $\geq 13,6$  kg,  $\geq 1$  χρόνο)

- Διατήρηση μεγάλης σωματικής δραστηριότητας
  - 90% ασκούνται τουλάχιστον 1 ώρα/ημέρα
  - 62% βλέπουν < 10 ώρες/εβδ τηλεόραση
- Τακτική αυτοπαρακολούθηση του σωματικού βάρους
  - 75% ζυγίζονται τουλάχιστον 1 φορά/εβδ
- Μείωση πρόσληψης ορισμένων τροφίμων
- Τακτική κατανάλωση κανονικών γευμάτων (~ 5 γεύματα-σνακ την ημέρα)
- Κατανάλωση πρωινού
  - 78% καταναλώνουν πρωινό καθημερινά

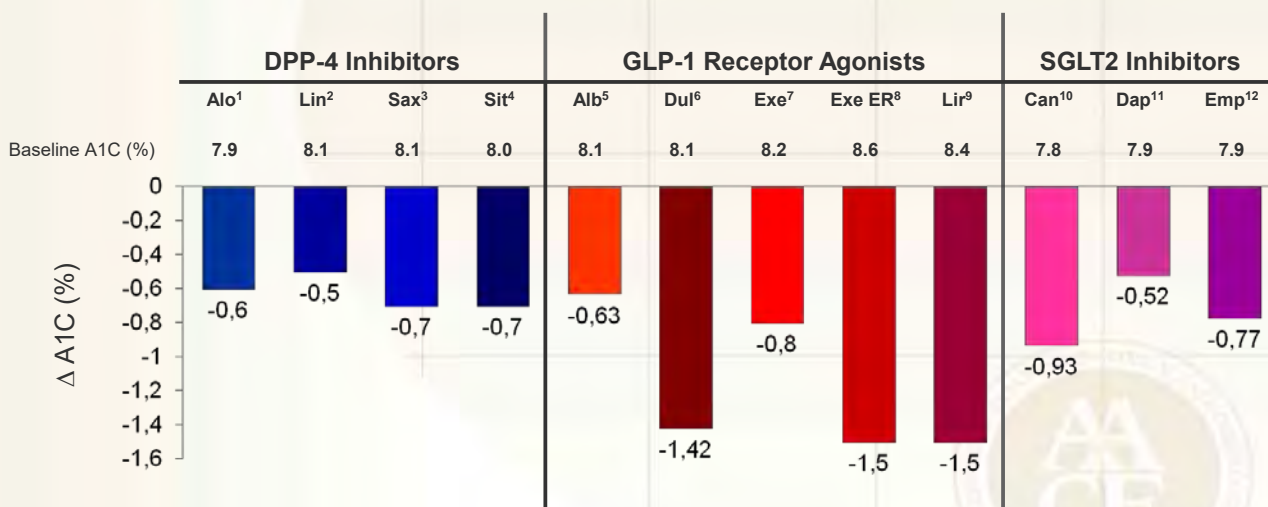
*Klem et al 1997, Wyatt et al 2003*

## II. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

# Α. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

## Glucose Reduction

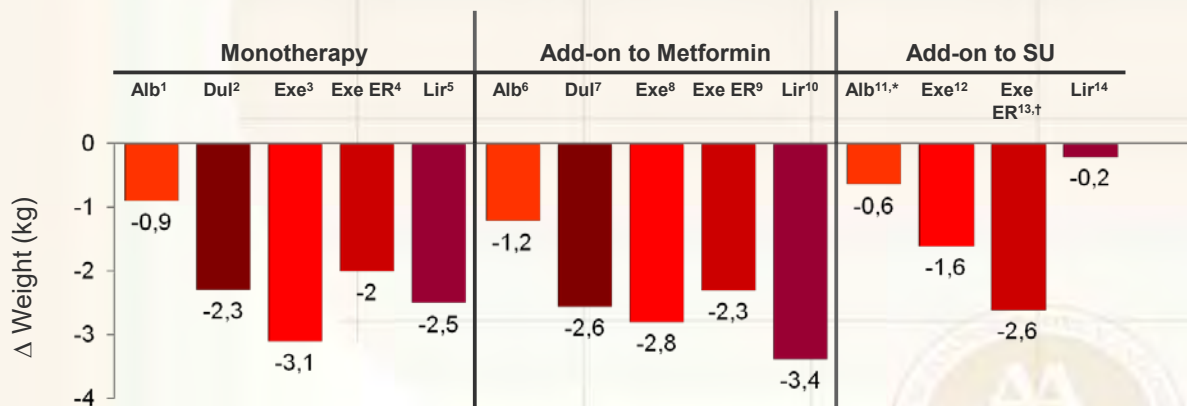
DPP-4 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and SGLT2 Inhibitors Added to Metformin  
 (Absolute Changes from Baseline; Not Head-to-Head Trials)



1. Nauck MA, et al. *Int J Clin Pract.* 2009;63:46-55. 2. Taskinen MR, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:65-74. 3. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care.* 2009;32:1649-1655. 4. Charbonnel B, et al. *Diabetes Care.* 2006;29:2638-2643. 5. Ahrén B, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:2141-2148. 6. Dungan KM, et al. *Lancet.* 2014;384:1349-1357. 7. DeFronzo RA et al. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-1100. 8. Bergenstal RM, et al. *Lancet.* 2010;376:431-439. 9. Pratley RE, et al. *Lancet.* 2010;375:1447-1456. 10. Cefalu WT, et al. *Lancet.* 2013;382:941-950. 11. Nauck MA, et al. *Diabetes Care.* 2011;34:2015-2022. 12. Haring HU, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:1650-1659.

# Weight Change with GLP-1 Receptor Agonists

Absolute Change from Baseline  
(Not Head-to-Head Trials)



\*Metformin with or without SU or TZD. †Metformin with or without SU.

1. Tanzeum (albiglutide) injection prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2014.
2. Umpierrez G, et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2168-2176.
3. Moretto TJ, et al. *Clin Ther*. 2008;30:1448-1460.
4. Russell-Jones D, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:252-258.
5. Garber A, et al. *Lancet*. 2009;373:473-481.
6. Ahrén B, et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2141-2148.
7. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384:1349-1357.
8. DeFronzo RA et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-1100.
9. Bergenstal RM, et al. *Lancet*. 2010;376:431-439.
10. Pratley RE, et al. *Lancet*. 2010;375:1447-1456.
11. Pratley RE, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:289-297.
12. Buse JB, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635.
13. Diamant M, et al. *Lancet*. 2010;375:2234-2243.
14. Marre M, et al. *Diabet Med*. 2009;26:268-278.

55

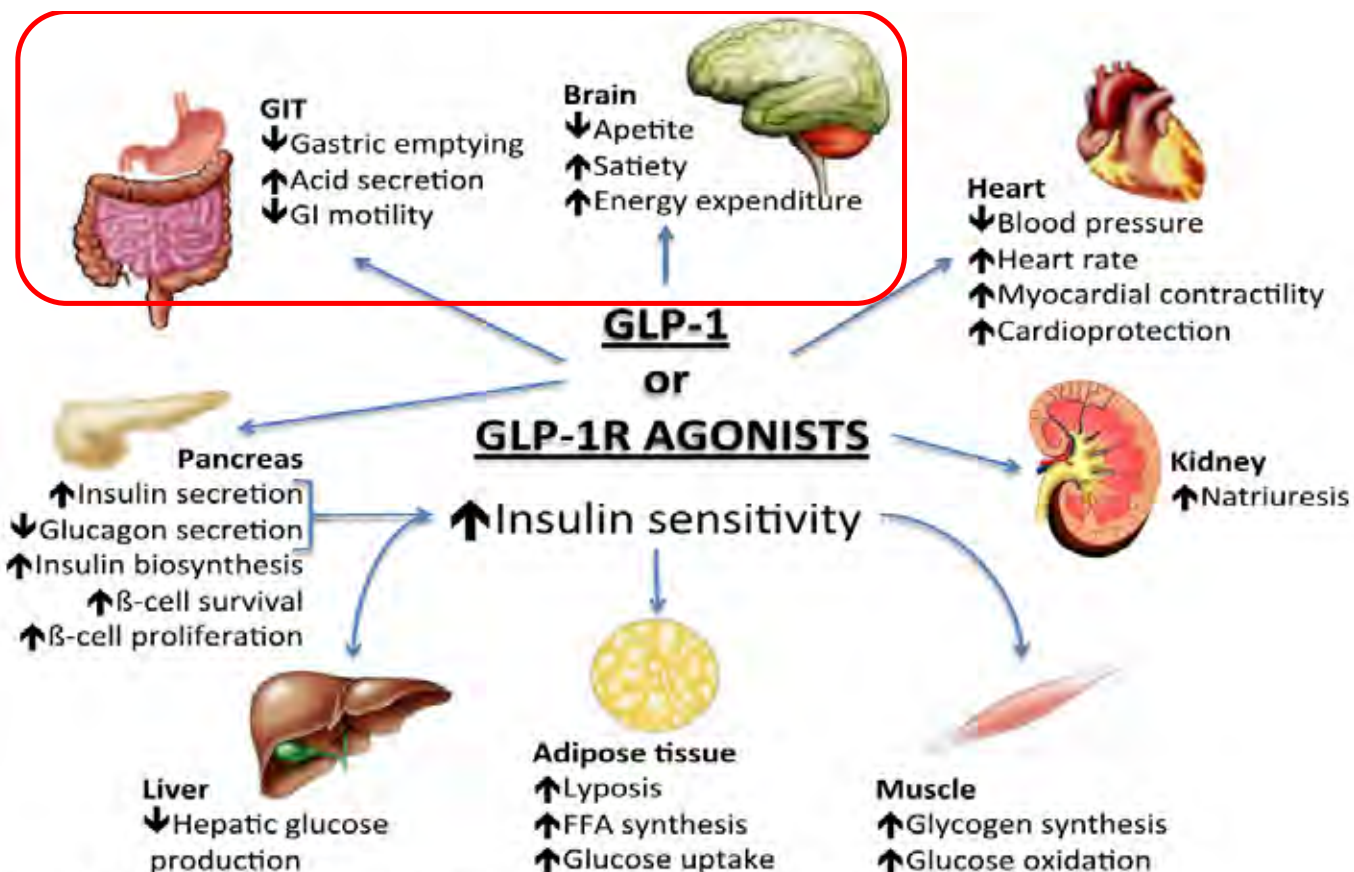
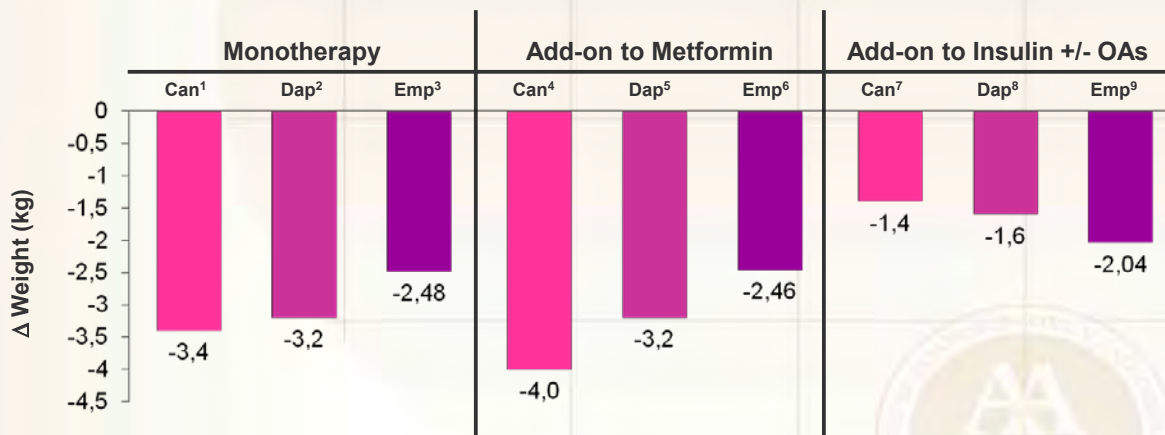


Figure 2 Pleiotropic effects of GLP-1 or GLP-1R agonists (Adapted from references [24]). *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:142

## Weight Change with SGLT2 Inhibitors

Absolute Change from Baseline  
(Not Head-to-Head Trials)



1. Stenlof K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372-382. 2. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care.* 2010;33:2217-2224. 3. Roden M, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:208-219. 4. Cefalu WT, et al. *Lancet.* 2013;382:941-950. 5. Nauck MA, et al. *Diabetes Care.* 2011;34:2015-2022. 6. Haring HU, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:1650-1659. 7. Yale J-F, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:463-473. 8. Wilding JPH, et al. *Ann Intern Med.* 2012;156:405-415. 9. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:1815-1823.

57

## SGLT2 INHIBITORS AND BODY WEIGHT

ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΣΗ

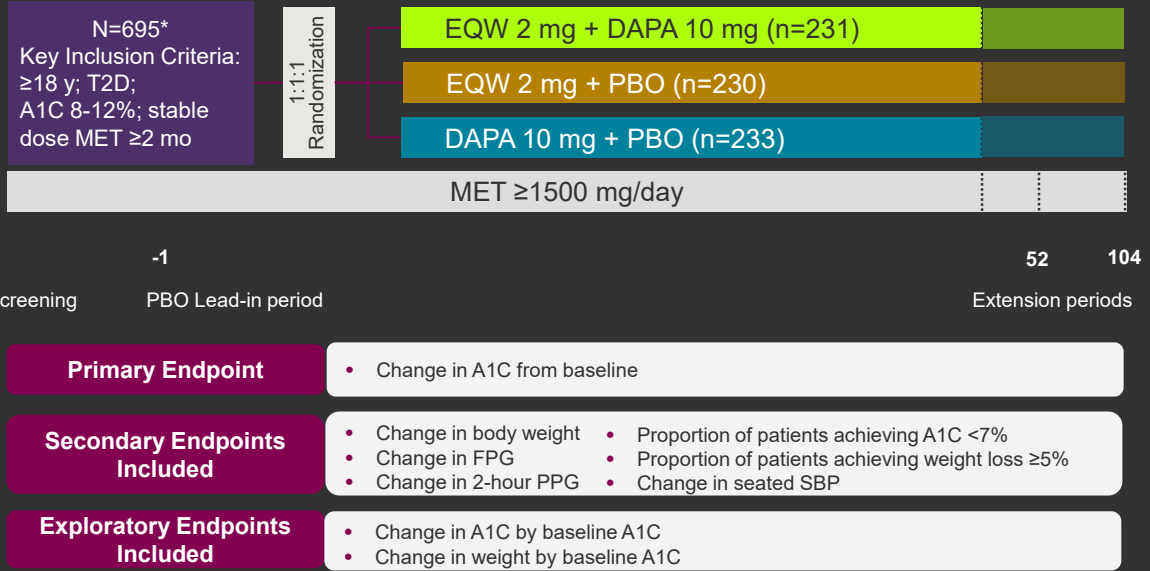
ΓΛΥΚΟΖΟΥΡΙΑ

(ΑΠΩΛΕΙΕΣ 200-300 Kcal/d)

↓ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

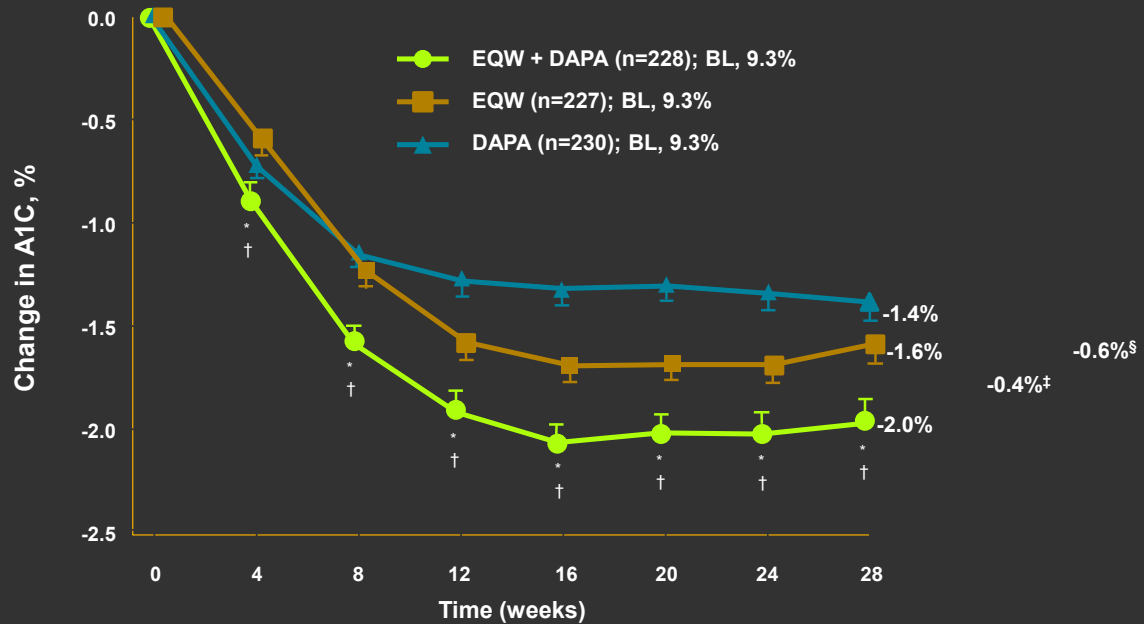
↓ ΣΠΛΑΧΝΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ, ↓ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ ΜΕΣΗΣ

### DURATION-8: a 28-Week, Διπλή τυφλή μελέτη placebo controlled, Phase III Study



\* Includes 1 patient who was wrongly randomized but did not receive treatment.  
 Note: Study was not powered to compare the individual treatment of EQW alone and DAPA alone.  
 Frias JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; Published online September 16, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)

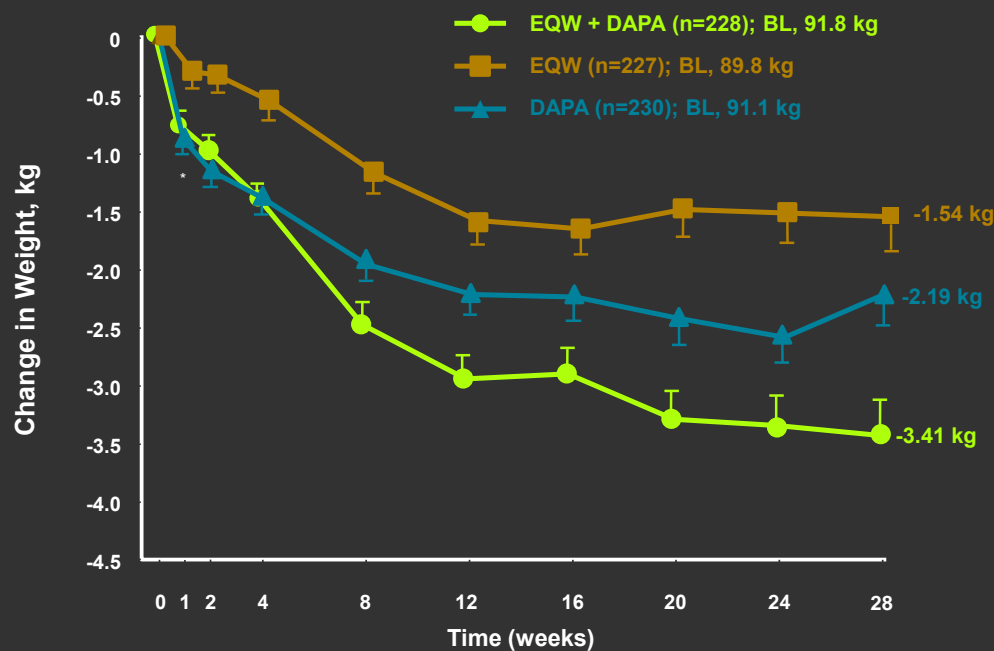
### Εβδομαδιαία Εξενατίδη + Νταπαγλιφλοζίνη Σημαντική ελάττωση της A1C σε 28 εβδομάδες



\* Difference,  $p < 0.05$  vs. EQW; † Difference,  $p < 0.05$  vs. DAPA; ‡ Difference,  $p = 0.004$ ; § Difference,  $p < 0.001$ .  
 Note: Data is least squares mean change. Error bars show standard errors. Analyzed in the ITT population.  
 Frias JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; Published online September 16, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)



## Εβδομαδιαία Εξενατίδη + Νταπαγλιφλοζίνη Σημαντική ελάττωση του σωματικού βάρους σε 28 εβδομάδες



\* Difference,  $p < 0.05$  vs. EQW; † Difference,  $p < 0.05$  vs. DAPA; ‡ Difference,  $p = 0.002$ ; § Difference,  $p = 0.002$ .

Note: Data is least squares mean change. Error bars show standard errors. Analyzed in the ITT population.

Frias JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; Published online September 16, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)

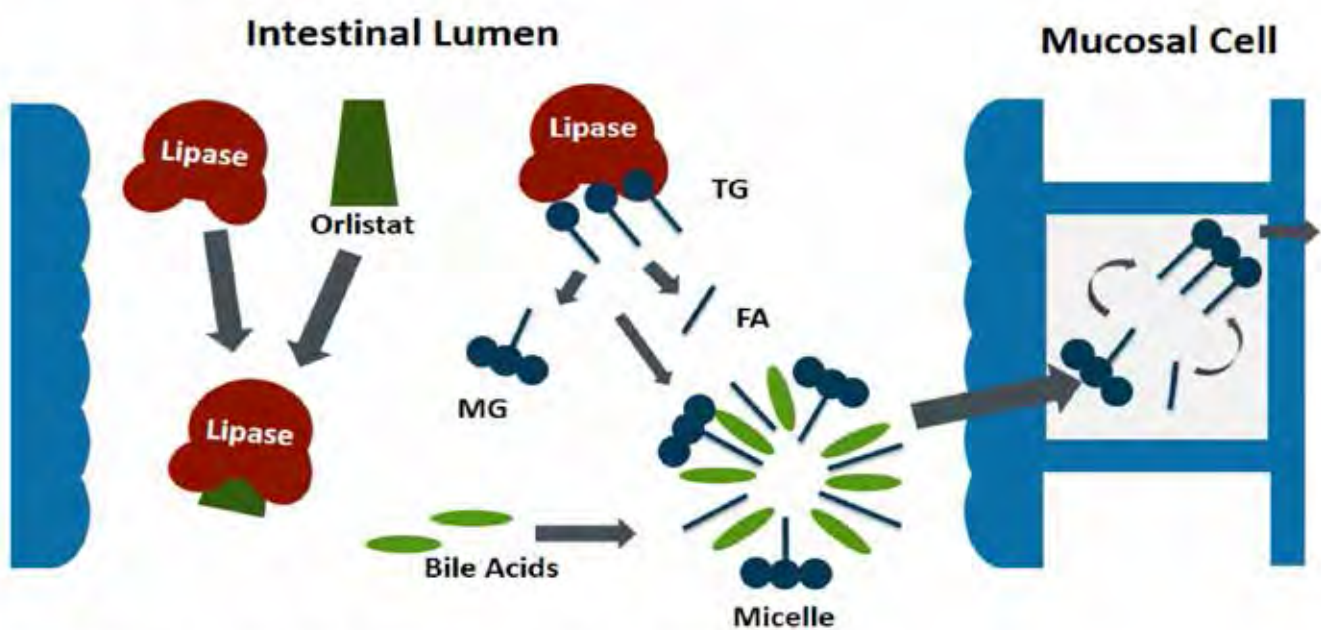
## Β. ΕΙΔΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ:

BMI  $> 30$  Kg/m<sup>2</sup>

BMI  $> 27$  Kg/m<sup>2</sup> + συννοσηρότητες

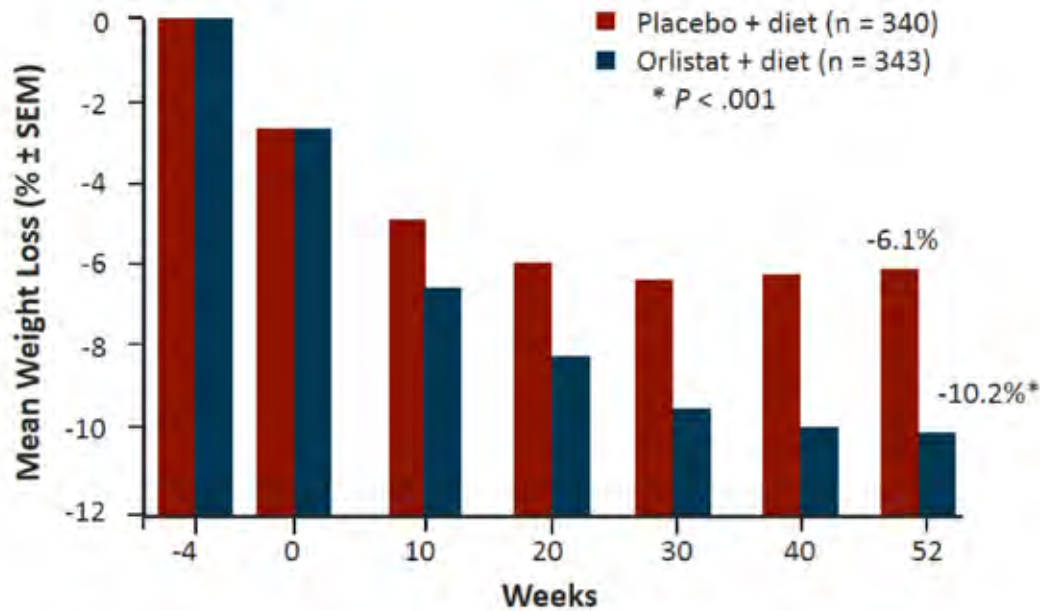
# 1. ΟΡΛΙΣΤΑΤΗ 120 mg (XENICAL<sup>®</sup>)

## Orlistat Reversibly Inhibits Lipases in the GI Tract



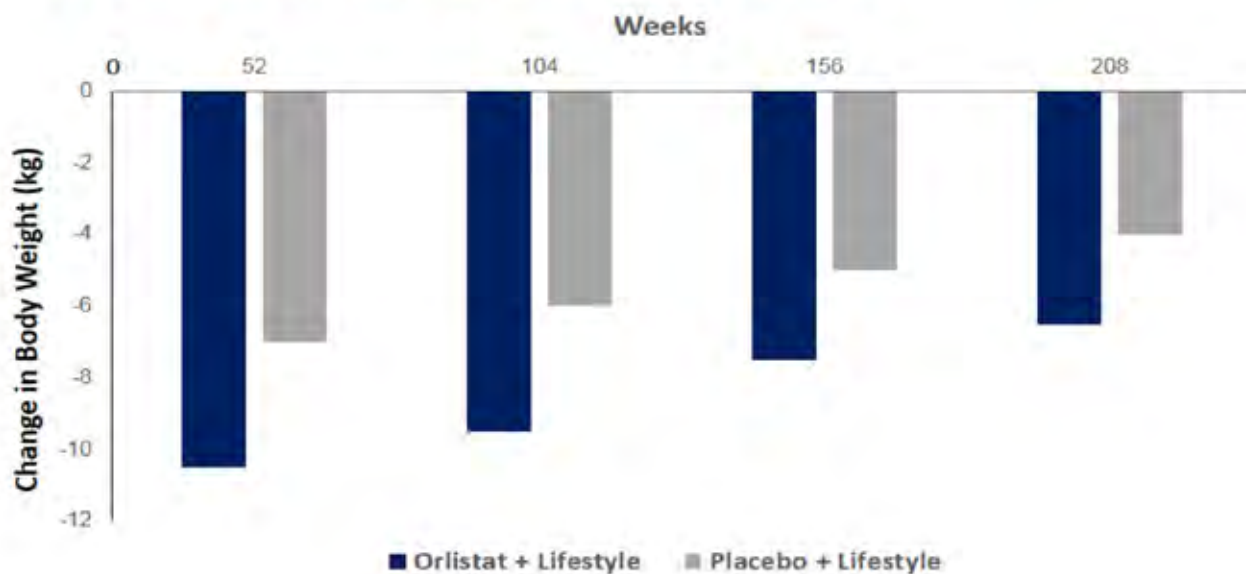
Guerciolini R. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21 Suppl 3:S12-23.

## Orlistat-Induced Weight Loss and Maintenance at 1 Year



Sjöström L, et al. *Lancet*. 1998;352:167-172.

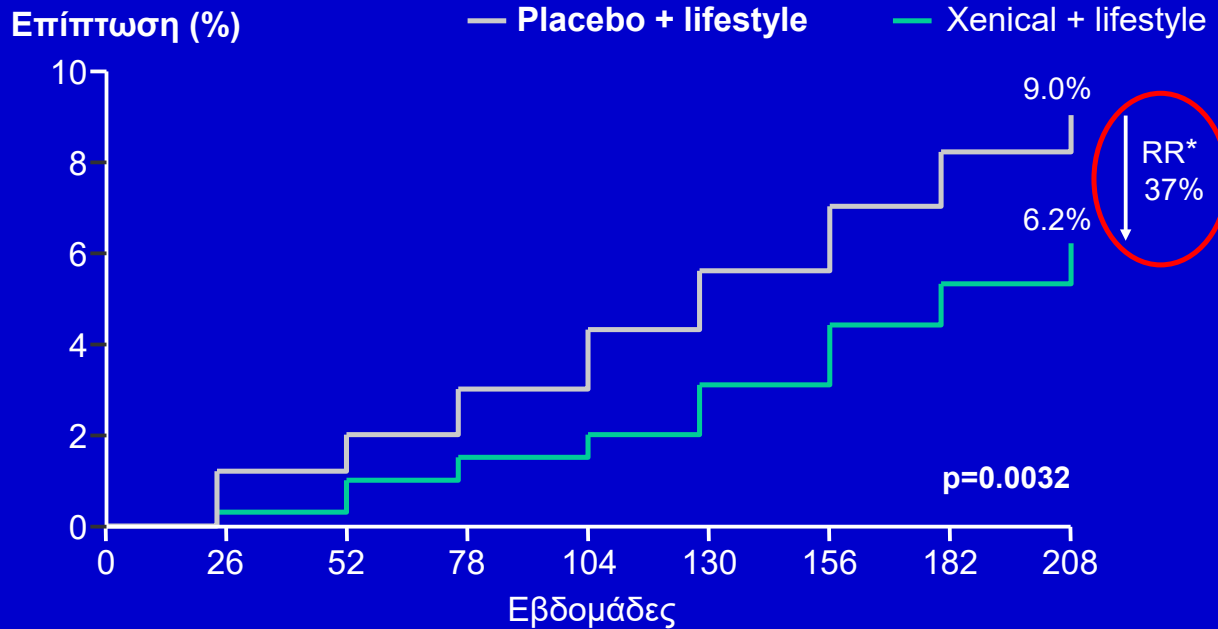
## XENDOS: Effect of Long-term Treatment With Orlistat on Body Weight



Torgerson JS et al. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-161.

## Αποτελέσματα XENDOS

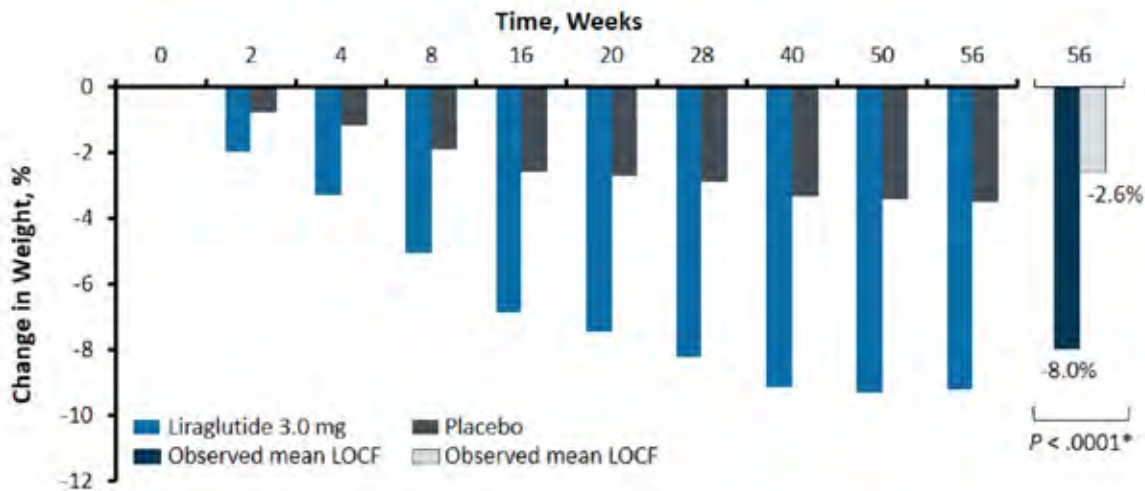
### Συνολική επίπτωση του Διαβήτη τύπου 2



J.S.Torgerson et al, Diabetes Care 27:155-161,2004

## 2. ΛΙΡΑΓΛΟΥΤΙΔΗ 3.0 mg (SAXENDA®)

## SCALE: Change in Body Weight (%), Liraglutide vs Placebo

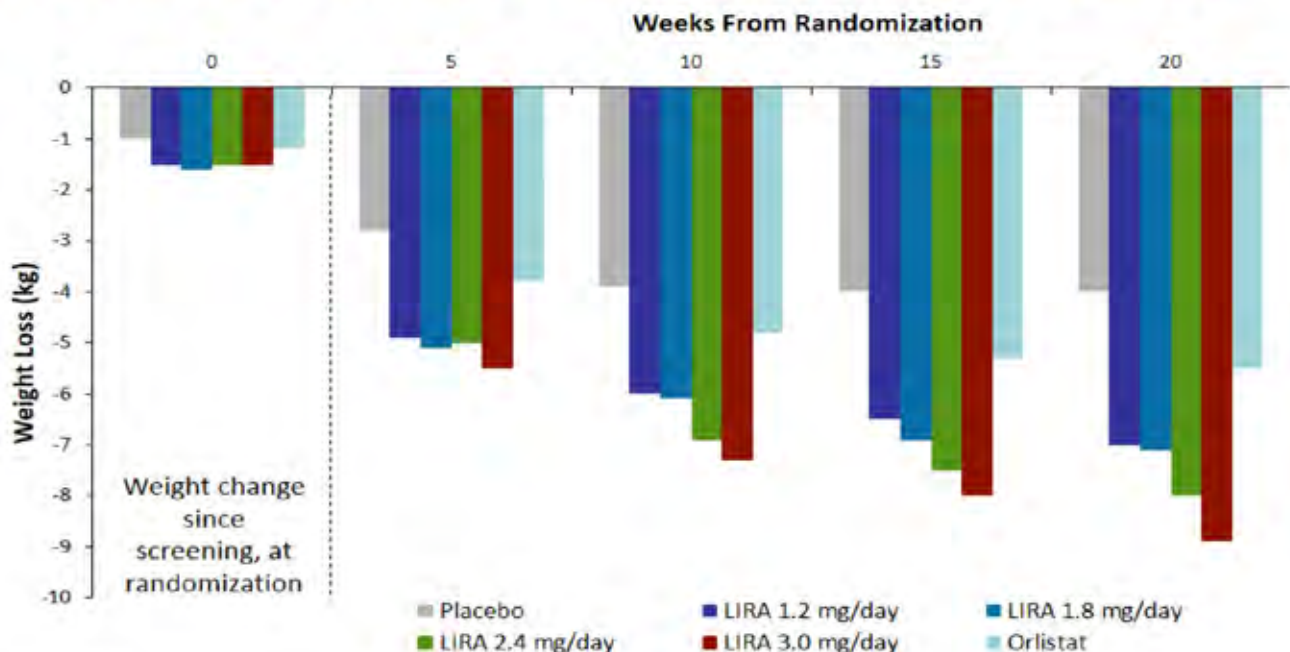


Baseline weight: 106 kg

\*Statistical analysis is ANCOVA.

Pi-Sunyer X, et al. *NEJM*. 2015;373:11-22.

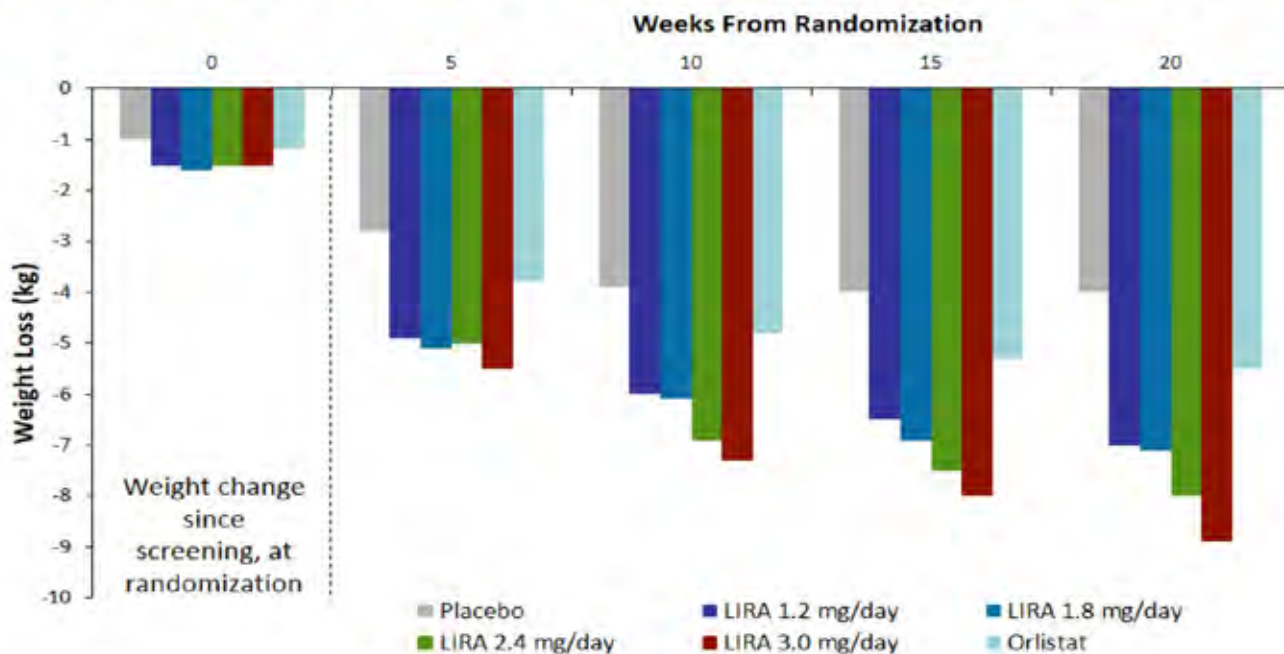
## Liraglutide vs Orlistat For Weight Loss in Patients Without Diabetes Who Are Obese



Astrup A, et al. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-1616.

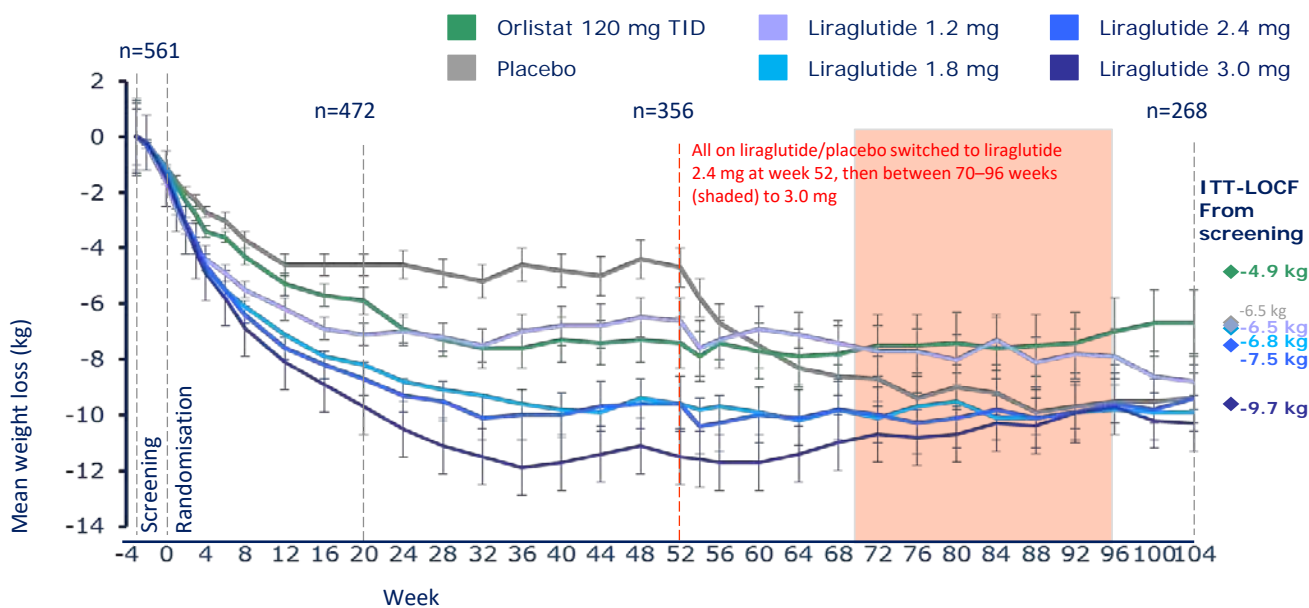


## Liraglutide vs Orlistat For Weight Loss in Patients Without Diabetes Who Are Obese



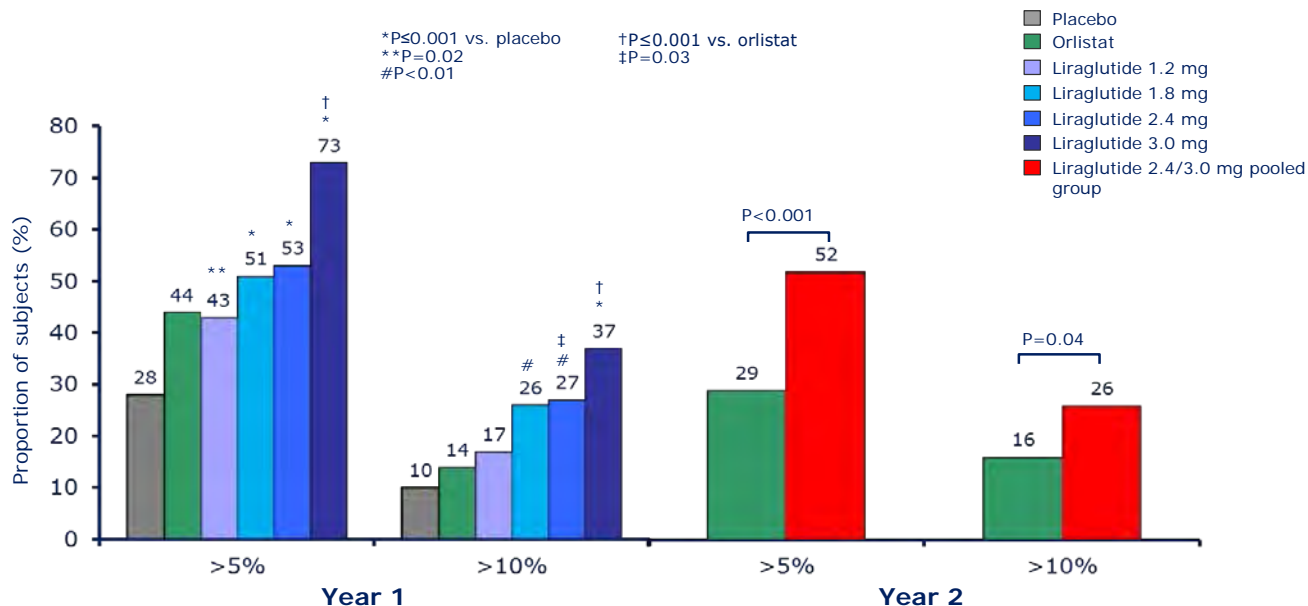
Astrup A, et al. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-1616.

Change in body weight: observed means for individuals completing each scheduled visit



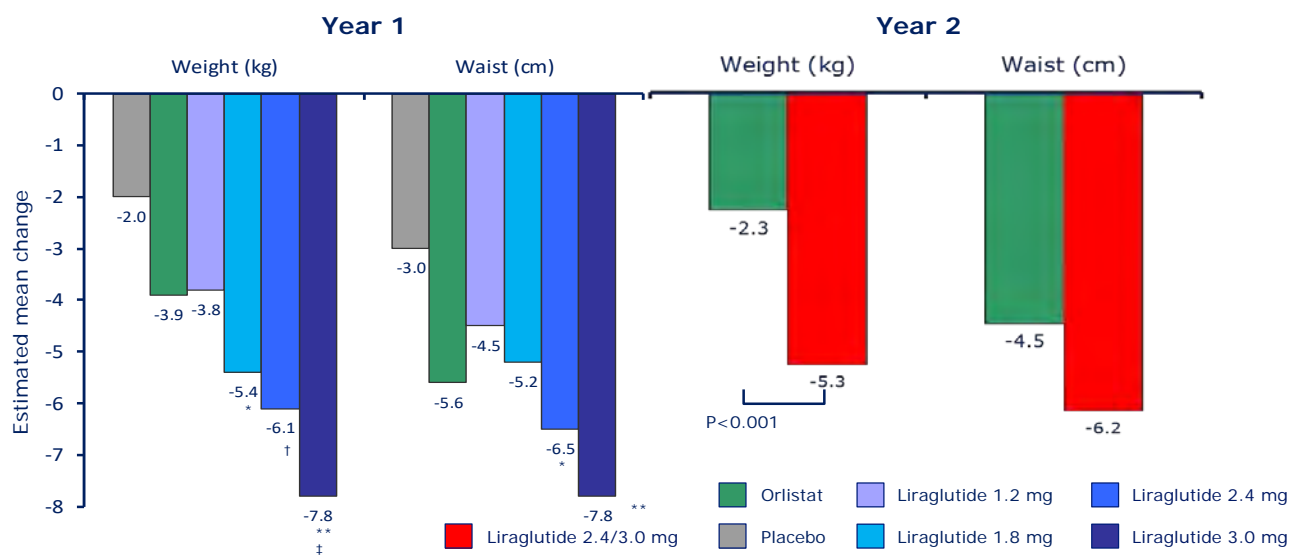
Presented as means  $\pm$  SEM. Observed means with no imputation for individuals completing each scheduled visit

## Participants with >5% and >10% randomization weight loss at year 1 and 2



Astrup et al. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:843-54

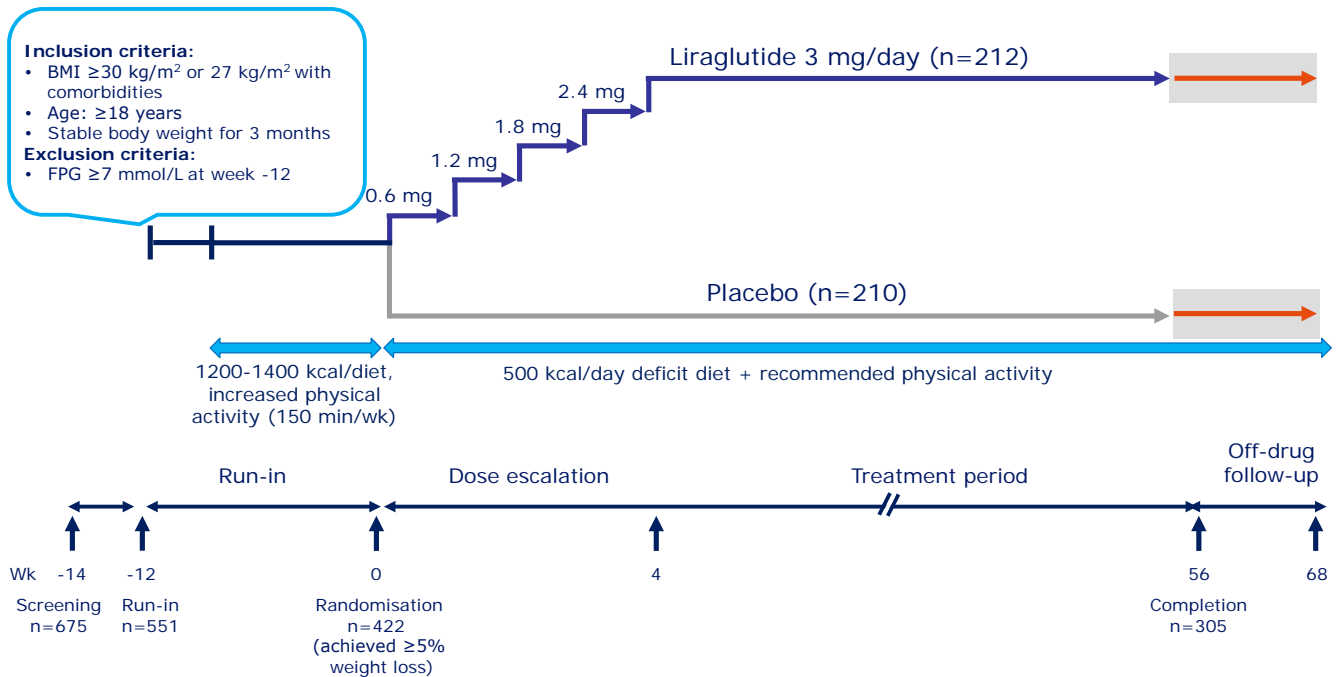
## Mean changes in body weight and waist circumference from randomization to year 1 and 2



Estimates are obtained from an ANCOVA with country and gender as fixed effects and weight at randomization as a covariate

Astrup et al. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:843-54

## SCALE MAINTENANCE: A randomised, 56-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial with a 12-week follow up period



Wadden et al. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1443-51.

### Changes during low-calorie diet (LCD) run-in

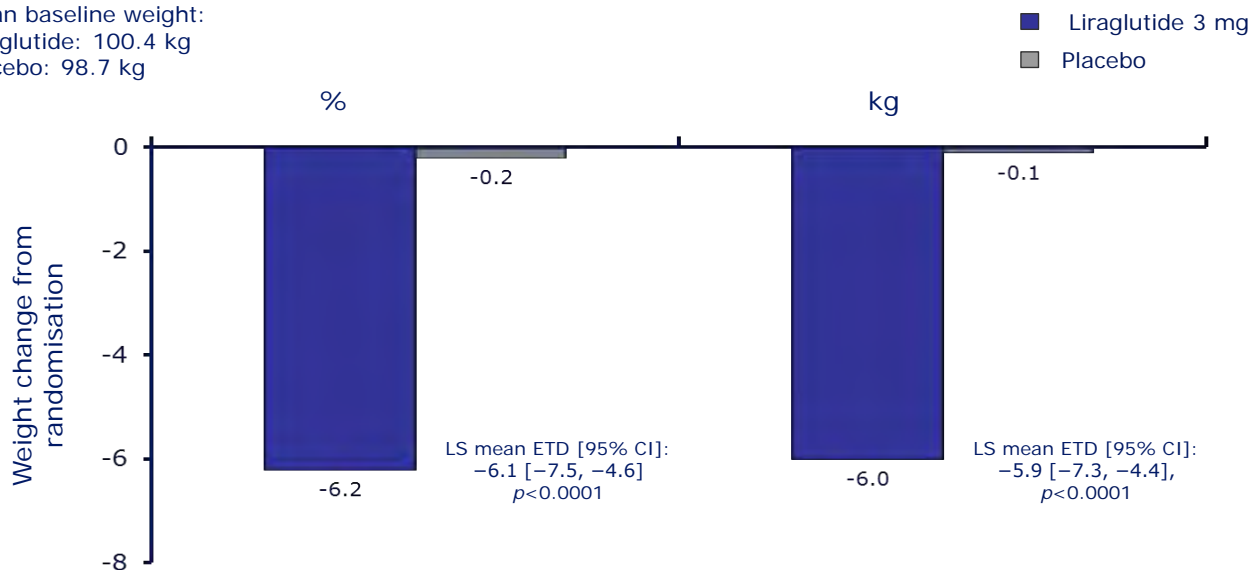
- In the randomised subjects, during the 12 week run-in LCD period:
  - Mean body weight was lowered by: 6.3 kg (5.9%)
  - Mean BMI was reduced by: 2.3 kg/m<sup>2</sup> (5.9%)
  - Mean waist circumference was reduced by: 5.0 cm (4.3%)

BMI, body mass index

Wadden et al. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1443-51.

## Weight loss from randomisation to 56 weeks

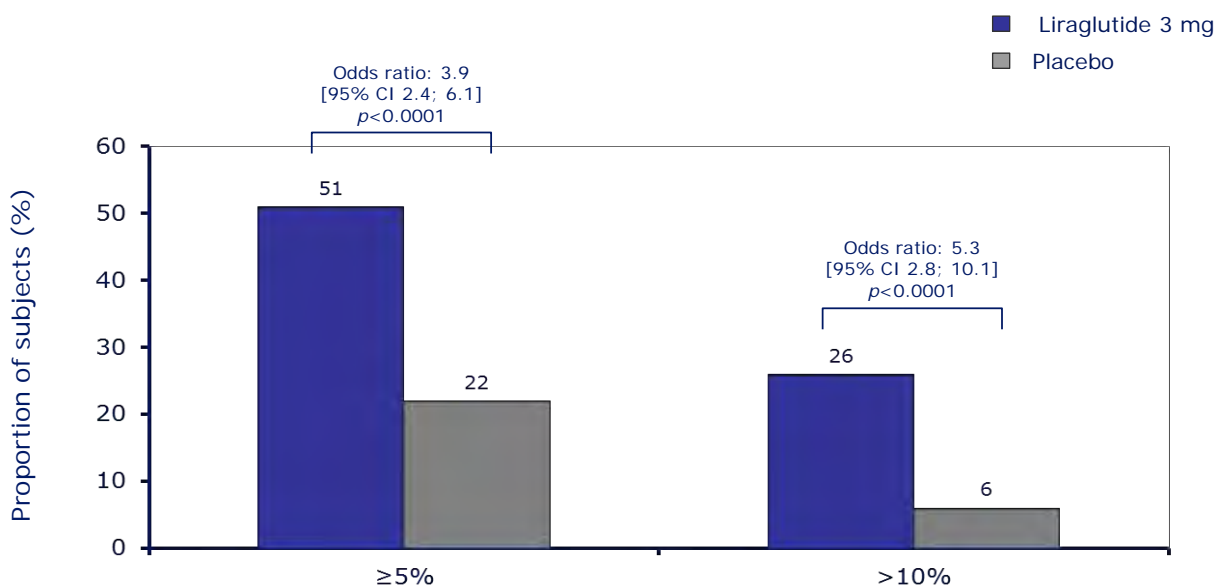
Mean baseline weight:  
 Liraglutide: 100.4 kg  
 Placebo: 98.7 kg



Data are change after 56 weeks' treatment. Data are full analysis set (FAS), last observation carried forward. CI, confidence interval

Wadden *et al. Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1443-51.

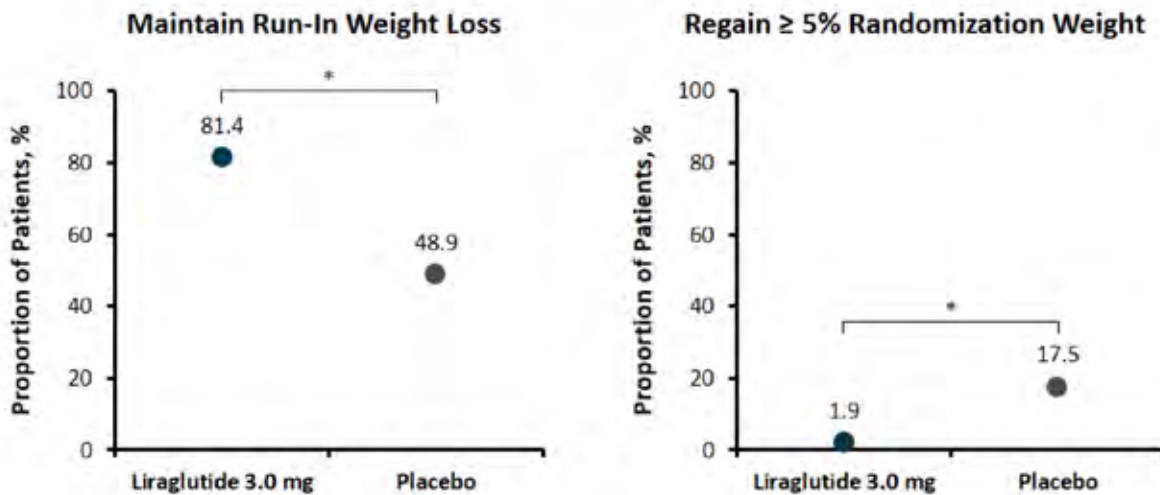
## Subjects achieving an additional $\geq 5\%$ and $> 10\%$ weight loss from randomisation to week 56



Data are change after 56 weeks' treatment. Data are full analysis set (FAS), last observation carried forward. CI, confidence interval

Wadden *et al. Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1443-51.

## SCALE Maintenance: Proportion of Patients Maintaining Run-In Weight Loss or Regaining $\geq 5\%$ From Randomization to Week 56



Full analysis set; LOCF at Week 56.

\* $P < .0001$

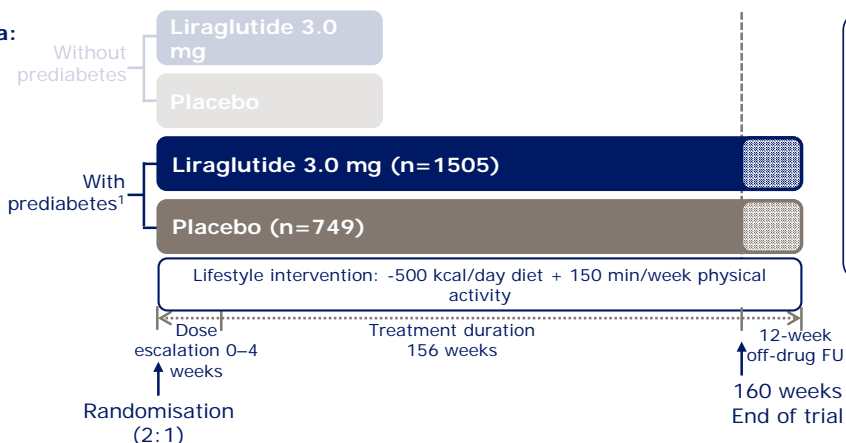
Wadden T, et al. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1443-1451.

## Trial design: SCALE Obesity and Prediabetes

Liraglutide 3.0 mg in weight management (160 weeks)

### Inclusion criteria:

- $\geq 18$  years
- Stable BW
- BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
- or
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> + comorbidities



### Trial information

- June 2011 to March 2015
- Randomised controlled double-blind study
- 191 sites in 27 countries

### Trial objective

- Efficacy of liraglutide 3.0 mg (after 160 weeks of treatment) in delaying the onset of T2DM in participants with obesity or overweight with comorbidities, and diagnosed with prediabetes at screening

### Key endpoints

- Primary: time to onset of T2DM at 160 weeks
- Secondary: weight measures, glycaemic control variables, cardiometabolic risk factors, HRQoL, safety and tolerability

1. ADA. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl. 1):S11-61.

BW, body weight; D&E, diet and exercise; EOT, end of treatment; FU, follow-up; HRQoL, health-related quality of life, T2DM, type 2 diabetes mellitus



## Baseline characteristics

All randomised participants entering the 3-year treatment arms

	Liraglutide 3.0 mg (n=1505)	Placebo (n=749)
Sex, female	1141 (75.8)	573 (76.5)
Mean age, years	47.5±11.7	47.3±11.8
White	1256 (83.5)	628 (83.8)
Mean fasting body weight, kg	107.5±21.6	107.9±21.8
Mean BMI, kg/m <sup>2</sup>	38.8±6.4	39.0±6.3
Mean HbA <sub>1c</sub> , %	5.8±0.3	5.7±0.3
Mean FPG, mmol/L	5.5±0.6	5.5±0.5
Mean 2-hr PG during OGTT, mmol/L	7.4±1.8	7.4±1.7
History of dyslipidaemia	499 (33.2)	249 (33.2)
History of hypertension	635 (42.2)	312 (41.7)

Data are observed means ± SD or number (%).

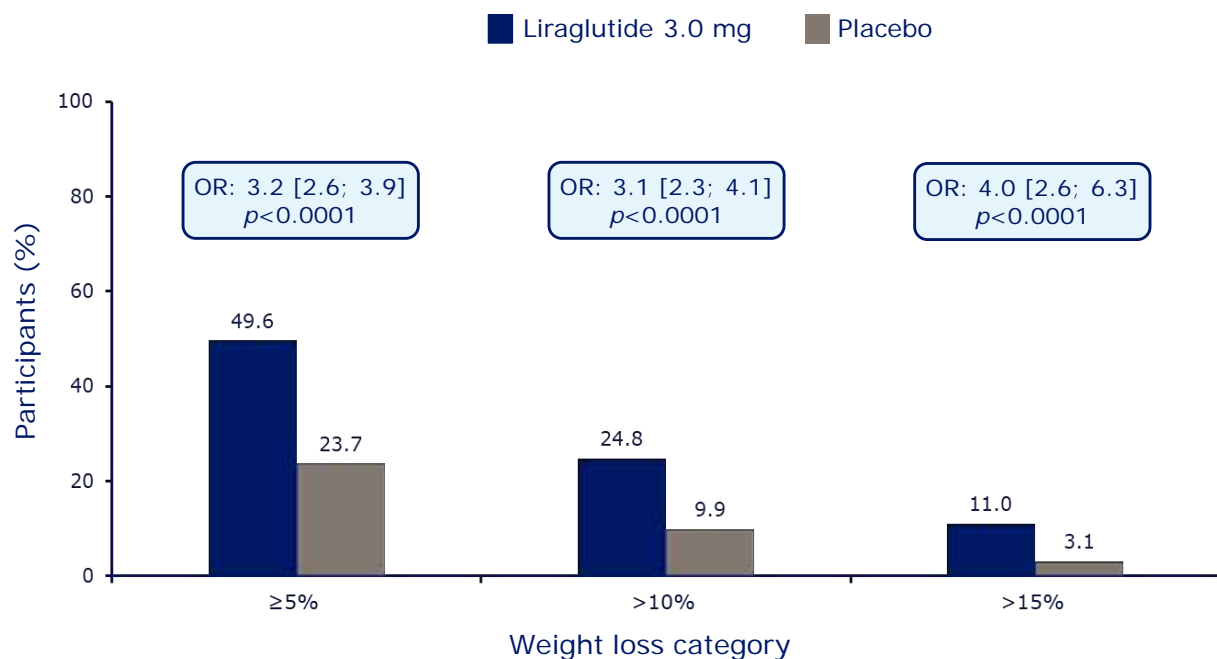
FPG, fasting plasma glucose; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; OGTT, oral glucose-tolerance test; PG, plasma glucose; SD, standard deviation.

\*The diagnoses of dyslipidaemia and hypertension were based on reported medical history.

le Roux *et al. Lancet* 2017; (Published online Feb 22), DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

## Categorical weight loss

At week 160

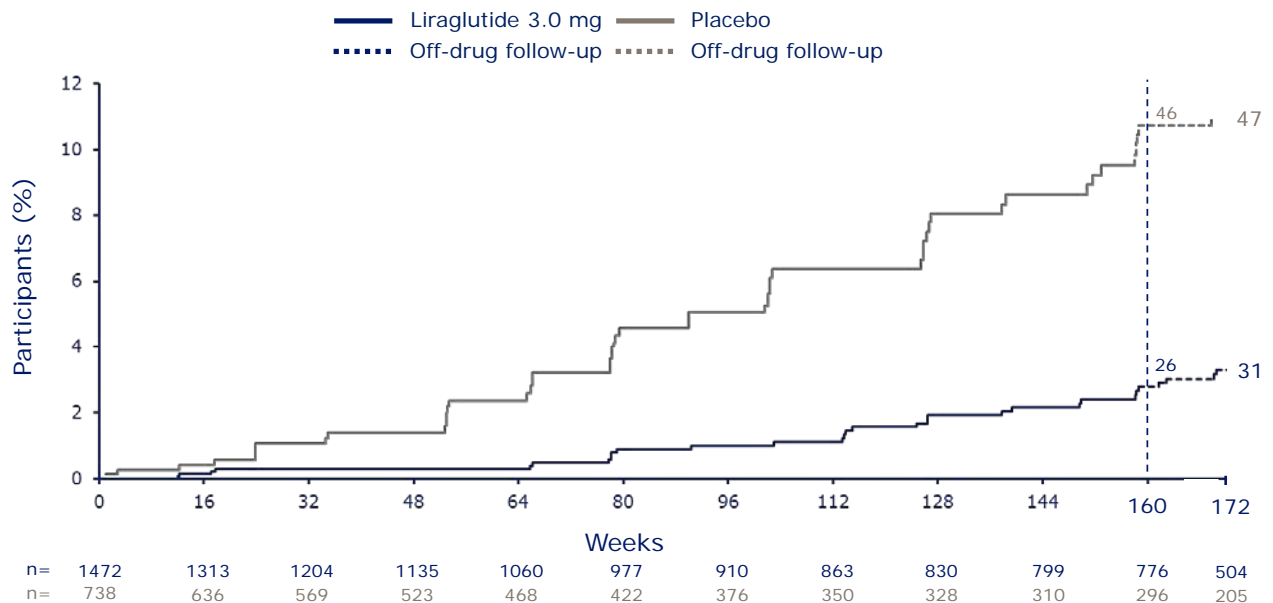


Full analysis set, fasting visit data only. Graphs are observed proportions with LOCF. Statistical analysis is logistic regression (OR with 95% CI). CI, confidence interval; LOCF, last observation carried forward; OR, estimated odds ratio.

le Roux *et al. Lancet* 2017; (Published online Feb 22), DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

## Participants diagnosed with T2DM over time

Kaplan–Meier plot: 0–172 weeks

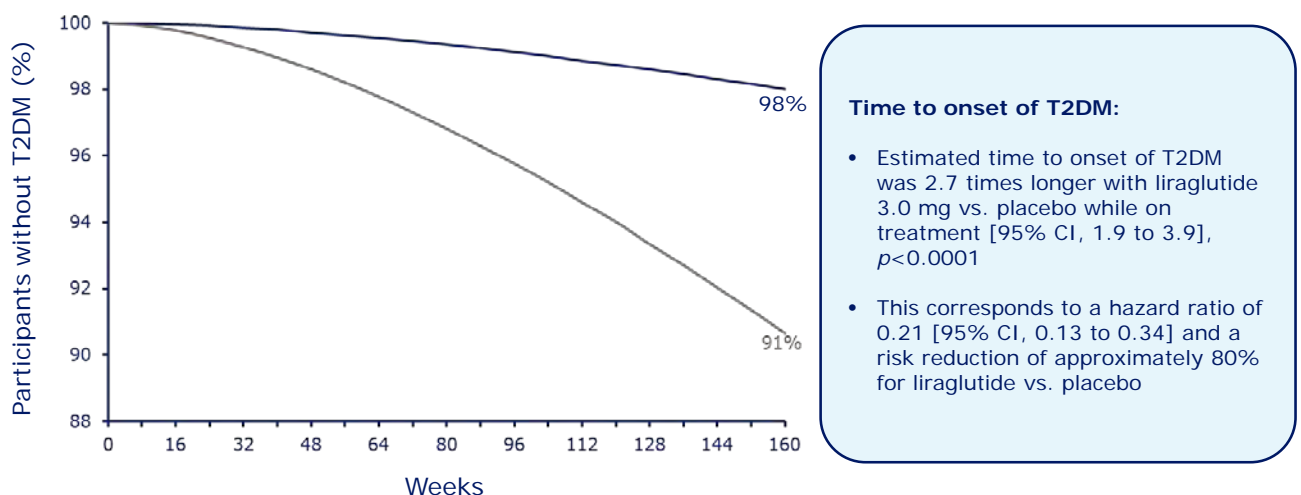


Full analysis set. Numbers in the figure correspond to the accumulated number of diagnosed participants. T2DM, type 2 diabetes mellitus.

le Roux *et al. Lancet* 2017; (Published online Feb 22), DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

## Time to onset of T2DM

Estimated survival time based on Weibull model: 0-160 weeks

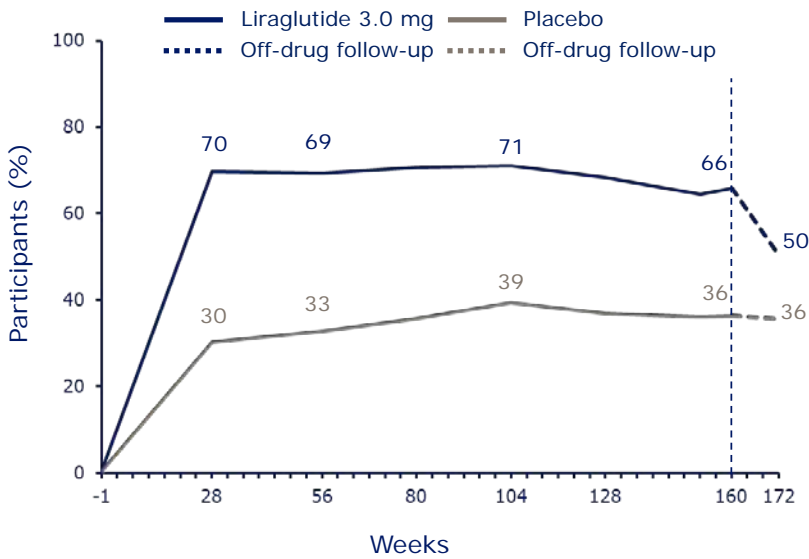


Full analysis set. The time of onset of T2DM occurs in between the first of the two required registrations of elevated HbA<sub>1c</sub>, FPG or 2-hour OGTT plasma glucose, and the diabetes assessment visit prior to the first registration. T2DM, type 2 diabetes mellitus

le Roux *et al. Lancet* 2017; (Published online Feb 22), DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

## Regression to normoglycaemia over time

0–172 weeks



### Regression of prediabetes at week 160:

- While on treatment, liraglutide 3.0 mg increased the likelihood of regression to normoglycaemia:
  - OR = 3.6 [95% CI, 3.0, 4.4],  $p < 0.0001$
  - Corresponding to a NNT of ~3

### Regression of prediabetes at week 172:

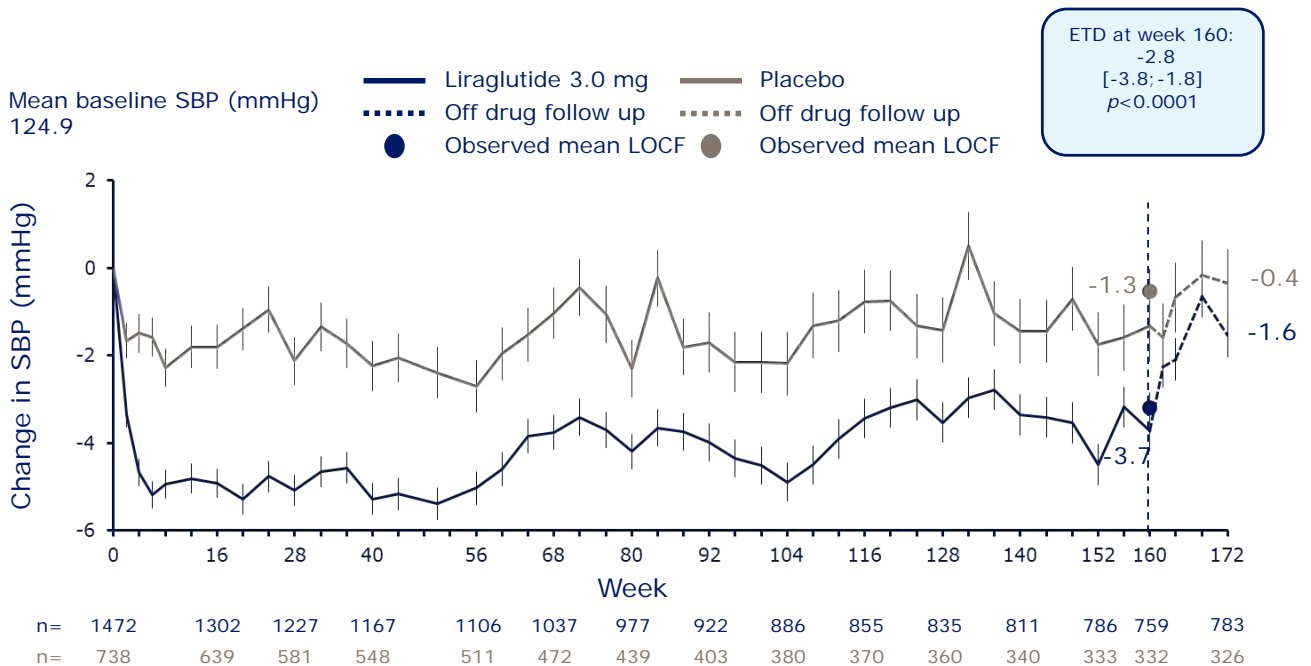
- Liraglutide 3.0 mg increased the likelihood of normoglycaemia:
  - OR = 1.9 [95% CI, 1.6, 2.3],  $p < 0.0001$

Full analysis set, last observation carried forward. Statistical analysis is logistic regression (OR with 95% CI). CI, confidence interval; NNT, number needed to treat; OR, estimated odds ratio

le Roux *et al. Lancet* 2017; (Published online Feb 22), DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

## Change in SBP (mmHg)

0–172 weeks



ETD at week 160:  
 -2.8  
 [-3.8; -1.8]  
 $p < 0.0001$

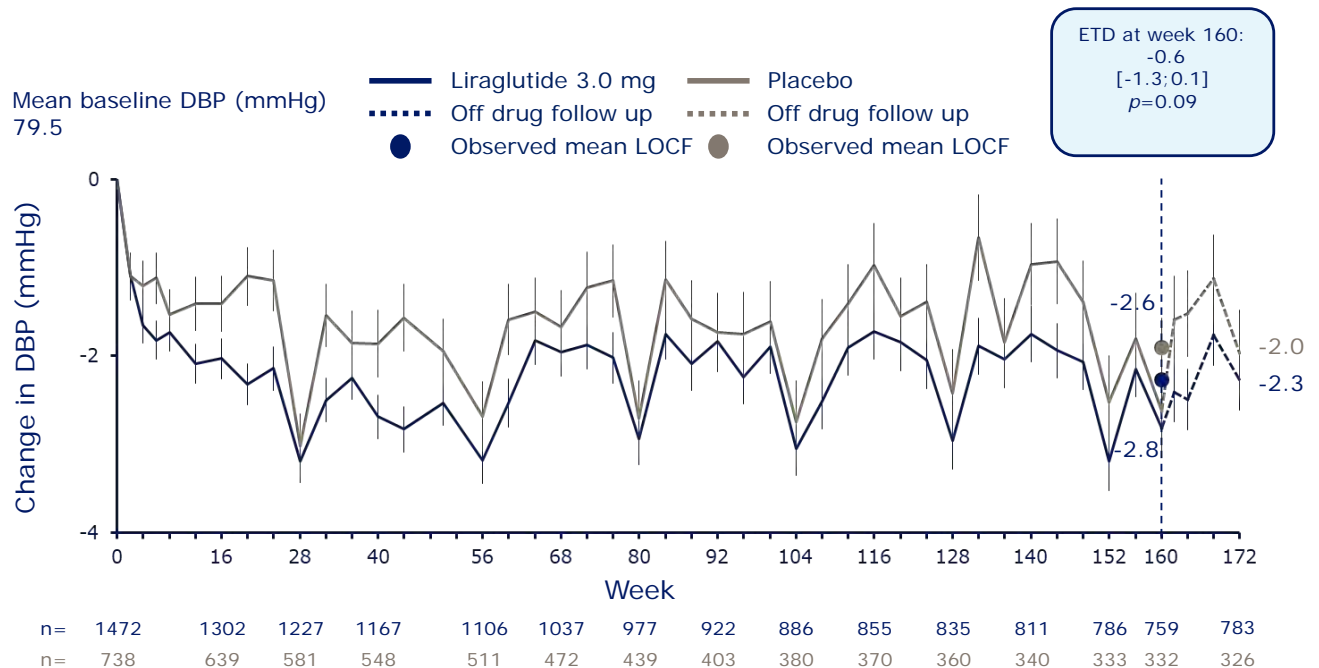
n=	1472	1302	1227	1167	1106	1037	977	922	886	855	835	811	786	759	783
n=	738	639	581	548	511	472	439	403	380	370	360	340	333	332	326

Full analysis set. Line graphs are observed means ( $\pm$ SE). LOCF, last observation carried forward; SBP, systolic blood pressure; SE, standard error

le Roux *et al. Lancet* 2017; (Published online Feb 22), DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

# Change in DBP (mmHg)

0–172 weeks



Full analysis set. Line graphs are observed means ( $\pm$ SE).  
 DBP, diastolic blood pressure; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

le Roux *et al. Lancet* 2017; (Published online Feb 22), DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

## Liraglutide: TEAEs Reported in Phase 3 Trials

Medra system organ classes	Immune system disorders	Metabolism and nutrition disorders	Psychiatric disorders	Nervous system disorders	Cardiac disorders	GI disorders	Hepato-biliary disorders	Skin and subcutaneous tissue disorders	Renal and urinary disorders	General disorders and administration site conditions
Very common						Nausea; vomiting; diarrhea; constipation				
Common		Hypo-glycemia	Insomnia	Dizziness, dysgeusia		Dry mouth; dyspepsia; gastritis; gastroesophageal reflux disease; upper abdominal pain; flatulence, eructation; abdominal distension	Cholelithiasis			Injection site reactions; asthenia; fatigue
Uncommon		Dehydration			Tachycardia	Pancreatitis	Cholecystitis	Urticaria		Malaise
Rare	Anaphylactic reaction								Acute renal failure, renal impairment	

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

## ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ SAXENDA®

### ➤ Καθημερινή ενέσιμη αγωγή

### ➤ Ναυτία

Κωδικός	Όνομα	Κ	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Διανομέας
31408.01.03	SAXENDA INJ.SOL 6mg/ML BTx5 PF.PEN x3ML	✓	209,13 €	241,53 €	345,64 €	Novo Nordisk A/S

**3. ΝΑΛΤΡΕΞΟΝΗ/ΒΟΥΠΡΟΠΙΟΝΗ  
8/90 mg (MYSIMBA®)**



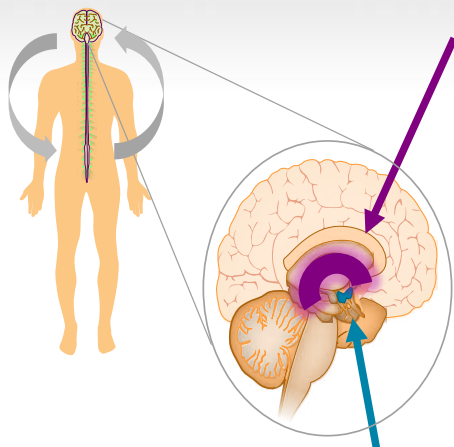
## Mysimba® Is a Combination of Naltrexone and Bupropion<sup>1</sup>

Mysimba® is available in a unique formulation of prolonged-release tablets that contain 8 mg naltrexone HCl and 90 mg bupropion HCl<sup>1</sup>:



1. Mysimba® European Medicines Agency; Summary Of Product Characteristics; last updated 22/11/2016.

## Δύο κέντρα του εγκεφάλου συμμετέχουν στη ρύθμιση της πείνας και της διάθεσης για φαγητό



### Μεσομεταιχμιακό σύστημα ανταμοιβής<sup>1-3</sup>

- Περιοχή του εγκεφάλου που ελέγχει την **κινητοποίηση**, την **ανταμοιβή** και την ενίσχυση που σχετίζονται με δραστηριότητες οι οποίες απαιτούνται για την επιβίωση (π.χ. πρόσληψη τροφής, αναπαραγωγή)
- Υπεύθυνο για τη ρύθμιση της **επιθυμίας** που προκύπτει ως αντίδραση σε ερεθίσματα τροφής
- **Σήματα** ντοπαμίνης και οπιοειδών είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο
- Αυτή η δραστηριότητα φαίνεται ότι παρουσιάζει διαταραχή στα παχύσαρκα άτομα

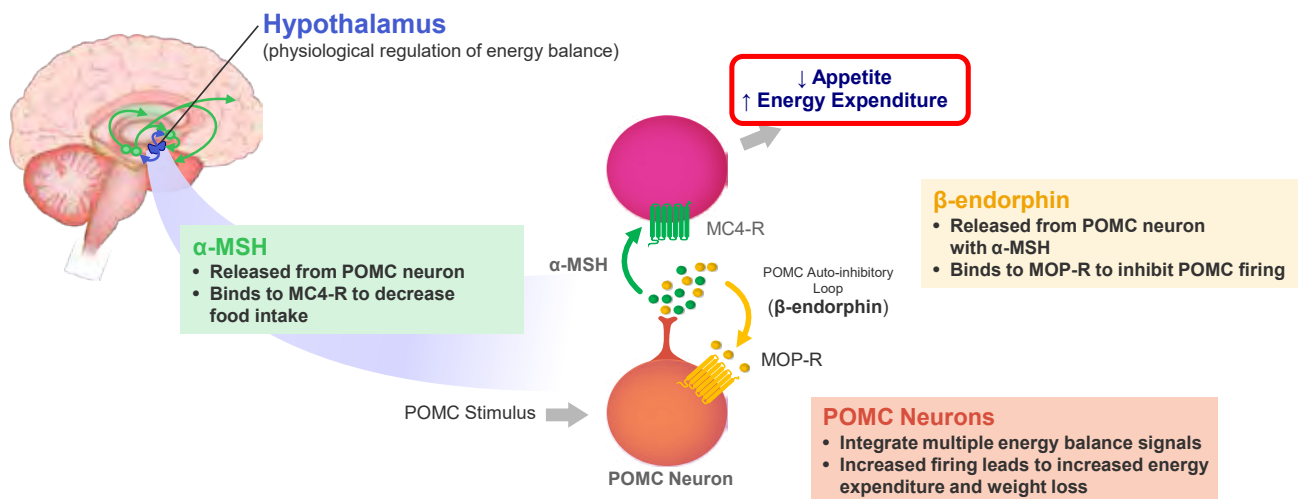
**Το μεσομεταιχμιακό σύστημα ανταμοιβής μπορεί να παρακάμψει το υποθαλαμικό σύστημα πείνας, αυξάνοντας την κατανάλωση ιδιαίτερα εύγευστων τροφών<sup>4</sup>**

### Υποθαλαμικό σύστημα πείνας<sup>5</sup>

- Εντοπισμός και ενσωμάτωση περιφερικών σημάτων πείνας, πληρότητας και αποθεμάτων λίπους με σκοπό τη **ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς και του ενεργειακού ισοζυγίου (π.χ. καταστολή της όρεξης μέσω της λεπτίνης [λιπώδης ιστός], διέγερση της όρεξης μέσω της γκρελίνης [στόμαχος])**.
- Μεταβολή των σημάτων στην παχυσαρκία (π.χ. αντίσταση στη λεπτίνη)

1. Morton GJ et al. *Nature*. 2006;443:289-295. 2. Billes SK et al. *Pharmacol Res*. 2014;84:1-11.  
3. Reichelt AC, et al. *Br J Pharmacol*. 2015;172:5225-5238.  
4. Volkow ND et al. *Obes Rev*. 2013;14:2-18. 5. Yu JH et al. *Diabetes Metab J*. 2012;36:391-398.

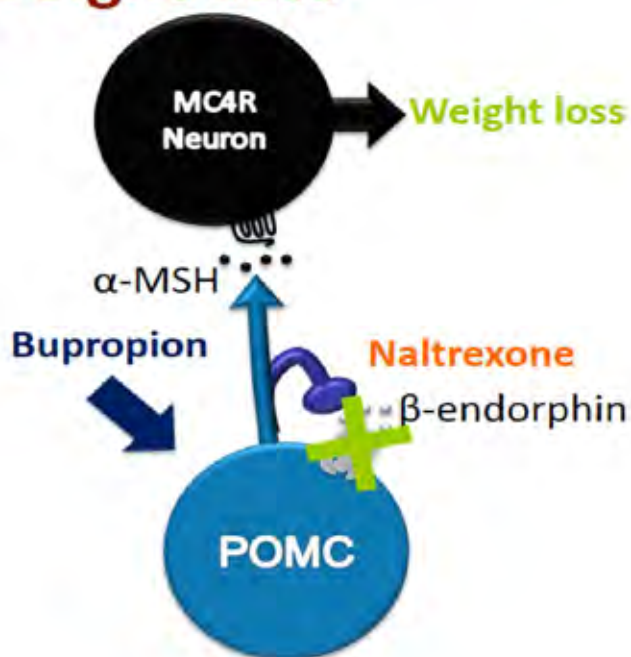
## POMC Neurons in the Hypothalamus and Role in the Regulation of Hunger<sup>1</sup>



MC4-R=melanocortin-4 receptor; MOP-R=μ-opioid receptor; α-MSH=alpha-melanocyte-stimulating hormone; POMC=pro-opiomelanocortin.  
 Figure reprinted from Billes SK, et al.<sup>1</sup> Copyright 2014, with permission from Elsevier.  
 1. Billes SK, et al. *Pharmacol Res.* 2014;84:1-11.

## Naltrexone SR /Bupropion SR MOA to Initiate and Sustain Weight Loss

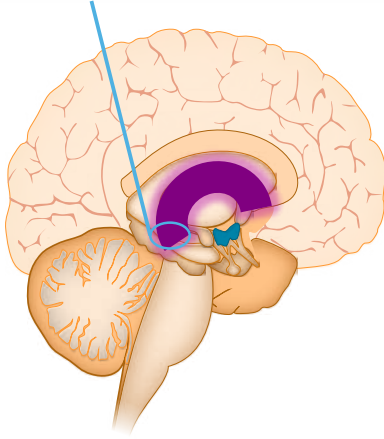
- **Preclinical/clinical evidence for drug synergy**
  - Naltrexone/bupropion synergistic increase in POMC activity
  - Synergistic decrease in food intake and body weight



Greenway FL, et al. *Obesity.* 2009;17:30-39.

## Naltrexone and Bupropion Synergistically Reduced Food Intake in Mice When Administered in the Mesolimbic Reward System<sup>1</sup>

Ventral Tegmental Area (VTA) of Mesolimbic Reward System



In fasted mice, injection of naltrexone + bupropion into the VTA significantly reduced 1-hour food intake<sup>a</sup>

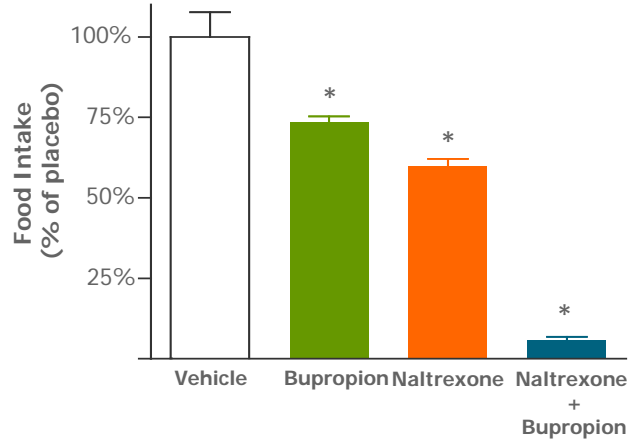
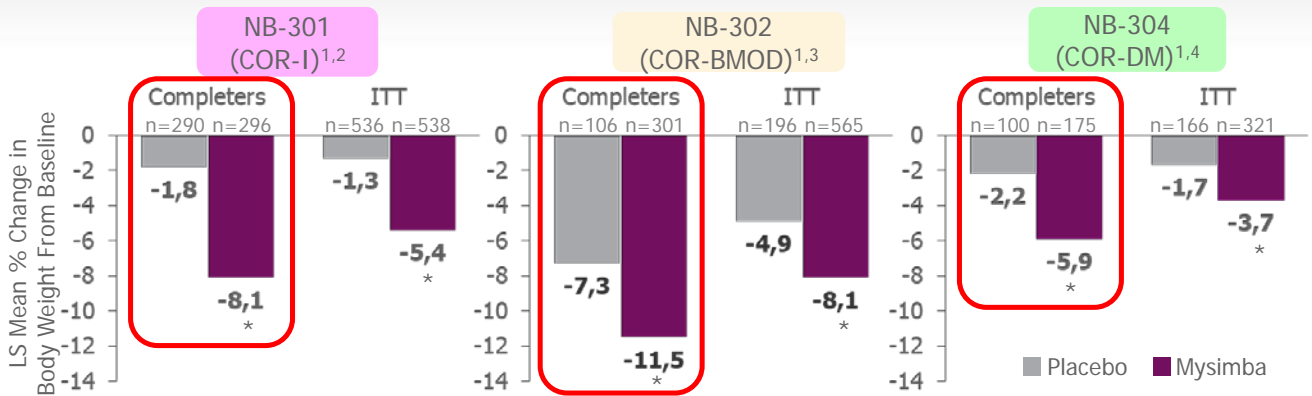


Figure on right adapted from Billes et al,<sup>1</sup> © 2014, with permission from Elsevier.  
<sup>a</sup>*P*<0.01 compared to vehicle.  
<sup>b</sup>One-hour food intake following intra-ventral tegmental area injection of naltrexone 1 µg, bupropion 1 µg, or naltrexone 1 µg/bupropion 1 µg in 16-hour fasted mice (n=8/group). Data are mean (standard deviation).  
 1. Billes SK et al. *Pharmacol Res.* 2014;84:1-11.

## Mysimba<sup>®</sup> Was Significantly More Efficacious Than Placebo in Phase 3 Trials<sup>1-4</sup>

Treatment with Mysimba resulted in significant weight loss at 56 weeks

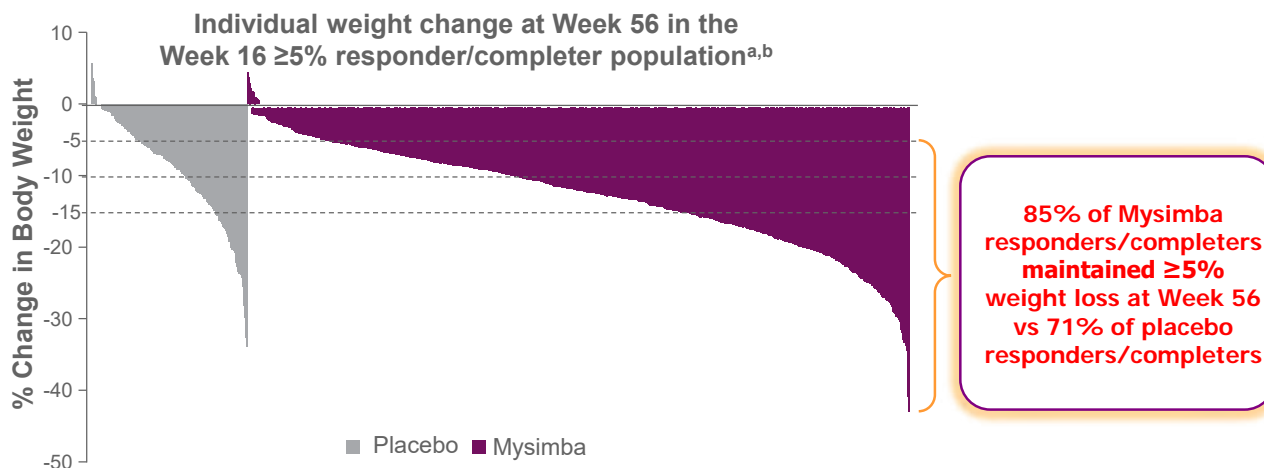


Approximately 2–4 X more weight loss with Mysimba treatment compared with placebo

\**P*<0.001 vs placebo.  
 BMOD=behavior modification; DM=diabetes mellitus; ITT=intent-to-treat; LS=least squares; T2DM=type 2 diabetes mellitus.  
 1. Mysimba<sup>®</sup> European Medicines Agency; Summary Of Product Characteristics; last updated 22/11/2016. 2. Greenway FL et al. *Lancet.* 2010;376:595-605.  
 3. Wadden TA et al. *Obesity.* 2011;19:110-120. 4. Hollander P et al. *Diabetes Care.* 2013;36:4022-4029.

## Early (Week 16) $\geq 5\%$ Weight Loss With Mysimba<sup>®</sup> is Associated With Maintenance of Weight Loss After 1 Year of Treatment<sup>1</sup>

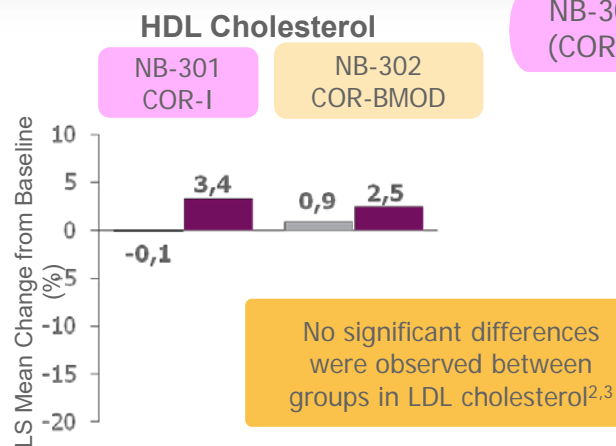
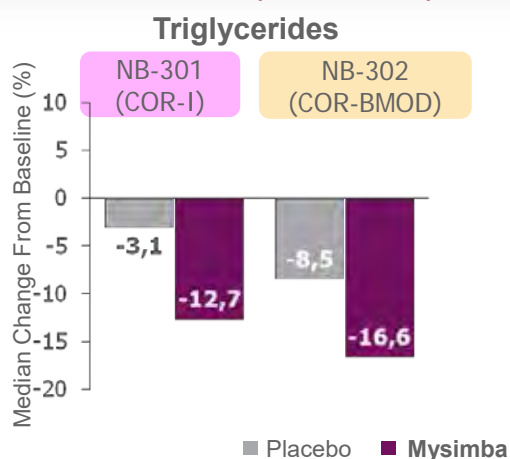
In a pooled analysis of the four phase 3 (NB-301 to NB-304) studies, the percentage of Week 16  $\geq 5\%$  responders/completers<sup>a,b</sup> maintaining  $\geq 5\%$  weight loss at Week 56 was greater with **Mysimba** treatment versus placebo



<sup>a</sup>Responders defined as subjects who had at least 2, 3, 4, or 5% weight loss at Weeks 8, 12, or 16.  
<sup>b</sup>Completers defined as subjects who had a baseline and Week 56 weight measurement while on study treatment.  
 1. Fujioka K, et al. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:1369-1375.

## Mean Changes in Several Cardiometabolic Risk Factors With Mysimba<sup>®</sup> Plus Diet and Exercise<sup>1-3</sup>

**Mysimba** treatment resulted in greater improvements in triglycerides and HDL cholesterol compared with placebo<sup>a,b</sup>

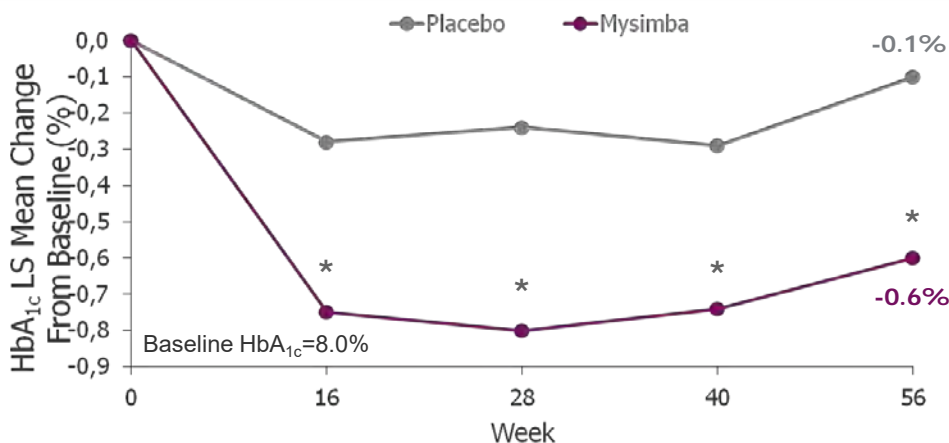


<sup>a</sup>Based on LOCF (last observation carried forward) with the last on-drug observation carried forward.  
<sup>b</sup>Changes in triglycerides and HDL achieved statistical significance as reported in the primary manuscripts.<sup>2,3</sup>  
 BMOD=behavioral modification; HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein; LS=least squares.  
 1. Mysimba<sup>®</sup> European Medicines Agency; Summary Of Product Characteristics; last updated 22/11/2016.  
 2. Greenway FL et al. *Lancet*. 2010;376:595-605. 3. Wadden TA et al. *Obesity*. 2011;19:110-120.

## Mysimba® Has Demonstrated Improvements in Glycaemic Control<sup>1,2</sup>

Patients with T2DM had significantly improved mean HbA<sub>1c</sub> levels with **Mysimba** treatment compared with placebo over 56 weeks<sup>a</sup>

**NB-304  
(COR-DM)**

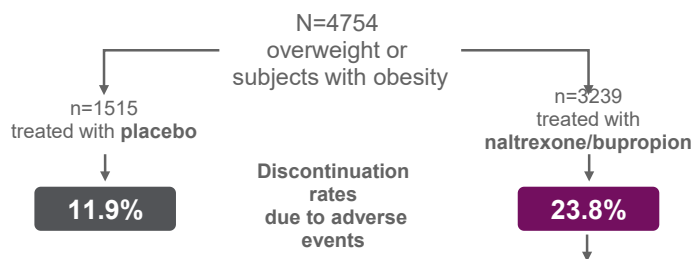


**Mysimba** is not indicated for the treatment of diabetes.

Republished with permission of the American Diabetes Association, from Hollander P et al.<sup>2</sup> © 2013; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.  
<sup>a</sup>P<0.001 vs placebo.  
<sup>a</sup>mITT-LOCF.  
 DM=diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub>=hemoglobin A<sub>1c</sub>; LS=least squares; mITT-LOCF=modified intent-to-treat/last observation carried forward; T2DM=type 2 diabetes mellitus.  
 1. Mysimba® European Medicines Agency; Summary Of Product Characteristics; last updated 22/11/2016. 2. Hollander P et al. *Diabetes Care*. 2013;36:4022-4029.

## Mysimba® Has a Demonstrated Safety Profile<sup>1,a</sup>

Naltrexone/bupropion has been evaluated for safety in 5 double-blind, placebo-controlled studies



- The most frequent adverse reactions for naltrexone/bupropion were **nausea, constipation, vomiting, dizziness, and dry mouth**
- The most frequent adverse reactions leading to discontinuation with naltrexone/bupropion were **nausea, headache, dizziness, and vomiting**

<sup>a</sup>4754 overweight or obese subjects (3239 treated with Mysimba and 1515 treated with placebo) for a treatment period up to 56 weeks.  
 1. Mysimba [summary of product characteristics]. Dublin, Ireland: Orexigen Therapeutics Ireland Limited; 2016.



## Mysimba® Dosing and Administration<sup>1</sup>



The maximum recommended daily dose of **Mysimba** is 2 tablets twice daily for a total dose of 32 mg naltrexone HCl and 360 mg bupropion HCl<sup>1</sup>

Mysimba dosing should be escalated over a 4-week period		
	Morning	Evening
Week 1		
Week 2		
Week 3		
Week 4 and onwards		



= 1 Mysimba prolonged-release tablet (contains 8 mg naltrexone HCl, equivalent to 7.2 mg of naltrexone, and 90 mg bupropion HCl, equivalent to 78 mg of bupropion)

The need for treatment should be evaluated after 16 weeks and re-evaluated annually.

### Administration

- **Oral use. The tablets should be swallowed whole with some water. The tablets should preferably be taken with food. The tablets should not be cut, chewed, or crushed.**
- If a dose is missed, patients should not take an additional dose, but take the prescribed next dose at the usual time.

1. Mysimba® European Medicines Agency; Summary Of Product Characteristics; last updated 22/11/2016.

## Mysimba® Dosing and Administration (cont'd)<sup>1</sup>



### Evaluate response to therapy at week 16



**<5%**  
weight loss

Treatment with Mysimba should be **discontinued** after 16 weeks if patients have not lost at least 5% of their initial body weight

1. Mysimba® European Medicines Agency; Summary Of Product Characteristics; last updated 22/11/2016.



## Mysimba® Contraindications<sup>1</sup>

- Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients of Mysimba
- **Patients with uncontrolled hypertension**
- **Patients with a current seizure disorder or a history of seizures**
- Patients with a known central nervous system tumor
- **Patients undergoing acute alcohol or benzodiazepine withdrawal**
- **Patients with a history of bipolar disorder**
- Patients receiving any concomitant treatment containing bupropion or naltrexone
- **Patients with a current or previous diagnosis of bulimia or anorexia nervosa**
- Patients currently dependent on chronic opioids or opiate agonists (e.g., methadone), or patients in acute opiate withdrawal
- **Patients receiving concomitant administration of monoamine oxidase inhibitors (MAOI). At least 14 days should elapse between discontinuation of MAOI and initiation of treatment with naltrexone / bupropion**
- **Patients with severe hepatic impairment**
- **Patients with end stage renal failure or severe renal impairment**

1. Mysimba® European Medicines Agency; Summary Of Product Characteristics; last updated 22/11/2016.

**Κατάλογος ελέγχου για τον συνταγογραφούντα ιατρό**

Το Mysimba® ενδείκνυται ως συμπλήρωμα μιας διαίτης μειωμένης πρόσληψης θερμίδων και μιας αυξημένης φυσικής δραστηριότητας για τη διαχείριση του βάρους σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών) με αρχικό δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (παχύσαρκος) ή μεταξύ 27 - 30 kg/m<sup>2</sup> (υπέρβαρος) παρουσία μιας ή περισσότερων σχετιζόμενων με το βάρος συννοσηροτήτων (π.χ. διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμίας ή ελεγχόμενης υπέρτασης). Η θεραπεία με το Mysimba θα πρέπει να διακόπτεται μετά από 16 εβδομάδες, εάν οι ασθενείς δεν έχουν χάσει τουλάχιστον 5% του αρχικού σωματικού βάρους τους (βλ. παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ).

Άνδρας  Γυναίκα *Εάν πρόκειται για γυναίκα ασθενή, ελέγξτε εάν υπάρχει πιθανότητα εγκυμοσύνης, καθώς το Mysimba δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού.*

Ηλικία (έτη)  Βάρος (kg)  Ύψος (m)  BMI (kg/m<sup>2</sup>)

Υπέρταση  Υπερχοληστελαιμία  Άλλος παράγοντας επικινδυνότητας για ΣΚΝ   
 Κάπνισμα  Χαμηλή HDL χοληστερόλη   
 Διαβήτης  Υπερτριγλυκεριδαμία  Τρεχούσα ΑΠ (mm Hg)

Έχει ο ασθενής:	Όχι	Ναι
Μη ελεγχόμενη υπέρταση;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ενεργή επιληπτική διαταραχή, ιστορικό παροξυσμών ή γνωστό όγκο του ΚΝΕ;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Υφιστάμενη ή προηγούμενη διάγνωση βουλιμίας ή νευρογενούς ανορεξίας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Υφιστάμενη εξάρτηση από χρόνια χρήση οπιοειδών ή αγωνιστών των οπιοειδών;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Συνεχόμενη θεραπεία οξείας στένσης σπονδυλικού, βενζοδιαζεπινών ή οπιοειδών;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Φυσιολογική θεραπεία με βουπροπιόνη ή ναλτρεξόνη;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ιστορικό διατακτικής διαταραχής;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Θεραπεία με αναστολέα της ΜΑΟ εντός των τελευταίων 14 ημερών;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Βαριά ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Αντενδείξεις ΝΑ ΜΗΝ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΕΙΤΑΙ το Mysimba εάν τακκάρετε οποιοδήποτε από τα κουτάκια αυτά**

Έχει ο ασθενής:	Όχι	Ναι
Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια: (Εάν πρόκειται για διαβητικό ή ηλικιωμένο ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια, ελέγξτε το ενδοχρωμίο ελέγχου της αιΣΡ πριν την έναρξη της θεραπείας του)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ελεγχόμενη υπέρταση;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Στηθάγχη ή πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ιστορικό μαζίας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Αιτοκτοκικό ιδεασμό ή ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας (ειδικά σε νεαρά άτομα);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Κατάθλιψη;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις (όπως: ιστορικό τραυματισμού της κεφαλής, επεισόδια υπογλυκαιμίας από αντιδιαβητική θεραπεία, συγχρονισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να μειώσουν τον ουδό των κρίσεων, όπως αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, ανθελονοσιακά, τραμαδόλη, θεοφυλλίνη, συστηματικά στεροειδή, κινολόνες ή κατασταλτικά αντιισταμινικά);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Οι ασθενείς με μειωμένη απόδοση της ΝΕΦ, σημαντικές διαταραχές συστηματικών ενζύμων, καταθλιπτική κατάσταση ή θυματίδα θα πρέπει να αρχίσουν ή να διατηρηθούν μόνο μετά από πλήρη αξιολόγηση του κινδύνου από άλλους και τον κίνδυνο του μελόση της παραγωγής του 4,6 της ΠΧΠ**

**Να ακολουθηθεί θεραπεία με Mysimba;** Ναι  Όχι  **Ημερομηνία**  /  /

*Διακόψτε τη θεραπεία, εάν υπάρχουν ανησυχίες αναφορικά με την ασφάλεια ή την ανεπιτυχότητα της συνεχιζόμενης θεραπείας.*

## ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΜΥΣΙΜΒΑ®

### ➤ Ναυτία

Κωδικός	Όνομα	Κ	N.T.	X.T.	A.T.	Διανομέας
31330.01.01	MYSIMBA_PR_TAB (8+90)MG/TAB_0Tx1L12 (PVC/PC/TEE/PVC/Alu Blister)		75,74 €	87,47 €	125,17 €	Orexigen Therapeutics Ireland Ltd

## 4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΜΟΝΟ ΣΤΙΣ ΗΠΑ



## Lorcaserin and Phentermine-Topiramate: Mechanisms of Action

- The central 5-HT (serotonin) system represents a fundamental component of the brain's control of energy homeostasis<sup>[a]</sup>
- Lorcaserin, a 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist, has demonstrated efficacy in the treatment of obesity<sup>[b]</sup>
  - Lorcaserin has received regulatory approval in the United States but not in the European Union<sup>[c]</sup>
- Phentermine-topiramate: Phentermine, a nonselective stimulator of synaptic noradrenaline, dopamine, and serotonin release, has been used as a short-term appetite suppressant since the 1960s. Topiramate, an anticonvulsive, appears to induce weight loss from increased energy expenditure, decreased energetic efficiency, and decreased caloric intake from appetite suppression<sup>[d]</sup>
  - Phentermine-topiramate is approved in the United States but not in the European Union<sup>[d]</sup>

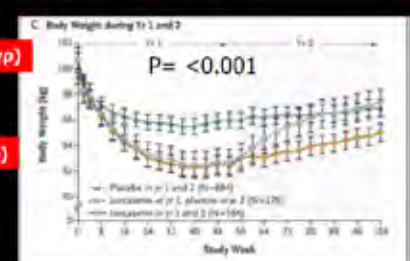
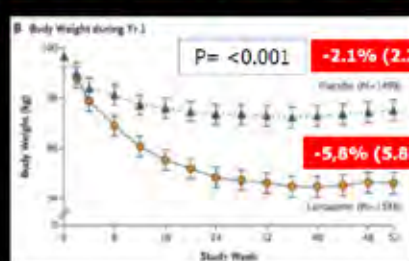
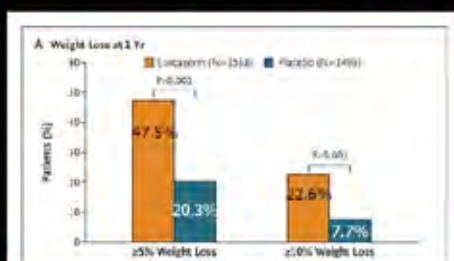
a. Burke LK, et al. *J Neuroendocrinol.* 2015;27:389-398; b. Smith SR, et al. *Obesity.* 2008;17:494-503;  
c. Kelly EM, et al. *J Manag Care Pharm.* 2013;19:642-654; d. Manning S, et al. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5:135-148.

### Λορκασερίνη (Belviiq)

BLOOM trial (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management)

Διπλή τυφλή – 3182 άτομα – ηλικία ±43, βάρος ±100Κγρ, ΒΜΙ±36  
περιφέρεια μέσης ±109 cm ΣΑΠ±120.7, 52 εβδομάδες

**Κύριο καταληκτικό σημείο: % αναλογία με μείωση ΣΒ >5% ή >10% τον 1ο χρόνο**

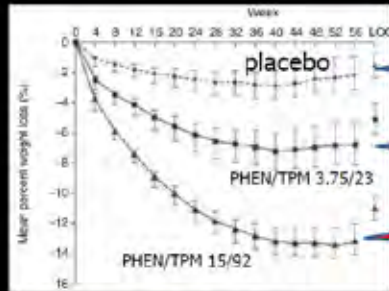


Smith S et al. *N Engl J Med* 2010; 363:245-256

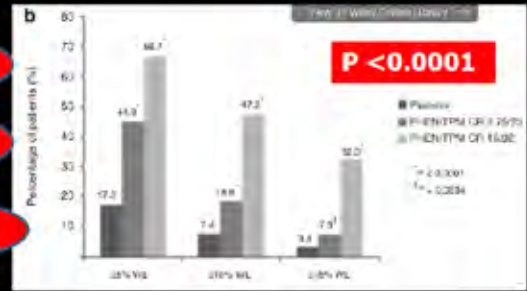
## Φεντερμίνη – Τοπιραμάνη (Qsymia) Μελέτη EQUIP

Διπλή τυφλή – 1267 άτομα – 52 εβδομάδες

Διπλή τυφλή – τρία σκέλη: placebo, ( $n = 514$ ), PHEN/TPM CR 3.75/23 mg ( $n = 241$ ), και PHEN/TPM CR 15/92 g ( $n = 512$ ).  
1267 άτομα – ηλικία  $\pm 43$ , βάρος  $\pm 115$  Kg, BMI  $\pm 42$ , περιφέρεια μέσης  $\pm 120$  cm ΣΑΠ  $\pm 121$



Μέση απώλεια βάρους  
P < 0.0001



% ασθενών που πέτυχαν μείωση βάρους

Allison DB et al. Obesity 2012

## III. ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

BMI >40 Kg/m<sup>2</sup>

BMI >35 Kg/m<sup>2</sup> + συννοσηρότητες



## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ή BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> με σημαντικές συννοσηρότητες
- Ηλικία μεταξύ 16 και 65 ετών
- Αποδεκτός χειρουργικός κίνδυνος
- Αποδεδειγμένη αποτυχία συντηρητικών προσεγγίσεων μακροχρόνιας απώλειας βάρους
- Ψυχολογικά ισορροπημένος ασθενής με ρεαλιστικές προσδοκίες
- Επαρκώς ενημερωμένος ασθενής με σαφές κίνητρο
- Ασθενής έτοιμος να αποδεχθεί μακροχρόνιες ριζικές αλλαγές στον τρόπο ζωής
- Υποστηρικτικό οικογενειακό/κοινωνικό περιβάλλον
- Μη κατάχρηση οινόπνευματος ή άλλων ουσιών
- Απουσία ενεργού ψυχώσεως και μη θεραπευόμενης σοβαρής καταθλίψεως

## Weight Loss Surgery

### Gastric

### Combination

Adjustable Gastric Band (Lap Band)



Vertical Sleeve Gastrectomy



Roux-en-Y Gastric Bypass (RNY)

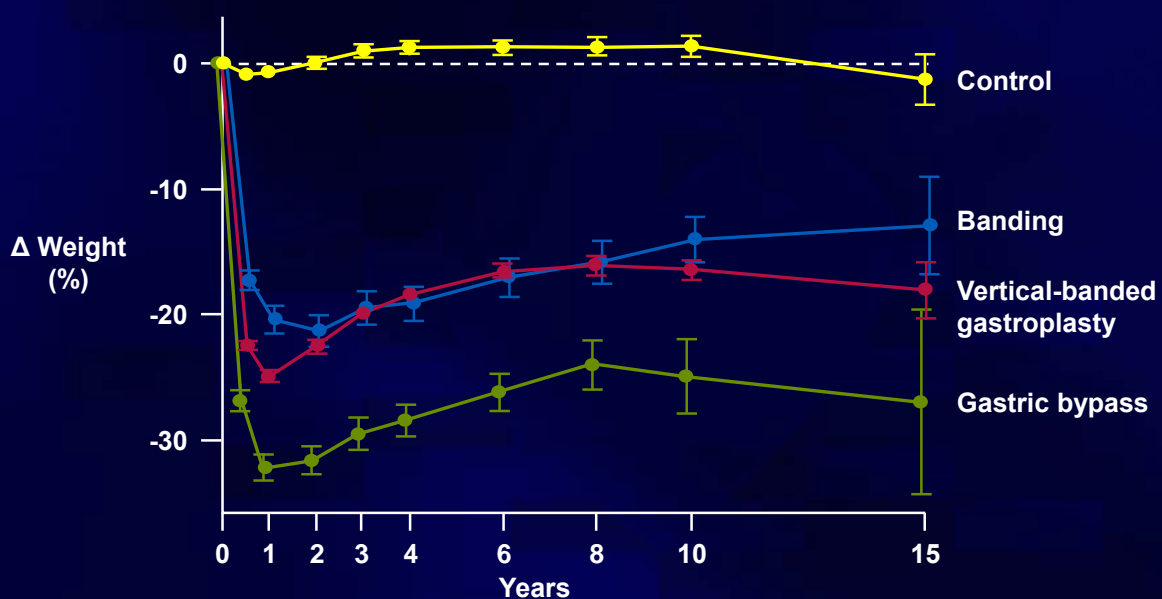


## Mechanisms of Bariatric Surgery

Classical model: Mechanical	Current model: Physiological
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restricted food intake</li> <li>• Malabsorption</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altered GI signals to brain                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Endocrine</li> <li>– Neuronal</li> </ul> </li> <li>• Altered GI signals to other tissues (pancreas, liver)</li> </ul>

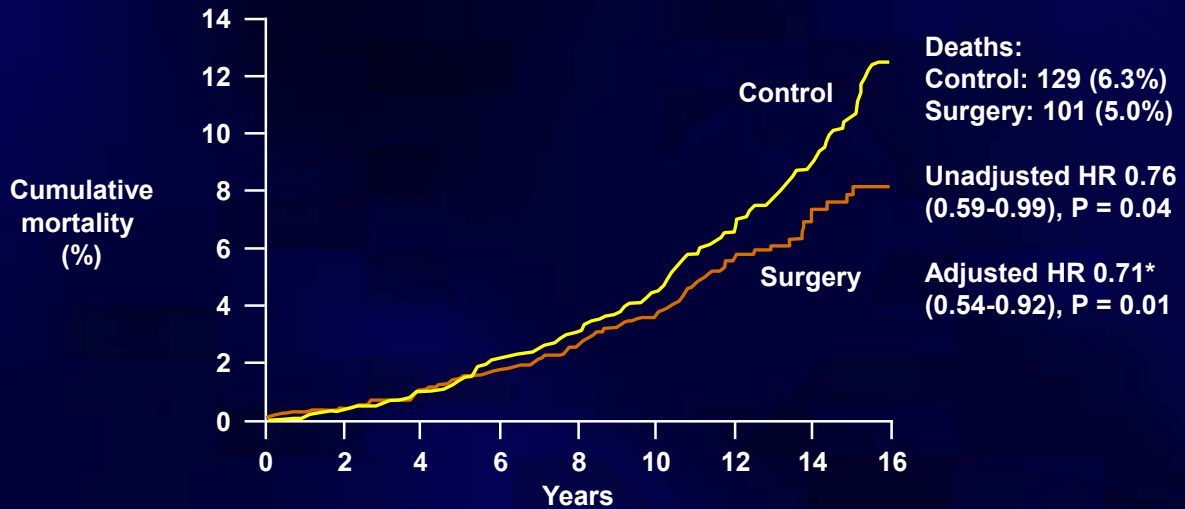
Sandoval D. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35 Suppl 3:S45-S49.  
 Munzberg H, et al. *Obes Rev*. 2015;16 Suppl 1:77-90.  
 Ionut V, et al. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5:1263-1282.

### SOS: Weight change by treatment over time



Sjöström L et al. *N Engl J Med*. 2007;357:741-52.

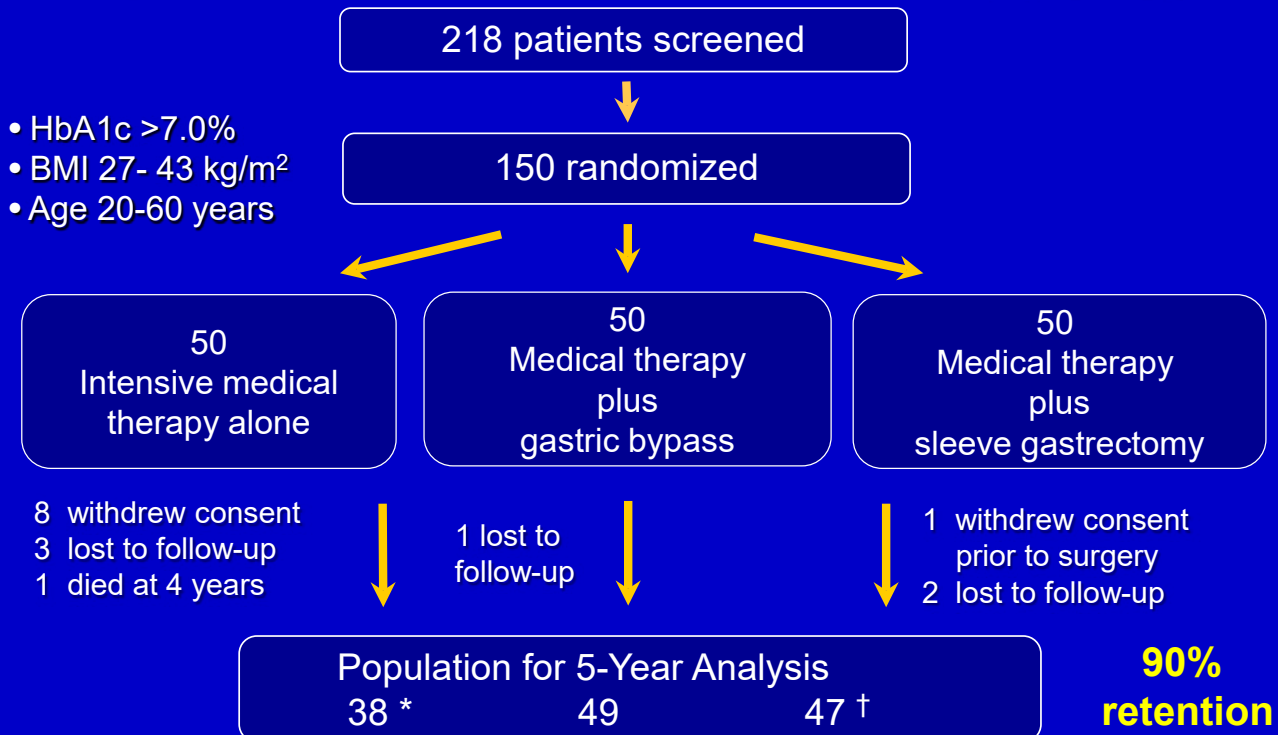
## SOS: Mortality reduction with weight-loss surgery



\*Adjusted for age, sex, risk factors

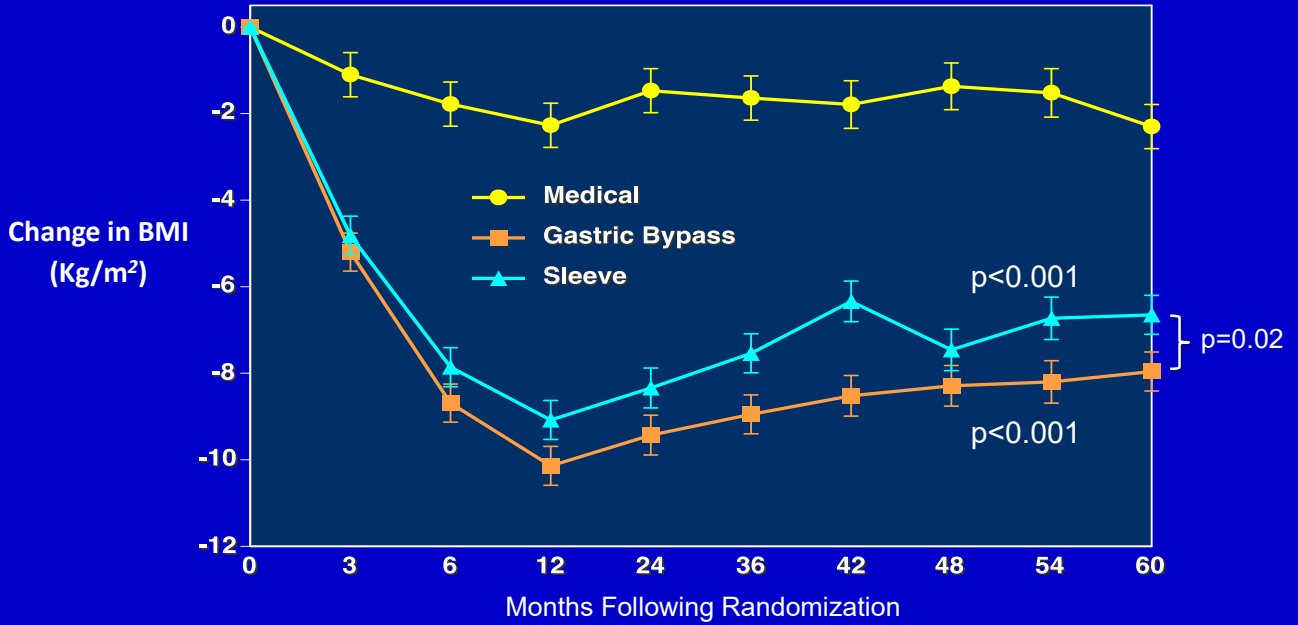
Sjöström L et al. *N Engl J Med.* 2007;357:741-52.

## STAMPEDE Trial: Flow of Patients

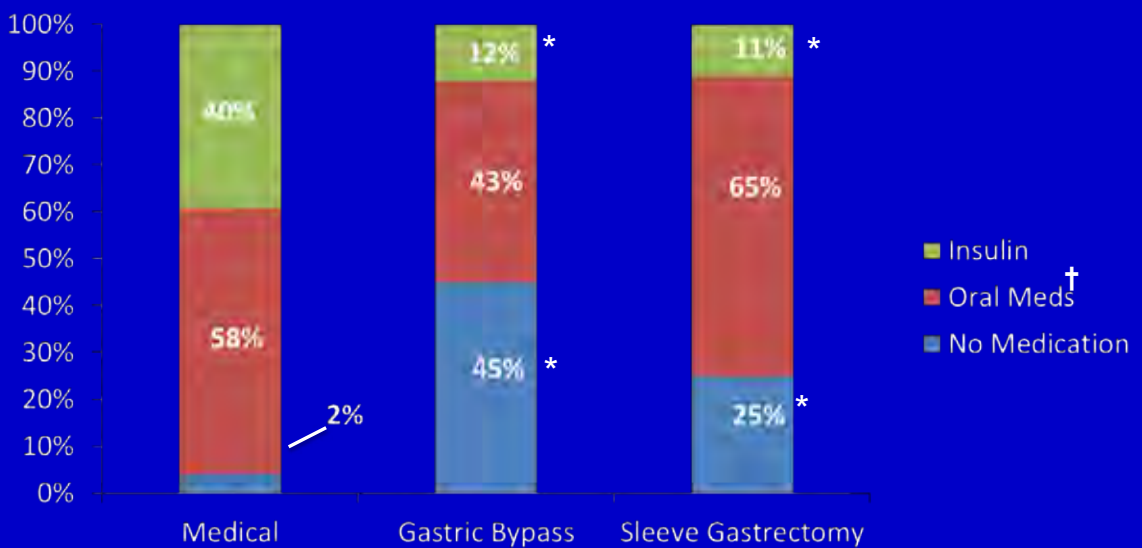


\* 2 patients crossed over to surgery, † 1 SG patient converted to RYGB

# Change in Body Mass Index Over 5 years



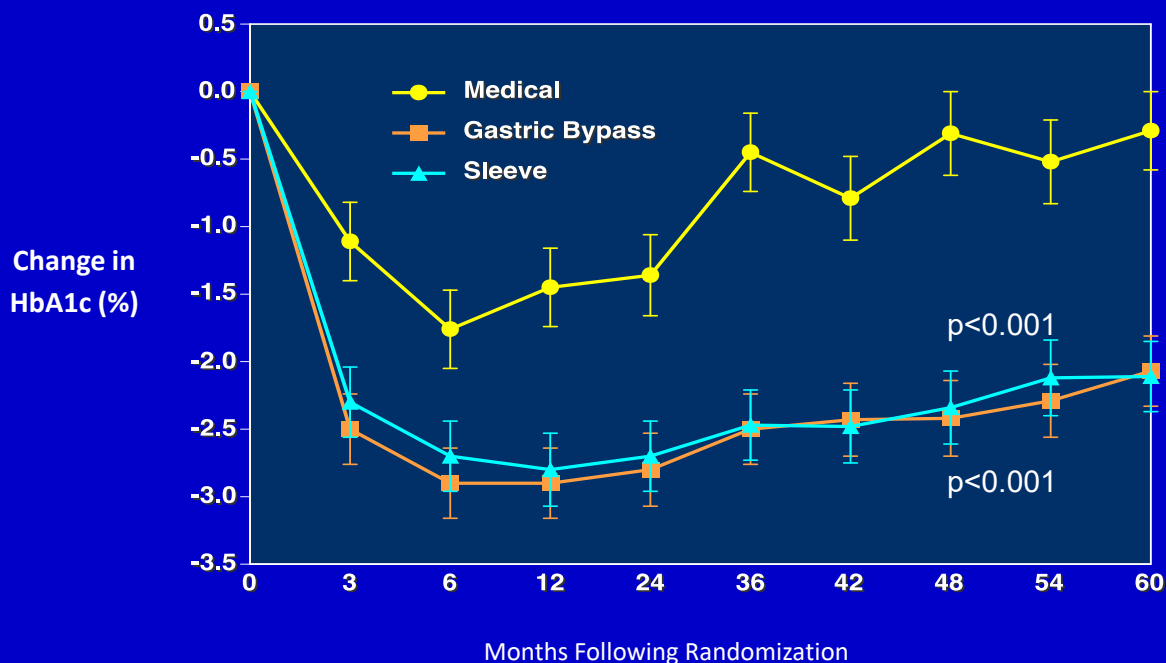
# Diabetes Medications at 5 Years



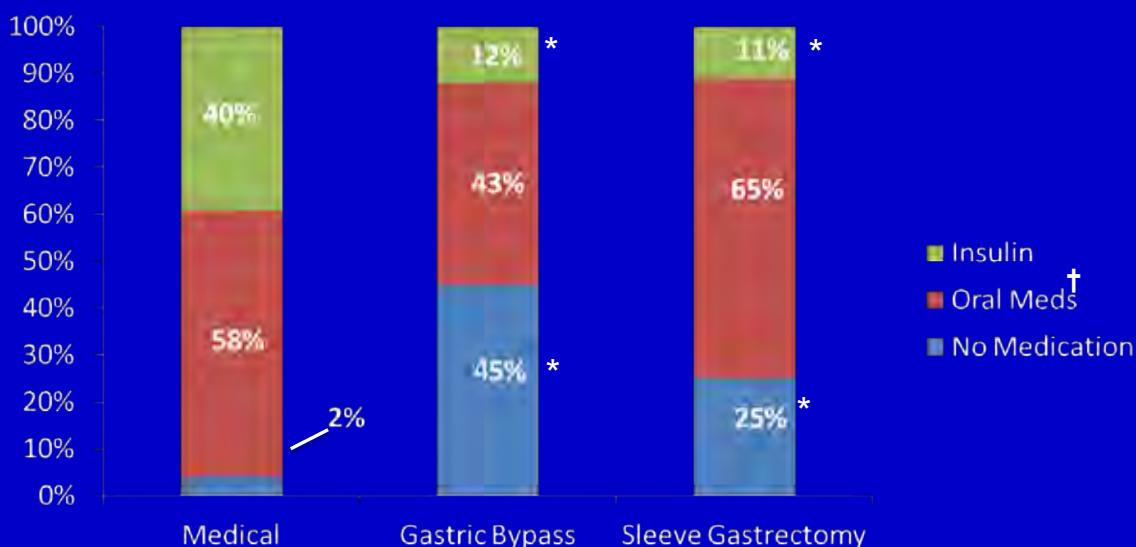
\* P < 0.05 compared to medical therapy

† Includes injectables such as GLP-1 agonists

## STAMPEDE: Change in HbA1c Over 5 Years



## STAMPEDE: Diabetes Medications at 5 Years



\* P<0.05 compared to medical therapy

† Includes injectables such as GLP-1 agonists



## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (6 μήνες)

Αλλαγές τρόπου ζωής + tabl ΜΥΣΙΜΒΑ® 8/90 mg  
προοδευτικά 2 X 2

↓ ΣΒ κατά 14 Kg → ΣΒ 103 Kg (12.1%, BMI 32.8)

↓ FPG κατά 15 mg/dL → FPG 101 mg/dL, A1c 5.7%

ΑΠ σταθερή → ΑΠ 135/85 mmHg, Σφ 76/min

↓TGs 13% ↑HDL-C 4% → TGs 159 mg/dL, HDL 38 mg/dL

Βελτίωση άπνοιας-ύπνου, βελτίωση κινητικότητας, καλύτερη  
ψυχολογία-αυτοεκτίμηση, καλύτερη σεξουαλική ζωή,  
καλύτερη απόδοση στην εργασία, **όχι διάθεση για κάπνισμα**

**ΠΩΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΕ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ  
ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ = 4 €/ημέρα**

Όταν κάπνιζε: 4,20 € X 1 πακέτο/ημέρα = 126 €/μήνα

Αντικατάσταση καφέ + τυρόπιτας + μπαγκέτας στη δουλειά  
με καφέ από το σπίτι + φρούτο + αμύγδαλα: 6 € X 22 =  
128 €/μήνα

Δεν καταφεύγει σε αμφίβολης αποτελεσματικότητας  
συμπληρώματα

-25%



Quest

**Quest GREEN COFFEE  
200mg Extract 90tabs - 90  
ταμπλέτες**

Εκχύλισμα από κόκκους  
Green Coffee (πράσινος  
καφές). 90ταμπλέτες

€ 27,45  
**€ 20,64**

-25%



Solgar

**Solgar Hydroxy Citrate  
250mg - 60 κάψουλες**

Επιταχύνει το κάψιμο των  
θερμίδων και μειώνει τη  
χοληστερίνη.  
60φυ (οκαφουλες)

€ 27,45  
**€ 20,59**

-20%



Vitabiotics

**Vitabiotics DIETRIM - 60  
κάψουλες**

Ιδανική αναλογία μυϊκού και  
λιπώδους ιστού. 60 μαλακές  
κάψουλες

€ 25,00  
**€ 20,00**

-35%



Power Health

**6 Pack Extreme Start + Go + Fit  
90caps**

Τρανή Δράση για το Ανδρικό  
Αθυνάτισμα

Τιμή ~~49,09 €~~ **31,78 €**  
★★★★★

Άμεσα Διαθέσιμο

-35%



Solgar

**Tonalin Cla 1300mg Softgels 60s**

Έλεγχος βάρους - μείωση  
λίπους - διατήρηση μυϊκού

Τιμή ~~41,95 €~~ **27,27 €**  
★★★★★

Άμεσα Διαθέσιμο

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

# ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1. Σοβαρή χρόνια νόσος που συσχετίζεται με πολλαπλές συννοσηρότητες

2. Έστω και μία μέτρια απώλεια βάρους (5-10%) βελτιώνει πολλές από τις συννοσηρότητες και επιπλοκές της παχυσαρκίας

3. Η απώλεια βάρους και κυρίως η διατήρηση αυτής της απώλειας είναι δύσκολη

4. Η αλλαγή του τρόπου ζωής αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

5. LIRAGLUTIDE 3.0 mg, NALTREXONE/BUPROPION 8/90 mg



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ  
[www.atherosclerosis.gr](http://www.atherosclerosis.gr)

## 8<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΔΩΡΕΑΝ

29 Νοεμβρίου - 1 Δεκεμβρίου 2018  
Divani Caravel  
**ΑΘΗΝΑ**

Υπό την αιγίδα των:



Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης



Διεθνούς Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης



# Ασθενής 72 ετών με κρυπτογενές ΑΕΕ

---

Χαράλαμπος Μηλιώνης  
Καθηγητής Παθολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

## Σύγκρουση συμφερόντων

---

- Συμμετοχή ως Principal Investigator στη μελέτη **NAVIGATE-ESUS**

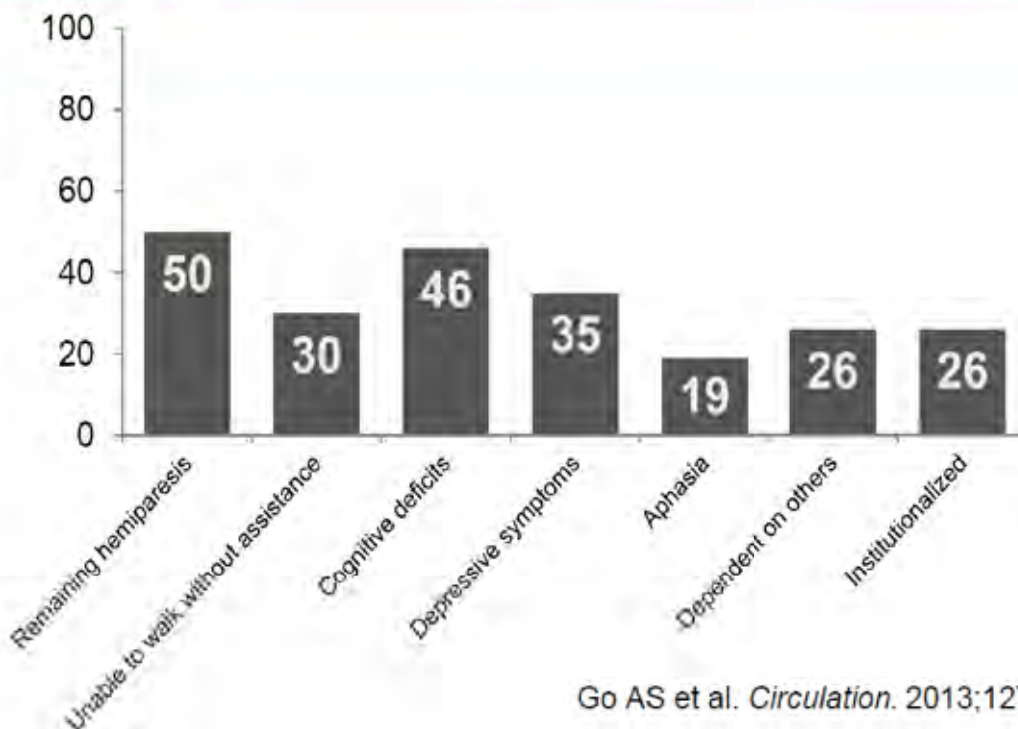


## Stroke as healthcare issue in US

- **~800,000** new or recurrent strokes yearly
- **87%** ischemic; **13%** hemorrhagic
- **Fifth** leading cause of death
- **A leading cause** of serious long-term disability in the US

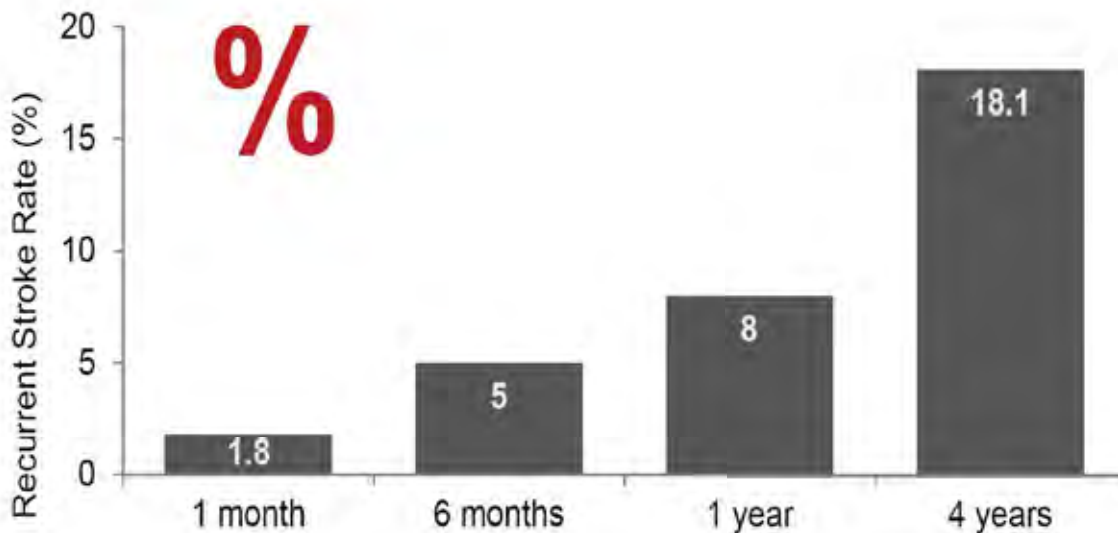
Mozzafarian D et al. *Circulation*. 2015;131:e29-e322.

## Disability associated with Stroke

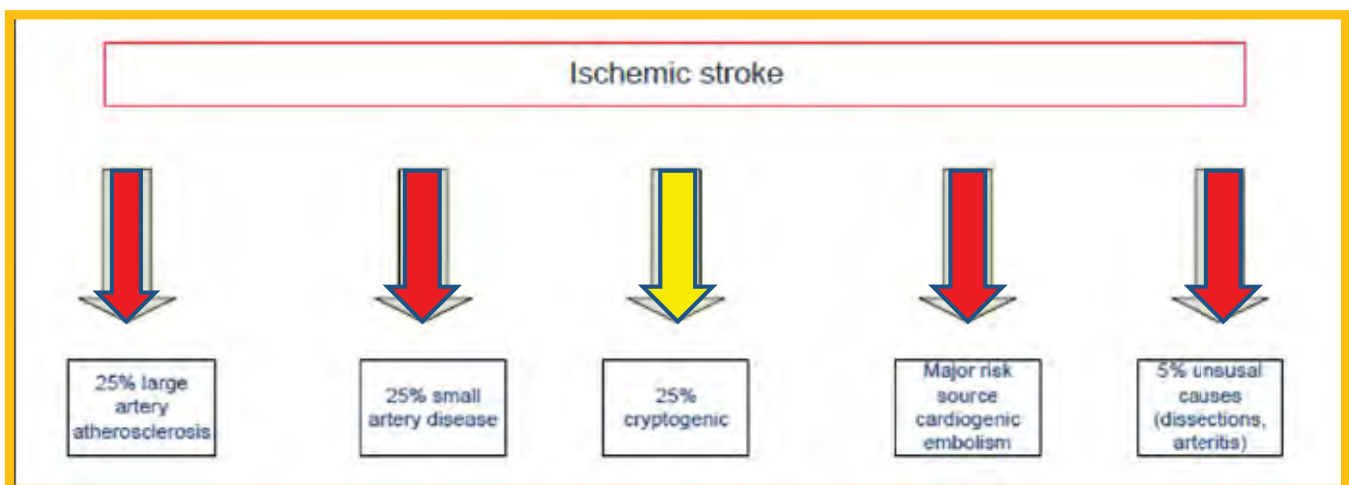


## Importance of Secondary Ischemic Stroke Prevention

Recurrent Stroke Rate Among Patients Discharged With a Primary Diagnosis of Stroke, South Carolina, 2002 (N=10,399)



## Classification of Ischemic Stroke



	general classification
<b>TOAST</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•large-artery atherosclerosis</li><li>•cardioembolism</li><li>•small-vessel occlusion</li><li>•stroke of other determined etiology</li><li>•<u>stroke of undetermined etiology</u></li></ul>
<b>ASCO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•atherosclerosis (A)</li><li>•small vessel diseases (S)</li><li>•cardiac disease (C)</li><li>•<u>other causes (O)</u></li></ul>
<b>Causative Classification of Stroke System (CCS)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•large artery atherosclerosis</li><li>•cardio-aortic embolism</li><li>•small artery occlusion,</li><li>•<u>other causes undetermined causes</u></li></ul>

*Adams HP, Stroke  
Amarenco Cerebrovasc Dis 2009  
Marnane M, Stroke 2010*

## Cryptogenic Stroke

- Cryptogenic stroke (CS) is defined as cerebral ischemia of obscure or unknown origin
  - the cause remains unexplained after extensive routine evaluation

## Undetermined Causes

### TOAST

- incomplete negative investigation
- more than one possible cause
- absence of a definitive cause after extensive investigation

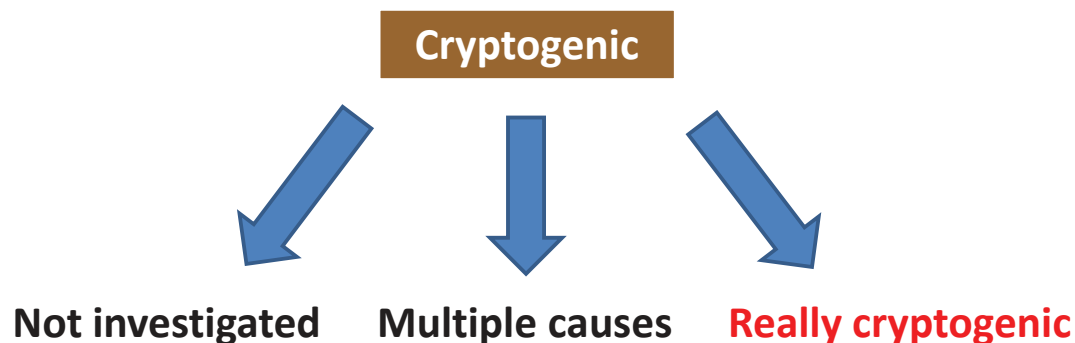
### ASCO

- 4 phenotypes are graded 1, 2, or 3:
- 1 for definitely a potential cause of the index stroke
  - 2 for causality uncertain
  - 3 for unlikely a direct cause of the index stroke (but disease is present)
  - 0 when the disease is completely absent
  - 9 when grading is not possible due to insufficient workup
  - the cause is completely unknown when all A-S-C-O are 0

### Causative Classification of Stroke System (CCS)

- unknown
- cryptogenic embolism
- other cryptogenic
- incomplete evaluation
- unclassified (>1 evident or no evident mechanism for stroke)

## Cryptogenic stroke: what actually do you mean?





	Undetermined causes
<b>ESUS:</b> embolic stroke of Undetermined source	<p><b>nonlacunar brain infarct in the absence of:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•extracranial or intracranial atherosclerosis causing <math>\geq 50\%</math> luminal stenosis in arteries supplying the area of ischemia</li> <li>•major-risk cardioembolic source or any other specific cause of stroke</li> </ul> <p><i>Lacunar stroke:</i>                      a subcortical brain infarct <math>\leq 1.5</math> cm in largest dimension in the distribution of the small, penetrating cerebral arteries.<sup>2</sup>                      Patients without identification of the underlying etiopathophysiologic cause as a result of incomplete evaluation were classified as undetermined other than ESUS</p> <p><b>Major risk sources of cardioembolism:</b>                      Permanent or paroxysmal AF, sustained atrial flutter, intracardiac thrombus, prosthetic cardiac valve, atrial myxoma or other cardiac tumours, mitral stenosis, recent (&lt;4 weeks) myocardial infarction, left ventricular ejection fraction &lt;30%, valvular vegetations, or infective endocarditis</p>

*Hart RG, Lancet Neurol 2014*

## Definitions of Cryptogenic Stroke

TOAST defines cryptogenic stroke (stroke of undetermined etiology) as brain infarction that is not attributable to a definite cardioembolism, large artery atherosclerosis, or small artery disease despite extensive vascular, cardiac, and serologic evaluation.

Classification Scheme	Required Workup
TOAST <sup>1</sup>	Not specified
Causative Classification of Stroke (CCS) <sup>2</sup>	Brain CT/MR, 12-lead ECG, precordial echocardiogram, extra/intravascular imaging
Embolic strokes of undetermined source <sup>3</sup>	Brain CT/MR, 12-lead ECG, precordial echocardiogram, extra/intravascular imaging, cardiac monitoring for $\geq 24$ hours
ASCO(D) phenotyping <sup>4</sup>	Does not include a cryptogenic stroke category

1. Adams HP et al. *Stroke*. 1993;24:35-41; 2. Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS). Available at: [https://ccs.mgh.harvard.edu/ccs\\_intro.php](https://ccs.mgh.harvard.edu/ccs_intro.php). Accessed April 15, 2015; 3. Hart RG et al. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-438; 4. Amarenco P et al. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:1-5



## Epidemiology

- ◎ incidence of cryptogenic stroke differs according:
  - age of the patients
  - the definition of cryptogenic stroke that was used
  - extent of the etiological investigation

## Epidemiology

- ◎ in young patients (15–45 years old) the incidence of cryptogenic stroke in registries ranges from 8.3% to 62.4% (depending whether or not patent foramen ovale is a cause of ischaemic stroke)
- ◎ in young adults, the percentage of stroke of undetermined cause decreases from more than 60% in the 15–19 years age group to 25% in the 45–49 years age interval

*Ferro JM, 2010.  
Putala J Stroke 2009*

## Epidemiology

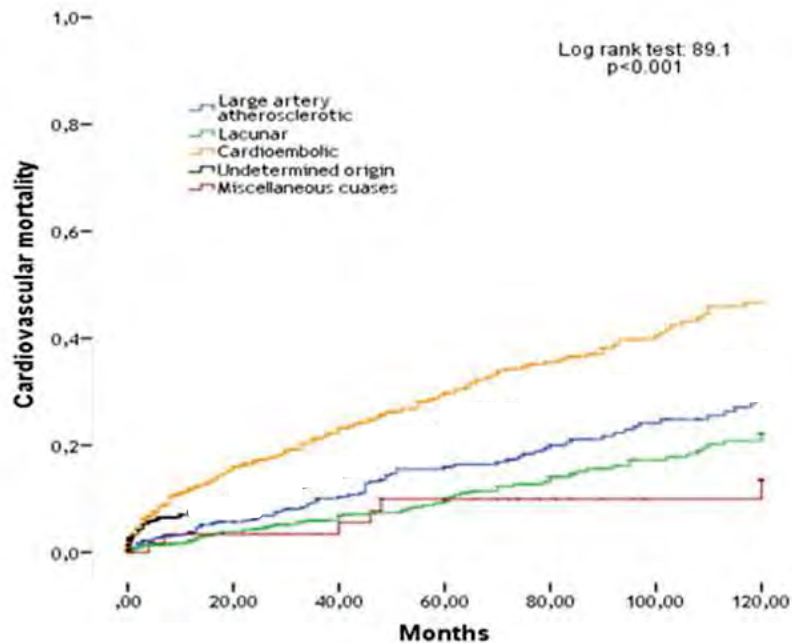
- in older patients proportion of stroke of undetermined cause was respectively of 22% and 19% in 2 different studies  
*Oxfordshire Community Stroke Project (1981–1986) and OCSF Oxford Vascular Study (2002)*
- randomized trials reported a lower incidence, ranging from 14% to 26%

Mohr JP, *N Engl J Med* 2001  
 VITATOPS Trial Study Group. *Lancet Neurol* 2010  
 Marnane M, *Stroke* 2010  
 Schulz UG, *Stroke* 2003

## Cryptogenic stroke: not rare

	Population	N	Mean age (years)	Criteria for cryptogenic stroke	Frequency
Besancon Stroke Registry (2000) <sup>19</sup>	Prospective registry	1776	71	Study specific	18%†
Athens Stroke Registry (2000) <sup>20</sup>	Prospective registry of first-ever strokes	885	70	Not specified	21%
German Stroke Data Bank (2001) <sup>21</sup>	Prospective registry	5017	66	Modified TOAST criteria	23%
WARSS (2001) <sup>24</sup>	Randomised trial	2206	63	TOAST criteria	26%
Erlangen Study (2001) <sup>25</sup>	Population-based	583	73	TOAST criteria	32%
Ankara (2002) <sup>26</sup>	Prospective registry	264	66	TOAST criteria	33%
Suwon (2003) <sup>27</sup>	Prospective registry	204	62	TOAST criteria	18%
TULIPS (Japan) (2004) <sup>28</sup>	Prospective registry	831	72	NINDS SDB	23%
Perugia (2006) <sup>29</sup>	Prospective stroke unit	358	NR	TOAST criteria	17%
PROFESS (2008) <sup>30</sup>	Randomised trial	20332	66	TOAST criteria	16%‡
Bern (2008) <sup>31</sup>	Prospective registry	1288	NR	TOAST criteria	39%
Buenos Aires (2010) <sup>32</sup>	Retrospective case series of stroke and TIA	155	67	TOAST criteria	27%
ASTRAL (2010) <sup>33</sup>	Prospective inpatient registry	1932	73	Modified TOAST criteria	12%§
North Dublin (2010) <sup>34</sup>	Population-based registry	381	NR	Causative Classification System™	26%
VITATOPS (2010) <sup>35</sup>	Randomised trial	8164	63	Study specific™	14%
PERFORM (2011) <sup>36</sup>	Randomised trial	19100	67	Study specific™	22%
Mannheim Stroke Center (2012) <sup>37</sup>	Prospective case series	103	69	TOAST criteria	30%
Hebi, China (2012) <sup>38</sup>	Retrospective case series	425	65	TOAST criteria	16%
South Korea (2012) <sup>39</sup>	Prospective hospital-based registry	3278	64	TOAST criteria	21%
Miami/Mexico City (2012) <sup>40</sup>	Prospective registry of Hispanics	671	NR	Modified TOAST criteria	17%
Santiago, Chile (2012) <sup>41</sup>	Prospective stroke unit	380	66	TOAST criteria	20%
Barcelona (2012) <sup>42</sup>	Prospective stroke unit	274	NR	TOAST criteria	32%
Santiago de Compostela (2013) <sup>44</sup>	Prospective case series	1050	NR	TOAST criteria	35%
Bavaria (2013) <sup>44</sup>	Prospective stroke unit	-	NR	TOAST criteria	17%

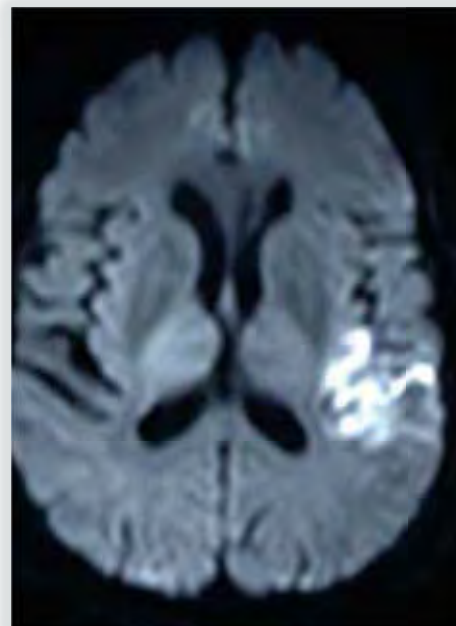
## Cryptogenic stroke: **not innocent**



Ntaios et al. Eur J Neurol. 2014; 21:1108-14

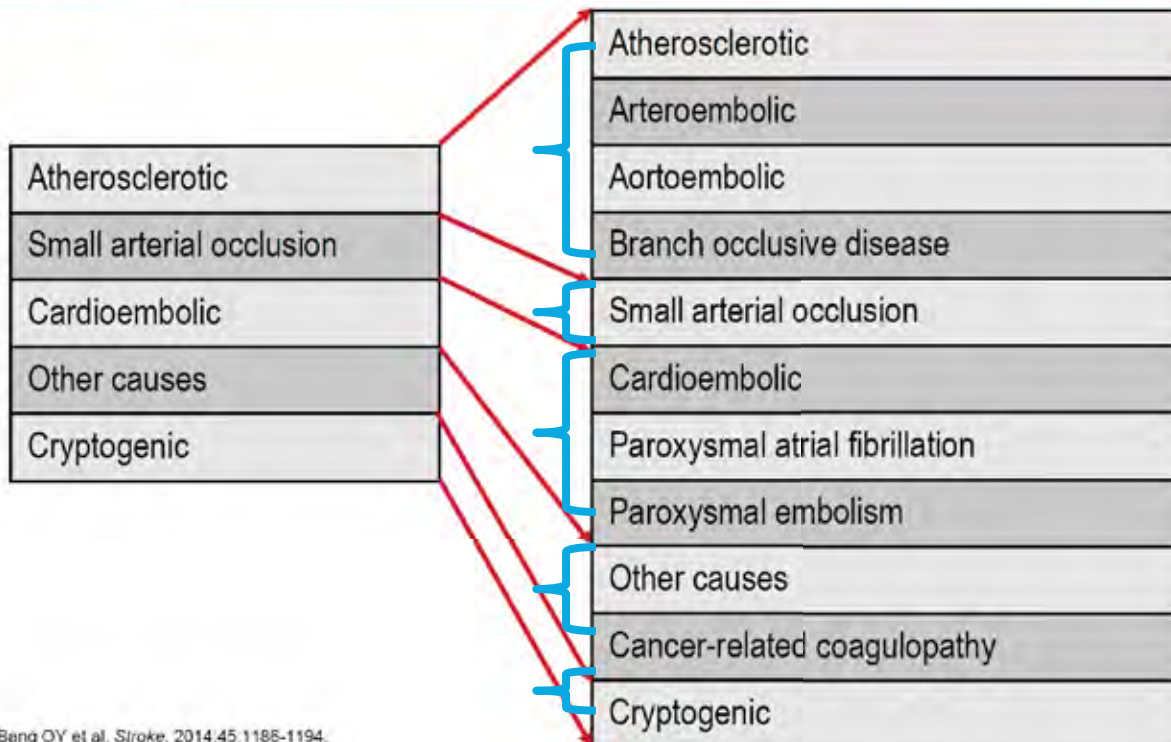
## Περιγραφή Περιστατικού

- Γυναίκα 72 ετών
- Νοσηλεία με ΑΕΕ πριν 3 μήνες
- Τώρα πλήρως λειτουργική (mRS = 0)
- Υπερτασική, μη καπνίστρια, μη διαβητική
- LDL: 104 mg/dL
- LICA: στένωση 30%
- ΗΚΓ καταγραφή (Holter) 24 h: αρνητική
- Διαθωρακικός U/S καρδιάς: αρνητικός





## Cryptogenic Stroke is a Diagnosis of Exclusion



Beng OY et al. *Stroke*. 2014;45:1186-1194.

### Findings in patients with cryptogenic strokes: incidental or actual cause of stroke?

Cardio-embolic	Vascular	Coagulation disorders
atrial septal aneurysm defect	aortic arch atherosclerotic plaques (<4mm and non mobile)	Factor V mutation (heterozygote)
mitral valve prolapse	cervical or intracerebral non stenotic plaques	anticardiolipin antibodies (mildly elevated titers)
aortic valve calcifications/ stenosis		elevated homocystein
chiari network		elevated fibrinogen
valvular strands ( Lamb excrescences)		
diastolic dysfunction of the left ventricle		

*Wolf RC, Eur Neurol 2007*  
*Holmes M Helath Techn Assess 2014*  
*Hart RG, Lancet Neurol 2014*  
*Nagarakanti R. J Inrtvent Cardiol 2008*

## Some uncommon causes of stroke not to be missed in the evaluation of cryptogenic stroke

Cause of stroke	Clinical features	Diagnostic tests
cervical dissection	headache, facial or neck pain, Horner's syndrome. XII palsy	Cervical MR with fat suppression angiography
pulmonary fistulae	cervical or intracerebral non stenotic plaques	Chest CT, angiography
antiphospholipid syndrome	venous thrombosis, miscarriages, prolonged aPTT	Lupus anticoagulant, anti B2 glycoprotein and anticardiolipin antibodies (high titers)
genetic thrombophilic disease	Arterial and venous strokes , pulmonary embolism , DVT, family history	Antithrombin III, protein S,C deficiency Mutation of Factor II or V
Fabry's disease	Skin, ocular or kidney damage, acroparesthesias vertebro-basilar dolicoectasia	GLA (galactosidase) enzyme activity
occult cancer	Weight loss, pulmonary embolism	Chest, abdominal and pelvic CT/PET D-dimers

## Potential Etiologies of Cryptogenic Stroke

1. Occult Paroxysmal Atrial Fibrillation
2. Patent Foramen Ovale (PFO)
3. Inherited Thrombophilias
4. Aortic Arch Atheroma



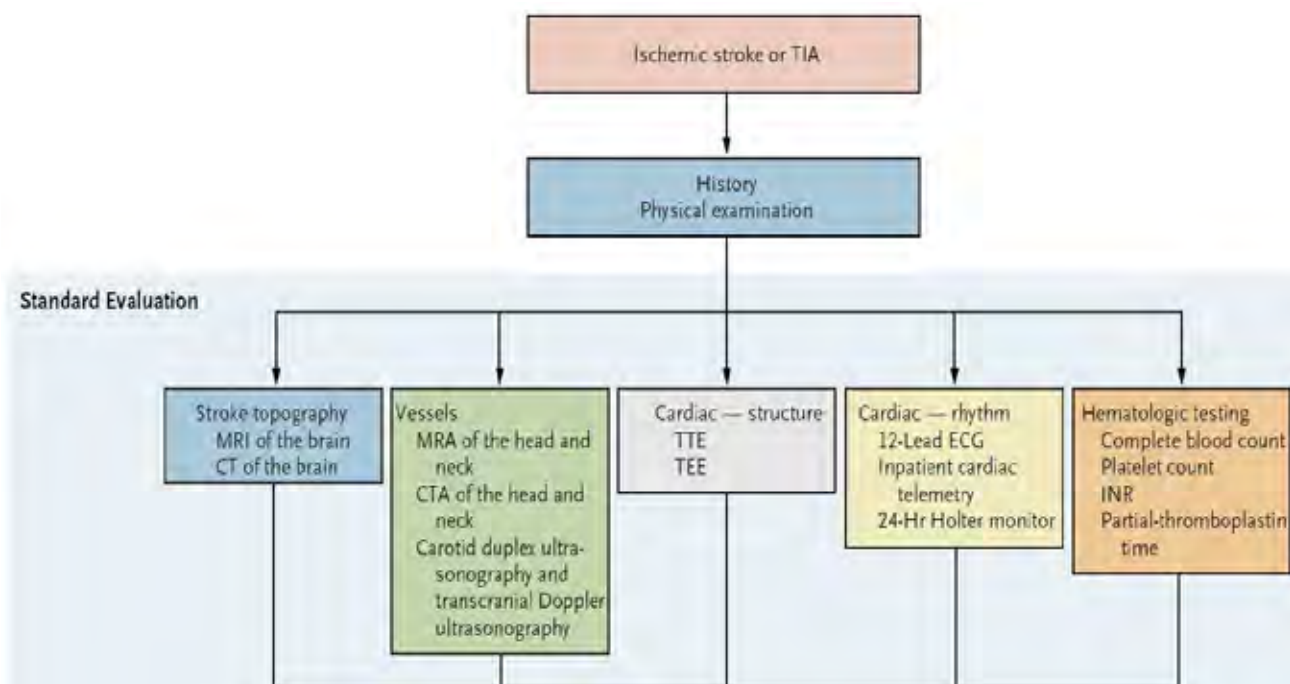
## Diagnosis of Cryptogenic Stroke: Minimum Workup

According to guidelines, baseline evaluations, at a minimum, should include:

- Noncontrast brain CT or brain MRI
- Blood glucose
- Oxygen saturation
- Serum electrolytes/renal function tests
- Complete blood count, including platelet count
- Markers of cardiac ischemia
- Prothrombin time/International Normalized Ratio (INR)
- Activated partial thromboplastin time
- Electrocardiogram

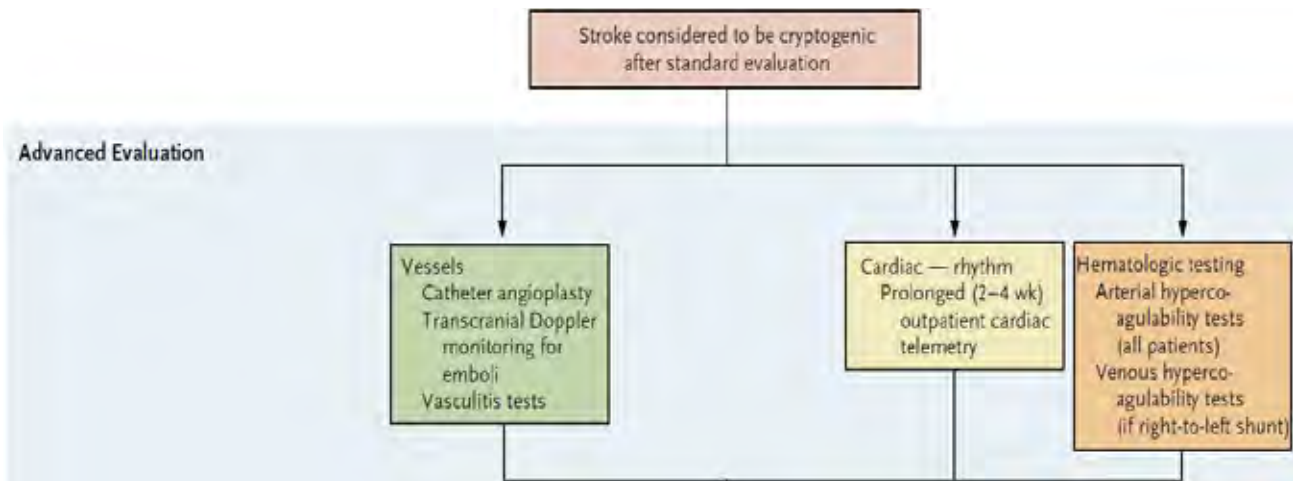
Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or TIA. Kernan WN, Ovbiagle B et al. Stroke. 2014;45: 2160-2236.

## Cryptogenic Stroke: Workup



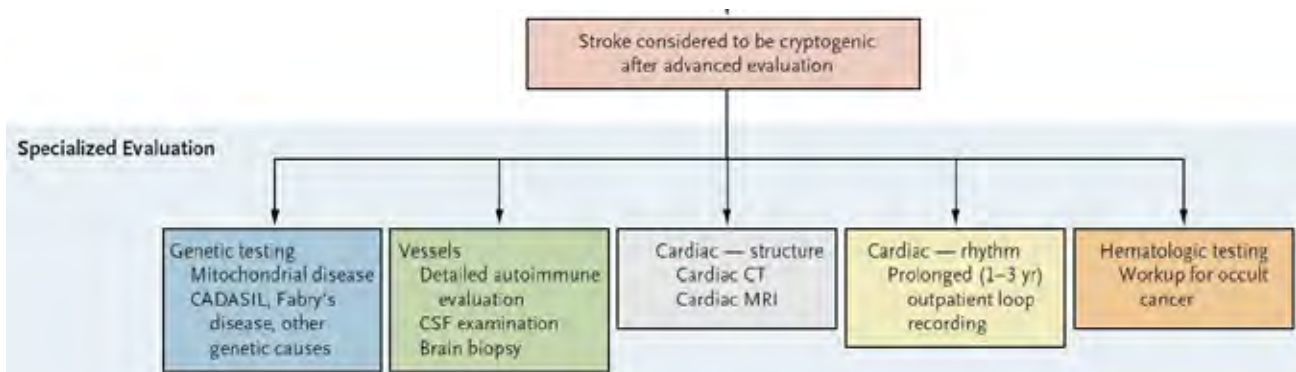
Saver JL. N Engl J Med 2016;374:2065-74.

## Cryptogenic Stroke: Workup



Saver JL. N Engl J Med 2016;374:2065-74.

## Cryptogenic Stroke: Workup



Saver JL. N Engl J Med 2016;374:2065-74.

## ESUS: Diagnostic algorithm

1. Brain CT or MRI
2. 12-lead ECG
3. Precordial echocardiography
4. Imaging of both extra- and intracranial arteries supplying the area of brain ischaemia
5. Cardiac monitoring for **≥24 hours** with automated rhythm detection



Hart, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:429–438.

## Diagnosis of Cryptogenic Stroke: Cardiac Testing

When a stroke etiology has not been identified using conventional means, a TEE should be considered to help identify the stroke etiology and guide stroke prevention strategies.

When should TTE or TEE be used as an initial test?

TTE as initial test	TEE as initial test
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Patients ≥45 years with a neurologic event and no identified cerebrovascular disease</li> <li>■ Any patient with an abrupt occlusion of a major peripheral or visceral artery</li> <li>■ Patients with a high suspicion of left ventricular thrombus</li> <li>■ Patients in whom TEE is contraindicated (e.g., esophageal stricture, unstable hemodynamic status) or who refuse TEE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Patients &lt;45 years without known cardiovascular disease (i.e., absence of infarction or valvular disease history)</li> <li>■ Patients with a high pretest probability of a cardiac embolic source in whom a negative TTE would be likely to be falsely negative</li> <li>■ Patients with AF and suspected left atrial or LAA thrombus</li> <li>■ Patients with a mechanical heart valve</li> <li>■ Patients with suspected aortic pathology</li> </ul>

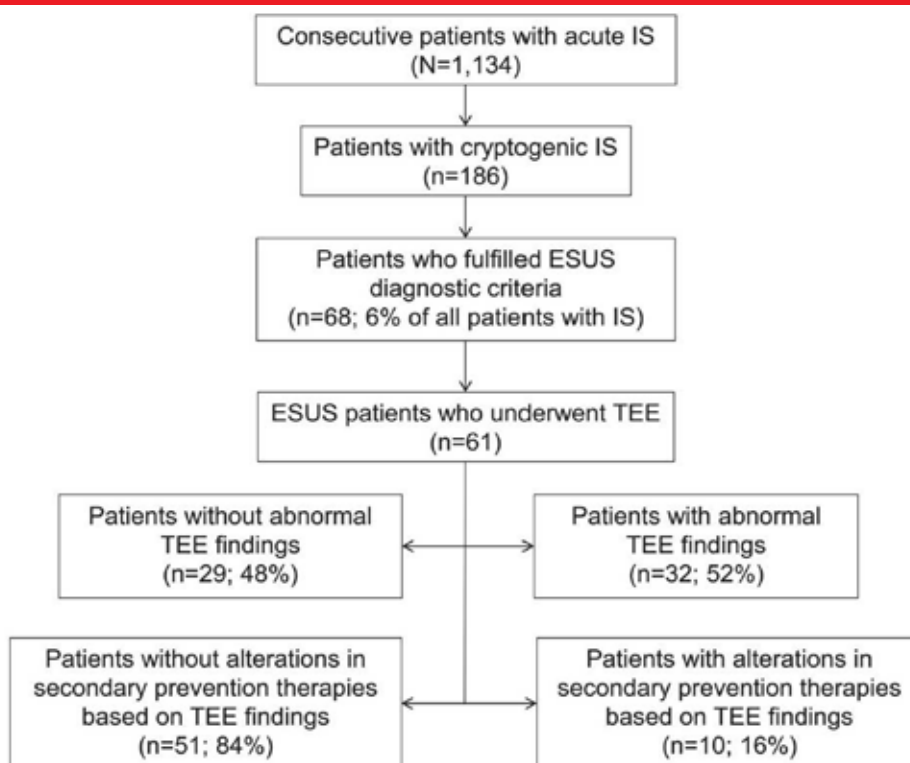
Yang CY et al. *Stroke* 2014;45(11):1191-1197. [View Article](#). *Neurology Clinical Practice: Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or TIA*. Krumholz HW, Ostergren J, et al. *Stroke* 2014;45:2153-2235.

## The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis

- 35 eligible studies, comprising 5772 patients (mean age **53.6 yrs**, **56.9% men**) were identified.
- The most common TEE finding was ascending aorta and/or **aortic arch atheroma** [51.2%], followed by **patent foramen ovale** (PFO) [43.2%].
- However, the prevalence of cardiac conditions considered to be causally associated with cerebral ischaemia (intracardiac thrombi and tumors) is low.

Katsanos AH et al. Eur J Neurol 2016, 23: 569–579

## The value of transesophageal echocardiography for ESUS



Katsanos AH et al. Neurology 2016, ;87:988–995



## Risk for Stroke in Patients with AF

Well-established data indicate that AF is associated with a **5-fold increase** in the risk for ischemic stroke<sup>1</sup>



1. Wolf PA et al. *Arch Intern Med.* 1987;147:1561-1564; 2. Lin HJ et al. *Stroke.* 1996; 27:1760-1764; 3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Circulation.* 1991;94:527-539.

## Conventional Monitoring Strategies

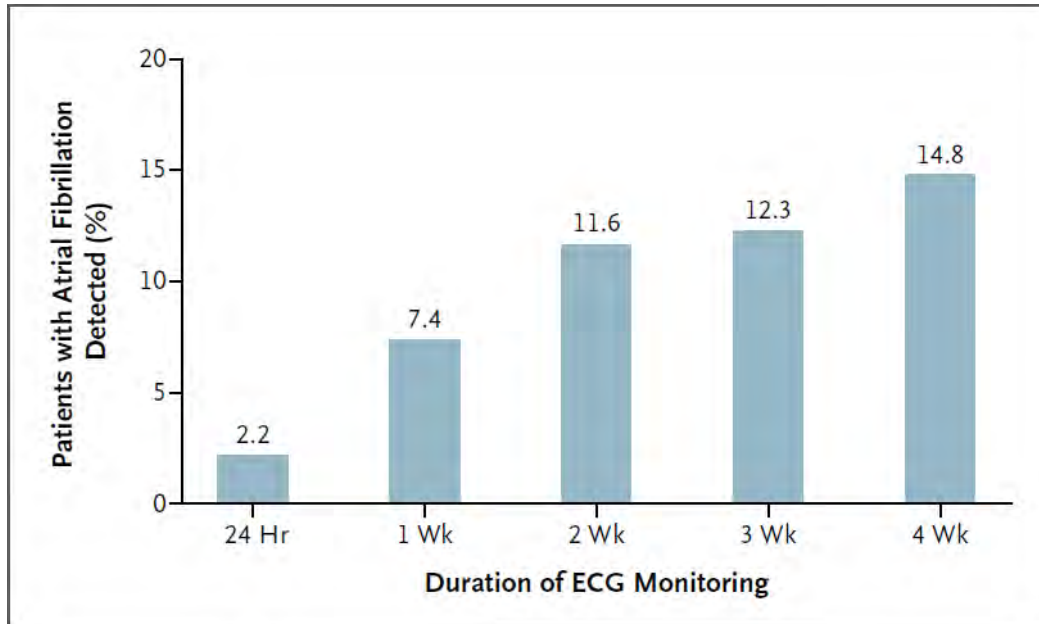
Type of monitoring	Setting	Invasive vs. noninvasive	Duration	Rate of detection of atrial fibrillation, % <small>20,21,23,27,28</small>
Admission ECG	Inpatient	Noninvasive	N/A	2.7
Inpatient continuous telemetry	Inpatient	Noninvasive	3-5 d	5.5-7.6
Holter monitor	Outpatient	Noninvasive	24 h	3.2-4.8
			48 h	6.4
			7 d	12.5
Mobile continuous outpatient telemetry	Outpatient	Noninvasive	21-30 d	16-25
Implantable loop recorders	Outpatient	Invasive	6 mo	9
			36 mo	30

Type of monitoring and detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke

Bang OY et al. *Stroke.* 2014;45:1105-1104; Yaghi S, Ezzik M. *Neurology Clinical Practice. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or TIA.* Kirmani WN, Oetzelje B et al. *Stroke.* 2014;45: 2190-2206



## EMBRACE: Incremental Yield of Prolonged ECG Monitoring for the Detection of Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke or TIA.



Gladstone DJ et al. N Engl J Med 2014;370:2467-77.

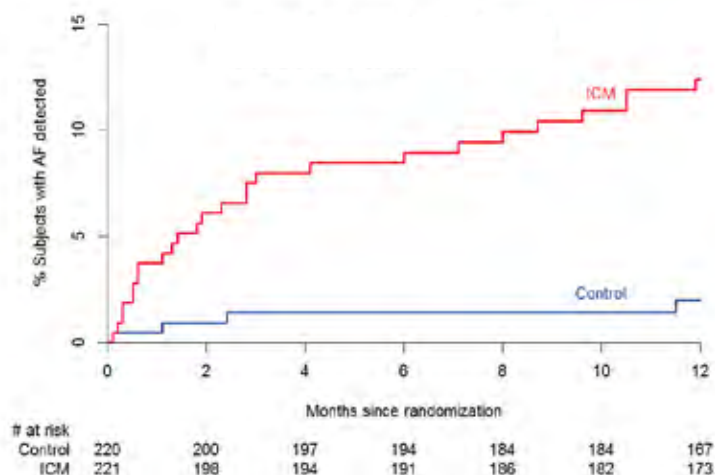
## CRYSTAL AF - Detection Rates: Primary & Secondary Endpoints

### Primary Endpoint:

Detection of AF at 6 months  
 Hazard Ratio: 6.43  
 (1.90, 21.74)  
 $p = 0.0006$

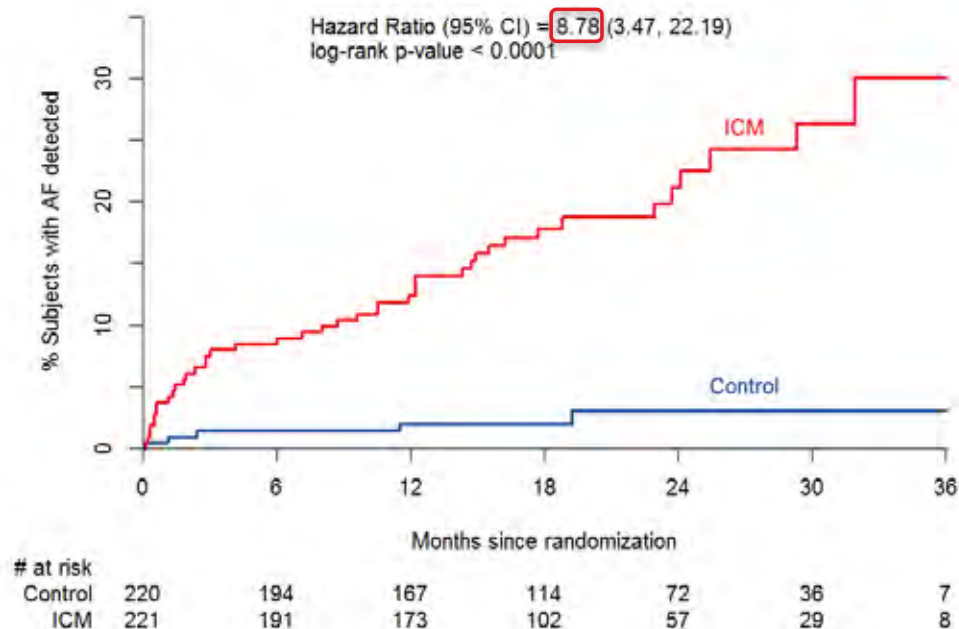
### Secondary Endpoint:

Detection of AF at 12 months  
 Hazard Ratio: 7.32  
 (2.57, 20.81)  
 $p < 0.0001$



Sanna T et al. N Engl J Med 2014;370:2478-86

## CRYSTAL AF: Detection of AF at 36 Months



Estimated rate of detection in ICM arm was 30.0% vs 3.0% in control arm

Sanna T et al. *N Engl J Med* 2014;370:2478-86

## ESUS in the Athens Stroke Registry

# Stroke

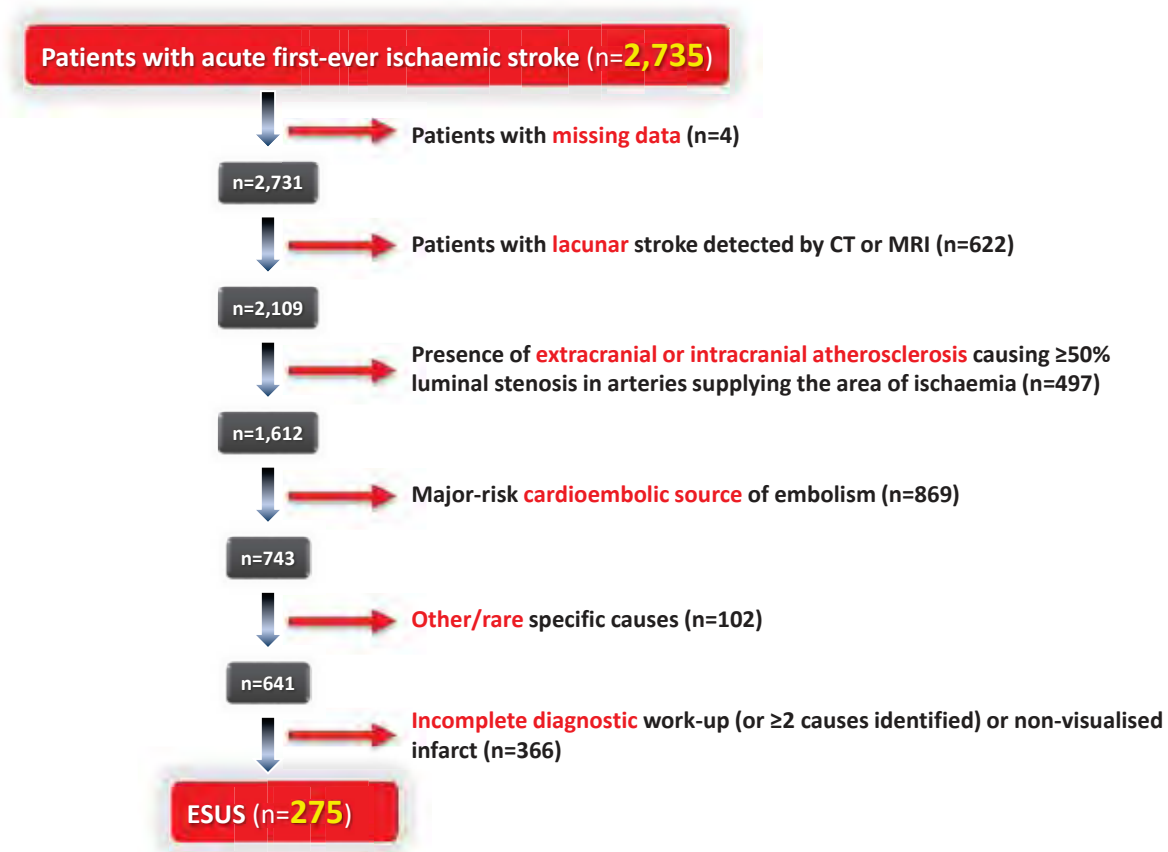
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



### Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: A Descriptive Analysis

George Ntaios, Vasileios Papavasileiou, Haralambos Milionis, Konstantinos Makaritsis, Efstathios Manios, Konstantinos Spengos, Patrik Michel and Konstantinos Venmos

*Stroke*. 2015;46:176-181; originally published online November 6, 2014;

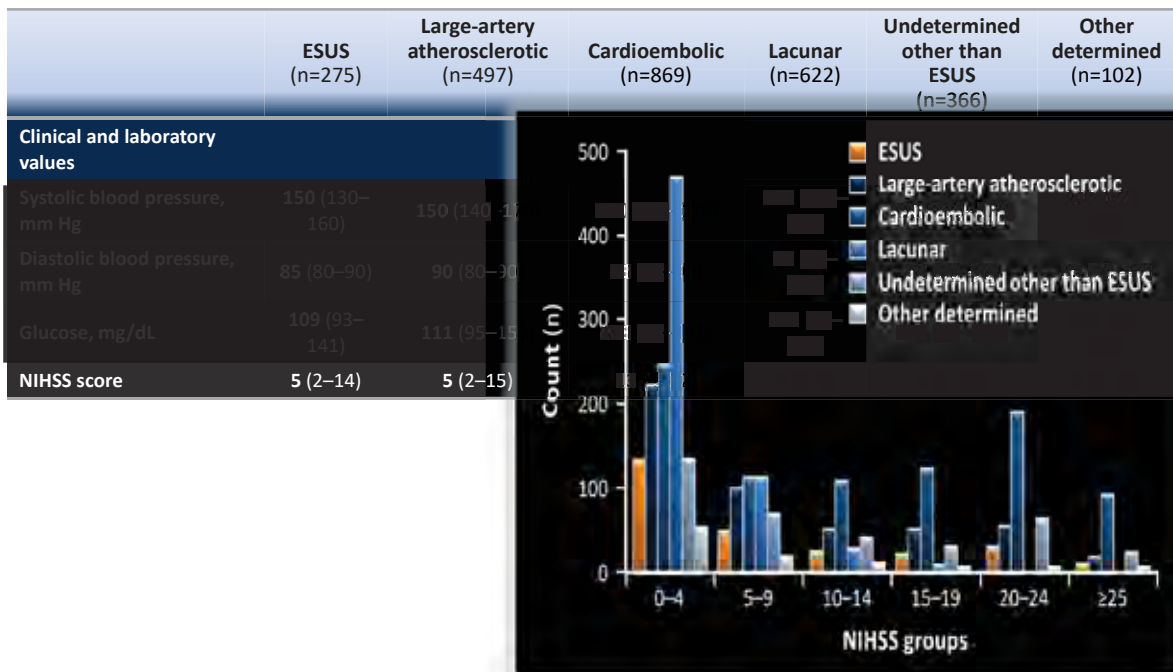


Ntaios, et al. *Stroke*. 2015;46:176–181

## ESUS: Patient characteristics

	ESUS (n=275)	Large-artery atherosclerotic (n=497)	Cardioembolic (n=869)	Lacunar (n=622)	Undetermined other than ESUS (n=366)	Other determined (n=102)
<b>Demographics</b>						
Female sex, n (%)	99 (36.0)	114 (22.9)	461 (53.0)	173 (27.8)	166 (45.4)	49 (48.0)
Median (IQR) age, years	68.0 (58.0–76.0)	67.0 (60.0–73.0)	76.0 (70.0–82.0)	69.0 (60.0–75.0)	74.0 (67.0–81.0)	56.0 (43.0–74.0)
<b>Comorbidities – risk factors, n (%)</b>						
Hypertension	178 (64.7)	382 (76.9)	631 (72.6)	518 (83.3)	259 (70.8)	50 (49.0)
Diabetes mellitus	65 (23.6)	163 (32.8)	192 (22.1)	181 (29.1)	115 (31.4)	17 (16.7)
Smoking	83 (30.2)	251 (50.5)	157 (18.1)	235 (37.8)	111 (30.3)	39 (38.2)
Previous TIA	27 (9.8)	102 (20.5)	53 (6.1)	59 (9.5)	39 (10.7)	17 (16.7)
Heart failure	22 (8.0)	23 (4.6)	139 (16.0)	15 (2.4)	31 (8.5)	10 (9.8)
Dyslipidemia	140 (50.9)	273 (55.3)	266 (30.7)	306 (49.4)	159 (43.6)	40 (39.2)
Coronary artery disease	65 (23.7)	132 (26.8)	169 (19.5)	84 (13.6)	86 (23.7)	16 (15.7)
AF	0 (0.0)	21 (4.2)	774 (89.1)	36 (5.8)	41 (11.2)	0 (0.0)
<b>Mode of onset, n (%)</b>						
Maximal at onset	204 (74.2)	255 (51.3)	713 (82.1)	290 (46.6)	219 (59.8)	58 (56.9)
Gradual worsening	37 (13.5)	112 (22.5)	82 (9.4)	99 (16.0)	62 (16.9)	15 (14.7)
Shuttering/stepwise	15 (5.5)	66 (13.3)	24 (2.8)	132 (21.3)	25 (6.8)	9 (8.8)
Fluctuating	4 (1.5)	23 (4.6)	10 (1.2)	40 (6.5)	11 (3.0)	8 (7.8)
Unknown or missing data	15 (5.5)	41 (8.2)	39 (4.5)	59 (9.5)	49 (13.4)	12 (11.8)

## ESUS: Stroke severity

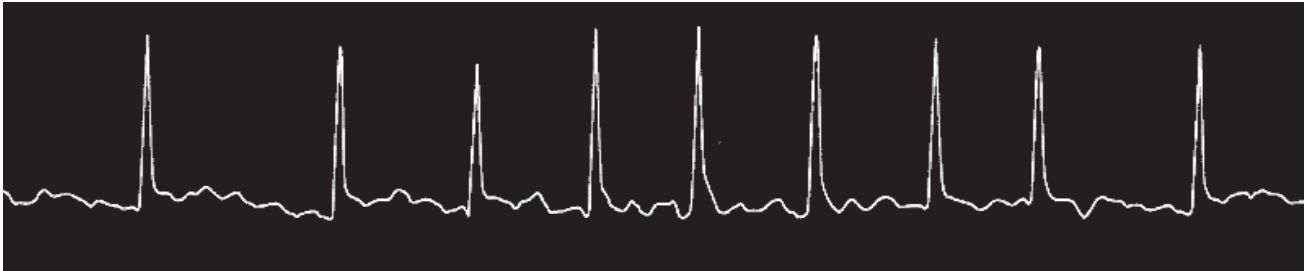


## ESUS: Potential causes

<b>Mitral valve</b>	
Myxomatous valvulopathy with prolapse	5 (1.8%)
Mitral annular calcification	8 (2.9%)
<b>Aortic valve</b>	
Aortic valve stenosis	3 (1.1%)
Calcific aortic valve	12 (4.4%)
<b>Non-AF atrial dysrhythmias and stasis</b>	
Atrial asystole and sick-sinus syndrome	3 (1.1%)
Atrial high-rate episodes	7 (2.6%)
Atrial appendage stasis with reduced flow velocities or spontaneous echodensities	6 (2.2%)
<b>Atrial structural abnormalities</b>	
Atrial septal aneurysm	10 (3.6%)
Chiari network	0 (0.0%)
<b>Left ventricle</b>	
Moderate systolic or diastolic dysfunction	42 (15.4%)
Ventricular non-compaction	12 (4.4%)
Endomyocardial fibrosis	1 (0.4%)

<b>Covert paroxysmal AF</b> (detected during follow-up)	
AF detected on stroke recurrence	30 (11.0%)
AF detected on monitoring during follow-up	50 (18.3%)
AF not confirmed but strongly suspected	38 (13.9%)
<b>Cancer associated</b>	
Covert non-bacterial thrombotic endocarditis	1 (0.4%)
Tumour emboli from occult cancer	2 (0.8%)
<b>Arteriogenic emboli</b>	
Aortic arch atherosclerotic plaques	9 (3.3%)
Cerebral artery non-stenotic plaques with ulceration	29 (10.6%)
<b>Paradoxical embolism</b>	
Patent foramen ovale	11 (4.0%)
Atrial septal defect	3 (1.1%)

## ESUS & AF at follow-up: How much causality is there?

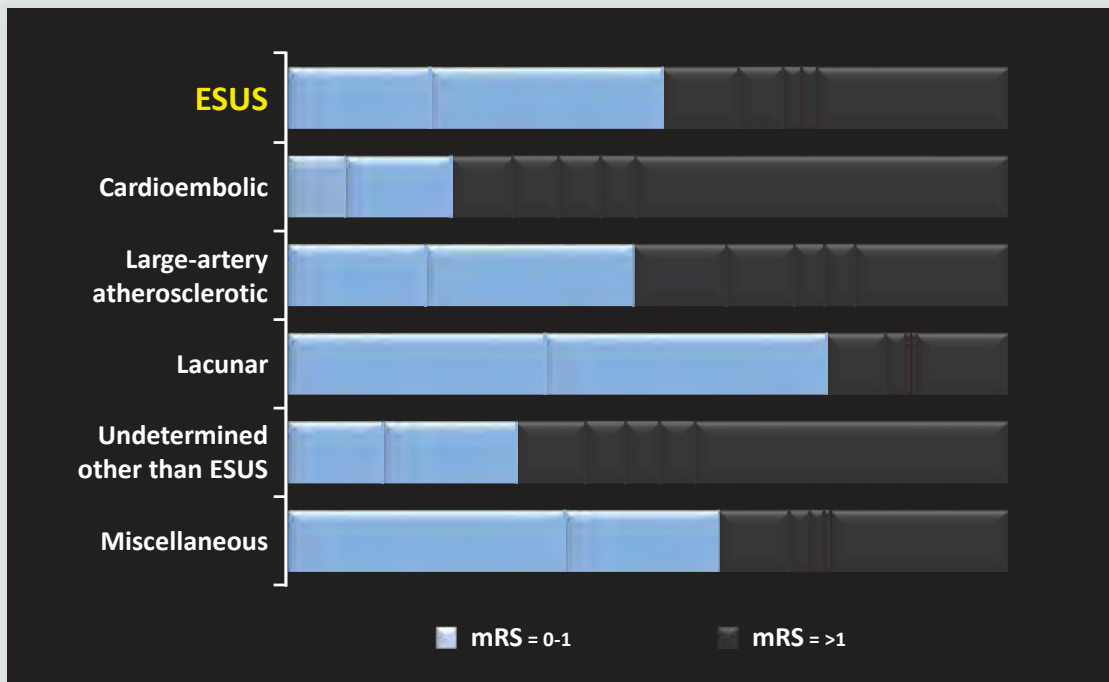


## ESUS & AF at follow-up: How much causality is there?

	AF ESUS (n=80)	Non-AF ESUS (n=195)	<i>p</i> -value
<b>NIHSS score</b>	<b>5 (2–13)</b>	<b>5 (2–14)</b>	<b>0.998</b>

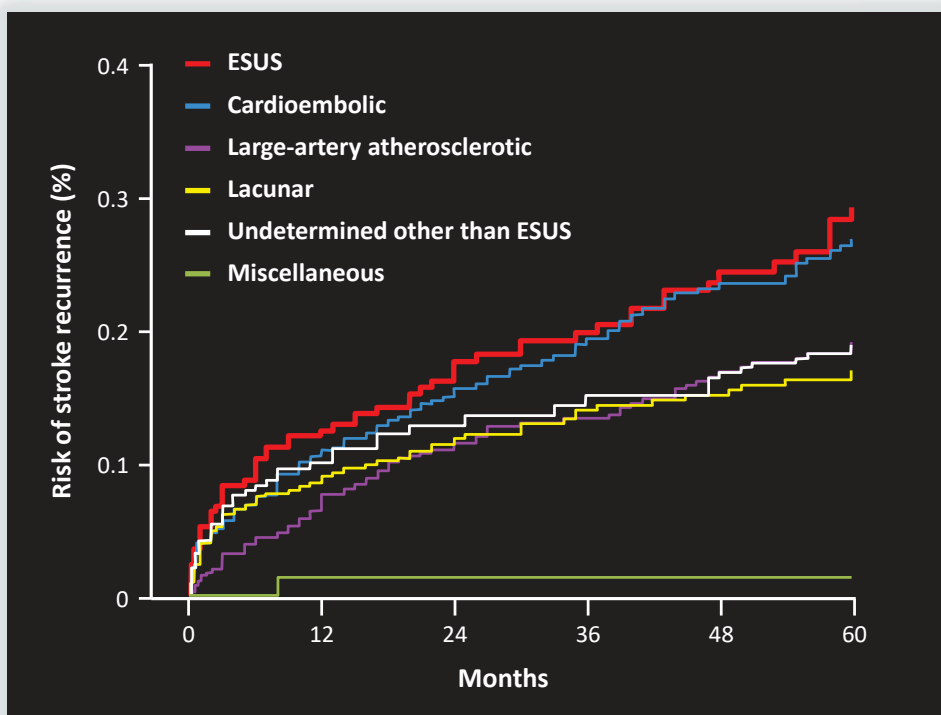


## ESUS: 5-year functional outcome



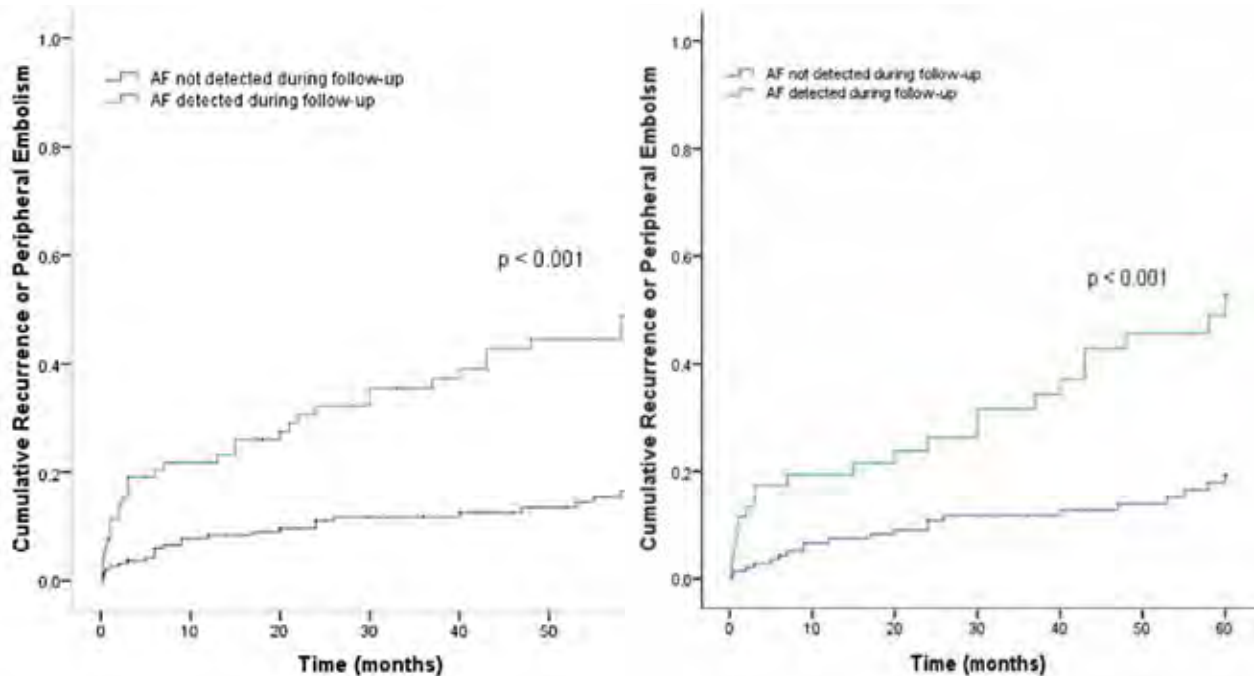
Ntaios, et al. *Stroke*. 2015;46:2087–2093

## ESUS: 5-year stroke recurrence



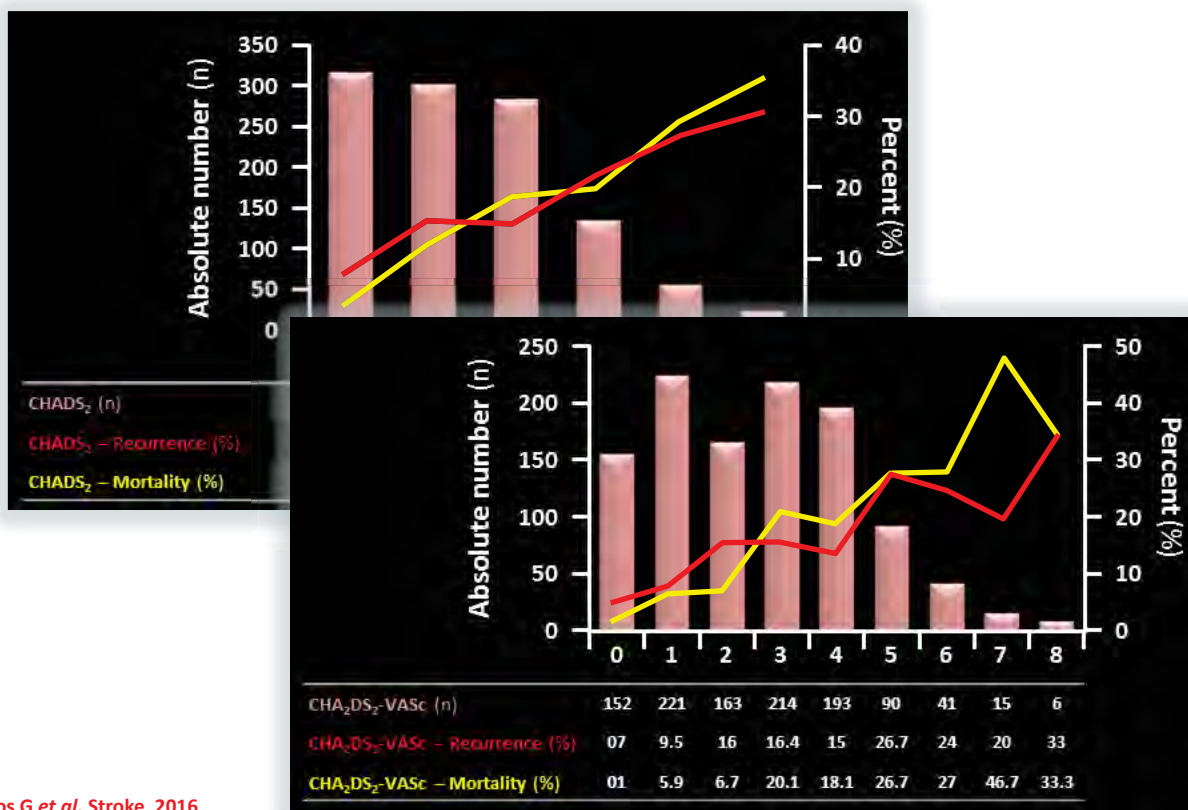
Ntaios, et al. *Stroke*. 2015;46:2087–2093

**Cumulative probability of recurrent stroke or peripheral embolism in the AF and non-AF ESUS patients (a) overall and (b) on antiplatelets.**



Ntaios G et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016

**ESUS: Risk stratification for recurrence & mortality**



Ntaios G et al. Stroke, 2016

## Αντιμετώπιση Ασθενών με Κρυπτογενές ΑΕΕ

- Οι σύγχρονες οδηγίες (Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές) δεν αναφέρονται εξειδικευμένα στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

## Αντιμετώπιση Ασθενών με Κρυπτογενές ΑΕΕ

- Οι συνήθεις συστάσεις για τη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ εφαρμόζονται και στην περίπτωση ασθενών με κρυπτογενές ΑΕΕ:
  - Εκπαίδευση των ασθενών
  - Ρύθμιση παραγόντων κινδύνου
  - Φαρμακευτική θεραπεία για τη ρύθμιση της Αρτηριακής Πίεσης και τη μείωση της LDL-C
  - Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία: ASA, Clopidogrel, ASA+dipyridamole

# NAVIGATE – ESUS

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

**Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) (NAVIGATE ESUS)**

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)  
Verified January 2015 by Bayer

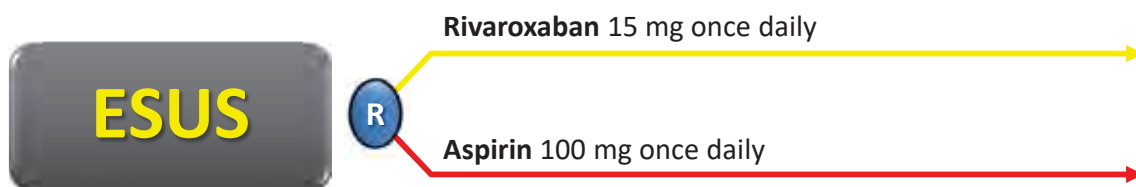
Sponsor:  
Bayer

Collaborators:  
Janssen, LP  
Hamilton Health Sciences Cooperation, Population Health Research Institute

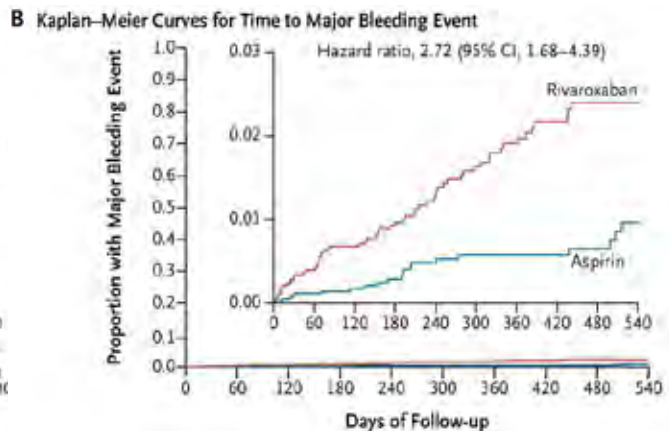
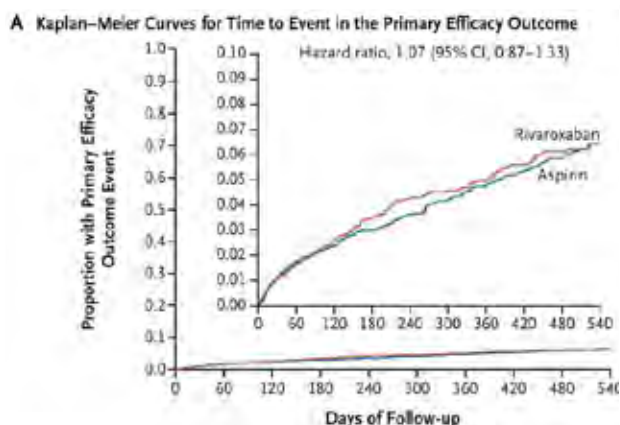
Information provided by (Responsible Party):  
Bayer

ClinicalTrials.gov Identifier:  
NCT02313909

First received: December 8, 2014  
Last updated: January 28, 2015  
Last verified: January 2015  
History of Changes



## NAVIGATE-ESUS: Primary Efficacy Outcome & Primary Safety Outcome, According to Treatment



## RESPECT – ESUS

**ClinicalTrials.gov**

A service of the U.S. National Institutes of Health

### Dabigatran Etexilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS)

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified January 2015 by Boehringer Ingelheim

Sponsor:

Boehringer Ingelheim

Information provided by (Responsible Party):

Boehringer Ingelheim

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02239120

First received: September 10, 2014

Last updated: January 22, 2015

Last verified: January 2015

History of Changes



Dabigatran 150/110 mg twice daily

Aspirin 100 mg once daily

## ATTICUS

**ClinicalTrials.gov**

A service of the U.S. National Institutes of Health

### Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS)

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified December 2015 by University Hospital Tuebingen

Sponsor:

University Hospital Tuebingen

Information provided by (Responsible Party):

University Hospital Tuebingen

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02427126

First received: March 20, 2015

Last updated: February 12, 2016

Last verified: December 2015

History of Changes



Apixaban 5/2.5 mg twice daily

Aspirin 100 mg once daily



## Συμπεράσματα

- Το κρυπτογενές ΑΕΕ αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού.
- Αναμένεται μείωση του «μεγέθους» του κΑΕΕ με τη γενίκευση εξειδικευμένων διαγνωστικών μεθόδων και τη βελτίωση της τεχνολογίας.
- Επιβάλλεται η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με κΑΕΕ (1/5-1/3 εμφανίζουν παροξυσμική AF στο follow-up).
- Ταυτοποίηση αιτίου → βελτίωση πρόληψης και έκβασης





## «Αντιμετώπιση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με συννοσηρότητες: διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών»

Ηλίας Ν. Μυγδάλης  
Παθολόγος - Διαβητολόγος  
Συντονιστής Διευθυντής

*Β' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο,  
Γενικό Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ, Αθήνα*

*Θερινό Σχολείο Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης  
Παρασκευή 29.06.2018  
Αθήνα*

### Σύγκρουση συμφερόντων (conflict of interest)

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

**Στεφανιαίος διαβητικός ασθενής, 68 ετών, με eGFR 35 και κλάσμα εξώθησης 35% έχει HbA<sub>1c</sub> 8.3% υπό μετφορμίνη 1000mgx2**

- Διάρκεια ΣΔ 10 έτη
- OEM προ 5ετίας
- LDL 110 mg/dl
- ΑΠ 150/85 mmHg
- Νευροπαθητικό έλκος (δ) κάτω άκρου
- Αμφιβληστροειδοπάθεια μη παραγωγική
- Διακοπή καπνίσματος προ 5ετίας
- BMI 31 kg/m<sup>2</sup>
- Ραμιπρίλη, καρβεδιλόλη, ασπιρίνη, ατορβαστατίνη

**Ασθενής, 68 ετών, διαβητικός από 10ετίας, στεφανιαίος, με νευροπαθητικό έλκος (δ) κάτω άκρου και μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει: HbA<sub>1c</sub> 8.3%, eGFR 35 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, LDL 110 mg/dl, ΑΠ 150/85 mmHg, ΚΕ 35%**

**Ο ασθενής ευρίσκεται εντός θεραπευτικών στόχων;**

- Γλυκαιμικοί στόχοι
- Διαταραχές λιπιδίων
- ΑΥ
- Ναι σε όλα
- Όχι σε όλα

## Γλυκαιμικοί στόχοι

- Επιδιωκόμενος στόχος κατά τη ρύθμιση της γλυκαιμίας στο ΣΔ είναι η επίτευξη και διατήρηση τιμής HbA1c  $\leq 7.0\%$
- Σε νεότερα υγιή άτομα, με πρόσφατη έναρξη του ΣΔ, συνιστώνται επίπεδα γλυκαιμίας που προσεγγίζουν τα φυσιολογικά (προϋποθέσεις: εφικτό και ασφαλές)
- Σε διαβητικούς προχωρημένης ηλικίας ή με σημαντικού βαθμού επιπλοκές ή έχουν μικρό προσδόκιμο επιβίωσης ή πάσχουν και από άλλα σοβαρά νοσήματα προτείνεται λιγότερο επιθετική προσέγγιση (HbA1c 7.5-8.0%)

## Διαταραχές λιπιδίων

Στόχος LDL < 70 mg/dl ή μείωση της LDL κατά  $\geq 50\%$  από τα αρχικά επίπεδα προ της έναρξης της στατίνης

## Στόχος της θεραπείας της ΑΥ είναι:

1. Συστολική ΑΠ < 140 mmHg
2. Διαστολική ΑΠ < 85 mmHg



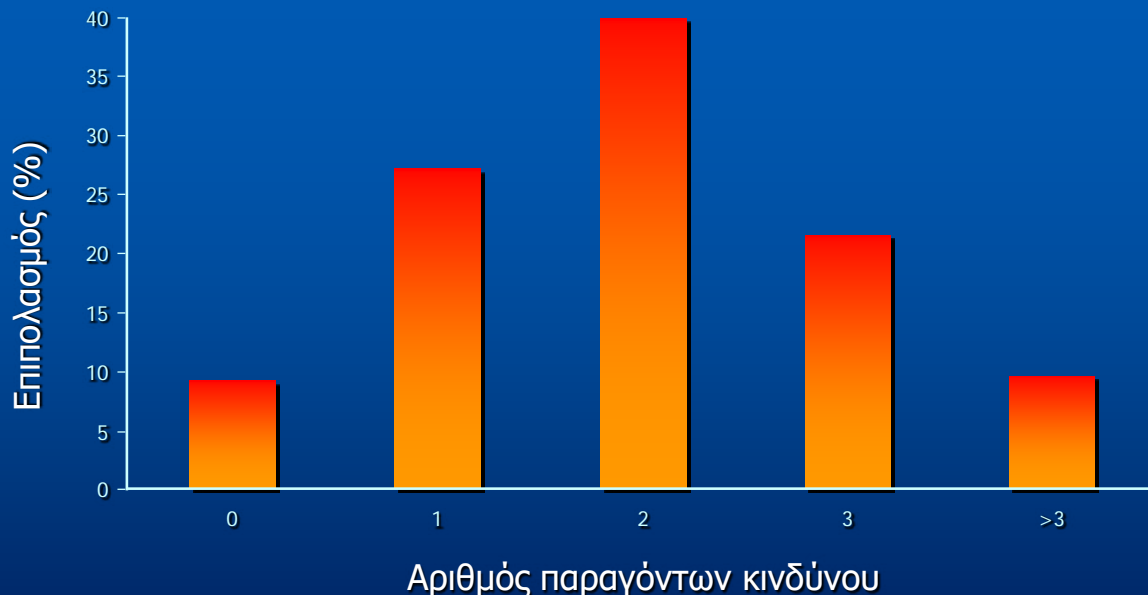
## Χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη

### Μικροαγγειοπάθεια

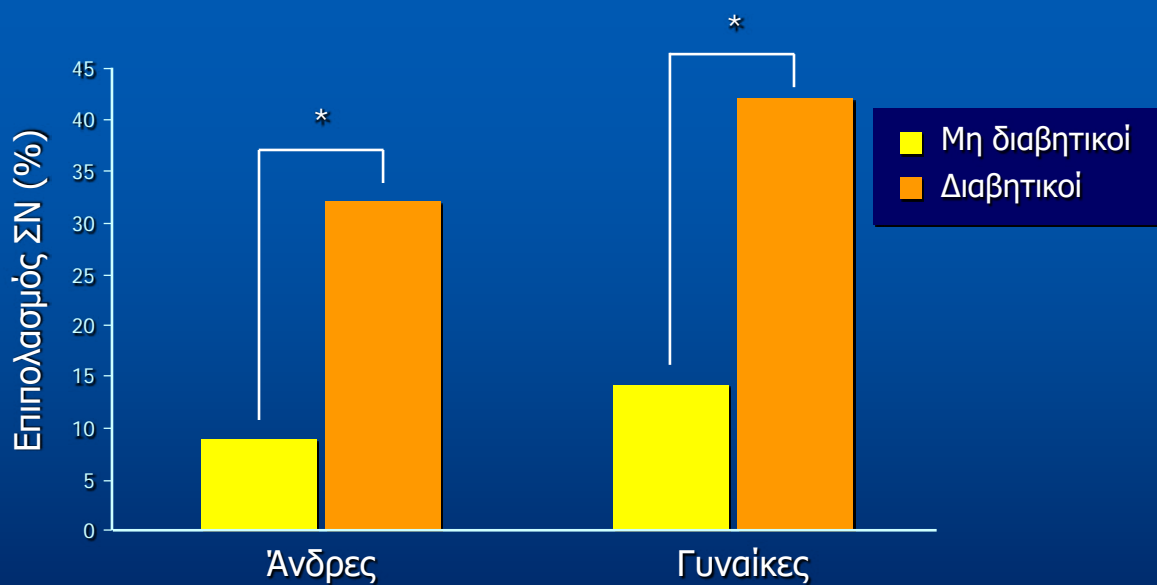
- Αμφιβληστροειδοπάθεια
- Νεφροπάθεια
- Νευροπάθεια

### Μακροαγγειοπάθεια

- Στεφανιαία νόσος
- Περιφερική αρτηριοπάθεια
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο



Επιπολασμός (%) των παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, υπερχοληστερλαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) της ΣΝ κατά την πρώτη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, n=1139, ηλικία 30-55 έτη (Henefeld et al 1996).

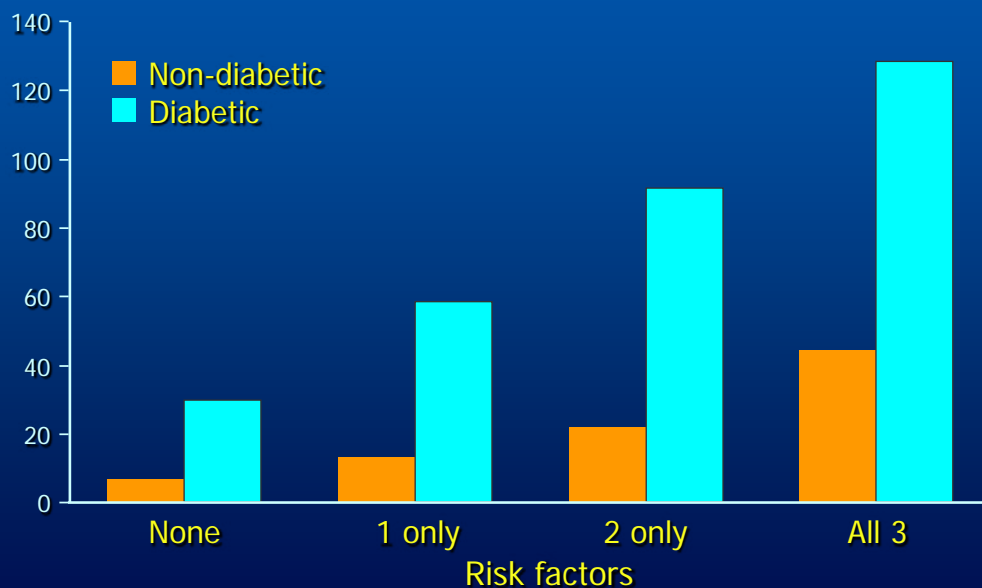


Επιπολασμός της ΣΝ κατά τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (n=133) σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου (n=144). Ηλικία 45-64 έτη (Uusitupa et al 1985).

## Diabetes and cardiovascular disease in MRFIT

### Mortality rates in the presence of risk factors

Deaths/10.000 person-years



## Η συχνότητα της ΧΝΝ σε άτομα με ΣΔτ2 διάρκειας > 10 έτη είναι:

1. > 5%
2. > 10%
3. > 20%
4. > 30%
5. > 40%

**Ασθενής, 68 ετών, διαβητικός από 10ετία, στεφανιαίος, με νευροπαθητικό έλκος (δ) κάτω άκρου και μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει: HbA<sub>1c</sub> 8.3%, eGFR 35 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, LDL 110 mg/dl, ΑΠ 150/85 mmHg, ΚΕ 35%**

**Η ΧΝΝ στον ασθενή μας οφείλεται σε:**

- ΣΔ
- ΑΥ
- Άλλους παράγοντες
- Στο 1 και 2

## Πρόγνωση εξέλιξης της ΧΝΝ ανάλογα με το e GFR και την λευκωματινουρία (αλβουμινουρία) σύμφωνα με το KDIGO 2012

Η ΧΝΝ καθορίζεται ως διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή της νεφρικής αρχιτεκτονικής παρούσα για τουλάχιστον 3 μήνες. Η ΧΝΝ ταξινομείται σύμφωνα με το GFR και την λευκωματινουρία.

Κατηγορίες GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Περιγραφή και εύρος	Κατηγορίες Αλβουμινουρίας Περιγραφή και εύρος		
	A1	A2	A3
Φυσιολογική ή ήπια αυξημένη <30 mg/g <3 mg/mmol	Μέτρια αυξημένη 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Σοβαρά αυξημένη >300 mg/g >30 mg/mmol	
G1: Φυσιολογική ή υψηλή ≥90	Πράσινο	Κίτρινο	Πορτοκαλί
G2: Ήπια μειωμένη 60-89	Πράσινο	Κίτρινο	Πορτοκαλί
G3a: Ήπια έως μέτρια μειωμένη 45-59	Κίτρινο	Πορτοκαλί	Κόκκινο
G3b: Μέτρια έως σοβαρά μειωμένη 30-44	Πορτοκαλί	Κόκκινο	Κόκκινο
G4: Σοβαρά μειωμένη 15-29	Κόκκινο	Κόκκινο	Κόκκινο
G5: Νεφρική Ανεπάρκεια <15	Κόκκινο	Κόκκινο	Κόκκινο

Πράσινο	Χαμηλός κίνδυνος
Κίτρινο	Μέτρια αυξημένος κίνδυνος
Πορτοκαλί	Υψηλός κίνδυνος
Κόκκινο	Πολύ υψηλός κίνδυνος

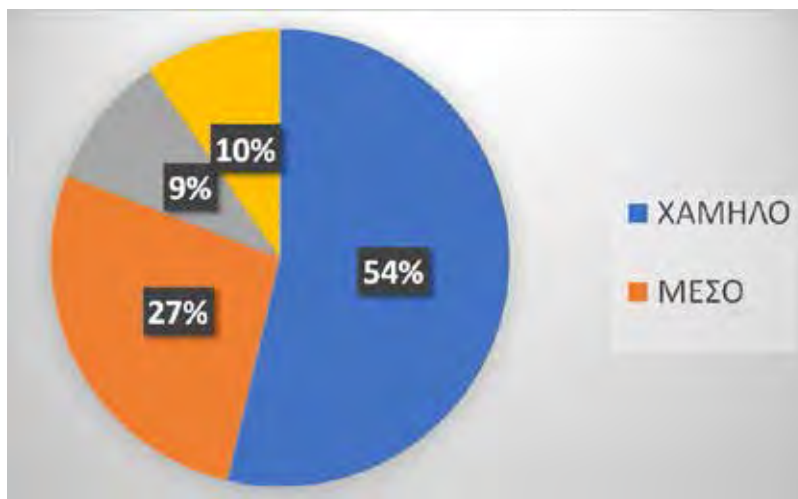
**REDIT-2-**

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ- 1905 ασθενείς

	ACR		
GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	A1: Normal to mildly increased (<30 mg/g)	A2: Moderately increased (30 - 300 mg/g)	A3: Severely increased (>300 mg/g)
G1: Normal or high (≥90)	428 (22.5%)	180 (9.4%)	23 (1.2%)
G2: Mildly decreased (60-89)	589 (30.9%)	250 (13.1%)	41 (2.2%)
G3a: Mildly to moderately decreased (45-59)	88 (4.6%)	86 (4.5%)	21 (1.1%)
G3b: Moderately to severely decreased (30-44)	29 (1.5%)	35 (1.8%)	17 (0.9%)
G4: Severely decreased (15-29)	5 (0.3%)	10 (0.5%)	17 (0.9%)
G5: Kidney failure (<15)	4 (0.2%)	3 (0.2%)	71 (3.7%)

**REDIT-2-D**

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

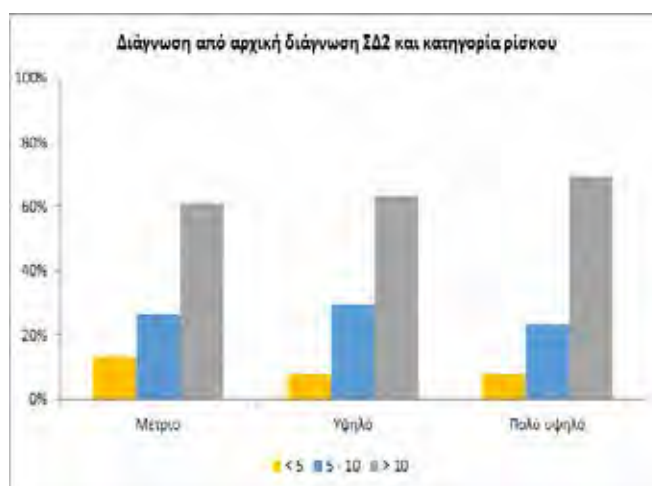


Αν εξαιρεθούν οι ελλιπείς τιμές (71 ασθενείς), τότε το ποσοστό των συμμετεχόντων πάσχει από μέτρια / σοβαρή / πολύ σοβαρή ΧΝΝ

τροποποιείται από 46% σε 44.55%

*REDIT-2-D*

## Εμφάνιση ΧΝΝ και έτη από την διάγνωση της νόσου



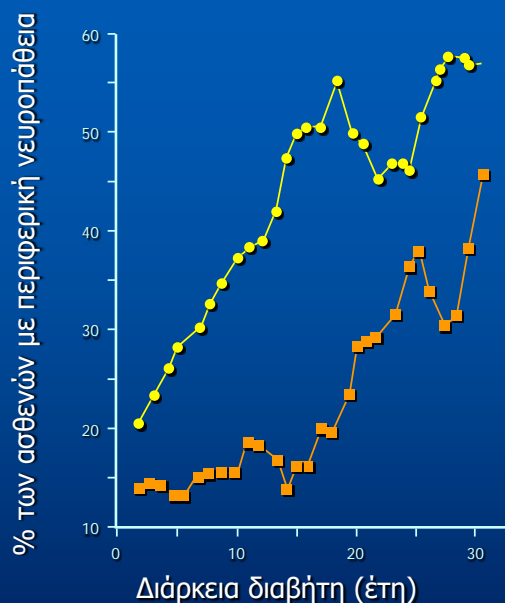
Κατηγορία ρίσκου	Σύνολο	< 5		5 - 10		> 10	
		Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
Μέτριο	559	72	12,9%	148	26,5%	339	60,6%
Υψηλό	138	10	7,2%	41	29,7%	87	63,0%
Πολύ υψηλό	120	9	7,5%	28	23,3%	83	69,2%

*REDIT-2-D*

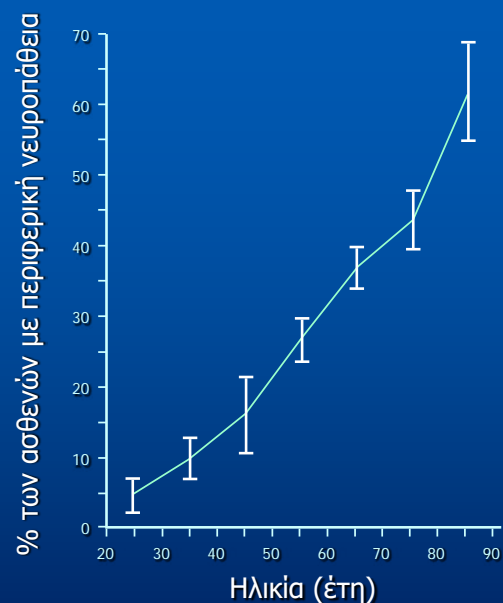


## Η συχνότητα της περιφερικής νευροπάθειας σε άτομα με ΣΔτ2 διάρκειας > 10 έτη είναι:

1. > 5%
2. > 10%
3. > 20%
4. > 30%
5. > 40%



Ο επιπολασμός της περιφερικής νευροπάθειας στον Τύπο 1 (■) και στον Τύπο 2 (●) σε σχέση με τη διάρκεια του διαβήτη.



Ο επιπολασμός της περιφερικής νευροπάθειας σε σχέση με την ηλικία

## Epidemiology

- There is a well-established association between diabetes mellitus (DM) and heart failure (HF) that in partly but not entirely linked to coronary heart disease and hypertension
- Associations have been also reported between absolute blood glucose levels, glycemic control and HF

## Diabetes and HF

- The Framingham study firmly established the epidemiologic link between diabetes and HF. The risk of HF was increased 2.4-fold in men and 5-fold in women. Diabetes predicted HF independent of coexisting hypertension or coronary disease.<sup>1</sup>
- Similar findings have since been noted in a number of other studies.<sup>2</sup>
- The frequency of HF in diabetic patients is even higher among elderly adults.<sup>3</sup>

1. Kannel WB et al. *Am J Cardiol* 1974, 34:29
2. Nichols GA et al. *Diabetes Care* 2001, 24:1614
3. Nichols GA et al. *Diabetes Care* 2004, 27:1879

## Factors associated with HF in adult diabetic patients

- Age
- Duration of diabetes
- Insulin use
- Ischemic heart disease
- Peripheral artery disease
- Elevated serum creatinine
- Poor glycemic control
- Microalbuminuria

*Carr et al. Am J Cardiol 2005, 96:1530*

**Ασθενής, 68 ετών, διαβητικός από 10ετία, στεφανιαίος, με νευροπαθητικό έλκος (δ) κάτω άκρου και μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει: HbA<sub>1c</sub> 8.3%, eGFR 35 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, LDL 110 mg/dl, ΑΠ 150/85 mmHg, ΚΕ 35%**

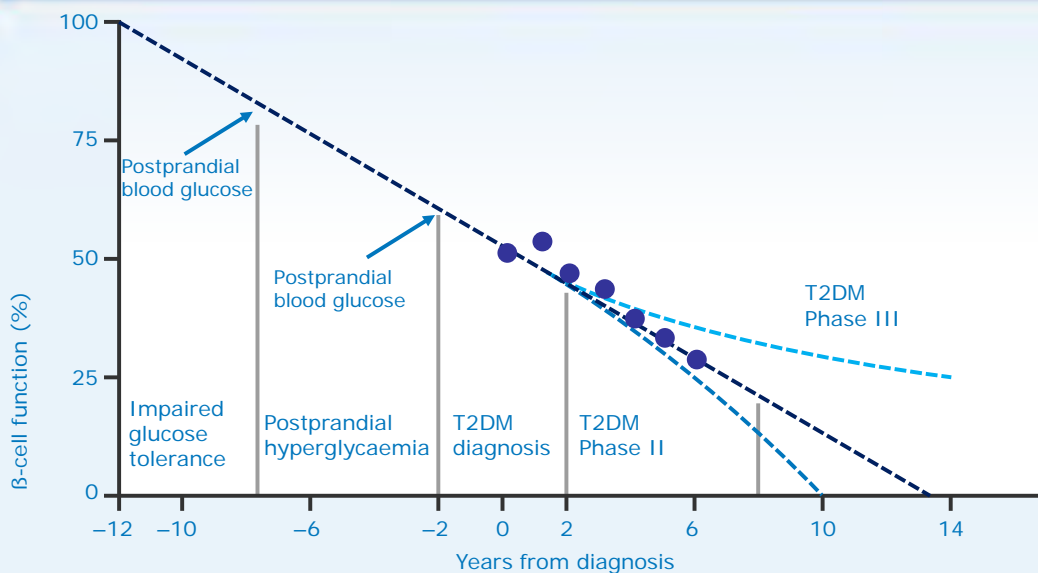
### Χαρακτηριστικά ασθενούς:

- Χρόνιες επιπλοκές ΣΔ
- Δυσλιπιδαιμία
- Υπέρταση
- Καρδιακή ανεπάρκεια

## Η διάρκεια του ΣΔ έχει σημασία για την επιλογή της θεραπείας;

1. Ναι
2. Όχι

### Progressive $\beta$ -cell failure



- The rate at which  $\beta$ -cells become dysfunctional is not necessarily the same in all individuals with type 2 diabetes

Prentki M, et al. *J. Clin. Invest* 2006 116:1802–12.

Πίνακας 6.1. Επεξηγηματικό διάγραμμα αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔt2

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔt2						
ΔΙΑΙΤΑ ΑΣΚΗΣΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ						
<b>ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</b> Αποελασματοποίηση Υπογλυκαιμία Σωματικό βάρος Ανεπιθύμητες ενέργειες Κόστος Καρδιοαγγειακό όφελος	<b>ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ</b> Υψηλή (+++) Όχι Ουδέτερη ή μικρή μείωση ΓΕΣ διαταραχές, σπάνια γαλακτική οξείωση Πολύ χαμηλό Ναι (UKPDS)					
<b>ΔΙΠΛΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ</b> Αποελασματοποίηση	<b>ΣΥΝΘΡΟΝ ΥΠΟΥΡΙΑ (SU)</b> Υψηλή (+++) αλλά προσκαρη	<b>ΠΙΟΛΙΤΑΖΟΝΗ (PIO)</b> Υψηλή (+++) και με δάρκαα	<b>DPP-4i</b> Μέτρια (++)	<b>SGLT2i</b> Μέτρια (++) μεγαλύτερη σε υψηλές HbA1c	<b>Μιμητικά GLP-1</b> Υψηλή (++++) με δάρκαα	<b>Βασική ινσουλίνη (BI)</b> Υψηλή (++++)
Υπογλυκαιμία	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι
Σωματικό βάρος	Αύξηση	Αύξηση	Ουδέτερη	Μείωση	Μείωση	Αύξηση
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Υπογλυκαιμίες	Οίδημα, κατάγματα, καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι σημαντικές	Λαιμώδες ουρογενν. αμυδωσωση	ΓΕΣ διαταραχές	Υπογλυκαιμίες
Κόστος	Χαμηλό	Χαμηλό	Υψηλό	Υψηλό	Πολύ υψηλό	Ποικίλλο
Καρδιοαγγειακό οφέλεια	Αμφισβητήσια	Πέραν όφελος (PROACTIVE, IRIS)	Ασφάλεια (αυξημέ- νη νοσηλεία για ΚΑ με σαβηλιπίνη)	Διπλός (επισημειολογική) (EMPAREG)	Οφέλεια (LEADER, SUSTAIN-6) ή ασφάλεια (ELIXA)	Ναι (DRI/GIN)
<b>ΤΡΙΠΛΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ</b>	<b>MET + SU</b> + DPP-4i + PIO + SGLT2i + GLP-1 + BI	<b>MET + PIO</b> + SU + DPP-4i + SGLT2i (προσοχή dapa-) + GLP-1 + BI	<b>MET + DPP-4i</b> + SU + SGLT2i + PIO + BI	<b>MET + SGLT2i</b> + SU + DPP-4i + PIO, όχι με dapa- + GLP-1 + BI	<b>MET + GLP-1</b> Μιμητικό + SU + PIO + SGLT2i + BI	<b>MET + BI</b> + SGLT-2i + DPP-4i + GLP-1 + PIO
<b>ΕΠΙ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΤΡΙΠΛΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ</b>	Εάν λαμβάνει τριπλό συνδυασμό και δεν επιτυγχάνει τους στόχους απαιτείται η έναρξη ενόσμηθερραπείας, (βασική ινσουλίνη ή GLP-1 μιμητικό μακράς δράσης). Διατηρούνται όσα από το σύστημα δόξακια έχουν ένδειξη συγχρησιμοποίησης εφόσον κριθούν απαραίτητα από τον θεράποντα ιατρό. Αν λαμβάνει βασική ινσουλίνη μπορεί να προστεθεί GLP-1 μιμητικό ή γαμματική ινσουλίνη ή να τεθεί σε έτομα μελίσματα ινσουλίνης διατηρώντας μόνο τη μετροπίνη. Αν λαμβάνει GLP-1 μιμητικό μπορεί να προστεθεί βασική ινσουλίνη. Αν ο ασθενής δεν επιθυμεί ενόσμηθερραπεία μπορεί να ελεγχθεί προσέγγιση επιπέδων από το σύστημα φαρμάκου (π.χ. PIO, SGLT2i)					

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, SGLT-2i Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

21/03/17

Slide number

## Effects of intensive glucose lowering on CV

- While strict glycaemic control might be beneficial on risk reduction of CV disease in early stages of T2DM (as shown in the UKPDS follow-up trial), evidence from trials enrolling more patients with advanced T2DM (ACCORD, ADVANCE and VADT) show no or little advantage



## Reduction of Macrovascular Risk with Intensive Glycemic Lowering Strategies Has Not Been Consistently Observed

Randomized Controlled Trials	Follow-up (median)	Microvascular Risk	Macrovascular Risk
DCCT <sup>1</sup>	6.5 years (mean)	↓	↔
UKPDS <sup>2</sup>	10 years	↓	↔
ADVANCE <sup>3</sup>	5 years	↓	↔
ACCORD <sup>4,5</sup>	3.7 years	↓	↔
VADT <sup>6,7</sup>	5.6 years	↔	↔
Observational Long-term Follow-up	Follow-up (median)	Microvascular Risk	Macrovascular Risk
DCCT/EDIC <sup>8,9</sup>	4 (micro) 11 (macro) years post-intervention	↓	↓
UKPDS <sup>10</sup>	10 years post-intervention	↓	↓
ADVANCE-ON <sup>11</sup>	9.9 years	↔	↔
VADT <sup>12</sup>	9.8 years	not reported	↓

DCCT = Diabetes Complications and Control Trial; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial; EDIC = Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.

1. DCCT Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986. 2. UKPDS Group. *Lancet.* 1998;352:837-853. 3. ADVANCE Collaborative Group et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572. 4. Gerstein HC et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559. 5. Ismail-Belgi F et al. *Lancet.* 2010;376:419-430. 6. Duckworth W et al. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139. 7. Moritz T et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1024-1025. 8. DCCT/EDIC Research Group. *JAMA.* 2002;287:2563-2569. 9. Nathan DM et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-2653. 10. Holman RR et al. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-1589. 11. Zoungas S et al. *N Engl J Med.* 2014;371:1392-1406. 12. Hayward RA et al. *N Engl J Med.* 2015;372:2197-2206.

27

## Effects of intensive glucose lowering on HF

- Data on effects of tight glucose control on HF incidence are however even less clear
- Only the VADT included HF incidence as a primary endpoint, but also none of the other previously mentioned trials showed an association between stricter glycemic control and risk reduction of HF
- Similarly, the Diabetes Mellitus and Diastolic Dysfunction trial did not show any evidence of effects of HbA1c lowering by antidiabetic drugs on diastolic dysfunction<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jarnert C et al. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:39

## Hypoglycemia and CV

- Serious hypoglycemia (<3,1 mmol/l, 56 mg/dl), regardless of whether recognized clinically, is associated with an increased in ventricular arrhythmias in patients having diabetes and clinical cardiovascular disease<sup>1</sup>
- The occurrence of one or more severe hypoglycemic events during treatment appears to increase future mortality and cardiovascular events<sup>2</sup>

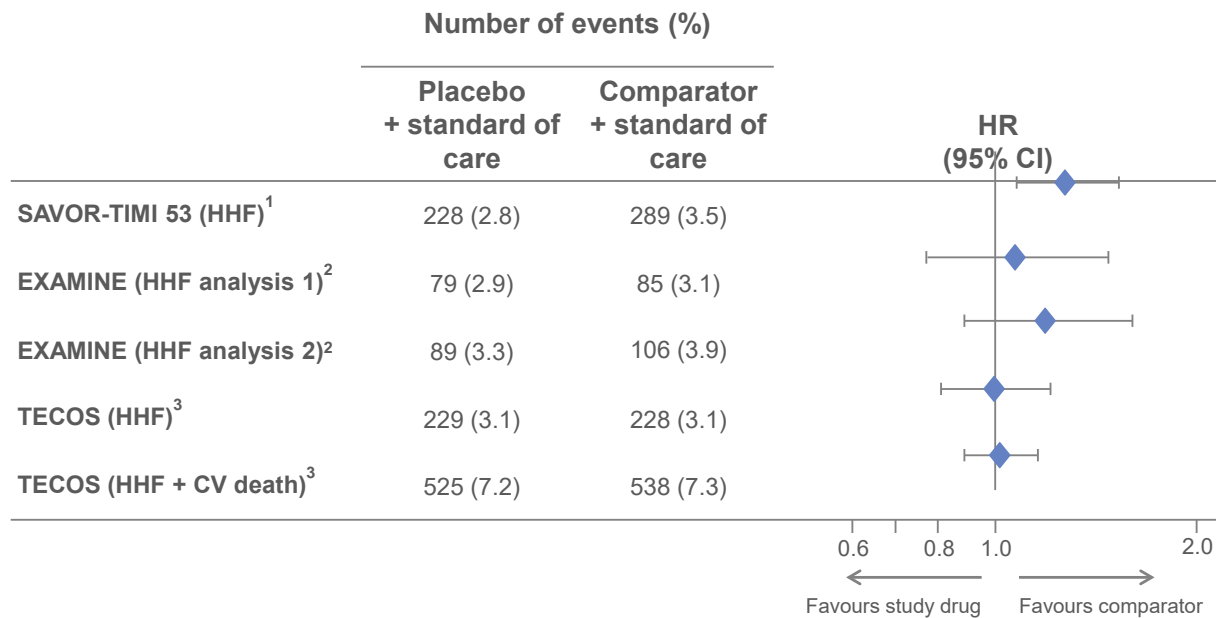
<sup>1</sup>Stahn A et C et al. *Diabetes Care* 2014; 37:516

<sup>2</sup>Zungas S et C et al. *NEJM* 2010; 363:1410

## Target of glucemic control

**HbA1c: 7 – 8%**

## Hospitalisation for heart failure data for previously completed CVOTs with DPP-4 inhibitors



Analysis 1 = as component of expanded MACE

Analysis 2 = as component of post hoc composite of CV death and HHF

Refer to slide notes for abbreviations

1. Scirica BM *et al. N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. Zannad F *et al. Lancet* 2015;385:2067; 3. Green JB *et al. N Engl J Med* 2015;73:232

31

## Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια

Ασθενείς με συμβάν (%)

HR=0,87  
 95% ΔΕ (0,73, 1,05)  
 p=0,14

Ασθενείς σε κίνδυνο

Χρόνος από την τυχαιοποίηση (μήνες)

Λιραγλουτιδία	4.668	4612	4550	4483	4414	4337	4258	4185	1662	467
Εικονικό φάρμακο	4.672	4612	4540	4464	4372	4288	4187	4107	1647	442

Η αθροιστική επίπτωση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan–Meier, και οι λόγοι κινδύνου εκτιμήθηκαν με τη χρήση μοντέλου παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου Cox. Οι αναλύσεις των δεδομένων περικόπηκαν στους 54 μήνες, επειδή λιγότερο από το 10% των ασθενών είχε χρόνο παρατήρησης άνω των 54 μηνών.

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = λόγος επικινδυνότητας.  
 Marso SP *et al. N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

## Θεραπεία του ΣΔ σε ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ

1. ΜΕΤ (eGFR > 30, δόση 1000 mg)
2. SU
3. Πιογλιταζόνη
4. Αναστολείς DPP-4 (μειωμένη δόση)
5. SGLT2 (eGFR > 60)
6. Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 (λιραγλουτίδη, eGFR > 30)
7. Ινσουλίνη

**Ασθενής, 68 ετών, διαβητικός από 10ετίας, στεφανιαίος, με νευροπαθητικό έλκος (δ) κάτω άκρου και μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει: HbA<sub>1c</sub> 8.3%, eGFR 35 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, LDL 110 mg/dl, ΑΠ 150/85 mmHg, ΚΕ 35%**

### Συννοσηρότητες:

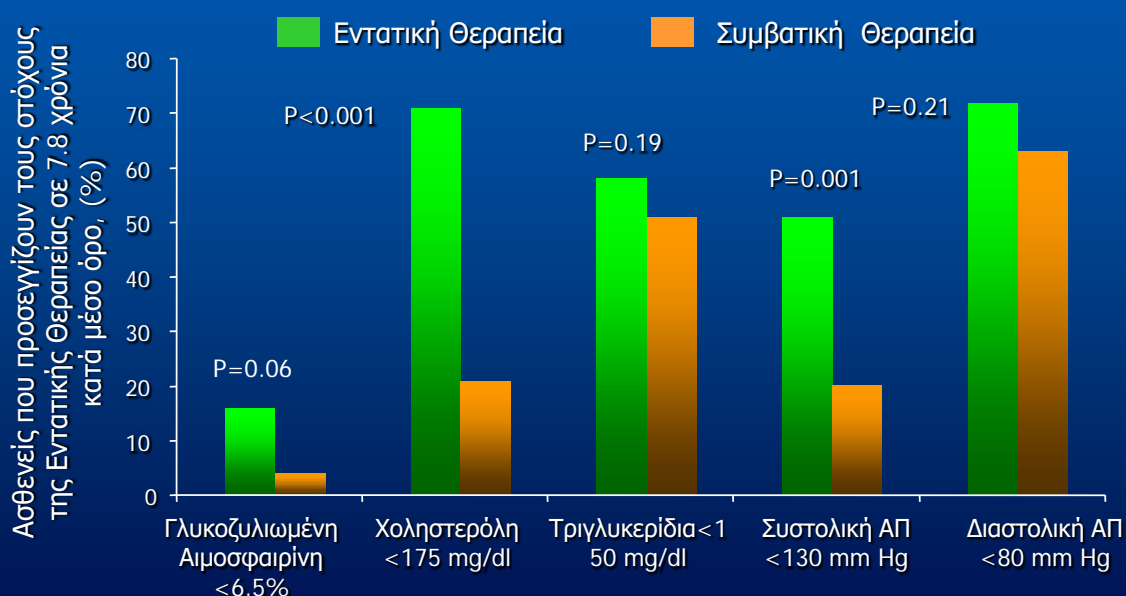
1. Τροποποίηση της αγωγής για την ΑΥ
2. Όχι τροποποίηση της αγωγής για την ΑΥ
3. Τροποποίηση της αγωγής για την δυσλιπιδαιμία
4. Όχι τροποποίηση της αγωγής για την δυσλιπιδαιμία

**Ασθενής, 68 ετών, διαβητικός από 10ετία, στεφανιαίος, με νευροπαθητικό έλκος (δ) κάτω άκρου και μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει: HbA<sub>1c</sub> 8.3%, eGFR 35 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, LDL 110 mg/dl, ΑΠ 150/85 mmHg, ΚΕ 35%**

### Άσκηση:

1. Δεν επιτρέπεται οποιαδήποτε άσκηση
2. Ποδήλατο
3. Γρήγορο βάδισμα
4. Κολύμβηση
5. Αναερόβια άσκηση

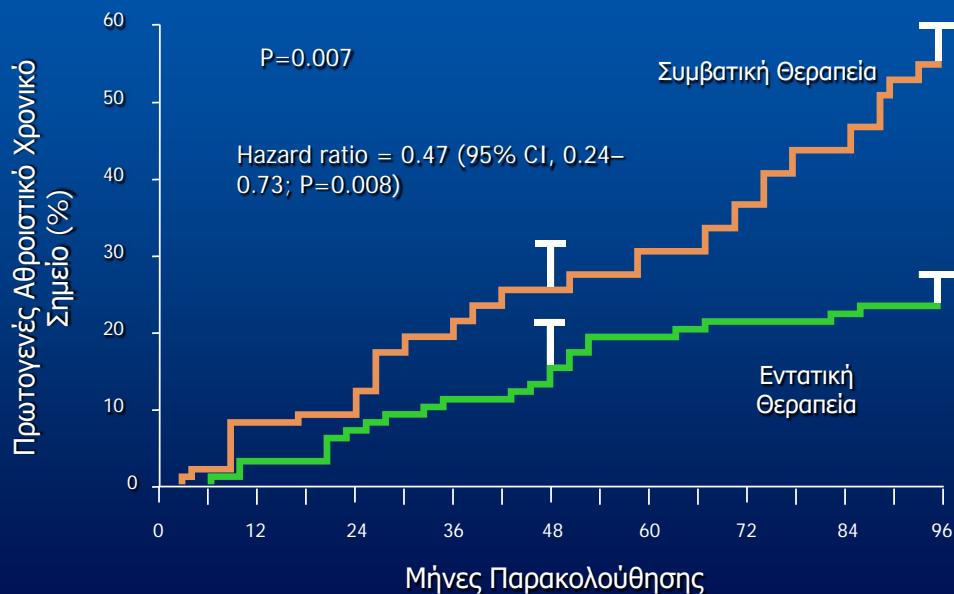
### Επίδραση της Παρέμβασης σε Πολλαπλούς Παράγοντες Κινδύνου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2 με Μικρολευκωματινουρία): *Steno-2*



Gæde P et al. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.  
Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



## Αθροιστική προσέγγιση του χρονικού σημείου του Θανάτου από Καρδιαγγειακά Αίτια, Μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη, Αγγειοπλαστική, Μη θανατηφόρο ΑΕΕ, Ακρωτηριασμό, ή χειρουργείο Περιφερικής Αγγειακής Νόσου (ΠΑΝ): *STENO-2*



Gaede P et al. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.  
Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## Μελέτη HERCULES Κόστος πάθησης των ρυθμισμένων και αρύθμιστων ασθενών με Διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα

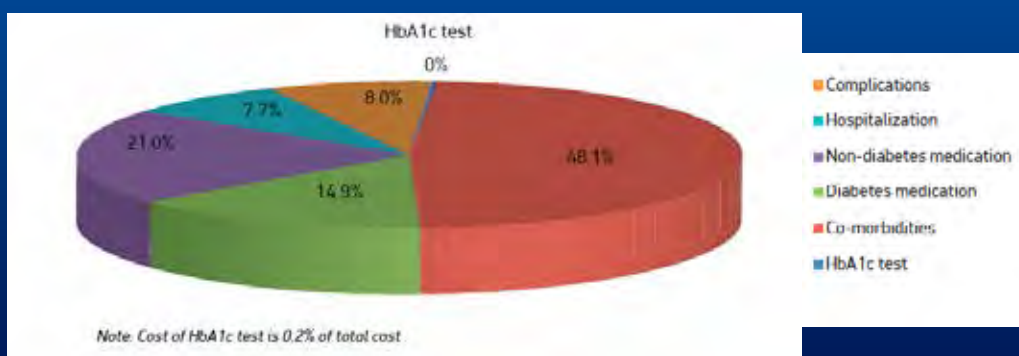
**Σκοπός:** Υπολογισμός του συνολικού κόστους, συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών και συν-νοσηροτήτων των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα.

### Μεθοδολογία:

- Αναδρομική μελέτη που κατέγραψε στοιχεία από 211 ασθενείς που έπασχαν από ΣΔτ2 για τουλάχιστον 10 χρόνια. Η επιλογή των ασθενών πρόκυψε από τις βάσεις δεδομένων τεσσάρων μεγάλων Διαβητολογικών Κέντρων στην Ελλάδα (Αθήνα: Νοσ. ΝΙΜΤΣ, Λαϊκό, Πολυκλινική, Θεσσαλονίκη: Νοσ. Παπαγεωργίου)
- Οι ερευνητές συμπεριέλαβαν στη μελέτη δεδομένα ασθενών με ελεγχόμενο και μη επαρκώς ελεγχόμενο ΣΔ 2 (σε αναλογία 1:1). Επαρκώς ελεγχόμενοι ασθενείς θα θεωρούνται εκείνοι που είχαν μέση HbA1c  $\leq 7\%$  τα τελευταία 10 χρόνια.
- Οι δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης εκτιμήθηκαν με βάση τις τιμές του εθνικού συστήματος υγείας.
- Διεξήχθη ανάλυση πολλαπλών κριτηρίων για να εκτιμηθεί αν υπάρχει σημαντική διαφορά στη μέσο κόστος νοσηλείας ή / και τη συμμόρφωση μεταξύ επαρκώς ελεγχόμενων και μη επαρκώς ελεγχόμενων ασθενών σε συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία, τους παράγοντες κινδύνου κλπ.

## Καταμερισμός κόστους ΣΔΤ2

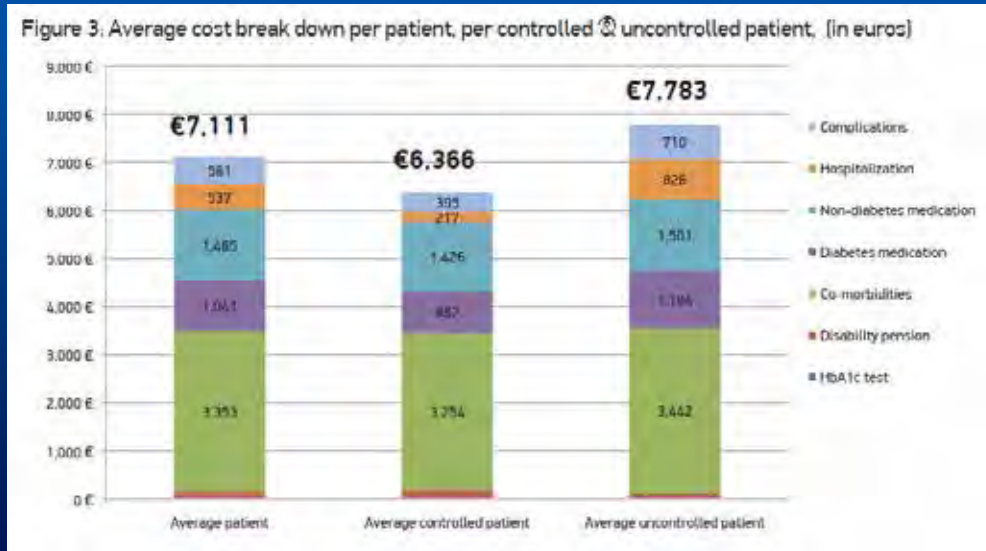
- Οι συννοσηρότητες απορροφούν το μεγαλύτερο ποσοστό του προϋπολογισμού, 48,1% του συνολικού κόστους
- Το μέσο νοσοκομειακό κόστος και το κόστος επιπλοκών ανέρχεται στο 15,7%



## Συννοσηρότητες

	Συνολικά (N=211)	HbA <sub>1c</sub> ≤ 7 (N=100)	HbA <sub>1c</sub> ≥ 7 (N=111)	P
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	80,6%	80,0%	81,1%	0.739
<b>Υπέρταση</b>	83,4%	78,0%	88,3%	0.069
<b>Στεφανιαία Νόσος</b>	24,2%	24,0%	24,3%	0.959
<b>ΑΕΕ</b>	7,1%	5,0%	9,0%	0.257
<b>Άλλη</b>	71,3%	71,7%	70,9%	0.897

**Οι καλά ρυθμισμένοι ασθενείς έχουν μικρότερο κόστος περίπου στα €6.366 έναντι €7.783 ( $p = 0.017$ ) για τους αρρυθμιστους**





## Ασθενής 55 ετών με πρόσφατο ΟΕΜ εμφανίζει μυαλγίες στις στατίνες



11<sup>ο</sup>  
Θερινό  
Σχολείο

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018 Ξενοδοχείο Royal Olympic ΑΘΗΝΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ  
www.aatherosclerosis.gr

Υπερτονσηπιση  
European Atherosclerosis Society  
Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

International Atherosclerosis Society  
Διεθνής Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ ΡΑΛΛΙΔΗΣ, FESC  
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ  
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

## Σύγκρουση συμφερόντων

Συμμετοχή σε ομιλίες, honoraria, συμβουλευτικές υπηρεσίες, και κλινικές μελέτες που επιχορηγήθηκαν από φαρμακευτικές εταιρείες, συμπεριλαμβανομένων των AstraZeneca, WinMedica, Pfizer, Sanofi, Elpen και Amgen



## Παρουσίαση

- Άνδρας ηλικίας 62 ετών με πρόσφατη νοσηλεία στην κλινική μας με κατώτερο STEMI (πρωτογενή PCI) προσέρχεται στο Υπολιπιδαιμικό Ιατρείο για επανεκτίμηση νωρίτερα από το προγραμματισμένο ραντεβού λόγω μυαλγιών
- Ατομικό αναμνηστικό:  
κατώτερο STEMI προ 6 εβδομάδων  
παράγοντες κινδύνου: υπέρταση, καπνιστής μέχρι το συμβάν
- Αγωγή κατά την έξοδο
  - 1) διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
  - 2) μετοπρολόλη 50 mg x 2/ημ
  - 3) λισινοπρίλη 5 mg x 1/ημ
  - 4) ατορβαστατίνη 40 mg/ημ

## Βιοχημικός έλεγχος (υπό 40 mg ατορβαστατίνη)

- σάκχαρο και δείκτες νεφρικής λειτουργίας κ.φ.
- ολική χοληστερόλη=150 mg/dL
- τριγλυκερίδια=80 mg/dL
- HDL χολ=45 mg/dL
- **LDL χολ=85 mg/dL**
- τρανσαμινάσες και **CK κ.φ.**
- γενική ούρων κ.φ.

## Λήψη ιστορικού: Χαρακτηριστικά μυοπάθειας ασθενούς

- Πόνος στα κάτω άκρα (αμφότερα), εντονότερος μετά την αφύπνιση που περιορίζει σημαντικά τις καθημερινές δραστηριότητες
- Πολλές νυκτερινές κράμπες
- Εμφάνιση μυϊκών εκδηλώσεων 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής

**Δεν αναφέρεται η λήψη άλλου φαρμάκου μετά την έξοδο από το νοσοκομείο**

## Τι κάναμε στον ασθενή μας με τις μυαλγίες;

- Διακοπή στατίνης
- Έλεγχος TSH
- Κλινική και εργαστηριακή επανεκτίμηση σε 4 εβδομάδες ή νωρίτερα επί ύφεσης μυϊκών συμπτωμάτων

## Ορισμός μυοπάθειας

α) Ασυμπτωματική αύξηση CK

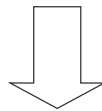
β) Μυαλγία: μυϊκά άλγη ή αδυναμία ή και τα δύο με φυσιολογικά επίπεδα CK

γ) Μυοσίτιδα: “μυαλγία” με ήπια αύξηση CK

δ) Ραβδομύλυση

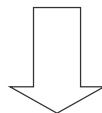
- 1 ανά 100.000 έτη-ασθενείς
- CK >50.000 U (συνήθως)
- νεφρική συμμετοχή

### Ποια η συχνότερη εκδήλωση μυοπάθειας;



“Μυαλγίες” με φυσιολογικά επίπεδα CK ~5%

### Ποια η σπανιότερη εκδήλωση μυοπάθειας;



Ραβδομύλυση

## Ίσως να έχει υπερεκτιμηθεί η σχέση των στατινών με τη μυοπάθεια: σκέψου το nocebo effect

Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase

Ajay Gupta, David Thompson, Andrew Whitehouse, Tim Collier, Bjorn Dahlöf, Neil Poulter, Rory Collins, Peter Sever, on behalf of the ASCOT Investigators

Τα ποσοστά αναφερόμενης μυοπάθειας ήταν μεγαλύτερα μετά την ολοκλήρωση της τυχαιοποιημένης τυφλής μελέτης

1.03 [95% CI 0.88–1.21];  $p=0.72$ ). However, a significant excess in muscle-related AEs was reported when patients (and physicians) knew that they were taking a statin during the non-blinded phase (161 [1.26% per annum] vs 124 [1.00% per annum]; 1.41 [1.10–1.79];  $p=0.006$ ).

Gupta A. *Lancet* 2017;389:2473-81.

## Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect

intolerance is paramount. Thus, physicians should alert their patients to possible statin-associated side-effects without raising negative expectations. Furthermore, they

Pedro-Botet *J. Lancet* 2017;389:2445-6.

## Χαρακτηριστικά μυαλγιών από στατίνες

- 1) Εμφανίζονται ως:
  - μυϊκά άλγη στα άκρα (κάτω >άνω άκρα)
  - συμμετρικές και εγγύς εντόπιση
  - “αδυναμία”
  - κράμπες
- 2) Εμφανίζονται συνήθως εντός του 1<sup>ου</sup> μήνα της αγωγής (15% εμφανίζεται >6 μήνες)
- 3) Συνήθως οι μυαλγίες είναι ‘καλά’ ανεκτές.

Bruckert E. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14

**TABLE 2** Simplified version of modified statin-associated muscle symptoms (SAMS) score\*

Parameter	Points
Distribution	
Symmetric hip or thigh aches	3
Symmetric calf or upper arm aches	2
Nonspecific, asymmetric or intermittent	1
Transient during statin use	0
Timing of symptom onset	
≥2 days but <4 weeks	3
4-12 weeks	2
>12 weeks	1
<2 days	0
Dechallenge	
Improves upon withdrawal in 2 days to <2 weeks	2
Improves upon withdrawal in 2-4 weeks	1
Does not improve upon withdrawal in >4 weeks†	0
Asymptomatic after 1 day	0
Rechallenge	
Same symptoms recur in ≥2 days but <4 weeks	3
Probability	
Probable	≥9
Possible	7-8
Unlikely	<7

Barry AR. *Can Pharm J* (Ott) 2018;151:179-88



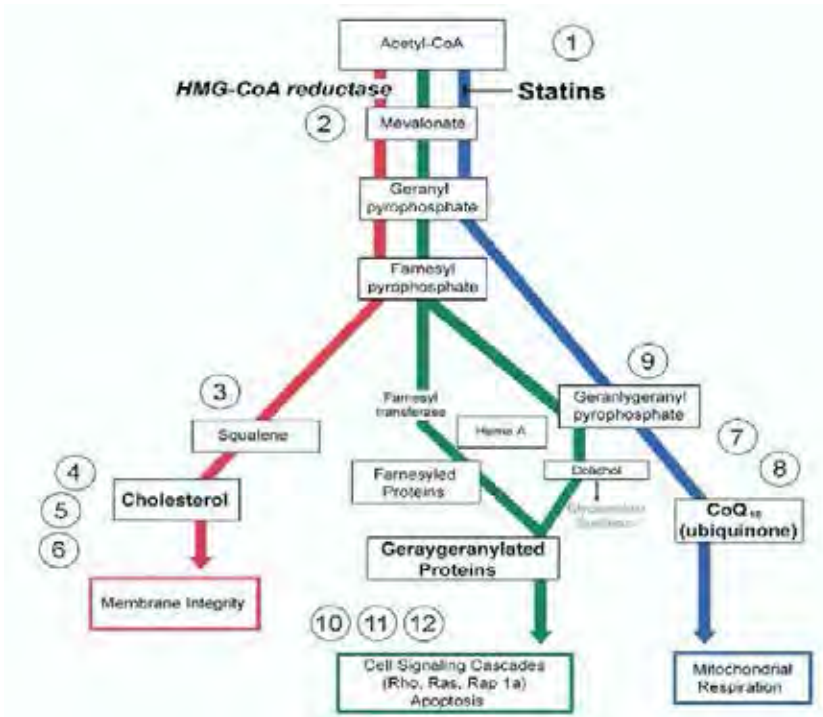
## Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μυοπάθειας

- 1) Συγχορήγηση με φιμπράτες (κυρίως γκεμφιμπροζίλη)
- 2) Συγχορήγηση με αναστολείς του κυτοχρώματος P4503A4 (μακρολίδια, κολχικίνη, αντιμυκητιασικά, αναστολείς πρωτεάσης, κυκλοσπορίνη, grapefruit >1 L/ημέρα)
- 3) Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια
- 4) Υποθυρεοειδισμός, μεγάλη ηλικία (>80 ετών)

Μεταβολισμός μέσω κυτοχρώματος P4503A4: λοβαστατίνη  
σιμβαστατίνη  
ατορβαστατίνη

Strong inhibitors	Moderate inhibitors
Atazanavir	Abiraterone
Boceprevir	Amlodarone
Chloramphenicol	Aprepitant
Clarithromycin	Bicalutamide
Cobicistat containing coformulations	Cimetidine
Conivaptan	Ciprofloxacin <sup>™</sup>
Darunavir	Clostrimazole
Delavirdine	Crizotinib
Fosamprenavir	Cyclosporine
Imatinib	Desipramine
Indinavir	Diltiazem
Isoniazid*	Danazol <sup>™</sup>
Itraconazole	Dasatinib <sup>™</sup>
Ketoconazole	Dronedarone
Lopinavir	Efavirenz
Nefazodone	Erythromycin
Nelfinavir	Fluconazole
Nicardipine	Fosaprepitant
Posaconazole	Grapefruit Juice
Ritonavir and ritonavir containing coformulations	Haloperidol
Saquinavir	Lapatinib
Telaprevir	Metronidazole
Telithromycin	Miconazole
Voriconazole	Mifepristone <sup>™</sup>
	Norfloracin
	Quinupristin-dalfopristin <sup>™</sup>
	Sertraline
	Sitaxsentan
	Tamoxifen <sup>™</sup>
	Tetracycline

## Προτεινόμενοι μηχανισμοί μιοπάθειας



1) Ελάττωση των επιπέδων της χοληστερόλης που οδηγεί σε αλλαγές στη σύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων σε χοληστερόλη

2) Ελάττωση ισοπρενοειδών που ελέγχουν την απόπτωση των μυοκυττάρων

3) Έλλειψη του συνενζύμου Q10 που οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας του κύκλου του Krebs και των μιτοχονδρίων

4) Έλλειψη της βιταμίνης D (Gupta A. *Atherosclerosis* 2011;215:23)

Antons KA. *Am J Med* 2006;119:400

## Υπάρχει γενετική προδιάθεση για τη ανάπτυξη μιοπάθειας από στατίνες;

- Ο πολυμορφισμός του SLCO1B1 (κωδικοποιεί το πολυπεπτίδιο OATP1B1 που ρυθμίζει την ηπατική πρόσληψη των στατινών) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μιοπάθειας από στατίνες:  
x4,5 ετεροζυγώτες  
x17 ομοζυγώτες

SEARCH Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.

## Πότε γίνεται διακοπή στατινών;

- 1) Επί εμφάνισης «σοβαρών» μυαλγιών ανεξάρτητα από τα επίπεδα της CK
- 2) Επί αύξησης της CPK >5 πλάσιο ανώτερου φυσιολογικού

Επί μυαλγιών: προσδιορισμός CK, TSH, κρεατινίνης και 25-υδροξυβιταμίνης D

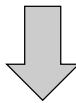
## Πόσο συχνή είναι η ασυμπτωματική αύξηση της CK στο γενικό πληθυσμό;

- 1) Παρατηρείται σε ποσοστό ~10%
- 2) Η ασυμπτωματική αύξηση της CK δεν πρέπει να λειτουργεί απαγορευτικά για τη χορήγηση στατινών εφόσον η CK είναι <5πλάσιο του ΑΦ

Μολονότι δεν συνιστάται ο προσδιορισμός CK προ χορήγησης στατινών είναι πρακτικό να γίνεται αυτό για να μελλοντικούς συγκριτικούς σκοπούς

## Τι κάναμε στον ασθενή μας με την μυοπάθεια στην ατορβαστατίνη (40 mg);

- Διακοπή στατίνης
- Ζητήθηκε έλεγχος TSH
- Κλινική και εργαστηριακή επανεκτίμηση σε 4 εβδομάδες ή νωρίτερα επί πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων



- Φυσιολογικά επίπεδα TSH
- Ο ασθενής επανήλθε σε 3 εβδομάδες, ελεύθερος μυαλγιών
- Επίπεδα LDL-χολ=135 mg/dL

## Τι κάναμε στον ασθενή μας μετά την επάνοδο του (ασυμπτωματικός μετά διακοπή στατίνης)

- Έγινε επανέναρξη διαφορετικής στατίνης: ροσουβαστατίνη 10 mg ημερησίως
- Όμως σε περίπου 3 εβδομάδες επανήλθε με έντονες μυαλγίες

Ασθενής με ανάπτυξη μυοπάθειας στη λήψη 2 διαφορετικών στατινών

**TABLE 2** Simplified version of modified statin-associated muscle symptoms (SAMS) score<sup>a</sup>

Parameter	Points
Distribution	
Symmetric hip or thigh aches	3
Symmetric calf or upper arm aches	2
Nonspecific, asymmetric or intermittent	1
Transient during statin use	0
Timing of symptom onset	
≥2 days but <4 weeks	3
4-12 weeks	2
>12 weeks	1
<2 days	0
Dechallenge	
Improves upon withdrawal in 2 days to <2 weeks	2
Improves upon withdrawal in 2-4 weeks	1
Does not improve upon withdrawal in >4 weeks†	0
Asymptomatic after 1 day	0
Rechallenge	
Same symptoms recur in ≥2 days but <4 weeks	3
Probability	
Probable	≥9
Possible	7-8
Unlikely	<7

Barry AR. Can Pharm J (Ott) 2018;151:179-88.

## Υποτροπή μυοπάθειας σε χορήγηση διάφορων στατινών

- 1) Φλουβαστατίνη XL: **15-20%**  
(*n=199, x12 εβδ / Stein EA. Am J Cardiol 2008;101:490*)
- 2) Ροσουβαστατίνη
  - παρ' ημέρα χορήγηση 5 mg: **30%**  
(*n=51, x12 εβδ / Backes JM. Ann Pharmacother 2008;42:341*)
  - 2 φορές την εβδομάδα (5-10 mg): **20%**  
(*n=40, x8 εβδ / Gadarla M. Am J Cardiol 2008;101:1747*)
  - 1 φορά την εβδομάδα: **25%**  
(*n=50, x16 εβδ / Ruisinger JF. Am J Cardiol 2009;103:393*)



Ροσουβαστατίνη 5 mg  
 3 φορές την εβδομάδα



Χοληστερόλη (mg/dL)	193	>2 μήνες  24%	167
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	80		89
HDL χολ (mg/dL)	45		46
LDL χολ (mg/dL)	135		103

**Στόχος LDL-χολ <70 mg/dL**

Ροσουβα 5 mg  
 3 φορές την εβδ.

Εζετιμίμπη 10 mg /ημέρα

Ροσουβα 5 mg  
 κάθε ημέρα



Χοληστερ όλη (mg/dL)	193	>2 μήνες	167	>2 μήνες	142	>2 μήνες	137
Τριγλυκερί δια (mg/dL)	80		89		75		70
HDL χολ (mg/dL)	45		46		43		43
LDL χολ (mg/dL)	135	24%	103	18%	84	4%	80

**Στόχος LDL-χολ <70 mg/dL**

## Ποια η θέση του συνενζύμου Q10 και της βιταμίνης D στη μυοπάθεια από στατίνη;

### Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management

levels of vitamin D. Hence, this Panel **does not recommend supplementation with either CoQ10 or vitamin D to treat or prevent SAMS.**

*Stroes ES. Eur Heart J 2015;36:1012-22*

**Conclusion.** Evaluation of the literature suggests that **coenzyme Q10 supplementation for the prevention or treatment of SAM does not have a beneficial effect on clinically meaningful outcomes** such as reduction of myalgia, frequency of myalgia resolution, and statin tolerability. In the absence of further well-designed clinical trials, **routine coenzyme Q10 supplementation for prophylaxis or treatment of SAM is not recommended.**

*Tan JT. Am J Health Syst Pharm 2017;74:786-93*

## Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: A population based study

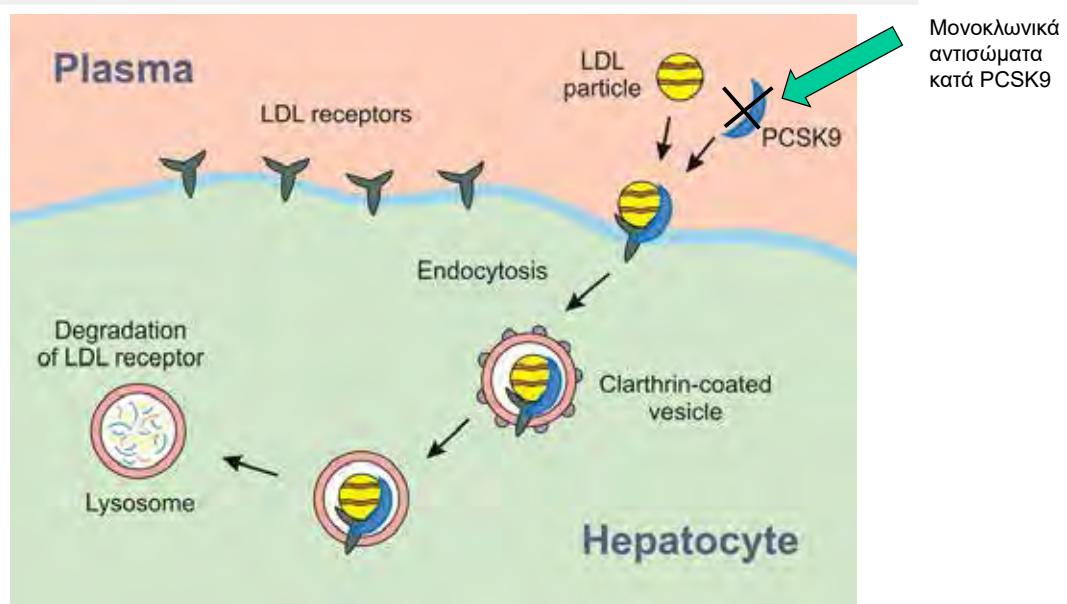
Μελετήθηκαν 5907 άτομα στα οποία μετρήθηκαν τα επίπεδα 25(OH)D και συσχετίστηκαν με τη λήψη στατινών και την εμφάνιση μυαλγιών

**Conclusion:** Among adults  $\geq 40$  years old with 25(OH)D  $< 15$  ng/mL, statin users had nearly 2 times greater odds of reporting musculoskeletal pain compared to non-statin users. Our findings support the hypothesis that vitamin D deficiency modifies the risk of musculoskeletal symptoms experienced with statin use.

Morioka TY. *Atherosclerosis* 2015;238:77-82

**Οι αναστολείς της PCSK9 είναι μονοκλωνικά αντισώματα που αναστέλλουν τη δράση της PCSK9**

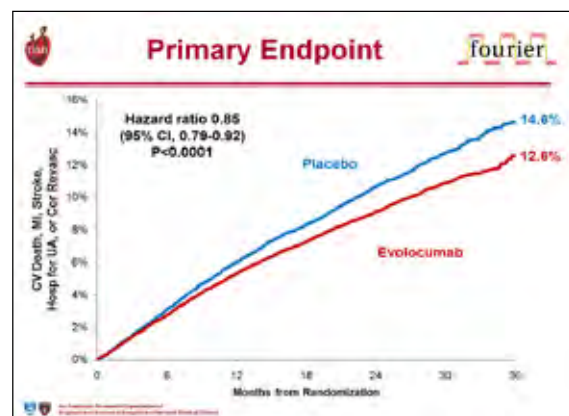
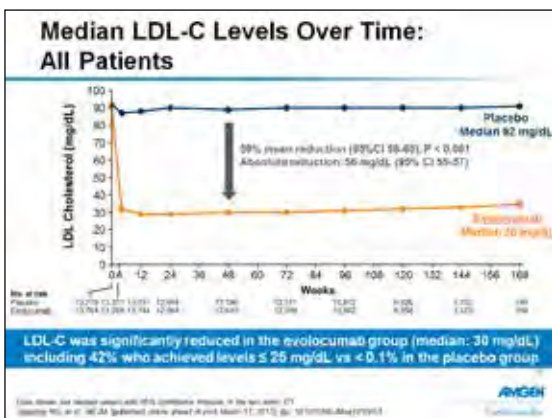
**Ελαττώνουν την LDLχολ**



Rallidis L. *Hellenic J Cardiol* 2016;57:86-91

## Δεδομένα για τους αναστολείς της PCSK9 (Repatha, Praluent)

- 1) Ελαττώνουν την **LDLc** κατά **~60%**
- 2) Δράση αθροιστική στις στατίνες /εξετιμίμπη
- 3) Καλά ανεκτοί από τους περισσότερους ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες
- 4) **Κλινικό όφελος**: εβλοκουμάμπη σε ασθ. με σταθερή ΣΝ, LDL-χολ  $\geq 70$  mg/dL x 26 μήνες και μέγιστη υπολιπιδαιμική αγωγή συνοδεύεται από κλινικό όφελος (FOURIER)



Sabatine MS. N Engl J Med 2017;376:1713-22

HORMONES 2016, 15(1):8-14

**Expert Consensus**

**Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors**

Apostolos Achimastos,<sup>1</sup> Theodoros Alexandrides,<sup>2</sup> Dimitrios Alexopoulos,<sup>3</sup> Vasilios Athyros,<sup>4</sup> Alexandra Bargiota,<sup>5</sup> Eleni Bilianou,<sup>6</sup> Christina Chrysochoou,<sup>7</sup> Evridiki Drogari,<sup>8</sup> Moses Elisaf,<sup>9</sup> Emanouel Ganotakis,<sup>10</sup> Ioannis Goudevenos,<sup>11</sup> Ioannis Ioannidis,<sup>12</sup> Genovefa Kolovou,<sup>13</sup> Vasilios Kotsis,<sup>14</sup> Ioannis Lekakis,<sup>15</sup> Evangelos Liberopoulos,<sup>16</sup> Andreas Melidonis,<sup>17</sup> Vasilios Nikolaou,<sup>18</sup> George Ntaios,<sup>19</sup> Nikolaos Papanas,<sup>20</sup> Stavros Pappas,<sup>21</sup> Christos Pitsavos,<sup>22</sup> Loukianos Rallidis,<sup>23</sup> Dimitrios Richter,<sup>24</sup> Ioannis Skoumas,<sup>25</sup> Nicolaos Tentolouris,<sup>26</sup> Dimitrios Tousoulis,<sup>27</sup> Alexandros Tselepis,<sup>28</sup> Konstantinos Tsioufis,<sup>29</sup> Dimitrios Tziakas,<sup>30</sup> Konstantinos Tziomalos,<sup>31</sup> Panagiotis Vardas,<sup>32</sup> Charalabos Vlachopoulos,<sup>33</sup> Dimitrios Vlahakos<sup>34</sup>



**Table 1.** Profiles of eligible patients for administration of monoclonal antibodies against PCSK9 until the completion of large randomized clinical trials with cardiovascular outcomes

Group of high- to very high-risk individuals		Ultimate treatment goal
1a. Adult patients with established atherosclerotic CV disease (coronary, carotid or peripheral vessels) and <u>LDL-C <math>\geq</math>100 mg/dL</u>	Under appropriate health-diet and pharmaceutical treatment with the maximum tolerated dose of effective statin (atorvastatin 40/80 mg or rosuvastatin 20/40 mg) + ezetimibe 10 mg	LDL-C <70 mg/dL
1b. Diabetic patients with: known CV disease or chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate $\leq$ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and/or albuminuria for at least 3 months) or other target organ damage and LDL-C $\geq$ 100 mg/dL		
2. Adult patients FH without known atherosclerotic cardiovascular disease and <u>LDL-C <math>\geq</math>130 mg/dL*</u>	Under treatment with the maximum tolerated dose of effective statin (atorvastatin 40/80 mg or rosuvastatin 20/40 mg) + ezetimibe 10 mg	LDL-C <100 mg/dL
3. High- or very high-risk patients (HELLENIC SCORE >5% or >10%, respectively) who are intolerant to statins and have LDL-C $\geq$ 130 or <u><math>\geq</math>100 mg/dL</u> , respectively	Under any tolerated lipid-lowering treatment	LDL-C <70 mg/dL in very high-risk patients LDL-C <100 mg/dL in high-risk patients

Achimastos A, et al. *Hormones (Athens)*. 2016 Jan-Mar;15(1):8-14

## Πρακτικές οδηγίες για ελάττωση κινδύνου εμφάνισης μυοπάθειας από στατίνες

- 1) Στα ηλικιωμένα άτομα (>75 ετών) πρέπει να δίδονται μικρές-μέτριες δόσεις στατινών
- 2) Πριν και αμέσως μετά έντονη σωματική καταπόνηση π.χ. μαραθώνιος, προσωρινή διακοπή στατινών
- 3) Επί λήψης αντιβίωσης (μακρολίδια / προτιμάται η αζιθρομυκίνη) ελάττωση δόσης στατινών, π.χ. στο ήμισυ
- 4) Ασθενής που λαμβάνει στατίνη θα πρέπει να ενημερώνει το θεράποντα ιατρό όταν:
  - παρουσιάζει μυαλγίες
  - προστίθεται νέο φάρμακο στην αγωγή



## Χειρισμός ασθενούς με μυοπάθεια από στατίνες;

Έντονες μυαλγίες ανεξάρτητα από τα επίπεδα της CK ή CK >5πλάσιο ΑΦ

Διακοπή στατίνης x 4 εβδ. και επί ύφεσης μυαλγιών

Ροσουβαστατίνη

- 5 mg ημέρα παρ' ημέρα (↓LDLc κατά 35%) ή
- 2 φορές την εβδομάδα (↓LDLc κατά 25%)

Ατορβαστατίνη

- 10 mg ημέρα παρ' ημέρα (↓LDLc κατά 35%)

Φλουβαστατίνη XL 80 mg ημέρα  
(ελάττωση LDLc κατά 32%)

Επί επανεμφάνισης μυαλγιών (20-30%)  
ή επί μερικής δυσανεξίας και μη επίτευξης στόχων

Εξετιμίμπη 10 mg ± κολεσεβελάμη ±  
**PCSK9 αναστολείς**

Rallidis L. *Int J Cardiol* 2012;159:169-176



# **BEST MEDICAL TREATMENT FOR CAROTID ARTERY DISEASE**

*D P Mikhailidis*  
*BSc MSc MD FCPP FCP FFPM FRCPath*

**Dept. of Clinical Biochemistry and Dept. of Surgery  
Royal Free Hospital campus  
University College London**

## **DECLARATION OF INTEREST**

- **Attended conferences and gave talks sponsored by MSD, Libytec and Astra Zeneca**

## DECLARATION OF INTEREST

### Editor-in-Chief of:

- **Curr Med Res Opin**
- **Expert Opin Pharmacother**
- **Angiology**
- **Curr Vasc Pharmacol**
- **Open Cardiovasc Med J**
- **Expert Rev Cardiovasc Ther**
- **Clinical Lipidology**
- **Journal of Drug Assessment**

## DECLARATION OF INTEREST

- **Lead:** Guidelines for Medical Management of Carotid Artery Stenosis (*Eur Soc Vasc Surg*)
- **Chair:** Expert Panel on Small Dense Low Density Lipoprotein
- **Co-chair:** Expert Panel on Post-Prandial Hypertriglyceridaemia
- **Executive Board member:** *International Atherosclerosis Society (IAS)*, 2016-18

## CHD EQUIVALENTS

- *\*Diabetes*
- *\*Peripheral arterial disease*
- *Symptomatic carotid disease*
- *\*Abdominal aortic aneurysm*
- *\*Chronic kidney disease (eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)*
- *Rheumatoid arthritis (?psoriasis + arthritis, SLE)*

## Common Types of Non-Cardiac Vascular Disease

- **Abdominal Aortic Aneurysms (AAA)**
- **Peripheral Arterial Disease (PAD)**
- *Carotid Artery Disease*
- **Atherosclerotic Renal Artery Disease (ARAS)**



## **WHY BOTHER WITH CAROTID DISEASE?**

**1] STROKE PREVENTION (but all strokes are not carotid related)**

**2] As an index of general vascular risk**

## **STROKE PREDICTORS**

- **Age** (90% of strokes above the age of 65 years)
- **BP**
- **Peripheral Arterial Disease**

**Evidence that lipids also predict stroke**

## CAROTID STENOSIS AND MORTALITY

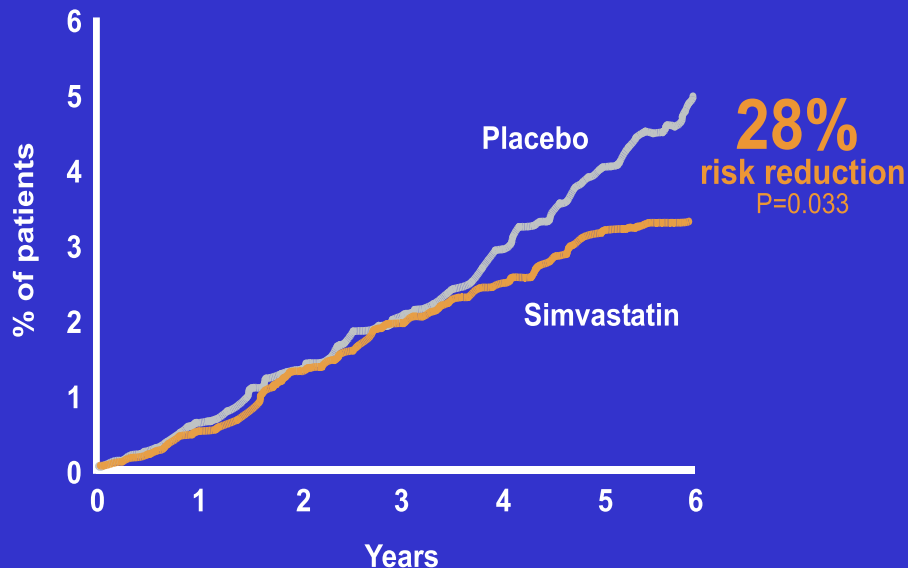
- Asymptomatic carotid stenosis (ACS) > 50%
- 17 studies reporting 5-year all-cause mortality in 11,391 patients with ACS
- Of the 930 deaths, 589 (62.9%; 95% CI 58.81-66.89) were cardiac-related. **Average cardiac-related mortality of 2.9% per year**
- **All-cause and cardiac mortality in ACS patients are very high**
- Giannopoulos A et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 573 - 80

## NON-CARDIAC VASCULAR DISEASE

- ***LIPIDS***
- ***DIABETES***
- ***PLATELETS***
- ***HYPERTENSION***
- ***SMOKING***

SCANDINAVIAN  
SIMVASTATIN  
SURVIVAL  
STUDY

## STROKE/TIA



Adapted from Pedersen TR et al *Am J Cardiol* 1998;81:333-335.

## Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators

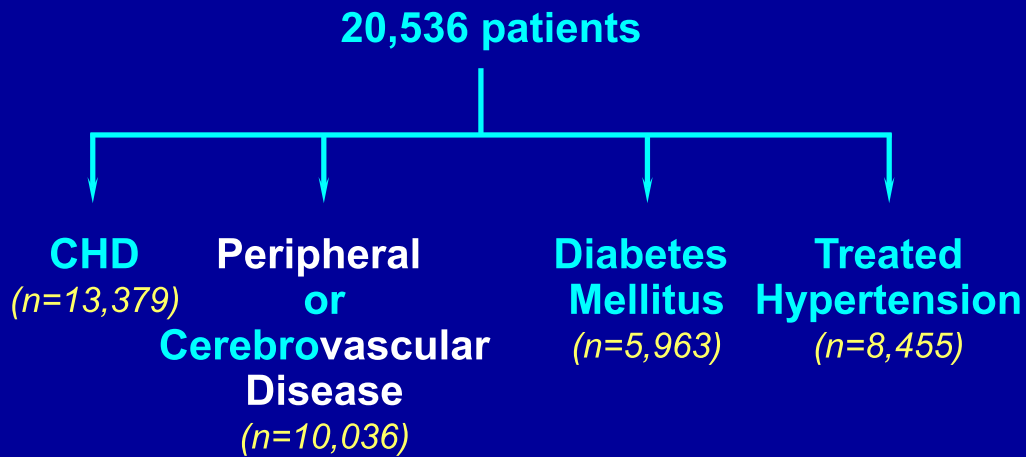
### Per 1 mmol/l LDL-C reduction:

- 12% ↓ in overall mortality (p< 0.0001)
- 19% ↓ in coronary mortality (p< 0.0001)
- 23% ↓ in MI/coronary mortality (p< 0.0001)
- 24% ↓ in coronary revascularization (p< 0.0001)
- 17% ↓ in fatal or non-fatal **stroke** (p< 0.0001)

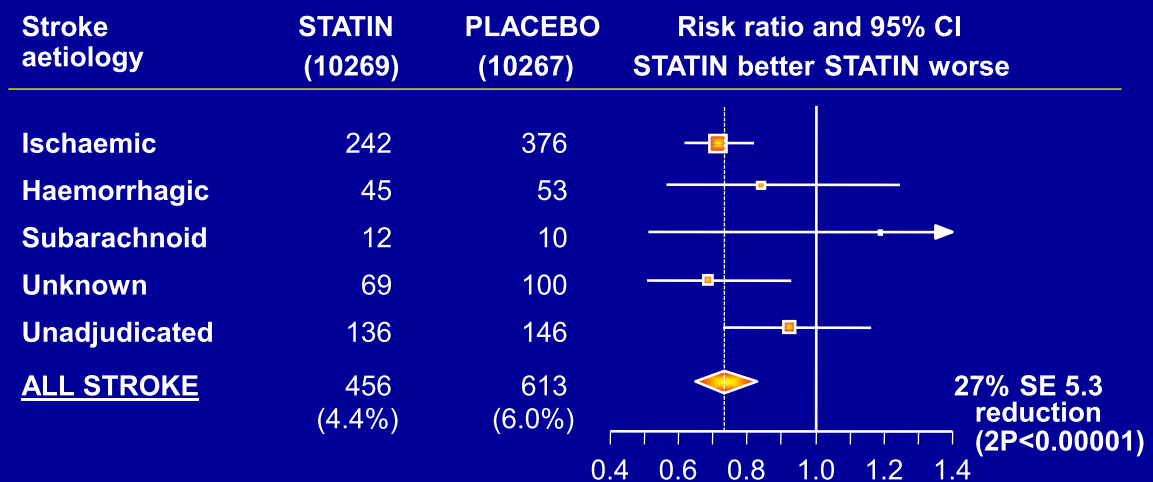
***Lancet* 2005; 366: 1267 - 78**

# Heart Protection Study (2002)

## Patient Population:



## SIMVASTATIN 40 mg: STROKE by AETIOLOGY



*hps*

# Transient Ischaemic Attacks (TIA)

- 204 vs 250 (p = 0.02)

**TIA's are ischaemic events that predict an increased risk of stroke.**

## Non-Coronary revascularization

450 vs 532 (p= 0.006)

- Carotid endarterectomy/angioplasty:

42 vs 82 (p= 0.0003)\*

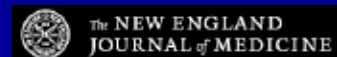
\* included in non-coronary revasc.



## High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (**SPARCL**) Investigators

*N Engl J Med* 2006; 355: 549 - 59

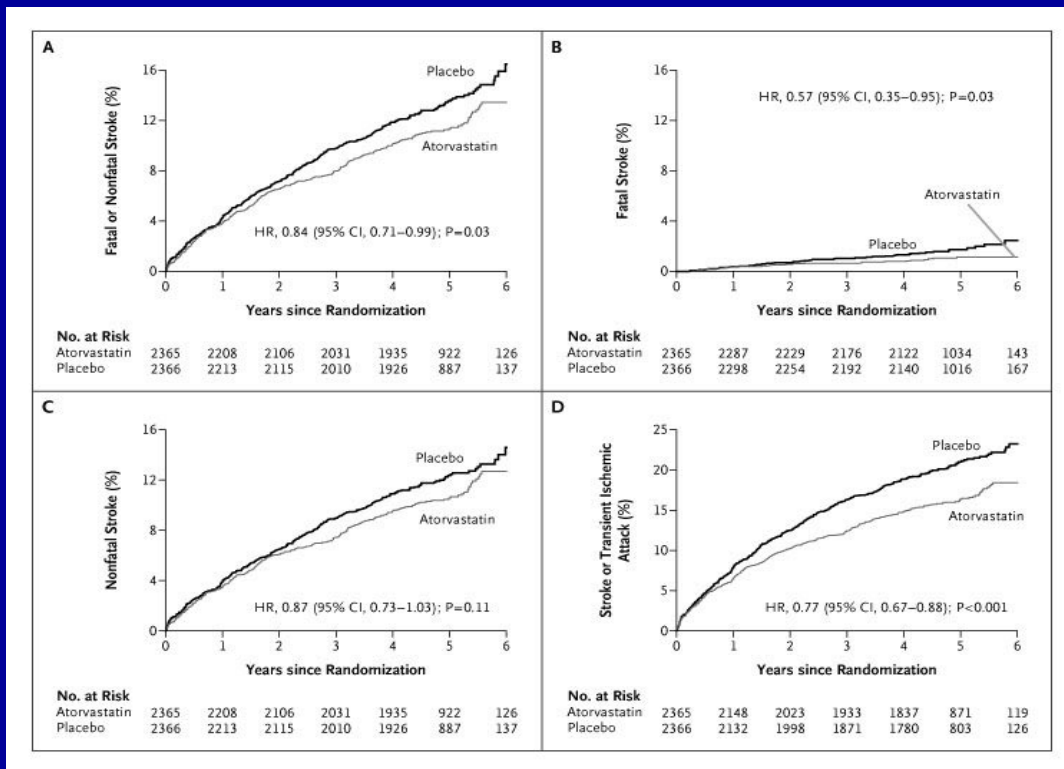


### SPARCL: Severity of recurrent events with atorvastatin vs placebo

End point	Atorvastatin 80 mg	Placebo
No event (%)	86.3	81.6
TIA (%)	5.9	8.5
Mild stroke (%)	3.6	4.3
Moderate stroke (%)	2.9	3.3
Severe stroke (%)	0.6	1.2
Fatal stroke (%)	0.7	1.1

Goldstein LB. American Neurological Association 131st Annual Meeting; October 8-11, 2006; Chicago, IL.

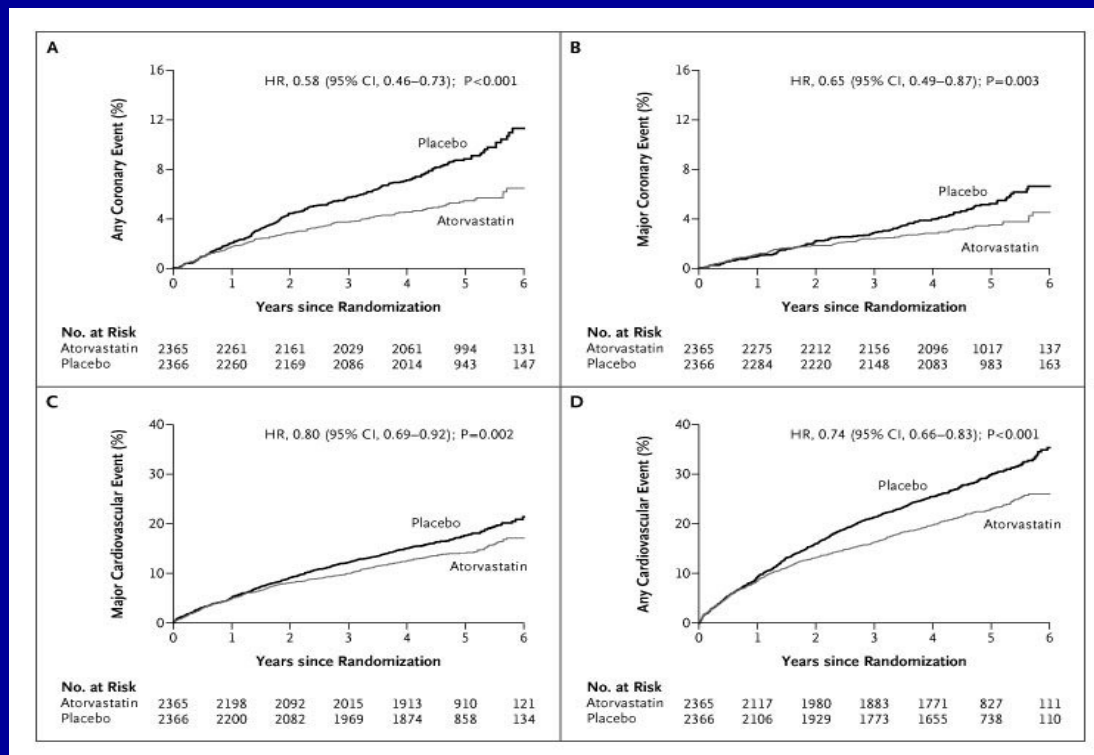
## Kaplan-Meier Curves for Stroke and TIA



SPARCL. *N Engl J Med* 2006;355:549-59



## Kaplan-Meier Curves for Coronary and Cardiovascular Events



SPARCL. *N Engl J Med* 2006;355:549-59



## RISK FACTOR ANALYSIS IN *SPARCL*

- Optimal control: **LDL-C** <70 mg/dl, **HDL-C** >50 mg/dl, **TG** <150 mg/dl and **SBP/DBP** <120/80 mmHg.
- Risk of stroke decreased as control increased (HR [95% CI] 0.98 [0.76 to 1.27], 0.78 [0.61 to 0.99], 0.62 [0.46 to 0.84], and 0.35 [0.13 to 0.96]) for those achieving control of 1, 2, 3, or 4 factors as compared with none, respectively.

**Amarencio P et al. *Stroke* 2009; 40: 2486 - 92**

## STATINS AND OPERATIVE CARDIAC MORTALITY

- Decreased operative mortality associated with general and vascular surgery
- Benefit evident even after *short-term* use of statins

**Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:286 - 93**

**Paraskevas KI, Veith FJ, Liapis CD, Mikhailidis DP. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:112 - 20**

## STATINS AND OPERATIVE CARDIAC MORTALITY

- Pre-interventional use of statins has a protective effect against peri-interventional stroke, MI, or death in patients with internal carotid artery stenosis treated with **stent**-angioplasty (n = 344)
- Reiff T, et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:626 - 32
- Pre-interventional use of statins not only reduce cardiovascular events and mortality but may also have an important effect on the anatomic durability of **CEA**.
- Avgerinos ED, et al. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13:239 - 47

## Statin pre-treatment

- Pitavastatin (PS) group on pitavastatin 4 mg/day. After 4 weeks, both groups underwent **CAS**
- 61 patients (PS group, n = 31; non-PS group, n = 30) fulfilled the inclusion criteria
- **New ipsilateral ischemic lesions:** 8 of 31 patients (25.8%) in the PS group and 16 of 30 patients (53.3%) in the non-PS group (P = 0.028)
- **Cerebrovascular events:** 0 patients in the PS group and in 3 (10.0%) in the non-PS group (P = 0.071)
- **Multivariate analyses:** pitavastatin treatment ( $\beta = 0.74$ , 95% CI 0.070-1.48, P = 0.042) was an independent factor for decreasing post-CAS ischemic lesions

Takayama K et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:1436 - 43

## Statin pre-treatment

- **TIA + carotid patients**, nonprocedural 7-day stroke risk was 3.8% (CI, 1.2 - 9.7%) with **statin treatment at TIA onset**, compared with 13.2% (CI, 8.5 - 19.8%) in those not statin pre-treated (p = 0.01; 90-day risks 8.9 vs 20.8% [p = 0.01]).
- Statin pre-treatment was associated with reduced stroke risk in patients with carotid stenosis (OR for 90-day stroke, 0.37; CI, 0.17 - 0.82) but not non-stenosis patients (OR, 1.3; CI, 0.8 - 2.24; p for interaction, 0.008).
- Multivariable logistic regression: the association remained.
- **Merwick A, et al. *Stroke* 2013; 44: 2814 - 20**

## Statin pre-treatment

- 156 patients randomized to 600 mg (n = 78) or 300 mg (n = 78) clopidogrel load 6 h before intervention and either atorvastatin reload (n = 76; 80 and 40 mg, 12 h and 2 h before the procedure, respectively) or no statin reload (n = 80).
- **Primary endpoint**: 30-day incidence of TIA/stroke or new ischemic lesions on cerebral diffusion-weighted MRI at 24 to 48 h.
- Patients were already on a statin at randomisation.
- The primary outcome was significantly lower in the 600 mg clopidogrel arm (18 vs 35.9% in the 300 mg group; p = 0.019) and in the atorvastatin reload arm (18.4 vs 35.0% in the no statin reload group; p = 0.031).
- High-dose clopidogrel also significantly reduced the TIA/stroke rate at 30 days (0 vs 9%, p = 0.02,) without increased bleeding risk.

**Patti G et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1379 - 87**



## LIPIDS AND CAROTID STENTING (CAS)

- 127 patients without preprocedural statin treatment and 53 patients with preprocedural statin treatment.
- 
- Preprocedural statin therapy appears to reduce the incidence of stroke, myocardial infarction, and death within 30 days after CAS.

Groschel K, et al. *Radiology* 2006;240:145-51

## Carotid Stenting and Statins

- Consecutive series of 397 symptomatic carotid artery stenosis ( $\geq 50\%$  stenosis on angiography) treated with stenting.
- 
- Statin pretreatment divided into 3 categories according to atorvastatin dose: none (n = 158; 39.8%), standard dose ( $< 40$  mg, n = 155; 39.0%) and high dose ( $\geq 40$  mg; n = 84; 21.2%).
- Peri-procedural complication rates across the 3 categories of statin use were 12.0, 4.5 and 1.2%. After adjustment, p for trend = 0.01.

Hong JH, et al. *Stroke* 2017; 48: 1890 - 4

**Klarin D, et al. Risk factor profile and anatomic features of previously asymptomatic patients presenting with carotid-related stroke. *J Vasc Surg* 2018 May 24. pii: S0741-5214(18)30827-9**

219 carotid stroke patients (7% of all strokes).

Hypertension (79%) and smoking (33% current; 29% former) were predominant risk factors.

Previously asymptomatic patients not receiving combined antiplatelet and lipid-lowering therapy presenting with carotid-related stroke are significantly more likely to experience a severe, debilitating stroke.

## **LIPIDS, CAROTID ENDARTERECTOMY AND ANATOMICAL DURABILITY**

### **LIPID LOWERING DRUGS, protective for:**

- **Early restenosis: OR = 0.601 (p< 0.007)**
- **Early and late anatomical failure: OR = 0.517 (p< 0.03) and 0.128 (p< 0.0003)**
- **Progression of disease: OR = 0.202 (p< 0.0002)**

**LaMuraglia GM et al. *J Vasc Surg* 2005; 41: 762-8**

## LIPID LOWERING TREATMENT AND CAROTID PLAQUE COMPOSITION

- Less lipid content (p <0.05)
- Less oxidized LDL immunoreactivity (p <0.001)
- Fewer macrophages (p <0.05)
- Fewer T cells (p <0.05)
- Less matrix metalloproteinase 2 immunoreactivity (p <0.05)
- Greater tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP 1) immunoreactivity (p <0.05)
- Higher collagen content (p <0.005)

**M Crisby et al. *Circulation* 2001; 103: 926-33**

## STATINS AND CAROTID PLAQUE COMPOSITION

- 240 symptomatic plaques (previous 10 days) were divided into 3 groups: 80 in group A (atorvastatin 80 mg), 80 in group B (atorvastatin 40 mg) and 80 to group C (no atorvastatin)
- Gray-scale median (GSM) score increased significantly more (at 12 months) in group A than in group B (48.65 vs 39.46, p < .02) and group C (48.65 vs 19.3, p = .0002)
- An inverse association between reduction of LDL-C and the increase in the GSM score (r = -.456, p = .007) was observed
- The reduction in hsCRP correlated inversely with the increase in GSM (r = -.398, p = .021)

**Marchione P et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:138-43**

**Study suggests statin therapy is associated with significant reductions in in lipid-rich-necrotic-core (LRNC) volumes at 1-year of statin therapy on serial carotid MRI.**

**However, no significant reduction in carotid wall volume was seen.**

**Brinjikji W, et al. *J Neuroradiol* 2017; 44: 234 - 40**

Konishi T, et al. Stabilization of symptomatic carotid atherosclerotic plaques by statins: a clinico-pathological analysis. *Heart Vessels*. 2018 May 22. doi: 10.1007/s00380-018-1193-6. [Epub ahead of print]

Carotid endarterectomy specimens from 79 consecutive patients presenting with >70% carotid artery stenoses; 66 untreated (group 1) and 13 treated (group 2) with a statin.

Prevalence of plaque ruptures ( $p=0.009$ ), lumen thrombi ( $p=0.009$ ), inflammatory cells ( $p=0.008$ ), intraplaque haemorrhage ( $p=0.030$ ) and intraplaque microvessels ( $p<0.001$ ) was significantly lower in group 2 than in group 1.

Among 66 patients presenting with strokes and infarct sizes  $>1.0 \text{ cm}^3$  on magnetic resonance imaging, the mean infarct volume was significantly smaller ( $p=0.031$ ) in group 2 ( $4.2 \pm 2.5 \text{ cm}^3$ ) than in group 1 ( $8.2 \pm 7.1 \text{ cm}^3$ ).

The difference LDL-C between group 1 ( $121 \pm 32 \text{ mg/dl}$ ) and group 2 ( $105 \pm 37 \text{ mg/dl}$ ) was non-significant ( $p=0.118$ ).

**Mujaj B, et al. Statin use is associated with carotid plaque composition: The Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2018; 260: 213 - 8**

Rotterdam Study, 1740 participants with carotid atherosclerosis (mean age 72.9 years, 46% women) underwent MRI of the carotid arteries to determine the presence of calcification, lipid core and intraplaque haemorrhage.

Active, high-dosage statin use seems to beneficially influence the composition of carotid atherosclerosis by shifting the composition from vulnerable plaque with a lipid core to more stable calcified plaque.

## **INTENSIVE LDL-C LOWERING**

**Intensive lipid-lowering therapy reduced progression of cIMT in high-risk Japanese patients.**

**Yokoi H et al. *Int Heart J* 2014;55:146 - 52**

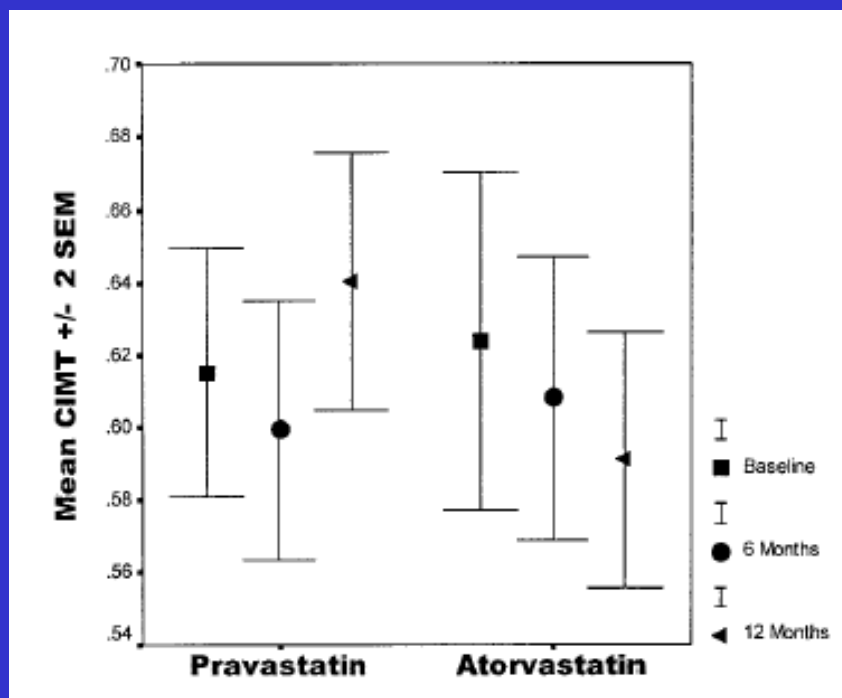


# ARBITER STUDY

## CAROTID IMT:

- No reduction in 12 months with pravastatin 40 mg
- Significant reduction after treatment with atorvastatin 80 mg

# ARBITER STUDY



# ASAP STUDY

## CAROTID IMT:

- No reduction in 24 months with simvastatin 40 mg
- Significant reduction after treatment with atorvastatin 80 mg

## INTENSIVE LDL-C LOWERING

- The combination of **atorvastatin + ezetimibe** can further decrease LDL-C and hsCRP levels and have effects on the progression of carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia compared with **atorvastatin monotherapy**

**Luo P, et al. *Genet Mol Res* 2014;13:2377 - 84**

- **Comment in**
- ***Genet Mol Res* 2014;13:4805 - 7**

**Bos S, Duvekot MH, Ten Kate GR, Verhoeven AJ, Mulder MT, Schinkel AF, Nieman K, Watts GF, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE. Carotid artery plaques and intima medial thickness in familial hypercholesterolemia patients on long-term statin therapy: A case control study. *Atherosclerosis* 2017; 256: 62 - 6**

**Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, Gaudet D, Morrison KM, Wiegman A, Turner T, Miller E, Kusters DM, Raichlen JS, Martin PD, Stein EA, Kastelein JJP, Hutten BA. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017; 136: 359 - 66**

**Statin treatment in patients with FH reversed some carotid changes**

## Lipoprotein (a)

**Kostakou PM, Hatzigeorgiou G, Kolovou V, Mavrogeni S, Kolovou GD. Lipoprotein (a) evolution: possible benefits and harm. Genetic and non-genetic factors influencing its plasma levels. *Curr Med Chem* 2017; 24: 969 - 78**

## ESVS GUIDELINES

**Liapis CD, Bell PF, Mikhailidis DP, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L; ESVS Guidelines Collaborators; European Society for Vascular Surgery. ESVS Guidelines: Section A--prevention in patients with carotid stenosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:673-81**

**Liapis CD, Bell PF, Mikhailidis DP, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L; ESVS Guidelines Collaborators; European Society for Vascular Surgery. ESVS Guidelines: Section B - diagnosis and investigation of patients with carotid stenosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:682-91**

**Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L; ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(4 Suppl):1-19**

## ESVS GUIDELINES

**Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, van den Berg JC, Vermassen F, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, ESVS Guideline Reviewers, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, Padberg F, Venermo M.**

**Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS).**

***Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 3 - 81**

Recommendation 11	Class	Level
Statin therapy is recommended for long-term prevention of stroke, myocardial infarction and other cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid disease	I	A

## Reviews

- **Naylor AR. Medical treatment strategies to reduce perioperative morbidity and mortality after carotid surgery. *Semin Vasc Surg* 2017; 30: 17 – 24**
- **Cheng SF, Brown MM. Contemporary medical therapies of atherosclerotic carotid artery disease. *Semin Vasc Surg* 2017; 30: 8 – 16**
- **Katsiki N, Triposkiadis F, Giannoukas A, Mikhailidis D. Statin loading in cardiovascular surgery: never too early to treat. *Curr Opin Cardiol* 2018; 33: 436 - 43**



## NON-CARDIAC VASCULAR DISEASE

- ***LIPIDS***
- ***DIABETES***
- ***PLATELETS***
- ***HYPERTENSION***
- ***SMOKING***

## DIABETES

- **Diabetes does not predict AAA risk!!**
- **Diabetes may actually decrease the risk of developing an AAA!!**
- **Diabetes may actually decrease the rate of AAA expansion!!**

# DIABETES

- Glycaemic status is associated with all grades of carotid atherosclerosis.
- From early signs (**IMT**), to intermediate degrees (**carotid plaques**), to advance atherosclerosis (**carotid stenosis**).

**Mostaza JM et al. *Atherosclerosis* 2015;242:377 - 82**

# DIABETES

- Diabetic patients not on statins had 4 times more deaths (8.5 vs 2.3%) and twice as many strokes/deaths (10.2 vs 5.3%) compared with those on statins.
- 500 CEAs followed retrospectively for 4 years
- Statins had no effect on post-CEA restenosis

**AbuRahma AF et al. *J Am Coll Surg* 2015;220:481-7**

Recommendation 13	Class	Level
In diabetic patients with asymptomatic carotid stenoses, strict glycaemic control is recommended	I	C
Recommendation 14		
In diabetic patients with asymptomatic carotid stenoses, the target blood pressure should be <140/85 mmHg	I	B

## NON-CARDIAC VASCULAR DISEASE

- ***LIPIDS***
- ***DIABETES***
- ***PLATELETS***
- ***HYPERTENSION***
- ***SMOKING***

# PLATELETS

- **Which agent?**
- **What to do when you use antiplatelet agents and the patient will undergo surgery (including EVAR or CAS)?**
- **DES coronary stent problem**

# PLATELETS

- **Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES) prospective study**
- **477 patients with asymptomatic carotid stenosis followed-up for 2 years**
- **Antiplatelet agents ( $p < 0.0001$ ) and antihypertensives ( $p < 0.0001$ ) were independent predictors of lower risk of any stroke or cardiovascular death.**

**King A et al. *Stroke* 2013;44:542 - 6**

- **Dai Z, Gao J, Li S, Li R, Chen Z, Liang M, Liu X, Xu G. Mean Platelet Volume as a Predictor for Restenosis After Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke* 2018; 49: 872 - 6.**
- **Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47 - 58**

Recommendation	Class	Level
<b>Recommendation 9</b> Low-dose aspirin (75–325 mg) is recommended in patients with asymptomatic carotid stenoses for prevention of late myocardial infarction and other cardiovascular events	I	A
<b>Recommendation 10</b> Clopidogrel 75 mg daily should be considered in asymptomatic carotid stenosis patients if aspirin intolerant	IIa	C



## NON-CARDIAC VASCULAR DISEASE

- *LIPIDS*
- *DIABETES*
- *PLATELETS*
- *HYPERTENSION*
- *SMOKING*

## HYPERTENSION

- **Special advantages?**
- **Specific disadvantages?**
- **Systolic, diastolic or central BP?**
  - **Target Organ Damage (TOD)**
- **Arterial stiffness; pulse wave velocity**
  - **24 BP (dipping, spiking)**

Recommendation 12	Class	Level
Antihypertensive treatment is recommended for patients with hypertension and asymptomatic extracranial internal carotid artery stenoses to maintain long-term blood pressure <140/90 mmHg	I	A

## NON-CARDIAC VASCULAR DISEASE

- ***LIPIDS***
- ***DIABETES***
- ***PLATELETS***
- ***HYPERTENSION***
- ***SMOKING***

# SMOKING

Recommendation 8	Class	Level
A healthy diet, smoking cessation, and physical activity are recommended for all patients with asymptomatic carotid disease	I	B

## SMOKING AND CAROTID DISEASE

**Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. Stroke 2012; 43: 1818 - 23**

- Total cholesterol, smoking, and systolic BP were stronger long-term predictors of total plaque area (TPA) and TPA progression than for intima-media thickness (IMT) and IMT progression.

**Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989;298:789 - 94**

- Strong evidence of an excess risk of stroke among cigarette smokers. Dose response and relative risks among the subtypes: cerebral infarction 1.9, cerebral haemorrhage 0.7 and subarachnoid haemorrhage 2.9. **However, published in 1989!**

**Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease?**

***Public Health 2013;127:435-41.***

# CAROTID BRUITS

**Meta-analysis of 17,295 patients with 62,413.5 patient-years of follow-up.**

**MI in patients with carotid bruits was 3.69 (95%CI 2.97-5.40) per 100 patient-years compared with 1.86 (0.24-3.48) per 100 patient-years in those without bruits**

**Pickett CA et al. *Lancet* 2008; 371: 1587-94**

# CAROTID BRUITS

**Yearly rates of cardiovascular death were also higher in patients with bruits than in those without (2.85 [2.16-3.54] per 100 patient-years vs 1.11 [0.45-1.76] per 100 patient-years).**

**In the 4 trials in which direct comparisons of patients with and without bruits were possible, the OR for MI was 2.15 (1.67-2.78) and for cardiovascular death 2.27 (1.49-3.49).**

**Pickett CA et al. *Lancet* 2008; 371: 1587-94**



# CAROTID BRUITS

**Auscultation for carotid bruits in patients at risk for heart disease could help select those who might benefit the most from an aggressive modification strategy for cardiovascular risk.**

**Paraskevas KI, et al. *Neurol Res* 2008;30:523-30**

**Pickett CA et al. *Lancet* 2008; 371: 1587-94**

## CONCLUSIONS

- **Patients presenting to vascular surgeons are less aggressively treated, in terms of prevention measures, than patients with CHD presenting to cardiology departments**
- **Aggressive risk factor management may improve prognosis as well as symptoms in this high risk population**





# Ασθενής 65 ετών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο από 3ώρου προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών

Βέμμος Κ, Παθολόγος, MD, PhD, FeESO  
Stroke Medicine



## Disclosures

Honoraria and speaker fees not related to this lecture:

BAYER, SANOFI, PFIZER, BOEHRINGER-INGELHEIM, AMGEN, ELPEN

## Στόχοι της παρουσίασης

- Να παρουσιάσουμε πως αντιμετωπίζεται σωστά ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό σήμερα
- Να δείξουμε τι μπορεί να εφαρμόσει κανείς στη πράξη σε ένα νοσοκομείο του ΕΣΥ στην Ελλάδα

## Ο ασθενής μας...κ. Γιώργος Π.

- 65 ετών προσέρχεται στα επείγοντα με το ΕΚΑΒ λόγω αιφνίδιας δεξιάς ημιπληγίας και αφασίας μετά από 3 ώρες.
- Έχει ιστορικό **υπέρτασης** από 5ετίας, λαμβάνει ραμπρίλη
- Σε εξετάσεις αίματος προ 6μήνου έχει gl 100 mg/dl και chol=245 mg/dl, LDL-chol=170 mg/dl



## Βασικές ερωτήσεις στα ΤΕΠ

1. Διατρέχει άμεσο κίνδυνο η ζωή του ασθενούς?
2. Είναι το παρόν περιστατικό εγκεφαλικό?
3. **Εάν ΝΑΙ: πρωτόκολλο οξέως εγκεφαλικού** (κλήση ομάδας γιατρών οξέων εγκεφαλικών)
4. Έχει ο ασθενής αιμορραγία ή ισχαιμία?
5. Εάν είναι ισχαιμικό: μπορεί να λάβει επείγουσα θεραπεία επαναιμάτωσης?

Τμήμα επειγόντων σε Ελληνικό  
Νοσοκομείο



## Οδηγίες στα ΤΕΠ

The ABCs: Αντιμετώπιση όπως στο τραύμα ή στην καρδιακή ανακοπή

- **Airway,**
  - Βατότης αναπνευστικών οδών, ασθενείς τοποθετούνται στο πλάι
- **Breathing,**
  - Αναπνοή, συχνότητα, τύπος αναπνοής
- **Circulation**
  - Σφύξεις, αρρυθμίες, ΑΠ (παρακολουθήση με monitor)
- -----
- **Μέτρηση κορεσμού O<sub>2</sub>**

American Stroke Association  
*Stroke*. 2007;38:1655-1711

## Καταστάσεις που μιμούνται εγκεφαλικό

- Περιφερική πάρεση προσωπικού
- Υπογλυκαιμία
- Todd's παράλυση (ημιπάρεση μετά από επιληπτική κρίση)
- Μεταβολικά αίτια (πυρετός, υπονατριαιμία, φάρμακα, κλπ)
- Ψυχογενή
- Ημικρανία
- Υπερτασική κρίση



## Κλινική εκτίμηση

- ΑΠ=200/110 mmHg, σφυγμός φλεβοκομβικός 85/min, απουσία φυσημάτων (καρδιά και αγγεία), αναπνοές 16/min,
- Νευρολογική εξέταση: δεξιά ημιπληγία, αφασία (NIHSS score=18)

## Ο ασθενής στα επείγοντα (“ΤΕΠ”)

### Πρωτόκολλο αντιμετώπισης

- Ομάδα γιατρών με γνώση και ενδιαφέρον στη θεραπεία ΑΕΕ (**Stroke Team**)
- **Οργανωμένο πρωτόκολλο** αξιολόγησης και επείγουσας αντιμετώπισης που αφορά όλο το νοσοκομείο
- Εφαρμογή του όλο το 24ωρο
- Εκτίμηση του ασθενή και απόφαση για θεραπεία <60 min από την άφιξη του ασθενή στο νοσοκομείο

Class I, Level of Evidence B

Στον ασθενή κ. Γιώργο πια εξέταση από τις  
κάτωθι θα προτιμούσατε?

### Ερώτηση-1

1. CT scan
2. CT scan με σκιαγραφικό
3. MRI
4. MRI με σκιαγραφικό

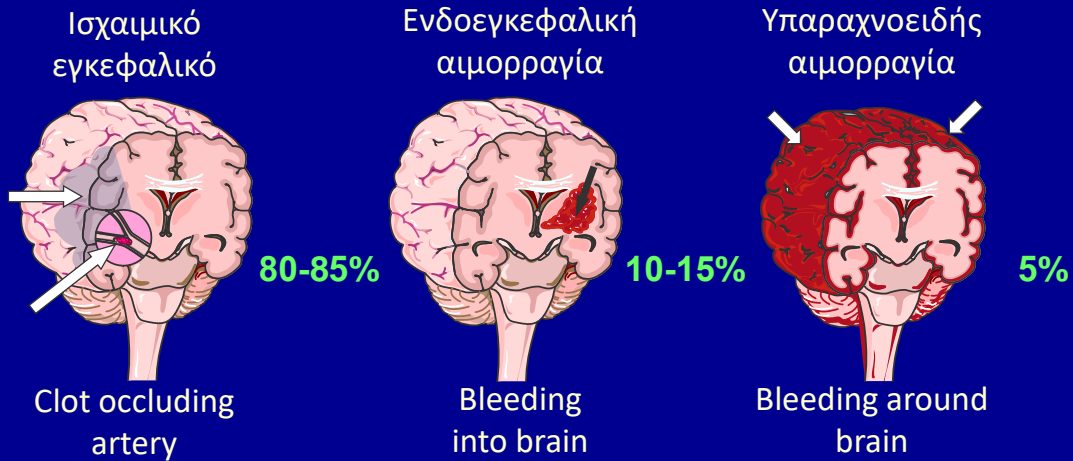
Στον ασθενή κ. Γιώργο πια εξέταση από τις  
κάτωθι θα προτιμούσατε?

### Απάντηση-1

1. CT scan
2. CT scan με σκιαγραφικό
3. MRI
4. MRI με σκιαγραφικό

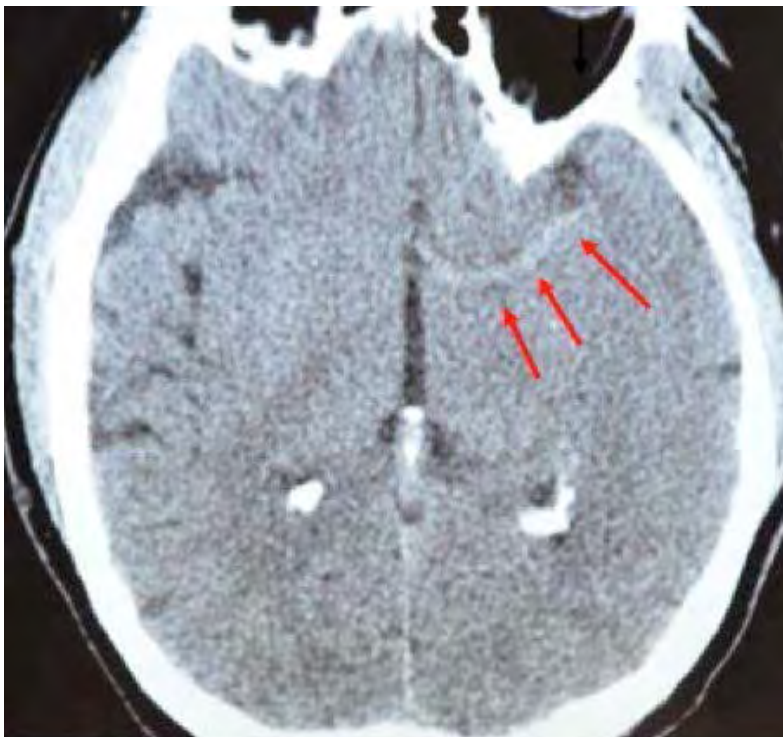
## 3 Μεγάλες Κατηγορίες Εγκεφαλικών

Στηρίζεται στην άμεση απεικόνιση (CT / MRI)



CT-scan 3:20 h

μετά την έναρξη των συμπτωμάτων





## Πρωτόκολλο αντιμετώπισης εγκεφαλικών («επείγοντα», «ΤΕΠ»)

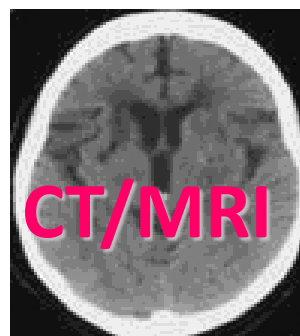
- Οργανωμένο πρωτόκολλο αξιολόγησης και επείγουσας αντιμετώπισης που αφορά όλο το νοσοκομείο
- Εφαρμογή του όλο το 24ωρο
- Εκτίμηση του ασθενή και απόφαση για θεραπεία <60 min από την άφιξη του ασθενή στο νοσοκομείο

Class I, Level of Evidence B

## Εξετάσεις στα επείγοντα

Stroke, AHA/ASA Guidelines, 2013

- **Blood glucose**
- Oxygen saturation
- Serum electrolytes/renal function tests
- Complete blood count, including platelet count
- Markers of cardiac ischemia
- Prothrombin time/INR
- Activated partial thromboplastin time



Με τα **σημερινά** δεδομένα πια από τις κάτωθι  
θεραπευτικές αγωγές είναι η καλύτερη?

### Ερώτηση-2

1. Ασπιρίνη 325 mg/ρο
2. Ασπιρίνη + LMWH
3. Rt-PA
4. Rt-PA + Μηχανική Θρομβεκτομή
5. Μηχανική Θρομβεκτομή

Με τα **σημερινά** δεδομένα πια από τις κάτωθι  
θεραπευτικές αγωγές είναι η καλύτερη?

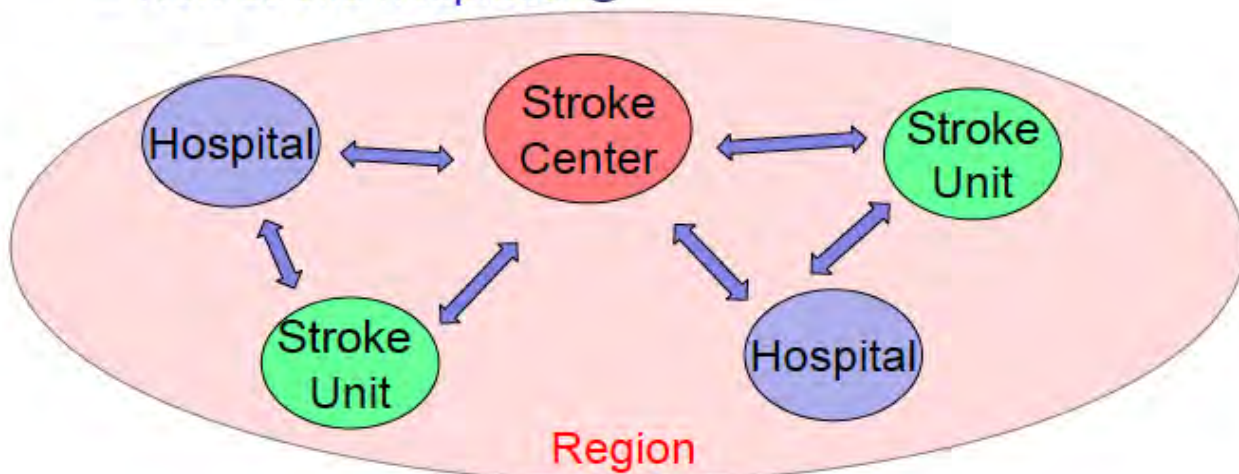
### Απάντηση-2

1. Ασπιρίνη 325 mg/ρο
2. Ασπιρίνη + LMWH
3. Rt-PA
4. Rt-PA + Μηχανική Θρομβεκτομή
5. **Μηχανική Θρομβεκτομή**

## European stroke network model 3 levels of stroke care



- Regional networks with
  - Stroke centers ●
  - Peripheral stroke units ●
  - Non-stroke hospitals ●



*Stroke. 2013;44:828-840*

### Τυχαιοποιημένες μελέτες Μηχανικής Θρομβεκτομής με ή χωρίς θρομβόλυση έναντι IV Θρομβόλυσης

Μελέτη	MR-CLEAN	ESCAPE	EXTEND-IA	SWIFT-PRIME	REVASCAT
Ασθενείς (n)	500	315	70	195	206
Μηχανική συσκευή vs θρομβόλυση	233 / 267	165 / 150	35 / 35	98 / 97	103 / 103
Χρόνος θεραπείας	<6 ώρες	<12 ώρες	<4.5 ώρες	<6 ώρες	<8 ώρες
*mRS 0-2 (%)	32.6 / 19.1 <b>OR 2.16</b> (95%CI, 1.4-3.4)	53.0 / 29.3 <b>OR 2.6</b> (95%CI, 1.7-3.8)	71.0 / 40.0 <b>OR 4.2</b> (95%CI, 1.4-12.0)	60.2 / 35.5 <b>OR 2.75</b> (95%CI, 1.5-5.0)	43.7 / 28.2 <b>OR 2.1</b> (95% CI, 1.1-4.0)
Θνητότητα	9.0 / 8.2 ns	10.4 / 19.0 <b>OR 0.5</b> (95%CI, 0.3-1.0)	9.0 / 20.0 <b>OR 0.38</b> (95%CI, 0.1-1.6)	9.2 / 12.4 <b>OR 0.72</b> (95%CI, 0.3-2.8)	18.4 / 15.5 <b>OR 1.2</b> (95%CI, 0.6 to 2.2)
Εγκεφαλική αιμορραγία	ns	3.6 / 2.7 ns	0 / 6 ns	9.2 / 8.2 ns	1.9 / 1.9 ns

mRS 0-2: καθόλου ή ελαφρά αναπηρία.  
 Έκβαση: 90 ημέρες

*N Engl J Med. 2015 Jan 1;372:11-20,  
 N Engl J Med. 2015 Mar 12;372:1019-30,  
 N Engl J Med. 2015 Mar 12;372:1009-18,  
 N Engl J Med. 2015 Jun 11;372:2285-95,  
 N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2296-306.*

# Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

*PLOS (one) 2016*

Ordinal Analysis of mRS Scores at 90 Days				
	Number of Studies	Pooled OR [95% CI]	Effect P	Subgroup P <sup>a</sup>
Overall Analysis	5	2.22 [1.66, 2.98]	<0.0001	
Gender				
Male	2 [14, 16]	2.60 [1.65, 4.10]	<0.0001	0.9255
Female	2 [14, 16]	2.53 [1.63, 3.90]	<0.0001	
Age				
< 70 years	2 [16–17]	2.41 [1.51, 3.84]	0.0002	0.8783
≥ 70 years	4 [13–14, 16–17]	2.26 [1.20, 4.26]	0.0113	
NIHSS Score				
< 17	3 [13, 16–17]	1.77 [1.22, 2.58]	0.0028	0.3761
≥ 17	4 [13–14, 16–17]	2.23 [1.58, 3.15]	<0.0001	
ASPECTS Score				
Low (< 8)	4 [13–14, 16–17]	1.82 [1.19, 2.79]	0.0061	0.5274
High (≥ 8)	4 [13–14, 16–17]	2.19 [1.61, 2.98]	<0.0001	
IV Alteplase				
Given	3 [13–14, 17]	1.85 [1.39, 2.46]	<0.0001	0.1884
Not Given	5 [13–17]	2.41 [1.76, 3.31]	<0.0001	

JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS  
 © 2016 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION  
 PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. ■, NO. ■, 2016  
 ISSN 1936-8798/\$36.00  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.014>

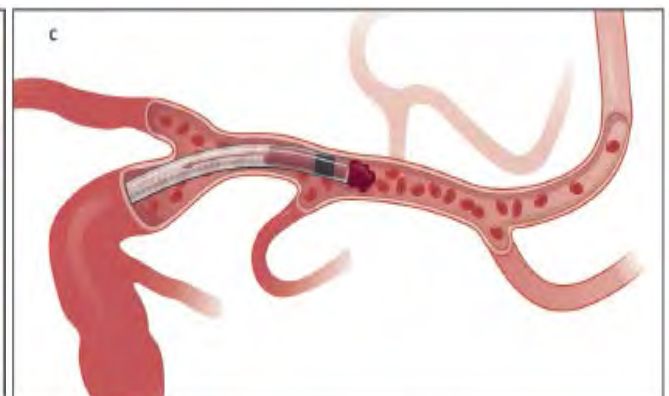
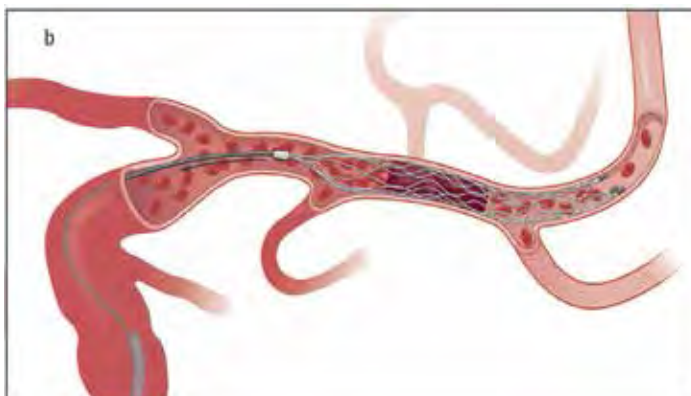
## Endovascular Reperfusion Strategies for Acute Stroke

Panagiotis Papanagiotou, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Christopher J. White, MD, MScAT<sup>c</sup>



Stent retriever technique

Aspiration technique



## Mechanical thrombectomy with a stent retriever criteria

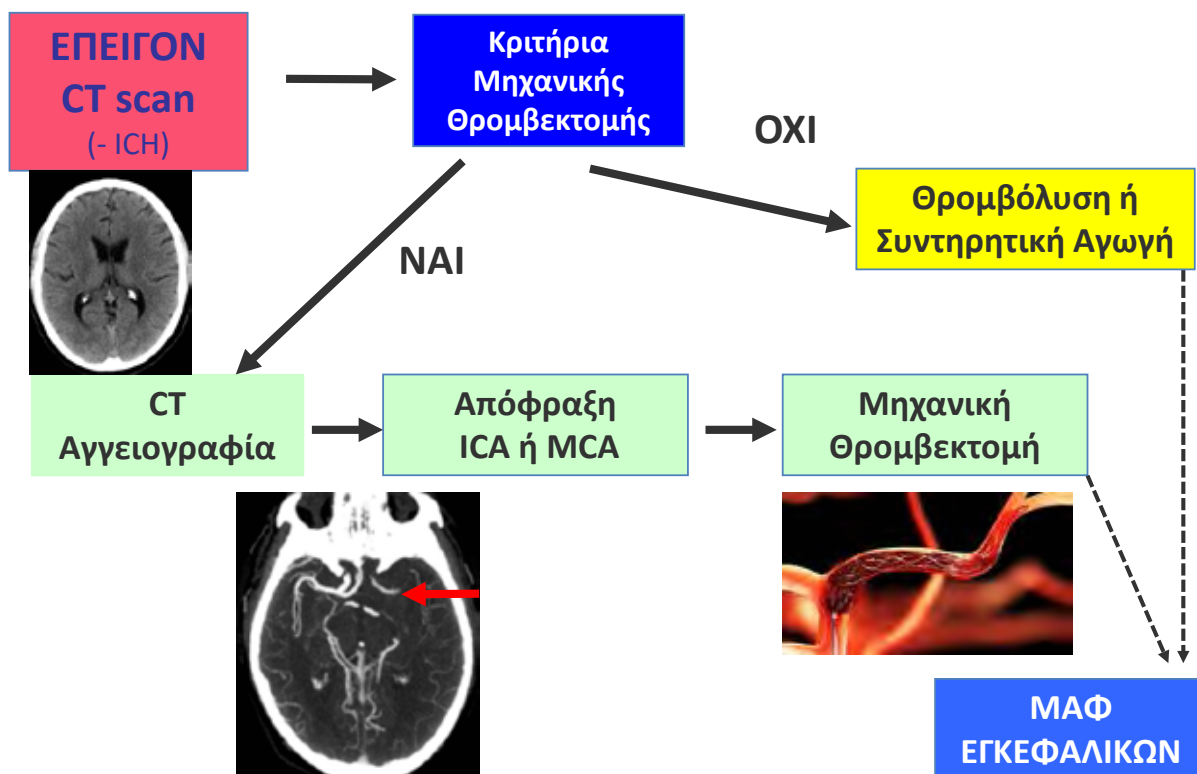
1. prestroke mRS score of 0 to 1
2. causative occlusion of the internal carotid artery or MCA segment 1 (M1)
3. age  $\geq 18$  years
4. NIHSS score of  $\geq 6$
5. ASPECTS of  $\geq 6$
6. treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset.

AHA / ASA Guidelines 2018

COR	LOE
I	A

### ΤΕΠ

διαχείριση σε νοσοκομείο με “Κέντρο Εγκεφαλικών”

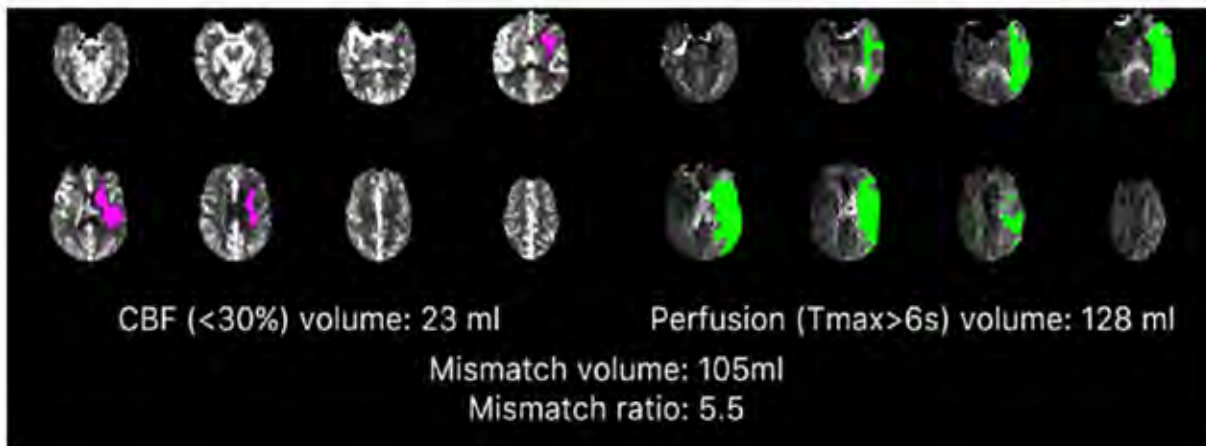




## Μηχανική θρομβεκτομή 6-24 ώρες

### Automated Infarct Core and Penumbra: RAPID

Μελέτες DAWN & DIFUSE 3



## 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE
7. In selected patients with AIS <u>within 6 to 16 hours</u> of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN or DEFUSE 3 eligibility criteria, mechanical thrombectomy is recommended.	I	A
8. In selected patients with AIS <u>within 6 to 24 hours</u> of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN eligibility criteria, mechanical thrombectomy is reasonable.	IIa	B-R

Tandem occlusions

15. EVT of tandem occlusions (both extracranial and intracranial occlusions) at the time of thrombectomy may be <u>reasonable</u> .	IIb	B-R
---	-----	-----

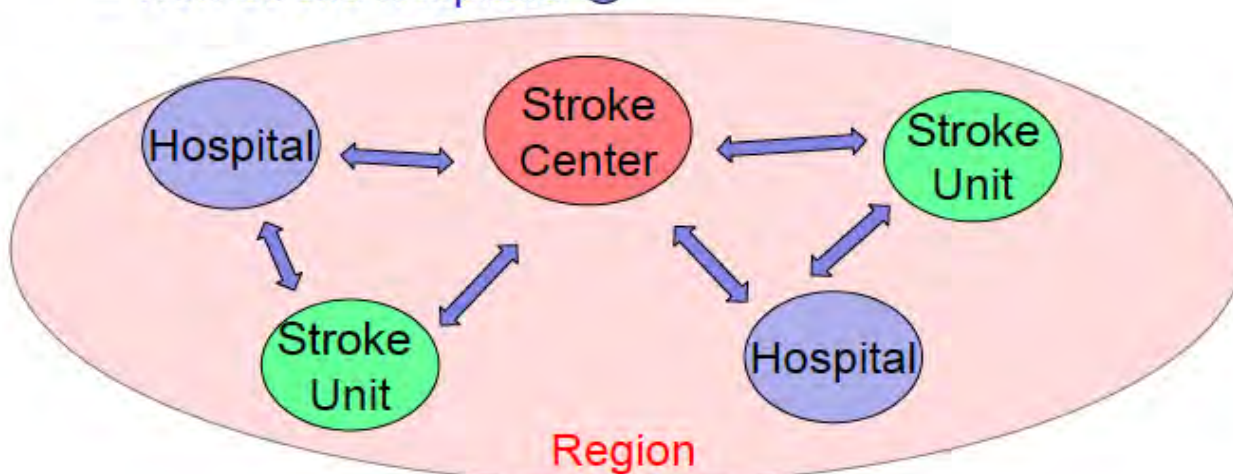
Stroke. Jan 2018

## European stroke network model 3 levels of stroke care



- Regional networks with

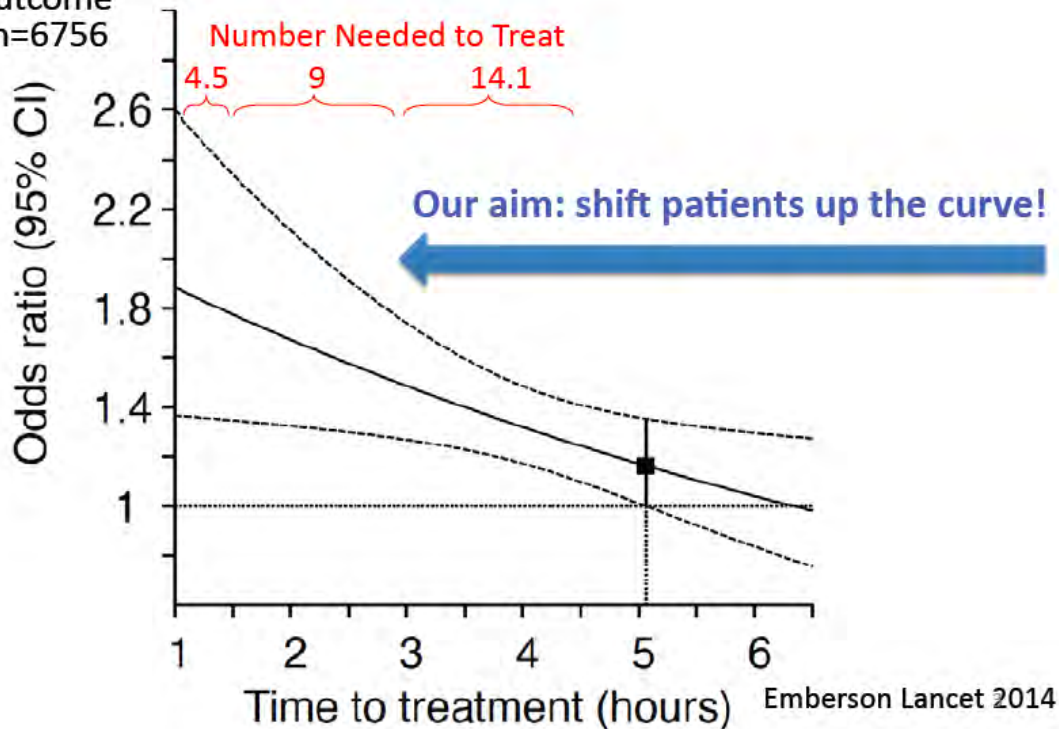
- Stroke centers ●
- Peripheral stroke units ●
- Non-stroke hospitals ●



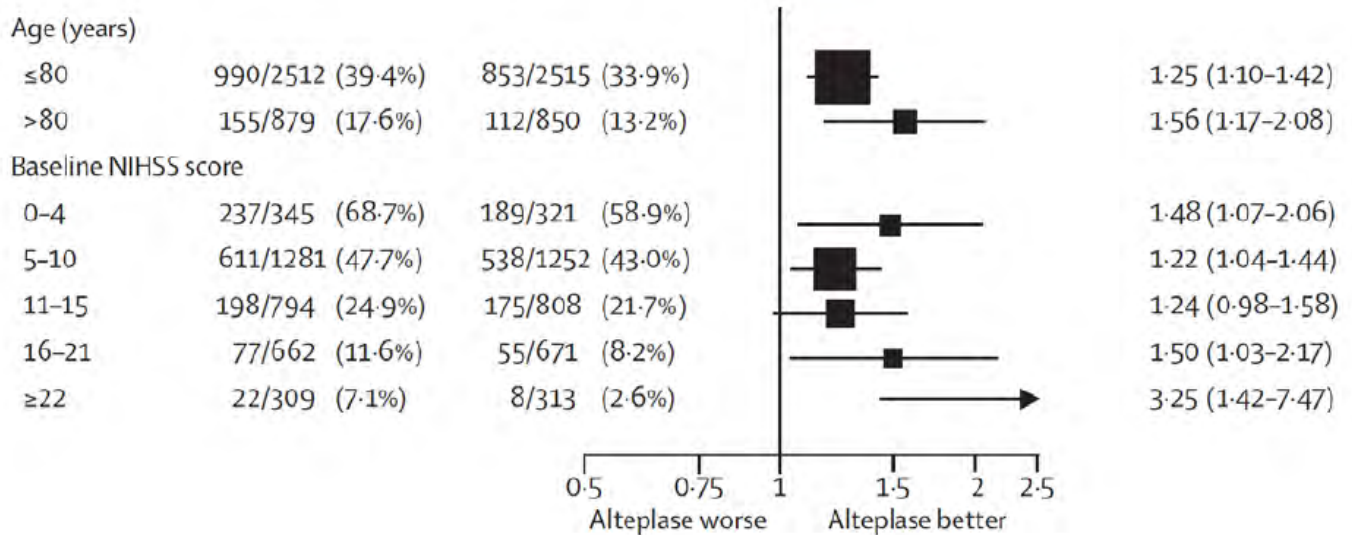
*Stroke. 2013;44:828-840*

## Θρομβολυτική θεραπεία εντός 4.5 ωρών

Excellent outcome  
 (mRS 0-1) n=6756



## Generalized benefit of tPA



Emberson Lancet 2014

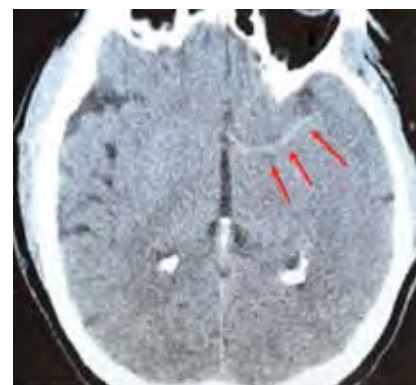
Ο ασθενής μας....

Θα μπορούσε να πάρει θρομβολυτική αγωγή?

### Ερώτηση-3

1. ΝΑΙ
2. ΟΧΙ

- CT scan, 3:20 ώρες μετά την έναρξη
- NIHSS score=18
- Glucose 150 mg/dl
- ΑΠ=200/110 mmHg,
- Σφυγμός φλεβοκομβικός 85/min



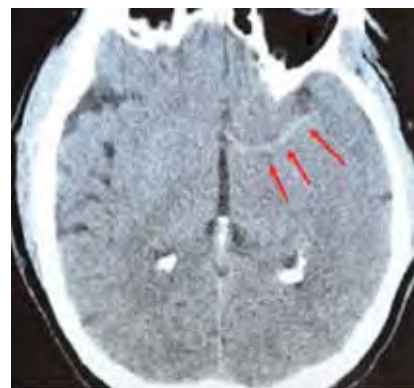


## Ο ασθενής μας.... Θα μπορούσε να πάρει θρομβολυτική αγωγή? **Απάντηση-3**

### 1. ΝΑΙ

### 2. ΟΧΙ

- CT scan, 3:20 ώρες μετά την έναρξη
- NIHSS score=18
- Glucose 150 mg/dl
- **ΑΠ=200/110 mmHg,**
- Σφυγμός φλεβοκομβικός 85/min



## Ασθενείς που θα υποβληθούν σε επαναιμάτωση

### 1. Θρομβόλυση

Θεραπεία εάν **BP >185/110** mmHg

**Στόχος <180/105** mmHg

Παρακολούθηση

monitor BP every 15 minutes for 2 hours from the start of rtPA therapy, then every 30 minutes for 6 hours, and then every hour for 16 hours

I	B-NR	Recommendation reworded for clarity from 2013 AIS Guidelines. Class unchanged. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.
---	------	---

### 2. Μηχανική θρομβεκτομή

Θεραπεία εάν **BP >185/110** mmHg

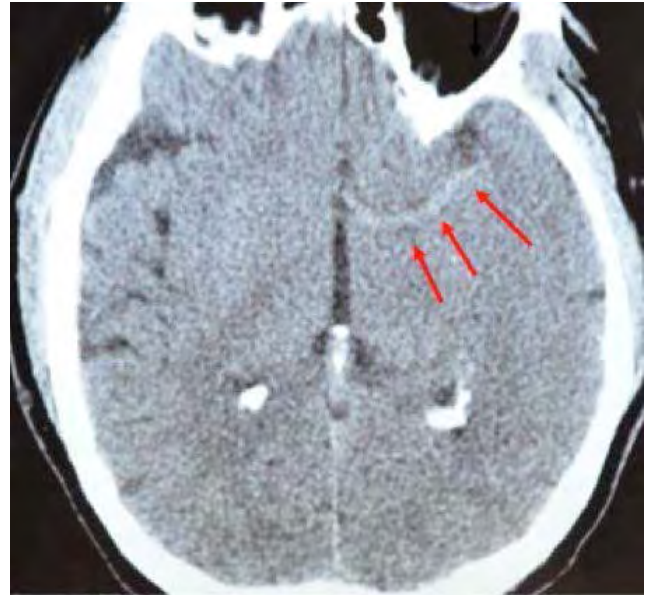
### 3. Φάρμακα

Labetalol 10–20 mg IV over 1–2 minutes, Nifedipine 5 mg/h IV, hydralazine, enalaprilat, etc may be considered when appropriate

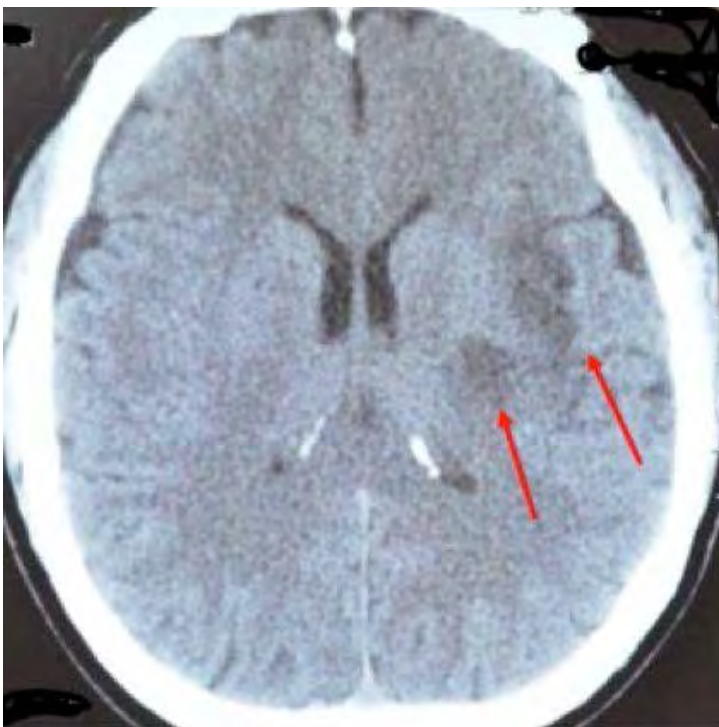
IIa	B-R	Recommendation revised from 2013 AIS Guidelines.
-----	-----	--

## Ο ασθενής μας (NIHSS score=18)

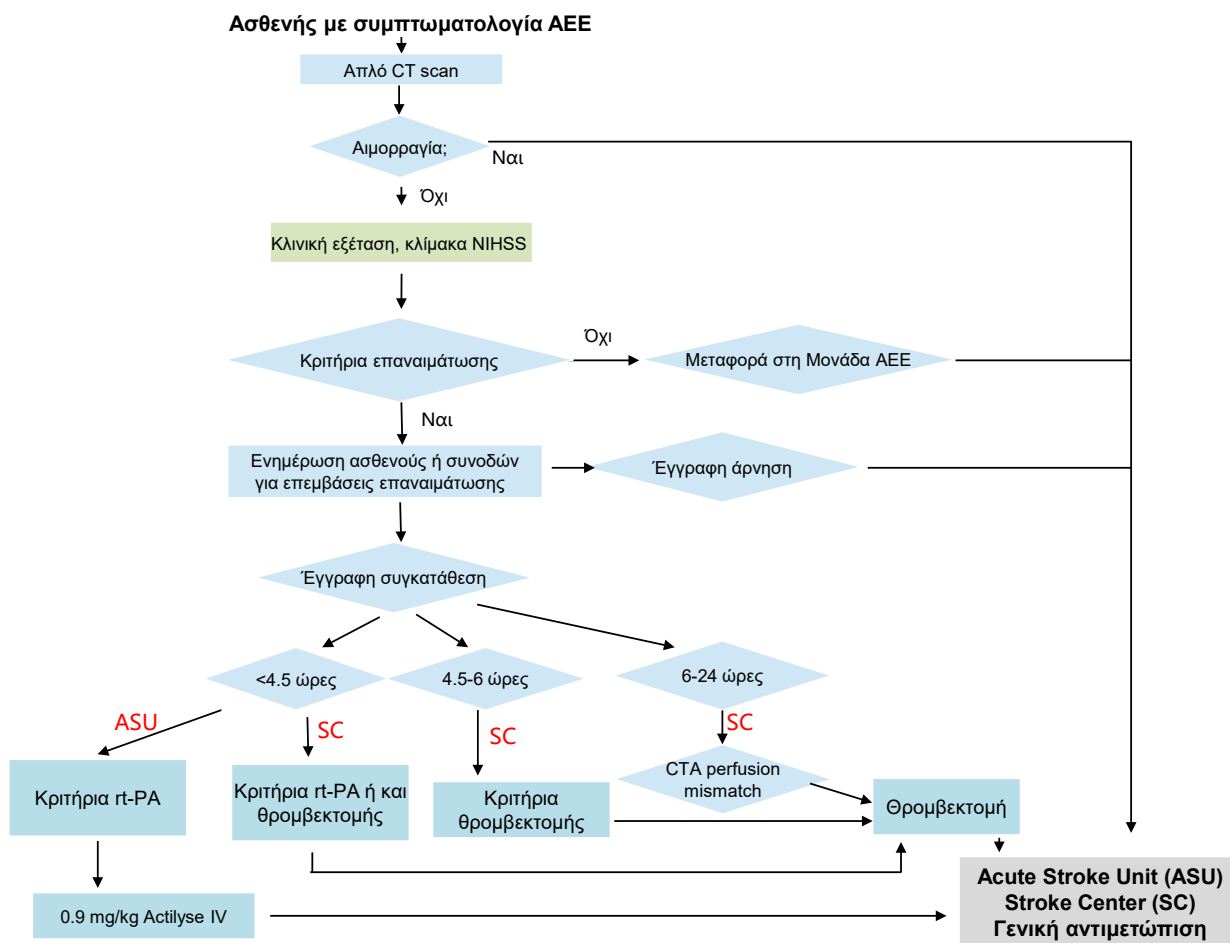
- 3:25 ώρες
- iv atenolol
- 4:00 ώρες BP 175/95
- 4:00: **iv 90 mg rt-PA**



2<sup>nd</sup> CT-scan 24:00 ώρες  
μετά την θρομβόλυση (NIHSS score=4)





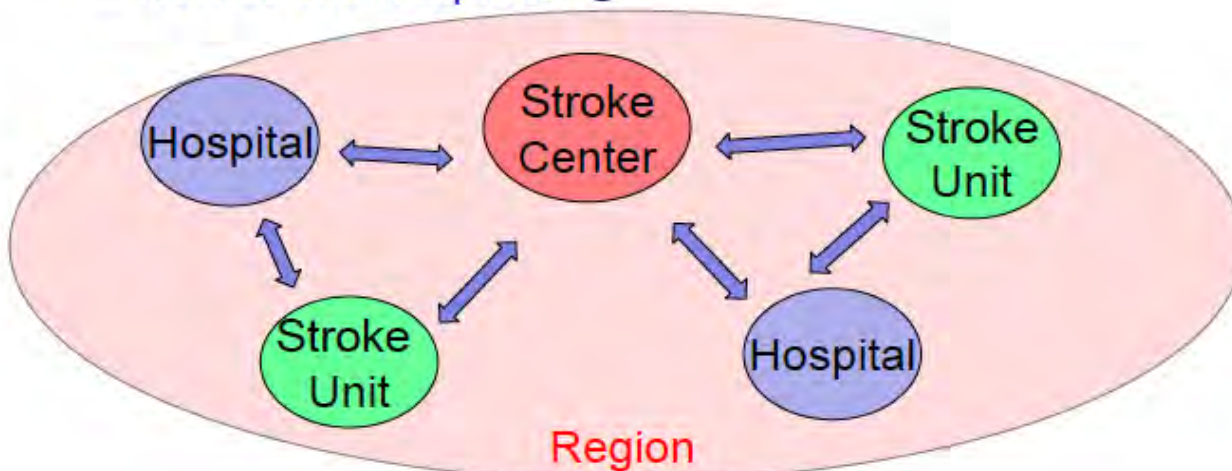


## European stroke network model 3 levels of stroke care



- Regional networks with

- Stroke centers ●
- Peripheral stroke units ●
- Non-stroke hospitals ●



Stroke. 2013;44:828-840

Το νοσοκομείο που εισήχθη ο κ. Γιώργος δεν διαθέτει  
μονάδα / κέντρο εγκεφαλικών.

Τι θα του χορηγούσατε?

### Ερώτηση-4

1. Ασπιρίνη 100 mg
2. Ασπιρίνη 325 mg
3. Κλοπιδογρέλη 75 mg
4. LMWH full dose

Το νοσοκομείο που εισήχθη ο κ. Γιώργος δεν διαθέτει  
μονάδα / κέντρο εγκεφαλικών

Τι θα του χορηγούσατε?

### Απάντηση-4

1. Ασπιρίνη 100 mg
2. Ασπιρίνη 325 mg
3. Κλοπιδογρέλη 75 mg
4. LMWH full dose

## Antiplatelet therapy in acute stroke (<48h)

### Aspirin (160-300 mg)

(IST και CAST trials, 40 000 ασθενείς)



- death and dependency (NNT 70)
- recurrence of stroke (NNT 140)

*Lancet 1997;349:1569-1581*

*Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86*

## Οξεία φάση ισχαιμικών ΑΕΕ

### Αντιαιμοπεταλιακά

- **Ασπιρίνη** (325 mg/24ωρο) εντός 24-48 ωρών σε όλα τα ισχαιμικά και για 10-14 ημέρες (*Class I, Level of Evidence A*)
- Δεν χορηγείται κατά το 1<sup>ο</sup> 24ωρο της θρομβόλυσης

*ESO Guidelines **2009***

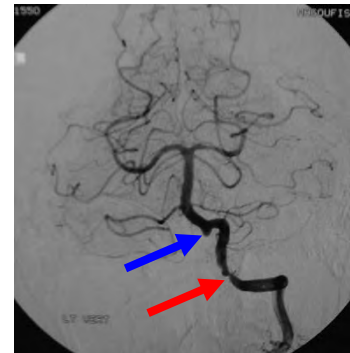
*AHA/ASA Guidelines, **2014***

- Administration of aspirin is recommended in patients with AIS within 24 to 48 hours after onset.
- For those treated with IV alteplase, aspirin administration is generally delayed until 24 hours later but might be considered in the presence of concomitant conditions for which such treatment given in the absence of IV alteplase is known to provide substantial benefit **or withholding such treatment is known to cause substantial risk.**
- **Recommended dose 160-300 mg/d** (*Class I, Level of Evidence A*)

*AHA/ASA Guidelines, Stroke. **2018**;49:e46–e99*

## Σε ποιους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό χορηγούμε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σήμερα?

- Ασθενείς με παροδικό ή ελαφρύ εγκεφαλικό (mRS<4)
  - Φόρτιση με 300 mg κλοπιδογρέλης και εν συνεχεία **για 3 εβδομάδες** ασπιρίνη 100 mg + κλοπιδογρέλη 75 mg  
(Class IIb; Level of Evidence B)
- Ασθενείς με αποδεδειγμένη ενδοκρανιακή αθηρωματική στένωση 70-99% (Class IIb; Level of Evidence B).
  - **Διπλή θεραπεία για 3 μήνες**

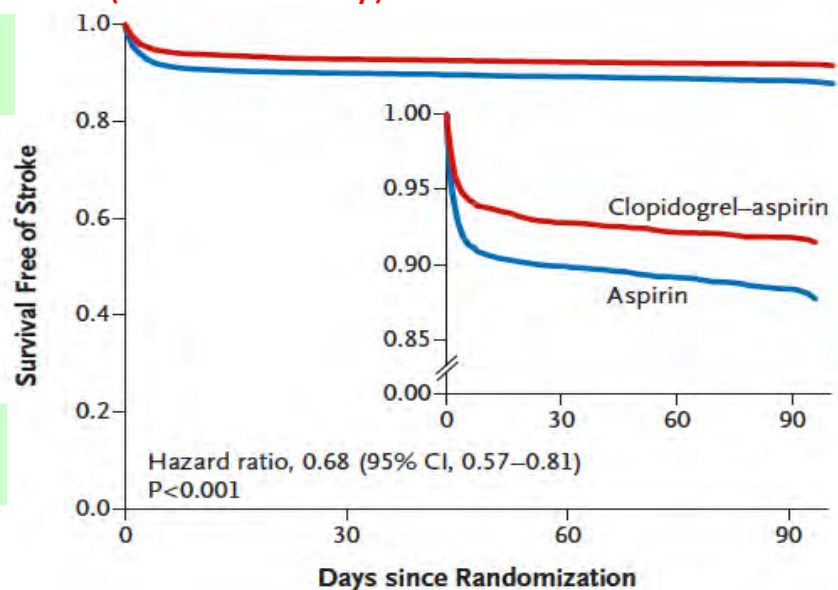


## Clopidogrel+ Aspirin in High-Risk Patients with Acute non-disabling Ischemic Stroke

(CHANCE study)

32% stroke recurrence reduction

31% Stroke, MI, Cardiovascular Death

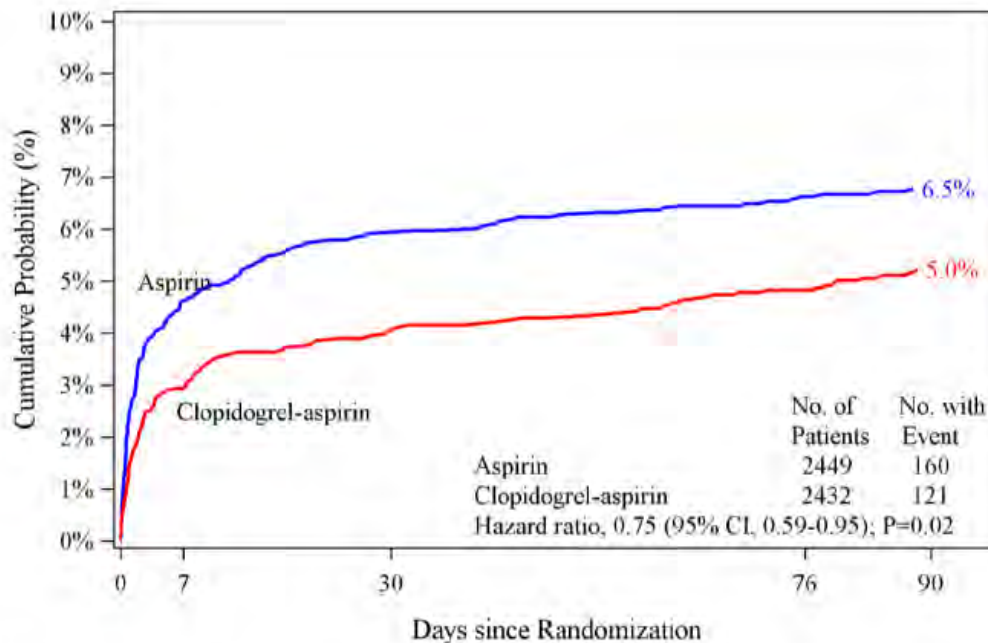


No. at Risk	0	30	60	90
Aspirin	2586	2307	2287	1906
Clopidogrel-aspirin	2584	2376	2361	1989

N Engl J Med 2013; 369:11-9

# Results: Major Ischemic Events

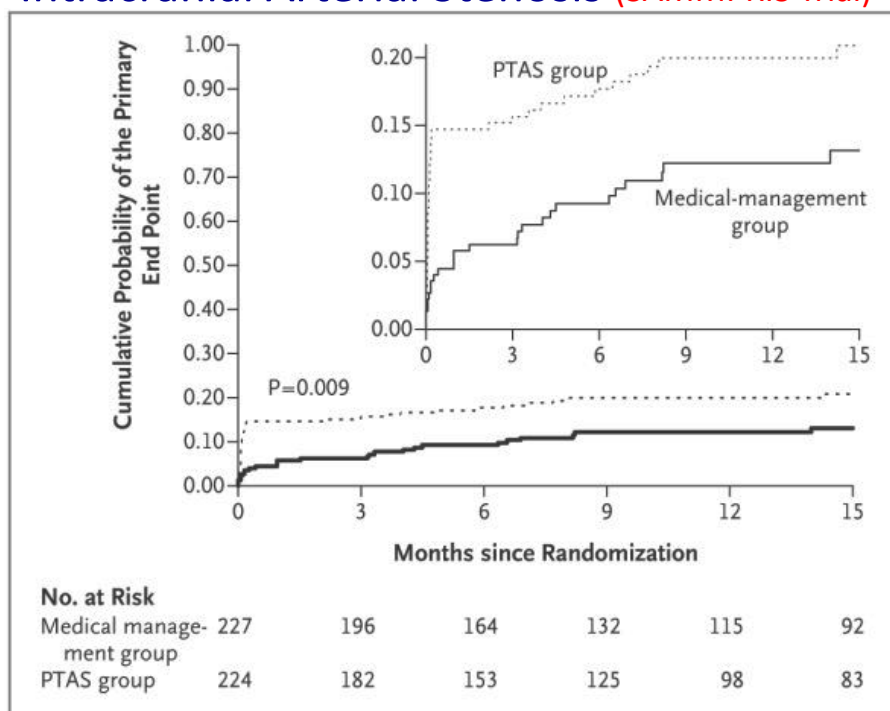
**POINT trial, NEJM May 2018**



N	No. at Risk					
A	Aspirin	2449	2269	2153	2105	1365
C	Clopidogrel-aspirin	2432	2279	2179	2113	1445

## Intracranial Arterial Stenosis

Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS Trial)



*N Engl J Med 2011; 365:993-1003*



## Οφέλη από τη νοσηλεία σε Μονάδες Εγκεφαλικών

Τυχαιοποιημένες μελέτες ΜΑΕΕ/άλλοι τύποι νοσηλείας:

- Μείωση θνησιμότητας:
  - OR : 0,82 (0,71-0,94)
- Μείωση θανάτων ή αναπηρίας:
  - OR : 0,78 (0,68-0,89)
- Μείωση ιδρυματισμού:
  - OR : 0,80 (0,71-0,90)
- Μείωση της διάρκειας νοσηλείας



*Stroke Units Trialists' Collaboration (SUTC) 2007*

*AHA/ASA Guidelines, Stroke. 2018;49:e46–e99*

COR	LOE
I	A

## Πρωτόκολλο Μονάδας (Κοινοί Θάλαμοι ?)

Εισαγωγή: νοσηλευτικό προσωπικό

- Σύνδεση με το monitor (ΗΚΓ)
- IV Normal saline 1 500-2000cc/24h
- Εξετάσεις αίματος (ΓΑ, ουρία, κρεατινίνη, INR, αPTT)
- Τίποτα από το στόμα, **όχι Levin**
- Αποφυγή καθετήρων
- Παρακολούθηση
  - ΑΠ ανά 15-30 min
  - Σφίξεις
  - Κορεσμού
  - Θερμοκρασίας

## Ο ασθενής μας στη Μονάδα Εγκεφαλικών 24 ώρες μετά....

- Σταθερή κλινική κατάσταση
- Μπορεί να βαδίσει, μικρή δυσφασία, δεν έχει πυρετό και δυσφαγία
- Hct 43%, glucose 125 mg/dl, GFR 75 ml/min
- BP 170/90 mmHg
- ECG normal
- Cholest 245 mg/dl, LDL-C 165 mg/dl

Τι από τα κάτωθι δεν πρέπει να χορηγηθεί?

### Ερώτηση-5

1. Normal saline
2. Aspirin
3. Sintrom / NOACs
4. Perindopril
5. Atorvastatin

## Τι από τα κάτωθι δεν πρέπει να χορηγηθεί?

### Απάντηση-5

1. Normal saline
2. Aspirin
3. Sintrom / NOACs
4. Perindopril
5. Atorvastatin

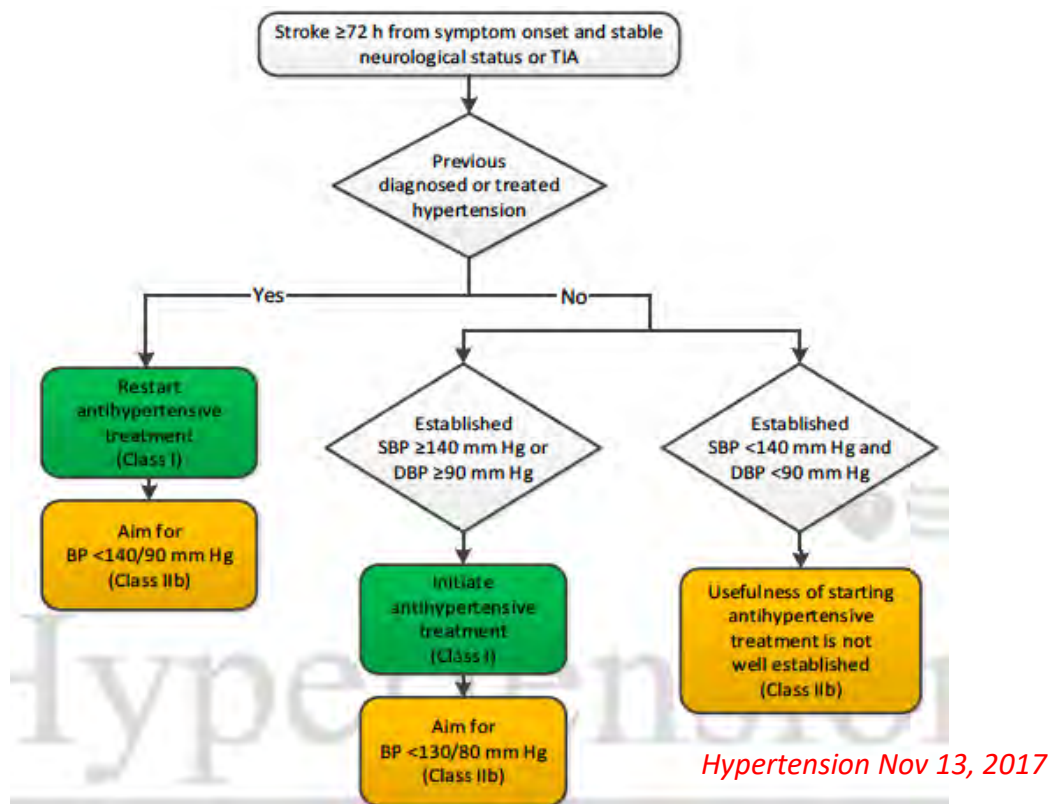
## Αρτηριακή πίεση μετά τις πρώτες 24 ώρες

- Starting or restarting antihypertensive therapy during hospitalization in patients **with BP >140/90 mm Hg** who are **neurologically stable** is safe and is reasonable to improve long-term BP control unless contraindicated.



AHA/ASA Guidelines, Stroke. 2018;49:e46–e99

## Management of Hypertension in Patients With a Previous History of Stroke (Secondary Stroke



## Λιπίδια και ισχαιμικό εγκεφαλικό

1. Συστήνεται χορήγηση **στατινών** (intensive lipid-lowering), σε ασθενείς που δεν έχουν γνωστή στεφανιαία νόσο, με επίπεδα **LDL-C level >100 mg/dL**,

*(Class I; Level of Evidence B).*

2. Στόχος υπολιπιδαιμικής αγωγής μείωση της LDL-C κατά **50% ή LDL-C <70 mg/dl** *(Class IIa; Level of Evidence B).*

AHA/ASA guidelines:  
secondary stroke prevention 2011 and 2014

*Stroke. 2014 Jul;45:2160-236.  
Circulation. 2011;124:e54-e130.*

## Γενική υποστηρικτική αγωγή

### Πρόληψη –θεραπεία επιπλοκών

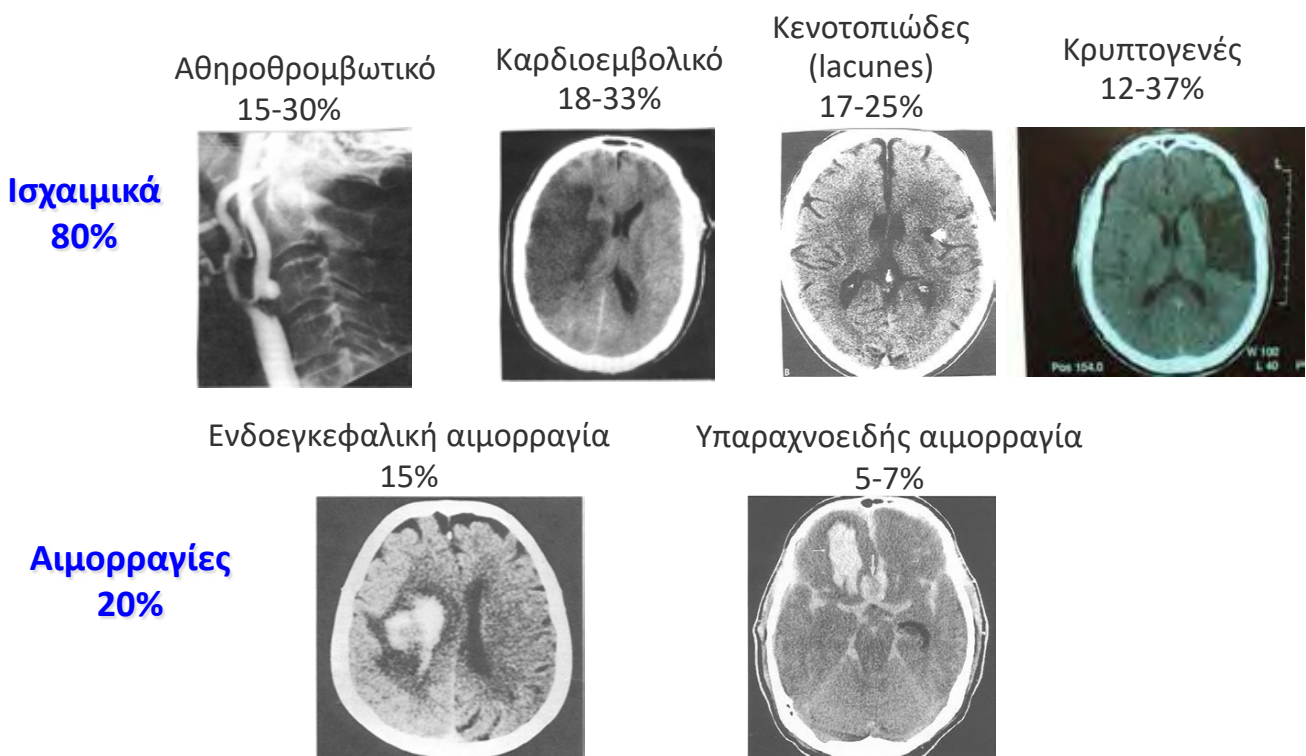
- **Monitoring (απαραίτητο μέχρι και 48 ώρες)**
  - **Νευρολογική βαρύτητα** (κλίμακες:NIHSS,)
  - **ΗΚΓ** (αρρυθμίες)
  - **Κορεσμός O<sub>2</sub> >94** (υποξαιμία, χορήγηση O<sub>2</sub>)
  - **Πυρετός** (υπερπυρεξία, παρακεταμόλη 3-4 gr/24h )
  - **Σάκχαρο 140-180** (>180 mg/dl ινσουλίνη)
- **Πρόληψη φλεβοθρόμβωσης-πνευμονικής** εμβολής σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, ημιπληγικούς ή κατάκοιτους
  - **Συσκευές περιοδικής συμπίεσης** (*COR I, LOE B-R*)
  - **LMWH “not well established”** (*COR Iib, LOE A*)
- **Πρώιμη κινητοποίηση**
- **Εκτίμηση κατάποσης** προ της έναρξης σίτισης με χρήση test

*Stroke. published online January 31, 2013;*

*AHA/ASA Guidelines, Stroke. 2018;49:e46–e99*

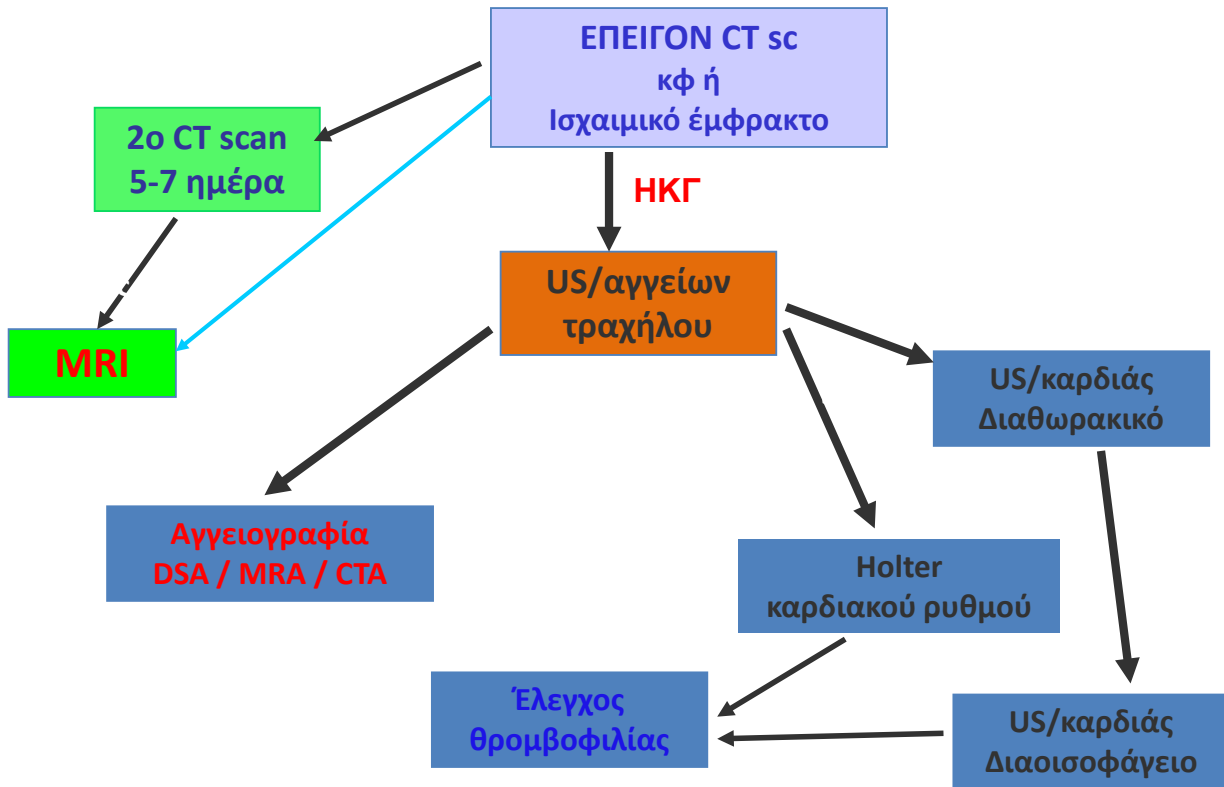
## Κατάταξη Εγκεφαλικών Επεισοδίων

(based on etiology)



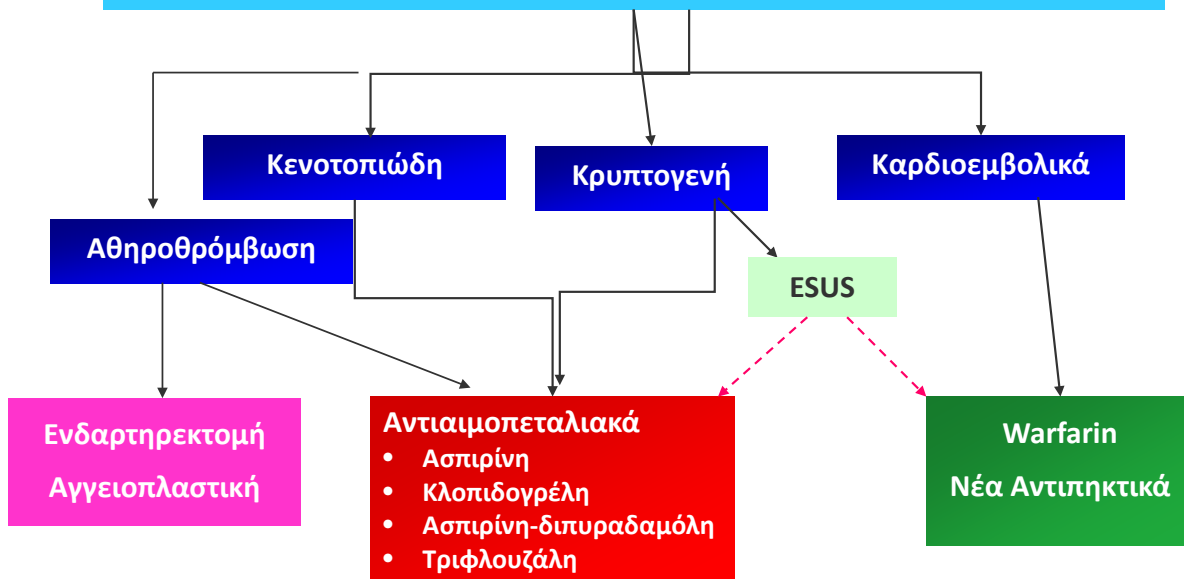


## Συνήθης διαγνωστική προσπέλαση



## Δευτερογενής πρόληψη ισχαιμικών εγκεφαλικών

### Ποια είναι η αιτία του ισχαιμικού εγκεφαλικού ?



## Όλοι οι ασθενείς χρειάζονται triplex αγγείων τραχήλου?

- Προφανώς ΟΧΙ
- Αιμορραγίες δεν χρειάζονται
- **Κολπική μαρμαρυγή** μόνο αν συνυπάρχει κλινικά αθηρωματική νόσος (πχ έμφραγμα, ή φύσημα, κλπ)
- **Αναγκαίο:**
  - Πιθανή αθηρωματική νόσος
  - Κρυπτογενή έμφρακτα
  - Κενοτοπιώδη έμφρακτα (?)

Ο ασθενής μας...

US Neck: στένωση ICA 80-90%

**DSA**



Ο ασθενής μας χρειάζεται επέμβαση?

### Ερώτηση-6

1. < από 1 εβδομάδα
2. < 2 εβδομάδες
3. Μετά τον 1<sup>ο</sup> μήνα
4. Δεν χρειάζεται επέμβαση

Ο ασθενής μας χρειάζεται επέμβαση?

### Απάντηση-6

1. < από 1 εβδομάδα
2. < 2 εβδομάδες
3. Μετά τον 1<sup>ο</sup> μήνα
4. Δεν χρειάζεται επέμβαση

## Επεμβάσεις στις καρωτίδες μετά από παροδικό ή μη βαρύ\* ισχαιμικό εγκεφαλικό

### Παραπομπή σε αγγειοχειρουργό

- **Καρωτιδική Ενδαρτηρεκτομή**, σε στένωση καρωτίδας ομόπλευρα του εγκεφαλικού **70-99%** μετά από μη επεμβατική εξέταση (U/S) ή αγγειογραφία (DSA).  
Περιχειρουργικές επιπλοκές **<6%** (Class I; Level of Evidence A)
- Όταν υπάρχει ένδειξη επέμβασης είναι σκόπιμο να γίνεται τις **πρώτες 14 ημέρες** (Class IIa; Level of Evidence B)
- Σε ασθενείς >70 ετών η ενδαρτηρεκτομή σχετίζεται με καλύτερη έκβαση σε σχέση με την αγγειοπλαστική, ενώ σε ασθενείς <70 η **αγγειοπλαστική+stent** είναι ισοδύναμη της ενδαρτηρεκτομής (Class IIa; Level of Evidence B)

\* Κλίμακα Rankin $\leq$ 2

*Stroke. 2014 Jul;45:2160-236.*

*Circulation. 2011;124:e54-e130.*

## Ο ασθενής μας...εξιτήριο 6<sup>η</sup> ημέρα

- **Διάγνωση:** ισχαιμικό εγκεφαλικό αριστεράς MCA (επιτυχής θρομβόλυση) λόγω αθηρωματικής στένωσης της ICA
- **Προτεινόμενη αγωγή**
  - Aspirin 300mg (10-14days)
  - Perindopril+indapamide
  - Atorvastatin 80mg
  - Υγιεινοδιαιτητική αγωγή
- **Παραπομπή** σε αγγειοχειρουργό (ενδαρτηρεκτομή / αγγειοπλαστική + stent) για επέμβαση <14 ημέρες



## Συμπεράσματα

- Το εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να θεραπευτεί σήμερα
- Υπάρχει ανάγκη ανάπτυξης μονάδων / κέντρων εγκεφαλικών
- Συνολική αντιμετώπιση: προνοσοκομειακή, ΤΕΠ, ενδονοσοκομειακή, δευτερογενής πρόληψη, αποκατάσταση
- Θρομβόλυση: μειώνει την αναπηρία.
- Μηχανική θρομβεκτομή: αποτελεσματική θεραπεία στα σοβαρά ισχαιμικά εγκεφαλικά
- Διαγνωστική διερεύνηση: κατάταξη των εγκεφαλικών σε υποομάδες.
- Δευτερογενής πρόληψη: παράγοντες κινδύνου, αντιθρομβωτική αγωγή, αγγειακές επεμβάσεις

Ευχαριστώ για τη προσοχή σας

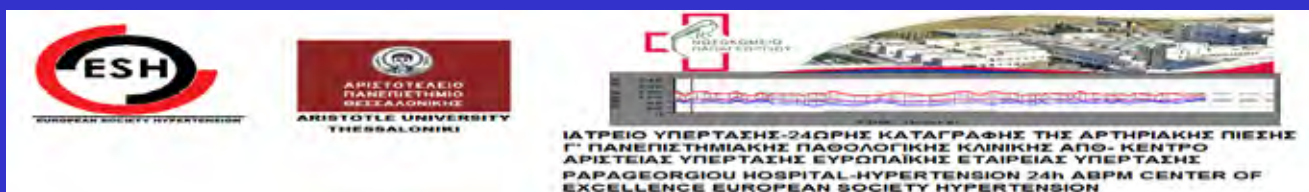


[www.stroke.gr](http://www.stroke.gr)    [info@stroke.ge](mailto:info@stroke.ge)



## Ασθενής 58 ετών με διαβήτη τύπου 2 έχει αρτηριακή πίεση 145/85 mmHg υπό φάρμακο του άξονα

Prof. Vasilios Kotsis



## ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



Άνδρας 58 ετών, καπνιστής 2 πακέτα/ ημέρα τα τελευταία 30 χρόνια

Κληρονομικό αναμνηστικό: πατέρας έμφραγμα 62ετών



Σε επαλειμμένες μετρήσεις τον τελευταίο μήνα αναφέρει αρτηριακή πίεση 145/85 mmHg.

Λαμβάνει αγωγή ραμπρίλη 5mg και ατορβαστατίνη 40mg.

Έχει TC = 180 mg/dL, LDL-c = 88 mg/dL, HDL-c = 32 mg/dL, TG= 300 mg/dl, HbA1C= 7,8%.



Παρουσιάζει τα τελευταία 5 έτη σακχαρώδη διαβήτη τύπου II για τον οποίο λαμβάνει μετφορμίνη 850 mg

## Τι θα συστήνατε;

- Τον αφήνουμε ως έχει;
- Προσθήκη φenoφιβράτης, αλλαγή σε ροσουβαστατίνη 40 mg, προσθήκη Εζετιμίμπης 10 mg;
- Αλλαγή σε ιβερσαρτάνη, αλλαγή σε συνδυασμό με διουρητικό, αλλαγή σε συνδυασμό με αναστολέα ασβεστίου?



European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818  
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

ESC/EAS GUIDELINES



### ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

**The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)**

Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation<sup>†</sup>

**Authors/Task Force Members:** Željko Reiner\* (ESC Chairperson) (Croatia), Alberico L. Catapano\* (EAS Chairperson)\* (Italy), Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818  
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3–46

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)



## ESC/EAS 2011: Θεραπευτικοί Στόχοι

Συστάσεις	Τάξη	Επίπεδο
Ασθενείς <b>ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ</b> ΚΑ κινδύνου (εγκατεστημένη ΚΑΝ, Διαβήτης Τύπου ΙΙ, Διαβήτης Τύπου Ι με βλάβη σε όργανα στόχους, μέτρια/σοβαρή ΧΝΝ ή SCORE ≥ 10%) ο <b>στόχος LDL-c είναι &lt; 70 mg/dL</b> και/ή ≥ 50% μείωση LDL-c σε περίπτωση που δεν επιτυγχάνεται ο στόχος	I	A
Ασθενείς <b>ΥΨΗΛΟΥ</b> ΚΑ κινδύνου (σημαντικά αυξημένοι μεμονωμένοι παράγοντες κινδύνου, 5 ≤ SCORE < 10%) ο στόχος LDL-c είναι < 100 mg/dL	IIa	A
Ασθενείς <b>ΜΕΤΡΙΟΥ</b> ΚΑ κινδύνου (1 < SCORE ≤ 5%) ο στόχος είναι LDL-c < 115 mg/dL	IIa	C

Behar Z., et al. Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818



ESH Task Force Document. J Hypertens 2009

## Recommendations for lipid analyses as treatment target in the prevention of CVD

Recommendations	Class	Level
LDL-C is recommended as target for treatment.	I	A
TC should be considered as treatment target if other analyses are not available.	IIa	A
TG should be analysed during the treatment of dyslipidaemias with high TG levels.	IIa	B
Non-HDL-C should be considered as a secondary target in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	B
Apo B should be considered as a secondary treatment target.	IIa	B
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	III	C
The ratios apo B/apo A 1 and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	III	C

European Heart Journal 2011;32 (14):1769-1818  
 Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46

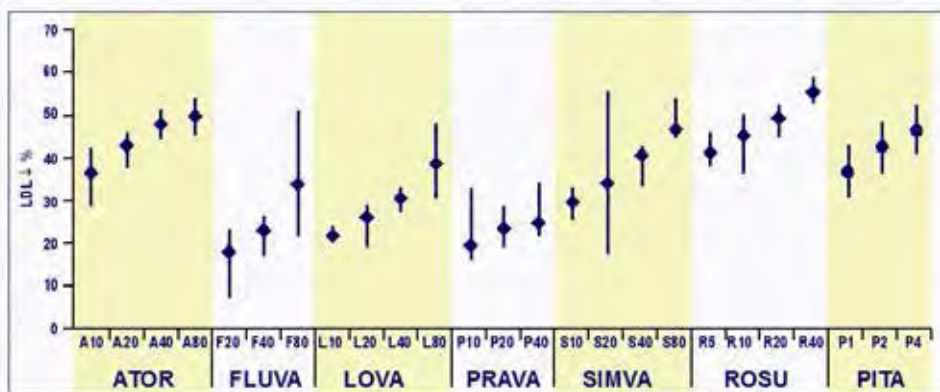
[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)



Άνδρας 58 ετών καπνιστής, υπέρτασικός, διαβητικός με Σ.Π. = 145/95 mmHg, υπό ραμιπρίλη 5mg, μετφορμίνη 850 mg, ατορβαστατίνη 40mg Έχει TC = 180 mg/dL, LDL-c = 88 mg/dL, HDL-c = 32 mg/dL, TG= 300 mg/dl, HbA1C= 7,8%.

Εάν αλλάξουμε σε ρόσουβα 40 mg η LDL θα φτάσει περίπου 76 mg (↓ LDL CHOL κατά 7 %)

## A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins



Weng TC, et al. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139-151  
Mukhtar RY, et al. Int J Clin Pract. 2005;59(2):239-252

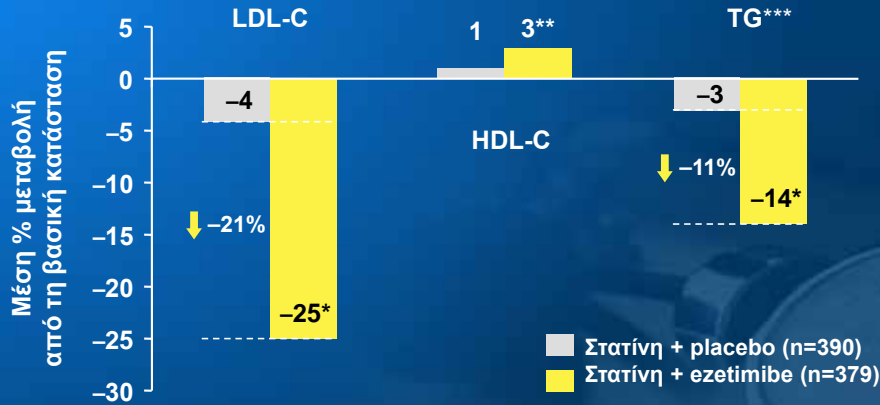
[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

European Heart Journal 2011;32 (14):1769-1818  
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46





## Δράση του ΕΖΕΤΡΟΛ στα επίπεδα των λιπιδίων όταν προστίθεται σε θεραπεία με Στατίνη



\*p<0.001 έναντι στατίνη + placebo  
 \*\*p<0.05 έναντι στατίνη + placebo  
 \*\*\*Διάμεση % μεταβολή  
 Adapted from Worldwide Product Circular (ezetimibe), MSP;  
 Gagné C et al *Am J Cardiol* 2002;90:1084-1091.

## IMPROVE-IT: Σχεδιασμός της Μελέτης<sup>1-3</sup>

Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου με Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα  
 (NSTEMI, Ασταθής Στηθάγχη και STEMI Υψηλού Κινδύνου  
 (STEMI όχι πάνω από το 30% του πληθυσμού)

Χορήγηση Τυχαιοποιημένης Θεραπείας ≤10 Ημέρες από την Προσέλευση στο Νοσοκομείο

EZ/Simba  
 10/40 mg

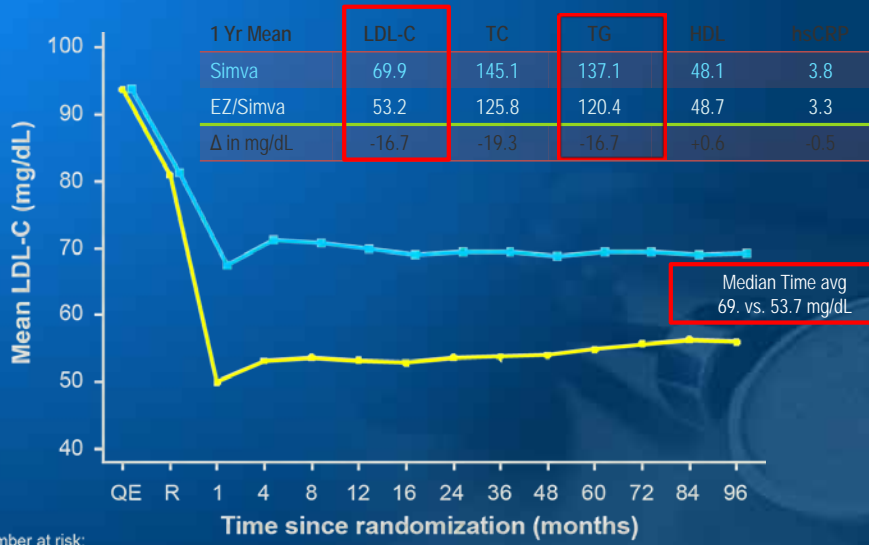
Simva  
 40 mg

N = 18.141<sup>2</sup>  
 Ελάχιστη Διάρκεια Παρακολούθησης  
 2,5 Έτη

<sup>1</sup> Διακόπηκε η πιλοποίηση μετά την τυχαίωση ακολουθώντας την επικαιροποίηση της επισήμανσης από τον FDA για τη σιμβαστατίνη 80 mg. Η αρχική τιμή (κατά την έναρξη) της LDL χοληστερόλης ήταν 97 mg/dL στους πρώτους 10.000 ενταχθέντες ασθενείς.  
 IMPROVE IT = IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial.  
 1. Cannon CP et al. *Am Heart J.* 2008;156:826-832. 2. Califf RM, et al. *Am Heart J.* 2010;159:705-709.  
 3. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878?term=improve-it&rank=1>



## Αλλαγές της LDL-C και άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων

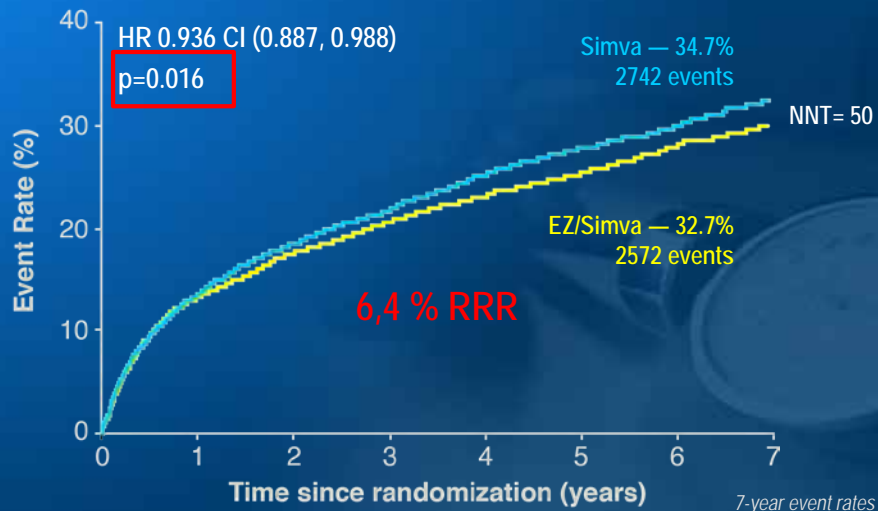


Number at risk:  
 EZ/Simva 8990 8889 8230 7701 7264 6864 6583 6256 5734 5354 4508 3484 2608 1078  
 Simva 9009 8921 8306 7843 7289 6939 6607 6192 5684 5267 4395 3387 2569 1068

[http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469669.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf)

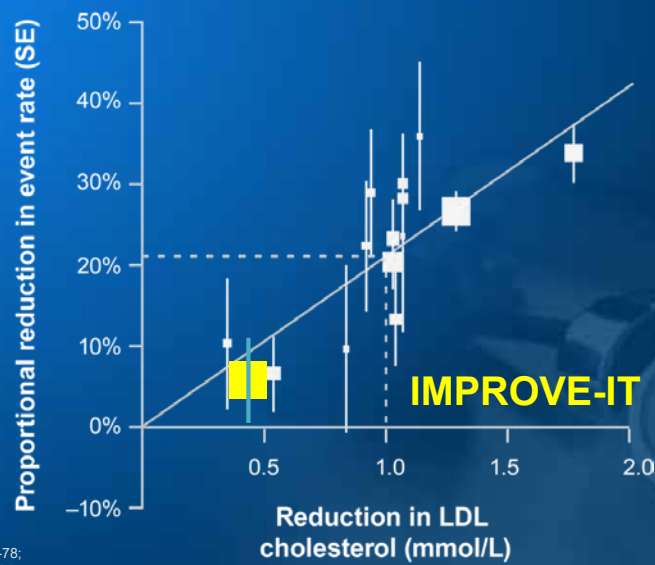
## Πρωταρχικό Τελικό σημείο — ανάλυση ITT

Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥30 days), or stroke



[http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469669.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf)

## Μελέτη IMPROVE-IT vs. CTT μετα-ανάλυσης: Όφελος Εξετιμής

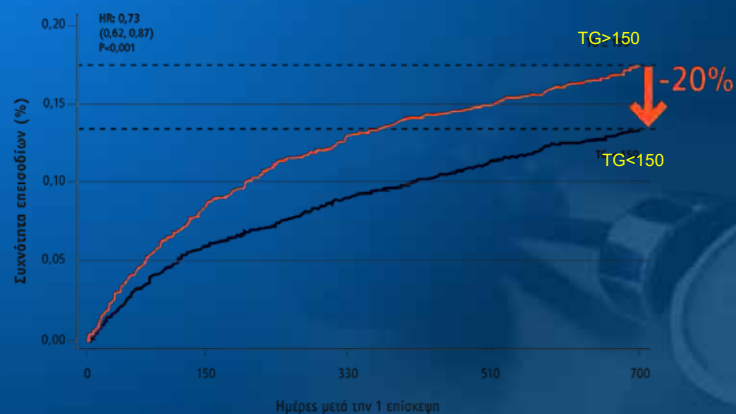


CTT Collaboration,  
Lancet 2005; 366:1267-78;  
Lancet 2010; 376:1670-81.

[http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469669.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf)

## PROVE-IT:

Θάνατοι, OEM και Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα μετά από  
30 ημέρες έως 2 έτη παρακολούθησης



Miller et al. JACC 2008; 51: 724-30

## Recommendations for drug treatment of HTG

Recommendations	Class	Level
<b>In particular high risk patients, lowering of HTG by using the following drugs:</b>		
is recommended: fibrates	I	B
should be considered: nicotinic acid	IIa	B
nicotinic acid + laropiprant	IIa	C
<i>n</i> -3 fatty acids	IIa	B
statin + nicotinic acid	IIa	A
statin + fibrate	IIa	C
may be considered: combinations with <i>n</i> -3 fatty acids	IIb	B

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818  
 Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46

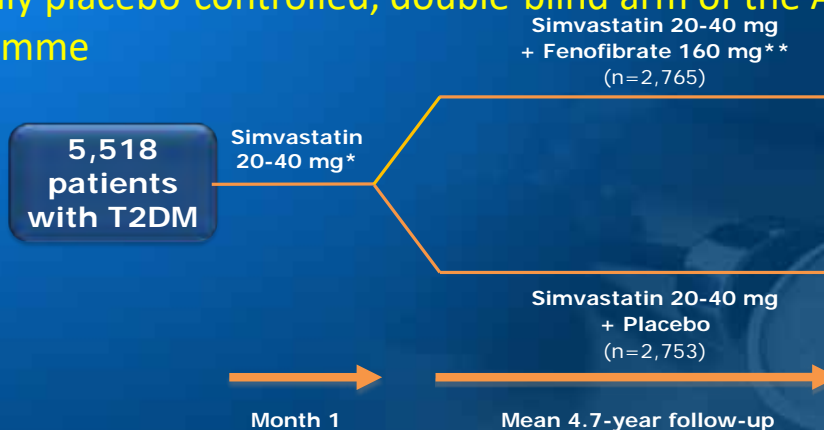
[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)



### The first study to evaluate adding an LMA to a statin in patients with T2DM at goal for LDL-C

ACCORD Lipid

- The only placebo-controlled, double-blind arm of the ACCORD Programme



LMA: lipid-modifying agent

\*According to patients' LDL-C levels and CVD history

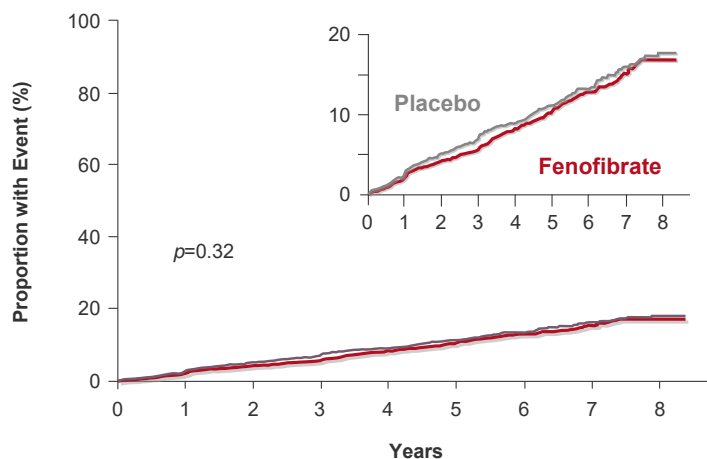
\*\*Bioequivalent to 200 mg micronised and 145 mg nanocrystal. Patients whose eGFR was 30-50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> received a lower dose of fenofibrate, corresponding to 1/3 of the normal daily dose

Ginsberg HN et al. Am J Cardiol 2007;99(12A):561-671.  
 ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2010. Epub.

ESH Task Force Document. J Hypertens 2009

AC36

## ACCORD Lipid primary macrovascular outcome (CV death + nonfatal MI + nonfatal stroke) Absence of difference between groups



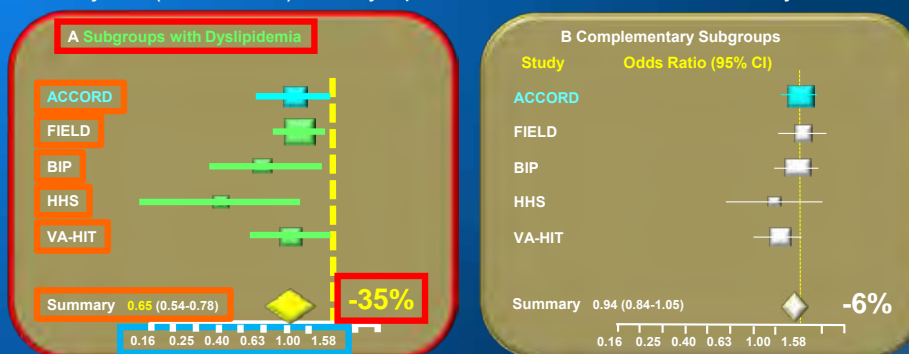
### No. At Risk

Fenofibrate	2765	2644	2565	2485	1981	1160	412	249	137
Placebo	2753	2634	2528	2442	1979	1161	395	245	131

ACCORD Study Group. *N Engl J Med* March 14, 2010. Epub.

## Effect of fibrates in subgroups with (A) and without (B) dyslipidemia

A total of 2428 fibrate-treated subjects (302 events) and 2298 placebo-treated subjects (408 events) with dyslipidemia were included in the analysis



### LIPID CRITERIA FOR DYSLIPIDEMIA

Trial	Triglycerides cut-off (mg/dL)	HDL cholesterol cut-off (mg/dL)
FIELD	≥204	<40 in men; <50 in women
BIP	≥200	<35
Helsinki Heart Study	>204	<42
VA-HIT	>180	<40

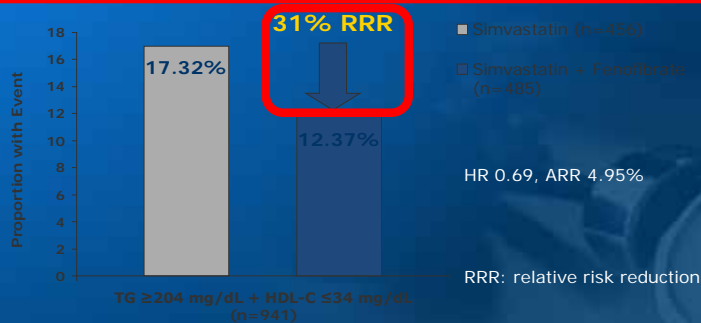
TG 200 mg/dl; 2.26 mmol/L; HDL 40 mg/dl; 1.0 mmol/L

Sacks FM et al. *N Engl J Med* 2010

ACCORD Lipid

## 31% reduction in major CV events in patients with elevated TG and low HDL-C

- Fenofibrate was associated with a reduction in major CV events\* in the subgroup of dyslipidaemic patients (TG ≥204 mg/dL and HDL-C ≤34 mg/dL)



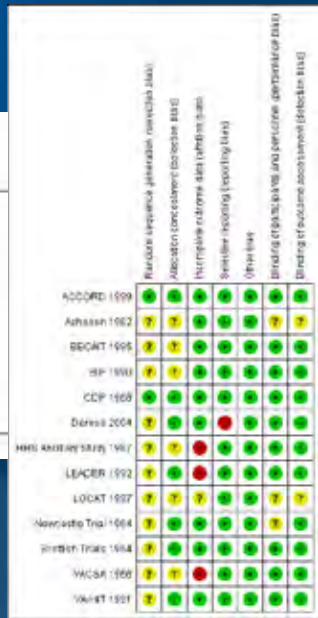
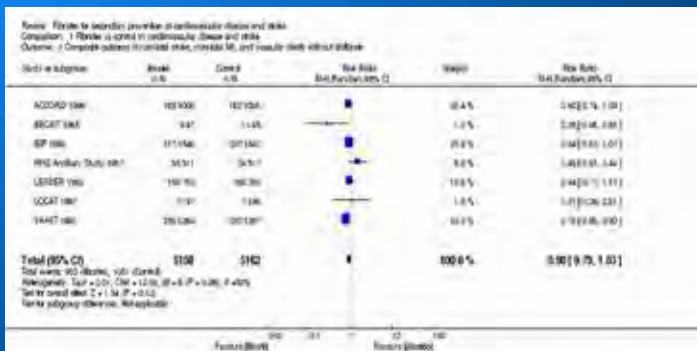
- 20 of these patients need to be treated for 5 years to prevent one event (NNT = 20)

\*Major CV events defined as CV death, nonfatal MI and nonfatal stroke

ARR: absolute risk reduction

ACCORD Study Group. N Engl J Med March 14, 2010. Epub.

## Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke



Cochrane Database of Systematic Reviews  
 25 OCT 2015 DOI: 10.1002/14651858.CD009580.pub2  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009580.pub2/full#CD009580.fig-0002>



## ACCORD-EYE STUDY

	PLACEBO n=787 %	FENO n=806 %	p	NNT
Εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας*	10.2	6.5	0.006	27
> Αρνητικό ιστορικό	6.4	6.2	0.03	500
> Προηγούμενα νόσος	13.6	6.7	0.03	14

\*Κατά 3 βήματα ή εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας που απαιτούσε θεραπεία με laser ή vitrectomy

Άνδρας 58 ετών καπνιστής, υπέρτασικός, διαβητικός με **ΑΠ = 140/80 mmHg**, υπό ραμπρίλη 5mg, μετφορμίνη 850 mg, ατορβαστατίνη 40mg Έχει TC = 180 mg/dL, LDL-c = 88 mg/dL, HDL-c = 32 mg/dL, TG= 300 mg/dl, HbA1C= 7,8%.

1<sup>ο</sup> βήμα προσθήκη εξετιμίπμης

Τι θα κάνουμε όμως για την υπέρταση του αρρωστού?

## SPRINT Research Question **NOT IN DIABETICS** **and STROKE patients**

Examine effect of more intensive high blood pressure treatment than is currently recommended

Randomized  
 Controlled Trial  
 Target Systolic BP

Intensive Treatment  
 Goal SBP < 120 mm Hg

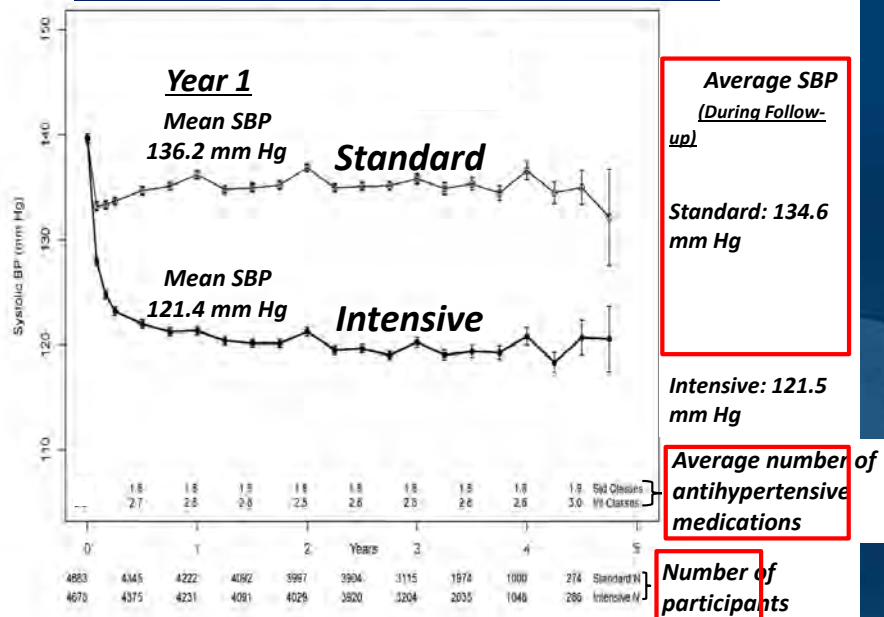
Standard Treatment  
 Goal SBP < 140 mm Hg

SPRINT design details available at:

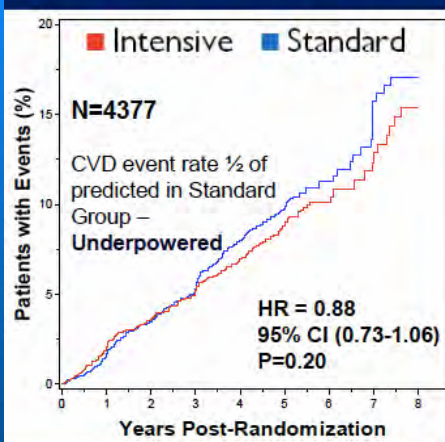
- [ClinicalTrials.gov \(NCT01206062\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01206062)
- [Ambrosius WT et al. Clin. Trials. 2014;11:532-546.](#)



## Systolic BP During Follow

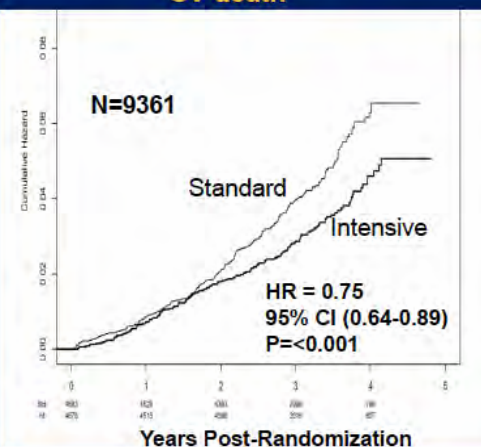


**ACCORD - Primary Outcome  
 MI, Stroke or CVD Death**



Cushman, et al. N Engl J Med. 2010;362:1575-85

**SPRINT – Primary Outcome  
 MI, non-MI ACS, Stroke, HF,  
 CV death**



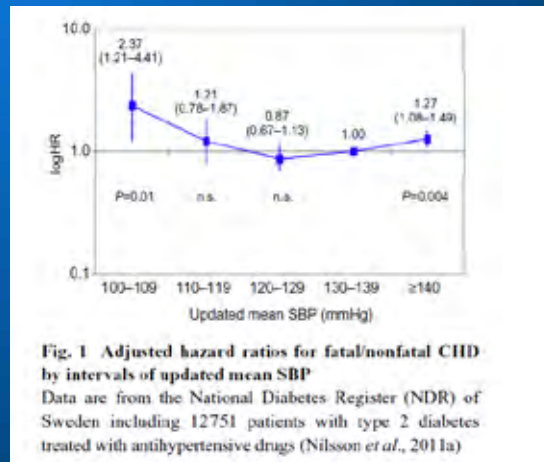
Whelton PK. AHA, Nov. 2-15

ment. J Hypertens 2009

**Επιθετικοί Στόχοι ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ  
 Συμφωνία μεταξύ των οδηγιών**

Organization	Year	Systolic BP	Diastolic BP
NICE	2008	<130	<80
ESH/ESC	2013	<140	<85
JNC VII	2003	<130	<80
British Hypertension Society	2004	<130	<80
ESH/ESC	2003	<130	<80
American Diabetes Association	2007	<130	<80
National Kidney Foundation	2000	<130	<80
Canadian Hypertension Society	1999	<130	<80
British Hypertension Society	1999	<140	<80
WHO/ISH	1999	<130	<85
JNC VI	1997	<130	<85

## Target blood pressure in diabetes patients with hypertension

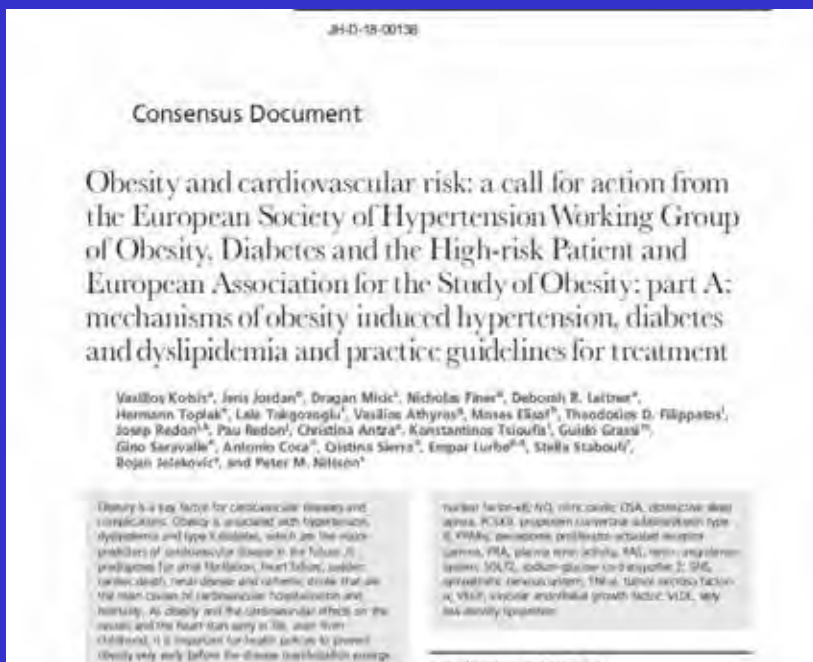


Peter M. NILSSON *Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol) 2011 12(8):611-623*

**J Curve ή αλλιώς ποσό χαμηλά πρέπει να πέφτει η αρτηριακή πίεση στους υπερτασικούς ασθενείς;**

A J curve-phenomenon is unlikely to occur until lower (< 120/75 mmHg) BP levels are reached except perhaps in patients with advanced atherosclerotic diseases

**V Kotsis et al J Hypertens 2011**



- V Kotsis, J Jordan, D Mijic, N Finan, D Leitner, H Toplak, L Tokgozoglu, V Athyros, M Elisaf, T Filippatos, J Redon, P Redon, C Antza, K Tsioufis, G Grassi, G Saravalle, A Coca, C Sierra, E Lurbe, S Stabouli, B Jelakovic, P Nilsson

*J Hypertens.* 2018 Apr 9.  
 doi:10.1097/HJH.000000000000173  
 0. [Epub ahead of print]

## Impact of Overweight on the Risk of Developing Common Chronic Diseases During a 10-Year Period

**Table 4. Ten-Year Risk (1986-1996) of Developing an Obesity-Related Morbidity Among 77 690 Female Nurses and 46 060 Male Health Professionals in the United States**

	Adjusted Odds Ratios (95% CI)*						
	Diabetes	Gallstones	Hypertension	High Cholesterol Level	Colon Cancer	Heart Disease	Stroke
<b>10-y risk of developing disease, %†</b>	0.5	6	14	58	0.6	3	0.5
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>							
18.5-21.9	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
22.0-24.9	2.2 (1.7-3.1)	1.4 (1.3-1.6)	1.4 (1.3-1.5)	1.3 (1.2-1.3)	1.3 (1.0-1.7)	1.2 (1.1-1.4)	0.9 (0.7-1.1)
25.0-29.9	8.1 (6.1-10.7)	2.3 (2.1-2.5)	2.1 (1.9-2.2)	1.3 (1.3-1.4)	1.3 (1.0-1.7)	1.5 (1.4-1.7)	1.0 (0.8-1.3)
30.0-34.9	17.8 (13.4-23.7)	3.2 (2.8-3.5)	2.6 (2.4-2.8)	1.0 (1.0-1.1)	1.5 (1.1-2.1)	1.7 (1.4-1.9)	0.9 (0.7-1.3)
≥35.0	30.1 (22.5-40.5)	3.7 (3.3-4.2)	2.9 (2.6-3.3)	0.8 (0.7-0.8)	2.1 (1.4-3.1)	1.7 (1.4-2.1)	1.0 (0.7-1.5)
<b>10-y risk of developing disease, %†</b>	8	13	13	46	0.5	4	1
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>							
18.5-21.9	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
22.0-24.9	1.8 (1.2-2.7)	1.2 (0.9-1.4)	1.5 (1.3-1.7)	1.3 (1.2-1.4)	1.9 (1.1-3.1)	1.1 (1.0-1.4)	1.1 (0.8-1.6)
25.0-29.9	5.6 (3.7-8.4)	1.6 (1.3-2.0)	2.4 (2.1-2.7)	1.6 (1.5-1.7)	2.0 (1.2-3.3)	1.7 (1.4-2.0)	1.3 (0.9-1.9)
30.0-34.9	18.2 (11.9-27.8)	2.5 (2.0-3.3)	3.8 (3.3-4.5)	1.5 (1.3-1.7)	2.9 (1.6-5.0)	2.2 (1.8-2.8)	2.1 (1.4-3.3)
≥35.0	41.2 (25.9-65.4)	3.3 (2.2-4.8)	4.2 (3.2-5.6)	1.6 (1.3-2.0)	2.2 (0.8-6.0)	2.4 (1.6-3.5)	2.5 (1.2-5.1)

\*Adjusted for age, smoking status, and race. CI indicates confidence interval.

Arch Intern Med. 2001;161:1581-1586

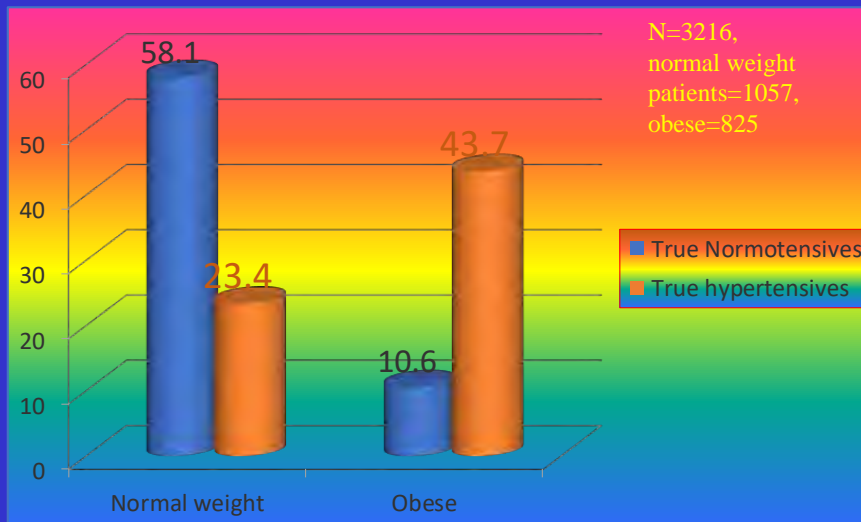
10 years risk

- 10 Years risk for Type 2 diabetes in obese subjects is 15 times higher than normal weight ones



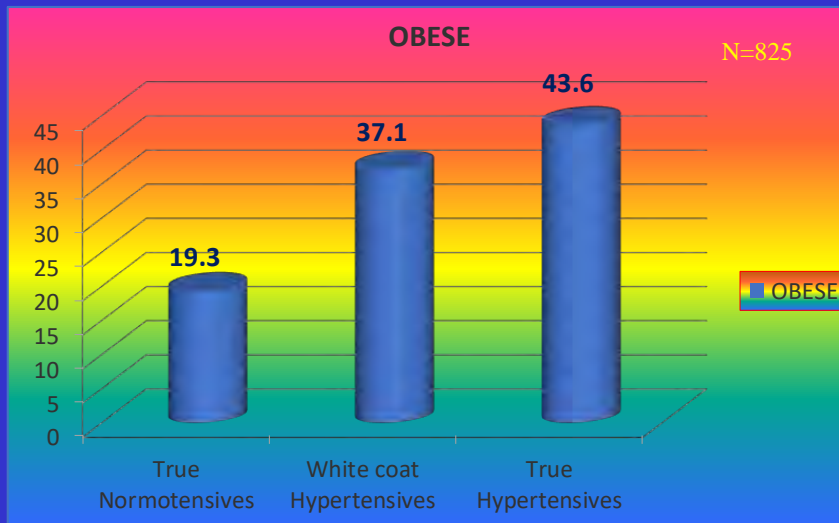
## Obesity and hypertension

### Obesity and hypertension prevalence comparison to normal weight subjects



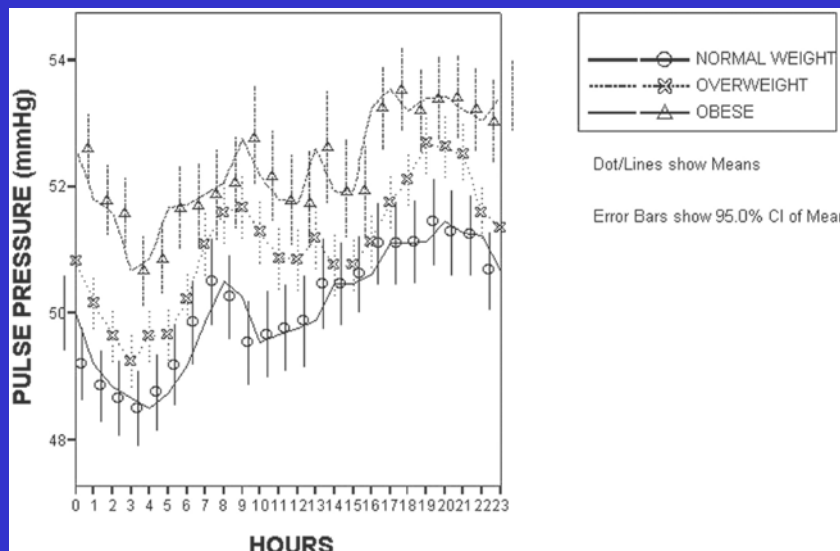
V. Kotsis et al Hypertension 2005; 45:602-607

## Obesity and hypertension prevalence confirmed with ABPM



V. Kotsis et al Hypertension 2005

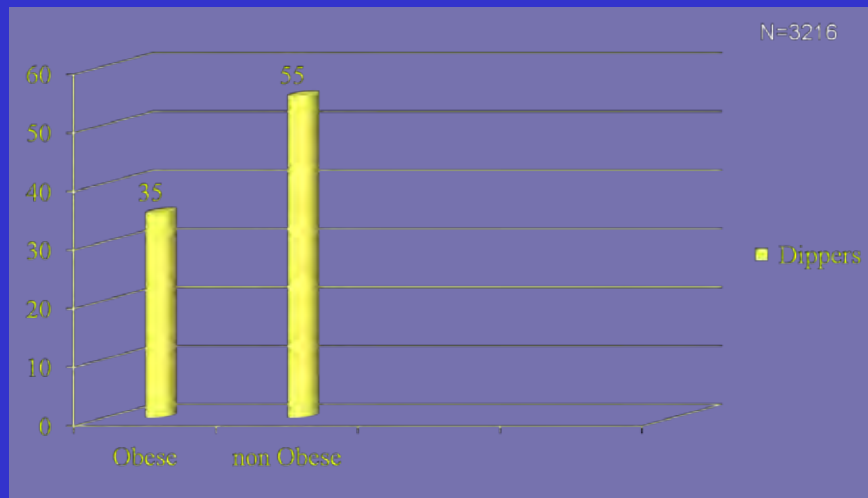
## Obesity is associated with increased 24h Pulse pressure



N=3216,  
 normal weight patients=1057,  
 obese=825

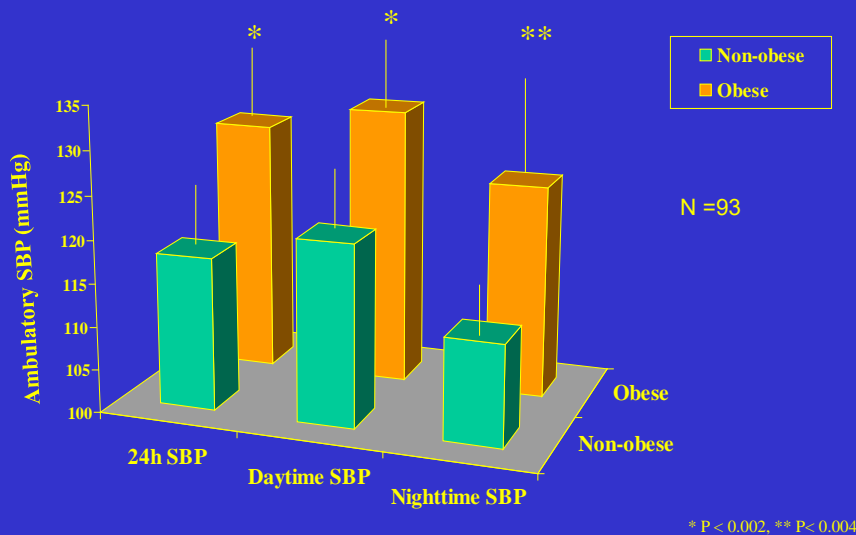
Circadian 24-hour pulse pressure profile in normal weight, overweight, and obese patients  
 V Kotsis et al. Hypertension. 2005;45:602-607

## Non-Dipping status in obesity



V. Kotsis et al Hypertension 2005

## Obese adolescents exhibit higher 24h, daytime and nighttime SBP levels

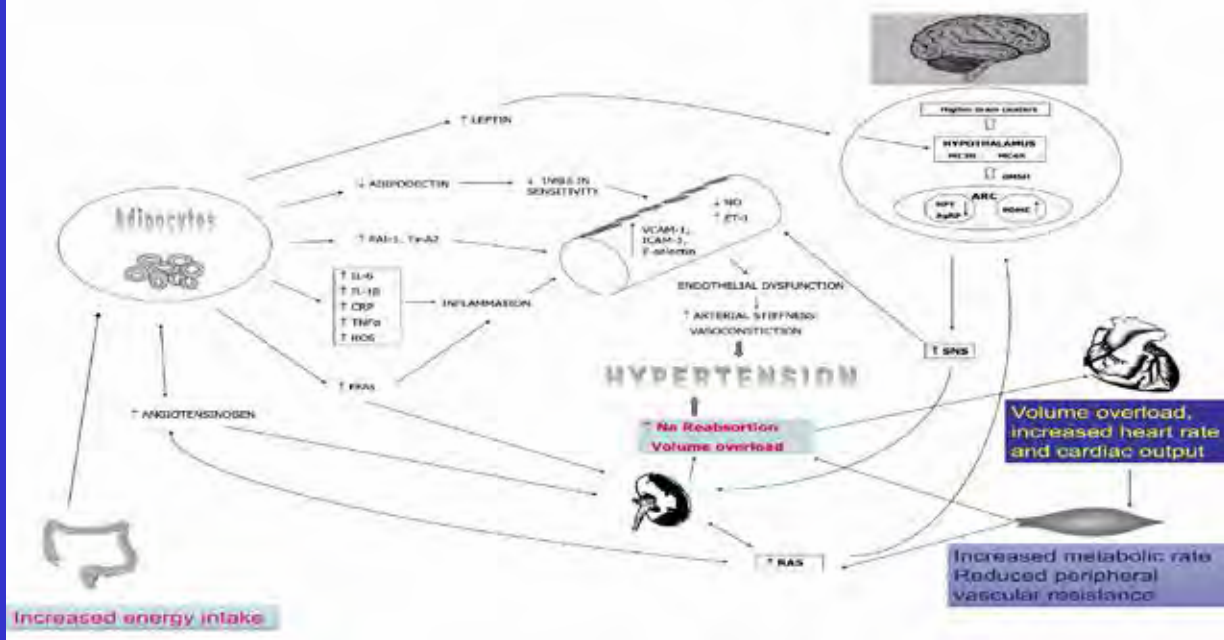


Stabouli et al. The Journal of Pediatrics 2005;147:651-6

## Obese children had 3.46 times more likelihood to be hypertensive for 24h systolic BP values

Dependent variable: Ambulatory Hypertension (yes-no)	B	S.E.	Wald	P	Exp. B
Obesity (yes-no)	1.24	0.72	2.96	0.05	3.46
Age	-0.03	0.07	0.18	0.67	0.97
Sex (boys..girls)	0.13	0.6	0.05	0.83	1.14
Glucose	0.008	0.01	0.61	0.43	1.0
Total Cholesterol	-0.09	0.009	0.95	0.39	0.99
Triglycerides	0.005	0.07	0.64	0.42	1.0

Stabouli et al. The Journal of Pediatrics 2005;147:651-6



Kotsis et al. "Obesity, hypertension and dyslipidemia" In *Endocrinology: Obesity, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*, edited by Paolo Sbraccia and Nicholas Finan. Springer

## Weight loss in hypertension management

- Long term weight loss studies in hypertension management are needed
- Behavioral modifications, hypocaloric diets and physical exercise contribute to weight loss and BP reduction
- Most patients regain weight within months to a few years after intervention

*Kotsis V et al. J Hypertension 2018 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001730*

## Weight management drugs may affect BP

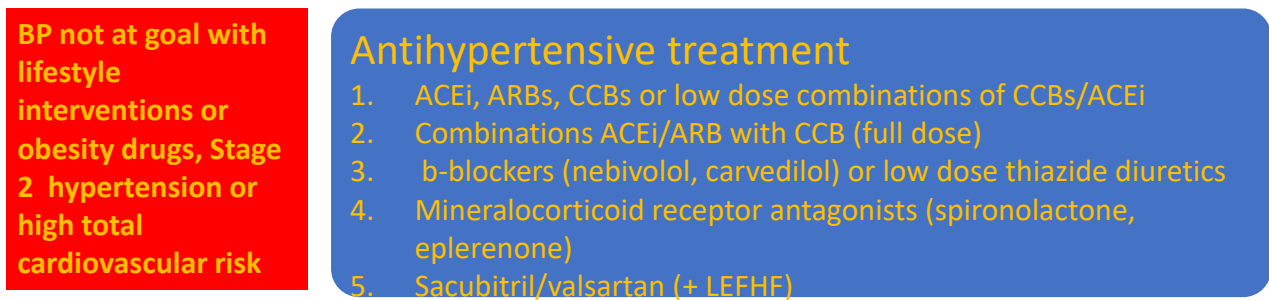
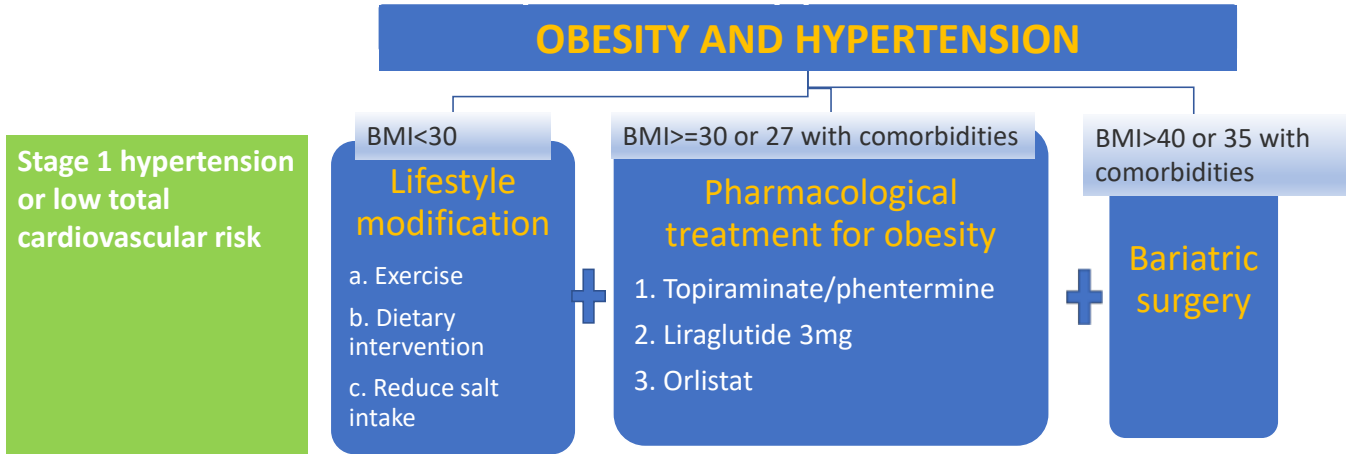
- Low dose topiramate/phentermine reduces body weight and BP in obese hypertensive patients
- Mild to modest BP reductions have been observed on treatment with liraglutide and lorcaserin

But...

- Naltrexone/bupropion increased BP through monoamine uptake inhibition elicited by bupropion
- Sibutramine reduced BP through weight loss, but drug-specific actions was attenuated these BP results

*Kotsis V et al. J Hypertension 2018 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001730*



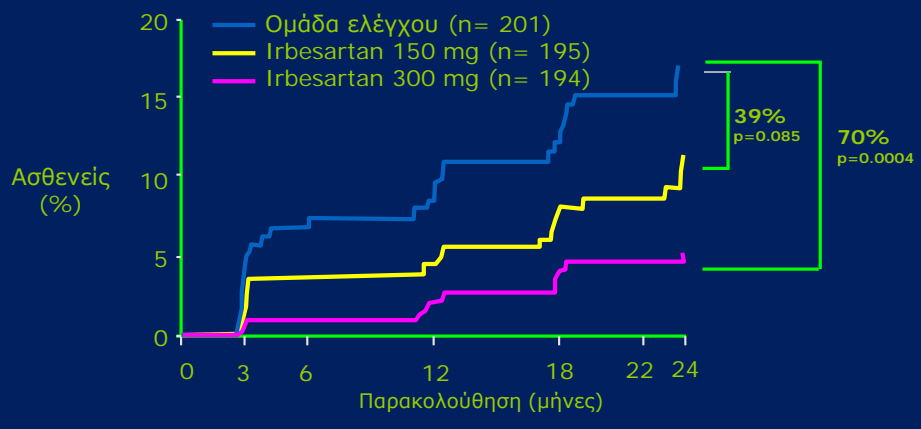


Kotsis V et al. J Hypertension 2018 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001730

*IRMA 2 - Εξέλιξη νόσου*  
 Χρόνος έως την εμφάνιση κλινικής πρωτεϊνουρίας...

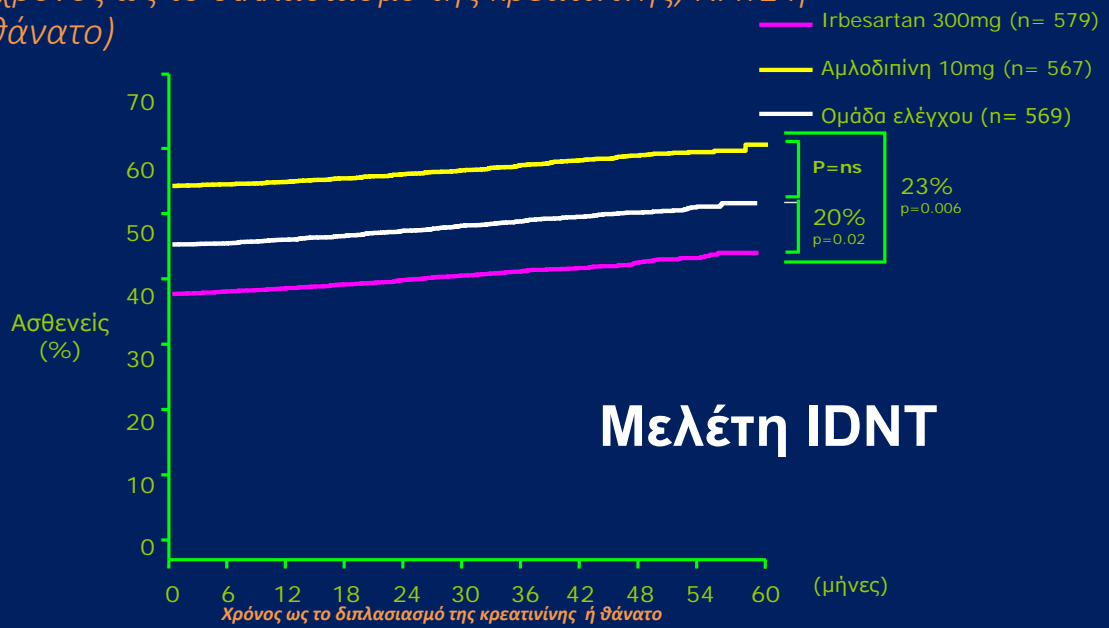
Έως και 70% μείωση του σχετικού κινδύνου εξέλιξης της μικρολευκωματινουρίας σε πρωτεϊνουρία

Οφέλος παρατηρείται από τον 3ο κιάλας μήνα και διατηρείται στη συνέχεια



Parving H-H, et al. *New Engl J Med* 2001; 345: 870-878.

Ιρμπερσαρτάνη σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη  
(χρόνος ως το διπλασιασμό της κρεατινίνης, ΝΑΤΣ ή  
θάνατο)

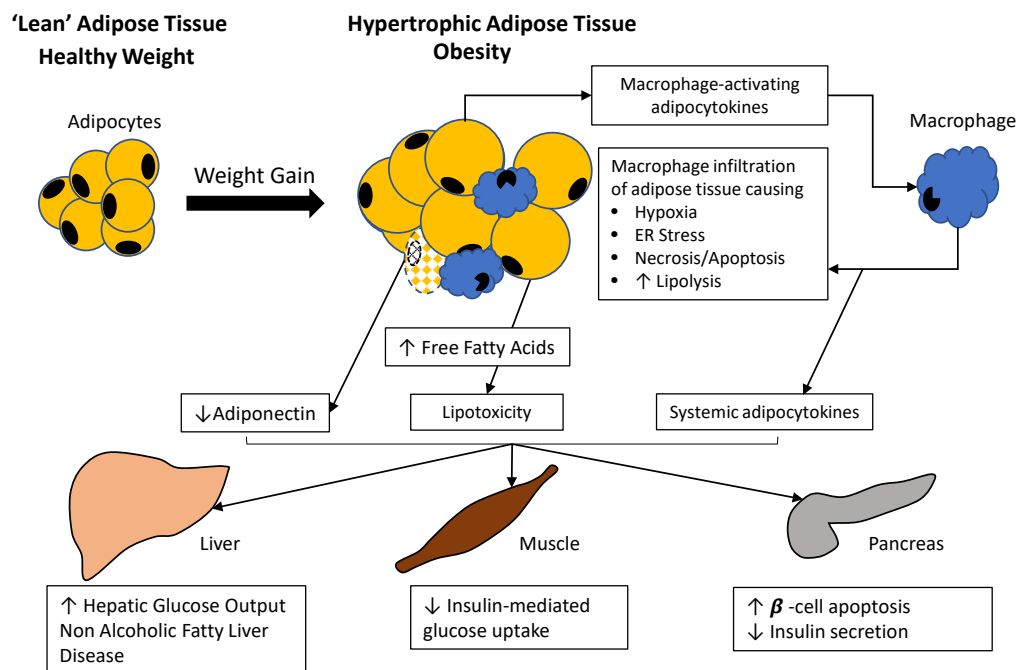


Lewis EJ et al. New Engl J Med 2001;345:851-860.

Obesity and diabetes

# Obesity and diabetes

- 60 million people with diabetes in the European Region (10.3% of men and 9.6% of women aged > 25 years)
- Prevalence of diabetes is increasing among all ages in the European Region, mostly due to increases in overweight and obesity, unhealthy diet and physical inactivity
- Overweight and obesity (BMI over 25 kg/m<sup>2</sup>) have been estimated to account for about 65–80% of new cases of type 2 diabetes.
- The risk is a function of the age of onset and the duration of obesity, and weight gain during adult life



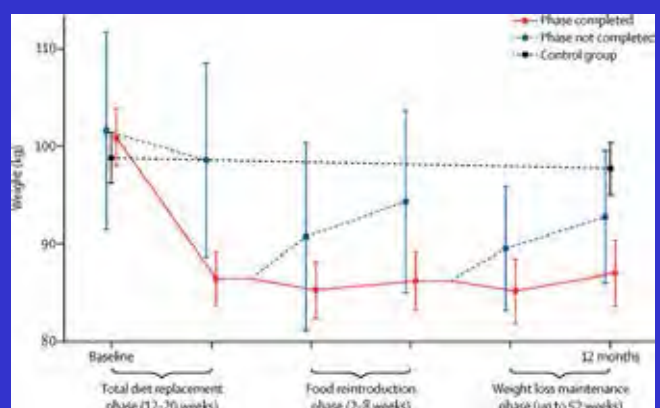
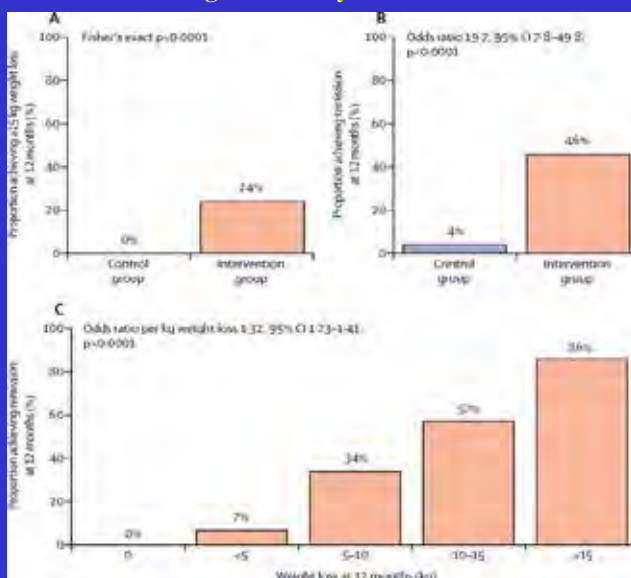
Developed from N Finer in *Kotsis V et al. J Hypertension 2018 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001730*

## Weight loss strategies - lifestyle intervention in diabetes

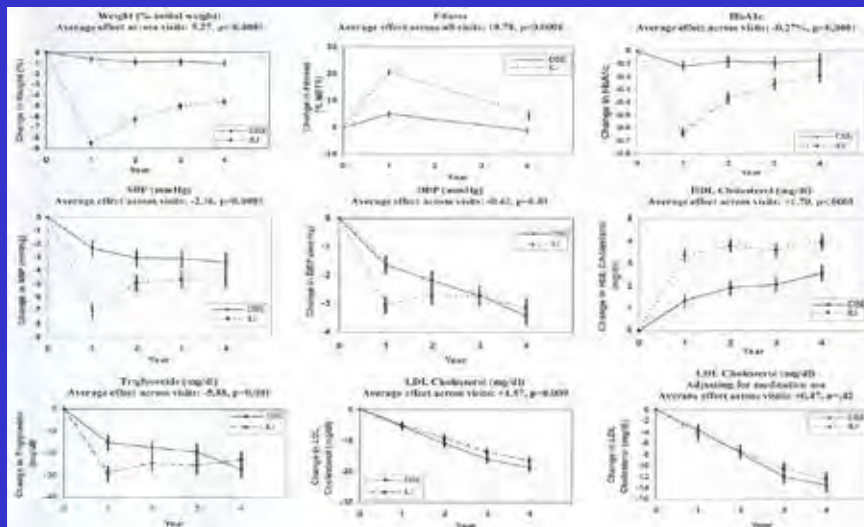
- Behavioral therapy based on self-monitoring of food-intake
- Physical activity to increase energy expenditure for weight reduction but mainly for weigh loss maintenance programs
- The Mediterranean style-diet may delay need for anti-hyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 DM

## The DIRECT trial

A low kcal/day formula diet for 3-5 months, stepped food reintroduction (2-8 weeks), and structured support for long-term weight loss maintenance allowed almost half of participants to achieve remission to a non-diabetic state and off antidiabetic drugs after one year



## Long Term Effects of a Lifestyle Intervention on Weight and Cardiovascular Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes: Four Year Results of the Look AHEAD Trial



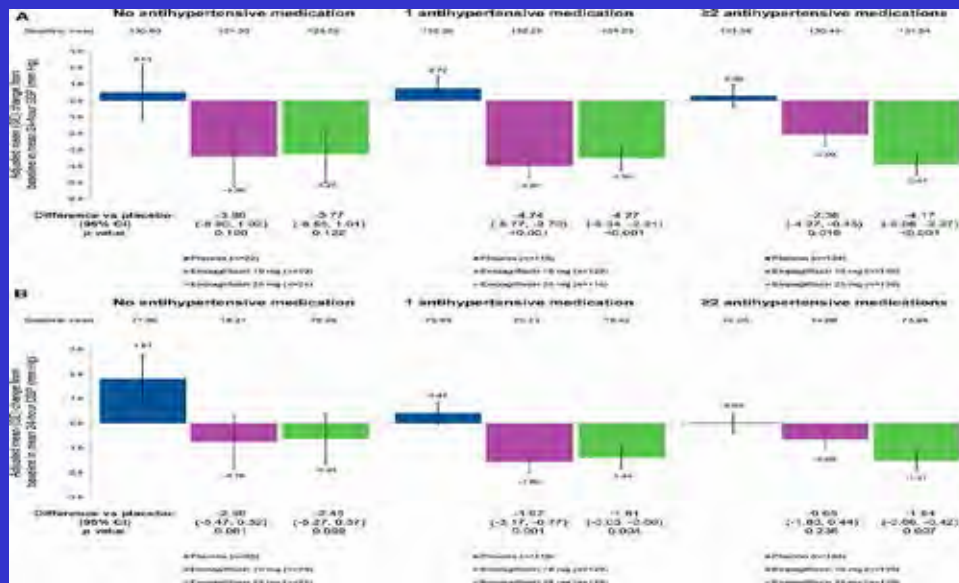
*Archives of internal medicine 2010; 170 (17):1566-1575.*

## Weight loss strategies - lifestyle intervention in diabetes

- Lifestyle changes are quite often difficult to achieve and to maintain weight reduction for a long period of time
- Most patients typically regain about 30-35% of their lost weight in the year following treatment
- More than 50% of these patients most likely return to their baseline weight after 5 years
- Weight loss using lifestyle interventions has temporary benefits, and alternative options such as appropriate anti-obesity medications should be considered for those patients, who are still struggling with their weight management objectives

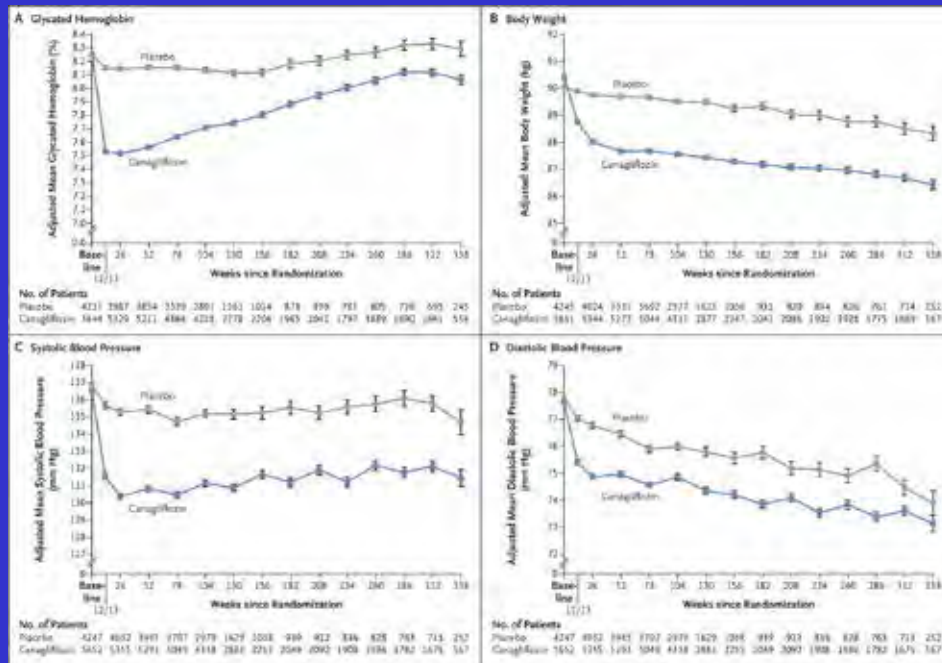


## Change from baseline in mean 24-hour SBP in type 2 diabetes patients treated with Empagliflozin



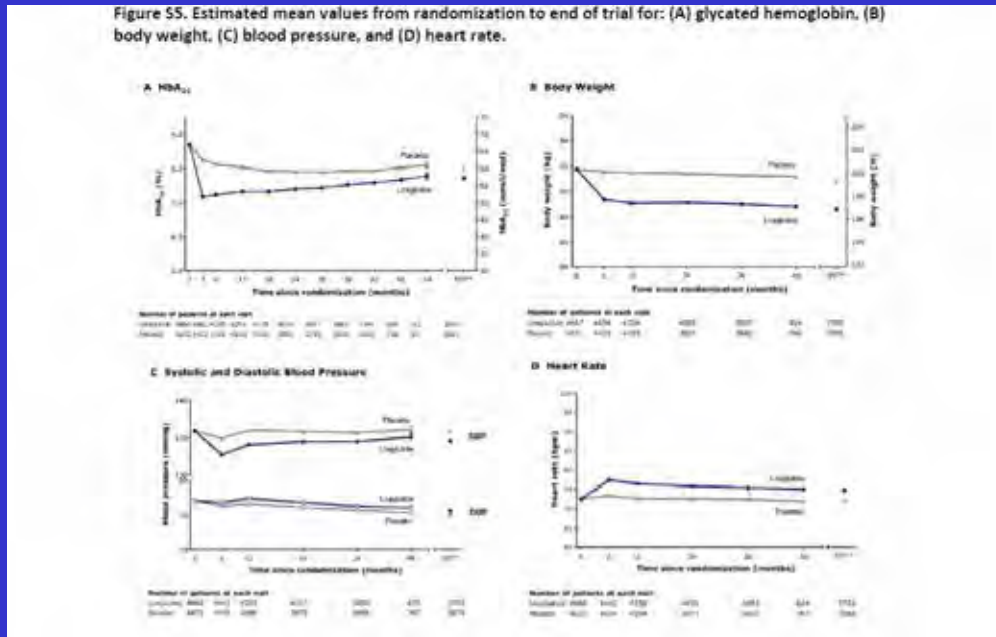
Giuseppe Mancia et al.  
 Hypertension. 2016;68:  
 1355-1364

## Canagliflozin body weight and BP in Type 2 Diabetes



Neal et al  
 N Engl J Med. 2017  
 Nov 23;377(21):2099.

## Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes



Marso SP, et al. N Engl J Med 2016;374:311-22

## Obesity, hypertension and diabetes

**If HbA<sub>1c</sub> goal is ≤1%**  
 Add metformin or SGLT2 inhibitors (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) or GLP1 analogues (exenatide, liraglutide, dulaglutide)

**If HbA<sub>1c</sub> goal is >1% or high cardiovascular risk patient**  
 Add metformin/SGLT2 inhibitors combinations or metformin+ GLP1 analogues or exenatide + dapagliflozin

BMI < 30

Lifestyle modification

BMI ≥ 30 or 27 with comorbidities

Pharmacological treatment for obesity

BMI > 40 or 35 with comorbidities

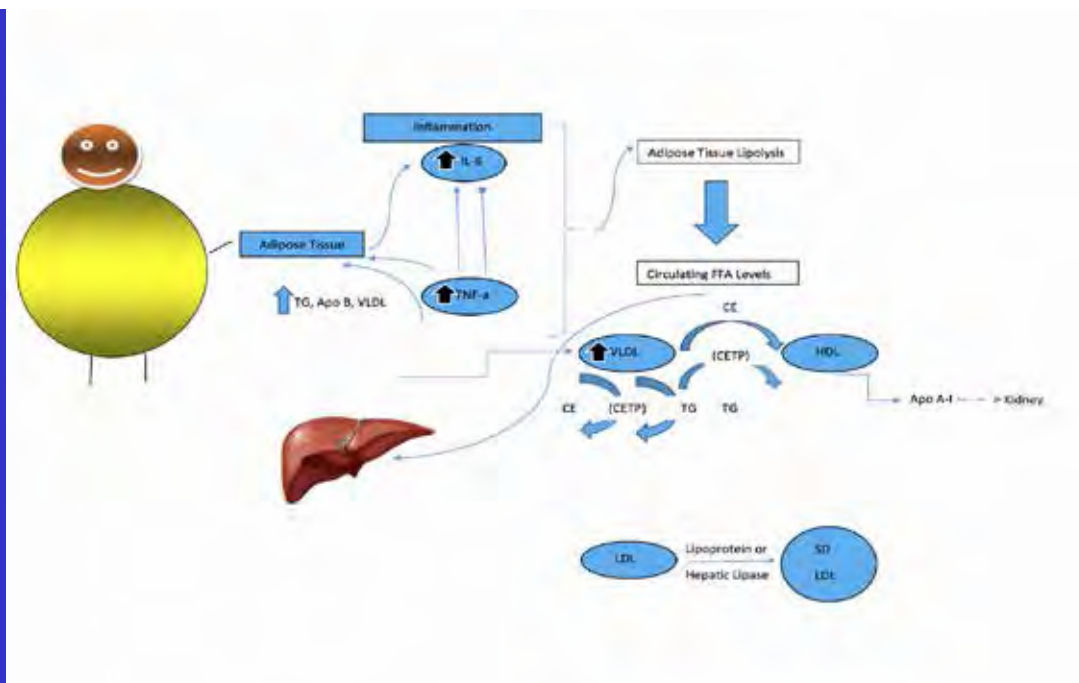
Bariatric surgery

**Obesity and diabetes**

To conjointly reduce BMI, glucose and BP

Kotsis V et al. J Hypertension 2018 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001730

## Obesity and dyslipidemia



Kotsis et al. "Obesity, hypertension and dyslipidemia" In *Endocrinology: Obesity, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment* , edited by Paolo Sbraccia and Nicholas Finan. Springer

## Obesity induced dyslipidemia

- Patients with obesity commonly exhibiting mixed atherogenic dyslipidemia with elevated TGs and low HDL cholesterol levels
- Target of hypolipidemic treatment is still the reduction of LDL levels

## Anti-Obesity drugs and dyslipidemia

- Orlistat decreases LDL levels to a greater degree than diet alone
- Phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion, lorcaserin and liraglutide reduce serum lipid levels (weight loss effect)
- Borderline increased serum lipid levels may be normalized with anti-obesity drugs-assisted weight loss accompanied with lifestyle changes

## Drugs for dyslipidemia in obesity

- Statins reduce LDL cholesterol levels in obese patients
- Statins exhibit a dose-dependent adverse effect on glucose homeostasis
- Statin treatment is associated with body gain that is in part responsible for the drug-induced new-onset DM

### Αντιμετώπιση ασθενούς 3 μήνες μετά ....

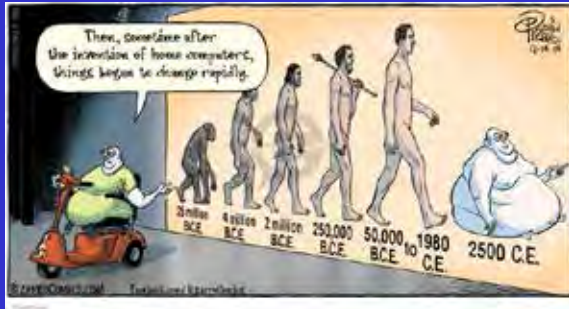
Στον ασθενή συστήθηκε ελάττωση σωματικού βάρους, περιορισμός αλατιού, καθημερινή άσκηση και διακοπή καπνίσματος

✓ EZE και ATOR 10 και 40 mg: ↓ LDL CHOL κατά 22 % (69 mg/dL)  
✓ ↓ TG κατά 15 % (255 mg/dL) Σε 1μηνα με ω3 λιπαρά = 212 mg/dl

Για την υπέρταση χορηγήθηκε ιβερσαρτάνη 300 mg και για το διαβήτη-παχυσαρκία χορηγήθηκε λιραγλουτίδη με σταδιακή αύξηση στα 3mg ημερησίως

Κατάφερε να χάσει 7% του βάρους του με πτώση της αρτηριακής πίεσης στα 130/80 mmHg  
Έχει επισκεφτεί ειδικό ιατρείο διακοπής καπνίσματος χωρίς όμως αποτέλεσμα





Abstract text from a document, possibly a list of names or a summary of a study.

## THANK YOU!

- V Kotsis, J Jordan, D Mircic, N Finar, D Leitner, H Toplak, L Tokgozoglu, V Athyros, M Elsal, T Filippoulos, J Redon, P Redon, C Antza, K Tsioufis, G Grassi, G Seravalle, A Coca, C Sierra, E Lurbe, S Stabouli, B Jelajovic, P Nilsson  
J Hypertens 2018



## Ασθενής με διαβήτη τύπου 2 και μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος

**Β. Άθυρος, MD**  
ΒΠΠ Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο



### Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

*Οι παρουσιάσεις στοχεύουν σε εκπαιδευτικούς σκοπούς και μόνο και δεν αντικαθιστούν την ανεξάρτητη επιστημονική κρίση*

*Οι τοποθετήσεις ως προς τα δεδομένα και οι απόψεις που εκφράζονται προέρχονται αποκλειστικά από τους ομιλητές ατομικώς και, εκτός από την περίπτωση που δηλώνεται ρητά το αντίθετο δεν αποτελούν θέση των εταιρειών.*

*Δεν χορηγείται τιμητική αμοιβή για τη συγκεκριμένη ομιλία  
Ο ομιλητής έχει λάβει τιμητική αμοιβή την τελευταία διετία από τις ακόλουθες εταιρείες: AMGEN, Sanofi, MSD, Pfizer*



## Ένας ασθενής με δυσλιπιδαιμία και αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες

**Άνδρας ηλικίας 59 ετών με CHD, DM και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (NAFLD) στο κλινική εξωτερικής ιατρικής αθηροσκλήρωσης.**

**Ιστορικό, κλινική εξέταση:** Έχει ιστορικό μικτής δυσλιπιδαιμίας για τουλάχιστον 20 χρόνια. Είναι παχύσαρκος (110 kg, BMI 32), WC 114 cm, έχει κανονική αρτηριακή πίεση.

**Εργαστηριακά ευρήματα:** FG 134 mg / dl, HbA1c = 8%, TC 231 mg / dl, LDL 139 mg / dl, HDL-C 36 mg / dl, TGs 228 mg / dl, γGT 195 IU / dl, AP 232 IU / dl, Cr 1,6 mg / dl, e-GFR 45 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, MDRD GFR είναι μόνο για χρόνια νεφρική νόσο (CKD). Επίσης, η εξίσωση MDRD μπορεί να υποτιμήσει την πραγματική GFR σε υγιείς ασθενείς έως και 29%, ΗΠΑ 8,2 mg / dl.

**Υπερηχογράφημα της άνω κοιλίας:** Αυξημένη περιεκτικότητα σε λιπώδη συκώτι (εκτιμάται ότι είναι 32%), και τα δύο νεφρά είναι μάλλον μικρά (μήκος ≈ 9 cm και για τα δύο).

**Άλλες δοκιμές:** Όλες οι άλλες χρόνιες ηπατικές νόσοι αποκλείστηκαν. Η βιοψία του ήπατος υποδηλώνει μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) με φλεγμονή και ίνωση (επίπεδο 3).

## Ένας ασθενής με δυσλιπιδαιμία και αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες

**Είχε διάφορους παράγοντες κινδύνου για NAFLD για μεγάλο χρονικό διάστημα**

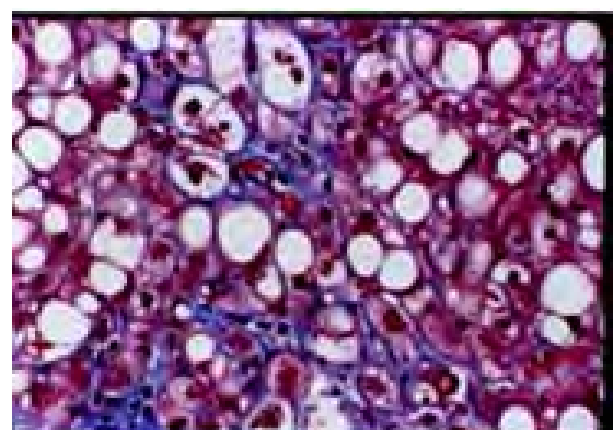
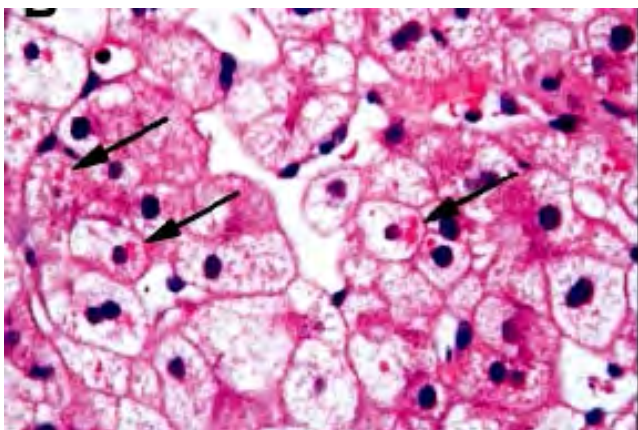
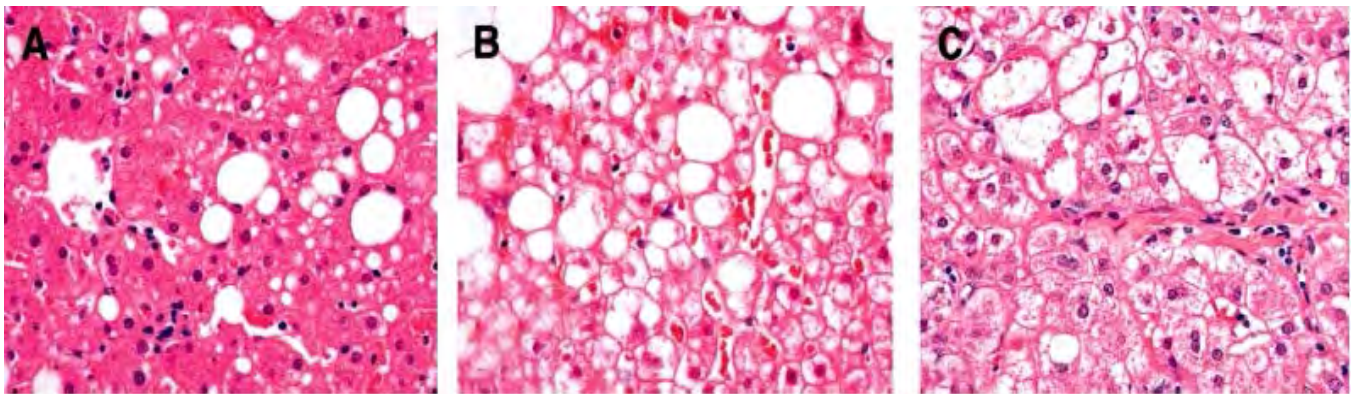
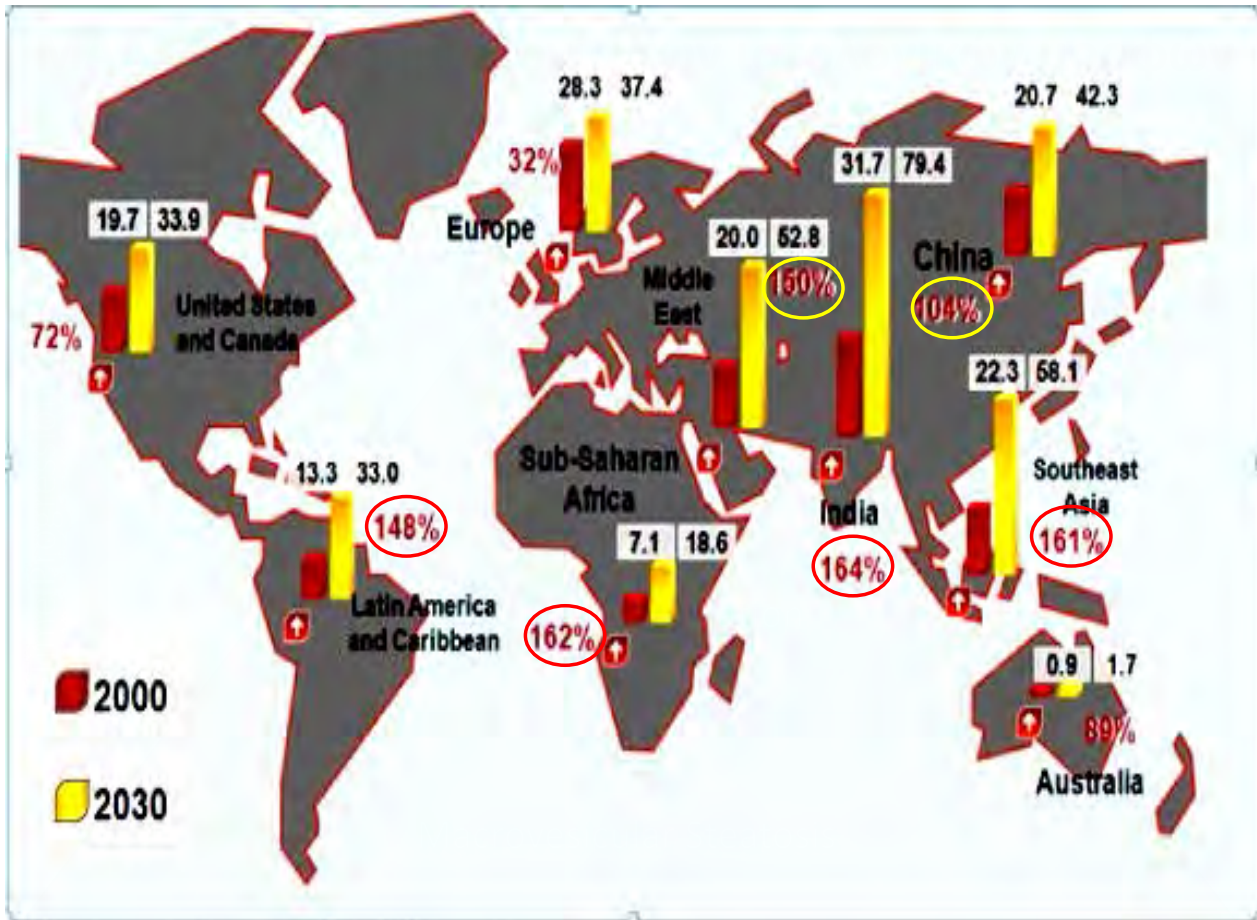
**Διαβήτης,**

**Παχυσαρκία,**

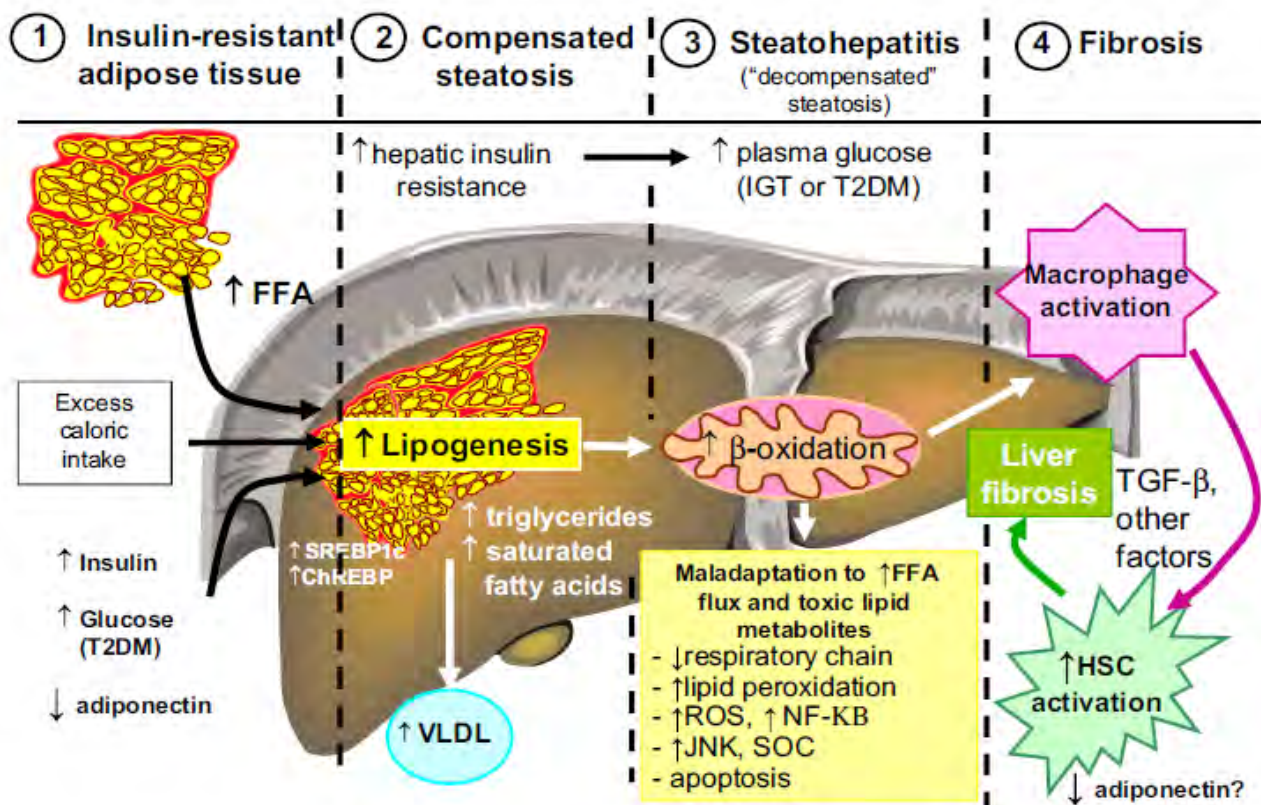
**Χρόνια νεφρική νόσος,**

**Δυσλιπιδαιμία**

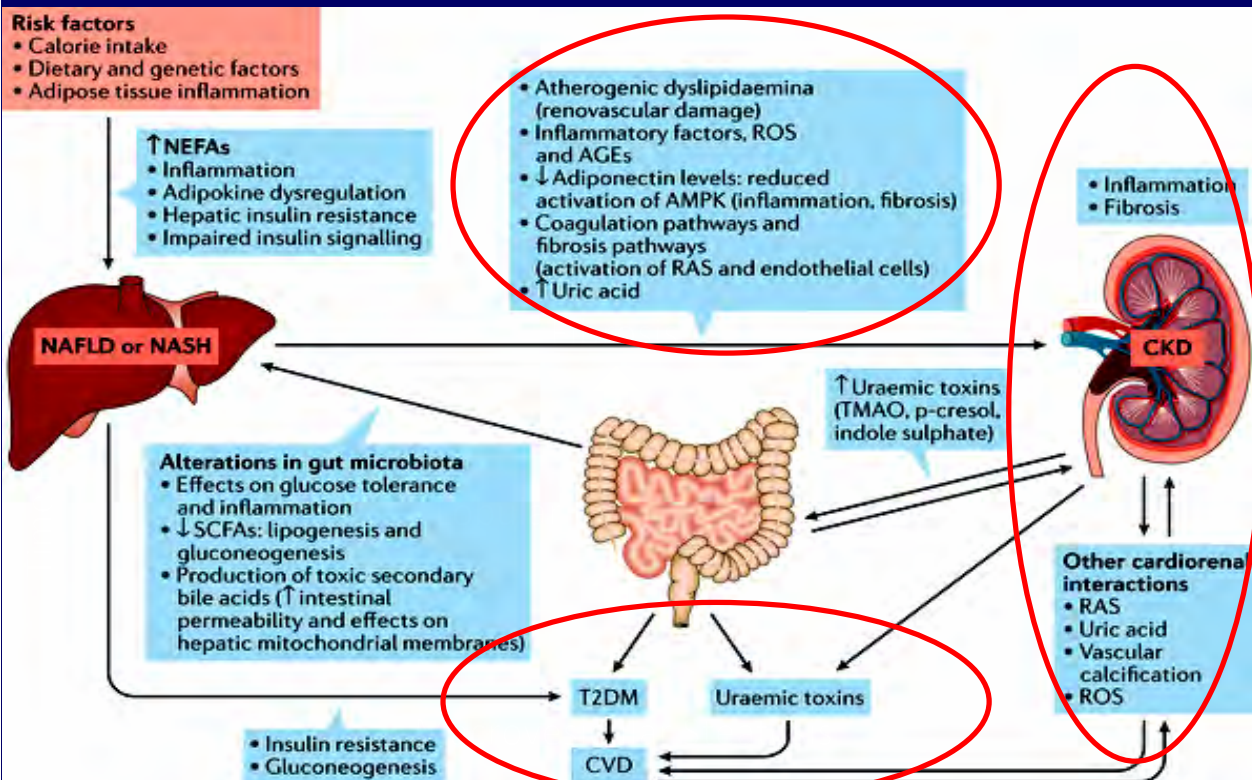
**>75% των παχύσαρκων ασθενών με διαβήτη τύπου 2 έχουν NAFLD**



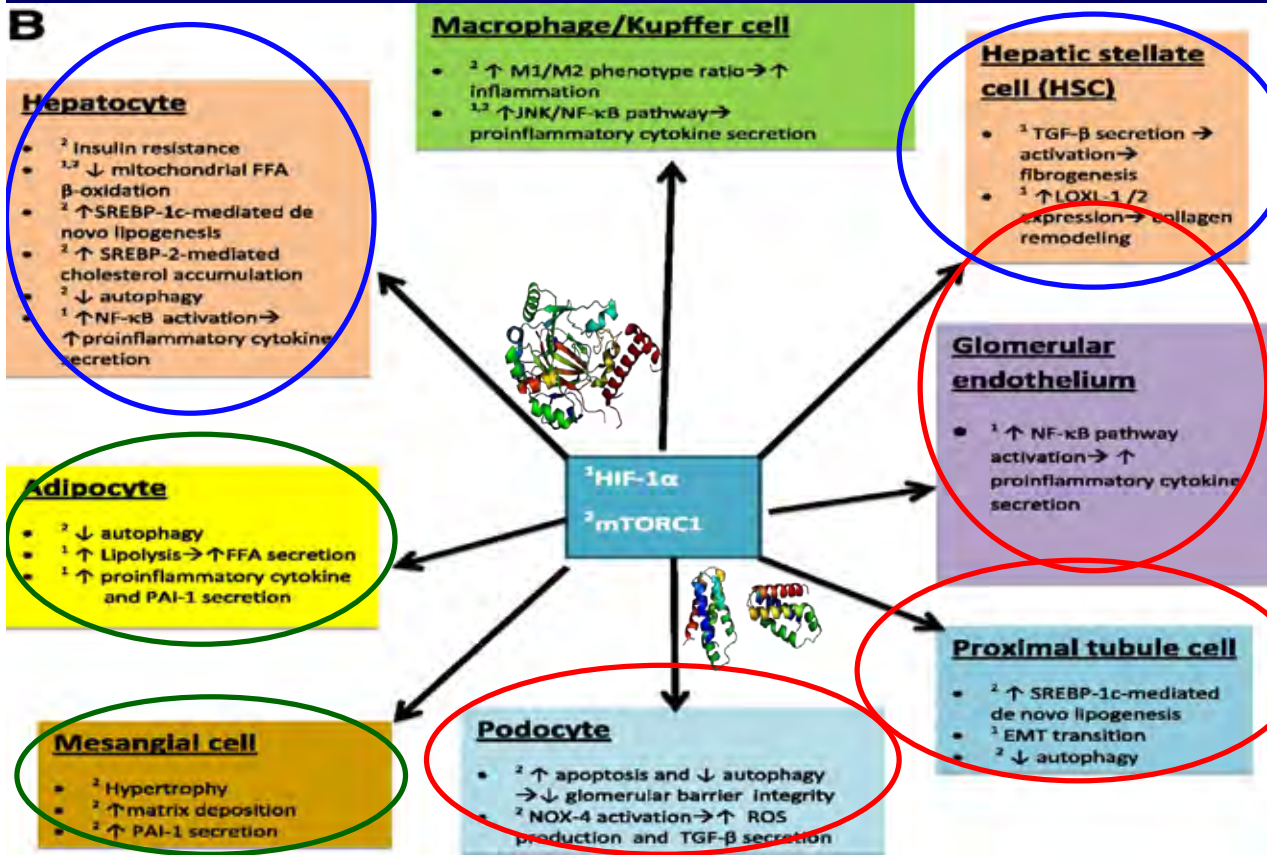




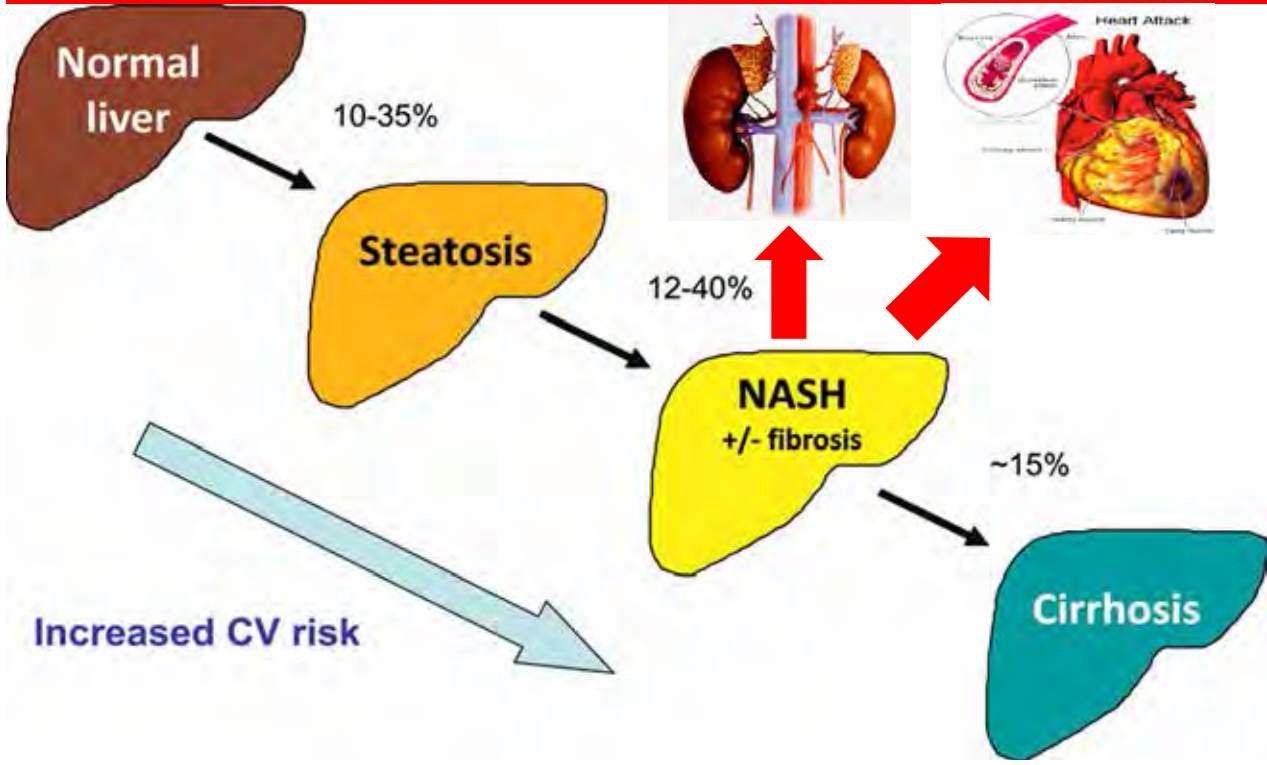
## NAFLD – Multiple comorbidities



# NAFLD – Effect on renal impairment

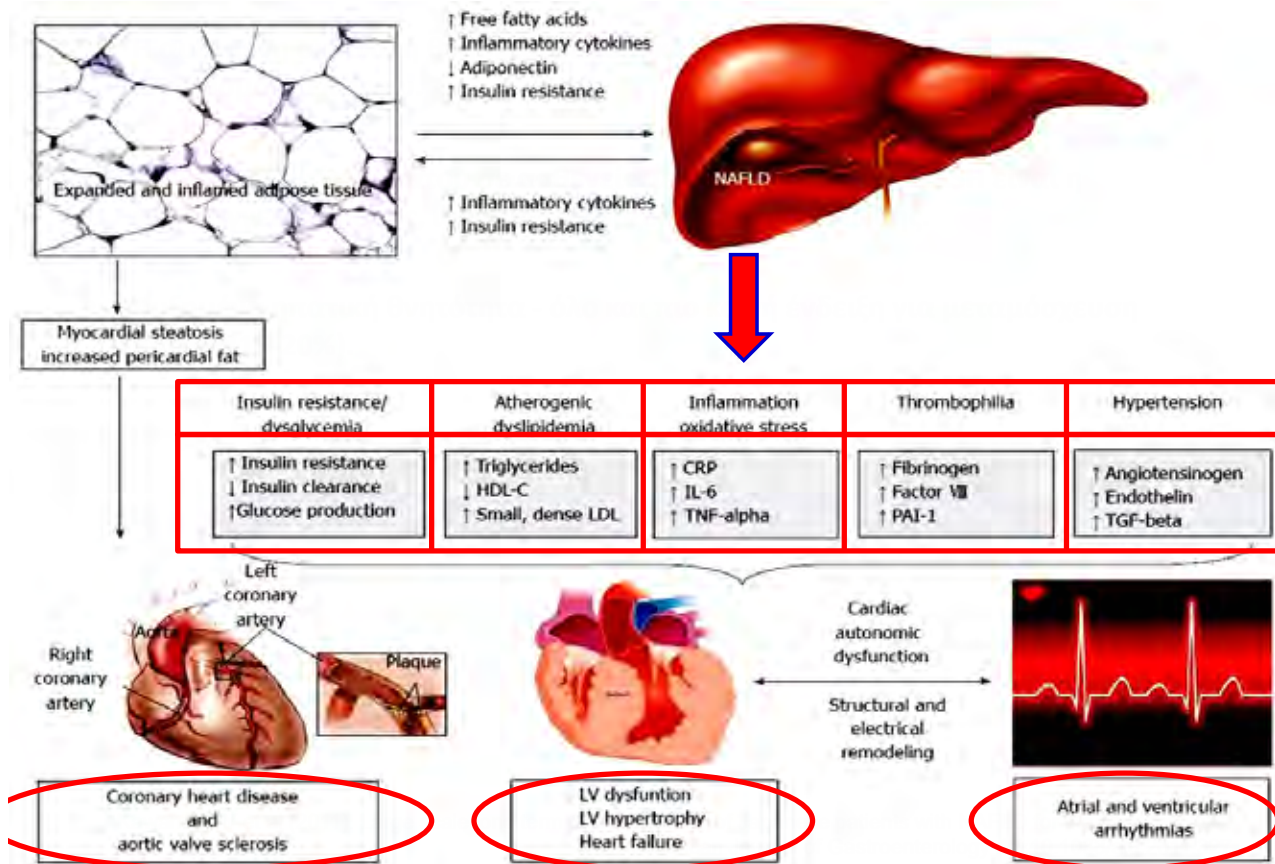


## ΜΑΛΝΗ – Επιδημιολογία των ιστολογικών μορφών και συσχέτιση με νόσο του νεφρού και της καρδιάς

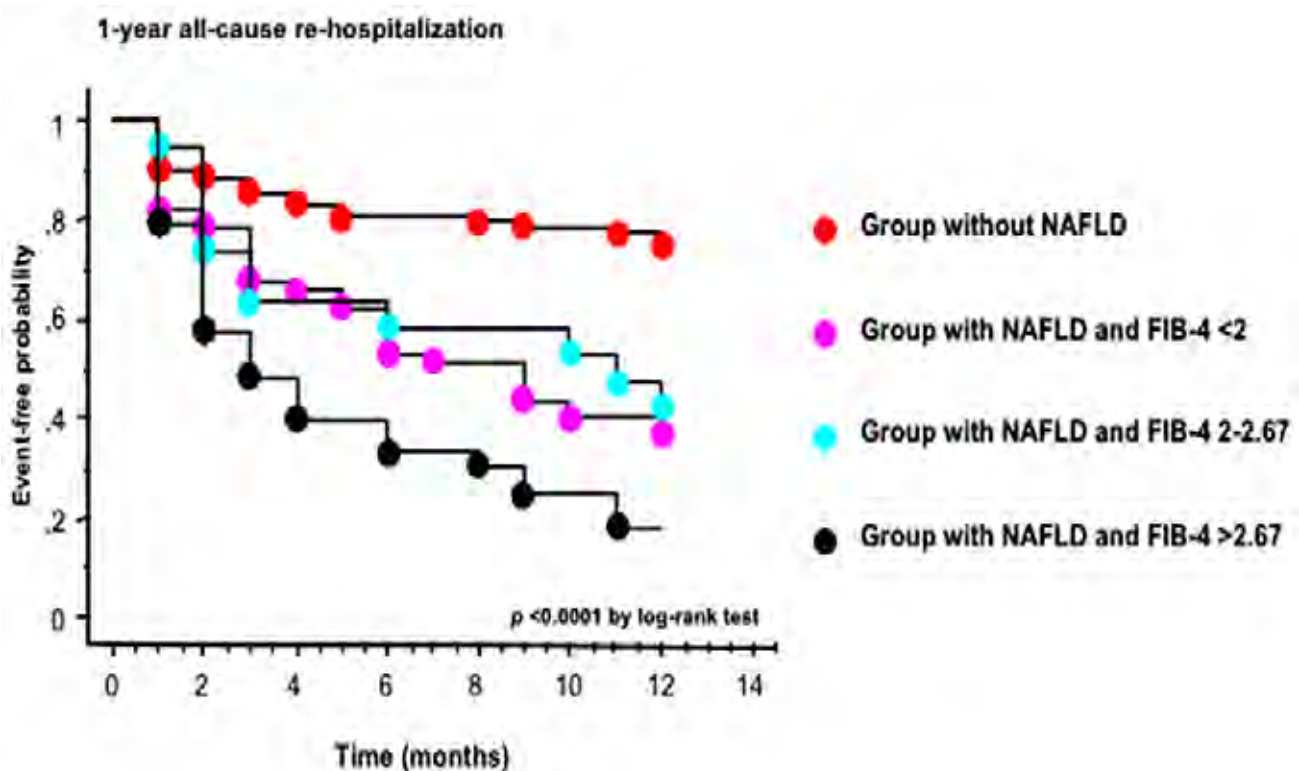




## NAFLD – CHD, Heart failure, Arrhythmias



### Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of 1-year all-cause and cardiac hospital readmissions in elderly patients admitted for acute heart failure.



Valbusa, et al. PLoS One. 2017 Mar 13;12(3):e0173398.

# Non Alcoholic Fatty Liver Disease

**CHRONIC LIVER DISEASE AFFECTS <sup>6</sup>**  
**>25% OF THE POPULATION**

**MORE THAN 6,000,000 AUSTRALIANS**

**\$50.7 BILLION**  
ANNUAL COST BURDEN

**> COMBINED ANNUAL COST OF DIABETES MELLITUS + KIDNEY DISEASE**

**20 LIVES LOST EVERY DAY**  
TO CHRONIC LIVER DISEASE

**NAFLD IS THE MOST PREVALENT FORM OF LIVER DISEASE**

**1 IN 3 ADULTS AFFECTED<sup>11</sup>**

### WHAT IS NAFLD?<sup>7</sup>

- Non-alcoholic fatty liver disease.
- Presence of hepatic fat in people who do not consume excessive alcohol.
- Most common reason for mildly abnormal liver test results.

#### SUBCLASSIFICATIONS:

**NAFL** (non-alcoholic fatty liver)

- Fat in liver >5% by weight
- Hepatomegaly
- Mild inflammation
- Minimal cell death

**NASH** (non-alcoholic steatohepatitis)

- Excessive hepatic fat accumulation
- Some scarring may be present
- Inflammatory state
- Increased cell death

**CIRRHOSIS**

- Significant scarring
- Advanced liver damage
- Compromised structure and function

### CAUSES

Although the exact cause of NAFLD remains unknown, growing evidence suggests excessive consumption of sugar (sucrose and fructose) and high fat as a major contributor in the development and severity of NAFLD. Risk factors include:

- Obesity
- High cholesterol
- High triglycerides
- Type 2 diabetes
- Insulin resistance
- Leptin resistance
- Hepatic iron
- Metabolic syndrome
- Polycystic ovary syndrome
- Hypothyroidism
- Hypodyslipidemia
- Antioxidant deficiencies
- Bacterial translocation from gut to liver

### SYMPTOMS<sup>7,8</sup>

Usually ASYMPTOMATIC. However, symptoms may include:

- Fatigue
- Weight gain
- Pain in upper right abdomen

### DIAGNOSTIC CRITERIA

A definitive diagnosis of NAFLD depends on three factors:

- Evidence of fatty infiltration (imaging or biopsy)
- Exclusion of significant alcohol consumption
- Exclusion of other causes of hepatic steatosis (drug, medications, surgery, metabolic disorders)

### PROGRESSION OF NAFLD<sup>13</sup>

Normal → NAFL → NASH → Cirrhosis

Transitions are labeled as reversible between Normal and NAFL, and NAFL and NASH, but irreversible between NASH and Cirrhosis.

### EVIDENCE-BASED SOLUTIONS<sup>15</sup>

**Milk thistle**  
*Silybum marianum*  
 HEPATOPROTECTIVE, STABILISES CELL AND LYSOSOMAL MEMBRANES, ANTIOXIDANT, CHELATES IRON, ACCELERATES REGENERATION OF HEPATOCYTES, ANTI-INFLAMMATORY, ANTIFIBROTIC

**Coffee**  
*Coffea arabica*  
 HEPATOPROTECTIVE, ANTIOXIDANT, ANTI-INFLAMMATORY, ANTIFIBROTIC, IMPROVES INSULIN SENSITIVITY

**Zinc**  
 ANTIOXIDANT, ANTI-INFLAMMATORY, ANTIFIBROTIC, DEFICIENCY LINKED TO INSULIN RESISTANCE, INVOLVED IN CELL PROLIFERATION, MAINTAINS CELL MEMBRANE INTEGRITY

**Vitamin E**  
*Alpha-tocopherol*  
 ANTIOXIDANT, ANTI-INFLAMMATORY, ANTIFIBROTIC

**Gamma-tocotrienol**  
 REGULATES FATTY ACID METABOLISM, REDUCES ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS, ANTIOXIDANT, ANTI-INFLAMMATORY

### WHAT HAPPENS INSIDE THE LIVER?<sup>14</sup>

SUGAR (SUCROSE, FRUCTOSE) → LIPOGENESIS → FREE FATTY ACIDS → LIPOTOXICITY

LIPOTOXICITY leads to: Lysosomal permeability, Endoplasmic Reticulum Stress, Mitochondrial Dysfunction, Lipid peroxidation, Reactive oxygen species.

Reactive oxygen species leads to: HEPATOCYTE DEATH, IMMUNE CELL ACTIVATION, FIBROSIS, INFLAMMATION.

The current population of Australia is 24,696,605 as of Sunday, April 8, 2018, based on the latest United Nations estimates.

## NAFLD - Weight Loss/Exercise

**Palmer et al. Gastroenterology 1990**

- 39 obese patients, no primary liver disease
- Retrospective analysis after weight loss
- Lower ALT seen in patients with >10% weight loss

**Anderson et al. Journal Hepatology 1991**

- 41 obese patients with biopsy-proven NAFLD
- Low calorie diet (~400 kcal/d) x 8 months then re-biopsied
- Most improved, but 24% with worse fibrosis/inflammation
- Histological worsening associated with rapid weight loss

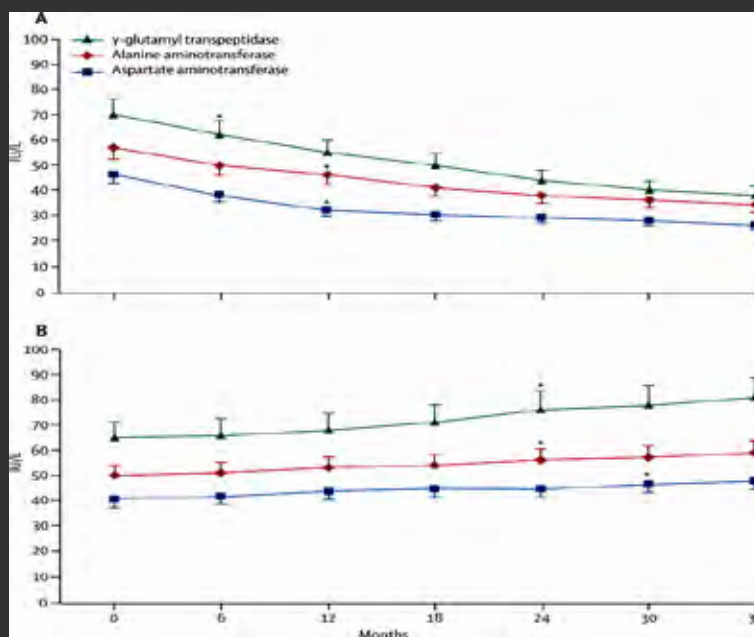
## THE LANCET

# 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

Athyros V, et al. Lancet 2010 ;376(9756):1916-22



### Effect of statin treatment on liver function tests



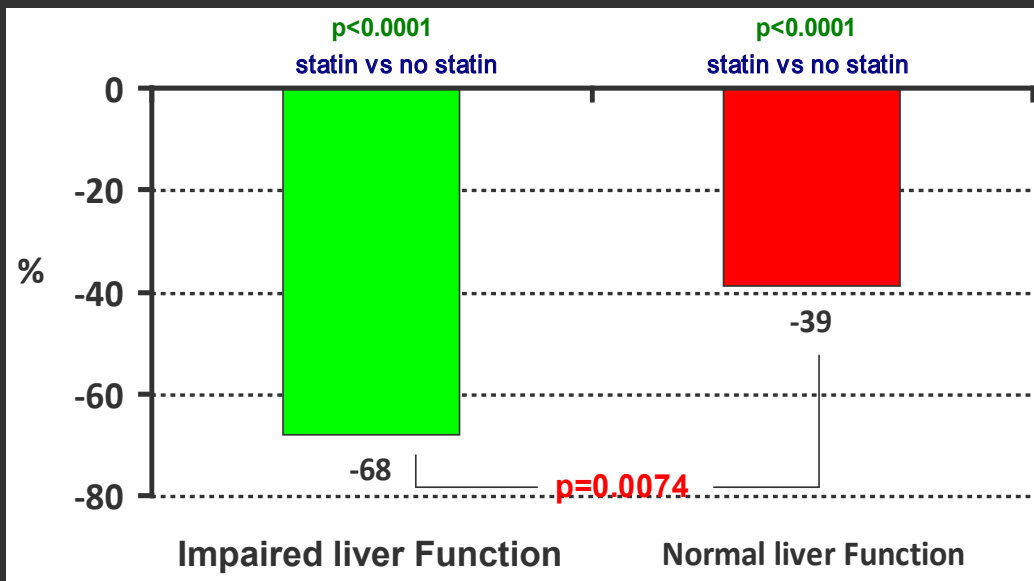
3-ετής παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με αυξημένες τιμές (A) Ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη (n=227). (B) Ασθενείς χωρίς στατίνη (n=210). ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. GGT=γ-glutamyl transferase.



Athyros V, et al. Lancet 2010 ;376(9756):1916-22



## Cardiovascular Relative Risk Reduction within and between the Treatment Groups



Καρδιαγγειακά συμβάματα παρατηρήθηκαν σε 22 (10%) από τους 227 ασθενείς με διαταραγμένες ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις που λάμβαναν στατίνη (3.2 συμβάματα ανά 100 ανθρωπο-έτη) και σε 63 (30%) από τους 210 ασθενείς με διαταραγμένες ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις που δεν λάμβαναν στατίνη (10.0 συμβάματα ανά 100 ανθρωπο-έτη; 68% μείωση σχετικού κινδύνου, p < 0.0001).



Athyros V, et al. *Lancet* 2010 ;376(9756):1916-22.

## IDEAL: Study design

### Patient population

- Enrolled at 190 sites
- History of MI (no restriction on time since MI)
- Men and women aged ≤80 years
- Eligible for statin therapy
- 9,689 screened
- Serum ALT levels < 2 × the upper limit of normal (ULN)

8,888 Patients  
Randomised

Open-label period with blinded endpoint evaluations

Atorvastatin  
80 mg/day

Simvastatin  
20 mg/day

(titrated to 40 mg/day at week 24)\*

4.8 Year Follow-up

\* Simvastatin dose was increased to 40 mg/day at week 24 in patients whose plasma TC remained >5.0 mmol/L or whose LDL-C remained >3.0 mmol/L

Για τις ενδείξεις και άλλες συνταγογραφικές πληροφορίες της atorvastatίνης, ανατρέξτε στο slide 33

Pedersen TR et al. *Am J Cardiol* 2004 ; 94: 720-724

## IDEAL Study: Post-hoc analysis in CVD patients with altered liver biochemistry



Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels

Matti J. Tikkanen<sup>a,\*</sup>, Rana Fayyad<sup>b,1</sup>, Ole Faergeman<sup>c,1</sup>, Anders G. Olsson<sup>d,1</sup>, Chuan-Chuan Wun<sup>b,1</sup>, Rachel Laskey<sup>b,1</sup>, John J. Kastelein<sup>e,1</sup>, Ingar Holme<sup>f,1</sup>, Terje R. Pedersen<sup>g,1</sup> On behalf of the IDEAL Investigators

<sup>a</sup> Department of Medicine, Division of Cardiology, Helsinki University Central Hospital, and Folkhälsan Research Center, Helsinki, Finland

<sup>b</sup> Pfizer Inc., New York, NY, USA

<sup>c</sup> Department of Cardiology B, Århus University Hospital, Århus, Denmark

<sup>d</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of Health Sciences, University Hospital, Linköping, and Stockholm Heart Center, Stockholm, Sweden

<sup>e</sup> Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

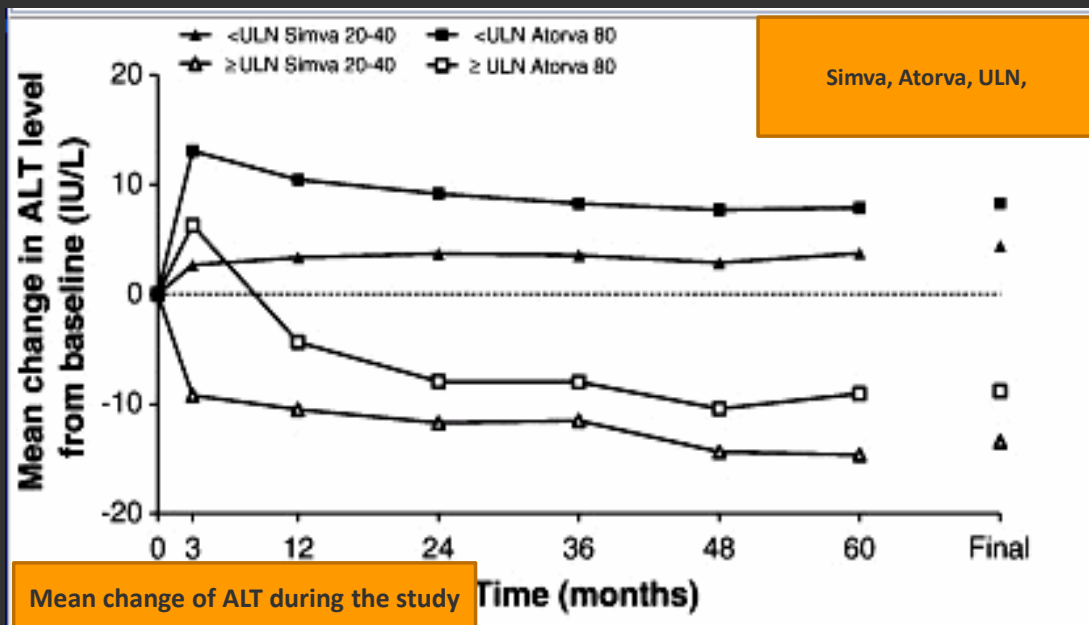
<sup>f</sup> Center of Preventive Medicine, Oslo University Hospital, Ullevål, Oslo, Norway

<sup>g</sup> University of Oslo and Center of Preventive Medicine, Oslo University Hospital, Ullevål, Oslo, Norway

**Primary endpoint: reduction in recurrent CVD events**

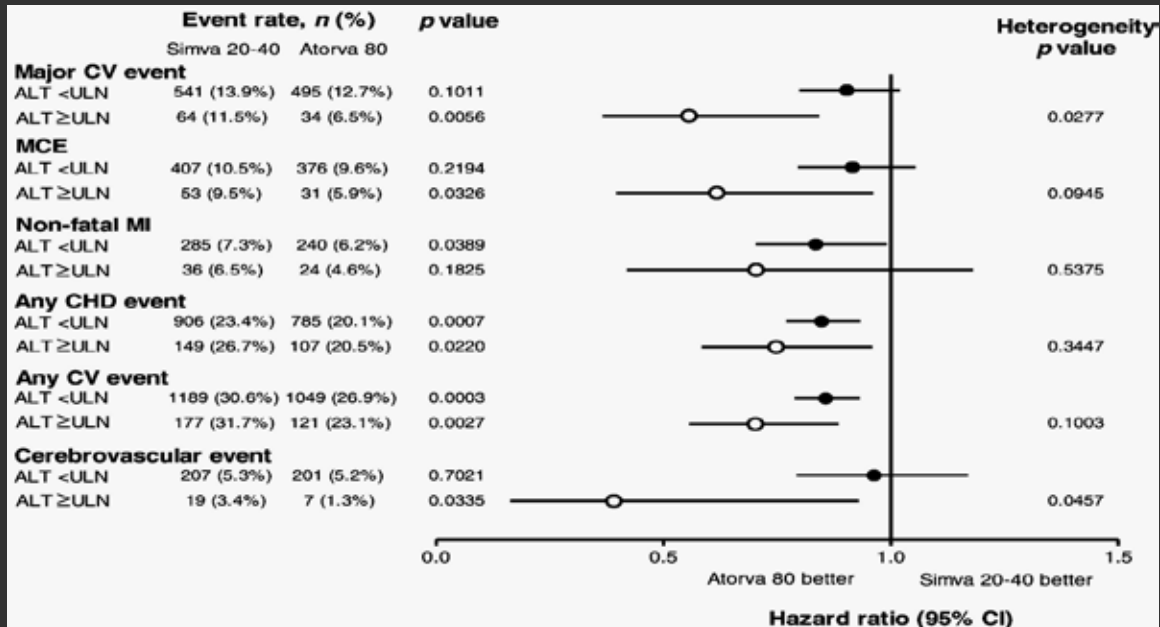
TikkanenMJ, et al. Int J Cardiol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.024>

### Change in ALT levels according to statin treatment



TikkanenMJ, et al. Int J Cardiol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.024>

## Effect of therapy on CVD events in patients with increased or normal ALT levels



TikkanenMJ, et al. Int J Cardiol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.024>



World Journal of  
Gastroenterology

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>  
 Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>  
 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7860

World J Gastroenterol 2015 July 7; 21(25): 7860-7866  
 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)  
 © 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved

ORIGINAL ARTICLE

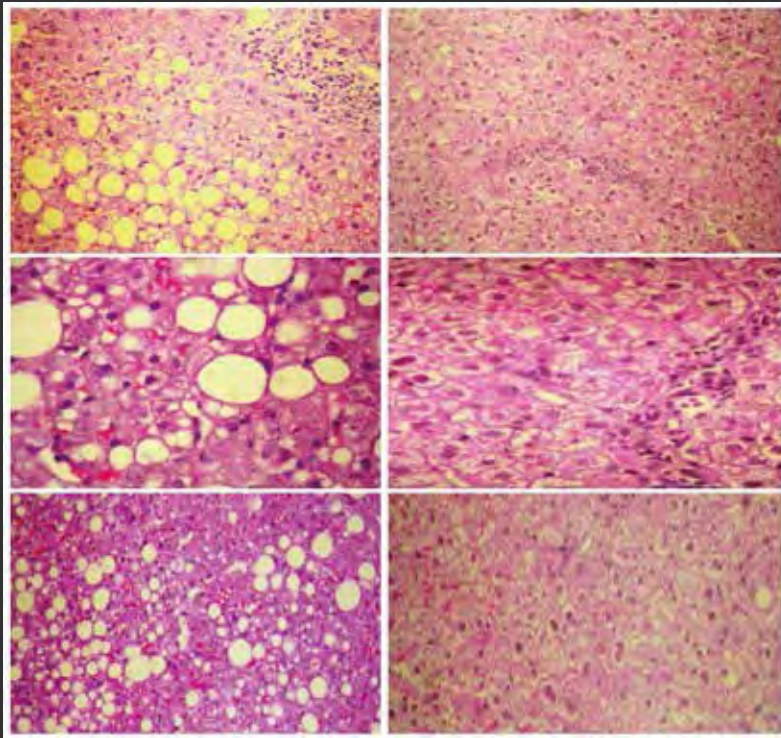
Prospective Study

## Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome

Konstantinos Kargiotis, Vasilios G Athyros, Olga Giouleme, Niki Katsiki, Evangelia Katsiki, Panagiotis Anagnos Chrysoula Boutari, Michael Doulas, Asterios Karagiannis, Dimitri P Mikhailidis



## Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome



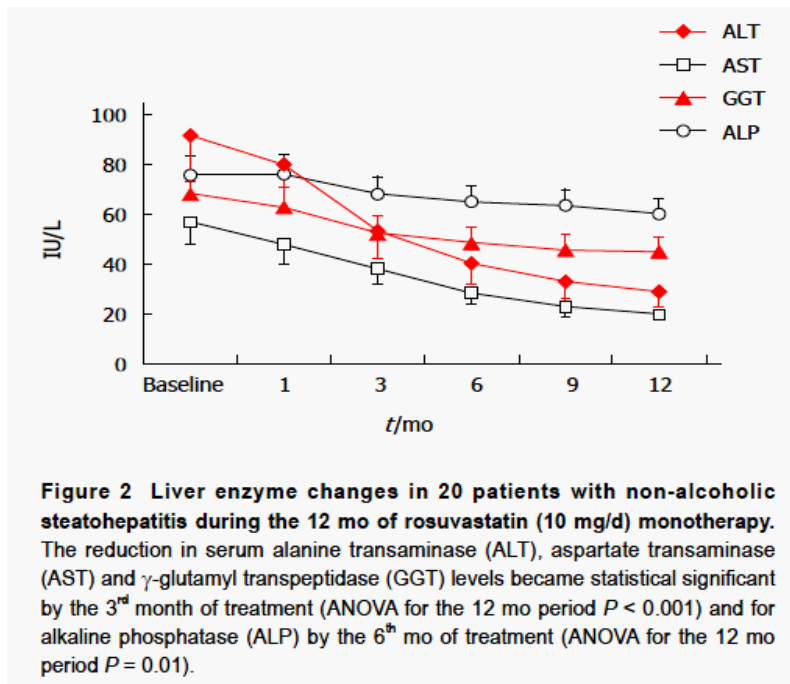
World J Gastroenterol. 2015 Jul 7;21(25):7860-8.

**Table 1** Changes in measured parameters during the study

Parameter	Baseline	1 <sup>st</sup> mo	3 <sup>rd</sup> mo	6 <sup>th</sup> mo	9 <sup>th</sup> mo	12 <sup>th</sup> mo	P value (ANOVA)
Age (yr)	40.5 ± 5.6	-	-	-	-	-	-
Gender (male)	16	-	-	-	-	-	-
Cigarette smoking	13	13	13	12	12	11	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.5 ± 1.1	31.3 ± 1.0	31.4 ± 1.0	31.6 ± 1.1	31.6 ± 1.2	31.5 ± 1.2	NS
Waist circumference (cm)	110.5 ± 6.2	110.4 ± 6.0	109.9 ± 6.1	110.6 ± 6.3	110.7 ± 6.2	110.4 ± 6.2	NS
Total cholesterol (mg/dL)	251 ± 22	226 ± 17	192 ± 16	185 ± 12	181 ± 8	179 ± 9	< 0.001
Triglycerides (mg/dL)	187 ± 19	161 ± 20	143 ± 26	123 ± 11	121 ± 22	117 ± 18	< 0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	38 ± 5	40 ± 5	42 ± 7	42 ± 4	43 ± 3	44 ± 5	< 0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	180 ± 23	152 ± 15	121 ± 17	118 ± 14	114 ± 9	110 ± 11	< 0.001
Serum creatinine (mg/dL)	0.93 ± 0.2	0.92 ± 0.2	0.94 ± 0.2	0.92 ± 0.2	0.91 ± 0.2	0.90 ± 0.2	NS
hsCRP (mg/L)	4.2 ± 1.3	-	-	2.7 ± 0.8	-	1.6 ± 0.5	< 0.001
BUN (mg/dL)	34 ± 8	34 ± 8	35 ± 8	34 ± 7	33 ± 6	31 ± 6	NS
SUA (mg/dL)	5.5 ± 1.1	5.4 ± 1.0	5.2 ± 0.9	5.0 ± 0.7	4.9 ± 0.8	4.8 ± 0.9	0.016
Plasma glucose (mg/dL)	102 ± 8	101 ± 8	96 ± 6	93 ± 7	89 ± 5	87 ± 5	< 0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.3 ± 0.4	-	5.1 ± 0.4	5.0 ± 0.5	4.9 ± 0.3	4.8 ± 0.3	< 0.001
Metabolic Syndrome, n	20	20	18	9	0	0	< 0.001

Data are presented as mean ± SD. BMI: Body mass index; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; NS: Not significant; BUN: Blood urea nitrogen; SUA: Serum uric acid; HbA<sub>1c</sub>: Glycosylated haemoglobin.

## Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome



World J Gastroenterol. 2015 Jul 7;21(25):7860-8.

## Statins and improvement of NASH as shown by baseline and after treatment biopsy.

1. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J HEPAT 2015; 63(3):705-12.

**N=107 Statin use was associated with protection towards the full spectrum of liver damage in individuals at risk of non-alcoholic steatohepatitis.**

2. Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J, Pais R, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. BMJ Open Gastroenterol 2016 Mar 18;3(1):e000075.

**N=346, Statin use is negatively associated, while insulin and sulfonylureas are positively associated with NASH and severe fibrosis.**



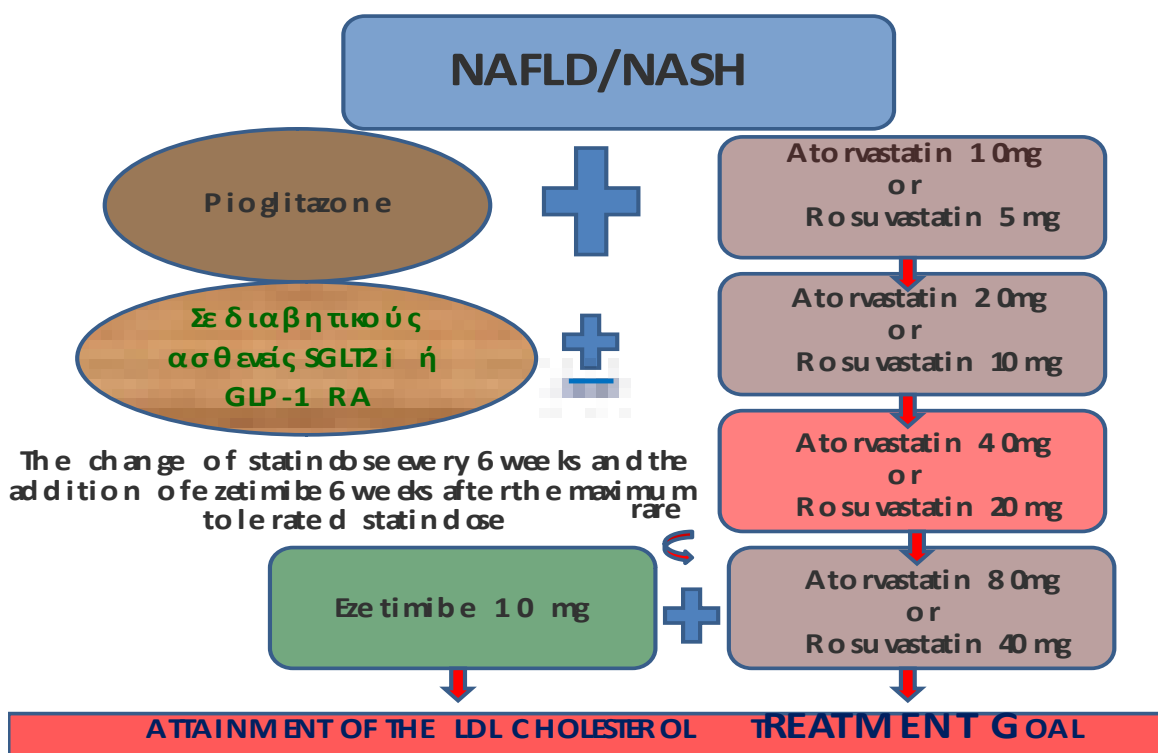
## SGLT2 και NAFLD, Chronic Kidney Disease, Cardiac Disease

Scheen AJ, Delanaye P. Effects of **reducing blood pressure on renal outcomes** in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. Diabetes Metab 2017;43(2): 99-109.

Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of **SGLT2 Inhibitors in Heart Failure**: Diabetes and Beyond. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2017; 19(3):23.

Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y. Empagliflozin (an **SGLT2 inhibitor**), alone or in combination with **linagliptin** (a DPP-4 inhibitor), **prevents steatohepatitis** in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. Diabetol Metab Syndr 2016;8:45.

### The use of statins for the prevention or treatment of non alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and the related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement



Athyros et al. Metabolism 2017;71:17-32

## Ένας ασθενής με δυσλιπιδαιμία και αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες

Ένας άνδρας 60 ετών με CHD, DM και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία παρουσιάζει με μη αλκοολική λιπαρή ηπατική νόσο (NAFLD).

**Ένα χρόνο μετά τη θεραπεία.**

**Θεραπεία (για 1 έτος):** Atorvastatin 40 mg / d, συν ezetimίπη 10 mg / d, συν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg / d, συν πιογλιταζόνη 30 mg / d.

**Εργαστηριακά ευρήματα:** FG 98 mg / dl, HbA1c 6,9, TC 231 mg / dl, LDL 65 mg / dl, HDL-C 42 mg / dl, TGs 161 mg / dl, ALT 38 IU / Η MDRD GFR είναι μόνο για χρόνια νεφρική νόσο (CKD), η οποία δεν είναι ακριβής για οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης, η εξίσωση MDRD μπορεί να υποτιμήσει την πραγματική GFR σε υγιείς ασθενείς έως και 29%, ΗΠΑ 6.8 mg / dl.

**Υπερηχογράφημα της άνω κοιλίας:** Φυσικό ήπαρ, μικρά νεφρά.

**Άλλες δοκιμές:** Η βιοψία του ήπατος υποδεικνύει ένα φυσικό ήπαρ χωρίς φλεγμονή ή ίνωση.



# Ασθενής με κίρρωση και καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου

Ευάγγελος Χολόγκιτας  
Αναπληρωτής καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ  
Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό»

## Αιτία προσέλευσης

- Ασθενής ηλικίας 55 ετών και μεταβολικό σύνδρομο προσήλθε στα τακτικά ηπατολογικά Ε.Ι. μετά από παραπομπή από θεράποντα παθολόγο λόγω ανεύρεσης **κίρρωσης** σε υπερηχογράφημα άνω κοιλίας

## Ιστορικό Ασθενή

- Σε ηλικία 48 ετών με BMI 31 (Σ.Β.: 90Kg), παρακολουθείται από οικογενειακό παθολόγο (περιοδικός έλεγχος εξετάσεων).
- Σε τυχαίο υπερηχογράφημα λόγω νεφρολιθίασης διαπιστώνεται από τον ακτινολόγο ότι το ήπαρ παρουσιάζει μέτρια προς σημαντική λιπώδη διήθηση.

## Ιστορικό Ασθενή

- Απευθυνόμενος στο γιατρό του, πραγματοποιείται νέος κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα.
- Κλινική εξέταση: χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (Α.Π.: 120/80mmHg)



## Κριτήρια Μεταβολικού συνδρόμου

1. Waist circumference  $\geq 94/\geq 80$  cm for European men/women.
2. Arterial pressure  $\geq 130/85$  mmHg or treated for hypertension.
3. Fasting glucose  $\geq 100$  mg/dl (5.6 mmol/L) or treated for T2DM.
4. Serum triacylglycerols  $>150$  mg/dl ( $>1.7$  mmol/L).
5. HDL cholesterol  $<40/50$  mg/dl for men/women ( $<1.0/<1.3$  mmol/L).

## Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα

Σωματικό βάρος, Kg	90
BMI	31
Περίμετρος μέσης, cm	115
Albumin (g/dL)	4,2
Bilirubin (mg/dL)	1,1
Glucose (mg/dL)	90
Creatinine (mg/dL)	0.89
Glomerular filtration rate (GFR), (ml/min)	97
ALT (IU/L)	28
AST (IU/L)	22
Platelets ( $10^3/\mu\text{L}$ )	245
Total Cholesterol (mg/dL)	190

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να γίνει έλεγχος για μεταβολικό σύνδρομο?

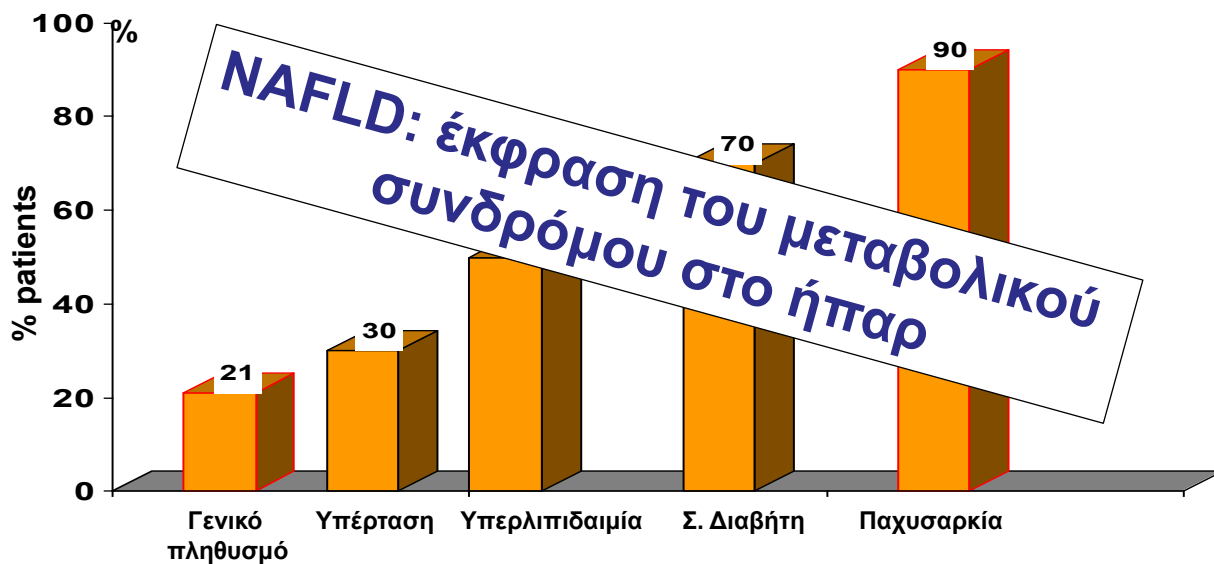
- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## EASL-EASD recommendations

### *Recommendations*

- All individuals with steatosis should be screened for features of MetS, independent of liver enzymes. All individuals with persistently abnormal liver enzymes should be screened for NAFLD, because NAFLD is the main reason for unexpectedly elevated liver enzymes (A1)
- In subjects with obesity or MetS, screening for NAFLD by liver enzymes and/or ultrasound should be part of routine work-up.

# Επιπολασμός της NAFLD σε ειδικές ομάδες



Younossi 2014

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να είχε υποβληθεί σε US ήπατος για λιπώδη διήθηση?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

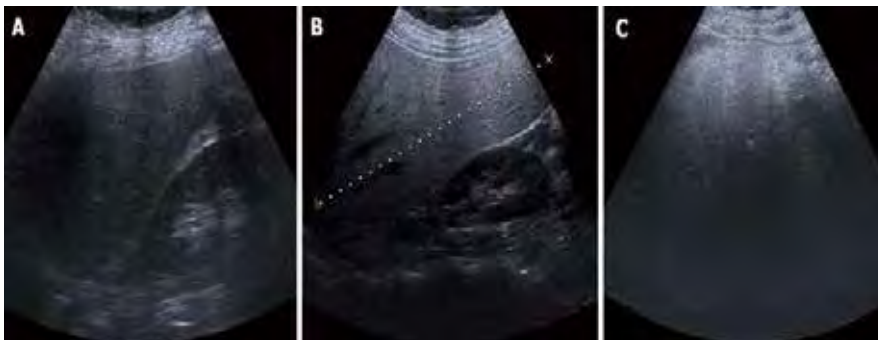
# EASL-EASD recommendations

## Recommendations

- All individuals with steatosis should be screened for features of MetS, independent of liver enzymes. All individuals with persistently abnormal liver enzymes should be screened for NAFLD, because NAFLD is the main reason for unexpectedly elevated liver enzymes (A1)
- In subjects with obesity or MetS, screening for NAFLD by liver enzymes and/or ultrasound should be part of routine work-up.

## Διάγνωση NAFLD με US

- βασικό εργαλείο screening για NAFLD
- ευαισθησία: 49%-95%, ειδικότητα: 85%-94%
- δυνατότητα βαθμολόγησης βαθμού στεάτωσης



## Οδηγίες προς τον ασθενή

- Έγινε σύσταση για δίαιτα με χαμηλά λιπαρά (προϊόντα “light”) και τρέξιμο
- Πράγματι ο ασθενής χάνει σε 2 μήνες **15 κιλά** χωρίς άσκηση (αιτία «βαριέμαι το τρέξιμο, προτιμώ τα βάρη»)
- Αλλά ξαναπαίρνει τα ίδια κιλά σε διάστημα 6 μηνών

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να γίνει αποδεκτή η επιθυμία του είδους της άσκησης?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ



## Ερωτήσεις

Έπρεπε να γίνει πιο συγκεκριμένη σύσταση απώλειας βάρους?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να γίνει σύσταση για άλλη δίαιτα?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

# Δίαιτα και άσκηση στη λιπώδη διήθηση ήπατος

- **Στόχος: απώλεια βάρους**
  - μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου / καλύτερη ποιότητα ζωής
  - βελτίωση στεάτωσης αν μείωση βάρους **≥7-10%**
- Άσκηση αντίστασης = αερόβια
- Διατροφή: υποθερμιδική (καλύτερα **μεσογειακή**)

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να γίνει διερεύνηση για άλλα αίτια λιπώδους διήθησης?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ερωτήσεις

Έχει σημασία ο βαθμός της λιπώδους διήθησης στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου?

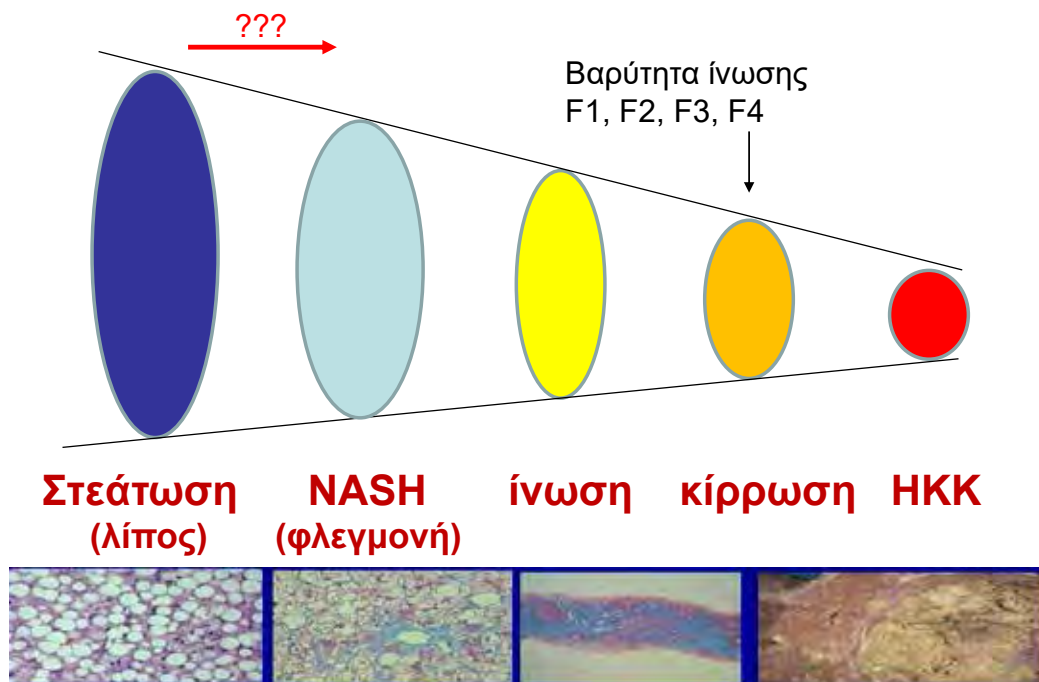
- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ερωτήσεις

Έχουν σημασία οι τρανσαμινάσες στη βαρύτητα και εξέλιξη της ηπατικής νόσου?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## NAFLD: φάσμα της νόσου



NASH: non alcoholic steatohepatitis

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να παραπεμφθεί σε καρδιολόγο?

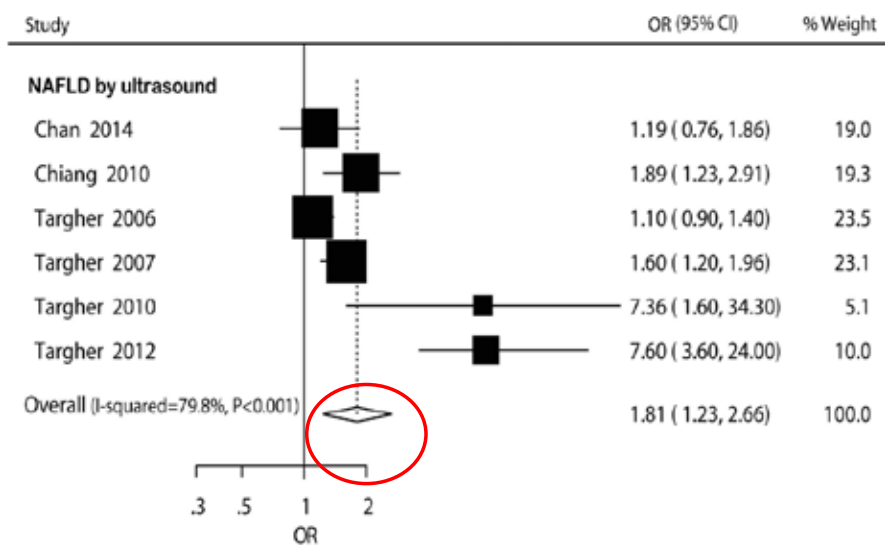
- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ερωτήσεις

Η λιπώδης διήθηση αποτελεί ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Συσχέτιση NAFLD με καρδιαγγειακά συμβάματα



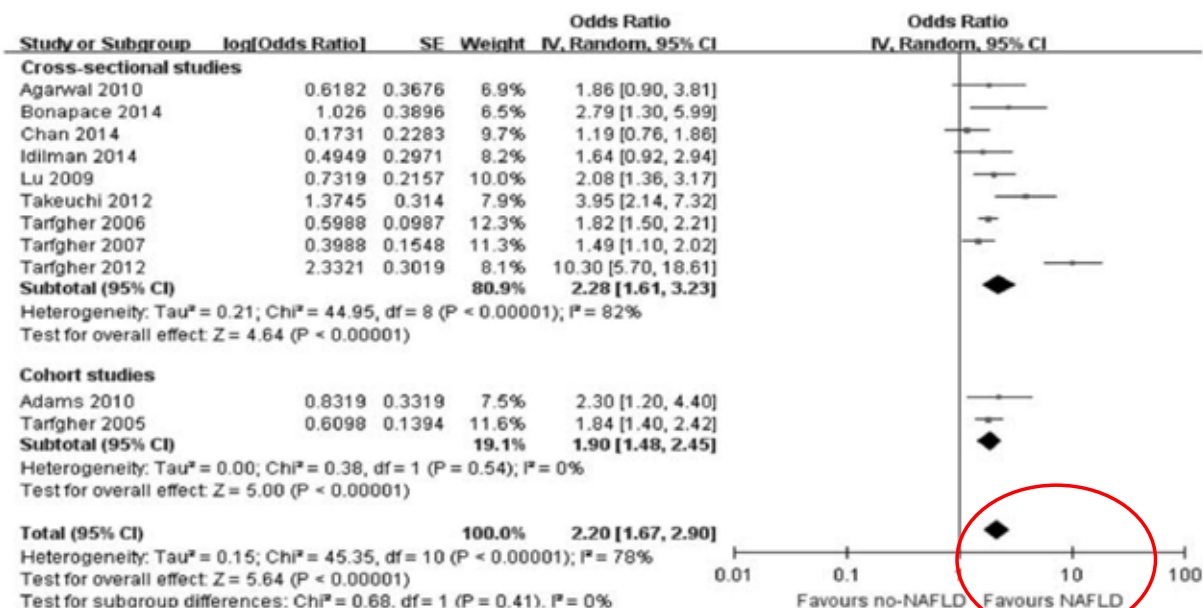


# NAFLD: μια συστηματική νόσος



Ντουράκης Σ, 2010

## Οι ασθενείς με Σ. Διαβήτη και NAFLD έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων



# EASL-EASD recommendations

## *Recommendations*

- Cardiovascular complications frequently dictate the outcome of NAFLD and screening of the cardiovascular system is mandatory in all persons, at least by detailed risk factor assessment (**A1**)

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να γίνει σύσταση διακοπής του αλκοόλ?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ιστορικό ασθενή

- Ο ασθενής χάθηκε για 6 έτη (ενοχές για την υποτροπή της παχυσαρκίας, επιθετικότητα γιατρού)
- Προσήλθε, νέος εργαστηριακός έλεγχος : AST/ALT: 1,5 x ULN, PLT: 130.000, Fasting glucose: 105mg/dL (IGF), Cholesterol: 280mg/dL (HDL: 36mg/dL).
- Νέο US ήπατος: μέτρια λιπώδη διήθηση, οζώδης διαμόρφωση παρυφής ήπατος, σπλην: οριακά αυξημένος
- Έναρξη στατίνης

## Κριτήρια Μεταβολικού συνδρόμου

1. Waist circumference  $\geq 94/\geq 80$  cm for European men/women.
2. Arterial pressure  $\geq 130/85$  mmHg or treated for hypertension.
3. Fasting glucose  $\geq 100$  mg/dl (5.6 mmol/L) or treated for T2DM.
4. Serum triacylglycerols  $>150$  mg/dl ( $>1.7$  mmol/L).
5. HDL cholesterol  $<40/50$  mg/dl for men/women ( $<1.0/<1.3$  mmol/L).

## Ερωτήσεις

Έχει ο ασθενής κίρρωση?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να διερευνηθεί για τις αυξημένες τρανσαμινάσες?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να γίνει παραπομπή σε ηπατολόγο?

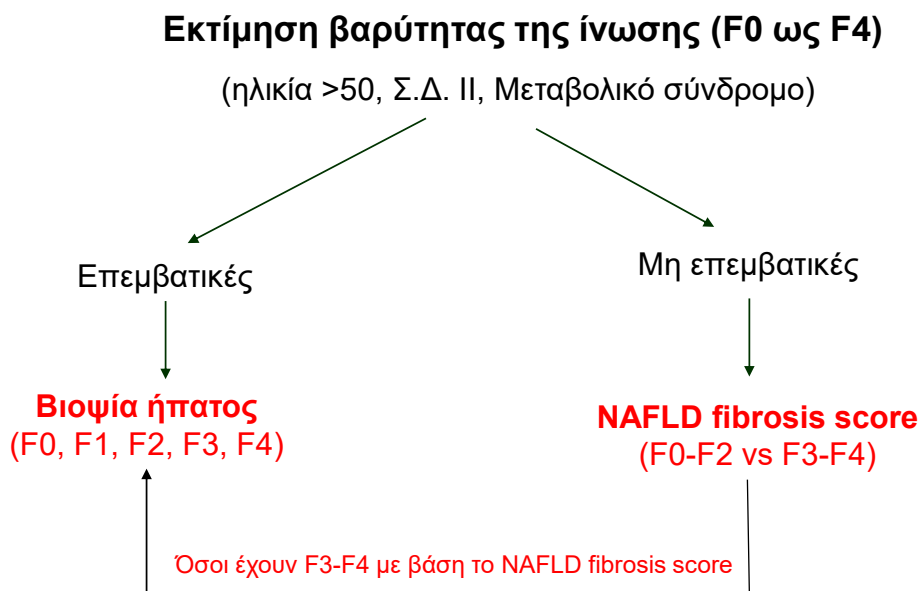
- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## **EASL-EASD recommendations για παραπομπή σε ηπατολόγο**

- **Αυξημένα ηπατικά ένζυμα**
  - Στόχος: διερεύνηση διαταραχών ηπατικής βιοχημείας
- **Ηλικία >50, Σ.Δ. II, Μεταβολικό σύνδρομο**
  - Στόχος: εκτίμηση της ίνωσης



## Εκτίμηση της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD



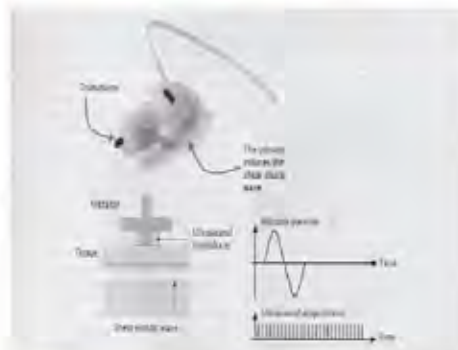
## Διάγνωση κίρρωσης με US

- καλή εξέταση για διάγνωση κίρρωσης



## Ελαστογραφία - Fibroscan

- Ηπατική ακαμψία σε κυλινδρικό όγκο 100x μεγαλύτερος από το δείγμα της βιοψίας
- Ανώδυνη, γρήγορη μέθοδος στο κρεβάτι του αρρώστου ή στο εξωτερικό ιατρείο
- Αποτελέσματα αμέσως διαθέσιμα.
- Εύρος τιμών 2.5 - 75 kPa, με φυσιολογικές πλησίον του 5. 5 kPa



	F=4	F≥2
Mean AUROC	0.94 (0.9-0.99)	0.84 (0.82-0.86)
Cut-off of liver stiffness	9-26.5 kPa	7.6 kPa (4-10.1)
Sensitivity	87% (84-90%)	70% (67-73%)
Specificity	91% (89-92%)	84% (80-88%)

## Εκτίμηση βαρύτητας της ίνωσης στη NAFLD

Υπολογισμός του NAFLD fibrosis score στη διεύθυνση: [www.nafldscore.com](http://www.nafldscore.com)

**NAFLD fibrosis score**  
**Online calculator**  
 Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**.  
 A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD.  
 Hepatology 2007;45(4):846-854 doi:10.1002/hep.21396

Age (years) 54  
 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 31  
 IGF/diabetes   
 AST 60  
 ALT 60  
 Platelets (x10<sup>9</sup>/l) 140  
 Albumin (g/l) 37  
**Score 1.095**

< -1.455: predictor of **absence** of significant fibrosis (F0-F2 fibrosis)  
 ≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminate score  
 ≥ 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (F3-F4 fibrosis)

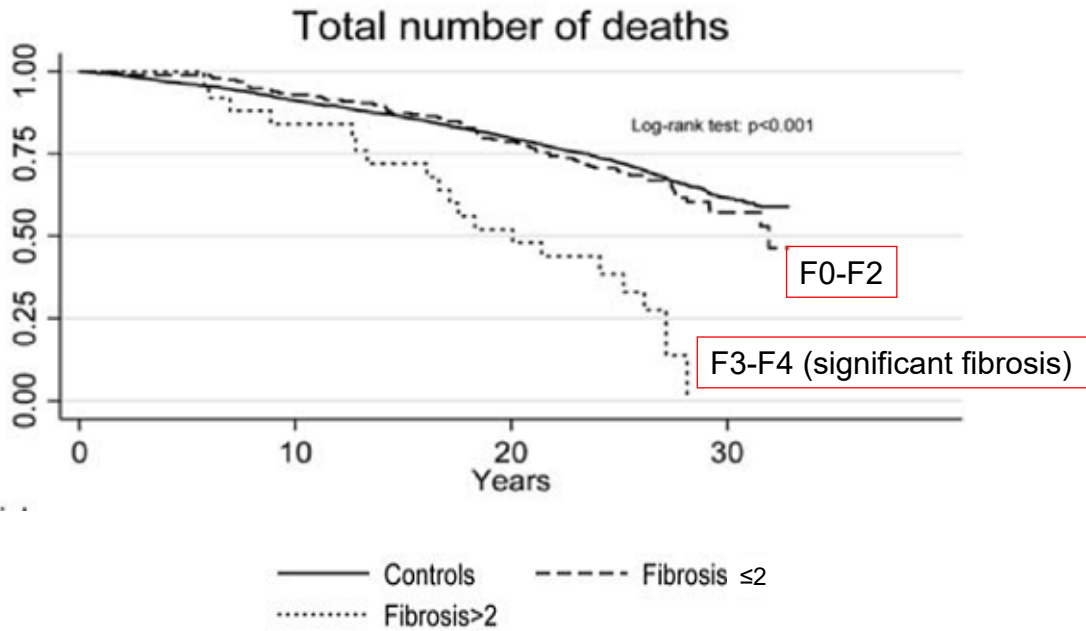
Score: **1.095**

< -1.455: absence of significant fibrosis  
 < -1.455 to ≤ 0.675: intermediate score  
 > 0.675: **presence of significant fibrosis**

Δηλ. F3-F4 σε μια κλίμακα από F0 ως F4

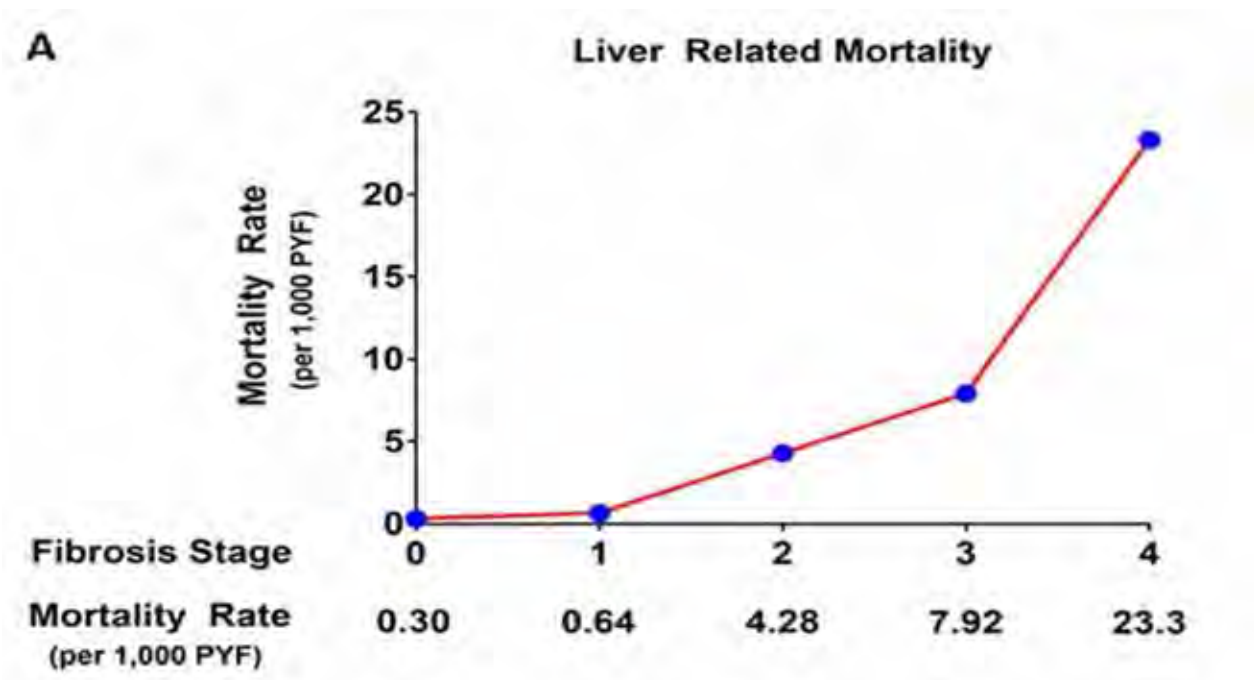
**Βιοψία ήπατος**

# Βαρύτητα ίνωσης και θνητότητα από ηπατικά αίτια στη NAFLD

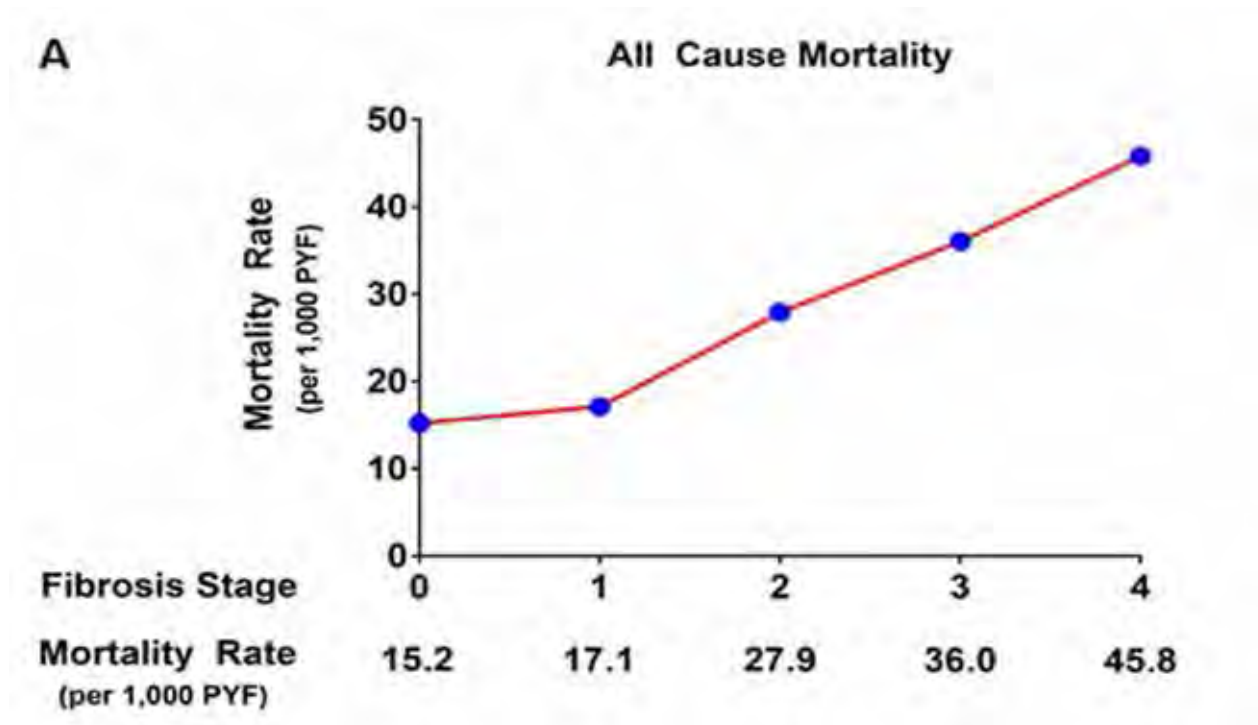


Ekstedt 2015

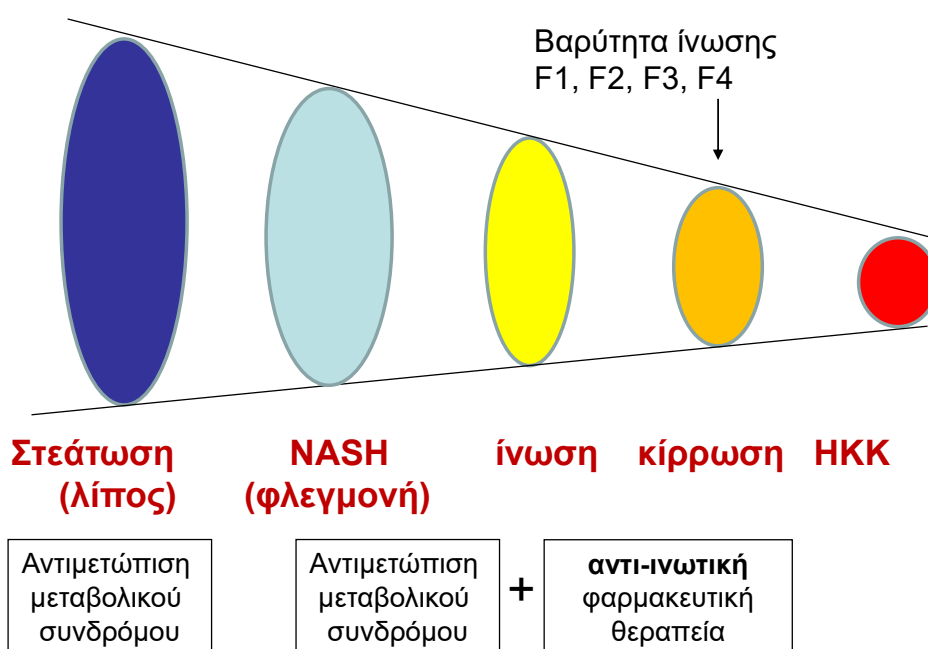
## Liver related mortality



## All cause mortality rate



## NAFLD: φάσμα της νόσου



NASH: non alcoholic steatohepatitis

## Ιστορικό ασθενή

- Ο ασθενής ησύχασε ότι δεν υπήρχε πρόβλημα με το ήπαρ
- Παρακολούθηση με εργαστηριακό έλεγχο
- Μάλιστα οι AST/ALT ομαλοποιήθηκαν
- Δεν πήγε σε γιατρό για 1 έτος

## Ερωτήσεις

Περιμέναμε οι AST/ALT να επανέλθουν στο φυσιολογικό?

1) ΝΑΙ

2) ΟΧΙ



## Ιστορικό ασθενή

- Στα 55 έτη αλλάζει γιατρό (πέθανε ο προηγούμενος)
- Ο νέος γιατρός έχοντας παρακολουθήσει το πρόσφατο Παν. Ηπατολογικό συνέδριο του συστήνει νέο US:
  - Spiders
  - US: οζώδης διαμόρφωση ήπατος ως επί κίρρωσης, σπλην 11 εκ.
  - Αιμοπετάλια 110.000. AST/ALT: κφ.
  - Γλυκόζη νηστείας 152 mg/dL (Σ. Διαβήτης)

## Ερωτήσεις

Έπρεπε να ξεκινήσει στατίνη?

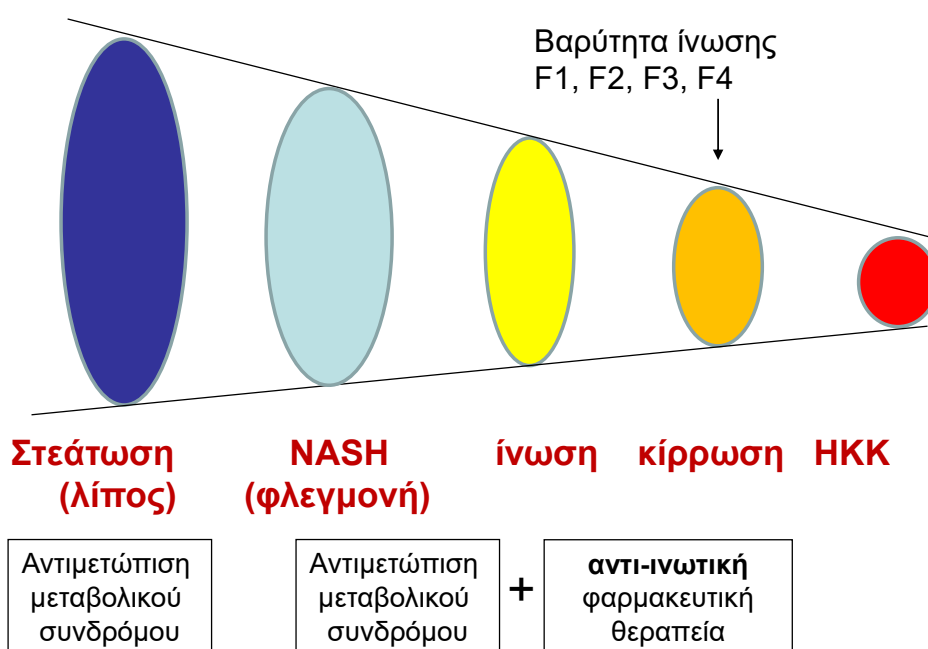
- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ερωτήσεις

Υπάρχουν καρδιαγγειακά φάρμακα που πρέπει να αποφεύγονται ή να προτιμώνται στην κίρρωση?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## NAFLD: φάσμα της νόσου



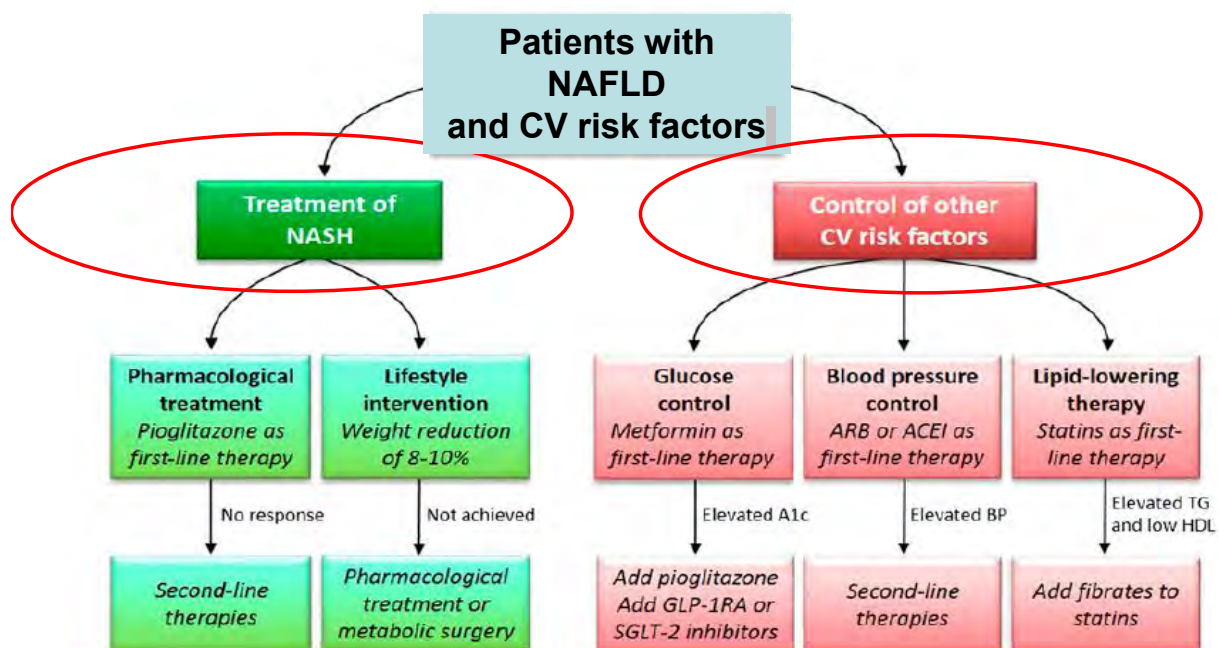
**NASH: non alcoholic steatohepatitis**

## Ερωτήσεις

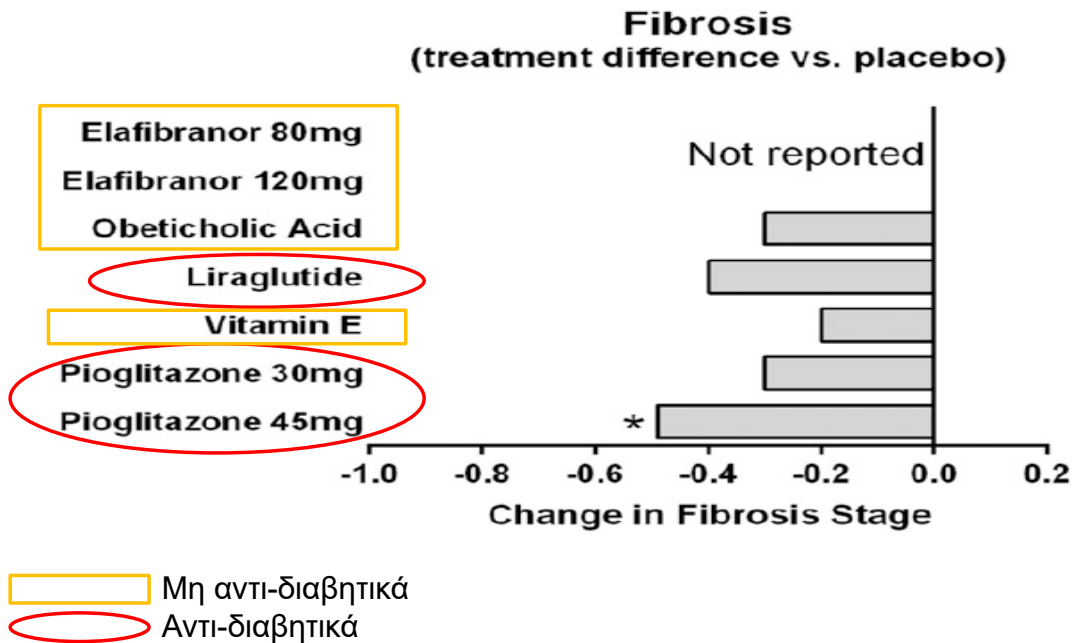
Υπάρχουν αντιδιαβητικά φάρμακα που έχουν ευνοϊκή επίδραση και στο λιπώδες ήπαρ?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Διαχείριση NAFLD και καρδιομεταβολικών παραγόντων

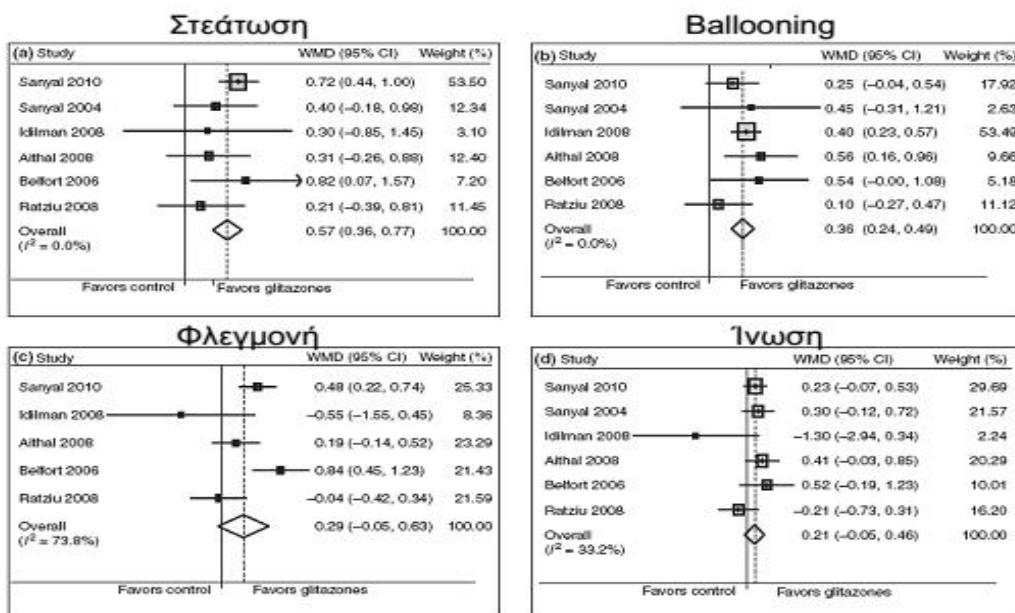


## Επίδραση φαρμακευτικής θεραπείας στην ίνωση ασθενών με NAFLD



## Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης

- Γλιταζόνες (PPAR-γ αγωνιστές)
  - μείωση φλεγμονής / όχι σαφές όφελος στην ίνωση

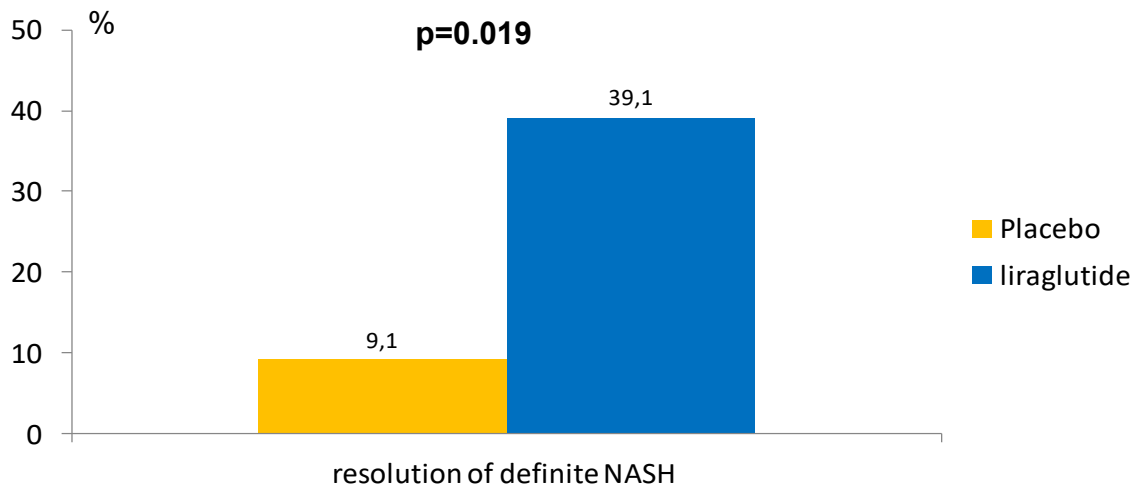


APT 2010

# Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης

## LIRAGLUTIDE (GLP-1 agonist) στη NAFLD

- **52 NASH pts:** placebo (n = 26) or liraglutide (n = 26) για 48 εβδ.
- 30% Σ.Δ., BMI= 35 kg/m<sup>2</sup>



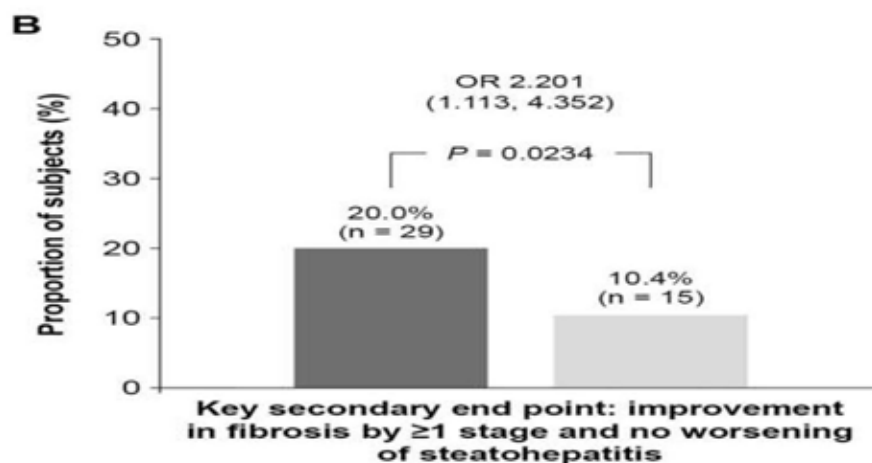
Liraglutide (Victoza)

Armstrong, Lancet 2016

HEPATOLOGY  
HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 5, 2018

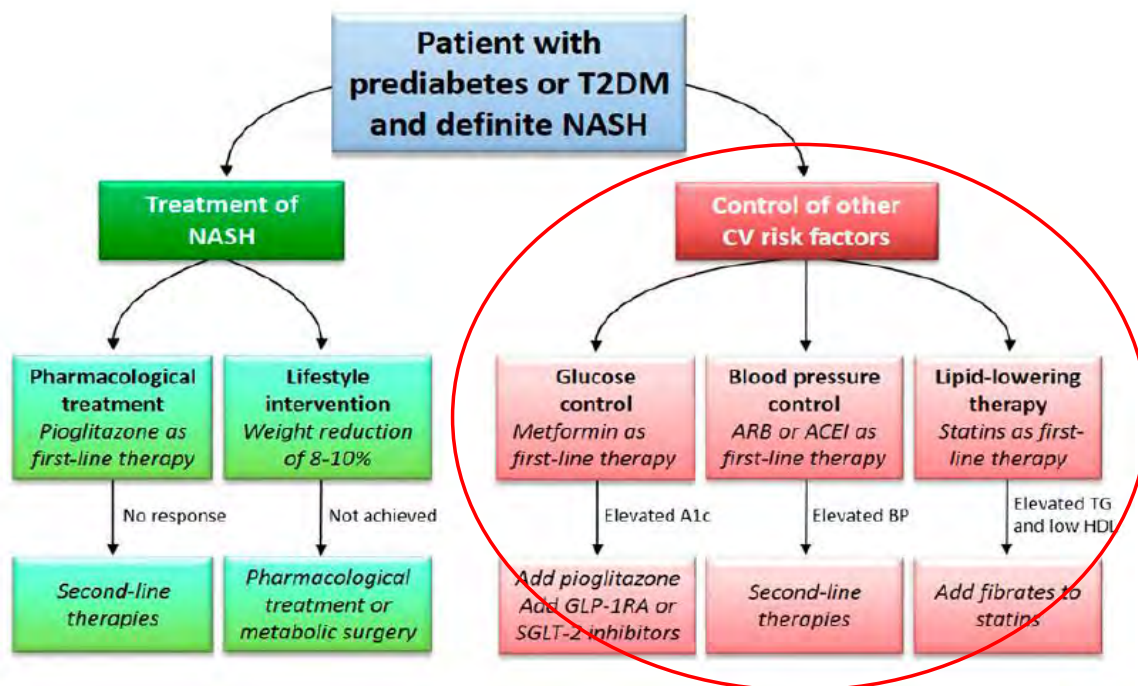


## A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cenicriviroc for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis With Fibrosis





# Διαχείριση NAFLD και καρδιομεταβολικών παραγόντων

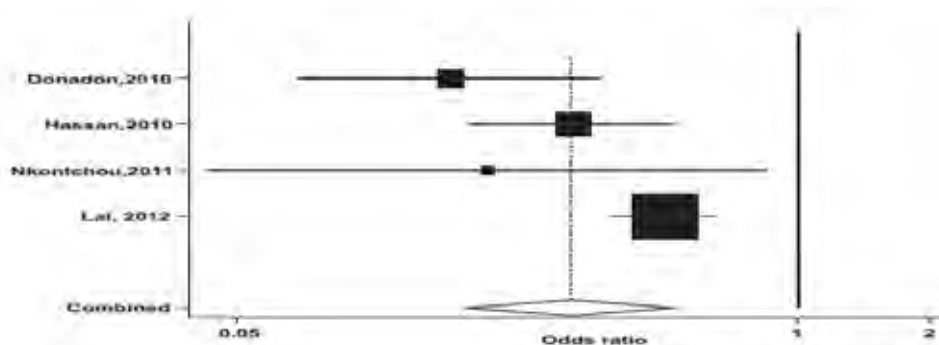


## Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης

### ▪ Μετφορμίνη

- όχι όφελος στη NAFLD

**ΟΜΩΣ** 62% μείωση του κινδύνου ΗΚΚ σε διαβητικούς



Zhang 2012

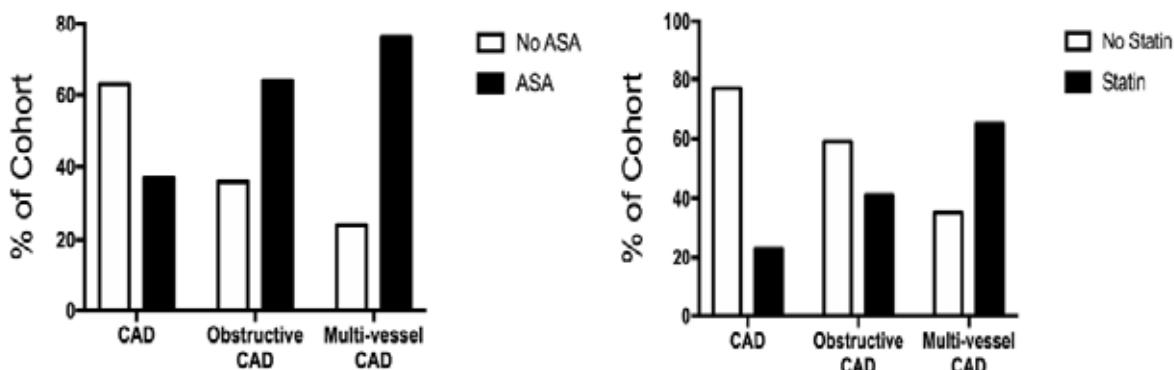
## Ερωτήσεις

Η ασπιρίνη συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Ασπιρίνη και στατίνη σε ασθενείς με κίρρωση

- Evaluation of prevalence of Coronary artery disease (CAD) with angiography
- CAD in 84/228 (36.8%) pts (**BUT** → Cholesterol: 144±72 mg/dL)



Use of aspirin or statin therapy were not linked with adverse events

**Aspirin reduced HCC**

## Ερωτήσεις

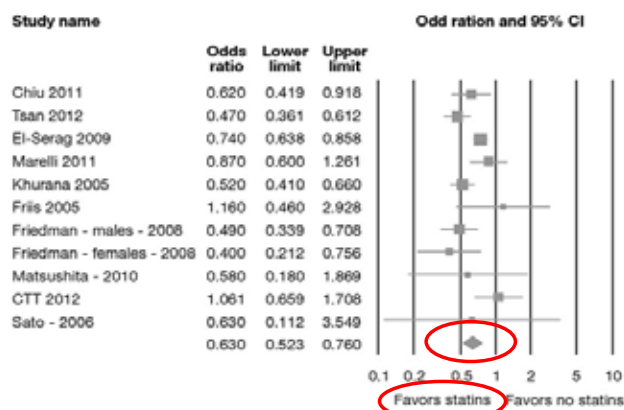
Οι στατίνες μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ και μη αντιρροπούμενης κίρρωσης?

- 1) ΝΑΙ
- 2) ΟΧΙ

## Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

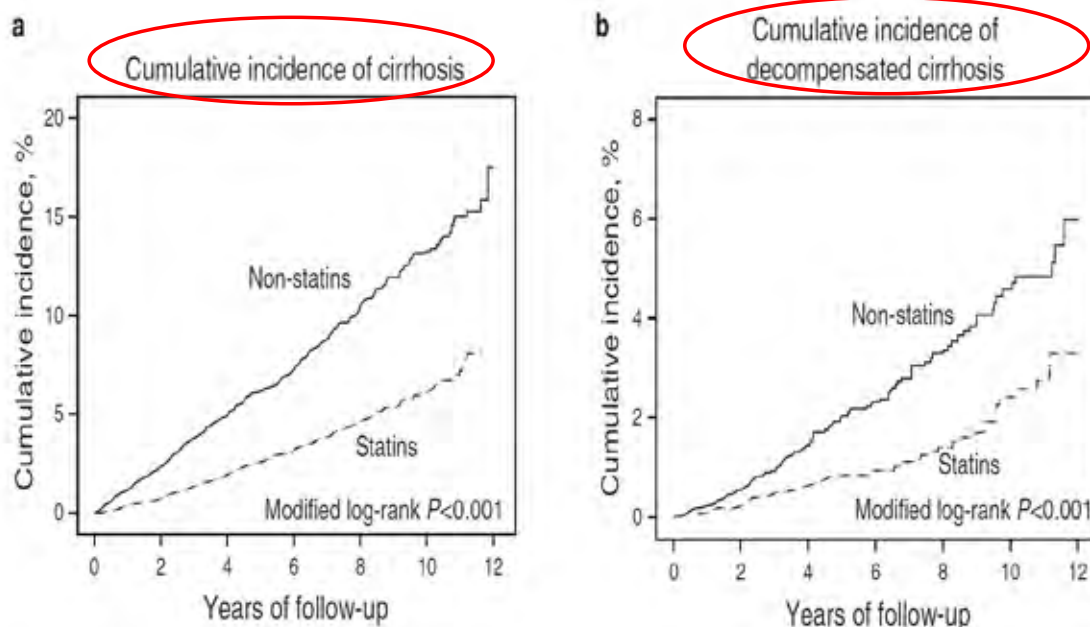
### ■ Στατίνες

- Ασφαλείς σε NAFLD
- Μείωση ALT
- Ιστολογικές βλάβες?

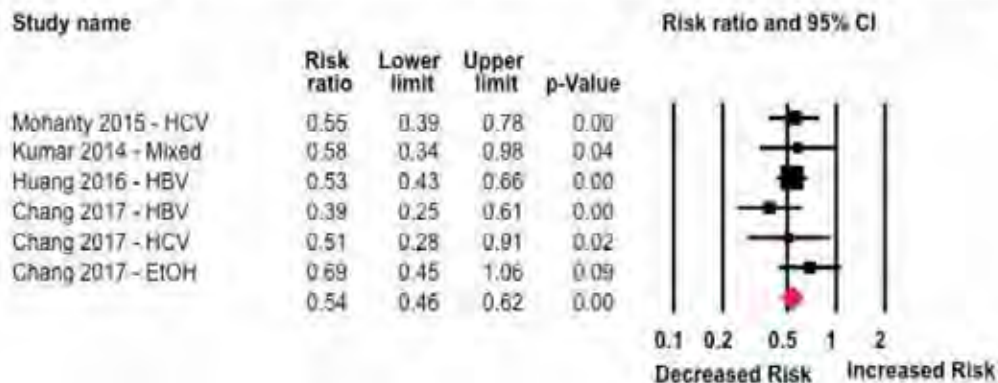


Athyros, Lancet 2010  
Singh, Gastro 2013

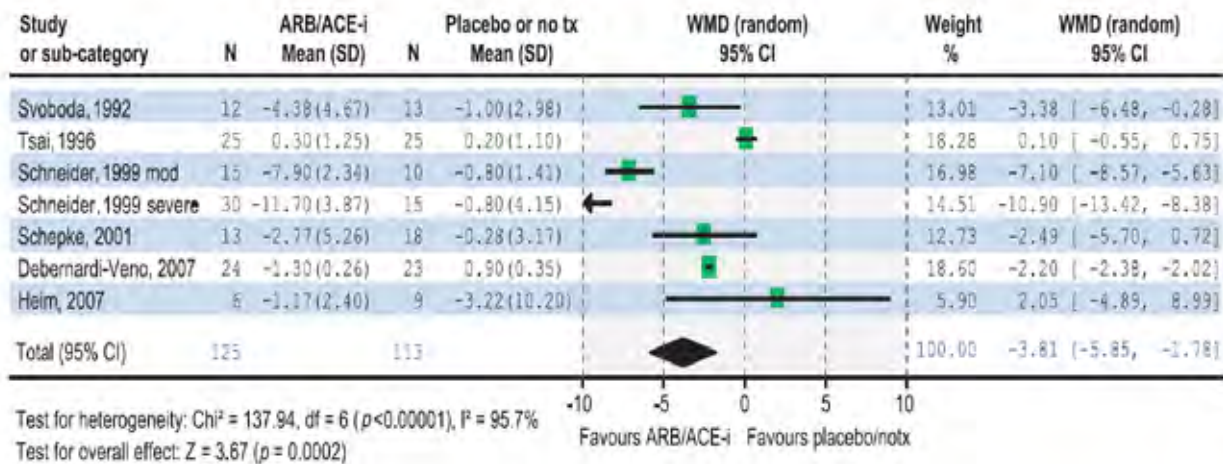
## Επίδραση των στατινών στην εξέλιξη της χρόνιας ηπατοπάθειας



### Statin Exposure and Risk of Decompensation of Cirrhosis



# Επίδραση των ARB/ACEi στην εξέλιξη της ηπατοπάθειας

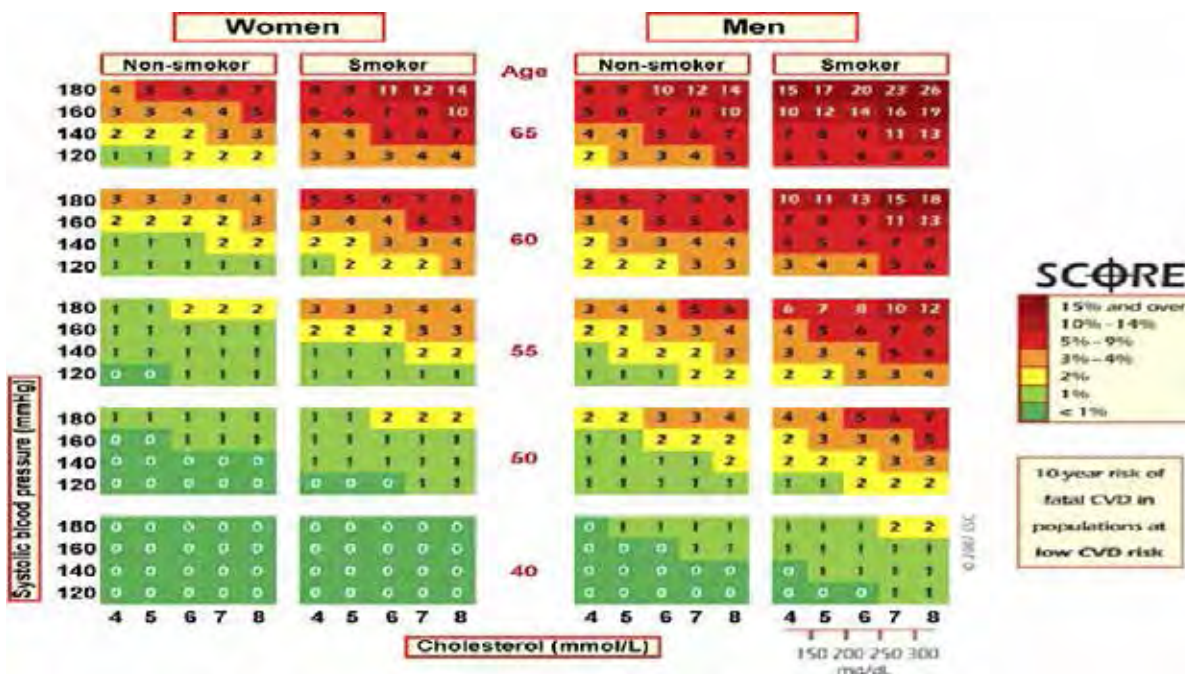


**Fig. 2. Change in portal pressure: ARB/ACEi versus placebo or no treatment.** Pooled analysis of the seven ARB/ACEi versus placebo or no treatment trials: there was a significant reduction in the HVPG with ARB/ACEi therapy versus control (WMD -3.8; 95% CI -5.9 to -1.8 mm Hg).

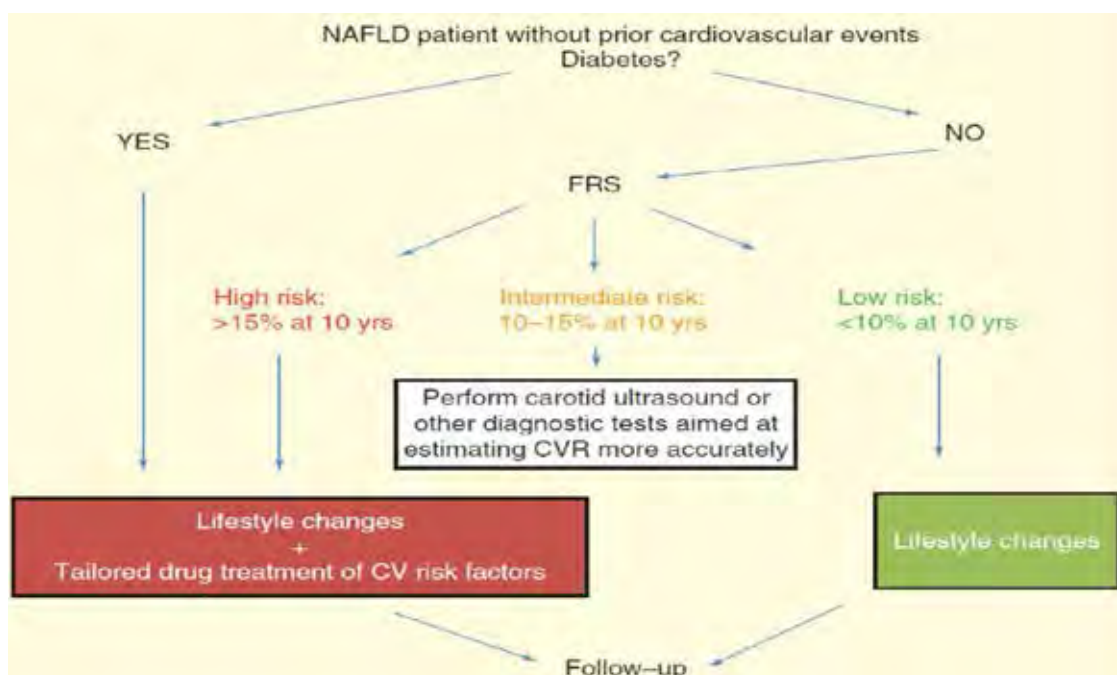
GLP-1 agonists may be used with caution without dose modification
GLP-1 agonists can be used in Child-Pugh Class A patients
They should be avoided in Child-Pugh Class B patients
GLP-1 agonists should be avoided in Child-Pugh Class C patients
GLP-1: Glucagon-like peptide-1
<b>Table 10: Expert group recommendation 10: Dose modification of insulin in chronic liver disease</b>
Dose of insulin needs to be titrated to requirements to reduce risk of hypoglycemia
Newer insulin analogs may be preferred as their PK is unaltered in CLD and have a low risk of hypoglycemia



## Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με NAFLD



## Διαχείριση NAFLD και καρδιομεταβολικών παραγόντων



## Σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh B/C)

- ARB/ACEi → b- blockers (non-selective)  
σπιρονολακτόνη / φουροσεμίδη  
αναστολείς ασβεστίου
- Ασπιρίνη → κλοπιδογρέλη (+PPIs)
- Σωματική άσκηση?
- Διατροφή?

### Αντιδιαβητικά ανάλογα με τη βαρύτητα της κίρρωσης

	Dose	Comments
Μεφορμίνη	Έως 1500mg/day	Όχι σε Child-Pugh B/C
Σουλφονουρίες	Μειωμένη δόση	Όχι σε Child-Pugh A/B/C
Pioglitazone		Όχι σε Child-Pugh B/C ή με οιδήματα
SGLT-2 inhibitors		Όχι σε Child-Pugh B/C Κίνδυνος αφυδάτωσης/υπότασης
DPP-4 inhibitors		Όχι σε Child-Pugh B/C
GLP-1 agonists		Όχι σε Child-Pugh B/C
Insulin	Προσαρμοσμένη δόση	Κίνδυνος υπογλυκαιμίας

## Βασικές αρχές διαχείρισης NAFLD

- **US ήπατος** για screening (when obesity, MS)
- **NAFLD fibrosis** score (when >50y, DM II, MS)
- Σύσταση αλλαγής τρόπου ζωής
  - άσκηση / Μεσογειακή διατροφή
  - / stop κάπνισμα / καθόλου αλκοόλ?

## Βασικές αρχές διαχείρισης NAFLD

- Αντιδιαβητική θεραπεία: μετφορμίνη  
πιογλιταζόνη  
Liraglutide
- Υπερλιπιδαιμία: στατίνη
- Υπέρταση: α-MEA, angiotensin II αναστολείς

# Ευχαριστώ



## Γυναίκα 40 ετών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, LDL χοληστερόλη 150 mg/dL και προδιαβήτη

Θεόδωρος Αλεξανδρίδης  
Καθηγητής Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας  
Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος  
Πανεπιστημίου Πατρών



## Διαγνωστικά κριτήρια PCOS

Διαγνωστικά κριτήρια	Έτος	Κριτήρια
NIH	1990	1 και 2 1. Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία 2. Κλινικά σημεία αυξημένης ανδρογονικής δράσης ή υπερανδρογοναιμία μετά από αποκλεισμό άλλων αιτιών*
ESHRE / ASRM	2003	Δύο από τα 3 κριτήρια 1. Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία 2. Κλινικά σημεία αυξημένης ανδρογονικής δράσης ή υπερανδρογοναιμία 3. Πολυκυστικές ωοθήκες μετά από αποκλεισμό άλλων αιτιών*
AEPS	2006	Το 2 υποχρεωτικά + ένα τουλάχιστον από τα άλλα δύο

\* ΣΥΕ, όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα, σ. Cushing, υπερπρολακτιναιμία, θυρεοειδική δυσλειτουργία





## Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

- Επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό ~ 5-10% (Azziz R et al. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2745–274, 2004, Franks S N *Engl J Med* 333:853–861 1995)
- Έως 18% σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια και τον πληθυσμό (March WA et al. *Hum Reprod* 2010;25:544–551)
- Γενετική βάση
  - Μελέτες οικογενειών με PCOS έχουν δείξει ότι το PCOS είναι σημαντικά συχνότερο στα μέλη οικογενειών από ότι στον γενικό πληθυσμό (Legro RS, Strauss JF. *Fertil Steril* 78:569–576, 2002, Goodarzi MO. *Semin Reprod Med* 26:5–13, 2008)
  - Το 35% των μητέρων αναπαραγωγικής ηλικίας και το 40% των αδελφών γυναικών με PCOS έχουν επίσης PCOS (Kahsar-Miller MD et al. *Fertil Steril* 75:53–58, 2001)



## Γενετική βάση των διαταραχών στο PCOS

- Στα μέλη των οικογενειών γυναικών με PCOS (αδέλφια, αδελφές, παιδιά) παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναμία (Goodarzi MO. *Semin Reprod Med* 26:5–13, 2008  
Legro RS, Strauss JF. *Fertil Steril* 78:569–576, 2002  
Legro RS et al. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2128–2133, 2002  
Sam S et al. *Diabetes Care* 31:1237–1241, 2008  
Kent SC et al. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1662–1669, 2008  
Recabarren SE et al. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1820–1826, 2008)
- Δεν έχει αναγνωρισθεί συγκεκριμένο γονίδιο καθολικά αποδεκτό που να αυξάνει σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο για την εκδήλωση PCOS



## Διαταραχές στο σ. PCOS

- Αναπαραγωγικού συστήματος (υπερανδρογονισμός, χρόνια ανωοθυλακιορρηξία, υπογονιμότητα)
- Μεταβολικές διαταραχές (αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτης κύησης, IGT, ΣΔτ2)
- Καρδιαγγειακή νόσος και παράγοντες για ΚΑΝ
- Ψυχικές διαταραχές (κατάθλιψη, άγχος, μειωμένη αυτοεκτίμηση, διατροφικές διαταραχές, ψυχοσεξουαλική δυσλειτουργία)



## PCOS και αντίσταση στην ινσουλίνη

- Παχυσαρκία παρατηρείται μέχρι 60% σε γυναίκες με PCOS στις ΗΠΑ (*Azziz R et al. J Clin Endocrinol Metab 89:453–462, 2004*), λιγότερο συχνή σε άλλους πληθυσμούς (*Carmina E et al. Hum Reprod 18:2289–2293, 2003*).
- Ανεξαρτήτως εθνικότητας οι περισσότερες υπέρβαρες γυναίκες με PCOS έχουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία (*Strowitzki T et al. Gynecol Endocrinol 16:45–51, 2002*) και το 70% των λεπτόσωμων γυναικών με PCOS έχουν κεντρική κατανομή του λίπους (*Kirchengast S et al. Hum Reprod 16:1255–1260, 2001*)
- Αντίσταση στην ινσουλίνη και συνοδό υπερινσουλιαιμία έχει το 60 έως 80% των γυναικών με PCOS και το 95% των παχύσαρκων γυναικών με PCOS (*Carmina E, Lobo RA. Fertil Steril 82:661–665, 2004, DeUgarte CM et al. Fertil Steril 83:1454–1460, 2005, Dunaif A et al. Diabetes 38:1165–1174, 1989, Corbould A. Panminerva Med 50:279–294, 2008*)



## PCOS και αντίσταση στην ινσουλίνη

- Γυναίκες με PCOS έχουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία σε σύγκριση με γυναίκες ίδιας ηλικίας και BMI χωρίς PCOS (*Dunaif A et al. Diabetes 41:1257–1266, 1992*)
- Γυναίκες με PCOS έχουν δυσλειτουργία του β-κυττάρου με αυξημένη βασική έκκριση ινσουλίνης και ανεπαρκή μεταγευματική έκκριση, ακόμα και μετά από απώλεια βάρους και βελτίωση της ανοχής της γλυκόζης (*Holte J et al. J Clin Endocrinol Metab 80:2586–2593, 1995*)



## PCOS και αντίσταση στην ινσουλίνη ανάλογα με τον φαινότυπο

- Γυναίκες με PCOS που έχουν ωορρηξία έχουν μικρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη από τις γυναίκες με PCO χωρίς ωορρηξία (*Robinson S et al. Clin Endocrinol (Oxf) 39:351–355, 1993, Adams JM et al. J Clin Endocrinol Metab 89:4343–4350, 2004, Chang PL et al. J Clin Endocrinol Metab 85:995–1000, 2000*)
- Γυναίκες με PCOS, ανωθυλακιωρρηξία και φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων δεν έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη (*Barber TM, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 66:513–517, 2007*)
- Μόνο οι γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια του NIH έχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση των μεταβολικών επιπτώσεων του PCOS π.χ. παθολογική ανοχή γλυκόζης και μεταβολικό σύνδρομο (*Sam S, Dunaif A Trends Endocrinol Metab 14:365–370, 2003, Apridonidze T et al. J Clin Endocrinol Metab 90:1929–1935, 2005*)



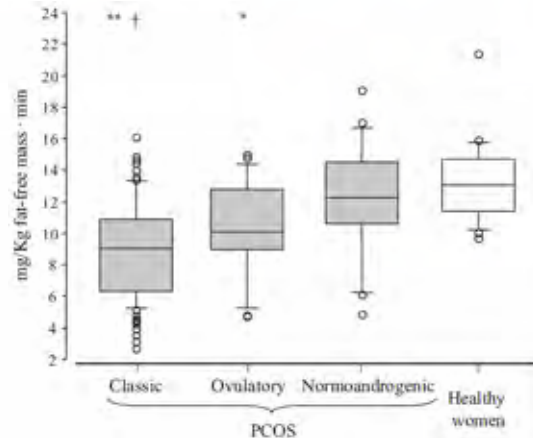
## Ευαισθησία στην ινσουλίνη και φαινότυπος

**Table 3.** Multiple regression analysis for the association between the different clinical elements used in diagnosis of PCOS and insulin sensitivity

Feature <sup>a</sup>	b Coefficient	SE	P
<b>Model 1</b>			
Hyperandrogenism	-2.920	0.78	<b>&lt;.001</b>
Oligoanovulation	-1.135	0.91	.213
PCO morphology	1.303	0.90	.150
<b>Model 2</b>			
Hyperandrogenism	-1.179	0.68	.084
Oligoanovulation	-0.049	0.75	.948
PCO morphology	1.060	0.74	.153
Age in y	0.120	0.04	<b>.005</b>
Fat mass in kg	-0.128	0.02	<b>&lt;.001</b>

Insulin sensitivity was measured by M-clamp (insulin-stimulated glucose utilization during the clamp, mg/kg FFM · min) and considered as a continuous variable. Statistically significant P values are in bold.

<sup>a</sup> Model 1 includes only PCOS-specific clinical elements. Model 2 includes PCOS-specific clinical elements adjusted by age and fat mass.



Moggetti P et al. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E628–E637, 2013



## Ευαισθησία στην ινσουλίνη και φαινότυπος

**Table 4.** Regression analysis for the association between the different phenotypes of PCOS and insulin sensitivity

	Univariable Analysis			Multivariable Analysis		
	b Coefficient	SE	P	b Coefficient	SE	P
PCOS phenotype vs healthy women						
Classic	-4.31	0.73	<b>&lt;.001</b>	-2.13	0.70	<b>.003</b>
Ovulatory	-2.97	0.95	<b>.002</b>	-1.66	0.84	.051
Normoandrogenic	-1.22	0.94	.197	-0.62	0.81	.451
Age in y	0.15	0.05	<b>.003</b>	0.10	0.04	<b>.016</b>
Fat mass in kg	-0.14	0.02	<b>&lt;.001</b>	-0.11	0.02	<b>&lt;.001</b>

Insulin sensitivity was measured by M-clamp (insulin-stimulated glucose utilization during the clamp, mg/kg FFM · min) and considered as a continuous variable. Statistically significant P values are in bold.

Moggetti P et al. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E628–E637, 2013





## Σύγκριση controls και PCOS με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία

	Control	Normoandrogenic PCOS	Hyperandrogenic PCOS	P
n	22	10	19	
ALT (U/liter) <sup>a</sup>	19 (15-24) (n = 19)	16 (11-23)	28 (20-38) <sup>a,c</sup>	<b>0.03</b>
Glucose (mmol/liter)	4.6 (4.4-4.8)	4.6 (4.2-5.0)	4.7 (4.5-4.9)	0.71
Insulin (μIU/ml) <sup>a</sup>	19.5 (16.3-23.5) (n = 18)	13.1 (10.5-16.4) (n = 9) <sup>d</sup>	20.0 (16.3-24.0) <sup>f</sup>	<b>0.02</b>
HOMA-IR <sup>a</sup>	3.9 (3.2-4.9) (n = 18)	2.7 (2.2-3.3) (n = 9) <sup>d</sup>	4.2 (3.3-5.2) <sup>b</sup>	<b>0.04</b>
Cholesterol (mmol/liter) <sup>a</sup>	4.7 (4.4-5.1)	4.8 (3.6-6.4)	5.4 (4.8-6.2)	0.24
Triglycerides (mmol/liter) <sup>a</sup>	2.0 (1.5-3.5)	1.4 (0.8-2.3)	2.8 (2.1-3.6) <sup>b,c</sup>	<b>0.01</b>
HDL (mmol/liter) <sup>a</sup>	1.4 (1.2-1.5)	1.4 (1.3-1.6)	1.3 (1.1-1.5)	0.34
LDL (mmol/liter) <sup>a</sup>	2.8 (2.5-3.2)	2.4 (1.9-3.1)	3.3 (3.0-3.6) <sup>b,c</sup>	<b>0.01</b>
MRI-measured adipose tissue volumes (liters)				
Total body fat	41.1 (34.4-47.8)	37.1 (29.9-44.8)	51.2 (45.3-57.5) <sup>f,c</sup>	<b>0.01</b>
Total internal fat	5.4 (4.4-6.2)	5.1 (3.3-6.9)	8.0 (6.5-9.6) <sup>b,c</sup>	<b>0.003</b>
Total sc fat	35.7 (29.6-41.8)	32.2 (25.6-38.8)	43.3 (38.1-48.4) <sup>b,c</sup>	<b>0.04</b>
IAT:SAT ratio	0.16 (0.13-1.17)	0.32 (-0.03-0.66)	0.26 (0.09-0.41)	0.36
Visceral fat	2.9 (2.3-3.4)	2.7 (1.6-3.8)	4.4 (3.5-5.3) <sup>b,c</sup>	<b>0.004</b>
Abdominal sc fat	12.0 (9.6-14.4)	11.0 (8.3-13.7)	16.1 (13.7-18.4) <sup>f,c</sup>	<b>0.01</b>
VAT:abdominal SAT ratio	0.27 (0.21-0.32)	0.26 (0.12-0.40)	0.28 (0.23-0.33)	0.93
<sup>1</sup> H-MRS				
Liver fat (% CH <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O) <sup>a</sup>	1.9 (0.6-4.7)	0.6 (-0.7-2.4)	12.9 (6.0-27.4) <sup>b</sup>	<b>0.00</b>
Soleus IMCL (CH <sub>2</sub> /creatinine) <sup>a</sup>	29 (19-43)	35 (20-62)	44 (33-59)	0.24
Tibialis anterior IMCL (CH <sub>2</sub> /creatinine) <sup>a</sup>	32 (22-47)	19 (7-49)	49 (36-63) <sup>b,c</sup>	<b>0.03</b>

Jones H et al. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3709-3716, 2012

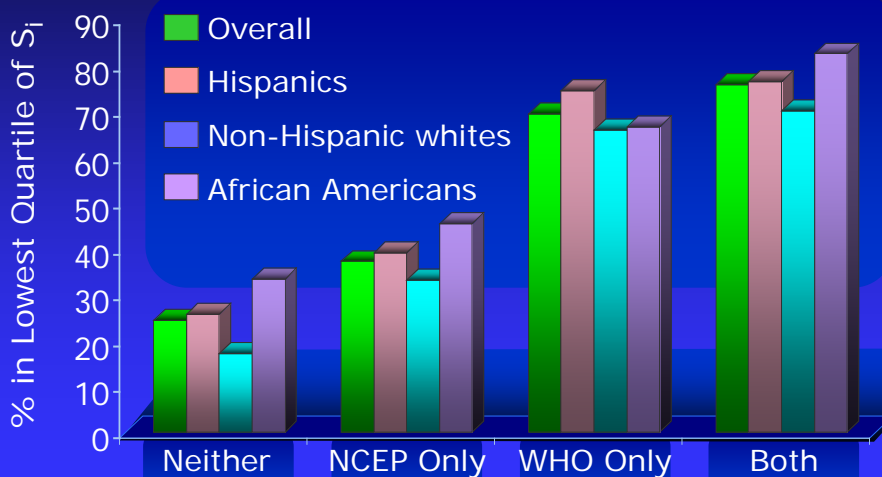


## PCOS και Μεταβολικό Σύνδρομο

- Ο επιπολασμός του Μεταβολικού συνδρόμου στο PCOS είναι αυξημένος, 33-47% στις Αμερικανίδες, 2-3 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με γυναίκες ίδιας ηλικίας (Apidonidze T et al. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1929-1935, 2005, Wild S et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52: 595-600, 2000, Legro RS et al. *Am J Med* 111:607-613, 2001, Ehrmann DA et al. *Diabetes Care* 22:141-146, 1999) και 13.7 φορές μεγαλύτερος στο υψηλότερο τεταρτημόριο BMI σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο BMI (Ehrmann DA et al. *J Clin Endocrinol Metab* 91:48-53, 2006, Dokras A et al. *Obstet Gynecol* 106:131-137, 2005)
- Στην εμμηνόπαυση οι γυναίκες με PCOS έχουν 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν υπέρταση σε σύγκριση με γυναίκες ίδιας ηλικίας, και αυτό μπορεί εν μέρει να οφείλεται στην παχυσαρκία που συνοδεύει το PCOS (Elting MW et al. *Hum Reprod* 16:556-560, 2001)



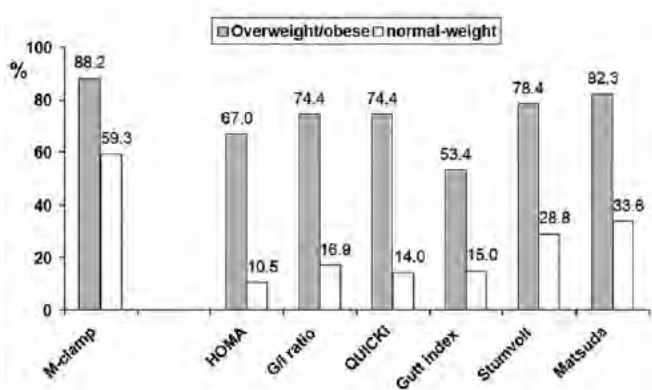
## Σύγκριση ορισμών ΜΣ κατά NCEP και 1999 WHO στην αναγνώριση ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη: IRAS



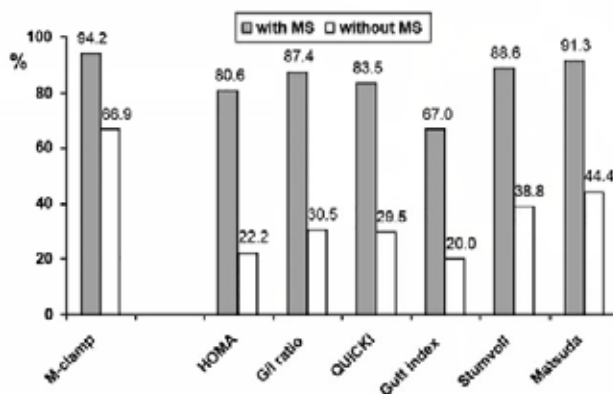
Hanley AJ et al. *Diabetes* 2003; 52:2740-2747.



## Ποσοστά με αντίσταση στην ινσουλίνη με clamp και διάφορες έμμεσες μεθόδους σε 376 PCOS (Rotterdam κριτήρια)



BMI: 19% O/W, 35% obese

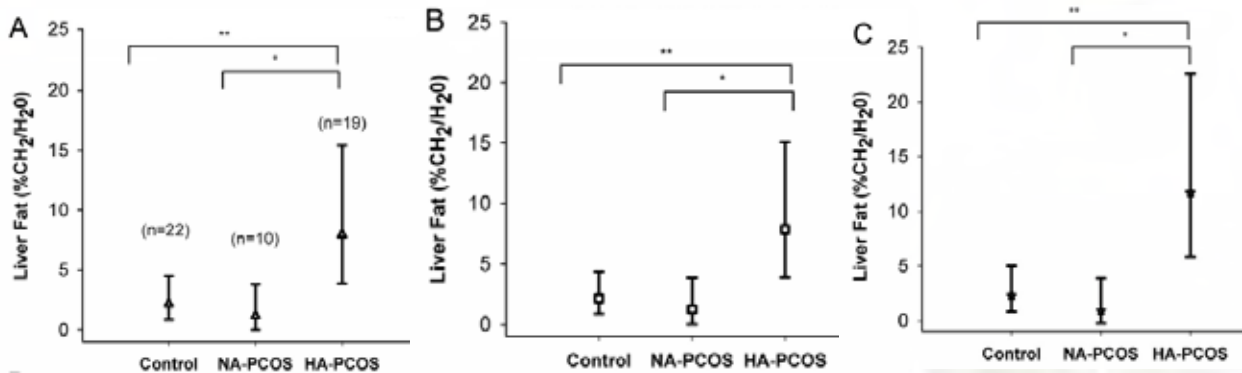


MetS (99/348: 28.4%)

Tosi F et al. *Human Reproduction*, Vol.32, No.12 pp. 2515–2521, 2017



Ηπατικό λίπος ( $^1\text{H-MRS}$ ) σε controls και PCOS με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία ανάλογα με τα ανδρογόνα, στάθμιση για: εσωτερικό λίπος σπλαγχνικό λίπος και HOMA-IR



Jones H et al. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3709–3716, 2012



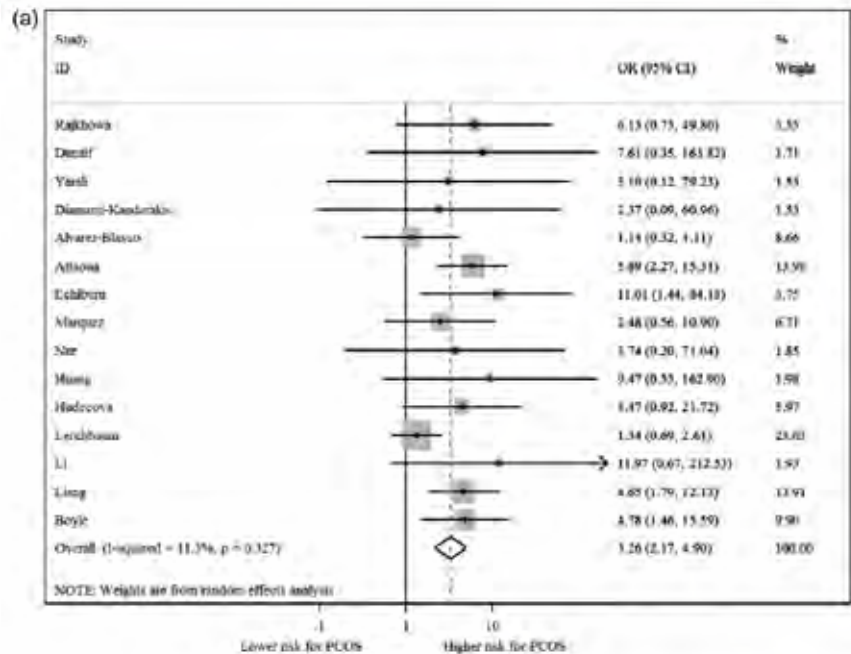
## PCOS και ΣΔ2

- Γυναίκες με PCOS έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης IGT και ΣΔ2. Σε γυναίκες ηλικίας 14-44 ετών, το 73% είχε BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>:
  - Επιπολασμός IGT: 30–40% (Κριτήρια ΠΟΥ)
  - Επιπολασμός ΣΔ2: 5–10% (Legro RS et al. *J Clin Endocrinol Metab* 84:165–169, 1999)
- Η μετάπτωση από IGT σε ΣΔ2 είναι αυξημένη. Μετά 6.2 έτη παρακολούθησης 54% των PCOS με IGT ανέπτυξε ΣΔ2 (Morgan RJ et al. *Hum Reprod* 16:1995-8, 2001)
- Σε ηλικία 30 ετών, 30–50% των παχύσαρκων γυναικών με PCOS εμφανίζουν IGT ή ΣΔ2. Σχετικός κίνδυνος 3-7/πλάσιος με παρόμοιας ηλικίας γυναίκες χωρίς PCOS (Legro RS et al. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3236–3242, 2005)



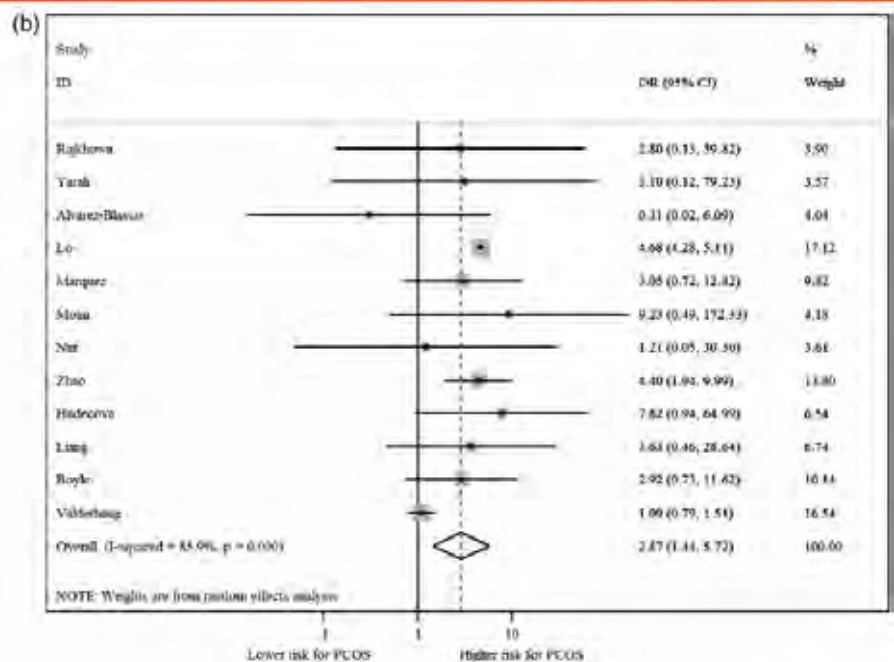
## Επιπολασμός IGT- Σχετικός κίνδυνος

N.S. Kakoly et al. Human Reproduction  
 Update, pp. 1–13, 2018



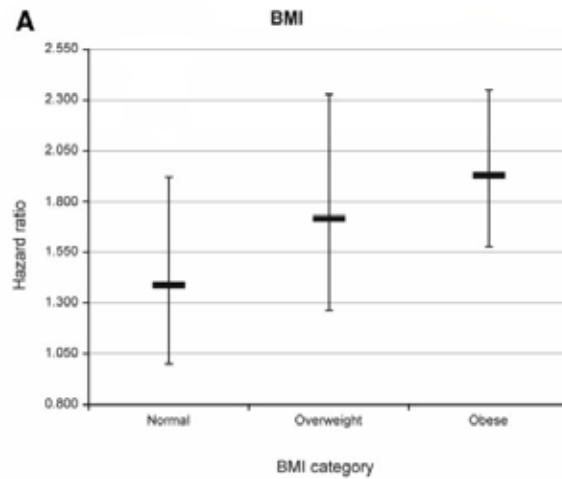
## Επιπολασμός ΣΔτ2 - Σχετικός κίνδυνος

N.S. Kakoly et al. Human Reproduction  
 Update, pp. 1–13, 2018





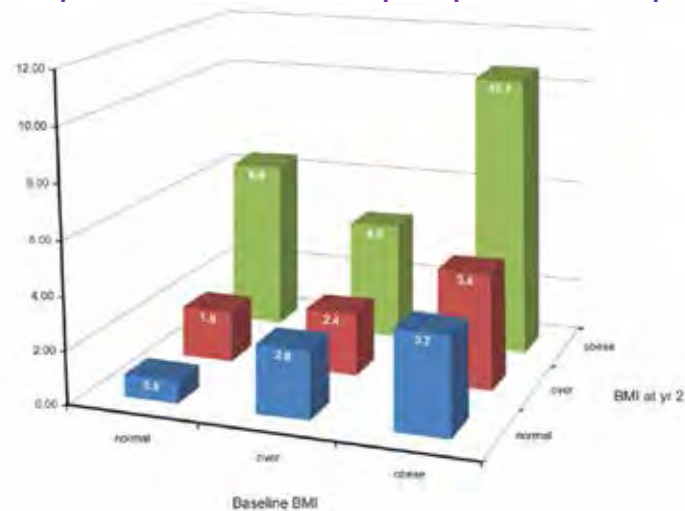
## Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ2 ανάλογα με το BMI



Morgan CL et al. *Clin Endocrinol Metab* 97: 3251–3260, 2012



## Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ2 ανάλογα με το BMI και την μεταβολή του BMI σε 2 έτη παρακολούθησης

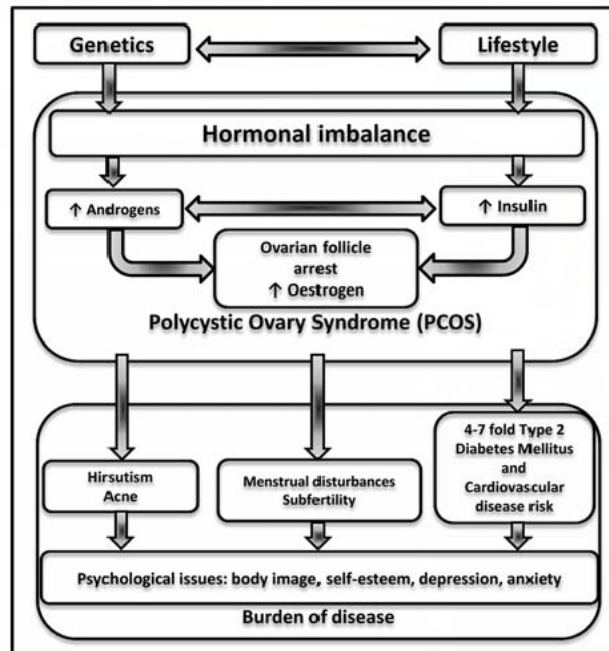


Morgan CL et al. *Clin Endocrinol Metab* 97: 3251–3260, 2012



## PCOS: Αίτιο - Παθογένεια

Cassar S et al. Human  
Reproduction, Vol.31,  
No.11 pp. 2619–2631,  
2016



## Περιβαλλοντικοί παράγοντες και PCOS

- Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες καθορίζουν την έκφραση του PCOS:
  - Παχυσαρκία (αντίσταση στην ινσουλίνη)
  - Αντίσταση στην ινσουλίνη
  - Αυξημένη έκθεση σε ανδρογόνα στην πρώιμη ενδομήτρια ζωή
  - Μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία της κύησης
  - Πρώιμη αδρεναρχή
  - Διατροφή (σύσταση, διαταραχές διατροφής)
  - Lifestyle
  - Stress





## Βιοχημικά χαρακτηριστικά του PCOS

- ↑ επίπεδα ανδρογόνων (τεστοστερόνης και ανδροστενεδιόνης)
- ↑ επίπεδα LH και ↑ Λόγος LH / FSH > 2
- ↑ επίπεδα οιστραδιόλης και οιστρώνης
- ↓ επίπεδα SHBG
- ↑ επίπεδα προλακτίνης
- ↑ επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και ↑ λόγος γλυκόζης / ινσουλίνης
- Αθηρωματογόνο λιπιδαιμικό profile
- ↑ επίπεδα SGPT, ουρικού οξέος
- Μικρολευκωματινουρία
- ↑ επίπεδα PAI-1, ινωδογόνου και CRP



## Μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης- σχετικός κίνδυνος για συν-νοσηρότητες Μέση παρακολούθηση 4.7 και 5.8 έτη

TABLE 1. Baseline characteristics for patients with PCOS and controls

	PCOS	Control	P
n	21,734	86,936	
Follow-up (yr) [median (IQR)]	4.7 (2.0–8.6)	5.8 (2.7–9.6)	
Age (yr)	27.1 (7.1)	27.1 (7.1)	0.999
BMI, mean (sd)	28.7 (8.2)	25.5 (5.8)	<0.001
Systolic blood pressure (mm Hg)	119.4 (14.3)	116.8 (13.1)	<0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75.2 (14.3)	72.5 (13.1)	<0.001
Cholesterol (mmol/liter)	4.9 (1.0)	4.9 (1.0)	0.271
Charlson index	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	<0.001
Previous primary-care contacts	7.5 (6.5)	3.6 (5.1)	<0.001
Smoking history [n (%)]			<0.001
Current smoker	5,779 (26.4)	22,324 (25.5)	
Nonsmoker	12,770 (58.3)	42,066 (48.0)	
Ex-smoker	2,754 (12.6)	8,447 (9.6)	
Unknown	593 (2.7)	14,747 (16.8)	

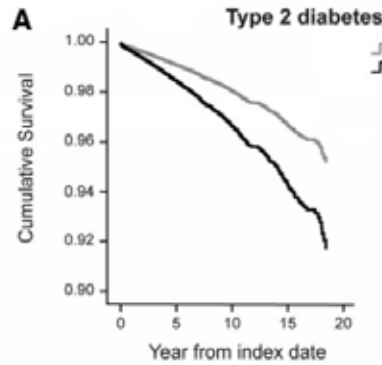
Results are shown as mean (sd) unless indicated otherwise. IQR, interquartile range.

Morgan CL et al. *Clin Endocrinol Metab* 97: 3251–3260, 2012

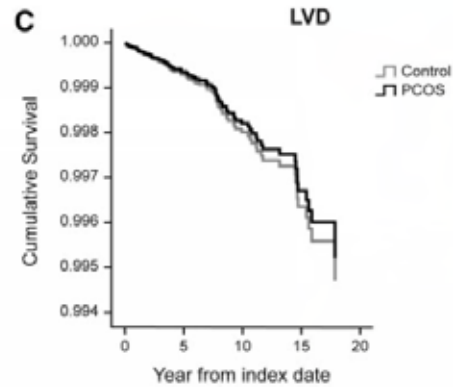




## Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ2 και νόσου αρ. κοιλίας σταθμισμένος για BMI



HR=1.752 (95% CI 1.514-2.028,  $p<0.001$ ), adjusting for age 1.033 (1.023-1.043) and primary-care contacts 1.032 (1.026-1.038) and BMI 1.119 (1.107-1.131)

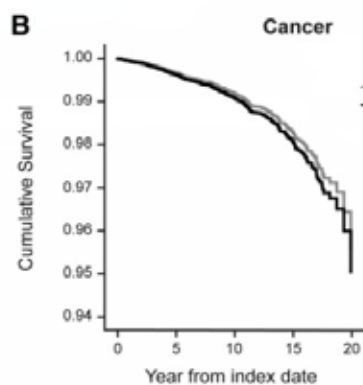


HR=0.903 (95% CI 0.531-1.538,  $p=0.708$ ), adjusting for age 1.114 (1.089-1.139) and primary-care contacts 1.069 (1.033-1.106) and BMI 1.042 (1.024-1.061)

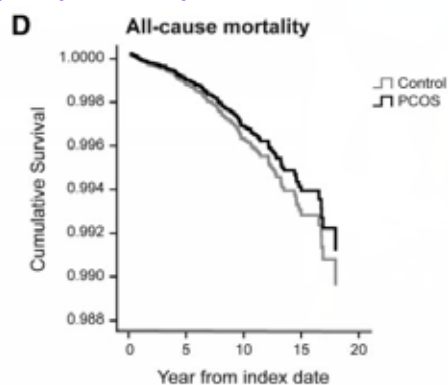
Morgan CL et al. *Clin Endocrinol Metab* 97: 3251–3260, 2012



## Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου και θνητότητας σταθμισμένος για BMI



HR=1.127 (95% CI 0.876-1.451,  $p=0.353$ ), adjusting for age 1.099 (1.086-1.112) and primary-care contacts 1.030 (1.016-1.045)



HR=0.850 (95% CI 0.543-1.330,  $p=0.475$ ), adjusting for age 1.076 (1.053-1.098) and primary-care contacts 1.044 (1.031-1.057)

Morgan CL et al. *Clin Endocrinol Metab* 97: 3251–3260, 2012

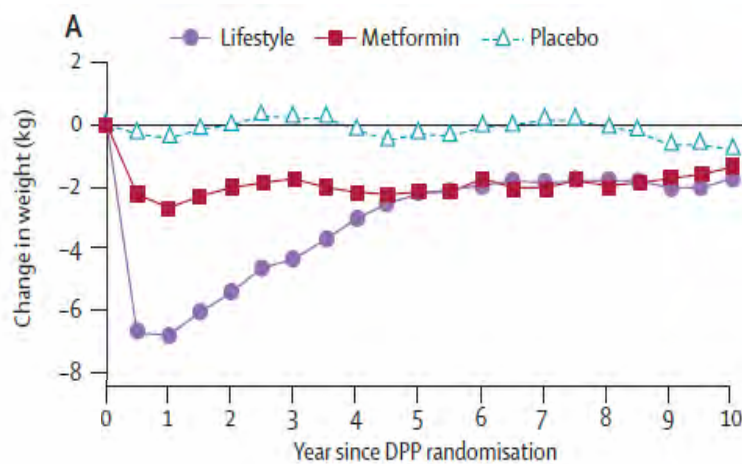


## Θεραπευτική παρέμβαση

- Δίαιτα
- Μείωση βάρους σώματος
- Άσκηση
- Μετφορμίνη
- Στατίνη



## The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up: change in weight



Lancet 2009; 374: 1677–86





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

28-30 Ιανουαρίου 2016  
 ΑΘΗΝΑ



## Μελέτες παρέμβασης για την πρόληψη του Διαβήτη

Μελέτη	Παρέμβαση	Αναστολή (%)
Da Qing IGT and Diabetes Study (N = 577)	Δίαιτα	31
	Φυσική δραστηριότητα	46
	Δίαιτα και Φυσική δραστηριότητα	42
Finnish Diabetes Prevention Study (N = 522)	Δίαιτα και Φυσική δραστηριότητα	58
Diabetes Prevention Program Study (N = 3234)	Αλλαγή τρόπου ζωής	58
	μετοφορμίνη	31
	Τρογλιταζόνη*	75
TRIPOD (N = 266)	Τρογλιταζόνη*	55
STOP-NIDDM (N = 1418)	Ακαρβόζη	25
XENDOS (N = 3305)	Ορλιστάτη	37
Indian Diabetes Prevention Program (N = 531)	Αλλαγή τρόπου ζωής	38.2
	Μετοφορμίνη	28.2
	Μετοφορμίνη and τρόπος ζωής	60.4

Pan XR, et al. *Diabetes Care* 1997; Tuomilehto J, et al. *N Engl J Med* 2001; Knowler WC, et al. *N Engl J Med* 2002, 2004; Buchanan TA, et al. *Diabetes* 2002;51:2796–2803; Ramachandran A. 4th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, Chennai Feb 2005; Chiasson JL, et al. *Lancet* 2002; Torgerson JS, et al. *Diabetes Care* 2004.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

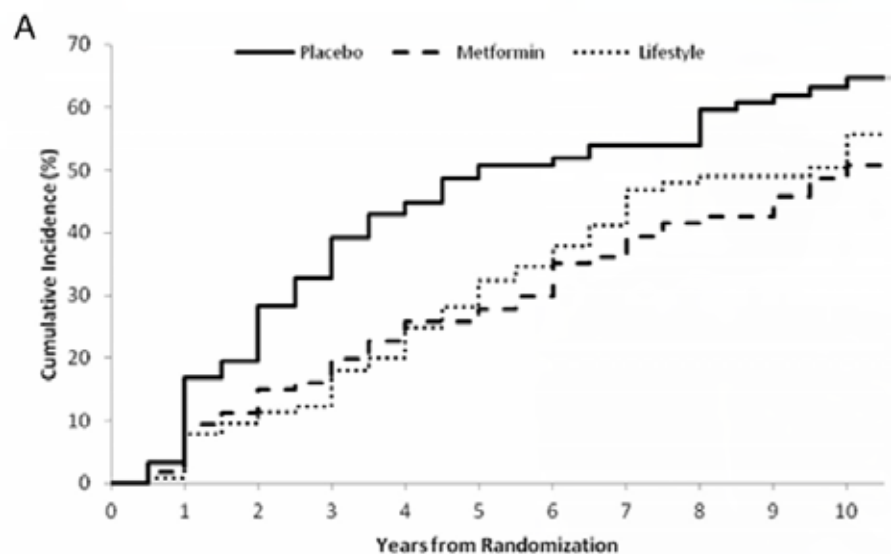
28-30 Ιανουαρίου 2016  
 ΑΘΗΝΑ



## Cumulative incidence of diabetes in women with a history of GDM (n= 350)

The Effect of Lifestyle Intervention and Metformin on Preventing or Delaying Diabetes Among Women With and Without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up

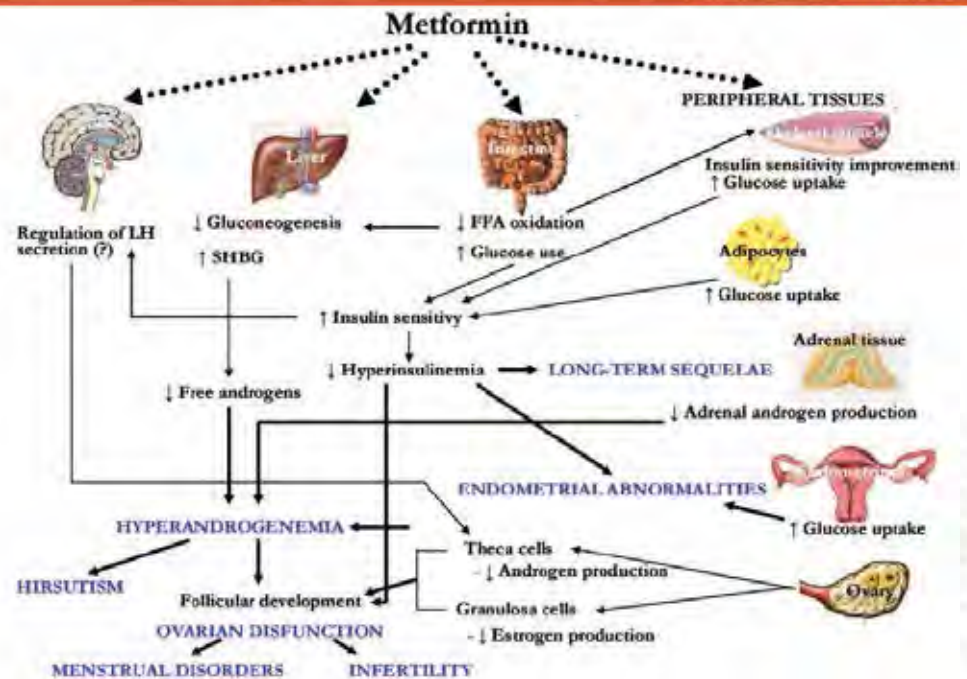
V. R. Aroda et al. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1646–1653, 2015





## ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ-2

- 3/4 ασθενείς εμφανίζουν υπέρταση
- 1/4 εμφανίζει λευκοματινουρία
- 2/4 ασθενείς εμφανίζουν σημαντικού βαθμού μακροαγγειοπάθεια

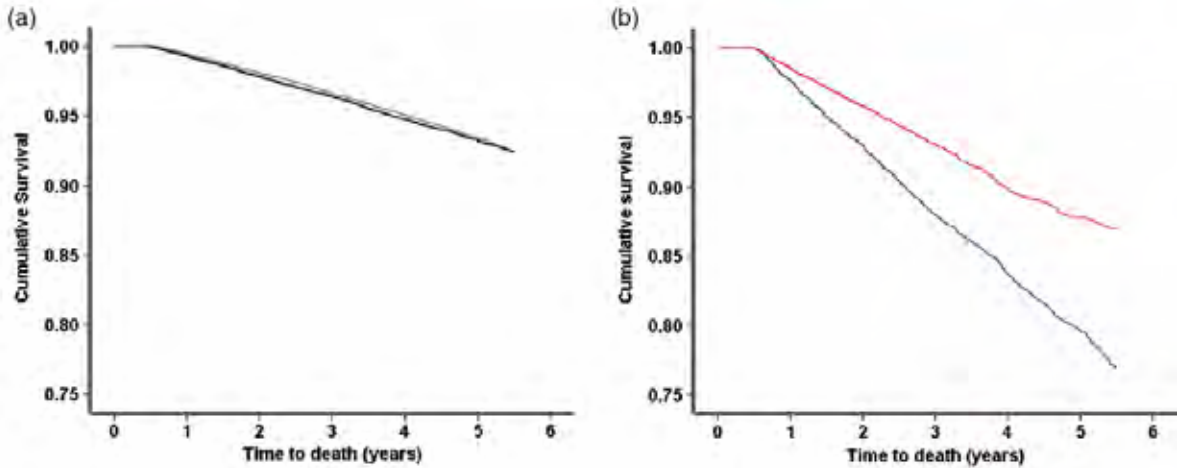


Palomba S et al. Endocrine Reviews 30(1):1-50, 2009





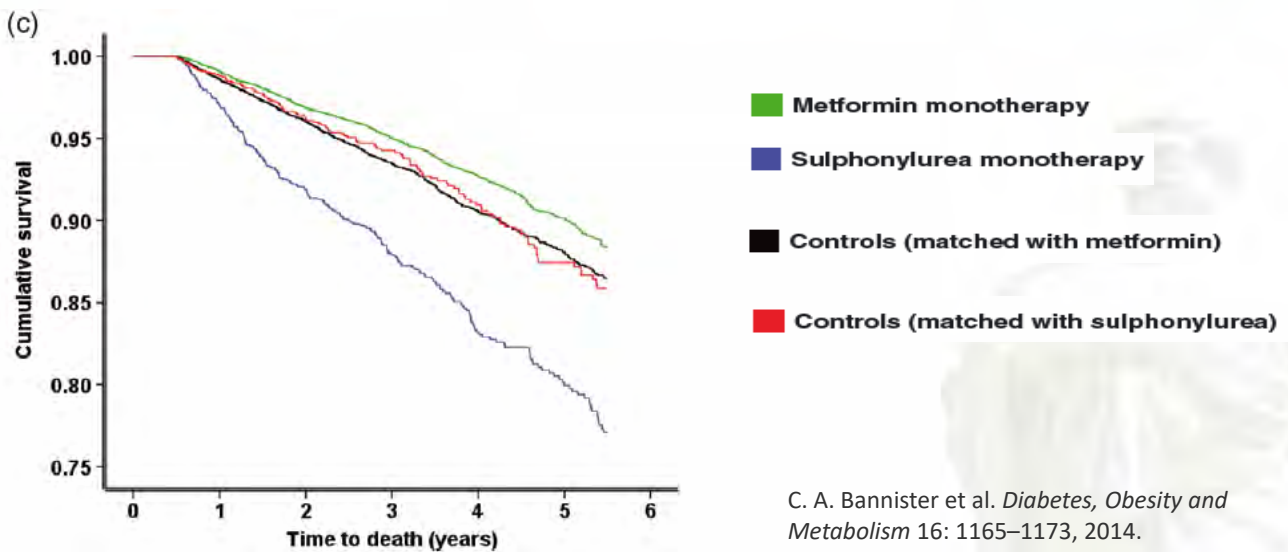
## Επιβίωση σε ασθενείς με ΣΔτ2 υπό α) μετφορμίνη ή β) SU σε σύγκριση με μη διαβητικούς



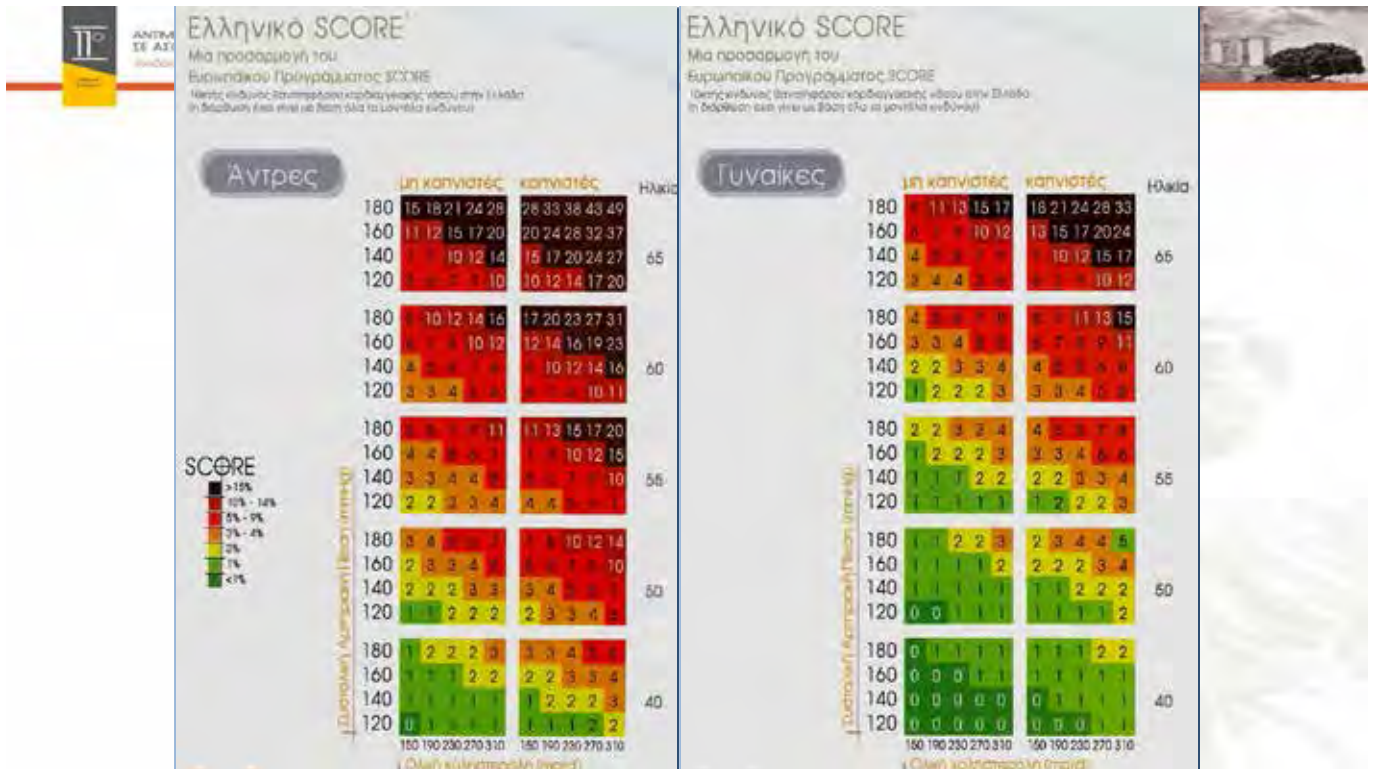
C. A. Bannister et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16: 1165–1173, 2014.



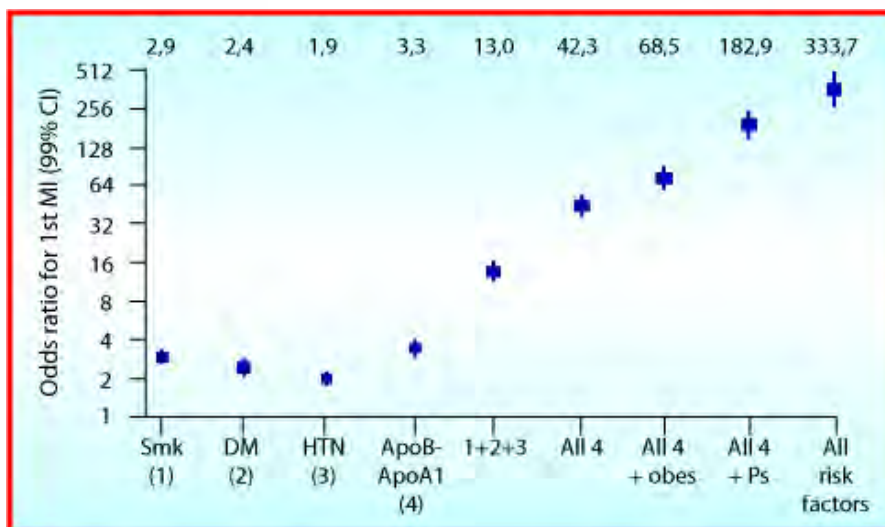
## Επιβίωση σε ασθενείς 71-75 ετών κατά την ένταξη στην μελέτη



C. A. Bannister et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16: 1165–1173, 2014.



INTERHEART: η επίδραση παραγόντων κινδύνου στην επίπτωση του OEM



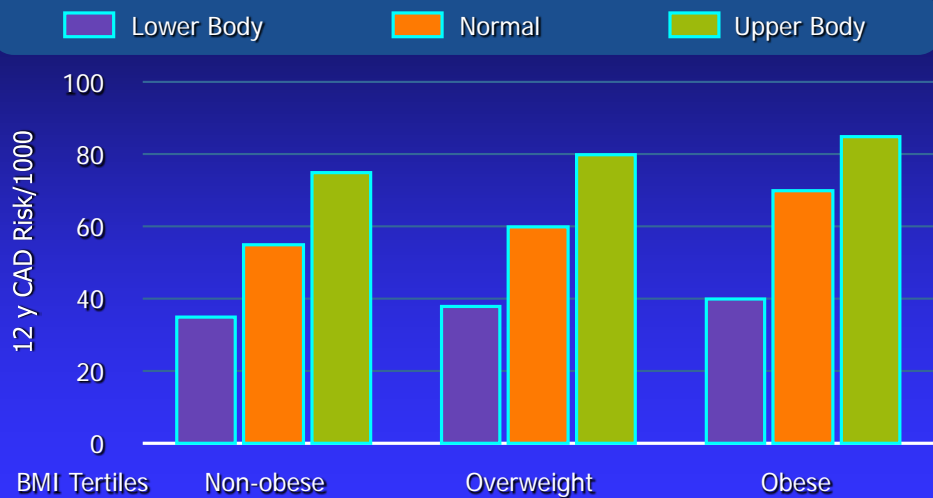
Smk = κάπνισμα  
 Obes = παχυσαρκία

DM = σακχαρώδης διαβήτης  
 Ps = ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

HTN = υπέρταση

Yusuf S et al. Lancet. 2004; 364: 937-52.

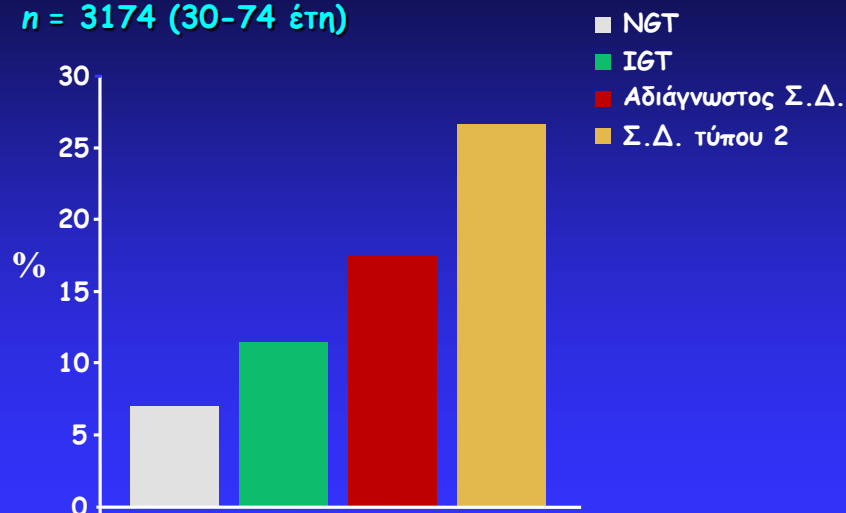
## Obesity and Coronary Artery Disease Honolulu Heart Study: 7692 men, 12 y follow-up



Donahue RP, Lancet 1987;1(8537):821-4

## Διαταραχές Ανοχής Γλυκόζης: Θνησιμότητα από το Καρδιαγγειακό (NHANES II)

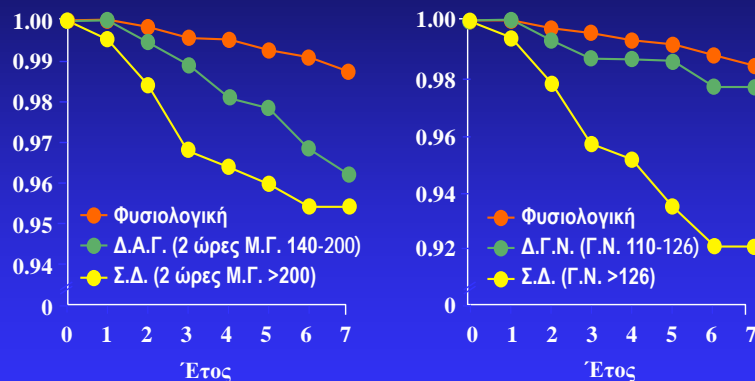
n = 3174 (30-74 έτη)



Saydah, S. H. et al.: Diabetes Care 24 (3): 447- 453, 2001.

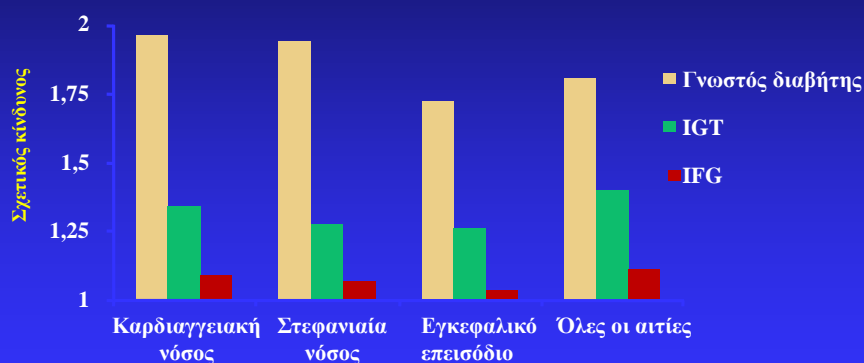
## THE FUNAGATA DIABETES STUDY Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης (IGT)

### Επιβίωση



Tominaga M, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.

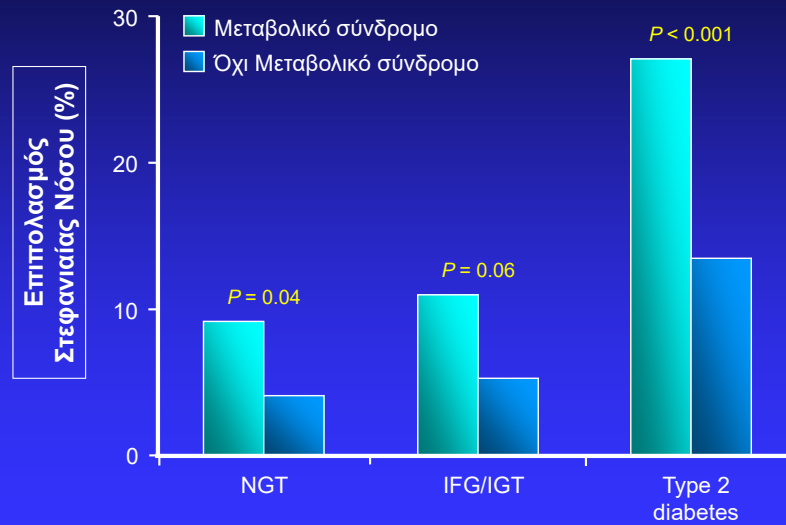
## Διαταραχές Ανοχής Γλυκόζης και Μακροαγγειοπάθεια



IGT: Παθολογική Ανοχή Γλυκόζης  
 IFG: Παθολογική Γλυκόζη Νηστείας

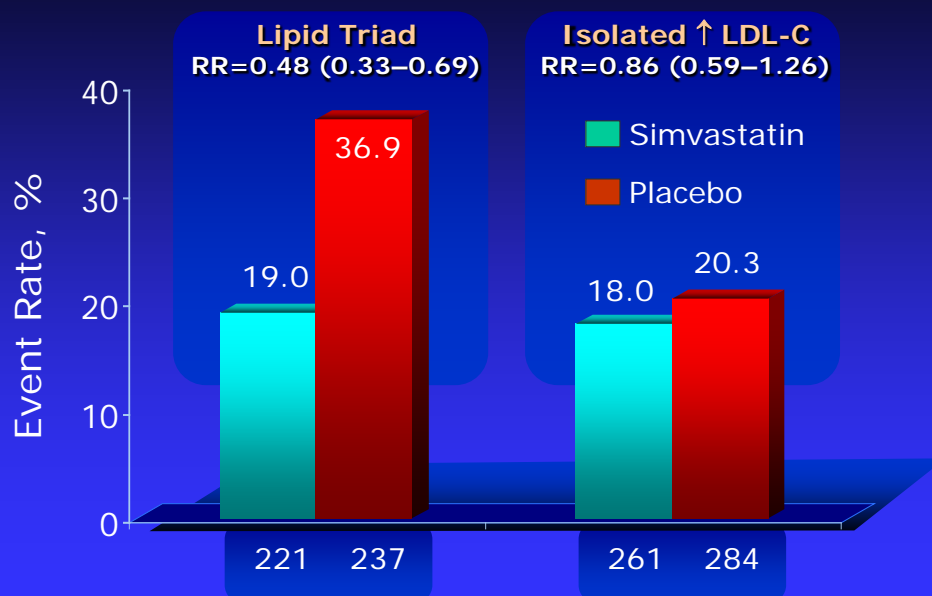
Πηγή: DECODE study group: *Arch Intern Med* 161: 397- 404, 2001.

## Το Μεταβολικό Σύνδρομο αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου



Isomaa B et al. *Diabetes Care* 2001; 24:683–689

## “Μεταβολικό Σύνδρομο” στην Μελέτη 4S



Ballantyne CM et al. *Circulation* 2001; 104: 3046-3051.





## PCOS και παράγοντες ΚΑ κινδύνου

- Case-control study: 414 postmenopausal women (mean age 60.4 +/- 5.5 years; BMI 25.3 +/- 4.7 kg/m<sup>2</sup>)
- Menstrual cycle characteristics at age 20-35y
- Women reporting previous menstrual irregularity were associated with increased risk for CV risk factors [adjusted odds ratio (OR) 2.14; CI-95%=1,024.48]
- Stratified analysis demonstrated significant associations of previous menstrual irregularity with: arterial hypertension (OR= 2.74; CI-95%=1.39-5.41), hypercholesterolemia (OR= 2.32; CI-95%=1.17-4.59), hypertriglyceridemia (OR= 2.09; CI-95%=1.10-4.33), and coronary angioplasty (OR= 6.82; CI-95%=1.44-32.18)

Azevedo GD et al. Arq Bras Endocrinol Metabol 50:876–883



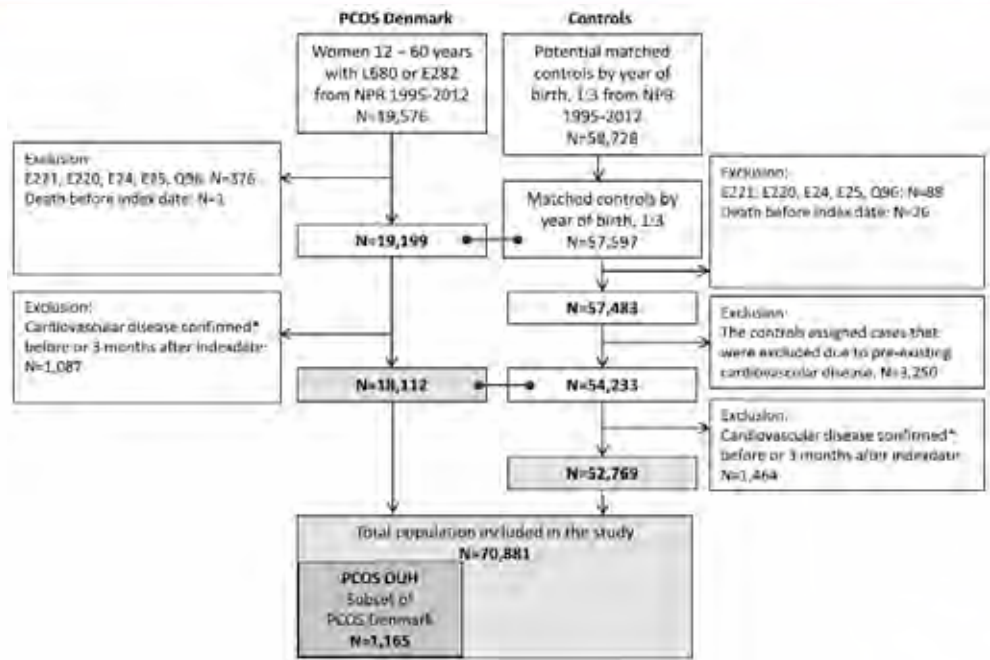
Binary logistic regression of cardiovascular disease and coronary heart disease: association with age and number of components of the PCOS phenotype in non-diabetic non-oophorectomized women (N=601).

	Exp (B)	95% confidence interval	p
<b>Cardiovascular disease</b>			
Age	1.056	1.021–1.093	<0.01
PCOS	1.362	1.052–1.762	0.02
<b>Coronary heart disease</b>			
Age	1.050	1.012–1.090	<0.01
PCOS	1.360	1.030–1.796	0.03

Krentz AJ et al. Menopause 14:284–292



CVD in a nationwide population of Danish women with PCOS  
 Mean age: 29y  
 Follow-up: 11.1y



Glintborg D et al. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:37



## Outcomes

- Primary outcome
  - the presence of a CVD diagnosis in NPR according to ICD10: E78 (dyslipidemia), G45–G46 (TCI), I10–13 (essential hypertension and hypertension with complications), I20 (angina), I21–25 (myocardial infarction and ischemic coronary disease), I26 (lung embolism), I50 (incompensatio cordis), I63–I64 (cerebral infarction), I65–I66 (occlusion of vertebral and cerebral arteries), I80–82 (venous thrombosis)
  - Or prescription of drugs for treatment of CVD
- Secondary outcome
  - Primary, excluding dyslipidemia and hypertension

Glintborg D et al. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:37



## Incidence rates

- Primary: 22.0/1000 PY in PCOS and 13.2/1000 PY in controls (P < 0.001)
- Secondary: 6.4/1000 PY in PCOS vs. 4.5/1000 PY in controls (P < 0.001)

**Table 4 Crude and adjusted Hazard ratios in PCOS Denmark (N = 18,112) and controls (N = 52,769) and development of CVD**  
 Glintborg D et al. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:37

	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR HR (95% CI)	Adjusted HR HR (95% CI)	Adjusted HR HR (95% CI)	Adjusted HR HR (95% CI)	Adjusted HR HR (95% CI)	Adjusted HR HR (95% CI)
Outcome: CVD							
PCOS (yes/no)	1.7 (1.7; 1.8) P < 0.001	1.6 (1.5; 1.7) P < 0.001	1.7 (1.6; 1.8) P < 0.001	1.7 (1.6; 1.8) P < 0.001	1.7 (1.6; 1.7) P < 0.001	1.7 (1.6; 1.8) P < 0.001	1.6 (1.5; 1.6) P < 0.001
Predictors							
Obesity		2.7 (2.4; 3.1) P < 0.001					2.4 (2.1; 2.7) P < 0.001
Diabetes (yes/no)			4.9 (4.1; 5.9) P < 0.001				4.4 (3.6; 5.3) P < 0.001
Infertility (yes/no)				1.2 (1.1; 1.3) P = 0.001			1.0 (0.9; 1.1) P = 0.802
Comorbidity					1.6 (1.4; 1.8) P < 0.001		
OCP (yes/no)						1.1 (1.1; 1.2) P < 0.001	1.1 (1.1; 1.2) P < 0.001



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ LDL-C

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
<p><b>ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΣ:</b>                      ΚΑΝ, ΣΔ2, ΣΔ1 &gt;40 ετών, μέτρια-σοβαρή ΧΝΝ, Hellenic Heart SCORE &gt;10%</p>	<p><b>ΥΨΗΛΟΣ:</b>                      SCORE 5-10%,                      ή 1 πολύ επιβαρυντικός παράγοντα κινδύνου,                      Οικογ. υπερχοληστερολαιμία, αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα</p>	<p><b>ΜΕΤΡΙΟΣ-ΧΑΜΗΛΟΣ:</b>                      SCORE &lt;5%</p>
<p>↓ LDL-C &gt;50%                      και                      LDL-C &lt;70 mg/dL</p>	<p>LDL-C &lt;100 mg/dL</p>	<p>LDL-C &lt;115 mg/dL</p>

Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

28-30 Ιανυαίου 2010  
 ΑΘΗΝΑ



**Assessment of Cardiovascular Risk  
 and Prevention of  
 Cardiovascular Disease in Women  
 with the Polycystic Ovary Syndrome:**

**A Consensus Statement by the  
 Androgen Excess and Polycystic Ovary  
 Syndrome (AE-PCOS) Society**

Wild RA et al. *J Clin Endocrinol  
 Metab* 95: 2038–2049, 2010

1. At risk—PCOS women with any following risk factors:

- Obesity (especially increased abdominal adiposity)
- Cigarette smoking
- Hypertension
- Dyslipidemia (increased LDL-C and/or non-HDL-C)
- Subclinical vascular disease
- IGT
- Family history of premature CVD (<55 yr of age in male relative, <65 yr of age in female relative) (89), or

2. At high risk—PCOS women with:

- MBS
- T2DM
- Overt vascular or renal disease



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

28-30 Ιανυαίου 2010  
 ΑΘΗΝΑ



**PCOS risk categories and lipid target values**

	<b>Risk</b>	<b>LDL target values, mg/dl (mmol/liter)<sup>b</sup></b>	<b>Non-HDL target values, mg/dl (mmol/liter)<sup>b</sup></b>
PCOS	At optimal risk	≤130 (3.37)	≤160 (4.14)
PCOS with obesity, hypertension, dyslipidemia, cigarette smoking, IGT, subclinical vascular disease	At risk	≤130 (3.37)	≤160 (4.14)
PCOS with MBS	High risk	≤100 (2.59)	≤130 (3.37)
PCOS with MBS and other risk factors, <sup>c</sup> or with T2DM, or in presence of overt vascular and/or renal disease		≤70 (1.81)	≤100 (2.59)

<sup>a</sup> Values are based on at least 12-h fasting lipid determinations. Predictive utility for CVD events based on nonfasting lipoprotein lipid values has not yet been clearly validated.

<sup>b</sup> To convert mg/dl to mmol/liter, divide by 39.

<sup>c</sup> Odds of CVD increase with number of MBS components and with other risk factors, including smoking, poor diet, physical inactivity, obesity, family history of premature CVD (<55 yr of age in male relative, <65 yr of age in female relative) and subclinical vascular disease.

Wild RA et al. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2038–2049, 2010





## PCOS και δυσλιπιδαιμία

- Η δυσλιπιδαιμία είναι η πιο συχνή μεταβολική διαταραχή: έως 70% στις ΗΠΑ (*Legro RS et al. Am J Med 111:607–613, 2001, Wild RA et al. J Clin Endocrinol Metab 61:946–951, 1985*)
  - ↑ Ολική χοληστερόλη
  - ↑ LDL – χοληστερόλη: 24-40%, (*Essah PA et al. J Endocrinol Invest 31:35–41, 2008, Valkenburg O et al. J Clin Endocrinol Metab 93:470–476, 2008*)
  - ↓ HDL – χοληστερόλη, ↑ Τριγλυκερίδια, sdLDL: έως 70%, η αθηρωματογόνος τριάδα είναι η πιο συχνή δυσλιπιδαιμία (*Essah PA et al. J Endocrinol Invest 31:35–41, 2008, Wild RA Hum Reprod Update 8:231–241 2002, Hoffman LK, Ehrmann DA. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:215–222, 2008*)



## Άλλοι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη στην εκτίμηση του κινδύνου

- Σε περίπτωση θετικού οικογενειακού ιστορικού πρώιμης ΚΑΝ (πρώτου βαθμού συγγενής με μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα σε ηλικία <65 ετών για άνδρες και <55 ετών για γυναίκες), ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος που δίνει το Heart SCORE πρέπει να πολλαπλασιάζεται επί 2 στους άνδρες και 1,7 στις γυναίκες.
- Όταν υπάρχουν επιπρόσθετες διαταραχές των λιπιδίων [αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη, υψηλή λιποπρωτεΐνη (a)] ή άλλοι παράγοντες κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία) ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος είναι μεγαλύτερος από αυτόν που υπολογίζει το Hellenic Heart SCORE.

Hellenic Journal of Atherosclerosis 5(3):151–163





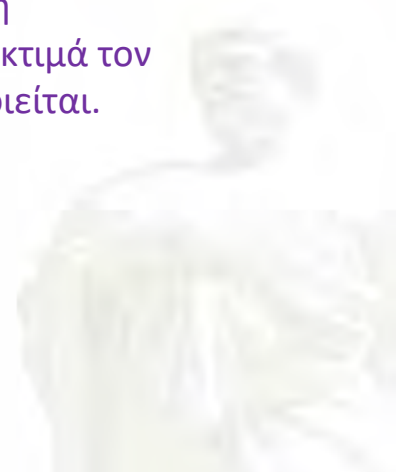
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

28-30 Ιανουαρίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Άλλοι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη στην εκτίμηση του κινδύνου

- Σε νέα άτομα (<40 ετών) και σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία το Hellenic Heart SCORE υποεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

28-30 Ιανουαρίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



## Το PCOS είναι παράγων ΚΑ κινδύνου

**Table 5**  
**Major Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors**

Major risk factors	Additional risk factors	Nontraditional risk factors
Advancing age <sup>a-d</sup> ↑ Total serum cholesterol level <sup>a,b,d</sup> ↑ Non-HDL-C <sup>d</sup> ↑ LDL-C <sup>a,d</sup> Low HDL-C <sup>a,d,e</sup> Diabetes mellitus <sup>a-d</sup> Hypertension <sup>a-d</sup> Chronic kidney disease 3,4 <sup>h</sup> Cigarette smoking <sup>a-d</sup> Family history of ASCVD <sup>a,d,g</sup>	Obesity, abdominal obesity <sup>c,d</sup> Family history of hyperlipidemia <sup>d</sup> ↑ Small, dense LDL-C <sup>d</sup> ↑ Apo B <sup>d</sup> ↑ LDL particle concentration Fasting/post-prandial hypertriglyceridemia <sup>d</sup> PCOS <sup>d</sup> Dyslipidemic triad <sup>f</sup>	↑ Lipoprotein (a) ↑ Clotting factors ↑ Inflammation markers (hsCRP; Lp-PLA <sub>2</sub> ) ↑ Homocysteine levels Apo E4 isoform ↑ Uric acid ↑ TG-rich remnants

AACE 2017 Lipid Guidelines



## Μείζονες ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου

- Major independent risk factors are high LDL-C, polycystic ovary syndrome, cigarette smoking, hypertension (blood pressure  $\geq 140/90$  mm Hg or on hypertensive medication), low HDL-C ( $< 40$  mg/dL), family history of coronary artery disease (in male, first-degree relative younger than 55 years; in female, first-degree relative younger than 65 years), chronic renal disease (CKD) stage 3/4, evidence of coronary artery calcification and age (men  $\geq 45$ ; women  $\geq 55$  years).

AACE 2017 Lipid Guidelines



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ LDL-C

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
<p><b>ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΣ:</b>                      ΚΑΝ, ΣΔ2, ΣΔ1 <math>&gt; 40</math> ετών, μέτρια-σοβαρή ΧΝΝ, Hellenic Heart SCORE <math>&gt; 10\%</math></p>	<p><b>ΥΨΗΛΟΣ:</b>                      SCORE 5-10%,                      ή 1 πολύ επιβαρυντικός παράγοντα κινδύνου,                      Οικογ. υπερχοληστερολαιμία, αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα</p>	<p><b>ΜΕΤΡΙΟΣ-ΧΑΜΗΛΟΣ:</b>                      SCORE <math>&lt; 5\%</math></p>
<p>↓ LDL-C <math>&gt; 50\%</math>                      και                      LDL-C <math>&lt; 70</math> mg/dL</p>	<p>LDL-C <math>&lt; 100</math>                      mg/dL</p>	<p>LDL-C <math>&lt; 115</math>                      mg/dL</p>

Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

Αθήνα



Ευχαριστώ για την  
προσοχή σας







ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



Διαβητικός στεφανιαίος ασθενής 55 ετών υπό αγωγή με ροσουβαστατίνη 10 mg έχει LDL χοληστερόλη 73 mg/dL, HDL χοληστερόλη 32 mg/dL, τριγλυκερίδια 230 mg/dL και nonHDL-C 119 mg/dL. Πώς πρέπει να αντιμετωπισθεί;

Παναγιώτα Μήτρου, MD, PhD  
Ειδικός Παθολόγος – Διαβητολόγος



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



...υπό αγωγή με ροσουβαστατίνη 10 mg και LDL-C:73 mg/dL, HDL-C:32 mg/dL, TAG:230 mg/dL και nonHDL-C: 119 mg/dL. Θα αντιμετωπιστούν όλοι με τον ίδιο τρόπο;







ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



Έχω αρκετές πληροφορίες για να χειριστώ θεραπευτικά τον ασθενή;



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

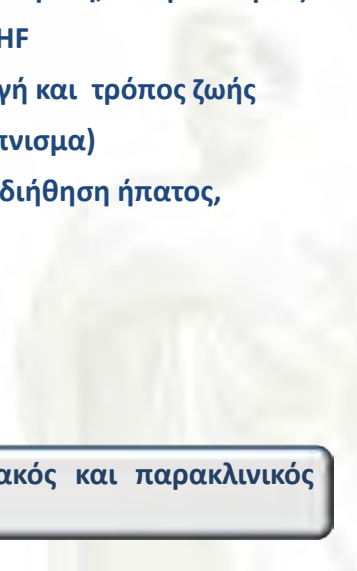
26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



Έχω αρκετές πληροφορίες για να χειριστώ θεραπευτικά τον ασθενή;

- Ασθενής 55 ετών → • Φύλο, BMI
- Διαβητικός → • Τύπος ΣΔ, έτη, αγωγή, ρύθμιση, υπογλυκαιμίες
- Στεφανιαίος → • Βαρύτητα, χρονιότητα, ΗΦ
- Υπό ροσουβαστατίνη 10mg → • Συμμόρφωση στην αγωγή και τρόπος ζωής (διατροφή, άσκηση, κάπνισμα)
- LDL-C: 73mg/dL, HDL-C: 32 mg/dL, TG:230 mg/dL και nonHDL-C: 119 mg/dL • Άλλα συνοδά πχ λιπώδης διήθηση ήπατος, επιπλοκές ΣΔ, ΑΥ, κ.α.



Αναλυτικό ιστορικό, κλινική εξέταση, πρόσθετος εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συλλογική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



Αναλυτικό ιστορικό, κλινική εξέταση, πρόσθετος εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος...

- Γυναίκα 55 ετών, καπνίστρια, BMI 34, κοιλιακή παχυσαρκία
- ΣΔ2 από 10 ετίας υπό αγωγή με γλιμεπιρίδη 4mg\*1, μετφορμίνη 850mg\*2, HbA1c: 8,5%, περιστασιακά υπογλυκαιμίες όταν καθυστερήσει κάποιο γεύμα
- Στεφανιαία νόσος (ιστορικό OEM προ 10ετίας υπό αγωγή με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, β-αναστολέα, αΜΕΑ, ασυμπτωματική υπό αγωγή, καλή συστολική λειτουργία)
- Υπερλιπιδαιμία από 7ετίας υπό ροσουβαστατίνη 10mg (την οποία λαμβάνει καθημερινά)
- LDL-C: 73mg/dL, HDL-C: 32 mg/dL, TG:230 mg/dL και nonHDL-C: 119 mg/Dl
- Λοιπά: λιπώδης διήθηση ήπατος, καλή νεφρική (eGFR), ηπατική λειτουργία, χωρίς άλλες μικρο/μακροαγγειακές επιπλοκές (πλην ΣΝ), οστεοπενία, συχνές ουρολοιμώξεις, συνήθης ΑΠ<130/80 mmHg



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Συλλογική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



...η επίτευξη του στόχου απαιτεί  
πολυπαραγοντική αντιμετώπιση  
των παραγόντων κινδύνου



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



### Στρατηγική αντιμετώπισης: μη φαρμακευτικά μέσα

1. Σύσταση διακοπής καπνίσματος
2. Οδηγίες διατροφής, άσκησης
3. Απώλεια βάρους



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



Ερώτηση 1: Θα χρησιμοποιήσω το Hellenic Heart SCORE ή άλλο δείκτη για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου

1. Ναι
2. Όχι



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



Θα χρησιμοποιήσω το Hellenic Heart SCORE ή άλλο δείκτη για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου;

• Το **Hellenic Heart SCORE δεν ισχύει** για ασθενείς με **ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο**, χρόνια νεφρική νόσο, **διαβήτη**, οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα, υπέρταση σταδίου 3.

• Αυτοί οι ασθενείς αυτόματα ανήκουν στην κατηγορία του υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου ανεξάρτητα από την τιμή του Heart SCORE. Επιπρόσθετα, σημειώνεται ότι το Hellenic Heart SCORE αφορά τις ηλικιακές ομάδες 40-65 ετών.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ

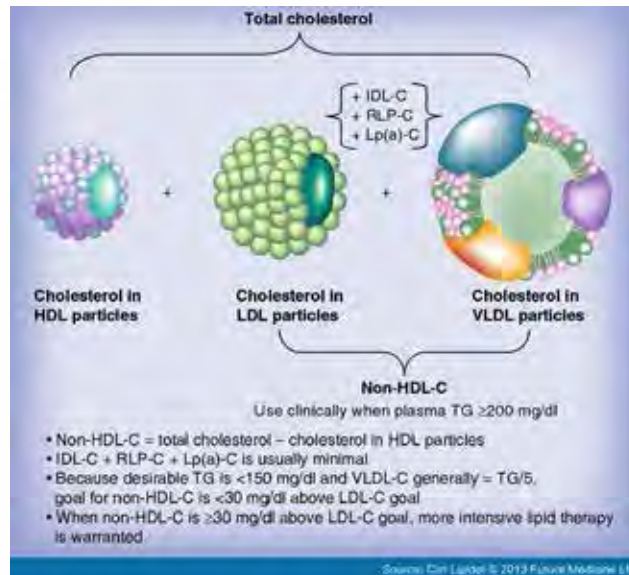


Στρατηγική αντιμετώπισης: προσδιορισμός καρδιαγγειακού κινδύνου

Ασθενείς **πολύ υψηλού κινδύνου**: Hellenic HeartScore >10% ή **Στεφανιαία Νόσος** ή Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή Περιφερική Αγγειακή Νόσος (στενώσεις >50% ή αορτικό ανεύρυσμα) ή **Διαβήτης με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία)** ή βλάβη-οργάνου στόχου, ή Χρόνια Νεφρική Νόσος με eGFR <30mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.



Στρατηγική αντιμετώπισης: η αξία της non-HDL < 100 mg/dl



Στρατηγική αντιμετώπισης: προσδιορισμός στόχου ως προς τα λιπίδια και τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

- Επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης < 70 mg/dl
- HbA1c < 7%, χωρίς υπογλυκαιμίες
- Non-HDL < 100 mg/dl
- HDL > 50 mg/dl
- TG < 150 mg/dl







ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Στρατηγική αντιμετώπισης: προσδιορισμός στόχου ως προς τα λιπίδια και τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

### Βήματα στο ΘΠΣ Δυσλιπιδαιμίας

1<sup>ο</sup> Βήμα: Η χορήγηση μίας στατίνης για την επίτευξη του στόχου για την LDL χοληστερόλη **σύμφωνα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο**



• Σε ασθενείς **πολύ υψηλού κινδύνου** απαιτείται εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής και άμεση χορήγηση φαρμακευτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με στόχο τη μείωση της LDL χοληστερόλης >50% από τα αρχικά επίπεδα και την επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <70 mg/dL.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Ερώτηση 2: Ποια θα είναι το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας στην ασθενή;

1. Αλλαγή της ροσουβαστατίνης 10mg σε πιταβαστατίνη 4mg
2. Τιτλοποίηση της δόσης της στατίνης (αύξηση σε ροσουβαστατίνη 20mg)
3. Διατήρηση ροσουβαστατίνης 10mg και προσθήκη εζετιμίμπης 10mg
4. Αλλαγή της ροσουβαστατίνης σε σταθερό συνδυασμό σιμβαστατίνης/εζετιμίμπης ή ατορβαστατίνης/εζετιμίμπης
5. Διατήρηση ροσουβαστατίνης 10mg και προσθήκη φαινοφιμπράτης
6. Αλλαγή της ροσουβαστατίνης σε σταθερό συνδυασμό πραβαστατίνης/φαινοφιμπράτης ή σιμβαστατίνης/φαινοφιμπράτης



## Στρατηγική αντιμετώπισης: προσδιορισμός στόχου ως προς τα λιπίδια και τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

### Βήματα στο ΘΠΣ Δυσλιπιδαιμίας

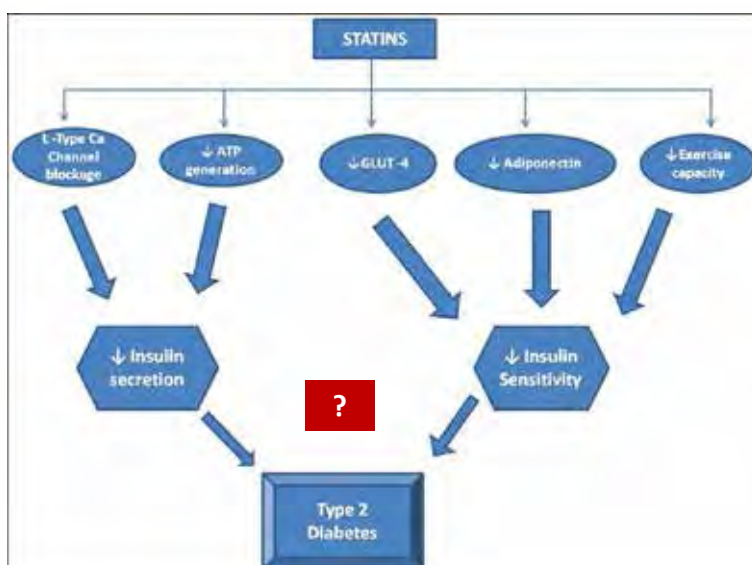
**1<sup>ο</sup> Βήμα:** Η χορήγηση μίας στατίνης για την επίτευξη του στόχου για την LDL χοληστερόλη **σύμφωνα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο**



• Σε ασθενείς **πολύ υψηλού κινδύνου** απαιτείται εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής και άμεση χορήγηση φαρμακευτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με στόχο τη μείωση της LDL χοληστερόλης >50% από τα αρχικά επίπεδα και την επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <70 mg/dL. **Συνιστάται η χορήγηση υψηλής δόσης των πιο αποτελεσματικών στατινών (ροσουβαστατίνη 20/40 mg και atorβαστατίνη 40/80 mg).**

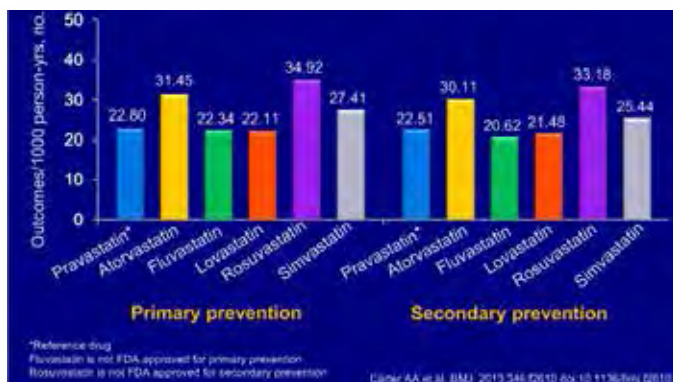


Θα μας απασχολήσει η πιθανή υπεργλυκαιμική δράση των στατινών σε ασθενή με πολυετή ΣΔ που βρίσκεται ήδη υπό αντιδιαβητική αγωγή;

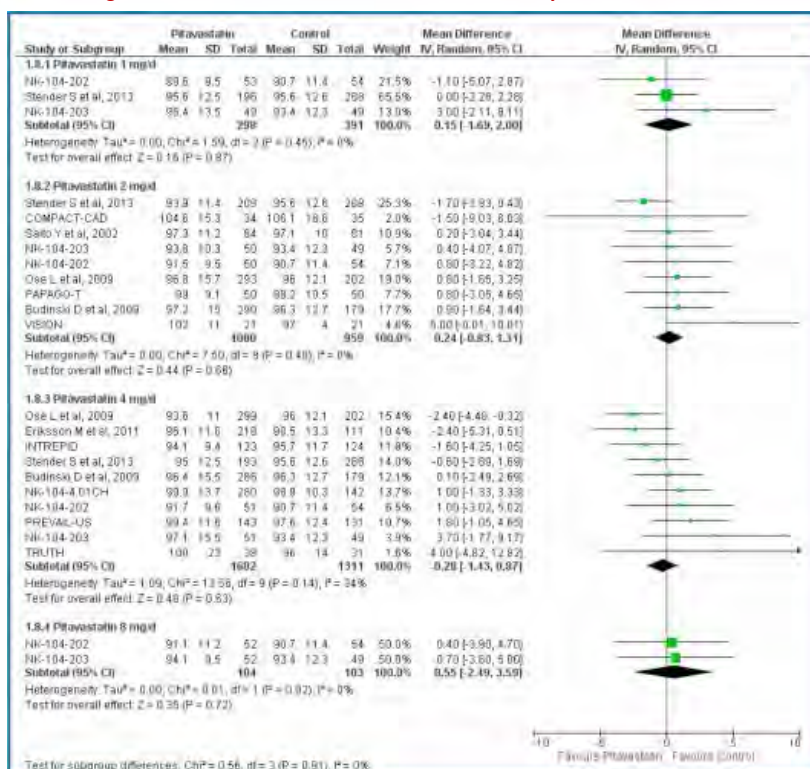




Οι στατίνες (κυρίως οι πιο δραστικές) συνδέονται με μικρή αύξηση του ποσοστού εμφάνισης ΣΔ2 σε **μη διαβητικά άτομα**



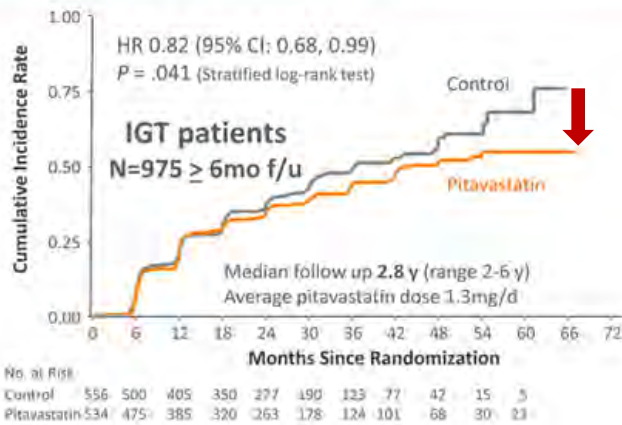
Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes



Η  
 πιταβαστατίνη  
 (στατίνη  
 ενδιάμεσης  
 δραστικότητας)  
 έχει ευνοϊκό  
 προφίλ στο  
 μεταβολισμό  
 γλυκόζης



## J-PREDICT: Effect of Pitavastatin on the Incidence of Diabetes

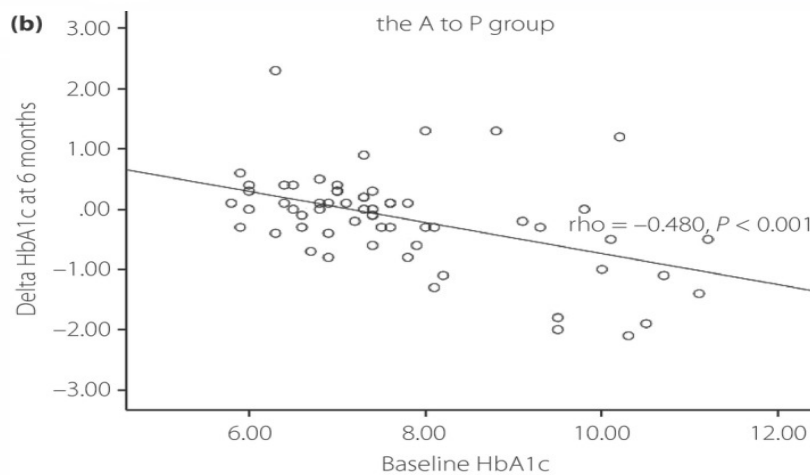


a. Yamazaki T, et al. *Diabetologia*, 2011;24:134-140.

Η πιταβαστατίνη (στατίνη ενδιάμεσης δραστηριότητας) έχει ευνοϊκό προφίλ στο μεταβολισμό γλυκόζης και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κυρίως σε άτομα με προδιαβήτη IFG ή/και IGT)



Η πιταβαστατίνη (στατίνη ενδιάμεσης δραστηριότητας) έχει ευνοϊκό προφίλ στο μεταβολισμό γλυκόζης και σε άτομα με ΣΔ2 σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη





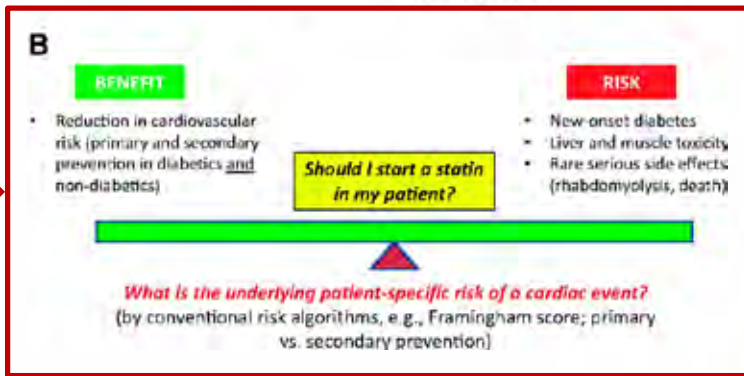
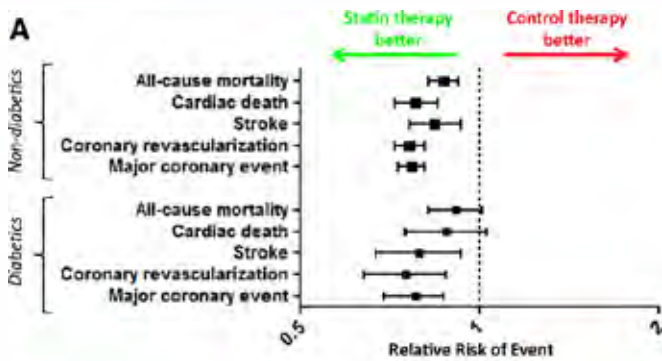


ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Συμπαράρτημα 26/27 Ιουνίου 2018

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να **συνυπολογίζεται το όφελος από τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με μία στατίνη υψηλής δραστηριότητας**

Circulation. 2012;126:e282-e284



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Συμπαράρτημα 26/27 Ιουνίου 2018

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ

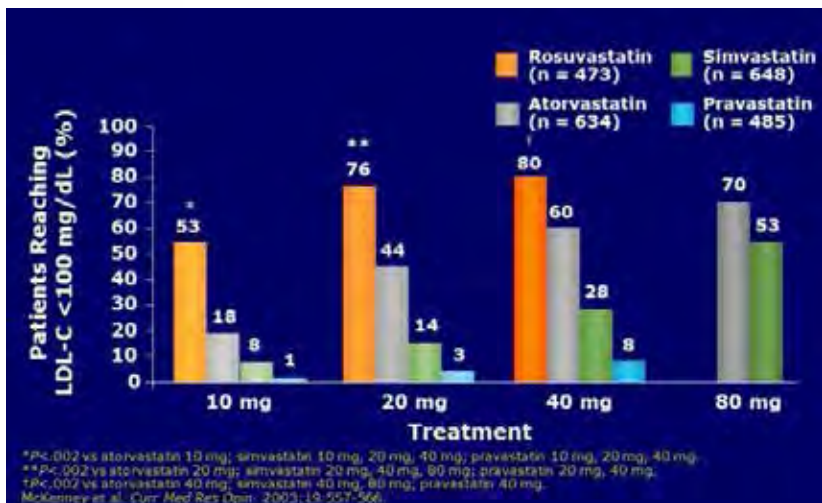


**Τιτλοποίηση ροσουβαστατίνης σε 20mg vs προσθήκης εζετιμίμης ή αλλαγής σε συνδυασμό άλλης (λιγότερο δραστήριας στατίνης) με εζετιμίμη πριν δοκιμάσουμε τιτλοποίηση;**





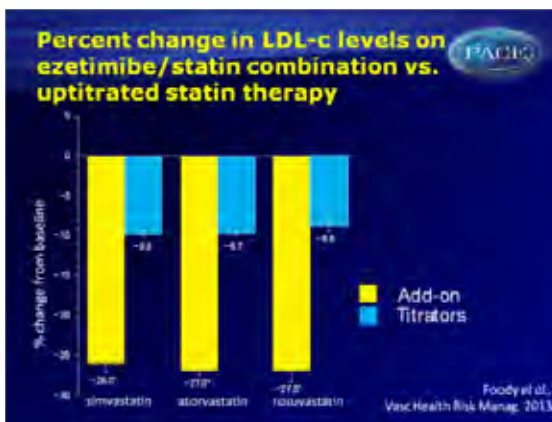
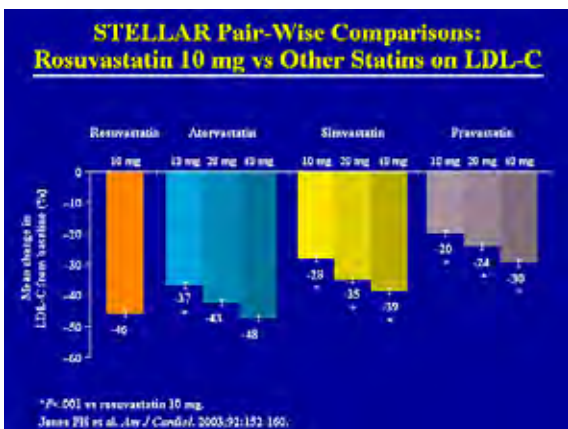
Θα μπορούσε ο διπλασιασμός της δόσης της ροσουβαστατίνης σε 20mg να ρυθμίσει την ασθενή;



Ποσοστά ασθενών που πέτυχαν τον στόχο της LDL



Τιτλοποίηση ροσουβαστατίνης σε 20mg vs προσθήκης εζετιμίμπης ή αλλαγής σε συνδυασμό άλλης (λιγότερο δραστικής στατίνης) με εζετιμίμπη πριν δοκιμάσουμε τιτλοποίηση;





**Ερώτηση 3: ποιο πιστεύετε ότι είναι το μηνιαίο κόστος της αλλαγής σε συνδυασμό στατίνης με εζετιμίμη σε σχέση με την τιτλοποίηση ροσουβαστατίνης σε 20mg;**

1. Μικρότερο
2. Περίπου ίδιο
3. Λίγο μεγαλύτερο
4. 1-2 φορές μεγαλύτερο
5. 2-3 φορές μεγαλύτερο



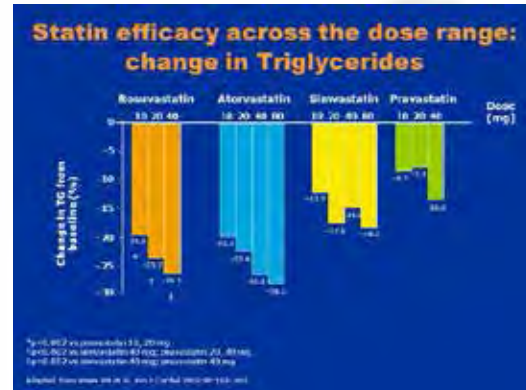
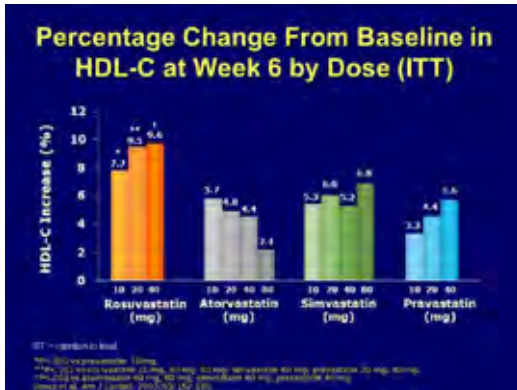
**Κόστος;**

Μηνιαίο κόστος (28 δισκία)	Μηνιαίο κόστος Πρωτύπου (ευρώ)	Μηνιαίο κόστος Γενοσήμου (ευρώ)
Ροσουβαστίνη 20mg	31	19
Ροσουβαστίνη 10mg + εζετιμίμη 10mg	74	60
εζετιμίμη 10mg / σιμβαστατίνη 10mg	45	-
εζετιμίμη 10mg/ ατορβαστατίνη 10mg	52	-

**Χρειάζεται να 2/πλασιάσουμε ή και να 3/πλασιάσουμε το κόστος πριν δοκιμάσουμε τιτλοποίηση;**



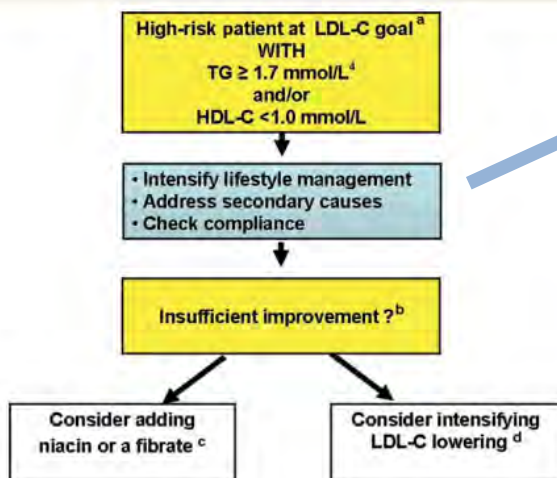
Τιτλοποίηση ροσουβαστατίνης σε 20 mg vs προσθήκης φιμπράτης ή αλλαγής σε συνδυασμό άλλης (λιγότερο δραστικής στατίνης) με φιμπράτη πριν δοκιμάσουμε ρύθμιση παραγόντων κινδύνου και τιτλοποίηση της στατίνης;



J Dia Res Ther 3(2); doi <http://dx.doi.org/10.16966/2380-5544.128>



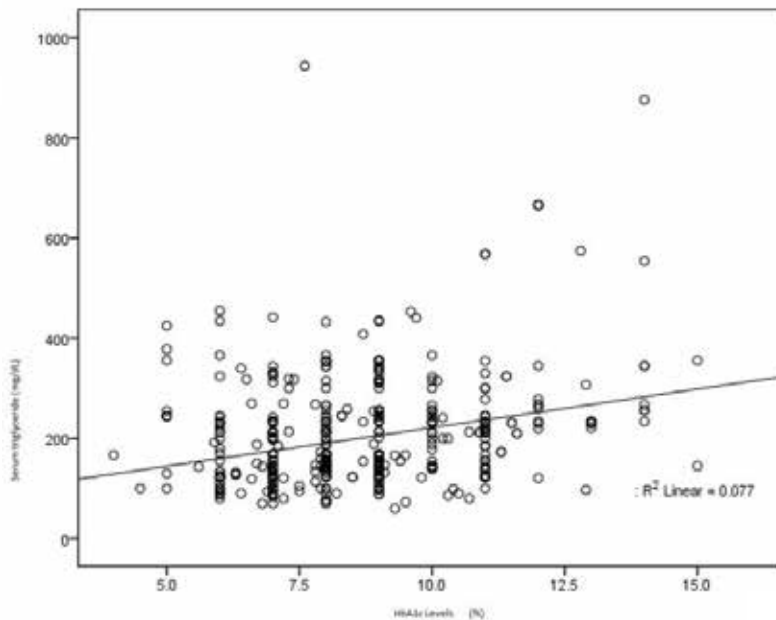
Στρατηγική αντιμετώπισης υπερτριγλυκεριδαιμίας



- ✦ Παχυσαρκία
- ✦ Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- ✦ ΧΝΑ
- ✦ Λιποδυστροφία
- ✦ Αλκοολισμός
- ✦ ΣΕΛ
- ✦ Μονοκλωνική γαμμοπάθεια
- ✦ Οιστρογόνα, ισοτρετινοΐνη, β-αναστολείς, γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς πρωτεασών



## Σχέση γλυκαιμικής ρύθμισης και υπερτριγλυκεριδαιμίας



[Cureus. 2017 Jun; 9\(6\): e1347.](#)



## Στρατηγική αντιμετώπισης: αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμίας

### Βήματα στο ΘΠΣ Δυσλιπιδαιμίας

**1<sup>ο</sup> Βήμα:** Η χορήγηση μίας στατίνης για την επίτευξη του στόχου για την LDL χοληστερόλη σύμφωνα με τα όσα περιγράφονται παραπάνω.

**2<sup>ο</sup> Βήμα:** Η **τιτλοποίηση της δόσης της στατίνης** στη μέγιστη ανεκτή (εκτός αν αυτό έχει ήδη γίνει από το Βήμα 1) για την επίτευξη του στόχου της LDL χοληστερόλης.



**3<sup>ο</sup> Βήμα:** Η **προσθήκη εξετιμίμπης ή/και κολεσεβελάμης** στην αγωγή με στατίνη για την επίτευξη του στόχου της LDL χοληστερόλης.



**4<sup>ο</sup> Βήμα:** Η **προσθήκη φαινοφιμπράτης** στην αγωγή με στατίνη ή/και στατίνη/εξετιμίμπη όταν τα τριγλυκερίδια **παραμένουν >200 mg/dL** σε ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου.

**5<sup>ο</sup> Βήμα:** Η **εξαρχής χορήγηση φαινοφιμπράτης** σε ασθενείς με τριγλυκερίδια νηστείας **>500 mg/dL**. Όταν τα τριγλυκερίδια μειωθούν **<500 mg/dL**, ο ασθενής μπορεί να ενταχθεί στο 4<sup>ο</sup> Βήμα ώστε να συνταγογραφηθεί στατίνη ή στατίνη/εξετιμίμπη.





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



**Ποια θα είναι η στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔτ2;**

- Γυναίκα 55 ετών, ΣΔ2 από 10 ετίας υπό αγωγή με γλιμεπιρίδη 4mg\*1, μετφορμίνη 850mg\*2, HbA1c: 8,5%, περιστασιακά υπογλυκαιμίες όταν καθυστερήσει κάποιο γεύμα
- BMI 34, κοιλιακή παχυσαρκία, λιπώδης διήθηση ήπατος, στεφανιαία νόσος, καλή νεφρική, ηπατική λειτουργία, ΣΝ, οστεοπενία, συχνές ουρολοιμώξεις



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



**ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΣΔ2**



Υπουργείο Υγείας,  
 2018



ΕΔΕ, 2018

**Πίνακας 2. Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**

Υγιεινή διατροφή, έλεγχος του σωματικού βάρους, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας

Αρχική μονοθεραπεία	Μετφορμίνη					
	μεγάλη	μεγάλη	μέτρια	μεγάλη	μέτρια	μεγάλη
Αποτελεσματικότητα (↓ HbA1c)	μεγάλη	μεγάλη	μέτρια	μεγάλη	μέτρια	μεγάλη
Υπογλυκαιμία	μέτρια έως μεγάλος κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μεγάλος κίνδυνος
Σωματικό βάρος	αύξηση	αύξηση	ουδέτερο	μείωση	μείωση	αύξηση
Ανεπιθύμητες ενέργειες	υπογλυκαιμία	οίδημα, ΚΑ, καταπνοια	σπασίτες	ΓΔ	λοιμώξεις ουρογεννητικού, προσοχή σε αφυδάτωση	υπογλυκαιμία
Κόστος	χαμηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	ποικίλο

Εάν απαιτείται επίτευξη εξατομικευμένου στόχου HbA1c μετά από περίπου 3 μήνες του σακχαρώδη διαβήτη, προχωρήστε σε συνδυασμό 2 φαρμάκων (η σειρά δεν υποδηλώνει κάποια προτίμηση)

Ενδυσοσμός δύο φαρμάκων	Μετφορμίνη + SU	Μετφορμίνη + TZD	Μετφορμίνη + DPP-4	Μετφορμίνη + GLP-1	Μετφορμίνη + SGLT2	Μετφορμίνη + Ινσουλίνη (συνήθως βασική)
-------------------------	-----------------	------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Συνδιοργάνωση: ΑΣΣΕ/Εταιρεία Κλινικής Ηχοκαρδιολογίας

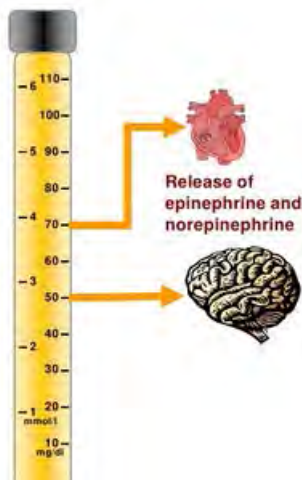
26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Η υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει σημαντικές επιπλοκές

- Σημαντικές Καρδιαγγειακές Επιπλοκές
  - Αυξημένο Κίνδυνο Ατυχημάτων
  - Αυξημένα Κόστη Νοσηλείας
  - Αύξηση σωματικού Βάρους λόγω αμυντικής πολυφαγίας



Desouza C et al. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. DIABETES CARE, VOLUME 13, NUMBER 6, JUNE 2010



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Συνδιοργάνωση: ΑΣΣΕ/Εταιρεία Κλινικής Ηχοκαρδιολογίας

26-30 Ιουνίου 2018

ΑΘΗΝΑ



## Cardiac Ischemia Associated With Hypoglycemia Episodes: More Episodes of Chest Pain and ECG Abnormalities

Study included patients (n=19, mean age, 58±16 years) with type 2 diabetes, history of frequent hypoglycemia, HbA<sub>1c</sub> of 8%, and coronary artery disease (defined as history of myocardial infarction, coronary bypass surgery, or angioplasty).

### CGMS and Holter monitoring abnormalities

	Total episodes	Episodes with chest pain/angina	Episodes with ECG abnormalities
<b>Hypoglycemia</b>	<b>54</b>	<b>10*</b>	<b>6*</b>
Symptomatic	26	10*	4*
Asymptomatic	28	—	2
Normoglycemia without rapid changes	N/A	0	0
Hyperglycemia	59	1	0
Rapid changes in glucose (>100 mg · dl <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> )	50	9*	2

\*P<0.01 vs episodes during hyperglycemia and normoglycemia.

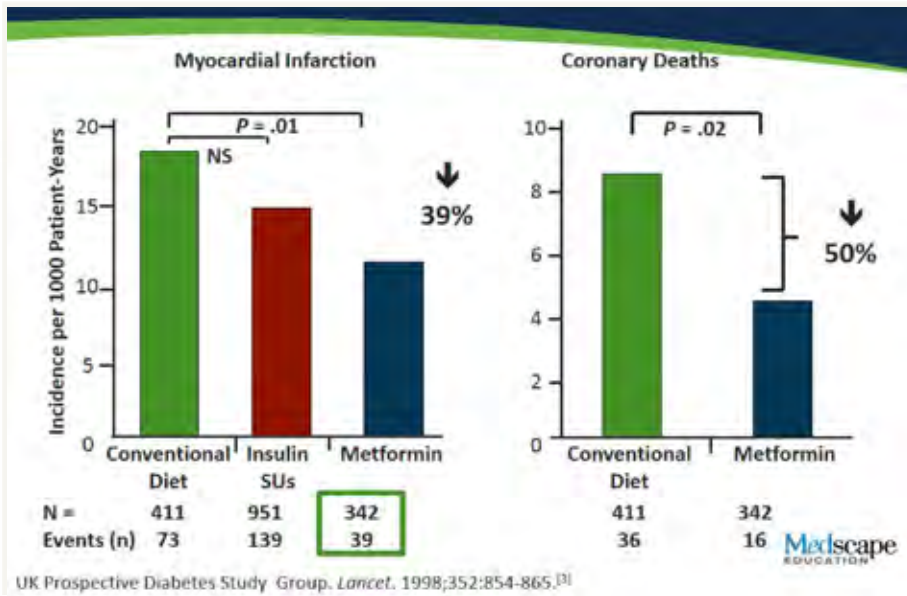
ECG=electrocardiographic; CGMS=continuous glucose monitoring system

Desouza C et al. Diabetes Care. 2003;26:1485-1489.

Table 8.1—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy*	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects		Cost	Oral/SQ	Renal Effects		Additional Considerations
				ASCVD†	CVR			Progression of DRD	Dosing/Use considerations	
Metformin	High	No	Neutral (Potential for Modest Loss)	Potential Benefits	Neutral	Low	Oral	Neutral	• Contraindicated with eGFR <30	• Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) • Potential for B12 deficiency

Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018

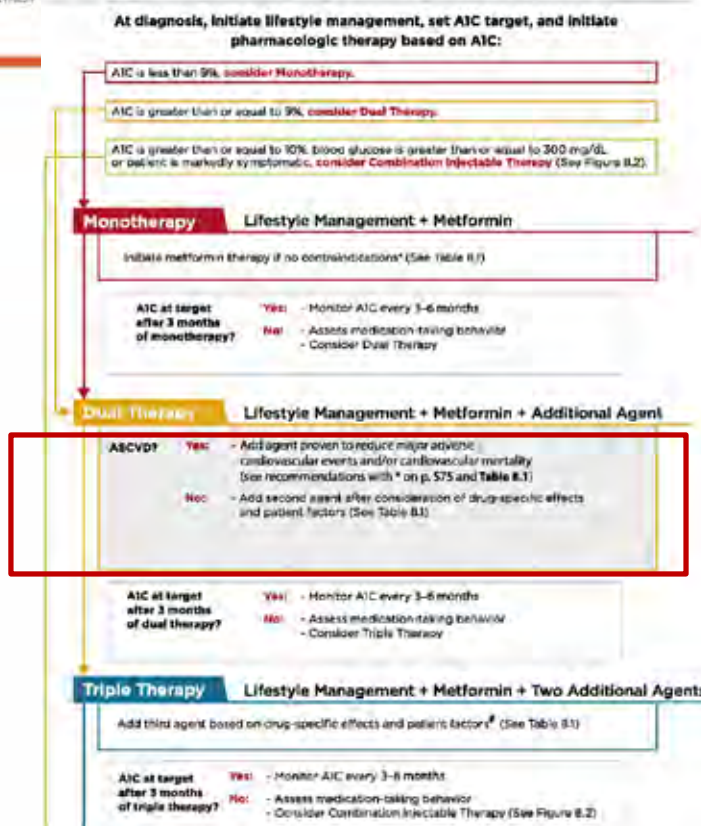


Καρδιαγγειακή ασφάλεια μετφορμίνης: Μελέτη UKPDS



ADA, 2018

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes



Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018



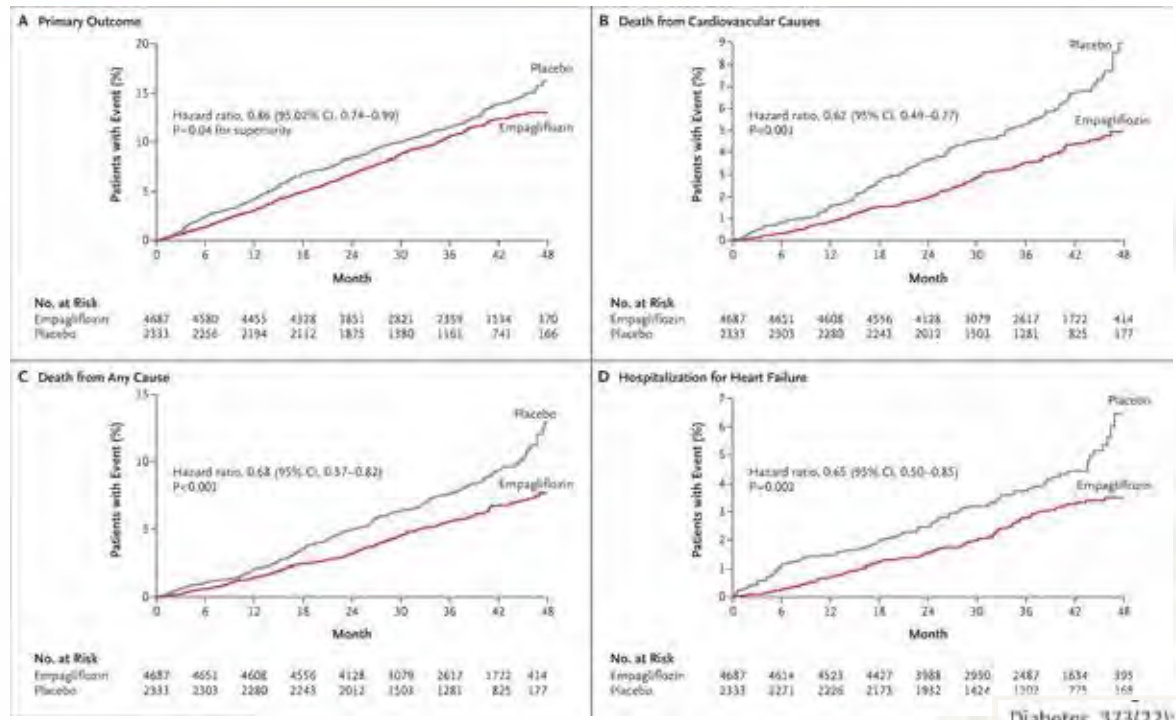
Table 8.1—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy*	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects		Cost	Oral/SQ	Renal Effects		Additional Considerations
				ASCVD†	CVD			Progression of DKD	Dosing/Use Considerations	
<b>Metformin</b>	High	No	Neutral (Potential for Modest Loss)	Potential Benefit 	Neutral	Low	Oral	Neutral	• Contraindicated with eGFR <30	• Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) • Potential for B12 deficiency
<b>SGLT-2 Inhibitors</b>	Intermediate	Yes	Loss	Benefit: empagliflozin, ertugliflozin Benefit: empagliflozin, ertugliflozin 	Benefit: empagliflozin, ertugliflozin	High	Oral	Benefit: empagliflozin, ertugliflozin	• Empagliflozin not recommended with eGFR <45 • Dapagliflozin not recommended with eGFR <30 • Contraindicated with eGFR <30 • Empagliflozin: contraindicated with eGFR <30	• <b>FDA Black Box:</b> Risk of amputations (empagliflozin) • Risk of bone fracture (empagliflozin) • DKA risk (all agents with T2DM) • Genitourinary infections • Risk of volume depletion, hypotension • HLD cholesterol
<b>GLP-1 RAs</b>	High	No	Loss	Neutral (exenatide, exenatide extended release) Benefit: liraglutide 	Neutral	High	SQ	Benefit: Exenatide	• Exenatide not indicated with eGFR <30 • Exenatide: caution with eGFR <30 • Increased risk of side effects in patients with renal impairment	• <b>FDA Black Box:</b> Risk of thyroid C-cell tumors (liraglutide, exenatide extended release) • Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) • Injection site reactions • Acute pancreatitis risk
<b>DPP-4 Inhibitors</b>	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential Risk: saxagliptin, alogliptin	High	Oral	Neutral	• Final dose adjustment required; can be used in renal impairment	• Potential risk of acute pancreatitis • Joint pain
<b>Thiazolidinediones</b>	High	No	Gain	Potential Benefit: pioglitazone 	Increased Risk	Low	Oral	Neutral	• No dose adjustment required • Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	• <b>FDA Black Box:</b> Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) • Fluid retention (edema, heart failure) • Benefit to NASH • Risk of bone fractures • Bladder cancer (pioglitazone) • HLD cholesterol (rosiglitazone)
<b>Glioxalimides (2nd generation)</b>	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	• Glyxalimide not recommended • Dapagliflozin & ertugliflozin: contraindicated to avoid hypotension	• <b>FDA Special Warning:</b> an increased risk of cardiovascular mortality based on studies of weaker SGLT2 inhibitors (not dapagliflozin)
<b>Insulin</b>	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	• Lower insulin doses, required with a decrease in eGFR, might not elicit a response	• Injection site reactions • Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH) or premixed formulations (e.g., analogs)

\*See ref. 31 for description of efficacy. †FDA approved for CVD benefit. CVD, cardiovascular disease; DKA, diabetic ketoacidosis; DKD, diabetic kidney disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; RAs, receptor agonists; SQ, subcutaneous; T2DM, type 2 diabetes.



Empagliflozin: καρδιαγγειακή ασφάλεια (Μελέτη EMPA REC)



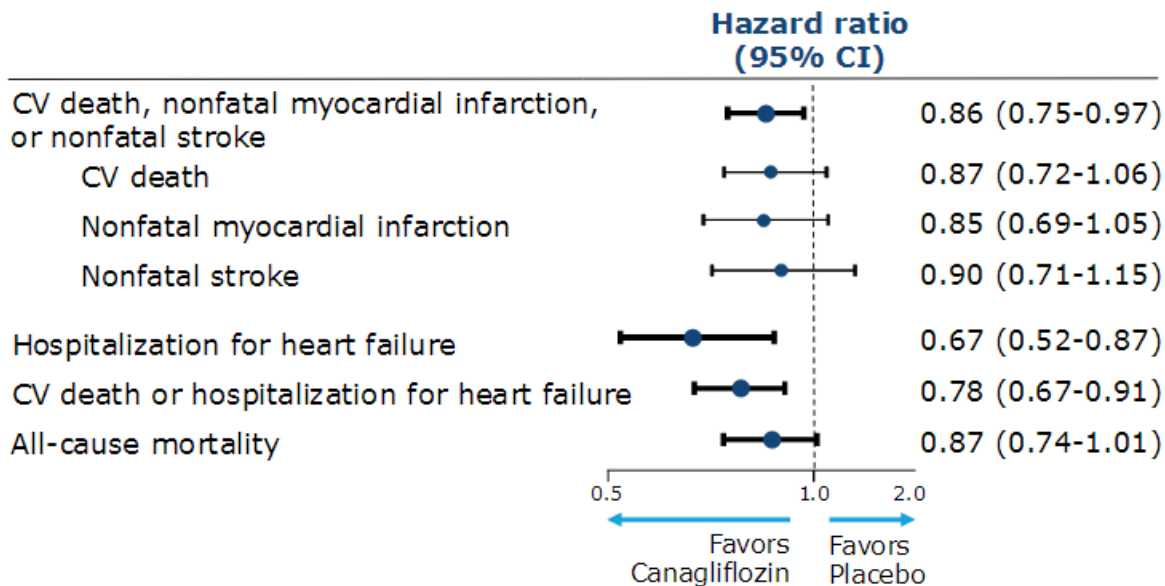


ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



### CANVAS: Καναγλιφλοζίνη και καρδιαγγειακή ασφάλεια



N Engl J Med. 2017 ;377(7):644-657



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
 ΑΘΗΝΑ



### CVDREAL HHF or All-Cause Death Primary Analysis



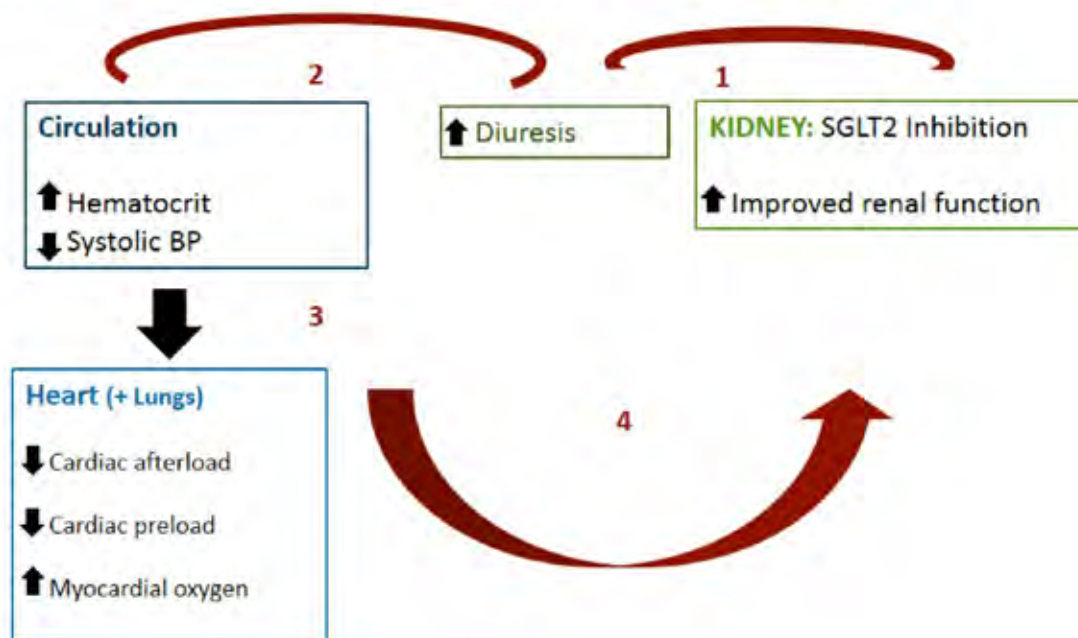
Database	N	# of events	HR (95% CI)
US	143,264	424	0.44 (0.36, 0.54)
Norway	25,050	622	0.58 (0.50, 0.69)
Denmark	18,468	477	0.57 (0.48, 0.67)
Sweden	18,378	364	0.50 (0.41, 0.63)
UK	10,462	96	0.66 (0.44, 1.00)
<b>Total</b>	<b>215,622</b>	<b>1983</b>	<b>0.54 (0.48, 0.60)</b>

P-value for SGLT2i vs oGLD: <0.00  
 Heterogeneity p-value: 0

Data are on treatment, unadjusted; oGLD=other glucose-lowering drug; HR=hazard ratio

ACC 2017

## Potential Pathways Linking SGLT2 Inhibitor and Reduced Risk of Hospitalization for HF



Sattar N, et al. *Diabetologia*. 2016;59:1333-1339.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

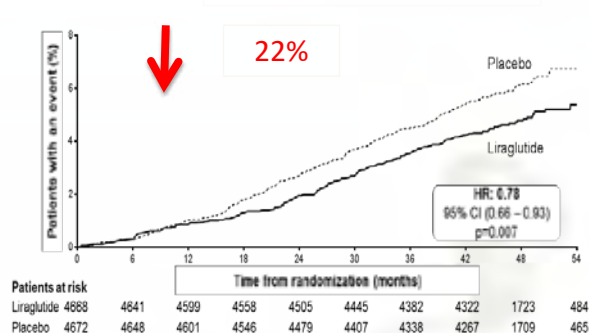
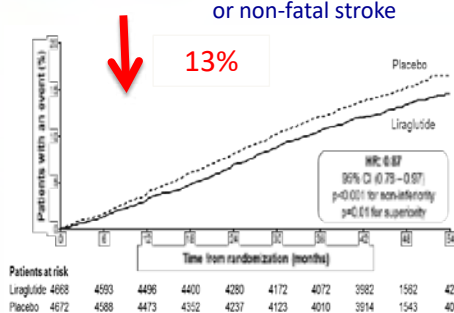
26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ



### Καρδιαγγειακή ασφάλεια λιραγλουτίδης: Μελέτη LEADER

Primary outcome (CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke)

CV death



Time to non-fatal myocardial infarction

All-cause death

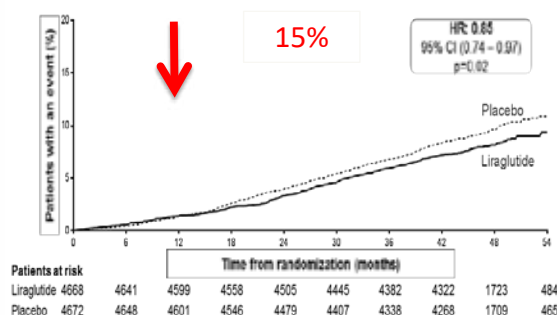
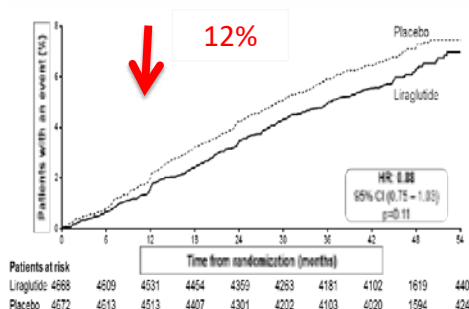




Table 8.1—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy*	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects		Cost	Onset	Renal Effects		Additional Considerations
				ASCVD†	CVD			Progression of DKD	Dosing/Use considerations	
<b>Metformin</b>	High	No	Neutral (Potential for Modest Loss)	Potential Benefit 	Neutral	Low	Oral	Neutral	• Contraindicated with eGFR <30	• Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) • Potential for B12 deficiency
<b>SGLT-2 Inhibitors</b>	Intermediate	Yes	Loss	Benefit (cardiovascular, cerebrovascular) 	Benefit (cardiovascular, cerebrovascular)	High	Oral	Benefit (cardiovascular, cerebrovascular)	• Canagliflozin not recommended with eGFR <45 • Dapagliflozin not recommended with eGFR <30 • Contraindicated with eGFR <30 • Canagliflozin: contraindicated with eGFR <30	• <b>FDA Black Box</b> : Risk of amputation (lower extremities) • Risk of bone fracture (osteoporosis) • DKA in HL agents with TZDM • Genitourinary infections • Risk of volume depletion, hypotension • HLD cholesterol
<b>GLP-1 RAs</b>	High	No	Loss	Neutral (exenatide, exenatide extended release) Benefit (liraglutide) 	Neutral	High	SQ	Benefit (liraglutide)	• Exenatide not indicated with eGFR <30 • Exenatide: caution with eGFR <30 • Increased risk of side effects in patients with renal impairment	• <b>FDA Black Box</b> : Risk of thyroid C-cell tumors (liraglutide, exenatide extended release) • Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) • Injection site reactions • Acute pancreatitis risk
<b>DPP-4 Inhibitors</b>	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential Risk (saxagliptin, alogliptin)	High	Oral	Neutral	• Titral dose adjustment required; can be used in renal impairment	• Potential risk of acute pancreatitis (joint pain)
<b>Thiazolidinediones</b>	High	No	Gain	Potential Benefit (pioglitazone) 	Increased Risk	Low	Oral	Neutral	• No dose adjustment required • Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	• <b>FDA Black Box</b> : Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) • Fluid retention (edema, heart failure) • Bleeding (NASH) • Risk of bone fractures • Bladder cancer (pioglitazone) • HLD cholesterol (rosiglitazone)
<b>Glitazones (2nd generation)</b>	High	No	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	• Glitazones not recommended • Caution & alternative agents recommended in renal impairment	• <b>FDA Special Warning</b> : An increased risk of cardiovascular mortality based on studies of rosiglitazone (rosiglitazone)
<b>Insulin</b>	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	• Lower insulin doses, compared with a decrease in eGFR, might not elicit a response	• Injection site reactions • Higher risk of hypoglycemia with human insulin (DPI) in postprandial (postlunch) meals, in elderly

\*See ref. 31 for description of efficacy. †FDA approved for CVD benefit. CVD, cardiovascular disease; DKA, diabetic ketoacidosis; DKD, diabetic kidney disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; RAs, receptor agonists; SQ, subcutaneous; TZDM, type 2 diabetes.

Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
 Συνεδριάζει ταυτόχρονα κλινικά Προσέδριο

26-30 Ιουνίου 2018 ΑΘΗΝΑ

### ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΣΔ2

**Πίνακας 2. Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Υγιεινή διατροφή, έλεγχος του σωματικού βάρους, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας

**Αρχική μονοθεραπεία**

- Αποτελεσματικότητα (↓ HbA1c)
- Υπογλυκαιμία
- Σωματικό βάρος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Κόστος

**Μεταφορά**

- μεγάλη
- μεσοκίνδυνος
- ουδέτερο ή μείωση
- Γλυκαιμική οξείωση
- χαμηλό

Εάν απαιτείται επίτευξη εξατομικευμένου στόχου HbA1c μετά από περίπου 3 μήνες ή του σακχάρου σε λίγες ημέρες, προχωρήστε σε συνδυασμό 2 φαρμάκων (ή σειρά δεν υποδηλώνει κάποια προτίμηση)

Συνδυασμός δύο φαρμάκων	Μεταφορμίνη + SU	Μεταφορμίνη + TZD	Μεταφορμίνη + DPP-4	Μεταφορμίνη + GLP-1	Μεταφορμίνη + SGLT2	Μεταφορμίνη + ησοκλήνη (συνήθως βασική)
Αποτελεσματικότητα (↓ HbA1c)	μεγάλη	μεγάλη	μέτρια	μεγάλη	μέτρια	μέτρια
Υπογλυκαιμία	μέτρια έως μεγάλος κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μεγάλος κίνδυνος
Σωματικό βάρος	αύξηση	αύξηση	ουδέτερο	μείωση	μείωση	αύξηση
Ανεπιθύμητες ενέργειες	υπογλυκαιμία	οίδημα, ΚΑ, κοίτημα	σπινάκι	ΓΔ	λοιμώξεις ουρογεννητικού, πρόσοψη σε αβούρτηση	υπογλυκαιμία
Κόστος	χαμηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	πολύς

Εάν απαιτείται επίτευξη εξατομικευμένου στόχου HbA1c μετά από περίπου 3 μήνες ή του σακχάρου σε λίγες ημέρες, προχωρήστε σε συνδυασμό 3 φαρμάκων (ή σειρά δεν υποδηλώνει κάποια προτίμηση)

Συνδυασμός τριών φαρμάκων	Μεταφορμίνη + SU	Μεταφορμίνη + TZD	Μεταφορμίνη + DPP-4	Μεταφορμίνη + GLP-1	Μεταφορμίνη + SGLT2	Μεταφορμίνη + ησοκλήνη (συνήθως βασική)
Μεταφορμίνη + SU	+					
Μεταφορμίνη + TZD		+				
Μεταφορμίνη + DPP-4			+			
Μεταφορμίνη + GLP-1				+		
Μεταφορμίνη + SGLT2					+	
Μεταφορμίνη + ησοκλήνη						+

Εάν η θεραπεία με 3 αντιδιαβητικά ανάμεσα σ'αυτά απαιτείται στην επίτευξη στόχου HbA1c μετά από περίπου 3 μήνες ή του σακχάρου σε

Υπουργείο Υγείας, 2018

Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς

ΕΔΕ, 2018



**ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΣΔ2 ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΗ ΕΠΙΤΕΥΞΗΣ ΣΤΟΧΟΥ**

**Πίνακας 2. Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**  
 Υγιεινή διατροφή, έλεγχος του σωματικού βάρους, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΕΡΩΣΗ**  
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΕΡΩΣΗ  
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΕΡΩΣΗ  
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΕΡΩΣΗ

Υπουργείο Υγείας, 2018

**Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς**  
 ΕΔΕ, 2018

Αρχική μονοθεραπεία	Μετοφορμίνη					
	μεγάλη	μεγάλιστη	μετρια	μενύλη	μετρια	ελάχιστη
Αποτελεσματικότητα (↓ HbA1c)	μεγάλη	μεγάλιστη	μετρια	μενύλη	μετρια	ελάχιστη
Υπογλυκαιμία	μέτριος έως μεγάλος κίνδυνος	μεγάλος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	απώτερος κίνδυνος
Σωματικό βάρος	αύξηση	αύξηση	ουδέτερο	μείωση	μείωση	αύξηση
Ανεπιθύμητες ενέργειες	υπογλυκαιμία	οξεία κ.κ. κωπιδίωση	σπασμοί	ΓΔ	λοιμώξεις ουρογεννητικού συστήματος, προσοχή σε αφυδάτωση	υπογλυκαιμία
Κόστος	χαμηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	ποικίλο

Εάν απαιτείται επίτευξη εξοικονομημένου στόχου HbA1c μετά από περίπου 2 μήνες του σακχαρώδη διαβήτη σε λίγες ημέρες, προχωρήστε σε συνδυασμό 2 φαρμάκων (ή σε 3 εάν υποδηλώνει κάποια προτίμηση)

Συνδυασμός δύο φαρμάκων	Μετοφορμίνη + SU	Μετοφορμίνη + TZD	Μετοφορμίνη + DPP-4	Μετοφορμίνη + GLP-1	Μετοφορμίνη + SGLT2	Μετοφορμίνη + Ινσουλίνη (συνθετικής βασικής)
Αποτελεσματικότητα (↓ HbA1c)	μεγάλη	μεγάλη	μέτρια	μενύλη	μέτρια	ελάχιστη
Υπογλυκαιμία	μέτριος έως μεγάλος κίνδυνος	μεγάλος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	απώτερος κίνδυνος
Σωματικό βάρος	αύξηση	αύξηση	ουδέτερο	μείωση	μείωση	αύξηση
Ανεπιθύμητες ενέργειες	υπογλυκαιμία	οξεία κ.κ. κωπιδίωση	σπασμοί	ΓΔ	λοιμώξεις ουρογεννητικού συστήματος, προσοχή σε αφυδάτωση	υπογλυκαιμία
Κόστος	χαμηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	ποικίλο

Εάν απαιτείται επίτευξη εξοικονομημένου στόχου HbA1c μετά από περίπου 3 μήνες του σακχαρώδη διαβήτη σε λίγες ημέρες, προχωρήστε σε συνδυασμό 3 φαρμάκων (ή σε 4 εάν υποδηλώνει κάποια προτίμηση)

Συνδυασμός τριών φαρμάκων	Μετοφορμίνη + SU	Μετοφορμίνη + TZD	Μετοφορμίνη + DPP-4	Μετοφορμίνη + GLP-1	Μετοφορμίνη + SGLT2	Μετοφορμίνη + Ινσουλίνη (συνθετικής βασικής)
Αποτελεσματικότητα (↓ HbA1c)	μεγάλη	μεγάλη	μέτρια	μενύλη	μέτρια	ελάχιστη
Υπογλυκαιμία	μέτριος έως μεγάλος κίνδυνος	μεγάλος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	μέτριος κίνδυνος	απώτερος κίνδυνος
Σωματικό βάρος	αύξηση	αύξηση	ουδέτερο	μείωση	μείωση	αύξηση
Ανεπιθύμητες ενέργειες	υπογλυκαιμία	οξεία κ.κ. κωπιδίωση	σπασμοί	ΓΔ	λοιμώξεις ουρογεννητικού συστήματος, προσοχή σε αφυδάτωση	υπογλυκαιμία
Κόστος	χαμηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	ποικίλο

Εάν η Θεραπεία us 3 αντιδιαβητικά φάρμακα αποτύχει στην επίτευξη στόχου HbA1c μετά από περίπου 3 μήνες ή του σακχαρώδη διαβήτη σε λίγες ημέρες, προχωρήστε σε συνδυασμό 4 φαρμάκων (ή σε 5 εάν υποδηλώνει κάποια προτίμηση)



**Διαβητικός στεφανιαίος ασθενής 55 ετών υπό αγωγή με ροσουβαστατίνη 10 mg έχει LDL χοληστερόλη 73 mg/dL, HDL χοληστερόλη 32 mg/dL, τριγλυκερίδια 230 mg/dL και nonHDL-C 119 mg/dL. Πώς πρέπει να αντιμετωπισθεί;**

1. Σύσταση για διακοπή καπνίσματος, διαίτα, άσκηση, απώλεια βάρους
2. Τροποποίηση υπολιπιδαιμικής αγωγής (Αύξηση ροσουβαστατίνης σε 20 mg)
3. Τροποποίηση αντιδιαβητικής αγωγής (Διακοπή σουλφονουριίας, προσθήκη λιραγλουτίδης +/-βασική ινσουλίνη)
4. Επανεκτίμηση σε 3 μήνες



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



## Στρατηγική αντιμετώπισης υπερλιπιδαιμίας σε περίπτωση μη επίτευξης στόχου σε 3 μήνες: αντιμετώπιση

### Βήματα στο ΘΠΣ Δυσλιπιδαιμίας

Τιτλοποίηση της δόσης της στατίνης στη μέγιστη ανεκτή για την επίτευξη του στόχου της LDL χοληστερόλης.



Μη επίτευξη στόχου LDL

Προσθήκη εζετιμίπης ή/και κολεσεβελάμης στην αγωγή με στατίνη για την επίτευξη του στόχου της LDL χοληστερόλης.



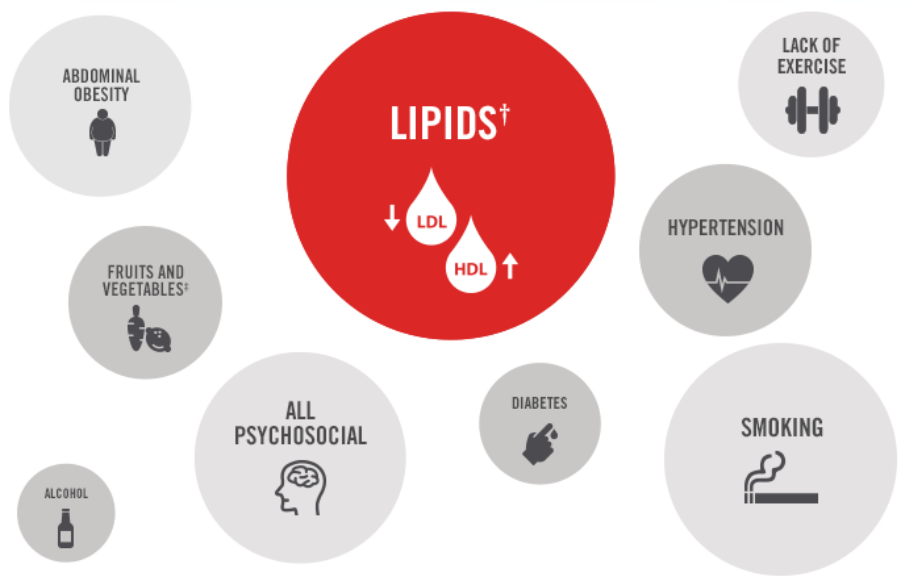
Μη επίτευξη στόχου non-HDL μετά την επίτευξη στόχου LDL και την κατά το δυνατό διόρθωση των παραγόντων δευτεροπαθούς υπερτριγλυκεριδαιμίας

Προσθήκη φαινοφιμπράτης στην αγωγή με στατίνη ή/και στατίνη/εζετιμίμη όταν τα τριγλυκερίδια παραμένουν >200 mg/dL σε ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου.



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ







ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ



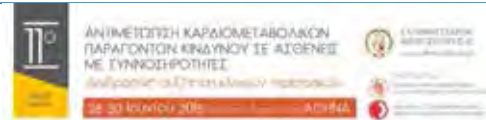
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ  
Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

26-30 Ιουνίου 2018  
ΑΘΗΝΑ









## Διαβητικός ασθενής 45 ετών με διαλείπουσα χωλότητα κάτω άκρων Καπνιστής, HBA1c 8,4%, LDL-C 142 mg/dL, ΑΠ 152/93 mmHg

**Νίκη Κατσίκη MSc, PhD, MD, FRSPH**

*IASO/EASO Scope Member*

*EASD Diabetes & Cardiovascular Disease Group Member*

**Μέλος ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης**

**Ειδική Παθολόγος, Επιστημονική συνεργάτης**

**Β' Προπ. Παθολογικής Κλινικής**

**Α.Π.Θ.**

## Δήλωση συμφερόντων

- Associate Editor of *Angiology*
- Associate Editor of *Clinical Lipidology*
- Associate Editor of the Hellenic College of Treatment of Atherosclerosis for *The Open Cardiovascular Medicine Journal*
- Section Editor of *Archives of Medical Science*
- Book Review and News and Views Editor of *Current Vascular Pharmacology*
- Editorial Board Member of *Metabolism Clinical and Experimental* and *Current Medical Research and Opinion*
  
- Η ΝΚ έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες, συνέδρια ή/και έχει δώσει ομιλίες χρηματοδοτούμενες από Amgen, Angelini, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Galenica, MSD, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier και WinMedica

## Κλινικό περιστατικό

---

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα

- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



**Άλγος στους μηρούς και  
τις γαστροκνημίες στο περπάτημα**

- Μετφορμίνη 850 mg x 1

3

---

## Κλινικό περιστατικό

---

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα

- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



**Διαλείπουσα χωλότητα**

- Μετφορμίνη 850 mg x 1

4

---

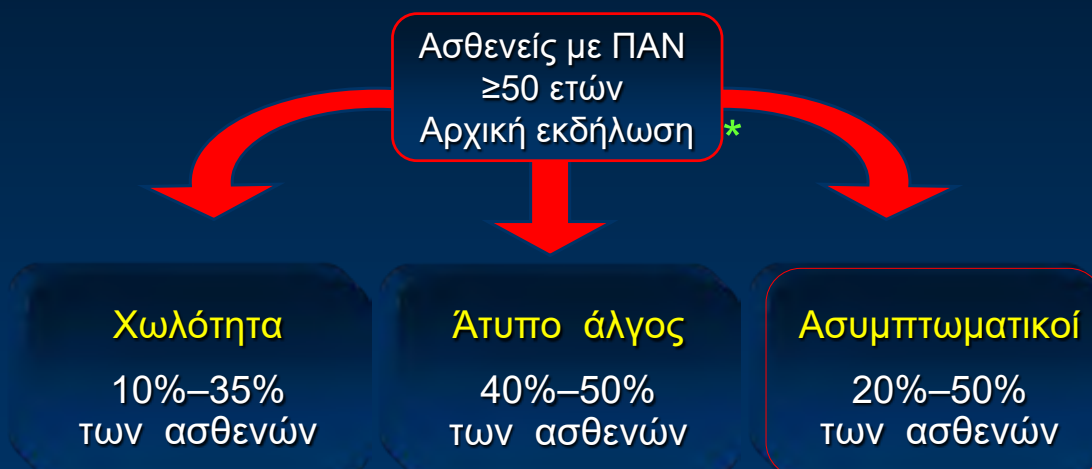
## Περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ)

- Μειωμένη αιματική ροή στα αγγεία των κάτω άκρων
- Συνηθέστερη αιτία: **αθηροσκλήρωση**
- Κύριο σύμπτωμα: **διαλείπουσα χωλότητα** (άλγος στους μηρούς και γάμπες με δυσκολία στο περπάτημα)
- Άλλα συμπτώματα: ψυχρότητα, ωχρότητα, κυάνωση, ευαισθησία, ξηροδερμία και **έλκη** (ιδίως στα δάκτυλα) στα κάτω άκρα
- Τελικά στάδια νόσου: **γάγγραινα ή νέκρωση** του άκρου ποδός που απαιτεί ακρωτηριαστικές επεμβάσεις



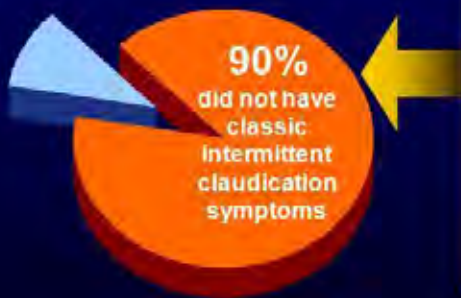
## Κλινική εκδήλωση της ΠΑΝ

Η πλειονότητα των ασθενών με ΠΑΝ δεν έχουν τα κλασικά συμπτώματα της χωλότητας



\* Εξαιρούνται οι ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία σαν αρχική εκδήλωση

## PARTNERS Detecting PAD With Symptoms



The authors concluded that **up to 90%\*** of patients with PAD would be missed if healthcare providers relied solely on the classic symptoms of intermittent claudication

Healthcare providers should also routinely inquire about atypical symptoms

\*In patients with ABI  $\leq 0.9$ .  
Hirsch AT et al. *JAMA*. 2001;286:1317-1324

## Επιδημιολογία ΠΑΝ

- 5-29% συχνότητα στο γενικό πληθυσμό
- Η συχνότητα αυξάνει με την ηλικία
- Λιγότερο συχνή στις γυναίκες
- Συχνότερη στους διαβητικούς/αγγειακούς ασθενείς
- 1/3 των ασθενών με ΠΑΝ είναι ασυμπτωματικοί και 50% με άτυπο άλγος



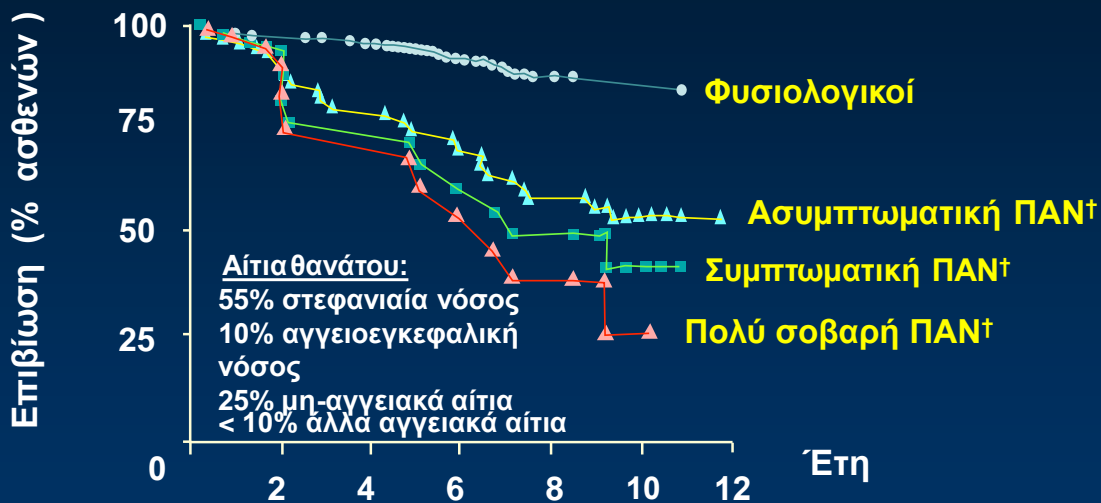
## Εξέλιξη συμπτωματικής ΠΑΝ



ΚΑΚ: Καρδιαγγειακή  
 \* Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου / ΑΕΕ

Hirsch AT et al., Circulation 2006

## 10-ετής επιβίωση ατόμων με ΠΑΝ ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου The San Diego Artery Study



• Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier, βασισμένες στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες

Criqui MH et al. N Engl J Med 1992.

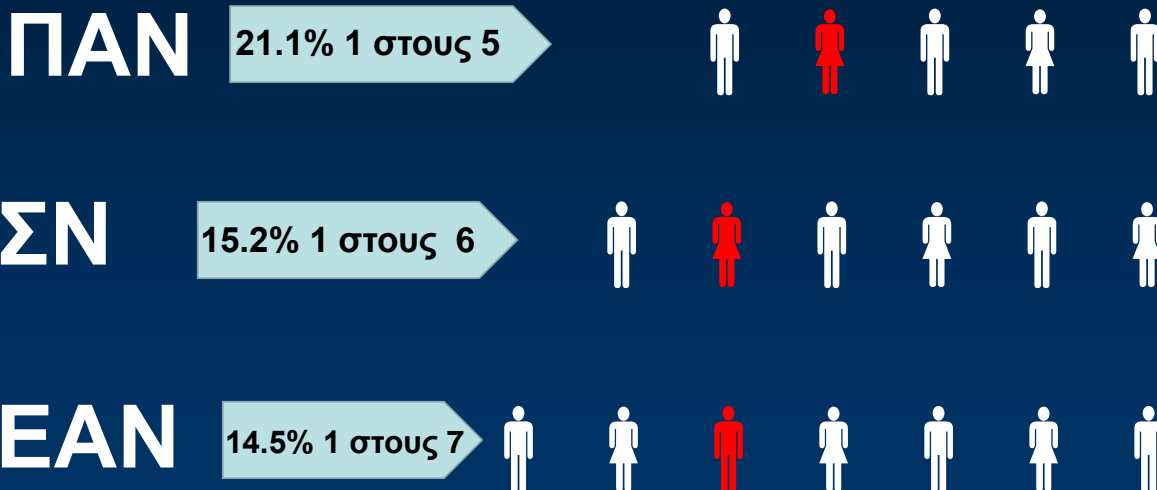


## 10 year Risk of Atherothrombotic Events in Patients With Vascular Disease

Patient population	Increased risk of MI*	Increased risk of stroke*
PAD	2-4 × (includes only fatal MI and other CV death)	2-3 × (includes TIA)
MI	5-7 × (includes death)	3-4 × (includes TIA)
Stroke	2-3 × (includes angina and sudden death)	9 × greater risk

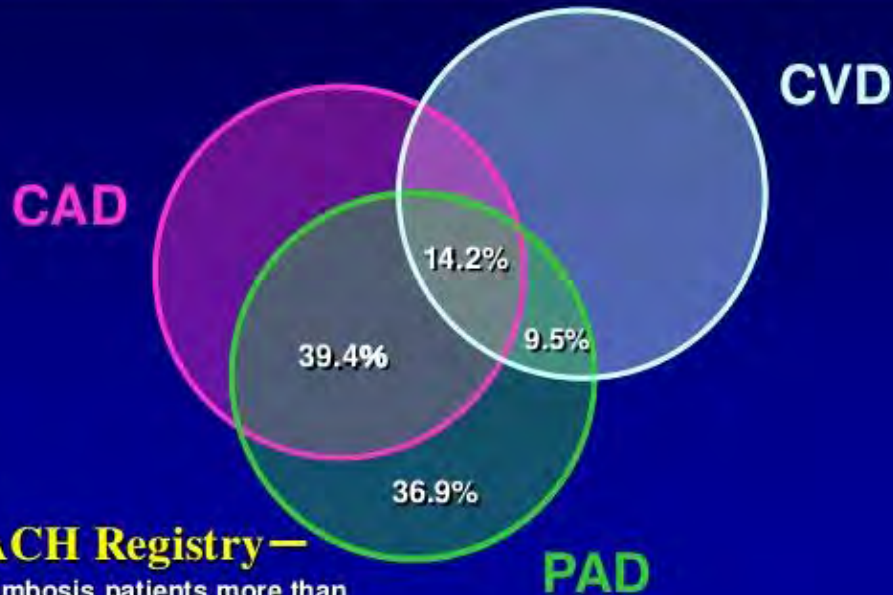
\*Compared with general population

**Περίπου 1 στους 5 ασθενείς με ΠΑΝ θα αντιμετωπίσουν ΚΑ θάνατο, ΟΕΜ, εγκεφαλικό ή νοσηλεία σε διάστημα ενός έτους**



Steg PG *et al*, on behalf of the REACH Registry Investigators. *JAMA* 2007;297(11):1197-1206.

## Overlap in Vascular Disease Affecting Different Territories



### —REACH Registry—

Atherothrombosis patients more than 68,00 patients has been registered

Wattanakit K., et al., JACC, 45(suppl A), 417A, 2005

## Παράγοντες Κινδύνου για ΠΑΝ



Hirsch AT, et al. J Am Coll Cardiol. 2006

## Άτομα σε Κίνδυνο για ΠΑΝ με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα

- Ηλικία  $\geq 70$  ετών
- Ηλικία 50-69 ετών με ιστορικό **διαβήτη** ή **καπνίσματος**
- Ηλικία  $< 50$  ετών με **διαβήτη** και **ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου** ( **κάπνισμα**, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση ή υπερομοκυστεϊναιμία )
- Συμπτώματα από τα κάτω άκρα (διαλείπουσα χλωότητα – άλγος ηρεμίας)
- Παθολογικές σφύξεις στα κάτω άκρα
- Γνωστή αθηρωματική νόσος των στεφανιαίων, των καρωτίδων ή των νεφρικών αρτηριών

## ΠΑΝ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

	ΣΔ	Χωρίς ΣΔ
Κλινικά	Συχνή, νεώτεροι ασθενείς, ταχύτερη εξέλιξη	Σπανιότερη, μεγαλύτερες ηλικίες, βραδύτερη εξέλιξη
Φύλο	A=Γ	A>Γ
Απόφραξη	Πολυτμηματική	Ένα τμήμα
Αγγεία κοντά στην απόφραξη	Προσβάλλονται	Δεν προσβάλλονται
Παράπλευρη κυκλοφορία	Προσβάλλεται	Δεν προσβάλλεται
Κάτω άκρα	Αμφότερα	Το ένα
Αγγεία	Κνημιαίες, περνιαίες	Αορτή, λαγόνιες, μηριαίες

## Ιδιαιτερότητες επί σακχαρώδη διαβήτη

- ✓ Χαρακτηριστικά στους διαβητικούς η αθηροσκλήρωση εντοπίζεται συνήθως στις **αρτηρίες της κνήμης (κάτω από την ιγνυακή αρτηρία)**
- ✓ Έτσι οι διαβητικοί με αρτηριοπάθεια συχνά έχουν **ψηλαφητή ιγνυακή αρτηρία**
- ✓ Η κλινική εικόνα **δεν** είναι πάντοτε τυπική (διαλείπουσα χωλότητα κλπ)
- ✓ Ορισμένες φορές οι ασθενείς εκδηλώνουν **εξαρχής γάγγραινα**

## Διάγνωση ΠΑΝ (1)

**Ιστορικό:** παράγοντες κινδύνου


- **ΣΔ2**
- **Κάπνισμα**
- **Υπέρταση**
- **Υπερλιπιδαιμία**

**Διαλείπουσα χωλότητα:** Ερωτηματολόγιο Εδιμβούργου

## Ερωτηματολόγιο Εδιμβούργου για τη Χωλότητα CAD/PVD

- Θετική διάγνωση για Χωλότητα μέσω του ερωτηματολογίου επιτυγχάνεται **μόνο** αν έχει δοθεί «**σωστή**» απάντηση σε όλες τις ερωτήσεις

Ερωτήσεις				Σωστές Απαντήσεις
<b>1</b> Νιώθετε πόνο ή ενόχληση στο πόδι(α) σας όταν περπατάτε?				
	Ναι	Όχι	Δεν μπορώ να περπατήσω	Ναι
* Εάν η απάντηση στην ερώτηση είναι "Ναι" παρακαλώ συνεχίστε στις υπόλοιπες ερωτήσεις				
<b>2</b> Ο πόνος ξεκινάει όταν είστε καθιστός(η) ή όταν στέκεστε όρθιος(α)?				
				Όχι
<b>3</b> Νιώθετε τον πόνο όταν περπατάτε βιαστικά ή σε ανηφορική επιφάνεια?				
				Ναι
<b>4</b> Νιώθετε τον πόνο όταν περπατάτε με το συνήθη ρυθμό βάρδισης?				
				Ναι
<b>5</b> Συνήθως τι συμβαίνει όταν παραμένετε ακίνητος(η)?				
α.	Ο πόνος συνήθως συνεχίζει για περισσότερα από 10 λεπτά			Όχι
β.	Ο πόνος συνήθως σταματάει σε 10 λεπτά ή λιγότερο			Ναι
<b>6</b> Που νιώθετε συνήθως αυτόν τον πόνο ή την ενόχληση?				
* Σημειώστε με ένα "X" το σημείο στο διπλανό διάγραμμα				



**Table 1. Fontaine or Rutherford classification systems of peripheral arterial disease**

Fontaine classification		Rutherford classification		
Stage	Clinical	Grade	Category	Clinical
I	Asymptomatic	0	0	Asymptomatic
IIa	Mild claudication	I	1	Mild claudication
IIb	Moderate to severe claudication	I	2	Moderate claudication
			3	Severe claudication
III	Ischaemic rest pain	II	4	Ischaemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	III	5	Minor tissue loss
			6	Major tissue loss



## Διάγνωση ΠΑΝ (2)

### Φυσική εξέταση:

- **Επισκόπηση κάτω άκρων:** ωχρότητα, κυανέρυθρη χροιά, δυστροφία νυχιών, απόπτωση τριχών, ατροφία δέρματος/μυών, μυκητιάσεις, εξελκώσεις
- **Ψηλάφηση αρτηριών:** απουσία σφύξεων, αδύνατες σφύξεις, ψυχρά άκρα
- **Ακρόαση αρτηριών:** συστολικά φυσημάτα



## Ψηλάφηση οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας



## Ψηλάφηση ραχιαίας του ποδός αρτηρίας



## Διάγνωση ΠΑΝ (3)

**Εργαστηριακές εξετάσεις:** διερεύνηση παραγόντων κινδύνου

**Ankle-brachial Index (ABI: Σφυροβραχιόνιος δείκτης):**

$\leq 0.9$  = ΚΑΝ και καρωτιδική νόσος, αλλά και  $\uparrow$  θνητότητα

$1.4$  =  $\uparrow$  θνητότητα

➤ ΣΑΠ κάτω άκρου (φυσ. 0.9 – 1.3)

ΣΑΠ άνω άκρου

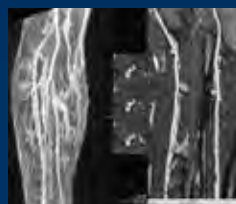
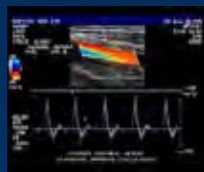
US: Doppler

**Αγγειογραφία:**

➤ Ψηφιακή (DSA)

➤ Αξονική (CTA)

➤ Μαγνητική (MRA)



## ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΑΒΙ

### Ankle-brachial Index (ABI: Σφυροβραχιόνιος δείκτης):

- ΣΑΠ κάτω άκρου (φυσ. 0.9 – 1.3)  
ΣΑΠ άνω άκρου

- Η **συστολική πίεση της οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας** και της **ραχιαίας αρτηρίας του ποδός** θα πρέπει να μετρώνται σε κάθε αστράγαλο και η **υψηλότερη από τις δύο** θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ως **αριθμητής του ΑΒΙ**
- Ο **παρονομαστής** καθορίζεται από την **υψηλότερη από τις 2 μετρήσεις της συστολικής πίεσης** που λαμβάνονται **ξεχωριστά για κάθε βραχίονα**



### How to calculate the ankle-brachial index

#### Right arm:

Systolic pressure **120** mm Hg

#### Left arm:

Systolic pressure **100** mm Hg

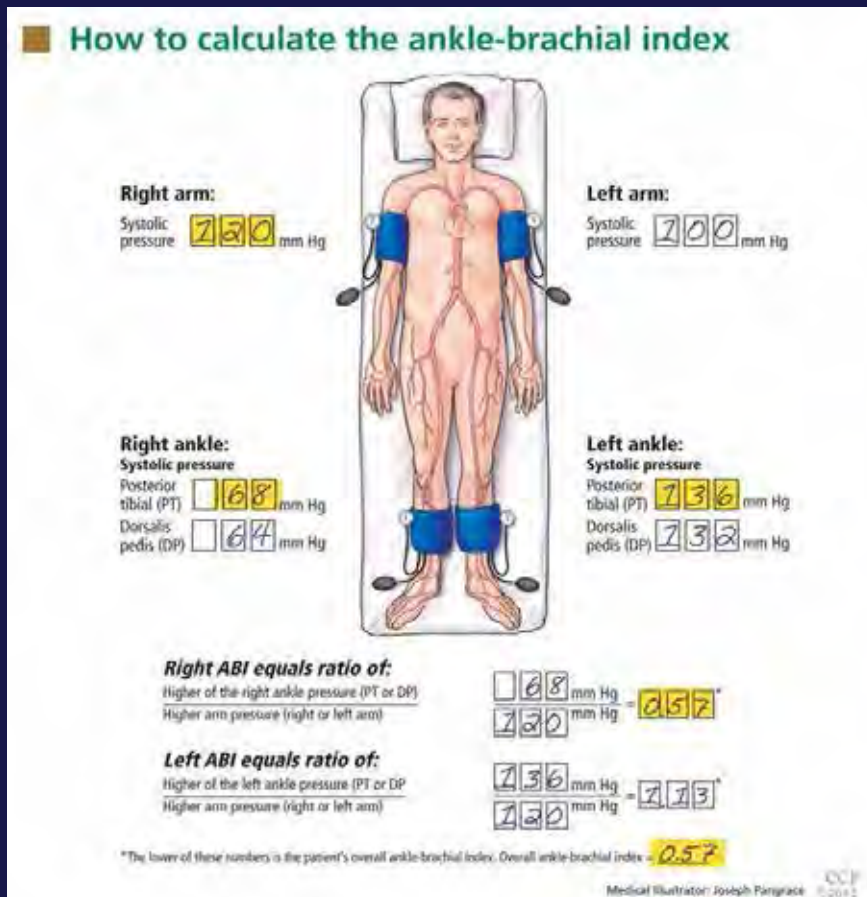
#### Right ankle:

Systolic pressure  
Posterior tibial (PT) **68** mm Hg  
Dorsalis pedis (DP) **67** mm Hg

#### Left ankle:

Systolic pressure  
Posterior tibial (PT) **76** mm Hg  
Dorsalis pedis (DP) **72** mm Hg





## Ταξινόμηση της βαρύτητας της ΠΑΝ ανάλογα με τις τιμές του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI) σε ηρεμία

> 0.90	Φυσιολογικός
0.90 – 0.71	Ήπιας βαρύτητας ΠΑΝ
0.70 – 0.41	Μέτριας βαρύτητας ΠΑΝ
≤ 0.40	Σοβαρή ΠΑΝ (κρίσιμη ισχαιμία)
> 1.30	Ασυμπίεστη αρτηρία (σκλήρυνση Mückeberg)

## ABI > 1.3 (1.4)

Επασβεστωμένες αρτηρίες – ανελαστικές → Αύξηση ABI

Ιστορικό: **ΣΔ, ΧΝΑ, Υπερπαραθυρεοειδισμός**

Αποτελεί ο υψηλός ABI δείκτη αυξημένου ΚΑ κινδύνου?

## ABI > 1.3 (1.4)

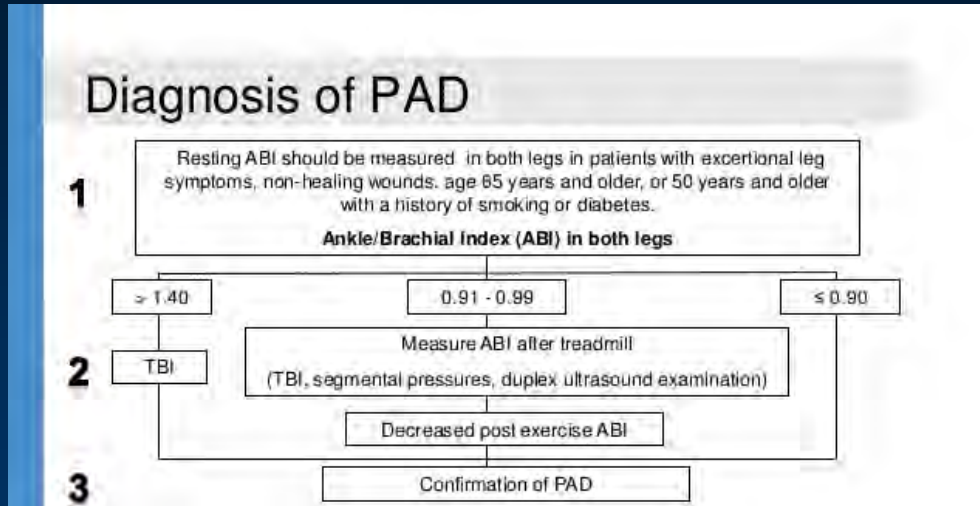
Επασβεστωμένες αρτηρίες – ανελαστικές → Αύξηση ABI

Ιστορικό: **ΣΔ, ΧΝΑ, Υπερπαραθυρεοειδισμός**

Αποτελεί ο υψηλός ABI δείκτη αυξημένου ΚΑ κινδύνου? **ΝΑΙ**



# PAD diagnosis



## Exercise ABI Testing

- Confirms the PAD diagnosis
- Assesses the functional severity of claudication
- May “unmask” PAD when resting the ABI is normal
- Aids differentiation of intermittent claudication vs. pseudoclaudication diagnoses



## Toe-Brachial Index Measurement



- The toe-brachial index (TBI) is calculated by dividing the toe pressure by the higher of the two brachial pressures.
- TBI values remain accurate when ABI values are not possible due to non-compressible pedal pulses.
- TBI values  $\leq 0.7$  are usually considered diagnostic for lower extremity PAD.

## Screening for Atherosclerotic Disease in Other Vascular Beds for the Patient With PAD

### Abdominal Aortic Aneurysm

COR	LOE	Recommendation
Ila	B-NR	A screening duplex ultrasound for AAA is reasonable in patients with symptomatic PAD.

## Κλινικό περιστατικό

---

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα
  
- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
  
- Μετφορμίνη 850 mg x 1



**ABI = 0.85**

---

35

## Κλινικό περιστατικό

---

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα
  
- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
  
- Μετφορμίνη 850 mg x 1



**ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ  
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ  
ΝΟΣΟΣ**

---

36

# 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease

Developed in Collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Clinical Vascular Surgery, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Nursing, and Vascular and Endovascular Surgery Society

© American Heart Association and American College of Cardiology Foundation



## Smoking Cessation

COR	LOE	Recommendations
I	A	Patients with PAD who smoke cigarettes or use other forms of tobacco should be advised at every visit to quit.
I	A	Patients with PAD who smoke cigarettes should be assisted in developing a plan for quitting that includes pharmacotherapy (i.e., varenicline, bupropion, and/or nicotine replacement therapy) and/or referral to a smoking cessation program.
I	B-NR	Patients with PAD should avoid exposure to environmental tobacco smoke at work, at home, and in public places.



## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα



**ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ**

- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
  
- Μετφορμίνη 850 mg x 1

39

## Antihypertensive Agents

COR	LOE	Recommendations
I	A	<u>Antihypertensive therapy should be administered to patients with hypertension and PAD to reduce the risk of MI, stroke, heart failure, and cardiovascular death.</u>
IIa	A	<u>The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers can be effective to reduce the risk of cardiovascular ischemic events in patients with PAD.</u>



EFFECTS OF AN ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR, RAMIPRIL,  
 ON CARDIOVASCULAR EVENTS IN HIGH-RISK PATIENTS

THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS\*

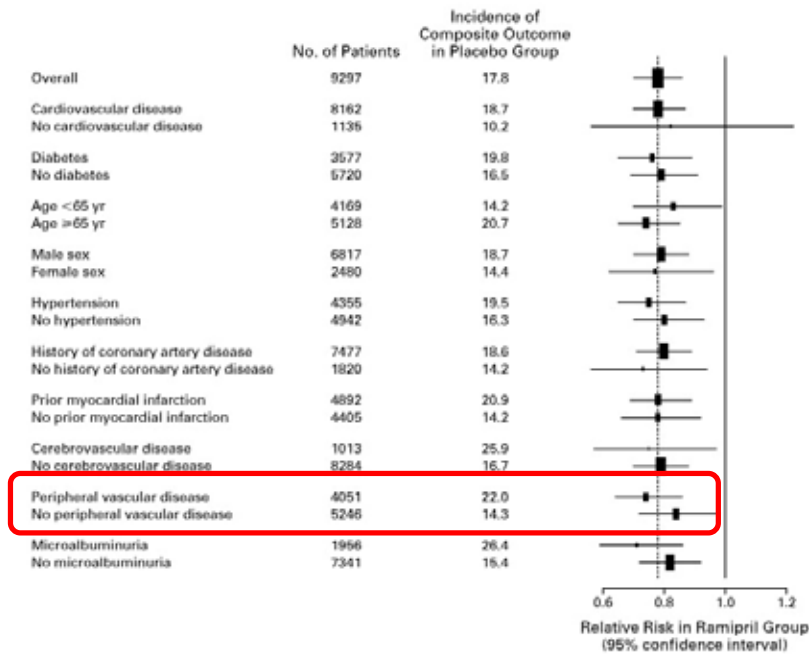


Figure 2. The Beneficial Effect of Treatment with Ramipril on the Composite Outcome of Myocardial Infarction, Stroke, or Death from Cardiovascular Causes Overall and in Various Predefined Subgroups.

New Engl J Med 2000;342:145-53

ADVANCE

**ADVANCE: a factorial randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in 11,140 patients with type 2 diabetes**

*Effects of a fixed combination of the ACE inhibitor, perindopril, and the diuretic, indapamide, on major vascular events*

**ADVANCE**  
 Collaborative Group

THE GEORGE INSTITUTE  
 for International Health

ADVANCE

## Summary

Routine treatment of type 2 diabetic patients with perindopril-indapamide resulted in:

- > 14% reduction in total mortality
- > 18% reduction in cardiovascular death
- > 9% reduction in major vascular events
- > 14% reduction in total coronary events
- > 21% reduction in total renal events

Benefits appeared to be similar in all major subgroups. Treatment was very well tolerated, with few side effects and adherence similar to that with placebo.

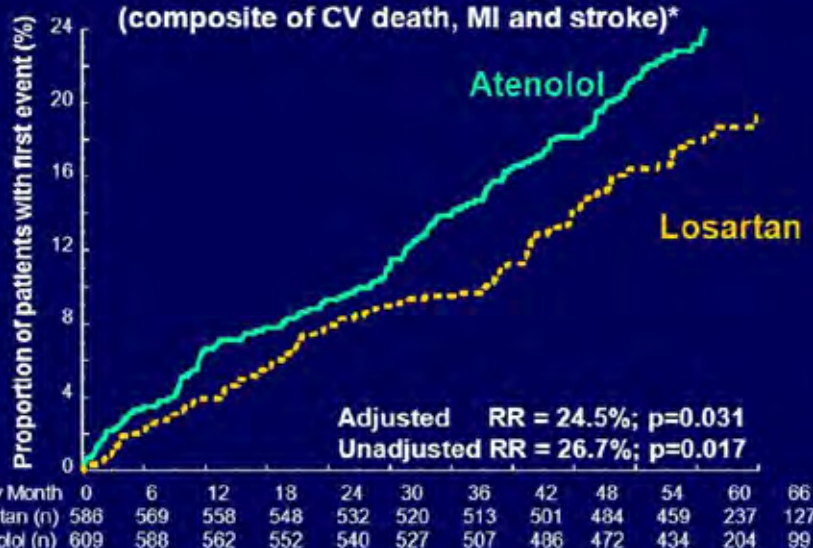
THE GEORGE  
 INSTITUTE  
 for Translational Health

43

LIFE

## Cardiovascular Benefits of Losartan Confirmed in Diabetic Subgroup

Primary composite endpoint  
 (composite of CV death, MI and stroke)\*

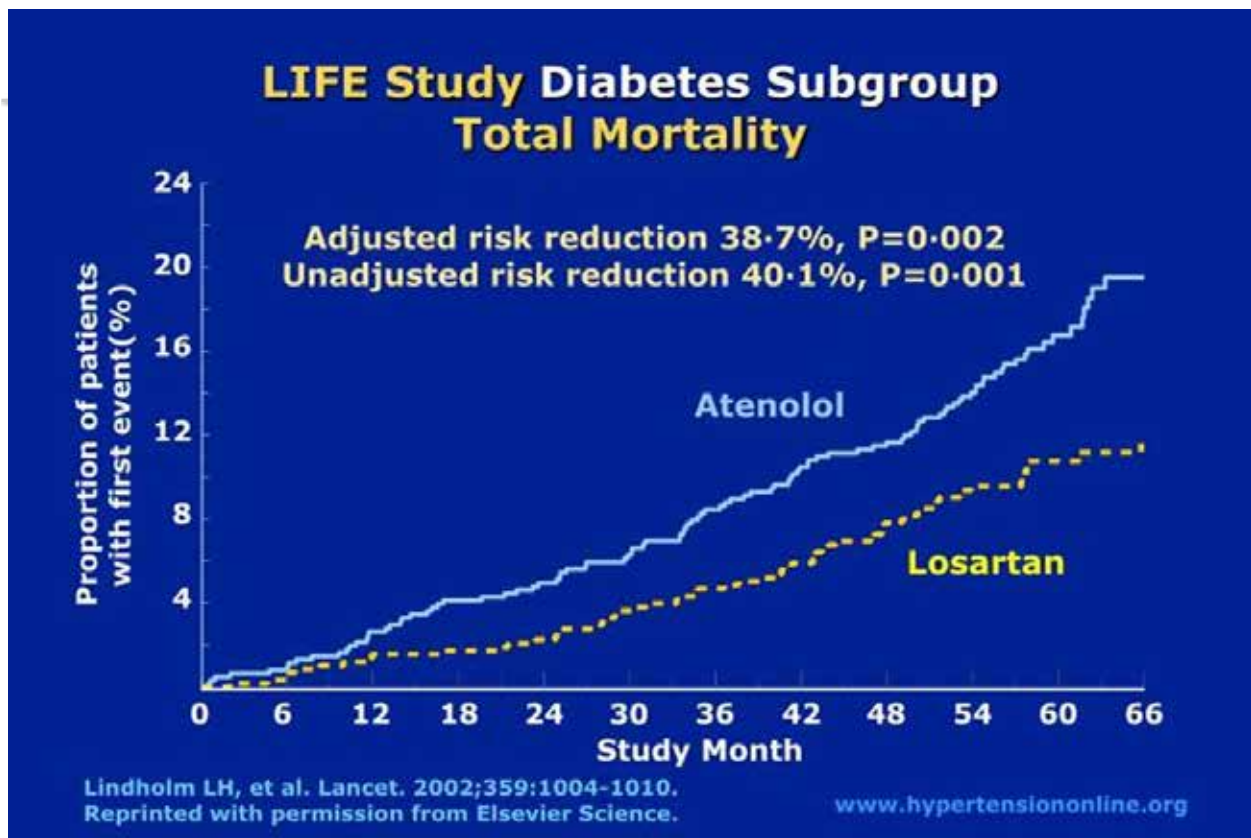


\* No significant differences in cardiovascular death and MI vs. atenolol.  
 Lindholm LH et al *Lancet* 2002;359:1004-1010.

32

44






45

### RENAAL Losartan Renal Protection Study

- RENAAL results show that losartan + CTx
  - Provided excellent tolerability
  - Provided proven renal protection and cardioprotective benefit
    - ✓ 28% risk reduction in ESRD
    - ✓ 32% risk reduction in incidence of first hospitalization for heart failure
    - ✓ 35% reduction in proteinuria
- Analysis of the public health implications of RENAAL suggested potential of losartan for substantial healthcare savings

Adapted from Brenner BM et al *N Engl J Med* 2001;345(12):861-869; Herman WH et al *Diabetes Care* 2003;26(3):683-687; Gerth WC et al *Kidney Int* 2002;62(suppl 82):S68-S72.



Slide 31

46

## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα
  
- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
  
- Μετφορμίνη 850 mg x 1



ΡΑΜΙΠΡΙΛΗ 5 mg 1 x 1  
ή  
ΛΟΣΑΡΤΑΝΗ 50 mg 1 x 1

ΣΤΟΧΟΣ ΑΠ < 140/90 mmHg

47

## Statin Agents

COR	LOE	Recommendations
I	A	Treatment with a statin medication is indicated for all patients with PAD.

**Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD000123.**

**MAIN RESULTS:** Eighteen trials were included, involving a total of 10,049 participants.

A subgroup analysis showed that lipid-lowering therapy significantly reduced the risk of total **cardiovascular events** (OR 0.74; CI 0.55 to 0.98). This was primarily due to a positive effect on total **coronary events** (OR 0.76; 95% CI 0.67 to 0.87).

Pooling of the results from several small trials on a range of different lipid-lowering agents indicated an improvement in **total walking distance** (Weighted Mean Difference (WMD) 152 m; 95% CI 32.11 to 271.88) and **pain-free walking distance** (WMD 89.76 m; 95% CI 30.05 to 149.47)

**CONCLUSIONS:** Lipid-lowering therapy is effective in reducing cardiovascular mortality and morbidity in people with PAD. It may also improve local symptoms.

## **Statin Therapy Reduces Future Risk of Lower-Limb Amputation in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease**

Chien-Yi Hsu,<sup>1,2,3,4\*</sup> Yung-Tai Chen,<sup>1,5\*</sup> Yu-Wen Su,<sup>2,6</sup> Chun-Chin Chang,<sup>1,2,7</sup>  
Po-Hsun Huang,<sup>1,2,8</sup> and Shing-Jong Lin<sup>1,2,3,9</sup>

**Results:** Compared with nonusers, statin users were associated with lower risks of lower-extremity amputation [adjusted hazard ration (aHR), 0.75; 95% confidence interval (CI), 0.62 to 0.90], in-hospital cardiovascular death (aHR, 0.78; 95% CI, 0.69 to 0.87), and all-cause mortality (aHR, 0.73; 95% CI, 0.69 to 0.77). In the propensity score matching analysis, the effect of statin on the risk of lower-extremity amputation was consistent. Only statin users were associated with the risk reduction of lower-extremities amputation (HR, 0.77; 95% CI, 0.61 to 0.97) and cardiovascular death (HR, 0.78; 95% CI, 0.68 to 0.89) when taking competing risk of death into consideration.

**Conclusions:** Compared with statin nonusers who were never treated with lipid-lowering drugs, this study found that statin users had a lower risk of lower-extremity amputation and cardiovascular death in patients with DM and PAD. (*J Clin Endocrinol Metab* 102: 2373–2381, 2017)



### Lipid-lowering treatment in peripheral artery disease

Niki Katsiki<sup>1</sup>, Athanasios D Giannoukas<sup>2</sup>, Vasilios G Athyros<sup>1</sup> and  
Dimitri P Mikhailidis<sup>3</sup>

Current Opinion in Pharmacology 2018, 39:19-25

Peripheral artery disease (PAD) is characterized by increased cardiovascular (CV) risk, limb morbidity and all-cause mortality. According to the current guidelines (2016) of the American Heart Association/American College of Cardiology on the management of PAD patients, statin therapy is recommended for PAD patients in order to treat dyslipidemia and reduce CV risk.

The present narrative review discusses the use of statins and other lipid-lowering drugs such as ezetimibe, fibrates, niacin, anacetrapib and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in PAD patients in terms of both CV and limb outcomes. The clinical implications of hypolipidemic drug therapy in special patient populations including those with metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus, which may frequently co-exist with PAD, are also considered.

## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα
  
- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
  
- Μετφορμίνη 850 mg x 1



**ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ 40 mg 1 x 1**

**ΣΤΟΧΟΣ LDL-C < 70 mmHg**

## 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Very high-risk	Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Subjects with any of the following: • Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. • DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia. • Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ). • A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.	In patients at VERY HIGH CV risk <sup>c</sup> , an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C <sup>c</sup> is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B
	In patients at HIGH CV risk <sup>c</sup> , an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C <sup>c</sup> is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B
	In subjects at LOW or MODERATE risk <sup>c</sup> an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C

53

### Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα

• HbA1c = 8.4%

• LDL = 142 mg/dl

• TSH = κ.φ.

• ΑΠ = 152/93 mmHg

• BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>

• GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

• Μετφορμίνη 850 mg x 1

ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ 40 mg 1 x 1

ΣΤΟΧΟΣ LDL-C < 70 mmHg

ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ/ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ  
 10/40 mg 1 x 1  
 Ή  
 ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ 40 mg

54

## Antiplatelet Agents

COR	LOE	Recommendations
I	A	Antiplatelet therapy with <u>aspirin alone</u> (range 75–325 mg per day) or <u>clopidogrel alone</u> (75 mg per day) is recommended to reduce MI, stroke, and vascular death in patients with <u>symptomatic PAD</u> .
IIa	C-EO	In <u>asymptomatic patients with PAD (ABI ≤0.90)</u> , antiplatelet therapy is reasonable to reduce the risk of MI, stroke, or vascular death.
IIb	B-R	In asymptomatic patients with borderline ABI (0.91–0.99), the usefulness of antiplatelet therapy to reduce the risk of MI, stroke, or vascular death is uncertain.



## Antiplatelet Agents (cont'd)

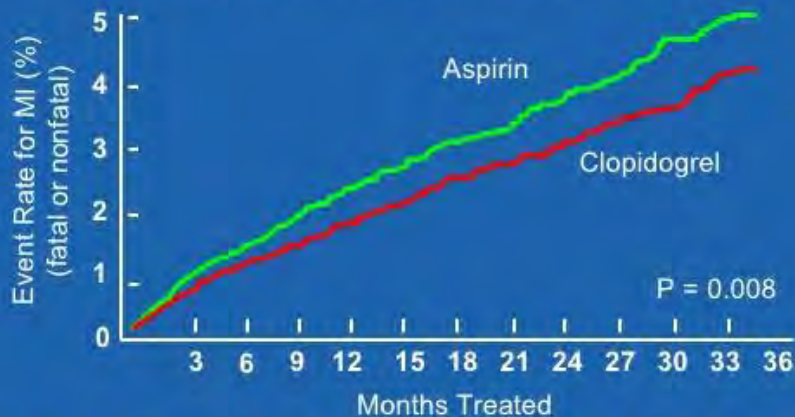
COR	LOE	Recommendations
IIb	B-R	The effectiveness of <u>dual-antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel)</u> to reduce the risk of cardiovascular ischemic events in patients with symptomatic PAD <u>is not well established</u> .
IIb	C-LD	Dual-antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) may be <u>reasonable</u> to reduce the risk of limb-related events <u>in patients with symptomatic PAD after lower extremity revascularization</u> .
IIb	B-R	The overall clinical benefit of vorapaxar added to existing antiplatelet therapy in patients with symptomatic PAD is uncertain.



## Clopidogrel Evidence: Secondary Prevention

### Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) Trial

19,185 patients with ischemic CVA, MI, or PAD randomized to daily aspirin (325 mg) or clopidogrel (75 mg) for 2 years



**Clopidogrel provides slightly greater risk reduction**

CVA=Cerebrovascular accident, MI=Myocardial infarction, PAD=Peripheral arterial disease

CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39

32

## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα
  
- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
  
- Μετφορμίνη 850 mg x 1

➔ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 mg 1 x 1

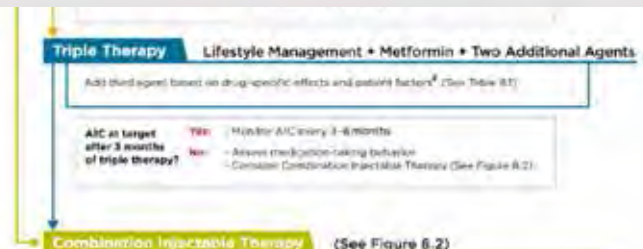
## Medical Therapy for the Patient With PAD

### Glycemic Control

COR	LOE	Recommendations
I	C-EO	Management of diabetes mellitus in the patient with PAD should be coordinated between members of the healthcare team.
IIa	B-NR	Glycemic control can be beneficial for patients with CLI to reduce limb-related outcomes.

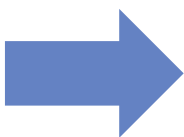


#### Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes



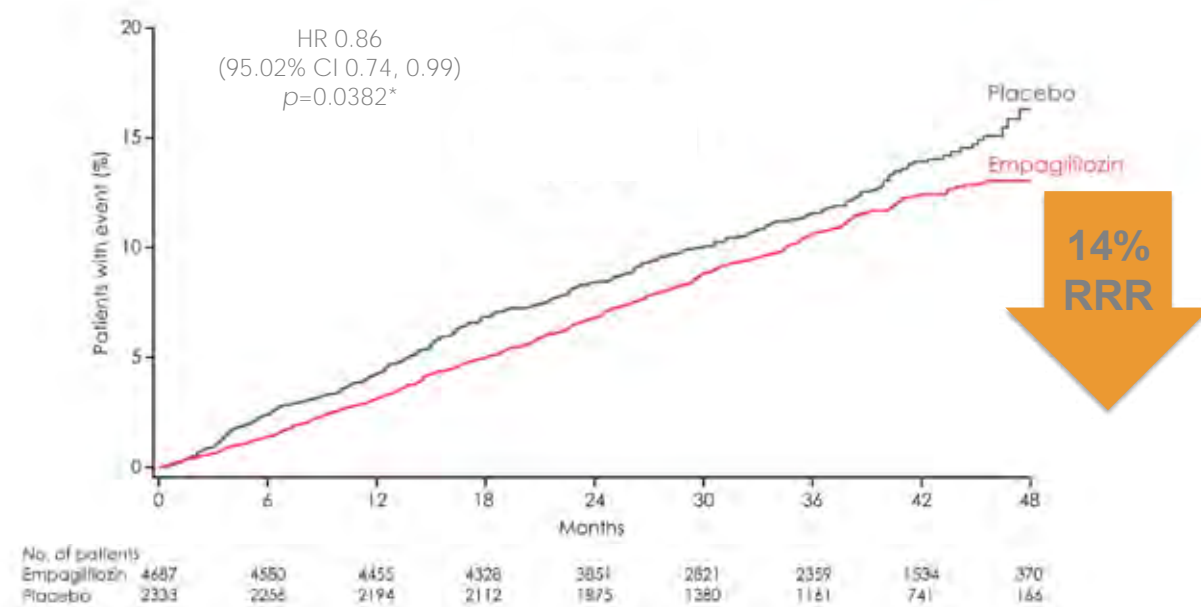


### Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes



	Efficacy <sup>1</sup>	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects		Cost	Orality	Renal Effects		Additional Considerations
				AS/MI	CPE			Progression of CKD	Dosing/Contraindications	
<b>Insulin</b>	High	No	Neutral (Neutral to Modest Loss)	Neutral benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contraindicated with eGFR &lt;30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular risk effects consistent with other insulin</li> <li>Potential for R12 deficiency</li> </ul>
<b>SGLT-2 Inhibitors</b>	Intermediate	No	Low	Benefit: cardiovascular, myocardial <sup>2</sup>	Benefit: cardiovascular, myocardial	High	Oral	Benefit: cardiovascular, myocardial <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contraindicated and recommended only with eGFR &gt;30</li> <li>Diagnosis not recommended with eGFR &lt;45</li> <li>Diagnosis not recommended with eGFR &lt;30</li> <li>Diagnosis recommended with eGFR &lt;30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FDA Black Box:</b> Risk of amputation (amputation)</li> <li>Risk of bone fractures (amputation)</li> <li>DKA and euglycemic DKA in T2DM</li> <li>Genitourinary infections</li> <li>Risk of volume depletion (amputation)</li> <li>FLU, chlamydia</li> </ul>
<b>GLP-1 RA</b>	High	No	Low	Neutral benefit, favorable weight loss effect	Neutral	High	Oral	Benefit: weight loss	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contraindicated and not recommended with eGFR &lt;30</li> <li>Likelihood similar with eGFR &lt;30</li> <li>Increased risk of GI effects in patients with renal impairment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FDA Black Box:</b> Risk of thyroid C-cell cancer (weight loss)</li> <li><b>atogliptide, dulaglutide, exenatide extended release:</b></li> <li>Contraindicated (side effects: nausea, vomiting, diarrhea)</li> <li>Injection site reactions</li> <li>Waste pancreatic risk</li> </ul>
<b>DPP-4 Inhibitors</b>	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Increased Risk: myocardial infarction	High	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal dose adjustment required; can be used in renal impairment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased risk of weight gain</li> <li>5000 ppm</li> </ul>
<b>Thiazolidinediones</b>	High	No	Gain	Neutral benefit: pioglitazone	Increased Risk	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal dose adjustment required</li> <li>Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FDA Black Box:</b> Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone)</li> <li>Fluid retention (heart failure)</li> <li>Benefit in NAFLD</li> <li>Risk of bone fractures</li> <li>Diabetes (rosiglitazone)</li> <li>FLU, chlamydia (pioglitazone)</li> </ul>
<b>Sulfonylureas (Dual Combination)</b>	High	No	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>glyburide not recommended</li> <li>Glucose &amp; glycosylated HbA1c decrease only in well-supervised patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FDA Special Warning:</b> increased risk of cardiovascular mortality, based on studies of glitazone sulfonylurea combinations</li> </ul>
<b>Insulin (Human analog)</b>	High	No	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lower insulin doses required with increase in eGFR, likely per clinical scenario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased risk of hypoglycemia with human insulin (HPI) in gestational diabetes vs. analog</li> </ul>
<b>Insulin (Analog)</b>	High	No	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lower insulin doses required with increase in eGFR, likely per clinical scenario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased risk of hypoglycemia with human insulin (HPI) in gestational diabetes vs. analog</li> </ul>

## Πρωτεύον τελικό σημείο: μη-θανατηφόρο ΕΜ, μη-θανατηφόρο ΑΕΕ, ΚΑ θάνατος

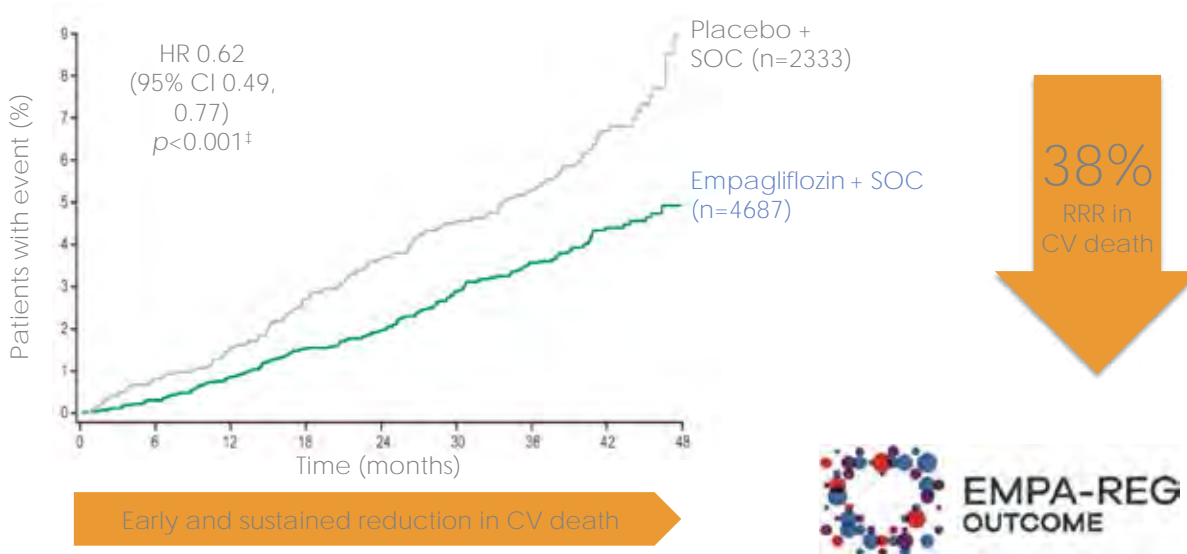


MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.  
 \* Two-sided tests for superiority (statistical significance was indicated if  $p \leq 0.0498$ )

published Online, September 17, 2015, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

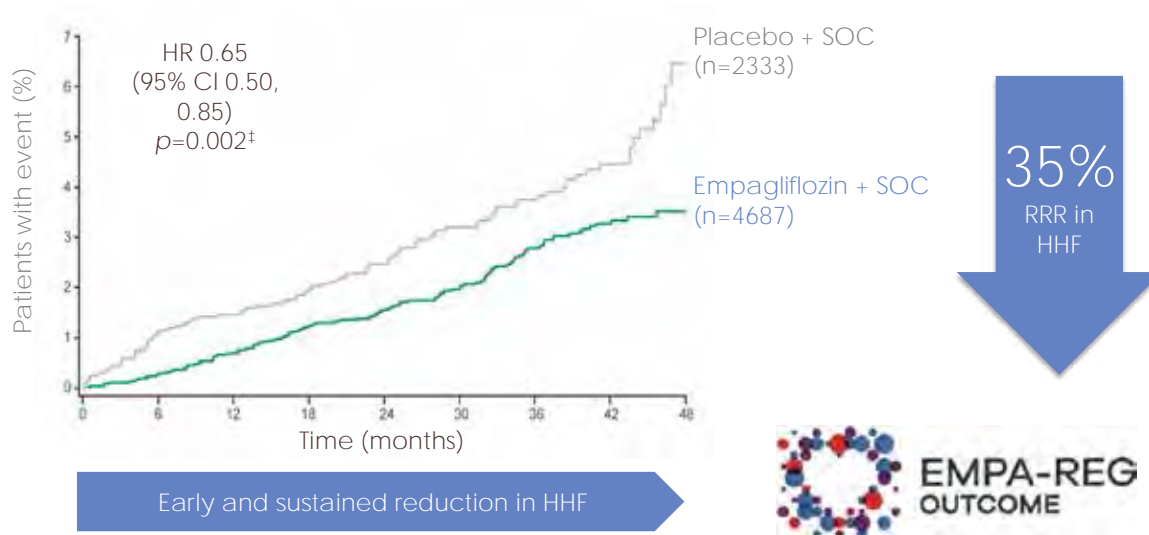


## Η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο ΚΑ θανάτου κατά 38% επιπρόσθετα της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής\* σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη ΚΑ νόσο†



Pooled data from 10 mg and 25 mg doses of empagliflozin<sup>®</sup>. The primary endpoint of the EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> study was a composite of CV death, non-fatal MI and non-fatal stroke (i.e. 3-point MACE). \*SOC included CV medications (e.g. antihypertensive agents, lipid-lowering therapies and anticoagulants) and glucose-lowering agents given at the discretion of the physician; †Including coronary artery disease, peripheral artery disease, or a history of MI or stroke; ‡Nominal  $p$ -value. CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, major adverse CV events; MI, myocardial infarction; RRR, relative risk reduction; SOC, standard of care; T2D, type 2 diabetes. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117

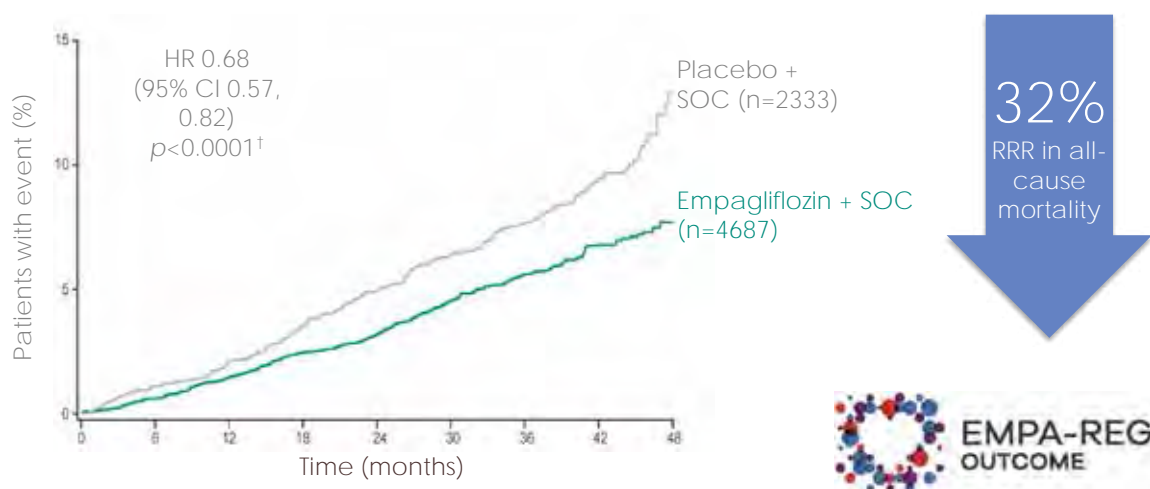
## Η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 35% επιπρόσθετα της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής\* σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη ΚΑ νόσο†



Empagliflozin is not indicated for heart failure

Pooled data from 10 mg and 25 mg doses of empagliflozin used in the EMPA-REG OUTCOME® trial. \*SOC included CV medications (e.g. antihypertensive agents, lipid-lowering therapies and anticoagulants) and glucose-lowering agents given at the discretion of the physician; †Including coronary artery disease, peripheral artery disease, or a history of MI or stroke; †Nominal p-value. CV, cardiovascular; HHF, hospitalisation for heart failure; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction; RRR, relative risk reduction; SOC, standard of care; T2D, type 2 diabetes. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117

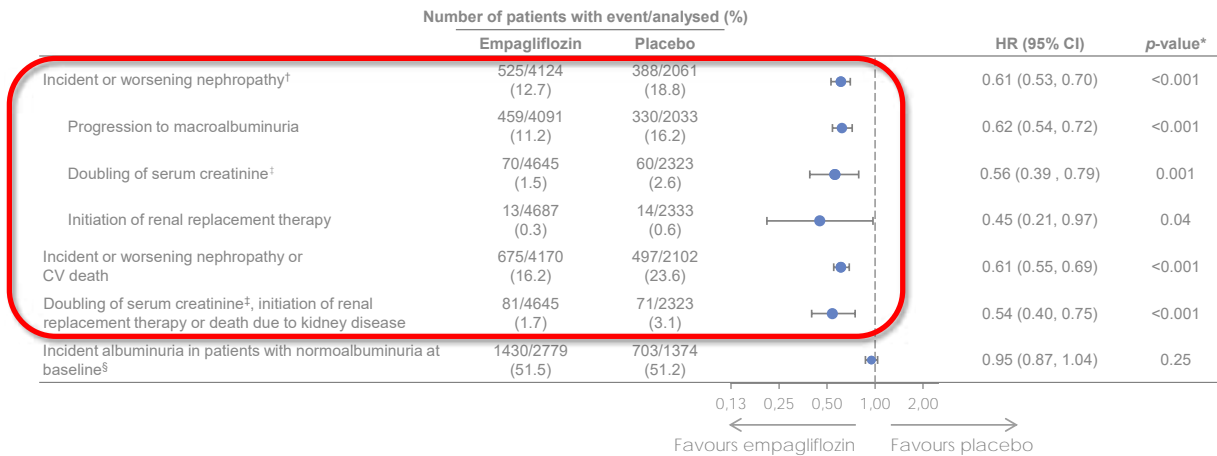
## Η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο του θανάτου κάθε αιτιολογίας κατά 32% επιπρόσθετα της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής\* σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη ΚΑ νόσο†



Empagliflozin is not indicated for reducing the risk of all-cause mortality

Pooled data from 10 mg and 25 mg doses of empagliflozin. \*SOC included CV medications (e.g. antihypertensive agents, lipid-lowering therapies and anticoagulants) and glucose-lowering agents given at the discretion of the physician; †Nominal p-value. CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; RRR, relative risk reduction; SOC, standard of care; Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117

## EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> renal data analysis



Empagliflozin is not indicated in all countries for CV risk reduction, and is not indicated for the treatment of kidney disease. Prespecified analyses, with the exception of the composite of doubling of serum creatinine, initiation of renal replacement therapy or death due to kidney disease.

\*Nominal p-values; †HR for renal death was not calculated due to the low number of events (3 in the empagliflozin group, none in the placebo group) ‡Accompanied by eGFR (MDRD)  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; §UACR <30 mg/g CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

Wanner C *et al.* *N Engl J Med* 2016;375:323

67

## Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες είναι σε ακολουθία με τα αποτελέσματα της EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>

### Cardiology guidelines

ESC 2016 guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice<sup>1</sup>

'In patients with T2D and CVD, the use of an SGLT2i should be considered early in the course of the disease to reduce CV and total mortality.'

ESC 2016 guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure<sup>2</sup>

'Empagliflozin should be considered in patients with type 2 diabetes in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.'

### Diabetes guidelines

American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017<sup>3</sup>

'In patients with long-standing suboptimally controlled type 2 diabetes and established atherosclerotic CV disease, empagliflozin should be considered as it has been shown to reduce CV and all-cause mortality when added to standard care.'

Canadian Diabetes Association pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 interim update<sup>4</sup>

'Empagliflozin should be utilised in patients with T2D and clinical CVD already taking antihyperglycaemic therapy.'

**"Results obtained with empagliflozin cannot be considered as a proof of a class effect"<sup>2</sup>**

Empagliflozin is not indicated for heart failure

CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; ESC, European Society of Cardiology; HF, heart failure; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor;

1. Piepoli MF *et al.* *Eur Heart J* 2016; 2. Ponikowski P *et al.* *Eur Heart J* 2016; 3. American Diabetes Association; Diabetes Care 2017;40(Suppl1):S1-S24. Canadian Diabetes Association. *Can J Diabetes* 2016;1-3:1499



## Included Population

- T2DM ~14 years
- High CV risk
  - 2/3 with prior CV disease
  - 1/3 primary prevention
- High blood pressure
- Overweight
- Multiple comorbidities



Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657

69

## CANVAS and CANVAS-R inclusion and exclusion criteria

History or high risk of cardiovascular disease defined on the basis of either:

- Age  $\geq 30$  years with documented symptomatic atherosclerotic cardiovascular disease: including stroke; myocardial infarction (MI); hospital admission for unstable angina; coronary artery bypass graft (CABG); percutaneous coronary intervention (PCI; with or without stenting); peripheral revascularization (angioplasty or surgery); symptomatic with documented hemodynamically-significant carotid or peripheral vascular disease; or amputation secondary to vascular disease.

**Table S5. Baseline characteristics for CANVAS, CANVAS-R, and the CANVAS Program**

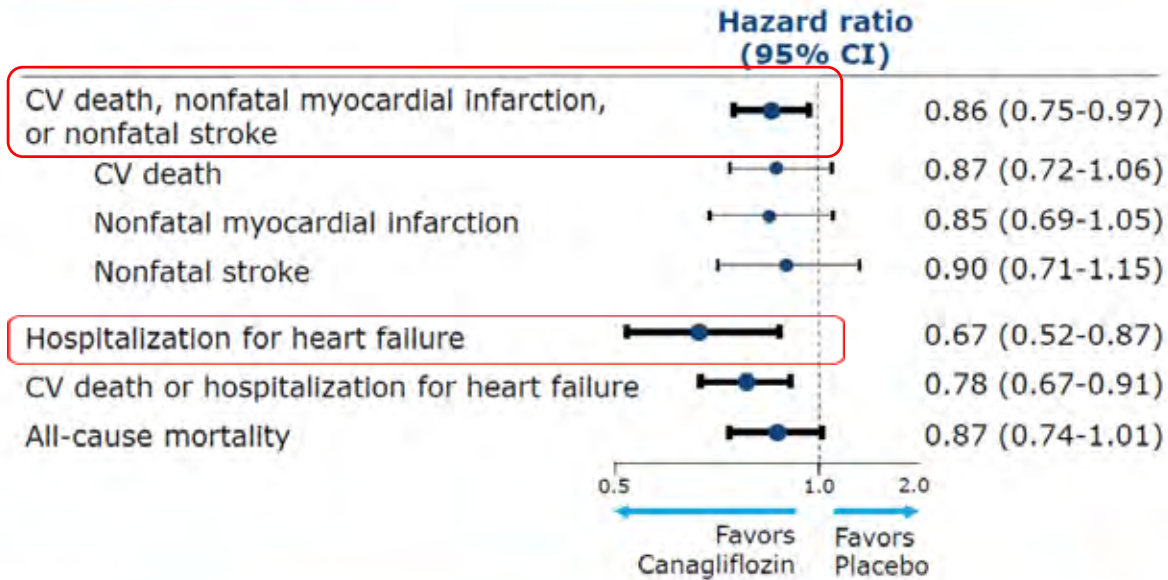
	CANVAS (n = 4330)	CANVAS-R (n = 5812)*	CANVAS Program (N = 10,142)*
Atherosclerotic vascular disease history, n (%) <sup>†</sup>			
Coronary	2375 (54.8)	3346 (57.6)	5721 (56.4)
Cerebrovascular	707 (16.3)	1251 (21.5)	1958 (19.3)
Peripheral	687 (15.9)	1426 (24.5)	2113 (20.8)
Any	2893 (66.8)	4431 (76.2)	7324 (72.2)
History of amputation, n (%)	78 (1.8)	160 (2.8)	238 (2.3)

Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657

70



## Other vascular events and death

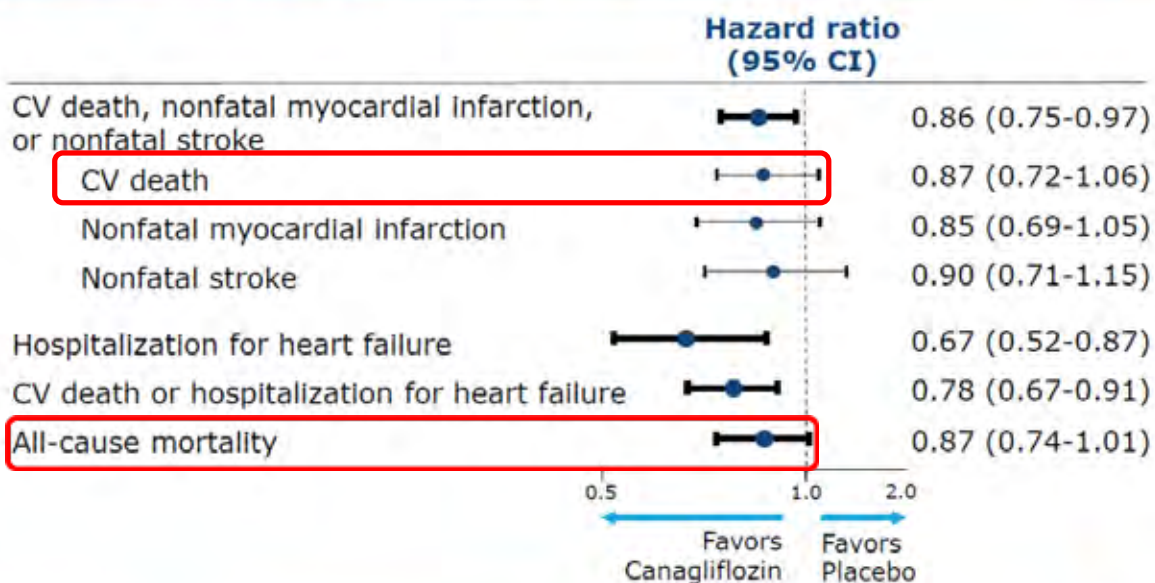


Intent-to-treat analysis



Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657 71

## Other vascular events and death

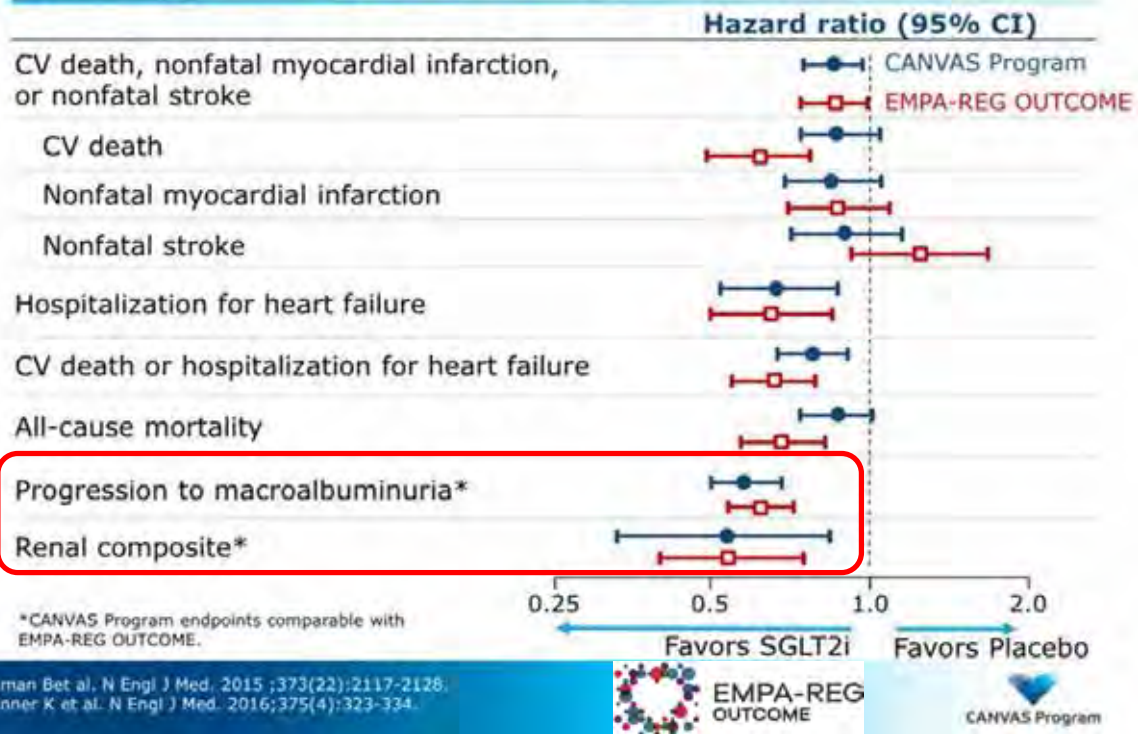


Intent-to-treat analysis

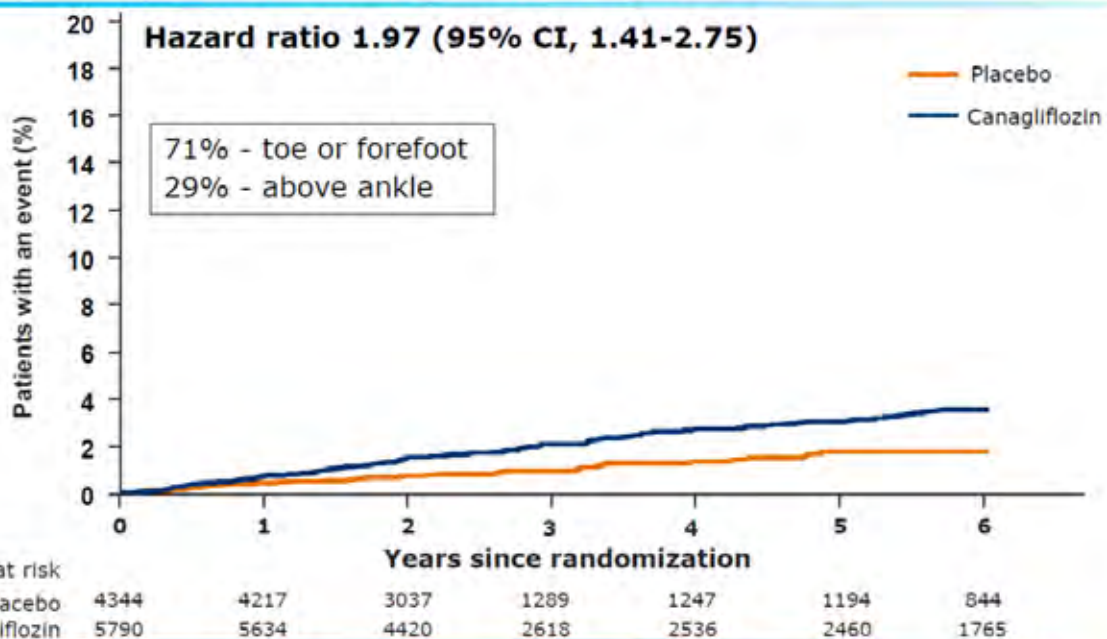


Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657 72

## Key Outcomes in the CANVAS Program and EMPA-REG OUTCOME



## Lower-extremity amputations



Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657



## Amputation Risk Factors - Multivariate Analysis

Risk Factor at Baseline	Hazard Ratio	95% CI
Amputation	20.9	(14.2-30.8)
Peripheral vascular disease*	3.1	(2.2-4.5)
Male	2.4	(1.6-3.5)
Neuropathy	2.1	(1.6-2.9)
HbA1c >8%	1.9	(1.4-2.6)
Canagliflozin treatment	1.8	(1.3-2.5)
Presence of CV disease	1.5	(1.0-2.3)

- Predictors of amputation risk are similar in both arms
- Canagliflozin treatment, independent of the risk factors, increased amputation risk

Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657

75

## Newly Identified Risk - Amputation

- The mechanism of increased amputation risk is unknown
- The US FDA issued a drug safety communication regarding increased risk of amputation with canagliflozin
- The European regulatory pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) noted that:
  - *'An increased amputation risk has only become apparent with canagliflozin so far*
  - *One large cardiovascular outcome study (DECLARE) is still ongoing for dapagliflozin*

## Προφίλ ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης στην μελέτη EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>

Overall incidence of AEs, including diabetic ketoacidosis and bone fracture, was similar to placebo

n (%)	Placebo + SOC (n=2333)	empagliflozin 10 mg + SOC (n=2345)	empagliflozin 25 mg + SOC (n=2342)
Confirmed hypoglycaemic AEs	650 (27.9)	656 (28.0)	647 (27.6)
Urinary tract infection	423 (18.1)	426 (18.2)	416 (17.8)
Complicated urinary tract infection	41 (1.8)	34 (1.4)	48 (2.0)
Genital infection	42 (1.8)	153 (6.5)	148 (6.3)
Decreased renal function (including acute kidney injury)	155 (6.6)	121 (5.2)	125 (5.3)
Volume depletion	115 (4.9)	115 (4.9)	124 (5.3)
Bone fractures	91 (3.9)	92 (3.9)	87 (3.7)
Venous thrombotic events	20 (0.9)	9 (0.4)	21 (0.9)
Diabetic ketoacidosis	1 (<0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)

Treated set (patients randomised and treated with ≥1 dose of study drug); \*Including coronary artery disease, peripheral artery disease, or a history of MI or stroke. CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; SOC, standard of care; T2D, type 2 diabetes. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117

Adv Ther (2017) 34:1707–1726  
 DOI 10.1007/s12325-017-0573-0



ORIGINAL RESEARCH

### Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I–III Clinical Trials

Sven Kohler · Cordula Zeller · Hristo Iliev · Stefan Kaspers

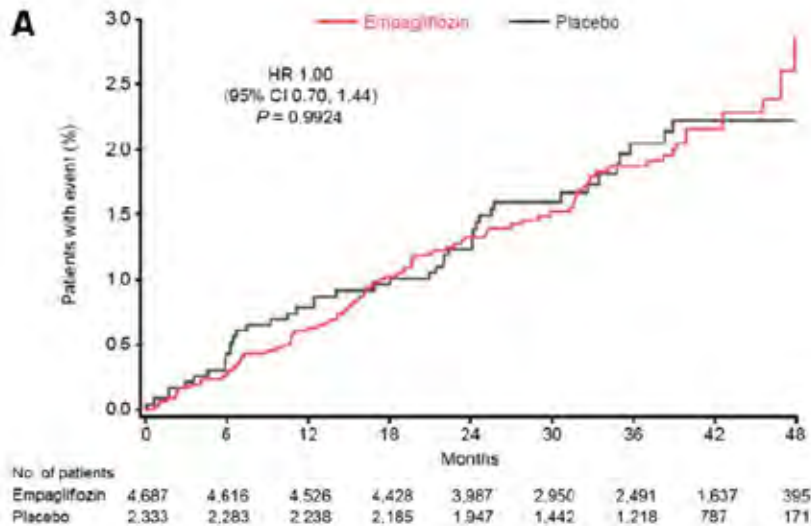
**Results:** Total exposure was 7369, 7782, and 7754 patient-years in the placebo, empagliflozin 10 mg, and 25 mg groups, respectively. The incidence of any AEs, severe AEs, serious AEs, and AEs leading to discontinuation was no higher in participants treated with empagliflozin vs. placebo. Empagliflozin was not associated with an increased risk of hypoglycemia vs. placebo, except in participants on background sulfonylurea. The incidence of events consistent with urinary tract infection was similar across treatment groups (8.7–9.5/100 patient-years). Events consistent with genital infection occurred more frequently in participants treated with empagliflozin 10 and 25 mg (3.5 and 3.4/100 patient-years, respectively) than placebo (0.9/100 patient-years).

The incidence of AEs consistent with volume depletion was similar across treatment groups (1.7–1.9/100 patient-years) but was higher with empagliflozin 10 mg and 25 mg vs. placebo in participants aged 75 years or older (3.2 and 3.0 vs. 2.3/100 patient-years, respectively). The rates of bone fractures, cancer events, renal AEs, venous thromboembolic events, hepatic injury, acute pancreatitis, lower limb amputations, and diabetic ketoacidosis were similar across treatment groups.

**Conclusion:** This analysis of pooled safety data based on more than 15,000 patient-years' exposure supports a favorable benefit–risk profile of empagliflozin in patients with T2DM.

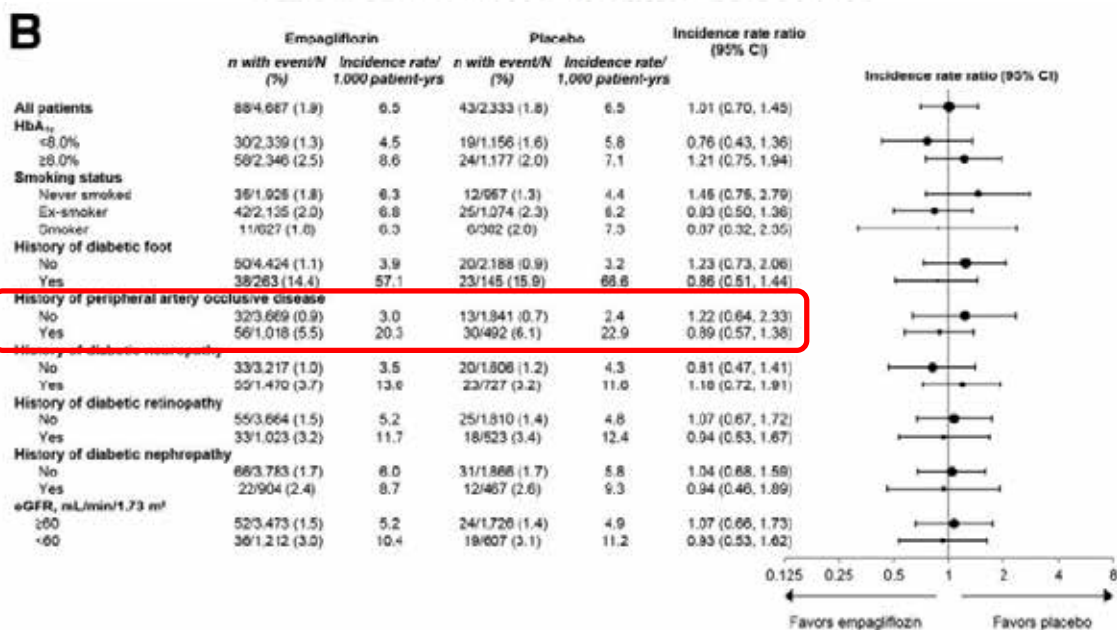
## Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial

*Diabetes Care* 2018;41:e4–e5 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1551>



## Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial

*Diabetes Care* 2018;41:e4–e5 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1551>





# Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease

## A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME

	Empagliflozin		Placebo		HR (95% CI)	HR (95% CI)	Treatment by subgroup interaction
	n/N	%	n/N	%			
<b>Lower limb amputation</b>							
All patients	88/4687	1.9	43/2333	1.8	1.00 (0.70, 1.44)		
PAD at baseline							p=0.2752
No	34/3704	0.9	13/1853	0.7	1.30 (0.69, 2.46)		
Yes	54/982	5.5	30/479	6.3	0.84 (0.54, 1.32)		

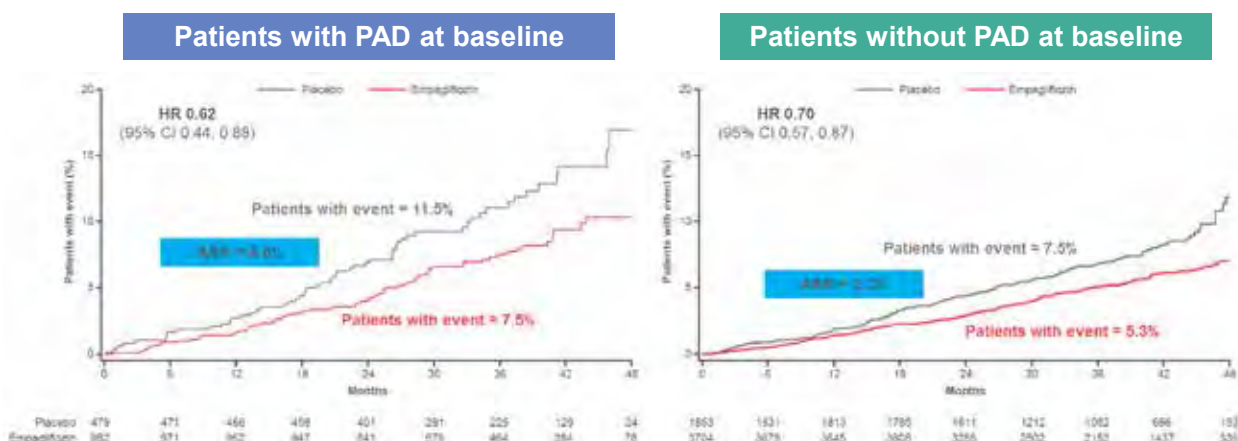
### Lower limb amputation

Cox regression analysis in patients treated with  $\geq 1$  dose of study drug  
 Lower limb amputation was identified via a systematic search of serious AE narratives; from events reported as AEs; and from those reported as a 'medical procedure' under 'concomitant therapy' in electronic case report forms or in investigator comments describing AEs  
 AE, adverse event

Circulation. 2018;137(4):405-407



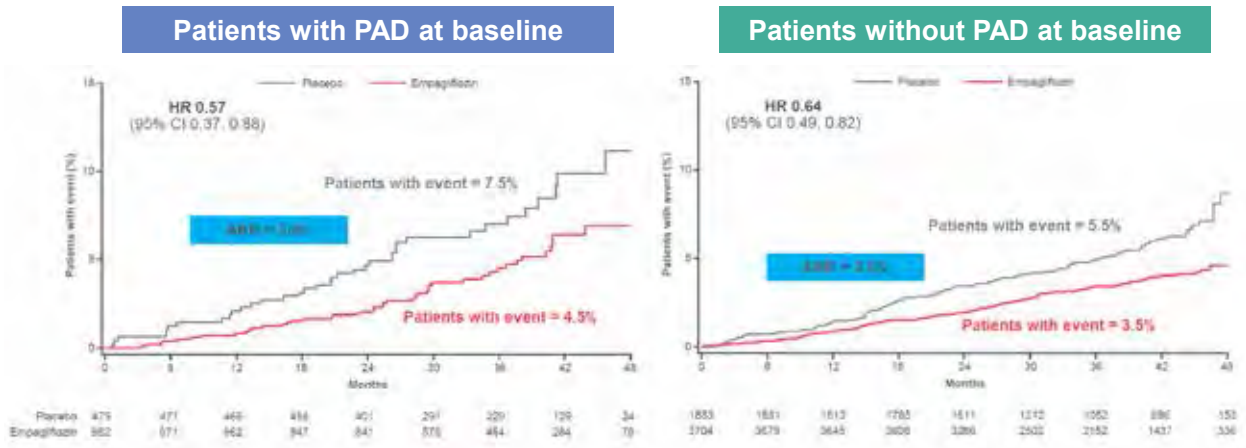
## All-cause mortality in patients with and without PAD



Kaplan-Meier estimates in patients treated with  $\geq 1$  dose of study drug  
 HR and 95% CI are based on Cox regression analyses  
 AARR, absolute risk reduction



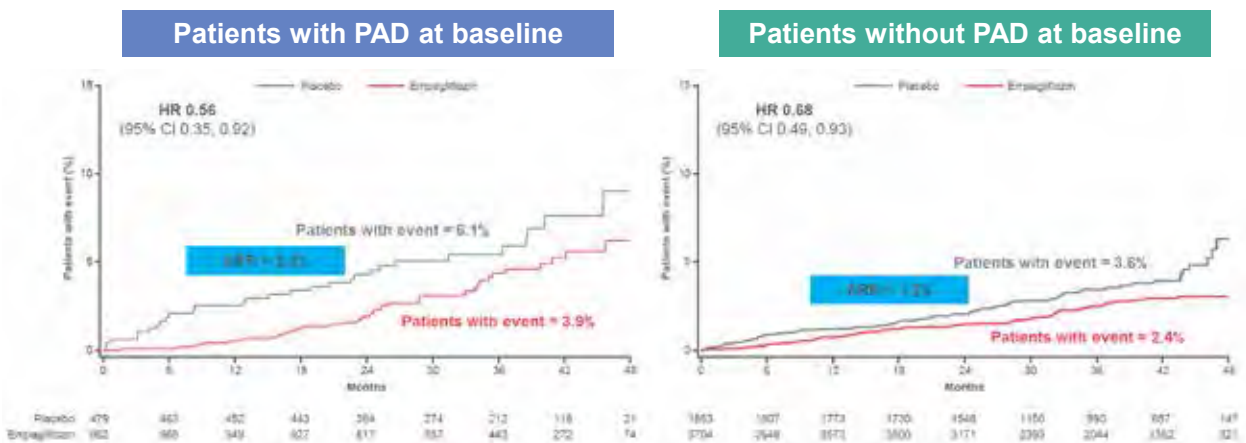
## CV death in patients with and without PAD



Kaplan-Meier estimates in patients treated with  $\geq 1$  dose of study drug  
 HR and 95% CI are based on Cox regression analyses  
 ARR, absolute risk reduction



## HHF in patients with and without PAD



Kaplan-Meier estimates in patients treated with  $\geq 1$  dose of study drug  
 HR and 95% CI are based on Cox regression analyses  
 ARR, absolute risk reduction

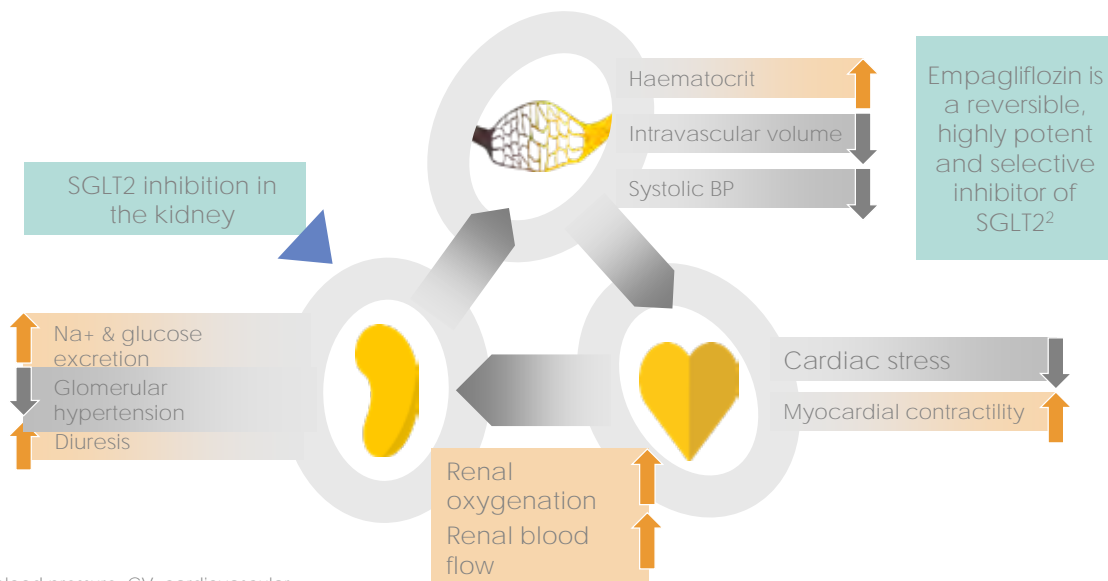




In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, antihyperglycemic therapy should begin with lifestyle management and metformin and subsequently incorporate an agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and cardiovascular mortality (currently empagliflozin and liraglutide), after considering drug-specific and patient factors

## Οι μηχανισμοί που εξηγούν τα ΚΑ οφέλη της εμπαγλιφλοζίνης είναι πολυπαραγοντικοί

Empagliflozin modulates several factors related to CV risk<sup>1</sup>



BP, blood pressure; CV, cardiovascular;  
SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2

1. Sattar N et al. *Diabetologia* 2016;59:1333;

2. Boehringer Ingelheim Jardiance® (empagliflozin) summary of product characteristics. 2017

Katsiki N, Purrello F, Tsioufis C, Mikhailidis DP. Cardiovascular disease prevention strategies for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(12):1243-1260.

Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP. Cardiovascular effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: multiple actions. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(9):1513-4.

Katsiki N, Tentolouris N, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus: bad for the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(4):422-429.

Katsiki N, Mikhailidis DP, Theodorakis MJ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i): their role in cardiometabolic risk management. *Curr Pharm Des*. 2017;23(10):1522-1532.

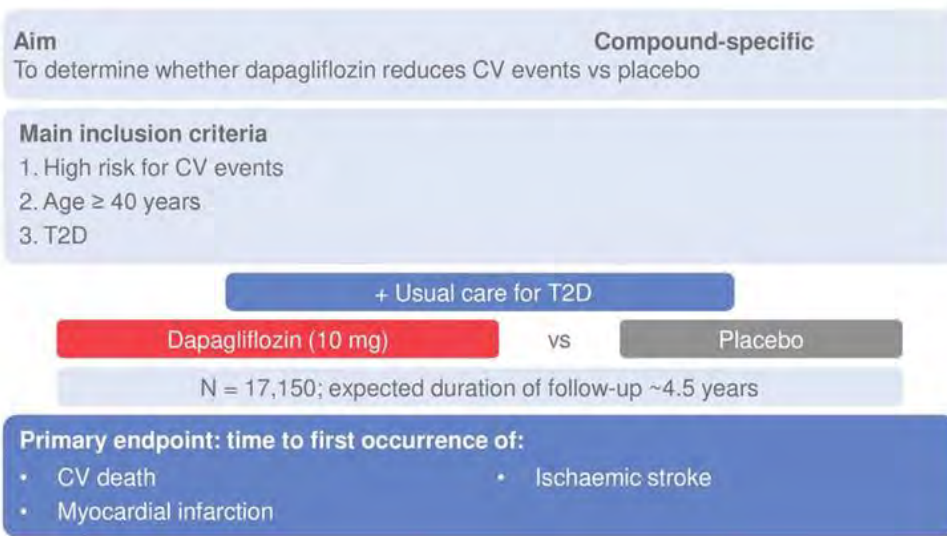
Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: Effects of statins and antidiabetic drugs. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):521-522.

Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A. Editorial: Can Glucagon Like Peptide 1 (GLP1) Agonists or Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors Ameliorate Non-Alcoholic Steatohepatitis in People with or without Diabetes? *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(6):494-497.

The image is a screenshot of the U.S. Food & Drug Administration (FDA) website. At the top, it displays the FDA logo and the text 'U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION'. Below this is a navigation menu with categories like Home, Food, Drugs, Medical Devices, etc. The main content area features a 'News & Events' section with a breadcrumb trail: 'Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements'. A prominent news release is highlighted with a red box, titled 'FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes'. Below the title is a sub-headline: 'Study links Jardiance to improved survival in patients with type 2 diabetes with cardiovascular disease'. There are social media sharing icons for Facebook, Twitter, LinkedIn, Print, Email, and Print. The release is dated 'December 2, 2015' and is marked as 'For Immediate Release'. On the right side, there are sections for 'Inquiries', 'Media' (listing Theresa Eisenman with phone number 301-796-2969), 'Consumers' (with phone number 888-INFO-FDA), and 'Related information'.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm531517.htm>

## DECLARE-TIMI 58: Study design



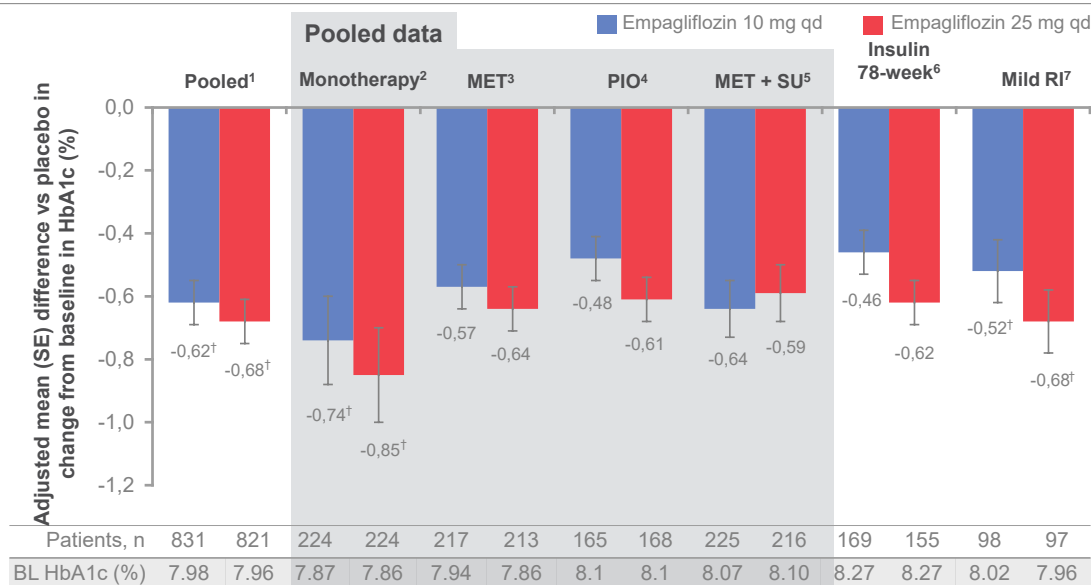
1. <http://www.timi.org/index.php?page=declare-timi-58>. Accessed March 2015. 2. NCT01730534.

Back

60



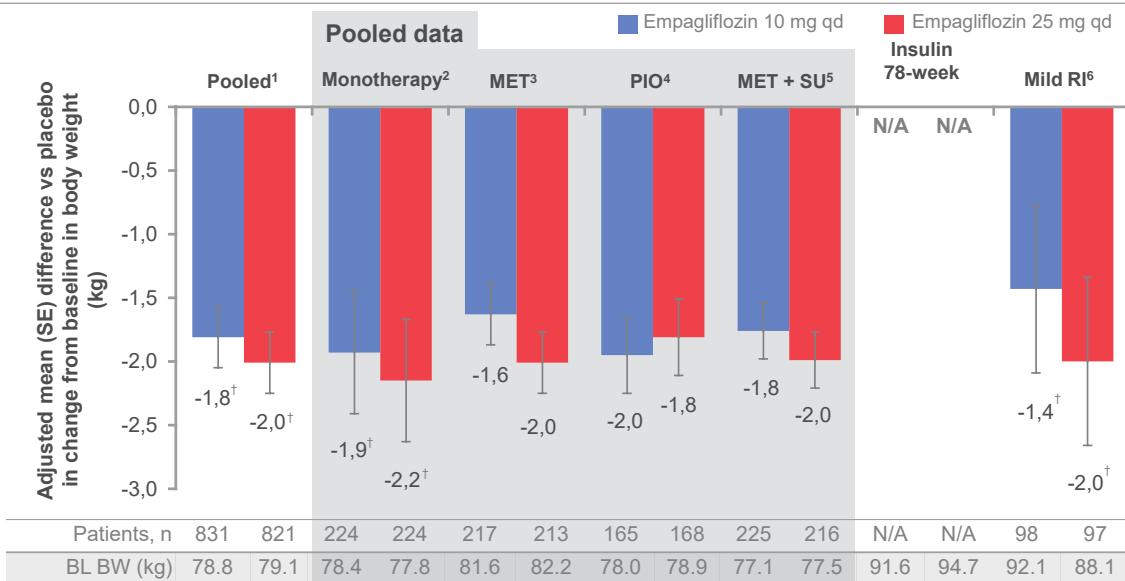
## Η εμπαγλιφλοζίνη επέδειξε σταθερή μείωση της HbA1c



\*All statistically significant; †Error bar represents 95% CI  
 BL, baseline; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; EMPA-REG OUTCOME®, cardiovascular outcomes trial of empagliflozin; HbA1c, glycated haemoglobin; MET, metformin; PIO, pioglitazone; qd, once daily; RI, renal impairment; SE, standard error; SU, sulphonylurea; T2D, type 2 diabetes  
 1. Hach *et al. Diabetes* 2013;62(suppl 1A):A21(P69-LB); 2. Roden *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208;3. Häring *et al. Diabetes Care* 2014;37:1650; 4. Kovacs *et al. Diabetes Obes Met* 2014;16:147; 5. Häring *et al. Diabetes Care* 2013;36:3396; 6. Rosenstock *et al. Diabetes* 2013; (suppl 1):(1102-P); 7. Barnett *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369



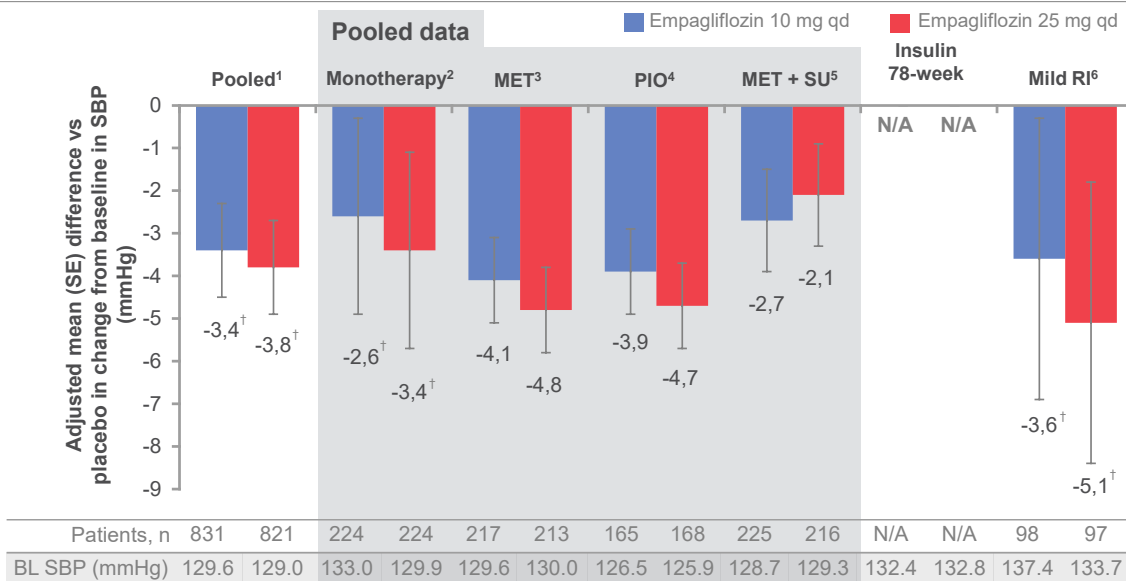
## Η εμπαγλιφλοζίνη επέδειξε σταθερή μείωση του σωματικού βάρους



Empagliflozin is not indicated for weight loss. Weight change was a secondary endpoint in clinical trials  
 \*All statistically significant; †Error bar represents 95% CI; N/A, published data not available. Refer to slide notes for abbreviations.  
 1. Hach *et al. Diabetes* 2013;62(suppl 1A):A21(P69-LB); 2. Roden *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208;  
 3. Häring *et al. Diabetes Care* 2014;37:1650; 4. Kovacs *et al. Diabetes Obes Met* 2014;16:147;  
 5. Häring *et al. Diabetes Care* 2013;36:3396; 6. Barnett *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369

91

## Η εμπαγλιφλοζίνη επέδειξε σταθερή μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης



Empagliflozin is not indicated for blood pressure reduction. Change in blood pressure was a secondary endpoint in clinical trials  
 \*All statistically significant; †Error bar represents 95% CI; N/A, published data not available. Refer to slide notes for abbreviations.  
 1. Hach *et al. Diabetes* 2013;62(suppl 1A):A21(P69-LB); 2. Roden *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208;  
 3. Häring *et al. Diabetes Care* 2014;37:1650; 4. Kovacs *et al. Diabetes Obes Met* 2014;16:147;  
 5. Häring *et al. Diabetes Care* 2013;36:3396; 6. Barnett *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369

92

## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα

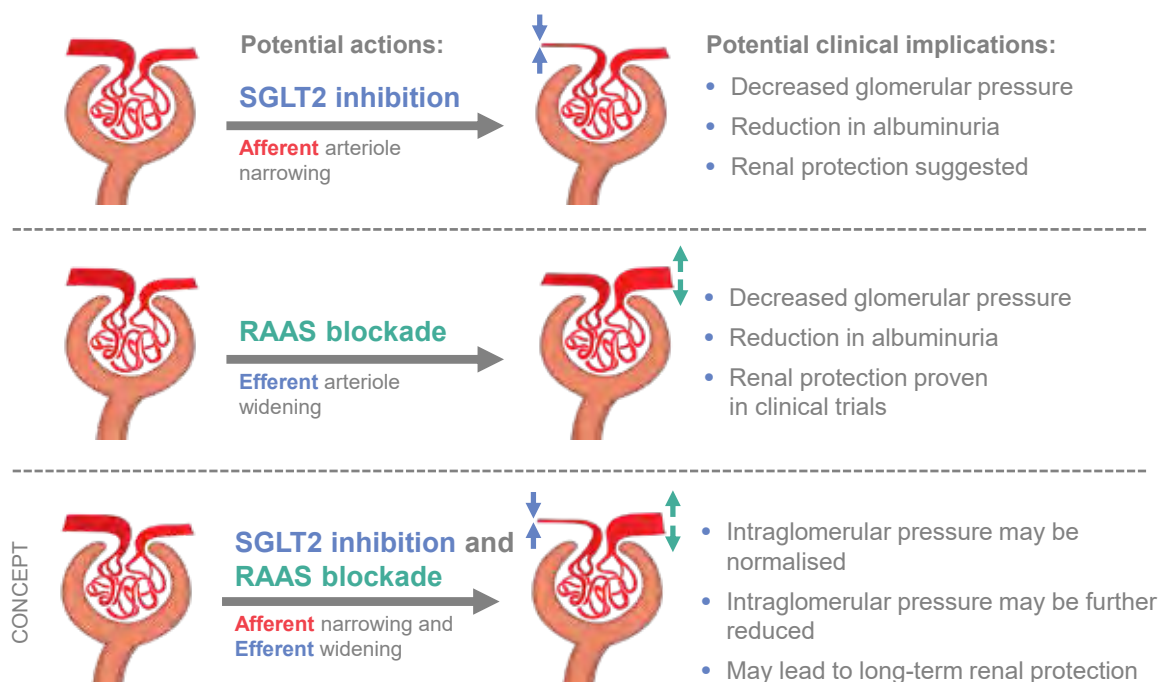
- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

**ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ/ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ**  
 12,5/1000 mg 1 x 2

- Μετφορμίνη 850 mg x 1

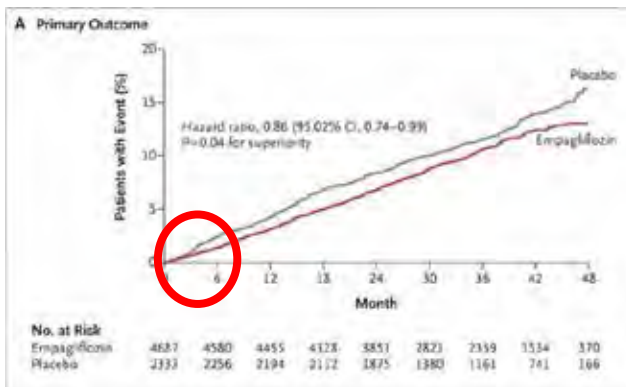
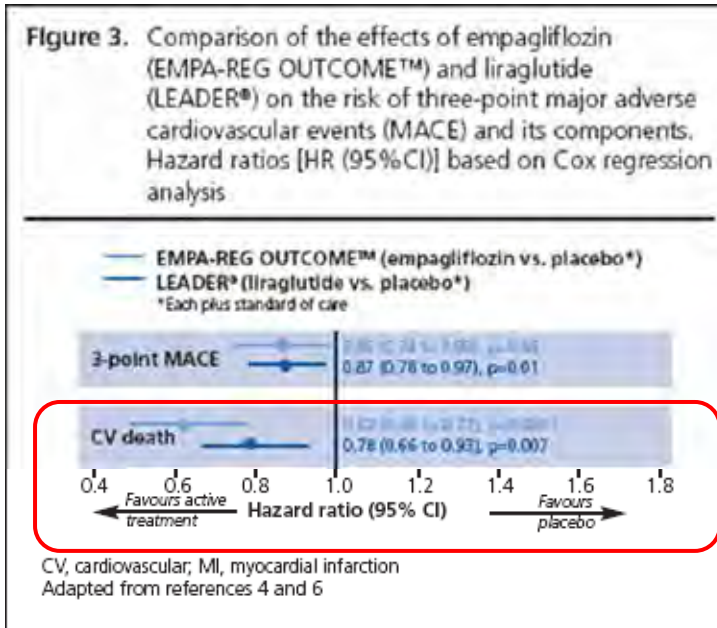
93

## Future outlook: dual SGLT2 and RAAS inhibition



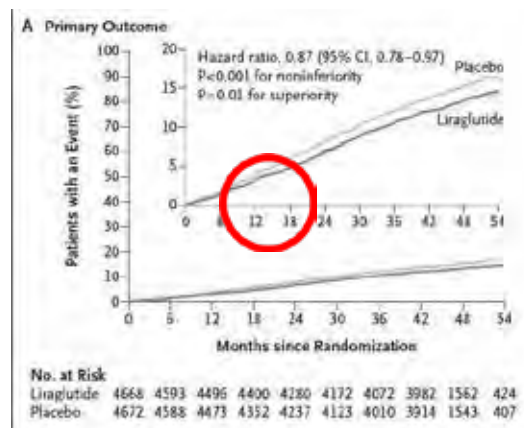
Hypothetical mechanism: the available evidence to support the hypothesis may be incomplete  
 RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2  
 Adapted from: Cherney D et al. *Circulation* 2014;129:587; Lewis et al. *N Engl J Med* 2001;345:851; Kon V et al. *Kidney Int* 1993;44:545

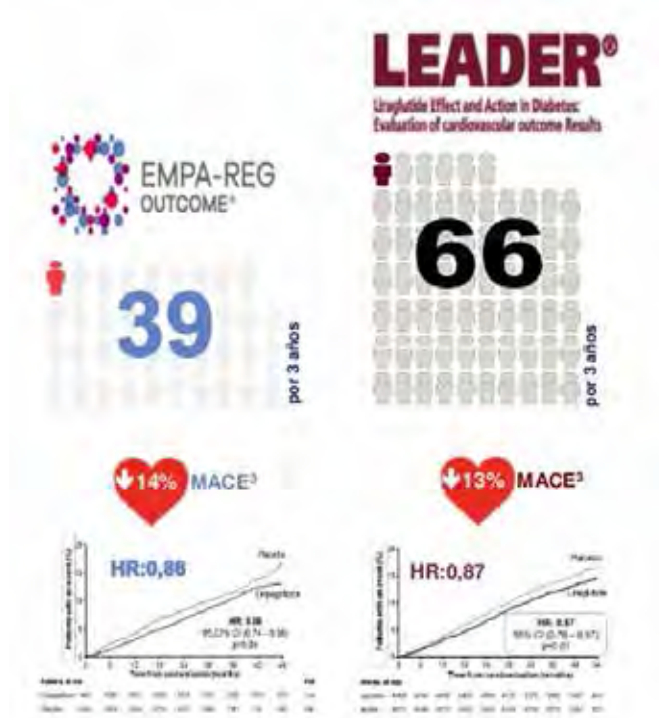
94



Empagliflozin

Liraglutide





## Summary of New CVOTs in Diabetes

	Study	Composite MACE*	CV Death	MI	Stroke	Any Death	HHF
DPP-4i	SAVOR-TIMI53 (saxagliptin)	↔	↔	↔	↔	↔	↑
	EXAMINE (alogliptin)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	TECOS (sitagliptin)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SGLT-2i	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)	↓	↓	↔	↔	↓	↓
GLP-1	ELIXA (lixisenatide)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	LEADER (liraglutide)	↓	↓	↔**	↔	↓	↔

## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα

- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Μετφορμίνη 850 mg x 1

**ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ/ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ**  
 12,5/1000 mg 1 x 2

**ΣΤΟΧΟΣ HbA1c < 7%**

**+ ΛΙΡΑΓΛΟΥΤΙΔΗ**  
**(ΛΙΝΑΓΛΙΠΤΙΝΗ;)**

99

Two unique CV outcomes trials will add evidence to the long-term CV and renal safety of linagliptin

	<b>CARMELINA®<sup>1</sup></b>	<b>CAROLINA®<sup>2,3</sup></b>
<b>Intervention</b>	Linagliptin vs placebo	Linagliptin vs glimepiride
<b>No. of patients</b>	6980	6041
<b>Main inclusion criteria</b>	High CV risk (established CVD and/or CKD)	Pre-existing CVD or CV risk factors
<b>Primary outcome</b>	3P-MACE	3P-MACE
<b>Key secondary outcome</b>	Composite renal endpoint: renal death, ESRD or sustained decrease of ≥40% in eGFR	4P-MACE
<b>Follow-up time</b>	~2–3 years	6–7 years

All prespecified endpoint events will be confirmed by central adjudication  
 3P-MACE, 3-point major adverse cardiovascular events; 4P-MACE, 4-point major adverse cardiovascular events; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease  
 1. Rosenstock J *et al.* ADA 2017; poster P-1284; 2. Marx N *et al.* Diab Vasc Dis Res 2015;12:164; 3. ClinicalTrials.gov NCT01243424 (accessed July 2017)

100



## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας
- Κάπνισμα
- HbA1c = 8.4%
- LDL = 142 mg/dl
- TSH = κ.φ.
- ΑΠ = 152/93 mmHg
- BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>
- GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

ΡΑΜΙΠΡΙΛΗ ή  
ΛΟΣΑΡΤΑΝΗ

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ

ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ/ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

- Μετφορμίνη 850 mg x 1

101

## PAD: treatment of intermittent claudication?



## Structured Exercise Therapy

COR	LOE	Recommendations
I	A	In patients with claudication, a supervised exercise program is recommended to improve functional status and QoL and to reduce leg symptoms.
I	B-R	A supervised exercise program should be discussed as a treatment option for claudication before possible revascularization.
Ia	A	In patients with PAD, a structured community- or home-based exercise program with behavioral change techniques, can be beneficial to improve walking ability and functional status.
Ia	A	In patients with claudication, alternative strategies of exercise therapy, including upper-body ergometry, cycling, and pain-free or low-intensity walking that avoids moderate-to-maximum claudication while walking, can be beneficial to improve walking ability and functional status.



## INTERVENTION

### Walking Exercise:

- Exercise and walking regularly, at least 30 continuous minutes three times per week, can help improve your symptoms by encouraging your body to form new, collateral blood vessels. With a structured walking program, many patients experience a dramatic increase in their walking distance and they are able to walk without pain.
- Patient should also be introduced to a vascular rehabilitation program, involving a weekly exercise group of 45 minutes supervised.
- The session included a warm-up phase of stretching the calf, hamstring and upper limb muscles, followed by 20 minutes of fast walking and ending with a cool-down.



## Cilostazol, Pentoxifylline, and Chelation Therapy

COR	LOE	Recommendations
<b>Cilostazol</b>		
I	A	Cilostazol is an effective therapy to improve symptoms and increase walking distance in patients with claudication.
<b>Pentoxifylline</b>		
III: No Benefit	B-R	Pentoxifylline is not effective for treatment of claudication.
<b>Chelation Therapy</b>		
III: No Benefit	B-R	Chelation therapy (e.g., ethylenediaminetetraacetic acid) is not beneficial for treatment of claudication.

Based on the Cochrane analysis: Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cochrane Database Syst Rev 2014 Oct 31;(10): CD003748

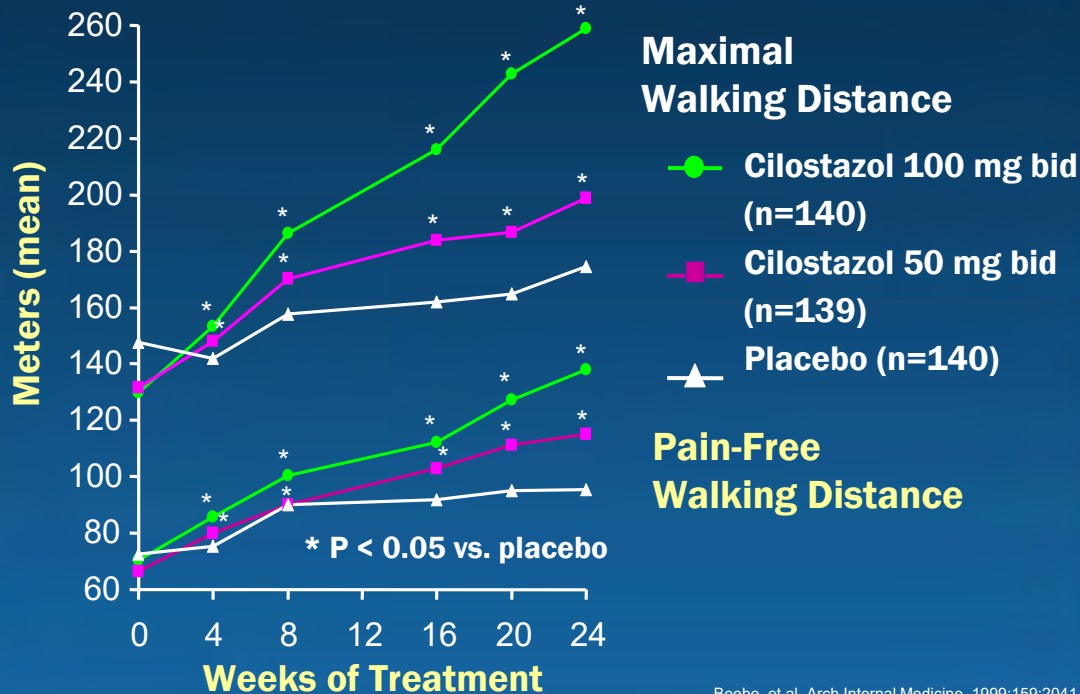


## Σιλοσταζόλη

- Αύξηση ταχύτητας και απόστασης βαδίσματος μέχρι εμφάνιση άλγους
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Αγγειοδιαστολή
- Αντιαιμοπεταλιακή δράση (επίδραση στα αιμοπετάλια)
- Αγγειογενετικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις (επίδραση σε λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα)
- Ευνοϊκή επίδραση σε λιπίδια (↓TG, ↑HDL-C), μεταγευματική λιπαιμία και απολιποπρωτεΐνες (και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη)

Rizzo M, Mikhailidis DP

## Effect of Cilostazol on Walking Distance in Patients With Claudication

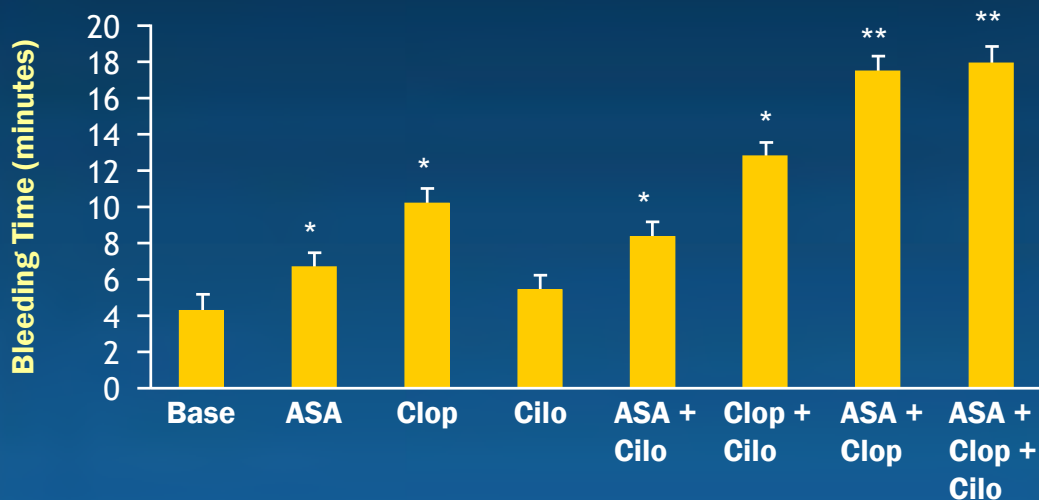


Beebe, et al. Arch Internal Medicine. 1999;159:2041-50.

## Ενδείξεις σιλοσταζόλης

- Η σιλοσταζόλη ενδείκνυται για **βελτίωση των μέγιστων και ελεύθερων πόνου αποστάσεων βάδισης σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα**, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν πόνο ανάπαυσης και δεν έχουν ένδειξη περιφερικής ιστικής νέκρωσης (περιφερική αρτηριακή νόσος Fontaine σταδίου II).
- Ενδείκνυται για χρήση δεύτερης γραμμής, σε ασθενείς στους οποίους η διακοπή του καπνίσματος και τα προγράμματα άσκησης έχουν αποτύχει να βελτιώσουν επαρκώς τα συμπτώματα της διαλείπουσας χωλότητάς τους

## Effect of Aspirin, Clopidogrel and Cilostazol on Average Bleeding Time



Error bars demonstrate SE.

\* $P < 0.05$  versus baseline.

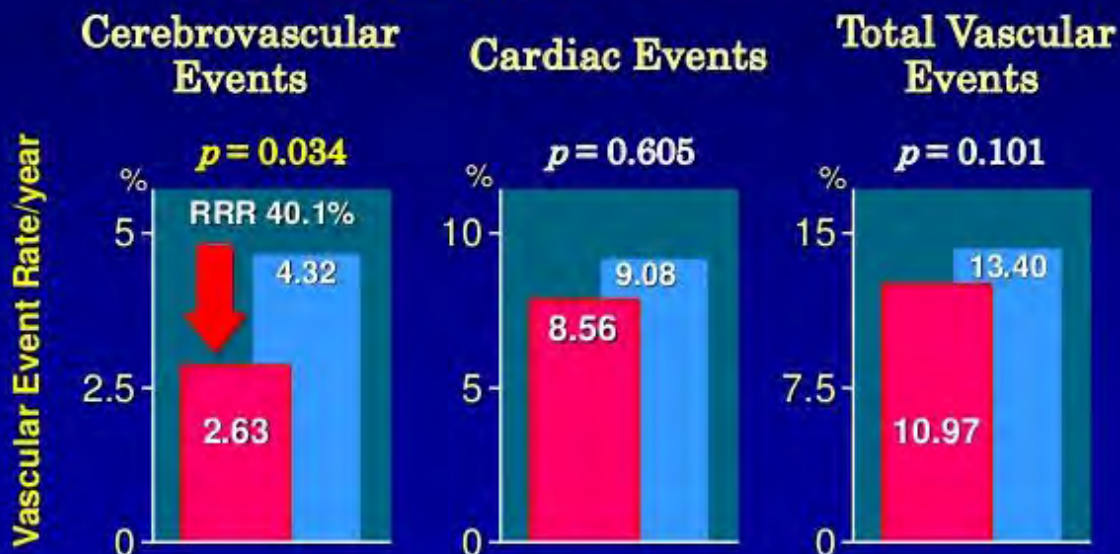
\*\* $P < 0.05$  versus all single agents and versus ASA + Cilo and Clop + Cilo.

ASA=aspirin 325 mg qd; Base=baseline bleeding time; Cilo=cilostazol 100 mg bid; Clop=clopidogrel 75 mg qd.

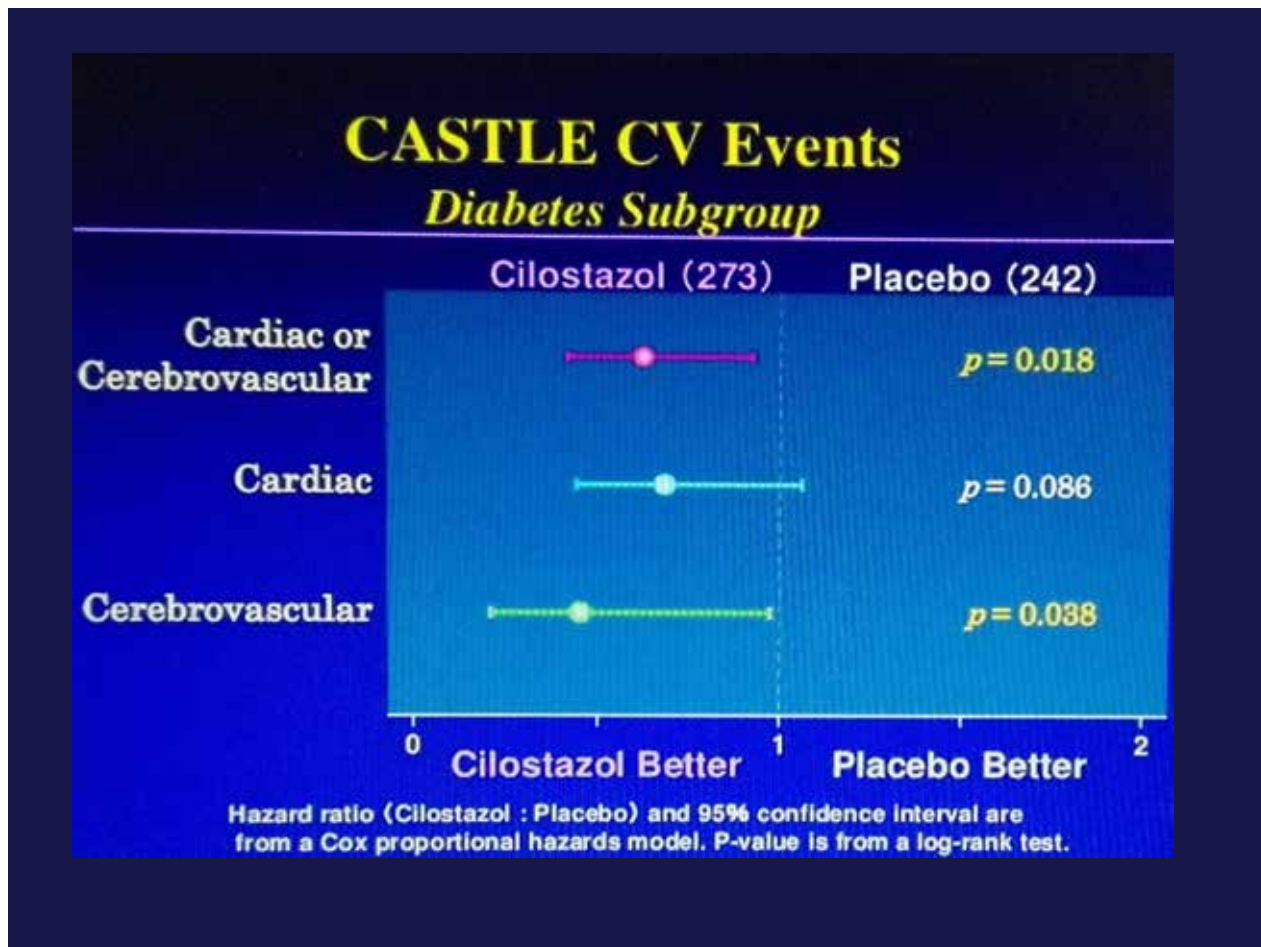
Wilhite DB, et al. J Vasc Surg. 2003;38:710-713.

## CASTLE Sub-analysis CV Events from Investigator Reports

■ Cilostazol (717) ■ Placebo (718)







## Conclusion of CASTLE Study

- Approximately 1400 (700 cilostazol) patients with claudication were treated in this controlled trial for 12 months or longer, followed up to 3 years
- CASTLE reconfirms for the safety of the long-term treatment of IC patients with cilostazol
  - **No increased risk of cardiovascular morbidity or mortality**
  - **No increased risk for bleeding**, either alone or with concomitant antiplatelet therapy
  - Castle data suggest **a risk reduction benefit in stroke population similar to CSPS**

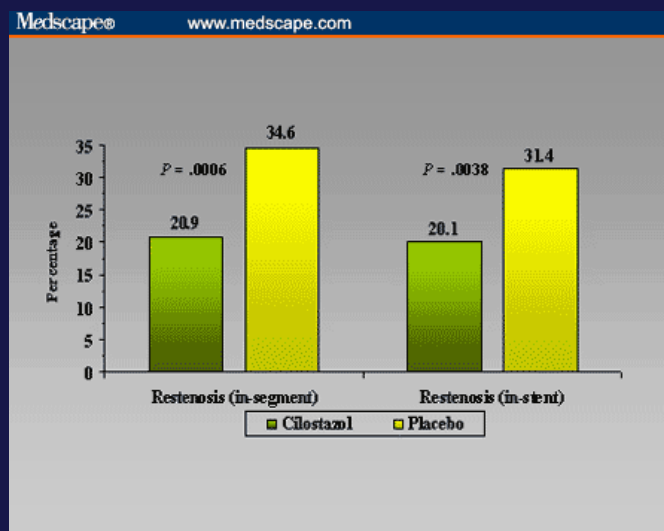
## Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS II): Secondary stroke prevention

- Cilostazol **significantly reduced occurrence of**
  - **stroke** (cerebral infarction, cerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage) **compared with aspirin** ( $P=0.0357$ , RRR=25.7%)
  - **cerebral stroke, TIA, angina pectoris, myocardial infarction, cardiac failure, or hemorrhage requiring hospitalization** compared with aspirin. ( $P=0.0437$ , RRR=20.1%)
  - **bleeding events** (cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, bleeding requiring hospitalization) ( $P=0.0004$ , RRR=54.2)

Shinohara Y et al. Lancet Neurol. 2010;9:959-68

## Cilostazol for Restenosis (CREST) trial

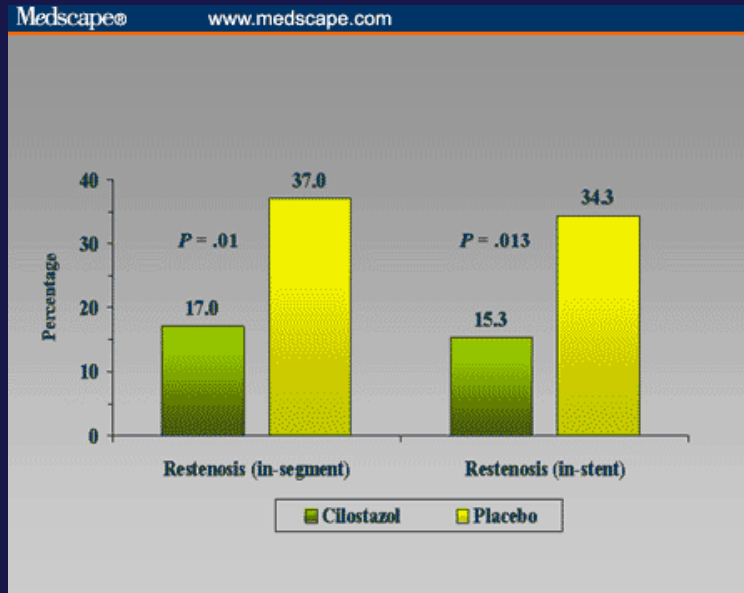
- multicenter, randomized, double-blind clinical study
- patients with de novo lesions who underwent successful stenting
- cilostazol 100 mg twice daily plus dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel ( $n = 354$ ) or placebo, aspirin, and clopidogrel ( $n = 351$ )
- 6 months



Douglas JS Jr, et al. Circulation. 2005;112:2826-32

## Cilostazol for Restenosis (CREST) trial

Even better results in diabetic patients



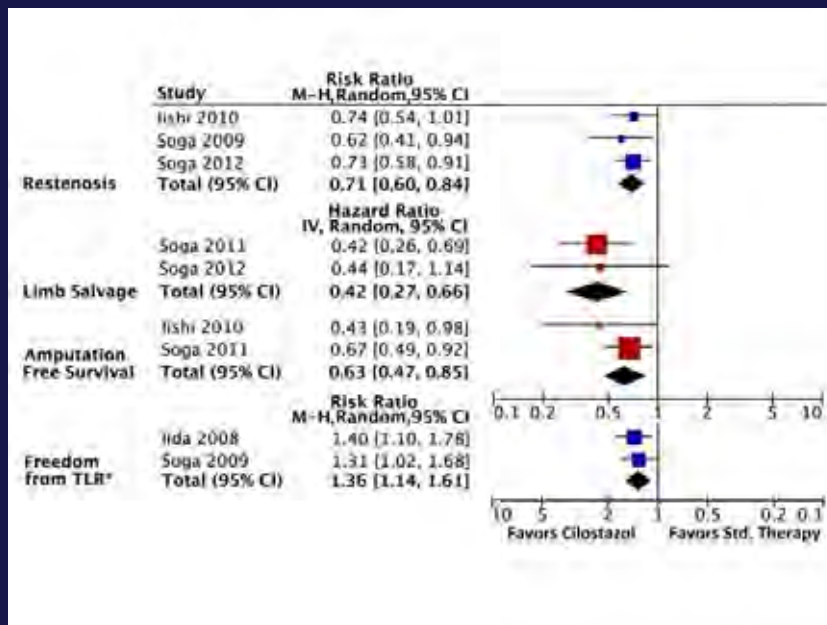
Douglas JS Jr, et al. Circulation. 2005;112:2826-32

## Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Effect of Cilostazol on Restenosis Rates and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention

- 12 randomized controlled trials involving 5,655 patients after PCIs
- cilostazol plus dual antiplatelet therapy was associated with a significant reduction in target lesion revascularization (TLR) (RR 0.57, 95% CI 0.39 to 0.84) and target vessel revascularization (TVR) (RR 0.62, 95% CI 0.47 to 0.83) at 1-12 months
- no differences in adverse outcomes at any follow-up duration

Friedland SN et al. Am J Cardiol. 2012;109:1397-404

## Cilostazol is Associated with Improved Outcomes After Peripheral Endovascular Interventions: A Meta-analysis



Warner CJ, et al. J Vasc Surg. 2014;59:1607-14

## ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗ

- Μείωση κινδύνου επανεμφάνισης ΑΕΕ
- Μείωση κινδύνου επαναστένωσης stent στα στεφανιαία και στις αρτηρίες των κάτω άκρων
- Ευνοϊκή επίδραση σε
  - Διαβητική νευροπάθεια
  - Έλκη

## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας

• Κάπνισμα

• HbA1c = 8.4%

• LDL = 142 mg/dl

• TSH = κ.φ.

• ΑΠ = 152/93 mmHg

• BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>

• GFR = 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

• Μετφορμίνη 850 mg x 1

ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

ΡΑΜΙΠΡΙΛΗ  
ή  
ΛΟΣΑΡΤΑΝΗ

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ

ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ/ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

ΑΣΚΗΣΗ + ΣΙΛΟΣΤΑΖΟΛΗ

119

## Κλινικό περιστατικό

- Άντρας 45 ετών
- ΣΔ2 από 3ετίας

• Κάπνισμα

• HbA1c = 8.4%

• ΑΠ = 152/93 mmHg

• LDL = 142 mg/dl

• TSH = κ.φ.

• BMI = 31 kg/m<sup>2</sup>

Ρύθμιση σακχάρου  
HbA1c < 7%

Ρύθμιση ΑΠ  
< 140/80 mmHg

Ρύθμιση LDL-C  
< 70 mg/dl

Βελτίωση πόνου +  
απόστασης  
βαδίσματος

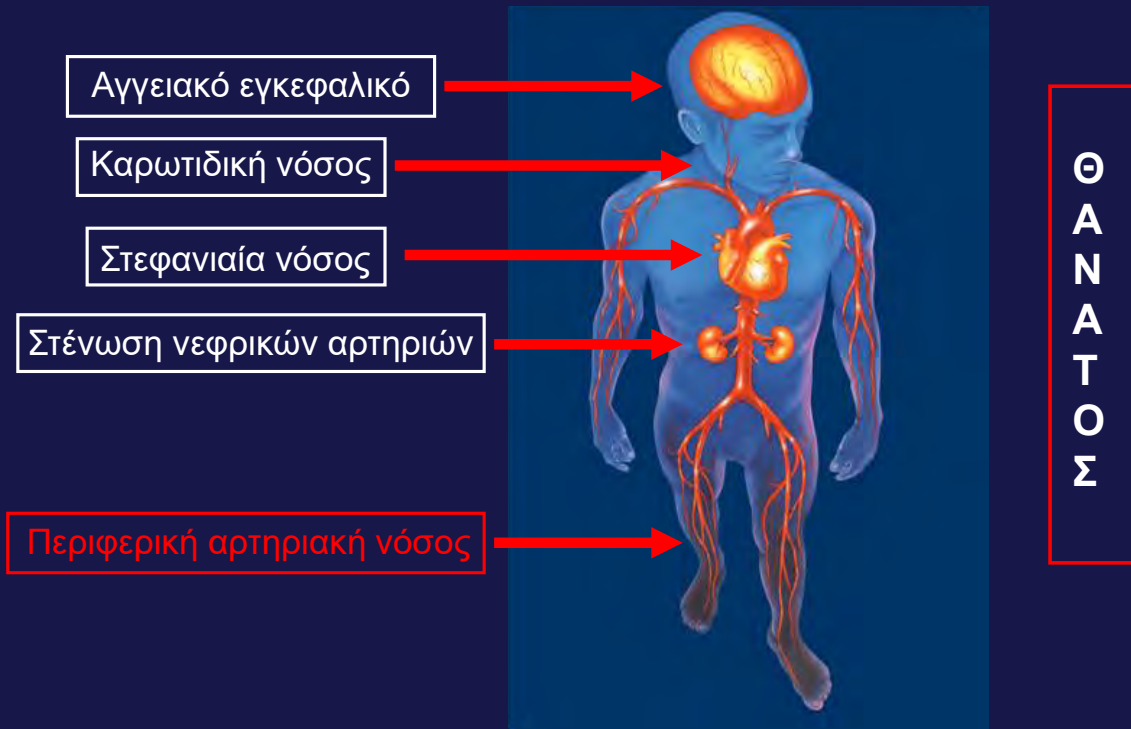
Απώλεια βάρους

Διακοπή καπνίσματος

120



## ΠΑΝ = εκδήλωση αθηροθρομβωτικής νόσου



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!





**Ασθενής 75 ετών με ιστορικού διαβήτη, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας εμφανίζει νέα κολπική μαρμαρυγή και έχει κρεατινίνη 1,7 mg/dL. Τι πρέπει να προσέξουμε για το είδος και τη δοσολογία των φαρμάκων που θα χορηγηθούν στον ασθενή;**

Κωνσταντίνος Τζιόμαλος  
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας  
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής,  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### Περιγραφή περίπτωσης

Άνδρας 75 ετών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο προσέρχεται στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία λόγω αισθήματος παλμών από εβδομάδος. Το ατομικό του ιστορικό περιλαμβάνει υπέρταση από 25ετίας και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από 15ετίας. Λαμβάνει ιρμπεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300/25 mg 1x1, ατορβαστατίνη 20 mg και σιταγλιπτίνη/μετφορμίνη 50/850 mg 1x2. Ο ασθενής δεν καπνίζει και δεν έχει οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Στην κλινική εξέταση διαπιστώνεται αρτηριακή πίεση 138/82 mmHg, σφύξεις 80/min με πλήρη αρρυθμία ενώ στην ακρόαση της καρδιάς δε διαπιστώνονται φυσήματα. Το βάρος του ασθενούς είναι 80 kg, ο δείκτης μάζας σώματος 28,5 kg/m<sup>2</sup> και η περίμετρος μέσης 94 cm. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα τεκμηριώνεται η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται LDL χοληστερόλη 90 mg/dl, HDL χοληστερόλη 35 mg/dl, τριγλυκερίδια 170 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 7,5%, κρεατινίνη ορού 1,7 mg/dl και λευκωματίνη ούρων/24ωρο 540 mg. Τα ερωτήματα που τίθενται για την αντιμετώπιση του ασθενούς είναι τα εξής: α) πρέπει να λάβει αντιπηκτική αγωγή και αν ναι, ποια? και β) πρέπει να τροποποιηθεί η αντιδιαβητική, αντιυπερτασική και/ή η υπολιπιδαιμική του αγωγή?

### Συζήτηση

Ως χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ή παρακλινικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης (κυρίως αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης) για ≥ 3 μήνες. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η κρεατινίνη συχνά υποτιμά την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι λόγω της μειωμένης μυϊκής τους μάζας μπορεί να έχουν προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο χωρίς σημαντική αύξηση της κρεατινίνης ορού. Έτσι, άνδρες > 50 ετών με κρεατινίνη ≥ 1,3 mg/dl και γυναίκες > 50 ετών με κρεατινίνη ≥ 1,1 mg/dl έχουν χρόνια νεφρική νόσο, δηλαδή ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Για την εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης συνιστάται η χρήση της εξίσωσης MDRD [ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 186 x κρεατινίνη ορού (mg/dl)<sup>-1,154</sup> x ηλικία<sup>-0,203</sup> x 0,742 (στις γυναίκες)] ή της εξίσωσης CKD-EPI, η οποία φαίνεται να εκτιμά με μεγαλύτερη ακρίβεια τη νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης [1]. Ο ασθενής μας έχει ρυθμό σπειραματικής διήθησης 39 ml/min/1,73m<sup>2</sup> και με τις 2 εξισώσεις.

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι πολύ συχνή. Εκτιμάται ότι το 13,1% των ενηλίκων στις ΗΠΑ έχει χρόνια νεφρική νόσο [2]. Επίσης, η χρόνια νεφρική νόσος αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό

κίνδυνο. Ασθενείς με στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου 3 (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ή σταδίου 4 (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 15-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν από καρδιαγγειακή νόσο παρά να ενταχθούν σε αιμοκάθαρση [3]. Πράγματι, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν παρόμοιο κίνδυνο θανάτου με ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου [4]. Επιπλέον, διαβητικοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3, όπως ο ασθενής μας, έχουν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου από ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου [4].

Αναφορικά με την απόφαση χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή έχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) σε σύγκριση με άτομα χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Επίσης, τα ΑΕΕ που οφείλονται σε χρόνια κολπική μαρμαρυγή προκαλούν μεγαλύτερη αναπηρία, έχουν διπλάσια θνητότητα και έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποτροπιάσουν σε σύγκριση με τα υπόλοιπα ισχαιμικά ΑΕΕ. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η απόφαση για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή εξαρτάται από τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και ο κίνδυνος αυτός καθορίζεται με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score [5]. Έτσι, το γυναικείο φύλο, η ηλικία 65-74 ετών και το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου (πλην ΑΕΕ) δίνουν 1 βαθμό έκαστο και η ηλικία ≥ 75 ετών καθώς και το ιστορικό ΑΕΕ δίνουν 2 βαθμούς έκαστο. Σε ασθενείς με CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score μηδέν δε συνιστάται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και σε ασθενείς με CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score ≥ 1 συνιστάται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Ο ασθενής μας έχει CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score 4 κι επομένως πρέπει να λάβει αντιπηκτική αγωγή.

Αναφορικά με την επιλογή του είδους της αντιπηκτικής αγωγής, τα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα. Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η βαρφαρίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική στην πρόληψη του ΑΕΕ σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κι επιπλέον αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο αιμορραγίας [6] ενώ άλλες αναφέρουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της βαρφαρίνης ανεξαρτήτως της νεφρικής λειτουργίας [7]. Όσον αφορά τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (νταμπιγκατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη), οι τυχαίοποιημένες μελέτες που τα συνέκριναν με τη βαρφαρίνη δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min [υπολογισμένη με βάση την εξίσωση Cockcroft-Gault: (140 – ηλικία) x βάρος (kg) x 0,85 (στις γυναίκες) / (72 x κρεατινίνη (mg/dl))] [8-10]. Ο ασθενής μας έχει κάθαρση κρεατινίνης 42 ml/min. Στις τυχαίοποιημένες μελέτες που τα συνέκριναν με τη βαρφαρίνη, και τα 3 καινούρια αντιπηκτικά ήταν εξίσου αποτελεσματικά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παράλληλα, η νταμπιγκατράνη και η ριβαροξαμπάνη ήταν εξίσου ασφαλείς σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ενώ η απιξαμπάνη ήταν περισσότερο ασφαλής σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σχετικά με τη

δόση των νεότερων αντιπηκτικών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, το φύλλο οδηγιών της νταμπιγκατράνης συνιστά εξατομίκευση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min. Ωστόσο, στην μελέτη RE-LY, η οποία συμπεριέλαβε 3.343 ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής ήταν 1,3 έναντι 2,4% ανά έτος στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min που έλαβαν νταμπιγκατράνη 150 mg δις ημερησίως και 110 mg δις ημερησίως, αντίστοιχα, ενώ η συχνότητα εμφάνισης μειζόνων αιμορραγιών ήταν 5,3 και 5,7% ανά έτος, αντίστοιχα [8]. Συνεπώς, στους ασθενείς αυτούς, η δόση των 150 mg δις ημερησίως φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική και εξίσου ασφαλής με τη δόση των 110 mg δις ημερησίως. Αναφορικά με τους αναστολείς του παράγοντα Χ, σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών, η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χορηγείται σε προσαρμοσμένη δόση (15 mg άπαξ ημερησίως) σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-50 ml/min. Σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών, η απιξαμπάνη πρέπει να χορηγείται σε προσαρμοσμένη δόση (2,5 mg δις ημερησίως) σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-30 ml/min και σε ασθενείς με 2 ή περισσότερα από τα εξής: ηλικία  $\geq$  80 ετών, βάρος  $\leq$  60 kg και κρεατινίνη  $\geq$  1,5 mg.

Αναφορικά με την υπολιπιδαιμική αγωγή, ο ασθενής μας έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε συνδυασμό με έναν ακόμη μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση) κι επομένως είναι πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου [11]. Συνεπώς, ο στόχος της LDL χοληστερόλης είναι  $<$  70 mg/dl [11]. Η ατορβαστατίνη 20 mg, την οποία λαμβάνει ο ασθενής, ελαττώνει εξίσου την LDL χοληστερόλη με τη σιμβαστατίνη 40 mg και με τη ροσουβαστατίνη 5 mg [12]. Επιπλέον, κάθε φορά που διπλασιάζεται η δόση οποιασδήποτε στατίνης, αναμένεται ελάττωση της LDL χοληστερόλης κατά 6% [12]. Παράλληλα, σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση ροσουβαστατίνης είναι 20 mg ενώ η ατορβαστατίνη δε χρήζει προσαρμογής της δόσης της [13]. Συνεπώς, στον ασθενή μας οι εφικτές επιλογές είναι η αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης στα 80 mg ή η αλλαγή σε ροσουβαστατίνη 20 mg, που αναμένεται να ελαττώσουν την LDL χοληστερόλη κατά 12% περίπου [12]. Επομένως, αφού δεν μπορεί να επιτευχθεί ο στόχος της LDL χοληστερόλης παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μιας ισχυρής στατίνης (ατορβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη), θα χρειαστεί να προστεθεί και δεύτερο υπολιπιδαιμικό φάρμακο στην μέγιστη δόση της στατίνης, το οποίο συνιστάται να είναι η εζετιμίμπη [11]. Στην μελέτη SHARP [n = 9.270 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (κρεατινίνη  $>$  1,7 mg/dl στους άνδρες και  $>$  1,5 mg/dl στις γυναίκες)], ο συνδυασμός σιμβαστατίνης με εζετιμίμπη ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 17% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [14].

Αναφορικά με την αντιυπερτασική αγωγή του ασθενούς, ο στόχος της αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες είναι  $<$  140/90 mmHg σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και  $<$  140/85 mmHg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [15]. Ωστόσο, στην μελέτη SPRINT (9.361 ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη αλλά με καρδιαγγειακή νόσο (εκτός εγκεφαλικού επεισοδίου), χρόνια νεφρική νόσο (ρυθμό σπειραματικής διήθησης 20-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ηλικία  $\geq$  75 έτη ή 10ετή κίνδυνο με βάση το Framingham risk score  $\geq$  15%), η ελάττωση της συστολικής



αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα < 120 mmHg επέφερε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 25% περισσότερο σε σύγκριση με την ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα < 140 mmHg [16]. Επίσης, η πιο επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης ελάττωσε τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια κατά 43% και τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία κατά 27% [16]. Συνεπώς, θα μπορούσε να εντατικοποιηθεί η αντιυπερτασική αγωγή του ασθενούς με στόχο συστολική αρτηριακή πίεση < 120 mmHg. Ο ασθενής ήδη λαμβάνει αποκλειστική των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, οι οποίοι μαζί με τους ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης είναι τα φάρμακα πρώτης επιλογής σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και απέκκριση λευκωματίνης > 30 mg/24ωρο [15]. Η σύσταση αυτή στηρίζεται στην μεγαλύτερη ελάττωση της λευκωματινουρίας και του ρυθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας με αυτά τα φάρμακα, ενώ δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι πλεονεκτούν έναντι των άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στην ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [17]. Οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης μπορούν να χορηγηθούν ανεξαρτήτως της βαρύτητας της χρόνιας νεφρικής νόσου, αν τα επίπεδα καλίου είναι < 5,5 mEq/l. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν προκρίνουν συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων ως δεύτερο φάρμακο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη [15]. Ο ασθενής μας λαμβάνει θειαζιδικό διουρητικό, το οποίο πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς που χρειάζονται 3 αντιυπερτασικά φάρμακα για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης [15]. Τα θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να αντικαθίστανται από φουροσεμίδη (τουλάχιστον 2 φορές ημερησίως) σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Το 3<sup>ο</sup> φάρμακο θα μπορούσε να είναι αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, καθώς στην μελέτη ACCOMPLISH (n = 11.506 υπερτασικοί ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου), η χορήγηση αμλοδιπίνης ελάττωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 20% περισσότερο σε σύγκριση με τη χορήγηση υδροχλωροθειαζιδής, παρά την παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης [18].

Τέλος, αναφορικά με την αντιδιαβητική αγωγή του ασθενούς, ο στόχος της HbA<sub>1c</sub> πρέπει να εξατομικεύεται [19]. Ο στόχος είναι HbA<sub>1c</sub> < 7% στους περισσότερους ασθενείς αλλά σε ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές του διαβήτη, πολλαπλές συνοσηρότητες ή μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, ο στόχος είναι λιγότερο αυστηρός (HbA<sub>1c</sub> 7,5-8,0%) [19]. Η μετοφορμίνη αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής αλλά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-45 ml/min η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση είναι τα 1000 mg ημερησίως ενώ σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min αντενδείκνυται η χορήγηση μετοφορμίνης. Συνεπώς, στον ασθενή μας θα πρέπει να ελαττωθεί η δόση της μετοφορμίνης. Όσον αφορά το δεύτερο αντιδιαβητικό φάρμακο, η επιλογή εξατομικεύεται, εκτός από τους ασθενείς με μακρά διάρκεια διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο, στους οποίους προτιμάται η προσθήκη εμπαγλιφλοζίνης ή λιραγλουτίδης [20]. Ο ασθενής μας λαμβάνει σιταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως αλλά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min η μέγιστη συνιστώμενη δόση σιταγλιπτίνης είναι τα 50 mg ημερησίως. Ο μόνος αναστολέας της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 που δε χρήζει προσαρμογής της δόσης του σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι η λιναγλιπτίνη (Πίνακας 1). Μια άλλη επιλογή είναι η αντικατάσταση του αναστολέα της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4

με ντουλαγλουτίδη, η οποία δεν απαιτεί προσαρμογή της δόσης της σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 15$  ml/min ή με λιξισενατίδη, η οποία δεν απαιτεί προσαρμογή της δόσης της σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $> 30$  ml/min. Αντίθετα, η λιραγλουτίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $< 60$  ml/min. Δεν συνιστάται επίσης έναρξη χορήγησης αναστολέων των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $< 60$  ml/min. Μεταξύ των σουλφονουλουριών προτιμάται η γλικλαζίδη ή εναλλακτικά η γλιμεπιρίδη σε μειωμένη δόση (ως 1 mg ημερησίως). Αντίθετα, η πιογλιταζόνη και η ινσουλίνη μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αν και συνήθως απαιτούνται λιγότερες μονάδες ινσουλίνης στους ασθενείς αυτούς. Αν αποφασιστεί να γίνει έναρξη χορήγησης ινσουλίνης, συνιστάται συνέχιση της χορήγησης μετφορμίνης ενώ η απόφαση για τη συνέχιση ή διακοπή των άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων εξαρτάται.

Συμπερασματικά, η χρόνια νεφρική νόσος είναι πολύ συχνή και σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Κατά συνέπεια, η νεφρική λειτουργία πρέπει να εκτιμάται σε όλους τους ασθενείς με τις εξισώσεις MDRD ή CKD-EPI. Η βέλτιστη ρύθμιση όλων των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου είναι επιβεβλημένη στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με στόχο την ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ωστόσο, τα περισσότερα αντιπηκτικά, αντιυπερτασικά, υπολιπιδαιμικά και αντιδιαβητικά φάρμακα απαιτούν προσεκτική ρύθμιση της δόσης τους στους ασθενείς αυτούς.

**Πίνακας 1.** Προσαρμογή της δόσης των αναστολέων της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο προτελικού σταδίου.

	Κάθαρση κρεατινίνης 50-60 ml/min	Κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min	Κάθαρση κρεατινίνης 15-30 ml/min
Αλογλιπτίνη	25 mg x 1	12,5 mg x 1	6,25 mg x 1
Βιλνταγλιπτίνη	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1
Λιναγλιπτίνη	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
Σαξαγλιπτίνη	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1
Σιταγλιπτίνη	100 mg x 1	50 mg x 1	25 mg x 1

## Βιβλιογραφία

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013, 3:1-150
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007, 298:2038-2047
3. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004, 164:659-663
4. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N et al; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012, 380:807-814
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al; ESC Scientific Document Group . 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016, 37:2893-2962
6. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012, 367:625-635
7. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Spaak J, Lindhagen L, Edfors R et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014, 311:919-928
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009, 361:1139-1151
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365:883-891
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365:981-992
11. Authors/Task Force Members:, Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016, 253:281-344
12. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010, 105:69-76
13. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012, 60:850-886

14. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377:2181-2192
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013, 31:1281-1357
16. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015, 373:2103-2116
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2013, 347:f5680
18. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008, 359:2417-2428
19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015, 38:140-149
20. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2017, 40(Suppl 1):S48-S56







ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Συμμετέχοντες: Επιστήμονες & Κλινικοί Υπότροφοι

26-30 Ιουνίου 2018  
Παράρτημα Πανεπιστημίου Αθηνών ΑΘΗΝΑ



## Διαβητική νευροπάθεια



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

**Ν. Τεντολούρης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής  
Α' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική και  
Ειδική Νοσολογία &  
Διαβητολογικό Κέντρο  
Γ. Ν. Α. Λαϊκό



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Συμμετέχοντες: Επιστήμονες & Κλινικοί Υπότροφοι

26-30 Ιουνίου 2018  
Παράρτημα Πανεπιστημίου Αθηνών ΑΘΗΝΑ



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων από την  
παρούσα παρουσίαση



## Περιστατικό

- Άνδρας 65 ετών με ΣΔτ2 από 15-ετίας
- BMI= 32,1 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c=7,4%, eGFR=85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- LDL 68 mg/dl, HDL 41 mg/dl
- ΑΠ 138/80 mmHg
- Αγωγή: Μετφορμίνη-σιταγλιπτίνη 50/1000 Χ2
- Ασπιρίνη 100 mg, ιρβεσαρτάνη/ΗCT 300/12,5 ατορβαστατίνη 20 mg

## Συμπτώματα

- Καυσαλγίες από το μέσο των κνημών και κάτω
- Και στα δύο πόδια
- Διακύμανση στην ένταση
- Επιδείνωση τη νύκτα
- Τον ξυπνάνε
- Ανακουφίζεται όταν σηκώνεται και βαδίζει ή όταν βάζει τα πόδια του σε κρύο νερό

## Διαβητική νευροπάθεια

- Ορισμός
- Συχνότητα
- Διάγνωση
- Θεραπεία

### Διαβητική νευροπάθεια-ορισμός

- Μια αποδείξιμη διαταραχή, κλινικά έκδηλη ή υποκλινική, που εμφανίζεται στα άτομα με διαβήτη και που περιλαμβάνει εκδηλώσεις απ' το περιφερικό σωματικό ή/και το αυτόνομο νευρικό σύστημα, μετά αποκλεισμό άλλων αιτίων νευροπάθειας.

*(American Diabetes Association, Consensus Statement, San Antonio, 1988).*

## Ταξινόμηση της διαβητικής νευροπάθειας

### Γενικευμένες συμμετρικές πολυνευροπάθειες

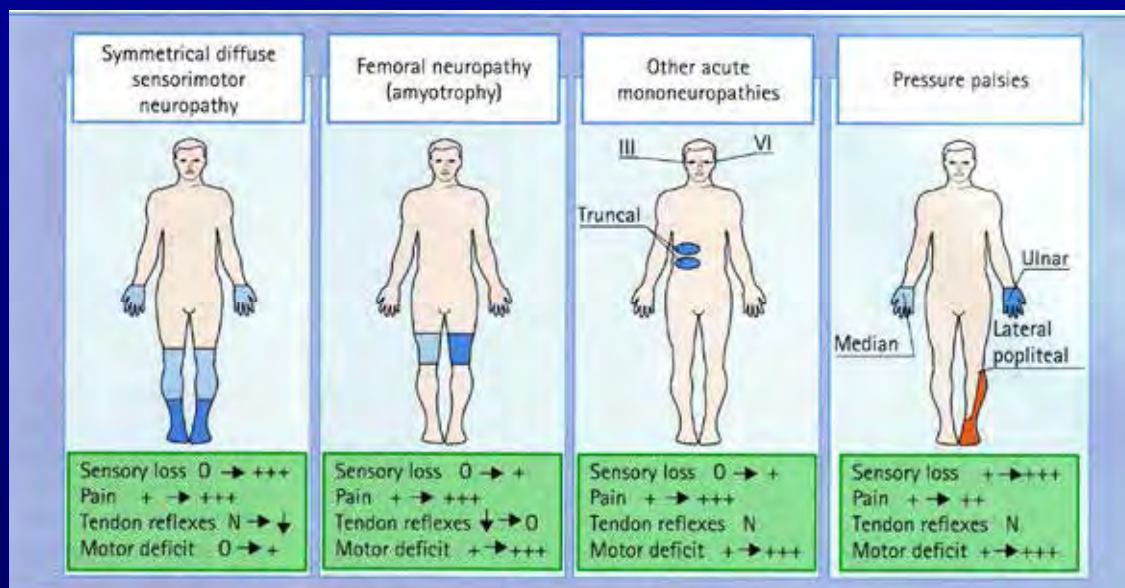
- Οξεία αισθητική
- Χρόνια αισθητικοκινητική
- Νευροπάθεια του αυτόνομου (φυτικού) νευρικού συστήματος

### Εστιακές-πολυεστιακές νευροπάθειες

- Κρανιακή
- Κορμική
- Άκρων
- Εγγύς κινητική (μυατροφία)
- Συνυπάρχουσα CIPD

*ADA Statement, Diabetes Care 2005, 28: 956*

## Διαβητικές νευροπάθειες



## Συχνότητα της περιφερικής νευροπάθειας

**Table 21C.2** Epidemiological data in diabetic peripheral sensorimotor neuropathy

Authors (Ref)	Country	Pop- or Clinic-based	Total diabetic pop	Types of diabetes	Criteria for diagnosis	Prevalence (%)
Boulton et al. 1985 (26)	UK	Clinic <60 Years old	387	1, 2 (Insulin-treated)	Signs + BP	20
Knauman et al. > 1986 (28)	Australia	Pop	1083	1, 2	Sy + signs + EP	11
Maser et al. 1989 (28)	USA	Pop	400	1	Signs	15.5
					Sy & Signs	34
Lehtinen et al. 1989 (31)	Finland	Pop	132	2 at Diagnosis	Sy & Signs	5.3
					EP alone	15.3
Franklin et al. 1990 (32)	USA	Pop	279	2	Sy & Signs	25.8
Walters et al. 1992 (33)	UK	Pop	1077	1 + 2	Sy & Signs	16.2
Dyck et al. 1993 (25)	USA	Pop	380	1 + 2	Sy & Signs + EP	47.6
Veglio et al. 1993 (34)	Italy	Pop	379	1	Sy & signs + EP	28
Young et al. 1993 (35)	UK	Clinic (multi-centre: n = 118)	6487	1 + 2	Sy L signs	28.5
Kumar et al. 1994 (36)	UK	Pop	811	2	Signs	41.6
Partanen et al. 1995 (37)	Finland	Pop	133	2	Sy + Signs + EP	At diagnosis = 8.3 after 10 years = 41.9

Key: Sy = Symptoms; Type 1 = insulin-dependent diabetes mellitus; Pop = Population-based study; EP = Electrophysiology; Type 2 = non insulin-dependent diabetes mellitus; Clinic = Clinic-based study.

## Results from Hellas

- N=821
- Mean age: 59.5 ± 7.96 yrs
- Diagnosis of neuropathy: NSS, NDS, VPT
- Type 2: n=781, Type 1: n=41
- Prevalence of neuropathy: 33.5%
  - Men: 35.2%
  - Women: 32.6%
- Painful symptoms: 31.3%
- FU: 4.75%, PVD: 12.7%

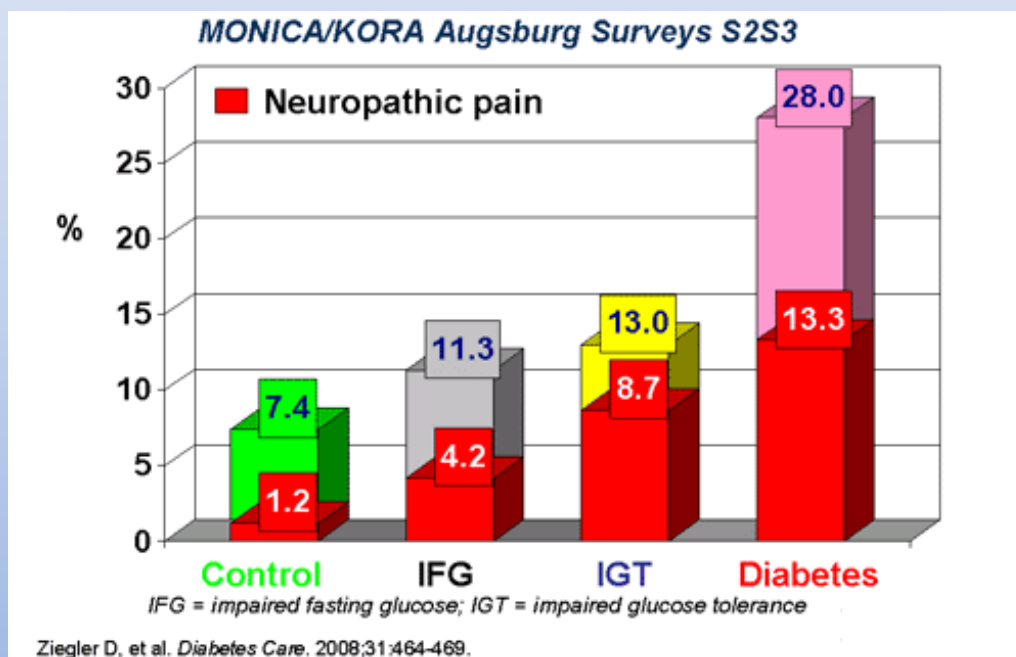
Manes et al, Wounds 14(1):11-15, 2002



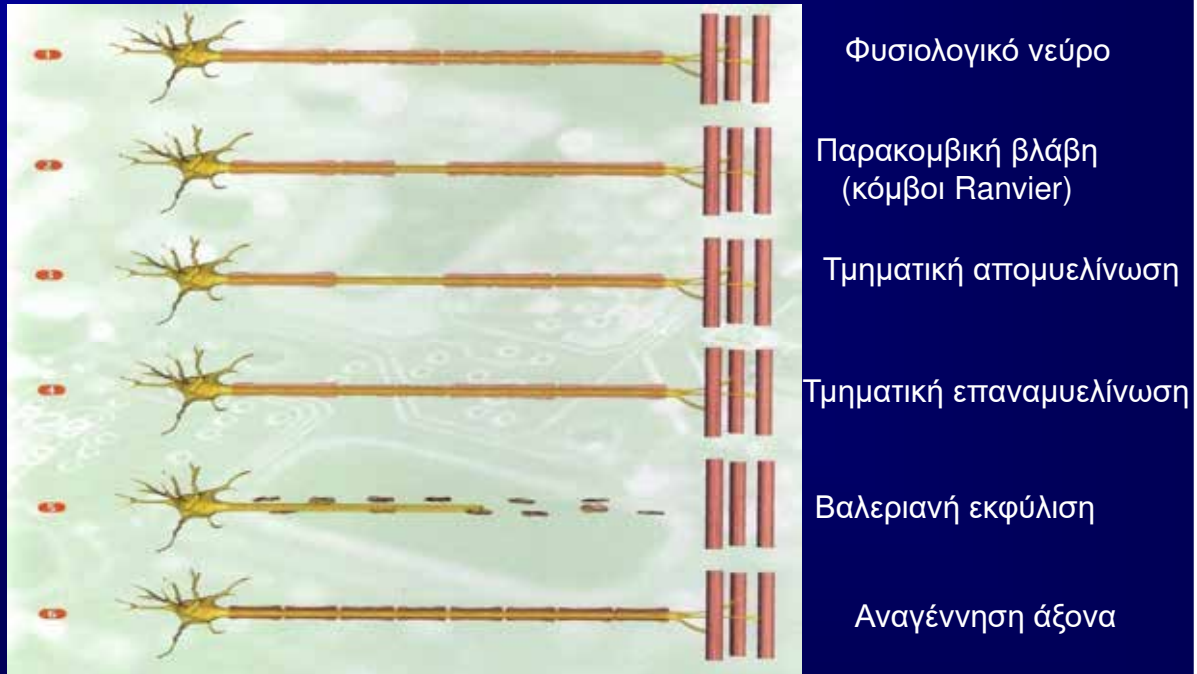
## Συχνότητα της περιφερικής νευροπάθειας

- Συχνότητα 30%
- Θετική συσχέτιση με την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη
- 20-40% των ατόμων με νευροπάθεια έχει συμπτώματα νευροπάθειας

### Επιπολασμός πολυνευροπάθειας και νευροπαθητικού πόνου



## Μορφολογικές διαταραχές των νεύρων



## Διαβητική νευροπάθεια

- Ορισμός
- Συχνότητα
- Διάγνωση
- Θεραπεία

## Διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας

### Κλινική εξέταση

- Συμπτώματα (ΔΣΝ)
- Αντικειμενικά ευρήματα (ΔΝΑ)

### Ειδικές ποσοτικές δοκιμασίες

- Ουδός αντίληψης των δονήσεων (βιοθεσιόμετρο)
- Ουδός αντίληψης της θερμοκρασίας
- Ουδός αντίληψης του πόνου
- Ταχύτητες αγωγής των νεύρων

## Συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας

- **Παραισθησίες** (αντίληψη ερεθισμάτων τα οποία δεν υπάρχουν): αιμωδίες, αίσθημα βελονιών, νυγμών, μυρμηγκιάσματα)
- **Δυσαισθησίες** (δυσάρεστες παραισθησίες): καυσαλγίες ή αίσθηση τρυπήματος που μπορεί να έχει χαρακτήρες θερμού ή ψυχρού
- **Υπεραλγησία**: αυξημένη απάντηση σε κάποιο επώδυνο ερέθισμα
- **Αλλοδυνία**: πόνος σε ερέθισμα το οποίο φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο

## Χαρακτηριστικά των συμπτωμάτων της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας

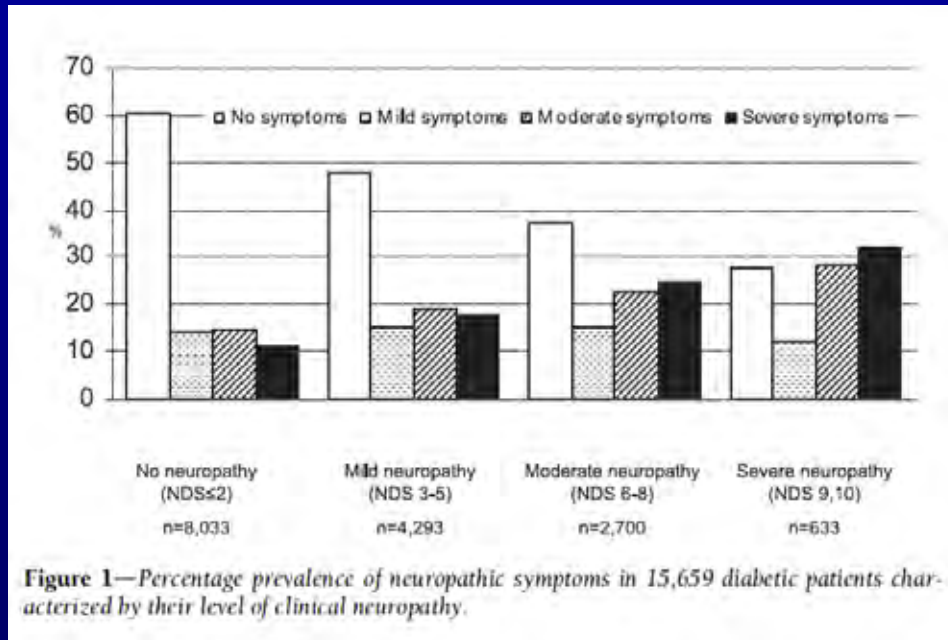
- Εντόπιση: στα περιφερικά τμήματα των κάτω άκρων, (δάκτυλα ποδιού, ράχη, πέλματα)
- Αμφοτερόπλευρη κατανομή
- Συνεχής ή διαλείπων, με περιόδους έξαρσης διάρκειας εβδομάδων ή μηνών
- Επιδείνωση τη νύκτα
- Ανακούφιση με τη βάδιση

## Δείκτης συμπτωμάτων νευροπάθειας

		Βαθμός
<b>Περιγραφή</b>	Κόπωση, κράμπες, πόνος στα σουβλιά Καύσος, αιμωδίες, αίσθημα βελονιών	<b>1</b> <b>2</b>
<b>Θέση</b>	Μηρός / κνήμες / πόδι	<b>0 / 1 / 2</b>
<b>Χρόνος</b> κατά τον οποίο παρατηρείται επιδείνωση	Ημέρα / ημέρα και νύκτα / νύκτα	<b>0 / 1 / 2</b>
<b>Ξυπνάει τον ασθενή τη νύκτα</b>	Όχι / ναι	<b>0 / 1</b>
<b>Ανακούφιση από τον πόνο όταν</b>	Κάθεται ή ξαπλώνει/ είναι όρθιος / βαδίζει	<b>0 / 1 / 2</b>

Score  $\geq 3$  *Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. Med Clin N Am 1998, 82: 909*

## Η συχνότητα της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας



Abbott et al, *Diabetes Care* July 2011

## Διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας

### Κλινική εξέταση

- Συμπτώματα (ΔΣΝ)
- Αντικειμενικά ευρήματα (ΔΝΑ)

### Ειδικές ποσοτικές δοκιμασίες

- Ουδός αντίληψης των δονήσεων (βιοθεσιόμετρο)
- Ουδός αντίληψης της θερμοκρασίας
- Ουδός αντίληψης του πόνου
- Ταχύτητες αγωγής των νεύρων



## Περιφερική νευροπάθεια- επισκόπηση

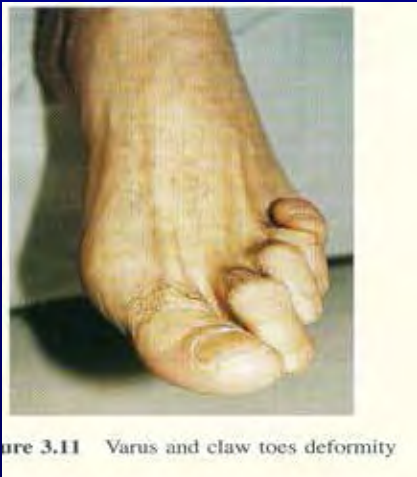


Figure 3.11 Varus and claw toes deformity



*N. Katsilambros et al., Atlas of the Diabetic Foot, 2003, Wiley, UK*

## Αύξηση των πιέσεων στο πέλμα

- Ενδείξεις ↑ πίεσης σε σημεία του πέλματος
  - Τύλος (υπερκερατώσεις)
  - Ερύθημα
  - Αιμορραγία στη βάση τύλου
- Περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων



## Δείκτης νευρολογικής ανικανότητας

		Δεξιά	Αριστερά
<b>Μεγάλο δάκτυλο</b>	<b>Αισθητικότητα</b>		
"	Πόνος	φυσιολ =0 παθολ =1	0 / 1
"	Δονήσεις (διαπασών 128 Hz)	φυσιολ=0 παθολ=1	0 / 1
<b>Ράχη του ποδιού</b>	Θερμοκρασία (αίσθημα θερμού-ψυχρού) με ράβδους	φυσιολ =0 παθολ=1	0 / 1
<b>Αχίλλεια αντανακλαστικά</b>	-	φυσιολ =0 με επίταση=1 παθολογικό=2	0 / 1/ 2

*Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. Med Clin N Am 1998, 82: 909-929*

## NDS and risk of foot ulceration

- North-West study
- 9,710 people with diabetes
- FU: 2 years

HR for foot ulceration

NDS=6-10      2.32 (95% CI 1.61-3.35)

*Abbott et al Diabet Med 19: 377-384, 2002*

## Semmes-Weinstein monofilaments



**Insensation of 5.07  
monofilament and risk of  
foot ulceration over 1-4 yrs**

HR: 2.5-7.9  
(95% CI 2.0-14.3)

Feng et al, J Vasc Surg. 2010 Aug 7 (meta-analysis)

## Biothesiometer

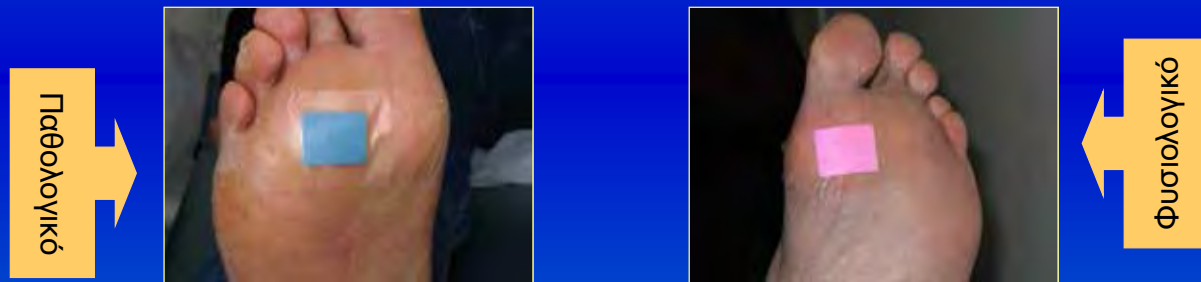


	Incidence of FU in 1 yr
VPT < 15 V	2.9%
VPT > 25 V	19.8%
	HR: 7.99 (3.65-17.5)

Young MJ et al, Diabetes Care 1994;17:557-60

## Εκτίμηση της ικανότητας του ποδιού για εφίδρωση με τη χρήση του Neuropad<sup>®</sup>

- Μέσο εκτίμησης της ικανότητας του ποδιού για εφίδρωση



- Το Neuropad αποδείχθηκε έγκυρο για τη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας

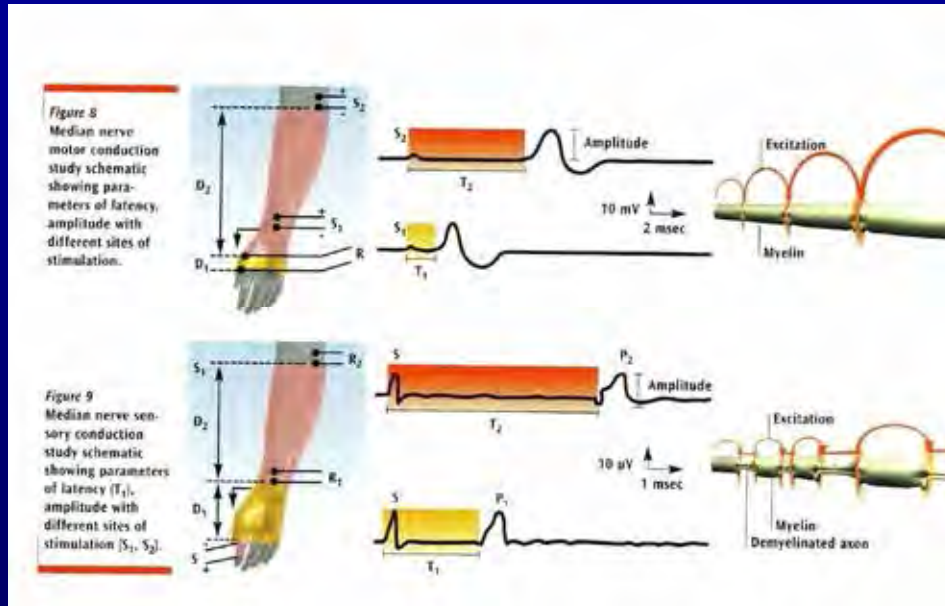
Zick R et al *Klinikerzt* 2003;32:192-94

Papanas N et al *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:195-98

## Η διαγνωστική αξία του Neuropad στη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας

- |                             |       |
|-----------------------------|-------|
| • Ευαισθησία                | 86.0% |
| • Ειδικότητα                | 67.2% |
| • Θετική διαγνωστική αξία   | 66.2% |
| • Αρνητική διαγνωστική αξία | 86.5% |

# Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος



## Διαφορική διάγνωση

- Υποθυρεοειδισμός
- Ένδεια βιτ. B12
- Ουραιμία
- CIPD
- Παραπρωτεΐναιμίες
- Νεοπλάσματα
- Χημειοθεραπεία-ΑΚΘ
- Λοιμώξεις
- Βλάβες σπονδυλικής στήλης
- Σύνδρομο παγίδευσης νεύρων



## Ο ασθενής μας

- NSS 10/10
- NDS 7/10
- TSH, B12, γενική αίματος, ΤΚΕ, κρεατινίνη κφ

## Διαβητική νευροπάθεια

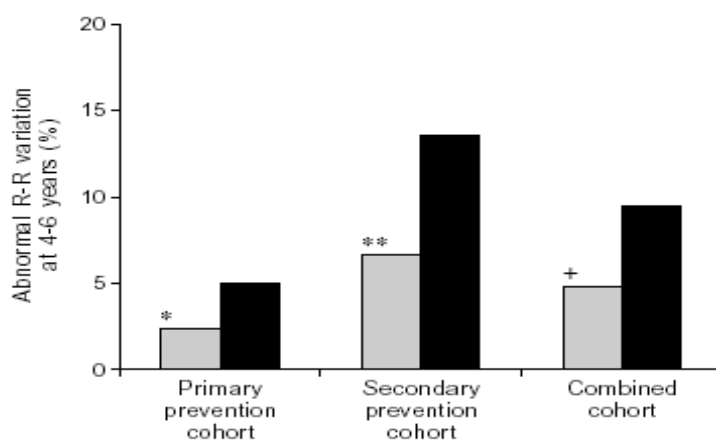
- Ορισμός
- Συχνότητα
- Διάγνωση
- Θεραπεία

# Αντιμετώπιση της περιφερικής νευροπάθειας

- Πρόληψη
- Αιτιολογική θεραπεία
- Συμπτώματα
- Πρόληψη των απώτερων επιπλοκών-  
διαβητικό πόδι
  - εξελκώσεις, αρθροπάθεια Charcot,  
ακρωτηριασμοί

## The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group\*



**Fig. 1.** Prevalence of abnormal R-R variation after 4 to 6 years of DCCT therapy. ■ Intensive treatment; ■ Conventional treatment. \*  $p = 0.17$ ; \*\*  $p = 0.0041$ ; +  $p = 0.0017$

*Diabetologia* 1998, 41: 416-423

## Αντιμετώπιση της περιφερικής νευροπάθειας

- Πρόληψη
- Αιτιολογική θεραπεία
- Συμπτώματα
- Πρόληψη των απώτερων επιπλοκών-  
διαβητικό πόδι
  - εξελκώσεις, αρθροπάθεια Charcot,  
ακρωτηριασμοί

## Αιτιολογική θεραπεία

Διαταραχή	Κατηγορία	Σκοπός	Παρούσα κατάσταση
↑ οδού πολυολών	Αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης	↓ σορβιτόλης νεύρων	Υπό μελέτη Φινταρεστάτη Ρανιρεστάτη Επαλρεστάτη
↑ οξειδωτικό stress	α-λιποϊκό οξύ	↓ των O <sup>2-</sup>	Βελτίωση των συμπτωμάτων και των νευρολογικών ελλειμμάτων
↑ PKC	Αναστελείς της PKC-β (ρομπουξισταυρίνη)	↑ NGF	Υπό μελέτη

*ADA Statement, Diabetes Care 2005, 28: 956*

# Αντιμετώπιση της περιφερικής νευροπάθειας

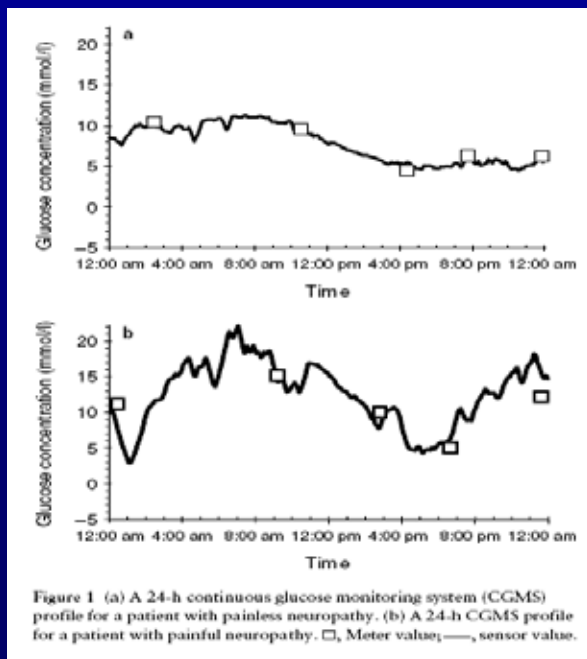
- Πρόληψη
- Αιτιολογική θεραπεία
- Συμπτωματική θεραπεία της επώδυνης νευροπάθειας
- Πρόληψη των απώτερων επιπλοκών-  
διαβητικό πόδι
  - εξελκώσεις, αρθροπάθεια Charcot,  
ακρωτηριασμοί

## Συμπτωματική θεραπεία

<b>Τρικυκλικά</b>	<b>Φάρμακο</b>	<b>Εμπορικό όνομα</b>	<b>Δόση (mg/d)</b>	<b>NNT</b>
	Amitriptyline	Saroten (25, 75 mg)	25-150	2.7 (2.1-3.9)
	Imipramine	Anafranil (10, 25, 75 mg)	25-150	2.7 (2.1-3.9)
<b>SSRIs</b>				
	Paroxetine	Seroxat (20 mg)	40	-
	Citalopram	Seropram (20 mg)	40	-
<b>SNRIs</b>				
	Duloxetine	Cymbalta (60 mg)	60	-
	Venlafaxin	Efexor (75, 150 mg)	75-300	-
<b>Αντιεπιληπτικά</b>				
	Carbamazepine	Tegretol (200 mg)	200-400	1.9 (1.4-2.8)
	Gabapentin	Neurontin (300-800 mg)	900-1800	2.7 (2.2-3.4)
	Pregabalin	Lyrica (25-300 mg)	150-600	3.7
	Topiramate	Topamac (25-200 mg)	25-400	9
	Λακοσαμίδη	Lacosamide (200-600 mg)	400-600	
<b>Οπιοειδή</b>				
	Tramadol	-	50-400	7.8
	Codein CR	-	10-60	

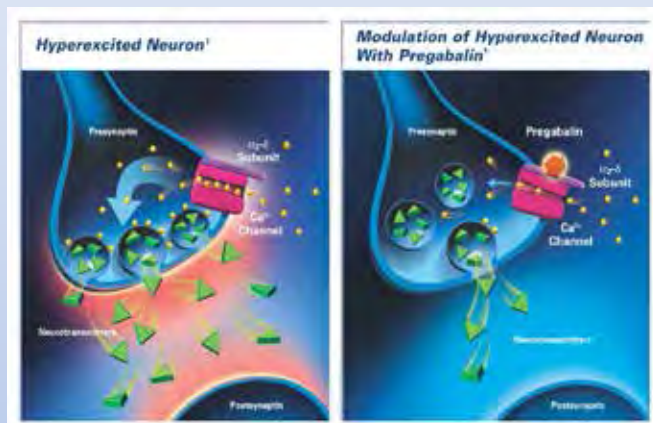
ADA Statement, Diabetes Care 2005, 28: 956

## Οι μεγάλες διακυμάνσεις του σακχάρου επιδεινώνουν τα συμπτώματα της νευροπάθειας



*Boulton A et al, Diabet Med*  
 2002, 19: 870

## Η Πρεγκαμπαλίνη Διαθέτει Μοναδικό Μηχανισμό Δράσης



Βενζοδιαζεπίνες, μερικοί  
 5-HT<sub>1A</sub> αγωνιστές και  
 άλλα κατασταλτικά -  
 υπνωτικά φάρμακα

Αντικαταθλιπτικά:  
 αναστολείς της  
 μονοαμινοξειδάσης,  
 τρικυκλικά, SSRI, SNRI

**Φάρμακα που  
 εξετάστηκαν**

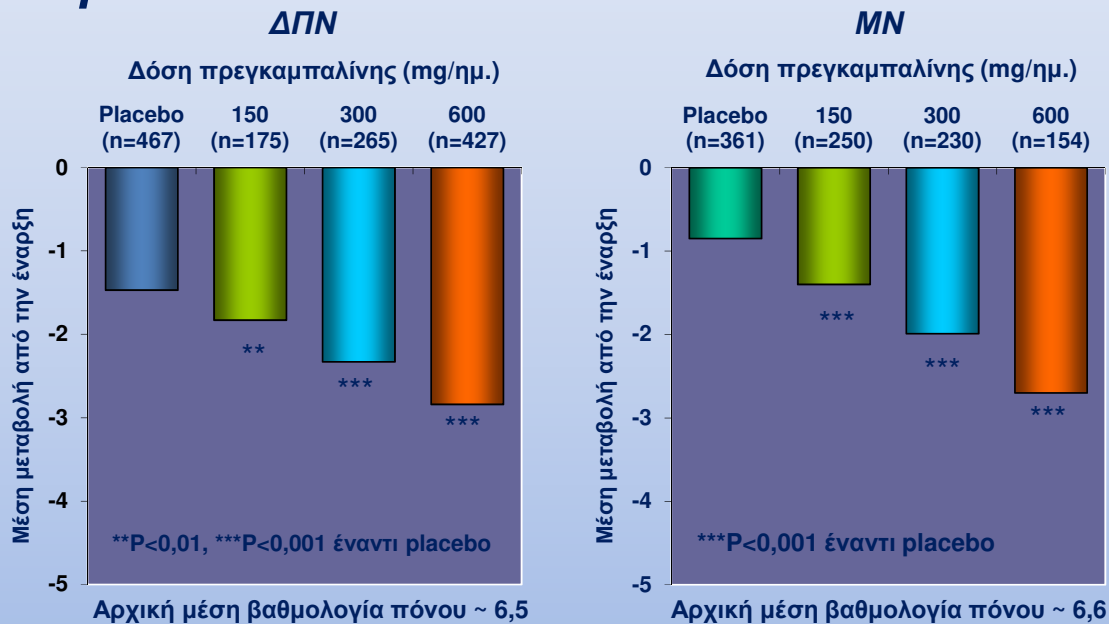
Αντιεπιληπτικά και  
 σταθεροποιητές της  
 διάθεσης

Κλασικά και άτυπα  
 αντιψυχωσικά

- Σύνδεση μόνο με  $\alpha 2\delta-1$  και 2
- Καμία κλινικά σημαντική δέσμευση με άλλους υποδοχείς
- Φαίνεται να μειώνει κατά 15– 35% την απελευθέρωση γλουταμικού από προσυναπτικούς νευρώνες



## Αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο στη ΕΔΠΝ και ΜΝ



Συγκεντρωτικά, ασθενείς ΔΠΝ από 6 μελέτες, ασθενείς ΜΝ από 5 μελέτες  
 Data on file, Pfizer Inc

5-12 εβδομάδες

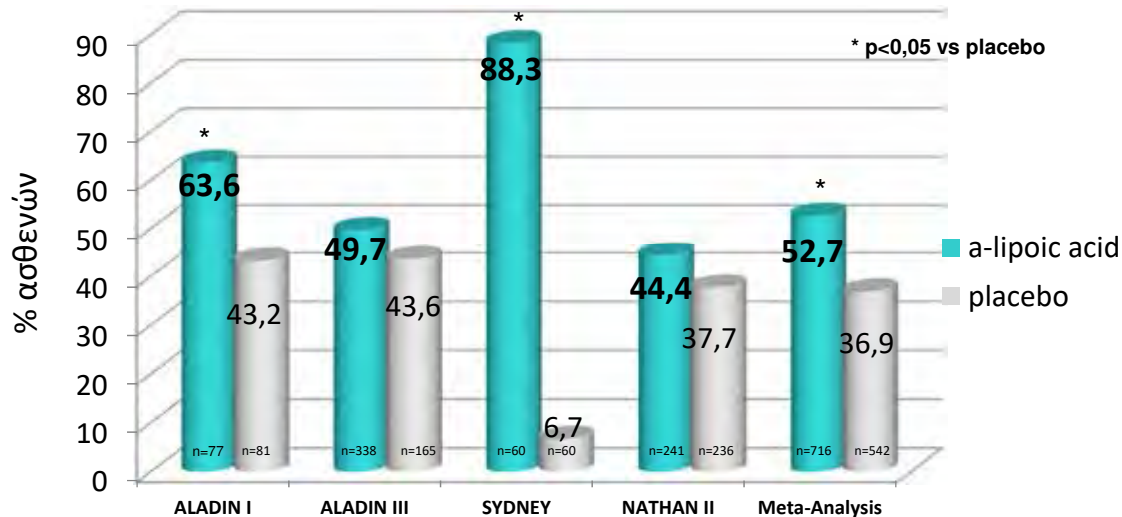
## Αιτιολογική Θεραπεία

Διαταραχή	Κατηγορία	Σκοπός	Παρούσα κατάσταση
↑ οδού πολυολών	Αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης	↓ σορβιτόλης νεύρων	Υπό μελέτη Φινταρεστάτη Ρανιρεστάτη Επαλρεστάτη
↑ οξειδωτικό stress	α-λιποϊκό οξύ	↓ των O <sup>2-</sup>	Βελτίωση των συμπτωμάτων και των νευρολογικών ελλειμμάτων
↑ PKC	Αναστελείς της PKC-β (ρομπουξισταυρίνη)	↑ NGF	Υπό μελέτη

ADA Statement, Diabetes Care 2005, 28: 956

## Ποσοστό ανταπόκρισης ασθενών 52,7% Διαβητική νευροπάθεια

Total Symptom score (TSS): relative improvement at 3 weeks vs baseline  
 ITT analysis of 4 phase II-III plus meta-analysis



D Ziegler et al Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant a-lipoic acid a meta-analysis 2004 Diabetes UK  
*Diabetic Medicine*, 21, 114–121

## Μείωση σημείων στην κλίμακα Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)

Σχετικές διαφορές ομάδας άλφα-λιποϊκού οξέος 600mg vs placebo την 3 εβδομάδα χορήγησης

	Άλγος από τσίμπημα βελόνας στο μεγάλο δάκτυλο ποδιού OR (95% CI)	Αίσθηση πίεσης-αφής OR (95% CI)	Αντανακλαστικά αχίλλειου τένοντα OR (95% CI)
ALADIN I	1.32 (0.61, 2.86)	1.78 (0.87, 3.65)	1.38 (0.49, 3.91)
ALADIN III	1.12 (0.75, 1.68)	1.22 (0.82, 1.82)	1.08 (0.69, 1.68)
SYDNEY	2.56 (1.13, 5.80)	1.17 (0.49, 2.79)	5.07 (1.36, 18.88)
NATHAN II	1.65 (1.03, 2.66)	0.99 (0.62, 1.56)	1.70 (0.84, 3.46)
<b>Meta-analysis</b>	<b>1.57 (1.21, 2.05)</b>	<b>1.35 (1.05, 1.75)</b>	<b>1.69 (1.22, 2.35)</b>

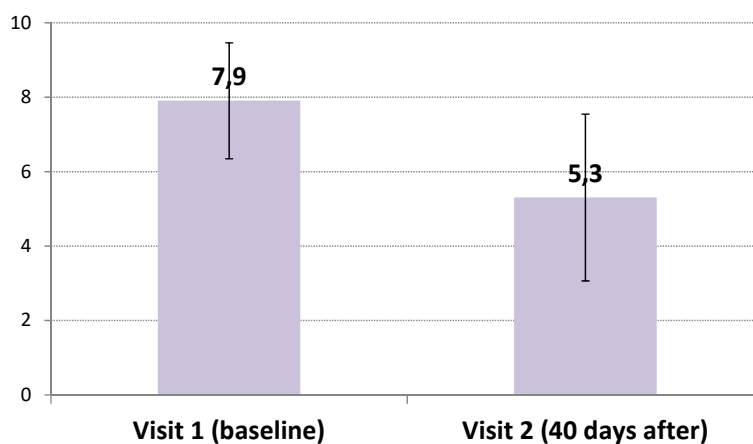
**Values >1 favour a-lipoic acid**  
**Values < 1 favour placebo**

D Ziegler et al Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant a-lipoic acid a meta-analysis 2004 Diabetes UK *Diabetic Medicine*, 21, 114–121

## ΚΥΡΙΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

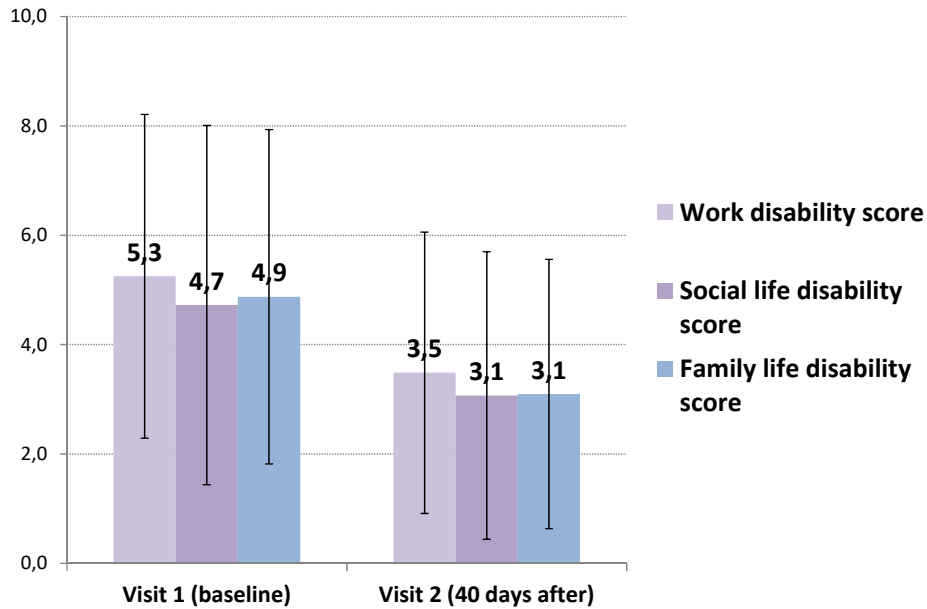
- Παρακολούθηση της επίδρασης του α-λιποϊκού (Nevralip®) οξέος σε ασθενείς με συμπτωματολογία διαβητικής νευροπάθειας μετά χορήγησής του για 40 ημέρες στη δοσολογία των 600 mg μία φορά ημερησίως
- 72 ασθενείς: 61 ασθενείς με ΣΔ2 και 11 ασθενείς με ΣΔ1. 28 άνδρες (38.9%) και 44 γυναίκες (61.1%)
- Μέσος όρος ηλικίας  $67.2 \pm 10.4$  έτη
- BMI  $31.3 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>

## ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ (NSS)

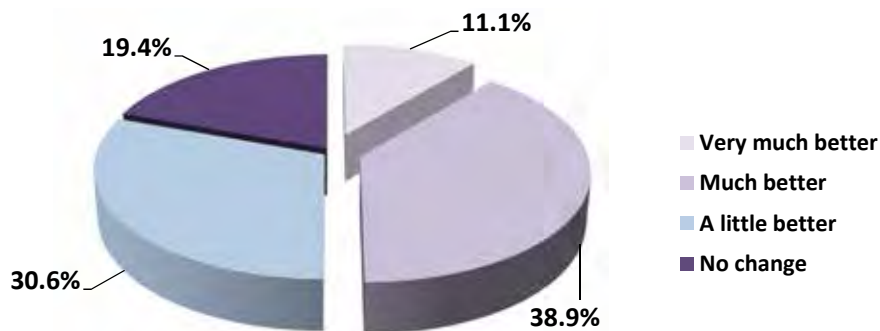


NSS: Mean  $\pm$  SD at both Study Visits. Minimum value=0 (no neuropathic symptoms), Maximum value=10 (the most severe neuropathic symptoms). Base: Total sample (N=72). Mean difference 2.6, p-value<0.001

## SHEEHAN DISABILITY SCALE (SDS)



## PATIENT GLOBAL IMPRESSION-IMPROVEMENT (PGI-I)



## Αλγόριθμος Θεραπείας

### 1ο Βήμα

1. Πρεγκαμπαλίνη: Δόση 25-300 mg δύο φορές την ημέρα
2. Ντουλοξετίνη: Δόση 60 mg 1 ή 2 φορές την ημέρα

### 2ο Βήμα

Γκαμπαπεντίνη: Δόση 300-1200 mg τρεις φορές την ημέρα

### 3ο Βήμα

Σε μη ανταπόκριση στα προηγούμενα βήματα ή σε μη ανοχή της μέγιστης επιτρεπτής δόσης των ανωτέρω φαρμάκων ως μονοθεραπεία, επιτρέπεται ο **συνδυασμός φαρμάκων** με διαφορετικό μηχανισμό δράσης (πρεγκαμπαλίνη/γκαμπαπεντίνη με ντουλοξετίνη).

### 4ο Βήμα

1. Οπιοειδή, Τραμαδόλη 50-200 mg 2 φορές την ημέρα
2. Μεξιλετίνη 200-400 mg κάθε 6-8 ώρες την ημέρα
3. Επίθεμα ή κρέμα καψαϊσίνης 8% 2-4 φορές την ημέρα
4. Νευρικοί αποκλεισμοί (περιφερικοί, κεντρικοί)
5. Νευροδιέγερση (περιφερική, κεντρική)

Ο χρόνος αναμονής του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ θεραπείας 1ης, 2ης, 3ης και 4ης γραμμής είναι 2-4 εβδομάδες.

ΕΔΕ 2018, Κατευθυντήριες οδηγίες

## Ο ασθενής μας

- Αγωγή:
- Καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση
- Πρεγκαμπαλίνη 75 mg X2
- Επανεκτίμηση σε 15 ημέρες



## Αντιμετώπιση της περιφερικής νευροπάθειας

- Πρόληψη
- Αιτιολογική θεραπεία
- Συμπτώματα
- Πρόληψη των απώτερων επιπλοκών-  
διαβητικό πόδι
  - εξελκώσεις, αρθροπάθεια Charcot,  
ακρωτηριασμοί

## Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ελκών

- Περιφερική νευροπάθεια
- Περιφερική αρτηριοπάθεια

+

- Τραυματισμός
  - εξωγενής
  - ενδογενής (ανατομικές παραμορφώσεις,  
υπερκερατώσεις)

## Νευροπάθεια: Η κυριότερη αιτία ελκών

### *King's College, London:*

62% νευροτροφικά  
25% νευροϊσχαιμικά  
13% ισχαιμικά

### *Manchester:*

40% νευροτροφικά  
45% νευροϊσχαιμικά  
15% ισχαιμικά

### *Λαϊκό:*

44% νευροτροφικά  
28% νευροϊσχαιμικά  
28% ισχαιμικά

**Νευροπάθεια: κοινός παρανομαστής στο 70-80% των ελκών**

Οι ασθενείς με σοβαρή νευροπάθεια  
κινδυνεύουν για την εμφάνιση  
διαβητικού ποδιού

- NDS > 6
- VPT > 25 V
- Μη αντίληψη της δερματικής πίεσης

## How often to examine patients

Table 4—Risk classification based on the comprehensive foot examination

Risk category	Definition	Treatment recommendations	Suggested follow-up
0	No LOPS, no PAD, no deformity	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patient education including advice on appropriate footwear.</li></ul>	Annually (by generalist and/or specialist)
1	LOPS ± deformity	<ul style="list-style-type: none"><li>• Consider prescriptive or accommodative footwear.</li><li>• Consider prophylactic surgery if deformity is not able to be safely accommodated in shoes. Continue patient education.</li></ul>	Every 3–6 months (by generalist or specialist)
2	PAD ± LOPS	<ul style="list-style-type: none"><li>• Consider prescriptive or accommodative footwear.</li><li>• Consider vascular consultation for combined follow-up.</li></ul>	Every 2–3 months (by specialist)
3	History of ulcer or amputation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Same as category 1.</li><li>• Consider vascular consultation for combined follow-up if PAD present.</li></ul>	Every 1–2 months (by specialist)

DIABETES CARE, VOLUME 31, NUMBER 8, AUGUST 2008

## Ο ασθενής μας

- Εκπαίδευση στη φροντίδα των ποδιών
- Χορήγηση θεραπευτικών υποδημάτων
- Έλεγχος των ποδιών κάθε 3-6 μήνες από το θεράποντα ιατρό



Κοίταξε προσεκτικά τα πόδια σου κάθε φορά που βγάζεις τα παπούτσια και τις κάλτσες για ύπαρξη ερυθρότητας ή δερματικών βλαβών.

Αν δεις κάτι ανησυχητικό, επικοινωνήσε με το γιατρό σου.

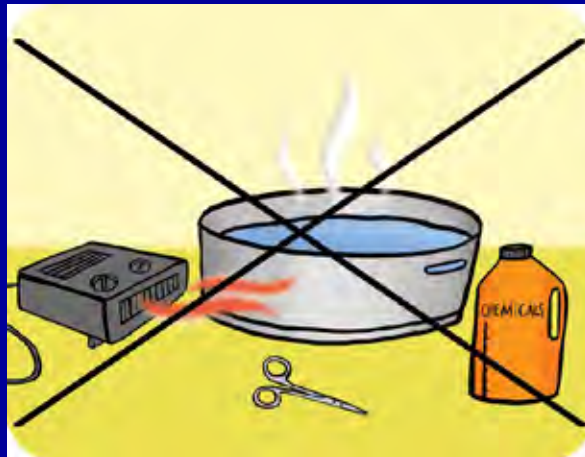


Μη βάζεις τα πόδια σου πολλή ώρα στο νερό. Δοκίμασε τη θερμοκρασία του νερού πρώτα με το χέρι-κατά προτίμηση με τον αγκώνα. Η θερμοκρασία δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 37°C



Ποτέ μην περπατάς ξυπόλητος μέσα ή έξω από το σπίτι.

Ποτέ μην περπατάς χωρίς παντόφλες στη θάλασσα ή στην παραλία.



Ποτέ μη χρησιμοποιείς χημικά διαλύματα ή επιθέματα, νυστέρι, ψαλίδι ή άλλα αιχμηρά εργαλεία για την περιποίηση των ποδιών σου.

Ποτέ μη βάζεις τα πόδια σου σε θερμοφόρες ή κοντά σε θερμαντικά σώματα για να στεγνώσεις ή να ζεστάνεις τα πόδια σου.





Είναι προτιμότερη η χρήση λίμας για την περιποίηση των νυχιών. Το ελεύθερο άκρο των νυχιών πρέπει να είναι οριζόντιο.



## Περιστατικό

- ΧΒ ηλικίας 38 ετών με ΣΔτ1 από 20-ετίας αιτιάζεται πρώιμο αίσθημα κορεσμού, ναυτία και εμέτους μετά τη λήψη τροφής από 4-μήνου με προοδευτική επιδείνωση
- BMI 24,8 kg/m<sup>2</sup>  
Κακή ρύθμιση του διαβήτη τα προηγούμενα χρόνια, πρόσφατα HbA1c 7,8%  
BR, laser ΑΟΔΟ
- 



## Προσβολή του γαστρεντερικού

- Διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου
- Γαστροπάρεση
- Διαβητική χολοκυστοπάθεια
- Διαβητική διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του πρωκτού-ακράτεια κοπράνων



## Διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου

- Συχνή (ανευρίσκεται στο 70% των διαβητικών ατόμων)
- Συνήθως είναι ασυμπτωματική
- Δυσφαγία-οπισθοστερνικό καύσος: 30%
- Επί συμπτωμάτων συνιστάται η διάβαση του οισοφάγου με βάριο ή ενδοσκόπηση για τον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων



## Γαστροπάρεση

- Συχνότητα υποκλινικής μορφής: 25% και στους δύο τύπους του διαβήτη
- Θετική συσχέτιση με τη διάρκεια του διαβήτη
- Δε σχετίζεται με τις άλλες επιπλοκές της νόσου ούτε με αυξημένη θνητότητα
- Κακή ποιότητα ζωής και κακή ρύθμιση του σακχάρου
- Μπορεί να εμφανισθεί οξέως σε καταστάσεις μεταβολικής απορρύθμισης (π.χ. διαβητική κετοοξέωση) αλλά είναι γρήγορα αναστρέψιμη

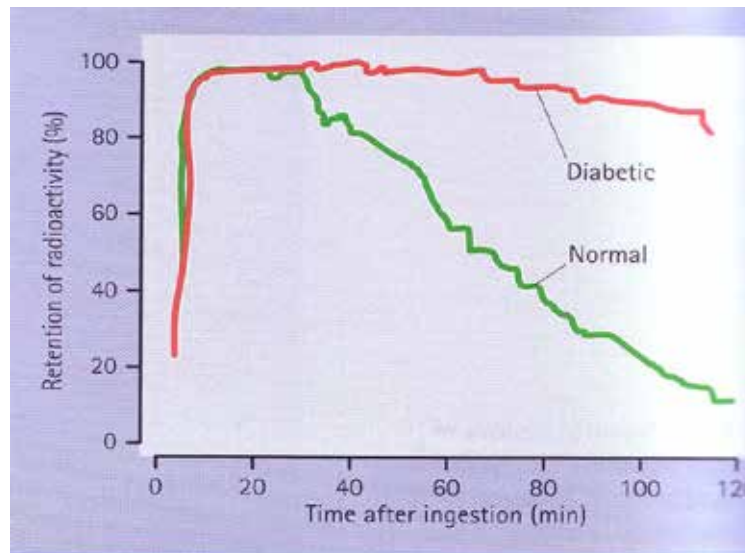
## Γαστροπάρεση

- Πρωινή ναυτία, ερυγές, μετεωρισμός, ερυγές, πόνος στο επιγάστριο, αίσθημα πρώιμης πλήρωσης του στομάχου, έμετοι μετά τα γεύματα.
- Κλασσικό σύμπτωμα: Η έμεση άπεπτων τροφών που καταναλώθηκαν πριν πολλές ώρες ή ημέρες
- Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να έχουν υφέσεις και εξάρσεις
- Αντικειμενική εξέταση: παφλασμός στο επιγάστριο

## Γαστροπάρεση-διάγνωση

- Γαστροσκόπηση: Η ύπαρξη άπεπτων τροφών που καταναλώθηκαν πριν από 8-12 ώρες, απουσία πυλωρικής στένωσης, αποτελεί τυπικό εύρημα της γαστροπάρεσης
- Μελέτη της κένωσης του στομάχου μετά χορήγηση στερεού γεύματος που περιέχει ραδιοσημασμένη τροφή
- Μανομετρία του πυλωρού: σε περίπτωση που τα ευρήματα απ' τις αναφερθείσες μεθόδους δεν είναι διαγνωστικά

## Ο χρόνος κένωσης του στομάχου σε ασθενή με γαστροπάρεση-σύγκριση με διαβητικό άτομο χωρίς γαστροπάρεση



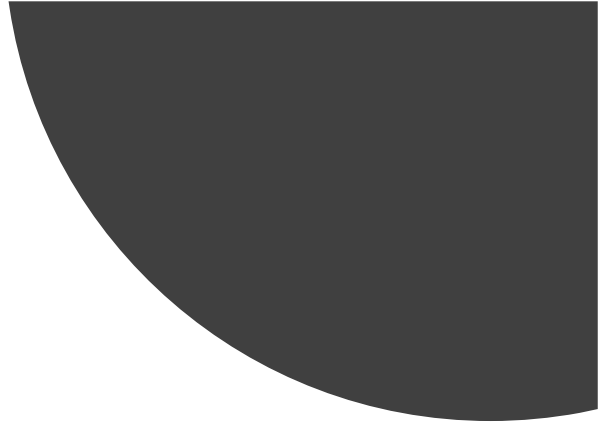
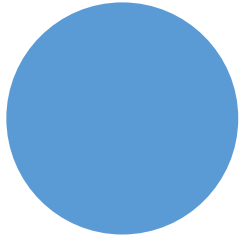
Young R. **The clinical features and management of diabetic neuropathy.**

In: Textbook of Diabetes Mellitus  
3rd Edn, Blackwell Publishing

## Γαστροπάρεση-θεραπεία

- Χορήγηση μικρών και συχνών γευμάτων
- Περιορισμός λίπους (<40 g/ημ.) και των φυτικών ινών
- Προσπάθεια για καλή ρύθμιση του σακχάρου
- Φάρμακα:
  - Μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη
  - Ερυθρομυκίνη 250 mg X 3 po ή iv
  - Λεβοσουλπιρίδη 25 mg X 3 po
  - Κλονιδίνη 0,1 mg X3 po





Ευχαριστώ για την  
προσοχή σας

# HOW TO WRITE A PAPER

*D P Mikhailidis BSc MSc MD FCPP FCP FRSPH  
FFPM FRCP FRCPATH*

**Dept. of Clinical Biochemistry  
Royal Free campus, University College  
London**

## DECLARATION OF INTEREST

- **Attended conferences and gave talks sponsored by *MSD, AstraZeneca* and *Libytec***

## DECLARATION OF INTEREST

- **Lead:** Guidelines for Medical Management of Carotid Artery Stenosis (*Eur Soc Vasc Surg*)
- **Chairperson:** European Expert Panel on Small Dense Low Density Lipoprotein
- **Co-chairperson:** Expert Panel on Post-Prandial Hypertriglyceridaemia
- **Executive Board member:** *International Atherosclerosis Society (IAS), 2016-18*

## MY CREDENTIALS

### Editor-in-Chief

- *Curr Vasc Pharmacol* (IF = 2.391)
- *Curr Med Res Opin* (IF = 2.757)
- *Expert Opin Pharmacotherapy* (IF = 3.894)
- *Angiology* (IF = 3.085)
- *Clinical Lipidology*
- *The Open Cardiovasc Med J*
- *J Drug Assessment*

## MY CREDENTIALS

### Principal Editor

- *Platelets* (IF = 2.465)

### Section Editor and Editor for Europe

- *Curr Pharmaceutical Design* (IF = 2.611)

### Editorial Board Member

- *In vivo*
- *Clin Appl Thromb Hemostas*
- *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut*

## MY CREDENTIALS

### REFEREEING

Over 1,000 papers for 108 different journals

### AUTHOR

1,231 entries on *MEDLINE*, May 2018

### CITATIONS

27,452 on *ISI Core Collection*, May 2018

### H-factor

71 on *ISI Core Collection*, May 2018

## PROCEDURE

Select journal (*level? scope? first mistake*)

Cover letter

Format text in journal style

Submit

Receive response

Respond to referee comments or resubmit

Check proofs

## COVER LETTER

- Does the journal have that option?
- Say what is new and important in your paper
- Say what you published before on this topic, especially if this was in big journals
- Have you published in this journal before?



## STRUCTURE OF A *PAPER*

- Title page (+ short title)
- Abstract (+ key words)
- Introduction
- Methods (subheadings)
- Results (same subheadings)
- Discussion (do not forget limitations)
- References (style, style, style!!!)
- Acknowledgements
- Declaration of Interest (*essential*)
- Author contribution (*becoming essential*)

## STRUCTURE OF A *REVIEW*

- Title page
- Abstract (+ key words)
- Introduction
- Methods
- Results
- Discussion (limitations)
- References
- Acknowledgements
- Declaration of Interest
- *Size ???*
- *Invited or submitted review???*

## STRUCTURE OF A *LETTER*

- Very short text (*the shorter the better*)
- Few references (e.g. 5)
- Few messages (e.g. 1 - 3)
- To **contradict** a finding
- To **re-interpret** a finding
- To **support** a finding
- To **present** early (unpublished?) findings
- Mostly related to publications in the same journal

## STRUCTURE OF AN *EDITORIAL*

- **PRESTIGIOUS**, especially in high ranking journals
- “Few” references
- “Few” messages
- Related to publications in the same journal
- Usually **invited** (how to get invited?)

## SOME GENERAL ADVICE

### ABBREVIATIONS:

- Hour, hours, hrs, h
- In Abstract and in Main Text (list of abbreviations?)
- Be consistent! (e.g. do not use several abbreviations for the same thing)
- Be sensible! (e.g. VD)
- Units: mg/L or mg/I?
- Add values in mmol/l?

## SOME GENERAL ADVICE

### ABSTRACT (the 'shop window' of your submission):

- **AMAZINGLY!** Key findings not included
- Details are included in the Abstract but not in the text!
- Key words?
- Include *p* values, species or number of patients, duration of treatment .....
- Word limit: very strict!

## SOME GENERAL ADVICE

### REFERENCES:

- Consistent
- In journal style in both the reference list and within text

## SOME GENERAL ADVICE

### SPELLING:

- *Spellcheck* set to the correct language! (use it!)
- English/American (e.g. aemia/emia)

## **STATISTICS:**

- **Distribution: Gaussian or not?**
- **No SEM, use SD**
- **Median and range**
- **Be sensible (e.g. cholesterol 123.45 mg/dl)!**
- **Separate section in METHODS**
- **95% CI?**

## **STATISTICS:**

- **A meta-analysis of 92 patients! One study had 65 patients and 3 studies the remaining patients.**



## **SOME GENERAL ADVICE**

**This man's height is?**

**This man's weight is?**

## **SOME GENERAL ADVICE**

**This man' height is 176.83 cm**

**This man' weight is 100.27 Kg**

## SOME GENERAL ADVICE

***Rushing*** serves no purpose!

***Discuss*** findings among the team and then write them

***Short sentences*** (20 - 30 words. Not a whole paragraph!)

***Decimal points*** not commas (2.88 ***NOT*** 2,88)

Read ***whole text*** (avoid repeating yourself)

## SOME GENERAL ADVICE

***Nobody is always right! The team opinion is the best bet.***

***Several areas of expertise may be included in a paper.***

***Success of the mission → get published → get cited***

## SOME GENERAL ADVICE

*You may only have minutes of attention from an Editor before he/she makes a decision.*

### Factors:

- *Does the Editor know you or your centre?*
- *Ranking of your centre or authors?*
- *Presentation quality*
- *Are you a helpful referee for the journal?*
- *Cover letter?*

## SOME GENERAL ADVICE

*You must be able to defend every sentence.*

*XX was markedly increased in patients with YY disease compared with control subjects.*

## SOME GENERAL ADVICE

*You must be able to defend every sentence.*

*XX was markedly increased in patients With YY disease compared with control subjects. But the p value is not significant!!*

## SOME GENERAL ADVICE

*These results were statistically significant ( $p = 0.001$ ).*

*What is wrong with that wording?*

## SOME GENERAL ADVICE

*These results were statistically significant  
( $p = 0.001$ ).*

*What is wrong with that wording?*

*If they are significant with a  $p$  value then they  
Were obtained by a statistical test!*

*Change to:*

*These results were significant ( $p = 0.001$ ).*

## SOME GENERAL ADVICE

*“We enrolled 91 patients who were  
diagnosed to have CMP. The patients were  
divided into 3 groups; patients with  
idiopathic CMP ( $n = 33$ ), ischemic CMP ( $n =$   
 $31$ ) and controls ( $n = 27$ ).”*



## SOME GENERAL ADVICE

*ALL tables and figures must be able to  
“stand alone”.*

## SOME GENERAL ADVICE

*High levels of X are associated with a  
higher prevalence of disease Z.*

## SOME GENERAL ADVICE

*High levels of X are associated with a higher prevalence of disease Z.*

- 1) *“High” and “higher” in the same sentence (e.g. use raised levels)*
- 2) *Levels = serum, plasma or blood? Other details e.g. fasting?*

## SOME GENERAL ADVICE

*A clinically relevant treatment target*

=

*A relevant treatment target*

## SOME GENERAL ADVICE

*Plaque **r**apture = Plaque **r**upture*

*Rapture: a feeling of intense pleasure or joy*

## REFEREEING

- *No more agreement than expected by chance*
- *Arrogant referee or has a personal agenda*
- *Editor can ignore a referee's comment but the authors cannot*
- *Bias: should not be there but unfortunately is. Influenced by quality of submission.*

## REFEREEING

### Clarity of response is crucial !

- *Point by point response in different colour*
- *You can refute a comment*
- *Point to inconsistent comments or to lack of honesty*
- *Your paper cannot cover everything*
- *Cite your own work (within reason !). Big journals preferably*

## REFEREEING

### Clarity of response is crucial !

- *Referees please do not abuse the privilege!*
- *Keep it simple*
- *Improve the paper*

*These days referees are difficult to find (poor text → editor does not want to bother referees)*

## **MARKERS OF 'RESEARCH' SUCCESS – an individual's *metrics***

**1] MEDLINE entries**

**2] CITATIONS (ISI, core collection)**

**3] H (Hirsch) factor**

**4] EDITORSHIPS**

## **MARKERS OF 'RESEARCH' SUCCESS**

***These markers are available on the internet.  
Therefore, you cannot hide.***

***List of most cited people in several fields  
(e.g. clinical medicine). University and  
country rankings. Most cited paper list.***





# "How not to write a paper!"

- In a recent study we demonstrated that = In a recent study we reported that

- On the contrary, = In contrast,

- Compared to = Compared with

- A previous study by ..... = A study by .....

- Fasting blood samples were taken to perform routine blood chemistry tests
- = Fasting blood samples were obtained for routine chemistry tests.

- Statistical significance was defined as a  $p < 0.05$ . =
- Statistical significance was defined as a **two-tailed?**  $p < 0.05$ .
  
- The cumulative survival curves for long-term mortality were developed through the use of the Kaplan-Meier method. =
- **Kaplan-Meier curves were used to show the cumulative survival curves for long-term mortality.**

- It was detected that high serum levels of total bilirubin was associated with CAD severity. =
- It was reported that high serum levels of total bilirubin were associated with CAD severity.

- Transaminases levels were improved.
- Serum transaminases **activity** was improved.



- The results of the current study should be assessed with some limitations.
- The current study has some limitations.

- Creatinine phosphokinase (CPK)?
- Creatine phosphokinase (CPK)?
- Creatine kinase (CK)?

On the contrary,...

~~On the contrary,...~~

In contrast,...

The inclusion of patients with bare-mental stents may worsen the outcome of PCI

The inclusion of patients with bare-~~mental~~ stents may worsen the outcome of PCI

The inclusion of patients with bare-metal stents may worsen the outcome of PCI

95% confidential interval [CI]

95% ~~confidential~~ interval [CI]

95% ~~confidence~~ interval [CI] Probably a *Spellcheck* error

# WRITING AN ABSTRACT

# WRITING AN ABSTRACT

Most important advice: watch the word count from the very first word!

Figures, tables and references allowed? Usually, NO!

Case reports: low priority in some big meetings

If the theme is obvious: no introduction or keep it very short? Why you did this work?

What you did? What you found? What does it mean?

Define all abbreviations

What does a grader look for (NNRR)? Novelty, Numbers, Realistic, Relevance



**Θερινό  
Σχολείο**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ  
www.atherosclerosis.gr

---

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ**  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

28-30 Ιουνίου 2018  
 Ξενοδοχείο Royal Olympic  
 ΑΘΗΝΑ

**28-30  
Ιουνίου 2018**  
 Ξενοδοχείο  
 Royal Olympic  
 ΑΘΗΝΑ

Επιστημονικά Συνεργάτες:  
 European Atherosclerosis Society  
 Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης  
 International Atherosclerosis Society  
 Διεθνής Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

**Τελικό Πρόγραμμα**

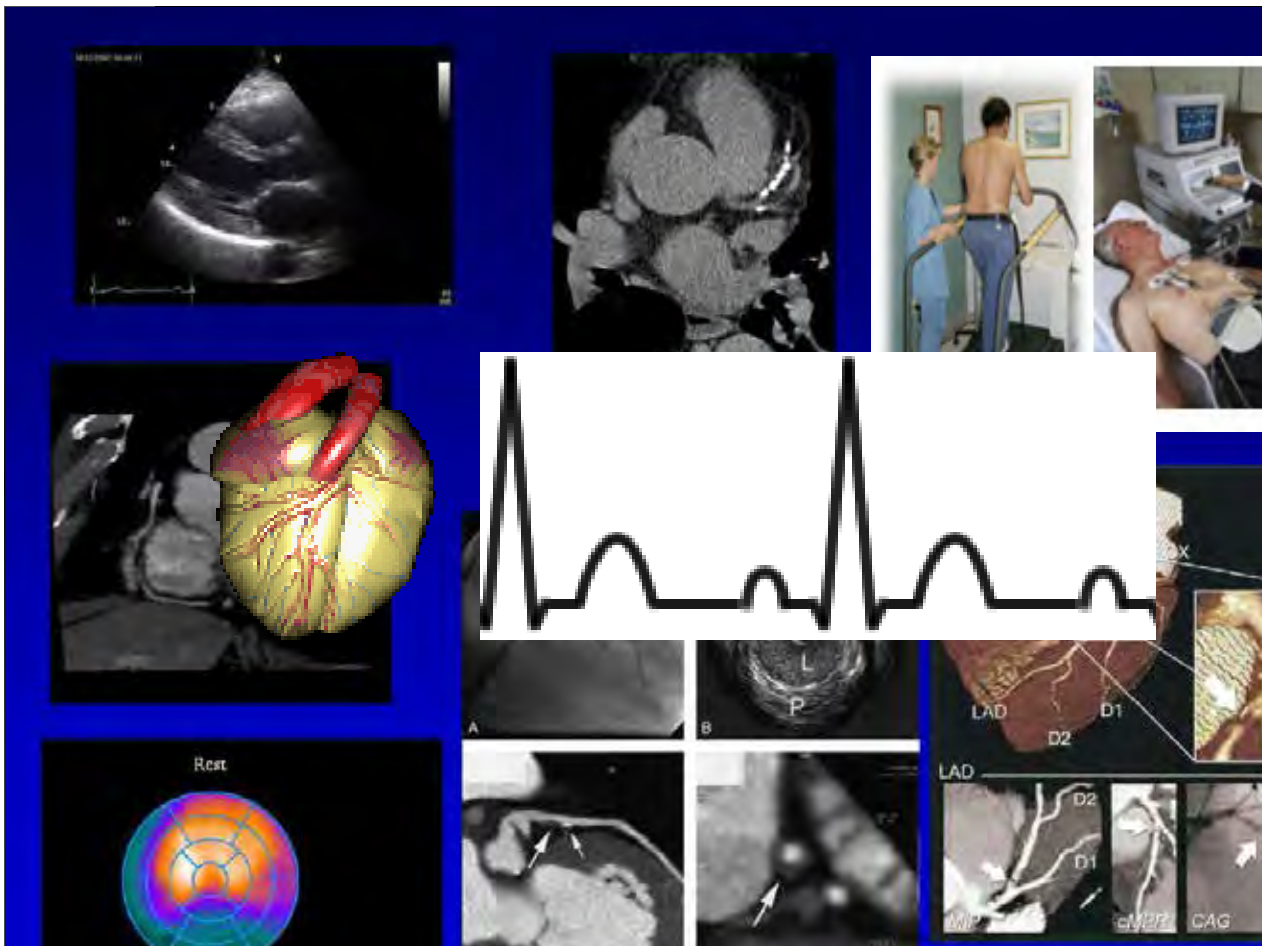
---

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ**

**Παρασκευή, 29 Ιουνίου 2018**

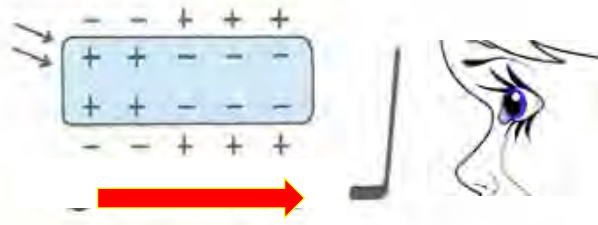
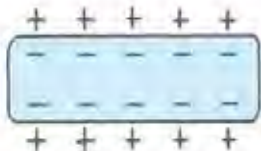
09.00-09.45 Η αξία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Κλινικά περιστατικά  
**Χ. Πίτσας**

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ**  
 Διαδραστική συζήτηση κλινικών περιστατικών

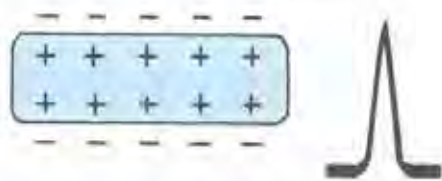


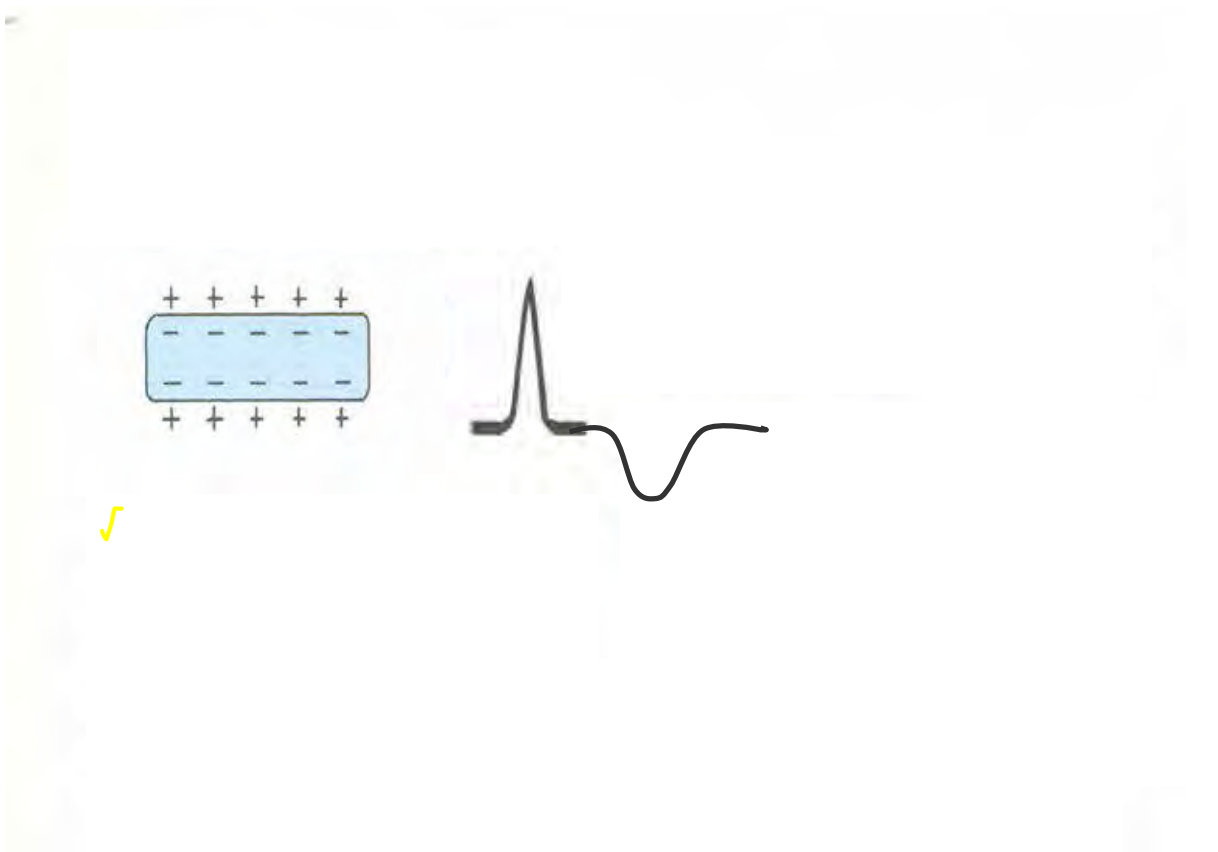
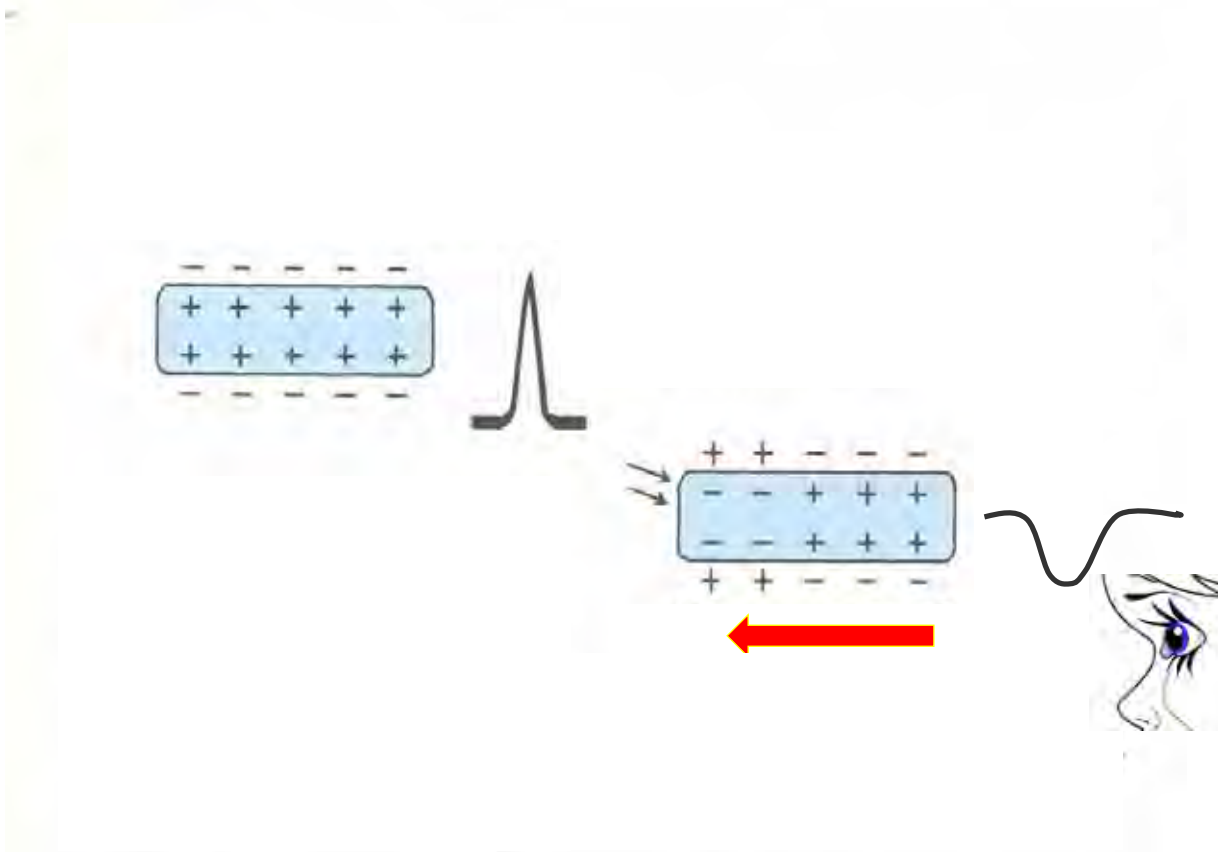


## 1. Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΡΕΥΜΑΤΟΣ



11



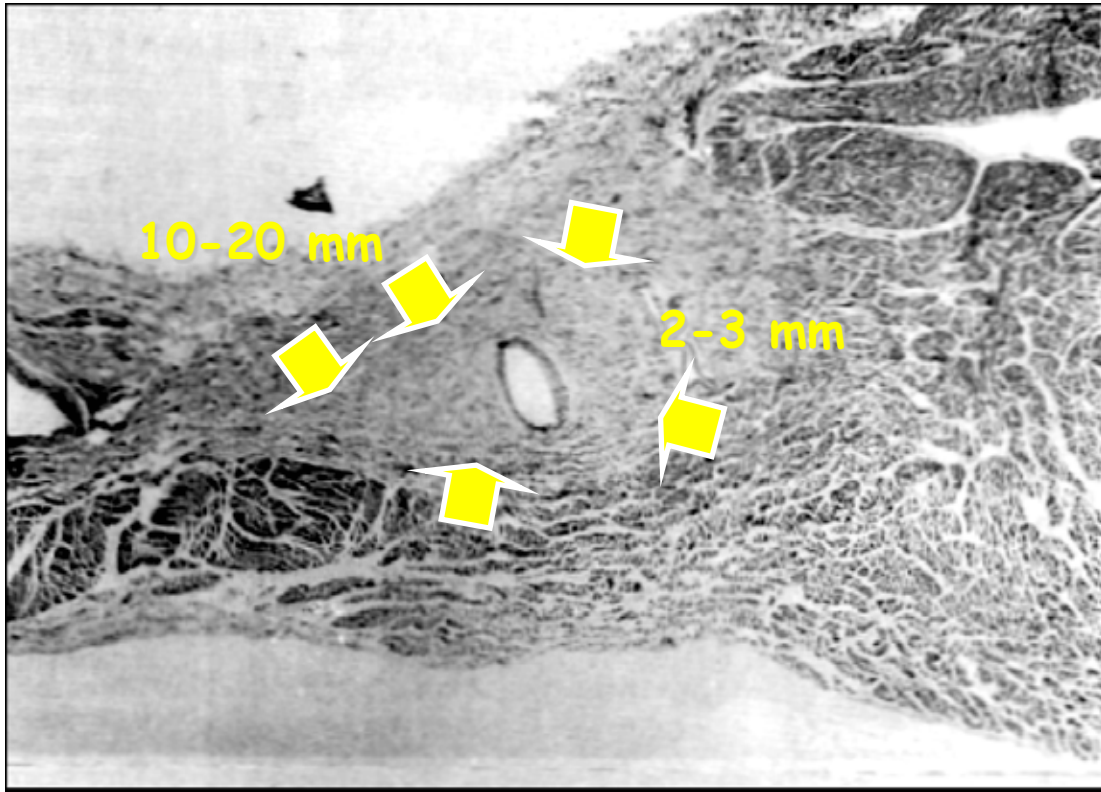


φυσιολογικός  
ρυθμός = φλεβοκομβικός  
ρυθμός

# φλεβο- κομβος

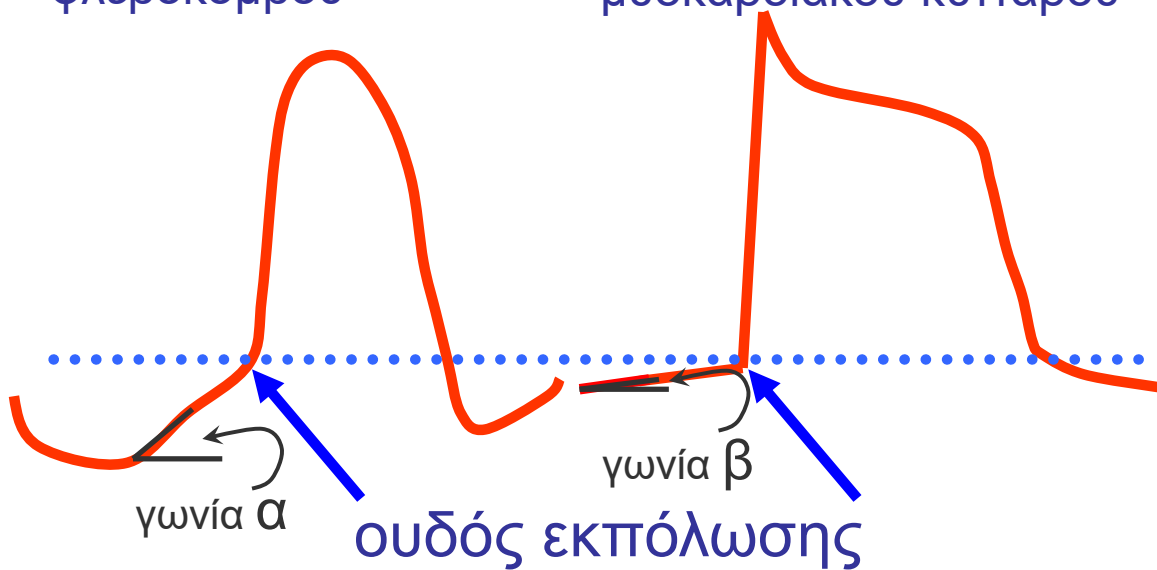
**FIG. 1.23**  
The U wave  
Key point:  
• the U wave is sometimes seen following the T wave

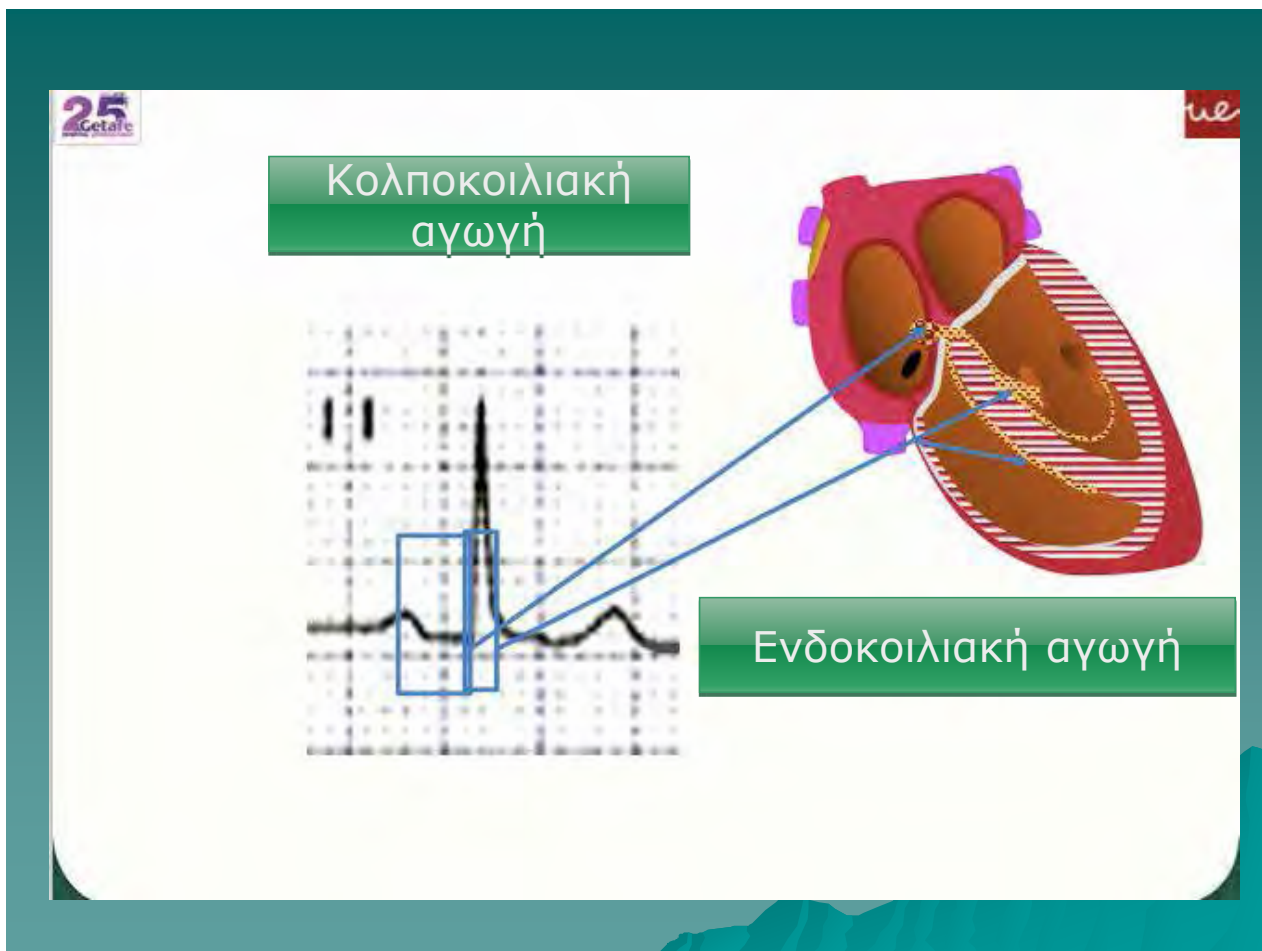
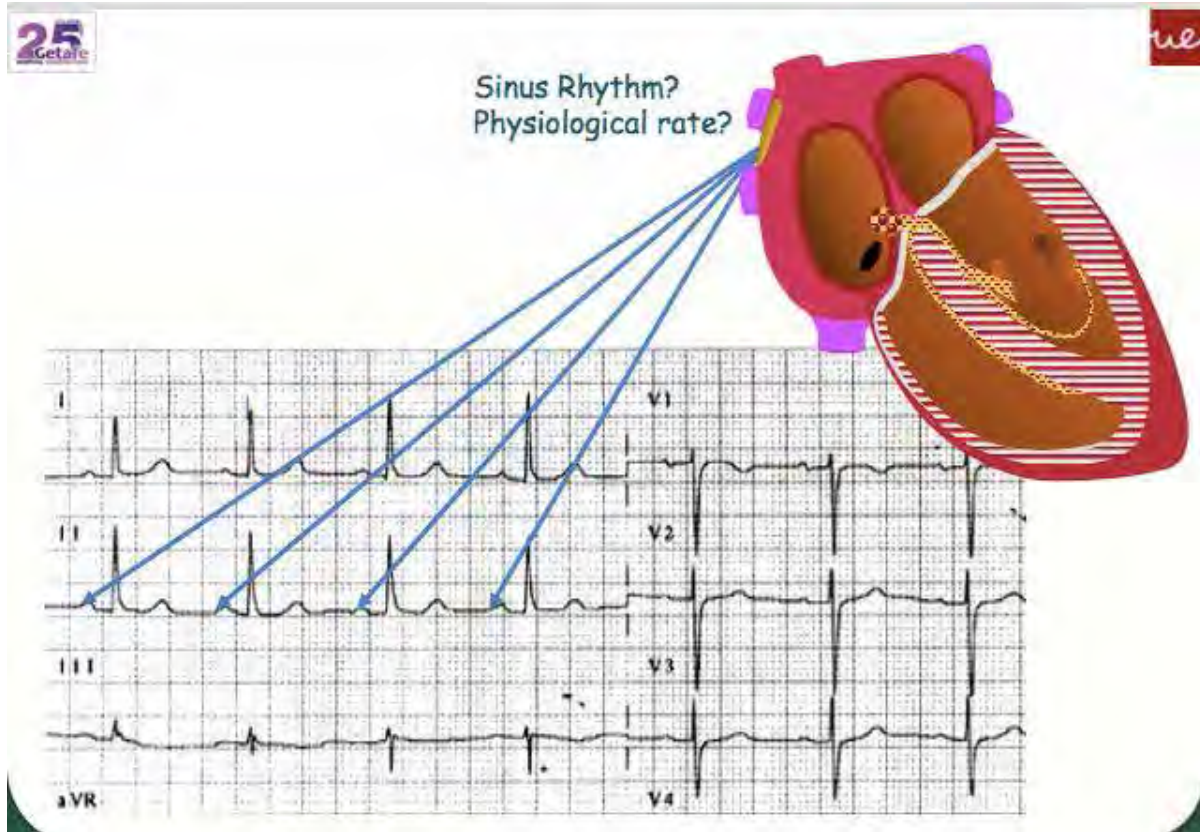
## φλεβόκομβος



δυναμικό ενέργειας  
φλεβοκόμβου

δυναμικό ενέργειας  
μυοκαρδιακού κυττάρου

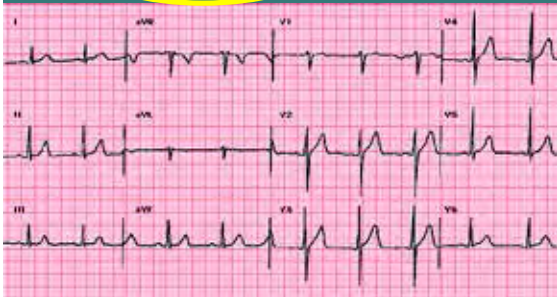




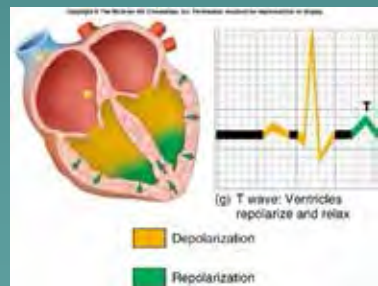
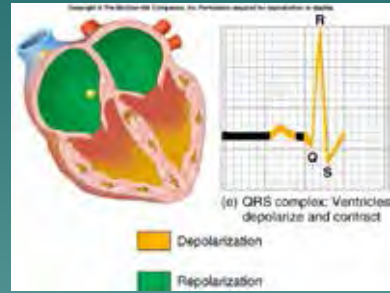
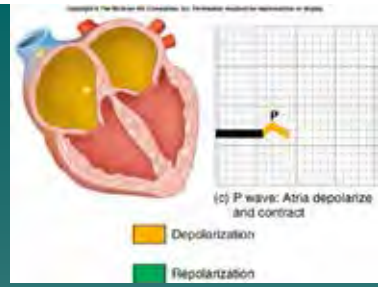


# ΗΚΓ

- ◆ 3 επάρματα σε κάθε καρδιακό κύκλο

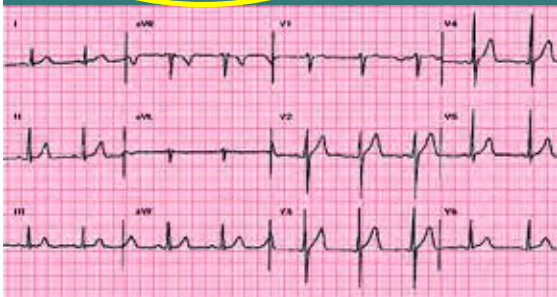


P έπαρμα  
εκπόλωση κόλπων



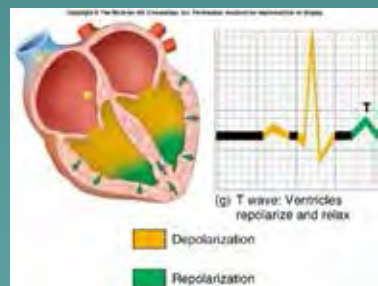
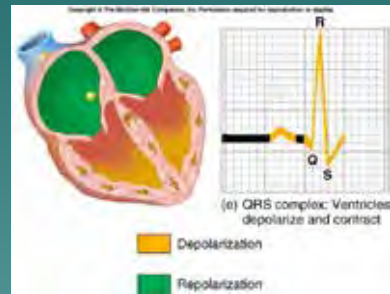
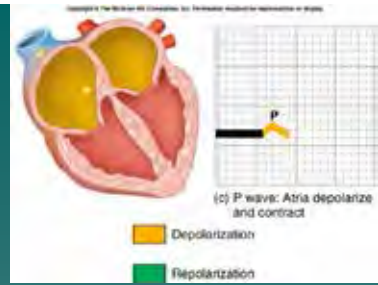
# ΗΚΓ

- ◆ 3 επάρματα σε κάθε καρδιακό κύκλο



P έπαρμα  
εκπόλωση κόλπων

QRS σύμπλεγμα  
εκπόλωση κοιλιών

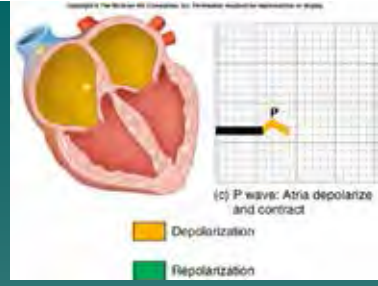




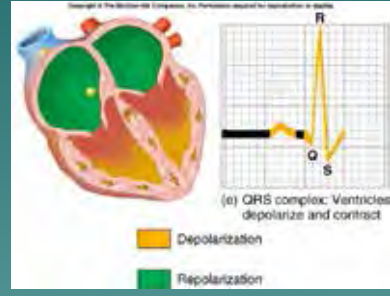
# ΗΚΓ

◆ 3 επάρματα σε κάθε καρδιακό κύκλο

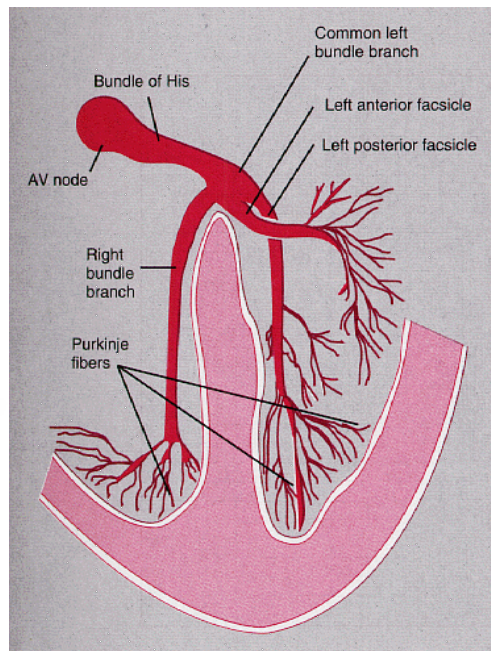
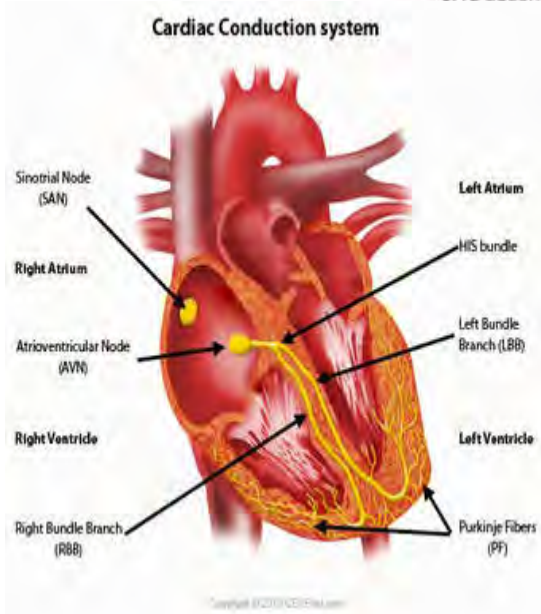
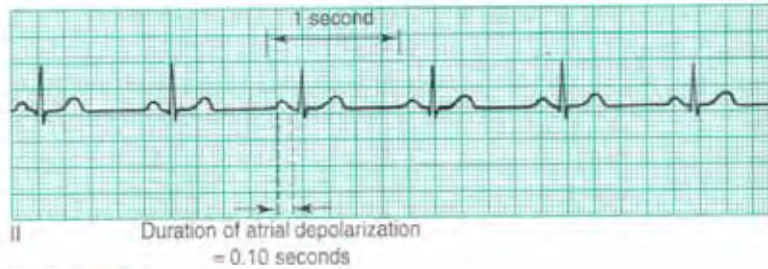
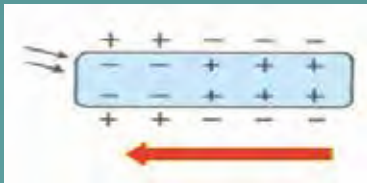
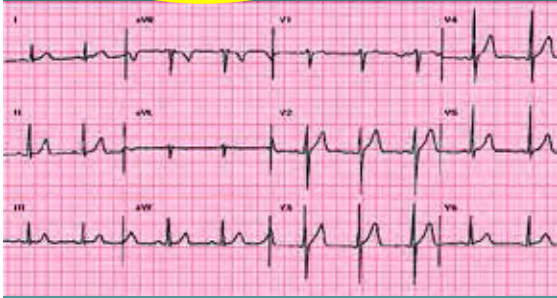
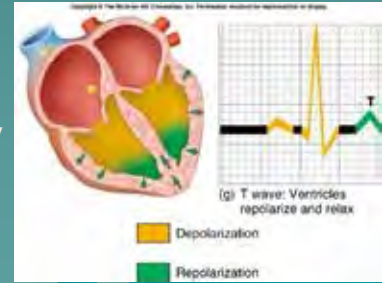
**P έπαρμα**  
 εκπόλωση κόλπων

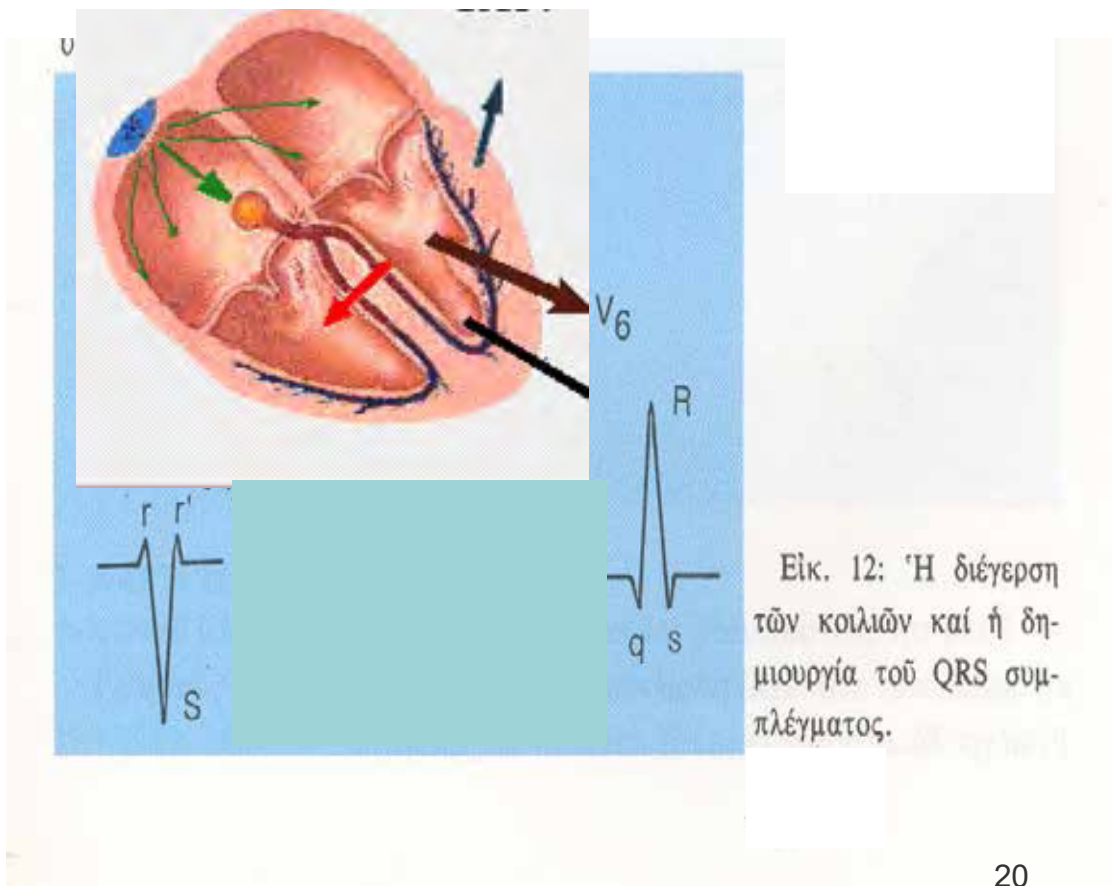


**QRS σύμπλεγμα**  
 εκπόλωση κοιλιών



**T κύμα**  
 επαναπόλωση κοιλιών

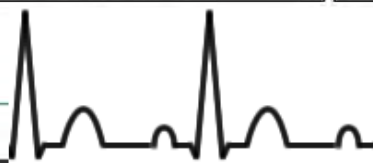
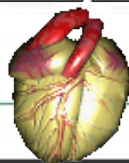




20

## Χρησιμότητα του ΗΚΓ

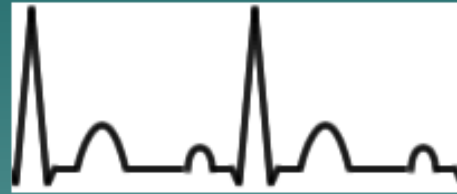
<b>Καρδιακή συχνότητα</b> Normal / Tachycardia / Bradycardia	<b>Αρρυθμίες</b> Ventricular / Supraventricular	<b>Δια/χές αγωγής</b> AV Nodal / RBBB / LBBB
<b>Δοκιμασία κόπωσης</b> Early detection of Ischemia		<b>Στεφανιαία νόσος</b> Ischemia / Injury / Infarct
<b>24ωρη καταγραφή (Holter)</b> Ambulatory arrhythmia testing		<b>Υπερ/φία και διάταση κοιλοτήτων</b> LAE / RAE / LVH / RVH
<b>Συνεχής καταγραφή</b> Early detection of arrhythmia		<b>Ηλεκτρικός άξων</b> Normal / Right axis / Left axis
<b>Επίδραση φαρμάκων</b> Digoxin / Quinidine / Adriamycin	<b>Διαταραχές ηλεκτρολυτών</b> Hypokalemia / Hyperkalemia	<b>Φλεγμονώδεις νόσοι</b> Myocarditis / Pericarditis



3

## ΗΚΓ

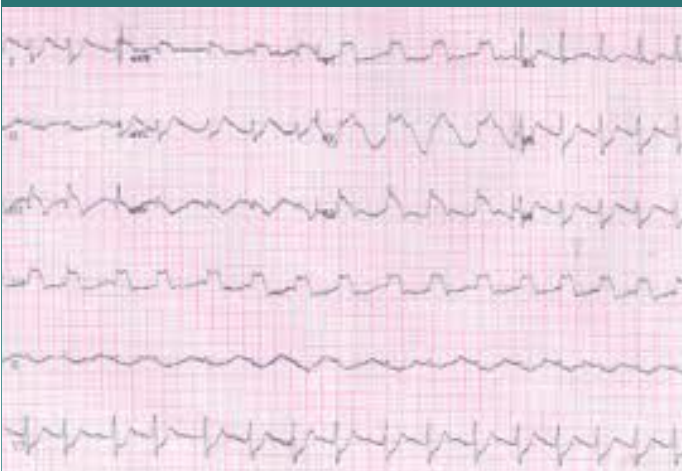
- ◆ Καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς



***ΔΕΝ*** καταγράφει ούτε εκτιμά την Μηχανική Δραστηριότητα της καρδιάς !!!

***ΔΕΝ*** "βλέπει" την ανατομία των στεφανιαίων αρτηριών

## Ηλεκτρομηχανικός Διαχωρισμός

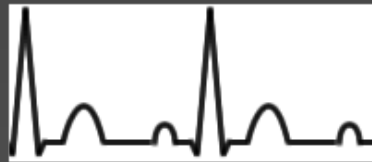




## Γνωμάτευση ΗΚΓ

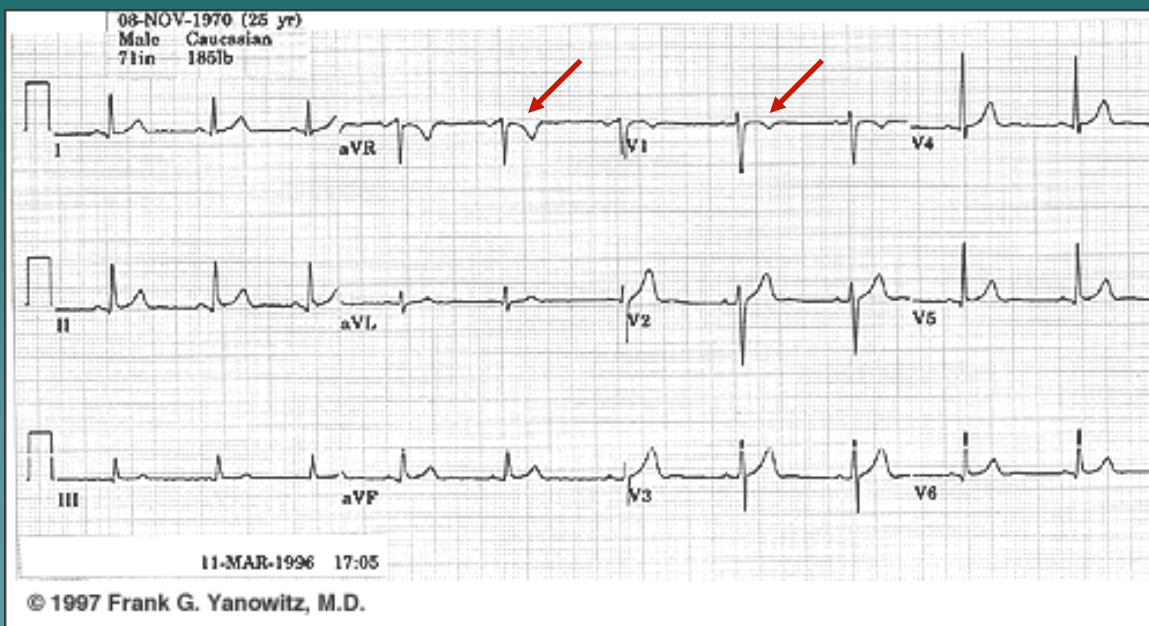


1. Ποιά είναι η συχνότητα ?
2. Ποιός είναι ο ρυθμός?
3. Πώς είναι ο άξονας?
4. Πόσο είναι το PR διάστημα?
5. Μορφολογία & διάρκεια του P ?
6. Διάρκεια του QRS?
7. Μορφολογία του QRS?
8. Μορφολογία του ST ?
9. Πόση είναι η διάρκεια του QT ?
10. Μορφολογία κυμάτων T ?  
Υπάρχουν κύματα U ?

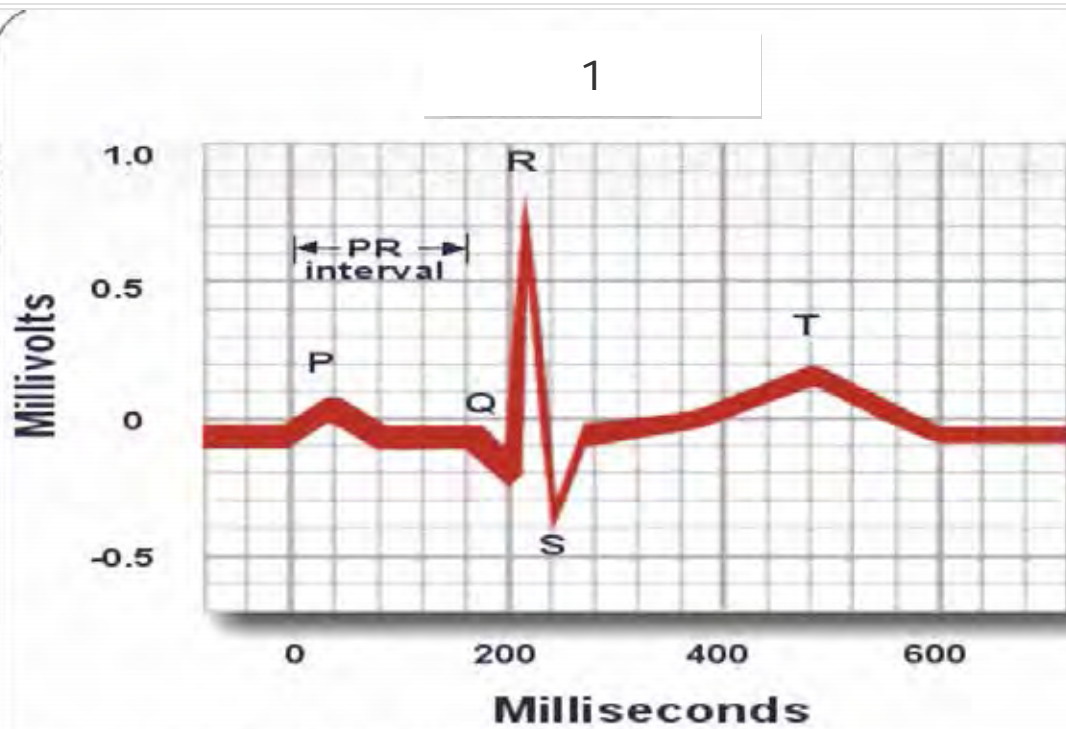
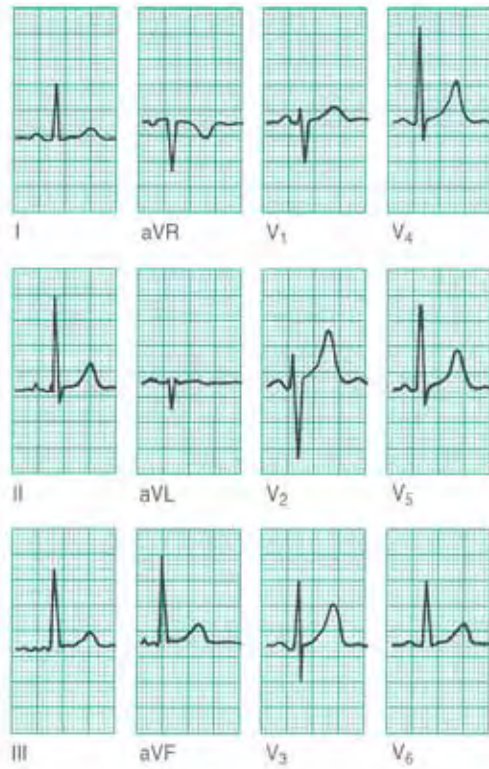


23

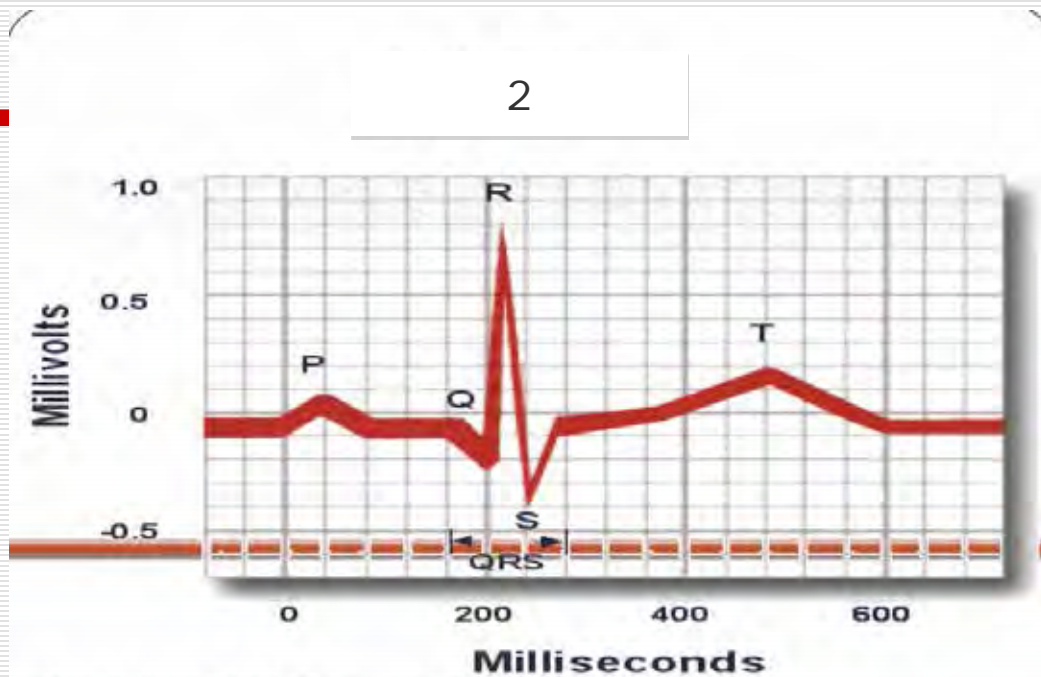
## Φυσιολογικό ΗΚΓ



23



Το διάστημα PR είναι 120 έως 200 ms (3 έως 5 μικρά τετράγωνα)

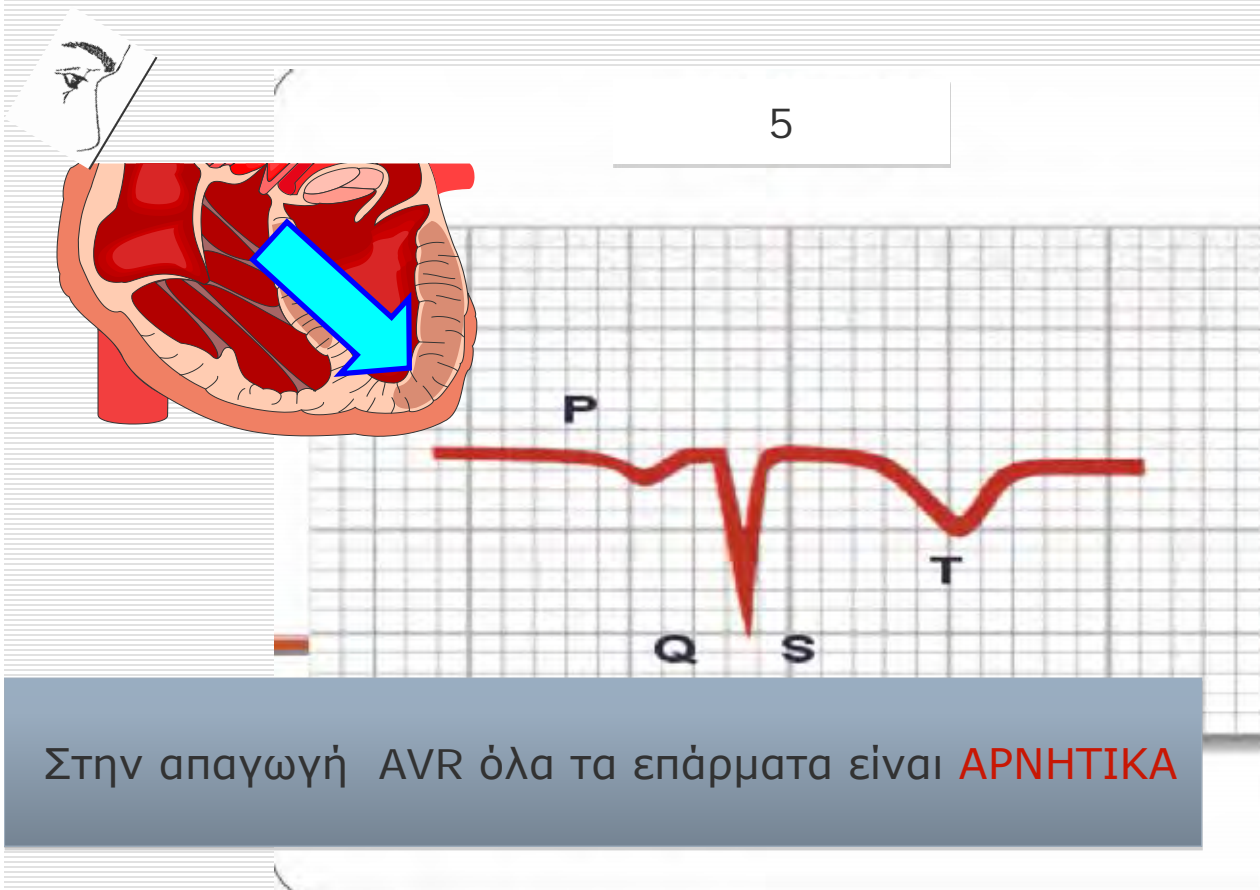
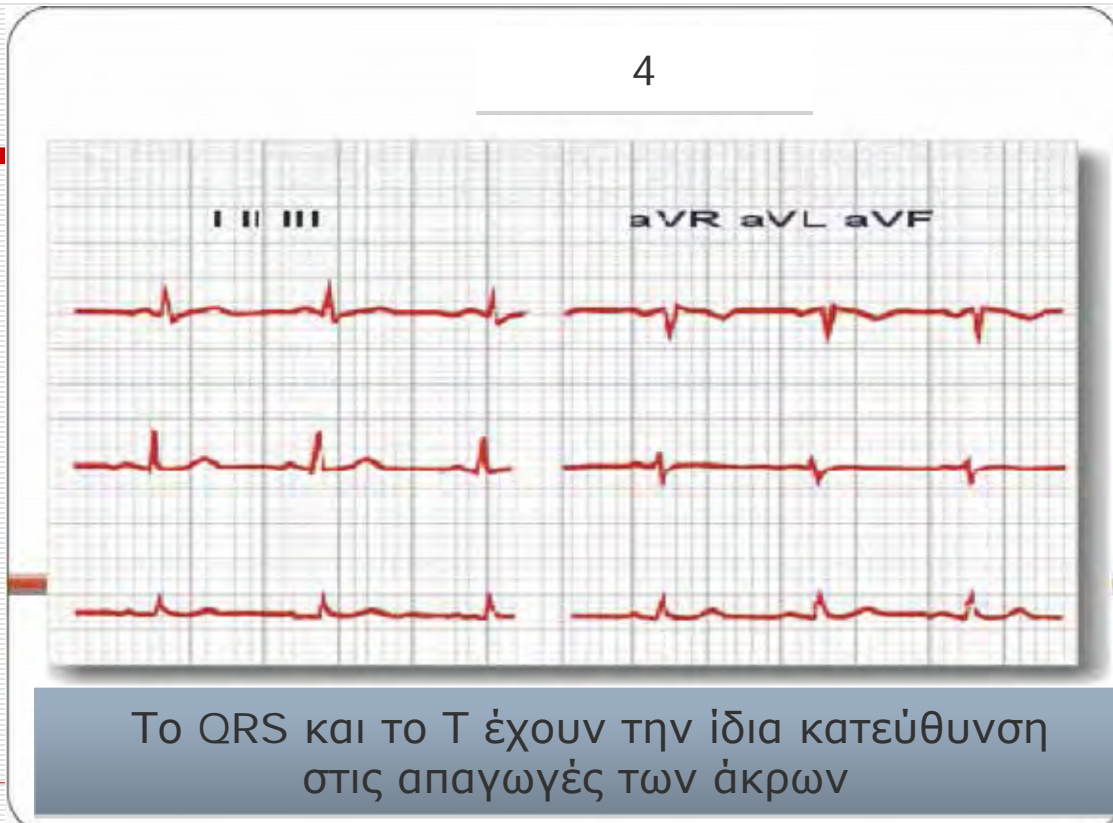


Η διάρκεια του QRS δεν υπερβαίνει τα 100 ms  
(λιγότερο από 2 ½ μικρά τετράγωνα)

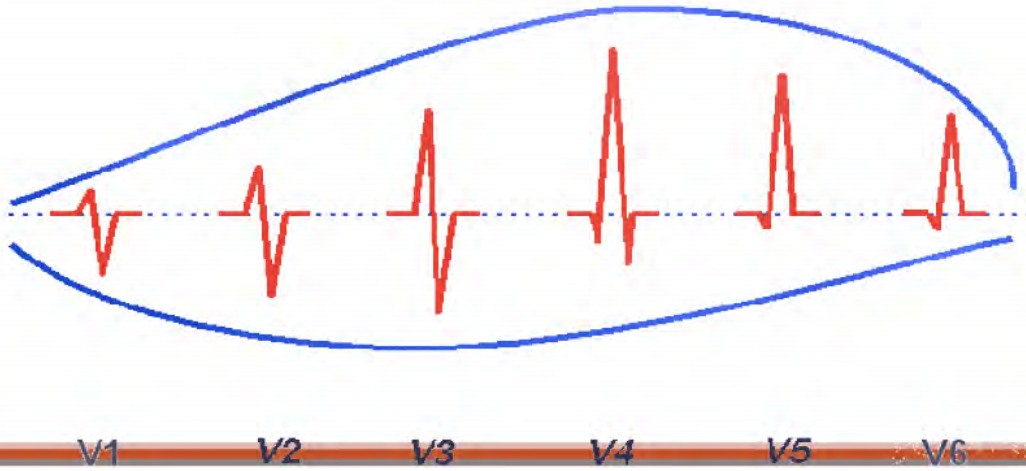


Το QRS είναι θετικό στις απαγωγές I και II





6



Το R αυξάνεται από την V1 μέχρι τουλάχιστον την V4  
Το S αυξάνεται από την V1 μέχρι την V3

7



Το διάστημα QT είναι ισοηλεκτρικό, εκτός των απαγωγών V1 - V3 που μπορεί να παρουσιάζει ανόσπαση

8



Το έπαρμα P πρέπει να είναι θετικό στις I, II,  
V<sub>2</sub> μέχρι V<sub>6</sub>

9



Όχι Q (ή μικρό q στις απαγωγές I, II,  
V<sub>2</sub> μέχρι V<sub>6</sub>)



10



Το έπαρμα T πρέπει να είναι θετικό στις I, II, V<sub>2</sub> μέχρι V<sub>6</sub>

## Μεταβολές του επάρματος T του ΗΚΓ

- ❑ Στο 50% των παθολογικών ΗΚΓ
- ❑ Στο 2.4% - 4.5% όλων των ΗΚΓ
- ❑ Μεγάλη ευαισθησία αλλά μικρή ειδικότητα

## Το ΗΚΓ

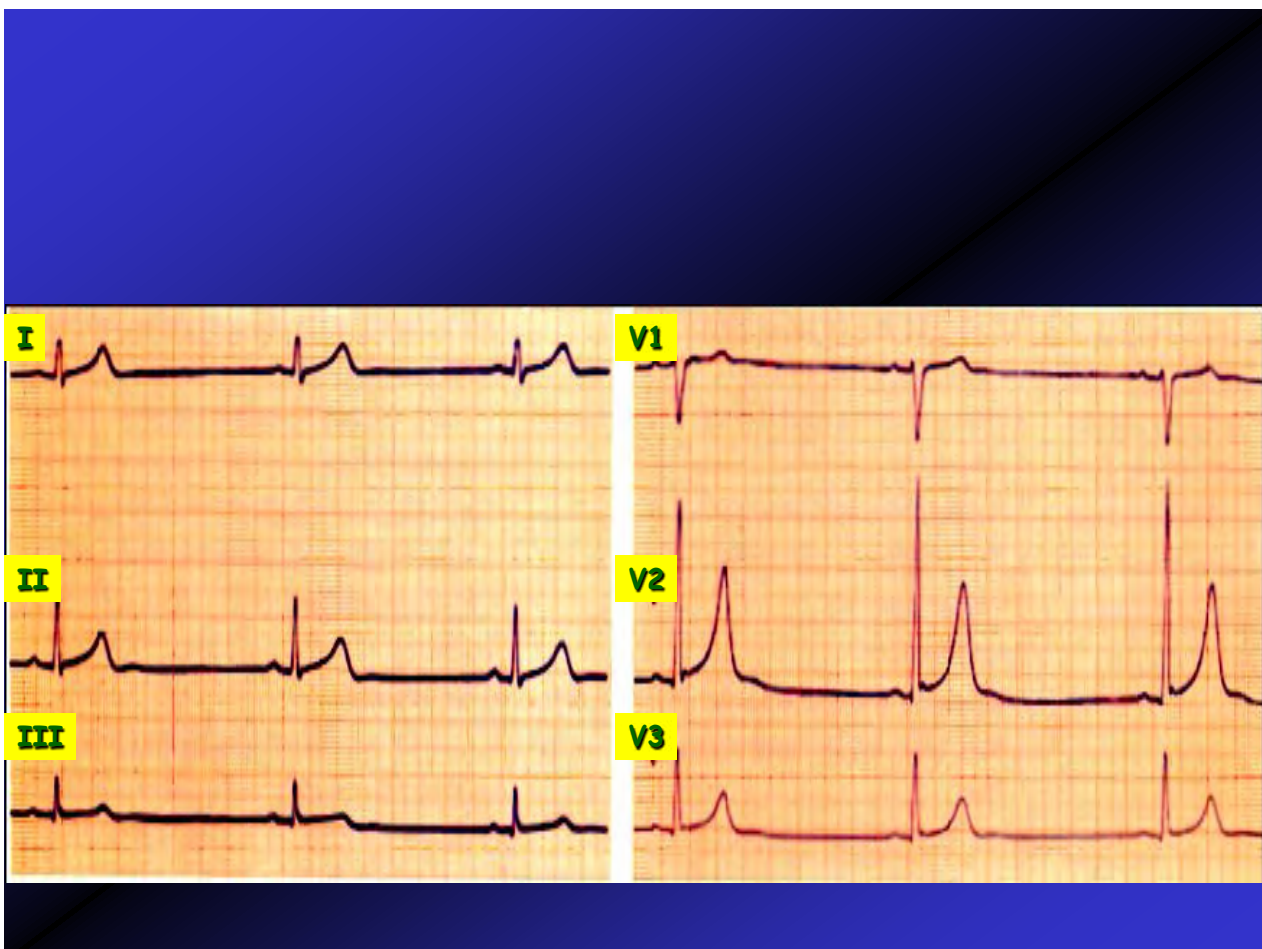
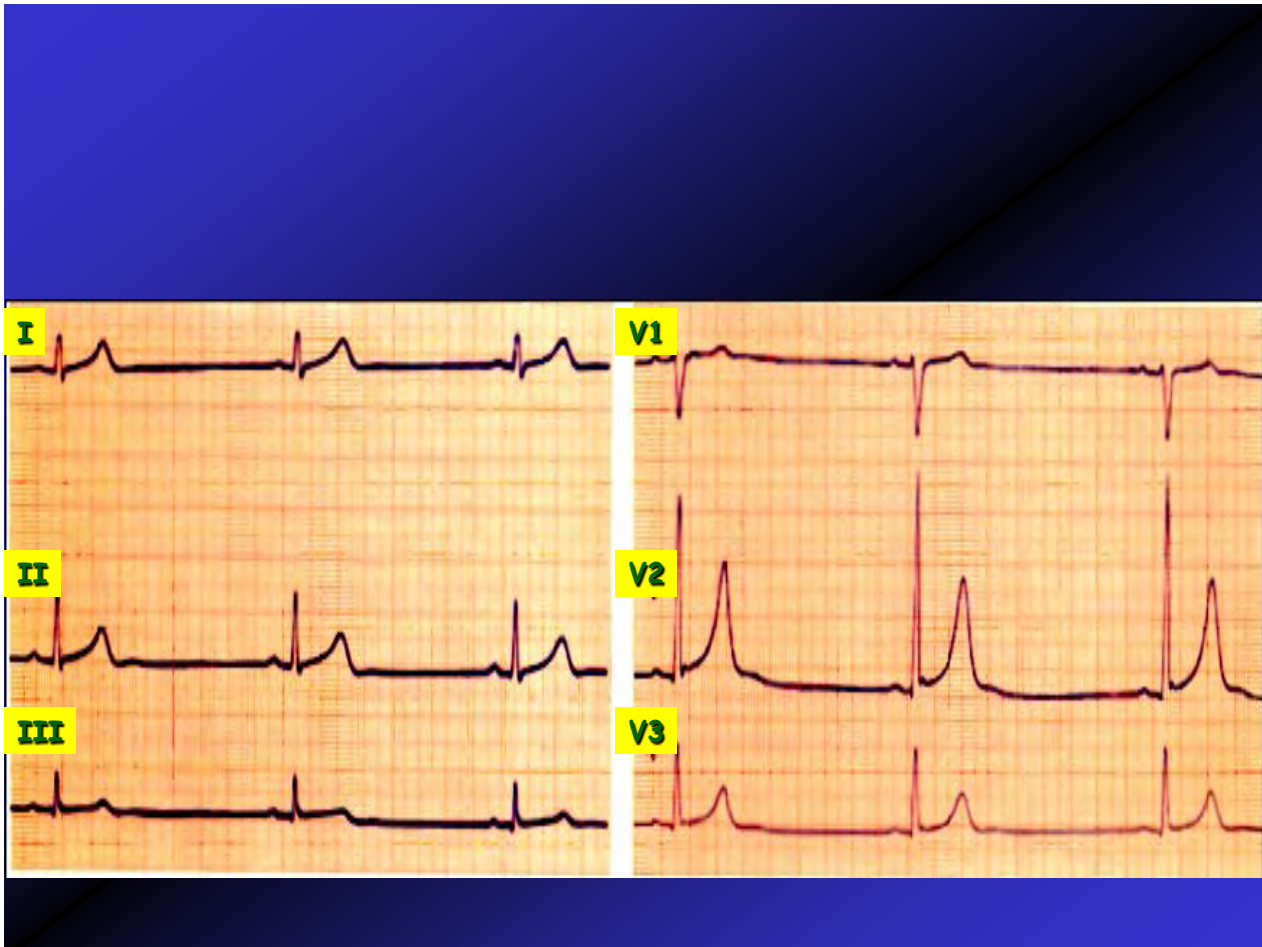
---

- 1<sup>ης</sup> γραμμής διαγνωστικό test σε ασθενείς που προσέρχονται με:
    - Αίσθημα παλμών
    - Ζάλη, Λιποθυμία, Συγκοπή
    - ΑΕΕ, Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια
    - Προκάρδιο άλγος
    - Δύσπνοια
- 

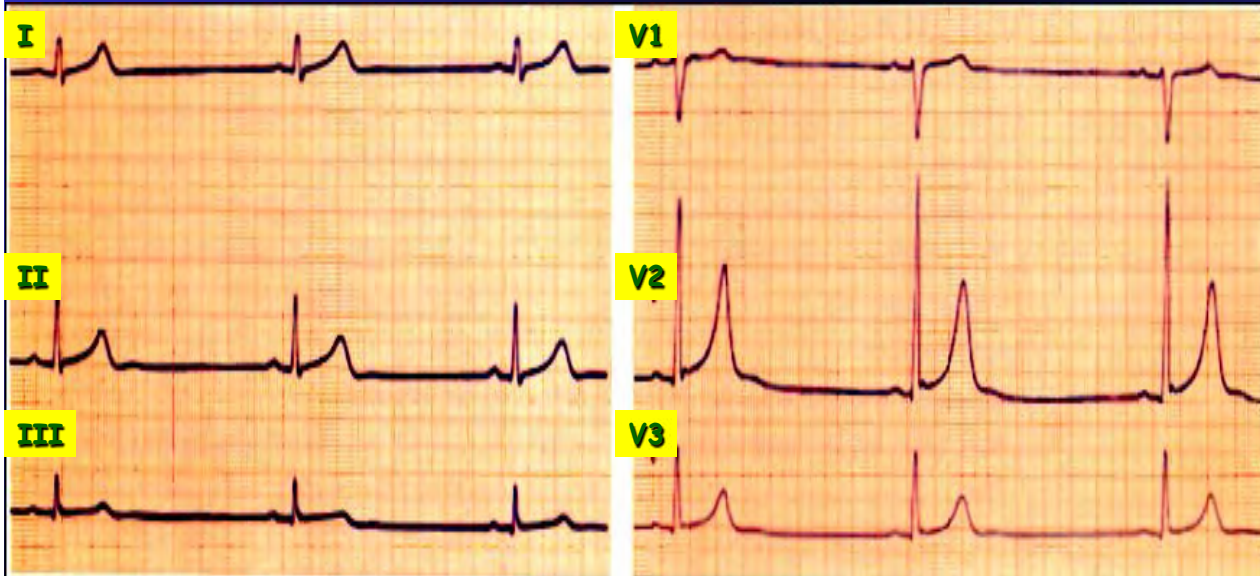
## Το ΗΚΓ

---

- 1<sup>ης</sup> γραμμής διαγνωστικό test σε ασθενείς που προσέρχονται με:
    - Αίσθημα παλμών
    - Ζάλη, Λιποθυμία, Συγκοπή
    - ΑΕΕ, Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια
    - Προκάρδιο άλγος
    - Δύσπνοια
-







φλεβοκομβική βραδυκαρδία (34/λεπτό)

άθληση

ύπνος

υποθυρεοειδισμός

νόσος φλεβοκόμβου

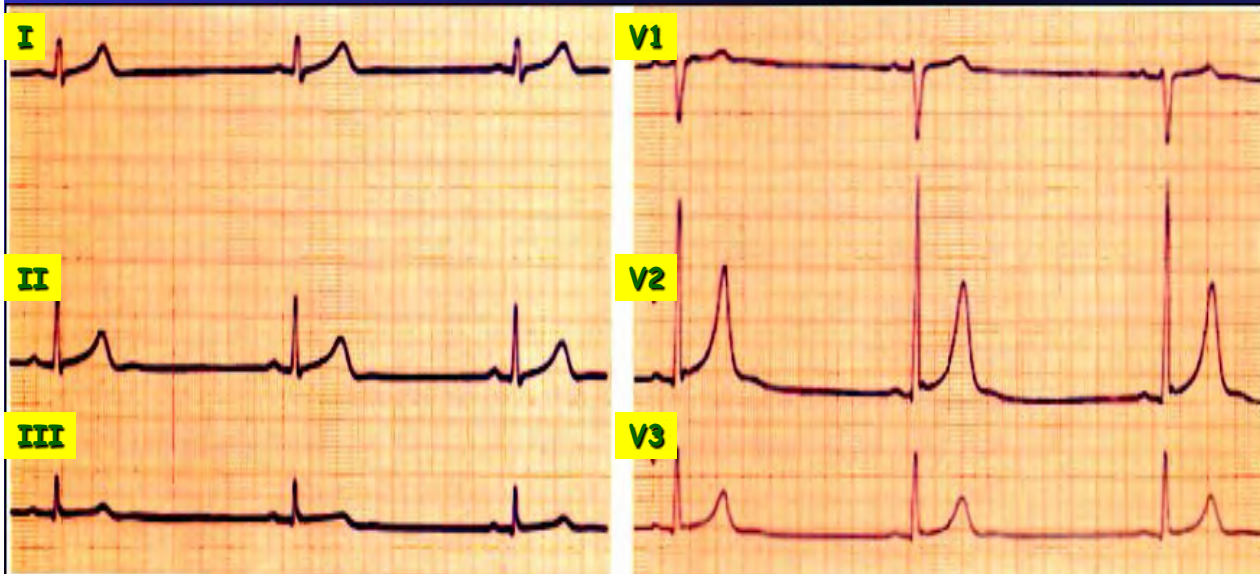
φάρμακα (β-αναστολείς)

ισχαιμία, έμφραγμα του  
μυοκαρδίου

αυξημένη ενδοκράνια πίεση

τοξικός δακτυλιδισμός

αποφρακτικός ίκτερος



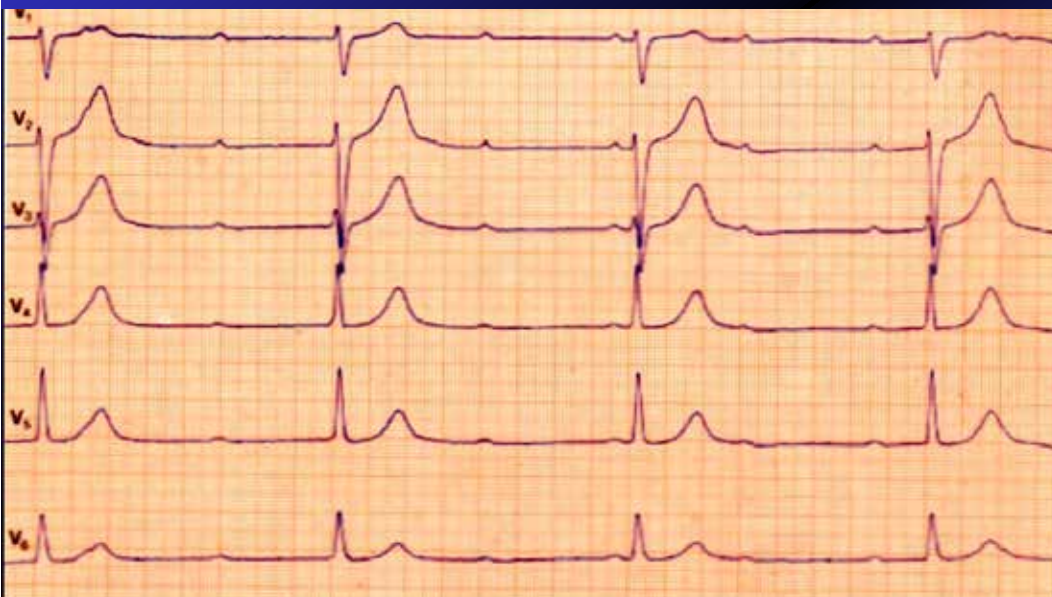
φλεβοκομβική βραδυκαρδία (34/λεπτό)

Άνδρας 70 ετών με ζάλη και συγκοπτικά επεισόδια

Από την ψηλάφηση: 35 σφύξεις/λεπτό

Άνδρας 70 ετών με ζάλη και συγκοπτικά επεισόδια

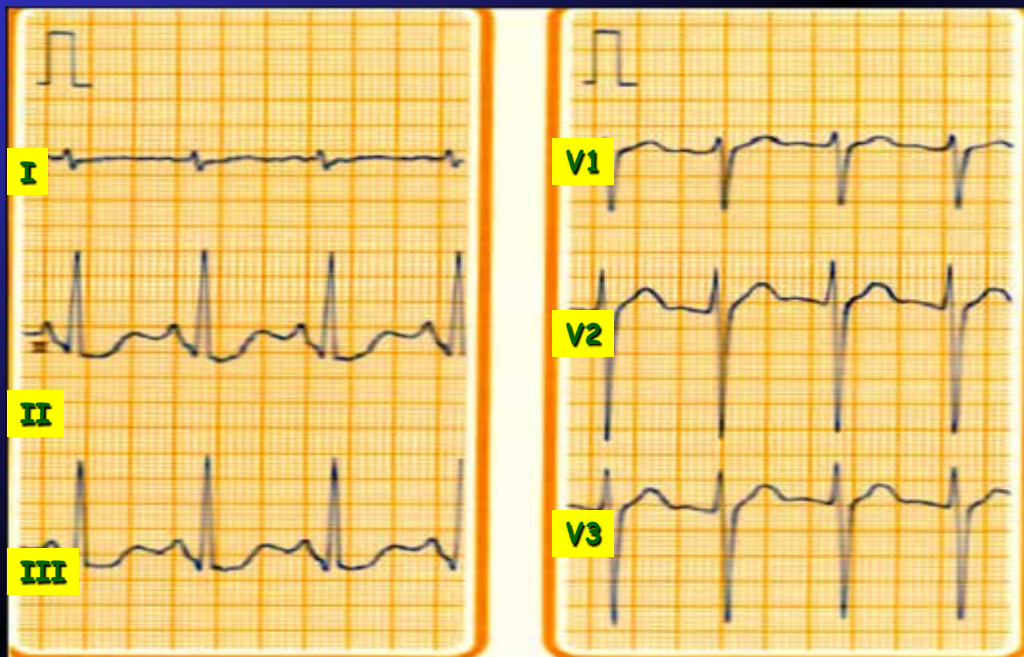
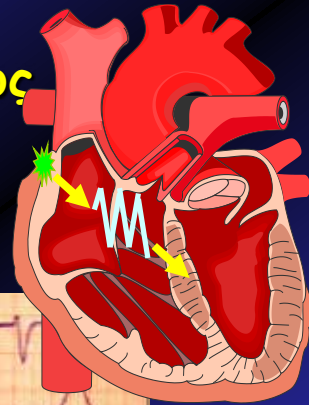
Από την ψηλάφηση: 35 σφύξεις/λεπτό



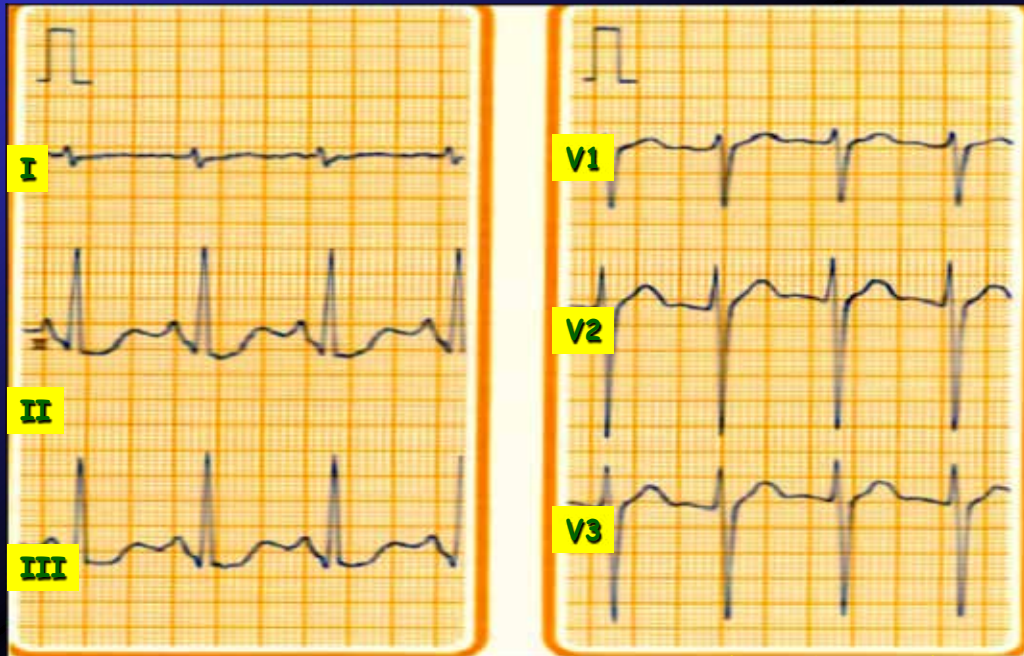


## Διαταραχές της αγωγής του ερεθίσματος

κολποκοιλιακός αποκλεισμός  
3ου βαθμού πλήρης



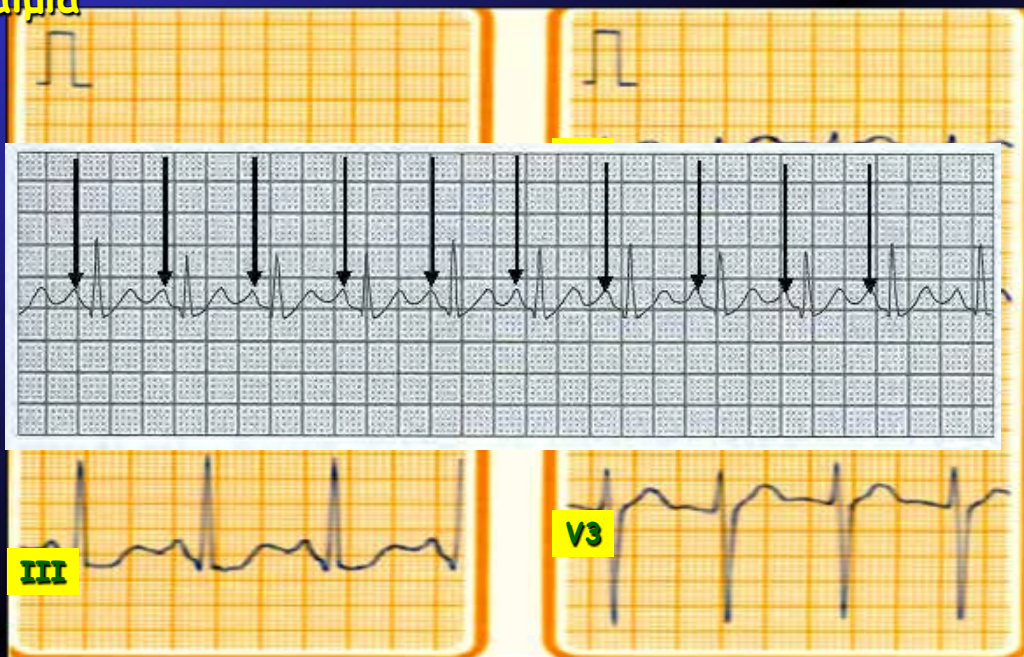




φλεβοκομβική ταχυκαρδία (115/λεπτό)

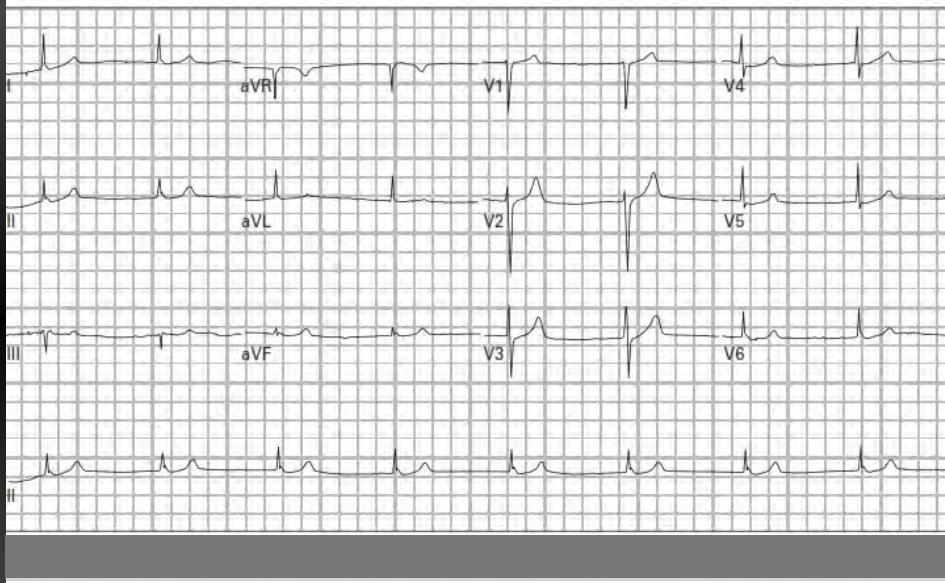
άσκηση  
άγχος  
πυρετός  
υπερθυρεοειδισμός  
αναιμία

φάρμακα (συμπαθομιμητικά,  
ατροπίνη)  
ισχαιμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου  
καρδιακή ανεπάρκεια,  
πνευμονική εμβολή, απώλεια υγρών



φλεβοκομβική ταχυκαρδία (115/λεπτό)

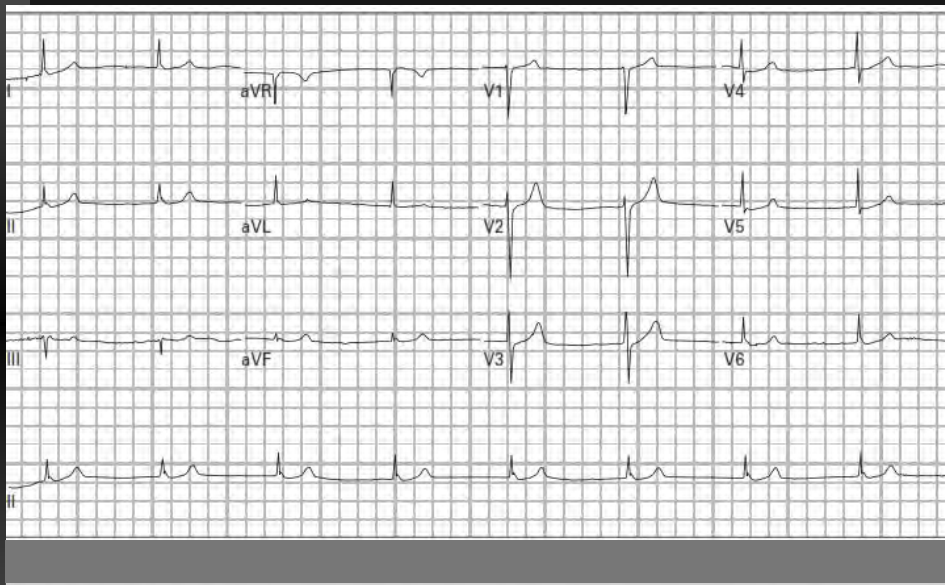
Γυναίκα 48 ετών υπερτασική με ζάλη κατά τη βάδιση.  
Πρόσφατα έλαβε νέο αντιυπερτασικό φάρμακο



Τί φάρμακο έλαβε;

1. Διουρητικό
2. Β-αναστολέας
3. Α-ΜΕΑ
4. Ανταγωνιστής Ca

Γυναίκα 48 ετών υπερτασική με ζάλη κατά τη βάδιση.  
Πρόσφατα έλαβε νέο αντιυπερτασικό φάρμακο

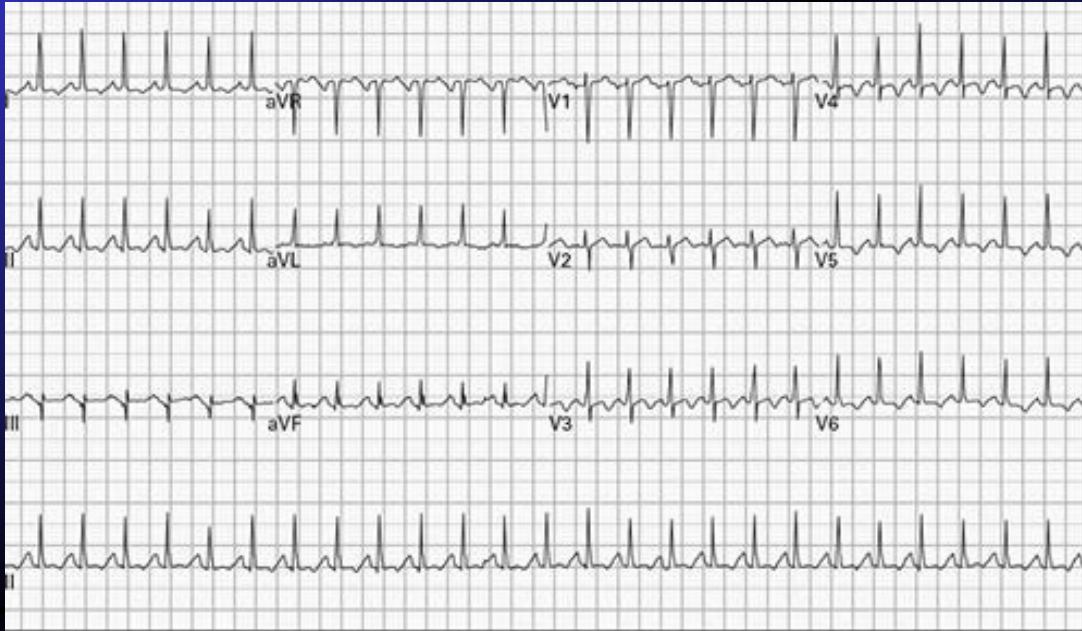


Τί φάρμακο έλαβε;

1. Διουρητικό
2. Β-αναστολέας
3. Α-ΜΕΑ
4. Ανταγωνιστής Ca



## Γυναίκα 53 ετών με ναυτία,εμέτους και ζάλη από 4μέρου

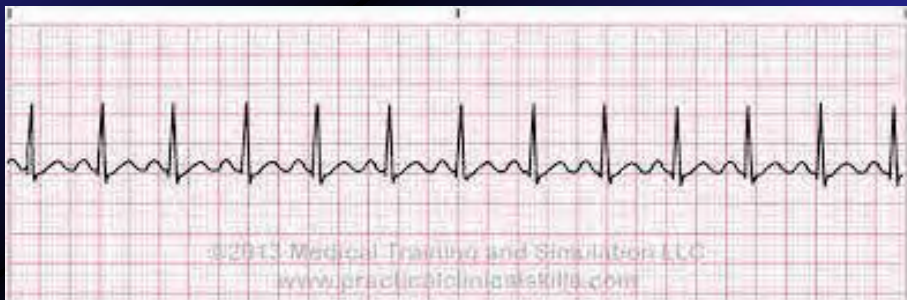


## Καρδιακή ανεπάρκεια Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

*Pump Failure*

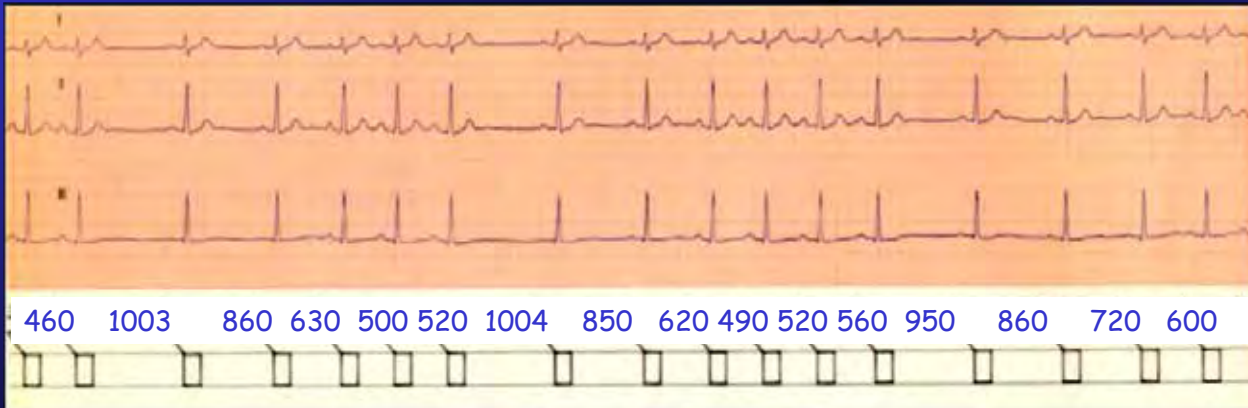
*Αύξηση συμπαθητικού*

Φλεβοκομβική ταχυκαρδία → Αιτιολογική θεραπεία; beta blocker





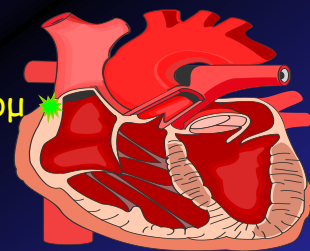
## Παιδί 14 ετών με αίσθημα παλμών



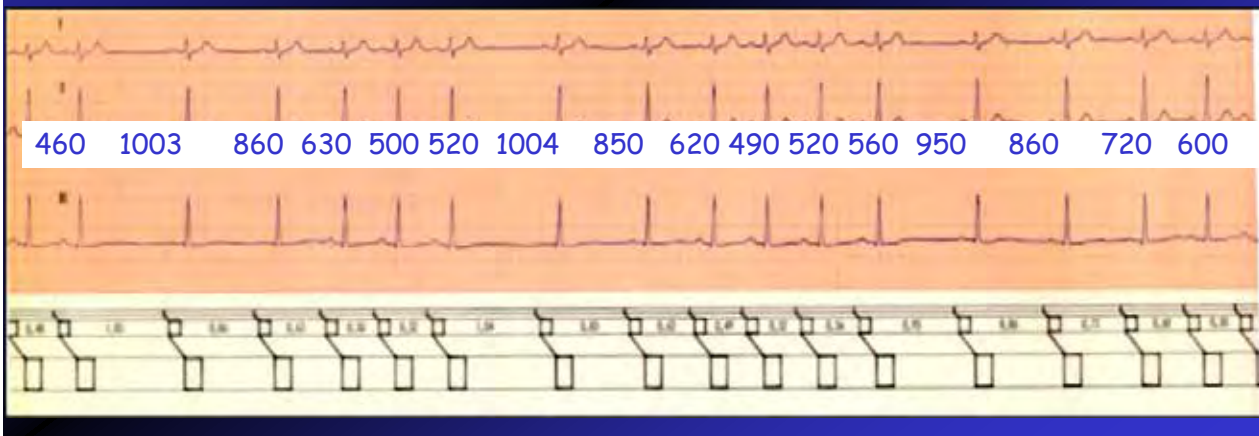
## Διαταραχές της παραγωγής του ερεθίσματος

### 3. φλεβοκομβική (αναπνευστική) αρρυθμία

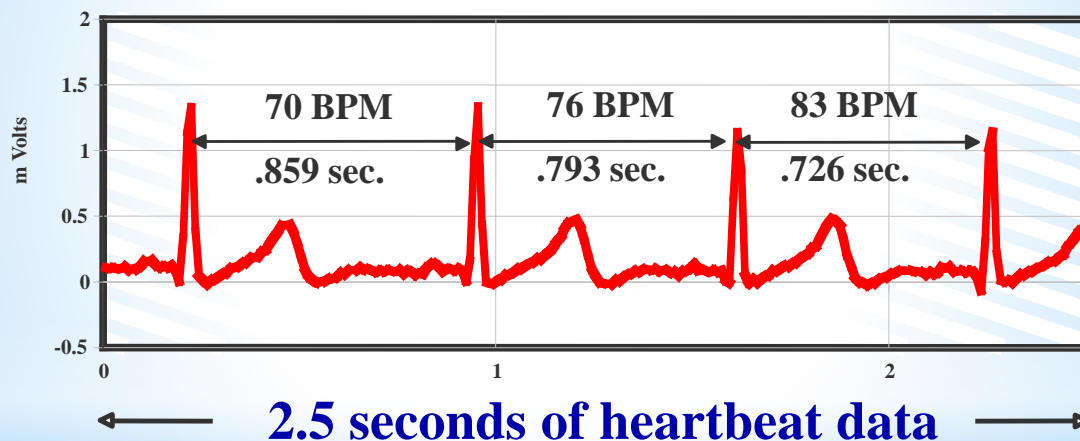
φλεβόκομ  
βος



φυσιολογικό φαινόμενο!!!!



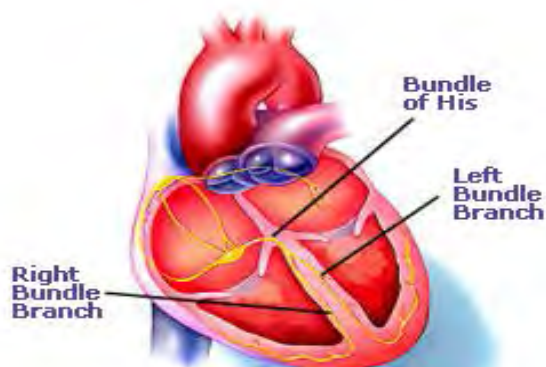
# Heart Rate Variability



© Copyright 1997 Institute of HeartMath

## Heart Rate Variability

- The heart beat is not quite regular subject to small variations
- e.g. sinus arrhythmia
- Indicative of health. Correlates inversely with outcome after MI etc
- Time domain:- Tachograms, SD of R-R or  $\Delta R-R$
- Frequency domain:- Potentially more revealing.
- HF=vagal\respiration, LF=sympathetic\BP control



Χρειάζεται η εμφύτευση βηματοδότη;

Άνδρας 24 ετών με αίσθημα παλμών



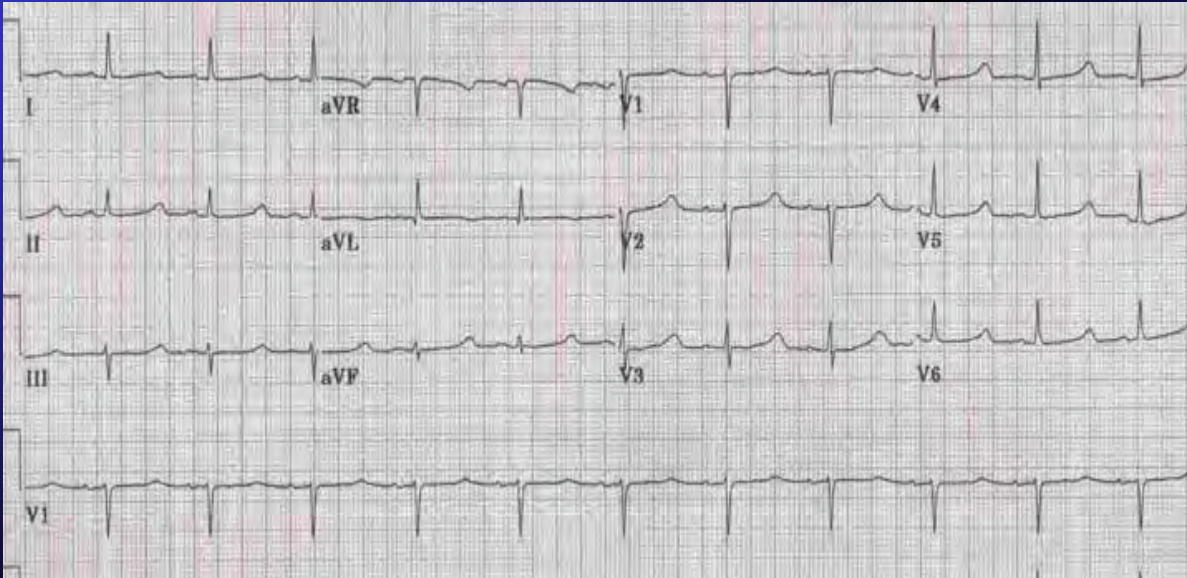
Χρειάζεται η εμφύτευση βηματοδότη;

Άνδρας 24 ετών με αίσθημα παλμών

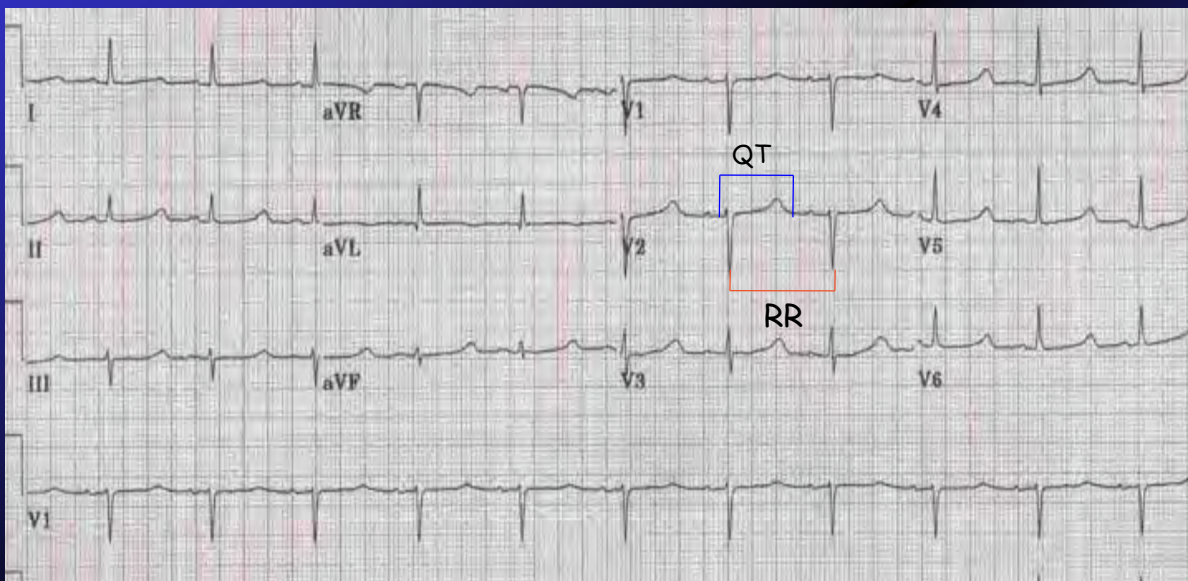




## Λιποθυμικό Επεισόδιο Γυναίκα 38 ετών



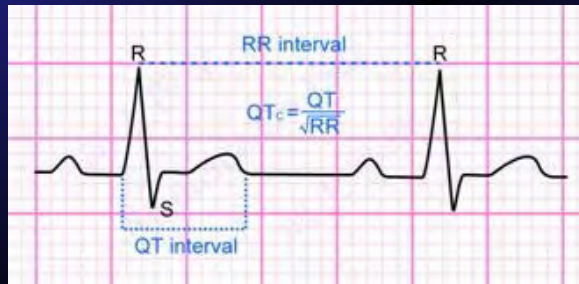
## Prolonged QT interval



- < 1/2 του διαστήματος R-R

## QT interval

- Φυσιολογικά: περίπου 2 μεγάλα τετράγωνα

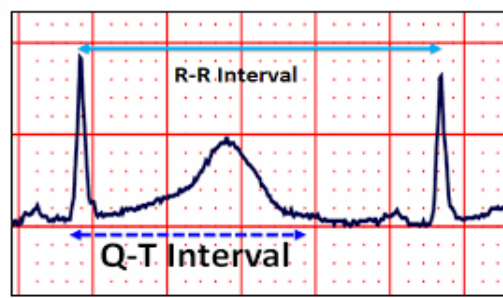


Due to the effects of heart rate, the corrected QT interval (QTc) is frequently used. The QTc is considered prolonged if greater than 450 ms in males and 470 ms in females. It is calculated using Bezzet's formula, described below.

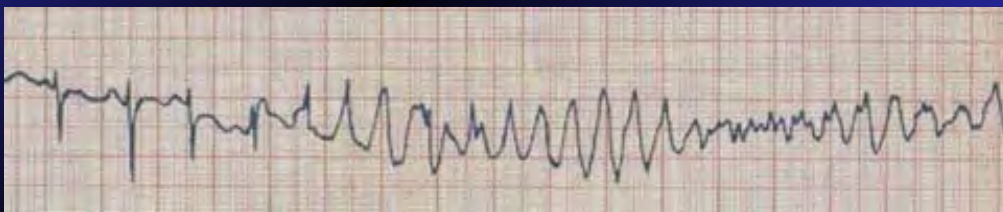
### Bezett's Formula

$$QT_c = \frac{QT \text{ interval}}{\sqrt{RR}}$$

QTc = Corrected QT interval  
QT interval = Q wave to end of T wave  
RR = Time from two consecutive R waves

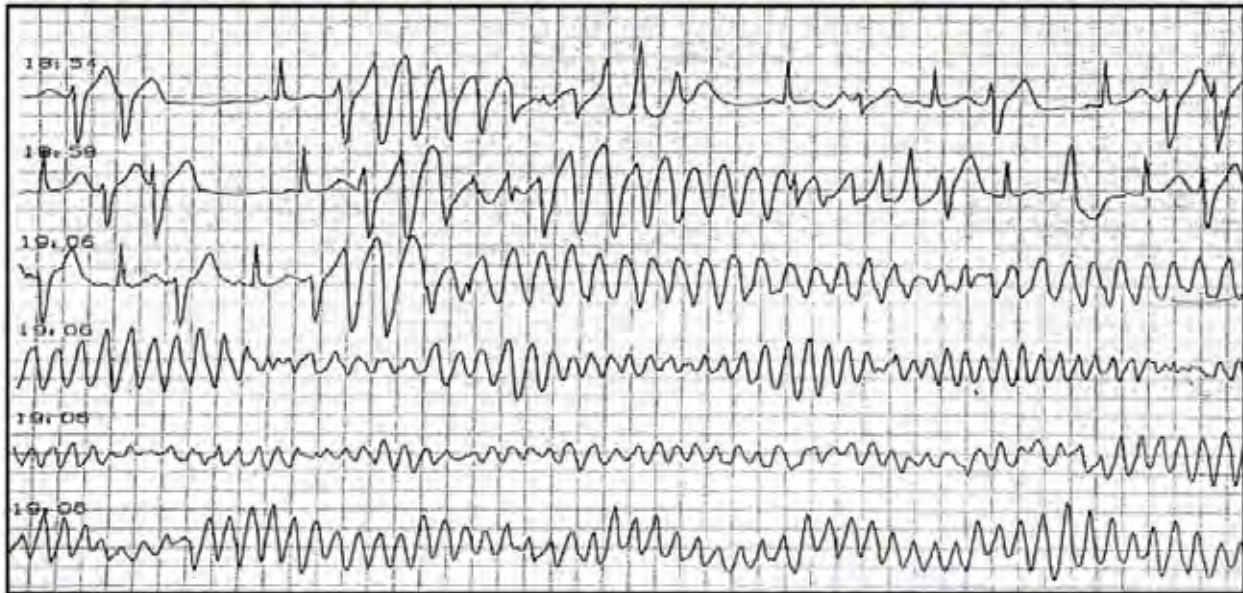
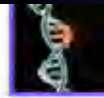


## Παράταση QT





## Long QT Syndrome: Prolonged QT, abnormal T waves, TdP



FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI  
CLINICA DEL LAVORO E DELLA RIABILITAZIONE  
I.R.C.C.S.



NYU Department of Medicine  
Leon H. Chaimy Division of Cardiology

## LQTS: what can be expected

### Observed off therapy SCD/ACA rates in LQTS cohorts

- **Moss et al Circulation 1991: LQTS death rate**
  - Probands 0.9% year (45% up to age 50y)
  - Family members 0.2% year (10% up to 50y)
- **Zareba et al NEJM 1999:**
  - cumulative LQTS death rate 8% up to 40y
- **Priori et al NEJM 2003:**
  - SCD/ACA (all patients) 0.33% year (13% up to age 40y)
- **Liu et al JACC 2010 (LQTS in adolescence)**
  - SCD/ACA 1.65% year (20% from birth to age 20y)

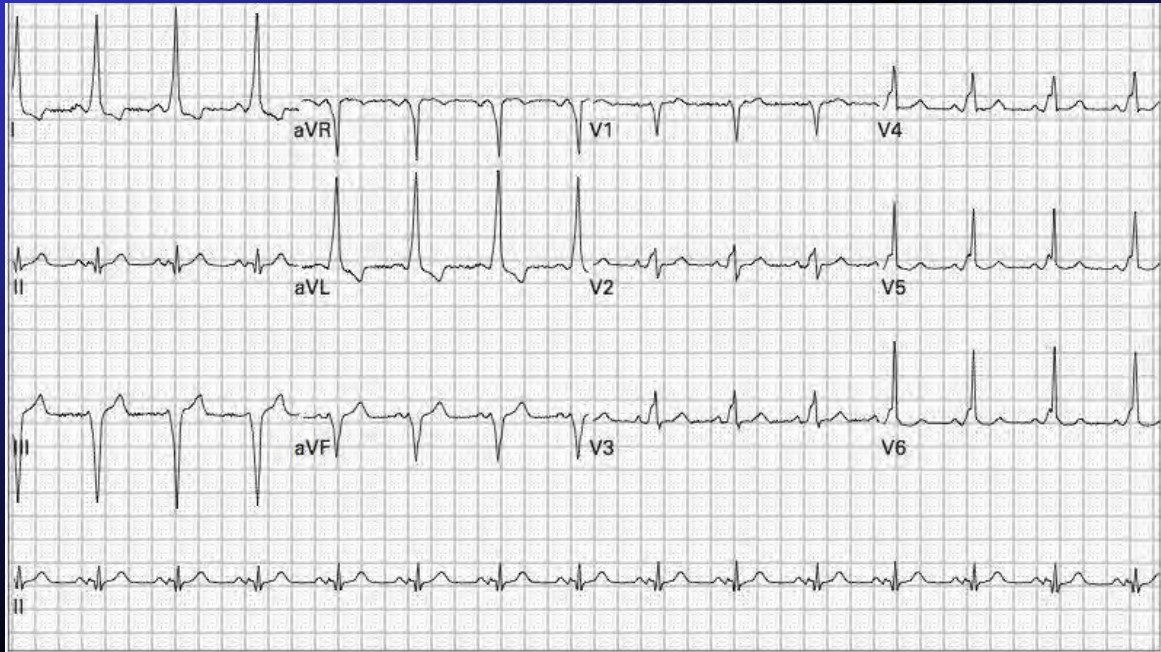


FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI  
CLINICA DEL LAVORO E DELLA RIABILITAZIONE  
I.R.C.C.S.

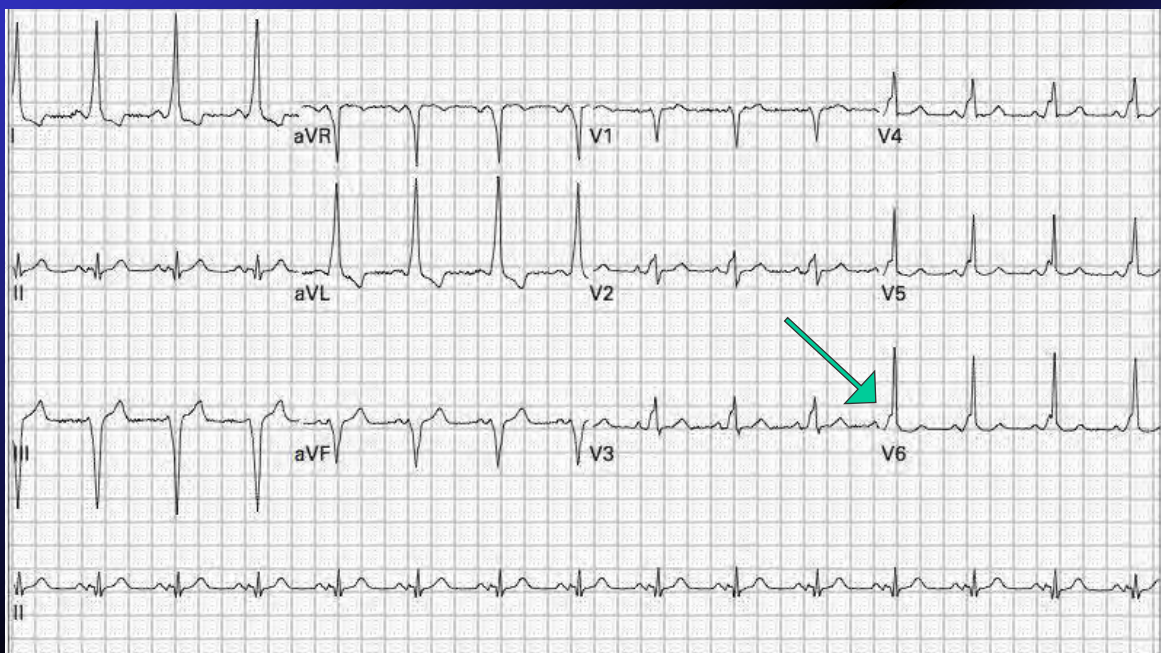


NYU Department of Medicine  
Leon H. Chaimy Division of Cardiology

## Γυναίκα 44 ετών με διαλείποντα επεισόδια προκαρδίων παλμών

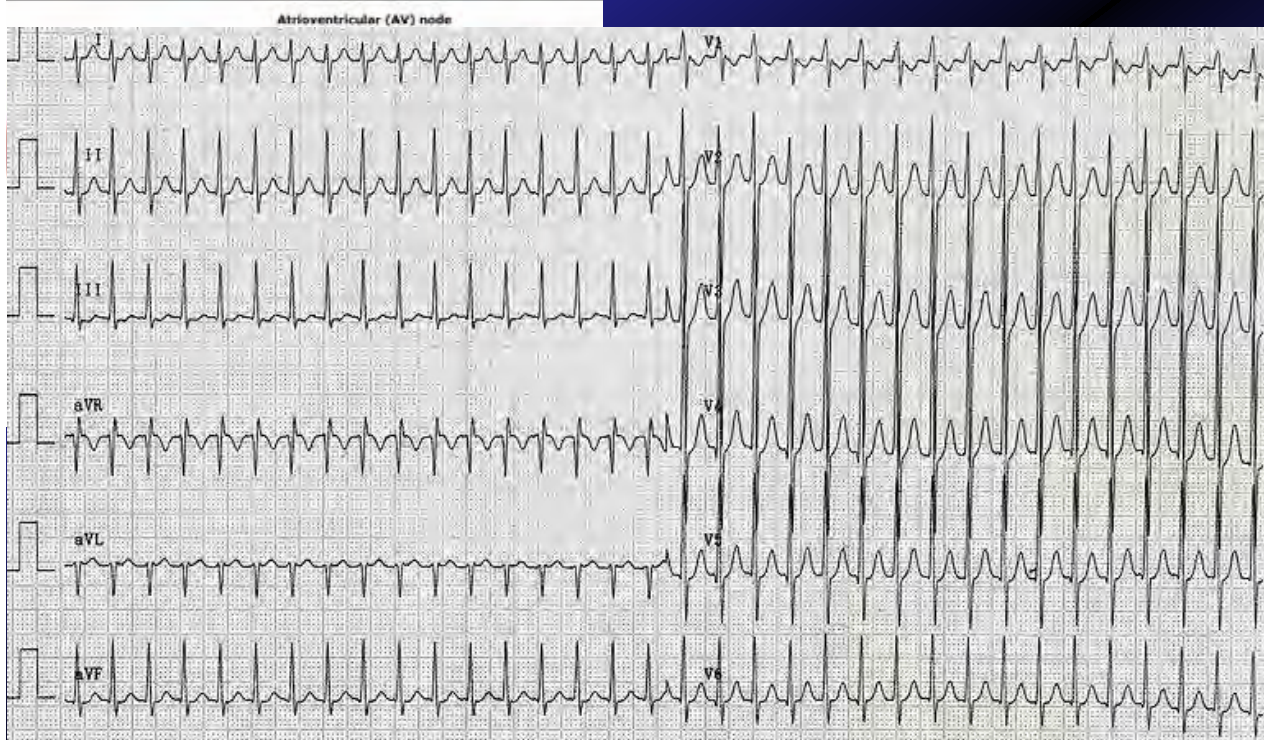
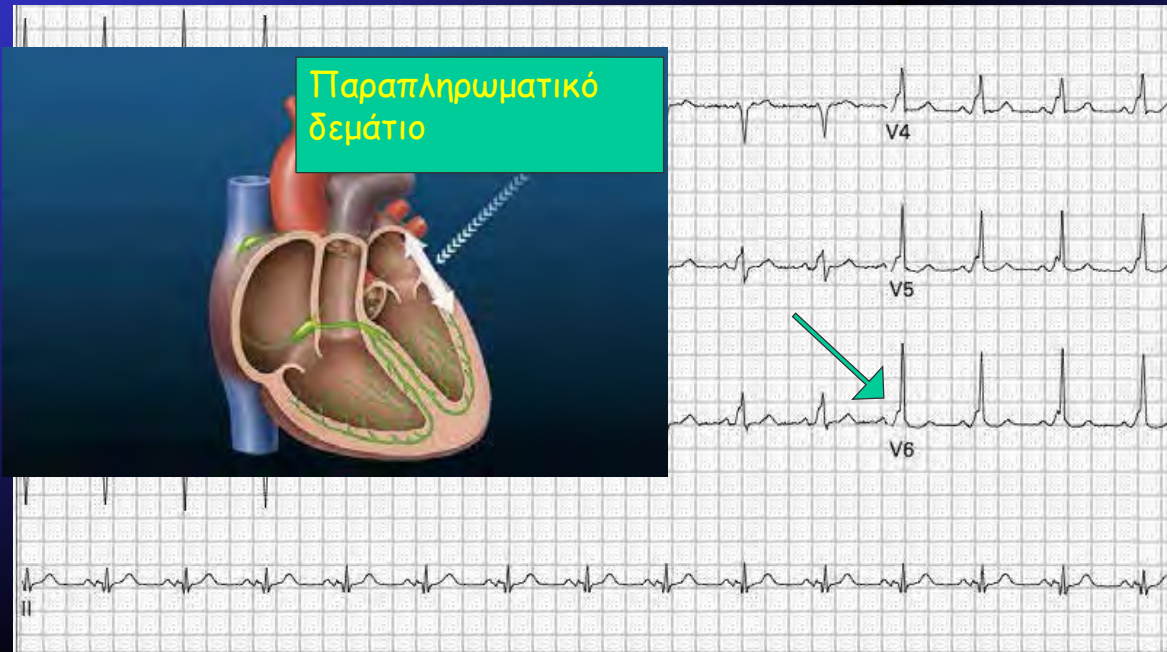


## Γυναίκα 44 ετών με διαλείποντα επεισόδια προκαρδίων παλμών

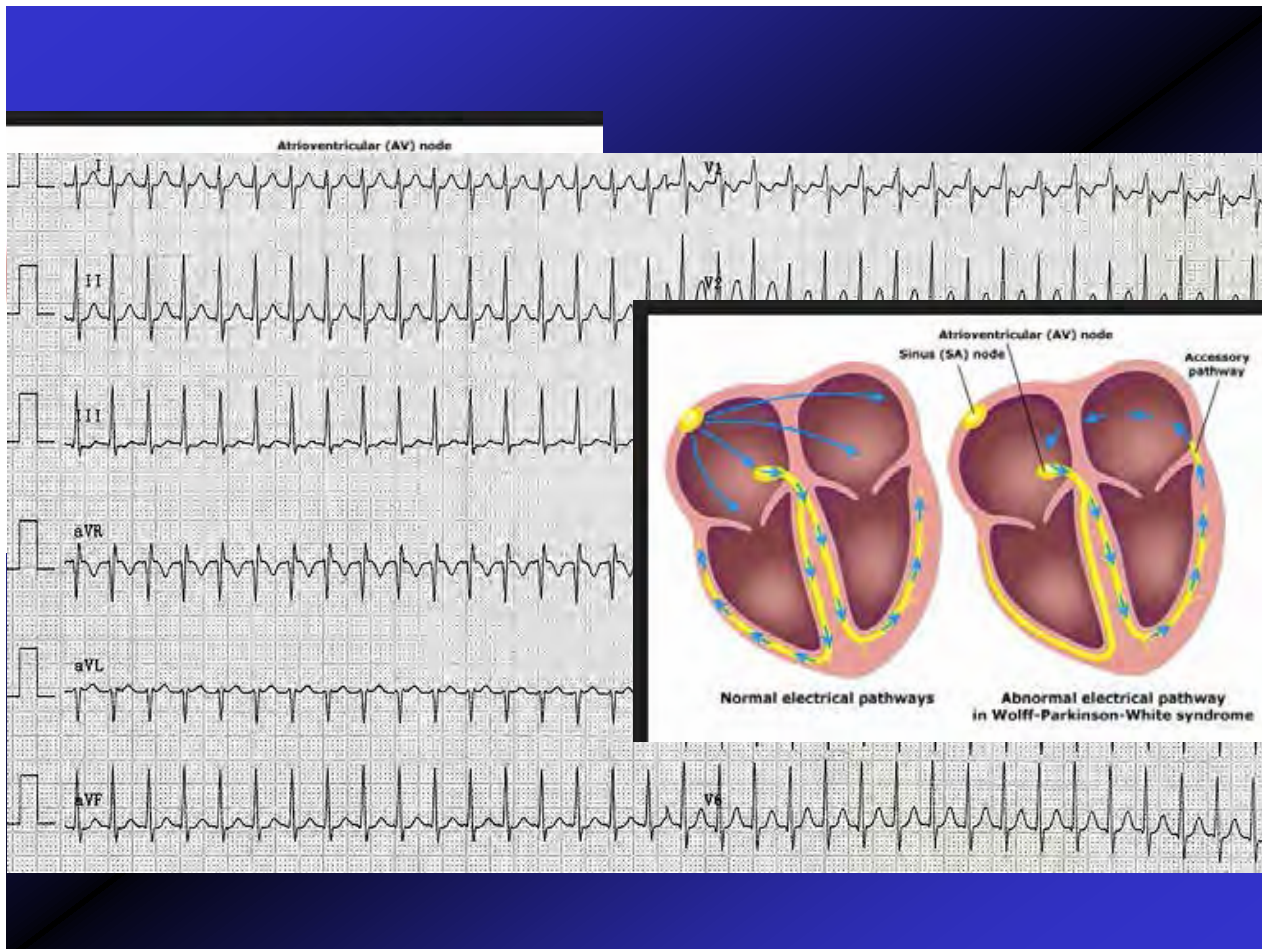




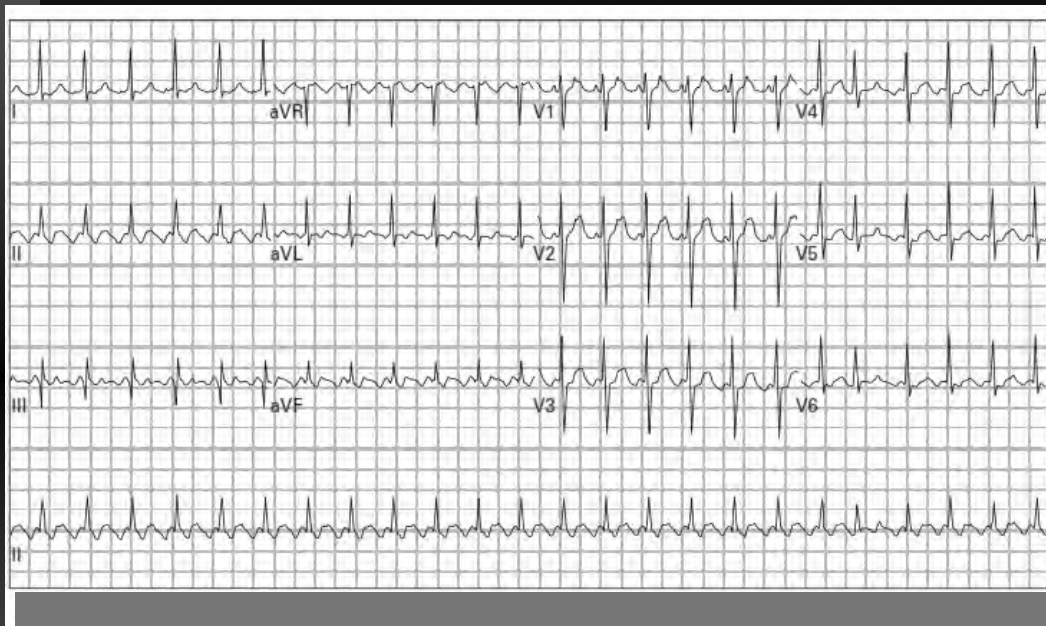
## Γυναίκα 44 ετών με διαλείποντα επεισόδια προκαρδίων παλμών





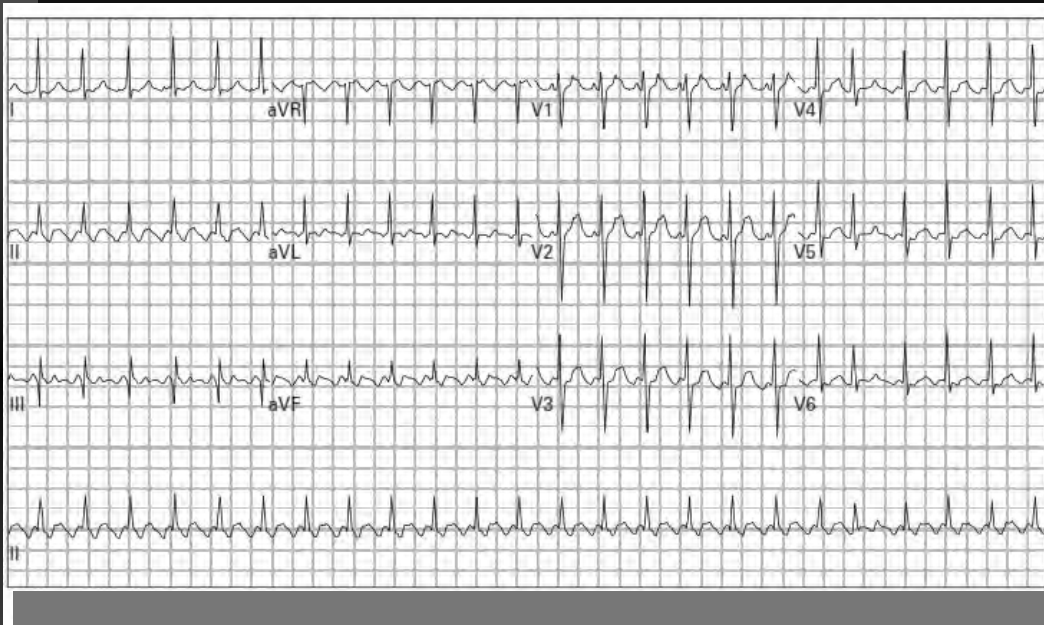


## Ανδρας 60 ετών με αίσθημα παλμών και δύσπνοια



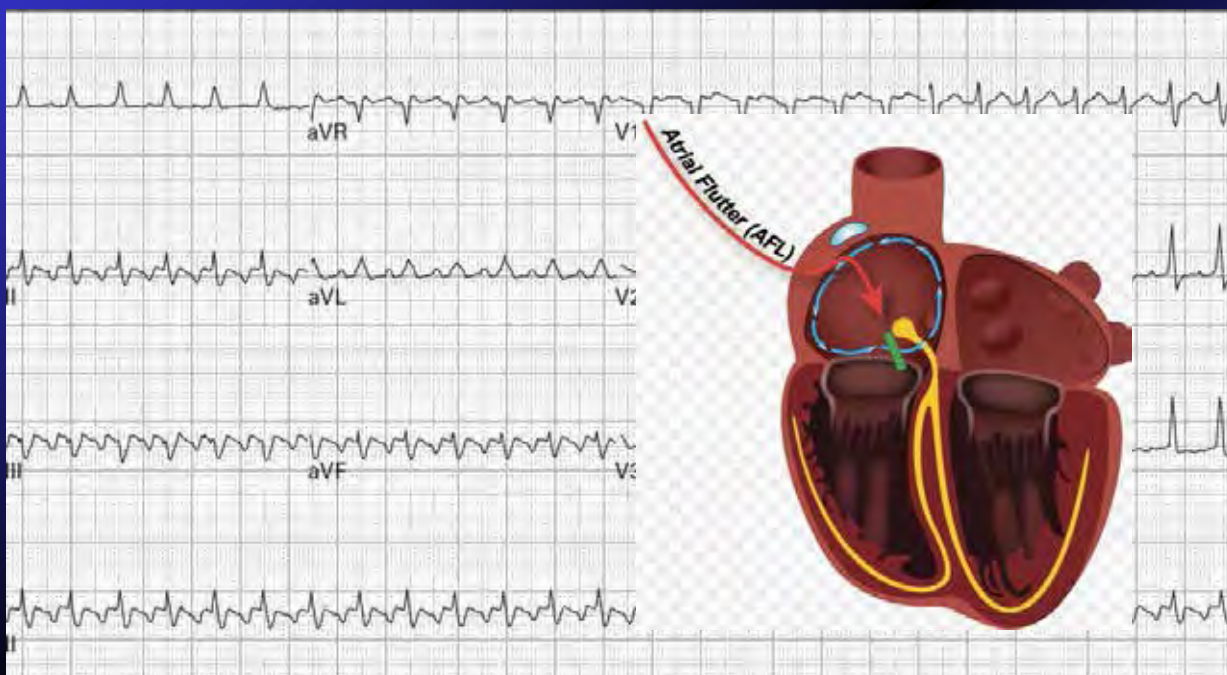
1. Υπερκολιακή παροξυσμική ταχυκαρδία
2. Φλεβοκομβική ταχυκαρδία
3. Κολπική μαρμαρυγή
4. Κολπικός πτερυγισμός

## Ανδρας 60 ετών με αίσθημα παλμών και δύσπνοια



1. Υπερκοιλιακή παροξυσμική ταχυκαρδία
2. Φλεβοκομβική ταχυκαρδία
3. Κολπική μαρμαρυγή
4. **Κολπικός πτερυγισμός**

## Ανδρας 65 ετών με αίσθημα παλμών και ζάλη



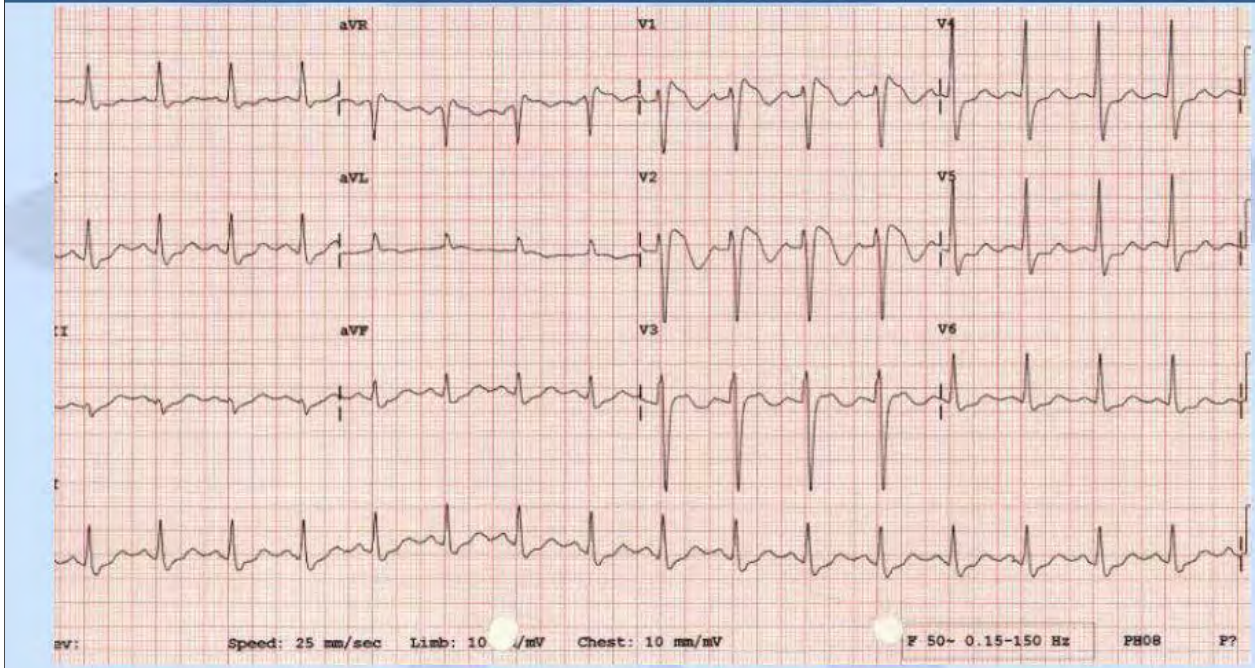




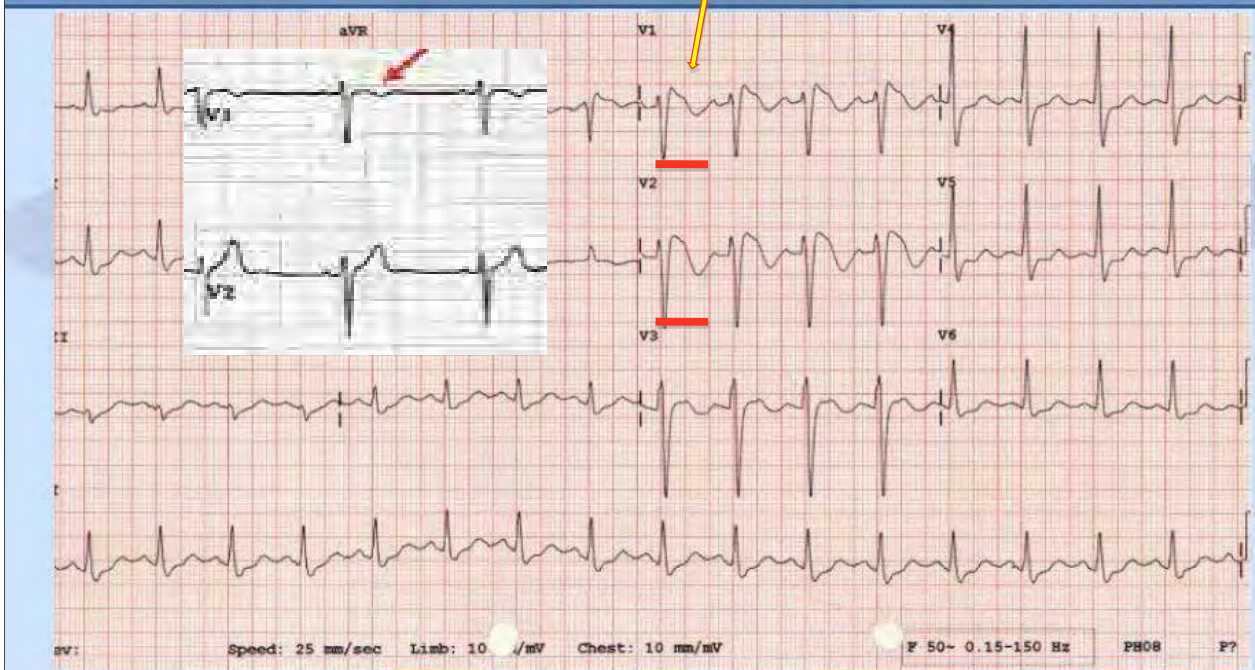
## Συγκοπτικό επεισόδιο, γυναίκα 38 ετών



## Γυναίκα 22 ετών με συγκοπτικό επεισόδιο

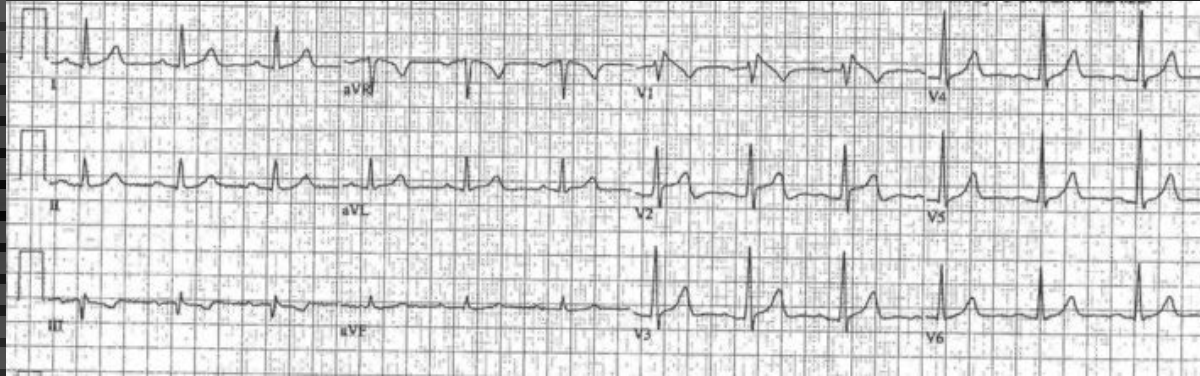


## Γυναίκα 22 ετών με συγκοπτικό επεισόδιο

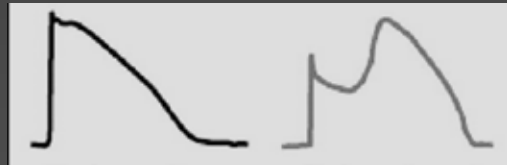




# Brugada

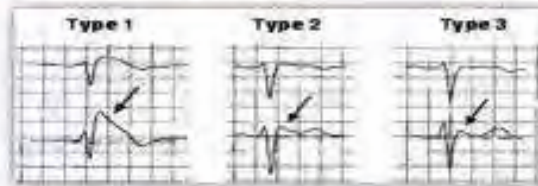


Na ion  
channelopathy that  
predisposes to v-  
tach/fib



Coved or Saddle types

## Prognosis of Asymptomatic Brugada



**1029 patients,**  
**Incidence of sudden death 0.5% at**  
**32 month follow up !**

Long-Term Prognosis of Patients Diagnosed With Brugada Syndrome : Results From the  
FINGER Brugada Syndrome Registry *Circulation*. 2010;121:635-643

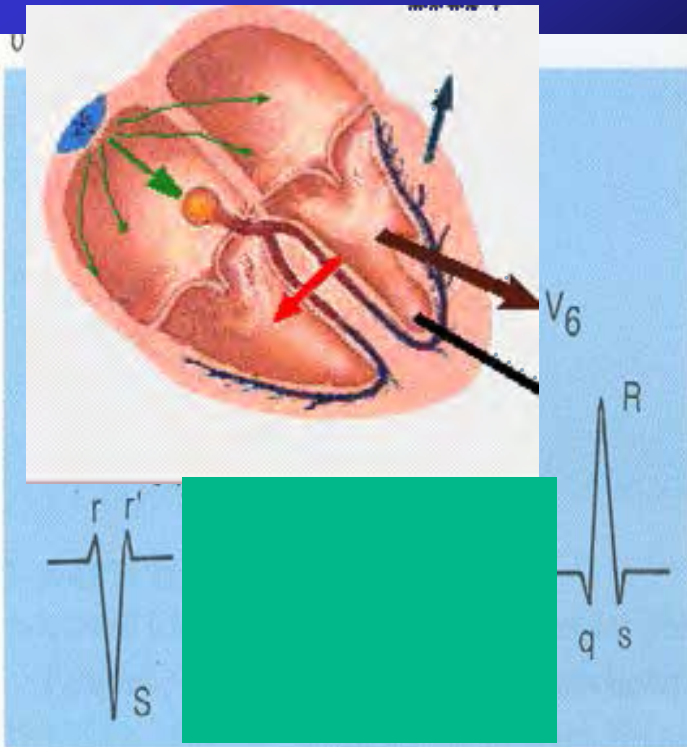
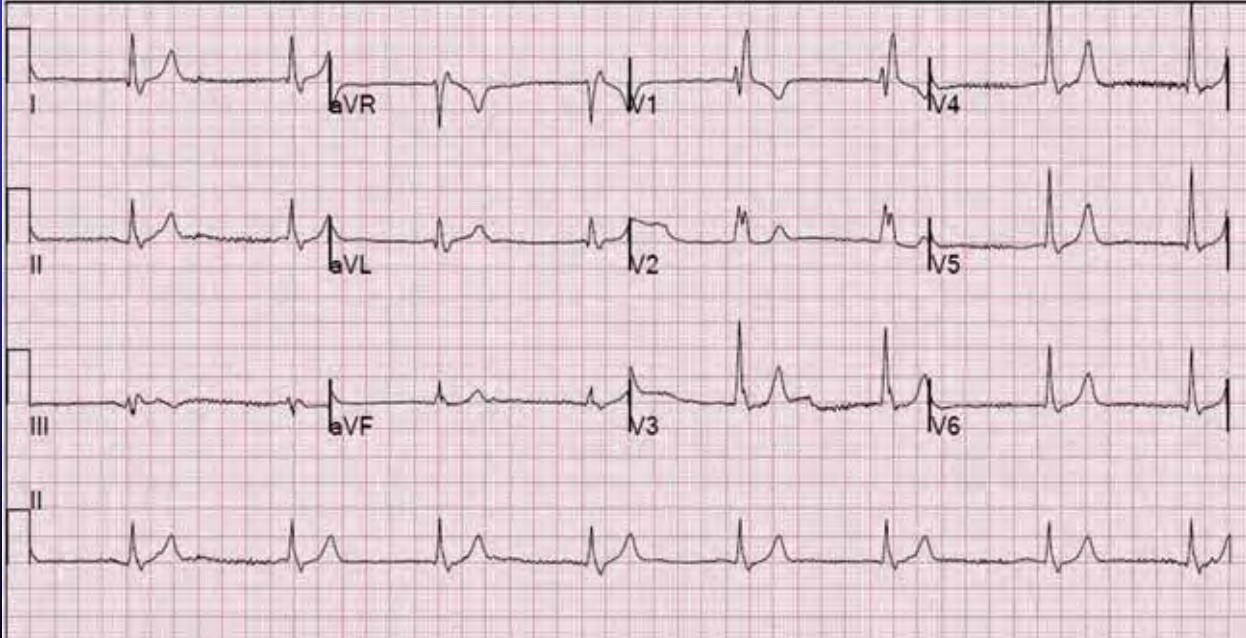
Circulation



www.dr.vyerkatasani.co.in

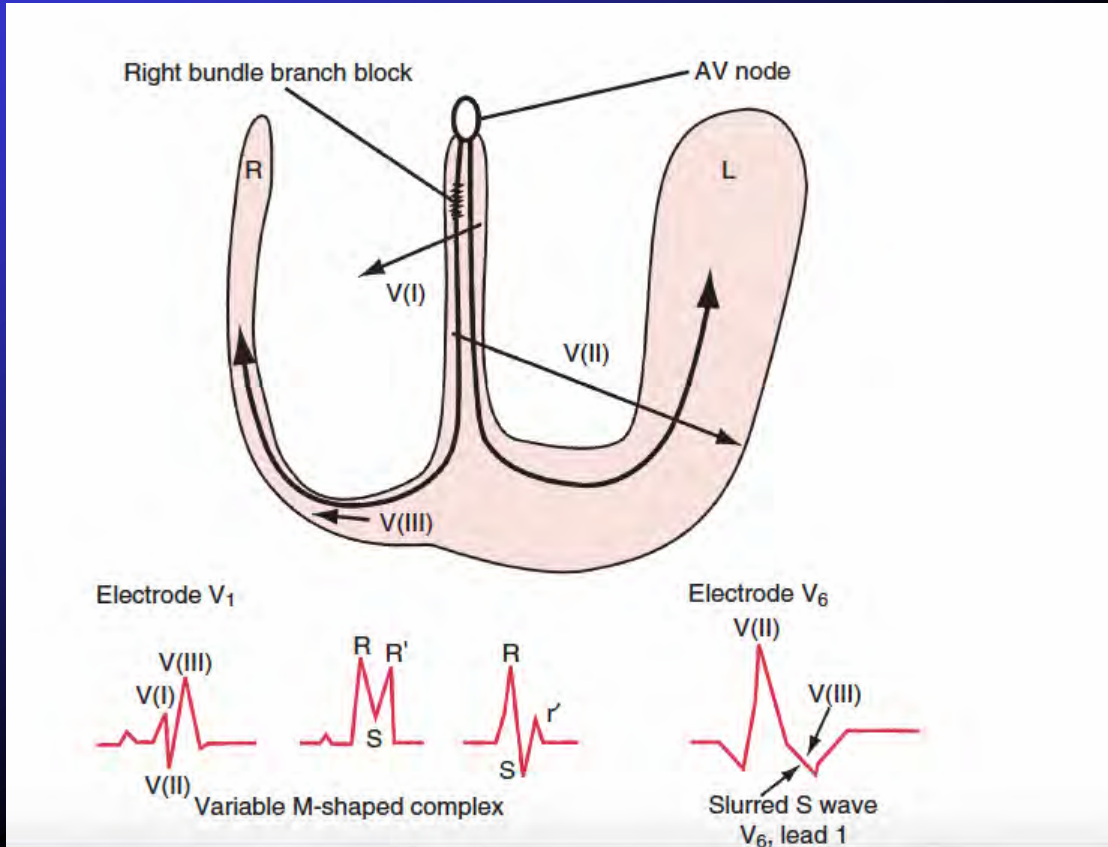


## Ανδρας 45 ετών , ασυμπτωματικός

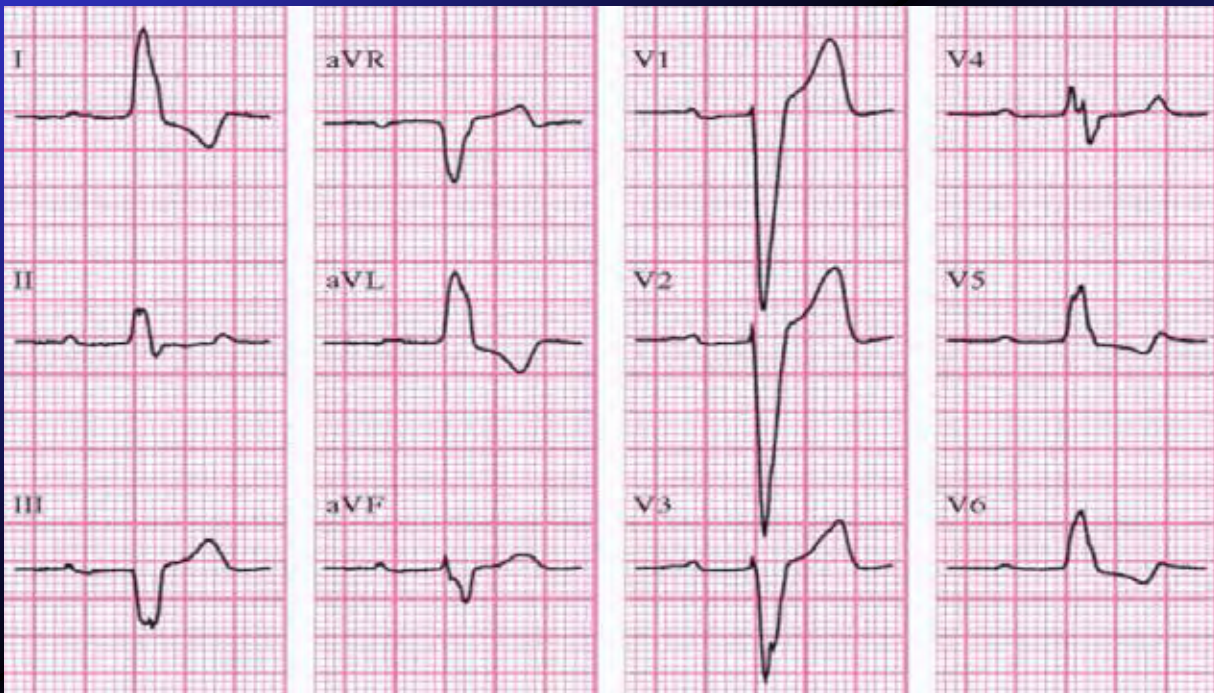


Εικ. 12: 'Η διέγερση των κοιλιών και ή δημιουργία του QRS συμπλέγματος.

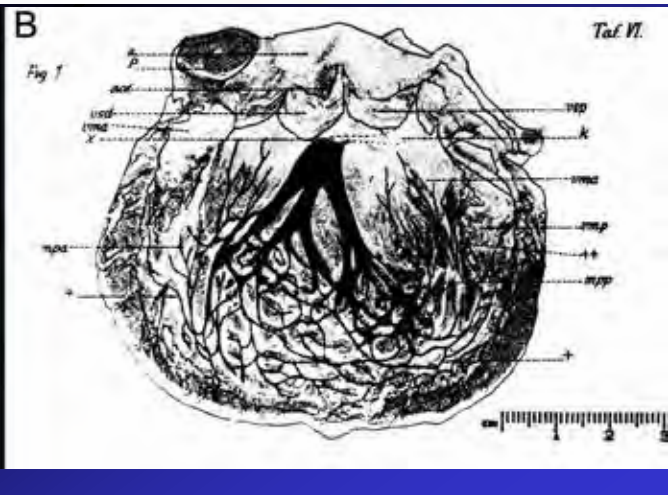
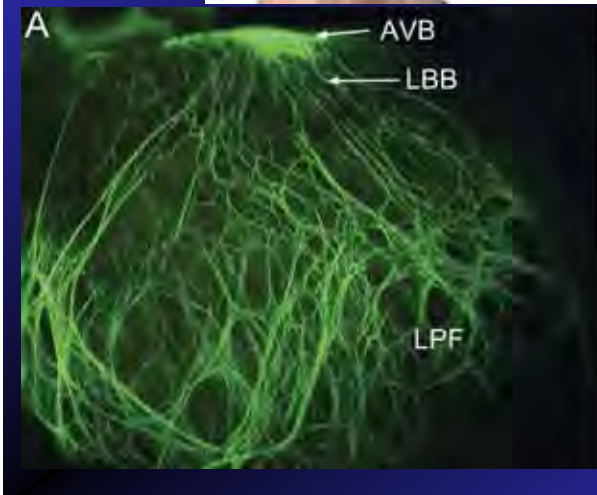
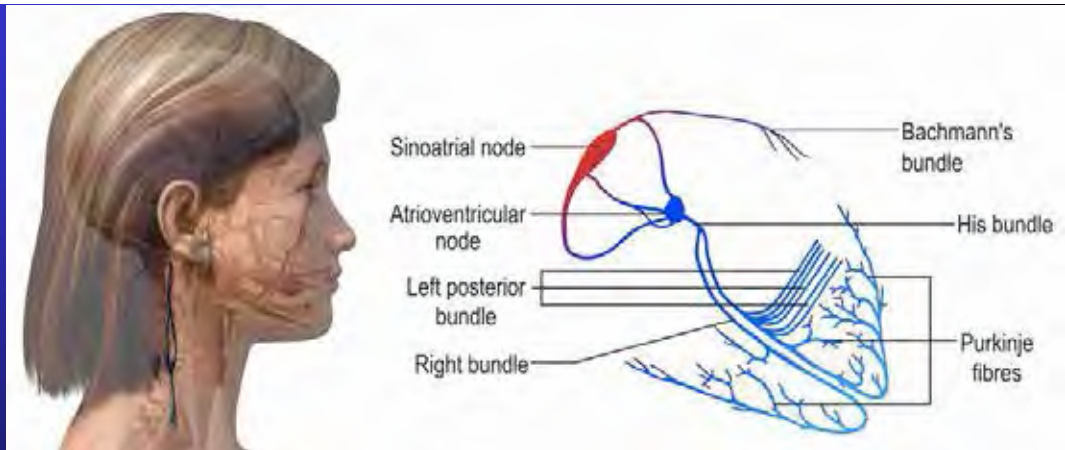
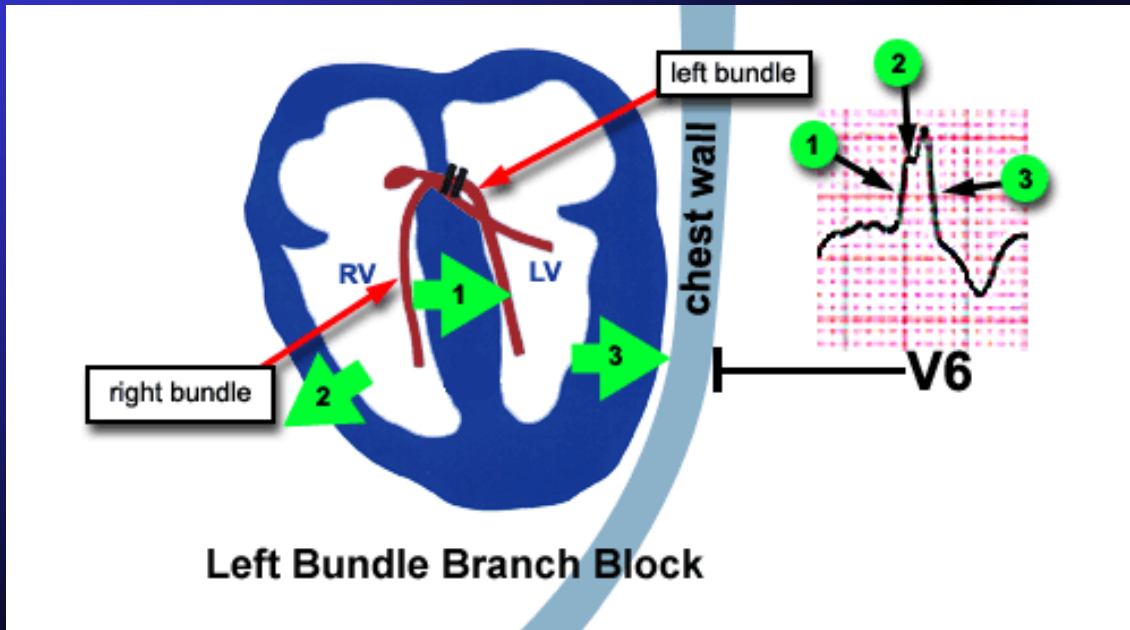




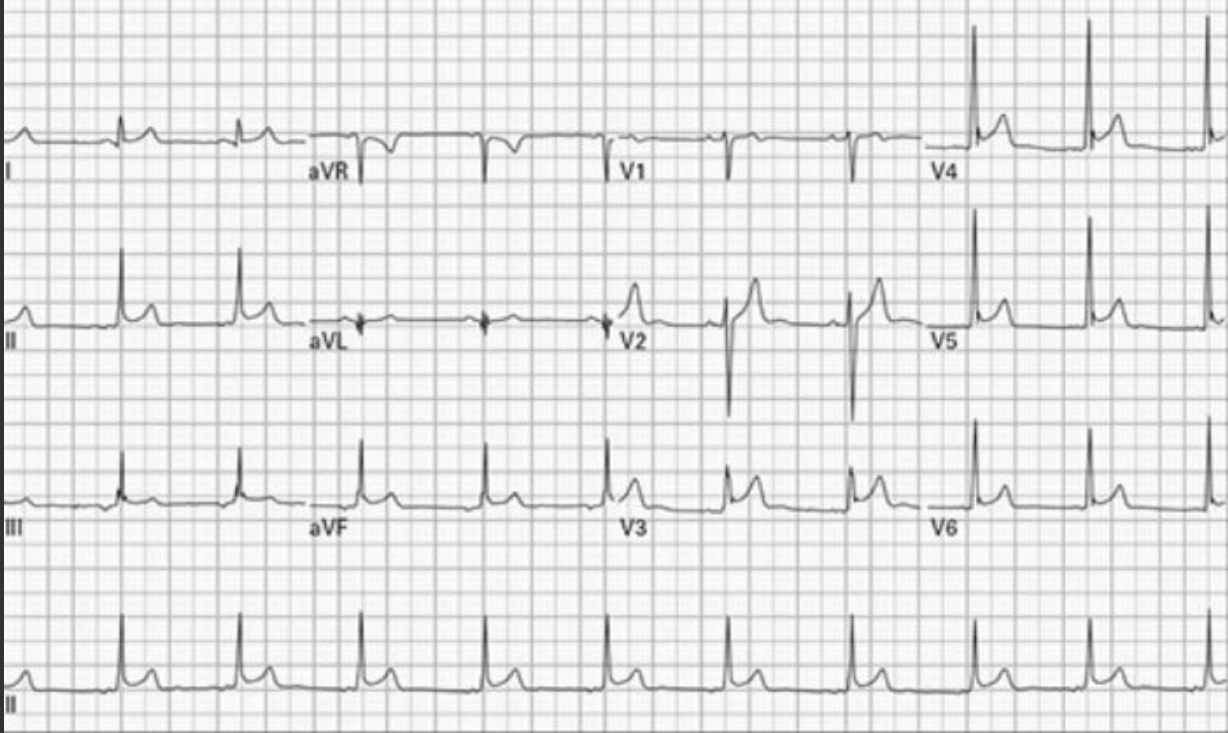
## Προεγχειρητικό ΗΚΓ σε γυναίκα 70 ετών







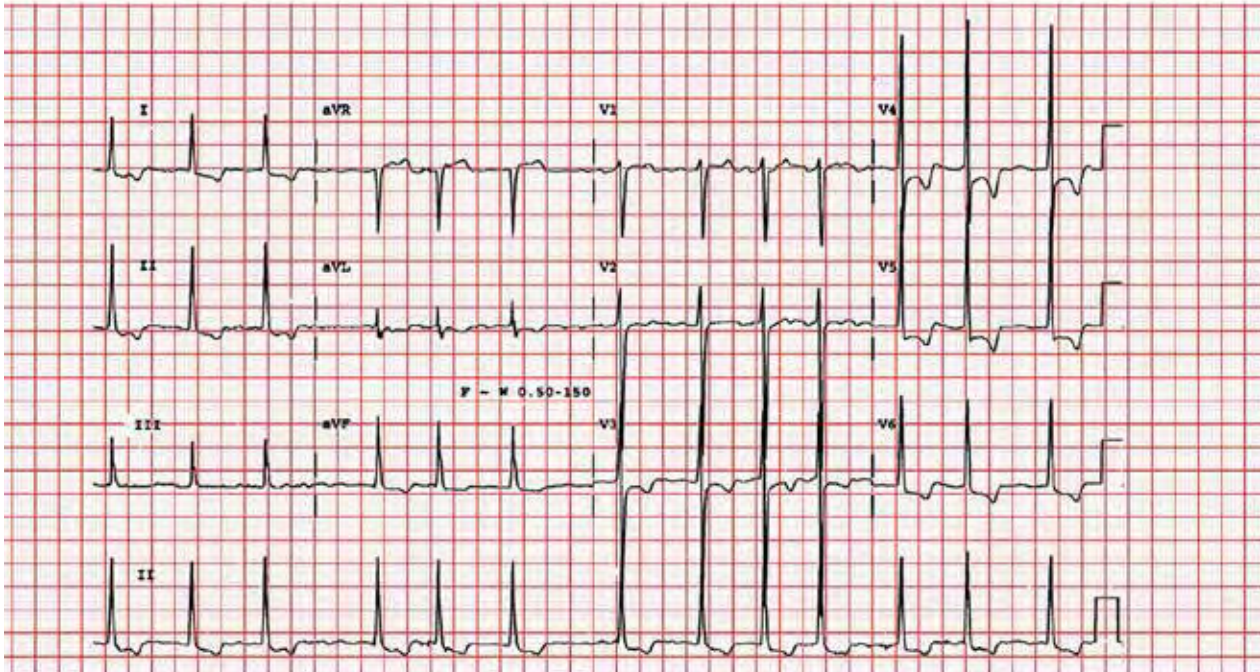
## Γυναίκα 25 ετών με λιποθυμικό επεισόδιο στην θέα αίματος



### Το ΗΚΓ

- 1<sup>ης</sup> γραμμής διαγνωστικό test σε ασθενείς που προσέρχονται με:
- Αίσθημα παλμών
- Ζάλη, Λιποθυμία, Συγκοπή
- ΑΕΕ, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια
- Προκάρδιο άλγος
- Δύσπνοια

## ΑΕΕ σε γυναίκα 70 ετών με αρτ. υπέρταση



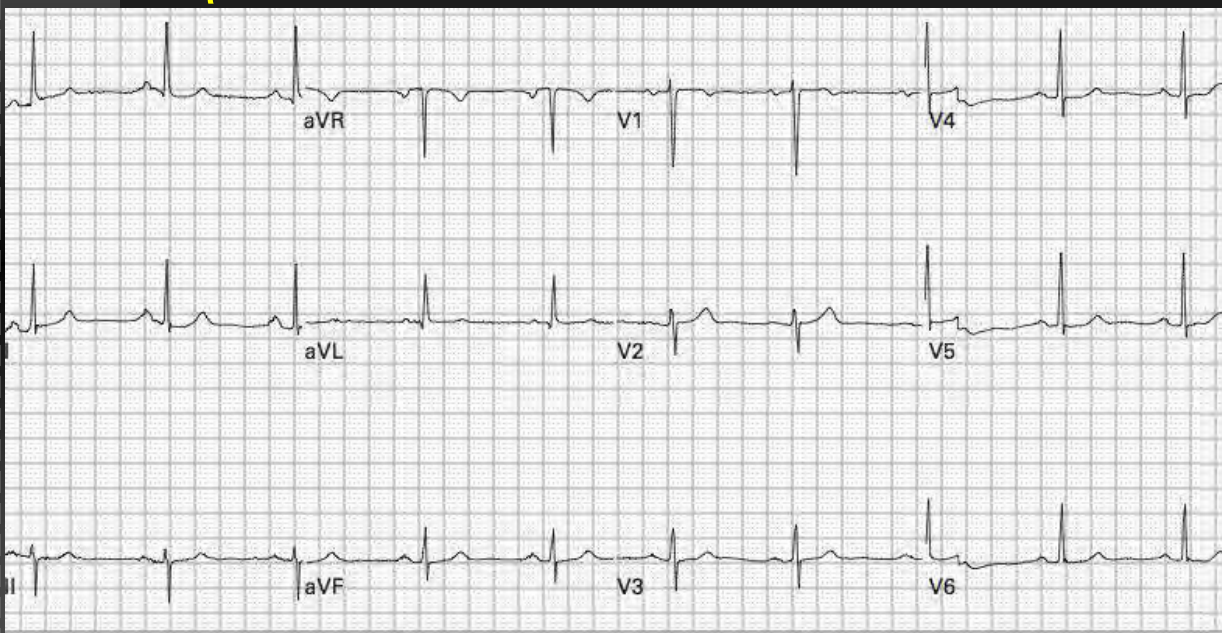
CHADS2 – VASc Score		
C	Congestive Heart Failure	1
H	Hypertension (>140/90 mmHg)	1
A	Age $\geq$ 75	2
D	Diabetes Mellitus	1
S <sub>2</sub>	Prior TIA or stroke	2
V	Vascular disease (MI, aortic plaque etc)	1
A	Age 65-74	1



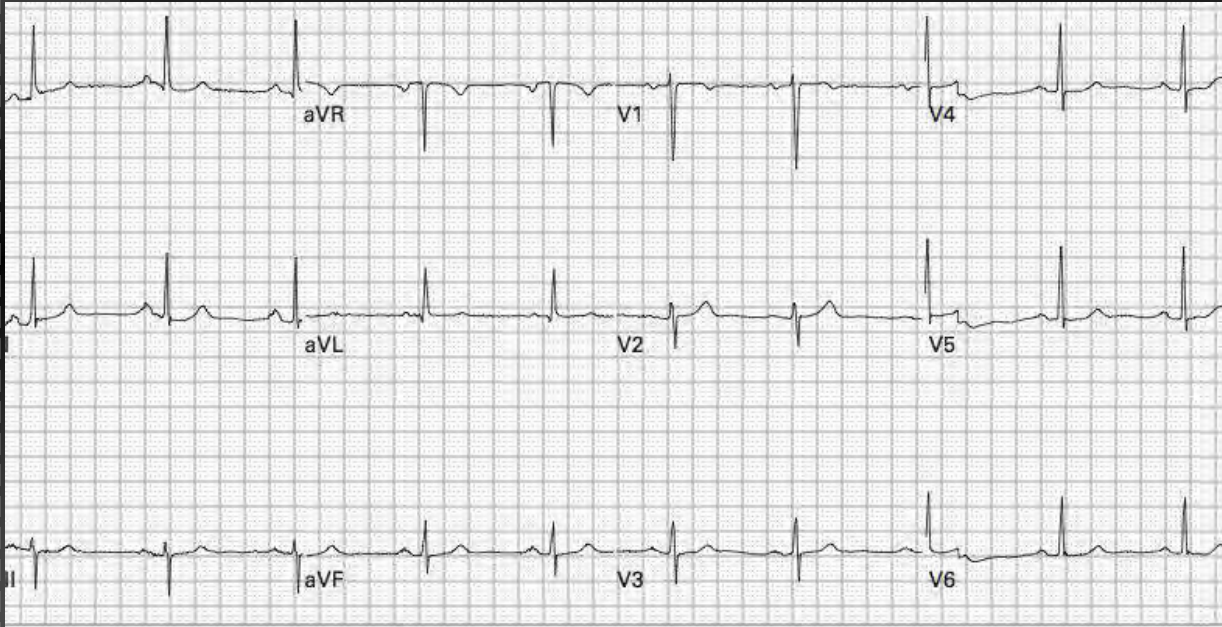
## Το ΗΚΓ

- ❑ 1<sup>ης</sup> γραμμής διαγνωστικό test σε ασθενείς που προσέρχονται με:
  - ❑ Αίσθημα παλμών
  - ❑ Ζάλη, Λιποθυμία, Συγκοπή
  - ❑ ΑΕΕ, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια
  - ❑ Προκάρδιο άλγος
  - ❑ Δύσπνοια

Γυναίκα 58 ετών, με δύσπνοια στην κόπωση



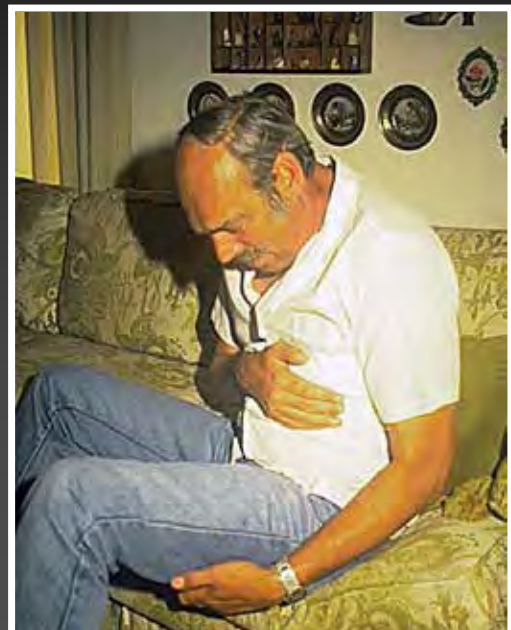
## Γυναίκα 58 ετών, με δύσπνοια στην κόπωση



Φυσιολογικό ΗΚΓ

## Θωρακικό άλγος από το μεσοθωράκιο....

- Οξύ έμφραγμα-Ασταθής στηθάγχη
- Ανεύρυσμα αορτής (ρήξη)
- Περικαρδίτις
- Πνευμονική εμβολή
- Πνευμοθώραξ
- Ρήξη οισοφαγού





## Θωρακικό άλγος που συνοδεύεται από...

- Ανώμαλο σφυγμό
- Παθολογική αρτηριακή πίεση
- Δύσπνοια

....συνήθως χρειάζεται

O<sub>2</sub>, ενδοφλέβια γραμμή, ΗΚΓ

6

## Διαφορική Διάγνωση Προκαρδίου Αλγους

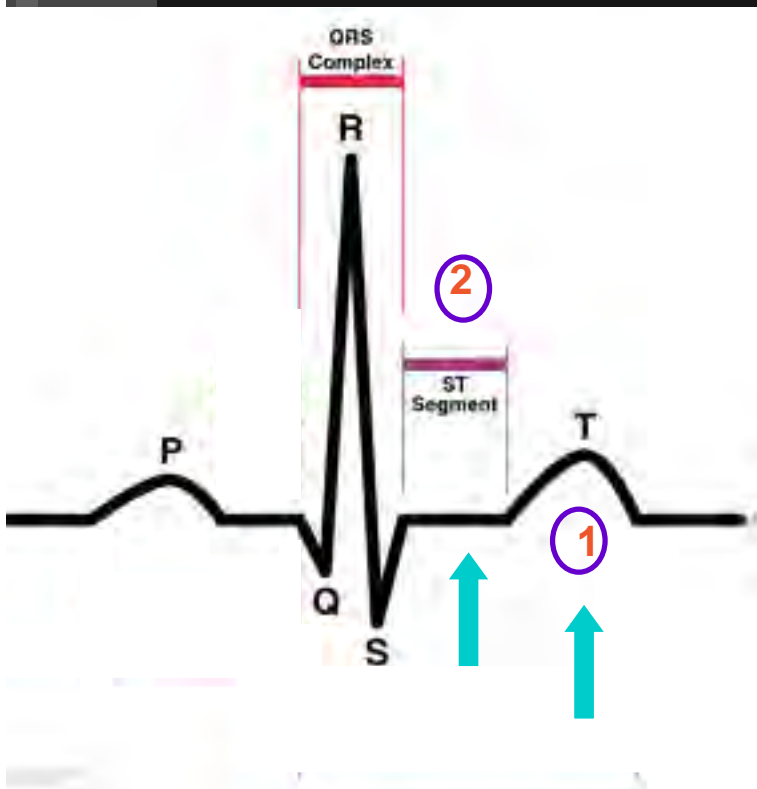
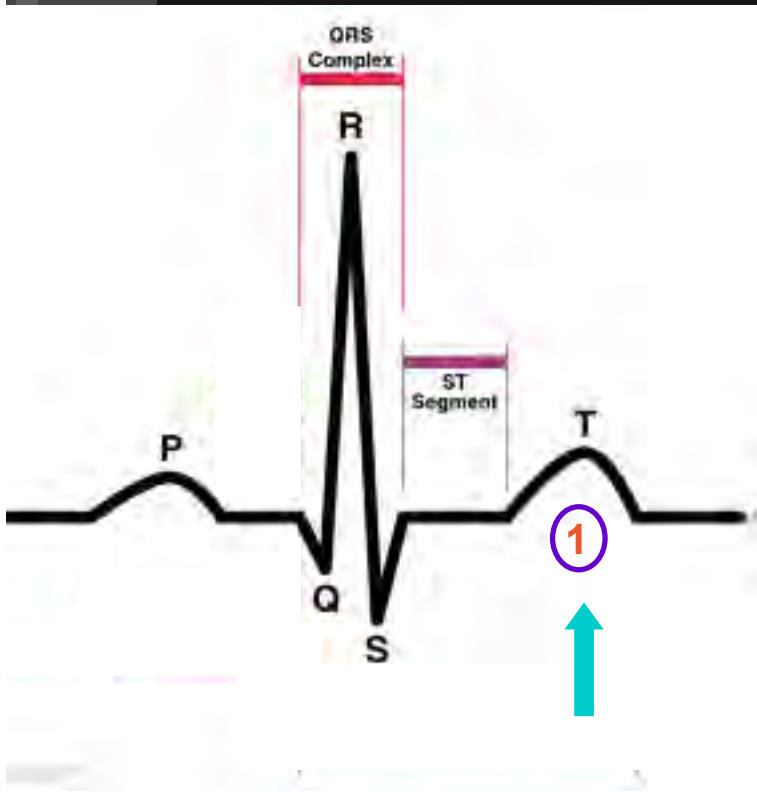
Αρχική προσέγγιση...

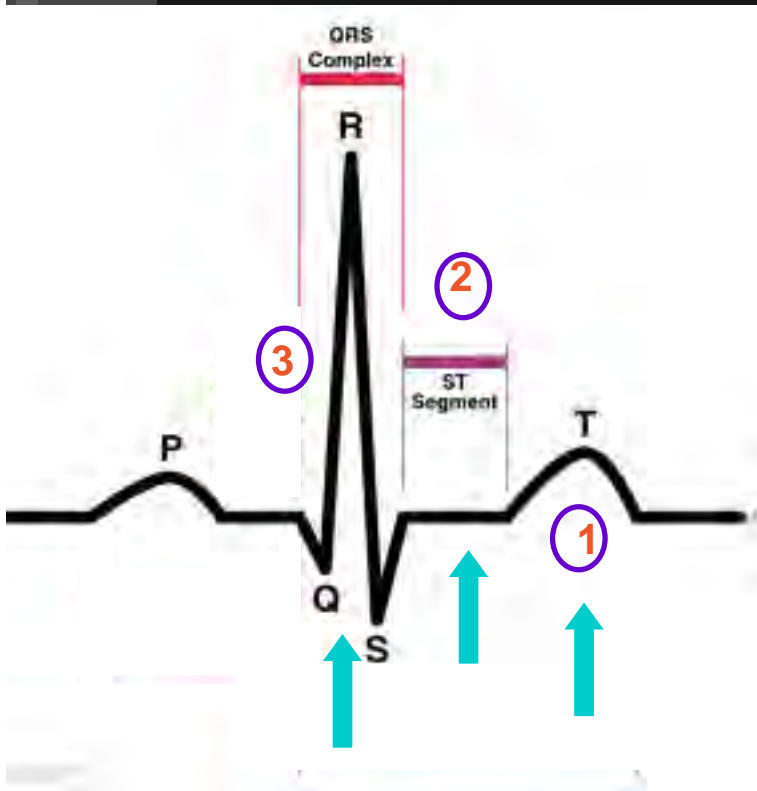
### • Ιστορικό:

- Ιστορικό καρδιακής ή πνευμονικής νόσου
- Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
- Χαρακτήρες του πόνου
- Συνοδά συμπτώματα



7



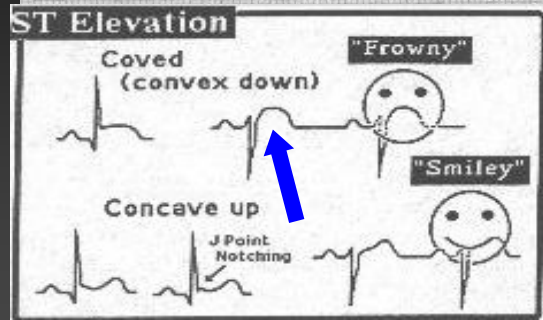
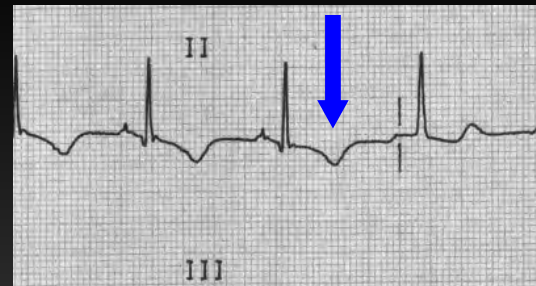


## The Three I's

Ischemia ( κύμα T και ST )

Injury ( διάστημα ST )

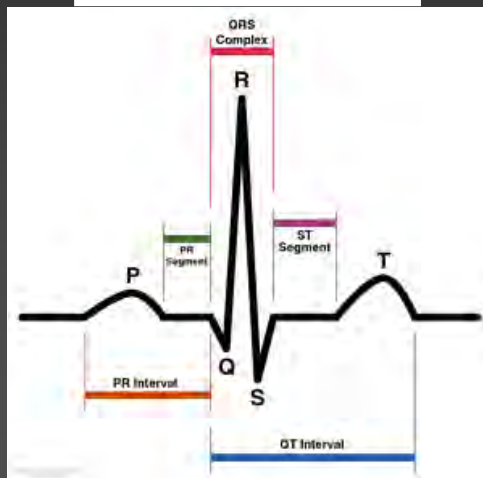
Infarct ( σύμπλεγμα QRS )



## Ισχαιμικό Προκάρδιο Άλγος Διάγνωση

### ΗΚΓ

- Διαταραχές του επάρματος **T**
- Ανάσπαση του διαστήματος **ST**
- Κατάσπαση του διαστήματος **ST**
- Q κύματα του **QRS**
- Νεοεμφανιζόμενο **LBBB**
- Σύγκριση (πάντοτε) με παλαιότερα ΗΚΓ



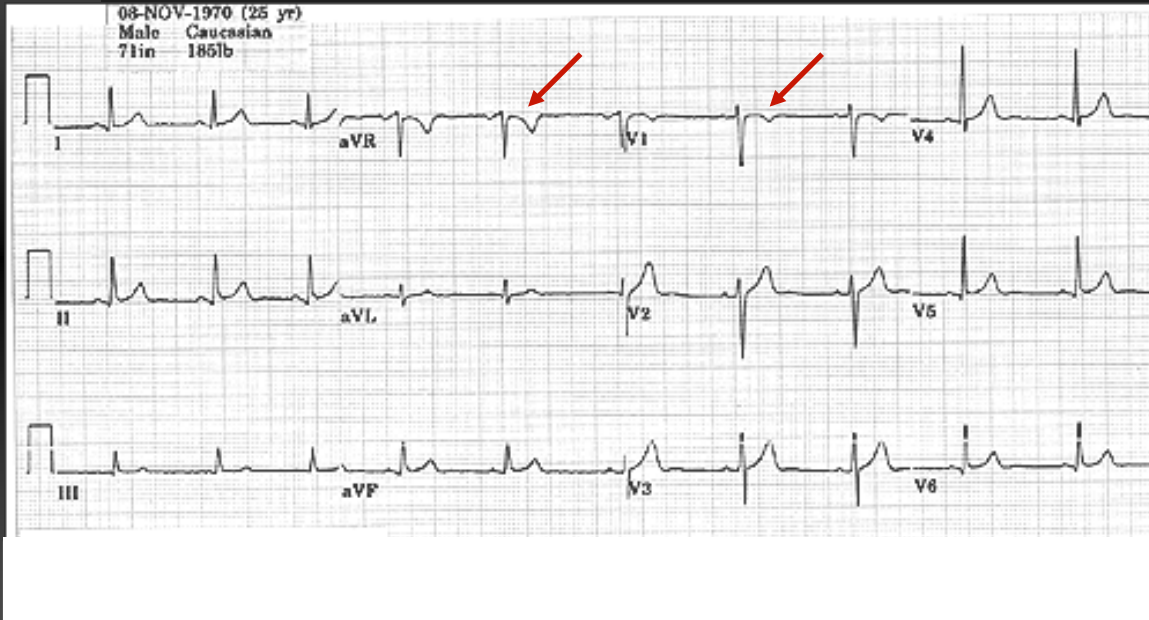
## Το ΗΚΓ στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

- 50% = Ανάσπαση του **ST**
- 20-30% = Νέες μεταβολές του **ST** ή αναστροφή του **T**
- 10-20% = Μεταβολές του **ST** ή αναστροφή του **T**  
**ΟΜΟΙΕΣ** με προηγούμενα ΗΚΓ
- 10% = Μη ειδικές αλλοιώσεις
- 1-5% = Φυσιολογικό **ΑΡΧΙΚΟ** ΗΚΓ



14

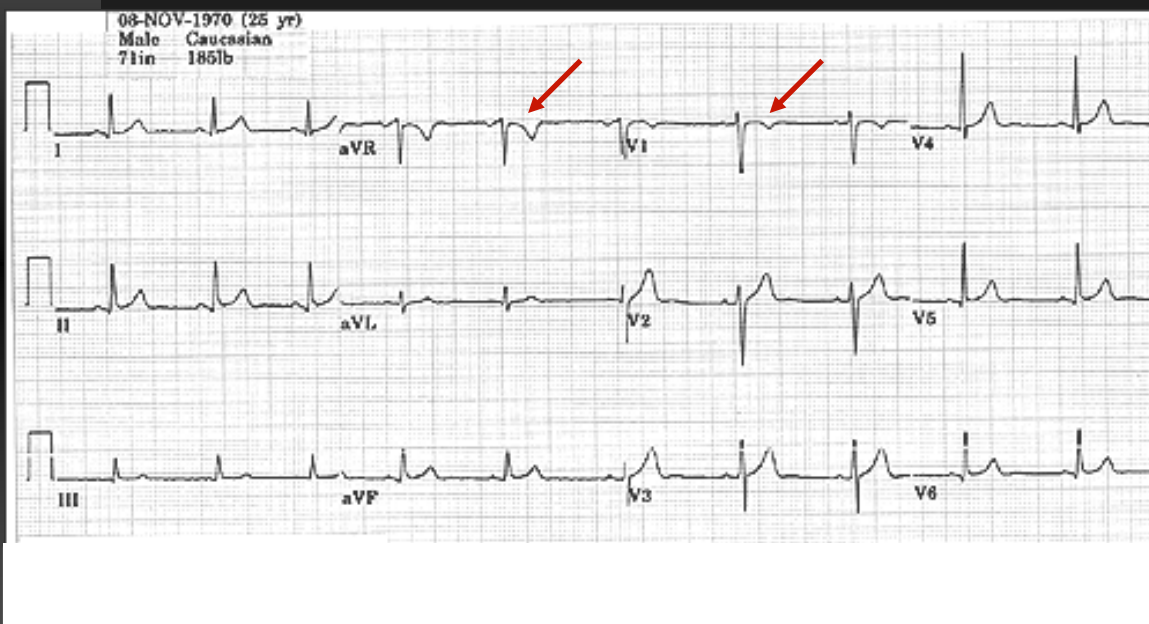
## Γυναίκα 25 ετών με προκάρδιο άλγος



14

15

## Γυναίκα 25 ετών με προκάρδιο άλγος

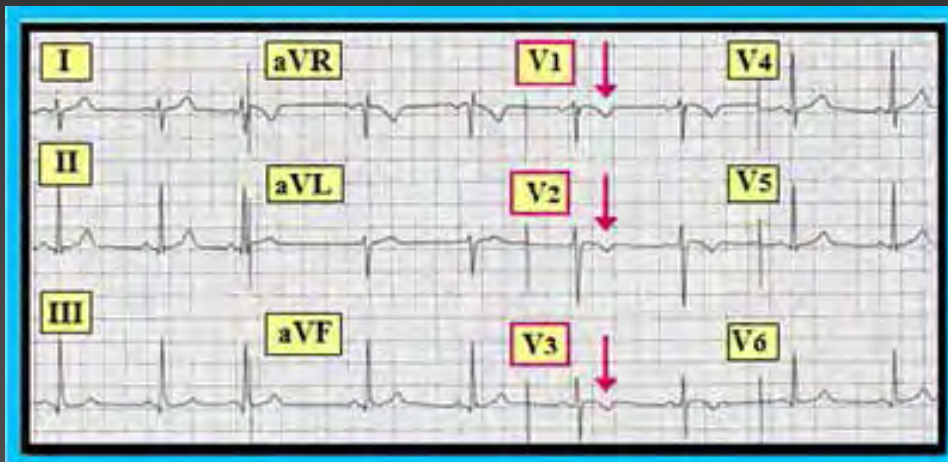


Φυσιολογικό ΗΚΓ

15



## Γυναίκα 38 ετών με προκάρδιο άλγος



## Μεταβολές του επάρματος T του ΗΚΓ

- Στο 50% των παθολογικών ΗΚΓ
- Στο 2.4% - 4.5% όλων των ΗΚΓ
- Μεγάλη ευαισθησία αλλά μικρή ειδικότητα

## Μη ειδικές μεταβολές του ST-T ( διαταραχές επαναπόλωσης )

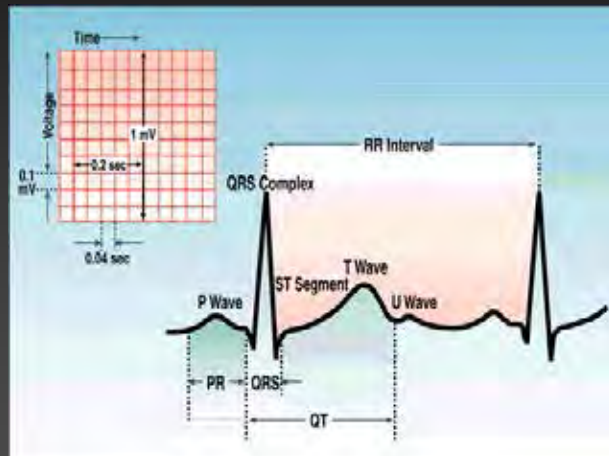
- <<<Φυσιολογικές>>

- Δευτεροπαθείς

LVH, RBBB, LBBB, πνευμονική  
εμβολή

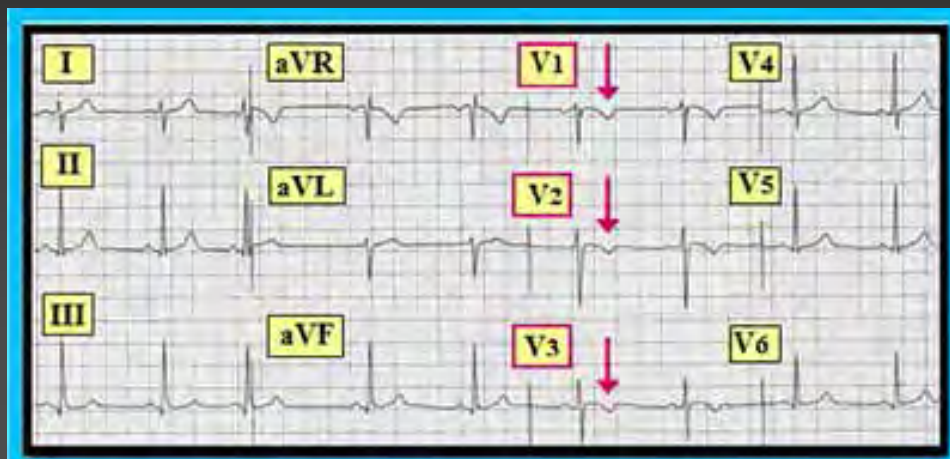
- Πρωτοπαθείς

ισχαιμία μυοκαρδίου



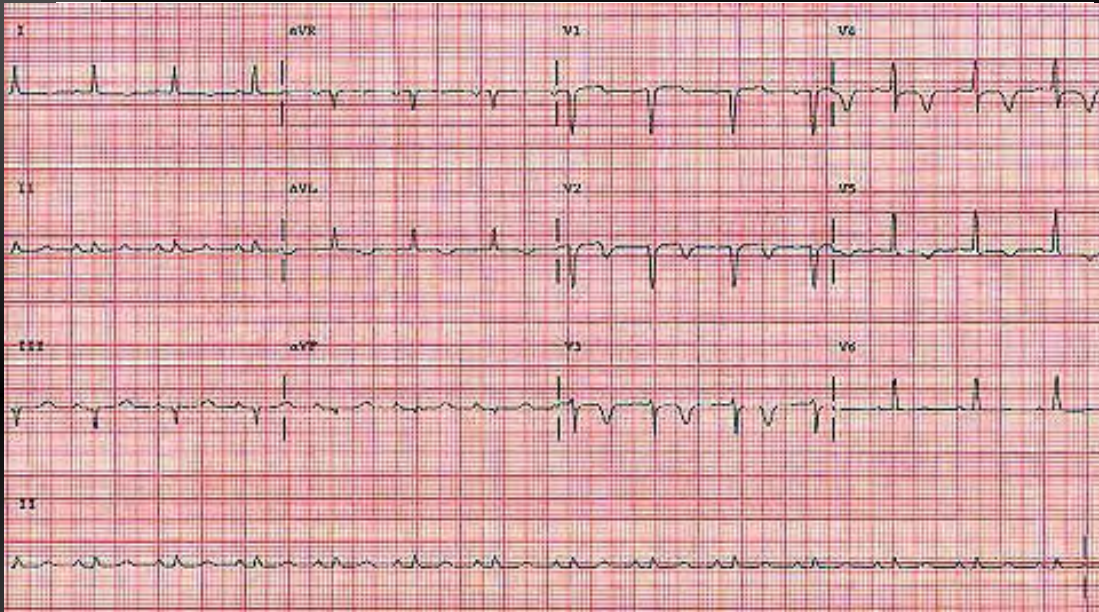
## Γυναίκα 38 ετών με προκάρδιο άλγος

- Μικρές μεταβολές του ST-T συνήθως δεν έχουν ιδιαίτερη σημασία



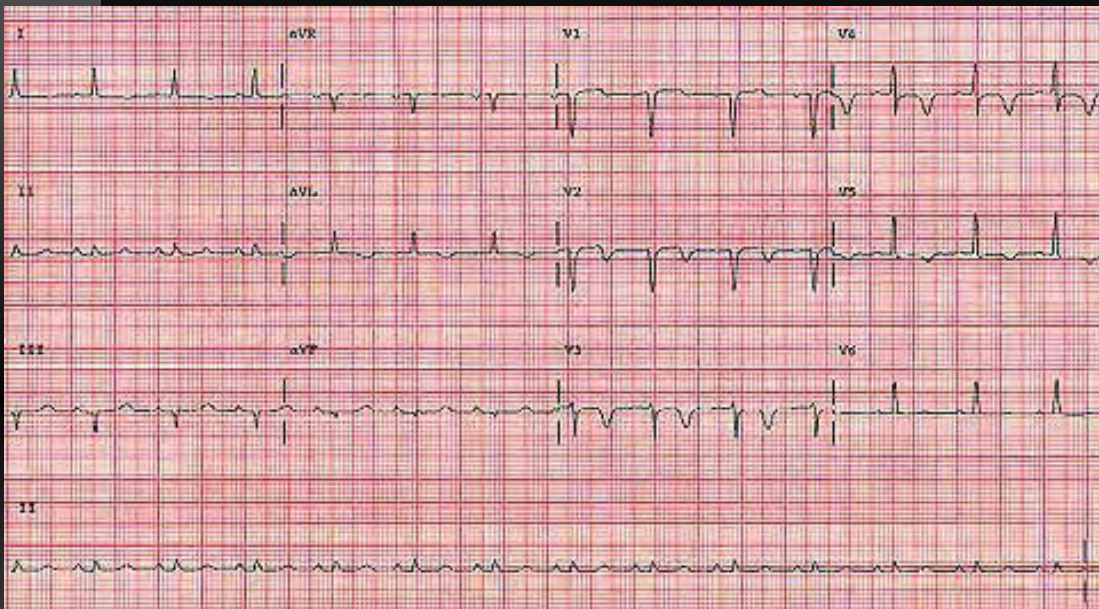


## Γυναίκα 52 ετών με προκάρδιο άλγος



1. Φυσιολογικό ΗΚΓ
2. Πνευμονική εμβολή
3. Παλιό κατώτερο έμφραγμα
4. Ασταθής στηθάγχη

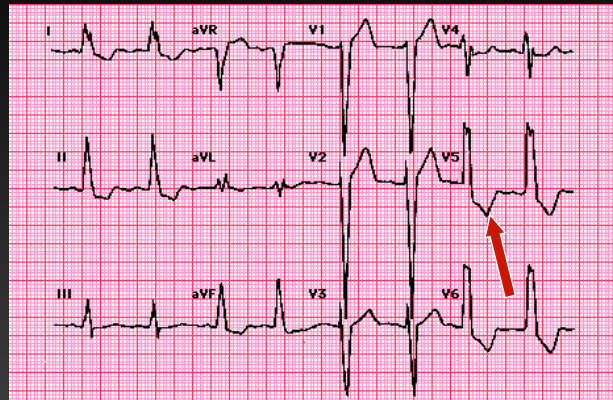
## Γυναίκα 52 ετών με προκάρδιο άλγος



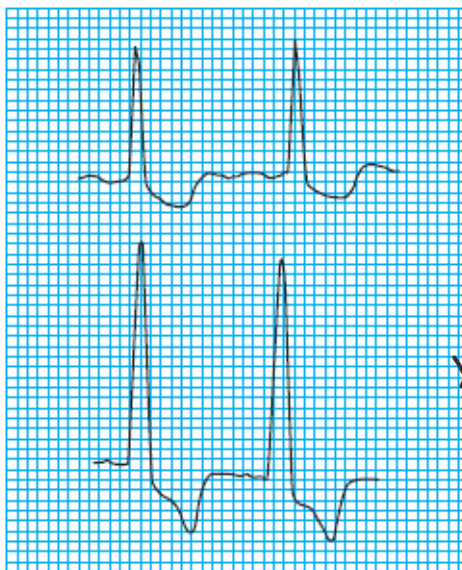
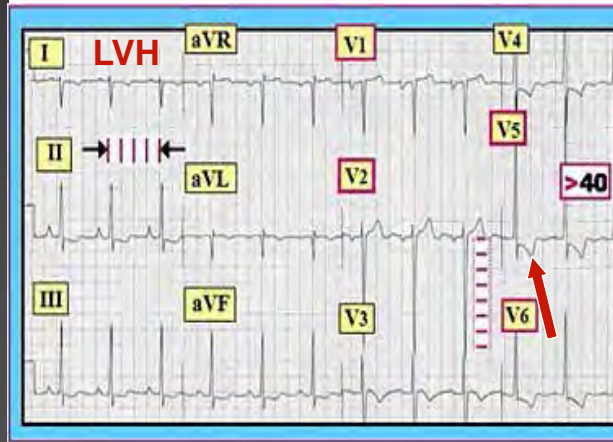
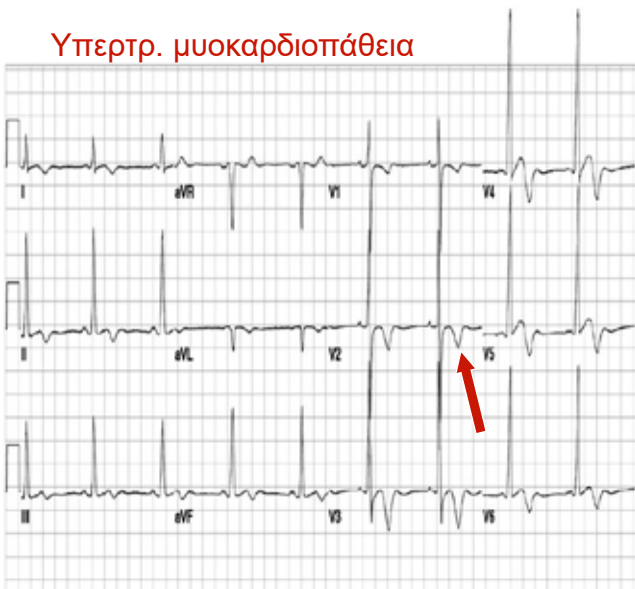
1. Φυσιολογικό ΗΚΓ
2. Πνευμονική εμβολή
3. Παλιό κατώτερο έμφραγμα
4. Ασταθής στηθάγχη

• Δευτεροπαθείς  
διαταραχές  
επαναπόλωσης

LBBB



Υπερτρ. μυοκαρδιοπάθεια

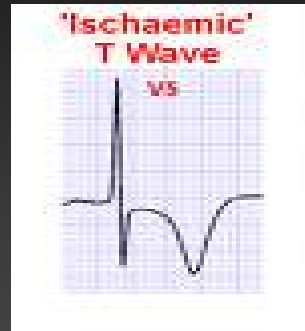
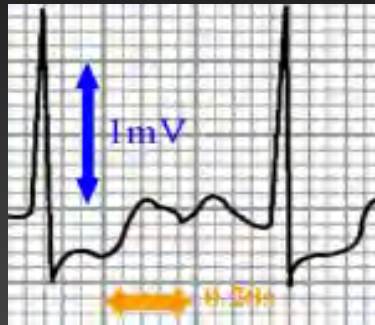


Θεραπεία με Digoxin

Υπερτροφία αριστ. κοιλίας

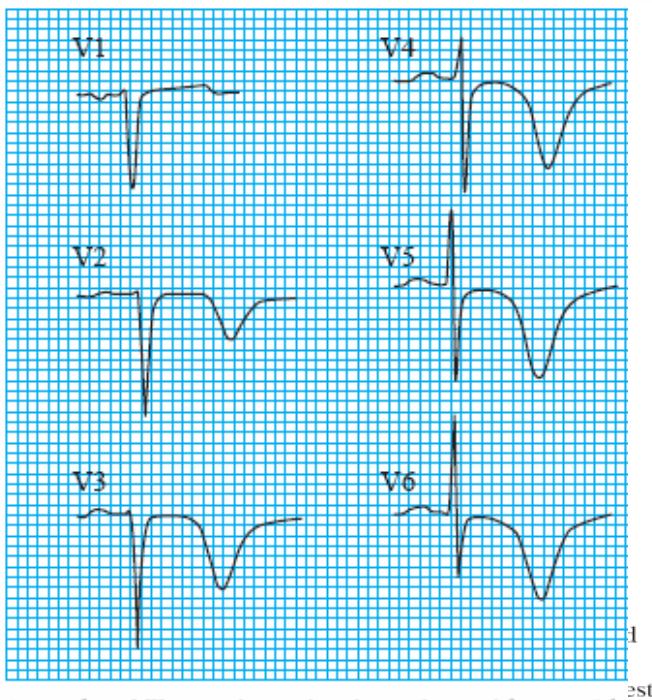


# EKG CHANGES IN ISCHEMIC HEART DISEASE

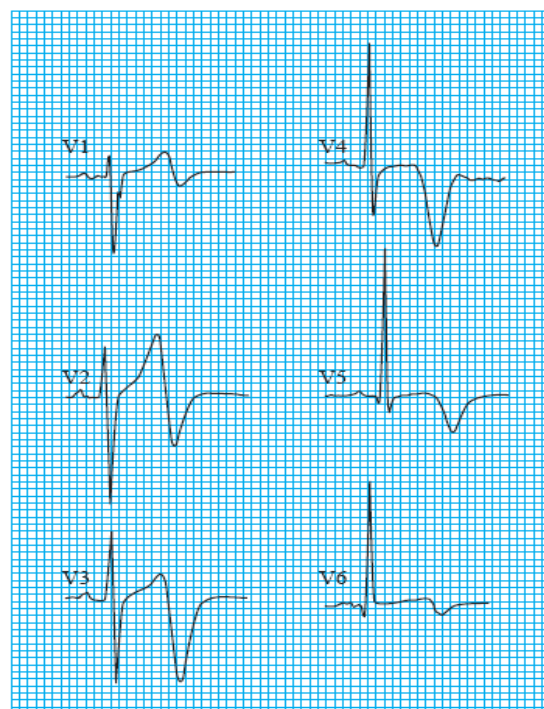


- ST SEGMENT DEPRESSION

T WAVE INVERSIONS

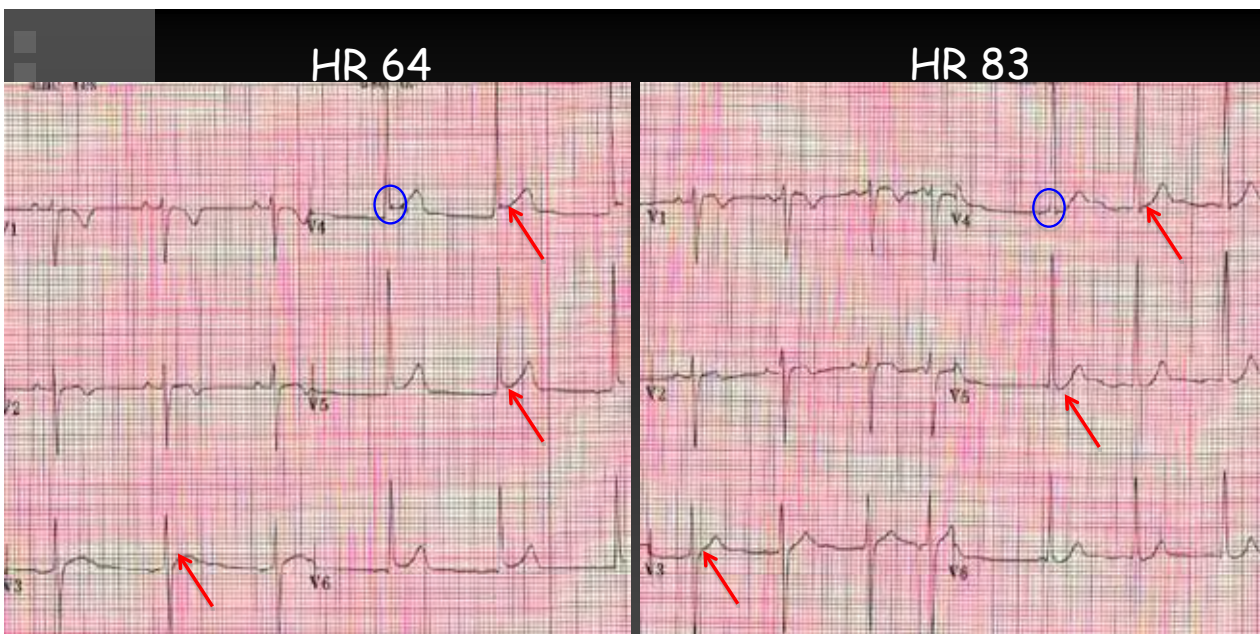
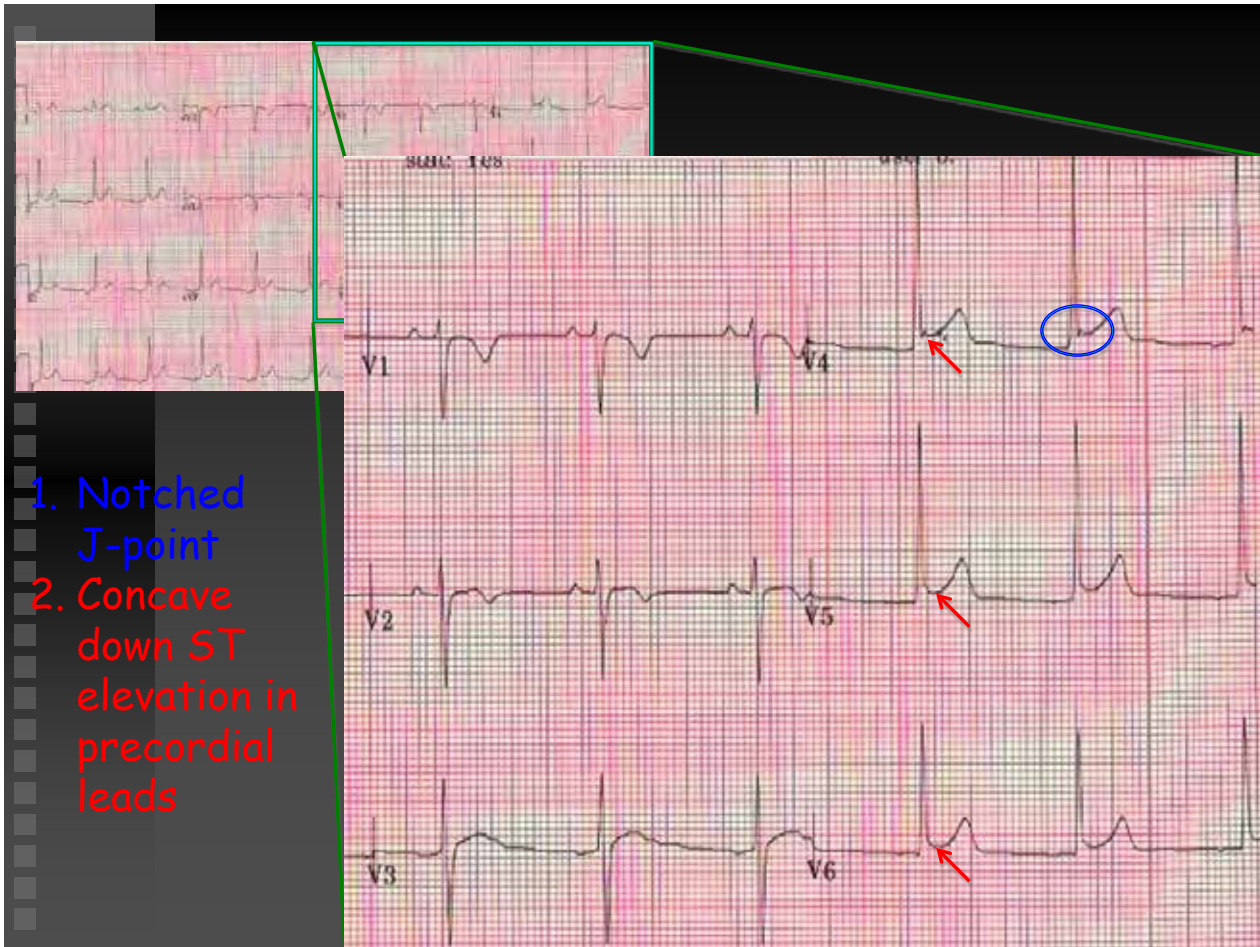


Arrowhead T wave inversion in patient with unstable angina



Biphasic T waves in man aged 26 with unstable angina



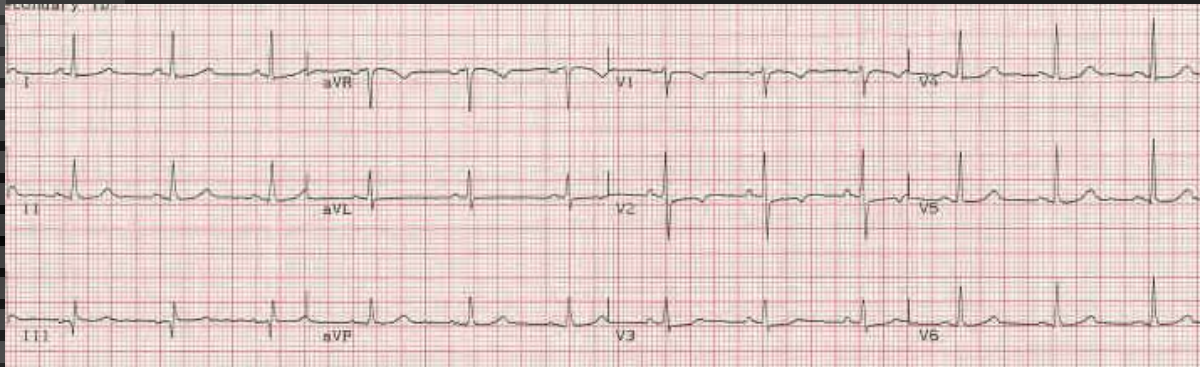


The ST segment is NOT fixed in pts w/ BER and changes from EKG to EKG and with the degree of sympathetic strain

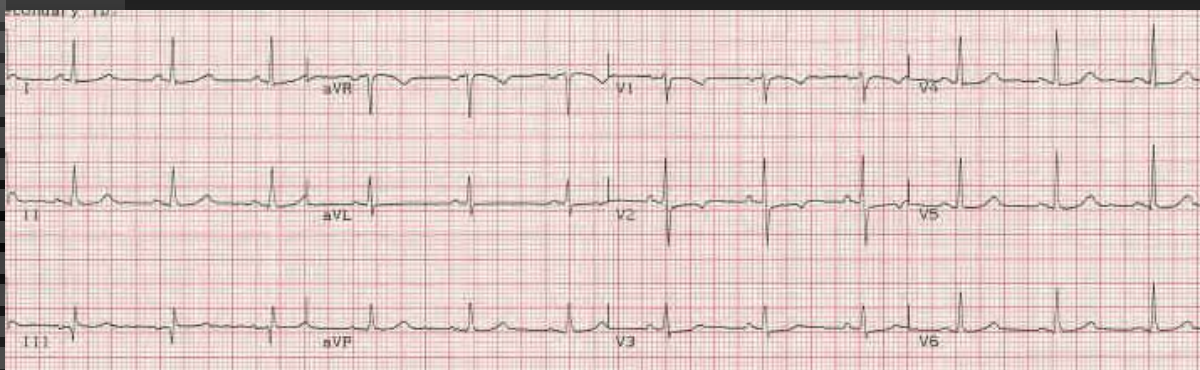
On the right, note the **complete resolution of the ST elevation** but maintenance of the **J-point notching in V4**



## Ανδρας 52 ετών με προκάρδιο άλγος

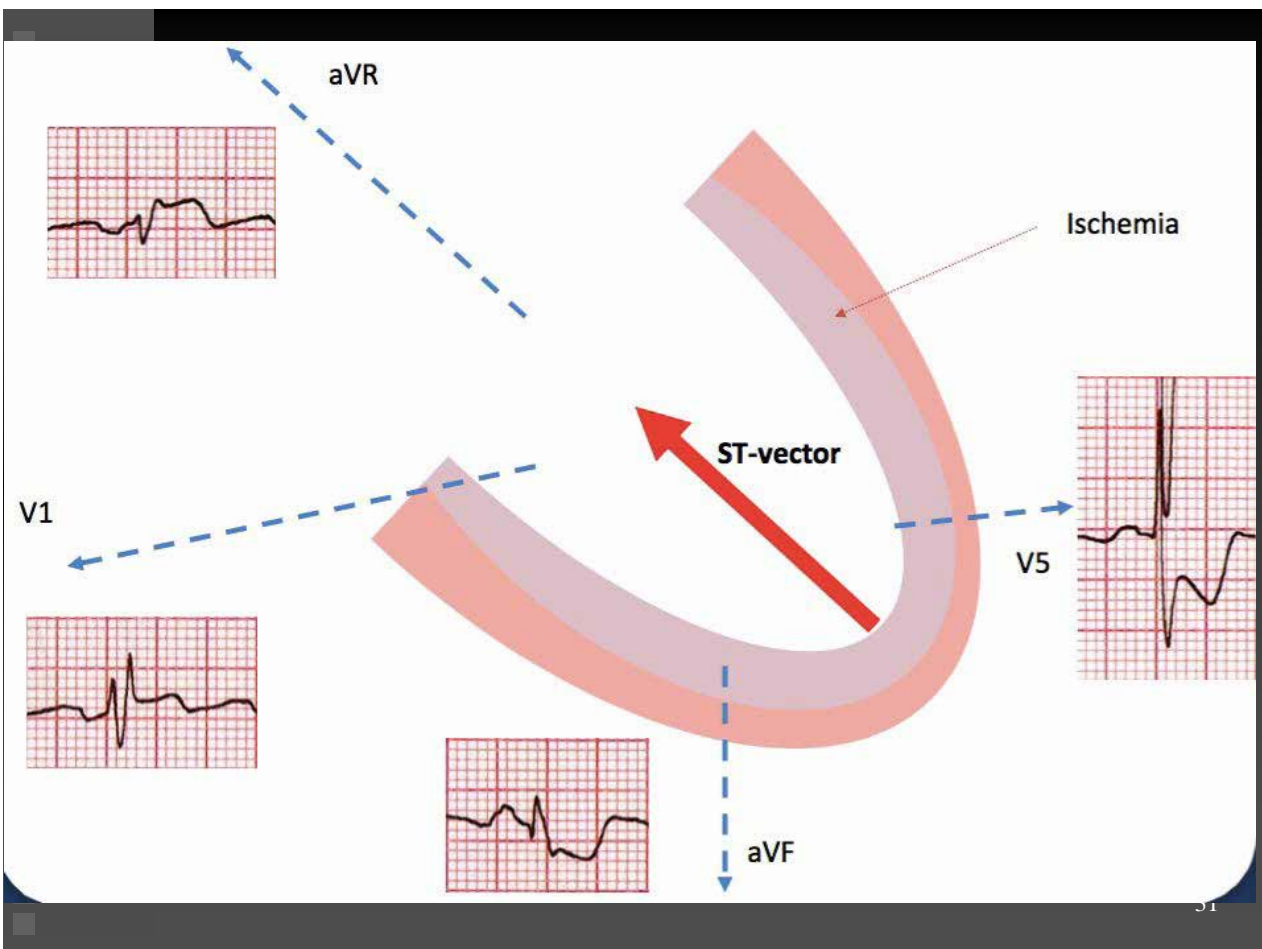
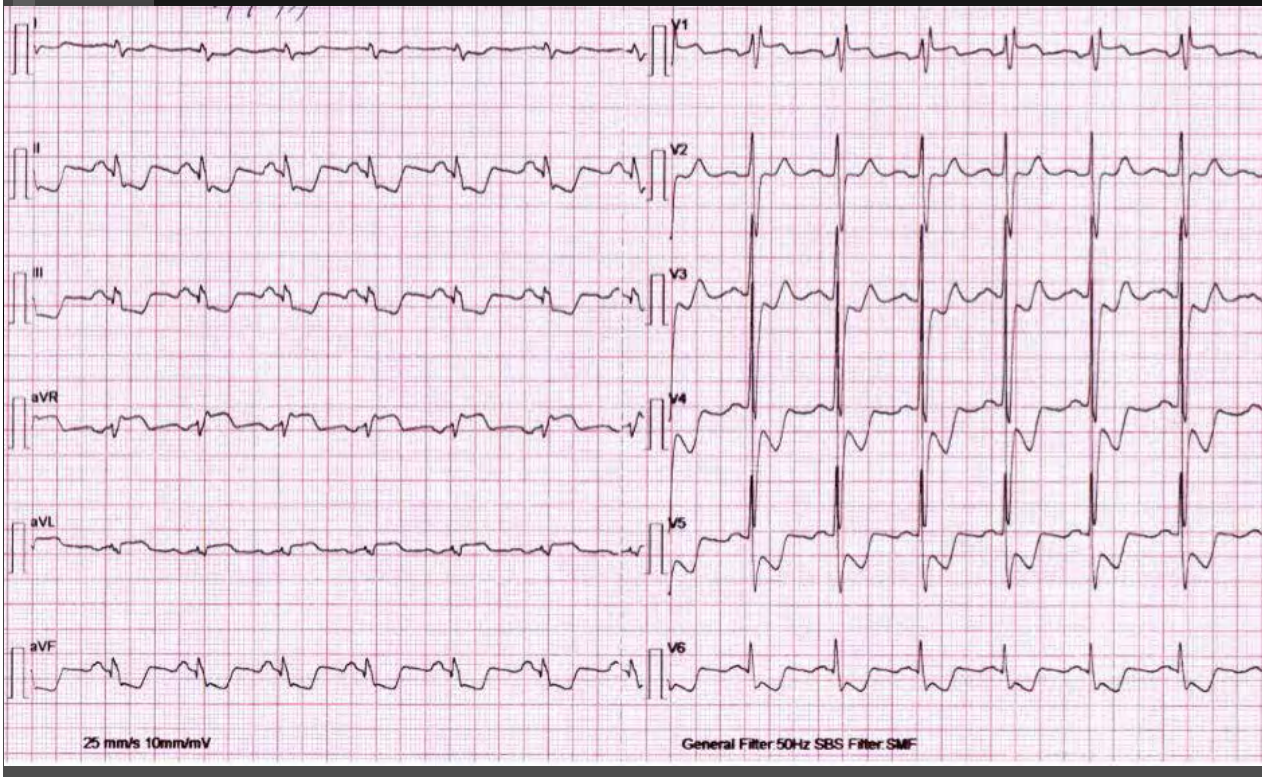


## Ανδρας 52 ετών με προκάρδιο άλγος



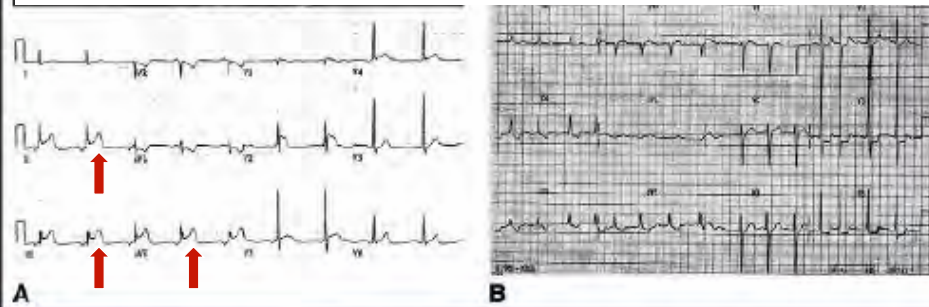
Φυσιολογικό ΗΚΓ

## Άνδρας 64 ετών με επεισόδια οπισθοστερνικού άλγους από ημερών





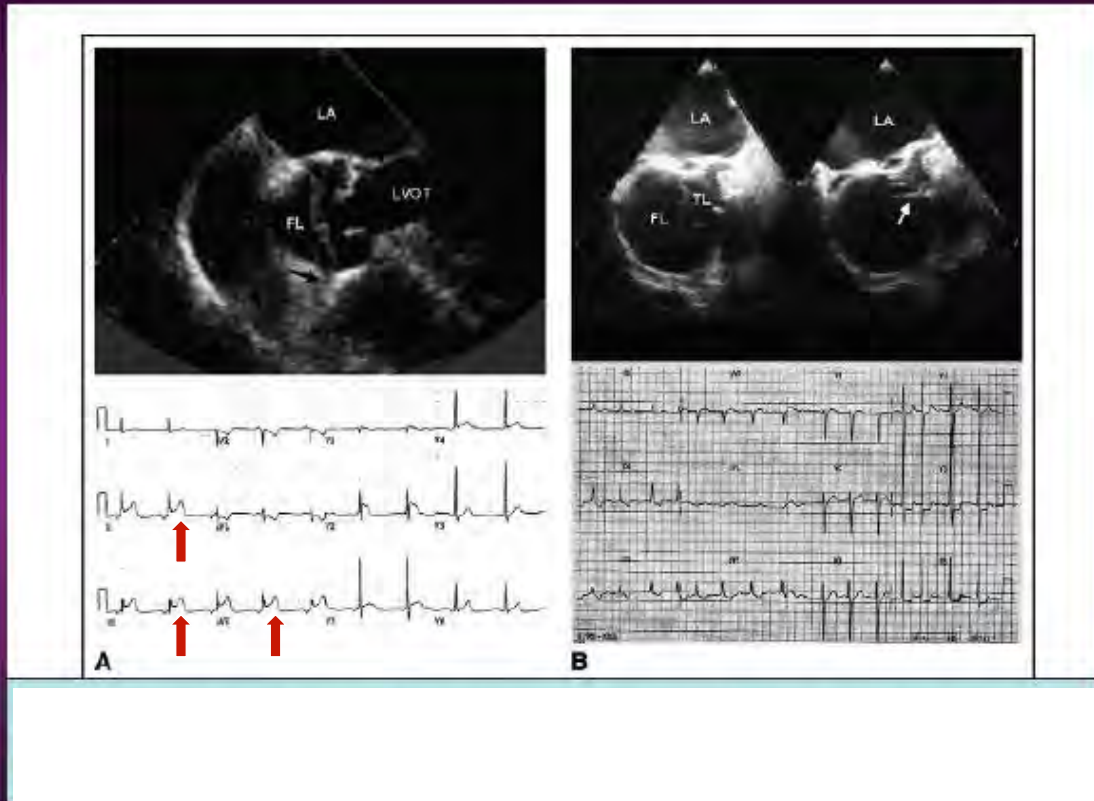
Ανδρες 65 και 70 ετών με αρτηρ. υπέρταση και  
διαξιφιστικό προκάρδιο άλγος



## Θωρακικό άλγος από το μεσοθωράκιο....

- Οξύ έμφραγμα-  
Ασταθής στηθάγχη
- **Ανεύρυσμα αορτής  
(ρήξη)**
- Περικαρδίτις
- Πνευμονική εμβολή
- Πνευμοθώραξ
- Ρήξη οισοφαγού





## Διαχωρισμός αορτής

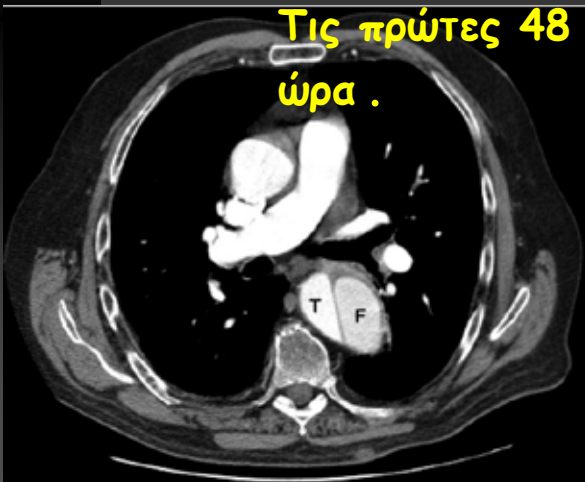
### Θνησιμότης

28% within 24 hrs.

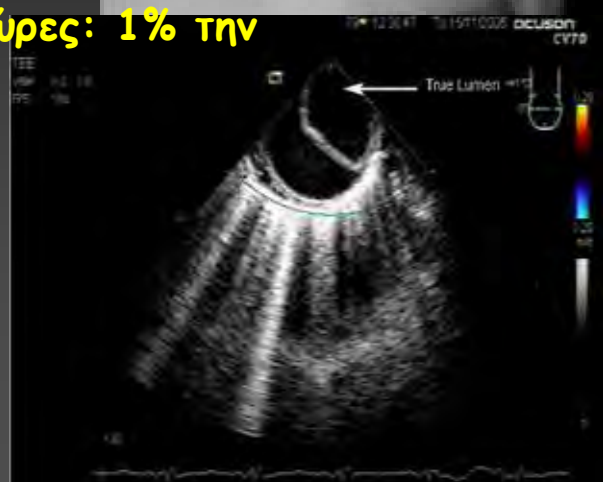
50% within 48 hrs.

70% within 7 days

90% within 90 days

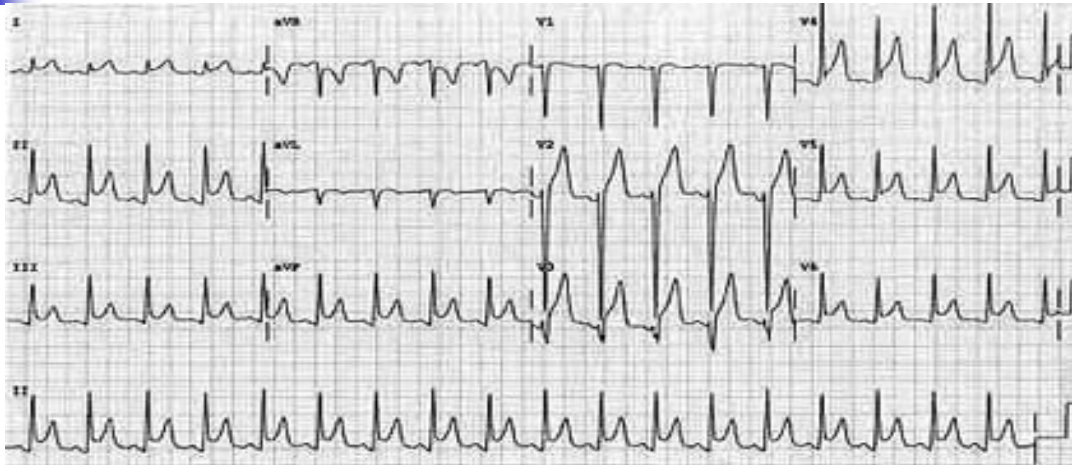


Τις πρώτες 48 ώρες: 1% την ώρα .



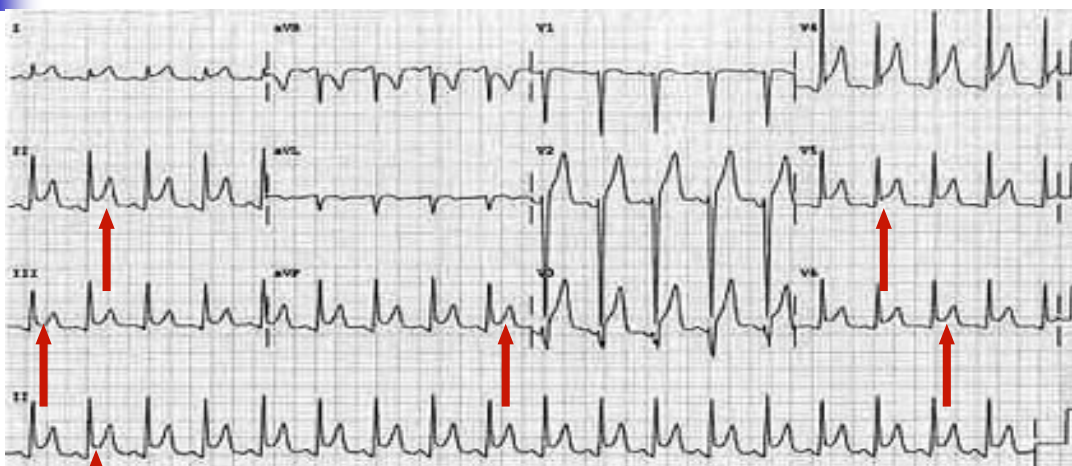


## Οξεία Περικαρδίτις



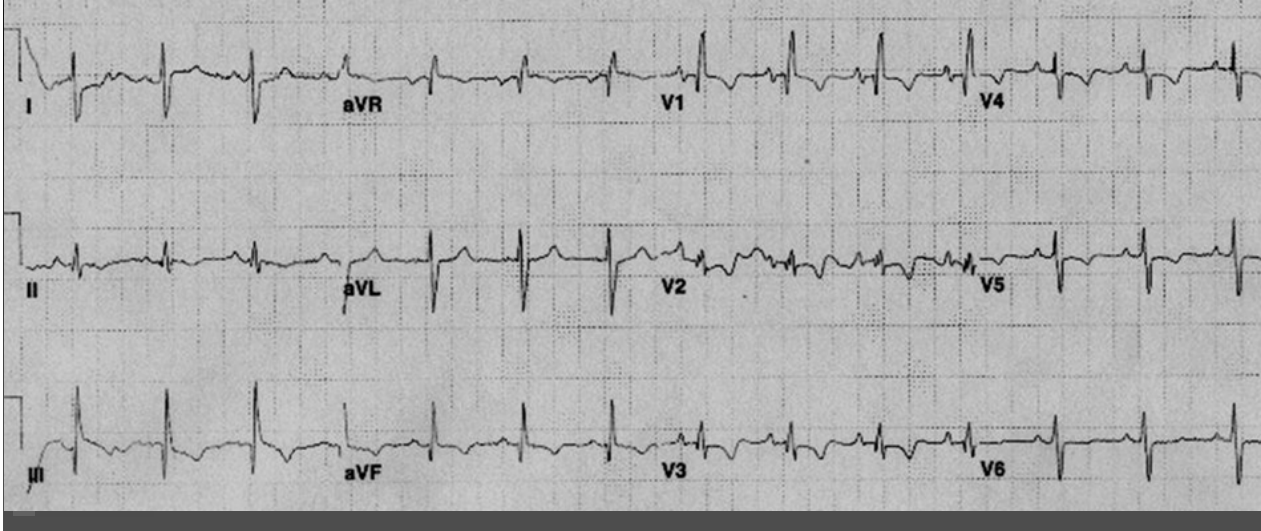
- Διάχυτη ανάσπαση του ST

## Οξεία Περικαρδίτις



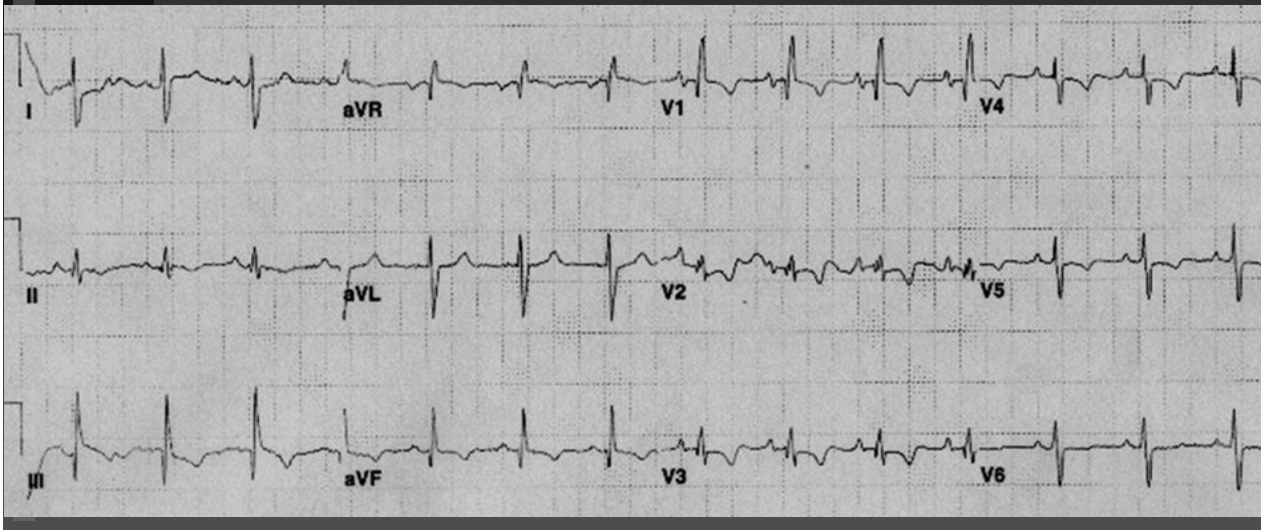
- Διάχυτη ανάσπαση του ST

- Γυναίκα 64 ετών με άλγος αριστερού ημιθωρακίου και δύσπνοια



## Πνευμονική εμβολή

- S1,Q3,T3
- Strain δεξιάς κοιλίας (RBBB pattern)



## Γυναίκα 62 ετών με πόνο στο στήθος και δύσπνοια από 3μέρου



1. Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
2. Οξεία περικαρδίτις
3. Πνευμονική εμβολή
4. Οξεία οισοφαγίτις

## Γυναίκα 62 ετών με πόνο στο στήθος και δύσπνοια από 3μέρου



1. Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
2. Οξεία περικαρδίτις
3. Πνευμονική εμβολή
4. Οξεία οισοφαγίτις

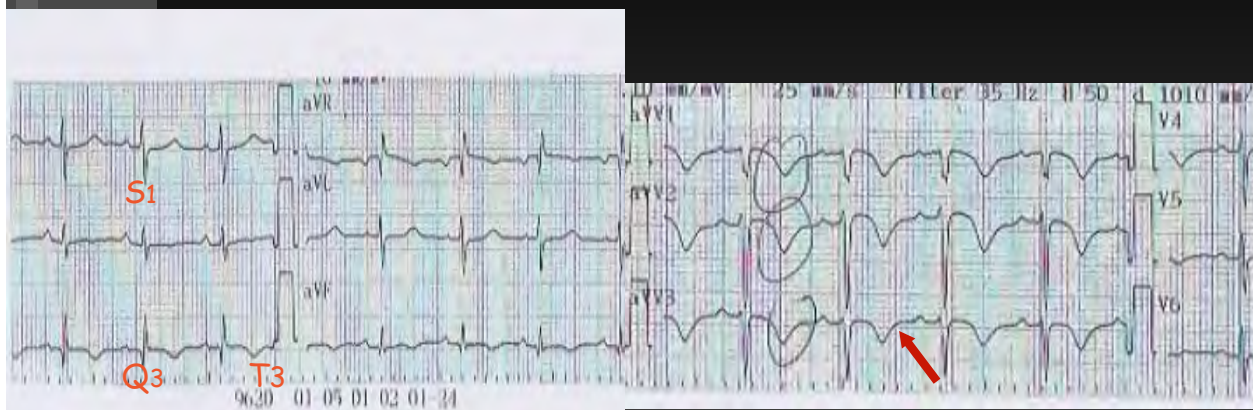


## Θωρακικό άλγος από το μεσοθωράκιο....

- Οξύ έμφραγμα-  
Ασταθής στηθάγχη
- Ανεύρυσμα αορτής  
(ρήξη)
- Περικαρδίτις
- Πνευμονική εμβολή
- Πνευμοθώραξ
- Ρήξη οισοφαγού



## Πνευμονική Εμβολή



**Όμως:** Σε λιγότερο από το 6% των ασθενών

**Dogma: The most common ECG abnormalities in PE are tachycardia and *nonspecific* T wave abnormalities.**

- Recent studies: The most common ECG finding in PE is **anterior T-wave inversion**.
- *The combination of flipped t-waves anteriorly and inferiorly is very specific for PE.*



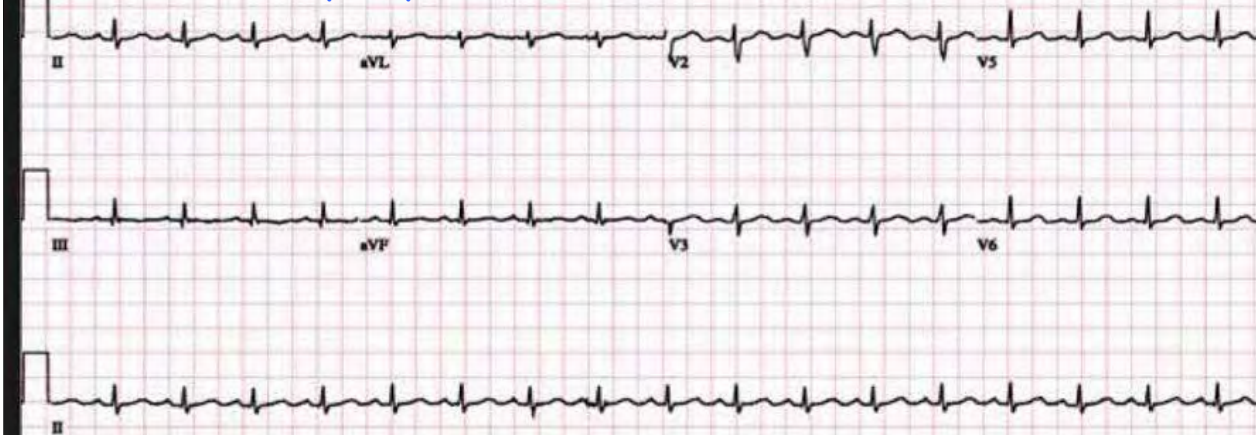


## Χαμηλά δυναμικά QRS < 5 mm στις κλασσικές ή <10 στις προκάρδιες απαγωγές

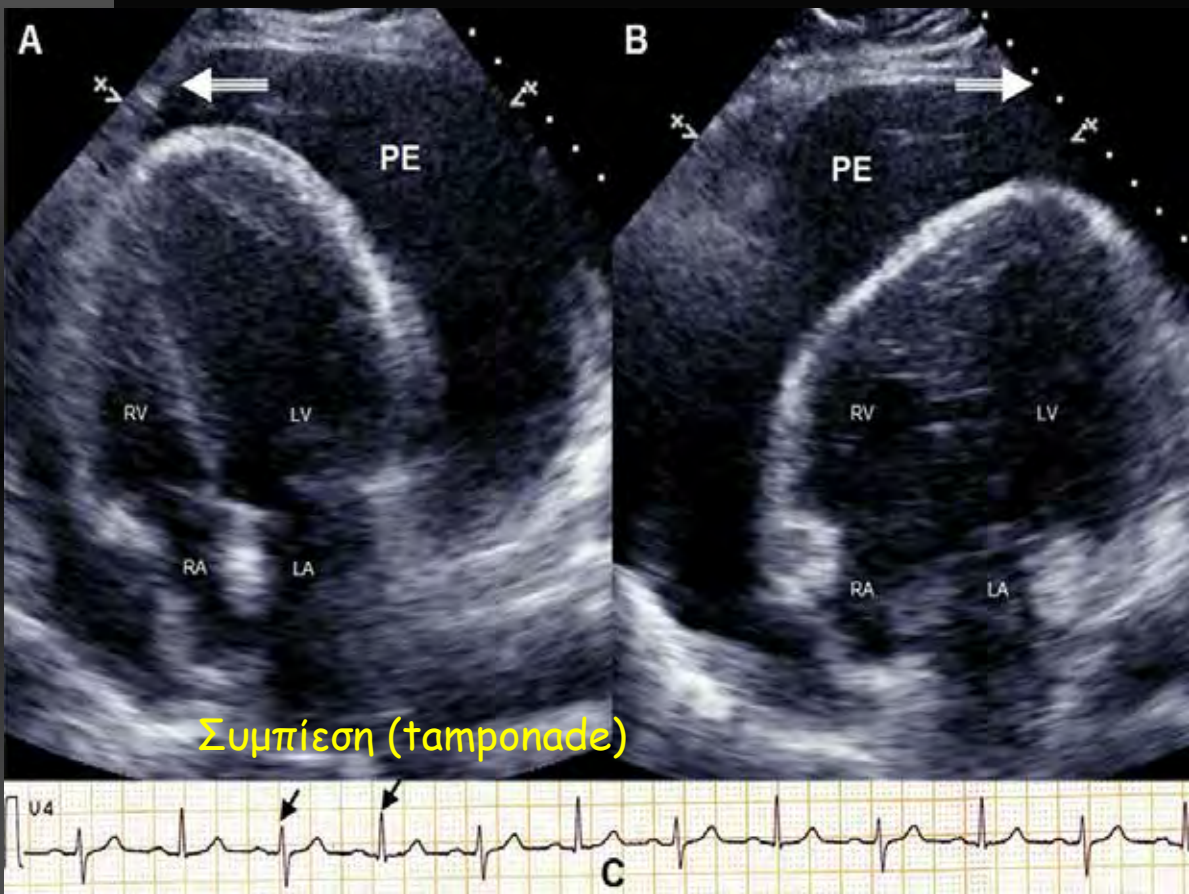
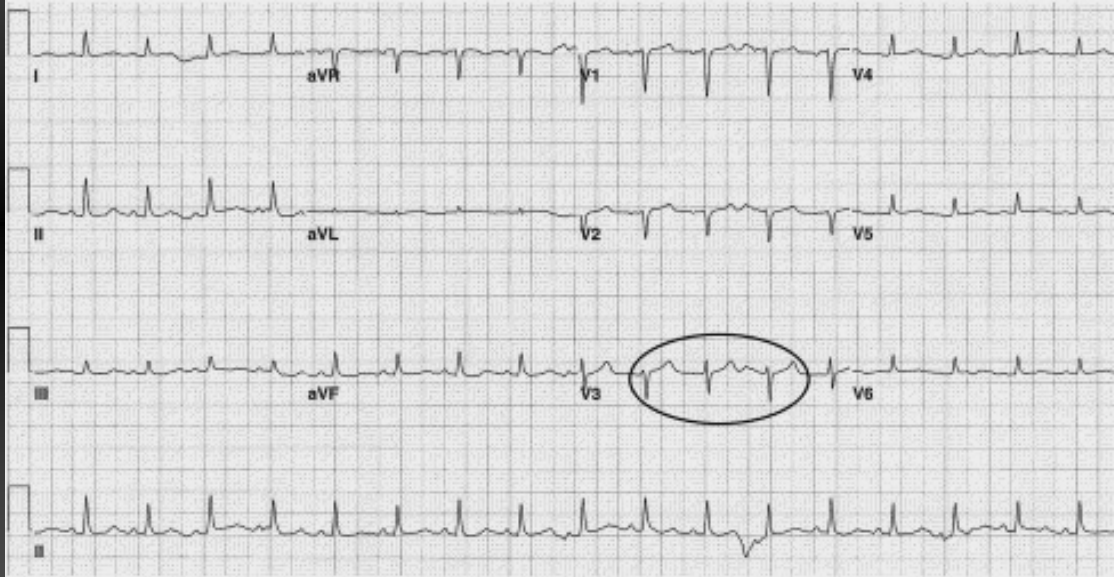
- Παχυσαρκία
- Αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια
- Περικαρδιακή συλλογή
- Υποθυρεοειδισμός
- Μυοκαρδίτις
- Αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια
- Μαζική μυοαρδιακή βλάβη/έμφραγμα μυοκαρδίου



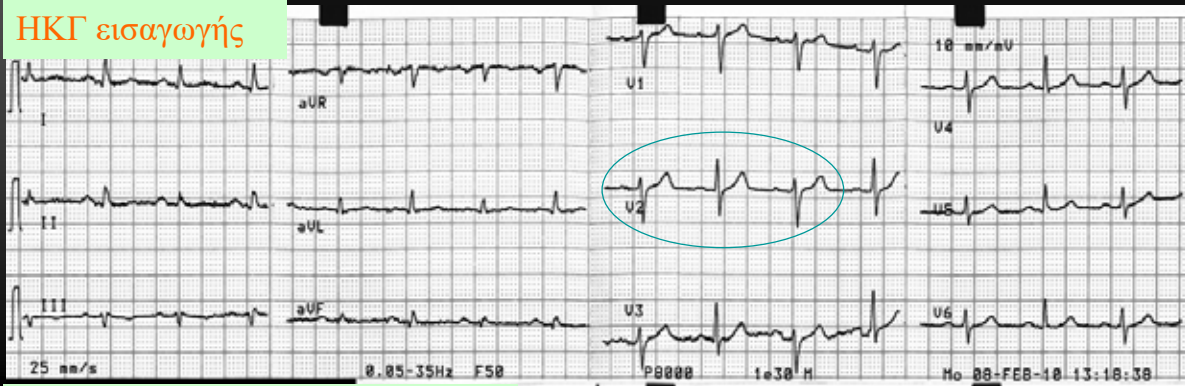
### Περικαρδιακή συλλογή



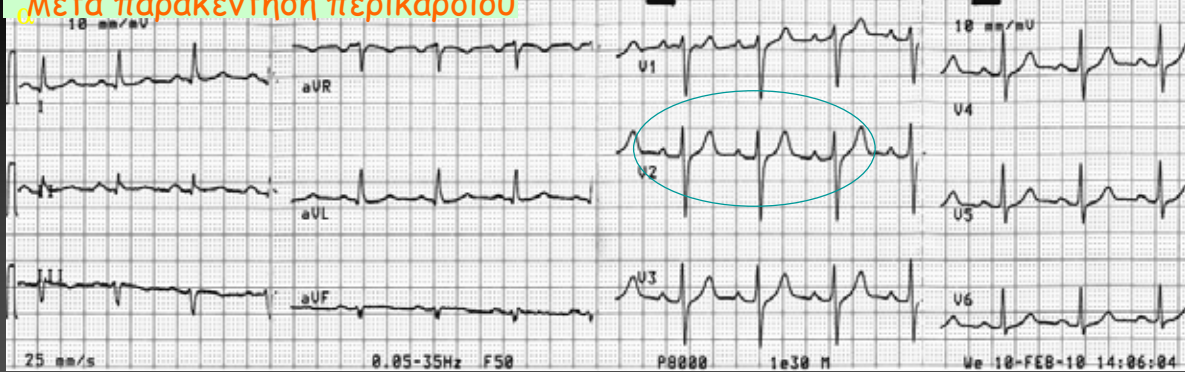
## Γυναίκα 66 ετών με σοβαρή δύσπνοια



### ΗΚΓ εισαγωγής



### Μετά παρακέντηση περικαρδίου



## Συμπέρασμα

- Το θωρακικό άλγος είναι μία από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης τόσο στα πρωτοβάθμια όσο και στα δευτεροβάθμια ιατρεία



## Συμπέρασμα

- Το θωρακικό άλγος είναι μία από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης τόσο στα πρωτοβάθμια όσο και στα δευτεροβάθμια ιατρεία
- Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να είναι σε θέση να εκτιμήσουν γρήγορα και επακριβώς τον ασθενή με θωρακικό άλγος

## Συμπέρασμα

- Το θωρακικό άλγος είναι μία από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης τόσο στα πρωτοβάθμια όσο και στα δευτεροβάθμια ιατρεία
- Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να είναι σε θέση να εκτιμήσουν γρήγορα και επακριβώς τον ασθενή με θωρακικό άλγος
- Η διερεύνηση του θωρακικού άλγους απαιτεί την λήψη καλού ιστορικού, κλινική εξέταση, ΗΚΓ, α/α θώρακος

## Συμπέρασμα

- Το θωρακικό άλγος είναι μία από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης τόσο στα πρωτοβάθμια όσο και στα δευτεροβάθμια ιατρεία
- Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να είναι σε θέση να εκτιμήσουν γρήγορα και επακριβώς τον ασθενή με θωρακικό άλγος
- Η διερεύνηση του θωρακικού άλγους απαιτεί την λήψη καλού ιστορικού, κλινική εξέταση, ΗΚΓ, α/α θώρακος
- Σε ορισμένες περιπτώσεις θα απαιτηθούν και άλλες παρακλινικές εξετάσεις





