

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Σχολιασμός: Γ. ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ<sup>1</sup>, Γ. ΧΕΙΛΑΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολόγος, Συνεργάτης ΚΑΑ, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία», <sup>2</sup>Ιατρός, Συνεργάτης ΚΑΑ, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»

### Οι πολυμορφισμοί των β-αδρενεργικών υποδοχέων και η απάντηση στη σαλμετερόλη

#### Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol

Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Boushey HA, Deykin A, et al, for the National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:519-26.

**Υ**πάρχουν αρκετές έως τώρα μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την επίδραση του γονιδιακού υποστρώματος των ασθενών με άσθμα στον τρόπο με τον οποίο απαντούν στη θεραπεία με β-αγωνιστές. Θεωρείται πιθανό ότι οι ασθενείς με άσθμα που είναι ομόζυγοι για την αργινίνη (Arg) στη θέση 16 του υποδοχέα των β-αγωνιστών δεν ωφελούνται από τη θεραπεία με βραχείας δράσης β-αγωνιστές. Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η αποτελεσματικότητα των β-αγωνιστών μακράς δράσης, καθώς και ο ρόλος της συγχορήγησης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με διαφορετικούς γονότυπους.

Μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της σαλμετερόλης σε ασθενείς α) ομόζυγους για την αργινίνη (Arg) στη θέση 16 του υποδοχέα των β-αγωνιστών (B16Arg/Arg) και β) ομόζυγους για τη γλυκίνη (Gly) στη θέση 16 του υποδοχέα των β-αγωνιστών (B16Gly/Gly). Οι ασθενείς κάθε διαφορετικού γονότυπου τυχαιοποιήθηκαν ανεξάρτητα σε δύο ομάδες: α) σε ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή τους με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και β) σε ασθενείς που τη συνέχισαν.

Οι ασθενείς με γονότυπο B16Arg/Arg δεν ωφελήθηκαν από τη

θεραπεία με σαλμετερόλη συγκρινόμενοι με αυτούς που είχαν B16Gly/Gly γονότυπο. Στην πρώτη ομάδα (χωρίς συγχορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών), η σύγκριση της σαλμετερόλης με placebo για κάθε γονότυπο έδειξε σημαντικά μειωμένη πρωινή αιχμή ροής (Peak Expiratory Flow, PEF) κατά 51,4L/min, (p=0,005) στους B16Arg/Arg (n=17) σε σχέση με τους B16Gly/Gly (n=26). Στη δεύτερη ομάδα ασθενών (συγχορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών) παρατηρήθηκε μειωμένη PEF (36,8L/min, p=0,048), FEV<sub>1</sub> (0,42L, p=0,003), καθώς επίσης και αυξημένη βαθμολογία συμπτωμάτων (p=0,034) και ανάγκη για χρήση β-αγωνιστών βραχείας δράσης (p=0,004) στους ασθενείς με γονότυπο B16Arg/Arg (n=8) σε σχέση με τους B16Gly/Gly ασθενείς (n=22).

Η μελέτη αυτή καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που πάσχουν από άσθμα και έχουν γονότυπο B16Arg/Arg δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με σαλμετερόλη ικανοποιητικά σε σχέση με τους ασθενείς με γονότυπο B16Gly/Gly είτε λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είτε όχι. Το σημαντικό μήνυμα, όμως, της μελέτης αυτής και άλλων παρόμοιων μελετών είναι ότι οι ασθενείς που πάσχουν από κάποια νόσο δεν είναι μια ομοιογενής ομάδα. Οι πολυμορφισμοί των πρωτεϊνών στόχων της κατάλληληθα, με βάση τα σημερινά δεδομένα, επιλεγμένης αγωγής τους καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό και την απάντηση του ασθενή στη θεραπεία του. Στο μέλλον, και αυτή είναι η πρόκληση της εποχής της μοριακής βιολογίας, στόχος είναι η αγωγή κάθε ασθενή να εξατομικεύεται με βάση το γονιδιακό του υπόστρωμα.

### Η χρησιμότητα του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B στην αντιμετώπιση ασθενών με πνευμονική νόσο που εμφανίζουν οξεία δύσπνοια

#### Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease

Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Schindler C, Perruchoud AP.  
*American Heart Journal* 2006 Feb; 151(2):471-7.

**Έ**να συχνότατο πρόβλημα στην κλινική πράξη είναι η εμφάνιση οξείας δύσπνοιας σε ασθενείς με γνωστή πνευμονική νόσο και κυρίως σε πάσχοντες από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Πώς μπορούμε να διαφοροδιαγνώσουμε εύκολα αν η οξεία δύσπνοια οφείλεται σε

παρόξυνση της βασικής νόσου ή σε απορύθμιση μιας συχνά συνυπάρχουσας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ); Ποιος είναι ο ρόλος του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (B-type natriuretic peptide, BNP) στο χειρισμό αυτών των ασθενών; Σε αυτά τα ερωτήματα επιχειρεί να δώσει

#### απάντηση η παρούσα μελέτη.

Μελετήθηκαν 226 ασθενείς με γνωστό ιστορικό πνευμονικής νόσου (κυρίως ΧΑΠ) που προσήλθαν λόγω οξείας δύσπνοιας στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ο έλεγχος συμπεριλάμβανε εκτός του συνήθους διαγνωστικού ελέγχου και μέτρηση του BNP, για την οποία χρησιμοποιήθηκε μια ταχεία μέθοδος που πραγματοποιείται παρά την κλίνη του ασθενούς ⇨

⇒ (n=119, ομάδα με BNP), ενώ στη δεύτερη ομάδα δεν συμπεριλήφθηκε η μέτρηση του BNP (n=107, ομάδα χωρίς BNP).

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων δεν διέφεραν σημαντικά. Το 50% των ασθενών εμφάνιζε κάποια σοβαρή συνοσηρότητα συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου και της υπέρτασης. Η κύρια διάγνωση εξόδου ήταν ΣΚΑ και έξαρση ΧΑΠ στο 39% και 33% αντίστοιχα. Η μέτρηση των επιπέδων BNP μείωσε σημαντικά την ανάγκη για εισαγωγή στο νοσοκομείο (81% και 91%,  $p=0,034$ ). Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 9,0 ημέρες για την ομάδα με BNP και 12 ημέρες για την ομάδα χωρίς BNP ( $p=0,001$ ). Το μέσο κόστος θεραπείας των ασθενών ήταν 4.841\$ για την ομάδα με BNP και 5,671\$

για την ομάδα χωρίς BNP ( $p=0,008$ ). Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 8% και στις δύο ομάδες ασθενών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά για τη χρήση του BNP στον έλεγχο ασθενών με οξεία δύσπνοια, καθώς φάνηκε ότι η ΣΚΑ είναι συχνή αιτία δύσπνοιας σε ασθενείς με πνευμονολογικό ιστορικό που προσέρχονται στα τμήματα επειγόντων περιστατικών. Στα θετικά της εξέτασης πρέπει να αναφερθεί η ταχύτητα των αποτελεσμάτων (διαθέσιμα εντός λίγων λεπτών). Το κόστος της εξέτασης είναι σχετικά υψηλό και μαζί με την περιορισμένη διαθεσιμότητά της αποτελούν, έως και σήμερα, τα κύρια προβλήματα της εξέτασης. Η μελέτη αυτή, όμως, έδειξε ότι η λογική χρήση της μειώνει το συνολικό

κόστος θεραπείας των ασθενών, μειώνοντας κυρίως την ανάγκη για εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, καθώς και το συνολικό χρόνο νοσηλείας τους. Ακόμη ένα πρόβλημα της εξέτασης παρουσιάζεται όταν το BNP λαμβάνει τιμές στην περιοχή που έχει χαρακτηριστεί ως «γκρίζα ζώνη». Σε αυτές τις περιπτώσεις, που συχνά αφορούν σε ασθενείς με πολλαπλά συνυπάρχοντα νοσήματα, η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της εξέτασης είναι δύσκολη με υψηλό ποσοστό κυρίως ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Όμως και στις περιπτώσεις αυτές, όπως φάνηκε και από την παρούσα μελέτη, η χρήση του BNP βοηθάει σημαντικά στον καλύτερο χειρισμό των ασθενών.

Σχολιασμός: ΞΑΝΘΟΥΛΑ ΓΙΑΚΟΥΜΗ  
Ειδικευόμενη Παθολόγος, ΠΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

## Χορήγηση θυροξίνης στη βρογχοκήλη με συνυπάρχουσα λοίμωξη από *Helicobacter pylori* ή ατροφική γαστρίτιδα

### Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis

*Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, Annibale B.*  
*N Engl J Med 2006; 354:1787-95.*

**Η θυροξίνη, μέσω της μείωσης των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, χρησιμοποιείται για τη μείωση του όγκου ή για την αναστολή της αύξησης της βρογχοκήλης σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς. Είναι γνωστό ότι η απορρόφηση της θυροξίνης, που πραγματοποιείται κυρίως στη νήστιδα και τον ειλεό, επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες και πιθανώς υποστηρίζεται από το όξινο περιβάλλον του στομάχου.**

Η μεταβολή του, όπως σε ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα ή/και λοίμωξη από *Helicobacter pylori* μπορεί να συμμετέχει στην περιορισμένη απορρόφηση της θυροξίνης και ως εκ τούτου στην ανάγκη αλληλλαγής της δοσολογίας που λαμβάνει ο ασθενής. Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η δόση της θυροξίνης που απαιτείται για να μειωθούν τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης σε ασθενείς με βρογχοκήλη και μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος.

Στη μελέτη συμμετείχαν 269 ευθυρεοειδικοί ασθενείς με πολυοζώδη βρογχοκήλη από ένα ιατρείο θυρεοειδικών νόσων στην Ιταλία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: Στην πρώτη ομάδα συμπεριλήφθηκαν 123 ασθενείς που παρουσίαζαν κλινικά σημεία μειωμένης έκκρισης γαστρικού οξέος (αναιμία από έλλειψη σιδήρου ή κοβαλαμίνης και/ή δυσπεπτικά ενοχλήματα) καθώς και εργαστηριακά ή ιστολογικά σημεία λοίμωξης από *Helicobacter pylori* (53 ασθενείς), ατροφικής γαστρίτιδας (60 ασθενείς) ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (10 ασθενείς).

Στη δεύτερη ομάδα συμμετείχαν 146 ασθενείς με πολυοζώδη βρογχοκήλη χωρίς τα παραπάνω ευρήματα. Στην πορεία της μελέτης 11 από τους ασθενείς αυτούς ανέπτυξαν σημεία λοίμωξης *Helicobacter pylori* και μελετήθηκαν όσον αφορά στη δόση της θυροξίνης πριν και μετά την αντίστοιχη θεραπεία.

Η μέση ημερήσια δόση της θυροξίνης που ήταν απαραίτητη για τη διατήρηση χαμηλών επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στην ομάδα μαρτύρων ήταν 100μg (1,53μg/kg), ενώ η αντίστοιχη δόση στους ασθενείς με λοίμωξη από *H. pylori* ήταν αυξημένη κατά 22% (1,87μg/kg,  $p < 0,001$ ), στους ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα κατά 27% (1,95μg/kg,  $p < 0,001$ ) και στη συνύπαρξη λοίμωξης από *H. pylori* και ατροφικής γαστρίτιδας κατά 34% (2,05μg/kg,  $p < 0,001$ ). Επιπρόσθετα στους 11 ασθενείς που μελετήθηκαν ξεχωριστά, η δόση της θυροξίνης χρειάστηκε να αυξηθεί κατά την ανάπτυξη της λοίμωξης από *H. pylori* και επανήλθε σε λίγο υψηλότερα των μαρτύρων επίπεδα μετά τη θεραπεία της λοίμωξης (1,70μg/kg).

Παρόλο που δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μείωσης της απορρόφησης θυροξίνης σε ασθενείς με υποχλωρυδρία, η μελέτη αυτή υποδηλώνει ότι η έκκριση του γαστρικού οξέος είναι απαραίτητη για την επαρκή απορρόφηση της θυροξίνης και ότι απαιτείται παρακολούθηση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης και προσαρμογή της δόσης της θυροξίνης στους ασθενείς με βρογχοκήλη και σημεία μειωμένης έκκρισης γαστρικού οξέος. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της θεραπείας της λοίμωξης *H. pylori* στην απορρόφηση της θυροξίνης καθώς και για τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών.

# Συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D και η εμφάνιση καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

## Calcium plus Vitamin D supplementation and the risk of fractures

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, et al, for the Women's Health Initiative Investigators.

*N Engl J Med* 2006; 354:669-83.

**Η χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D αποτελεί σήμερα μια από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες θεραπείες για την οστεοπόρωση, παρά τη μη αποδεδειγμένη τους δράση στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οι πωλήσεις των συμπληρωμάτων ασβεστίου αγγίζουν τα 993.000.000\$ ετησίως στις ΗΠΑ.**

Η συμμετοχή του ασβεστίου και της βιταμίνης D στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μελετήθηκε, μαζί με άλλα ζητήματα διατροφικών τροποποιήσεων και ορμονικής υποκατάστασης στα πλαίσια μιας τεράστιας, σε όγκο συμμετεχόντων, κλινικής δοκιμής με το όνομα Woman Health Initiative (WHI) που διενεργήθηκε σε πολλές πολιτείες των ΗΠΑ.

Στη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη, διάρκειας 10 ετών, συμπεριελήφθησαν 36.282 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών χωρίς σοβαρά ιατρικά προβλήματα ή υπό θεραπεία με κορτικοειδή, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην υπό μελέτη ομάδα χορηγήθηκαν 1000mg στοιχειακού ασβεστίου και 400IU βιταμίνης D, ενώ η ομάδα των μαρτύρων λάμβανε placebo θεραπεία. Σε όλες τις γυναίκες επιτρεπόταν η χρήση εμπορικών συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D καθώς και χρήση ορμονι-

κής υποκατάστασης, αλλά οι παράμετροι αυτές ισομοιράσθηκαν στις δύο ομάδες, ώστε να εξαλειφθεί η πιθανή συμμετοχή τους στο τελικό αποτέλεσμα της μελέτης. Οι συμμετέχουσες παρακολουθούνταν κάθε 6 μήνες για συνολικό μέσο διάστημα 7 ετών για εμφάνιση καταγμάτων, ενώ σε μία υποομάδα 2.431 γυναικών (1.230 στην ομάδα μελέτης και 1.201 στην ομάδα μαρτύρων) πραγματοποιήθηκαν και μετρήσεις οστικής πυκνότητας.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σαφή αύξηση της οστικής πυκνότητας του ισχίου στις γυναίκες που λάμβαναν τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης ( $p < 0,001$  το έτος 3,  $p < 0,001$  το έτος 6 και  $p < 0,01$  το έτος 9) αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική οστική πυκνότητα του σώματος. Επίσης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στην εμφάνιση καταγμάτων (12% μικρότερος κίνδυνος στην ομάδα μελέτης από την ομάδα μαρτύρων), παρόλο που στην υποομάδα των γυναικών που συμμορφώθηκαν ικανοποιητικά στις οδηγίες καταναλώνοντας  $>80\%$  του υπό μελέτη φαρμάκου, εμφανίσθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην εμφάνιση καταγμάτων του ισχίου (29%). Παρατηρήθηκε δε αύξηση της νεφρολιθίασης στην ομάδα μελέτης (449 γυναίκες έναντι 381 στην ομάδα μαρτύρων).

Τα αποτελέσματα αυτά θέτουν σε αμφισβήτηση τη συμβολή των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D στη μείωση του συνολικού κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρόλο που σαφής μείωση των καταγμάτων του ισχίου στις γυναίκες που συμμορφώθηκαν στην αγωγή.

Ο τεράστιος αριθμός γυναικών και η συμμετοχή αντιπροσωπευτικού δείγματος του γενικού πληθυσμού των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε μια οργανωμένη και μακροχρόνια μελέτη συνεισέφεραν στη μεγάλη ισχύ της.

Εντούτοις, η ανομοιογένεια του υπό μελέτη πληθυσμού όσον αφορά στις τιμές βάσης της οστικής πυκνότητας και στην διατροφική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, καθώς και η συγχρόνηση ορμονικής υποκατάστασης σε σημαντικό ποσοστό των γυναικών συνέβαλαν στη δυσκολία εξαγωγής σαφούς συμπεράσματος σχετικά με το όφελος των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Το πιο ενδιαφέρον και ουσιαστικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η λήψη επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D αποτελεί σωστή διατροφική σύσταση αλλά δεν εξασφαλίζει τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από την εμφάνιση καταγμάτων. Συνεπώς είναι απαραίτητη η σταχυολόγηση των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και η πιθανή προσθήκη και άλλων σκευασμάτων στη θεραπεία τους.