

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Η επίδραση της ροσιγλιταζόνης στον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακές αιτίες

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Σχολιασμός άρθρων: Γ. ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ¹, Γ. ΧΕΙΛΑΣ²

¹Πνευμονολόγος, Επιμελητής Νοσοκομείου «Metropolitan», ²Ιατρός, Συνεργάτης Κ.Α.Α., Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»

*Steven E. Nissen, Kathy Wolski,
N Engl J Med 2007; 356(24):2457-2471*

Η ροσιγλιταζόνη χρησιμοποιείται από χιλιάδες ασθενείς παγκοσμίως για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ανήκει στις θιαζολιδινεδιόνες, μία νέα κατηγορία δραστικών ουσιών, που η κύρια δράση τους είναι η αύξηση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. Στη μελέτη που παρουσιάζεται, οι συγγραφείς σκοπό έχουν να εξετάσουν την επίδραση της ροσιγλιταζόνης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών που λαμβάνουν τη συγκεκριμένη ουσία, η οποία αποδεδειγμένα βοηθάει στον εργαστηριακό έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη, μειώνοντας τη γλυκόζη αίματος και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Η παρούσα μελέτη είναι μία μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών που αφορούσαν στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ροσιγλιταζόνη. Τα στοιχεία των μελετών συλλέχθηκαν από τις δημοσιευμένες μελέτες, το δικτυακό τόπο του οργανισμού τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) και τη φαρμακευτική εταιρεία που κατασκευάζει το φαρμακευτικό σκεύασμα (GlaxoSmithKline). Κριτήρια για την εισαγωγή μιας μελέτης στη μετα-ανάλυση ήταν να έχει διάρκεια μεγαλύτερη των 24 εβδομάδων, η ύπαρξη τυχαίοποιημένης ομάδας ελέγχου που δε λάμβανε ροσιγλιταζόνη, καθώς και η ύπαρξη στοιχείων για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Οι 42 από τις 116 σχετικές μελέτες πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια. Στις 42 μελέτες που αναλύθηκαν,

η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56 έτη και η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης τους ήταν 8,2%. Στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν ροσιγλιταζόνη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (Odds Ratio=1,43 και p=0,03) καθώς και αύξηση των θανάτων από καρδιαγγειακές αιτίες που οριακά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Odds Ratio=1,64 και p=0,06). Όπως αναφέρουν στα συμπεράσματά τους οι συγγραφείς, υπήρχε δυσκολία στην πρόσβαση στα απαραίτητα στοιχεία των μελετών και γι' αυτό δεν ήταν δυνατή η ανάλυση των δεδομένων ως προς το χρόνο που μεσολήβησε από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση κάποιου από τα συμβάματα που εξέταζε η μελέτη. Καταλήγουν δε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς και οι θεράποντες, παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς της μελέτης, θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους πιθανούς σοβαρούς καρδιαγγειακούς κινδύνους που προκύπτουν από τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ροσιγλιταζόνη.

Ο έλεγχος της γλυκόζης του αίματος και των επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει σκοπό να περιορίσει τις κυριότερες επιπλοκές που σχετίζονται με τη μεταβολική αυτή διαταραχή και που είναι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές, με βασικότερη τη στεφανιαία νόσο. Έτσι, αυτή η μελέτη, παρά τους περιορισμούς,

που και οι ίδιοι οι συγγραφείς αναφέρουν, είναι πολύ σημαντική καθώς δείχνει πως η χορήγηση ροσιγλιταζόνης, παρά το γεγονός της επίτευξης των παραπάνω στόχων γλυκαιμικού ελέγχου, όχι μόνο δε μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, αλλά τον αυξάνει.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε επίσης ότι η συγκεκριμένη δραστική ουσία είναι γνωστό ότι έχει συσχετιστεί με αύξηση σωματικού βάρους, διαταραχή των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος, κατακράτηση ύδατος, αναιμία και αύξηση των παθολογικών καταγμάτων στις γυναίκες. Επίσης, τον Οκτώβρη του 2006, μετά από στοιχεία της φαρμακευτικής εταιρείας παρασκευής της ροσιγλιταζό-



νης, προστέθηκε στην Ευρώπη στις πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου η πιθανή αύξηση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου, όχι όμως και στις ΗΠΑ. Στη συγκεκριμένη ουσία, όπως αναφέρουν οι συντάκτες του περιοδικού, χορηγήθηκε άδεια μετά από τυχαίοποιημένες μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων που επιβεβαίωσαν τη δράση της στον έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όχι όμως και τις επιδράσεις της στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Επισημαίνουν, έτσι, ότι θα πρέπει γενικά να ελέγχονται συστηματικότερα οι φαρμακευτικές ουσίες πριν κυκλοφορήσουν στην αγορά, με μελέτες που θα παρέχουν πιο ξεκάθαρες αποδείξεις για τη δράση τους και τους πιθανούς κινδύνους από τη χρήση τους.





Ο ρόλος της μεσοθηλίνης στις συλλογές: ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση του κακοήθους μεσοθηλιώματος

Soluble mesothelin in effusions:
a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma

Σχολιασμός άρθρου: ΣΤΑΥΡΙΝΑ ΑΥΓΕΡΟΠΟΥΛΟΥ
Πνευμονολόγος

*Jenette Creaney, Deborah Yeoman, Leanne K Naumoff, Michelle Hof, Amanda Segal, Arthur William Musk,
Nicholas De Klerk, Nora Horick, Steven J Skates, Bruce W S Robinson
Thorax 2007; 62:569-576*

Η μέτρηση των διαφόρων καρκινικών δεικτών στις συλλογές κατέχει έναν υποβοηθητικό και συμπληρωματικό ρόλο στην αιτιολογική διάγνωση μιας συλλογής. Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται περισσότερο για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ των κακοήθων και καλοήθων συλλογών είναι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), τα καρκινικά αντιγόνα CA 5-3, CA 72-4, CA 19-9, CA 549, η NSE (Neuron-Specific Enolase) και το CYFRA 21-1. Η συμβολή τους όμως στη διαφορική διάγνωση του κακοήθους μεσοθηλιώματος από άλλα καρκινώματα, αλλά και από αντιδραστικές συλλογές, είναι μηδαμινή. Μέχρι πρότινος, λοιπόν, δεν υπήρχε κάποιος αξιόπιστος καρκινικός δείκτης που να μετρείται στο υπεζωκοτικό ή περιτοναϊκό υγρό και να συμβάλλει ουσιαστικά στη διάγνωση του μεσοθηλιώματος. Η παρούσα μελέτη εξετάζει κατά πόσο η μεσοθηλίνη, ένας νέος καρκινικός δείκτης που μετρήθηκε αρχικά στον ορό του αίματος και απεδείχθη εξαιρετικά ειδικός και μετρίως ευαίσθητος για το μεσοθηλίωμα, μπορεί, εάν μετρηθεί στις υπεζωκοτικές ή περιτοναϊκές συλλογές, να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση του μεσοθηλιώματος από τα άλλα αίτια εξιδρωματικών συλλογών.

Στη μελέτη συμμετείχαν 192 ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή (52 με κακοήθες μεσοθηλίωμα, 56 με άλλες κακοήθειες και 84 με συλλογές μη κακοήθους αιτιολογίας) και 42 ασθενείς με περιτοναϊκή συλλογή (7 με μεσοθηλίωμα, 14 με άλλες κακοήθειες και 21 με καλοήθεις συλλογές). Τα επίπεδα της μεσοθηλίνης μετρήθηκαν σε δείγματα από τις συλλογές και στον ορό των ασθενών με ELISA.

Σημαντικά υψηλότερα επίπεδα μεσοθηλίνης βρέθηκαν στις υπεζωκοτικές συλλογές των ασθενών με μεσοθηλίωμα -με εξαίρεση το

σαρκωματώδη τύπο- σε σχέση με τις συλλογές μη νεοπλασματικής αιτιολογίας. Με όριο τα 20nM, η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 98% και 67% αντίστοιχα. Ποσοστό 15% από τις κακοήθεις -πλην του μεσοθηλιώματος- υπεζωκοτικές συλλογές εμφάνιζε επίσης αυξημένα επίπεδα μεσοθηλίνης. Σε 7 από τις 10 περιπτώσεις, τα επίπεδα μεσοθηλίνης στο υπεζωκοτικό υγρό ήταν αυξημένα από 3 εβδομάδες έως και 10 μήνες πριν τεθεί η

διάγνωση του μεσοθηλιώματος, ενώ στις 4 εκ των 8 από αυτές, τα επίπεδα μεσοθηλίνης ήταν αυξημένα μόνο στο υγρό και όχι στον ορό. Όσον αφορά στο περιτοναϊκό υγρό, συγκεντρώσεις μεσοθηλίνης άνω των 20nM βρέθηκαν στους 5 από τους 7 ασθενείς με μεσοθηλίωμα και στο σύνολο των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών. Όλες οι καλοήθεις και οι λοιπές κακοήθεις περιτοναϊκές συλλογές είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα μεσοθηλίνης.

Με βάση την παραπάνω μελέτη, η μεσοθηλίνη αποδεικνύεται ένα χρήσιμο εργαλείο για την πρώιμη διάγνωση του μεσοθηλιώματος. Τιμές άνω των 20nM στο υπεζωκοτικό ή περιτοναϊκό υγρό είναι ενδεικτικές κακοήθειας και κυρίως του κακοήθους μεσοθηλιώματος, ακόμα και επί φυσιολογικών τιμών ορού αίματος ή επί απουσίας κα-

κοήθων κυττάρων στο υγρό. Σε ήδη διαγνωσμένη κακοήθη συλλογή ή σε περιπτώσεις που έχουν ήδη μετρηθεί υψηλά επίπεδα μεσοθηλίνης στον ορό (το όριο για τον ορό είναι τα 2,5nM), η μέτρησή της στο υγρό δεν έχει κανένα όφελος. Ο δείκτης αυτός είναι χρήσιμος για τη διερεύνηση ασθενών με αδιάγνωστες υπεζωκοτικές ή περιτοναϊκές συλλογές, όταν η κλινική υποψία για κακοήθεια και κυρίως για μεσοθηλίωμα είναι υψηλή.

Η ανεύρεση υψηλών επιπέδων μεσοθηλίνης σε αυτούς τους ασθενείς επισπεύδει την ανάγκη για βιοψία και επιβάλλει μια πιο επιθετική και επεμβατική στρατηγική προκειμένου να τεθεί έγκαιρα και πρώιμα η διάγνωση.



Εισπνεόμενη ινσουλίνη σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Inhaled insulin in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Σχολιασμός άρθρου: ΞΑΝΘΗ Π. ΓΙΑΚΟΥΜΗ

Παθολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης Α΄ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Mudaliar S, Henry RR

Diabetes Technol Ther 2007 Jun; (9 Suppl)1:S83-92.

Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη με ινσουλίνη αποτελεί μονόδρομο για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου I και είναι αναγκαία σε πολλούς από τους ασθενείς με διαβήτη τύπου II. Η διαθεσιμότητα της ινσουλίνης μόνο ως παρεντερικό σκεύασμα αποτέλεσε ένα σημαντικό λόγο για την πλημμελή συμμόρφωση των διαβητικών στη θεραπεία. Εκτεταμένες έρευνες πολλών ετών κατέληξαν τελικά προσφάτως στην παραγωγή και την έγκριση του πρώτου σκευάσματος εισπνεόμενης ινσουλίνης. Το άρθρο αυτό ασχολείται με τη χρήση της εισπνεόμενης ινσουλίνης σε ασθενείς με χρόνιες πνευμονοπάθειες, όπως το άσθμα και η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και επιχειρεί να απαντήσει σε δύο βασικά ερωτήματα που αφορούν στη χρήση του σκευάσματος στους ασθενείς αυτούς.

Το πρώτο ζήτημα που τίθεται είναι εάν η αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης ινσουλίνης είναι ικανοποιητική στους ασθενείς με χρόνιες πνευμονοπάθειες. Από 2 μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έως σήμερα, σε ομάδες λίγων ατόμων με άσθμα χωρίς διαβήτη, μία εκ των οποίων από τη φαρμακευτική εταιρία που παράγει το φάρμακο, προκειμένου να μελετηθεί η φαρμακοκινητική του, καταδείχθηκε μείωση της απορρόφησης της ινσουλίνης κατά 20-30% στα άτομα με άσθμα και ελάττωση της πτώσης του επιπέδου της γλυκόζης του αίματος, μετά τη χορήγησή του, κατά 43%. Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου βελτιωνόταν αρκετά εάν προηγείτο χορήγηση β2-διεγέρτη κατά 30 λεπτά. Πρέπει να σημειωθεί ότι παρά τη μειωμένη απορρόφηση και το μειωμένο έλεγχο στη γλυκόζη του πλάσματος, η

μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) του φαρμάκου στο αίμα και το διάστημα ώσπου να επιτευχθεί η C_{max} ήταν παρόμοια στους ασθενείς με άσθμα και στους υγιείς μάρτυρες. Αντίστοιχα, 2 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με ΧΑΠ για τον ίδιο λόγο είχαν αντιφατικά απο-



τελέσματα, με την πρώτη μελέτη να αναδεικνύει μείωση της απορρόφησης κατά 44% στα άτομα με ΧΑΠ και τη δεύτερη, που πραγματοποιήθηκε από την εταιρία παραγωγής του φαρμάκου, να αναφέρει αύξηση της απορρόφησης κατά 50% σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Το δεύτερο ζήτημα είναι η πιθανότητα επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας

από τη χρήση της εισπνεόμενης ινσουλίνης. Η μοναδική μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί από την εταιρία παραγωγής του φαρμάκου σε 10 άτομα με άσθμα και σε 15 άτομα με ΧΑΠ σε σχέση με αντίστοιχο αριθμό ασθενών με άσθμα ή ΧΑΠ που έλαβαν ινσουλίνη παρεντερικώς επί 52 εβδομάδες, κατέδειξε μεγαλύτερη μείωση στη FEV1 κατά 100-300ml και στη διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων (DLCO) κατά 0,34-2,4ml/min/mmHg στους ασθενείς που λάμβαναν εισπνεόμενη ινσουλίνη από τους μάρτυρες. Η μελέτη συνεχίζεται και τα αποτελέσματα θεωρούνται προκαταρκτικά.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στις οδηγίες συνταγογράφησης που έχει χορηγήσει η εταιρία παραγωγής του σκευάσματος αναφέρεται ότι η εισπνεόμενη ινσουλίνη δε συνιστάται σε ασθενείς με πνευμονοπάθεια, με βάση τα λίγα και αντιφατικά στοιχεία που υπάρχουν για τη χρήση της στους ασθενείς αυτούς.

Από τα στοιχεία που παρέχονται στο άρθρο αυτό είναι προφανές ότι υπάρχει έλλειψη μεγάλων κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση της εισπνεόμενης ινσουλίνης σε ασθενείς με πνευμονοπάθεια.

Για το λόγο αυτό τα παραπάνω στοιχεία, που εγείρουν υποψία μικρής επιβάρυνσης της αναπνευστικής λειτουργίας με τη χρήση της και θέτουν ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητά της στους ασθενείς αυτούς, δεν μπορούν ακόμη να επιβεβαιωθούν. Θα πρέπει να αναμένεται η ολοκλήρωση των μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη και ο προσεκτικός σχεδιασμός νέων κλινικών ερευνών πάνω στο θέμα αυτό, ώστε να αποφανθεί η ιατρική κοινότητα σχετικά με τη χρήση του πολλή υποσχόμενου αυτού σκευάσματος στην ευαίσθητη αυτή ομάδα ασθενών.