

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 68
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 2
2006

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 68
SUPPLEMENT NUMBER 2
2006



ΠΡΑΚΤΙΚΑ

11ου ΕΤΗΣΙΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΑΘΗΝΑ 23 - 25 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2006

PROCEEDINGS

11th ANNUAL SEMINAR
OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION
OF EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL
ATHENS 23 - 25 FEBRUARY 2006

NOSOKOMIAKA CHRONIKA

Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" (ΕΕΠΝΕ)



11^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΑΘΗΝΑ 23 - 25 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2006

Δώμα Ευαγγελισμού

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ: *Αντιπρόεδρος*
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Α. ΚΟΤΣΩΡΗ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ
Π. ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ: *Αντιπρόεδρος*
Ε. ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ
Ι. ΔΑΤΣΕΡΗΣ
Δ. ΔΙΠΛΑΣ
Ζ. ΖΟΥΛΙΕΝ
Ν. ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ
Α. ΚΟΤΣΩΡΗ
Γ. ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ
Α. ΜΑΝΩΛΗΣ
Ν. ΜΑΤΙΚΑΣ
Γ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Θ. ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ
Γ. ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ
Π. ΠΙΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Χ. ΡΟΥΣΣΟΣ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ
Α. ΣΙΔΕΡΗΣ
Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ
Κ. ΣΚΡΕΠΕΤΟΥ
Π. ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ
Β. ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ
Χ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΙΔΟΥ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Πρόεδρος*
Γ. ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Μ. ΤΖΑΝΕΛΑ

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ: *Πρόεδρος*
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ****ΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΕΛΗ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΜΑΝΩΛΗΣ Αντώνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ Ιωάννης

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΠΠΑΣ Χρήστος

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτρης

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική

ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Βαλασαμάκης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ**ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ**

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 20 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 30 €

Συνδρομές εξωτερικού 35 €

Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

NOSOKOMIACA CHRONIKA

VOLUME 68,
SUPPLEMENT 3, 2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**ΤΟΜΟΣ Α΄****ΔΙΑΛΕΞΗ****Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ**

Ι. Μπαλταδάκης _____ 9

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ**

Συντονιστής: Κ.Γ. Αλεξόπουλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κ.Γ. Αλεξόπουλος _____ 17

Διαγνωστική προσέγγιση του αρρώστου με σύνδρομο συμπίεσης άνω κοίλης φλέβας (Α.Κ.Φ.)

Χ. Πέππας, Δ. Έξαρχος, Α. Παυλοπούλου, Ι. Παπακωνσταντίνου _____ 25

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης άνω κοίλης φλέβας

Β. Τάραντο _____ 27

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου της άνω κοίλης φλέβας

Μ.Μ. Βασιλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος _____ 29

Ο ρόλος της Επεμβατικής Ακτινολογίας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης της άνω κοίλης φλέβας

Ι.Σ. Κασκαρέλης, Α.Α. Παρλαμένη _____ 34

Κλινική εικόνα του συνδρόμου οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Ν.Γ. Ματίκας _____ 39

Διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου της οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Χ. Πέππας, Ι. Καλογερόπουλος, Ρ. Αναλυτή, Ι. Μαζαράκης, Ι. Παπακωνσταντίνου _____ 44

Η νευροχειρουργική αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Ε.Γ. Συγκούνας _____ 48

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Β. Τάραντο _____ 49

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού Μ.Μ. Βασιλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος	51
Υπονατρίαμια Β. Μαργέλλος	56
Υπερασβεσταιμία Γ. Βάσης, Μ. Τζανέλα	57
Σύνδρομο οξείας λύσης του όγκου και γαλακτική οξέωση Ι. Φλώρος	64
Οξέα θρομβοεμβολικά επεισόδια Ν.Ε. Σταθάκης	68
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ (ΤΕΠ) ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ Θ. Βασιλακόπουλος	72
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ Συντονιστής: Ν. Χαρχαλάκης	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ Ν. Χαρχαλάκης	73
Εργαστηριακή διερεύνηση αναιμίας Σ. Αηδονόπουλος	74
Σιδηροπενική αναιμία Μ. Τσαντεκίδου	81
Αναιμία χρόνιας νόσου (ΑΧΝ) Σ. Γιάντες	87
Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες Ε. Βενέτης	92
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ Α.Γ. Γιαλούρης	99
ΔΙΑΛΕΞΗ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΥ ΟΜΙΛΗΤΟΥ	
ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΥΣΙΚΗ: Ο ΑΥΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΝΑ ΣΤΟ ΦΩΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ Α. Δρίτσας	103
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΓΕΝΕΤΙΚΗ, ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ Α.Σ. Μανώλης	109
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ	
ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Συντονιστής: Γ. Παπαγεωργίου	
Χειρουργική θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων Σ. Καπίρης, Θ. Μαυρομάτης	112
Συστηματική Χημειοθεραπεία επί ηπατικών μεταστάσεων Σ. Ξυνόγαλος	120
Χημειοεμβολισμός στην αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων Ι.Σ. Κασκαρέλης, Ε.Π. Ηλιοπούλου	122

ΤΟΜΟΣ Β΄**ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ****ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ****Συντονιστής:** Ε.Α. Βαϊδάκης**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ε.Α. Βαϊδάκης _____ 137

Χημειοπροφύλαξη στην παθολογία

Θ.Δ. Κοντοπούλου _____ 139

Η χημειοπροφύλαξη στη γαστρεντερολογία

Ι. Βλαχογιαννάκος _____ 151

Προφυλακτική χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική

Γ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Γεωργιάδης _____ 157

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ****Συντονιστής:** Α. Σκουτέλης**Εν τω βάθει και συστηματικές μυκητιάσεις - Κλινικές οντότητες**

Π. Φανουργιάκης _____ 171

Μικροβιολογική – ορολογική διάγνωση

Ε.Δ. Πλατσούκα _____ 178

Απεικονιστική διάγνωση

Δ.Ν. ΄Εξαρχος _____ 188

Θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων

Β. Παπασταμόπουλος _____ 198

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ**ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ****Συντονιστής:** Ι. Βλαχογιαννάκος**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ι. Βλαχογιαννάκος _____ 204

Επιδημιολογία ιογενών ηπατίτιδων

Χ. Τριάντος _____ 206

Παθογένεση και φυσική πορεία ιογενών ηπατίτιδων

Ν.Γ. Μάθου _____ 214

Διαγνωστική προσέγγιση ιογενών ηπατίτιδων

Α. Σαβεριάδης _____ 220

Θεραπευτική αντιμετώπιση ιογενών ηπατίτιδων

Α. Σαβεριάδης, Σ. Μανωλακόπουλος _____ 228

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ Ή ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ****Συντονιστής:** Α.Μ. Σιδέρης**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Α.Μ. Σιδέρης _____ 238

Η ασπιρίνη στη πρόληψη των καρδιακών και εγκεφαλικών νοσημάτων. Τα πλεονεκτήματα

Ι. Κουτσουβέλης _____ 239

Τα όρια της ασπιρίνης (ASA) στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και της στεφανιαίας νόσου

Α. Ταβερναράκης _____ 244

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σ. Θεοδωροπούλου _____ 248

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Συντονιστής: Κ.Β. Νούτσος

Δερματικές εκδηλώσεις στο σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.)

Κ.Β. Νούτσος _____ 256

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα των νεφρών

Κ.Β. Νούτσος _____ 263

Δερματικές εκδηλώσεις σε καρδιοπνευμονικά νοσήματα

Κ.Β. Νούτσος _____ 266

Παράρτημα

Κ.Β. Νούτσος _____ 270

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα του αναπνευστικού

Κ.Β. Νούτσος _____ 271

Δερματολογικές εκδηλώσεις σε ρευματικά νοσήματα

Κ. Σκρεπετού _____ 275

ΤΟΜΟΣ Γ΄

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Συντονίστριες: Α. Μόνιου, Ό. Πανιάρα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ό. Πανιάρα _____ 291

Πανδημία Γρίππης: Μέτρα πρόληψης – προφύλαξης

Γ. Τουρούκη _____ 292

Στρατηγικές προφύλαξης των εργαζομένων. Συμβάματα - Εμβόλια

Β.Ε. Ντόγκα _____ 301

Πολιτική χρήσης απολυμαντικών - αντισηπτικών στο χώρο του νοσοκομείου

Μ. Γεωργίου _____ 310

Λοιμώσεις από ενδαγγειακούς καθετήρες

Α. Γεωργούδη _____ 316

Μέτρα προφύλαξης και πρόληψης λοίμωξης από σταφυλόκοκκο χρυσίζοντα ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) και εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (VRE)

Φ. Μεντή _____ 335

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Συντονιστής: Ε.Α. Ανδρεάδης

Το πρόβλημα της αρτηριακής υπέρτασης σήμερα. Γενικές κατευθυντήριες οδηγίες

Ε.Α. Ανδρεάδης _____ 340

Αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα με δυσλιπιδαιμία

Γ.Κ. Υφαντή _____ 345

Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Γ. Ιωαννίδης _____ 352

Θεραπεία υπερτασικών ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο Ν. Χατζής _____	357
Θεραπεία υπέρτασης επί νεφρικής νόσου Θ. Αποστόλου _____	365
ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ	
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΗΜΕΡΑ	
Συντονίστρια: Β. Φιλαδιτάκη	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ Β. Φιλαδιτάκη _____	369
Νεότερες εργαστηριακές τεχνικές στη διάγνωση και στον έλεγχο της φυματίωσης Ζ. Ψαρουδάκη _____	371
Φυματίωση πνευμόνων Α. Μπαλτούκα, Δ. Έξαρχος, Χ. Πέππας _____	378
Διαγνωστική προσέγγιση και ρόλος της βρογχοσκόπησης Γ. Στρατάκος _____	386
Θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης Ε. Μαρκοζάννης, Ι. Καλομενίδης _____	387
Θεραπεία της φυματίωσης Ι.Γ. Μπαραμπούτης _____	398

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

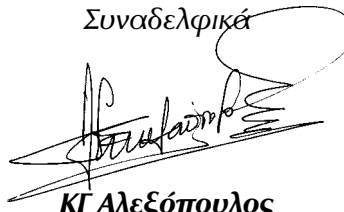
Αγαπητή/έ συνάδελφε,

Η Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού του Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" (ΕΕΠΝΕ), συνεπής στις υποσχέσεις της, πέτυχε να εκδώσει και εφέτος τα πρακτικά του ετήσιου σεμιναρίου Σ.Ι.Ε. εγκαίρως ώστε να είναι στα χέρια των συνέδρων κατά τις ημέρες των εργασιών του σεμιναρίου. Ως πρόεδρος της ΕΕΠΝΕ, νοιώθω ιδιαίτερα υπερήφανος που βρίσκομαι στην ευχάριστη θέση να προλογίζω τα πρακτικά του 11ου, κατά σειράν, σεμιναρίου. Αποτέλεσμα των επίπονων προσπαθειών της Εκδοτικής Γραμματείας (Ε.Γ.) είναι οι τρεις τόμοι των πρακτικών που κρατάς να φθάσουν εγκαίρως σε σένα. Έχει καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να αποφευχθούν λάθη κατά τη συγγραφή, διόρθωση και βιβλιοδεσία των τόμων και ελπίζω στην επιείκιά σου για τις ελάχιστες παραλείψεις που τυχόν θα διαπιστώσεις. Προσωπικά, πιστεύω ότι οι τρεις τόμοι των πρακτικών θα σου φανούν χρήσιμοι στην ενημέρωσή σου πάνω σε θέματα ευρέος ιατρικού ενδιαφέροντος. Χάρης στη σκληρή δουλειά της Επιστημονικής Επιτροπής (Ε.Ε.), το περιεχόμενο των πρακτικών είναι πράγματι πολυθεματικό, πολύ υψηλού επιστημονικού επιπέδου και απολύτως ανταποκρινόμενο στις ανάγκες ενός προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης. Επιθυμώ να εκφράσω κι από τη θέση αυτή τις ευχαριστίες και τα συγχαρητήριά μου προς τα μέλη της Ε.Ε. του 11ου σεμιναρίου για την επιτυχία τους.

Ο κ. Μανώλης Στεφανάκης, με το γνωστό του ζήλο και την αγάπη του για την ΕΕΠΝΕ, πέτυχε και εφέτος το ακατόρθωτο. Να παραδώσει έγκαιρα και σε άριστη εκτύπωση τους τρεις τόμους των πρακτικών παρά τα σφικτά χρονικά όρια που, εξ αντικειμένου, του επιβλήθηκαν. Τον ευχαριστώ ειλικρινά.

Αγαπητή/έ συνάδελφε ελπίζω ότι θα εκτιμήσεις τις προσπάθειές μας διαβάζοντας τα πρακτικά του σεμιναρίου.

Συναδελφικά



ΚΓ Αλεξόπουλος

Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ν.Ε.

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Συντονίστριες: Α. Μόνιου¹, Ο. Πανιάρα²

ΠΡΟΛΟΓΟΣ: Ο. Πανιάρα

Ο όρος “ενδοноσοκομειακή λοίμωξη” πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τον Sir James Young Simpson το 1869. Σήμερα με τον όρο “Νοσοκομειακές Λοιμώξεις” εννοούνται οι λοιμώξεις που οφείλονται σε μικροοργανισμούς (βακτήρια, ιούς, μύκητες, παράσιτα) που αναπτύσσονται και μεταδίδονται μέσα στο νοσοκομείο, με άμεση ή έμμεση επαφή με τους πάσχοντες ή φορείς αυτών των μικροοργανισμών και οι οποίες αφορούν τόσο τους ίδιους τους νοσηλευμένους όσο και το ιατρονοσηλευτικό αλλά και το υπόλοιπο προσωπικό του νοσοκομείου, καθώς και τους επισκέπτες.

Η αλόγιστη χρήση των νεότερων αντιμικροβιακών σκευασμάτων και η μεγάλη αύξηση της ιατρικής επεμβατικότητας έχουν οδηγήσει στη δημιουργία νέων λοιμώξεων από πολυανθεκτικά στελέχη μικροοργανισμών, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο με παράλληλη αύξηση του κόστους της θεραπείας. Ο Χρυσίζων Σταφυλόκοκκος που είναι ανθεκτικός στη Μεθυκυλλίνη (MRSA) αλλά και ο Εντερόκοκκος που είναι ανθεκτικός στη Βανκομυκίνη (VRE) είναι δύο πολυανθεκτικά στελέχη ιδιαίτερα διαδεδομένα όχι μόνο στα Ελληνικά Νοσοκομεία αλλά σε ολόκληρο τον κόσμο. Το ποσοστό εμφάνισής τους αποτελεί έναν ιδιαίτερα σημαντικό δείκτη της ποιότητας της παρεχόμενης ιατρονοσηλευτικής φροντίδας.

Επίσης, οι λοιμώξεις από ενδαγγειακές συσκευές αποτελούν ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα στα ελληνικά νοσοκομεία δεδομένου ότι ο χρόνος που διαθέτει το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό για την ουσιαστική φροντίδα των ασθενών είναι περιορισμένος. Έτσι, διαπιστώνουμε συχνά ότι η φροντίδα – περιποίηση των ενδαγγειακών γραμμών, δεν γίνεται βάση των βασικών αρχών πρόληψης των λοιμώξεων.

Ταυτόχρονα, το προσωπικό που υπηρετεί στα νοσηλευτικά ιδρύματα εκτίθεται κατά την άσκηση των καθηκόντων του σε διάφορους κινδύνους, που εξαρτώνται από το χώρο και το είδος της εργασίας που εκτελείται. Ειδικότερα, το υγειονομικό προσωπικό κινδυνεύει περισσότερο από τους ιούς (ηπατίτιδας Β και C, HIV κ.α.) που μεταδίδονται βασικά με το αίμα, αλλά και από άλλα μεταδιδόμενα νοσήματα στα οποία δίνεται συνήθως μικρότερη σημασία όπως η φυματίωση, η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, οι σαλμονελλώσεις, οι μυκητιάσεις, η ψώρα.

Δεν θα πρέπει όμως να ξεχνάμε και τη γρίπη που αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες και μία από τις κύριες αιτίες θανάτου ιδιαίτερα σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Πανδημία γρίπης μπορεί να ξεκινήσει όταν εμφανίζεται ένας μεταλλαγμένος ιός, ο οποίος είναι τόσο διαφορετικός σε σχέση με τα προηγούμενα στελέχη, ώστε ελάχιστοι άνθρωποι να έχουν αναπτύξει ανοσία σε αυτόν. Μία πανδημία μπορεί να εμφανισθεί οποιαδήποτε στιγμή και να προκαλέσει σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία αλλά μπορεί να έχει και σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες. Π.χ. (Πανδημία γρίπης 1918).

Για τη σωστή φροντίδα των ασθενών και την αποφυγή της διασποράς των μικροβίων τόσο ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας, όσο και στους άλλους ασθενείς απαιτείται η πιστή εφαρμογή των κανόνων υγιεινής, αλλά και η σωστή επιλογή, διάθεση και χρήση απολυμαντικών και αντισηπτικών, προσαρμοσμένη στις ιδιαιτερότητες του κάθε νοσοκομείου. Απαιτείται όμως ευαισθητοποίηση αλλά και συλλογική και συστηματική προσπάθεια ολόκληρου του προσωπικού ενός νοσηλευτικού ιδρύματος ώστε να περιοριστούν οι δυσάρεστες συνέπειες που προκαλούν οι νοσοκομειακές λοιμώξεις, που ακόμα και σήμερα, την εποχή των μεγάλων τεχνικών μέσων και των “πανίσχυρων αντιβιοτικών”, ταλαιπωρούν ασθενείς και εργαζομένους στα Ελληνικά Νοσοκομεία

¹Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”,

²Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

Πανδημία Γρίππης: Μέτρα πρόληψης – προφύλαξης

Γ. Τουρούκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γρίππη είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες και αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου – περισσότερους από 1000 ανά εκατομμύριο πληθυσμού- ιδιαίτερα σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Επίσης αυξάνει τον αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο και τις μέρες απουσίας από την εργασία (1,2,3).

Αρχικά περιγράφηκε από τον Ιπποκράτη το 412 π.χ. Οι ιοί της γρίππης, κυρίως του τύπου Α, προκαλούν περιοδικά επιδημίες ή πανδημίες. Μία πανδημία μπορεί να εμφανισθεί οποιαδήποτε στιγμή και να προκαλέσει σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία αλλά μπορεί να έχει και σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες.

Η περίοδος της γρίππης στη χώρα μας είναι από τον Οκτώβριο μέχρι τον Απρίλιο, με έξαρση μεταξύ Δεκεμβρίου και Φεβρουαρίου. Η άφιξη ενός πανδημικού στελέχους μέσα σε αυτή την περίοδο μπορεί να προκαλέσει ταχεία εμφάνιση επιδημιών (4).

Ιστορικά στοιχεία δείχνουν ότι οι πανδημίες εμφανίζονται από τρεις έως τέσσερις φορές στη διάρκεια ενός αιώνα. Η πρώτη πανδημία νόσου που έμοιαζε με γρίππη περιγράφηκε το 1580. Από τότε έχουν αναφερθεί 31 πανδημίες γρίππης από τις οποίες οι τρεις έχουν σημειωθεί τον 20^ο αιώνα και συγκεκριμένα το 1918, το 1957 και το 1968 (πίνακας 1) (4,5).

Ένας νέος πανδημικός ιός χρειάζεται δύο με τρεις μήνες για να μεταφερθεί από τη χώρα που θα πρωτοεμφανιστεί σε κάποια άλλη χώρα. Ο χρόνος αυτός μπορεί να είναι πολύ μικρότερος δεδομένου ότι σήμερα είναι ευκολότερη και γρηγορότερη η μετακίνηση του πληθυσμού από χώρα σε χώρα.

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι μία πανδημίας γρίππης παρουσιάζει συνήθως δύο ή περισσότερα κύματα, είτε στο ίδιο έτος είτε σε διαδοχικές περιόδους

γρίππης. Το δεύτερο κύμα μπορεί να παρουσιαστεί εντός τριών έως εννέα μηνών από το αρχικό και είναι δυνατόν να προκαλέσει σοβαρότερη νόσηση και περισσότερους θανάτους από το αρχικό (4).

Χαρακτηριστικά των ιών της γρίππης και πανδημίες

Οι ιοί της γρίππης αλλάζουν συνεχώς παράγοντας νέα στελέχη. Υπάρχουν τρεις αντιγονικοί τύποι του ιού της γρίππης ο Α, ο Β και ο C. Οι τύποι του ιού Α και Β ευθύνονται για τις επιδημίες που συμβαίνουν κάθε χειμώνα, ενώ ο τύπος C προκαλεί συνήθως ήπια νόσο με ή καθόλου συμπτώματα και για αυτό το λόγο δεν έχει και τόσο μεγάλη επιδημιολογική σημασία.

Ο τύπος Α του ιού της γρίππης χωρίζεται σε υπότυπους βάση δύο πρωτεϊνών της επιφανείας του, την αιμοσυγκολλητίνη (Η) και την νευραμινιδάση (Ν). Έχουν αναγνωριστεί 15 διαφορετικοί υπότυποι αιμοσυγκολλητίνης (Η1- Η15) και 9 διαφορετικοί υπότυποι νευ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΑΝΔΗΜΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥ ΑΙΩΝΑ

“Ισπανική Γρίππη”

Έτος: 1918 – 1919

Εκτιμώμενοι θάνατοι:

20 – 40 εκατομμύρια (παγκοσμίως)

Ομάδα πληθυσμού που επηρεάστηκε:

Υγιείς, νέοι ενήλικες (20 – 50 ετών)

“Ασιατική Γρίππη”

Έτος: 1957 – 1958

Εκτιμώμενοι θάνατοι:

1 εκατομμύριο (παγκοσμίως)

Ομάδα πληθυσμού που επηρεάστηκε:

Βρέφη και ηλικιωμένοι

“Γρίπη του Χονγκ Κονγκ”

Έτος: 1968 – 1969

Εκτιμώμενοι θάνατοι:

1 - 4 εκατομμύρια (παγκοσμίως)

Ομάδα πληθυσμού που επηρεάστηκε:

Ηλικιωμένοι και άνθρωποι με σοβαρά νοσήματα

Νοσηλεύτρια ΠΕ, ΜSc Πληροφορική Υγείας,
Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. “Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ”

Πίνακας 2. Διαφορές μεταξύ πανδημικής και εποχιακής γρίπης

ΕΠΟΧΙΑΚΗ ΓΡΙΠΗ	ΠΑΝΔΗΜΙΚΗ ΓΡΙΠΗ
Εμφανίζεται κάθε χρόνο κατά τη διάρκεια του χειμώνα (Οκτώβριος- Απρίλιος)	Εμφανίζεται περίπου τρεις φορές κάθε αιώνα – οποιαδήποτε εποχή του χρόνου
Επηρεάζει κατά μέσο όρο περίπου το 10% του πληθυσμού	Μπορεί να επηρεάσει περίπου μέχρι το 25% του πληθυσμού
Για τους περισσότερους ανθρώπους είναι μια δυσάρεστη αλλά όχι απειλητική για τη ζωή λοίμωξη	Αποτελεί σοβαρή λοίμωξη για όλους
Τα βρέφη, οι ηλικιωμένοι και οι άνθρωποι με συγκεκριμένες χρόνιες ασθένειες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για βαρειά νόσο	Άνθρωποι κάθε ηλικίας μπορεί να νοσήσουν βαρειά
Ο ετήσιος εμβολιασμός συστήνεται για τους ανθρώπους που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου	Δεν θα είναι διαθέσιμο εμβόλιο μόλις εμφανιστεί η πανδημική γρίπη. Όταν το εμβόλιο θα είναι διαθέσιμο πρωταρχικός σκοπός είναι ο εμβολιασμός του πληθυσμού όσο το δυνατό γρηγορότερα σύμφωνα με τις διαθέσιμες ποσότητες.
Αντιβιοτικά φάρμακα κατά της γρίπης μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επιπλοκές	Οι διαθέσιμες ποσότητες αντιβιοτικών φαρμάκων θα είναι περιορισμένες και μπορεί να χρησιμοποιηθούν έτσι ώστε να έχουμε το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα καθώς η ασθένεια θα εξαπλώνεται

ραμινιδάσης (N1-N9). Από τους παραπάνω υπότυπους μόνο οι H1, H2 και H3 όσον αφορά την αιμοσυγκολλητίνη και μόνο οι N1 και N2 όσον αφορά την νευραμινιδάση προσβάλλουν μέχρι τώρα τους ανθρώπους. Οι υπόλοιποι υπότυποι έχουν απομονωθεί από νοσούντα υδρόβια πτηνά, άλογα, χοίρους και άλλα ζώα. Πρόσφατα, έχει παρατηρηθεί μικρής έκτασης προσβολή ανθρώπων από τους υπότυπους H5, H7 και H9, που τυπικά προσβάλλουν τα πτηνά, χωρίς όμως να συμβαίνει μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο, εκτός ίσως από πολύ ειδικές συνθήκες.

Τα διάφορα στελέχη του ιού Α υπόκειται συνεχώς σε μικρές αλλαγές των πρωτεϊνών της επιφανείας του, που ονομάζονται “**αντιγονικές μετατοπίσεις**” (**antigenic drift**) και είναι υπεύθυνες για τις περισσότερες αλλαγές του ιού από εποχή σε εποχή. Τα στελέχη που κυκλοφορούν παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια και απομονώνονται από τους ανθρώπους είναι το A(H1N1) και το A(H3N2) (4,6).

Εκτός όμως από τον άνθρωπο, υπόδοχο των ιών τύπου Α της γρίπης είναι διάφορα είδη ζώων. Τέτοια είναι τα άγρια πτηνά, οι χοίροι, οι πάπιες, τα κοτόπουλα, τα άλογα, οι φάλαινες και οι φώκιες. Τα άγρια πτηνά δεν νοσοούν, σε αντίθεση με τα κατοικίδια, όπως τα κοτόπουλα και οι γαλοπούλες, που μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρή νόσο εάν μολυνθούν. Επίσης, οι χοίροι όταν νοσήσουν παρουσιάζουν συμπτώματα όμοια με αυτά των ανθρώπων, όπως βήχα, πυρετό και καταρροή. Η νόσος σπάνια μεταδίδεται από τα ζώα στους ανθρώπους.

Ο τύπος Β του ιού της γρίπης δεν χωρίζεται σε υπότυπους, ούτε υπόκειται σε αντιγονικές αλλαγές και δεν προσβάλλει τα ζώα.

Πανδημία γρίπης μπορεί να ξεκινήσει όταν εμφανίζεται ένας μεταλλαγμένος ιός, ο οποίος είναι τόσο διαφορετικός σε σχέση με τα προηγούμενα στελέχη, ώστε ελάχιστοι άνθρωποι να έχουν αναπτύξει ανοσία σε αυτόν. Κατά συνέπεια ο νέος αυτός ιός μπορεί να εξαπλωθεί ταχύτατα σε ευρεία γεωγραφική κλίμακα, προσβάλλοντας εκατοντάδες χιλιάδες ανθρώπων. Η εμφάνιση ενός νέου ιού γρίπης που μπορεί να προκαλέσει πανδημία, οφείλεται σε μεγάλες αντιγονικές αλλαγές του ιού τύπου Α, που ονομάζονται **αντιγονικές μεταθέσεις (antigenic shift)**, είναι ανεξάρτητες από εποχές και οι οποίες μπορεί να δημιουργηθούν από τον ανασυνδυασμό ενός ιού γρίπης από ζώο – συνήθως πουλί – και ενός ιού γρίπης από άνθρωπο (4,7).

Διαφορές πανδημικής και εποχιακής γρίπης

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί πόσο σοβαρή θα είναι μια πανδημία γρίπης. Εξαρτάται από το πόσο εύκολα θα μεταδίδεται ο συγκεκριμένος ιός, ποιες ομάδες πληθυσμού θα επηρεάσει και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Φαίνεται ότι η πανδημική γρίπη επηρεάζει πολύ περισσότερους ανθρώπους από ότι η εποχιακή γρίπη. Υπολογίζεται ότι, μέχρι το τέλος της πανδημίας (που μπορεί να εμφανισθεί σε δύο κύματα λοίμωξης

διάρκειας περίπου δύο με τρεις μήνες και με διαφορά μερικών μηνών μεταξύ τους), περίπου το ένα τέταρτο του πληθυσμού θα έχει επηρεαστεί. Είναι επίσης πιθανόν να πρόκειται για πιο σοβαρή ασθένεια από την εποχιακή γρίππη (Πίνακας 2) (4,7,8).

Το εμβόλιο κατά της εποχιακής γρίππης δεν προστατεύει από την πανδημική γρίππη.

Η γρίππη των πτηνών

Η γρίππη των πτηνών είναι μία πολύ σοβαρή νόσος που προσβάλλει όλα τα είδη των πτηνών και προκαλείται από τον ιό της γρίππης τύπου Α. Στα άγρια πτηνά προκαλεί είτε ήπια, είτε καθόλου συμπτώματα. Μπορεί να προκαλέσει όμως βαριά νόσο στα οικόσιτα πουλερικά, ιδιαίτερα κοτόπουλα και γαλοπούλες. Ο ιός μεταδίδεται μεταξύ των ευπαθών πτηνών με επαφή με μολυσμένες ρινικές ή αναπνευστικές εκκρίσεις και μολυσμένα κόπρανα που προέρχονται από μολυσμένα ή νοσούντα πτηνά. Οι οικόσιτες πάπιες μπορεί να μολυνθούν χωρίς όμως να νοσήσουν παίζοντας σημαντικό ρόλο στη διασπορά του ιού. Οι υπότυποι του ιού που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή νόσηση στα οικόσιτα πουλερικά είναι οι H5 και H7 και για αυτό το λόγο χαρακτηρίζονται ως “υψηλής παθογονικότητας”.

Ο ιός της γρίππης των πτηνών συνήθως δεν προσβάλλει τον άνθρωπο. Όμως, το 1997 παρουσιάστηκαν περιπτώσεις μετάδοσης της γρίππης των πτηνών σε ανθρώπους όπως και ορισμένες επιδημίες. Αίτιο της μετάδοσης ήταν η έκθεση σε μολυσμένα πτηνά και στα περιττώματά τους ή σε σκόνη που είχε μολυνθεί από μολυσμένα περιττώματα. Τέλος, ενώ τυπικά δεν είναι δυνατή η μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο, μπορεί να συμβεί κάτω από ορισμένες συνθήκες π.χ. στενή επαφή και φροντίδα βαριά ασθενούς.

Τα συμπτώματα της γρίππης των πτηνών στον άνθρωπο είναι τα τυπικά συμπτώματα της γριπώδους συνδρομής – πυρετός, πονόλαιμος, μυαλγίες κ.α. όπως και λοιμώξεις των οφθαλμών (4,7).

Φάσεις Πανδημίας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η περίοδος από την στιγμή που θα εμφανιστούν νέα στελέχη του ιού τύπου Α της γρίππης, που μπορεί να είναι δυνητικά πανδημικά, μέχρι το τέλος μίας πανδημίας, μπορεί να χωριστεί σε 6 φάσεις. Η φάση 0 είναι η περίοδος μεταξύ δύο πανδημιών και η φάση 5 είναι το τέλος της πανδημίας (Πίνακας 3) (4).

Στρατηγικές πρόληψης - προφύλαξης

Κάθε Νοσηλευτικό Ίδρυμα είναι απαραίτητο να διαθέτει σχέδιο δράσης σε περίπτωση Πανδημίας γρίππης. Ένα τέτοιο σχέδιο περιλαμβάνει τους ρόλους και τις ευθύνες όλων των εμπλεκόμενων φορέων σε κάθε φάση μίας πανδημίας και μπορεί να βοηθήσει στην επιβράδυνση της διασποράς ενός πανδημικού στελέχους γρίππης και στην ελαχιστοποίηση των συνεπειών της.

Τα μέτρα πρόληψης - προφύλαξης περιλαμβάνουν:

1. Τον αντιγριππικό εμβολιασμό των επαγγελματιών υγείας
2. Τη διαλογή των προσερχόμενων ασθενών στο νοσοκομείο
3. Την επιτήρηση της γρίππης
4. Τη λήψη των απαραίτητων προστατευτικών μέτρων κατά τη φροντίδα των ασθενών στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και στα Εξωτερικά Ιατρεία
5. Τη νοσηλευτική φροντίδα των νοσηλευόμενων ασθενών (9,10)

1. Αντιγριππικός εμβολιασμός επαγγελματιών υγείας

Ο εμβολιασμός κατά του ιού της γρίππης είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τη νόσο, ειδικά στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

Όλο το προσωπικό που εργάζεται σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας πρέπει να εμβολιάζεται ώστε να μην προσβληθεί από γρίππη και να μη μεταδώσει τη λοίμωξη στους ασθενείς που νοσηλεύονται και στο υπόλοιπο προσωπικό.

Το εμβόλιο κατά της γρίππης είναι τριδύναμο και περιλαμβάνει τα κυκλοφορούντα τα τελευταία έτη στελέχη του τύπου Α του ιού της γρίππης, δηλαδή τα Α(H1N1) και Α(H3N2), καθώς και το στέλεχος Β. Η παραγωγή του ετήσιου εμβολίου γρίππης αρχίζει τον Φεβρουάριο, οπότε και συστήνεται η σύνθεση του εμβολίου από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας με βάση επιστημονικές προβλέψεις για τα στελέχη που θα κυκλοφορήσουν την ερχόμενη περίοδο γρίππης. Για την παραγωγή του ετήσιου εμβολίου γρίππης επιλέγονται τα στελέχη εκείνα του ιού που μπορούν να καλλιεργηθούν σε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας. Το απαραίτητο χρονικό διάστημα για την παραγωγή του ετήσιου εμβολίου ανέρχεται στους 6 μήνες περίπου.

Η παραγωγή ενός νέου εμβολίου για την αντιμετώπιση πανδημίας γρίππης μπορεί να ξεκινήσει από τη στιγμή που θα απομονωθεί το πανδημικό στέλε-

Πίνακας 3. Φάσεις πανδημίας

<p>Φάση 0 Είναι η περίοδος μεταξύ πανδημιών Όπου μπορεί να εμφανιστούν νέα στελέχη του ιού της γρίπης δυσνητικά πανδημικά</p>	<p>Επίπεδο 1: Απομόνωση νέου στελέχους σε άνθρωπο. Όχι εμφανής μετάδοση από άτομο σε άτομο</p> <p>Επίπεδο 2: Επιβεβαίωση κρουσμάτων σε ανθρώπους. Δεν έχει τεκμηριωθεί η δυνατότητα μετάδοσης από άτομο σε άτομο</p> <p>Επίπεδο 3: Επιβεβαίωση της μετάδοσης από άτομο σε άτομο. Πρόκληση μίας τουλάχιστον επιδημίας σε τοπικό ή εθνικό επίπεδο. Ανίχνευση του νέου στελέχους σε ανθρώπους σε διάφορες χώρες</p>
<p>Φάση 1 Έναρξη πανδημίας Εμφάνιση σοβαρών επιδημιών από το νέο στέλεχος σε τουλάχιστον μία χώρα. Μετάδοση του ιού και σε άλλες χώρες</p>	
<p>Φάση 2 Εξάπλωση επιδημιών που οδηγούν σε πανδημία Σοβαρές επιδημίες σε πολλές χώρες</p>	<p>Επίπεδο 1: Η πανδημία δεν έχει εξαπλωθεί στην Ελλάδα</p> <p>Επίπεδο 2: Απομόνωση του νέου στελέχους στην Ελλάδα. Απειλή πανδημίας στη χώρα</p> <p>Επίπεδο 3: Πανδημία γρίπης στην Ελλάδα</p>
<p>Φάση 3 Τέλος 1^{ου} κύματος πανδημίας Υποχώρηση επιδημιών στις χώρες που εμφανίστηκε αρχικά η πανδημία</p>	
<p>Φάση 4 Δεύτερο κύμα πανδημίας Επανεμφάνιση επιδημιών από το νέο στέλεχος Συμβαίνει συνήθως 3-9 μήνες από την εμφάνιση της αρχικής επιδημίας</p>	
<p>Φάση 5 Τέλος πανδημίας Η δραστηριότητα της γρίπης επιστρέφει στα επίπεδα που ήταν στη φάση μεταξύ των πανδημιών</p>	
<p>Περίοδος μετά την πανδημία Η περίοδος κατά την οποία γίνεται εκτίμηση: • των συνεπειών της πανδημίας • της ανταπόκρισης κατά τις διάφορες φάσεις της πανδημίας</p>	

χος, δεδομένου ότι δεν είναι δυνατή η πρόβλεψη για τους ιούς που θα την προκαλέσουν. Λαμβάνοντας δε υπόψη τη διαδικασία παραγωγής του εμβολίου, θα χρειαστούν τουλάχιστον 6 μήνες μέχρις ότου οι πρώτες δόσεις του εμβολίου να είναι διαθέσιμες. Επομένως, είναι απίθανο να υπάρχει, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της πανδημίας, ειδικό εμβόλιο έναντι στελέχους πανδημίας σε οποιαδήποτε ποσότητα.

Η δυνατότητα για την παραγωγή πανδημικών εμβολίων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες αλλά και τεχνικούς. Οι περιοριστικοί παράγοντες για την παραγωγή ικανοποιητικού αριθμού εμβολίων μπορεί να σχετίζονται με:

- Τη διαθεσιμότητα εμβρυοφόρων αυγών ορνίθων
- Τη δυνατότητα για καλλιέργεια του νέου στελέχους

Το βαθμό πολλαπλασιασμού του ιού στα αυγά των ορνίθων

Το χρόνο που απαιτείται για παροχή άδειας κλινικών μελετών (4,5).

Η Ελλάδα κάθε χρόνο προμηθεύεται εμβόλια κατά του ιού της γρίππης από φαρμακοβιομηχανίες άλλων χωρών, καλύπτοντας τις εγχώριες ανάγκες (4).

2. Διαλογή προσερχόμενων ασθενών στο νοσοκομείο

Κατά τη διάρκεια της εποχικής έξαρσης της γρίππης Οκτώβριος-Απρίλιος και ιδιαίτερα από το Δεκέμβριο και μετά θα πρέπει να διασφαλίζεται η σωστή διαλογή των ασθενών πριν την είσοδό τους στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (Τ.Ε.Π.) και στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία.

Στα άτομα που εμφανίζουν βήχα ή και φτάρνισμα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν γρηγορότερα απλή χειρουργική μάσκα. Δεν είναι απαραίτητη η χρήση μάσκας υψηλής προστασίας.

Ο ασθενής στη συνέχεια πρέπει να μεταφερθεί χωρίς περιττές μετακινήσεις στον ειδικά καθορισμένο χώρο αναμονής και εξέτασης. Ο εντεταλμένος μεταφορέας θα πρέπει να φορά μάσκα, την οποία και θα αφαιρέσει αμέσως μόλις απομακρυνθεί από τον ασθενή. Σε καμία περίπτωση δε θα πλησιάσει φορώντας την ίδια μάσκα άλλον ασθενή ή προσωπικό που δε φορά μάσκα. Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του χώρου στα Τ.Ε.Π. ασθενείς με συμπτώματα από το αναπνευστικό ιδιαίτερα με βήχα και φτάρνισμα συνιστάται να τοποθετούνται σε ιδιαίτερο χώρο αναμονής ή τουλάχιστον να κάθονται σε απόσταση τουλάχιστον ενός μέτρου από άλλα άτομα που βρίσκονται στον ίδιο χώρο αναμονής (10,11,12,14).

3. Επιτήρηση γρίππης

Οι στόχοι της επιδημιολογικής επιτήρησης της γρίππης είναι οι εξής:

- Παρακολούθηση διαχρονικών τάσεων της δραστηριότητας της γρίππης, συνολικά και κατά γεωγραφικό διαμέρισμα
- Ανίχνευση εποχιακών εξάρσεων και επιδημιών, ώστε να δίνονται οδηγίες στον πληθυσμό
- Εντοπισμός ομάδων υψηλού κινδύνου για τη χάραξη κατάλληλης πολιτικής εμβολιασμού ή άλλων μέτρων πρόληψης
- Αναγνώριση οροτύπων που επικρατούν, ώστε να παρασκευάζονται εμβόλια με κατάλληλη σύσταση για την επόμενη περίοδο γρίππης
- Έγκαιρη αναγνώριση πρωτοεμφανιζόμενου υποτύ-

που/έναρξης πανδημίας καθώς και

- της διασποράς των νέων στελεχών γρίππης (13).

4. Αντιμετώπιση ασθενούς υπόπτου για γρίππη στο Τ Ε Π

Το προσωπικό που θα αναλάβει την εξέταση και τη φροντίδα κρούσματος γρίππης καθώς και το επισκεπτήριο πρέπει να λαμβάνει τις προφυλάξεις μετάδοσης

Βασικές

Σταγονιδίων

Επαφής

Η Υγιεινή των Χεριών αποτελεί τακτική υψίστης σημασίας και για την πρόληψη μετάδοσης της γρίππης. Η χρήση των γαντιών δεν υποκαθιστά την υγιεινή των Χεριών.

Οι χειρισμοί που προκαλούν αυξημένη παραγωγή και διασπορά σταγονιδίων και αερολύματος πρέπει να γίνονται με ιδιαίτερη προσοχή. Στους χειρισμούς αυτούς περιλαμβάνεται η χρήση νεφελοποιητών η φυσιοθεραπεία αναπνευστικού, η βρογχοσκόπηση ή η γαστροσκόπηση, η πρόκληση απόχρεμψης για διαγνωστικούς λόγους η αναρρόφηση των εκκρίσεων του αναπνευστικού και η ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Οι μετακινήσεις του ασθενούς έξω από το χώρο απομόνωσης πρέπει να αποφεύγονται. Εάν ο ασθενής επιβάλλεται να μετακινηθεί πρέπει να φορά απλή μάσκα προστασίας (10,11).

5. Νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με ενδεχόμενη ή επιβεβαιωμένη γρίππη

Για τη σωστή φροντίδα των ασθενών και την αποφυγή της διασποράς των μικροβίων τόσο ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας, όσο και στους άλλους ασθενείς απαιτείται:

A. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

1. Νοσηλεία των ασθενών με γρίππη σε ιδιαίτερο δωμάτιο
2. Αν οι μολυσμένοι ασθενείς είναι περισσότεροι από τα ιδιαίτερα δωμάτια μπορεί να γίνει συγκέντρωση αυτών στο ίδιο ή ίδια δωμάτια (cohorting).
3. Σε περίπτωση μεγάλου αριθμού νοσηλευόμενων αρρώστων με ενδεχόμενη ή επιβεβαιωμένη γρίππη πρέπει να γίνεται συγκέντρωση των ασθενών αυτών σε ξεχωριστό τμήμα ή θάλαμο του νοσοκομείου (cohorting), χρησιμοποιούμενο αποκλειστικά για ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή ενδεχόμενη γρίππη

4. Όταν άτομα με επιβεβαιωμένη γρίππη πρέπει να συνυπάρξουν στον ίδιο χώρο με μη μολυσμένα άτομα ή με άτομα με ενδεχόμενη γρίππη καθώς επίσης άτομα με ενδεχόμενη γρίππη με μη μολυσμένα άτομα, το κάθε κρεβάτι θα πρέπει να απέχει από το άλλο τουλάχιστον ένα μέτρο και κατά προτίμηση να υπάρχει διαχωριστική κουρτίνα μεταξύ των κρεβατιών. Το προσωπικό που θα ασχοληθεί με τη φροντίδα αυτών των αρρώστων θα πρέπει να είναι εμβολιασμένο και αν είναι δυνατόν να μην ασχοληθεί με τη φροντίδα μη μολυσμένων ασθενών.
5. Εφαρμογή προφυλάξεων σταγονιδίων και επαφής επί πλέον από τις βασικές προφυλάξεις για άτομα με επιβεβαιωμένη ή ενδεχόμενη γρίππη
6. Εμβολιασμός του προσωπικού του τμήματος
7. Περιορισμός των επισκέψεων σε ασθενείς, ιδιαίτερα από άτομα με συμπτώματα λοίμωξης του αναπνευστικού (10,11).

B. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΥ ΑΤΟΜΙΚΟ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Εάν ο ιός της γρίππης εισαχθεί σε ένα νοσοκομείο ή άλλο Χώρο Παροχής Υγείας μέσω μολυσμένου ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, ασθενών ή επισκεπτών μπορεί να διασπαρεί σχετικά γρήγορα και να προκαλέσει νόσο σε άλλους ασθενείς και εργαζομένους στο νοσοκομείο ιδιαίτερα σε, άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί. Κατά τη διάρκεια επιδημιών γρίππης σε νοσοκομεία, αναφέρονται ποσοστά μόλυνσης μεταξύ των ασθενών και του προσωπικού είναι 70%. Ο ατομικός εξοπλισμός προστασίας πρέπει να περιλαμβάνει:

- Μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας ή απλή χειρουργική
- Γάντια μιας χρήσεως τα οποία αλλάζουν κατά τη διάρκεια διαφόρων χειρισμών στον ασθενή
- Ειδικά προστατευτικά γυαλιά ευρέως οπτικού πεδίου ή ασπίδα προσώπου
- Προστατευτική μπλούζα μιας χρήσης

Ο πλήρης προστατευτικός εξοπλισμός χρειάζεται μόνο για ιατρονοσηλευτικές πράξεις όπου η επαφή με τον ασθενή είναι πολύ κοντινή. Για απλές επαφές απαιτείται μόνο μάσκα και γάντια. Ο επαγγελματίας υγείας ή ο επισκέπτης πρέπει να φορά τον ατομικό εξοπλισμό προστασίας **πριν εισέλθει** στο χώρο που εξετάζεται ή νοσηλεύεται ο ασθενής με την ακόλουθη σειρά και διαδικασία:

- Πλύσιμο χεριών
- Μάσκα απλή χειρουργική
- Γυαλιά ή ασπίδα προσώπου αν είναι απαραίτητο
- Μπλούζα μιας χρήσεως αν είναι απαραίτητο
- Γάντια μιας χρήσεως

Ο επαγγελματίας υγείας ή ο επισκέπτης πρέπει να αφαιρεί τον ατομικό εξοπλισμό προστασίας και να τον απορρίπτει σε κάδο απορριμμάτων ποδοκίνητο και με σκέπασμα, **πριν εξέλθει** από το χώρο που εξετάζεται ή νοσηλεύεται ο ασθενής με την ακόλουθη σειρά και διαδικασία:

- Αφαίρεση γαντιών
- Αντισηψία χεριών με αντισηπτικό που έχει ως βάση την αλκοόλη
- Χρήση γαντιών μιας χρήσεως αφού στεγνώσουν τα χέρια
- Αφαίρεση μπλούζας
- Αφαίρεση μάσκας
- Αφαίρεση γαντιών
- Πλύσιμο ή αντισηψία χεριών
- Τα ενδύματα αφαιρούνται με φορά από μέσα προς τα έξω (10,11).

B. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

1. Τα περισσότερα υλικά που χρησιμοποιούνται για τη νοσηλεία των ασθενών πρέπει να είναι μιας χρήσεως και να απορρίπτονται αμέσως μετά τη χρήση τους σε κάδο απορριμμάτων ποδοκίνητο και με καπάκι που υπάρχει μέσα στο δωμάτιο του ασθενής
2. Στο δωμάτιο του ασθενής μπαίνουν μόνο τα απαραίτητα αναλώσιμα υλικά νοσηλείας. Υλικά μιας χρήσεως που μπήκαν στο δωμάτιο του ασθενής αλλά δε χρησιμοποιήθηκαν δε μεταφέρονται πάλι στο τμήμα αλλά παραμένουν στο δωμάτιο και αν δε χρησιμοποιηθούν απορρίπτονται. Για αυτό πρέπει να αποφεύγεται η αποθήκευση μεγάλων ποσοτήτων υλικών στο θάλαμο
3. Ο διαθέσιμος ιατρικός εξοπλισμός π.χ. στηθοσκόπια, περιχειρίδες, συσκευές αναρρόφησης πρέπει να χρησιμοποιείται **αποκλειστικά** για τη φροντίδα του ασθενή με γρίππη και να μη χρησιμοποιείται σε άλλους ασθενείς
4. Υλικά πολλαπλών χρήσεων π. χ. πιεσόμετρα, θερμομέτρα που χρησιμοποιούνται για τη νοσηλεία ασθενών με γρίππη παραμένουν στο δωμάτιο του ασθενής καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας του. Τα υλικά αυτά μετά το πέρας της νοσηλείας αν το επιτρέπει το υλικό κατασκευής τους, απολυμαίνονται με μετρίου βαθμού απολύμανση και με απολυμαντικό ευρέως φάσματος, σύμφωνα με τις οδηγίες της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. Αν το υλικό κατασκευής τους το επιτρέπει αποστειρώνονται αφού έχει προηγηθεί καθαρισμός και απολύμανση.
5. Υλικά πολλαπλών χρήσεων που πρέπει να απολυ-

μαίνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, παρόλο που χρησιμοποιούνται στον ίδιο ασθενή π. χ. υγραντήρες χορήγησης οξυγόνου, φιάλες αναρρόφησης όπου δεν υπάρχουν μιας χρήσεως, απολυμαντικά ευρέως φάσματος σύμφωνα με τις οδηγίες της Ε.Ν.Λ. Αν το υλικό κατασκευής τους το επιτρέπει αποστειρώνονται αφού έχει προηγηθεί καθαρισμός και απολύμανση

6. Υλικά πολλαπλών χρήσεων π.χ. βρογχοσκόπια, που μετά τη χρήση τους σε ασθενή με γρίππη πρέπει να χρησιμοποιηθούν σε άλλους ασθενείς, απολυμαίνονται με υψηλού βαθμού απολύμανση, με απολυμαντικό ευρέως φάσματος σύμφωνα με τις οδηγίες της Ε.Ν.Λ.
7. Για τα μηχανήματα και τα αντικείμενα που δεν μπορούν να απολυμανθούν με εμβάπτιση, ακολουθείται η διαδικασία της απολύμανσης επιφανειών. Η απολύμανση πρέπει να γίνεται με απολυμαντικό ευρέως φάσματος σύμφωνα με τις οδηγίες της Ε.Ν.Λ. (10,11)

Γ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΙΜΑΤΙΣΜΟΥ

1. Για τη διαχείριση του ιματισμού πρέπει να ακολουθούνται οι βασικές αρχές που τηρούνται σε όλες τις περιπτώσεις μεταδιδόμενων νοσημάτων. Ακολουθούνται επίσης οι οδηγίες της Ε.Ν.Λ. του Νοσοκομείου
2. Το προσωπικό που χειρίζεται τον ιματισμό – συλλογή, μεταφορά για πλύσιμο - θα πρέπει να φορά τον συνιστώμενο ατομικό εξοπλισμό προστασίας
3. Πρέπει να αποφεύγεται η ανατάραξη των σεντονιών. Η συλλογή τους πρέπει να γίνεται από τις τέσσερις γωνίες με τη ρυπαρή επιφάνεια προ τα μέσα
4. Ο ιματισμός θα πρέπει να απορρίπτεται σε σάκο ιματισμού που υπάρχει στο θάλαμο νοσηλείας του ασθενούς
5. Ο ιματισμός πλένεται στις υψηλότερες δυνατές θερμοκρασίες (>71 °C για λεπτά 25) (10,11).

Δ. ΚΑΘΑΡΙΟΤΗΤΑ ΑΠΟΛΥΜΑΝΣΗ ΘΑΛΑΜΟΥ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

1. Για την καθαριότητα απολύμανση του θαλάμου νοσηλείας πρέπει να ακολουθούνται οι βασικές αρχές που τηρούνται σε όλες τις περιπτώσεις μεταδιδόμενων νοσημάτων. Ακολουθούνται επίσης οι οδηγίες της Ε.Ν.Λ. του Νοσοκομείου
2. Το προσωπικό καθαριότητας θα πρέπει να έχει εκπαιδευτεί στη διαδικασία καθαρισμού απολύμαν-

σης θαλάμων νοσηλείας απομονωμένων ασθενών

3. Επίσης, θα πρέπει να φορά τον ατομικό εξοπλισμό προστασίας όταν καθαρίζει το δωμάτιο
4. Για την απολύμανση του χώρου πρέπει να χρησιμοποιείται απολυμαντικό ευρέως φάσματος σύμφωνα με τις οδηγίες της Ε.Ν.Λ.
5. Απαιτείται καθημερινός καθαρισμός και απολύμανση των επιφανειών που αγγίζει συχνά ο ασθενής όπως κικλιδώματα κρεβατιού, πόμολα, τουαλέτα κ.λ.π.
6. Σχολαστικός καθαρισμός και απολύμανση χρειάζεται μετά την έξοδο του ασθενούς από το θάλαμο
7. Τα υλικά καθαριότητας, σφουγγάρια, σφουγγαρίστρα κ.λ.π. απαιτείται να είναι αποκλειστικής χρήσεως για το συγκεκριμένο δωμάτιο απομόνωσης
8. Ο εξοπλισμός καθαριότητας κάδος σφουγγαρίσματος τροχήλατο καθαριότητας κ.λ.π. θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την καθαριότητα θαλάμων ασθενών με γρίππη και να φυλάσσεται σε ειδικό χώρο (10,11).

Ε. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΠΟΡΡΙΜΜΑΤΩΝ ΑΙΧΜΗΡΩΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΩΝ

1. Για τη διαχείριση των απορριμμάτων και των αιχμηρών αντικειμένων πρέπει να εφαρμόζονται οι καθιερωμένες προφυλάξεις για το χειρισμό των νοσοκομειακών απορριμμάτων σύμφωνα με τις οδηγίες της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου
2. Τα απορρίμματα ασθενών με γρίππη ακολουθούν τη διαδικασία των μολυσματικών απορριμμάτων, αδρανοποίηση ή αποτέφρωση, έτσι όπως προβλέπεται από την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του κάθε Νοσοκομείου (10,11).

Αντιμετώπιση επαγγελματιών υγείας που έχουν εκτεθεί σε κρούσμα γρίππης

Αντιμετώπιση ασυμπτωματικών επαγγελματιών υγείας: Επαγγελματίες υγείας που έχουν φροντίσει ασθενείς με γρίππη θα πρέπει να βρίσκονται σε εγρήγορση για τυχόν εμφάνιση συμπτωμάτων πυρετό βήχα δύσπνοια για τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία έκθεση.

Αντιμετώπιση συμπτωματικών επαγγελματιών υγείας: Επαγγελματίες υγείας με διαγνωσμένη γρίππη ή και γριπώδη συνδρομή θα πρέπει να παρακολουθούνται από την Ε.Ν.Λ. και να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποκλεισμού τους μέχρι να αναρρώσουν από τη φροντίδα ασθενών.

Κάθε επαγγελματίας υγείας που έχει εκτεθεί σε κρούσμα γρίππης και εμφανίζει πυρετό ή συμπτώματα από το αναπνευστικό θα πρέπει να παραμείνει στο σπίτι του και να επικοινωνήσει αμέσως με την Ε.Ν.Α. του νοσοκομείου για πιθανό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο για γρίππη. Αν τα συμπτώματα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της εργασίας θα πρέπει να φορέσει αμέσως χειρουργική μάσκα και να οδηγηθεί για εξέταση αφού προηγουμένως ενημερωθεί το προσωπικό που θα τον υποδεχτεί ώστε να αποφευχθεί πιθανή περαιτέρω μετάδοση του ιού.

Θεραπεία της γρίππης και χρήση αντιϊκών φαρμάκων σε περίπτωση πανδημίας

Χρειάζονται αρκετοί μήνες για την παραγωγή ειδικού εμβολίου εναντίον ενός νέου στελέχους πανδημίας γρίππης. Αντιθέτως, υπάρχει η δυνατότητα να αποθηκευθούν αντιϊκοί παράγοντες εναντίον της γρίππης πριν από την πανδημία. Βέβαια, όπως και για τα εμβόλια, οι απαιτήσεις για ποσότητες αναμένεται να είναι ιδιαίτερα μεγάλες με αποτέλεσμα να είναι αδύνατη η επάρκεια.

Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες φαρμάκων. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις κυκλικές αμίνες Αμανταδίνη (Amantadine) και Ριμανταδίνη (Rimantadine). Αυτές αναστέλλουν την λειτουργία των καναλιών ιόντων Μ2. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τους αναστολείς της νευραμινιδάσης του ιού και οι κύριοι εκπρόσωποι είναι η ζαναμιβίρη και η οσελταμιβίρη. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο κατηγοριών φαρμάκων όσον αφορά την φαρμακοκινητική, τις ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και την αντοχή. Αυτά πρέπει να συυπολογίζονται με το κόστος όταν λαμβάνεται μία απόφαση για προφύλαξη ή θεραπεία.

Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στις εξής ομάδες ασθενών που θα πάρουν θεραπεία

- α) Ασθενών με βαρεία νοσηλευόμενη ή επιπλεγμένη γρίππη (π.χ. με πνευμονία ή εγκεφαλίτιδα)
- β) Ασθενών υψηλού κινδύνου με υποκείμενα καρδιακά ή αναπνευστικά νοσήματα ή ανοσοκατεσταλμένων πριν ακόμη ασθενήσουν τόσο βαριά ώστε να νοσηλευθούν
- γ) Ασθενών μελών ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και ΕΚΑΒ οι οποίοι νοσούν

Το προληπτικό πρόγραμμα αντιϊκών φαρμάκων σε μία επιδημία θα επηρεασθεί από παράγοντες παρόμοιους με τους ανωτέρω αναφερομένους στο θεραπευτικό σκέλος όπως η σοβαρότητα της επιδημίας, επιδημιολογικά χαρακτηριστικά σε ειδικούς (π.χ. ευπα-

θείς) και μη πληθυσμούς και φυσικά και από την επάρκεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου (4).

Επίπτωση μιας πανδημίας στους χώρους παροχής φροντίδας υγείας

Ο σχεδιασμός αντιμετώπισης μιας πανδημίας γρίππης γίνεται συνήθως με βάση την πιθανότητα να νοσήσει το 25% του γενικού πληθυσμού. Ο δείκτης προσβολής μπορεί να είναι της τάξεως του 50%, αναλόγως του χρόνου που θα απαιτηθεί για την ανάπτυξη, δοκιμή, διάθεση και χορήγηση του εμβολίου για το νέο στέλεχος στο γενικό πληθυσμό. Ακόμα και στην περίπτωση που θα υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο κατά του νέου στελέχους, θα απαιτηθούν δύο δόσεις ανά άτομο για να υπάρξει επαρκής ανοσολογική απάντηση, η οποία θα επιτευχθεί σε 6 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση. Το εμβόλιο έχει αποτελεσματικότητα 70-90%, επομένως ένα ποσοστό εμβολιασθέντων δεν θα ανταποκριθεί ανοσολογικά.

Όσον αφορά στη προφύλαξη με αντιϊκά φάρμακα, φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συνηθισμένων επιδημιών, δεν έχει όμως αξιολογηθεί μέχρι σήμερα σε μια πανδημία.

Είναι προφανές λοιπόν, ότι ο αριθμός των απαιτούμενων κλινών νοσηλείας μπορεί να είναι πολύ μεγάλος. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαίος ο σχεδιασμός διάθεσης των υπαρχόντων κλινών. Θα πρέπει επίσης να εξεταστούν όλες οι δυνατότητες και οι τρόποι αύξησης του αριθμού των υπαρχόντων κλινών.

Επίσης θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι θα απαιτηθεί αύξηση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού σε όλους τους χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας για την αντιμετώπιση του αυξημένου αριθμού των ασθενών. Στο σχεδιασμό αύξησης του προσωπικού θα πρέπει να συυπολογιστεί ότι ένα ποσοστό του υπάρχοντος προσωπικού δεν θα είναι σε θέση να ανταποκριθεί στις υποχρεώσεις του λόγω νόσησης (4,7).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Centers for Disease Control and Prevention, *Influenza Activity—United States and Worldwide, 2003-2004 Season, and Composition of the 2004-2005 Influenza Vaccine*. Morbidity and Mortality Weekly Report July 2004; Vol. 53(25); 547-552
2. Genugten MLL, Heijnen MLA, Jager JC. Scenario analysis of the expected number of hospitalisations and deaths due to pandemic influenza in the Netherlands. RIVM Report 217617004. 2002.
3. Baltussen RMPM, Reinders A, Sprenger MJW, et al: Estimating influenza related hospitalization in the

- Netherlands. *Epidemiology and Infection* 1998;121:129-38.
4. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. Εθνικό σχέδιο για την αντιμετώπιση πανδημίας γρίππης. Μάιος 2005, σελ. 4-8
 5. Centers for Disease Control and Prevention. Pandemic Flu: Key Facts, 2005
URL: <http://www.cdc.gov/flu/pandemic/keyfacts.htm>
 6. Αντωνιάδης Α, Αντωνιάδης Γρ, Λεγάκης Ν., et al: Ιοί της οικογένειας Orthomyxoviridae. Ιατρική Μικροβιολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδη. Τόμος ΙΙ, μέρος 2^ο. 1999, 36: 352-359
 7. WHO. Overview of influenza illness and pandemic
URL: <http://www.who.int/en>
 8. Σ.Ο.Τ.Υ. Πανδημία γρίππης
 9. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Infection Control in Health Care Facilities caring for Patients with Known or suspected Avian Influenza, 2004
URL: <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/infect-control.htm>
 10. WHO. Annex 8:Strategies to limit transmission
URL: <http://www.who.int/en/>
 11. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση κρουσμάτων εποχικής γρίππης στους χώρους υπηρεσιών υγείας
 12. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Hygiene/Cough Etiquette in Health Care Settings. 2003
URL: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/pdf/resphygiene.pdf>
 13. WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic Geneva, Switzerland 16–18 March 2004
 14. Use of masks by health-care workers in pandemic settings
http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/Mask%20Clarification10_11.pdf

Στρατηγικές προφύλαξης των εργαζομένων. Συμβάματα - Εμβόλια

Β.Ε. Ντόγκα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι το προσωπικό που υπηρετεί στα Νοσηλευτικά Ιδρύματα εκτίθεται κατά την άσκηση των καθηκόντων του σε διάφορους κινδύνους, οι οποίοι πάντοτε εξαρτώνται από το χώρο και το είδος της εργασίας που εκτελείται. Τα νοσοκομεία αποτελούν εξαιρετικά πολύπλοκους οργανισμούς, όπου λαμβάνει χώρα μια ποικιλία δραστηριοτήτων από ένα σημαντικό αριθμό εργαζομένων. Οι εργαζόμενοι παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τις αρμοδιότητες, τις ικανότητες, το πεδίο και το επίπεδο των γνώσεών τους. Κατά συνέπεια ο υφιστάμενος επαγγελματικός κίνδυνος διαφοροποιείται, ανάλογα με τη θέση εργασίας, ως προς το είδος και τη σοβαρότητά του και ως εκ τούτου η αντιμετώπισή του καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολη. (1)

Για παράδειγμα εργαζόμενοι σε όλα τα επίπεδα φροντίδας υγείας αντιμετωπίζουν φυσικούς κινδύνους, όπως οι ιονίζουσες ακτινοβολίες, βιολογικούς κινδύνους όπως οι λοιμώξεις από ιούς, εργονομικούς όπως τα μυοσκελετικά νοσήματα, χημικούς όπως τα φάρμακα και ψυχο-κοινωνικούς όπως η οργάνωση της εργασίας. Όλοι οι επαγγελματικοί κίνδυνοι επιφέρουν βλάβη στην υγεία των εργαζομένων είτε εξαιτίας εργατικού ατυχήματος, είτε λόγω χρόνιας έκθεσης που οδηγεί σε επαγγελματικό νόσημα.

Εργατικό ατύχημα ονομάζεται το εξωγενούς επίδρασης, αθέλητο και αιφνίδιο συμβάν στον χώρο της εργασίας που προκαλεί σωματική βλάβη. (1)

Το υγειονομικό προσωπικό (ιατρικό, νοσηλευτικό, καθαριότητας) κινδυνεύει περισσότερο κατά την άσκηση του επαγγέλματός του από ιούς (ηπατίτιδας Β, C, AIDS κ.ά.), που μεταδίδονται βασικά με το αίμα (bloodborne pathogens), αλλά και από άλλα μεταδοτικά νοσήματα στα οποία δίνεται συνήθως μικρότερη σημασία, όπως: φυματίωση, μηνιγγιτοδοκοκκική

μηνιγγίτιδα, σαλμονελλώσεις, μυκητιάσεις, ψώρα. Οι συνηθισμένες νοσοκομειακές λοιμώξεις από αρνητικά κατά Gram κυρίως βακτήρια σπάνια αποτελούν κίνδυνο για το υγιές προσωπικό. (2)

Το όλο θέμα των ηπατιτίδων όπως και άλλων λοιμωδών νοσημάτων είναι σύνθετο, λόγω της συχνότητας που συμβαίνουν αλλά και από τις επιπλοκές, οι οποίες αφορούν τόσο σε αυξημένο οικονομικό κόστος όσο και σε κοινωνικές, επαγγελματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. (3)

Η πιθανότητα αιματογενούς μόλυνσης από άλλο μικροοργανισμό υψηλής λοιμογόνου δράσης είναι περιορισμένη. Σε περίπτωση επιδημικών εξάρσεων υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης μικροοργανισμών που φέρονται σε μολυσμένα βιολογικά υλικά. Τέτοιοι μικροοργανισμοί είναι οι λοιμογόνοι παράγοντες της σύφιλης, της ελονοσίας και οι ιοί HTL (human T lymphotropic), αιμορραγικού πυρετού, αρμποιοί. Ωστόσο, επαγγελματικές λοιμώξεις δεν έχουν καταγραφεί διεθνώς. Η μετάδοση της νόσου Creutzfeld-jakob είναι θεωρητικά εφικτή, ειδικότερα σε εργαστήρια παθολογοανατομίας. (1)

Παράλληλα, το προσωπικό μπορεί να αποικιστεί από στελέχη σταφυλόκοκκου (μύτη), ενώ αναφέρεται και τροποποίηση της μικροβιακής του χλωρίδα με εμπλουτισμό της από ανθεκτικά μικροβιακά στελέχη. (2)

Η συχνότητα των εργαστηριακών επαγγελματικών λοιμώξεων υπολογίζεται στις ΗΠΑ σε 0,1-0,5% κάθε χρόνο. Πιο συνηθισμένες λοιμώξεις είναι η ηπατίτιδα Β, η φυματίωση, η σιγκέλλωση, αλλά αναφέρονται επίσης και βρουκέλλωση, πυρετός Q, τουλαραιμία κ.ά. (2)

Η μετάδοση των νοσοκομειακών παθογόνων γίνεται με τρεις τρόπους (4):

α) **Με επαφή**, η οποία αφορά σε επαφή του δέρματος με δέρμα και στην άμεση μεταφορά των μικροοργανισμών από τον ένα ασθενή στον άλλο ή από το νοσοκομειακό προσωπικό. Έμμεση επαφή αφορά στην επαφή με ένα άψυχο αντικείμενο μολυσμένο με μικροοργανισμούς (π.χ. στηθοσκόπια, θερμόμετρα κτλ)

β) **Με σταγονίδια**, όπου τα παθογόνα μικρόβια μεταδίδονται με σταγονίδια από το αναπνευστικό τα οποία παράγονται με το βήχα, το πτάρνισμα, την ομιλία ή κατά τη διάρκεια επεμβατικών μεθόδων όπως η βρογχοσκόπηση. Αναπνευστικά σταγονίδια μεγαλύτερα των 5 μικρών (μm) δεν παραμένουν για πολύ στον αέρα και συνήθως διανύουν μικρές αποστάσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η στενή επαφή, συνήθως λιγότερο από ένα μέτρο για να συμβεί η μετάδοση.

γ) **Αερογενώς**, όταν τα σταγονίδια είναι μικρότερα από 5 μm. Τα σταγονίδια μπορούν τότε να μείνουν αιωρούμενα στον αέρα για μεγάλα χρονικά διαστήματα και να διανύσουν μεγάλες αποστάσεις. Δημιουργούνται με το βήχα, την ομιλία, το πτάρνισμα ή από διαδικασίες όπως η βρογχοσκόπηση και η αναρρόφηση. Εξαιτίας της αερογενούς μορφής τους μπορούν να μολύνουν επίνοσα άτομα πολλά μέτρα μακριά από εκεί όπου παρήχθησαν.

Επιπρόσθετοι μηχανισμοί μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων είναι η μόλυνση του μηχανισμού ύδρευσης, του ιατρικού εξοπλισμού, διαλυμάτων, βελονών, φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων και γενικά των αντικειμένων που χρησιμοποιούνται από περισσότερους του ενός ασθενείς.

Σκοπός του παρόντος πονήματος είναι να καταδειχθούν οι κίνδυνοι που αντιμετωπίζει καθημερινά το υγειονομικό προσωπικό κατά την άσκηση των καθηκόντων του και να επισημανθούν οι βασικές αρχές προφύλαξής του, τόσο σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης, όσο και μετά από επαγγελματική έκθεση σε αιματογενώς, κυρίως, μεταδιδόμενα νοσήματα.

Επαγγελματικοί Κίνδυνοι και Υγειονομικό Προσωπικό

Το νοσηλευτικό προσωπικό, σύμφωνα με μελέτες, έρχεται σε επαφή με μολυσματικά υλικά και κυρίως με αίμα σε ποσοστό 80%, ενώ συχνά παθαίνει μικροτραυματισμούς κατά την εκτέλεση των καθηκόντων του. (5,6)

Οι παράγοντες κινδύνου μετάδοσης των HIV, HBV, HCV σε εργαζομένους στο νοσοκομείο είναι τρεις: (2)

α) η συχνότητα των νοσηλευόμενων στο νοσοκομείο νοσούντων –φορέων των ιών αυτών

β) η ικανότητα μετάδοσης των ιών μετά από μια και μόνη έκθεση. Εδώ έχουν σημασία ο τρόπος της έκθεσης (με βελόνα, μαχαιρίδιο κ.λ.π.), το βάθος και η έκταση του τραυματισμού, η ποσότητα του ιού που κυκλοφορούσε στο αίμα του φορέα, η χρήση ή όχι προφυλακτικών μέτρων κλπ.

γ) το είδος και η συχνότητα της επαγγελματικής

επαφής με αίμα- βιολογικά υγρά. Έτσι, ο κίνδυνος αυξάνει σε σχέση με τις αυξημένες πιθανότητες να συμβεί μια τέτοια επαφή. Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι εργαζόμενοι σε μονάδες αιμοκάθαρσης, εργαστήρια, τμήματα επειγόντων περιστατικών, χειρουργοί, μαιευτήρες και μαίες, ορθοπαιδικοί, ουρολόγοι, οδοντίατροι, ενδοσκόπιοι κ.ά. Οι πράξεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο είναι οι φλεβοκέντησεις, οι χειρουργικές επεμβάσεις και παρακεντήσεις, οι βιοψίες, οι ενδοσκοπήσεις, η ωτορινολαρυγγολογική και στοματολογική εξέταση, η γυναικολογική εξέταση, η επεμβατική ουρολογία κλπ.

Οι ιογενείς ηπατίτιδες και ειδικότερα η ηπατίτιδα Β, αποτελεί το συχνότερο κίνδυνο για το υγειονομικό και λοιπό προσωπικό αλλά και το προσωπικό που απασχολείται στη συντήρηση και στην καθαριότητα. (7) Ο κίνδυνος αυτός σύμφωνα με έρευνες, είναι 5-10 φορές μεγαλύτερος στο προσωπικό υγείας απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. (8,9) Σε επιδημιολογικές έρευνες που έχουν γίνει σε γιατρούς και οδοντίατρος ο επιπολασμός του HbsAg είναι διπλάσιος μέχρι και τετραπλάσιος του γενικού πληθυσμού. (10)

Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι ιός με υψηλή λοιμογόνο ιδιότητα, που παρουσιάζει αντοχή στο περιβάλλον. Αρκεί εξαιρετικά μικρή ποσότητα ιού για τη μετάδοση (2). Ειδικά στο χώρο εργασίας (πάγκοι, σκεύη, εργαλεία κ.λ.π.), η επιβίωση του ιού υπερβαίνει ενίοτε τις 8 ημέρες. Επίσης παρουσιάζει αντοχή σε συνθήκες συνήθους θερμοκρασίας και σε συνήθη αντισηπτικά. (1)

Μεταδίδεται κυρίως με νυγμούς από μολυσμένες βελόνες ή τραυματισμούς του προσωπικού από άλλα αντικείμενα, όπως αιχμηρά χειρουργικά εργαλεία. Αν και ο ιός της ηπατίτιδας Β απομονώνεται σε σωματικές εκκρίσεις, η μετάδοσή του στο προσωπικό μέσω αυτών είναι σπάνια. Επίσης δεν είναι συνηθισμένη πλέον η μετάδοσή της μέσω των μεταγίσεων αίματος και των παραγώγων του, εξαιτίας του γενικευμένου ελέγχου (7). Η μόλυνση από ιό της ηπατίτιδας Β μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση ηπατίτιδας η οποία εκδηλώνεται άλλοτε με οξεία και άλλοτε με ήπια μορφή και η οποία θεωρείται νόσος ιδιαίτερα σοβαρή.

Η πιθανότητα οξείας συμπτωματικής λοίμωξης μετά από νυγμό είναι 22%, αν ο μολυσμένος ορός είναι HBeAg (+), ενώ αν είναι HBeAg (-), η πιθανότητα είναι 1-6%. Πολύ μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ασυμπτωματικής λοίμωξης και συγκεκριμένα κυμαίνεται μεταξύ 23% και 62%. Η λοίμωξη μπορεί να συμβεί χωρίς εμφανή τραυματισμό μετά από έκθεση σε διάφορες βιολογικές εκκρίσεις ασθενούς ή εμμέσως από μολυσμένα αντικείμενα, αφού ο ιός επιζεί στο περιβάλλον (1).

Η ηπατίτιδα C μεταδίδεται επίσης αιματογενώς. Η μετάδοση του ιού από ασθενείς σε εργαζομένους στο χώρο της υγείας αναφέρεται στη βιβλιογραφία, αλλά δε φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα μόλυνσης, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις είναι συνέπεια τραυματισμού με μολυσμένη βελόνα (11,12). Οι εργαζόμενοι που χειρίζονται αίμα ή βιολογικά υλικά ασθενών σε αιμοκάθαρση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα μόλυνσης (1). Το ποσοστό ορομετατροπής του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού μετά από τρύπημα από βελόνη ή άλλο αιχμηρό αντικείμενο από ασθενή anti-HCV θετικό, είναι περίπου 1,8% (7). Η λοίμωξη εξελίσσεται σε χρόνια στο 85%. Από τους ασθενείς αυτούς ποσοστό 60% μπορεί να αναπτύξει χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και το 5-20% να αναπτύξουν κίρρωση, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (1,2).

Ο ιός HIV είναι ιός με υψηλή λοιμογόνο ιδιότητα, που ευθύνεται για το Σύνδρομο Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS). Ειδικότερα είναι αποδεδειγμένη η ύπαρξη επαγγελματικού κινδύνου όταν ο εργαζόμενος έρχεται σε επαφή με αίμα, αιμορραγικό βιολογικό υγρό, σπέρμα, κολπικές εκκρίσεις. Ο επαγγελματικός κίνδυνος για την Ελλάδα θεωρείται μικρός, λόγω του σχετικά χαμηλού επιπολασμού φορέων. Ο ιός HIV έχει μικρή αντοχή στο περιβάλλον της εργασίας (πάγκοι, σκεύη, εργαλεία κλπ). Μεταδίδεται με παρεντερική ή διαδερμική έκθεση, δηλαδή με τραύμα του δέρματος π.χ. με βελόνη ή με αιχμηρό εργαλείο ή αντικείμενο που είναι μολυσμένο με τον ιό, με επαφή βλεννογόνων και δέρματος με αίμα και άλλα βιολογικά υγρά. Πιθανόν υπάρχει κίνδυνος κατά την έκθεση σε πλευριτικό, περιτοναϊκό, αρθρικό, ασκίτικό, περικαρδιακό, εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η επαφή με κόπρανα, εμέσματα, ούρα, σίελο ή ιδρώτα είναι αμφίβολο αν μεταδίδει τον ιό. (1,2)

Η πιθανότητα να μολυνθεί ένας επαγγελματίας υγείας κατά τη διάρκεια ιατρονοσηλευτικών πράξεων είναι μικρή αλλά υπαρκτή.

Συγκεκριμένα ο κίνδυνος μετάδοσης της HIV λοίμωξης μετά από επαγγελματική διαδερματική έκθεση είναι περίπου 0,3% και μικρότερος μετά από επαφή με βλεννογόνο (0,09%). Η πιθανότητα έκθεσης αυξάνεται εάν το τραύμα είναι βαθύ (τραύμα από νυστέρι), εάν η επαφή είναι παρατεταμένη, εάν υπάρχει ορατό αίμα στην αιχμηρή συσκευή, εάν η βελόνα εισήλθε σε αιμοφόρο αγγείο, εάν η πηγή της έκθεσης αφορά ασθενή σε τελικά στάδια της νόσου ή με υψηλό ιικό φορτίο. (13,14)

Το CDC των ΗΠΑ εκτιμά ότι πάνω από 380.000 τρυπήματα από βελόνα συμβαίνουν κάθε χρόνο σε νοσοκομεία των ΗΠΑ. Διεθνώς έχουν αναφερθεί 300

περιστατικά επαγγελματικής μετάδοσης του ιού HIV. Ωστόσο, μόνο τα 102 είναι τεκμηριωμένα. Στην Ελλάδα, (ΚΕΕΛ: 1996-2003), 125 περιστατικά επαγγελματικής έκθεσης στον ιό έχουν καταγραφεί, τα 26 από τα οποία το 2003. Σε όλα δόθηκε η ενδεδειγμένη χημειοπροφύλαξη. Σε κανένα από τα παραπάνω δεν καταδείχθηκε επαγγελματική μετάδοση του HIV. (14)

Η ηπατίτιδα A δεν αποτελεί σημαντικό επαγγελματικό κίνδυνο για το υγειονομικό προσωπικό, εκτός ίσως από όσους απασχολούνται σε ιδρύματα με παιδιά. Μπορεί όμως να είναι πρόβλημα για το προσωπικό συντήρησης και καθαριότητας, αφού η μετάδοσή της είναι εύκολη μέσω της στοματοπρωκτικής οδού, οπότε η μετάδοσή της είναι δυνατή όταν υπάρχουν κακές συνθήκες υγιεινής. (2,7)

Νομοθεσία και Ασφάλεια Υγειονομικού Προσωπικού

Το υγιεινό και ασφαλές νοσοκομειακό περιβάλλον, όχι μόνο αποτελεί προϋπόθεση για αποδοτική εργασία των εργαζομένων, αλλά και αποτρέπει δυσλειτουργίες που θα επιβάρυναν την κατάσταση υγείας των ασθενών ή θα έβλαπταν άλλα άτομα που δραστηριοποιούνται στο χώρο αυτό. Άλλωστε, η επίτευξη ενός ελαχίστου επιπέδου υγείας και ασφάλειας στον εργασιακό χώρο είναι υποχρέωση του εργοδότη και υπαγορεύεται από την Ελληνική Νομοθεσία. (1)

Στη χώρα μας μεγάλος αριθμός Νόμων, Προεδρικών Διαταγμάτων και Υπουργικών Αποφάσεων από τις αρχές του 20ού αιώνα θεσπίστηκαν για να συμβάλλουν στον περιορισμό των κινδύνων που προκαλεί η εργασία στην υγεία των εργαζομένων, με σημαντικότερο το νόμο πλαίσιο 1568/85 για την "Υγιεινή και Ασφάλεια των εργαζομένων", ο οποίος αναφέρεται στο σύνολο των εργαζομένων στη χώρα μας. (1,15) Ειδικότερα για την προστασία των εργαζομένων από τις ιογενείς ηπατίτιδες έχει εφαρμογή η νομοθεσία για τους βιολογικούς κινδύνους (Π.Δ. 186/95, 174/97,15/99). (16)

Σύμφωνα λοιπόν με τη γενική αλλά και την ειδική νομοθεσία, υπεύθυνος για την προστασία της υγείας των εργαζομένων σε ένα χώρο εργασίας είναι ο εργοδότης. Για το Δημόσιο – επομένως και για το χώρο της υγείας- την ευθύνη έχει στο ακέραιο το δημόσιο με τους λειτουργούς στους οποίους κάθε φορά αναθέτει διοίκηση. Επιπλέον ο εργοδότης, εφ' όσον υπάρχει αποτελεσματικό εμβόλιο για προστασία από κάποιο βιολογικό παράγοντα, οφείλει να προσφέρει τον εμβολιασμό στους εργαζομένους. Τονίζεται ότι ο εμβολιασμός συμπληρώνει, δεν υποκαθιστά τα υπόλοιπα μέτρα προστασίας. Στην περίπτωση που εργα-

ζόμενος νοσήσει από κάποια ιογενή ηπατίτιδα εξαιτίας των καθηκόντων του, τότε η νόσος αυτή αποτελεί επαγγελματικό νόσημα.

Επίσης κάθε εργαζόμενος έχει υποχρέωση να εφαρμόζει τους κανόνες υγιεινής και ασφάλειας και να φροντίζει, ανάλογα με τις δυνατότητες και την εκπαίδευσή του, για την ασφάλεια τόσο τη δική του όσο και των άλλων ατόμων που επηρεάζονται από τις πράξεις ή τις παραλείψεις του κατά την εργασία (ασθενών, προσωπικού, επισκεπτών). (1) Έτσι κάθε εργαζόμενος στο νοσοκομείο οφείλει να δίνει την πρόπουσα σημασία στην ατομική του καθαριότητα και υγιεινή, να τηρεί πιστά τους κανονισμούς ασφαλείας χώρων και μηχανημάτων, αλλά και να ειδοποιεί τους υπεύθυνους για τυχόν κινδύνους που αντιλαμβάνεται και να απαιτεί τη λήψη μέτρων ασφαλείας, όπου αυτά λείπουν ή είναι πλημμελή. (2)

Η διαρκής ενημέρωση και επιμόρφωση του προσωπικού στα θέματα αυτά είναι ένα από τα βασικά μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για την εξασφάλιση κατά το δυνατό της υγείας του προσωπικού, αλλά και την αποφυγή αδικαιολόγητου πανικού που μπορεί να οδηγήσει σε άρνηση παροχής υπηρεσιών με απρόβλεπτες συνέπειες και δυσλειτουργία του νοσοκομείου.

Εκτός από τις υποχρεώσεις, η Νομοθεσία προβλέπει και το δικαίωμα των εργαζομένων να συμμετέχουν ενεργά στα ζητήματα που άπτονται της Υγιεινής και Ασφάλειας στην Εργασία (ΥΑΕ). Για το σκοπό αυτό θεσπίστηκε από το Ν. 1568/1985 για τις επιχειρήσεις με 50 εργαζομένους και άνω, η σύσταση Επιτροπής Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας (ΕΥΑΕ) η οποία διατηρεί συμβουλευτικό ρόλο. (1)

Στις περισσότερες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης το νομικό πλαίσιο επιβάλλει την απασχόληση στις επιχειρήσεις ιατρών και εξειδικευμένου προσωπικού σε θέματα ασφαλείας της εργασίας (Τεχνικού Ασφάλειας και Ιατρού Εργασίας, σύμφωνα με την Ελληνική Νομοθεσία). Στην Ελλάδα ελάχιστα νοσοκομεία διαθέτουν Εσωτερική Υπηρεσία ΥΑΕ (ΕΣΥΠΠ). Κατά κανόνα, με την πρόληψη του επαγγελματικού κινδύνου ασχολούνται οι Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, των οποίων η δραστηριότητα περιορίζεται εκ των πραγμάτων στην πρόληψη των βιολογικών κινδύνων. Οι παθολογικοί βιολογικοί παράγοντες είναι βακτήρια, ιοί, μύκητες και πρωτόζωα που προκαλούν λοιμώξεις στον άνθρωπο.

Παθητική Ανοσοποίηση – Εμβόλια.

Η δημιουργία ιατρικού προσωπικού βοηθάει πολύ στην ανακάλυψη, παρακολούθηση και αντιμετώπιση

κάθε δυσάρεστου επακόλουθου από ασθένεια των εργαζομένων του νοσοκομείου.

Η πρωτογενής πρόληψη των ηπατιτίδων Α και Β είναι σήμερα δυνατή με εμβολιασμό και κυρίως με ασφάλεια για το προσωπικό αλλά και ωφέλεια για τους οργανισμούς υγείας. (17) Επίσης είναι δυνατή η πρωτογενής πρόληψη της ηπατίτιδας D, αφού η ύπαρξη ανοσίας για την ηπατίτιδα Β προφυλάσσει και απ' αυτήν. Οι ιοί που είναι γνωστό ότι προκαλούν ιογενείς ηπατίτιδες είναι όμως περισσότεροι και μέχρι σήμερα δεν έχει παρασκευαστεί κατάλληλο εμβόλιο για τον καθένα απ' αυτούς. Έτσι πρέπει να τηρούνται όλα τα μέτρα προφύλαξης που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά κατά της μετάδοσης όλων των αιματογενών νοσημάτων – όπως μέτρα ατομικής προστασίας (ΜΑΠ), μέθοδοι απολύμανσης, εκπαίδευση του προσωπικού, κλπ- αλλά και να υπάρχουν πρωτόκολλα για τη δευτερογενή πρόληψή τους όταν έχει συμβεί τραυματισμός.

Η πρώτη γενιά εμβολίων έναντι της ηπατίτιδας Β παρήχθη αρχικά από πλάσμα χρόνιων υγιών φορέων, ύστερα από απομόνωση του αντιγόνου επιφανείας (HbsAg) του HBV και αδρανοποίηση. Παρά τους φόβους τυχόν μετάδοσης άλλων λοιμώξεων οι οποίοι μάλιστα επιτάθηκαν μετά τον HIV, η εκτεταμένη χρήση τους έδειξε ότι είναι απολύτως ασφαλή, χωρίς σημαντικές παρενέργειες και με εξαιρετική αποτελεσματικότητα Μολονότι η πρώτη αυτή γενιά εμβολίων ήταν ασφαλής και αποτελεσματική, αρκετοί παράγοντες, όπως το υψηλό κόστος, η αδυναμία μαζικής παραγωγής τους, ο φόβος μετάδοσης ασθενειών κτλ, ανέστειλαν την ευρεία αποδοχή και χρησιμοποίησή τους. (3,18)

Η πρόοδος της γενετικής μηχανικής οδήγησε στη δημιουργία της δεύτερης γενιάς των γενετικά ανασυνδυασμένων εμβολίων. Τα πρώτα εμβόλια με ανασυνδυασμένο DNA κυκλοφόρησαν στο εμπόριο το 1985 και αποδείχτηκαν ασφαλή, ανοσολογικά και προστατευτικά. Σήμερα σε όλες τις αναπτυγμένες χώρες εφαρμόζεται μόνο αυτό το εμβόλιο. (3)

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β είναι 1 ασφαλές και αποτελεσματικό παρέχοντας προφύλαξη >95% προ και μετά από έκθεση σε μολυσματικό υλικό. Ο τίτλος αντισωμάτων anti-HBs πρέπει να είναι τουλάχιστον 10 IU/L, οπότε και θεωρείται προστατευτικός έναντι του ιού. Ο προστατευτικός τίτλος αντισωμάτων μειώνεται προοδευτικά σε χαμηλά ή ακόμη και σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο 30% των εμβολιασθέντων δεκαπέντε χρόνια μετά τον εμβολιασμό. Ωστόσο μελέτες μακράς παρακολούθησης σε επαγγελματίες υγείας έδειξαν ότι η ανοσιακή μνήμη παραμένει άθικτη στα άτομα που είχαν αρχικά τον ελά-

χιστα απαιτούμενο τίτλο αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό. Οπότε επαναληπτικές δόσεις εμβολίου ή περιοδικοί έλεγχοι του τίτλου αντισωμάτων, δεν απαιτούνται. (13,19) Στη χώρα μας υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι το υγειονομικό προσωπικό δεν είναι καλυμμένο στο σύνολό του με τα υπάρχοντα εμβόλια, κυρίως της ηπατίτιδας β, αφού αυτός είναι ο κυριότερος κίνδυνος εξ αιτίας της εργασίας του (20), όπως επίσης ότι δεν είναι θετικά διακείμενοι ως προς αυτόν. (21,22)

Επίσης έχει δειχθεί ότι δεν τηρούνται βασικοί κανόνες προφύλαξης κατά της μετάδοσης των ιογενών ηπατιτίδων από μεγάλο ποσοστό του προσωπικού (23) ενώ ταυτόχρονα οι τραυματισμοί είναι συχνοί. (24)

Ο εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Α συνιστάται για ορισμένες επαγγελματικές ομάδες που κινδυνεύουν περισσότερο να έρθουν σε επαφή με τον ΗΑV συγκριτικά με άλλες ομάδες (ταξιδιώτες, ομοφυλόφιλοι, χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών κτλ) και το γενικό πληθυσμό: Συγκεκριμένα εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Α συνιστάται σε: (25)

- Νοσηλευτικό προσωπικό μονάδων εντατικής θεραπείας βρεφών και βραχείας νοσηλείας
- Προσωπικό ιδρυμάτων για άτομα με διανοητική υστέρηση
- Προσωπικό σωφρονιστικών ιδρυμάτων
- Καθαριστές /στριες
- Εργάτες αποχετεύσεων και καθαρισμού υδάτων
- Παρασκευαστές τροφίμων
- Άτομα που εργάζονται με ζώα
- Αγρότες που ζουν σε περιοχές με κακές συνθήκες υγιεινής

Το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α παρασκευάζεται από αδρανοποιημένο ιό. Χορηγείται ενδομυϊκά στο δελτοειδή και έχει αποδειχτεί εξαιρετικά ανοσογονικό και ασφαλές. Η προστατευτική αποτελεσματικότητα του εμβολίου κυμαίνεται από 94-100% στην πρόληψη της κλινικής και υποκλινικής μορφής της νόσου, όταν χορηγείται πριν την έκθεση στον ΗΑV, ενώ η διάρκεια προστασίας που παρέχει υπολογίζεται σε πάνω από 20 χρόνια. (25)

Το συγκεκριμένο εμβόλιο χορηγείται σε δύο δόσεις για παιδιά και εφήβους (2-18 ετών) και σε δύο δόσεις για ενήλικες, με τη δεύτερη δόση να γίνεται 6-12 μήνες μετά την πρώτη.

Όσον αφορά στην ηπατίτιδα C, ο ταχύς πολλαπλασιασμός και η ιδιαίτερη μεταβλητότητα του γονόματός του ιού, εμποδίζουν την ανάπτυξη προφυλακτικού εμβολίου.

Επίσης στο υγειονομικό προσωπικό, σύμφωνα με το CDC των ΗΠΑ,, συνιστάται ο εμβολιασμός, εκτός του ιού της ηπατίτιδας Β, και έναντι των ιών της

ηπατίτιδας Α του τετάνου, της διφθερίτιδας, της παρωτίτιδας, της ερυθράς, της ανεμευλογιάς, της γρίπης,, του πνευμονόκοκκου και της μικροβιακής μηνιγγίτιδας (Recommended Adult Immunization Schedule, by Vaccine and Age Group, USA, October 2005-September 2006)

Να σημειωθεί ότι τα σχήματα εμβολιασμού συχνά επαναπροσδιορίζονται και καθορίζονται βάσει της παγκόσμιας στρατηγικής αλλά και της εθνικής πολιτικής εμβολιασμών της κάθε χώρας. Οι τροποποιήσεις οφείλονται στην αλλαγή των επιδημιολογικών δεδομένων και των επιστημονικών επιτευγμάτων.

Διαχείριση Επαγγελματικής Έκθεσης σε Βιολογικά Υγρά

Αν και οι τραυματισμοί στο χειρουργείο και τους άλλους νοσοκομειακούς χώρους δεν σημαίνουν οπωσδήποτε μετάδοση, τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν είναι συγκεκριμένα για κάθε περίπτωση: (13)

- Άμεσα απλά πρακτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται άμεσα ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος. Τραύματα και περιοχές του δέρματος που ήρθαν σε επαφή με αίμα ή σωματικά υγρά, πλένονται με νερό και σαπούνι ή αντισηπτικό (όχι καυστικό π.χ. χλωρίνη). Η πίεση του τραύματος για να προκληθεί αιμορραγία δεν συνιστάται. Έκθεση των βλεννογόνων αντιμετωπίζεται μόνο με σχολαστικό πλύσιμο με άφθονο νερό ή φυσιολογικό ορό.
- Το συμβάν πρέπει να δηλώνεται άμεσα στους προϊστάμενους του εργαζομένου και την Επιτροπή Λοιμώξεων του Νοσοκομείου.
- Γίνεται εκτίμηση του κινδύνου μετάδοσης νοσημάτων κατά την έκθεση, ανάλογα με τον τύπο της έκθεσης (π.χ. διαδερμικός τραυματισμός, βλεννογόνος ή άθικτο δέρμα και δήγματα που συνεπάγονται έκθεση σε αίμα) και τον τύπο του βιολογικού υγρού (π.χ. αίμα, ορατά αιματηρό υγρό, ΕΝΥ, αρθρικό, πλευριτικό, αμνιακό, περικαρδικό υγρό, σπέρμα κ.τ.λ)
- Ελέγχεται η πηγή της έκθεσης για παρουσία HbsAg, anti-HCV και HIV αντισωμάτων, ενώ σε περίπτωση άγνωστης πηγής (π.χ. συγμός από βελόνα σε απορρίμματα) εκτιμάται η επιδημιολογική πιθανότητα μετάδοσης των ιών (π.χ. μεγαλύτερος κίνδυνος από τρύπημα βελόνας σε απορρίμματα νοσοκομείου παρά σε ένα γηροκομείο). Εργαστηριακός έλεγχος του αιχμηρού αντικειμένου (π.χ. βελονών, συριγγών ή εργαλείων) που αποτέλεσε το μέσο της έκθεσης, δεν συνιστάται. Σύμφωνα με το National Health Institute των ΗΠΑ, η έκθεση σε άγνωστη πηγή που συμβαίνει σε εργαστήρια (έρευ-

νας και παθολογοανατομικά), αιμοδοσίες, ογκολογικά κέντρα και κέντρα λοιμωδών νόσων, τμήματα επείγουσας ιατρικής και χειρουργικής, θεωρείται αυξημένου κινδύνου. (2)

- Το άτομο που εκτέθηκε πρέπει να ελέγχεται επίσης άμεσα για HbsAg, anti-HCV, anti-HIV και ALT τη στιγμή του ατυχήματος και πριν τη χορήγηση αγωγής. Επίσης εκτιμάται η ανοσολογική του ικανότητα για HBV λοίμωξη με λήψη anti-HBs και αξιολόγηση του ιστορικού (γνωστή ηπατίτιδα Β, ιστορικό εμβολιασμού και αντισωματική ανταπόκριση).
- Χορηγείται προφύλαξη μετά από έκθεση ύποπτη για μετάδοση λοίμωξης στις κάτωθι περιπτώσεις:
 - α) σε περίπτωση έκθεσης μη άνοσου ατόμου σε HBV απαιτείται παθητική ανοσοποίηση το ταχύτερο δυνατό με ειδική υπεράνοσο γ-σφαιρίνη (HBIG), κα-

θώς και ταυτόχρονη έναρξη εμβολιασμού, αλλά σε διαφορετικές θέσεις χορήγησης, σύμφωνα με τον ΠΙ-ΝΑΚΑ (26) που ακολουθεί.

Αν ο εκτεθείς έχει εμβολιαστεί στο παρελθόν αλλά η ανταπόκρισή του σε προηγούμενο εμβολιασμό δεν είναι γνωστή, πρέπει να γίνει άμεσα προσδιορισμός αντισωμάτων, ώστε ανάλογα με τη συγκέντρωσή τους να προσδιοριστεί η αντιμετώπιση. Ειδικότερα, αν η συγκέντρωση των anti-HBs είναι κάτω των 10 mIU, ακολουθεί παθητική ανοσοποίηση με ανοσοσφαιρίνη. Αν ο προσδιορισμός των αντισωμάτων καθυστερεί και εφόσον η πηγή είναι ο ύποπτη, έχει ένδειξη η παθητική ανοσοποίηση. (1)

Η ανοσοσφαιρίνη της ηπατίτιδας Β (HBIG) παρασκευάζεται από πλάσμα ατόμου με υψηλούς τίτλους αντι-HBs. Πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν πιο

Πίνακας (26): Χορήγηση προφύλαξης για HBV μετά από έκθεση

Εμβολιασμός και ανταπόκριση εκτεθέντος	Προφύλαξη ανάλογα με το εάν η "πηγή" είναι:		
	HBsAg (+)	HBsAg (-)	Άγνωστη πηγή ή μη διαθέσιμη για έλεγχο
Εμβολιασμός (-)	HBIG (υπεράνοση γ-σφαιρίνη) αμέσως και επιταχυνόμενο* σχήμα εμβολιασμού (εάν υπάρχει δυνατότητα για άμεσο έλεγχο anti-HBs, η χορήγηση HBIG και εμβολίου γίνεται επί anti-HBs<10 IU /L)	Έναρξη εμβολιασμού	Έναρξη εμβολιασμού
Εμβολιασμός (+)			
Γνωστή ανταπόκριση (anti-HBs≥10 IU/L)	Καμιά ενέργεια	Καμιά ενέργεια	Καμιά ενέργεια
Γνωστή μη ανταπόκριση (anti-HBs<10 IU/L)	HBIG αμέσως και έναρξη 2 ^{ου} κύκλου εμβολιασμού ή σε περίπτωση μη ανταπόκρισης μετά κι από το 2 ^ο κύκλο, χορήγηση 1 ^{ης} δόσης HBIG αμέσως και 2 ^{ης} δόσης HBIG μετά από 1 μήνα	Καμιά ενέργεια	Εάν η "πηγή" ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου (π.χ. χρήστης ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών ή από χώρα με αυξημένη ενδημικότητα), προφύλαξη ως επί HBsAg (+)
Άγνωστη ανταπόκριση	Έλεγχος εκτεθέντος: 1. εάν anti-HBs>10 IU/L, καμιά ενέργεια 2. εάν anti-HBs<10 IU/L, HBIG συν μια επαναληπτική δόση εμβολίου κι έλεγχος τίτλου σε 1-2 μήνες (εάν anti-HBs<10IU/L συμπλήρωση 2 ^{ου} κύκλου εμβολιασμού)	Καμιά ενέργεια	Έλεγχος εκτεθέντος: 1. εάν anti-HBs>10 IU/L, καμιά ενέργεια 2. εάν anti-HBs<10IU/L, επαναληπτική δόση εμβολίου κι έλεγχος τίτλου σε 1-2 μήνες (εάν anti-HBs<10IU/L συμπλήρωση 2 ^{ου} κύκλου εμβολιασμού)
Άτομα σε διαδικασία εμβολιασμού (1 ή 2 δόσεις μόνο)	HBIG αμέσως και συνέχιση εμβολιασμού**	Συνέχιση εμβολιασμού	Συνέχιση εμβολιασμού

* Επιταχυνόμενο σχήμα εμβολιασμού: 0, 1, 2 και 12μήνες, (PHLS 1996,WHO 2002).

** Όσοι έχουν λάβει μόνο 1 δόση εμβολίου, ολοκληρώνουν τον εμβολιασμό με βάση το επιταχυνόμενο σχήμα.

σύντομα μετά την έκθεση και το αργότερο μέσα σε 7 ημέρες. Η οδός χορήγησης είναι η ενδομυϊκή και προτιμάται η θέση του δελτοειδούς μυός. Η προφυλακτική της δράση διαρκεί 3-6 μήνες. Ο τίτλος αντισωμάτων anti-HBs είναι επισφαλής αν έχει προηγηθεί χορήγηση ανοσοσφαιρίνης στη διάρκεια των 3-4 προηγούμενων μηνών. (13,28)

β) σε περίπτωση έκθεσης σε HCV δεν συνιστάται προφύλαξη ενώ δεν υπάρχει προφυλακτικό εμβόλιο. Γι' αυτό το λόγο τα μέτρα πρόληψης της έκθεσης στον ιό αποκτούν ιδιαίτερη σημασία. Οι εκτεθέντες πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο τρανσαμινασών αμέσως, 4-6 μήνες μετά την έκθεση ή και σε έλεγχο HCV RNA 4-6 εβδομάδες μετά την έκθεση με στόχο την πρόωμη διάγνωση και την ενδεχόμενη χορήγηση θεραπείας. (13, 26) Αν βρεθούν θετικοί όλες οι προσπάθειες εστιάζονται στην πρόληψη σοβαρής ηπατικής βλάβης. Παράλληλα θα πρέπει να ενημερώνονται, όπως και οι πάσχοντες από ηπατίτιδα Β, για τη πιθανότητα, έστω και μικρής, σεξουαλικής μετάδοσης του HCV στους συντρόφους τους. (13,27,28)

γ) σε περίπτωση έκθεσης στον HIV συνιστάται έλεγχος αντισωμάτων για τον ιό στην αρχή και μετά σε 6 εβδομάδες, 3 μήνες και 6 μήνες μετά την έκθεση, καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οξέος συνδρόμου ρετροϊού. Μετά την επαφή με τον ιό αξιολογείται ο κίνδυνος προκειμένου να ακολουθήσει ή όχι προληπτική χημιοθεραπεία, η οποία χορηγείται περίπου για διάστημα ενός μήνα. Η άμεση έναρξη θεραπείας έχει ιδιαίτερη σημασία. Μελέτες έχουν δείξει ότι με την άμεση χορήγηση χημιοπροφύλαξης ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού μειώνεται μέχρι και 81%. Έχειδειχθεί ότι η συστηματική λοίμωξη δεν αρχίζει αμέσως και άρα η έγκαιρη προφυλακτική αγωγή μπορεί να προλάβει τον ιικό πολλαπλασιασμό. Το διάστημα αυτό ωστόσο δεν πρέπει να ξεπερνά τις 48-72 ώρες. Με την έναρξη της αγωγής λαμβάνεται ο βασικός έλεγχος (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, γενική ούρων) ο οποίος επαναλαμβάνεται σε δύο εβδομάδες, προκειμένου να προληφθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα. (13,14)

Γενικά Μέτρα Προστασίας από Βιολογικούς Παράγοντες

Στο χώρο της υγείας, πέραν της χρησιμοποίησης βελονών μιας χρήσης και του ενδεδειχμένου ελέγχου του προς μετάγγιση αίματος και των παραγώγων του, επιβάλλεται η λήψη των λεγόμενων γενικών προληπτικών μέτρων (universal precautions) που αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου διασποράς

λοιμογόνων παραγόντων.

Η βασική αρχή που πρέπει να διέπει την καθημερινή πρακτική στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας είναι ότι ο κάθε ασθενής είναι πιθανόν να είναι φορέας κάποιου παθογόνου μικροοργανισμού που μεταδίδεται με το αίμα και άλλα βιολογικά υγρά. (27) Έτσι το βασικότερο όλων είναι να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποφυγή επαφής με μολυσμένα ή δυνητικά μολυσμένα βιολογικά υγρά και υλικά: αίμα, ούρα, πύο, λερωμένες γάζες, βελόνες κτλ.

Κάθε επεμβατική τεχνική, από την τοποθέτηση ενός απλού ρινογαστρικού σωλήνα μέχρι τις πιο προχωρημένες, πρέπει να εκτελείται με όλες τις απαραίτητες προφυλάξεις. Ιδιαίτερη σημασία στην προστασία του πρέπει να δίνει το προσωπικό των τμημάτων επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ), οι αναισθησιολόγοι και οι οδοντίατροι. Οι ενδοσκόποι (αναπνευστικού, πεπτικού, ουροποιητικού) πρέπει να λαμβάνουν τις ίδιες προφυλάξεις με τους χειρουργούς και το ίδιο ισχύει για το γυναικολόγο που διενεργεί γυναικολογική εξέταση καθώς και όποιον τον βοηθάει. Μεγαλύτερη προσοχή απαιτείται στον τοκετό και στην καισαρική τομή. (2)

Συγκεκριμένα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στα εξής μέτρα προστασίας: (1,29)

- Εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β
- Οι βελόνες και τα άλλα αιχμηρά εργαλεία μιας χρήσεως πρέπει να απρρίπτονται σε ειδικά δοχεία με ανένδοτα τοιχώματα και σήμανση βιολογικού κινδύνου- συνήθως κίτρινου χρώματος -και να αποτεφρώνονται σε ειδικούς κλιβάνους. Οι βελόνες δεν απανατοποθετούνται στη θήκη, δεν λυγίζονται δεν σπάζονται μετά τη χρήση. Απορρίπτονται αμέσως χωρίς να αποσυνδέονται από τη σύριγγα στα ειδικά πλαστικά δοχεία με στόμιο εγκλωβισμού της βελόνας, τα οποία δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται περαιτέρω όταν γεμίσουν κατά τα 2/3 του όγκου τους.
- Το προσωπικό στο νοσοκομείο πρέπει να χρησιμοποιεί γάντια καλής ποιότητας και εφαρμογής, κάθε φορά που έρχεται σε επαφή με αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά ή εκτελεί κάποια επικίνδυνη από πλευρά μόλυνσης εργασία (π.χ. αποκομιδή μολυσμένων αντικειμένων, περιποίηση αρρώστου με κατακλίσεις κλπ). Τα γάντια πρέπει να αλλάζονται μετά την επαφή με κάθε ασθενή και να ακολουθεί πλύσιμο των χεριών με νερό και σαπούνι ή αντισηπτικό διάλυμα. Γενικά, το πλύσιμο των χεριών επιβάλλεται πριν και μετά από κάθε επαφή με ασθενή. Οι βρύσες πρέπει να είναι του τύπου που μπορούν να λειτουργούν χωρίς να τις αγγίζει κανείς με το χέρι. Επιπλέον, το προσωπικό πρέπει να αποφεύγει ορι-

σμένες συμπεριφορές, όπως π.χ. να ανοίγει πόρτες και συρτάρια με μολυσμένα γάντια, να αγγίζει τα μάτια, το στόμα, να καπνίζει ή να τρώει στους χώρους εργασίας. Συνιστάται με την προσέλευση στην εργασία να πλένονται τα χέρια με διάλυμα οινόπνευματος. Αν με αυτό τον τρόπο διαπιστωθεί αμυχή ή μικρή πληγή, εκδορά κλπ. η βλάβη θα πρέπει να καλύπτεται με αυτοκόλλητο επίδεσμο. (2) Ιδιαίτερα στο χειρουργείο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια αυξημένης προστασίας ή διπλά γάντια και να αλλάζονται αμέσως σε κάθε υποψία τρώσης τους. Ο χειρουργός συνιστάται να βλέπει τα εργαλεία που του δίνονται και να εγκαταλειφθεί η τακτική της παθητικής λήψης τους από τον εργαλειοδότη. Η συγκράτηση ιστών με τα δάχτυλα και η χρήση των χεριών ως διαστολέων συνιστούν επικίνδυνη συμπεριφορά όπως και η βίαιη διέλευση απόσπαση βελονών από τους ιστούς με το βελονοκάτοχο που μπορεί να τραυματίσει τους συνεργάτες. Ένα από τα πιο σύγχρονα μέσα πρόληψης των ατυχημάτων στο χειρουργείο είναι η χρήση χειρουργικών βελονών με αμβλέα αιχμή (blunt tip) γιατί το τρύπημα με βελόνα είναι ο συχνότερος τραυματισμός μεταξύ των χειρουργών. (2)

- Στην περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος επαφής του δέρματος ή βλεννογόνων με μεγάλες ποσότητες βιολογικών υγρών πρέπει να χρησιμοποιούνται και άλλες μορφές φραγμού, όπως ποδιές μιας χρήσεως, μάσκες και ειδικά καλύμματα υποδημάτων. Η χρήση γυαλιών και μάσκας επιβάλλεται αν υπάρχει κίνδυνος εκτίναξης βιολογικών υγρών ή δημιουργίας αιωρούμενων σταγονιδίων (aerosol).
- Ο χρησιμοποιούμενος ιματισμός μπορεί να έχει μολυνθεί με παθογόνους μικροοργανισμούς, ωστόσο ο κίνδυνος μετάδοσης ασθενειών είναι αμελητέος. Η μεταφορά του χρησιμοποιούμενου ιματισμού πρέπει να γίνεται με ειδικούς σάκους π.χ. χρήση διαλυτού σάκου που τοποθετείται στο πλυντήριο χωρίς να ανοίγεται. Προτιμάται να χρησιμοποιείται διπλός σάκος, ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση του εξωτερικού μέρους. Το πλύσιμο γίνεται με απορρυπαντικό σε θερμοκρασία τουλάχιστον 70° C για 25 λεπτά.
- Τα μολυσμένα απορρίμματα πρέπει να τοποθετούνται σε ειδικούς κίτρινους σάκους και να στέλνονται για αποτέφρωση ή για αδρανοποίηση σε ειδικούς κλιβάνους, πριν διατεθούν στα κοινά απορρίμματα
- Η αποστείρωση εργαλείων και σκευών πρέπει να τηρείται σχολαστικά καθώς και ο κατάλληλος καθαρισμός των χώρων και επιφανειών εργασίας.
- Σε περίπτωση που πέσουν κηλίδες αίματος ή άλλων βιολογικών υλικών σε επιφάνειες εργασίας, γίνεται άμεσος καθαρισμός με αντισηπτικό και χρήση γαντιών. Επίσης προ του σφουγγαρίσματος τοποθετούνται στις κηλίδες κόκκοι παραγώγων χλωρίου.

- Η μεταφορά των δειγμάτων πρέπει να γίνεται σε φιαλίδια μιας χρήσης με ασφαλές πώμα και χωρίς να μολύνονται εξωτερικά. Ανάλογη μέριμνα απαιτείται για να μην λερωθεί το παραπεμπτικό. Η μεταφορά δειγμάτων μέσα στο χώρο του νοσοκομείου γίνεται με ειδικά πλαστικά ή μεταλλικά κουτιά ή δίσκους με υψηλά τοιχώματα, ώστε τα δείγματα να διατηρούνται όρθια. Πρέπει να είναι από ανθεκτικό αδιαπέραστο στα υγρά υλικό, με δυνατότητα καθαρισμού και απολύμανσης. (1)
- Άτομα που εργάζονται με μυκοβακτηρίδια πρέπει να ελέγχονται με φυματιναντίδραση Mantoux. Αν είναι αρνητική έχει ένδειξη ο εμβολιασμός (BCG). Μετά από έκθεση πρέπει να γίνεται Mantoux αμέσως και σε 12 περίπου εβδομάδες. Αν η φυματιναντίδραση είναι έντονα θετική (>10 mm) ή υπάρχουν συμπτώματα φυματίωσης πρέπει να γίνεται περαιτέρω έλεγχος πχ ακτινογραφία θώρακος και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προληπτικής αγωγής. (2)

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας οφείλουν να εφαρμόζουν σχολαστικά τις προτεινόμενες οδηγίες σχετικά με την πρόληψη των νοσοκομειακών λοιμώξεων, για την προστασία των ασθενών αλλά και των ίδιων.

Πρέπει επίσης να μην παραβλέπεται ο εμβολιασμός του προσωπικού έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β.

Θεμελιώδης όμως θεωρείται η συνεχής εκπαίδευση του υγειονομικού προσωπικού ώστε να είναι σε θέση να αναγνωρίζει και να προβλέπει τους πιθανούς κινδύνους, να ακολουθεί τις βασικές αρχές πρόληψης των επαγγελματικών ατυχημάτων στο χώρο εργασίας, αλλά και να χρησιμοποιεί σωστά τα κατάλληλα μέσα ατομικής προστασίας που προβλέπονται κατά περίπτωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βελονάκης Μ., Τσαλίκου Φ. Σύστημα Διαχείρισης Υγείας και Ασφάλειας κατά την εργασία σε νοσοκομείο. Εκδόσεις Παρισιάνου 2005: 1-7, 21-22, 132-146, 281-287
2. Παπαδόπουλος Γ., Καλοβούλου Λ., Σοφός Α.Γ., Νοσοκομειακές λοιμώξεις. Επιδημιολογία- Πρόληψη-

- Έλεγχος. Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος 1997; 24-27, 243-255
3. Νούλα Μ., Θεοδοσοπούλου-Ευθυμίου Ε. Ηπατίτιδα Β: Επιδημιολογία- Ανοσοπροφύλαξη. Νοσηλευτική 2001,40(4):15-20
 4. Wenzel, Brewer, Butzler. Οδηγός Ελέγχου Λοιμώξεων στο Νοσοκομείο. Επίσημη Έκδοση της Διεθνούς Εταιρίας Λοιμώξεων International Society for Infectious Diseases (ISID) 2002: 9-10,9-12, 29-38, 79
 5. Nelsing S., Nielsen T., Nielsen J. Occupational blood exposure among health care workers. Frequency and reporting. Scand. J. Infec. Dis. 1993; 25(2):193-198
 6. Lee SS., Gerberich SG., Waltre La. et al. Work-related assault injuries among nurses. Epidemiology. 1999;10(6): 685-691.
 7. Ayliffe GAJ, Babb JR, Taylor LJ (2000): Νοσοκομειακές Λοιμώξεις. Αρχές και πρόληψη. Επιμέλεια: Ε. Γιαμαρέλλου. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης
 8. Μπροκαλάκη Η., Μάτζιου Β. Προφύλαξη έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β από το νοσηλευτικό προσωπικό. Νοσηλευτική 2000, 39(3): 265-272
 9. Ζουμπούλη –Βαφειάδη Ε. Ηπατίτις. Στο: Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Εκδότες Σφηκιάκης Π. Γιαμαρέλλου Ε. Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 1991:915-946.
 10. Κετίκογλου Ι. Ηπατίτιδα Β: Επιδημιολογία- Μετάδοση. Ηπατίτιδες και Νοσηλευτική, Μαυρογιάννης Χ., Ελευσινώτης Ι. Εταιρία Νοσηλευτικών Σπουδών: 29-35, 2001
 11. Trepo C., Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. J Hepatol 1993; (Suppl. 1): 80-83.
 12. Alter MJ. Hepatitis C virus infection in the USA. J Hepatol 1999; 31(suppl. 1): 88-91
 13. CDC, Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Exposure to HBV, HCV and HIV and Recommendations for Post exposure prophylaxis. MMWR 2001/50No RR-11.
 14. Μασγαλά Μ. Παρασκευά Δ. Νικολόπουλος Γ., Πρόταση Ομάδας Εργασίας: Προφύλαξη υγειονομικού προσωπικού έναντι του ιού μετά από επαγγελματική έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά. Τμήμα Παρεμβάσεων στην Κοινότητα, Γραφείο Λοίμωξης και ΣΜΝ. Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων, Αθήνα 2004
 15. ΙΥΑΣΕ (2000): Υγεία, Ασφάλεια και Συνθήκες Εργασίας στην Ελλάδα: Εξελίξεις κατά την τελευταία εικοσαετία (1978-1998). Αθήνα: Εκδόσεις Σάκκουλας.
 16. ΠΔ 186/95,174/97, 15/99: Προστασία των εργαζομένων από κινδύνους που διατρέχουν λόγω της έκθεσής τους σε βιολογικούς παράγοντες κατά την εργασία τους σε συμμόρφωση με τις οδηγίες του Συμβουλίου 90/679/ΕΟΚ, 93/88/ΕΟΚ, 95/30ΕΚ, 97/59/ ΕΚ και 97/65/ΕΚ.
 17. Ascherio et al. (2001): Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. The New England journal of medicine, 344:327-332.
 18. Γιάννακα Χ., Ηπατίτιδα Β σαν επαγγελματικό νόσημα. Βελτίωση νοσηλευτικής φροντίδας - Κοινωνική Προσφορά. ΕΣΝΕ, 18ο Ετήσιο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο. Πρακτικά, Αθήνα 1991: 318-326
 19. Boland GJ, de Gast GC, Italiander E, van der Reijden J, van Hattum I. Long –term immunity to hepatitis B infection after vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. Hepatology 1995; 22:325
 20. Δούρου Χ., Βότση Ε., Αχειμάστου Α., Δριμελής Ε., Παναγιωτοπούλου Μ., Μπονιάση Λ., (2000): Πρόγραμμα γενικού εμβολιασμού σε ψυχιατρικό νοσοκομείο. 27ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο, Ερέτρια.
 21. Περδικάρης Π., Ανθούση Σ., Αμανατίδου Α., Παπαευαγγέλου Γ. (2000): Η στάση Ελλήνων γιατρών απέναντι στο γενικό εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 17, 593-99.
 22. Περδικάρης Π., Ανθούση Σ., Αμανατίδου Α., Παπαευαγγέλου Γ. (1999): Η στάση των Ελλήνων Νοσηλευτών /τριών απέναντι στο γενικό εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β. Νοσηλευτική. 1, 74-82.
 23. Μερκούρης Α., Καλογιάννη Α. Καλαφάτη Μ., Καλογράνα Δ., Λεμονίδου Χ. (2000): Στάση και συμμόρφωση του νοσηλευτικού προσωπικού στα μέτρα προφύλαξης έναντι των βιολογικών υγρών των ασθενών. 27ο πανελλήνιο νοσηλευτικό Συνέδριο, Ερέτρια.
 24. Konstantinou E., Vouzavali F., et al. (1995): Frequency of hospital nurses accidents and implementation of preventive measures. International Nursing congress: "Quality in Nursing: Realities and Visions". Athens.
 25. Περδικάρης Π. Ηπατίτιδα Α: Πρόληψη. Ηπατίτιδες και Νοσηλευτική, Μαυρογιάννης Χ., Ελευσινώτης Ι. Εταιρία Νοσηλευτικών Σπουδών: 21-27, 2001
 26. Γιαννικόπουλος Γ., Ψυχογιού Μ. Προφύλαξη έναντι των ιών της ηπατίτιδας Β, C και HIV μετά από επαγγελματική έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά. Επιτηρώ Τεύχος Ι, Ιούνιος 2004, σελ. 16-17
 27. Μπροκαλάκη Η. Ηπατίτιδα Β: Πρόληψη. Ηπατίτιδες και Νοσηλευτική. Μαυρογιάννης Χ., Ελευσινώτης Ι., Εταιρία Νοσηλευτικών Σπουδών, Αθήνα 2001; 47-52
 28. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Hepatitis B virus Infection: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the USA through universal childhood vaccination. MMWR, 1991;40(No.RR-13): 1-25
 29. Guidelines for the safe transport of infectious substances and diagnostic specimens WHO, 1997.

Πολιτική χρήση απολυμαντικών - αντισηπτικών στο χώρο του νοσοκομείου

Μ. Γεωργίου

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις είναι τεράστιο και συνεχές πρόβλημα για νοσηλευόμενους ασθενείς και υγειονομικό προσωπικό.

Σήμερα καταβάλλεται εντατική προσπάθεια για τον έλεγχο, τον περιορισμό και ει δυνατόν την εξάλειψή τους.

Στον αγώνα εξόντωσης των μικροοργανισμών στο νοσοκομειακό χώρο καθοριστική είναι η συμβολή των απολυμαντικών/αντισηπτικών.

ΟΡΙΣΜΟΙ: Η **αποστείρωση** είναι διαδικασία που αποσκοπεί στην πλήρη εξόντωση όλων ανεξαρτήτως της παθογένειας μικροοργανισμών, καθώς και των σπόρων.

Αφορά σε αντικείμενα που θεωρούνται **κρίσιμα** για την ανάπτυξη σοβαρών λοιμώξεων, όπως μοσχεύματα, εμφυτεύματα, χειρουργικά εργαλεία, βελόνες παρακέντησης, σύριγγες κ.α.

Μέθοδοι αποστείρωσης είναι η θερμότητα, η ακτινοβολία, ατμός υπό πίεση, υπερδιήθηση, καθώς και χημικά (αέριο οξειδίο του αιθυλενίου και χημικά υγρά).

Αντικείμενα αποστειρωμένα μιας χρήσης δεν επαναχρησιμοποιούνται και απορρίπτονται μετά τη χρήση τους.

Απολύμανση είναι η διαδικασία που στόχο έχει να καταστρέψει τα παθογόνα μικρόβια, εκτός από του σπόρους, σε όργανα, εργαλεία, επιφάνειες και το νοσοκομειακό περιβάλλον. Χρησιμοποιείται σε εξοπλισμό και υλικά που είναι **κρίσιμα**, **ημικρίσιμα** ή **μη κρίσιμα** για την ανάπτυξη λοιμώξεων (Πίνακας 1).

Η αντισηψία χρησιμοποιείται για την εξάλειψη των μικροβίων ή την αναστολή της δράσης τους σε ζώτες ιστούς (δέρμα, βλεννογόνους).

Για την επίτευξη απολύμανσης και αντισηψίας χρησιμοποιούνται τα απολυμαντικά-αντισηπτικά, τα οποία είναι ποικίλες χημικές ενώσεις και αναλόγως της δράσης τους διακρίνονται σε μικροβιοκτόνα, ιοκτόνα, μυκητοκτόνα, σποροκτόνα. Πολλά από αυτά

συνδυάζουν αυτές τις ιδιότητες.

Η απολύμανση ανάλογα με το πόσο αποτελεσματική είναι διακρίνεται σε:

- **Υψηλού βαθμού απολύμανση:** καταστρέφονται όλοι οι μικροοργανισμοί εκτός από τους σπόρους.
- **Ενδιάμεσου βαθμού απολύμανση:** αδρανοποιούνται οι βλαστικές μορφές των μικροβίων, του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, αρκετοί ιοί και μύκητες εκτός από τους σπόρους.
- **Χαμηλού βαθμού απολύμανση:** αδρανοποιεί τις πιο πολλές βλαστικές μορφές των μικροβίων, ορισμένων μυκήτων, όχι όμως του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, της *P. Aeruginosa* και των σπόρων.

Και τα απολυμαντικά αναλόγως του επιπέδου απολύμανσης που επιτυγχάνουν κατατάσσονται σε **υψηλού**, **ενδιάμεσου** και **χαμηλού** βαθμού αντίστοιχα.

Οι ανάγκες που εξυπηρετούνται από τη χρήση απολυμαντικών είναι:

- Η απολύμανση οργάνων, εργαλείων και διαφόρων αντικειμένων, ώστε να καθίσταται ασφαλής η επαναχρησιμοποίηση τους από ασθενή σε ασθενή.
- Η εξάλειψη και ο περιορισμός παθογόνων παραγόντων από επιφάνειες και περιβάλλον του νοσοκομείου.
- Η αντισηψία δέρματος και βλεννογόνων των ασθενών και του υγειονομικού προσωπικού.

Η επιλογή ενός καλού και αποτελεσματικού απολυμαντικού καθίσταται δυσχερής λόγω της πληθώρας προϊόντων που κυκλοφορούν στο εμπόριο. Αυτή πρέπει να γίνεται από έμπειρο προσωπικό με επαρκείς γνώσεις των ειδών, τωνσκευασμάτων και των αναγκών που καλούνται να καλύψουν.

Ένα καλό απολυμαντικό πρέπει να έχει τις κάτωθι ιδιότητες:

- Ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα και υψηλή ταχύτητα δράσης.
- Να μην αδρανοποιείται από οργανικές ουσίες ή άλλες χημικές ενώσεις.
- Να μην οξειδώνει μέταλλα και επιφάνειες στις οποίες θα χρησιμοποιηθεί και να μην καταστρέφει

Πίνακας 1. Απολύμανση και αποστείρωση εξοπλισμού

Ταξινόμηση εξοπλισμού	Παραδείγματα εξοπλισμού	Είδος διαδικασίας	Παραδείγματα διαδικασίας
ΚΡΙΣΙΜΑ Εισέρχονται σε στείρους ιστούς ή στο κυκλοφορικό σύστημα (περιλαμβάνεται οδοντιατρικός εξοπλισμός)	Μοσχεύματα, νυστέρια, βελόνες ή άλλα χειρουργικά εργαλεία, ενδοσκοπικά εξαρτήματα περιλαμβανομένων και λαβίδων βιοψίας	Αποστείρωση με τη μέθοδο που προτείνει ο κατασκευαστής Υγρά αποστειρωτικά (χρόνος έκθεσης σε ώρες ανάλογα με τις οδηγίες του κατασκευαστή)	- Ατμός υπό πίεση - Σκευάσματα με βάση την ορθοφθαλδεΐδη - Σταθεροποιημένο υπεροξειδίο του υδρογόνου
ΗΜΙΚΡΙΣΙΜΑ Έρχονται σε επαφή με βλεννογόνους ή με μη συνεχές δέρμα.	Εύκαμπτα ενδοσκόπια, λαρυγγοσκόπια, ενδοτραχειακοί σωλήνες, εξοπλισμός αναπνευστικής θεραπείας και αναισθησίας, δακτύλιοι τοποθέτησης διαφράγματος και άλλα παρεμφερή υλικά Άλλα λεία και στερεά αντικείμενα που θεωρούνται ημικρίσιμα (π.χ. λεκάνες υδροθεραπείας) Θερμόμετρα (στοματικά και πρωκτικά)	Υψηλού βαθμού απολύμανση (χρόνος έκθεσης ≥ 20 λεπτά) Μέσου βαθμού απολύμανση, χρόνος έκθεσης ≤ 10 λεπτά)	- Σκευάσματα με βάση την γλουταραλδεΐδη 2% - Σταθεροποιημένο υπεροξειδίο του υδρογόνου - Υπεροξικό οξύ - Μικροβιοκτόνα απολυμαντικά με αλδεΐδες (αραίωση σύμφωνα με τις οδηγίες) - Αιθυλική ή ισοπροπυλική αλκοόλη (70-90%)
ΜΗ ΚΡΙΣΙΜΑ Έρχονται σε επαφή με συνεχές δέρμα	Στηθοσκόπια, πάγκοι εργασίας, δάπεδα, σκωραμίδες, έπιπλα, βοηθήματα μετακίνησης, ορισμένα μαγειρικά σκεύη κλπ.	Χαμηλού βαθμού απολύμανση (χρόνος έκθεσης ≤ 10 λεπτά)	- Αιθυλική ή ισοπροπυλική αλκοόλη (70-90%) - Υποχλωριώδες νάτριο 5,2% (αραίωση 1:500) - Μικροβιοκτόνα απολυμαντικά με τεταρτογενή άλατα του αμμωνίου (αραίωση σύμφωνα με τις οδηγίες)

* Οι μέθοδοι απολύμανσης και αποστείρωσης εφαρμόζονται σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών για τα υλικά που προορίζονται, την πολιτική του Νοσοκομείου και τις οδηγίες τα ΕΝΛ.

- τα υλικά με τα οποία θα έλθει σε επαφή.
- Να έχει εξασφαλισμένη παράταση δράσης (υπολειμματική δράση) και να είναι υδροδιαλυτό.
 - Να είναι εύκολο στη χρήση, άοσμο ή εύοσμο και να μην είναι τοξικό για τους χρήστες.
 - Να μην έχει υψηλό κόστος. Επειδή δεν έχει ακόμη παρασκευασθεί το τέλειο προϊόν, επιλέγεται το πλέον κατάλληλο και αναγκαίο.
- Για να εξασφαλισθούν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα στη δραστηριότητα των απολυμαντικών επιβάλλεται η πιστή τήρηση κάποιων διαδικασιών πριν και κατά τη διάρκεια της χρήσης τους:
- Θα πρέπει πάντα να προηγείται καλός καθαρισμός των επιφανειών και των αντικειμένων, ώστε να μειωθεί ο πληθυσμός των μικροοργανισμών.

- Τα όργανα που θα απολυμανθούν, να αποσυναρμολογούνται και να εμβαπτίζονται στα απολυμαντικά διαλύματα με αυστηρή τήρηση του χρόνου παραμονής.
 - Τα διαλύματα να ανανεώνονται όποτε είναι αναγκαίο, να ελέγχεται με ειδικούς δείκτες η δραστηριότητά τους και να φυλάσσονται σε σκεπασμένα δοχεία.
 - Η πυκνότητα, η θερμοκρασία και το pH του διαλύματος να είναι οι ενδεδειγμένες.
 - Η καλή γνώση και η σωστή χρήση, σύμφωνα με τις οδηγίες και τις προδιαγραφές, από τους χρήστες είναι επιβεβλημένη.
- Τα διάφορα εργαλεία και αντικείμενα που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς, ανάλογα με το πόσο

επικίνδυνα είναι για την ανάπτυξη λοιμώξεων, διαχωρίζονται σε 3 κατηγορίες (κατά Spraulding):

- 1) **Αντικείμενα υψηλού κινδύνου (κρίσιμα)** είναι αυτά που εισέρχονται στο κυκλοφορικό σύστημα ή ιστούς, όπου χειρουργικά εργαλεία, εμφυτεύματα, λαπαροσκόπια, καρδιαγγειακοί καθετήρες κλπ., και φυσικά πρέπει να είναι αποστειρωμένα ή μιας χρήσης. Όσα χρειάζονται επαναποστείρωση υφίστανται τις ενδεδειγμένες μεθόδους αποστείρωσης (κλίβανος, χημικά αποστειρωτικά).
- 2) **Αντικείμενα ενδιάμεσου κινδύνου (ημικρίσιμα)** είναι τα αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με δέρμα που έχει υποστεί λύση της συνεχείας και βλεννογόνους (βαλβίδες, αναπνευστικά κυκλώματα, ενδοσκόπια, πρωκτικά θερμομέτρα) κ.α. Μερικά από αυτά μπορούν να απολυμανθούν με υψηλού βαθμού απολυμαντικά (π.χ. γλουταραλδεΐδη, υπεροξειδίο του υδρογόνου, χλώριο κλπ.) και άλλα με ενδιάμεσου βαθμού (φαινόλες, αλκοόλες, ιωδιοφόρα).
- 3) **Αντικείμενα χαμηλού βαθμού (μη κρίσιμα)** που έρχονται σε επαφή με υγιές δέρμα όχι όμως βλεννογόνους (στηθοσκόπια, περιχειρίδες πιεσόμετρων, σκωρομίδες κλπ.), δεν χρήζουν απολύμανσης αλλά καθαριότητας με χρήση καθαριστικών. Σε Ειδικές Μονάδες (μεταμοσχεύσεως, μυελού των οστών, ΜΕΛ) τηρούνται πιο αυστηροί κανόνες ανάλογα με τις οδηγίες.

ΟΜΑΔΕΣ ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΩΝ-ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΩΝ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2)

1. Αλκοόλες

Στο νοσοκομείο χρησιμοποιούνται: α) η αιθυλική αλκοόλη, και β) η ισοπροπυλική αλκοόλη. Έχουν ταχεία μακροβιοκτόνο δράση στις βλαστικές μορφές των μικροβίων, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, μύκητες και ιούς. Εξαιρούνται οι σπόροι. Σε κατάλληλη συγκέντρωση είναι πολύ αποτελεσματικές στην αντισηψία των χεριών, απολύμανση μικρών επιφανειών, θερμομέτρα, στηθοσκόπια κλπ.

2. Αλογόνα

Χλώριο και παράγωγά του έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα, ταχεία δράση και χαμηλό κόστος. Χρησιμοποιούνται για καθημερινή απολύμανση διαφόρων επιφανειών. Σε υψηλές συγκεντρώσεις διαβρώνουν τα μέταλλα και απελευθερώνουν τοξικά αέρια χλωρίου. Εξουδετερώνονται από οργανικά υλικά και τα διαλύματά τους είναι ασταθή.

Πίνακας 2. Κυριότερα απολυμαντικά/αντισηπτικά

1. Αλκοόλες

- Αιθυλική αλκοόλη 60% και 70%
- Ισοπροπυλική αλκοόλη 90%

2. Αλδεΐδες

- Φορμαλδεΐδη
- Γλουταραλδεΐδη

3. Διγουανίδες

- Χλωρεξιδίνη

4. Επιφανειοδραστικές ουσίες

- Ανιονικά απορρυπαντικά
- Κατιονικά απορρυπαντικά (ενώσεις NH⁺)
- Μη ιονικά απορρυπαντικά (χλωριούχο βενζαλκόνιο, χλωριούχο κετυλοπυριδίνιο, σετριμίδιο)
- Αμφολύτες

5. Ενώσεις βαρέων μετάλλων

- Διχλωριούχος υδράργυρος
- Οξυκυανιούχος υδράργυρος
- Μερκουροχρώμιο
- Μερθειολάτη
- Νιτρικός άργυρος
- Πρωτεϊνικός άργυρος

6. Φαινόλη και παράγωγά της

- Φαινόλη 1%
- Κρεζόλη
- Χλωροξυλενόλη
- Εξαχλωροφαίνη
- Triclosan

7. Οξειδωτικοί παράγοντες

- Υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂, «οξυζενέ»)
- Αλογόνα (χλώριο και ενώσεις του: υποχλωριώδες Na, υποχλωριώδες Ca, ιώδιο και ενώσεις του)

3. Αλδεΐδες

- α) **Φορμαλδεΐδη:** Χρησιμοποιείται ως απολυμαντικός και αποστειρωτικός χημικός παράγοντας. Είναι πολύ δραστική, όμως σήμερα η χρήση της περιορίζεται στην παρασκευή εμβολίων κατά των ιών και στη συντήρηση ανατομικών παρασκευασμάτων, λόγω των αναθυμιάσεων και της έντονης οσμής.
- β) **Γλουταραλδεΐδη:** Είναι πολύ δραστική έναντι των μυκήτων, των σπόρων του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης. Χρησιμοποιείται ως υψηλού βαθμού απολυμαντικό και ως χημικό αποστειρωτικό. Η χρήση της είναι ευρεία λόγω της μικροβιοκτόνου ιδιότητάς της, δεν διαβρώνει τα μέταλλα και δεν καταστρέφει τα διάφορα υλικά. Επειδή όμως είναι τοξική και έχει υψηλό κόστος, καλό είναι να χρησιμοποιείται σε πολύ μολυσμένα εργαλεία που έχουν μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων.

γ) Ορθοφθαλδεΐδη (ΟΡΑ): Έχει σημαντική μικροβιοκτόνο δράση. Δεν προκαλεί ερεθισμούς, βάφει όμως το δέρμα, το ρουχισμό και τις επιφάνειες.

4. Υπεροξειδία

α) Υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂): Χρησιμοποιείται ως απολυμαντικό, αντισηπτικό και αποστειρωτικό. Έχει καλή μικροβιοκτόνο, μυκητοκτόνο, ιοκτόνο και σποροκτόνο δράση. Στο νοσοκομείο χρησιμοποιείται για απολύμανση μαλακών φακών επαφής, οφθαλμικών τονομέτρων και αναπνευστήρων. Σε μεγάλες συγκεντρώσεις είναι υψηλού βαθμού απολυμαντικό. Σε επανειλημμένη εφαρμογή οξειδώνει τα ευαίσθητα τμήματα των ενδοσκοπίων.

β) Υπεροξικό οξύ: Έχει ταχεία δράση σε όλους τους μικροοργανισμούς και σπόρους. Χρησιμοποιείται για υψηλού βαθμού απολύμανση εργαλείων (ενδοσκόπια, αρθροσκόπια). Σε συνδυασμό με το υπεροξείδιο του υδρογόνου (αναλογία 7,35% και 0,23%) εφαρμόζεται ως απολυμαντικό στις συσκευές αιμοδιάλυσης. Διαβρώνει τα μέταλλα και το διάλυμά του είναι ασταθές.

5. Ιώδιο και ιωδιοφόρα

Χρησιμοποιούνται και ως απολυμαντικά και ως αντισηπτικά. Είναι πολύ καλά αντισηπτικά για τα χέρια, πώματα φιαλιδίων και προεχειρητική αντισηψία του δέρματος.

6. Φαινόλες

Η φαινόλη δεν χρησιμοποιείται πλέον λόγω του ερεθισμού που προκαλεί στους βλεννογόνους και της διαπεραστικής της οσμής. Τα παράγωγά της χρησιμοποιούνται για απολύμανση θαλάμων νοσηλείας, επιφανειών και εργαλείων που δεν έχουν υψηλή μολυσματικότητα.

7. Παράγωγα τεταρτογενούς αμμωνίου

Χρησιμοποιούνται μόνο ως απολυμαντικά σε επιφάνειες με χαμηλή μολυσματικότητα.

ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ (ΠΙΝΑΚΑΣ 3)

Τα πλέον συνήθη σήμερα είναι:

- Οι αλκοόλες
- Η γλυκουρονική χλωρεξιδίνη
- Τα ιωδιοφόρα και ιδίως η ιωδιούχος ποβιδόνη
- Η παρα-χλωρο-μετα-ξυνελόλη
- Η τρικλοξάνη

ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ ΠΟΥ ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΟΥΝ ΗΒV & ΗΙV (ΠΙΝΑΚΑΣ 3)

- ΗΒV → γλουταραλδεΐδη (2%), γλουταραλδεΐδη (0,13%) + φαινόλη (0,44%), ιωδιοφόρα (80 ppm),

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικές ιδιότητες διαφόρων ομάδων αντισηπτικών ουσιών

Ουσία Gram +	Βακτήρια Gram -	Ιοί	Μύκητες	M. tuberculosis	Ταχύτητα δράσης	Παράταση δράσης	Επίδραση οργανικού υπολείμματος	Παρενέργειες
Ακοόλες	+++ ^α +++	++ ^β	+++	+++	15-30 δευτ.	-	?	Ξηρότητα Δέρματος
Χλωρεξιδίνη	+++ ++	++	+	++	Μερικά λεπτά	+++	Μικρή επίδραση	Ωτοτοξικά Κερατίτιδα
Ιωδοφόρα	+++ ++	++	++	++	-	+	Ναι	Ερεθισμός δέρματος
Οκτενιδίνη	+++ +++	++	++	Δεν υπάρχουν δεδομένα	-	+++	Μικρή επίδραση	Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία
Χλωροξυλενόλη	++ +	+	+	+	-	++	-	-
Τρικλοξάνη	++ ++	Δεν υπάρχουν δεδομένα	±	+	-	+++	-	-

α: (±) = φτωχή δράση, (+) = μέτρια, (++) = καλή, (+++) = εξαιρετική. β: Αιθανόλη > 95% είναι πολύ αποτελεσματική. Η ισοπροπυλική έχει περιορισμένη δράση στους μικρούς ή χωρίς λιπιδικό περίβλημα ιούς. γ: Αμφιλεγόμενα δεδομένα.

Πίνακας 4. Ευαισθησία HBV/HIV σε διάφορα απολυμαντικά/αντισηπτικά

ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΟ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ HBV/HIV
- Αλκοόλες	+
	(όχι εξωκυττάριος HIV)
- Γλουταραλδεΐδη	+
	(HIV μόνο σε αλκαλικό pH)
- Φορμαλδεΐδη	+
- Υποχλωριώδη	+
- Ιωδιούχος ποβιδόνη	+
- Εξακλωροφαίνη	-
- Χλωρεξιδίνη	+
- Ανιονικά απορρυπαντικά	-
- Κατιονικά απορρυπαντικά	-
- Σετριμίδιο	+
- Χλωριούχο βενζαλκόνιο	+

ισοπροπυλική αλκοόλη (70%), αιθυλική αλκοόλη (80%), υποχλωριώδες νάτριο (500 ppm) και υπεροξειδίο του υδρογόνου (0,3%).

- HIV → γλουταραλδεΐδη (2%), ορθοφθαλδεΐδη, αιθυλική (50%) και ισοπροπυλική αλκοόλη (10%), υπεροξειδίο του υδρογόνου (0,3%), φαινόλες και το υποχλωριώδες νάτριο (50 ppm).

Ο παράγοντας Creutzfeld-Jacob (CJD) απαιτεί ειδική διαδικασία εξαιτίας της ανθεκτικότητας των prions στις κοινές μεθόδους αδρανοποίησης.

Για επεξεργασία μολυσμένου υλικού επιλέγεται η αποστείρωση με ατμό για 30 min. σε 132°C. Σε κλίβανο προ κενού χρειάζονται 18 min σε 134-138°C.

Εναλλακτικά επιλέγεται η εμβάπτιση του υλικού σε 1 N υδροξειδίο νατρίου για 1 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και έπεται αποστείρωση με ατμό σε 121°C για 30 min.

Για τα μη κρίσιμα υλικά ή επιφάνειες, η απολύμανση γίνεται με αδιάλυτη ή διαλυμένη 1:10 χλωρίνη ή διάλυμα 1 N υδροξειδίο νατρίου σε κανονική θερμοκρασία.

Η ταχεία αποστείρωση δέον να αποφεύγεται. Βασικά το ιδανικό θα ήταν να χρησιμοποιηθούν υλικά και εργαλεία μιας χρήσης.

ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗΣ ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΩΝ/ ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΩΝ

Η ανεξέλεγκτη, αλόγιστη και κακή χρήση των απολυμαντικών και αντισηπτικών κατέστησε αναγκαία τη θέσπιση κι εφαρμογή κάποιων κανόνων για τον έλεγχο της ποσοτικής και ποιοτικής χρήσης αυτών. Το σύνολο αυτών των κανόνων λέγεται **πολιτική χρήσης απολυμαντικών**.

Η εφαρμογή της αποσκοπεί:

- Στο να περιορισθούν οι κατηγορίες των απολυμαντικών/αντισηπτικών που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομείο για να μην προκαλείται σύγχυση και να μη δυσχεραίνεται ο αποτελεσματικός έλεγχος της χρήσης τους.
- Στην επιλογή κατάλληλων σκευασμάτων με ευρύ φάσμα δράσης και πολλαπλής χρήσης, ατοξικοί, για να μην επιβαρύνουν την υγεία των χρηστών και να μη βλάπτουν το περιβάλλον.
- Στην εφαρμογή τους όπου κρίνεται σκόπιμο βάσει οδηγιών και προδιαγραφών.
- Στην τήρηση κανόνων σχολιαστικής καθημερινής καθαριότητας με σαπούνι και νερό ώστε να βελτιωθούν οι συνθήκες υγιεινής στο νοσοκομειακό χώρο για να περιορισθούν οι λοιμώξεις.
- Στο να μειωθούν τα έξοδα του νοσοκομείου και το κόστος νοσηλείας.

Ο εξοπλισμός να επιλέγεται αφού εξασφαλισθεί η δυνατότητα ευχερούς καθαρισμού του ή αποστείρωσής του.

Τα υλικά που χρήζουν αποστείρωσης να είναι μιας χρήσης ή να μπορούν να επαναποστειρωθούν.

Η εποικοδομητική συνεργασία της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων και των υπευθύνων για τις προμήθειες στο νοσοκομείο, θα συμβάλει σημαντικά στον έλεγχο και περιορισμό των λοιμώξεων.

Φυσικά και η ευαισθητοποίηση, η εγρήγορση και ο συνεχής έλεγχος από τους επαγγελματίες υγείας θα λειτουργήσει καταλυτικά στη βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και στην καταπολέμηση των λοιμώξεων στο νοσοκομειακό χώρο.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πολιτική χρήσης απολυμαντικών/αντισηπτικών στο χώρο του Νοσοκομείου. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία, Αθήνα 2004.
2. Guidelines for Preventing Health-Care Associate pneumonia. Center for Disease Control and Prevention, 2003.
3. C. Wendit. Απολύμανση ιατρικού εξοπλισμού: Οδηγός Ελέγχου Λοιμώξεων στο Νοσοκομείο. Επίσημη έκδοση της Διεθνούς Εταιρείας Λοιμώξεων (International Society for Infectious Disease-ISIS), 2002, σελ. 22-28. Μετάφραση: Ειρήνη Δασκαλάκη, Αναστασία Αντωνιάδου.
4. J. Jennings, F. Maniane. Disinfection and sterilization principles. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, APIC, Second Edition 1999, p. 164-170.
5. Ε. Ξηρουχάκη. Μέθοδοι αποστείρωσης και απολύμανσης: Υγιεινή και Επιδημιολογία στο χώρο του Νοσοκομείου. Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα 2000, σελ. 269-292.
6. Carla J. Alvarado, Mark Reichelderfer. American Pro-

professionals Infection Control guidelines for infection prevention and control in flexible endoscopy. American Journal of Infection Control, Volume 28, Number 2, April 2000:138-155.

7. Routala W.A., Weber D.J. Creutzfeld-Jacob Disease: Recommendations on Disinfection and Sterilization. Clinical Infection Disease, 2001; 32:1348-1356.

Λοιμώξεις από ενδαγγειακούς καθετήρες

A. Γεωργούδη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ενδαγγειακοί καθετήρες είναι αναντικατάστατοι στη σύγχρονη θεραπευτική και διαγνωστική πρακτική και κατ' εξοχήν στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Παρέχουν την αναγκαία και ασφαλή αγγειακή πρόσβαση για τη χορήγηση υγρών, φαρμάκων, αίματος και παραγώγων και παρεντερικής διατροφής. Επίσης χρησιμεύουν για την αιμοδυναμική παρακολούθηση βαρέως πασχόντων ασθενών. Η χρήση τους όμως συχνά περιπλέκεται με ένα φάσμα τοπικών (θρόμβωση, σηπτική θρομβοφλεβίτιδα), συστηματικών (βακτηριαιμία, σηπτική καταπληξία) και μεταστατικών λοιμώξεων, που προκαλούνται με αιματογενή διασπορά από έναν αποικισμένο καθετήρα (π.χ ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα, αρθρίτιδα).

Η συχνότητα εκδήλωσης λοίμωξης αιματογενούς διασποράς που συσχετίζεται με χρήση ενδαγγειακού καθετήρα ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τον τύπο του καθετήρα και τη συχνότητα χειρισμών του και εξαρτάται από παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (π.χ. υποκείμενες παθήσεις, οξεία νόσος). Οι περιφερικοί ενδοφλέβιοι καθετήρες είναι ο τύπος που χρησιμοποιείται συχνότερα για την αγγειακή προσπέλαση. Παρόλο που η συχνότητα τοπικών και συστηματικών λοιμώξεων που συνδέονται με τους περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες είναι μικρή, τυχόν σοβαρές επιπλοκές λόγω λοίμωξης προκαλούν σημαντική νοσηρότητα σε ετήσια βάση, λόγω της πολύ διαδεδομένης χρήσης των συγκεκριμένων καθετήρων.

Ωστόσο, η πλειονότητα των σοβαρών λοιμώξεων που συσχετίζονται με χρήση καθετήρα και ιδιαίτερα η βακτηριαιμία αποδίδεται στους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (ΚΦΚ), και ιδιαίτερα εκείνους που τοποθετούνται στους ασθενείς των ΜΕΘ.

Οι καθετήρες μπορεί να τοποθετηθούν σε επείγουσες καταστάσεις, στη διάρκεια των οποίων μπορεί να μην είναι εφικτή η αυστηρή τήρηση άσηπτης

τεχνικής. Ορισμένοι καθετήρες (π.χ. οι καθετήρες πνευμονικής αρτηρίας και οι περιφερικοί αρτηριακοί καθετήρες) υποβάλλονται καθημερινά σε πολλούς χειρισμούς για αιμοδυναμικές μετρήσεις ή για δειγματοληψίες για εργαστηριακές εξετάσεις, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες μόλυνσης και επακόλουθης εκδήλωσης κλινικής λοίμωξης.

Η πιθανότητα των ΚΦΚ να προκαλέσουν νοσηρότητα και θνησιμότητα μετά από επιπλοκές λόγω λοίμωξης έχει εκτιμηθεί σε διάφορες μελέτες. Εκτιμάται ότι κάθε χρόνο στις ΗΠΑ εκδηλώνονται συνολικά 250.000 περιστατικά λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς που συνδέονται με ΚΦΚ, αν ληφθούν υπόψη τα Νοσοκομεία συνολικά και όχι μόνον οι ΜΕΘ (1). Στην περίπτωση αυτή η αποδιδόμενη θνησιμότητα εκτιμάται σε 12%-25% για κάθε λοίμωξη, ενώ η διάρκεια νοσηλείας αυξάνει (μέσος όρος 7 ημέρες) και το κόστος για το σύστημα ιατρικής περίθαλψης ανέρχεται σε 25.000 δολ. για κάθε περιστατικό.

Η παρούσα παρουσίαση επικεντρώνεται στην επιδημιολογία, την παθογένεση και τη διάγνωση λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες και στα προληπτικά μέτρα για τις λοιμώξεις που σχετίζονται με τις ενδαγγειακές συσκευές, για τις οποίες υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα ώστε να συσταθούν οδηγίες αναφορικά με τη χρήση τους.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μελέτες στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ δείχνουν ότι οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες σχετίζονται με νοσοκομειακή βακτηριαιμία σε ποσοστό 3-7% στο σύνολο των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Από το 1970 το Εθνικό Σύστημα Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (National Nosocomial Infection Surveillance System –NNISS) του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων και Πρόληψης (Centers for Disease Control Prevention- CDC) συλλέγει δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα και τις αιτιολογίες των νοσοκομειακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς, που συνδέονται με χρήση ενδαγγειακού καθετήρα σε ένα σύνολο περίπου 300

Αμερικανικών Νοσοκομείων. Στο διάστημα 1992-2002, τα νοσοκομεία του NNISS ανέφεραν ποσοστά λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς που συνδέονταν με χρήση ΚΦΚ ανά 1000 ημέρες χρήσης ΚΦΚ σε ΜΕΘ όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1. Κατανομή αιματογενών λοιμώξεων σχετιζόμενων με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και συχνότητα αυτών

Είδος ΜΕΘ	Λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες καθετήρα
Εγκαυμάτων	8,8
Καρδιοχειρουργική	2,9
Εμφραγμάτων	4,3
Γενική/χειρουργική	5,8
• Πανεπιστημιακή	5,2
• Όλες οι άλλες	3,8
Νευροχειρουργική	4,7
ΜΕΘ Παίδων	7,4
• Γενική	3,3
• Χειρουργική	5,2
• Τραυμάτων	7,9

(NNISS Ιαν. 1999-Ιούν. 2002)

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Τα είδη μικροοργανισμών που προκαλούν συνήθεστερα νοσοκομειακές λοιμώξεις αιματογενούς διασποράς μεταβάλλονται με το πέρασμα του χρόνου. (πίνακας 2)

Η εμφάνιση του κοαγκουλάση-αρνητικού σταφυλόκοκκου (*CoNS*) ως πρωταρχικού παθογόνου αιτίου των λοιμώξεων από ενδαγγειακούς καθετήρες μπορεί να αποδοθεί σε ποικίλους παράγοντες:

Πίνακας 2. Συνηθέστερα παθογόνα που απομονώθηκαν σε περιστατικά βακτηριαιμίας, Ιαν-1990– Μαιος 1999 (National Nosocomial Infection Surveillance System –NNIS)

Παθογόνο	Λοιμώξεις (%)
<i>Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS)</i>	37,3
Είδη εντερόκοκκων	13,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,6
<i>Candida albicans</i>	5,0
Είδη εντεροβακτηριδίων	4,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,4
<i>Escherichia coli</i>	2,3
Όλα τα άλλα παθογόνα	17,2

- αυξανόμενη χρήση ενδαγγειακών συσκευών
- αυξανόμενη χρήση λιπιδίων ειδικά στα πρόωρα νεογνά
- αναγνώριση του *Coagulase Negative Staphylococcus* ως παθογόνου νοσοκομειακού στελέχους και όχι ως μη παθογόνου μικροοργανισμού

Η επικράτηση των πρώτων τεσσάρων αναφερθέντων παθογόνων μικροοργανισμών δείχνει ότι τα χέρια του υγειονομικού προσωπικού και η χλωρίδα του δέρματος του ασθενή είναι οι κύριες πηγές μόλυνσης των ενδαγγειακών συσκευών.

Πριν το 1986 ο *Staphylococcus aureus* ήταν ο πιο συχνός μικροοργανισμός που προκαλούσε νοσοκομειακή βακτηριαιμία. Μετά το 1986 οι νοσοκομειακές βακτηριαιμίες που προκαλούνται από *Staphylococcus aureus* υπολογίζονται γύρω στο 16%. Ο *Staphylococcus aureus* μπορεί να παρουσιάσει επιπλοκές με μεταστατικές εστίες λοίμωξης (π.χ.: οστεομυελίτιδα, ενδοκαρδίτιδα). Αξιοσημείωτη είναι επίσης η αντοχή του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου στα αντιβιοτικά. Το 1999, για πρώτη φορά από τότε που το NNISS άρχισε να καταγράφει τις ευαισθησίες, πάνω από το 50% επί του συνόλου των απομονωθέντων στελεχών χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου από ΜΕΘ αποδείχθηκαν ανθεκτικοί στην μεθικιλίνη.

Το 1999 οι εντερόκοκκοι αντιπροσώπευαν το 13,5% των λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς, ποσοστό αυξημένο σε σχέση με το 8% που είχε αναφερθεί στο NNISS το διάστημα 1986-1989. Το ποσοστό εντεροκοκκικών στελεχών ανθεκτικών στη βανκομικίνη (*Vancomycin Resistant Enterococci [VRE]*) σε ΜΕΘ εμφανίζεται επίσης αυξημένο από 0,5% το 1989 σε 25,9% το 1999. Αν και η λοίμωξη από εντεροκόκκους μπορεί να προκληθεί από την ενδογενή χλωρίδα του ασθενή, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η μετάδοση των εντεροκόκκων που είναι ανθεκτικοί στη βανκομικίνη μπορεί να γίνει μέσω: των χεριών του υγειονομικού προσωπικού, των αντικειμένων του ασθενή και μολυσμένων επιφανειών. Η εξέλιξη των εντεροκόκκων σε ένα σοβαρό νοσοκομειακό παθογόνο μικροοργανισμό οφείλεται στην αύξηση της χρήσης των ενδαγγειακών συσκευών και στην αλόγιστη χρήση ευρέως φάσματος αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Αντιστοίχως, η ανθεκτικότητα της *Candida spp.* στους κοινούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες παρουσιάζει επίσης αύξηση. Παρόλο που το NNISS δεν έχει αναφέρει το ποσοστό των λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς που προκαλούνται από είδη *non-albicans*, ούτε στοιχεία ευαισθησίας στη φλουκοναζόλη, επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα, τεκμηριώνουν ότι η ανθεκτικότητα στη φλουκοναζόλη αποτελεί έναν όλο και πιο σημαντικό παράγοντα που πρέπει να

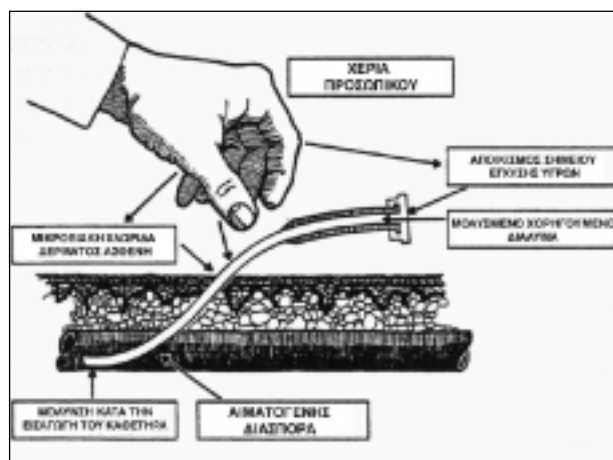
συνεκτιμάται κατά το σχεδιασμό εμπειρικών θεραπευτικών τακτικών, για λοιμώξεις αιματογενούς διασποράς συσχετιζόμενες με χρήση καθετήρα, οι οποίες οφείλονται σε μύκητες. Τα δεδομένα από το Πρόγραμμα Επιτήρησης και Ελέγχου Παθογόνων Επιδημιολογικής Σημασίας (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance Program (SCOPE) τεκμηρίωσαν ότι το 10% των οφειλόμενων σε *C. albicans* περιστατικών λοίμωξης αιματογενούς διασποράς από νοσοκομειακούς ασθενείς ήταν ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη. Επίσης, το 48% των λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς από *Candida* οφείλονται σε είδη *non-albicans*, συμπεριλαμβανομένων των *C. glabrata* και *C. krusei*, τα οποία παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα από την *C. albicans* να αναπτύξουν ανθεκτικότητα στη φλουκοναζόλη και την ιτρακοναζόλη.

Οι αρνητικοί κατά Gram βάκιλλοι αντιπροσώπευαν το 19% των λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς που συνδέονταν με χρήση καθετήρα στο διάστημα 1986-1989 σε σύγκριση με το 14% των λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς που συνδέονταν με χρήση καθετήρα στο διάστημα 1992-1999: Ένα αυξανόμενο ποσοστό κρουσμάτων σε ΜΕΘ οφείλονται σε εντεροβακτήρια τα οποία παράγουν β-λακταμάσες ευρέως φάσματος, και ιδιαίτερα στο στέλεχος *Klebsiella pneumoniae*. Οι μικροοργανισμοί αυτοί δεν είναι ανθεκτικοί μόνο στις κεφαλοσπορίνες ευρέως φάσματος αλλά και σε άλλους διαδεδομένης χρήσης αντιμικροβιακούς παράγοντες ευρέως φάσματος.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

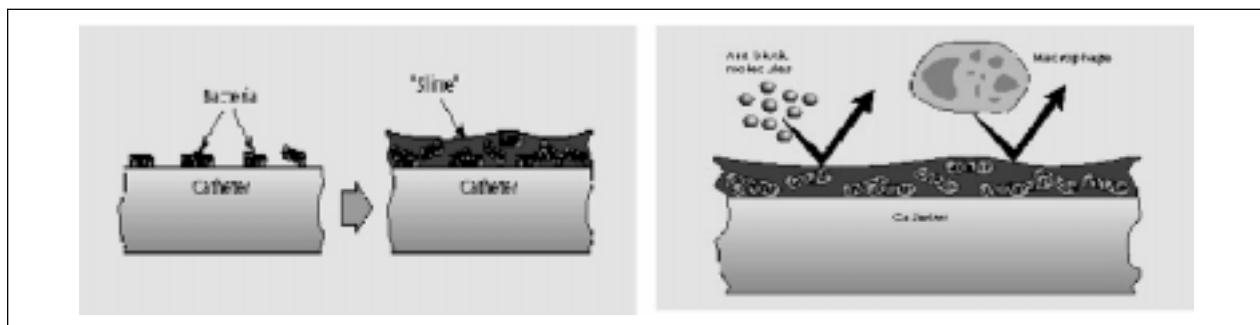
Η παθογένεση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων είναι πολυπαραγοντική και σύνθετη (σχήμα1). Η διείσδυση μικροοργανισμών του δέρματος από το σημείο εισόδου του καθετήρα στο δέρμα και ο αποικισμός του άκρου του καθετήρα είναι ο συνηθέστερος τρόπος λοίμωξης για τους περιφερικά τοποθετούμενους καθετήρες βραχείας διάρκειας. Η μόλυνση του σημείου εισόδου του καθετήρα συντελεί σημαντικά στον αποικισμό των αυλών των καθετήρων μακράς διάρκειας. Ενίοτε, οι καθετήρες ενδέχεται να μολυνθούν αιματογενώς από άλλη εστία λοίμωξης. Σπανίως, μια μόλυνση από μέσο έγχυσης οδηγεί σε λοιμώξεις αιματογενούς διασποράς συσχετιζόμενες με χρήση καθετήρα.

Οι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες ανάπτυξης μιας λοίμωξης που συσχετίζεται με χρήση καθετήρα είναι **1)** το υλικό από το οποίο είναι φτιαγμένος ο καθετήρας και **2)** η λοιμογόνος δύναμη του

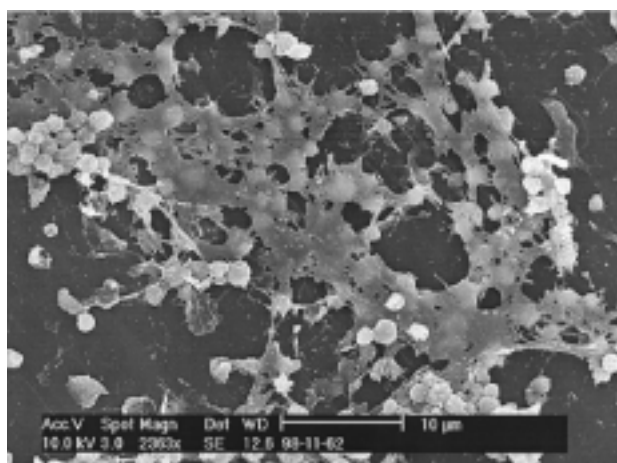


Σχήμα 1. Πηγές λοίμωξης από ενδοαγγειακό καθετήρα.(CDC 1997)

μικροοργανισμού. In vitro μελέτες αποδεικνύουν ότι οι καθετήρες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή πολυαιθυλένιο μπορεί να είναι λιγότερο ανθεκτικοί στην προσκόλληση μικροοργανισμών σε σχέση με τους καθετήρες από Teflon®, ελαστομερές σιλικόνης ή πολυουρεθάνη. Ορισμένα υλικά καθετήρων έχουν επίσης αδρές επιφάνειες οι οποίες ενισχύουν τη μικροβιακή προσκόλληση ορισμένων ειδών (*Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS)*, *Acinetobacter calcoaceticus* και *Pseudomonas aeruginosa*). Οι καθετήρες από τα υλικά αυτά είναι ιδιαίτερος επιρρεπείς σε μικροβιακό αποικισμό και επακόλουθη λοίμωξη. Επιπροσθέτως, ορισμένα υλικά καθετήρων είναι περισσότερο θρομβογόνα από άλλα, χαρακτηριστικό που ενδέχεται επίσης να προδιαθέτει για μικροβιακό αποικισμό και λοιμώξεις συσχετιζόμενες με χρήση καθετήρα. Η ικανότητα προσκόλλησης ενός μικροοργανισμού είναι επίσης σημαντική για την παθογένεια των λοιμώξεων που συσχετίζονται με χρήση καθετήρα, π.χ. ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος μπορεί να προσκολληθεί σε πρωτεϊνικά υποστρώματα (π.χ. ινονεκτίνη) που είναι συχνά παρόντα στους καθετήρες. Επίσης οι αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι προσκολλώνται σε επιφάνειες πολυμερών πιο εύκολα από άλλα παθογόνα (π.χ. *Escherichia coli* ή χρυσίζων σταφυλόκοκκος). Επιπρόσθετα, ορισμένα στελέχη αρνητικών στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκων παράγουν έναν εξωκυτταρικό πολυσακχαρίτη που αναφέρεται ως "βλένη" (slime) (σχήμα 2). Παρουσία καθετήρα, αυτή η βλένη ενισχύει την παθογονικότητα των αρνητικών στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκων επιτρέποντάς τους να αντιστέκονται στους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή (π.χ. λειτουργώντας ως φραγή



Σχήμα 2. Σχηματισμός βιομεμβράνης στην επιφάνεια των καθετήρων



Εικόνα 1. Μικροσκοπική εικόνα βιομεμβράνης *Staphylococcus* (J Clin Microbiol Feb 2001)

μός στη φαγοκυττάρωση και εξόντωση από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα) ή καθιστώντας τους λιγότερο ευαίσθητους στα αντιμικροβιακά μέσα (π.χ. δημιουργώντας ένα στρώμα που δεσμεύει τους αντιμικροβιακούς παράγοντες πριν έλθουν σε επαφή με το κυτταρικό τοίχωμα του μικροοργανισμού) (εικ1). Ορισμένα στελέχη *Candida spp.*, παρουσία υγρών που περιέχουν γλυκόζη, μπορεί να παραγάγουν βλέννη παρόμοια με εκείνη των βακτηρίων, γεγονός που ενδεχομένως εξηγεί το αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς που προκαλούνται από μύκητες σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται παρεντερική σίτιση.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΘΗΤΗΡΑ

A. Χωρίς βακτηριαιμία/μυκηταιμία

1. **Αποικισμένος καθετήρας (catheter colonized)** Ανάπτυξη > 15 CFU αποικίες μικροβίων ανά οπτικό

πεδίο (ημιποσοτική καλλιέργεια) ή >10³ ποσοτική καλλιέργεια από το περιφερικό άκρο του καθετήρα επί απουσίας συνοδών κλινικών συμπτωμάτων.

2. **Λοίμωξη του σημείου εξόδου (Exit site infection):** ερύθημα, ευαισθησία, σκληρία ή διαπύση σε απόσταση < 2 cm από το δέρμα στο σημείο εξόδου του καθετήρα.
3. **Λοίμωξη της θήκης (Pocket infection):** ερύθημα και νέκρωση δέρματος πάνω από το χώρο εμφύτευσης μιας συσκευής π.χ. βηματοδότης, ή πυώδες εξίδρωμα στον υποδόριο χώρο εμφύτευσης της συσκευής.
4. **Λοίμωξη υποδόριου τμήματος καθετήρα (Tunnel infection):** ερύθημα, ευαισθησία και σκληρία στους ιστούς που επικαλύπτουν τον καθετήρα και σε απόσταση > 2 cm από το σημείο εξόδου.

B. Με βακτηριαιμία/μυκηταιμία:

1. **Βακτηριαιμία/ μυκηταιμία που σχετίζεται με τον καθετήρα (Catheter - related bloodstream infection):** Απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από μια ημιποσοτική ή ποσοτική καλλιέργεια του περιφερικού τμήματος του καθετήρα και από το αίμα (προτιμητέα η λήψη από περιφερική φλέβα) ενός ασθενούς με έντονα κλινικά συμπτώματα της βακτηριαιμίας χωρίς άλλη αναγνωρισμένη πηγή λοίμωξης. Επί απουσίας εργαστηριακής επιβεβαίωσης, η απυρεξία μετά την αφαίρεση του εμπλεκόμενου καθετήρα από έναν ασθενή με βακτηριαιμία μπορεί να θεωρηθεί έμμεση ένδειξη βακτηριαιμίας από καθετήρα.
2. **Βακτηριαιμία από το υγρό έγχυσης (Infusate - related bloodstream infection):** Απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού στο υγρό έγχυσης και στο αίμα του ασθενούς, χωρίς άλλη αναγνωρισμένη πηγή λοίμωξης.

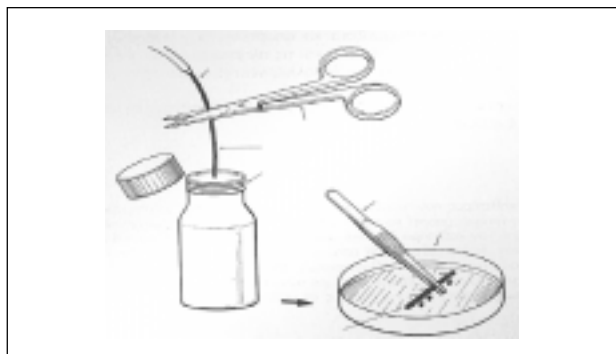
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

- A) Η περισσότερο χρησιμοποιούμενη τεχνική για

την διάγνωση της λοίμωξης από καθετήρα είναι η τεχνική που έχει περιγραφεί από τον Maki. Η διαδικασία καλλιέργειας του καθετήρα έχει ως ακολούθως:

- Πριν αφαιρεθεί ο καθετήρας, στο δέρμα γύρω από το σημείο εισόδου του καθετήρα γίνεται αντισηψία με μια γάζα εμποτισμένη με οινόπνευμα για να μειωθεί η μόλυνση με χλωρίδα του δέρματος.
- Μόλις στεγνώσει το οινόπνευμα, ο καθετήρας αφαιρείται με προσοχή για να αποφευχθεί η επαφή με το γύρω δέρμα.
- Εάν υπάρχει έκκριμα (πύον) από το τραύμα του καθετήρα, πρέπει να καλλιεργηθεί χωριστά.
- Αν ο καθετήρας είναι μικρού μήκους, όλο το κομμάτι του καθετήρα, που είναι κάτω από την επιφάνεια του δέρματος (5 cm) περίπου, κόβεται με αποστειρωμένο ψαλίδι και τοποθετείται σε αποστειρωμένο φιαλίδιο (σχήμα 3).
- Αν ο καθετήρας είναι μεγάλου μήκους καλλιεργούνται δύο τμήματα, το άκρο του καθετήρα και το διαδερμικό τμήμα (σχήμα 4).
- Τα κομμάτια μεταφέρονται στο εργαστήριο μέσα σε αποστειρωμένα σωληνάκια και πρέπει να καλλιεργηθούν μέσα σε 2 ώρες μετά την αφαίρεση.
- Παράλληλα γίνεται λήψη αιμοκαλλιέργειας από φλέβα διαφορετική από εκείνη που έχει τοποθετηθεί ο καθετήρας.

Β) Δύο ζεύγη αιμοκαλλιιεργειών που έχουν ληφθεί



Σχήμα 3. Συλλογή και καλλιέργεια άκρου ενδαγγειακού καθετήρα.



Σχήμα 4. Τεμάκια καθετήρα για καλλιέργεια

το ένα από περιφερική φλέβα και το άλλο από τον καθετήρα

Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτείται η αφαίρεση του καθετήρα για τη διάγνωση, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων όμως απαιτεί κλινική αξιολόγηση. Σε γενικές γραμμές, η παρουσία *Staphylococcus aureus*, gram αρνητικών βακίλων ή είδη *Candida* είτε σε διαδερμική καλλιέργεια είτε σε καλλιέργεια από αίμα που έχει ληφθεί από τον καθετήρα, συνιστούν τεκμηριωμένη βακτηριαιμία. Κοινοί επιμολυντικοί μικροοργανισμοί του δέρματος, όπως οι αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι, οι στρεπτόκοκκοι, τα διφθεροειδή, τα είδη βακίλλων, τα είδη μικρόκοκκων, τα είδη *Propionibacterium*, μπορεί να έχουν προκαλέσει τη λοίμωξη, όταν εμφανίζονται μόνο στο ένα από τα δύο ζεύγη καλλιιεργειών.

Γ) Ποσοτικές καλλιέργειες από περιφερικό αίμα και αίμα που έχει ληφθεί από τον καθετήρα.

Θεωρείται πως υφίσταται λοίμωξη του κυκλοφορικού σχετιζόμενη με καθετήρα όταν στο αίμα που λαμβάνεται από τον καθετήρα μετρείται αριθμός αποικιών τουλάχιστον 5 φορές μεγαλύτερος από εκείνον του αίματος που έχει ληφθεί διαδερμικά. Πολλά εργαστήρια όμως δεν έχουν τη δυνατότητα να πραγματοποιήσουν ποσοτικές καλλιέργειες.

Δ) Διαφορά χρόνου θετικοποίησης καλλιιεργειών αίματος που έχουν ληφθεί από τον καθετήρα συγκριτικά με καλλιέργειες αίματος από την περιφερική κυκλοφορία.

Σε εργαστήρια που εφαρμόζουν αυτοματοποιημένο σύστημα καλλιιεργειών αίματος, μπορεί να σημειωθεί ο χρόνος που μεσολαβεί από την λήψη του αίματος έως τη θετικοποίηση της καλλιέργειας για τα δείγματα που λήφθηκαν από τον αυλό του καθετήρα και για τα δείγματα περιφερικού αίματος. Εάν ο χρόνος που απαιτείται για θετικοποίηση της καλλιέργειας που έχει ληφθεί από τον καθετήρα είναι τουλάχιστον κατά 2 ώρες μικρότερος από τον χρόνο που απαιτείται για θετικοποίηση της καλλιέργειας περιφερειακού αίματος, τότε υποδεικνύεται λοίμωξη από καθετήρα. Για τη μέθοδο αυτή έχει αναφερθεί ευαισθησία και ειδικότητα 91% και 94% αντίστοιχα. Η μέθοδος αυτή για πολλά νοσοκομεία θεωρείται πιο εύκολη από τις ποσοτικές καλλιέργειες, ενώ έχει παρόμοια ακρίβεια.

Ε) Αλλαγή καθετήρων με οδηγό

Με τη μέθοδο αυτή ο καθετήρας κεντρικής φλέβας αφαιρείται και η βελόνα του στέλνεται για καλλιέργεια. Η τοποθέτηση του νέου καθετήρα στο ίδιο σημείο εισόδου γίνεται με τη βοήθεια ενός οδηγού σύρματος μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για μηχανι-

κές επιπλοκές. Αν όμως η καλλιέργεια της βελόνας αποδείξει την παρουσία λοίμωξης, τότε και ο δεύτερος καθετήρας πρέπει να αφαιρεθεί και να τοποθετηθεί νέος καθετήρας με νέο σημείο εισόδου.

ΣΤ) Βακτηραιμία από το υγρό έγχυσης

Η βακτηραιμία μπορεί να προκαλείται και από την χορήγηση μολυσμένου υγρού έγχυσης. Η λήψη των καλλιιεργειών των υγρών που χορηγούνται ενδοφλέβια πρέπει να είναι μέρος μιας διερεύνησης των δυνητικών πηγών λοίμωξης.

Συνήθως, ως βακτηραιμία από το υγρό έγχυσης ορίζεται η απομόνωση του ίδιου οργανισμού και από το υγρό έγχυσης και από τις καλλιιεργειες περιφερικού αίματος απουσία άλλης αναγνωρισμένης πηγής λοίμωξης.

ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η επιλογή θεραπείας των λοιμώξεων που σχετίζονται με καθετήρες εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων που περιλαμβάνουν το είδος του παθογόνου, τον τύπο του καθετήρα, τη βαρύτητα της νόσου, την δυσκολία τοποθέτησης νέου καθετήρα, καθώς επίσης και ορισμένων χαρακτηριστικών του ασθενούς, όπως υποκείμενη βαλβιδική νόσο της καρδιάς και ενδεχόμενη παρουσία πολλών ενδαγγειακών συσκευών.

A) Αφαίρεση του καθετήρα

Οι περιφερικοί φλεβικοί καθετήρες και οι περισσότεροι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες χωρίς υποδόρια διαδρομή (nontunneled CVCs), όταν είναι μολυσμένοι, αφαιρούνται.

Αν η κλινική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει και δεν υπάρχουν στοιχεία φλεγμονής στο σημείο εισόδου του καθετήρα, μπορούμε να περιμένουμε τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων και επί επιβεβαίωσης της λοίμωξης να αφαιρούνται.

Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες με υποδόρια διαδρομή (tunneled CVCs) ή οι ολικά εμφυτευμένοι καθετήρες πρέπει να αφαιρούνται αν:

- το υποδόριο τμήμα που διέρχεται ο καθετήρας είναι μολυσμένο
- υπάρχει απόστημα
- υπάρχουν επιπλοκές, όπως ενδοκαρδίτιδα ή σπητική θρόμβωση

Αν δεν υπάρχουν επιπλοκές ούτε ενδείξεις βακτηραιμίας, μετά από την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή ο καθετήρας μπορεί να διατηρηθεί.

Διαδικασία αφέρεσης καθετήρα

Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε θέση ύπτια με το κεφάλι σε χαμηλότερο επίπεδο από το σώμα, πριν

την αφαίρεση του καθετήρα. Αν ο ασθενής δεν έχει αναπνοή, τοποθετείται σε πλάγια θέση.

- Στο δέρμα πρέπει να γίνεται αντισηψία με κατάλληλο αντισηπτικό και να αφήνεται για 2 λεπτά να στεγνώσει πριν την μετακίνηση του καθετήρα. Η διαδικασία πρέπει να γίνει με άσηπτες συνθήκες.
- Να αποφεύγεται η επιμόλυνση του άκρου του καθετήρα, όταν η καλλιιεργεια του ενδείκνυται κλινικά.
- Η επίδεση της περιοχής να γίνεται με αποστειρωμένα επιθέματα.

B) Χορήγηση αντιβιοτικών

Στις λοιμώξεις που σχετίζονται με ενδαγγειακό καθετήρα χορηγείται κατάλληλη συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή για 2 εβδομάδες ή λιγότερο αν δεν υπάρχουν επιπλοκές (π.χ. ενδοκαρδίτιδα).

Πολλοί ασθενείς με επιπλοκές πρέπει να λαμβάνουν αντιμικροβιακή αγωγή για 4-6 εβδομάδες.

ΕΙΔΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

Οι ενδαγγειακές συσκευές χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες:

- Ενδαγγειακές συσκευές που παραμένουν για μικρό χρονικό διάστημα.
- Ενδαγγειακές συσκευές που παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα.

A. ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΓΙΑ ΜΙΚΡΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ

1. Περιφερικοί φλεβικοί καθετήρες μικρού μεγέθους (3 ίντςες)

Οι περιφερικοί καθετήρες μικρού μεγέθους χρησιμοποιούνται συνήθως για εισαγωγή σε φλέβες των άνω άκρων και είναι η πιο γνωστή και διαδεδομένη ενδαγγειακή συσκευή. Οι περιφερικοί καθετήρες σπάνια ενοχοποιούνται για την εμφάνιση βακτηραιμίας. Αυτό ίσως οφείλεται στη μικρή διάρκεια του καθετηριασμού με αυτές τις συσκευές. Η φλεβίτιδα και τα ερεθιστικά ή μηχανικά φαινόμενα, παρά η λοίμωξη, παραμένουν η πιο κοινή επιπλοκή των περιφερικών φλεβικών καθετήρων.

Μερικοί από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση φλεβίτιδας είναι: η σύσταση του χορηγούμενου υγρού, το υλικό και το μέγεθος του καθετήρα. Με την ανάπτυξη της φλεβίτιδας, ο κίνδυνος για τοπική λοίμωξη αυξάνεται.

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται οι παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με την ανάπτυξη φλεβίτιδας στην περιφερειακή ενδοφλέβια θεραπεία.

Πίνακας 3. Παράγοντες κίνδυνου φλεβίτιδας σε περιφερική ενδοφλέβια θεραπεία

Υλικό του καθετήρα	Πολυπροπυλένιο > τεφλόν Ελαστικόμετρο σιλικόνης > πολυουρεθάνη Τεφλόν > μεταλλικές βελόνες
Μέγεθος του καθετήρα	Μεγάλη σπή > μικρότερη σπή 8 ίντσες > 2 ίντσες από τεφλόν
Τοποθέτηση του καθετήρα	Κεντρικοί > περιφερικοί Μηριαία > υποκλείδιος, σφαγίτιδα
Τρόπος τοποθέτησης	Αποκάλυψη > διαδερμική Εμπειρία του προσωπικού της εισαγωγής των καθετήρων Μη έμπειρο προσωπικό > IV ομάδα
Διάρκεια τοποθέτησης	72 ώρες > λιγότερο από 72 ώρες Επείγουσα τοποθέτηση > προγραμματισμένη
Αντισηψία του σημείου εισόδου	Καμία > χλωρεξιδίνη, αλκοόλη
Συχνότητα αλλαγής των γαζών Έγχυση	Καθημερινά > 48ώρες Διαλύματα με χαμηλό PH Χλωριούχο κάλιο Υπέρτονη γλυκόζη, αμινοξέα, λιπίδια παρεντερικής διατροφής Αντιβιοτικά (β λακτάμη, βανκομυκίνη, μετρονιδαζόλη) Ροή υψηλής συχνότητας των ενδοφλέβιων υγρών (>90ml/1hr)
Σημείο εισόδου	Βραχίονας, καρπός > άκρα χείρα
Παράγοντες ξενιστή	<ul style="list-style-type: none"> • Κακής ποιότητας περιφερικές φλέβες Ηλικία <ul style="list-style-type: none"> • παιδιά; μεγαλύτερα > μικρότερα • Ενήλικες: νεότεροι > μεγαλύτεροι Φύλο: γυναίκες > άντρες Φυλή: λευκή > μαύρη Ατομική βιολογική ευπάθεια στις λοιμώξεις <ul style="list-style-type: none"> • Υποκείμενη νόσος • Ακοκκιοκυτταραιμία • Ανοσοκατασταλτική χημειοθεραπεία • Απώλεια της ακεραιότητας του δέρματος • Παρουσία απομακρυσμένης λοίμωξης Μεταβολή στη χλωρίδα του δέρματος του ασθενή

2. Περιφερικοί αρτηριακοί καθετήρες

Οι περιφερικοί αρτηριακοί καθετήρες συνήθως χρησιμοποιούνται σε περιβάλλοντα οξείας φροντίδας για την αιμοδυναμική παρακολούθηση των βαρέως πασχόντων ασθενών. Οι περιφερικοί αρτηριακοί καθετήρες παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση τοπικής λοίμωξης, συγκριτικά με τους περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες μικρού μεγέθους.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση λοίμωξης είναι:

- η φλεγμονή στο σημείο εισόδου του καθετήρα
 - ο χρόνος παραμονής του καθετήρα για περισσότερες από 4 ημέρες.
 - η εισαγωγή του καθετήρα με μέθοδο αποκάλυψης.
- Οι περιφερικοί αρτηριακοί καθετήρες χρησιμο-

ποιούνται και για τη χορήγηση τοπικής ενδοαρτηριακής χημειοθεραπείας.

3. Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

Υπολογίζεται ότι το 90% της βακτηριαιμίας, που σχετίζεται με ενδαγγειακούς καθετήρες, οφείλεται στη χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΚΦΚ).

Παράγοντες κινδύνου

Ο κίνδυνος ανάπτυξης λοίμωξης εξαρτάται από το σημείο εισαγωγής και τον αριθμό των αυλών του καθετήρα.

Οι ΚΦΚ πολλαπλών αυλών προτιμούνται, γιατί επιτρέπουν την ταυτόχρονη χορήγηση υγρών - φαρμάκων και την αιμοδυναμική παρακολούθηση των

βαρέως πασχόντων ασθενών. Όμως οι ΚΦΚ πολλαπλών αυλών παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων σε σχέση με τους καθετήρες μονού αυλού, γιατί αυξάνεται η συχνότητα των χειρισμών.

Το σημείο εισόδου του καθετήρα επίσης επηρεάζει τον κίνδυνο λοίμωξης. Μελέτες έχουν δείξει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων των ΚΦΚ, που εισάγονται στην έσω σφαγίτιδα, σε σχέση με εκείνους που εισάγονται στην υποκλείδιο.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου λοιμώξεων, που σχετίζονται με τους ΚΦΚ, είναι:

- ο επαναλαμβανόμενος καθετηριασμός
- η παρουσία εστίας λοίμωξης σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος
- η έκθεση του καθετήρα σε βακτηριαμιά
- η απουσία συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας
- ο χρόνος παραμονής του καθετήρα
- ο τύπος του επιθέματος
- η εμπειρία του προσωπικού στον καθετηριασμό

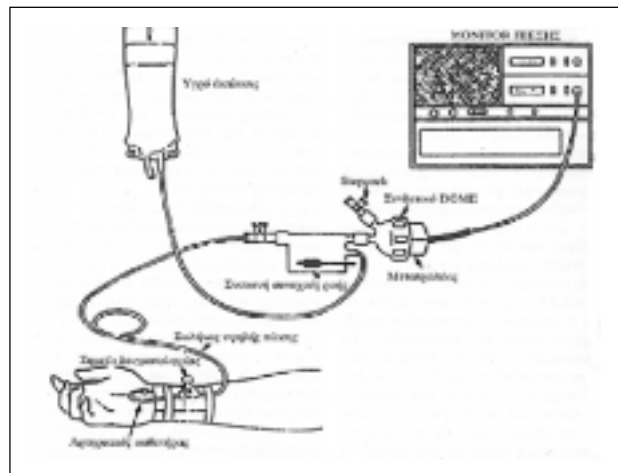
4. Κεντρικοί αρτηριακοί καθετήρες

Οι πνευμονικοί αρτηριακοί καθετήρες (π.χ: Swan-Ganz) διαφέρουν από τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες στο ότι εισάγονται δια μέσου ενός οδηγού από τεφλόν και η παραμονή τους στο ίδιο σημείο δεν πρέπει να ξεπερνά κατά μέσο όρο τις 3 ημέρες.

Οι κίνδυνοι εμφάνισης λοιμώξεων στους πνευμονικούς αρτηριακούς καθετήρες είναι περίπου οι ίδιοι με των κεντρικών φλεβικών καθετήρων και παρατηρείται η ίδια συχνότητα βακτηριαμιάς.

5. Συστήματα παρακολούθησης πιέσεων (σχημα5)

- Συνδέονται με την επιδημική και ενδημική νοσοκομειακή βακτηριαμιά.
- Η τελική κοινή είσοδος των μικροοργανισμών στο κυκλοφορικό σύστημα των ασθενών είναι το υγρό του σωλήνα μεταξύ του ενδαγγειακού καθετήρα και της συσκευής παρακολούθησης της πίεσης.
- Μικροοργανισμοί, που υπάρχουν στο σωλήνα με το υγρό, μπορεί να μετακινηθούν στον ενδαγγειακό καθετήρα ή στη συσκευή παρακολούθησης της πίεσης.
- Οι λοιμώξεις οφείλονται συνήθως στη μόλυνση του εγχεόμενου υγρού ή σε μετατροπείς (transducers) πολλαπλών χρήσεων, που δεν έχουν αποστειρωθεί.
- Εξαιτίας της δυσκολίας στην αποστείρωση των



Σχημα 5. Σύστημα παρακολούθησης αρτηριακής πίεσης

μετατροπών πολλαπλών χρήσεων κατασκευάστηκαν μετατροπείς μιας χρήσεως. Παρ' όλα αυτά και οι μετατροπείς μιας χρήσεως ενοχοποιούνται για την εμφάνιση λοιμώξεων.

Άλλοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην εμφάνιση λοιμώξεων είναι:

- η μόλυνση του εγχεόμενου υγρού
- η μόλυνση του συστήματος από μη αποστειρωμένες συσκευές βαθμονόμησης (calibration)
- η μόλυνση του συστήματος με τη χρήση πάγου για την ψύξη σύριγγας
- η είσοδος μικροοργανισμών στο σύστημα με τη χρήση μολυσμένου απολυμαντικού
- η στασιμότητα της στήλης του υγρού.

Η εισαγωγή των συστημάτων παρακολούθησης πίεσης με συσκευές συνεχούς έγχυσης και αποστειρωμένους μετατροπείς έχει ουσιαστικά μειώσει και τον κίνδυνο λοιμώξεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αποστειρωμένοι μετατροπείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια τουλάχιστον για 4 ημέρες.

6. Περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

Οι περιφερικά εισαγόμενοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες παρέχουν:

- Εναλλακτική λύση αντί του καθετηριασμού της υποκλείδιας ή της σφαγίτιδας φλέβας
- Εισάγονται στην άνω κοίλη φλέβα δια της κεφαλικής ή βασιλικής φλέβας που βρίσκεται στην πρόσθια επιφάνεια του αγκώνα.
- Εμφανίζουν λιγότερες μηχανικές επιπλοκές (π.χ.: θρόμβωση, πνευμοθώρακας) και έχουν χαμηλότερο κόστος συγκριτικά με τους κεντρικούς φλεβι-

κούς καθετήρες.

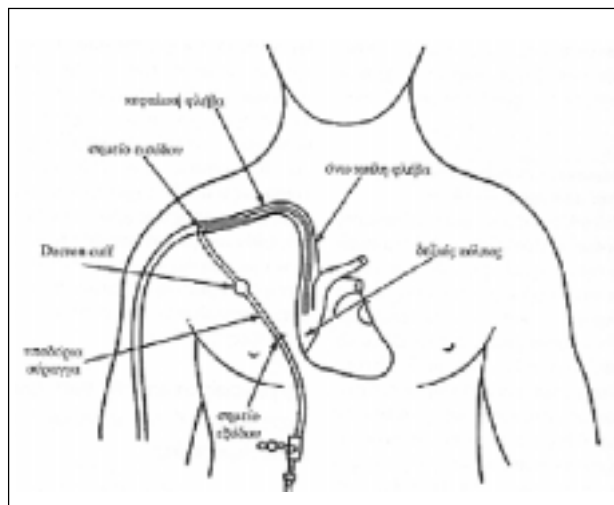
- Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία
- Εμφανίζουν χαμηλότερο ποσοστό λοίμωξης από τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες.
- Το σημείο εισόδου των περιφερικά εισαγόμενων κεντρικών φλεβικών καθετήρων επηρεάζει τα ποσοστά εμφάνισης λοιμώξεων. Η τοποθέτηση στη πρόσθια επιφάνεια του αγκώνα προδιαθέτει λιγότερο σε μόλυνση, επειδή το δέρμα της περιοχής είναι λιγότερο λιπαρό και υγρό συγκριτικά με το στήθος και το λαιμό και επειδή η θέση αυτή απέχει από τις ενδοτραχειακές και ρινικές εκκρίσεις, που θεωρούνται εστίες μόλυνσης. Οι αναφερόμενες φλεβίτιδες από περιφερικά εισαγόμενους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες είναι από 2,2% έως 9,7%.

B. ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΓΙΑ ΜΕΓΑΛΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ

1. Εμφυτεύσιμοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

Τοποθετούνται με χειρουργική επέμβαση. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι εξής καθετήρες: Hickman, (σχημα6), (Εικ.2) Broviac, Croshong και Quinton. Χρησιμοποιούνται για να παρέχουν αγγειακή προσπέλαση σε ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια ενδοφλέβια θεραπεία.

Οι καθετήρες αυτοί έχουν ένα τμήμα τους έξω από το δέρμα και ένα πλαστικό cuff ακριβώς πάνω στο σημείο εξόδου. Το cuff αποτρέπει τη μετακίνηση μικροοργανισμών στο εσωτερικό του καθετήρα.



Σχημα 6. Καθετήρας Hickman

Το ποσοστό λοιμώξεων των εμφυτεύσιμων κεντρικών φλεβικών καθετήρων είναι χαμηλότερο σε σχέση με αυτό των κεντρικών φλεβικών καθετήρων.

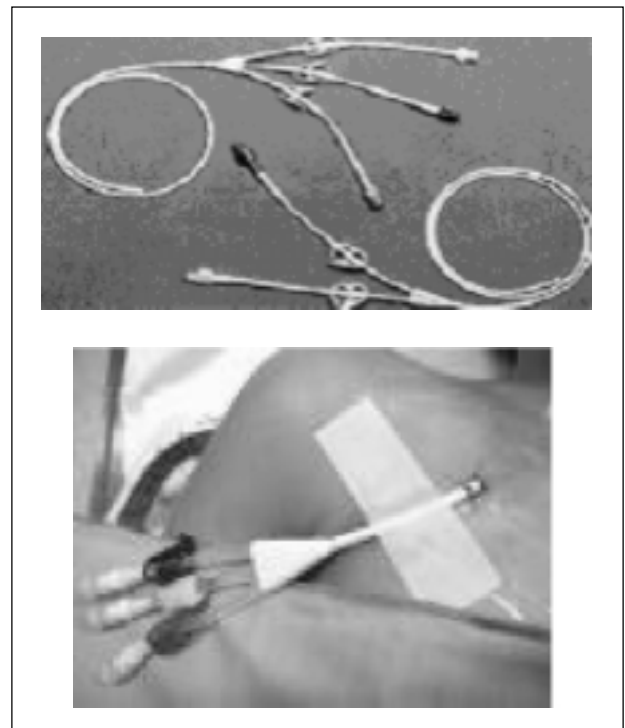
2. Ολικά εμφυτεύσιμες ενδαγγειακές συσκευές

Οι ολικά εμφυτεύσιμες ενδαγγειακές συσκευές τοποθετούνται κάτω από το δέρμα. Ένα τμήμα τους όμως, το οποίο αποτελείται από ένα αυτοσφραγισμένο διάφραγμα, τοποθετείται υποδόρια και είναι προσπελάσιμο από τρύπημα βελόνας μέσω του δέρματος.

Συγκριτικά με τα είδη των συσκευών, που χρησιμοποιούνται για μακροχρόνια θεραπεία, οι ολικά εμφυτεύσιμες ενδαγγειακές συσκευές εμφανίζουν τη χαμηλότερη αναλογία βακτηριαιμίας, επειδή τοποθετούνται ολόκληρες κάτω από το δέρμα και δεν υπάρχει σημείο εισόδου για τη μετακίνηση μικροοργανισμών.

ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ ΚΑΙ ΣΤΗΡΙΚΤΙΚΟΙ ΔΑΚΤΥΛΙΟΙ (CUFF) ΕΜΠΟΤΙΣΜΕΝΟΙ ΜΕ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ/ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΟ

Ορισμένοι καθετήρες και στηρικτικοί δακτύλιοι (cuff) επιχρισμένοι ή εμποτισμένοι με αντιμικροβιακά



Εικόνα 2. Καθετήρας Hickman

ή αντισηπτικά μέσα μπορεί να ελαττώσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων και ενδεχομένως να μειώσουν τις νοσοκομειακές δαπάνες για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων που σχετίζονται με την χρήση ενδαγγειακών καθετήρων παρά το πρόσθετο κόστος προμήθειας ενός καθετήρα εμποτισμένου με αντιμικροβιακό/αντισηπτικό. Όλες οι μελέτες με αντικείμενο καθετήρες εμποτισμένους με αντιμικροβιακό/αντισηπτικό έχουν διεξαχθεί με χρήση καθετήρων τριπλού αυλού χωρίς στηρικτικό δακτύλιο σε ενήλικες ασθενείς με διάρκεια παραμονής του καθετήρα άνω των 30 ημερών. Παρόλο που όλες οι μελέτες διεξήχθησαν σε ενήλικες, οι καθετήρες αυτοί έχουν εγκριθεί από τον FDA για χρήση σε ασθενείς βάρους άνω των 3 κιλών. Επί του παρόντος δεν διατίθενται προς χρήση καθετήρες εμποτισμένοι με αντιμικροβιακό/αντισηπτικό για νεογνά κάτω των 3 κιλών.

Χλωρεξιδίνη/Αργυρούχος σουλφαδιαζίνη. Μελέτες έδειξαν ότι οι καθετήρες, των οποίων η εξωτερική επιφάνεια επικαλύπτεται με χλωρεξιδίνη και αργυρούχο σουλφαδιαζίνη μπορούν να μειώσουν το ποσοστό λοιμώξεων σε σχέση με τους συνήθεις καθετήρες.

Διατίθεται πλέον δεύτερης γενιάς καθετήρας με επικάλυψη και της εσωτερικής και της εξωτερικής επιφάνειας. Το εξωτερικό επίστρωμα είναι συνδυασμός χλωρεξιδίνης και αργυρούχου σουλφαδιαζίνης, ενώ η εσωτερική επιφάνεια είναι επικαλυμμένη μόνο με χλωρεξιδίνη. Σπάνια έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις. Ο ενδεχόμενος αποικισμός ή η μόλυνση από μικροοργανισμούς ανθεκτικούς στη χλωρεξιδίνη και την αργυρούχο σουλφαδιαζίνη δεν έχουν ακόμη εκτιμηθεί.

Μινοκυκλίνη/ΡΙφαμπικίνη. Σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων εμποτισμένων και στις εξωτερικές και εσωτερικές επιφάνειες με μινοκυκλίνη και ριφαμπικίνη συνδέθηκε με χαμηλότερα ποσοστά λοιμώξεων σε σύγκριση με τους πρώτης γενιάς καθετήρες. Το μετρούμενο πλεονέκτημα παρατηρήθηκε μετά από την 6^η ημέρα του καθετηριασμού. Κανένας από τους καθετήρες δεν αξιολογήθηκε περισσότερο από 30 ημέρες.

Δεν αναφέρθηκε ανάπτυξη μικροοργανισμών ανθεκτικών στη μινοκυκλίνη ή τη ριφαμπικίνη. Εντούτοις, τα *in vitro* στοιχεία δείχνουν ότι αυτοί οι καθετήρες θα μπορούσαν να αυξήσουν την επίπτωση ανθεκτικότητας στη μινοκυκλίνη ή τη ριφαμπικίνη παθογόνων μικροοργανισμών και ειδικά σταφυλόκοκκων.

Λευκόχρυσος/Άργυρος. Οι ιοντικές ενώσεις μετάλλων διαθέτουν ευρεία αντιμικροβιακή δράση και χρησιμοποιούνται σε καθετήρες και στηρικτικούς δακτυλίους (cuff) για την πρόληψη λοιμώξεων.

Στην Ευρώπη διατίθεται ένας καθετήρας εμποτισμένος με συνδυασμό λευκόχρυσου/αργύρου ο οποίος έχει προσωφάτως εγκριθεί από τον FDA για χρήση στις ΗΠΑ. Παρόλο που οι καθετήρες αυτοί προωθούνται για τις αντιμικροβιακές ιδιότητές τους, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να επιβεβαιώνουν αυτή την αντιμικροβιακή δράση.

Στηρικτικοί δακτύλιοι (cuff) από άργυρο. Ο ιοντικός άργυρος έχει χρησιμοποιηθεί σε υποδόριους στηρικτικούς δακτυλίους κολλαγόνου προσαρμοσμένους σε ΚΦΚ. Ο ιοντικός άργυρος παρέχει αντιμικροβιακή δράση και ο στηρικτικός δακτύλιος παρέχει έναν μηχανικό φραγμό στην εξάπλωση μικροοργανισμών από την εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα. Σε μελέτες καθετήρων με παραμονή άνω των 20 ημερών, ο στηρικτικός δακτύλιος δε μείωσε τη συχνότητα των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση ενδαγγειακών καθετήρων. Δύο ακόμη μελέτες καθετήρων βραχείας διάρκειας δεν κατάφεραν να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα λόγω του ελάχιστου αριθμού λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΚΑΘΗΤΗΡΩΝ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ (ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ (CENTERS FOR DISEASE CONTROL PREVENTION [CDC]))

Οι οδηγίες αφορούν 1) τη χρήση ενδαγγειακών καθετήρων εν γενικά 2) ειδικές συσκευές και 3) ειδικές συνθήκες (δηλ. χρήση ενδαγγειακών συσκευών σε παιδιατρικούς ασθενείς και χρήση ΚΦΚ για παρεντερική σίτιση και αιμοκάθαρση). Παρέχονται επίσης οδηγίες σχετικά με τη συχνότητα της αντικατάστασης καθετήρων, επιδέσμων, συσκευών χορήγησης υγρών, καθώς και για την αντικατάσταση των υγρών διαλυμάτων.

Το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων και Πρόληψης (Centers for Disease Control Prevention [CDC]) ταξινομεί σε κατηγορίες τις οδηγίες για πρόληψη λοιμώξεων από ενδαγγειακές συσκευές. Κάθε σύσταση του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων και Πρόληψης (CDC), ομαδοποιείται με βάση τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα, τη θεωρητική θεμελίωση, την εφαρμοσιμότητα και τις οικονομικές συνέπειες. Οι συστάσεις έχουν γίνει ομόφωνα αποδεκτές από τη Συμβουλευτική Επιτροπή Ελέγχου Λοιμώξεων των Νοσοκομείων (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee [HICPAC]) των ΗΠΑ και έχουν ως εξής:

Κατηγορία ΙΑ. Συστήνεται ένθερμα η εφαρμογή και υποστηρίζεται έγκυρα από καλά σχεδιασμένες πει-

ραματικές, κλινικές ή επιδημιολογικές μελέτες.

Κατηγορία IB. Συστήνεται ένθερμα η εφαρμογή και υποστηρίζεται από ορισμένες πειραματικές, κλινικές ή επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και από ισχυρή θεωρητική θεμελίωση.

Κατηγορία ΙΓ. Επιβάλλεται από πολιτειακούς ή ομοσπονδιακούς κανονισμούς, κανόνες ή πρότυπα.

Κατηγορία II. Προτείνεται η εφαρμογή και υποστηρίζεται από πειραματικές, κλινικές ή επιδημιολογικές μελέτες που δίνουν κάποιες ενδείξεις ή από θεωρητική θεμελίωση.

Εκκρεμές ζήτημα. Αποτελεί εκκρεμές ζήτημα για το οποίο δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, ούτε γενική συναίνεση ως προς την αποτελεσματικότητά.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

I. Εκπαίδευση και κατάρτιση υγειονομικού προσωπικού

A. Εκπαίδευση του υγειονομικού προσωπικού σε σχέση με τις ενδείξεις για χρήση ενδοαγγειακού καθετήρα, τις ενδεδειγμένες διαδικασίες για εισαγωγή και χειρισμό των ενδοαγγειακών καθετήρων και τα κατάλληλα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων για την πρόληψη των λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς (**Κατηγορία IA**)

B. Περιοδική αξιολόγηση των γνώσεων και της συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες γραμμές για όλους όσους εισάγουν και χειρίζονται ενδοαγγειακούς καθετήρες (**Κατηγορία IA**)

II. Επιτήρηση

A. Έλεγχος των θέσεων των καθετήρων οπτικά ή με ψηλάφηση ανά τακτά διαστήματα, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του κάθε ασθενούς. Αν ο ασθενής παρουσιάζει ευαισθησία στη θέση εισαγωγής, πυρετό χωρίς φανερή πηγή ή άλλο σύμπτωμα που να υποδηλώνει τοπική λοίμωξη ή λοίμωξη αιματογενούς διασποράς, ο επίδεσμος πρέπει να αφαιρεθεί ώστε να εξεταστεί το σημείο (**Κατηγορία IB**)

B. Ενθάρρυνση των ασθενών να αναφέρουν στο άτομο που τους φροντίζει τυχόν αλλαγές στη θέση του καθετήρα τους καθώς και κάθε νέα ενόχληση (**Κατηγορία II**)

Γ. Καταγραφή του προσώπου, της ημερομηνίας και της ώρας εισαγωγής και αφαίρεσης του καθετήρα, καθώς και των αλλαγών επιδέσμων σε τυποποιημένο έντυπο (**Κατηγορία Δ**). Δεν απαιτείται να γίνεται καλλιέργεια ρουτίνας των άκρων των καθετήρων (**Κατηγορία IA**)

III. Υγιεινή χεριών

A. Τήρηση των ενδεδειγμένων διαδικασιών υγιεινής των χεριών με πλύσιμο των χεριών με αντισηπτικό σαπουνί και νερό ή αντισηπία των χεριών άνυδρο αλκοολικό διάλυμα. Υγιεινή των χεριών πριν και μετά την ψηλάφηση των θέσεων εισαγωγής καθετήρα, καθώς και πριν και μετά την εισαγωγή, αντικατάσταση ή τοποθέτηση επιδέσμου σε ενδοαγγειακό καθετήρα. Η ψηλάφηση της θέσης εισαγωγής δεν πρέπει να γίνεται μετά από εφαρμογή αντισηπτικού, εκτός εάν διατηρείται η άσηπτη τεχνική (**Κατηγορία IA**)

B. Η χρήση γαντιών δεν αντικαθιστά την υγιεινή των χεριών (**Κατηγορία IA**)

IV. Άσηπτη τεχνική κατά την εισαγωγή και περιποίηση του καθετήρα

A. Διατήρηση άσηπτης τεχνικής για την εισαγωγή και περιποίηση ενδοαγγειακών καθετήρων (**Κατηγορία IA**).

B. Χρήση καθαρών ή αποστειρωμένων γαντιών κατά την εισαγωγή ενδοαγγειακού καθετήρα (**Κατηγορία ΙΓ**).

Η χρήση καθαρών γαντιών παρά αποστειρωμένων γαντιών είναι αποδεκτή για την εισαγωγή περιφερικών ενδοαγγειακών καθετήρων εάν δεν υπάρχει επαφή με το σημείο προσπέλασης μετά την εφαρμογή δερματικής αντισηπίας. Αποστειρωμένα γάντια πρέπει να χρησιμοποιούνται για την εισαγωγή αρτηριακών ή κεντρικών καθετήρων (**Κατηγορία IA**)

Γ. Χρήση καθαρών ή αποστειρωμένων γαντιών κατά την αλλαγή του επιδέσμου στους ενδοαγγειακούς καθετήρες (**Κατηγορία ΙΓ**)

V. Εισαγωγή καθετήρα

Δε συστήνεται η αποκάλυψη αρτηρίας ή φλέβας ως μέθοδος ρουτίνας για την εισαγωγή καθετήρων (**Κατηγορία IA**).

VI. Περιποίηση θέσης καθετήρα

Αντισηπία δέρματος

1. Αντισηπία καθαρού δέρματος με αντισηπτικό πριν από την εισαγωγή καθετήρα και κατά τις αλλαγές επιδέσμων. Αν και προτιμάται ένα σκεύασμα με βάση 2% χλωρεξιδίνη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί βάμμα ιωδίου, ιωδιούχο αντισηπτικό ή 70% αλκοόλη (**Κατηγορία IA**)

2. Δεν υπάρχουν συστάσεις για τη χρήση χλωρεξιδίνης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 2 μηνών (**Εκκρε-**

μές ζήτημα)

3. Το αντισηπτικό πρέπει να παραμείνει στη θέση εισαγωγής και να στεγνώσει πριν από την εισαγωγή του καθετήρα. Η ιωδιούχος ποβιδόνη πρέπει να παραμείνει στο δέρμα τουλάχιστον 2 λεπτά ή και περισσότερο, αν δεν έχει ακόμη στεγνώσει, πριν από την εισαγωγή **(Κατηγορία IB)**

4. Μη χρησιμοποιείτε οργανικούς διαλύτες (π.χ. ακετόνη και αιθέρα) στο δέρμα πριν από την εισαγωγή καθετήρων ή κατά την αλλαγή επιδέσμων **(Κατηγορία IA)**

VII. Τεχνικές επίδεσης θέσης καθετήρα

A. Χρήση είτε αποστειρωμένης γάζας ή αποστειρωμένου, διαφανούς, ημιδιαπερατού επιδέσμου (Εικόνα3) για την κάλυψη της θέσης του καθετήρα **(Κατηγορία IA)**

B. Οι θέσεις κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ) με υποδόριο τμήμα που έχουν επουλωθεί καλά μπορεί να μην χρειάζονται επίδεσμο **(Κατηγορία II)**

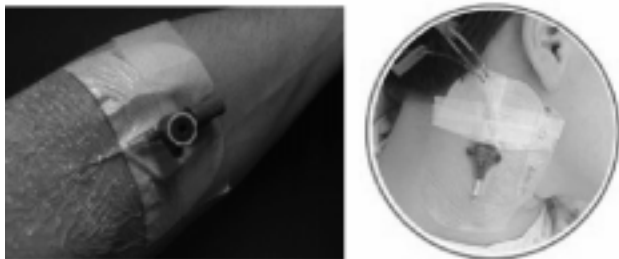
Γ. Αν ο ασθενής παρουσιάζει εφίδρωση ή αν η θέση αιμορραγεί ή οροροεί, είναι προτιμότερη η χρήση γάζας αντί διαφανούς, επιδέσμου **(Κατηγορία II)**

Δ. Πρέπει να γίνει αντικατάσταση του επιδέσμου θέσης καθετήρα, αν ο επίδεσμος υγρανθεί, χαλαρώσει ή είναι εμφανώς ρυπαρός **(Κατηγορία IB)**

Ε. Αλλαγή επιδέσμων τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για ενήλικες ή έφηβους ασθενείς ανάλογα με τον εκάστοτε ασθενή **(Κατηγορία II)**

ΣΤ. Δε συστήνεται η χρήση τοπικών αντιβιοτικών αλοιφών στις θέσεις εισαγωγής (εκτός από τους καθετήρες αιμοκάθαρσης) λόγω της αυξημένης πιθανότητας εκδήλωσης μηκυτιασικών λοιμώξεων και μικροβιακής ανθεκτικότητας **(Κατηγορία IA)**.

Ζ. Μη βυθίζετε τον καθετήρα στο νερό. Το ντους πρέπει να επιτρέπεται αν μπορούν να ληφθούν προφυλάξεις για μείωση της πιθανότητας εισαγωγής μικροοργανισμών στον καθετήρα π.χ αν ο καθετήρας και η συνδετική διάταξη προστατεύονται με αδιάβροχο κάλυμμα στη διάρκεια του ντους **(Κατηγορία II)**



Εικόνα3. Επίδεση του σημείου εισόδου καθετήρα

VIII. Επιλογή και αντικατάσταση ενδαγχειασκών καθετήρων

A. Επιλέγετε τον καθετήρα, την τεχνική εισαγωγής και τη θέση εισαγωγής με τον μικρότερο κίνδυνο επιπλοκών (λοιμωδών και μη) για τον εκάστοτε τύπο και διάρκεια ενδοφλέβιας θεραπείας **(Κατηγορία IA)**

B. Αφαιρείτε άμεσα οποιονδήποτε καθετήρα δεν είναι πλέον απαραίτητος **(Κατηγορία IA)**

Γ. Μην αντικαθιστάτε ως ρουτίνα τους κεντρικούς φλεβικούς ή αρτηριακούς καθετήρες με σκοπό τη μείωση της συχνότητας λοίμωξης **(Κατηγορία IB)**

Δ. Αντικαθιστάτε τους περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες τουλάχιστον 72-96 ώρες στους ενήλικες για πρόληψη της φλεβίτιδας. Αφήνετε τους περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες στα παιδιά ως την ολοκλήρωση της ενδοφλέβιας θεραπείας, εκτός εάν υπάρχουν επιπλοκές (π.χ. φλεβίτιδα και διήθηση) **(Κατηγορία IB)**

Ε. Αν δε μπορεί να διασφαλιστεί η τήρηση άσηπτης τεχνικής (δηλ. όταν οι καθετήρες εισάγονται σε επείγουσα κατάσταση, αντικαθιστάτε όλους τους καθετήρες το ταχύτερο δυνατό και το πολύ εντός 48 ωρών **(Κατηγορία II)**

ΣΤ. Κάνετε κλινική εκτίμηση για την αντικατάσταση καθετήρα που μπορεί να αποτελέσει πηγή λοίμωξης (π.χ. μην αντικαθιστάτε ως ρουτίνα καθετήρες σε ασθενείς με πυρετό ως μοναδικό σημείο λοίμωξης). Μην αντικαθιστάτε τους φλεβικούς καθετήρες ως ρουτίνα σε ασθενείς με βακτηριαιμία ή μυκηταιμία, αν ο καθετήρας είναι απίθανο να αποτελεί πηγή της λοίμωξης **(Κατηγορία II)**

Ζ. Αντικαθιστάτε τους ΚΦΚ βραχείας διάρκειας, εάν παρατηρηθεί διαπύση στη θέση εισαγωγής, η οποία υποδεικνύει λοίμωξη **(Κατηγορία IB)**

Η. Αντικαθιστάτε όλους του ΚΦΚ, εάν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά ασταθής και υπάρχει υποψία λοίμωξης σχετιζόμενης με καθετήρα **(Κατηγορία II)**

Θ. Μην αντικαθιστάτε καθετήρες με τη μέθοδο οδηγού σύρματος σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία λοίμωξης σχετιζόμενης με καθετήρα **(Κατηγορία IB)**

IX. Αντικατάσταση των συσκευών έγχυσης και διαλυμάτων

A. Συσκευές έγχυσης

1. Αντικαθιστάτε τις συσκευές έγχυσης συμπεριλαμβανομένων των προεκτάσεων και πωμάτων (stopcocks) ανά διαστήματα 72 ωρών και όχι πιο συχνά, εκτός εάν υπάρχει υποψία ή έχει τεκμηριωθεί λοίμωξη σχετιζόμενη με καθετήρα **(Κατηγορία IA)**

2. Αντικαθιστάτε τη συσκευή που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση αίματος, προϊόντων αίματος ή διαλυμάτων που περιέχουν λίπος (συνδυασμένων με αμινοξέα και γλυκόζη σε πρόσμειξη 3 σε 1 ή ξεχωριστά εγχυόμενων) εντός **24** ωρών από την έναρξη της έγχυσης. **(Κατηγορία IB)**.
3. Αν το διάλυμα περιέχει μόνο γλυκόζη και αμινοξέα, η συσκευή χορήγησης δε χρειάζεται να αντικαθίσταται πιο συχνά από τις **72** ώρες **(Κατηγορία II)**
4. Αντικαθιστάτε τη συσκευή που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση εγχύσεων προποφύλης ανά **6** ή **12** ώρες, ανάλογα με τη χρήση της σύμφωνα με τις συστάσεις του κατασκευαστή **(Κατηγορία IA)**
5. Βεβαιωθείτε ότι όλα τα συνδετικά και οι προεκτάσεις που τυχόν χρησιμοποιούνται είναι συμβατά ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι διαρροές και οι διακοπές στο σύστημα χορήγησης. **(Κατηγορία II)**

B. Παρεντερικά υγρά

1. Ολοκληρώνετε την έγχυση διαλυμάτων που περιέχουν λιπίδια (π.χ. διαλυμάτων 3 σε 1) εντός **24** ωρών από την έναρξη της χορήγησης του διαλύματος **(Κατηγορία IB)**
2. Ολοκληρώνετε την έγχυση διαλυμάτων μόνο με λιπίδια εντός **12** ωρών από την έναρξη της χορήγησης του διαλύματος. Αν λόγω όγκου απαιτείται περισσότερος χρόνος, η έγχυση πρέπει να ολοκληρώνεται εντός **24** ωρών **(Κατηγορία IB)**
3. Ολοκληρώνετε τις εγχύσεις αίματος ή άλλων προϊόντων αίματος εντός **4** ωρών από την από την έναρξη χορήγησης του αίματος **(Κατηγορία II)**

X. Σημεία εισόδου ενδοφλέβιας έγχυσης

A. Καθαρίζετε τα σημεία εισόδου με 70% αλκοόλη ή ιωδιούχο αντισηπτικό πριν τους χειρισμούς στο σύστημα **(Κατηγορία IA)**

B. Καλύπτετε όλες τις στρόφιγγες, όταν δε χρησιμοποιούνται **(Κατηγορία IB)**

XI. Πποετοιμασία και έλεγχος ποιότητας ενδοφλέβιων διαλυμάτων

A. Οι προσμίξεις όλων των παρεντερικών διαλυμάτων πρέπει να γίνονται στο φαρμακείο σε ένα θάλαμο με νηματική ροή του αέρα, οριζόντια ή κάθετη (laminar flow hood) και με άσηπτη τεχνική **(Κατηγορία IB)**

B. Μη χρησιμοποιείτε περιεέκτες παρεντερικού υγρού με εμφανή θολότητα, διαρροές, ρωγμές ή σωματίδια ή αν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης **(Κατηγορία IB)**

Γ. Χρησιμοποιείτε φιαλίδια μίας δόσης για παρεντερικά πρόσθετα ή φάρμακα όταν αυτό είναι δυνατό **(Κατηγορία II)**

Δ. Μη αναμειγνύετε το υπόλοιπο περιεχόμενο φιαλιδίων μιας χρήσης σε επόμενη χρήση **(Κατηγορία IA)**

E. Αν χρησιμοποιούνται φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

1. Καταψύχετε τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων αφού τα ανοίξετε, εφόσον το συνιστά ο κατασκευαστής **(Κατηγορία II)**
2. Καθαρίζετε το πώμα των φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων με 70% αλκοόλης πριν αναρροφήσετε περιεχόμενο **(Κατηγορία IA)**
3. Χρησιμοποιείτε αποστειρωμένη βελόνα για πρόσβαση σε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων και αποφεύγετε τη δι' επαφής μόλυνσή της πριν τρυπήσετε το πώμα **(Κατηγορία IA)**
4. Πετάξτε το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, αν δεν τηρηθεί η ασηψία **(Κατηγορία IA)**

XII. Παρεμβαλλόμενα φίλτρα

Μη χρησιμοποιείτε φίλτρα στις γραμμές ενδοφλέβιας χορήγησης ως μέτρο πρόληψης λοιμώξεων **(Κατηγορία IA)**

XIII. Προσωπικό

Ορίζετε εκπαιδευμένο προσωπικό για την εισαγωγή και χειρισμό των ενδαγγειακών καθετήρων **(Κατηγορία IA)**

XIV. Αντιμικροβιακή προφύλαξη

Μη χορηγείτε συστηματική αντιμικροβιακή προφύλαξη πριν την εισαγωγή ή στη διάρκεια της χρήσης ενδαγγειακού καθετήρα με σκοπό την πρόληψη αποικισμού του καθετήρα ή λοίμωξης αιματογενούς διασποράς **(Κατηγορία IA)**

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

I. Επιλογή περιφερικού καθετήρα

A. Επιλέγετε καθετήρες με βάση τον επιδιωκόμενο σκοπό και τη διάρκεια χρήσης, τις γνωστές επιπλοκές (π.χ. φλεβίτιδα και διήθηση) και την εμπειρία των ατόμων που χειρίζονται τους καθετήρες (πχ χρήση καθετήρων από τεφλόν η πολυουρεθάνη **(Κατηγορία IB)**

B. Αποφύγετε τη χρήση μεταλλικής βελόνας για τη

χορήγηση υγρών και φαρμάκων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν νέκρωση ιστών σε περίπτωση εξαγωγής (Κατηγορία IA)

Γ. Χρησιμοποιείτε καθετήρα μεσαίου μεγέθους (3-8 inches) ή περιφερικά εισαγόμενων κεντρικών καθετηρών (ΠΤΚΚ) όταν η διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας είναι πιθανό να υπερβεί τις 6 ημέρες (Κατηγορία IB)

II. Επιλογή θέσεων εισαγωγής περιφερικών καθετηρών

A. Στους ενήλικες, χρησιμοποιείτε θέσεις στα άνω αντί στα κάτω άκρα για εισαγωγή του καθετήρα. Αντικαθιστάτε τους καθετήρες που είναι τοποθετημένοι σε θέση κάτω άκρου με μια θέση σε άνω άκρο το ταχύτερο δυνατό (Κατηγορία IA)

B. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, το χέρι, η ράχη του άκρου ποδός ή το κρανίο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θέση εισαγωγής καθετήρα. (Κατηγορία II)

Γ. Αντικατάσταση καθετηρών

1. Αξιολογείτε καθημερινά τη θέση εισαγωγής καθετήρα, με ψηλάφηση πάνω από τον επίδεσμο για να διακρίνετε τυχόν ευαισθησία και με οπτική παρατήρηση αν χρησιμοποιείται διαφανής επίδεσμος. Η γάζα και οι αδιαφανείς επίδεσμοι δεν πρέπει να αφαιρούνται αν ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινικά συμπτώματα λοίμωξης. Αν ο ασθενής παρουσιάζει τοπική ευαισθησία ή άλλα συμπτώματα πιθανής λοίμωξης σχετιζόμενης με τη χρήση του ενδοφλέβιου καθετήρα, πρέπει να αφαιρεθεί ο αδιαφανής επίδεσμος και να επιθεωρηθεί οπτικά το σημείο. (Κατηγορία II)
2. Αφαιρείτε τους περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες αν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα φλεβίτιδας (π.χ. θερμότητα, ευαισθησία, ερύθημα και ψηλαφητή φλέβα, λοίμωξη ή αν ο καθετήρας δεν λειτουργεί ικανοποιητικά (Κατηγορία IB)
3. Στους ενήλικες, αντικαθιστάτε τους περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες μικρού μήκους (<3-8 inches) τουλάχιστον **72-96** ώρες ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος φλεβίτιδας. Αν οι θέσεις φλεβικής προσπέλασης είναι περιορισμένες και δεν υπάρχει ένδειξη φλεβίτιδας ή λοίμωξης, οι περιφερικοί φλεβικοί καθετήρες μπορούν να παραμείνουν τοποθετημένοι για μεγαλύτερες περιόδους, αν και ο ασθενής και οι θέσεις εισαγωγής πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. (Κατηγορία IB)
4. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, αφήνετε τους περιφερικούς φλεβικούς καθετήρες ως την ολοκλήρωση της ενδοφλέβιας θεραπείας, εκτός εάν υπάρ-

ξουν επιπλοκές (π.χ. φλεβίτιδα και διήθηση) (Κατηγορία IB)

III. Φροντίδα καθετήρα και θέσης καθετήρα

Μην εφαρμόζετε συστηματικά τοπική αντιμικροβιακή ή αντισηπτική αλοιφή στη θέση εισαγωγής των περιφερικών φλεβικών καθετηρών (Κατηγορία IA)

KΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ (ΚΦΚ) ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΙ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ, (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΤΟΠΟΘΕΤΗΜΕΝΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΚΑΘΗΤΗΡΩΝ [ΠΤΚΚ], ΚΑΘΗΤΗΡΩΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ), ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

I. Επιτήρηση

A. Πραγματοποιείτε επιτήρηση στις ΜΕΘ και σε άλλους ασθενών με σκοπό τον καθορισμό των ποσοστών λοιμώξεων σχετιζόμενων χρήση των ενδαιγειακών καθετηρών με σκοπό, την παρακολούθηση των τάσεων στα ποσοστά αυτά και τη συμβολή στον εντοπισμό παραλείψεων στις πρακτικές ελέγχου λοιμώξεων. (Κατηγορία IA)

B. Εκφράζετε τα δεδομένα από τις ΜΕΘ ως τον αριθμό των λοιμώξεων αιματογενούς διασποράς που σχετίζονται με χρήση καθετήρα ανά 1000 ημέρες χρήσης καθετήρα τόσο για τους ενήλικες όσο και για τα παιδιά και προβαίνετε σε διαστρωμάτωση ανά κατηγορίες βάρους κατά τη γέννηση για τις νεογνικές ΜΕΘ ώστε να διευκολύνονται οι συγκρίσεις με τα εθνικά δεδομένα, σε συγκρίσιμους σε συγκρίσιμους πληθυσμούς ασθενών και χώρους υγειονομικής περίθαλψης (Κατηγορία IB)

II. Γενικές οδηγίες

A. Χρησιμοποιείτε κεντρικούς καθετήρες με τον ελάχιστο αναγκαίο αριθμό αυλών (Κατηγορία IB)

B. Χρησιμοποιείτε ΚΦΚ εμποτισμένους με αντιμικροβιακό ή αντισηπτικό παράγοντα σε ενήλικες των οποίων ο καθετήρας αναμένεται να παραμείνει τοποθετημένος για περισσότερες από 5 ημέρες εάν, αφού χρησιμοποιηθεί μια ολοκληρωμένη στρατηγική για τη μείωση των ποσοστών λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση του ενδοφλέβιου καθετήρα, το ποσοστό παραμένει μεγαλύτερο από τον στόχο που έχει θέσει το συγκεκριμένο νοσηλευτικό ίδρυμα με βάση συγκριτικά ποσοστά και τοπικούς παράγοντες. Η ολοκληρωμένη στρατηγική πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής τρία στοιχεία: εκπαίδευση των ατόμων που εισάγουν και χειρίζονται τους καθετήρες, χρήση

των μέγιστων προφυλάξεων με αποστειρωμένους φραγμούς (μάσκα, μπλούζα, γάντια, αποστειρωμένο πεδίο) και χρήση δερματικής αντισηψίας με σκεύασμα 2% χλωρεξιδίνης κατά την εισαγωγή του ΚΦΚ (**Κατηγορία IB**)

Γ. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για χρήση εμποτισμένων καθετήρων στα παιδιά. (**Εκκρεμές ζήτημα**)

Δ. Ορίζετε προσωπικό που έχει εκπαιδευθεί και επιδεικνύει ικανότητα στην εισαγωγή καθετήρων για την επίβλεψη των ασκούμενων που πραγματοποιούν εισαγωγή καθετήρων (**Κατηγορία IA**)

Ε. Χρησιμοποιείτε πλήρως εμφυτεύσιμες συσκευές προσπέλασης για ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια αγγειακή προσπέλαση. Για ασθενείς που χρειάζονται συχνή ή συνεχή πρόσβαση, είναι προτιμότερη η χρήση περιφερικά τοποθετημένων κεντρικών καθετήρων ή καθετήρα με υποδόριο τμήμα (**Κατηγορία II**)

ΣΤ. Χρησιμοποιείτε ΚΦΚ με στηρικτικό δακτύλιο (cuff) για αιμοκάθαρση εάν το διάστημα προσωρινής προσπέλασης αναμένεται ότι θα είναι παρατεταμένο (π.χ. άνω των 3 εβδομάδων) (**Κατηγορία IB**)

Ζ. Μη χρησιμοποιείτε καθετήρες αιμοκάθαρσης για αφαίμαξη ή για εφαρμογές εκτός της αιμοκάθαρσης με εξαίρεση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αιμοκάθαρσης ή κάτω από άλλες συνθήκες έκτακτης ανάγκης. (**Κατηγορία II**)

Θ. Χρησιμοποιείτε αντισηπτική αλοιφή ιωδιούχου ποβιδόνης στη θέση εισόδου του καθετήρα αιμοκάθαρσης μετά την εισαγωγή του καθετήρα και στο τέλος κάθε συνεδρίας αιμοκάθαρσης μόνον αν η εν λόγω αλοιφή δεν αλληλεπιδρά με το υλικό του καθετήρα αιμοκάθαρσης με βάση τις συστάσεις της κατασκευάστριας εταιρείας (**Κατηγορία II**)

III. Επιλογή θέσης εισαγωγής καθετήρα

Α. Σταθμίζετε τον κίνδυνο και τα οφέλη της τοποθέτησης μιας συσκευής στη συνιστώμενη θέση με στόχο τη μείωση των λοιμωδών επιπλοκών έναντι του κινδύνου των μηχανικών επιπλοκών (π.χ πνευμονοθώρακας, τρώση της υποκλείδιας αρτηρίας, ρήξη υποκλείδιας φλέβας, στένωση υποκλείδιας φλέβας, αιμοθώρακας, θρόμβωση, εμβολή αέρα και κακή τοποθέτηση καθετήρα) (**Κατηγορία IA**)

Β. Χρησιμοποιείτε υποκλείδια θέση (αντί σφαγιτιδικής ή μηριαίας θέσης) στους ενήλικες ασθενείς ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λοίμωξης για τοποθέτηση ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τμήμα. (**Κατηγορία IA**)

Γ. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για προτιμώμενη θέση εισαγωγής ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λοίμωξης για ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τμήμα (**Εκκρεμές ζήτημα**)

Δ. Τοποθετείτε τους καθετήρες που χρησιμοποιούνται για αιμοκάθαρση και πλασμαφαίρεση σε σφαγιτιδική ή μηριαία φλέβα παρά σε υποκλείδια φλέβα ώστε να αποφευχθεί η φλεβική στένωση, όταν χρειάζεται προσπέλαση καθετήρα (**Κατηγορία IA**)

IV. Χρήση μέγιστων προφυλάξεων με αποστειρωμένους φραγμούς κατά την εισαγωγή του καθετήρα

Α. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης σκούφου, μάσκας, αποστειρωμένης ρόμπας, αποστειρωμένων γαντιών και μεγάλου αποστειρωμένου καλύμματος για τη δημιουργία στείρου πεδίου κατά την εισαγωγή ΚΦΚ (συμπεριλαμβανομένων των ΠΤΚΚ) και των πνευμονικών αρτηριακών καθετήρων ή την ανταλλαγή οδηγού σύρματος (**Κατηγορία IA**)

V. Αντικατάσταση καθετήρα

Α. Μη αντικαθιστάτε σε πρόγραμμα ρουτίνας τους ΚΦΚ. ΠΤΚΚ, καθετήρες αιμοκάθαρσης ή πνευμονικούς αρτηριακούς καθετήρες για την πρόληψη λοιμώξεων που σχετίζονται με χρήση καθετήρα (**Κατηγορία IB**)

Β. Μη αφαιρείτε ΚΦΚ ή ΠΤΚΚ με κριτήριο την παρουσία πυρετού και μόνο. Κάνετε κλινική εκτίμηση για να καθορίσετε αν πρέπει να αφαιρεθεί ο καθετήρας σε περίπτωση εκδήλωσης λοίμωξης σε άλλο σημείο ή αν υπάρχει υποψία για μη λοιμώδη αιτία του πυρετού (**Κατηγορία II**)

Γ. Οδηγίες για την αλλαγή καθετήρα με συρμάτινο οδηγό

1. Χρησιμοποιείτε έναν συρμάτινο οδηγό για να αλλάξετε τον καθετήρα, αν δεν υπάρχουν ενδείξεις φλεγμονής, στο σημείο εισόδου. (**Κατηγορία IB**)

2. Αν λοιμώξεις που σχετίζονται με τον καθετήρα πιθανολογούνται αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις τοπικής φλεγμονής (διαπύηση, ερυθρότητα, ευαισθησία στην αφή) αντικαθιστάτε τον ήδη υπάρχοντα καθετήρα και με τη βοήθεια του συρμάτινου οδηγού και εισάγετε έναν νέο. Στέλνετε τον καθετήρα που αφαιρέσατε για καλλιέργεια. Αν η καλλιέργεια είναι θετική αφαιρείτε τον καθετήρα και τοποθετείτε έναν νέο σε άλλο σημείο. Αν η καλλιέργεια είναι αρνητική ο καθετήρας παραμένει στο ίδιο σημείο. (**Κατηγορία IB**)

3. Μη κάνετε αλλαγή του καθετήρα με συρμάτινο οδηγό όταν λοίμωξη που σχετίζεται με αυτόν είναι αποδεδειγμένη. Αφαιρείτε τον καθετήρα και αν η ενδοφλέβια θεραπεία συνεχίζει να είναι απα-

ραίτητη για τον ασθενή, τοποθετείτε έναν νέο σε άλλο σημείο. **(Κατηγορία IA)**

VI. Περιποίηση καθετήρα και θέσης καθετήρα

A. Γενικά μέτρα:

Ορίζετε μόνο έναν αυλό για χορήγηση παρεντερικής διατροφής εάν χρησιμοποιείται καθετήρας πολλαπλών αυλών **(Κατηγορία II)**

B. Διαλύματα αντιβιοτικής προφύλαξης αυλού (antibiotic lock prophylaxis):

Μη χρησιμοποιείτε σε πρόγραμμα ρουτίνας διαλύματα αντιβιοτικής προφύλαξης αυλού για πρόληψη λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη χρήση ενδαγγειακών καθετήρων. Χρησιμοποιείτε διάλυμα αντιβιοτικής προφύλαξης αυλού μόνο σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. στη θεραπεία ενός ασθενούς που φέρει καθετήρα μακράς διάρκειας με στηρικτικό δακτύλιο(cuff) ή υποδόριο τμήμα, ο οποίος έχει ιστορικό πολλαπλών λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη χρήση ενδαγγειακών καθετήρων παρά τη τήρηση της άσηπτης τεχνικής) **(Κατηγορία II)**

Γ. Τεχνικές επίδεσης θέσης καθετήρα

1. Αλλάζετε τον επίδεσμο θέσης καθετήρα όταν υγρανθεί, χαλαρώσει ή είναι εμφανώς ακάθαρτος ή όταν πρέπει να γίνει επιθεώρηση του σημείου **(Κατηγορία IA)**

2. Αλλάζετε τους επιδέσμους που χρησιμοποιούνται σε θέσεις ΚΦΚ βραχείας διάρκειας ανά 2 ημέρες για επιδέσμους γάζας και τουλάχιστον ανά 7 ημέρες για διαφανείς επιδέσμους, με εξαίρεση τους παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος απόσπασης του καθετήρα υπερβαίνει το όφελος από την αλλαγή του επιδέσμου **(Κατηγορία IB)**

3. Αλλάζετε τους επιδέσμους που χρησιμοποιούνται σε θέσεις ΚΦΚ εμφυτευμένων ή με υποδόριο τμήμα όχι συχνότερα από μία φορά την εβδομάδα, ώσπου να ιαθεί η θέση εισαγωγής **(Κατηγορία IB)**

Δ. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για χρήση σπογγωδών επιδέσμων κλωρεξιδίνης με στόχο τη μείωση της συχνότητας λοίμωξης. **(Εκκρεμές ζήτημα)**

Ε. Μη χρησιμοποιείτε σπογγώδεις επιδέσμους κλωρεξιδίνης σε νεογνά ηλικίας κάτω των 7 ημερών ή με ηλικία κυοφορίας κάτω των 26 εβδομάδων **(Κατηγορία II)**

ΣΤ. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη χρήση τεχνικών στερέωσης του καθετήρα χωρίς ράμμα-τα. **(Εκκρεμές ζήτημα)**

Z. Βεβαιωθείτε ότι η περιποίηση της θέσης καθετήρα είναι συμβατή με το υλικό του καθετήρα **(Κατηγορία IB)**

ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥΣ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

I. Επιλογή συστήματος παρακολούθησης πίεσης

Χρησιμοποιείτε συστήματα μετατροπέα (transducers) μίας χρήσης, παρά επαναχρησιμοποιήσιμο **(Κατηγορία IB)**

II. Αντικατάσταση καθετήρα και συστήματος παρακολούθησης πίεσης

A. Μην αντικαθιστάτε σε πρόγραμμα ρουτίνας τους περιφερικούς αρτηριακούς καθετήρες με στόχο την πρόληψη των λοιμώξεων που σχετίζονται με χρήση καθετήρα **(Κατηγορία II)**

B. Αντικαθιστάτε τους μιας χρήσης ή επαναχρησιμοποιήσιμους μετατροπείς ανά 96 ώρες. Αντικαθιστάτε τα λοιπά εξαρτήματα του συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της συσκευής συνεχούς έκπλυσης και του διαλύματος έκπλυσης) κατά την αντικατάσταση του μετατροπέα **(Κατηγορία IB)**

III. Περιποίηση των συστημάτων παρακολούθησης πίεσης

A. Γενικά μέτρα.

1. Διατηρείτε όλα τα εξαρτήματα του συστήματος παρακολούθησης πίεσης (συμπ. των διατάξεων βαθμονόμησης (calibration) και του διαλύματος έκπλυσης (flush solution) αποστειρωμένα. **(Κατηγορία IA)**

2. Ελαχιστοποιείτε τον αριθμό χειρισμών και εισόδων στο σύστημα παρακολούθησης πίεσης. Χρησιμοποιείτε ένα σύστημα κλειστής έκπλυσης (δηλ. συνεχούς έκπλυσης) αντί για ένα ανοικτό σύστημα (δηλ. κάποιο που χρειάζεται σύριγγα και στρόφιγγα), για να για να διατηρήσετε τη βατότητα του καθετήρα. **(Κατηγορία II)**

3. Αν χρησιμοποιείτε 3 way χειριστείτε τα με άσηπτες τεχνικές και καλύψτε τα με προστατευτικά πώματα όταν δεν χρησιμοποιούνται. **(Κατηγορία IA)**

4. Μη χορηγείτε διαλύματα που περιέχουν γλυκόζη ή παρεντερικά υγρά σίτισης μέσω του κυκλώματος παρακολούθησης πίεσης. **(Κατηγορία IA)**

B. Αποστείρωση ή απολύμανση των συστημάτων παρακολούθησης πίεσης

1. Χρησιμοποιείτε μετατροπείς μιας χρήσης. **(Κατηγορία IB)**

2. Αποστειρώνετε τους επαναχρησιμοποιήσιμους μετατροπείς σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευα-

στή αν δεν είναι εφικτή η χρήση μετατροπών μιας χρήσης (**Κατηγορία IA**)

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΟΜΦΑΛΙΚΟΥΣ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

I. Αντικατάσταση καθετήρων

A. Αφαιρείτε και μην αντικαθιστάτε τους ομφαλικούς αρτηριακούς καθετήρες εάν υπάρχουν ενδείξεις λοίμωξης σχετιζόμενες με τη χρήση τους, αγγειακής ανεπάρκειας ή θρόμβωσης (**Κατηγορία II**)

B. Αφαιρείτε και μην αντικαθιστάτε τους ομφαλικούς φλεβικούς καθετήρες εάν υπάρχουν ενδείξεις λοίμωξης σχετιζόμενες με τη χρήση τους, ή θρόμβωσης **Κατηγορία II**

Γ. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για θεραπεία μέσω ομφαλικού φλεβικού καθετήρα για τον οποίο υπάρχει υποψία λοίμωξης. (**Εκκρεμές ζήτημα**)

Δ. Αντικαθιστάτε τους ομφαλικούς φλεβικούς καθετήρες μόνο σε περίπτωση δυσλειτουργίας του καθετήρα. (**Κατηγορία II**)

II. Περιποίηση θέσης καθετήρα

A. Καθαρίζετε τη θέση ομφαλικής εισαγωγής με

αντισηπτικό πριν από την εισαγωγή του καθετήρα. Αποφύγετε το βάμμα ιωδίου λόγω της πιθανής επίδρασης στον θυρεοειδή του νεογνού. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα προϊόντα που περιέχουν ιώδιο (π.χ. ιωδιούχος ποβιδόνη) (**Κατηγορία IB**)

B. Μη χρησιμοποιείτε τοπική αντιβιοτική αλοιφή ή κρέμα σε θέσης εισαγωγής ομφαλικού καθετήρα λόγω της πιθανότητας αύξησης των μυκητιασικών λοιμώξεων και της αντιμικροβιακής ανθεκτικότητας (**Κατηγορία IA**)

Γ. Προσθέτετε χαμηλές δόσεις ηπαρίνης (0,25-1,0 F/ml) στο υγρό που εγχύεται μέσω των ομφαλικών αρτηριακών καθετήρων (**Κατηγορία IB**)

Δ. Οι ομφαλικοί καθετήρες πρέπει να απομακρύνονται το ταχύτερο δυνατό όταν δεν είναι πλέον αναγκαίο ή αν παρατηρηθεί οποιαδήποτε ένδειξη αγγειακής ανεπάρκειας στα κάτω άκρα. Σε ιδανικές συνθήκες, οι ομφαλικοί αρτηριακοί καθετήρες δεν πρέπει να παραμένουν τοποθετημένοι πάνω από **5** ημέρες (**Κατηγορία II**)

Ε. Οι ομφαλικοί φλεβικοί καθετήρες πρέπει να απομακρύνονται το ταχύτερο δυνατό όταν δεν είναι πλέον αναγκαίο αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν έως και **14** ημέρες εφόσον διατηρούνται συνθήκες ασηψίας (**Κατηγορία II**)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ – ΕΠΙΘΕΜΑΤΩΝ – ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΕΓΧΥΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΥΓΡΩΝ (19)

ΕΙΔΟΣ ΚΑΘΕΤΗΡΑ	ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΘΕΤΗΡΑ	ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΠΙΘΕΜΑΤΟΣ	ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΕΓΧΥΣΗΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΥΓΡΩΝ
Περιφερικοί Φλεβικοί Καθετήρες Μικρού Μεγέθους	Στους ενήλικες κάθε 72 – 96 ώρες. Αντικαθιστάτε τον καθετήρα που τοποθετήθηκε κάτω από επείγουσες συνθήκες, μέσα σε 48 ώρες.	Αλλάζετε το επίθεμα όταν ο καθετήρας αντικαθίσταται ή όταν το επίθεμα έχει υγρανθεί, λερωθεί ή αποκολληθεί. Αλλάζετε συχνότερα το επίθεμα σε ασθενείς με εφίδρωση. Αν ο ασθενής φέρει μεγάλο ογκώδες επίθεμα όπου εμποδίζεται η ψηλάφηση ή η άμεση ορατότητα του σημείου εισόδου του καθετήρα, αφαιρείτε το επίθεμα τουλάχιστον μια φορά την ημέρα, ελέγχετε οπτικά το σημείο εισόδου και τοποθετείτε νέο επίθεμα.	Αλλάζετε τη συσκευή έγχυσης διαλυμάτων, περιλαμβανόμενες και τις πρόσθετες συσκευές όχι συχνότερα από 72 ώρες, εκτός και αν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις. Αλλάζετε τη συσκευή έγχυσης λιπαρών γαλακτωμάτων, αίματος και παραγώγων κάθε 24 ώρες από την ώρα έναρξης της έγχυσης. Δεν υπάρχουν συστάσεις για την αντικατάσταση συσκευών που χρησιμοποιούνται για διαλείπουσα έγχυση. Θεωρείστε τις μικρού μήκους προεκτάσεις που συνδέονται με τον καθετήρα ως τμήμα του καθετήρα. Αλλάζετε τέτοιου είδους προεκτάσεις όταν αλλάζετε τον καθετήρα.	Δεν υπάρχουν συστάσεις για τον χρόνο αντικατάστασης των εγχυόμενων υγρών περιλαμβανόμενες υγρά παρεντερικής σίτισης που δεν περιέχουν λίπος. Η παρεντερική σίτιση που περιέχει λίπος πρέπει να αλλάζεται κάθε 24 ώρες από την ώρα έναρξης της έγχυσης. Όταν χορηγούνται λιπαρά γαλακτώματα μεμονωμένα η έγχυσή τους πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 12 ωρου από την ώρα έναρξης της έγχυσης. Όταν χορηγούνται παράγωγα αίματος η έγχυσή τους πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 4 ωρών από την ώρα έναρξης της έγχυσης.
Περιφερικοί Φλεβικοί Καθετήρες Μεσαίου Μεγέθους	Δεν υπάρχουν συστάσεις για τη συχνότητα αντικατάστασης των περιφερικών φλεβικών καθετήρων μεσαίου μεγέθους.			

ΕΙΔΟΣ ΚΑΘΗΤΗΡΑ	ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΘΗΤΗΡΑ	ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΠΙΘΕΜΑΤΟΣ	ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΕΓΧΥΣΗΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΥΓΡΩΝ
Περιφερικοί Αρτηριακοί Καθετήρες	Στους ενήλικες, μην αντικαθιστάτε τον καθετήρα συστηματικά ως μέτρο πρόληψης λοιμώξεων. Στα παιδιά: Δεν υπάρχουν συστάσεις για τη συχνότητα αλλαγής του καθετήρα.	Αλλάζετε το επίθεμα όταν ο καθετήρας αντικαθίσταται ή όταν το επίθεμα έχει υγρανθεί, λερωθεί ή αποκολληθεί ή όταν απαιτείται έλεγχος στο σημείο εισόδου του καθετήρα.	Αντικαθιστάτε τον μετατροπέα (transducer) και τη συσκευή έκπλυσης κάθε 96 ώρες.	Αντικαθιστάτε το διάλυμα της πλύσης όταν αντικαθιστάτε και τον μετατροπέα (transducer).
Κεντρικοί Φλεβικοί Καθετήρες – Περιφερικά Εισαγόμενοι Κεντρικοί Φλεβικοί Καθετήρες – Κεντρικοί Φλεβικοί Καθετήρες Αιμοδιάλυσης	Μην αντικαθιστάτε, συστηματικά, τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες.	Αλλάζετε το επίθεμα γάζας κάθε 2 ημέρες και το διαφανές επίθεμα κάθε 7 ημέρες. Αλλάζετε το επίθεμα κάθε φορά που έχει υγρανθεί, λερωθεί αποκολληθεί ή απαιτείται έλεγχος στο σημείο εισόδου του καθετήρα. Αλλάζετε τη συσκευή έγχυσης διαλυμάτων, περιλαμβάνοντας και τις πρόσθετες συσκευές όσι συχνότερα από 72 ώρες.	Αλλάζετε τη συσκευή έγχυσης λιπαρών γαλακτωμάτων, αίματος και παραγών κάθε 24 ώρες από την ώρα έναρξης της έγχυσης	Δεν υπάρχουν συστάσεις για το χρόνο αντικατάστασης των εγχυόμενων υγρών περιλαμβανόμενων υγρών παρεντερικής σίτισης που δεν περιέχουν λίπος. Διαλύματα που περιέχουν λίπος πρέπει να αλλάζονται κάθε 24 ώρες από την ώρα έναρξης της έγχυσης.
Πνευμονικοί Αρτηριακοί Καθετήρες	Μην αντικαθιστάτε τον καθετήρα για να προλάβετε λοίμωξη σχετιζόμενη με αυτόν.		Αντικαθιστάτε τον μετατροπέα (transducer) και τη συσκευή έκπλυσης κάθε 96 ώρες.	Αντικαθιστάτε το διάλυμα της πλύσης όταν αντικαθιστάτε και τον μετατροπέα (transducer).

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kluger DM, Maki DG. The relative risk of intravascular device related bloodstream infections in adults [Abstract]. In: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA: American Society for Microbiology, 1999:514.
2. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999; 27(6):520-532
3. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991;91(suppl):S72-S75.
4. CDC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999;27:520-32.
5. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:121-9.
6. Nguyen MH, Peacock JE Jr., Morris AJ, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med 1996;100:617-23
7. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med 1999;20:303-16.
8. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. N Engl J Med 1977;296:1305-9.
9. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. Am J Med 1991;91(suppl):S197-S205.
10. Maki DG. Infections associated with intravascular lines. In: Remington JS, ed. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. New York: McGraw-Hill, 1982:309-63.
11. TR, Rose HD, Buckmire FL, Cooper JA, Sohnle PG. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon ravascular catheters in hospitalized patients. J Clin Microbiol 1983;18:1061-3.
12. Shkenazi S, Weiss E, Drucker MM, Bodey GP. Bacterial adherence to intravenous catheters and needles and its influence by cannula type and bacterial surface hydrophobicity. J Lab Clin Med 1986;107:136-40.
13. occi R, Peters G, Pulverer G. Microbial colonization of prosthetic devices. IV. Scanning electron microscopy of intravenous catheters invaded by yeasts. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [B] 1981;173:419-24.
14. Herrmann M, Lai QJ, Albrecht RM, Mosher DF, Proctor RA. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to surface-bound platelets: role of fibrinogen/fibrin and platelet

- integrins. *J Infect Dis* 1993;167:312–22.
15. Herrmann M, Suchard SJ, Boxer LA, Waldvogel FA, Lew PD. Thrombospondin binds to *Staphylococcus aureus* and promotes staphylococcal adherence to surfaces. *Infect Immun* 1991;59:279–88
 16. Farber BF, Kaplan MH, Clogston AG. *Staphylococcus epidermidis* extracted slime inhibits the antimicrobial action of glycopeptide antibiotics. *J Infect Dis* 1990;161:37–40.
 17. Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Frempong T, Isenberg HD. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol* 1994;32:452–6.
 18. Guidelines for Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. Morbidity and Mortality Weekly Report. August 9, 2002. Vol 51, No.RR-10: 29. Centers for Disease Control and Prevention
 19. Sarah E. Slaughter, MD Intravascular catheter-related infections Strategies for combating this common foe VOL 116/NO 5/NOVEMBER 2004/POSTGRADUATE
 20. Raad II, Darouiche R, Dupuis J, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections: a randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:267–74.
 21. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132:391–402
 22. Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *JAMA* 1999;281:261–7.
 23. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1–8.
 24. Maki DG, Cobb L, Garman JK, et al. An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: a prospective randomized multicenter trial. *Am J Med* 1988;85:307–14.

Μέτρα προφύλαξης και πρόληψης λοίμωξης από σταφυλόκοκκο χρυσίζοντα ανθεκτικό στην μεθικιλίνη (MRSA) και εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (VRE)

Φ. Μέντη

Η αντιμικροβιακή αντοχή είναι ένα μεγάλο πρόβλημα ιδιαίτερα στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Τα είδη των αεροβίων Gram αρνητικών (-) βακτηρίων που γίνονται ανθεκτικά σε όλες τις ομάδες των αντιμικροβιακών παραγόντων συνεχώς αυξάνουν. Σήμερα πανανθεκτικά στελέχη *P. Aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii* αποτελούν μια ζοφερή πραγματικότητα για τις Μονάδες. Η απομόνωση πολυανθεκτικών στελεχών *K. Pneumoniae*, *S. Marcescens*, *Enterobacter spp*, *E. Coli* και *Stenotrophomonas maltophilia* αποτελεί καθημερινή πραγματικότητα.

Στα πολυανθεκτικά Gram αρνητικά (-) έχουν προστεθεί και τα Gram θετικά (+) βακτήρια όπως σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη Μεθικιλίνη και τελευταία CNS (κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι) με ελαττωμένη ευαισθησία στα γλυκοπεπτίδια.

Η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια. Η παράταση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο αυξάνει επίσης τον κίνδυνο λοίμωξης από ανθεκτικά βακτήρια. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη πιθανότητα να αποικισθεί ο ασθενής από ανθεκτικά στελέχη είτε από οριζόντια νοσοκομειακή μεταφορά είτε από ενδογενή εμφάνιση αντοχής.

Η χρήση ενδοφλεβίων καθετήρων, ουροκαθετήρων, ενδοτραχειακών σωλήνων και αναπνευστήρων διευκολύνει την εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων από ανθεκτικά στελέχη.

Το δέρμα είναι η κύρια πηγή μικροοργανισμών ιδίως CNS, που προκαλούν λοιμώξεις συνδεδεμένες με ενδαγγειακούς καθετήρες όπως βακτηριαμία και σηψαιμία. Τέλος επιδημίες από ανθεκτικά στελέχη συνδεδεμένες με ανεπαρκή μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων,

αποτυχία εντόπισης της πηγής λοίμωξης και χρήση μολυσμένων οργάνων, αποτελούν παράγοντες που προάγουν τη διασπορά της αντοχής. Ως εκ τούτου είναι επιβεβλημένη η εντατικοποίηση των προσπαθειών και των μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων με σκοπό τη μείωση της εμφάνισης και διασποράς πολυανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων.

Οι λοιμώξεις από MRSA ανήκουν στις νοσοκομειακές λοιμώξεις που απασχολούν σοβαρά το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Ο MRSA είναι Gram θετικό (+) βακτήριο, σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στη μεθικιλίνη που μπορεί να προκαλεί σταφυλοκοκκική λοίμωξη.

Ο MRSA είναι ανθεκτικό βακτήριο στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες, όπως η φλουκλοξακιλλίνη και η μεθικιλίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία πολλών κοινών σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων καθώς και σε όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων και των καρβαπενεμών (ιμιπενέμης και μεροπενέμης).

Τα πρώτα στελέχη MRSA απομονώθηκαν το 1961. Αποτελεί σημαντικό παθογόνο παράγοντα τόσο στα νοσοκομεία των Ηνωμένων Πολιτειών όσο και παγκοσμίως. Ευρίσκεται επίσης σε κέντρα παροχής φροντίδας υγείας, γηροκομεία, οικότροφεία αλλά και στην κοινότητα. Το κλειδί για την αντιμετώπιση του MRSA είναι η πρόληψη της μεταδόσής του, διότι εύκολα μεταδίδεται, δύσκολα θεραπεύεται και εκριζώνεται και απαιτεί υψηλό κόστος για την αντιμετώπισή του.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ MRSA

- 1) Χειρουργικά τραύματα
- 2) Παρεμβατικές συσκευές ή επεμβατικοί χειρισμοί όπως:
Ενδοφλέβιοι καθετήρες
Ουροκαθετήρες

Ενδοτραχειακοί σωλήνες/τραχειοστομίες
Γαστρικοί σωλήνες

Χειρουργικές παροχετεύσεις
Εμφυτεύσιμες συσκευές

3) Παραμονή σε Μονάδα εγκαυμάτων ή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

4) Ηλικία >65 ετών

5) Θεραπεία με ποικίλα αντιβιοτικά. Η λήψη αντιβιοτικών για άλλους λόγους μπορεί να προάγει την αντοχή του MRSA σε αυτά τα αντιβιοτικά.

6) Σοβαρή υποκείμενη ασθένεια ή ανικανότητα

7) Παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη παραμονή σε νοσοκομείο

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ MRSA

Τα χέρια είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης του MRSA. Ιδιαίτερα τα χέρια των εργαζομένων στην παροχή φροντίδας υγείας μπορεί να μολυνθούν σε επαφή:

α) με αποικισμένους ή μολυσμένους ασθενείς

β) με αποικισμένα ή μολυσμένα τμήματα του ίδιου του σώματός τους και

γ) με συσκευές, αντικείμενα ή επιφάνειες που έχουν λερωθεί με σωματικά υγρά που φέρουν MRSA:

1) αντικείμενα όπως: περιχειρίδες, πιεσόμετρα, στηθοσκόπια, θερμόμετρα, αντλίες έκχυσης φαρμάκων, φορητός ακτινολογικός εξοπλισμός κ.τ.λ.

2) επιφάνειες όπως:πάγκοι, κομοδίνα, πόμολα, κιγκλιδώματα κλινών, κλινოსκεπάσματα κ.λπ.

Ο MRSA δεν μεταδίδεται συνήθως μέσω του αέρα.

Εξαίρεση μπορεί να σημειωθεί στα τμήματα νοσηλείας ασθενών με εκτεταμένα εγκαύματα που έχουν αποικισθεί με MRSA. Έχει αναφερθεί βέβαια αερογενής μετάδοση του MRSA από μολυσμένα συστήματα εξαερισμού (κλιματιστικά) σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

1) Απομόνωση του ασθενή με MRSA

Οι ασθενείς πρέπει να τοποθετούνται σε δωμάτιο απομόνωσης. Αν δεν είναι δυνατή η απομόνωση, η επόμενη ενέργεια είναι να νοσηλεύονται οι ασθενείς με MRSA μαζί. Αν και αυτό δεν είναι εφικτό πρέπει η φροντίδα αυτών των αρρώστων να γίνεται μετά το τέλος της φροντίδας των υπολοίπων ασθενών για την πρόληψη της μετάδοσης του MRSA στους άλλους ασθενείς.

2) Πλύσιμο χεριών

α) τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά από κάθε επαφή με αίμα, σωματικά υγρά, εκκρίσεις, απεκκρίσεις και μολυσμένα αντικείμενα, είτε έχουν χρησιμοποιηθεί γάντια είτε όχι.

β) τα χέρια πλένονται αμέσως μετά την αφαίρεση των γαντιών μεταξύ των επαφών με τον ασθενή και όταν υπάρχει ένδειξη μεταφοράς μικροβίων σε άλλους ασθενείς ή στο περιβάλλον.

Είναι απαραίτητο να πλένονται τα χέρια μεταξύ δραστηριοτήτων και διαδικασιών στον ίδιο ασθενή προς αποφυγή διασταυρούμενης μόλυνσης από διαφορετικά σημεία του σώματός του.

γ) Οι επισκέπτες σε ασθενή με MRSA πρέπει να πλένουν τα χέρια τους πριν απομακρυνθούν από το δωμάτιο του ασθενούς.

3) Γάντια

Καθαρά γάντια μη αποστειρωμένα αρκούν για την επαφή με αίμα, βιολογικά υγρά, εκκρίσεις ή μολυσμένα αντικείμενα.

Πρέπει να τοποθετούνται αμέσως πριν την επαφή με βλεννογόνους ή με ανοικτό δέρμα και να αφαιρούνται σωστά μετά τη χρήση τους χωρίς να έρθουν σε επαφή με άλλα αντικείμενα ή επιφάνειες και πριν την επαφή με άλλο ασθενή.

Τα χέρια πλένονται αμέσως μετά την αφαίρεση των γαντιών προς αποφυγή μετάδοσης μικροοργανισμών σε άλλους ασθενείς ή στο περιβάλλον.

4) Προστασία προσώπου

Η προφύλαξη των βλεννογόνων των ματιών, της μύτης και του στόματος κατά τις δραστηριότητες στον ασθενή που είναι δυνατόν να συμβεί διασπορά μολυσματικού υλικού (αίμα, βιολογικά υγρά) από MRSA, γίνεται με την χρήση μάσκας, προστατευτικών γυαλιών ή με χρήση μάσκας με προστατευτικό οθώνιο.

5) Μπλούζα

Η χρήση καθαρής μη αποστειρωμένης μπλούζας αρκεί για την προστασία του δέρματος και την προφύλαξη των ενδυμάτων κατά τις δραστηριότητες στον ασθενή με MRSA.

6) Κατάλληλος χειρισμός συσκευών

Ο χειρισμός των συσκευών και των οργάνων του

ασθενούς με MRSA λοίμωξη, γίνεται με τρόπο που εμποδίζει τη μόλυνση του δέρματος και των βλεννογόνων, την επιμόλυνση των ρούχων και τη μετάδοσή του σε άλλους ασθενείς ή και στο περιβάλλον.

Τα όργανα πολλαπλών χρήσεων δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε άλλους ασθενείς μέχρι να καθαριστούν και να απολυμανθούν επαρκώς.

Τα αντικείμενα μιας χρήσης απορρίπτονται κατάλληλα, σύμφωνα με τις οδηγίες της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) του νοσοκομείου.

7) Χειρισμός ιματισμού

Ο χειρισμός, η μεταφορά και η διαδικασία καθαρισμού του μολυσμένου, με αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά ιματισμού γίνεται με τρόπο που εμποδίζει την έκθεση του δέρματος και των βλεννογόνων, την μόλυνση των ρούχων και τη μετάδοση μικροοργανισμών σε άλλους ασθενείς ή στο περιβάλλον. Για τη διαχείριση του ιματισμού να ακολουθούνται οι οδηγίες της ΕΝΛ του νοσοκομείου.

ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΤΑΜΑΤΟΥΝ ΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ MRSA

Εφαρμογή πολιτικής ελέγχου των ασθενών για MRSA από τμήματα υψηλού κινδύνου

Ο έλεγχος των ασθενών με λήψη καλλιέργειών (ρινικό – φαρυγγικό επίχρισμα, μασχάλες, βουβωνικές πτυχές) από τμήματα με ασθενείς με MRSA μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για τους ασθενείς των άλλων τμημάτων. Είναι επίσης καλή ιδέα να γίνεται έλεγχος των ασθενών με ιστορικό MRSA κατά την επανεισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

Κατατοπιστική ενημέρωση του διαγράμματος και του φακέλου νοσηλείας των ασθενών με MRSA (επισήμανση)

Το διάγραμμα και ο φάκελος νοσηλείας με τη σήμανση "MRSA" θα πρέπει να συνοδεύει τον ασθενή σε όλες του τις μετακινήσεις.

Ενημέρωση των άλλων τμημάτων

Σε περίπτωση που ασθενής με MRSA μεταφέρεται σε άλλο τμήμα χρειάζεται το προσωπικό να είναι ενήμερο.

Στο δωμάτιο του ασθενούς με MRSA παραμένουν τα δικά του προσωπικά αντικείμενα και ο υλικότεχνικός εξοπλισμός (π.χ. πιεσόμετρο, στηθοσκόπιο κ.λπ.) και δεν χρησιμοποιούνται σε άλλους ασθενείς.

Έλεγχος του προσωπικού και χειρισμός των φορέων MRSA

Συνίσταται ο έλεγχος του προσωπικού που σχετίζεται με μετάδοση MRSA βάσει των επιδημιολογικών

δεδομένων επιτήρησης.

Το προσωπικό που είναι φορέας MRSA και σχετίζεται επιδημιολογικά με μετάδοση θα πρέπει να απομακρύνεται από την άμεση φροντίδα του ασθενή μέχρι η θεραπεία του MRSA να είναι επιτυχής.

Αν η ΕΝΛ επιλέξει τις καλλιέργειες ρουτίνας για MRSA σε όλο το προσωπικό θα πρέπει οι καλλιέργειες να λαμβάνονται συχνά, αλλά δεν είναι απαραίτητο προσωπικό που θα βρεθεί αποικισμένο με MRSA και δεν συνδέεται επιδημιολογικά με μετάδοση ή διασπορά, να απομακρυνθεί από τον ασθενή.

ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΟΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΣ ΣΤΗ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ (VRE)

Οι εντερόκοκκοι αποτελούν σημαντική αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα κατά την τελευταία δεκαετία. Οι επιδημιολογικές μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξαν ότι η λοίμωξη από VRE είναι το δεύτερο αίτιο νοσοκομειακών λοιμώξεων και το τρίτο αίτιο βακτηριαμίας.

Ο εντερόκοκκος αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα. Είναι συχνό νοσοκομειακό παθογόνο μικρόβιο και ευθύνεται για το 16% των νοσοκομειακών ουρολοιμώξεων, το 12% των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου και το 9% των νοσοκομειακών βακτηριαμιών.

Η αυξανόμενη ενασχόληση με τον εντερόκοκκο οφείλεται κυρίως στην ικανότητά του να αναπτύσσει αντοχή σε πολλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες όπως β-λακτάμες, αμινογλυκοσίδες και πρόσφατα στα γλυκοπεπτιδία.

Η αντοχή στα γλυκοπεπτιδία παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1988 στη Μ. Βρετανία και ακολούθως σε άλλες χώρες. Λοιμώξεις από εντερόκοκκο ανθεκτικό στα γλυκοπεπτιδία δεν είναι συχνές στην Ελλάδα. Για πρώτη φορά το Φεβρουάριο και τον Μάρτιο του 1999 στο ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός" δύο ασθενείς της ΜΕΘ εμφάνισαν βακτηριαμία από στελέχη enterococcus Faecium με αντοχή στα γλυκοπεπτιδία και στη συνέχεια άλλοι δύο ασθενείς καταγράφησαν μέχρι τον Ιούλιο του 1999.

Ο εντερόκοκκος Faecium είναι πολύ συχνότερα ανθεκτικός στην βανκομυκίνη από τον εντερόκοκκο Faecalis (50% και 5% αντίστοιχα)

Οι λοιμώξεις από VRE συνδέονται με σημαντικά παρατεταμένη νοσηλεία, υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας και υπερβολικό κόστος νοσηλείας.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΥΝΟΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΜΕ VRE

1) Αποικισμός των ασθενών

Τα σημεία που αποικίζονται συνηθέστερα είναι: πεπτικός σωλήνας, βουβωνικές χώρες και το δέρμα.

2) Μολυσμένα αντικείμενα ή περιβάλλον

- Περιχειρίδες, πιεσόμετρα, στηθοσκόπια, οξύμετρα, θερμομέτρα, διαγράμματα νοσηλείας
- Επιφάνειες (τροχήλατα τραπεζίδια, πάγκοι, ΗΚΓ (καλώδια), πόμολα, κάγκελα. Πόρτες, δάπεδο, φορητό ακτινολογικό μηχάνημα, αντλίες έκχυσης, καρέκλες, κιγκλιδώματα κρεβατιών, κλινοσκεπάσματα.

3) Μέγεθος αποικισμού

- αριθμός αποικισμένων ασθενών (ποσοστό επί του συνόλου)
- εισαγωγές ή μεταφορές αποικισμένων ασθενών
- συγχρωτισμός ασθενών
- ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που φροντίζει αποικισμένους ή μη ασθενείς.

4) Αντοχή στα αντιβιοτικά

- Αλόγιστη χρήση βανκομικίνης
- Αλόγιστη χρήση κεφαλοσπορίνης
- Αλόγιστη χρήση αντιαναιεροβίων αντιβιοτικών

ΜΕΤΡΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΩΝ ΜΕ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ (VRE)

1) “Συνετή” χρήση βανκομικίνης

2) Εκπαιδευτικό πρόγραμμα (συνεχιζόμενη εκπαίδευση του προσωπικού όσον αφορά στην επιδημιολογία του VRE καθώς και στην επιπτώσή του στην έκβαση των ασθενών.)

3) Ο ρόλος του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου στον εντοπισμό και την ταυτοποίηση των εντερόκοκκων

4) Πρόληψη και έλεγχος της ενδοноσοκομειακής διασποράς των εντερόκοκκων και ειδικά του VRE (κυρίως μέτρα απομόνωσης και προφύλαξης για την αποφυγή μετάδοσης του εντερόκοκκου από ασθενή σε ασθενή)

α) τοποθετείτε τον ασθενή με VRE σε μεμονωμένους θαλάμους ή στον ίδιο θάλαμο με άλλους ασθενείς με VRE.

β) Φοράτε γάντια πριν εισέλθετε στον θάλαμο και πριν από κάθε επαφή με τον ασθενή

γ) Φοράτε ειδική μπλούζα όταν εισέρχεστε στο θάλαμο του ασθενή που έχει λοίμωξη ή αποικισμό με VRE και όταν υπάρχει “ουσιαστική” επαφή με

τον ασθενή.

δ) Πετάξτε τη “ρόμπα” και τα γάντια πριν βγείτε από το θάλαμο και πλύνετε τα χέρια με αντισηπτικό διάλυμα (χλωρεξιδίνη)

ε) Φροντίστε ώστε ειδικά αντικείμενα όπως θερμομέτρο, πιεσόμετρο, στηθοσκόπιο κ.τ.λ. να χρησιμοποιούνται μόνο στον συγκεκριμένο ασθενή.

στ) Καθορίστε τον βαθμό του αποικισμού με VRE των συνυπαρχόντων ασθενών για να εντοπίσετε τους φορείς.

ζ) Υιοθετήστε μια πολιτική αποφάσεων για το πότε ο ασθενής θα μετακινηθεί από το χώρο απομόνωσης. Ενημέρωση του τμήματος που θα γίνει η μεταφορά του ασθενή.

η) Υπογραμμίστε τα ονόματα των ασθενών με αποικισμό VRE έτσι ώστε να απομονώνονται αμέσως σε περίπτωση επανεισαγωγής τους.

θ) Τα φαινορικά και οι τερταρτογενείς ενώσεις του αμμωνίου είναι απολυμαντικά δραστικά έναντι του VRE.

ΚΑΘΑΡΙΟΤΗΤΑ ΔΩΜΑΤΙΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ MRSA Η VRE

Η καθημερινή καθαριότητα περιλαμβάνει την ίδια φροντίδα με την καθημερινή καθαριότητα των άλλων δωματίων όσον αφορά στις επιφάνειες και στον εξοπλισμό. Το προσωπικό καθαριότητας πρέπει να χρησιμοποιεί τους προστατευτικούς φραγμούς (μάσκα, ρόμπα, γάντια).

Η καθαριότητα του δωματίου γίνεται χρονικά στο τέλος της καθαριότητας των άλλων χώρων. Χρησιμοποιείται ξεχωριστός εξοπλισμός ο οποίος στο τέλος της εργασίας καθαρίζεται, απολυμαίνεται και τακτοποιείται ώστε να ξαναχρησιμοποιηθεί στεγνός και καθαρός.

Όταν ο ασθενής αποχωρήσει από το θάλαμο (διακομιδή, εξιτήριο, θάνατος) καθαρίζεται το δωμάτιο (θάλαμος και βοηθητικοί χώροι). Τα αντικείμενα μιας χρήσης απομακρύνονται με τα μολυσματικά απορρίμματα. Τα αντικείμενα και υλικά πολλαπλών χρήσεων πλένονται, απολυμαίνονται και στην συνέχεια αποστειρώνονται.

Η κλίνη, η στρωματοθήκη, το κομοδίνο, οι πάγκοι, τα τραπεζίδια, τα ντουλάπια και όλες οι οριζόντιες επιφάνειες του δωματίου καθαρίζονται λεπτομερώς με απολυμαντικό διάλυμα. Οι τοίχοι, οι περσίδες, οι κουρτίνες δεν απαιτείται να πλυθούν εκτός αν υπάρχουν ορατοί ρύποι.

Σχολαστική καθαριότητα – απολύμανση απαιτείται στα σημεία που ο ασθενής ήρθε σε άμεση επαφή (είδη υγιεινής, πόμολα, κ.τ.λ.)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις στη ΜΕΘ είναι συχνότερες και βαρύτερες από αυτές που συμβαίνουν στα άλλα τμήματα του Νοσοκομείου. Οφείλονται σε στελέχη μικροβίων ανθεκτικά στους αντιμικροβιακούς παράγοντες, όπως σταφυλόκοκκο χρυσίζοντα ανθεκτικό στη μεθικιλίνη και εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη.

Τα γενικά προφυλακτικά μέτρα αφορούν την πρόληψη της διασποράς των μικροβίων α) μεταξύ ασθενών, β) μεταξύ προσωπικού και ασθενών, γ) μεταξύ επισκεπτών και ασθενών, δ) στους χώρους και το υλικό της ΜΕΘ και του Νοσοκομείου, ε) στις οικογένειες του προσωπικού.

Το πλύσιμο των χεριών πριν και μετά την επαφή με τον άρρωστο και τα εν δυνάμει μολυσμένα βιολογικά υγρά, είναι το καλύτερο προστατευτικό μέσο.

Η περιβολή ρόμπας, η χρήση γαντιών και μάσκας δεν προστατεύει μόνο τον άρρωστο αλλά και το προσωπικό.

Η απομάκρυνση του μολυσματικού υλικού και η απολύμανση του πριν διατεθεί για αποκομιδή είναι ιδιαίτερα σοβαρή.

Ένας νοσηλευτής κατά ασθενή στη ΜΕΘ και ο ειδικός σχεδιασμός των Μονάδων για την πρόληψη των λοιμώξεων συνοδεύονται από μικρότερο ποσοστό νοσοκομειακών λοιμώξεων στις ΜΕΘ.

Η πρόκληση είναι να αποφεύγει κανείς να καταστρέψει ότι κερδίζει ο ασθενής από τη ΜΕΘ ελαττώνοντας τους κινδύνους στο ελάχιστο.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Issues in Healthcare setting Antimicrobial Resistance MRSA-Methicillin. Resistant staphylococcus aureus CDC <http://www.cdc.gov/incidod/hip/aresist/mrsahcw.htm>
2. Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect control Hosp Epidemiol 1996; 17:53-80.
3. Guideline for isolation precautions in hospitals. CDC and HICPAC Guideline Am J Infect Control 1996 Jun; 24(3):199-200
4. Routsis C, Platsouka E, Paniara O, Dimitriadou E, Saroglou G, Roussos C, et al. Enterococcal infections. In a Greek intensive care unit:a5-y study. Scand J Infect Dis 2000; 32:275-280.
5. Hospital Infection control Practices Advisor Comitee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance, Infect control Hosp Epidemiol 1995; 16:105-113.
6. Ρούσσοι Χ. Εντατική θεραπεία: "Πρόληψη Νοσοκομειακών Λοιμώξεων", σελ 1344-1361, Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης, Αθήνα 1998.
7. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Zones RA, Wenzel RP. Nosocomial Bloodstream Infections in United States Hospital: A three- years Analysis. Clin Infect Dis 1999; 29:239-244.

Το πρόβλημα της αρτηριακής υπέρτασης σήμερα γενικές κατευθυντήριες οδηγίες

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Ε.Α. Ανδρεάδης

Η αρτηριακή υπέρταση, αποτελεί, όπως είναι γνωστό, παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Υπολογίζεται ότι για κάθε αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 20 mmHg ή της διαστολικής κατά 10 mmHg ο κίνδυνος θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή στεφανιαίας νόσου διπλασιάζεται(1). Σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών η συστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αποτελεί ισχυρότερο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου από τη διαστολική πίεση.

Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης έχει στόχο όχι μόνο τη μείωση της τιμής της ΑΠ αυτής καθαυτής, αλλά κυρίως την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που χαρακτηρίζει κάθε υπερτασικό άτομο. Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι ακόμη και μικρή μείωση της ΑΠ, της συστολικής κατά 10-12 mmHg ή της διαστολικής κατά 5-6 mmHg, ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, η αντιυπερτασική αγωγή μειώνει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 40%, στεφανιαίας νόσου κατά 25% και καρδιακής ανεπάρκειας κατά 50% (1- 3). Σε ασθενείς μάλιστα με προϋπάρχουσα βλάβη από τα όργανα-στόχους ή με εκδηλωμένη καρδιαγγειακή νόσο, το όφελος της θεραπείας είναι πολλαπλάσιο από αυτό που αντιστοιχεί σε ανεπίπλεκτη υπέρταση(2).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση, όπως είναι οι Αμερικανικές (Join National Committee, JNC 7) και οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (European Society of Hypertension-European Society of Cardiology), επικεντρώνονται στις ομάδες του πληθυσμού που πρέπει να λάβουν θεραπεία, στους στόχους της αντιυπερτασικής αγωγής και στους τρόπους θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Πότε και ποια άτομα πρέπει να θεραπεύονται

Η απόφαση έναρξης φαρμακευτικής αγωγής καθορίζεται αφενός μεν από το ύψος της ΑΠ, αφετέρου δε από τη συνύπαρξη των άλλων παραγόντων κινδύνου και την παρουσία βλαβών. Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες στοχεύουν στην αντιμετώπιση τόσο της υψηλής συστολικής όσο και της υψηλής διαστολικής ΑΠ. Αν και τα οφέλη που προκύπτουν από τη θεραπεία της υψηλής συστολικής πίεσης αφορούν κυρίως τους ηλικιωμένους, τα επίπεδα της συστολικής πίεσης πάνω από τα οποία απαιτείται φαρμακευτική αγωγή δεν διαφέρουν μεταξύ των ηλικιών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες θέτουν σαν όριο θεραπευτικής παρέμβασης τα 140 mmHg για τη συστολική και τα 90 mmHg για τη διαστολική ΑΠ για το γενικό πληθυσμό(4, 5). Τα όρια αυτά καθορίστηκαν αφού ελήφθησαν υπόψη τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης(6, 7). Η φαρμακευτική όμως παρέμβαση συνιστάται ακόμα και σε άτομα με ΑΠ στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (130-139/85-89 mmHg), όταν αυτά είναι υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως τα διαβητικά άτομα και οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (5). Επίσης, σύμφωνα με την JNC 7 επίπεδα ΑΠ 120-139/80-89 mmHg, που χαρακτηρίζονται ως "προϋπέρταση" επειδή συνοδεύονται από διπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης, απαιτούν αντιμετώπιση (4). Η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων συνήθως επαναφέρει την ΑΠ στα φυσιολογικά όρια και ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης στην παραπάνω ομάδα.

Με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες παρέχεται η δυνατότητα διάγνωσης και της υπέρτασης της λευκής μπλούζας (μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου) που γίνεται με την τεχνική της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ και τη μέτρηση αυτής στο σπίτι. Σαφείς οδηγίες για τον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης των ατόμων με υπέρταση της λευκής μπλούζας (φαρμα-

κευτική ή μη) δεν υπάρχουν.

Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες τα επιθυμητά όρια της ΑΠ για τη μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών είναι χαμηλότερα από εκείνα που είχαν τεθεί στις παλαιότερες, με αποτέλεσμα τεράστια αύξηση του πληθυσμού που απαιτεί αγωγή και υψηλό κόστος για το σύστημα υγείας, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη και η απαιτούμενη εργαστηριακή παρακολούθηση για την ασφαλή χορήγηση των φαρμάκων.

Η απόφαση έναρξης αντιυπερτασικής θεραπείας καθορίζεται, όπως προαναφέρθηκε, όχι μόνο από το ύψος της ΑΠ, αλλά και από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία), βλαβών στα όργανα-στόχους (υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, αθηρωμάτωση των καρωτίδων, λευκωματουρία) ή εγκατεστημένης καρδιαγγειακής βλάβης (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική βλάβη, περιφερική αρτηριοπάθεια) (4, 5, 8). Οι παράμετροι αυτοί διαχωρίζουν τα υπερτασικά άτομα σε μικρού, μέσου ή μεγάλου καρδιαγγειακού κινδύνου (Πίνακας 1). Είναι εμφανές από τον πίνακα ότι άτομα του ίδιου σταδίου υπέρτασης, μπορεί να διατρέχουν πολύ διαφορετικό κίνδυνο.

Στόχοι αντιυπερτασικής θεραπείας

Στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας είναι ουσιαστικά η πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες προέκυψε ότι η φαρμακευτική αγωγή μειώνει τόσο περισσότερο τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου, όσο η τιμή της ΑΠ τείνει προς τα φυσιολογικά όρια (9-13). Ερώτημα, όμως, παραμένει αν η περαιτέρω μείωση της ΑΠ σε επίπεδα χαμηλό-

τερα από το συμβατικό όριο (<140/90 mmHg) συνοδεύεται από επιπρόσθετη προστασία έναντι του κινδύνου καρδιαγγειακών εκδηλώσεων. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε η μελέτη HOT (Hypertension Optimal Treatment) που έδειξε ότι ενώ ο κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση όταν η διαστολική ΑΠ ήταν ≤90 mmHg, ο κίνδυνος για έμφραγμα μυοκαρδίου ελαττώθηκε κατά 25% όταν αυτή ήταν ≤85 mmHg. Η επιθετικότερη θεραπευτική παρέμβαση με στόχο διαστολικής ΑΠ ≤80 mmHg δεν παρείχε επιπρόσθετη προστασία στο γενικό πληθυσμό παρά μόνο στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη που είχαν μείωση του κινδύνου για μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο κατά 50% και για θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά 65%. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και από τη μελέτη UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998) στην οποία η ελάττωση της ΑΠ σε διαβητικά άτομα σε χαμηλότερα επίπεδα είχε σαν αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θανατηφόρο ή μή (12).

Τα επιθυμητά επίπεδα της ΑΠ είναι χαμηλότερα όταν συνυπάρχει εγκατεστημένη καρδιαγγειακή βλάβη. Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η μείωση της ΑΠ κάτω από τα συμβατικά όρια (<140/90 mmHg) φαίνεται να αναστέλλει την περαιτέρω επιδείνωσή της. Τα ευρήματα της μελέτης MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) υποστηρίζουν ότι σε άτομα με νεφρική νόσο ο άριστος θεραπευτικός στόχος είναι επίπεδα ΑΠ < 130/85 mmHg όταν η πρωτεϊνουρία είναι =1 g/24ωρο και <125/75 mmHg όταν αυτή είναι μεγαλύτερου βαθμού (>1 /g24ωρο) (13). Σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ο στόχος της ΑΠ πρέπει να είναι <130/85 mmHg. Μάλιστα υποστηρίζεται ότι ο συνδυασμός α-MEA και θειαζιδικού διουρητικού μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου (14).

Πίνακας 1. Προσδιορισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου.

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΟΡΙΑΚΗ ΑΠ ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 1 ΣΑΠ 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 2 ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 3 ΣΑΠ ≥180 ή ΔΑΠ ≥110
Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	ΣΥΝΗΘΗΣ	ΜΙΚΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ
1-2 παράγοντες κινδύνου	ΜΙΚΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ
3 παράγοντες κινδύνου ή ΒΟΣ, διαβήτης, νεφρική βλάβη, καρδιαγγειακή νόσος	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ

ΣΑΠ συστολική πίεση, ΔΑΠ διαστολική πίεση, ΒΟΣ βλάβη οργάνων-στόχων (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, λευκωματουρία, αθηρωμάτωση καρωτίδων ή περιφερικών αρτηριών).

Η αποτελεσματικότητα της αντιϋπερτασικής αγωγής στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, 60-80 ετών, τόσο με μεμονωμένη συστολική όσο και με διαστολική υπέρταση έχει αποδειχθεί από μεγάλες μελέτες επιβίωσης και είναι ισάξια τόσο με τα παλαιότερα όσο και με τα νεώτερα φάρμακα (15, 16). Ωστόσο για την αποφυγή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών απαιτείται η επιλογή του κατάλληλου αντιϋπερτασικού φαρμάκου και η χορήγηση αρχικά χαμηλών δόσεων, με προοδευτική αύξηση. Σε υπερήλικες, ηλικίας άνω των 80 ετών, η θεραπεία ενώ μειώνει τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν φαίνεται να επηρεάζει την ολική θνησιμότητα (17).

Τρόποι θεραπευτικής παρέμβασης

Σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν την αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου εμπιρεύονται υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις, ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική αγωγή. Η τήρηση των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, όπως είναι η μείωση του σωματικού βάρους, η δίαιτα, ο περιορισμός του άλατος των τροφών και της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών, η διακοπή του καπνίσματος και η σωματική άσκηση, φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση τόσο στα υπέρτασικά άτομα όσο και σε εκείνα με ΑΠ στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (4, 5) (Πίνακας 2).

Η ελάττωση του σωματικού βάρους έχει ιδιαίτερη σημασία σε υπέρβαρα και παχύσαρκα υπέρτασικά άτομα και είναι ίσως η αποτελεσματικότερη μη φαρμακευτική παρέμβαση, δεδομένου ότι και μικρή μόνο απώλεια σωματικού βάρους συνοδεύεται από

Πίνακας 2. Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Μέτρα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση

- Ελάττωση σωματικού βάρους
- Μείωση του άλατος της τροφής
- Μείωση της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών
- Αύξηση της φυσικής δραστηριότητας
- Αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών
- Μείωση του ολικού λίπους και των κεκορεσμένων λιπαρών

Μέτρα που ελαττώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου

- Διακοπή καπνίσματος
- Μείωση του ολικού λίπους και των κεκορεσμένων λιπαρών
- Αντικατάσταση των κεκορεσμένων λιπαρών από ακόρεστα λίπη
- Αύξηση της κατανάλωσης ιχθυελαίων

πτώση της ΑΠ, με παράλληλη ευμενή επίδραση στη ρύθμιση των άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Η προτεινόμενη από την JNC 7 δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) είναι πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα με περιορισμένη όμως περιεκτικότητα σε λιπαρά και αλάτι. Στα πλαίσια της υγιεινοδιαιτητικής πολιτικής η American Public Health Association υποστηριζόμενη από την JNC 7 προτείνει τη μείωση του νατρίου των παρασκευαζόμενων και διατιθέμενων από τα εστιατόρια τροφών κατά 50% μέσα στην επόμενη δεκαετία. Στις υποανάπτυκτες χώρες εφικτή πολιτική θεωρείται η σύσταση προς τις εταιρείες τροφίμων να μειώσουν την περιεκτικότητα των τροφών σε αλάτι. Όσον αφορά στην κατανάλωση αλκοολούχων ποτών η ημερήσια κατανάλωση θα πρέπει να περιορίζεται σε 2-3 ποτά την ημέρα για τους άνδρες και 1-2 για τις γυναίκες. Η διακοπή του καπνίσματος αν και ελάχιστα προσφέρει στη ρύθμιση της ΑΠ, είναι επιβεβλημένη επειδή το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τα αποτελέσματα μελετών επιβίωσης έδειξαν ότι το όφελος που προκύπτει από την αντιϋπερτασική αγωγή προέρχεται κυρίως από τη μείωση της τιμής της ΑΠ αυτής καθαυτής και όχι από το είδος του φαρμάκου που χρησιμοποιείται. Εντούτοις, σε πρόσφατες μελέτες υποστηρίχθηκε η ιδιαίτερη επίδραση ορισμένων αντιϋπερτασικών φαρμάκων στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Στη μελέτη ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial) η χορήγηση διουρητικού αποδείχθηκε αποτελεσματικότερη από ένα α1-αποκλειστή στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας (18). Αντίθετα στη μελέτη ANBP-2 (Second Australian National Blood Pressure Study) η θεραπεία με α-MEA συνοδεύτηκε από λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με τη θεραπεία με διουρητικό (19).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες στηρίζόμενες στα αποτελέσματα μεγάλων μελετών επιβίωσης, προτείνουν σαν αντιϋπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής τα θειαζιδικά διουρητικά, τους β-αποκλειστές, τους α-MEA, τους ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Αν και τα φάρμακα αυτά μελετήθηκαν σε πληθυσμούς με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπάρχει ομοφωνία ότι η έναρξη αντιϋπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής σε άτομα με ανεπίπλεκτη υπέρταση μπορεί να γίνει με οποιαδήποτε από τις πέντε αυτές κατηγορίες φαρμάκων. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της JNC 7 τα διουρητικά προτείνονται, για τους περισσότερους ασθενείς, σαν φάρμακα πρώτης επιλο-

γής αν και η χορήγησή τους αυξάνει την επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη (4). Επειδή η προγνωστική σημασία της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων που προκαλείται από τα διουρητικά δεν τεκμηριώθηκε στις πρόσφατες μελέτες επιβίωσης, λόγω του σχετικά μικρού χρόνου παρακολούθησης, 3-5 έτη, δεν θεωρούνται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επίσης θα πρέπει να δίνονται με προσοχή σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ή σε εκείνους με σημαντικού βαθμού υπονατρίαιμία. Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα από τη χορήγηση τους είναι η δυσμενής επίδραση στη σεξουαλική λειτουργία των ανδρών (διαταραχή της στυτικής λειτουργίας σε ποσοστό περί το 10%). Σήμερα τα διουρητικά παραμένουν πολύτιμα αντιϋπερτασικά φάρμακα, κυρίως όταν χορηγούνται με άλλης κατηγορίας φάρμακα σε μικρές δόσεις και συνήθως δεν δημιουργούν ιδιαίτερα προβλήματα στους περισσότερους υπερτασικούς.

Οι α-MEA και οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης ασκούν ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό του σακχάρου. Τα φάρμακα όμως αυτά δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε γυναίκες που προτίθενται να μείνουν έγκυες, ενώ αντενδείκνυνται σε εγκυμονούσες. Η άλλη μεγάλη κατηγορία φαρμάκων, οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, έχουν ουδέτερη δράση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.

Κατά κανόνα η έναρξη της αντιϋπερτασικής θεραπείας γίνεται με ένα φάρμακο και σε μικρή δόση. Προτιμώνται σκευάσματα μακράς διάρκειας δράσης ώστε η χορήγησή τους να γίνεται μία φορά την ημέρα. Όταν το φάρμακο της συγκεκριμένης κατηγορίας δεν γίνεται ανεκτό από τον υπερτασικό, κυρίως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορεί να αντικατασταθεί από άλλης κατηγορίας, είτε αυτό ανήκει σε εκείνα της πρώτης γραμμής, είτε όχι. Στη δεύτερη κατηγορία φαρμάκων ανήκουν οι α-αποκλειστές και εκείνα με δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στις περιπτώσεις εκείνες που ένα φάρμακο σε μικρή δόση δεν επαρκεί για τη ρύθμιση της ΑΠ προσφεύγουμε είτε σε αύξηση της δόσης, είτε σε συνδυασμό δύο ή περισσότερων κατηγοριών φαρμάκων. Έναρξη αγωγής εξ αρχής με δύο φάρμακα μπορεί να γίνει όταν η ΑΠ είναι >160/100 mmHg ή υπερβαίνει τον στόχο κατά 20/10 mmHg της συστολικής/διαστολικής πίεσης, σε δύο τουλάχιστον επισκέψεις και σε δύο μετρήσεις ανά επίσκεψη. Πρόσφατα βρέθηκε ότι ο συνδυασμός δύο φαρμάκων σε μικρές δόσεις είχε τα ίδια αποτελέσματα με τη μονοθεραπεία σε μεγάλη δόση όσον αφορά τη ρύθμιση της ΑΠ αλλά πλεονεκτούσε έναντι αυτής στο ότι υπήρχαν μικρότερες διακυμάνσεις της πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ωρου (21).

Η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής εκτιμάται μετά από ένα μήνα καθημερινής λήψης του φαρμάκου. Τα φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται κατά την πρωινή έγερση και για μεγάλο χρονικό διάστημα, συνήθως δια βίου. Βασική προϋπόθεση για τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης αποτελεί η προσήλωση του ασθενούς στη χορηγούμενη αγωγή. Ακόμα και το πιο δραστικό φάρμακο, χορηγούμενο και από τον πλέον προσεκτικό ιατρό, ενδέχεται να μην ελέγξει την ΑΠ του ασθενούς, εφόσον αυτός δεν υιοθετεί πλήρως τις οδηγίες και δεν συνεργάζεται ικανοποιητικά για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου. Η εμπιστοσύνη του αρρώστου στον ιατρό και η οικοδόμηση μιας σωστής αμοιβαίας σχέσης διαδραματίζει τον σημαντικότερο ρόλο. Άλλοι παράγοντες που ενέχονται στην αποτυχία επίτευξης του θεραπευτικού στόχου είναι το υψηλό κόστος της αγωγής, και η ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων (22).

Χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης ή άλλου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου απαιτείται σε υπερτασικά άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου μόνο εφόσον έχει ρυθμιστεί η πίεσή τους, επειδή τα άτομα με μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση έχουν αυξημένο κίνδυνο τόσο για θρομβωτικό όσο και για αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Όταν επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος, επανεκτίμηση του υπερτασικού γίνεται συνήθως ανά τρίμηνο. Συχνότερος έλεγχος μπορεί να απαιτηθεί σε ασθενείς με έκδηλη νόσο, όπως σε πάσχοντες από καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια. Όταν μετά τη φαρμακευτική παρέμβαση η ΑΠ παραμένει σε χαμηλότερα από τον επιδιωκόμενο στόχο επίπεδα για μεγάλο χρονικό διάστημα, συνήθως ένα έτος, μπορεί να γίνει σταδιακή τροποποίηση της αγωγής (μείωση δοσολογίας ή και ελάττωση του αριθμού των φαρμάκων).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-839.
2. Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-1315.
3. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.

5. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
6. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagekerke NJD, et al. for the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
7. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-1297.
8. World Health Organization, International Society of Hypertension Working Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
9. Isles CG, Walker LM, Beevers GD, et al. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986;4:141-156.
10. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-713.
13. Peterson JC, Adler S, Burkart JM., et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.
14. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
15. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on the detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;24:2413-2446.
16. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG., et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-872.
17. Somes GW, Pahor M, Shorr RI., et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-2009.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
19. Wing L, Reid C, Ryan P., et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-592.
20. EA Andreadis, GI Tsourous, GE Marakomichelakis, et al. High-dose monotherapy vs low-dose combination therapy of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in mild to moderate hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2005;19:491-496.
21. Pater RP, Taylor SD. Factors affecting medication adherence in hypertensive treatment. *Ann Pharmacother* 2002;36:40-45.

Αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα με δυσλιπιδαιμία

Γ.Κ. Υφαντή

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 30% σχεδόν της συνολικής θνησιμότητας παγκοσμίως και περίπου για το 60% όλων των θανάτων ετησίως στις ΗΠΑ. Η αιτιολογική συσχέτιση της στεφανιαίας νόσου με την χοληστερίνη του ορού έχει τεκμηριωθεί από επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε υγιή άτομα και την υποτροπή ισχαιμικών επεισοδίων σε άτομα με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Τα δεδομένα μεγάλων κλινικών μελετών υπολιπιδαιμικής παρέμβασης υποστηρίζουν ότι, για κάθε ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης κατά 30 mg/dl επιτυγχάνεται μείωση του σχετικού κινδύνου στεφανιαίας νόσου κατά 30% και σε επίπεδα LDL χοληστερόλη 40 mg/dl αντιστοιχεί σχετικός κίνδυνος ίσος με 1. Σημειώτέον ότι, τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα αφορούν και άτομα με χαμηλή LDL χοληστερόλη, που έχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, λόγω της παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου (1).

Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν διάφορους εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς και επιτροπές ειδικών στην έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και τους θεραπευτικούς στόχους όσον αφορά στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού τόσο σε άτομα με στεφανιαία νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου όσο και σε υγιή.

Στην αναφορά του NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) για τον καθορισμό του θεραπευτικού στόχου λαμβάνονται υπ' όψιν η παρουσία κλινικά έκδηλης αθηροθρομβωτικής νόσου σε οποιοδήποτε τμήμα του αρτηριακού δικτύου και η συνύπαρξη άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς επίσης και ο δεκαετής κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, υπολογιζόμενος με βάση τους πίνακες της μελέτης

του Framingham (πίνακας 1). Πρώτο θεραπευτικό στόχο στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου αποτελεί η LDL χοληστερόλη (LDL-C) (2). Για την επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων της LDL-C απαιτείται συνήθως η χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής και κατά κύριο λόγο στατινών.

Αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία

Η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία είναι δύο από τους συχνότερους τροποποιήσιμους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, που συχνά συνυπάρχουν. Στη μελέτη NHANES II, το 40% των υπερτασικών ατόμων είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης ≥ 240 mg/dl και το 46% εκείνων με επίπεδα ολικής χοληστερόλης ≥ 240 mg/dl είχαν αρτηριακή υπέρταση. Τα υπερτασικά άτομα είναι 2-3 φορές πιθανότερο να έχουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης από τα νορμοτασικά και το ποσοστό των ατόμων με υπερχοληστερολαιμία αυξάνει προοδευτικά με το βαθμό σοβαρότητας της υπέρτασης (3).

Η αρτηριακή υπέρταση και οι διαταραχές των λιπιδίων (LDL-C και HDL-C) είναι δύο από τις παραμέτρους των οποίων τα επίπεδα συνυπολογίζονται στο καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου στους πίνακες της μελέτης Framingham. Επίσης, η αρτηριακή υπέρταση και τα επίπεδα της HDL-C (< 40 mg/dl) και των τριγλυκεριδίων (> 150 mg/dl) αποτελούν παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην μελέτη NHANES III, ο επιπολασμός των παραγόντων αυτών στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο βρέθηκε 34%, 37% και 30%, αντίστοιχα (4).

Η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία εκτιμώνται, μέχρι σήμερα, σαν δύο ανεξάρτητοι αλλά συνεργικοί παράγοντες, που συμμετέχουν στην παθογένεια της αθηρωματικής νόσου και των επιπλοκών της. Πρόσφατα, δεδομένα κλινικών μελετών υποστηρίζουν ότι, η υπερχοληστερολαιμία εμπλέκεται άμεσα ή έμμεσα στους μηχανισμούς ανάπτυξης και

Πίνακας 1. Θεραπευτικοί Στόχοι και Κατευθυντήριες Οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας NCEP ATP III

Ομάδες κινδύνου	Θεραπευτικός στόχος LDL-C (mg/dl)	Όριο έναρξης μη φαρμακευτικής παρέμβασης	Όριο έναρξης φαρμακευτικής Αγωγής
Στεφανιαία νόσος ή ισοδύναμα ή ΣΔ (10ετής ΚΑΚ > 20%)	<100	≥100	≥130 100-129: προαιρετική χορήγηση υπολιπιδαιμικών
≥2 παράγοντες κινδύνου (10ετής ΚΑΚ ≤ 20 %)	<130	≥130	10ετής ΚΑΚ 10-20% ≥130 10ετής ΚΑΚ <10% ≥160
0-1 παράγοντες κινδύνου	<160	≥160	≥190 160-189: προαιρετική χορήγηση υπολιπιδαιμικών

ΚΑΚ: Καρδιαγγειακός κίνδυνος

ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης.

Η συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης έχει πολλαπλάσια επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη Multiple Risk Factor Intervention Trial διαπιστώθηκε ότι, σε οποιοδήποτε επίπεδο αρτηριακής πίεσης, η στεφανιαία θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης του ορού (5). Καπνιστές με επίπεδα χοληστερόλης και αρτηριακής πίεσης στο υψηλότερο πεμπτημόριο έχουν 20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανατηφόρου καρδιακού επεισοδίου από νορμοτασικά άτομα με επίπεδα χοληστερόλης και σιγαρέτων/ημέρα στο κατώτερο πεμπτημόριο, σε όλες τις ομάδες ηλικίας (6). Πολλά καρδιαγγειακά επεισόδια επισυμβαίνουν σε άτομα χωρίς κλινικά έκδηλη καρδιακή νόσο, αλλά με παράγοντες κινδύνου. Ασυμπτωματικά άτομα με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου σε χαμηλά ή μέτρια επίπεδα έχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από εκείνα με ένα παράγοντα κινδύνου σε υψηλό επίπεδο (7). Επομένως, η αναγνώριση και αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου, τόσο στη δευτερογενή όσο και στη πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αποτελούν το αντικείμενο όλων των κατευθυντήριων οδηγιών.

Θεραπευτική προσέγγιση

Τόσο η αρτηριακή υπέρταση όσο και η συνυπάρχουσα δυσλιπιδαιμία πρέπει να αντιμετωπιστούν επιθετικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου δίνεται προτεραιότητα στην παρέμβαση στο τρόπο

ζωής, όπως η δίαιτα, το κάπνισμα, το σωματικό βάρος και η σωματική άσκηση.

Θεραπευτική παρέμβαση στις συνήθειες ζωής

Οι βασικές διαιτητικές αρχές για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας είναι όμοιες και περιλαμβάνουν τη μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, των κεκορεσμένων λιπαρών, της χοληστερόλης και της κατανάλωσης οιοπνευματωδών. Η προτεινόμενη στη JNC 7 δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), η οποία είναι πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα, σε συνδυασμό με μειωμένη πρόσληψη αλάτος έχει ουσιαστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με προ-υπέρταση και σταδίου I υπέρταση (8). Παράλληλα, συνοδεύεται από σημαντική μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης, αλλά και της HDL χοληστερόλης, χωρίς ιδιαίτερη αύξηση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων (9). Παρά τη δυσμενή επίδραση στην HDL χοληστερόλη, η μείωση της χοληστερόλης σε συνδυασμό με την ουσιαστική ελάττωση της αρτηριακής υπέρτασης, που συνοδεύουν τη δίαιτα DASH, μπορούν να προκαλέσουν μείωση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 12% σε αντίθεση με την ελεύθερη δίαιτα, που αυξάνει το κίνδυνο κατά 1% (10).

Για την επιθετική διαιτητική αντιμετώπιση της υψηλής LDL χοληστερόλης προτείνεται η εφαρμογή δίαιτας Step II, η οποία περιλαμβάνει τη μείωση των κορεσμένων λιπών (πίνακας 2). Η δίαιτα αυτή μπορεί

Πίνακας 2. Διαιτητικές Οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας NCEP ATP III

Πολυακόρεστα λίπη	Μέχρι 10% των θερμίδων
Μονοακόρεστα λίπη	Μέχρι 20% των θερμίδων
Ολικό λίπος	25%-35% των θερμίδων
Υδατάνθρακες	50%-60% των θερμίδων
Φυτικές Ίνες	20-30 gr ημερησίως
Πρωτεΐνες	Περίπου 15% των θερμίδων

Μεταβολικό Σύνδρομο

- *Αύξηση του προσλαμβανόμενου λίπους στο 35 % των θερμίδων, υπό τη μορφή πολύ- ή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων.*
- *Μείωση των υδατανθράκων στο 50 %, υπό τη μορφή πολυσακχαριτών (σιτηρά, λαχανικά, φρούτα)*

να μειώσει την LDL-C κατά 7,6–8,8%. ακόμη και σε άτομα που έχουν επίσης και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (11). Στο μεταβολικό σύνδρομο συνιστάται η αύξηση του προσλαμβανόμενου ολικού λίπους στο 35% του συνόλου των θερμίδων και η μείωση των υδατανθράκων στο 50%. Κάθε αύξηση του προσλαμβανόμενου λίπους θα πρέπει να γίνεται υπό τη μορφή των πολυακόρεστων ή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, ενώ οι υδατάνθρακες θα πρέπει να λαμβάνονται κυρίως από τροφές πλούσιες σε πολυσακχαρίτες, όπως τα σιτηρά, τα φρούτα και τα λαχανικά (2).

Η μείωση του σωματικού βάρους είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της μη φαρμακευτικής παρέμβασης κυρίως σε παχύσαρκα και υπέρβαρα άτομα, στα οποία η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας συνθέτουν το μεταβολικό σύνδρομο που συνοδεύεται κατά κανόνα από διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Η διαιτητική αγωγή αποσκοπεί στη μείωση των προσλαμβανόμενων ημερησίως θερμίδων κατά 500-1000. Η μείωση κατά 500 θερμίδες την ημέρα είναι ένας ρεαλιστικός στόχος για άτομα με παχυσαρκία. Μείωση του σωματικού βάρους κατά 5% έχει σαν αποτέλεσμα ελάττωση της LDL-C κατά 16% καθώς και της συστολικής και διαστολικής πίεσης κατά 12 και 9 mm Hg αντίστοιχα, βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και αύξηση της HDL-C κατά 16%, που εκφράζονται σε επιμήκυνση του χρόνου ζωής κατά 35%.

Η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας έχει ευνοϊκή επίδραση στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και αναχαιτίζει διαχρονικά τη μετατροπή του προδιαβήτη σε διαβήτη στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο. Παράλληλα, συμβάλλει στη μείωση του σωματικού βάρους σε συνδυασμό με τον περιορισμό των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Συνιστάται η μέ-

τρια-έντονη σωματική άσκηση για μισή ώρα ημερησίως με προοδευτική αύξηση του επιπέδου ή η εφαρμογή προγράμματος τακτικής άσκησης.

Η διακοπή του καπνίσματος είναι θεμελιώδης όχι μόνο για βελτίωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων του πλάσματος, αλλά γιατί κυρίως αποτελεί αποδεδειγμένα ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Η διακοπή του καπνίσματος είναι ίσως ο πλέον σημαντικός παράγοντας στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου, αφού προκαλεί τη μεγαλύτερη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (50%) σε σχέση με όλες τις άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε άτομα με εγκατεστημένη νόσο.

Φαρμακευτική αγωγή

Επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στα λιπίδια του ορού

Τα προτεινόμενα αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά, οι β αποκλειστές, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (α-MEA), οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης έχουν διαφορετική επίδραση στα λιπίδια του ορού (πίνακας 3) Σε κλινικές μελέτες αντιυπερτασικής παρέμβασης με υψηλές δόσεις διουρητικών ή β αποκλειστές διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά μικρότερη της αναμενόμενης πτώση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου (12). Το γεγονός αποδόθηκε εν μέρει στην αρνητική επίδραση των αντιυπερτασικών παραγόντων στα λιπίδια του ορού, αφού ακόμη και μικρή αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης του ορού συνεπάγεται σημαντική αύξηση του στεφανιαίου κινδύνου, ιδιαίτερα σε υπερτασικά άτομα (13).

Τα διουρητικά που συνιστώνται στην πλειονότητα των υπερτασικών ατόμων έχουν δυσμενή επίδραση στα λιπίδια του ορού και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, που διαφοροποιείται μεταξύ των κατηγοριών των διουρητικών. Τα θειαζιδικά διουρητικά προκαλούν δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης (5-10 mg/dL) και των τριγλυκεριδίων του ορού με μικρή ή καθόλου μεταβολή των επιπέδων της HDL χοληστερόλης. Παρόμοια είναι και η δράση των διουρητικών της αγκύλης με μεγαλύτερη επίπτωση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, που είναι γενικά χαμηλότερα σε άτομα που λαμβάνουν φουροσεμίδη. Επίσης, τα διουρητικά σε μεγάλες δόσεις φαίνεται να επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, επηρεάζο-

Πίνακας 3. Επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στις μεταβολικές παραμέτρους

	T-CHOL	LDL-C	HDL-C	TG	Ανοχή στη Γλυκόζη	Ευαισθησία στην Ινσουλίνη
Διουρητικά	↑	↑	↓	↑↑	↓	↓
β- αποκλειστές	-	↑	↓↓	↑↑↑	-	-
α-MEA	-	-	-	-	↑	↑
Ανταγωνιστές AT	-	-	-	-	↑	↑
Ανταγωνιστές Cca	-	-	-	-	-	-
α- αποκλειστές	↓	↓	↑	↓	↑	↑

T-CHOL: Total cholesterol: Ολική χοληστερόλη, CCA: Ανταγωνιστές δια..... ασεστίου, AT: Ανταγωνιστής αγγειοτενσίνης II

ντας έτσι δυσμενώς και το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Αντίθετα, τα μέχρι σήμερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ μιας ουδέτερης μεταβολικής δράσης της ινδαπαμίδης στα λιπίδια του ορού και το μεταβολισμό της γλυκόζης (14). Μικρές ημερήσιες δόσεις διουρητικών, όπως 12.5 mg υδροχλωροθειαζίδης, που έχουν ικανοποιητική αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα, επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων του ορού ελάχιστα ή καθόλου (15).

Η επίδραση των β αποκλειστών στα λιπίδια του ορού ποικίλλει, εξαρτώμενη από τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά τους. Οι μη εκλεκτικοί και οι β1 εκλεκτικοί αποκλειστές έχουν μικρή επίδραση στην ολική και LDL χοληστερόλη, αλλά προκαλούν μείωση των επιπέδων της καρδιοπροστατευτικής HDL χοληστερόλης κατά 10% περίπου και αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 20-40%, ιδιαίτερα οι μη εκλεκτικοί παράγοντες. Οι β αποκλειστές όμως, με ενδογενή συμπαθητικομυμμητική δράση επηρεάζουν λιγότερο τα λιπίδια του ορού και υποστηρίζεται μάλιστα ότι μπορεί να προκαλέσουν μείωση της χοληστερόλης (13). Μεγάλες δόσεις β αναστολέων σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη επιδεινώνουν όχι μόνο την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, αλλά και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρά ταύτα, χορηγούνται στα άτομα αυτά, λόγω της καρδιοπροστασίας τους. Νεότεροι β αποκλειστές φαίνεται να έχουν θετική μεταβολική δράση. Η καρβεδιλόλη, συνδυασμός μη εκλεκτικού β και α1 αποκλειστή, υποστηρίζεται ότι αποτρέπει την οξειδωση των λιπιδίων. Σε συγκριτική κλινική μελέτη με ατενολόλη, η χορήγηση της καρβεδιλόλης συνοδεύτηκε με 8% αύξηση της HDL χοληστερόλης και 20% μείωση των τριγλυκεριδίων. Στην ομάδα της ατενολόλης διαπιστώθηκε 5% αύξηση της HDL-C, αλλά και 12% αύξηση των τριγλυκεριδίων (16).

Για τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης υποστηρίζεται ότι έχουν ουδέτερη επίδραση στα λιπίδια του ορού. Εντούτοις, φαίνεται ότι η χορήγησή τους, κυρίως σε διαβητικά άτομα, συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης. Η μεταβολική συμπεριφορά των φαρμάκων αυτών είναι αναμενόμενη, λόγω της ευνοϊκής επίδρασής τους στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Οι ανταγωνιστές των διαύλων ασεστίου έχουν ουδέτερη δράση τόσο στο μεταβολισμό των λιπιδίων όσο και του σακχάρου.

Οι α₁ αποκλειστές προκαλούν 3-5% μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς και 3-4% των τριγλυκεριδίων και φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση στην HDL χοληστερόλη και στο μεταβολισμό της γλυκόζης αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη (17). Η μειωμένη όμως αποτελεσματικότητα τους στη μελέτη ALLHAT τα υποβίβασε σε φάρμακα δεύτερης επιλογής (18).

Οι κεντρικά δρώντες συμπαθητικολυτικοί παράγοντες, που ανήκουν στην ίδια κατηγορία, δείχνουν ευνοϊκή δράση στην ολική και LDL χοληστερόλη. Όσον αφορά τέλος στα αγγειοδιασταλτικά αντιυπερτασικά φάρμακα δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μεταβολική τους συμπεριφορά, πιθανώς λόγω της περιορισμένης χρήσης του. Σε μετα-ανάλυση 474 κλινικών μελετών, τα φάρμακα αυτά φάνηκε να συνδέονται σαφώς με μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς και των τριγλυκεριδίων και με αύξηση της HDL χοληστερόλης (13).

Η δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αποτελεσματικότητα της υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής δεν έχει αξιολογηθεί εκτενώς. Εντούτοις στην μελέτη Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT), η χορήγηση χοληστεραμίνης συνοδεύτηκε από μικρότερη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στην ομάδα που λάμβανε θειαζιδικά διουρητικά (19).

Η επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής στα άτομα με δυσλιπιδαιμία

Η χορήγηση αντιυπερτασικού παράγοντα είναι επιβεβλημένη στην πλειονότητα των περιπτώσεων,

παρά την θεραπευτική παρέμβαση στον τρόπο ζωής. Η επιλογή του φαρμάκου και στα άτομα με διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να γίνεται με βάση τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, JNC-VII, και τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης, υπό το πρίσμα πάντα της αξιολόγησης του οφέλους, της επίδρασης της θεραπείας στην ποιότητα ζωής, των συνυπαρχουσών νόσων και του οικονομικού κόστους (20, 21).

Η χορήγηση των διουρητικών, που συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης και ορισμένων β αποκλειστών, οι οποίοι επιφέρουν μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, δε θα πρέπει να αποφεύγεται, όταν τα φάρμακα αυτά θεωρούνται απαραίτητα για την επαρκή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Σε ορισμένα άτομα υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις χορήγησης των φαρμάκων αυτών, όπως η στεφανιαία νόσος για τους β αποκλειστές και η εξαρτώμενη από το αλάτι υπέρταση για τα διουρητικά. Επομένως, η συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας δεν αποτελεί αντένδειξη. Η δυσμενής επίδρασή τους στα λιπίδια του ορού αντισταθμίζεται από το όφελος που συνεπάγεται η μείωση της αρτηριακής πίεσης. Εξάλλου, η ανεπιθύμητη ενέργεια των διουρητικών στα λιπίδια του ορού ποικίλλει μεταξύ των ατόμων και μπορεί μερικές φορές να εξουδετερωθεί με την εφαρμογή δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη. Επιπλέον, οι χαμηλότερες δόσεις φαίνεται να έχουν μικρότερη δυσμενή επίδραση στα επίπεδα της χοληστερόλης και λιγότερες παρενέργειες. Στη μελέτη Systolic Hypertension in Elderly Program, η χορήγηση χαμηλών δόσεων διουρητικών ή / και β αποκλειστών σε ηλικιωμένα άτομα συνοδεύτηκε από μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων και της στεφανιαίας νόσου και είχε ουσιαστικά περιορισμένη επίδραση στα λιπίδια (22). Επίσης, στη μελέτη ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) η χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού συνοδεύτηκε με αύξηση της ολικής χοληστερόλης κατά 1-2 mg/dl και της γλυκόζης νηστείας κατά 3-5 mg/dl σε σχέση με τη χορήγηση αμλοπιδίνης και λισινοπρίλης. Εν τούτοις, οι μεταβολικές αυτές διαφορές δεν φαίνεται να επηρέασαν την υπεροχή του διουρητικού στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (23).

Επιλογή υπολιπιδαιμικής αγωγής σε υπέρτατικά άτομα

Η επιλογή φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας γίνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της NCEP-ATP III, μετά την εκτί-

μηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τον καθορισμό του θεραπευτικού στόχου.

Κατά τη συγχορήγηση των υπολιπιδαιμικών παραγόντων με αντιυπερτασικά φάρμακα θα πρέπει να αξιολογούνται ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Τα δεσμευτικά των χολικών αλάτων μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών και της προπρανολόλης, γι' αυτό θα πρέπει να χορηγούνται μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά τη λήψη του υπολιπιδαιμικού παράγοντα. Το νικοτινικό οξύ προάγει την μείωση της αρτηριακής πίεσης, λόγω της προκαλούμενης από το φάρμακο αγγειοδιαστολής. Η χορήγηση φιμπράτης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, που συχνά συνοδεύει την αρτηριακή υπέρταση, πρέπει να γίνεται σε μικρές δόσεις και υπό στενή παρακολούθηση, λόγω του κινδύνου ραβδομύλωσης. Για τον ίδιο λόγο συνιστάται τακτική παρακολούθηση των ατόμων αυτών κατά τη συγχορήγηση στατινών και αντιυπερτασικών φαρμάκων, παρά το γεγονός ότι δεν αναφέρεται αλληλοεπίδραση μεταξύ των δύο αυτών φαρμακευτικών ομάδων.

Τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, πέραν από τη δράση τους στα λιπίδια του ορού, φαίνεται ότι συμβάλλουν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Σε εκτεταμένη ανασκόπηση διαπιστώθηκε θετική γραμμική συσχέτιση της απόλυτης μείωσης των επιπέδων της χοληστερόλης και του βαθμού πτώσης της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία υπό υπολιπιδαιμική αγωγή (24). Σε μελέτη πρωτογενούς πρόληψης με κλοφιμπράτη σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία διαπιστώθηκε μείωση κατά 25% των νέων περιπτώσεων αρτηριακής υπέρτασης (25). Η ελάττωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης, που επιτυγχάνεται με τη χρήση στατινών, είναι μεγαλύτερη από εκείνη που προκαλείται από τους άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες, παρά τη συγκρίσιμη μείωση της χοληστερόλης (26). Υποστηρίζεται δε ότι, η βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης με τη υπολιπιδαιμική αγωγή επιτυγχάνεται μόνο σε άτομα με επίπεδα πίεσης στα υπέρτατικά όρια (27). Οι μηχανισμοί της υποτασικής δράσης των στατινών φαίνεται να είναι ανεξάρτητοι από την υπολιπιδαιμική δράση τους και σχετίζονται με τη βελτίωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής (28).

Η χρήση των στατινών στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας στα υπέρτατικά άτομα αποτελεί επομένως την πλέον δόκιμη προσέγγιση, λόγω της υποτασικής τους δράσης, της αποτελεσματικότητάς τους στη μείωση της χοληστερόλης και του καρδιαγγειακού κινδύνου και την απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη συγχορήγηση τους με τους

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
3. Muntner P, He J, Roccella EJ. The impact of JNC-VI guidelines on treatment recommendations in the US population. *Hypertension* 2002;39:897-902.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *JAMA*. 2002;287:356-9.
5. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:1490-1500.
6. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992; 152:56-64.
7. Grundy SM, Pasternak R, Greenland Ph, et al. Assessment of cardiovascular risk by use multiple-risk-factor assessment equations. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-1359.
8. Vollmer W, Sacks FM, Ard LJ et al. Effects of dietary patterns and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-Sodium trial. *Ann Intern Med*. 2001; 135:1019-1028.
9. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM et al. Effects on blood lipids of a blood pressure lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:80-89.
10. Harsha DW, Sacks FM, Obarzanek E, et al. Effects of Dietary Sodium Intake on Blood Lipids. Results From the DASH-Sodium Trial. *Hypertension*. 2004; 43:393-398.
11. Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, et al. Lipoprotein lipid response to the National Cholesterol Education Program Step II diet by hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic women and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:375-382.
12. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997;277:739.
13. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995;122:133-141.
14. Weidmann P. Metabolic Profile of indapamide SR in patients with hypertension: Data from three randomized double-blind studies. *Drug safety* 2001;15:1155-1156.
15. Reaven GM, Clinkingbeard C, Jeppesen J et al. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am J Hypertens* 1995;8:461.
16. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Ann Intern Med* 1997;126:955.
17. Levy D, Walmsley P, Levenstein M for the Hypertension and Lipid Trial Study Group. Principal results of the Hypertension and Lipid Trial (HALT): A multicenter study of doxazosin in patients with hypertension. *Am Heart J* 1996;131:966.
18. The ALLAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorothalidone: the antihypertensive and lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-1975.
19. Glueck CJ, Gordon DJ, Nelson JJ, et al. Dietary and other correlates of changes in total and low density lipoprotein in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:489-500.
20. Chobanian AV, Barkis GL, Black HL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
21. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
22. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. for the SHEP Cooperative Research Group. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med*. 1998;158:741:51.
23. The ALLHAT Collaborative Research Group. The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).. Major Outcomes in High Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
24. Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet* 1995;345:362-364.
25. Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978;40:1069-1118.
26. Tonolo G, Melis MG, Formato M. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000;20:54.

27. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, et al. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J* 2004;148(2):285-292.
28. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1020-1025.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Γ. Ιωαννίδης

Η υπέρταση όπως χαρακτηρίζεται η αρτηριακή πίεση $>140/80$ mmHg είναι ένα πολύ κοινό εύρημα στα διαβητικά άτομα, με επίπτωση 1,5 – 3 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στα μη διαβητικά άτομα αντίστοιχου ηλικίας (1). Το 20 – 60% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) θα εμφανίσουν υπέρταση εξαρτώμενη από τον τύπο του διαβήτη, την ηλικία, τη καταγωγή και το βαθμό παχυσαρκίας (2). Στον ΣΔ 2 η υπέρταση είναι συχνά παρούσα σαν μέρος του Μεταβολικού Συνδρόμου και της αντίστασης στην ινσουλίνη που περιλαμβάνει τη κεντρική παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπεργλυκαιμία και συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (3). Στο ΣΔ 1 συνήθως η παρουσία υπέρτασης είναι ένδειξη αρχόμενης διαβητικής νεφροπάθειας(4). Φαίνεται ότι η υπέρταση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο τόσο της μικροαγγειοπάθειας (αμφιβληστροειδοπάθειας, νεφροπάθειας πιθανώς νευροπάθειας) όσο και της μακροαγγειοπάθειας (στεφανιαίας νόσου, ΑΕΕ, περιφερικής αγγειοπάθειας) σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Έτσι αύξηση της διαστολικής ή συστολικής πίεσης κατά 5 mmHg σχετίζεται με αύξηση της καρδιαγγειακής νόσου κατά 20-30% (5). Μελέτες σε διαβητικούς πληθυσμούς έχουν δείξει προοδευτική αύξηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας όταν η διαστολική πίεση είναι μεγαλύτερη των 70mmHg (6). Ο σακχαρώδης διαβήτης διπλασιάζει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στους άνδρες και τον τετραπλασιάζει στις γυναίκες. Μέρος αυτής της αύξησης αποδίδεται στους συνυπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και θρομβοαγγειακές διαταραχές. Σε μελέτες παρατήρησης άτομα με διαβήτη και υπέρταση έχουν διπλάσιο κατά προσέγγιση κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου από ό,τι μη διαβητικά άτομα με

υπέρταση. Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας όπως αμφληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας, ενώ η σχέση μεταξύ διαβητικής νευροπάθειας και υπέρτασης δεν είναι ξεκάθαρη (7). Τα τελευταία χρόνια, δεδομένα από καλώς τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της επιθετικής αντιυπερτασικής αγωγής στη μείωση αμφοτέρων των τύπων των διαβητικών επιπλοκών.

Στην επιδημιολογική μελέτη UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) δείχθηκε ότι για κάθε 10-mmHg μείωση της συστολικής πίεσης επιτυγχάνεται 12% μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη, 15% μείωση των θανάτων για τους οποίους υπεύθυνος είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, 11% μείωση του εμφράγματος μυοκαρδίου και 13% μείωση της μικροαγγειοπάθειας (8). Αξιοσημείωτο στη μελέτη αυτή είναι ότι δεν διαπιστώθηκε κριτική τιμή (κατώφλι) κινδύνου. Η μελέτη UKPDS καθώς και η μελέτη HOT (Hypertension Optimal Treatment) έδειξαν μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς που πέτυχαν μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα που πλησίαζαν τα 80 mmHg (9). Επειδή επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι επίπεδα ΑΠ $>120/70$ mmHg, σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, επίπεδα αρτηριακής πίεσης $<130/80$ mmHg είναι ένας λογικός στόχος η επίτευξη του οποίου θα πρέπει να επιδιώκεται. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει κατώφλι για ΑΠ. Η μείωση του κινδύνου είναι συνεχής όσο η ΑΠ μειώνεται μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η επίτευξη χαμηλότερων από τα προαναφερθέντα επίπεδα ΑΠ αυξάνει το κόστος της θεραπείας καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που χορηγούνται, χωρίς να είναι τεκμηριωμένο με προοπτικές μελέτες αν η επιθετική θεραπεία μπορεί να μειώσει επιπλέον τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (10).

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης

Διαιτητικές οδηγίες που συνιστούν μέτριο περιορισμό του νατρίου έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση (11). Όπως έχουν δείξει μελέτες στη ιδιοπαθή υπέρταση μέτρια μείωση νατρίου (από ημερήσια πρόσληψη 200 mmol σε 100 mmol) έχει σαν αποτελέσματα μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ~5 mmHg και της διαστολικής ~2-3 mmHg (12).

Υπάρχουν αρκετές καλά σχεδιασμένες μελέτες που αναφέρονται στη σχέση μεταξύ απώλειας βάρους και μείωσης αρτηριακής πίεσης. Μείωση του βάρους μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση ανεξάρτητα της πρόσληψης νατρίου, παράλληλα με τη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας, ή το λιπιδαιμικό profil. Απώλεια ενός κιλού έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά ~1mmHg (13). Ο ρόλος πολύ χαμηλών σε θερμίδες διαιτολογίων ή η χορήγηση φαρμάκων που μειώνουν το βάρος στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν έχει εξεταστεί. Επιπλέον μερικά ανορεξιογόνα μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ως εκ τούτου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να εξετάζουν το αποτέλεσμα της μείωσης του νατρίου σε διαβητικούς πληθυσμούς που παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση. Μέτρια αύξηση της φυσικής δραστηριότητας όπως ταχύ βόλτα για 30'–45' τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας έχει δείξει ότι μειώνει τη αρτηριακή πίεση (14). Η Αμερικανική Διαβητολογική Ένωση συνιστά ότι για διαβητικά άτομα μεγαλύτερα των 35 ετών που πρόκειται να αρχίσουν εντατική άσκηση να γίνεται λεπτομερής καρδιολογικός έλεγχος, ενώ δεν συνιστάται έλεγχος για μέτρια άσκηση ή γρήγορο περπάτημα. Διακοπή καπνίσματος και μέτρια πρόσληψη αλκοόλ επίσης συνιστάται από τη JNC VII (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) για όλους τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μελετών που έχουν δείξει την υπεροχή των αντιυπερτασικών φαρμάκων έναντι των εικονικών στη μείωση τόσο των επιπλοκών μικροαγγειοπάθειας (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια) όσο και του καρδιαγγειακού κινδύνου στα

άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Οι μελέτες αυτές χρησιμοποιήσαν σαν πρώτη θεραπεία διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (A-MEA), αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (AT1), β-αναστολείς, διουρητικά. Παρ' όλο που όλες οι παραπάνω κατηγορίες υπερέχουν του εικονικού φαρμάκου εν τούτοις πρέπει να σημειωθεί ότι για την επίτευξη του στόχου ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης πολλοί ασθενείς χρειάζονται τρία ή περισσότερα φάρμακα. Υπάρχουν περιορισμένες μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών στα διαβητικά άτομα. Μια από αυτές είναι η UKPDS-Hypertention που έδειξε απουσία σημαντικής διαφοράς μεταξύ A-MEA και β-αναστολέων ως προς την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου (15). Επί πλέον η χορήγηση β-αναστολέων μετεμφραγματικά μειώνει τη θνησιμότητα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Υπάρχουν αρκετές μελέτες όπως η μελέτη FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial) που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα τόσο των A-MEA όσο και των AT1 αναστολέων ως προς την επιβράδυνση της πορείας της διαβητικής νεφροπάθειας(16). Επιπλέον σε άτομα με διαβητική νεφροπάθεια συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει την υπεροχή, ως προς τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, των A-MEA και AT1 έναντι των διυδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου (DCCBs) (17). Ευεργετική επίδραση των A-MEA στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με μηχανισμό που δε συνδέεται με την μείωση της αρτηριακής πίεσης έχει δείξει από την μελέτη MICRO-HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study). Στην καρδιακή ανεπάρκεια χορήγηση A-MEA είναι πιο αποτελεσματική συγκριτικά με χορήγηση AT1 (18). Πιθανώς δε και άλλες κατηγορίες φαρμάκων να έχουν παρόμοια δράση. Παρ' όλο που μερικές μελέτες έχουν αυξημένο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από χορήγηση διυδροπυριδινικού ανταγωνιστή ασβεστίου (DCCBs) συγκριτικά με χορήγηση A-MEA, συνδυασμένη χορήγηση DCCBs με A-MEA, β-αναστολείς ή διουρητικά δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο όπως έδειξαν η HOT μελέτη και η Syst-Eur μελέτη (19,20). Παρ, όλα αυτά οι A-MEA και β-αναστολείς φαίνεται ότι υπερέχουν των DCCBs όσον αφορά στην επίδραση στη μείωση των εμφραγμάτων μυοκαρδίου καθώς και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Για τους λόγους αυτούς η κατηγορία των DCCBs θα πρέπει να χορηγείται επιπλέον και όχι αντί των A-MEA ή β-αναστολέων. Σε υποομάδα διαβητικών ατόμων της μελέτης INVEST (International Verapamil-Trandolapril study), μιας συγκριτικής μελέ-

της σε 22.000 άτομα με στεφανιαία νόσο και υπέρταση ο μη διυδροπυρινικός ανταγωνιστής ασβεστίου βεραπαμίλη, παρουσίασε ίδιου βαθμού με β-αναστολέα μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (21). Σε μικρής διάρκειας μελέτες φάρμακα της κατηγορίας αυτής έχουν δείξει ότι μειώνουν την απέκκριση λευκωματίνης. Δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες για το αποτέλεσμα της χορήγησης των α-αναστολέων, διουρητικών αγκύλης, ή κεντρικών δρώντων αντιυπερτασικών στις μακροχρόνιες επιπλοκές του διαβήτη.

Το τμήμα της μελέτης ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) που έλαβε α-αναστολείς διεκόπη όταν διαπιστώθηκε αύξηση νεοεμφανιζόμενων περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας. Ενώ αυτό μπορεί απλώς να παρουσιάζει την αποκάλυψη υπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας σε άτομα που πριν έπαιρναν Α-ΜΕΑ ή διουρητικά φαίνεται λογικό αυτή η κατηγορία φαρμάκων να χρησιμοποιείται σαν δεύτερης επιλογής όταν τα πρώτης επιλογής είναι αναποτελεσματικά ή όταν υπάρχουν άλλες ειδικές ενδείξεις όπως καλοήθης υπερτροφία προστάτη.

Πριν την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αυξημένη αρτηριακή πίεση πρέπει εντός μηνός να επανελεγχθεί και να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη υπέρτασης. Συστολική πίεση >160mmHg και διαστολική >100mmHg είναι ένδειξη για άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Ασθενείς που αρχίζουν φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να επανεξετάζονται συχνά και τροποποιείται η φαρμακευτική αγωγή μέχρι να επιτευχθούν οι θεραπευτικοί στόχοι. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εκτιμώνται οι άλλοι παράγοντες του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, παρουσία μικρολευκωματινουρίας (πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής), και να γίνεται γλυκαιμικός έλεγχος (23). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ο θεραπευτικός στόχος για τις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση είναι για την συστολική 110–129 mmHg και για τη διαστολική 65–79 mmHg. Χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης μπορεί να σχετίζονται με αναστολή της ανάπτυξης του εμβρύου. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης φαρμακευτική αγωγή με Α-ΜΕΑ ή ΑΤ1 είναι αντένδειξη αφού είναι πιθανό να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες στο έμβρυο. Ασφαλείς και αποτελεσματικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη είναι μεθυλντοπα, τιλταζέμη, κλονιδίνη και πραζοσίνη.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΟΣ ΟΔΗΓΙΣ

Έλεγχος και διάγνωση

- Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται σε κάθε επίσκεψη στο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο. Εύρεση συστολικής πίεσης >130mmHg και διαστολικής > 80 mmHg πρέπει να επιβεβαιωθεί με νέα μέτρηση μετά από μερικές μέρες.

Στόχος

- Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη θεραπευτικός στόχος συστολικής πίεσης είναι <130 mmHg.
- Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη θεραπευτικός στόχος διαστολικής πίεσης είναι <80 mmHg.

Θεραπεία

- Ασθενείς με υπέρταση (συστολική >140 mmHg ή διαστολική >90 mmHg πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή ταυτόχρονα με τις οδηγίες για αλλαγή τρόπου ζωής (δίαιτα, άσκηση).
- Συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων (δύο ή περισσότερα στην κατάλληλη δόση) είναι συνήθως αναγκαία για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου.
- Σε ασθενείς με συστολική πίεση 130-139 mmHg ή διαστολική 80–89 mmHg πρέπει να δίδονται οδηγίες αλλαγής τρόπου ζωής και συμπεριφοράς και αν μετά από τρεις μήνες δεν έχουν επιτευχθεί οι θεραπευτικοί στόχοι επί πλέον των οδηγιών να χορηγείται φαρμακευτική αγωγή η οποία μπλοκάρει το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης.
- Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής να γίνεται με ένα φάρμακο που αποδεδειγμένα μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (αναστολείς του μετατροπικού ενζύμου, αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, β-αναστολείς, διουρητικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου).
- Όλοι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση πρέπει να λαμβάνουν Α-ΜΕΑ ή ΑΤ1. Εάν χρειάζεται να προστεθεί και δεύτερο αντιυπερτασικό αυτό να είναι θειαζιδικό διουρητικό.
- Εάν χορηγούνται Α-ΜΕΑ ή ΑΤ-1 ή διουρητικό να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου.
- Παρόλο που δεν υπάρχουν άμεσες συγκριτικές μελέτες μεταξύ Α-ΜΕΑ και ΑΤ1 έν τούτοις υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ότι:
 1. σε ασθενείς με ΣΔ 1, υπέρταση και οποιοδήποτε βαθμού λευκωματινουρία οι Α-ΜΕΑ καθυστερούν

- την επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.
2. σε ασθενείς με ΣΔ 2, υπέρταση και μικρολευκωματινουρία οι Α-MEA και οι ΑΤ1 καθυστερούν την επιβάρυνση της μακρολευκωματινουρίας.
 3. σε ασθενείς με ΣΔ 2, υπέρταση, μακρολευκωματινουρία και καρδιακή ανεπάρκεια οι ΑΤ1 καθυστερούν την επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.
- Σε εγκύους με διαβήτη και υπέρταση ο θεραπευτικός στόχος είναι 110-129/65-79 mmHg. Η χορήγηση Α-MEA και ΑΤ1 αντενδείκνυται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
 - Σε ηλικιωμένους ασθενείς η μείωση της υπέρτασης πρέπει να γίνεται προοδευτικά ώστε να αποφεύγονται οι επιπλοκές.
 - Έλεγχος για ορθοστατική υπόταση έχει ένδειξη να γίνεται στους διαβητικούς ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bakris Ch., Black GL Cushman HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003 289:2560–2572.
2. Bennett N., Beck PH, Tan GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl JMED*, 1996 335:1636–1642.
3. Hypertension in Diabetic Study (HDS): prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hyperten*, 1993 11:309–317.
4. Ronn M, Jensen B, Storm T, et al. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 39:245–249, 1990.
5. Peto M, Cutler R, Collins J, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990 335:765–774.
6. Warram J, Rand J, Krolewski L et al. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes*, 1989 38:460–464.
7. Sted H, Wahl W, Ritz E. Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1985 28:6–11.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998 317:703–713.
9. Zanchetti H, Carruthers A, Dahlof S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1998 351:1755–1762.
10. Pacheco A, Parrott M, Raskin p: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review) *Diabetes Care*, 2002 25: 134-147.
11. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, et al: Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1996 275: 1590–1597.
12. Cutler JA, Fohmann D, Allender PS: Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 65 (Suppl. 2): 643S–651S.
13. 1997 Staessen J, Fagard R, Lijnen P, et al.: Body weight, sodium intake and blood pressure. *J Hyperten*, 1989 7(Suppl. 1): S19–S23.
14. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Int Med*, 1997 157:2413–2446.
15. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998, 317:703–713.
16. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998 21:597–603.
17. Hunsicker B, Lewis L, Pfeffer J, et al: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*, 2003 138:542–549.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000 355:253–259.
19. Zanchetti H, Carruthers A, Dahlof S, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: the HOT Study Group. *Lancet*, 1998 351:1755–1762.
20. Rastenyte T, Birkenhager D, Thijs W, et al: Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*, 1999 340:677–684.
21. Handberg P, Cooper-DeHoff E, Marks R, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003 290:2805–2816.
22. ALLHAT. Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).

- JAMA*, 2002 288:2981–2997.
23. Bakris C, Black R, Cushman C, Green et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003 289:2560–2572.

Θεραπεία υπερτασικών ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο

Ν. Χατζής

Είναι γενικά παραδεκτό και σαφώς αποδεδειγμένο ότι η αποτελεσματική αντιυπερτασική θεραπεία προκαλεί σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα.

Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση εμφανίζουν συνεχή, ανεξάρτητη και αιτιολογικά σημαντική σχέση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Ακόμη και η ήπια αύξηση της τιμής της αρτηριακής πίεσης προκαλεί ουσιαστική επιδείνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Νέα δεδομένα και στοιχεία κλινικών μελετών τεκμηριώνουν ότι σε ασθενείς με επιπρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες η ανίχνευση πασχόντων από αρτηριακή υπέρταση θα πρέπει να είναι ταχεία, η αξιολόγηση αποτελεσματική και η θεραπεία επιθετική.

Οι πρώτες εκτιμήσεις για το κατά πόσο η υπέρταση προδιαθέτει για οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα, προήλθαν από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες.

Ίσως η πιο γνωστή από αυτές μελέτη στις Η.Π.Α. είναι η Framingham Heart Study, στην οποία συμμετείχαν 5.209 άνδρες και γυναίκες, οι οποίοι αρχικά υποβλήθηκαν σε μια εκτεταμένη αξιολόγηση και στη συνέχεια παρακολούθηθηκαν στην πορεία του χρόνου.

Ύστερα από έναν ικανό αριθμό συμβαμάτων (1), μια ποσοτική εκτίμηση μπορούσε να γίνει για τη σημαντικότητα της υπέρτασης στην ανάπτυξη των συμβαμάτων αυτών, ακόμα και ύστερα από τη στατιστική διόρθωση για την παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου (λ.χ. δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα). Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από αυτή, καθώς και από άλλες, συνολικά 60 επιδημιολογικές βάσεις παρακολούθησης, έχουν τεκμηριώσει μια ισχυρή, θετική και συνεχή συσχέτιση μεταξύ της αρχικής Α.Π. και

του μελλοντικού κινδύνου από ισχαιμική καρδιακή νόσο.

Σε κάθε δεκαετία της ζωής, για κάθε αύξηση της Α.Π. κατά 20/10 mmHg ξεκινώντας από τα 115/75 mmHg διπλασιάζεται ο κίνδυνος για θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο (Πίνακας Ι).

Αναδρομικές μελέτες είχαν δείξει ότι η επιθετική μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <85 mmHg στους πάσχοντες από στεφανιαία νόσο μπορεί να συνδέεται με αύξηση του κινδύνου για οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (καμπύλη J).

Ακόμη και αυτοί που αμφισβητούν την ύπαρξη της καμπύλης J εξέφρασαν τις επιφυλάξεις τους για περιπτώσεις στεφανιαίων συμβαμάτων.

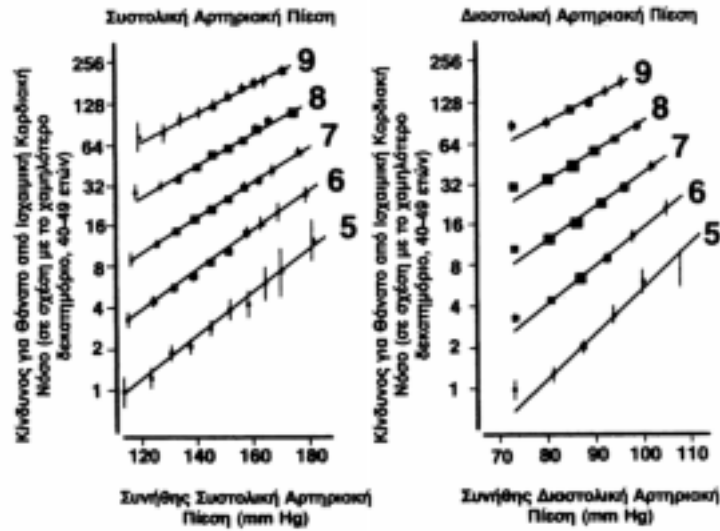
Και ενώ η μη φαρμακολογική θεραπεία δεν φαίνεται να μειώνει αποτελεσματικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, νέα δεδομένα της HOT study παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Πιο συγκεκριμένα σε μία υποομάδα 3.080 ασθενών πασχόντων από στεφανιαία νόσο με στόχο τη μείωση της Α.Π. ≤80 mmHg παρατηρήθηκε παράλληλα και μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 20%, ενώ η μείωση των θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν 43% (στατιστικά σημαντική διαφορά).

Στην προκειμένη περίπτωση είναι προφανές ότι τα αποτελέσματα της μελέτης HOT θέτουν εκτός ισχύος την καμπύλη J στους ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο (τουλάχιστον για διαστολική αρτηριακή πίεση μέχρι 75 mmHg).

Ακόμη και η συστάσεις της Εθνικής Επιτροπής των ΗΠΑ (JNC VI 1997) προτείνουν επιθετικότερη μείωση της Α.Π. ακόμη και κάτω από 140/90 mmHg, η οποία φαίνεται να ωφελεί τους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και ενεργό ισχαιμία.

Στη μελέτη HOT (2) εν προκειμένω, με σκοπό να επιτευχθεί η Α.Π. στόχου, χορηγήθηκε αρχικά ένας αποκλειστής των διαύλων Ca⁺⁺ και στη συνέχεια έγινε προοδευτική ενίσχυση της αγωγής με πέντε προκαθορισμένα θεραπευτικά βήματα. Στο τέλος της μελέτης περίπου το 40%-45% έπαιρναν ανταγωνιστές του

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.



μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (α -ΜΕΑ), 30% β -αποκλειστές (β -Bs) και περίπου 20%-24% διουρητικό (5ο θεραπευτικό βήμα), ενώ το 80% των υπό τη μελέτη ασθενών παρέμεινε στο αρχικό φάρμακο.

Η ανάγκη ενίσχυσης της φαρμακευτικής αγωγής μέχρι το 5ο προκαθορισμένο βήμα υπήρξε στο 25% των περιπτώσεων. Παρόλα αυτά, σε σημαντικό ποσοστό αρρώστων ο στόχος δεν επιτεύχθηκε και η Α.Π. παρέμεινε υψηλότερη από την προκαθορισμένη τιμή (12% στην ομάδα με Α.Π. στόχο ≤ 90 mmHg, 25% στην ομάδα με Α.Π. στόχο ≤ 85 mmHg, 50% στην ομάδα με Α.Π. στόχο ≤ 80 mmHg).

Το 77% των ασθενών της HOT (27) χρειάστηκε συνδυασμό τουλάχιστον δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Στις μελέτες επιθετικής ρύθμισης (HOT, UKPDS και MDRD) στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων χορηγήθηκε συνδυασμός τριών και πλέον αντιυπερτασικών. Ειδικά σε αρρώστους με νεφρική βλάβη η ανάγκη χορήγησης τριπλής αγωγής είναι αρκετά συχνή, η δε ρύθμιση της Α.Π. στο 50% των περιπτώσεων επιτυγχάνεται με δύο ή περισσότερα φάρμακα. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι η σωστή ρύθμιση της Α.Π. δεν είναι τόσο εύκολη υπόθεση εάν ο θεράπων δεν είναι εξοικειωμένος με τους πολλαπλούς συνδυασμούς.

Ειδικές θεραπευτικές προσεγγίσεις απαιτούνται σε περιπτώσεις (9) υψηλού κινδύνου που σχετίζονται άμεσα με την υπέρταση [καρδιακή ανεπάρκεια – ισχαιμική καρδιοπάθεια – επαναλαμβανόμενα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) – χρόνια νεφρική νόσος].

Είναι φανερό λοιπόν ότι σ'αυτούς τους ασθενείς

θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά ταυτόχρονα, τόσο η υπέρταση όσο και η συνυπάρχουσα πάθηση. Εν τοιαύτη περιπτώσει όμως δεν υπάρχουν ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες για ενιαία στρατηγική πρακτική αντιμετώπισης. Για παράδειγμα σε υποτροπή ΑΕΕ δεν υπάρχει μελέτη, η οποία να τεκμηριώνει υπεροχή στη θεραπεία με αποκλειστές των διαύλων Ca^{++} (CCBs) ή των αποκλειστών του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης (ARBs).

Στη θεραπευτική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας, η χρήση θειαζιδίων (15) συνιστάται για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της υποκειμένης νόσου, όχι όμως και για την παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης. Επιπλέον η μακροχρόνια χρήση θεραπευτικού συνδυασμού φαίνεται ότι πλεονεκτεί έναντι της μονοθεραπείας.

Στην Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) (13) ο ρυθμός υποτροπής ΑΕΕ μειώθηκε μόνον όταν προστέθηκε ένα θειαζιδικό διουρητικό στη θεραπεία με περιντοπρίλη.

Όσον αφορά την ισχαιμική καρδιοπάθεια, όπως τονίζεται σ'όλες τις κλινικές μελέτες, οι υπερτασικοί ασθενείς ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου ή άλλου μείζονος στεφανιαίου επεισοδίου και ίσως σε μεγαλύτερο κίνδυνο θανατηφόρου εμφράγματος.

Η οξυγόνωση του μυοκαρδίου περιορίζεται στους υπερτασικούς αφ'ενός λόγω αυξημένων απαιτήσεων ένεκα μυοκαρδιακής υπετροφίας, αφ'ετέρου λόγω συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου ενδεχομένως.

Η μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτη-

ριακής πίεσης μειώνει την ισχαιμία και περιορίζει τα καρδιαγγειακά συμβάματα όταν συνυπάρχει στεφανιαία καρδιοπάθεια.

Σε αρκετές μελέτες πάλι περιγράφεται αύξηση του στεφανιαίου κινδύνου μέχρι και του αιφνιδίου θανάτου, σε σχέση με την αντιυπερτασική θεραπεία σε αρρώστους με γνωστή στεφανιαία νόσο και θεραπευτικά χαμηλών επιπέδων διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Για παράδειγμα στη μελέτη SHEP μειώνοντας τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε τιμές κατώτερες των 55-60 mmHg, παρατηρείται αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένου και του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Μία καμπύλη εν είδει j-curve παρατηρείται και για τη συστολική αρτηριακή πίεση.

Οι ασθενείς με αποφρακτική νόσο των στεφανιαίων αγγείων και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας υποβάλλονται σε επιπρόσθετο κίνδυνο, εάν η διαστολική πίεση είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Συνολικά όμως πολύ ολιγώτερα είναι τα στεφανιαία επεισόδια, εάν η αρτηριακή υπέρταση ελέγχεται με επιθετική αγωγή (27).

Σχετικά με τη σταθερή στηθάγχη και τη σιωπηλή ισχαιμία, η θεραπεία έχει στόχο τη μείωση των στηθαγικών κρίσεων και την ελάττωση της πιθανότητας για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θανατηφόρου ή μη. Σημαντική είναι η συμβολή των β-Bs (17) στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και των συμπτωμάτων μειωμένης στεφανιαίας ροής, στην επίτευξη χαμηλότερης καρδιακής συχνότητας και ελαττωμένου καρδιακού έργου. Η χορήγηση β-Bs επιπρόσθετα επιφέρει ελάττωση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου και τη μείωση της ενδομυοκαρδιακής τάσεως και ως εκ τούτου περιορίζονται οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Η διακοπή του καπνίσματος, ο έλεγχος του επιπέδου της γλυκόζης και των λιπιδίων του ορού, η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (8), η αύξηση της σωματικής άσκησης και η απώλεια σωματικού βάρους σε παχύσαρκους (20) θεωρούνται απαραίτητες συμπληρωματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις (11).

Εάν η στηθάγχη και η αρτηριακή υπέρταση δεν ελέγχονται με β-Bs σαν μονοθεραπεία ή οι β-Bs αντενδείκνυνται λόγω χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, περιφερικής αρτηριοπάθειας, διαταραχών της κολποκοιλιακής αγωγής ή συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου, μπορεί να δοκιμασθούν οι CCBs.

Η χορήγηση των εν λόγω αποκλειστών των διαύλων Ca^{++} επιτυγχάνει τη μείωση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης εν τέλει, των αγγειακών αντιστάσεων του στεφανιαίου δικτύου και την αύξηση της στεφανιαίας ροής, ειδικά

προ των στενωτικών βλαβών.

Οι CCBs (28) που δεν ανήκουν στις διυδροπυριδίνες έχουν κατασταλτική δράση στο ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς μειώνοντας την καρδιακή συχνότητα και συνεπώς ο συνδυασμός με β-Bs μπορεί να προκαλέσει σοβαρού βαθμού βραδυκαρδία και υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Για το λόγο αυτό προτείνεται μιας μακράς δράσεως διυδροπυριδίνη για συγχρόνηση με ένα β-B. Εάν με τη διπλή αγωγή δεν ελέγχεται η Α.Π. και δεν τιθαεύεται η στηθάγχη, προστίθενται και νιτρώδη.

Οι βραχείας δράσεως διυδροπυριδίνες θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω αύξησης της θνητότητας κατά τη διάρκεια οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, ιδίως ένεκα δευτερογενούς διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια η διατήρηση υψηλής αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και αυξημένη συχνότητα εισαγωγών και νοσηλείας σε νοσοκομεία. Το 40%-50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζει επηρεασμένη τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Οι άρρωστοι αυτοί είναι πολύ πιθανόν να πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, να έχουν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με ευρήματα μεμονωμένης διαστολικής δυσλειτουργίας και στην πλειονότητα είναι γυναίκες. Μία ποικιλία νευροορμονικών συστημάτων, ειδικά το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το της ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Αυτού του είδους η επίδραση των ως άνω συστημάτων είναι σε θέση να οδηγήσει σε ανώμαλη αναδιάταξη της αριστερής κοιλίας και αργότερα σε διάταση και μείωση της συσταλτικότητας της εν λόγω κοιλότητας.

Η περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας μπορεί να ανακοπεί ή και να μειωθεί αποτελεσματικά με χορήγηση α-MEA, β-Bs και διουρητικών.

Η αρτηριακή υπέρταση προηγείται της ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στο 90% των περιπτώσεων περίπου και αυξάνει τον κίνδυνο για εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας.

Η αρτηριακή υπέρταση επίσης θεωρείται σημαντικού βαθμού προδιαθεσικός παράγοντας καρδιακής ανεπάρκειας, ειδικά στους ηλικιωμένους και Αφροαμερικανούς. Η στεφανιαία νόσος πάλι είναι υπεύθυνη για τα δύο τρίτα περίπου των πασχόντων από καρδιακή ανεπάρκεια.

Η πραγματική συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας έχει παραμείνει αμετάβλητη στους άνδρες, ενώ

στις γυναίκες είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια των τελευταίων πενήντα ετών.

Στο αυτό όμως χρονικό διάστημα η συχνότητα νοσηλείας έχει υπερδιπλασιαστεί λόγω αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Γενικά η εύστοχη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας απαιτεί ειδικά προγράμματα επιλογής θεραπευτικής αγωγής (31) με παράλληλη χρησιμοποίηση πλάνου συστάσεων και οδηγιών για πληρέστερη αντιμετώπιση του προβλήματος.

Αυτού τους είδους οι οδηγίες είναι διαθέσιμες και παρέχονται από το American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Βάσει των συστάσεων αυτών, οι ασθενείς κατατάσσονται σε τέσσερες κατηγορίες:

Κατηγορία Α (στάδιο I κατά NYHA):

Ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά χωρίς υποκειμενικά ενοχλήματα ή αντικειμενικά ευρήματα αυξημένων πνευμονικών πιέσεων. Η αντιμετώπιση εστιάζεται κυρίως στον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης, της υπερλιπιδαιμίας και της υπεργλυκαιμίας. Οι α -ΜΕΑ (29) θεωρούνται κατάλληλοι για τη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η μελέτη (12) ALLHAT θεωρεί ότι η λήψη ενός θειαζιδικού διουρητικού αναχαιτίζει την εξέλιξη της νόσου.

Κατηγορία Β (στάδιο I κατά NYHA):

Ομάδα ασθενών με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$ χωρίς συμπτώματα· ελέγχονται ικανοποιητικά με α -ΜΕΑ και β -Bs.

Κατηγορία C (στάδιο II→III κατά NYHA):

Ομάδα ασθενών με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και έκδηλα συμπτώματα. β -Bs και α -ΜΕΑ ενδείκνυνται απόλυτα. Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορεί να προστεθούν στην αγωγή. Διουρητικά της αγκύλης είναι απαραίτητα για τη μείωση της κατακράτησης των υγρών χωρίς να περιορίζουν την εξέλιξη της νόσου. Υπερβολική χρήση τους μπορεί να αυξήσει την τιμή της κρεατινίνης.

Κατηγορία D (στάδιο IV κατά NYHA):

Ομάδα ασθενών για την οποία απαιτείται αυξημένη φροντίδα, όπως ινóτροπα φάρμακα, απινιδιστές και αμφικολιακοί βηματοδότες ή μεταμόσχευση καρδιάς επιπρόσθετα στη θεραπεία της κατηγορίας C.

Απόλυτη ένδειξη πάντως στην καρδιακή ανεπάρ-

κεια έχουν οι α -ΜΕΑ και μάλιστα σε όλες τις κατηγορίες.

Στους ασθενείς με δυσανεξία στους α -ΜΕΑ, μπορεί να χορηγηθεί αποκλειστής του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης.

β -Bs μπορεί να δοθούν επειδή μειώνουν τα συμπτώματα, τη θνητότητα και τη νοσηρότητα. Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης έχουν θέση στην κατηγορία C.

Στη μελέτη RALES χαμηλή δόση σπιρονολατινίνης (12,5-25 mg) χορηγούμενη επιπρόσθετα φαίνεται ότι μειώνει τη θνητότητα κατά 34%. Η επλερόνη μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου φαίνεται να ελαττώνει κατά 15% τη θνητότητα σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$.

Η αύξηση της τιμής του K^+ του ορού είναι συχνή σε λήψη ανταγωνιστών της αλδοστερόνης. Για το λόγο αυτό η συγχορήγησή τους με άλλα καλιοσυντηρητικά σκευάσματα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Τιμές κρεατινίνης ορού $>2,5$ mg/dl καθιστούν τη λήψη της απαγορευτική.

Τιμές-στόχοι της Α.Π. δεν έχουν καθιερωθεί, πλην όμως σε επιτυχείς μεγάλες μελέτες κυμαίνονται μεταξύ 130-110 mmHg.

Σε μια μελέτη υπογραμμίζονται τα οφέλη από τη χρήση β -Bs με συστολική Α.Π. >85 mmHg και ότι η επιθυμητή τιμή είναι <100 mmHg. Η δακτυλίτιδα συνεχίζει να χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια παρά τα αμφίβολα αποτελέσματα.

Στη μελέτη DIG δεν μειώνεται η θνητότητα σε αρρώστους με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II→III κατά NYHA. Σε συγχορήγηση με α -ΜΕΑ και διουρητικά, η δακτυλίτιδα φαίνεται να μειώνει τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας και τη συχνότητα νοσηλείας.

Εκτός της καρδιακής ανεπάρκειας λόγω συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (1), η αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας φαίνεται ότι σχετίζεται με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Η αύξηση της μάζας της εν λόγω κοιλότητας θεωρείται ως η κοινή έκφραση όλων των τύπων της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Υπάρχουν ποικίλες μορφές υπερτροφίας, κάθε μια διαφορετικής πρόγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Οι υποκατηγορίες της υπερτροφίας διακρίνονται γενικά από την αύξηση του τοιχωματικού πάχους, την παρουσία ή απουσία της μειωμένης συσταλτικότητας και από την τιμή του τελοδιαστολικού όγκου της υπό συζήτηση κοιλότητας.

Υπερτροφία αριστερής κοιλίας παρατηρείται και

σε αθλητές με φυσιολογική ή «υπερφυσιολογική» συστολική λειτουργία, μεγάλους τελοδιαστολικούς όγκους και αυξημένο μήκος μυοϊνιδίων (έκκεντρη υπερτροφία).

Η υπερτροφία (14) όμως που προκαλείται από αυξημένη αρτηριακή πίεση χαρακτηρίζεται από συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με περιφερική υπερτροφία των μυοϊνιδίων, με φυσιολογική ή αυξημένη συσταλτικότητα, αυξημένο πάχος τοιχωμάτων, φυσιολογικούς ή ελαττωμένους τελοδιαστολικούς όγκους με επηρεασμένη τη διαστολική λειτουργία εν γένει.

Στις κατηγορίες της υπέρτασης 1 και 2 το 30%-50% έχουν επηρεασμένη τη χάλαση και στους πλέον αυξημένης βαρύτητας τύπους τα δύο τρίτα των πασχόντων έχουν διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Στη μη ή πλημμελώς ελεγχόμενη φαρμακευτικά αρτηριακή υπέρταση η υπερτροφία του μυοκαρδίου είναι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και καρδιακής ανεπάρκειας.

Η ηχοκαρδιογραφία είναι η πλέον ευαίσθητη (πολύ πιο ευαίσθητη από το ΗΚΓ) (22) για την ανίχνευση της μυοκαρδιακής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Ασθενείς με συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας έχουν υπερδιπλάσια πιθανότητα για καρδιαγγειακά συμβάματα ή αιφνίδιο θάνατο.

Ο κίνδυνος αυξημένης θνητότητας, ο αποδιδόμενος στην αυξημένη μάζα του μυοκαρδίου είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου.

Αρκετές είναι οι μελέτες που προτείνουν την υποστροφή της υπερτροφίας (21) με σκοπό τη μείωση ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης, ο περιορισμός του προσλαμβανόμενου με την τροφή χλωριούχου νατρίου και η ελάττωση (18) του σωματικού βάρους είναι οι κυριώτερες παρεμβάσεις που υπόσχονται την υποστροφή της υπερτροφίας του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας.

Η μετα-ανάλυση πενήντα περίπου μελετών για τη μείωση της μάζας και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ήταν τόσο μεγαλύτερη όσο χαμηλότερη ήταν η επιτευχθείσα τιμή της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με μεγαλύτερης διάρκειας θεραπευτική αγωγή.

Η μεγαλύτερη μείωση της μυοκαρδιακής μάζας (23) επιτεύχθηκε με τη λήψη α-MEA και η ελάχιστη με τη χορήγηση β-Bs. Ενδιάμεσα ήταν τα οφέλη για τα διουρητικά και τους CCBs. Όμως σε δύο μελέτες, στην The treatment of Mild Hypertension Study και στην

VA Cooperative Monotherapy Trial, τα διουρητικά απέδειξαν τη μεγαλύτερη μείωση της μυοκαρδιακής μάζας.

Η συμπτωματική νόσος των περιφερικών αρτηριών συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο, δεδομένου ότι στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχει αποφρακτική αρτηριοπάθεια των στεφανιαίων και των νεφρικών αρτηριών. Κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα.

Οι πάσχοντες λοιπόν από περιφερική αρτηριοπάθεια είναι απαραίτητο να ελέγχονται εκτενέστερα για συνύπαρξη στεφανιαίας καρδιοπάθειας.

Στην ίδια ομάδα ασθενών με αρτηριακή υπέρταση μη ελεγχόμενη με α-MEA τίθεται σοβαρή υποψία ύπαρξης αμφοτερόπλευρης στένωσης νεφρικής αρτηρίας.

Η αντιυπερτασική θεραπεία είναι αναποτελεσματική στο να μειώσει τα συμπτώματα της ισχαιμίας των κάτω άκρων. Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες, όπως α-MEA, CCBs, αποκλειστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων αδυνατούν να προκαλέσουν αύξηση της απόστασης βαδίσματος.

Αυτή η ανεπαρκής θεραπευτική αποτελεσματικότητα οφείλεται στην αδυναμία μέγιστης διάτασης των αθηρωματικών αγγείων κατά τη διάρκεια της άσκησης και στην αναδιανομή της αιματικής ροής λόγω φαινομένου υποκλοπής, βελτιώνοντας την παροχή στα φυσιολογικά αγγεία εις βάρος των νοσούντων.

Οι β-Bs μπορεί να προκαλέσουν περιφερική αγγειοσύσπαση αυξάνοντας έτσι σε συχνότητα και βαρύτητα τα επεισόδια διαλείπουσας χωλότητας.

Σε νεώτερες μελέτες οι β-Bs φαίνεται ότι ελάχιστα επηρεάζουν το διανυόμενο μήκος κατά τη βάδιση.

Σε μια βραχείας διάρκειας μελέτη, η βεραπαμίλη φαίνεται ότι βελτιώνει τα συμπτώματα μιας μέτριας βαρύτητας περιφερικής αρτηριοπάθειας (1).

Σε ασθενείς με φαινόμενο Raynaud είναι προτιμότερη η χρήση CCBs.

Τέλος, η μείωση των επιπέδων της LDL (26) σε περιπτώσεις περιφερικής αρτηριοπάθειας, μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων εν γένει.

Η θεραπεία της περιφερικής αρτηριοπάθειας εστιάζεται στη στοιχειοθέτηση και εφαρμογή προγράμματος άσκησης με σκοπό την αύξηση του μήκους βάδισης χωρίς ενοχλήματα. Παράλληλα καταβάλλεται προσπάθεια:

- 1) Διακοπής του καπνίσματος.
- 2) Μείωσης σωματικού βάρους (19)
- 3) Ελέγχου των λιπιδίων του ορού σε χαμηλά επίπεδα (LDL <100 mg/dl).
- 4) Διατήρησης επιπέδων γλυκόζης ορού σε φυσιολο-

γικά επίπεδα.

- 5) Προσθήκης αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων (ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης ή και των δύο).
- 6) Αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης, η ρύθμιση της οποίας επιφέρει σε αρρώστους με περιφερική αγγειοπάθεια μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και αιφνιδίου θανάτου.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΠΡΟΛΗΨΗ

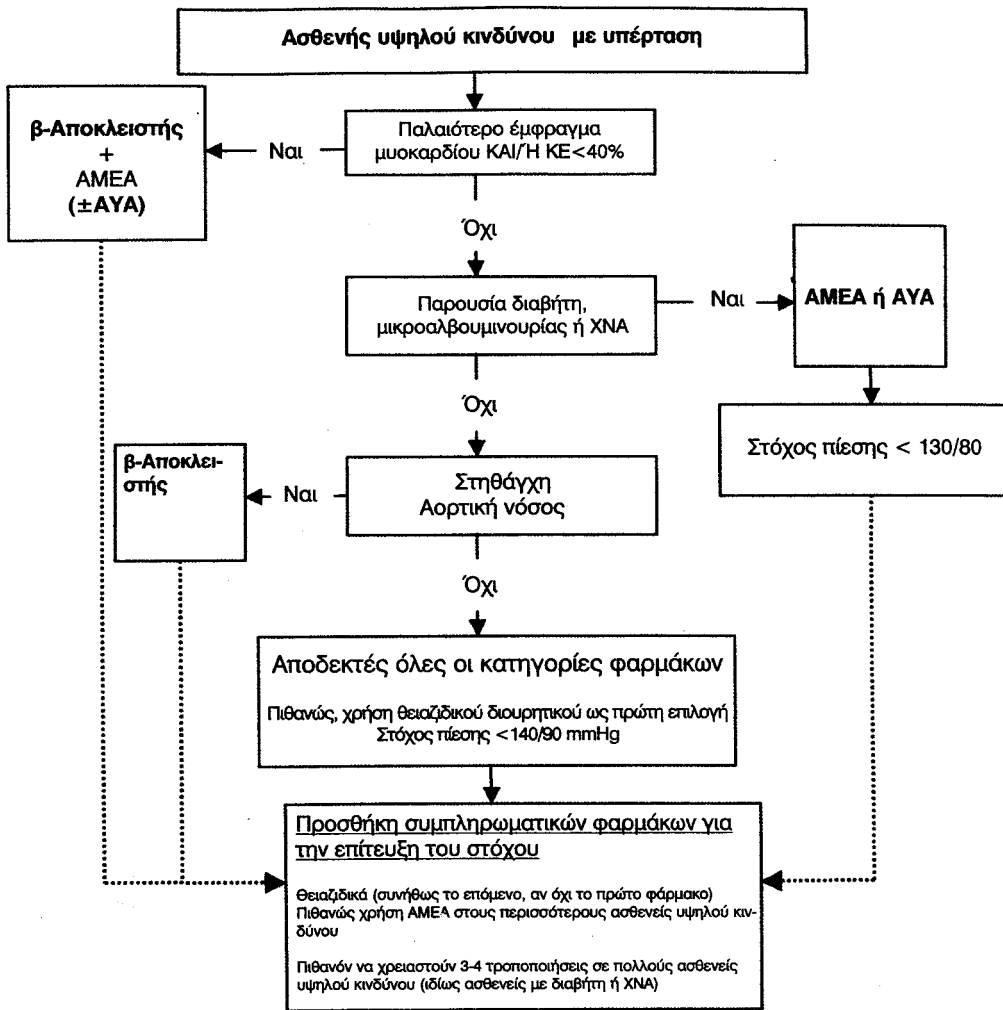
Η έκθεση της JNC-7 περιλαμβάνει κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης στη δευτεροπαθή πρόληψη. Στις συνιστώμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις για ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο υπογραμμίζεται η ωφελιμότητα

της χρήσης β-Bs και α-MEA (16) μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και την προσθήκη αντιαλδοστερόνης σε περίπτωση συστολικής δυσλειτουργίας εφόσον είναι καλά ανεκτή (αποτελέσματα μελέτης EPHE-SUS).

Αντί για α-MEA μπορεί να χρησιμοποιηθούν αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης σε περιπτώσεις δυσανεξίας (δε βρέθηκε ισοδυναμία με έναν α-MEA στη μελέτη OPTIMAAL (4) όπου χρησιμοποιήθηκε η λοσαρτάνη).

Ωστόσο, στη μελέτη CHARM (5), η καντεσαρτάνη αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και βρέθηκε (6) ότι παρέχει πρόσθετα οφέλη σε εκείνους που συνεχίζουν τη θεραπεία με α-MEA.

Οι διαβητικοί ασθενείς, ιδίως αυτοί που πάσχουν από αλβουμινουρία ή νεφρική ανεπάρκεια, πρέπει να λαμβάνουν α-MEA είτε αποκλειστή του υποδο-



χέα της αγγειοτενσίνης. Η επίτευξη της τιμής-στόχου των 130/ 80 mmHg στους διαβητικούς συνήθως απαιτεί τρία ή τέσσερα φάρμακα (π.χ. μελέτη RENAAL) (7). Σε όλους τους άλλους ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων (και συνδυασμοί αυτών).

Ο ρόλος των νεώτερων φαρμάκων, όπως οι αποκλειστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης και η χρήση συνδυασμού α-MEA και αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης σε αρρώστους με καρδιακή ανεπάρκεια, αθηροσκλήρωση και διαβήτη (αλβουμινουρία) απαιτεί εκτενέστερη διερεύνηση.

Ο αλγόριθμος που ακολουθεί είναι ο συνιστώμενος από τη JNC-7 για την αντιυπερτασική θεραπεία των ασθενών υψηλού κινδύνου.

ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Δεδομένων όλων των προαναφερθέντων στοιχείων, η επιτροπή JNC-7 προτείνει ορισμένους στόχους για την πίεση του αίματος, όπως:

- Συστολική πίεση χαμηλότερη των 140 mmHg και διαστολική χαμηλότερη των 90 mmHg σε ασθενείς με απλή υπέρταση, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο.
- Συστολική πίεση χαμηλότερη των 130 mmHg, διαστολική χαμηλότερη των 80 mmHg σε αρρώστους με διαβήτη ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Θεωρείται πιθανόν ότι η μείωση των κλινικών συμβαμάτων που παρατηρήθηκε στις δοκιμές HOPE και EUROPA ουσιαστικά αντιπροσωπεύει οφέλη από την επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς υψηλού κινδύνου με αθηροσκλήρωση.

Δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη κατά ποσόν η περαιτέρω επιθετική μείωση της πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από 130/80 mmHg, θα μειώσει τα (υποτροπιάζοντα) καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου χωρίς διαβήτη και/ή νεφροπάθεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Devereux RB, Dahlof B, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Effects of losartan or atenolol in hypertensive patients without clinically evident vascular disease: a substudy of the LIFE randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:169-177.
2. Hansson L, Zancheni A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
3. Pin B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
4. Dickstein K, Kjeksus I, for the OPTIMAL Steering Committee of the OPTIMAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360:752-760.
5. Granger DB, McMurray JJ, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772-776.
6. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme-inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767-771.
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephrology. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
8. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in the high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
9. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-1010, RA.
10. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA* 1988; 259:2113-2122, F.
11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAM* 2002; 288:2709-2716, F.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997, RA.
13. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041, RA.
14. Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, et al. Department of Veterans Af-

- fairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Treatment of hypertension in the elderly, I: blood pressure and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990; 15:348-360.
15. Flack JM, Cushman WC. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med* 1996; 101:53S-60S, PR.
 16. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995; 333:1670-1676, RA.
 17. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA* 1982; 247:1707-1714, RA.
 18. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51S-209S, PR.
 19. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001; 161:1581-1586, F.
 20. Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol* 2002; 156:832-841, F.
 21. Devereux R. Management of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. In: Izzo J Jr, Black H (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Wilkins; 2003, pp. 460-463.
 22. Okin PM, Wright JT, Nieminen MS, Jern S, Taylor AL, Phillips R, et al. Ethnic differences in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the LIFE study. For the LIFE Study Investigators. *Am J Hypertens* 2002; 15:663-671.
 23. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effects of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997; 95:2007-2014, RA.
 24. Solomon SA, Ransay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ* 1991; 303:1100-1104, RA.
 25. Haynes WG, Lopez JAG, Mark AL. Treatment of hypertension combined with cardiovascular disease. In: Smith TW (ed): *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1996, pp. 503-504, PR.
 26. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-1975.
 27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1782.
 28. The Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 319:385-392.
 29. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450-1456.
 30. Pitt B, Poole-I R, et al. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study, ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-1587.
 31. Packer M, O' Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335:2001-2007.

Θεραπεία υπέρτασης επί νεφρικής νόσου

Θ. Αποστόλου

Η υπέρταση είναι η συνηθέστερη νόσος του ανθρώπου. Γενετικοί και μη παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένειά της. Στις ΗΠΑ περίπου 50 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση ενώ σε παγκόσμια κλίμακα ο αριθμός των ατόμων με αρτηριακή υπέρταση υπολογίζεται σε 1 δισεκατομμύριο. Καθώς δε ο πληθυσμός της γης γερνά προοδευτικά, η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης θα αυξηθεί ακόμη περισσότερο εάν δεν υπάρξουν σημαντικά προληπτικά μέτρα αναχαίτισης του φαινομένου. Πρόσφατα δεδομένα από την μελέτη Framingham Heart Study δείχνουν ότι άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση στην ηλικία των 55 ετών, έχουν 90% κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης στην υπόλοιπη ζωή τους. Ο συνολικός κίνδυνος πάντως, σε ολόκληρη την ζωή ενός ατόμου για να αποκτήσει υπέρταση, είναι 20% περίπου (1-3).

Από αρκετές μελέτες έχει δειχθεί πλέον ότι η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης σχετίζεται με καρδιαγγειακά συμβάματα. Αυτή η σχέση είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου. Όσο περισσότερο αυξημένη αρτηριακή πίεση τόσο περισσότερο αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι, σήμερα η αρτηριακή υπέρταση είναι η κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στον γενικό πληθυσμό(4).

Ο ρόλος των νεφρών στη διατήρηση της καρδιαγγειακής ομοιοστασίας είναι σημαντικός. Η διατήρηση αυτή αποτελεί μια ισορροπία μεταξύ των δραστηριοτήτων της καρδιάς, του αγγειακού συστήματος και των νεφρών που είναι και το κλειδί του ελέγχου του εξωκυττάριου όγκου και τελικά της αρτηριακής πίεσης. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του καρδιαγγειακού και του νεφρικού συστήματος είναι συνεχείς και εκτελούνται δυναμικά μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ορμονικών παραγόντων. Ο αυτόνομος νευρολογικός έλεγχος του νεφρού γίνεται μέσω νεφρικών νεύρων του συμπαθητι-

κού που προάγουν την έκκριση ρενίνης, την επαναρρόφηση νατρίου και γενικά συμμετέχουν στον έλεγχο της νεφρικής αιμοδυναμικής. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑΣ) παίζει σημαντικό ομοιοστατικό ρόλο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, στη διατήρηση του ισοζυγίου νερού και ηλεκτρολυτών καθώς και στον τοπικό έλεγχο της ιστικής ανάπτυξης των οργάνων. Ειδικότερα, αναγνωρίζεται σήμερα ότι ο βιολογικός δραστικός παράγοντας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, η αγγειοτασίνη II, έχει την δυνατότητα να απελευθερώνει ένα μεγάλο αριθμό δομικών και λειτουργικών δραστηριοτήτων διαμέσου της σύνδεσής του με τους υποδοχείς της AT(1). Η αναστολή του συστήματος ΡΑΑΣ με φαρμακευτικούς παράγοντες, είτε αναστέλλοντας την παραγωγή αγγειοτασίνης II με την χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου είτε με τη χρήση των αναστολέων της δράσης των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, έδειξε να έχει προστατευτική δράση στους νεφρούς σε καταστάσεις όπως υπέρταση, διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου κ.ά (5-10).

Η νεφρική βλάβη σαν αποτέλεσμα μη ελεγχόμενης αρτηριακής υπέρτασης είναι γεγονός, ιδιαίτερα στη κακοήγη αρτηριακή υπέρταση. Όμως, γενικά, η συσχέτιση της παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης με την προοδευτική εξέλιξη της νεφρικής βλάβης προς τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας είναι δύσκολο να αποδειχθεί εξαιτίας αρκετών συγχυτικών παραγόντων, όπως η ηλικία το φύλο, η φυλή, η αδυναμία εύρεσης των κατάλληλων δεικτών έκφρασης προόδου νεφρικής βλάβης κ.α. Πάντως μετα-αναλύσεις αρκετών μελετών που χρησιμοποίησαν φαρμακευτικούς παράγοντες που μείωσαν την αρτηριακή πίεση και την λευκωματουρία, ιδιαίτερα αναστολείς του συστήματος ΡΑΑΣ, έδειξαν καθυστέρηση στη πρόοδο της νεφρικής βλάβης και την εγκατάσταση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, δίδοντας έτσι έμμεσες αποδείξεις του παθογενετικού ρόλου της μη ελεγχόμενης αρτηριακής υπέρτασης στη νεφρική νόσο (5-11).

Η μικρολευκωματινουρία, δηλαδή η μη φυσιολογική απέκκριση στα ούρα λευκωματίνης πέραν των 30

έως 300 mg/ημ, αποτελεί ένα δείκτη νεφρικής βλάβης. Η διαταραχή αυτή είναι γνωστό ότι συμβαίνει στην εγκατάσταση της διαβητικής νεφροπάθειας και είναι ένα αναστρέψιμο φαινόμενο όταν υπάρχει καλή ρύθμιση του διαβήτου και της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η διαταραχή είναι παρούσα σε ποικίλη συχνότητα, που διαφέρει ανάλογα με τις μεθόδους και τα κριτήρια μέτρησής της, τουλάχιστον σε 8-15% ασθενών μη διαβητικών με αρτηριακή υπέρταση. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Το συνολικό φορτίο της αρτηριακής πίεσης και η αυξημένη συστηματική αγγειακή διαπερατότητα, πιθανά λόγω πρώιμης ενδοθηλιακής βλάβης, φαίνεται να παίζουν το σημαντικότερο ρόλο. Η αύξηση της απέκκρισης μικρολευκωματινουρίας έχει συσχετισθεί με μεταβολικούς και μη δισμενείς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη της υπερτασικής βλάβης σε όργανα στόχους της αρτηριακής πίεσης. Πράγματι, ασθενείς με μικρολευκωματινουρία, έχουν μεγαλύτερη επίπτωση συγκεντρικής υπερτροφίας της αριστεράς καρδιακής κοιλίας και παρουσία αθηροσκληρωσης των καρωτίδων. Αυτή η συσχέτιση ίσως να δικαιολογεί την μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Έτσι, η μικρολευκωματινουρία αποτελεί πλέον ένα δείκτη κακής έκβασης σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Η παρουσία της φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο αιμοδυναμικό φορτίο και αύξηση της νεφρικής σπειραματικής υπερδιήθησης στα αρχικά στάδια της αρτηριακής υπέρτασης, αλλά δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ότι μπορεί να αποτελέσει ένα δείκτη πρόβλεψης των ασθενών που θα αναπτύξουν σοβαρή αρτηριακή πίεση και σοβαρή νεφρική νόσο στο μέλλον, σε αντίθεση με την παρουσία έκδηλης λευκωματουρίας. Οι κλινικές μελέτες μέχρι τώρα έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα και έτσι, η συσχέτισή της με την πρόοδο της νεφρικής βλάβης σε μη διαβητικούς υπερτασικούς αποτελεί επιστημονική πρόκληση. Η παρουσία της πάντως, είναι ενδεικτική διαπίστωσης ασθενών που βρίσκονται σε μεγαλύτερο συνολικό κίνδυνο από μη ελεγχόμενη υπέρταση (11-13).

Σε διάφορες κλινικές μελέτες η αντι-υπερτασική αγωγή συσχετίστηκε με μέση μείωση κατά 35-40% της εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, κατά 20-25% του εμφράγματος μυοκαρδίου και πάνω από 50% της καρδιακής ανεπάρκειας. Εκτιμάται ότι σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση σταδίου 1 (140-159/90-99 mm Hg) και επιπρόσθετους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η σταθερή μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 12 mm Hg για 10 χρόνια, θα προλάβει έναν θάνατο για κάθε 11

ασθενείς που θεραπεύονται. Όταν υπάρχει βλάβη οργάνου στόχου, τότε μόνον 9 ασθενείς θα πρέπει να θεραπευτούν για να προλάβουν 1 θάνατο. Έτσι είναι σημαντικός ο ρόλος της θεραπευτικής αγωγής της αρτηριακής υπέρτασης (4).

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια προοδευτική αύξηση των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που εντάσσονται σε εξωνεφρική υποστήριξη. Ένας από τους λόγους αυτού του επιδημιολογικού φαινομένου είναι η παράλληλη αύξηση των ασθενών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, φαινόμενο της πανδημίας του διαβήτου. Οι ασθενείς όμως με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, αποτελούν μόνο την κορυφή ενός μεγάλου παγόβουνου. Κάτω από αυτήν την κορυφή επιπολλάζεται ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι περίπου 11% των ενηλίκων έχει χρόνια νεφρική νόσο. Εάν αναλογισθεί κανείς ότι και στην Ελλάδα, το ποσοστό αύξησης του γενικού πληθυσμού με παχυσαρκία και η αύξηση του ποσοστού των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ακολουθεί παράλληλη πορεία με τα διεθνή δεδομένα, τότε πολύ πιθανόν και ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου στην Ελλάδα να είναι παρόμοια με αυτήν των άλλων χωρών. Η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα. Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει το κυριότερο αίτιο θανάτου και νοσηρότητας σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτό οφείλεται στην παρουσία των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που βρίσκονται και στον γενικό πληθυσμό (υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση κλπ) αλλά και στην παρουσία μη παραδοσιακών παραγόντων που είναι συνυφασμένοι με την παρουσία της χρόνιας νεφρικής νόσου και των μεταβολικών διαταραχών που αυτή επιφέρει στον οργανισμό, ενώ η δραματική αύξηση των συστηματικών νοσημάτων που προσβάλλουν τους νεφρούς, όπως η γενικευμένη αθηροσκληρωτική νόσος και ο διαβήτης, προκαλεί αύξηση και των ασθενών με νεφρική νόσο. Το 1997 στις ΗΠΑ, αναγνωρίζοντας τον κίνδυνο αυξημένης θνητότητας από την παρουσία της χρόνιας νεφρικής νόσου, ξεκίνησε ένα φιλόδοξο πρόγραμμα Πρώιμης Αξιολόγησης Νεφρικής Νόσου (Kidney Early Evaluation Program, KEEEP) με σκοπό την αναγνώριση ασθενών με κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου και την ενθάρρυνση αυτών των ασθενών να αναζητήσουν αξιολόγηση και αντιμετώπιση από συγκεκριμένους φορείς. Η αναζήτηση περιορίστηκε στην αρχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, σαν τέτοιοι δε ορίστηκαν οι ασθενείς με ατομικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής

υπέρτασης ή ασθενείς με συγγενή πρώτου βαθμού που είχε ιστορικό διαβήτη, υπέρτασης και νεφρικής νόσου. Τα δεδομένα από τον έλεγχο των πρώτων 11.246 συμμετεχόντων, έδειξαν την παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου στο 47% αυτού του επιλεγμένου πληθυσμού. Η σημασία αυτής της έρευνας είναι προφανής για την πρόληψη και θεραπεία των καταστάσεων που μελετήθηκαν (12-16). Το 2003 η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, αναγνωρίζοντας την στενή συσχέτιση της χρόνιας νεφρικής νόσου και της καρδιαγγειακής νόσου, εξέδωσε μια οδηγία-δήλωση ότι οι ασθενείς με νεφρική νόσο θα πρέπει να θεωρούνται μέλη της ομάδος με τους υψηλότερους κινδύνους εμφάνισης καρδιακής νόσου (17).

Η χρόνια νεφρική νόσος, για επιδημιολογικούς λόγους ορίζεται είτε σαν μείωση της εκτιμώμενης ή πραγματικής σπειραματικής διήθησης κάτω από 60 ml/min/1,73 m², που αντιστοιχεί περίπου σε κρεατινίνη του ορού >1,5 mg/dl στους άνδρες και > από 1,3 mg/dl σε γυναίκες, είτε όταν υπάρχει λευκωματουρία >300 mg/ημ. Αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών και οι θεραπευτικοί στόχοι είναι να μειωθεί η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης προς το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και να προληφθούν τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Η θεραπεία πρέπει να είναι επιθετική και ο στόχος της αρτηριακής πίεσης πρέπει να είναι <130/80 mm Hg. Η αδυναμία επίτευξης του στόχου για την αρτηριακή πίεση (αλλά και άλλων στόχων, μόνων ή σε συνδυασμό με την αρτηριακή πίεση, όπως λιπίδια και σάκχαρο σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού), συνοδεύεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές καθώς και από υψηλό κόστος αντιμετώπισης τέτοιων καταστάσεων. Η 7^η Αναφορά της Ενωμένης Εθνικής Επιτροπής για την Πρόληψη, Διάγνωση, Αξιολόγηση και Θεραπεία της Υψηλής Αρτηριακής Πίεσης (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, The JNC Report 2003) προσφέρει νεότερες κλινικές οδηγίες για την πρόληψη και θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Τα ακόλουθα αποτελούν τα σημεία κλειδιά αυτής της έκθεσης. 1. Σε άτομα μεγαλύτερα από 50 χρονών, η συστολική αρτηριακή πίεση υψηλότερη από 140 mm Hg αποτελεί πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο από ότι η διαστολική υπέρταση. 2. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο που αρχίζει από επίπεδα αρτηριακής πίεσης > από 115/75 mm Hg, διπλασιάζεται για κάθε αύξηση πάνω από 20/10 mm Hg. Άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση στα 55 χρόνια τους έχουν 90% κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτα-

σης σε ολόκληρη την υπόλοιπη ζωή τους. 3. Άτομα με συστολική αρτηριακή πίεση 120-139 mm Hg ή διαστολική 80-89 mm Hg θα πρέπει να θεωρούνται εν δυνάμει υπερτασικοί και απαιτείται πολιτική προτροπής για αλλαγή τρόπου ζωής για πιθανή πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου. 4. Στους περισσότερους ασθενείς με ανεπίπλεκτο αρτηριακή πίεση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται θειαζιδικά διουρητικά είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με άλλης τάξης φάρμακα. Ορισμένες καταστάσεις υψηλού κινδύνου αποτελούν ενδείξεις για αρχική αγωγή με άλλα αντι-υπερτασικά φάρμακα (αναστολείς συστήματος ΡΑΑΣ, β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασεστίου). 5. Οι περισσότεροι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, για την ρύθμισή τους, θα χρειασθούν περισσότερα από 2 αντι-υπερτασικά φάρμακα για την επίτευξη του στόχου (<140/90 mm Hg ή <130/80 mm Hg για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο. 6. Εάν η αρτηριακή πίεση βρίσκεται >20/10mm Hg μακριά του στόχου, θα πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανότητα έναρξης θεραπείας με 2 φάρμακα, ένα από τα οποία θα πρέπει να είναι θειαζιδικό διουρητικό και 7. Η πλέον αποτελεσματική θεραπεία που θα συνταγογραφηθεί και ο πλέον προσεκτικός κλινικός γιατρός θα μπορέσουν να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση μόνον εάν και ο ασθενής είναι πρόθυμος για συνεργασία. Η επιτροπή (ευτυχώς!!!) αναγνωρίζει ότι η κρίση του υπεύθυνου κλινικού γιατρού παραμένει σημαντική για την θεραπεία του υπερτασικού ασθενούς (4).

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, έχουν δείξει ευνοϊκά αποτελέσματα στην πρόοδο της διαβητικής και μη διαβητικής νεφρικής νόσου. Μια μικρή αύξηση της κρεατινίνης ορού (μέχρι 35% της βασικής τιμής της) που ίσως προκαλέσουν αυτά τα φάρμακα στους ασθενείς με νεφρική νόσο (λόγω μείωσης της εγκατεστημένης αναπληρωματικής σπειραματικής υπερδιήθησης, η οποία όμως μακροχρόνια έχει ευεργετικά αποτελέσματα), είναι αποδεκτή εκτός αν παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (σπειραματική διήθηση <30 ml/min/1,73 m², που αντιπροσωπεύει κρεατινίνη ορού 2,5-3 mg/dl) θα πρέπει να προστίθενται διουρητικά της αγκύλης σε συνδυασμό ίσως και με άλλης τάξης φάρμακα.

Στόχος της αντιμετώπισης ασθενών με νεφρική νόσο αποτελεί η σταθεροποίηση της εξελικτικής της πορείας προς τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Για τον σκοπό αυτό η σημαντικότερη ιατρική ενέργεια αποτελεί αυτή της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης σε χαμηλά επίπεδα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως και η αναστολή της αναπληρωματικής σπει-

ραματικής υπερδιήθησης. Σημαντικό βήμα στην αναχαίτιση της αύξησης της επίπτωσης χρόνιας νεφρικής νόσου θα αποτελέσουν οι ενέργειες πρόληψης εμφάνισης των συστηματικών παθήσεων του γενικού πληθυσμού, όπως η αθηρωμάτωση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Προς αυτή την κατεύθυνση, ο διεθνής ιατρικός κόσμος αναπτύσσει πρωτοβουλίες για την παγκόσμια αντιμετώπιση και πρόληψη του προβλήματος χρόνιας νεφρικής νόσου στον γενικό πληθυσμό και κυρίως σε ευάλωτους πληθυσμούς όλης της γης (18).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995 Mar;25(3):305-13.
2. Vassan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
3. Lewington S, Clarke R, Qizibash N, et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, The JNC Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
5. Volpe M, Savoia C, De Paolis P et al. The rennin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 (Suppl 3):173-178.
6. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs. *Lancet* 2000; 356:1955-1964.
7. Bakris GL. Protecting renal function in the hypertensive patient: clinical guidelines. *Am J Hypertens* 2005;18:112-119.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329:1456-1462.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 2001;345:851-860
10. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G et al. Successful blood pressure control in the African American Study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-1643.
11. Palatini M, Mormino P, Mos L et al. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: a longitudinal study in the early stage of hypertension. *J Hypertens* 2005;23:175-182.
12. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 3):169-172.
13. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 2):1-246.
14. McGill JB, Brown WW, Chen SC, et al. Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Findings from a community screening program. *Diabetes Educ* 2004;30:196-206.
15. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
16. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26 (Suppl 1):80-82.
17. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-2169.
18. Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK et al. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity-the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int* 2005; Suppl 98:S1-6

Η Φυματίωση Σήμερα

Β. Φιλαδιτάκη

Η φυματίωση εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα μείζονα υγειονομικά προβλήματα σε παγκόσμια κλίμακα. Το επιδημικό κύμα της φυματίωσης στην Ευρώπη, που φθάνει στις μέρες μας, ξεκίνησε το 16^ο αιώνα, κορυφώθηκε το 18^ο και σήμερα βρίσκεται στη φθίνουσα πορεία του. Όμως αυτή η πτωτική πορεία στην οποία συνέβαλε η ανακάλυψη του μυκοβακτηριδίου το 1882 από τον Robert Koch και των αντιφυματικών φαρμάκων το 2^ο ήμισυ του 20^{ου} αιώνα, ανακόπτεται από καταστροφικά γεγονότα, όπως είναι οι παγκόσμιοι πόλεμοι, αλλά και άλλες κοινωνικές αναταραχές που ευνοούν τη μετάδοση και τη νόσηση στις οποίες θα αναφερθώ διεξοδικά στη συνέχεια.

Αποτυπώνοντας το πρόβλημα παγκόσμια με αριθμούς πρέπει να αναφερθεί πρώτον ότι το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, δεύτερον κάθε χρόνο εμφανίζονται 8,4 εκατομμύρια νέα περιστατικά και τρίτον πεθαίνουν περίπου 2.000.000 άνθρωποι ετησίως, δηλαδή περίπου 5.000 την ημέρα. Υπάρχει μεγάλη ανισοκατανομή της νόσου στον κόσμο, αφού το 95% της παγκόσμιας νοσηρότητας και το 98% της παγκόσμιας θνητότητας από τη φυματίωση συμβαίνει στις υπό ανάπτυξη χώρες, ενώ το 5% στις αναπτυγμένες χώρες της Ευρώπης, στις ΗΠΑ, στον Καναδά και την Αυστραλία.

Στις αναπτυγμένες χώρες η ετήσια επίπτωση είναι 10 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ στις υπό ανάπτυξη ανέρχεται σε 250-300/100.000, ενώ υπάρχουν χώρες, όπως στην υπό τη Σαχάρα περιοχή, όπου μπορεί να φθάσουν σε 700/100.000 πληθυσμού, ιδιαίτερα στις χώρες με υψηλή επίπτωση του AIDS. Παρατηρείται ότι 22 χώρες, κυρίως της Αφρικής και της Ν. Ασίας (Ινδία, Κίνα, Ινδονησία, Μπαγκλαντές, Πακιστάν, Αφγανιστάν, Βιετνάμ, Καμπότζη, Ταϊλάνδη, Φιλιππίνες, Μιανμάρ, Ν. Αφρική, Κονγκό, Αιθιοπία, Νιγηρία, Κένυα, Τανζανία, Ζιμπάμπουε, Ουγκάντα, Μοζαμβίκη, Βραζιλία, αλλά και Ρωσία), εμφανίζουν το 80% όλων των νοσήσεων.

Η παγκόσμια αυτή αύξηση των κρουσμάτων φυματίωσης από το 1980 και μετά έχει πολλαπλά αίτια. Μετά το 1950 όταν ανακαλύφθηκαν τα αντιφυματικά φάρμακα, οι επιδημιολογικοί δείκτες της φυματίωσης παρουσίασαν μια βαθμιαία και σημαντική πτώση παγκόσμια. Δυστυχώς, το γεγονός αυτό οδήγησε στην κατάταξη της φυματίωσης στα νοσήματα χαμηλής προτεραιότητας. Κατέπεκταση οι πόροι και τα προγράμματα για τον έλεγχο και την καταπολέμηση της νόσου μειώθηκαν σημαντικά. Το αποτέλεσμα υπήρξε δραματικό. Σήμερα η ανθρωπότητα θρηνεί σχεδόν τον ίδιο αριθμό θανάτων μ'αυτόν πριν από όταν ανακαλύφθηκε από τον Koch το 1882 το μυκοβακτηρίδιο και να σκεφθεί κανείς ότι σήμερα γνωρίζουμε και το αίτιο, αλλά και τον τρόπο μετάδοσης, ενώ υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες.

Πού οφείλεται, επομένως, η αύξηση των κρουσμάτων της φυματίωσης παγκόσμια, που δεν μπόρεσαν να προβλέψουν τα συστήματα υγείας των διαφόρων χωρών, αλλά και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας;

Η αύξηση των κρουσμάτων οφείλεται στην αύξηση του **αριθμού των ευπαθών ομάδων** και της ανεπάρκειας των διαφόρων συστημάτων υγείας να παρέμβουν σε επίπεδο πρόληψης με μέτρα που δεν είναι μόνο υγειονομικά, αλλά και κοινωνικοοικονομικά. Έτσι οι ευπαθείς πληθυσμοί, που έχουν αυξηθεί, είναι οι εξής:

1^ο Οι ασθενείς με AIDS

Υπολογίζεται ότι πάνω από 40 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί με τον HIV. Περίπου 30% των ατόμων αυτών έχει μολυνθεί και με το μυκοβακτηρίδιο. Η λοίμωξη με τον ιό αυξάνει κατά 50 και πλέον φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης φυματίωσης.

Η καταλυτική αυτή σχέση σημαίνει ότι στο μέλλον αναμένονται νέα κρούσματα φυματίωσης, τα οποία

αφορούν κυρίως περιοχές με υψηλή επίπτωση της νόσου, όπως χώρες της Αφρικής κάτω από τη Σαχάρα και της Ν. Ασίας.

2^{ον} Οι μετανάστες, λόγω κακής διαβίωσης, κακής διατροφής και ανεπαρκούς πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας του κράτους που τους φιλοξενεί, νοσούν και μεταδίδουν τη νόσο. Π.χ. οι μετανάστες στο Παρίσι, ηλικίας 25-39 ετών, έχουν 12 φορές μεγαλύτερη συχνότητα φυματίωσης από τους γηγενείς Γάλλους.

3^{ον} Οι πρόσφυγες είναι εκτεθειμένοι στους ίδιους κινδύνους, διότι μετακινούνται συνεχώς κάτω από άθλιες συνθήκες. Υπάρχει μεγάλη θνητότητα στις γυναίκες και τα παιδιά που αποτελούν κυρίως τους πληθυσμούς των προσφύγων.

4^{ον} Αύξηση του αριθμού των πτωχών και των αστέγων των μεγαλουπόλεων. Στη Μανίλα η επίπτωση της φυματίωσης στους φτωχούς είναι 1,5 φορές μεγαλύτερη από τον υπόλοιπο πληθυσμό, ενώ οι άστεγοι του Λονδίνου, του Παρισιού και του Σαν Φρανσίσκο έχουν επίπτωση ανάλογη με αυτήν των πτωχότερων χωρών, όπως το Bangladesh.

5^{ον} Αύξηση του αριθμού των φυλακισμένων στις φυλακές της πρώην Σοβιετικής Ένωσης. Οι κακές συνθήκες υγιεινής, διατροφής και παρακολούθησης οδήγησαν στην έξαρση πολυανθεκτικής φυματίωσης και την επέκταση στην κοινωνία μέσω των συγγενών του προσωπικού, αλλά και των απολυόμενων φυλακισμένων.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει θέσει στόχο για τις χώρες με την υψηλότερη επίπτωση, σύμφωνα με τη «διακήρυξη του Άμστερνταμ» το Μάρτιο του 2000, στόχο ανίχνευσης νέων περιπτώσεων το 70% και την επιτυχή θεραπεία σε ποσοστό 85% εφαρμόζοντας την επιβλεπόμενη θεραπεία.

Ως προς την Ευρώπη, φαίνεται ότι υπάρχει πτώση των νέων περιπτώσεων στη Δυτική Ευρώπη από το 2000 και εντεύθεν με μία μείωση της τάξης περίπου 3%, ενώ στην Κεντρική Ευρώπη η πτώση είναι μικρότερη με εξαίρεση τη Ρουμανία και Βουλγαρία, όπου παρατηρείται αύξηση περίπου 5%, ενώ στις Ανατολικές χώρες η αύξηση είναι 6-12%.

Στην Ελλάδα υπήρξε σημαντική πτώση των κρουσμάτων τη δεκαετία του '80 έως το 1990. Στη συνέχεια, υπήρξε σταθεροποίηση στις 9-10 νέες περιπτώσεις ανά 100.000, ενώ τα τελευταία χρόνια από το 2000 και μετά υπάρχει μείωση με 6-7 νέα περιστατικά ανά 100.000. Φαίνεται όμως ότι δεν δηλώνονται όλα τα κρούσματα και εκτιμάται ότι είναι στο υπερδιπλάσιο των δηλωμένων.

Ο Π.Ο.Υ. προσπαθεί να εφαρμοστεί παγκόσμια (από όλες τις κυβερνήσεις) ένα πρόγραμμα αντιμετώπισης της φυματίωσης που θα περιλαμβάνει:

- τη συνεργασία για την καταπολέμηση της φυματίωσης,
- την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία με τη στρατηγική της άμεσα επιβλεπόμενης βραχείας θεραπείας για τους 2 τουλάχιστον πρώτους μήνες,
- τακτική και αδιάκοπη χορήγηση όλων των αντιφυματικών φαρμάκων,
- παρακολούθηση όλου του προγράμματος από τις κυβερνήσεις,
- αναζήτηση νέων φαρμάκων για την πολυανθεκτική φυματίωση, καθώς και νέων εμβολίων.

Σ'αυτήν την προσπάθεια πρέπει να συμβάλλουν όλοι, αφού με τις σημερινές συνθήκες επικοινωνίας κανείς δεν μπορεί να είναι ασφαλής αν όλοι δεν είναι ασφαλείς.

Νεότερες εργαστηριακές τεχνικές στη διάγνωση και στον έλεγχο της φυματίωσης

Ζ. Ψαρουδάκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ανήκει στην ομάδα *Mycobacterium tuberculosis complex* του γένους των μυκοβακτηριδίων και είναι το αίτιο της φυματίωσης. Τα μυκοβακτηρίδια είναι οξεάντοχοι, αερόβιοι, βραδέως αναπτυσσόμενοι μικροοργανισμοί. Επειδή το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης έχει υψηλή μολυσματικότητα για τον άνθρωπο, είναι σημαντικό η διάγνωση της φυματίωσης να τίθεται όσο το δυνατόν νωρίτερα, ώστε να λαμβάνονται τα μέτρα προστασίας που απαιτούνται για να διακόπτεται η μετάδοση της νόσου.

Η ενεργός νόσος διαγιγνώσκεται με συμβατικές εργαστηριακές μεθόδους που περιλαμβάνουν τον εμπλουτισμό του δείγματος, τη μικροσκοπική εξέταση για την παρουσία οξεάντοχων βακτηριδίων, την καλλιέργεια σε στερεά ή υγρά θρεπτικά υλικά, την ταυτοποίηση του απομονωθέντος στελέχους και τον έλεγχο ευαισθησίας του στα αντιφυματικά φάρμακα. Επειδή τα μυκοβακτηρίδια αναπτύσσονται βραδέως, μπορεί να απαιτηθεί χρόνος 4 εβδομάδων ή και περισσότερο για να τεθεί η διάγνωση.

Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί αρκετές μοριακές μέθοδοι για την ανίχνευση και την ταυτοποίηση του MTB σε κλινικά δείγματα. Οι μέθοδοι αυτές μπορούν δυνητικά να ελαττώσουν το χρόνο που απαιτείται για τη διάγνωση από εβδομάδες σε ημέρες. Το F.D.A. (Food and Drug Administration), θεωρεί την καλλιέργεια σαν μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση της φυματίωσης και συστήνει να γίνεται η καλλιέργεια σε συνδυασμό με κάθε μοριακή μέθοδο.

Γιατί οι νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι είναι αναγκαίες για τη διάγνωση της φυματίωσης;

1. Εξαιτίας της απουσίας ενός πλήρως αποτελεσματικού εμβολίου, η θεραπεία των ενεργών περιπτώσεων φυματίωσης είναι το πλέον σημαντικό στοιχείο των προγραμμάτων ελέγχου της φυματίωσης.

2. Σε πολλές περιοχές η αξία της άμεσης μικροσκοπικής εξέτασης για οξεάντοχα βακτηρίδια έχει ελαττωθεί επειδή έχει αυξηθεί η παρουσία των άτυπων μυκοβακτηριδίων, κυρίως του *Mycobacterium avium complex* (MAC), στα πτύελα ασθενών που θα μπορούσαν να πάσχουν από φυματίωση, όπως ηλικιωμένων με βήχα και ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος ή ασθενών με HIV λοίμωξη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της ειδικότητας και της θετικής προγνωστικής αξίας του άμεσου παρασκευάσματος σε μερικές περιπτώσεις ακόμη και στο 50%. Στην κλινική πράξη, η αξία μιας εξέτασης με ευαισθησία 50% και ειδικότητα 95% είναι πολύ μεγαλύτερη από την αξία μιας εξέτασης με την ίδια ευαισθησία αλλά ειδικότητα μόνο 50%. Στην πρώτη περίπτωση η θετική προγνωστική αξία σε έναν πληθυσμό με επίπτωση της νόσου 10% είναι 53%, ενώ στη δεύτερη περίπτωση είναι μόνο 10%. Η αρνητική προγνωστική αξία θα είναι 94% και 50% αντίστοιχα. Επομένως, μια εξέταση η οποία μπορεί να διαχωρήσει ταχέως το MTB από το MAC, δηλαδή μια μοριακή μέθοδος, θα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη.

3. Η απουσία μιας μεθόδου που να διαγιγνώσκει με ταχύτητα και ακρίβεια τη φυματίωση μπορεί να οδηγήσει σε εμπειρική θεραπεία που δεν είναι απαραίτητη ή δεν είναι αποτελεσματική για τη νόσο του ασθενούς.

4. Οι ασθενείς με θετική μικροσκοπική εξέταση διαγιγνώσκονται ταχέως και αρχίζουν την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή νωρίς. Αντίθετα, οι ασθενείς με αρνητική μικροσκοπική καθυστερούν να διαγνωστούν και σε αυτές τις περιπτώσεις η εξέλιξη της νόσου

μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις για αυτούς. Επίσης, αν και οι περιπτώσεις ασθενών με θετική μικροσκοπική ευθύνονται κυρίως για τη μετάδοση της φυματίωσης, πρόσφατες μελέτες με RFLP δείχνουν ότι περιπτώσεις ασθενών με φυματίωση και αρνητική μικροσκοπική ενοχοποιούνται πολύ περισσότερο για μετάδοση από όσο πιστευόταν μέχρι τώρα.

5. Η κλινική εικόνα των ασθενών σε συνδυασμό με τα ακτινολογικά ευρήματα θέτουν την πιθανότητα της φυματίωσης στο 50% ή και περισσότερο των περιπτώσεων. Προφανώς, μόνο με τα κλινικά ευρήματα δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση της φυματίωσης. Μπορούμε όμως, να ορίσουμε τους ασθενείς στους οποίους δικαιολογείται η εφαρμογή εξειδικευμένων εξετάσεων.

Νέες διαγνωστικές μέθοδοι για τη διάγνωση της ενεργού φυματίωσης

Μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια

Όλα τα κλινικά δείγματα που ελέγχουμε για την ανίχνευση μυκοβακτηριδίων πρέπει να εξετάζονται μικροσκοπικά για την παρουσία οξεάντοχων βακτηριδίων και να καλλιεργούνται σε ειδικά θρεπτικά υλικά.

Η μικροσκοπική εξέταση είναι η ταχύτερη μέθοδος ανίχνευσης μυκοβακτηριδίων, χαρακτηρίζεται από ευαισθησία 50-80% με μέθοδο αναφοράς την καλλιέργεια, ενώ αδυνατεί να διαχωρίσει το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης από τα άλλα μυκοβακτηρίδια. Απαιτούνται 1000-10000 βακτήρια ανά ml υλικού, ανάλογα με την επεξεργασία και τη φυγοκέντρηση του δείγματος, για να έχουμε ένα θετικό αποτέλεσμα. Ελέγχεται και μια νέα μέθοδος επεξεργασίας και εμπλουτισμού του δείγματος, η USP (universal sample processing), η οποία έχει σαν όριο ανίχνευσης τα 250-300 βακτήρια ανά ml υλικού.

Η καλλιέργεια είναι απαραίτητη για τους εξής λόγους:

- 1) είναι περισσότερο ευαίσθητη από τη μικροσκοπική και μπορεί να ανιχνεύσει 10-100 βακτήρια ανά ml υλικού,
- 2) η ανάπτυξη του μικροοργανισμού είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση του είδους,
- 3) η δοκιμασία ευαισθησίας στα αντιφυματικά απαιτεί την καλλιέργεια του μικροοργανισμού και
- 4) ο γονοτυπικός έλεγχος των απομονωθέντων μικροοργανισμών είναι χρήσιμος για επιδημιολογικές μελέτες και για τον έλεγχο εργαστηριακής επιμόλυνσης των δειγμάτων.

Η ευαισθησία της καλλιέργειας είναι 80-85%, ενώ η ειδικότητα 98%.

Για την ταχεία ανίχνευση των μυκοβακτηριδίων χρησιμοποιούνται συστήματα καλλιέργειών όπως:

BACTEC TB 460 (ραδιομετρική μέθοδος, Becton Dickinson (BD))

BACTEC MGIT (μη ραδιομετρική μέθοδος – ανίχνευση φθορισμού, BD)

BACTEC 9000 (ανίχνευση φθορισμού, καλλιέργεια αίματος ή μυελού, BD)

MB/BacT (ανίχνευση αλλαγής χρώματος, Organon)

Septi-Check (διφασικό σύστημα, Roche)

MBCheck (διφασικό σύστημα, Hoffman - LaRoche)

MB Redox (αλλαγή χρώματος, Biotest) και

ESP (ανιχνεύει αλλαγές πίεσως, Difco).

Τα συστήματα αυτά χρησιμοποιούν υγρά θρεπτικά υλικά και ανιχνεύουν την ανάπτυξη των μυκοβακτηριδίων στο μισό χρόνο από ότι οι συμβατικές καλλιέργειες που χρησιμοποιούν στερεά θρεπτικά υλικά. Έτσι, όταν συνδυάζονται με DNA probes για γρήγορη ταυτοποίηση, είναι δυνατόν να πάρουμε θετικό αποτέλεσμα σε 2 εβδομάδες ή λιγότερο για τα περισσότερα από τα δείγματα με θετική μικροσκοπική, και μέσα σε 3 εβδομάδες για τα δείγματα με αρνητική μικροσκοπική. Ο μέσος χρόνος θετικοποίησης της καλλιέργειας στα συστήματα που χρησιμοποιούν διφασικά υλικά, δηλαδή υλικά με υγρή και στερεή φάση, είναι μεγαλύτερος από το σύστημα BACTEC αλλά μικρότερος από το χρόνο που απαιτείται για την ανάπτυξη στα στερεά θρεπτικά υλικά. Πλεονέκτημα της καλλιέργειας σε στερεά θρεπτικά υλικά είναι η δυνατότητα ελέγχου της μορφολογίας της αποικίας, καθώς και η ημιποσοτική εκτίμηση του αριθμού των αποικιών ώστε να είναι εφικτή η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Ανίχνευση μυκοβακτηριδίων στα κλινικά δείγματα με μοριακές μεθόδους

Η βασική αρχή κάθε μοριακής διαγνωστικής τεχνικής είναι η ανίχνευση της ειδικής αλληλουχίας των νουκλεϊνικών οξέων με υβριδισμό με μια συμπληρωματική αλληλουχία (probe), και ακολούθως η ανίχνευση του υβριδίου. Η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνεται αν προηγηθεί πολλαπλασιασμός της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων που θέλουμε να ανιχνεύσουμε. Κάθε τμήμα νουκλεϊνικού οξέος μπορεί να αντιγραφεί με τη χρήση μιας ειδικής πολυμεράσης και υπό την προϋπόθεση ότι γνωρίζουμε την αλληλουχία νουκλεοτιδίων για την δημιουργία των εκκινητών (primers). Γενικά, ο πολλαπλασιασμός ενός νουκλεϊνικού οξέος στόχου γίνεται σε τρία στάδια: αποδιάταξη των ελίκων, σύνδεση του εκκινητή και επιμήκυνση του μορίου. Πολλά διαφορετικά τμήματα DNA ή RNA

έχουν προταθεί σαν στόχοι πολλαπλασιασμού. Επίσης, έχουν προταθεί πολλές τεχνικές για την απομόνωση (extraction) του νουκλεϊνικού οξέος.

Η ειδικότητα των μεθόδων που εφαρμόζονται είναι υψηλή, η ευαισθησία όμως είναι σημαντικά μικρότερη από την ευαισθησία της καλλιέργειας. Θεωρείται ότι με τη μικροσκοπική εξέταση των δειγμάτων του αναπνευστικού ανιχνεύονται οξεάντοχα βακτήρια στο 60-80% των θετικών καλλιέργειών. Η ευαισθησία μιας μεθόδου που πολλαπλασιάζει το νουκλεϊνικό οξύ-στόχο (PCR) αναμένεται να είναι 90-100% όταν η μικροσκοπική είναι θετική και 60-70% όταν η μικροσκοπική είναι αρνητική. Έτσι, ένα θετικό αποτέλεσμα PCR που χρησιμοποιεί εκκινητές ειδικούς για *M. tuberculosis* σε ένα δείγμα με θετική μικροσκοπική δείχνει ότι τα οξεάντοχα βακτήρια που ανιχνεύονται είναι *M. tuberculosis*. Επίσης, ένα αρνητικό αποτέλεσμα PCR σε δείγμα με θετική μικροσκοπική υποδεικνύει την ύπαρξη άτυπων μυκοβακτηριδίων (NTM, Nontuberculous Mycobacteria), εάν αποκλειστεί η ύπαρξη αναστολέων της PCR στο δείγμα. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται ειδικά συνθετικά τμήματα DNA που πολλαπλασιάζονται μαζί με το νουκλεϊνικό οξύ-στόχο (IAC, Internal Amplification Control). Σημειώνεται ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα PCR σε δείγμα με αρνητική μικροσκοπική δεν αποκλείει την παρουσία *M. tuberculosis*.

Από τις διάφορες μοριακές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί λίγες έχουν αξιολογηθεί στα κλινικά εργαστήρια.

1. *Amplacor Mycobacterium tuberculosis Test* (Amplacor MTB) της Roche: χρησιμοποιεί σαν στόχο πολλαπλασιασμού ένα τμήμα 584bp από την υπομονάδα 16S του rRNA το οποίο ανιχνεύεται σε όλα τα είδη μυκοβακτηριδίων. Περιέχει εσωτερικό έλεγχο πολλαπλασιασμού (IAC).

Έχει εγκριθεί από το FDA για εφαρμογή στα δείγματα αναπνευστικού με θετική μικροσκοπική.

Η ευαισθησία της μεθόδου για δείγματα από το αναπνευστικό με θετική μικροσκοπική κυμαίνεται στο 90-100%, ενώ για αυτά με αρνητική μικροσκοπική κυμαίνεται στο 50-95,9%. Σε εξωπνευμονικά όμως δείγματα, η ευαισθησία μειώνεται σε 87,5-100% όταν η μικροσκοπική είναι θετική και σε 17,2-70,8% όταν η μικροσκοπική είναι αρνητική. Όταν εξετάζονται δείγματα πλευριτικού υγρού, γαστρικού υγρού, λεμφαδένων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού τα αποτελέσματα δεν είναι ενθαρρυντικά.

Η ειδικότητα κυμαίνεται στο 91,3-100%.

2. *Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test* (AMTD2) της Gen-Probe: χρησιμοποιεί σαν στόχο πολλαπλασιασμού το μυκοβακτηριδιακό 16S rRNA,

το δε σύστημα πολλαπλασιασμού βασίζεται σε μεταγραφή ενδιάμεσων μορίων DNA. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν περιέχει εσωτερικό έλεγχο πολλαπλασιασμού (IAC) και δεν μπορεί να ανιχνεύσει αναστολεις.

Έχει εγκριθεί από το FDA για εφαρμογή στα δείγματα αναπνευστικού με θετική ή αρνητική μικροσκοπική.

Μελέτες σχετικά με την ευαισθησία της μεθόδου σε δείγματα του αναπνευστικού αναφέρουν ποσοστά 91,7-100% όταν η μικροσκοπική είναι θετική και 65,5-92,9 % όταν είναι η μικροσκοπική είναι αρνητική. Κατά την αξιολόγηση της μεθόδου σε εξωπνευμονικά δείγματα παρατηρήθηκε ευαισθησία 88-100% για τα δείγματα με θετική μικροσκοπική και 63,6-100% για αυτά με αρνητική μικροσκοπική.

Η ειδικότητα κυμαίνεται στο 92,1-100%.

3. *LCx MTB assay*, ABBOTT LCx probe system της Abbott: χρησιμοποιεί τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης λιγκάσης (LCR, Ligase Chain Reaction) και έχει σαν στόχο πολλαπλασιασμού το χρωμοσωμικό γονίδιο του MTB που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη antigen b.

Από τον κατασκευαστή συνιστάται η χρήση σε δείγματα του αναπνευστικού, δεν περιέχει εσωτερικό έλεγχο πολλαπλασιασμού (IAC) και δεν έχει έγκριση από το FDA.

Η ευαισθησία της μεθόδου όταν εξετάζονται δείγματα αναπνευστικού με θετική μικροσκοπική είναι 81,8-100% ενώ για αυτά με αρνητική είναι 35,3-79,2%. Για τα εξωπνευμονικά δείγματα τα ποσοστά είναι ακόμη μικρότερα.

Η ειδικότητα είναι πολύ καλή (92-100%).

4. *BD ProbeTec energy transfer (ET) system* (DTB) της Becton Dickinson: χρησιμοποιεί δύο στόχους οι οποίοι πολλαπλασιάζονται συγχρόνως, με τη μέθοδο πολλαπλασιασμού μετά από μεταφορά και αντικατάσταση αλυσίδας (SDA, Strand Displacement Amplification). Οι στόχοι είναι το IS6110 (ειδικό για το MTB) και το 16S rRNA (κοινό στα περισσότερα μυκοβακτηρίδια). Η διπλή αλυσίδα DNA κόβεται με τη δράση μιας περιοριστικής ενδονουκλεάσης και ενώνεται με το τμήμα Klenow της DNA πολυμεράσης της *Escherichia coli*, η οποία συνθέτει ένα νέο μόριο DNA που αποτελεί το υπόστρωμα το οποίο πολλαπλασιάζεται. Η ανίχνευση των προϊόντων της αντίδρασης με υβριδισμό με ειδική αλληλουχία νουκλεοτιδίων, σημασμένων με φθορίζουσα ουσία, γίνεται παράλληλα με την παραγωγή τους, δηλαδή σε πραγματικό χρόνο (real-time). Περιέχει εσωτερικό έλεγχο πολλαπλασιασμού (IAC), αλλά δεν έχει έγκριση από το FDA.

Αναφέρεται ευαισθησία 98,5-100% για τα δείγμα-

τα με θετική μικροσκοπική και 33,3-85,7% για τα δείγματα με αρνητική μικροσκοπική, καθώς επίσης και για τα εξωπνευμονικά δείγματα.

Η ειδικότητα φαίνεται να είναι πολύ καλή (98,9-100%).

5. INNO-LiPA RIF. TB assay της Innogenetics: πολυπλασιάζει μια μικρή περιοχή περίπου 70 bp του γονιδίου που κωδικοποιεί τη β-υποομάδα της RNA πολυμεράσης (rpoB gene). Εφαρμόζεται η μέθοδος της διπλής ή εμφωλεύουσας PCR (nested PCR). Το σεσημασμένο προϊόν που λαμβάνεται υβριδίζεται (ανάστροφος υβριδισμός) με 10 ολιγονουκλεοτίδια που βρίσκονται ακινητοποιημένα σε παράλληλες σειρές πάνω σε μια ταινία. Η ταινία αυτή περιέχει ειδικούς ανιχνευτές (probes) για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και για το rpoB γονίδιο (άγριου τύπου), όπως και για τις πιο συχνές μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού οι οποίες σχετίζονται με αντοχή στη ριφαμπικίνη. Έτσι, έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να ανιχνεύσει ταυτόχρονα την παρουσία μυκοβακτηριδίου και την αντοχή στη ριφαμπικίνη. Δεν περιέχει εσωτερικό έλεγχο πολλαπλασιασμού (IAC) και δεν έχει έγκριση από το FDA. Έχουν γίνει πολύ λίγες μελέτες για την αξιολόγηση της μεθόδου.

6. GenoType Mycobacteria Direct της Hain: χρησιμοποιεί αρχικά την τεχνική NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) και ακολουθεί ανάστροφος υβριδισμός σε ταινία όπου έχουν ακινητοποιηθεί ολιγονουκλεοτίδια ειδικά για ανίχνευση των: *M. tuberculosis complex*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense* και *M. chelonae complex*. Ο κατασκευαστής συστήνει τη χρήση του σε δείγματα πτυέλων. Περιέχει εσωτερικό έλεγχο πολλαπλασιασμού (IAC) και δεν έχει έγκριση από το FDA.

7. Real-time PCR: έχει περιγραφεί η ανίχνευση του *M. tuberculosis* με τη μέθοδο των molecular beacons, μορίων που εκπέμπουν φως όταν συνδέονται με το προϊόν πολλαπλασιασμού της PCR, με αποτέλεσμα τη γρήγορη ανίχνευση του προϊόντος τη στιγμή που παράγεται, δηλαδή σε πραγματικό χρόνο.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC (Centers for Disease Control and Prevention), για την ορθή χρήση των μοριακών μεθόδων στη διάγνωση της ενεργού φυματίωσης, θα πρέπει να συλλέγονται και να αποστέλλονται στο εργαστήριο 3 δείγματα πτυέλων σε 3 διαφορετικές μέρες για άμεση μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια. Αν η άμεση μικροσκοπική είναι αρνητική συνιστάται η εφαρμογή μοριακής μεθόδου στο πρώτο δείγμα, διαφορετικά στο δείγμα ή τα δείγματα με θετική μικροσκοπική.

Σύμφωνα με το FDA, δε θα πρέπει να εφαρμόζονται οι μοριακές τεχνικές για την ανίχνευση *M. tu-*

berculosis σε δείγματα αναπνευστικού ασθενών με θετική μικροσκοπική, εάν έχουν λάβει αντιφυματική αγωγή για 7 ή περισσότερες ημέρες, ή αν έχουν λάβει θεραπεία για φυματίωση τους τελευταίους 12 μήνες. Στις περιπτώσεις αυτές θα έχουμε ψευδώς θετικά αποτελέσματα που οφείλονται στο γεγονός ότι οι μοριακές μέθοδοι δεν μπορούν να διαχωρίσουν ζωντανούς και νεκρούς μικροοργανισμούς.

Παρόλο που, θεωρητικά, με αυτές τις μεθόδους μπορούμε να ανιχνεύσουμε και ένα μόνο αντίγραφο μιας συγκεκριμένης γενετικής αλληλουχίας, στην πράξη υπάρχουν αρκετά προβλήματα. Καταρχάς, οι μοριακές τεχνικές έχουν υψηλή ειδικότητα, η ευαισθησία τους όμως είναι μικρότερη από αυτή της καλλιέργειας. Επιπλέον, είναι τεχνικές με υψηλό κόστος και απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό.

Ταυτοποίηση των μυκοβακτηριδίων με μοριακές μεθόδους

Η ταυτοποίηση των μυκοβακτηριδίων που έχουν αναπτυχθεί στην καλλιέργεια στηρίζεται στο χρόνο ανάπτυξης, τα βιοχημικά χαρακτηριστικά και την ανάλυση των λιπιδίων του τοιχώματος με χρωματογραφία. Για την ταχεία ταυτοποίηση χρησιμοποιούνται μοριακές τεχνικές όπως το Accuprobe system της GenProbe, το LiPA MYCOBACTERIA της Innogenetics και το GenoType της Hain. Τα συστήματα αυτά χρησιμοποιούν τη μέθοδο του υβριδισμού και προτιμώνται από την HPLC (high performance liquid chromatography) των μυκολικών οξέων και το DNA sequencing του 16S rRNA γονιδίου, οι οποίες είναι εξετάσεις πολύ υψηλού κόστους.

Μέθοδοι ταχείας ανίχνευσης της αντοχής στα αντιφυματικά

Στις περιοχές όπου η πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα, η ταχεία ανίχνευση της αντοχής αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για τη θεραπεία της φυματίωσης και για τον έλεγχο της μετάδοσής της.

Με τη μέθοδο ελέγχου ευαισθησίας στα αντιφυματικά που εφαρμόζεται στα στερεά θρεπτικά υλικά το αποτέλεσμα δίνεται σε 3-4 εβδομάδες.

Σε πολλές περιπτώσεις η ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμπικίνη αρκεί για τη χορήγηση δευτερευόντων αντιφυματικών φαρμάκων. Η ταχεία ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμπικίνη μπορεί να γίνει με την ανίχνευση με μοριακές μεθόδους των συχνότερων μεταλλάξεων στην περιοχή του γονιδίου *rpoB*

του *M. tuberculosis* οι οποίες σχετίζονται με την αντοχή στη ριφαμπικίνη. Με την τεχνική της INNO-LiPA RIF. TB assay (Innogenetics) μπορεί να ανιχνευθεί η αντοχή στη ριφαμπικίνη από το κλινικό δείγμα.

Με την τεχνική της GenoType MTBDR της Hain ανιχνεύεται η αντοχή στη ριφαμπικίνη (συννότερες μεταλλάξεις του γονιδίου *rpoB* του *M. tuberculosis*) ταυτόχρονα με την ανίχνευση αντοχής στην ισονιαζίδη (συννότερες μεταλλάξεις του γονιδίου *katG* του *M. tuberculosis*). Η μέθοδος εφαρμόζεται σε στέλεχος που έχει απομονωθεί από την καλλιέργεια.

Μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή σε άλλα αντιφυματικά φάρμακα μπορούν να ανιχνευθούν με sequencing ή με PCR-SSPC (PCR-single-strand conformation polymorphism).

Τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί η ανίχνευση μεταλλάξεων που σχετίζονται με αντοχή με τη μέθοδο της real-time PCR. Είναι ταχεία και ευαίσθητη μέθοδος, απαιτεί όμως ειδική εργαστηριακή υποδομή υψηλού κόστους.

Με τη χρησιμοποίηση των συστημάτων ταχείας ανίχνευσης μυκοβακτηριδίων όπως το BACTEC TB 460 και το BACTEC MGIT της BD ή το MB/BacT της Organon μπορούμε να έχουμε αποτελέσματα της δοκιμασίας ευαισθησίας σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα εξαρτώμενο από το εναιώρημα του μυκοβακτηριδίου, ακόμη και σε 5 ημέρες.

Επίσης, δοκιμάζεται η μέθοδος της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας (MIC), στην οποία χρησιμοποιούνται ταινίες E-test και τα αποτελέσματα δίνονται σε 5, 7 ή 10 ημέρες.

Μια νεότερη μέθοδος για την εκτέλεση της δοκιμασίας ευαισθησίας χρησιμοποιεί ένα μυκοβακτηριοφάγο luciferase reporter. Ο μυκοβακτηριοφάγος μπορεί να πολλαπλασιαστεί μόνο στα ζωντανά μυκοβακτηρίδια. Έτσι, η παραγωγή φωτός από τους μικροοργανισμούς που καλλιεργούνται σε υλικά που περιέχουν αντιφυματικά φάρμακα δηλώνει την ύπαρξη αντοχής στα συγκεκριμένα αντιφυματικά. Το αποτέλεσμα μπορεί να ληφθεί ακόμα και σε 2 ημέρες.

Ορολογικός έλεγχος

Έχει δοκιμαστεί η ανίχνευση αντισωμάτων για διάφορα αντιγόνα του *M. tuberculosis* με ποικίλα αποτελέσματα. Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της λιποαραμπινομαννάνης (lipoarabinomannan) του κυτταρικού τοιχώματος (anti-LAM IgG) είναι σχετικά ευαίσθητη και ειδική εξέταση για την ενεργό φυματίωση. Μπορεί να εφαρμοστεί σε όσους δεν παράγουν πτύελα ή έχουν αρνητική μικροσκοπική ή είναι ύποπτοι για εξωπνευμονική φυματίωση. Σε ασθενείς με ακτι-

νολογικά ευρήματα που δεν έχουν πάρει θεραπεία, θετικά anti-LAM IgG δεν δείχνουν ενεργό νόσο. Η ευαισθησία σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση είναι 85-93%, ενώ η ειδικότητα εξαρτάται από την επίπτωση της νόσου στον πληθυσμό. Όταν η επίπτωση είναι μικρή, η ειδικότητα είναι 100% και όταν η επίπτωση είναι μεγάλη, η ειδικότητα είναι 89%.

Νέες διαγνωστικές μέθοδοι για τη διάγνωση της λανθάνουσας λοίμωξης από φυματίωση

Η διάγνωση της λανθάνουσας λοίμωξης από φυματίωση στηρίζεται στην αντίδραση φυματίνης (δερμοαντίδραση Mantoux). Μια νέα δοκιμασία που εκτελείται σε δείγμα ολικού αίματος στηρίζεται στην παραγωγή ιντερφερόνης-γ (IFN-γ), που εκκρίνεται από τα CD4+ T λεμφοκύτταρα του αίματος μετά από επώαση των κυττάρων αυτών με τα ειδικά αντιγόνα CFP 10 / ESAT-6 του *M. tuberculosis*. Η μέτρηση της IFN-γ που παράγεται γίνεται με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA). Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 89% και η ειδικότητα 98,1%. Δίνει διασταυρούμενη αντίδραση με τα άτυπα μυκοβακτηρίδια *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*. Δεν επηρεάζεται από τον εμβολιασμό με BCG και έτσι διαχωρίζει αυτούς που έχουν μολυνθεί με *M. tuberculosis* από αυτούς που έχουν εμβολιασθεί με BCG. Η εμπορική του ονομασία είναι T SPOT-TB. Η δημιουργία του στηρίχθηκε στο ELISPOT, το οποίο χρησιμοποιεί σαν αντιγόνο μόνο το ESAT-6. Το QuantiFERON-TB στηρίζεται στην ίδια αρχή, χρησιμοποιεί όμως σαν αντιγόνο, εκτός από το συνδιασμό CFP 10 / ESAT-6 του *M. tuberculosis*, και τη φυματίνη (PPD), με αποτέλεσμα να είναι θετική η αντίδραση και στην περίπτωση εμβολιασμού με BCG.

Νέες τεχνικές που δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά

Η ανάπτυξη νέων τεχνικών που θα παρέχουν ταχεία διάγνωση και θα χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, κυρίως για τη διάγνωση της ενεργού πνευμονικής φυματίωσης με αρνητική μικροσκοπική και της εξωπνευμονικής φυματίωσης, όπως και η εύρεση νέων αξιόπιστων μεθόδων για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, είναι συνεχής.

Proteome system's test: η μέθοδος αυτή υπόσχεται γρήγορη ανίχνευση πρωτεϊνών που εκφράζονται στο *M. tuberculosis*. Η ανίχνευση των αντιγόνων αυτών θα υποδεικνύει ενεργό λοίμωξη και ακόμη θα παρακολουθεί την πορεία της νόσου και την ανταπόκριση των ασθενών στην αντιφυματική αγωγή ανεξάρτητα από την ανοσολογική τους κατάσταση, για

παράδειγμα ασθενών με HIV λοίμωξη.

Xenomics Scientists: ανίχνευση tuberculosis Transrenal-DNA (Tr-DNA) στα ούρα. Η μέθοδος υπόσχεται γρήγορη ανίχνευση πνευμονικής και εξωπνευμονικής φυματίωσης με την εξέταση δείγματος ούρων. Η εξέταση θα παρέχει τη δυνατότητα να καθορίζονται τα ειδικά γενετικά χαρακτηριστικά του στελέχους του μυκοβακτηριδίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια αρκετές νέες μέθοδοι αναπτύχθηκαν για τη διάγνωση της φυματίωσης. Πολλές από αυτές τις εξετάσεις έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία από την άμεση μικροσκοπική εξέταση και δίνουν ταχύτερα αποτελέσματα από την καλλιέργεια. Είναι εξειδικευμένες εξετάσεις υψηλού κόστους, οι οποίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν ευρέως. Η ταχεία διάγνωση της ευαισθησίας στα αντιφυματικά είναι εφικτή. Πρέπει να τονιστεί ότι καμία από τις εξετάσεις δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, όπως και για να κριθεί ο ασθενής μη μολυσματικός. Στις δύο παραπάνω περιπτώσεις πλεονεκτεί η άμεση μικροσκοπική εξέταση για ανεύρεση οξεάντοχων βακτηριδίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1376-1395
- Schluger N.W. Changing Approaches to the Diagnosis of Tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 2020-2024
- Piersimoni C., Scarpano C. Relevance of Commercial Amplification Methods for Direct Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in Clinical Samples. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 5355-5365
- Lobue P. A., Perry S., Catanzaro A. Diagnosis of Tuberculosis. In: Reichman L. B., Hershfield E. S. Tuberculosis. A Comprehensive International Approach, Lung Biology in Health and Disease, 2nd Edition, Marcel Dekker, Inc., 2000, vol. 144: 341-375
- Metchhock B. G., Nolte F. S., Wallace R. J., JR *Mycobacterium* In: Murray P. R., Baron E. J., Pfaller M. A., Tenover F. C., Tenover R. H. Manual of Clinical Microbiology 8th Edition, ASM PRESS, 2003; 532-584
- Long R. Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in Industrialized Countries. *Chest.* 2001; 120: 330-334
- Heifets L. Dilemmas and Realities of Rapid Diagnostic Tests for Tuberculosis. *Chest.* 2000; 118: 4-5
- Watterson S. A., Drobniewski F. A. Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53: 727-732
- Sarmiento O. L., Weigle K. A., Alexander J., et al. Assessment by Meta-Analysis of PCR for Diagnosis of Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 3233-3240
- Dowdy D.W., Maters A., Parrish N., et al. Cost-Effectiveness Analysis of the Gen-Probe Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test as Used Routinely on Smear-Positive Respiratory Specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 948-953
- Lim T. K., Gough A., Chin N. K., et al. Relationship Between Estimated Pretest Probability and Accuracy of *Mycobacterium tuberculosis* Assay in Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. *Chest.* 2000; 118: 641-647
- Gallina M., Troupioti P., Rocco G., et al. Predicting Culture Results for *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *Chest.* 2000; 118: 28-32
- Lim T. K., Mukhopadhyay A., Gough A., et al. Role of Clinical Judgment in the Application of a Nucleic Acid Amplification Test for the Rapid Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Chest.* 2003; 124: 902-908
- Goessens W. H. F., de Man P., Koeleman J. G. M., et al. Comparison of the COMBAS AMPLICOR MTB and BDProbeTec ET Assays for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Respiratory Specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 2563-2566
- Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 2000; 49: 593-594
- EUCAST, Dorbniewski F. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. ESCMID 2002
- Tortoli E., Benedetti M., Fontanelli A., et al. Evaluation of Automated BACTEC MGIT 960 System for Testing Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to Four Major Antituberculous Drugs: Comparison with the Radiometric BACTEC 460 TB Method and the Agar Plate Method of Proportion. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 607-610
- Pfyffer G., Palicova F., Rusch-Gerdes S. Testing of Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to Pyrazinamide with the Nonradiometric BACTEC MGIT 960 System. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 1670-1674
- Somoskovi A., Song Q., Mester J., et al. Use of Molecular Methods To Identify the *Mycobacterium tuberculosis* Complex (MTBC) and To Detect Rifampin Resistance in MTBC Isolates following Growth Detection with the BACTEC MGIT 960 System. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 2685-2693
- Wada T., Maeda S., Tamaru A., et al. Dual-Probe Assay for Rapid Detection of Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* by Real-Time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 5277-5285
- Ruiz M., Torres M., Llanos A. C., et al. Direct Detection of Rifampin- and Isoniazid-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Auramine-Rhodamine-Positive Sputum Specimens by Real-Time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 1585-1589
- Berner P., Bodmer T., Munzinger J., et al. Multicenter Evaluation of the MB/BACT System for Susceptibility

- Testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 1030-1034
23. Hazbon M. H., Guarin N., Ferro B. E., et al. Photographic and Luminometric Detection of Luciferase Reporter Phages for Drug Susceptibility Testing of Clinical *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 4865-4869
 24. Hazbon M. H., del Socorro Orozco M., Labrada L. A., et al. Evaluation of Etest for Susceptibility Testing of Multidrug-Resistant Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 4599-4603
 25. Freixo I. M., Caldas P. C. S., Martins F., et al. H. F. Evaluation of Etest Strips for Rapid Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 2282-2284
 26. Chan E. D., Reves R., Belisli J. T., et al. Diagnosis of Tuberculosis by a Visually Detectable Immunoassay for Lipoarabinomannan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1713-1719
 27. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F., et al. Specific Detection of Tuberculosis Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 59-64
 28. Brock I., Weldingh K., Lillebaek T., et al. Comparison of Tuberculin Skin Test and New Specific Blood Test in Tuberculosis Contacts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 65-69
 29. Scarpellini P., Tasca S., Galli L., et al. Selected Pool of Peptides from ESAT-6 and CFP-10 Proteins for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 3469-3474
 30. Ferrara G., Losi M., Meacci M., et al. Routine Hospital Use of a New Commercial Whole Blood Interferon- γ Assay for the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 631-635
 31. Slams H., Weis S. E., Klucar P., et al. Enzyme-linked Immunospot and Tuberculin Skin Testing to Detect Latent Tuberculosis Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1161-1168
 32. Hill P. C., Jackson-Sillah D., Fox A., et al. Brookes R. H. ESAT-6/CFP-10 Fusion Protein and Peptides for Optimal Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection by Ex Vivo Enzyme-Linked Immunospot Assay in The Gambia. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 2070-2074
 33. Chakravorty S., Tyagi J. S. Novel Multipurpose Methodology for Detection of Mycobacteria in Pulmonary and Extrapulmonary Specimens by Smear Microscopy, Culture, and PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 2697-2702

Φυματίωση πνευμόνων

Α. Μπαλτούκα¹, Δ. Έξαρχος², Χ. Πέππας³

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η ακτινολογική εικόνα της φυματίωσης στον πνεύμονα εξαρτάται από τον τρόπο προσβολής, την ανοσοεπάρκεια του ασθενούς, την ύπαρξη υπερευαισθησίας από προηγούμενη λοίμωξη, τον τρόπο μετάδοσης καθώς και τον άγνωστο λόγο για τον οποίο η νόσος προσβάλλει ορισμένα τμήματα των πνευμόνων. Η ακτινολογική εικόνα μπορεί να διακριθεί ως εξής:

Α. Πρωτοπαθής φυματίωση	Τοπική πνευμονική φυματίωση Λοβώδης φυματιώδη πνευμονία-βρογχο-πνευμονία
Β. Μεταπρωτοπαθής φυματίωση	Ενδοβρογχική φυματίωση Δημιουργία φυματώματος Κεχροειδής φυματίωση
Γ. Φυματιώδη πλευρίτιδα	

Α. Πρωτοπαθής φυματίωση

Η πρωτοπαθής φυματίωση σήμερα δεν απαντάται μόνο σε παιδιά αλλά όλο και περισσότερο και σε ενήλικες. Κλασικά, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης προκαλεί μια μη ειδική πνευμονίτιδα. Σε περίπου 50% των περιπτώσεων οι πρωτοπαθείς εστίες δεν αναγνωρίζονται ποτέ. Το ακτινολογικό εύρημα είναι η παρουσία λεμφαδένων στη σύστοιχη πύλη. Όταν απεικονίζεται πνευμονίτιδα σχεδόν πάντα συνυπάρχει λεμφαδενοπάθεια, συνήθως ετερόπλευρη. Οποιαδήποτε λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου είναι συνέχεια της πυλαίας λεμφαδενοπάθειας. Σε ορισμένους ασθενείς προσβάλλονται μόνο οι πύλες και σε άλλους μόνο το μεσοθωράκιο.

Σε ορισμένες ομάδες ανθρώπων, όπως σε Αφρικανούς και Ασιάτες, η λεμφαδενοπάθεια μπορεί να

είναι εκσεσημασμένη με χαρακτηριστικά όμοια με αυτά του λεμφώματος, σαρκοείδωσης ή και μεταστατικής νόσου. Στους ενήλικες η λεμφαδενοπάθεια είναι περισσότερο σπάνια.

Οι πνευμονικές εστίες της πρωτοπαθούς φυματίωσης έχουν διάσπαρτη κατανομή και αφορούν σε μικρές ασαφείς παρεγχυματικές σκιάσεις μέχρι και τμηματική ή λοβώδη πύκνωση. Για άγνωστο λόγο υπάρχει προδιάθεση προσβολής του δεξιού πνεύμονα. Σε απουσία κοιλοτήτων η εικόνα είναι όμοια με αυτή των πνευμονιών από κοινά μικρόβια. Η ακτινολογική όμως εικόνα της φυματιώδους πνευμονίας όμως δεν μεταβάλλεται ταχέως συγκριτικά με αυτή των κοινών μικροβίων. Η πρωτοπαθής φυματίωση μπορεί να απεικονισθεί ως μάζα σε ενήλικα και ενίοτε υπάρχει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με την κοκκιμάτωση Wegener και με νεοπλασία του πνεύμονα. Συνήθως παρατηρείται μόνο μια εστία αλλά και η παρουσία πολλαπλών εστιών δεν σπανίζει. Η παρουσία κοιλοτήτων ανευρίσκεται στο 10-30% των περιπτώσεων. Η πνευμονική εστία συχνά εξαφανίζεται χωρίς να αφήσει υπολειμματικά στοιχεία στον πνεύμονα ενώ άλλοτε παραμένει ένας μικρός όζος ή ουλή η οποία αποπιτανώνεται με τον χρόνο. Τέτοιες αποπιτανώσεις μπορεί να ανευρεθούν μετά από πρωτοπαθή φυματίωση σε 20% περίπου των περιπτώσεων. Στο 35% των ασθενών παρατηρούνται αποπιτανώσεις μεσοθωρακικών ή πυλαίων λεμφαδένων. Μονήρη ή πολλαπλά φυματώματα ενίοτε εξελίσσονται σε πρωτοπαθή φυματίωση αλλά αυτό γίνεται σπανιότερα από τη δευτεροπαθή φυματίωση. Μελέτες αναφέρουν ότι πλευριτικές συλλογές απαντώνται μεταξύ 6-25% των περιπτώσεων, συνήθως είναι ετερόπλευρες και συνυπάρχει κάποιο πνευμονικό διήθημα.

Η στένωση λοβώδους ή τμηματικού βρόγχου είναι συχνή και οφείλεται σε ενδοβρογχική φυματίωση ή λόγω εξωτερικής πίεσης από λεμφαδένες. Το αποτέλεσμα είναι τμηματική ή λοβώδη ατελεκτασία ενώ ενίοτε συνυπάρχει παγίδευση αέρος.

Η αξονική τομογραφία συνήθως δεν είναι απαραίτητη στην έρευνα της φυματίωσης αν και επιτρέπει καλύτερη χαρτογράφηση της παθολογίας. Η ευαι-

¹Ειδικευόμενη Ιατρός Ακτινοδιαγνωστικής, ²Επιμελητής Β', ³Επιμελητής Α', Τμήμα Αξονικού - Μαγνητικού Τομογράφου, Γ.Ν.Α. "Ευαγγελισμός"

σθησία και ειδικότητά της είναι υψηλότερη καθώς απεικονίζει εστίες στον πνεύμονα οι οποίες δεν αναγνωρίζονταν στην ακτινογραφία και κατά συνέπεια βοηθάει τον ενδοσκόπο σε ορισμένες δύσκολες περιπτώσεις. Η αξονική τομογραφία αναγνωρίζει κοιλότητες οι οποίες ασαφοποιούνταν από πλευριτικές συλλογές, απεικονίζει στενώσεις και αποφράξεις βρόγχων καθώς και πολυποειδείς φυματιώδεις προσεκβολές που προκαλούν ατελεκτασία (1-3).

Στην αξονική τομογραφία, μετά από ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού, σε φυματιώδη λεμφαδενίτιδα οι λεμφαδένες >2εκ παρουσιάζουν περιφερική σκιαγραφική ενίσχυση με υπόπυκνο κέντρο (2). Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας μπορεί να απεικονίσει την κεχροειδή φυματίωση (κέγχροι 1-2 χιλ) ακόμη και όταν η ακτινογραφία είναι αρνητική (4).

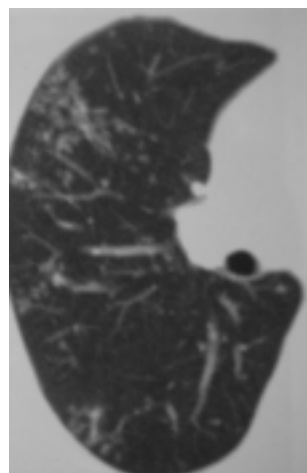
Τοπική πνευμονική φυματίωση

Η κλασική πνευμονική φυματίωση δεν διαγιγνώσκεται συχνά, ωστόσο με αυξανόμενους ρυθμούς διαγιγνώσκεται σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι έχουν και άλλα σοβαρά προβλήματα υγείας κάνοντας τη διάγνωση πιο δύσκολη. Επίσης, η φυματίωση σήμερα στους ενήλικες αφορά σε πρωτοπαθή λοίμωξη και όχι στη κλασική φυματίωση των ενηλίκων. Ένας παράγοντας κλειδί για τη διάγνωση της φυματίωσης είναι να γνωρίζουμε απλά ότι ακόμα υπάρχει. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις το αίτιο είναι ο ανθρώπινος τύπος *M. tuberculosis*, ενώ για τις υπόλοιπες αίτια αποτελούν άτυπα μυκοβακτηρίδια όπως το *M. kansasii* και το *avium intracellulare*.

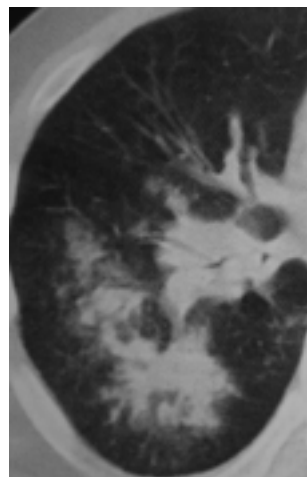
Βροχοπνευμονία-Φυματιώδης Λοβώδη Πνευμονία

Η πύκνωση μπορεί να καταλάβει ολόκληρο λοβό με ταυτόχρονη κοιλοποίηση του λοβού. Η διασπορά των μυκοβακτηριδίων επιτρέπει την εντόπιση λοιμογόνων εστιών σε άλλα σημεία του πνεύμονα. Οι επαναληπτικές ακτινογραφίες υποδεινούν ότι η φυματιώδης λοβώδης πνευμονία είναι περισσότερο βραδεία στην εξέλιξη της από τη συνήθη κοιλοτική πνευμονία.

Η διάσπαρτη βροχοπνευμονία είναι αμφοτερόπλευρη και με κατά τόπους διηθήσεις (εικ. 1,2) ενώ μπορεί να προσβάλλει τμήματα του πνεύμονα τα οποία συνήθως δεν προσβάλλονται όπως τα πρόσθια τμήματα των άνω λοβών και το μέσο λοβό. Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η φυματιώδης βροχοπνευμονία μπορεί να είναι περισσότερο εκτενής, ακόμα και θανατηφόρα. Κοιλότητες μπορεί να μη ανευρεθούν στα αρχικά στάδια ακόμα και όταν ο



Εικόνα 1. Βροχογενή φυματίωση με συρρέοντα ασαφών ορίων οζίδια με κεντρολοβιώδη κατανομή.



Εικόνα 2. Περιβροχοαγγειακά διηθήματα.

ασθενής παρουσιάζει περιπυλαίες πυκνώσεις.

Β. Μεταπρωτοπαθής Φυματίωση

Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν σε αναζωπύρωση ενδογενούς λοίμωξης παρά σε επαναλοίμωξη με *M. tuberculosis*. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της μεταπρωτοπαθούς μπορούν να διακριθούν στα ακόλουθα:

1. Εστίες οξείας φυματιώδους διήθησης στον πνευμονικό ιστό.
2. Σχηματισμός κοιλοτήτων. Οφείλονται σε τυροειδοποιημένη νέκρωση και σε φυματιώδη διεργασία εντός πνευματοκήλης ή εμφυσηματικής κύστης που δημιουργήθηκαν από ινώδη στοιχεία ή ενδοβρογ-

χική νόσο.

3. Ίνωση και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα. Η έκταση της ίνωσης και η καταστροφή του πνεύμονα εξαρτώνται από παράγοντες όπως η τυροειδοποιημένη νέκρωση και ο βαθμός ενδοβρογχικής και πλευριτικής νόσου.
4. Αποτιτανώσεις. Δημιουργούνται δυστροφικές αποτιτανώσεις σε εστίες νέκρωσης. Χρειάζεται αρκετό διάστημα για να αναδειχθούν ακτινολογικά, γι' αυτό το λόγο απεικονίζονται ταυτόχρονα με ινώδη στοιχεία ή φυματώματα.
5. Φυμάτωμα. Απεικονίζεται σαν όζος ή μάζα, όπου επανειλημμένες λοιμώξεις έχουν δημιουργήσει έναν πυρήνα τυροειδοποιημένης νέκρωσης περιβαλλόμενης από επιθηλιοειδή κύτταρα και κολλαγόνο με περιφερική διήθηση από στρογγύλα κύτταρα.

Στα αρχικά στάδια η μεταπρωτοπαθής φυματίωση απεικονίζεται ως τοπικές υποτομηματικές πυκνώσεις με ασαφή όρια οι οποίες συρρέουν. Είναι δυνατόν να εμφανιστούν και μικρές δορυφορικές εστίες στον άλλο πνεύμονα. Προσβάλλονται συνήθως τα οπίσθια τμήματα των άνω λοβών και τα κορυφαία των κάτω. Η αμφοτερόπλευρη και πολυλοβώδης εντόπιση είναι συχνή. Αεροβροχογράμματα δεν υπάρχουν λόγω της περιφερικής εντόπισης των πυκνώσεων. Ακόμη και σε απουσία πλευριτικής συλλογής η εμφάνιση τοπικής πάχυνσης του υπεζωκότα είναι εμφανής.

Η κοιλοποίηση είναι ένα χαρακτηριστικό εύρημα της μεταπρωτοπαθούς φυματίωσης το οποίο συνηγορεί υπέρ αναζωπύρωσης. Ακόμα και μικρές πνευμονικές εστίες κοιλοποιούνται με αποτέλεσμα την ανεύρεση κοιλοτήτων διαφόρων μεγεθών. Οι κοιλότητες συνήθως ασαφοποιούνται από παρακείμενα διηθήματα και ενίοτε υπάρχουν υδραερικά επίπεδα. Πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί μια εμφυσηματική κύστη της κορυφής του πνεύμονα από μια κοιλότητα (οι κοιλότητες ευρίσκονται στη μέση των διηθημάτων). Σε αυτές τις περιπτώσεις χρήσιμη είναι η αξονική τομογραφία.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας, τα διηθήματα γίνονται περισσότερο σαφή και ανευρίσκονται ινώδη στοιχεία στον παρακείμενο πνευμονικό ιστό. Η σταδιακή συρρίκνωση του πνευμονικού παρεγχύματος εμφανίζεται με μετατόπιση των μεσολοβίων σχισμών ή έλξη των πνευμονικών αγγείων. Ο βαθμός των βρογχεκτασιών εξ έλξεως αξιολογείται καλύτερα με την αξονική τομογραφία. Στις περιοχές όπου ανευρίσκονται ινώδη στοιχεία εμφανίζονται αποτιτανώσεις, τα υδραερικά επίπεδα εξαφανίζονται όπου υπήρχαν και οι κοιλότητες είτε εξαφανίζονται ή χρονίζονται, συνήθως με λεπτά εσωτερικά τοιχώματα.

Ενδοβρογχική Φυματίωση

Ενίοτε μια φυματιώδη εστία εξορμάται από ή εκτείνεται σε ένα μεγάλο βρόγχο με αποτέλεσμα τη δημιουργία κοκκιάματος το οποίο προκαλεί ενδοβρογχική στένωση που με τη σειρά του προκαλεί ατελεκτασία ή αποφρακτικό εμφύσημα. Τα πνευμονικά διηθήματα μπορεί να ασαφοποιηθούν από την ατελεκτασία με αποτέλεσμα η διάγνωση να καθυστερήσει λόγω του ότι στην ακτινογραφία η υποκείμενη παθολογία δεν είναι εμφανής.

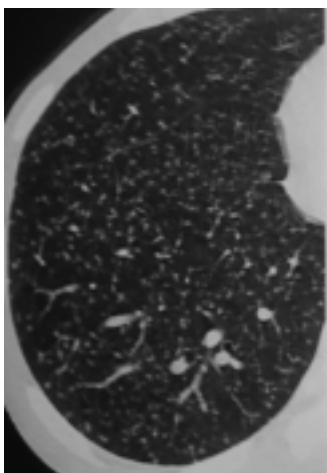
Μια ενδιαφέρουσα καθυστερημένη επιπλοκή είναι οι βρογχόλιθοι (5,6). Ένας αποτιτανωμένος λεμφαδένας μπορεί να διαβρώσει παρακείμενο βρόγχο και να εισχωρήσει εντός με αποτέλεσμα τη δημιουργία πνευμονίας με αιμόπτυση. Περιφερικά ο πνεύμονας ατελεκτατεί λόγω απόφραξης ή δημιουργούνται πυκνώσεις που οφείλονται σε αναρρόφηση αίματος ή αποφρακτικής πνευμονίας. Σε περίπτωση ύπαρξης βαλβιδικού μηχανισμού δημιουργείται εγκλωβισμός αέρα. Πολλές φορές δεν διαγιγνώσκεται η ύπαρξη βρογχόλιθου επειδή η αποτιτανώσεις αξιολογούνται ως αποτιτανωμένοι λεμφαδένες. Η αξονική τομογραφία είναι η μέθοδος η οποία απεικονίζει και χαρτογραφεί ευκρινώς τους βρογχόλιθους, επιβάλλεται δε η τεχνική των λεπτών τομών.

Φυμάτωμα

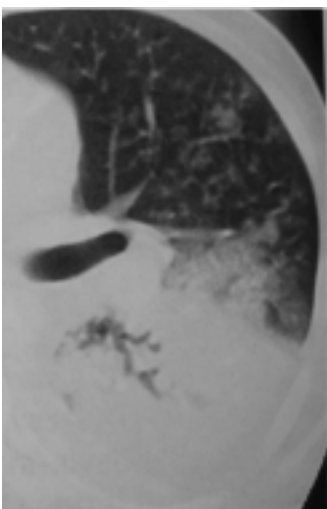
Τα φυματώματα είναι μικρές εστίες φυματίωσης όπου εντός αυτών υπάρχει ισορροπία μεταξύ ενεργού φλεγμονής και ταυτόχρονης αποκατάστασης των βλαβών. Συνήθως έχουν σαφή όρια και ομαλή παρυφή ενώ εάν άπτονται ινωδών στοιχείων τα όρια λόγω έλξης είναι ασαφή. Το μέγεθός τους μπορεί να φτάσει τα 5εκ. και να έχουν πολλαπλή εντόπιση. Αποτιτανώνονται με τη πάροδο του χρόνου και μετά από παρατεταμένη παρακολούθηση και αξιολόγηση έχει παρατηρηθεί και αύξηση του μεγέθους τους. Η πλήρης εξαφάνιση είναι σπάνια καθώς και η κοιλοποίησή τους.

Κεχρροειδής Φυματίωση

Η κεχρροειδής φυματίωση οφείλεται στην αιματογενή διασπορά της νόσου, δεν είναι συνήθης αλλά έχει άσχημη πρόγνωση. Στο πνευμονικό παρέγχυμα απεικονίζονται πολλαπλά κοκκιάματα 2-3χιλ, μεγέθους κέγχρου, με διάσπαρτη και ομοιογενή κατανομή (εικ. 3,4). Λόγω του ότι τα οζίδια πρέπει να φτάσουν σε ορισμένο μέγεθος για να απεικονισθούν, είναι δυνατόν να είναι προσβεβλημένοι ασθενείς που



Εικόνα 3. Κεγχροειδής φυματίωση.



Εικόνα 4. Βρογχογενής διασπορά με πύκνωση και πολλαπλά κεγχροειδή οζίδια στον άνω λοβό.

έχουν ακτινογραφία χωρίς ευρήματα (σχετικές μελέτες φτάνουν το ποσοστό στο 30%) (7). Η κεγχροειδής φυματίωση δεν προκαλεί αποτιτανώσεις. Όταν αναγνωριστούν σε απεικονιστικό έλεγχο, η διάγνωση της φυματίωσης πρέπει να είναι η πρώτη στην διαφοροδιαγνωστική σκέψη, αν και παρατηρούνται οζίδια δίκην κέγχρου και σε άλλες παθήσεις.

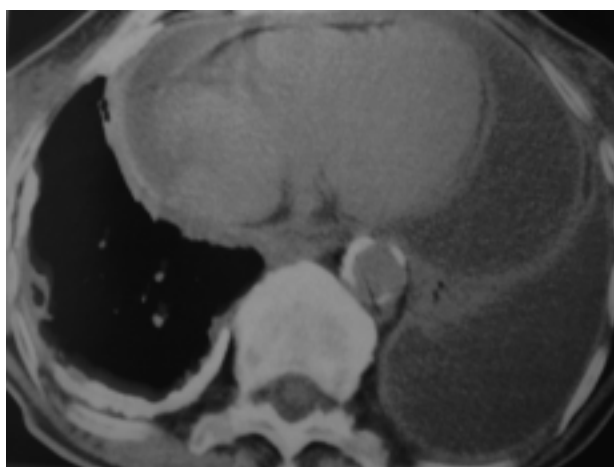
Η κεγχροειδής φυματίωση σπάνια προκαλεί ARDS, σε τέτοια περίπτωση όμως η διάγνωση είναι δύσκολη διότι παρεμβάλλεται η διάχυτη παθολογία του πνευμονικού παρεγχύματος. Το ίδιο συμβαίνει όταν συνυπάρχει διάμεση πνευμονοπάθεια.

Η πρωτοπαθής και η μεταπρωτοπαθής φυματίωση

μπορεί να επεκταθούν και εξωθωρακικά όπως στο γαστρεντερικό σύστημα, λάρυγγα, ουροποιητικό σύστημα, οστά, αρθρώσεις και ΚΝΣ. Σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται γενικά ότι η πρωτοπαθής εστία εισόδου είναι οι πνεύμονες αν και ορισμένες φορές δεν υπάρχουν ακτινολογικά ευρήματα ή στοιχεία. Η φυματίωση του λάρυγγα και του γαστρεντερικού συστήματος σχετίζονται με την πρωτοπαθή φυματίωση

Γ. Φυματιώδης Πλευρίτιδα

Οποιαδήποτε φυματιώδη εστία μπορεί να προσβάλλει τον σύστοιχο υπεζωκότα με αποτέλεσμα κάποιου βαθμού εστιακή πάχυνση του υπεζωκότα να μην είναι σπάνιο εύρημα. Μελέτες με αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας έχουν δείξει ότι η πάχυνση του υπεζωκότα στις κορυφές οφείλεται σε ενσπύση εξωπλευρικού λίπους. Οι πλευριτικές συλλογές είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με διάχυτη φυματίωση (εικ.5). Σε περίπτωση όπου ανευρεθεί μεγάλη ποσότητα ετερόπλευρης πλευριτικής συλλογής ακόμα και σε απουσία πνευμονικών αλλοιώσεων, κλινικών ευρημάτων, ή ακόμα και μετά από αρνητική ανάλυση του πλευριτικού υγρού, στη διαφοροδιάγνωση θα πρέπει να συμπεριληφθεί και η φυματιώδης πλευρίτιδα. Σπανιότερα, η πλευριτική αντίδραση (ιδίως όταν συνίσταται κύρια από κυτταρικό περιεχόμενο) εμφανίζεται ως διάχυτη ανομοιογενής πάχυνση αυτού, με αποτέλεσμα να έχει απεικονιστικούς χαρακτήρες ως επί μεσοθηλιώματος ή μεταστατικής πλευριτικής νόσου (8). Η αξονική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την ακτινογραφία στην



Εικόνα 5. Φυματιώδης πλευροπερικαρίτιδα σε γυναίκα 81 ετών. Απεικόνιση επασβέστωσης δεξιού υπεζωκότα που θέτει την υπόνοια παλαιάς φυματιώδους πλευρίτιδας.

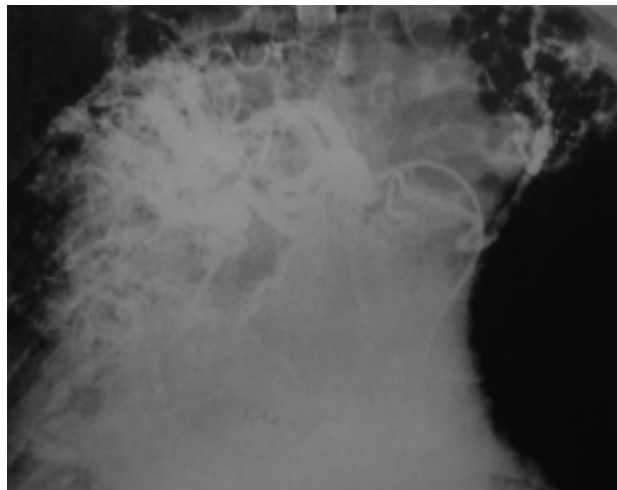
ανάδειξη εστιών στον πνεύμονα, ορισμένες φορές η βιοψία του υπεζωκότα επιβάλλεται για τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας.

Μετά από κατάλληλη θεραπεία όλες οι αλλοιώσεις μπορεί να εξαφανιστούν αλλά συχνά παρατηρείται ουλώδης ιστός ο οποίος ασαφτοποιεί την πλευροδιαφραγματική γωνία και έλκει το ημιδιάφραγμα. Σε περιπτώσεις όπου ο ουλώδης ιστός είναι εκτεταμένος μπορεί να μην επιτρέψει την έκπτυξη τμήματος του πνεύμονα.

Η φυματιώδη πλευρίτιδα μπορεί να εγκυστωθεί και να δημιουργηθεί φυματιώδες εμπύημα. Το εμπύημα ενίοτε διαπερνά το τοιχωματικό υπεζωκότα δημιουργώντας ένα υποδόριο απόστημα, το εμπύημα *necessitans*. Επίσης, το εμπύημα μέσω συριγγίου μπορεί να επικοινωνήσει με βρόγχο ενώ τέτοια βρογχοπλευρικά συρίγγια χρονίζουν κάνοντας την θεραπεία τους δύσκολη. Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη στο να αναδείξει ενεργές εστίες στη φυματιώδη πλευρίτιδα, οι οποίες απεικονίζονται ως συλλογές εντός των παχύνσεων του υπεζωκότα. Με λεπτές τομές ακόμα και τα βρογχοπλευρικά συρίγγια ενίοτε απεικονίζονται (9).

Η πνευμονική φυματίωση ως αίτιο αιμόπτυσης

Η αιμόπτυση απαντάται αρκετά συχνά στην ενεργό φυματίωση καθώς επίσης και σε επιπλοκές ή επακόλουθα της φυματίωσης όπως είναι η ανάπτυξη βρογχογενούς καρκίνου σε παλαιά ουλώδη αλλοιώ-



Εικόνα 6. Εκλεκτική βρογχική αγγειογραφία σε ασθενή με χρόνια ινώδη φυματίωση και αιμόπτυση. Η βρογχική αρτηρία έχει διαστάσεις συγκρίσιμες με αυτές μιας φυσιολογικής μηριαίας αρτηρίας.

ση ή η αναζωπύρωση φυματίωσης σε ασθενή με καρκίνο του πνεύμονα λόγω ανοσοκαταστολής. Άλλα αίτια αιμόπτυσης αποτελούν η δημιουργία μυκητώματος εντός μίας φυματιώδους κοιλότητας ή ακόμα πιο συχνά η παρουσία βρογχεκτασιών που δημιουργήθηκαν μετά από φυματιώδη λοίμωξη (βρογχεκτασίες εξ έλξεως). Η αιμορραγία σε αυτή την περίπτωση προέρχεται από βρογχική αρτηρία. Τέλος, η δημιουργία μυκωτικού ανευρύσματος σε πνευμονική αρτηρία είναι άλλο ένα αίτιο αιμόπτυσης. Ένας τρόπος θεραπευτικής αντιμετώπισης της αιμορραγίας από τις βρογχικές και πνευμονικές αρτηρίες είναι ο εμβολισμός αυτών (10,11).

Ακτινογραφία θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος έχει σπουδαίο ρόλο στη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης. Με τις ακτινογραφίες παρακολουθείται η εξέλιξη της νόσου καθώς και η ανταπόκριση στη θεραπεία. Δεν θα πρέπει να αξιολογείται η νόσος μόνο από μία ακτινογραφία ακόμα και αν τα ευρήματα των αποτιτανώσεων και ουλορικνωτικών αλλοιώσεων είναι έκδηλα διότι ενεργές εστίες μπορεί να υποκρύπτονται. Κάτω από κάποιες ανεπιθύμητες καταστάσεις φυματιώδεις εστίες που προϋπάρχουν μπορεί να αναζωπυρωθούν. Η ύπαρξη όζων και κοιλοτήτων είναι ευρήματα που συνηγορούν υπέρ ενεργού νόσου. Χρήσιμες πληροφορίες πάντα μπορούν να δώσουν στον κλινικό ιατρό και στον απεικονιστή παλαιές ακτινογραφίες που θα χρησιμοποιηθούν για σύγκριση.

Ευρήματα Αξονικής Τομογραφίας (1-4,12-18)

Η ύπαρξη κοιλοτήτων είναι εύρημα ενδεικτικό ενεργού νόσου όπως ήδη αναφέρθηκε, ειδικά εάν η εξωτερική παρυφή του τοιχώματος είναι ασαφής με προσεκβολές διηθημάτων στο παρακείμενο πνευμονικό παρέγχυμα. Το έσω τοίχωμα της κοιλότητας είναι λείο ή ανώμαλο ενώ συνήθως υπάρχει και μικρή ποσότητα συλλογής εντός αυτής. Μελέτες αναφέρουν ότι η αξονική τομογραφία απεικονίζει κοιλοότητες σε διπλάσιο ποσοστό συγκριτικά με την ακτινογραφία θώρακος. Η ανάδειξη κοιλότητας σε επαφή με μια μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή είναι σημείο ενδεικτικό φυματιώδους πλευρίτιδας. Υπάρχει αυξημένη παρουσία κοιλοτήτων με ασυνήθιστες εντοπίσεις σε διαβητικούς και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Η αξονική τομογραφία απεικονίζει πνευμονικά διηθήματα τα οποία δεν απεικονίζονταν σε ακτινογραφίες και επίσης χρησιμεύει στη ανάδειξη πυλαίας ή

μεσοθωρακικής λεμφαδενοπάθειας. Μελέτες αναφέρουν ότι η διάγνωση της φυματίωσης έγινε μόνο μετά από την εξέταση των ασθενών με αξονικό τομογράφο ενώ ευρήματα όπως όζοι και κεγχροειδή διασπορά δεν αναδείχθηκαν με τις ακτινογραφίες θώρακος.

Οι επιπλοκές της φυματίωσης (19) όπως το εμπύημα, η επέκταση της λοίμωξης στο θωρακικό τοίχωμα, το βρογχοπλευρικό και οισοφαγομεσοθωρακικό συρρίγιο, οι στενώσεις και αποφράξεις βρόγχων απο ενδοβρογχική επέκταση, η ινώδης μεσοθωρακίτιδα (εικ. 7), η περικαρδίτιδα και συμπιεστική περικαρδίτιδα απεικονίζονται με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από τις ακτινογραφίες θώρακος (13).

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΑΙ AIDS (20)

Η Ευρώπη, όσον αφορά τον τρόπο μετάδοσης της νόσου, μπορεί να διαχωριστεί σε δύο διαφορετικές περιοχές:

1. Νότια Ευρώπη (Ιταλία, Ισπανία, Νότια Γαλλία) – συνήθως αφορά σε χρήστες ναρκωτικών.
2. Δυτική και Βόρεια Ευρώπη – το 66 % των ασθενών έχουν μολυνθεί μέσω σεξουαλικής μετάδοσης.

Η φυματίωση είναι πιο συχνή σε χρήστες ουσιών με HIV(+) (22% στις μεσογειακές χώρες, 25% στην Γερμανία έναντι 10% των HIV(+) ασθενών χωρίς ιστορικό χρήσης ουσιών).

Οι HIV(+) χρήστες ουσιών μολύνονται νωρίτερα (40% με CD4 > 200/μl και 30% με CD4<50 μl) σε σχέση με τους μη χρήστες (14% με CD4>200/μl και 48% με CD4<50μl).

Η φυματίωση σήμερα έχει απόλυτη σχέση με το

AIDS. Μπορεί να εμφανιστεί με CD4>400 μl. Σε αυτούς τους ασθενείς η φυματίωση δεν έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά από τους HIV(-) ασθενείς. Συχνά φαίνεται ότι ακολουθεί το τύπο της μεταπρωτοπαθούς φυματίωσης που αφορά στους άνω λοβούς. Στα προχωρημένα στάδια της HIV λοίμωξης, η πνευμονική φυματίωση συμπεριφέρεται σαν την πρωτοπαθή με εντόπιση στους κάτω και άνω λοβούς, με πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και λιγότερες κοιλότητες (21,22).

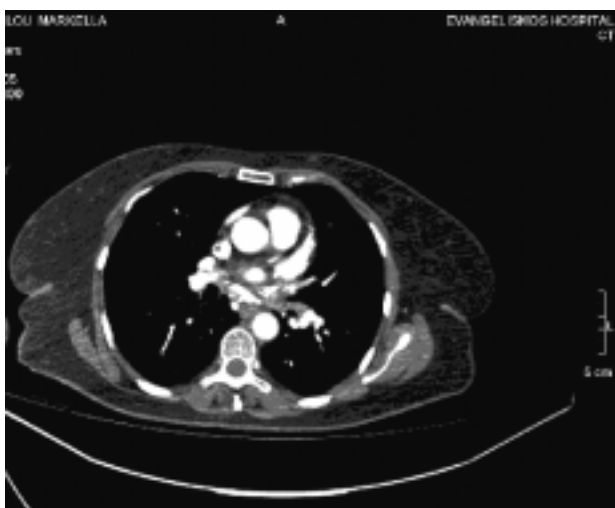
Στο 50% μόνο των ασθενών η TBC αφορά τον πνεύμονα και τους λεμφαδένες. Γενικά στις Ευρωπαϊκές χώρες, η κεγχροειδής φυματίωση είναι σπάνια σε οροαρνητικούς αλλά εμφανίζεται σε HIV(+) ασθενείς, κατά συνέπεια η διάγνωση της κεγχροειδούς φυματίωσης πρέπει να εγείρει την υποψία HIV(+) λοίμωξης.

Τυπικά ευρήματα φυματίωσης σε HIV(+) ασθενείς είναι:

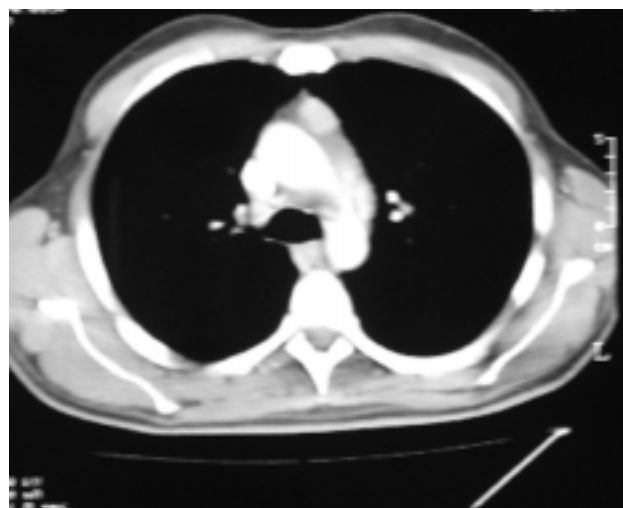
1. Μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια
2. Κεγχροειδή ή οζώδη διηθήματα
3. Ομοιογενή μορφολογία των διηθημένων περιοχών
4. Πάχυνση των τοιχωμάτων των βρόγχων
5. Κοιλότητες (εικ. 8,9,10,11)

Πλεονεκτήματα Πολυτομικού Αξονικού Τομογράφου (23,24):

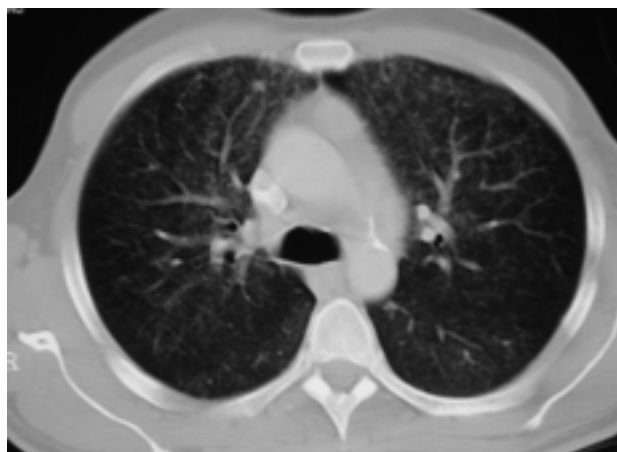
1. Ταχύτητα: Πλεονέκτημα σε ασθενείς μη συνεργάσιμους ή δυσπνοικούς.
2. Αποφυγή λήψης τομών για εικόνες υψηλής διακριτικότητας (HRCT): μπορούν να γίνουν ανασυνθέ-



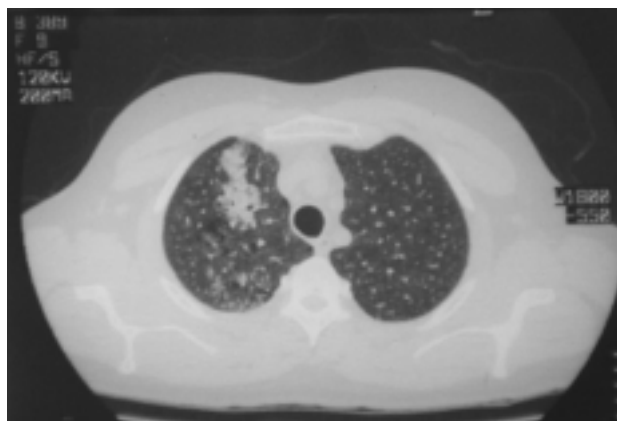
Εικόνα 7. Ινώδης μεσοθωρακίτιδα: έκδηλες αποπιτανώσεις και παρουσία ινώδων στοιχείων στο μεσοθωράκιο.



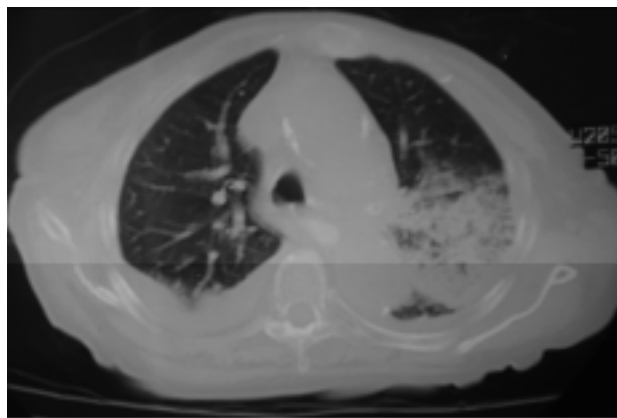
Εικόνα 8. Ασθενής με AIDS και συνύπαρξη TBC λοίμωξης: προαγγειακός λεμφαδένας > 1 cm.



Εικόνα 9. Ασθενής με AIDS και συνύπαρξη TBC λοίμωξης: οζιδιακές διηθήσεις και εικόνα tree-in-bud.



Εικόνα 10. Ασθενής με AIDS και συνύπαρξη TBC λοίμωξης: διάσπαρτα κεχροειδή οζίδια με εικόνα θολής υάλου. Συρρέουσες οζιδιακές αλλοιώσεις με ασαφή όρια στο πρόσθιο τμήμα του δεξιού άνω λοβού.



Εικόνα 11. Ασθενής με AIDS και συνύπαρξη TBC λοίμωξης: πλευριτική συλλογή δεξιά, περιβροχοαγγειακό διήθημα αριστερού άνω λοβού, συλλογή μεσολοβίου σύστοιχα.

σεις εικόνων με μικρότερο πάχος τομής και διαφορετικό βήμα με αποτέλεσμα οι πρώτες λήψεις να καλύπτουν και την εξέταση της HRCT.

3. Αυξημένη περιοχή κάλυψης ή συνδυασμός διαφόρων εξετάσεων σε μία μόνο φάση π.χ. HRCT και αγγειογραφία.

4. Λεπτότερες τομές: το πλεονέκτημα των λεπτών τομών και της ιστροπικής απεικόνισης είναι η ικανότητα ανασύνθεσης των εγκάρσιων εικόνων σε τρία επίπεδα και η δυνατότητα εφαρμογής της εικονικής ενδοσκόπησης.

Ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης ή ακόμα και χειρουργικής αντιμετώπισης αυτής, η δυνατότητα αξιολόγησης του θωρακικού κλωβού και της σπονδυλικής στήλης τρισδιάστατα, ταυτόχρονα με την αξιολόγηση του πνευμονικού παρεγχύματος και του υπεζωκότα σε τρία επίπεδα και της εικονικής βρογχοσκόπησης μπορεί να φανεί χρήσιμη.

Τα συστήματα καθοδήγησης, laser ή ηλεκτρομαγνητικά, και η ακτινοσκόπηση (guiding systems – CT fluoroscopy) που προσαρμόζονται στους νεότερους πολυτομικούς τομογράφους επιτρέπουν ακριβέστερη, ταχύτερη και πιο ασφαλή προσπέλαση σε μικρές ή εν τω βάθει βλάβες,

Εικονική βρογχοσκόπηση (25-28)

Η εικονική βρογχοσκόπηση απεικονίζει άριστα το κεντρικό τραχειοβρογχικό δένδρο (εικ. 12) και έχει ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι της κλασικής βρογχοσκόπησης.

Είναι μη επεμβατική μέθοδος και ανεκτή από όλους



Εικόνα 12. Εικονική βρογχοσκόπηση.

τους ασθενείς. Απεικονίζει το βρογχικό δένδρο περιφερικά μιας στένωσης. Το πιο σημαντικό είναι ότι δίνει επιπρόσθετες πληροφορίες των παρακείμενων ιστών από τις κλασικές τομές. Έτσι, πληροφορεί τον ιατρό για την κατάσταση των τοιχωμάτων του τραχειοβρογχικού δένδρου, για τον αυλό, για την παρουσία λεμφαδένων και την πλήρη χαρτογράφηση αυτών και, τέλος, για παθολογικές αλλοιώσεις του πνευμονικού παρεγχύματος.

Λειτουργεί πάντα επικουρικά της κλασικής βροχοσκόπησης και δεν μπορεί να την αντικαταστήσει. Σε ορισμένες περιπτώσεις καθοδηγεί τον βροχοσκόπο σε περίπτωση διαβρογχικής βιοψίας. Σε μετεχειρητικούς ασθενείς μπορεί να χαρτογραφήσει το βρογχικό δένδρο σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν στενώσεις ή αλλαγή της ανατομίας. Στην καθημερινή κλινική πράξη, ο συνδυασμός της βροχοσκόπησης και των λήψεων του πνεύμονα με λεπτές τομές σε τρία επίπεδα δίνει χρήσιμες πληροφορίες στον κλινικό ιατρό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Choe KO, Jeong HJ, Sohn HY: Tuberculous bronchial stenosis: CT findings in 28 cases, *AJR* 1990; 155: 971-976.
2. Kim Y, Lee K, Yoon JH, et al: Tuberculosis of the trachea and main bronchi; CT findings in 17 patients, *AJR* 1997;168: 1051-1056.
3. Lee KS, Im J-G: CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management, *AJR* 1996;164: 1361-1367.
4. Oh Y-W, Kim YH, Lee NJ, et al: High resolution CT appearance of millary tuberculosis, *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 862-866.
5. Vix VA: Radiographic manifestations of broncholithiasis, *Radiology* 1978; 128: 295-299.
6. Shin MS, Ho KJ: Broncholithiasis: its detection by computed tomography in patients with recurrent hemoptysis of unknown etiology, *J Comput Tomogr* 1983;7: 189-193.
7. Kwong JS, Carignan S, Kang E-Y, et al: Millary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography, *Chest* 1996; 110: 339-342.
8. Nyman RS, Brismar J, Hugosson C, et al: Imaging of tuberculosis- experience from 503 patients. 1. Tuberculosis of the chest, *Acta Radiol* 1996; 37: 482-488.
9. Hulnick Dh, Naidich DP, McCauley DI: Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography, *Radiology* 1983; 149: 759-765.
10. Ramakantan R, Bandekar VG, Chandi MS, et al: massive hemoptysis due to pulmonary tuberculosis: control with bronchial artery embolization, *Radiology* 1996; 200: 691-694.
11. Remy J, Smith M, Lemaitre L, et al: Treatment of massive hemoptysis by occlusion of a Rasmussen aneurysm, *AJR* 1980; 135: 605-606.
12. Hatipoglou ON, Osma E, Manisali M, et al: High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis, *Thorax* 1996; 1: 397-402.
13. Im J-G, Kim JH, Han MC, et al: Computed tomography of esophagomediastinal fistula in tuberculous mediastinal lymphadenitis, *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 89-92.
14. Im J-G, Itoh H, Han MC: CT of pulmonary tuberculosis, *Semin US CT MRI* 1995; 16: 420-434.
15. Kushihashi T, Munechika H, Motoya H, et al: CT and MRI findings in tuberculous mediastinitis, *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 379-382.
16. Lee KS, Song KS, Lim TH, et al: Adult-onset of pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans, *AJR* 1993; 160: 75-758.
17. Poey C, Verhaegen F, Giron J, et al: High resolution chest CT in tuberculosis: evolutive patterns and signs of activity, *J Comput Tomogr* 1997; 21: 601-607.
18. Goo JM et al: CT of tuberculosis and non tuberculosis mycobacterial infections, *Radiol Clin North Am* 2002; 40(1): 73-87.
19. Kim HY. Thoracic sequale and complications of tuberculosis in AIDS, *Radiographics* 2001; 21(4): 839-58, discussion 859-60.
20. Sauborn DP. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS, *J Thorac Imaging* 2002; 17(1): 28-33.
21. Leung AN, Brauner MW, Gamsu G, et al: Pulmonary tuberculosis: comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients, *Radiology* 1996; 198: 687-691.
22. Alpert PL, Munsiff SS, Gourevitch MN, et al: A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival, *Clin Infect Dis* 1997; 24: 661-668.
23. Flohr T, Stierstorfer K, Bruder H, et al: New technical developments in multislice CT, part 1: approaching isotropic resolution with sub-millimeter 16-slice scanning. *RoFo Fortschr Roentgenstr* 2002;174:839-845.
24. Rubin Gd. Data explosion: the challenge of multidetector row CT. *Eur J Radiol* 2000; 36: 74-80.
25. Rapp-Bernhardt K, Welte T, Dohring W, et al: Diagnostic potential of virtual bronchoscopy: advantages in comparison with axial slices, MPR and minIP? *Eur Radiol* 2000; 10:981-988.
26. Ferretti Gr, Thony F, boson JL, et al: Benign abnormalities and carcinoid tumors of the central airways: diagnostic impact of CT bronchography. *AJR* 2000; 174;1307-1314.
27. Remy-Jardin M, Remy J, Artand D, et al: Volume rendering of the tracheobronchial tree: clinical evaluation of bronchographic images. *Radiology* 1988; 208:761-770.
28. Bankier AA, Fleischmann D, Mallek R, et al: Bronchial wall thickness: appropriate window settings for thin section CT and radiologic-anatomic correlation. *Radiology* 1996; 199: 831-836.

Θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης

Ε. Μαρκοζάννης¹, Ι. Καλομενίδης²

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δήλωσε ότι θα υπάρξουν περίπου 9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ενεργού φυματίωσης τη χρονιά που διανύουμε ενώ οι θάνατοι από τη νόσο υπολογίζονται σε περισσότερους από 2 εκατομμύρια. (1,2) Οι μισές των νέων περιπτώσεων παρουσιάζονται με μολυσματική μορφή της νόσου και δεδομένου πως καθεμία από αυτές θα μολύνει περίπου 10 άτομα πριν διαγνωσθεί, οι νέες μολύνσεις θα ξεπεράσουν τα 40 εκατομμύρια (3). Το 1995 οι άνθρωποι που πέθαναν από φυματίωση ήταν περισσότεροι από κάθε άλλη χρονιά στην ιστορία (4). Η μοναδική ικανότητα του μυκοβακτηριδίου να υπάρχει στον οργανισμό σε κατάσταση μακροχρόνιας ασυμπτωματικής λοίμωξης αναφέρεται σαν λανθάνουσα φυματίωση (LTBI - Latent Tuberculosis Infection) και με δύο λόγια είναι το αποτέλεσμα ενός πολύπλοκου συνδυασμού αλληλεπιδράσεων μεταξύ του μυκοβακτηριδίου και του ανθρώπινου ανοσολογικού συστήματος.

Με την πάροδο των ετών, εφόσον οι συνθήκες το επιτρέψουν, οι βάκιλλοι που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση μπορεί να προκαλέσουν ενεργό λοίμωξη. Είναι γνωστό ότι το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού (2 δισεκ. άνθρωποι) έχει LTBI, αποτελώντας μία τεράστια δεξαμενή από την οποία αντλούνται συνεχώς νέες ενεργείς περιπτώσεις. Περίπου το 10% των μολυνθέντων θα εμφανίσει ενεργό νόσο, το 5% την πρώτη διετία από τη μόλυνση και το υπόλοιπο κάποτε στη ζωή του (5). Το γεγονός αυτό καθιστά βασικό στοιχείο για τον έλεγχο της φυματίωσης παγκοσμίως, την εύρεση και την αντιμετώπιση των ατόμων εκείνων που έχουν LTBI. Η πρώτη απόδειξη ύπαρξης της LTBI αποκτήθηκε με την εισαγωγή της αντιφυματικής θεραπείας. Όταν έγινε αντιληπτό ότι η ενεργός νόσος έπρεπε να θεραπεύεται με τουλάχιστον δύο φάρμακα, προκειμένου να αποφευχθούν οι αυτόματες μεταλλάξεις, η ύπαρξη λανθάνουσας λοίμωξης ήταν η μόνη εξήγηση για την

καθυστερημένη επαναδραστηριοποίηση της TB (tuberculosis), σε ασθενείς που ακολούθησαν την αγωγή τους και ο απομονωμένος βάκιλλος δεν είχε αντίσταση στα φάρμακα που δίνονταν (6). Αμέσως μετά, η χημειοπροφύλαξη έδωσε κάποια στοιχεία για τη φύση της λανθάνουσας λοίμωξης. Σε μία μελέτη φάνηκε πως με τη λήψη χημειοπροφύλαξης με ισονιαζίδη για LTBI υπήρξε προστασία από τη νόσο κατά 93%, 69% ή 32% ανάλογα με τη διάρκεια εφαρμογής της και που ήταν 12, 6 και 3 μήνες αντίστοιχα (7). Από τη στιγμή που η ευαισθησία στα αντιβιοτικά προϋποθέτει τον ενεργό μεταβολισμό των βακίλλων, η μελέτη αποδεικνύει πως πολλοί βάκιλλοι στην LTBI μονίμως αναπτύσσονται. Οι παραπάνω αριθμοί κάνουν πιο κατανοητό το μέγεθος του προβλήματος και την ανάγκη θεραπείας της λανθάνουσας μορφής, αποτελώντας βασικό όπλο στη μάχη εναντίον της νόσου, ρίχνοντας κατά 75% την πιθανότητα νόσησης.

Ανοσολογία της λανθάνουσας λοίμωξης

Για να υπάρξει λοίμωξη πρέπει τα μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης να εγκατασταθούν βαθιά στις κυψελίδες. Εκεί φαγοκυτταρώνονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα. Τα μονοκύτταρα που καταφθάνουν μέσω του κυκλοφορικού αδυνατούν να φονεύσουν τα ενδοκυττάρια μυκοβακτηρίδια. Σ' αυτή την αρχική περίοδο, πριν την ανάπτυξη ειδικής ανοσοαπόκρισης, οι βάκιλλοι θα προσβάλλουν και τους παροχετευόμενους λεμφαδένες (εστία Ghon-κυψελίδες, πρωτοπαθές σύμπλεγμα Ranke μαζί με την πυλαία λεμφαδενοπάθεια). Άμεση θα είναι η βακτηραιμία ή η αιματογενής διασπορά και εγκατάσταση σε άλλα όργανα του σώματος λαμβάνοντας πλέον μορφή συστηματικής νόσου. Κατόπιν αναπτύσσεται η επιβραδυνόμενου τύπου κυτταρική ανοσία με τα αντιγονικά ερεθίσματα του μυκοβακτηριδίου να ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα, κυρίως τα CD4⁺, τα οποία διεγείρονται από την IL-12 παράγουν κυτταροκίνες τύπου 1 όπως η IFN-γ και ο TNF-α. Αυτές με τη σειρά τους επιστρατεύουν και ενεργοποιούν μακροφάγα

¹Πνευμονολόγος-Επιστημονικός συνεργάτης, ²Πνευμονολόγος-Επιμελητής Β', Νοσ. "Ο Ευαγγελισμός"

αυξάνοντας την αντιμυκοβακτηριδιακή τους δράση. Επιπρόσθετοι υποπληθυσμοί, όπως τα CD8⁺ και τα γδ Τ λεμφοκύτταρα, έχουν βοηθητικό ρόλο. Η σημασία των CD4⁺ Τ-λεμφοκυττάρων γίνεται φανερή από την αυξημένη επίπτωση της TB λοίμωξης στα άτομα που πάσχουν από HIV. Είναι γνωστό ότι ο οργανισμός αναπτύσσει σειρά πολύπλοκων αμυντικών μηχανισμών για να θέσει υπό έλεγχο το μυκοβακτηρίδιο τόσο στο επίπεδο του μακροφάγου, με την παραγωγή τοξικών οξειδίων του αζώτου, τη λυσοσωμιακή δράση, την παρουσίαση των αντιγόνων για να ξεκινήσει η απάντηση του ανοσολογικού μηχανισμού, την έκφραση κυτταροκινών όπως του TNF, όσο και στο επίπεδο των αντιμυκοβακτηριδιακών λειτουργιών των Τ λεμφοκυττάρων, των δενδριτικών κυττάρων ενώ αμφιλεγόμενη είναι η δράση των Β λεμφοκυττάρων.

Από την άλλη πλευρά, είναι δεδομένο πως μέρος των βακίλλων ανταπεξέρχεται στους μηχανισμούς αυτούς, βρίσκοντας τρόπους να παρακάμψει καθέναν από αυτούς, καταφέροντας έτσι να επιζήσει (LTBI). Διάφορες υποθέσεις έχουν γίνει για να ερμηνεύσουν την αντοχή αυτού του συγκεκριμένου αριθμού βακίλλων. Τα βακτήρια θα μπορούσαν να "κρύβονται" μέσα στα φυμάτια, προστατευμένα από τους αμυντικούς αυτούς μηχανισμούς. Το πάχος του τοιχώματός τους παρέχει ένα βαθμό αντίστασης έναντι της μικροβιοκτόνου δράσης των μακροφάγων, που συμπληρώνεται από την έκλυση αριθμού ενζύμων που μειώνουν τη δράση των οξειδωτικών ριζών που εκλύονται εναντίον τους από τα μακροφάγα.

Θα μπορούσαν να προκαλέσουν εντοπισμένη ανατροπή της ανοσολογικής απάντησης παρεμβαίνοντας, για παράδειγμα, στην παραγωγή IFN-γ. Επιπρόσθετα, όπως συμβαίνει με τη φαινοτυπική αντοχή στα φάρμακα, είναι πιθανό πως τα μη αναπαραγόμενα βακτήρια αναπτύσσουν αντοχή έναντι του ανοσολογικού συστήματος, μέσω αλλαγών στις μεταβολικές τους δραστηριότητες. Προσαρμόζοντας το μεταβολισμό τους, θα μπορούσαν να παραμείνουν ζωντανά για μεγάλο χρονικό διάστημα υπό αναερόβιες συνθήκες, με πολύ αργούς και ίσως διαλείποντες ρυθμούς πολλαπλασιασμού. Τέλος οι καταστροφικές συνέπειες που μπορεί να έχει η συνεχής ενεργοποίηση των μακροφάγων, για τον ίδιο τον οργανισμό, ως ένα βαθμό να "υποχρέωνε" την ανοσολογική απάντηση να αυτοπεριοριστεί, παρόλο τον άμεσο κίνδυνο από τα εγκατεστημένα ήδη βακτήρια. Αναζωπύρωση της νόσου, γνωστή ως μεταπρωτοπαθής φυματίωση, θα γίνει εφικτή όταν η σχέση καταστροφής/πολλαπλασιασμού των βακίλλων βαρύνει υπέρ της δεύτερης. Η αξία του ελέγχου της

λοίμωξης από μία συνεχή ανοσολογική απάντηση από την πλευρά του ξενιστή είναι εμφανής σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ανοσοκαταστολής, όπως σε HIV(+) άτομα και σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-TNF, οπότε ο κίνδυνος ενεργοποίησης της νόσου αυξάνει ιδιαίτερα (8,9). Ο μεγάλος αριθμός εκείνων που έχουν LTBI και οι οποίοι, όταν οι συνθήκες το επιτρέψουν, μπορεί να ενεργοποιήσουν τη νόσο κάνουν επιτακτική την ανάγκη ύπαρξης αποτελεσματικής θεραπείας τους. Ταυτόχρονα είναι ελκυστική και μοιάζει αρκετά εφικτή η προοπτική της, ως ένα βαθμό, εκρίζωσης της TB λοίμωξης μέσω του ελέγχου της LTBI. Υπάρχουν βέβαια και οι υποστηρικτές μιας διαφορετικής άποψης. Είναι εκείνοι που πιστεύουν πως η χρονιότητα της λανθάνουσας μορφής έχει ένα χρονικό όριο. Έχει μάλιστα δειχθεί, από στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες για τη χημειοπροφύλαξη, ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ενεργού TB, στις περιπτώσεις LTBI, ουσιαστικά παύει να υπάρχει μετά από 8 έως 10 χρόνια, διάστημα κοντινό σε αυτό που θεωρείται σαν πρωτοπαθής λοίμωξη.

Πάνω από το 50% των νεκρωτικών περιοχών και το 85% των ινωτικών ή των αβεστοποιημένων βλαβών είναι αποστειρωμένες. Η πιθανότητα των λανθανόντων βακίλλων να αποδράσουν από τέτοιες περιοχές είναι στην ουσία ανύπαρκτης. Υπό αυτό το σκεπτικό, σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη (λόγω εκσεσημασμένης ανοσοκαταστολής ή έκθεσης), ο κύριος παράγοντας εμφάνισης της νόσου στους ενήλικες ίσως είναι η αναμόλυνση. Σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου η κυριότερη αιτία πιθανά είναι η επαναδραστηριοποίηση (5,10).

Διάγνωση της λανθάνουσας λοίμωξης

Τις περασμένες δεκαετίες χρησιμοποιήθηκε κατά κόρον ο όρος προφυλακτική θεραπεία και χημειοπροφύλαξη χωρίς όμως να περιγράφει ακριβώς την κατάσταση αφού στην πραγματικότητα σπάνια υπάρχει πρωτογενής προφύλαξη. Τα τελευταία χρόνια έγινε εισαγωγή του όρου "θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης" που είναι πιο ακριβής και ευκολότερα κατανοητός τόσο από τους γιατρούς όσο και από τους ίδιους τους ασθενείς. Ένα ιδεώδες screening test για τη διάγνωση της LTBI πρέπει να συγκεντρώνει ικανό αριθμό βασικών χαρακτηριστικών. Η ευαισθησία του τεστ πρέπει να είναι υψηλή σε όλα τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο. Η ειδικότητα, η αξιοπιστία, η σταθερότητά του στο χρόνο επίσης να κυμαίνονται σε υψηλά επίπεδα ενώ πρέπει να υπάρχουν αντικειμενικά κριτήρια για το θετικό του αποτελέσματος.

Τέλος οφείλει να είναι φθινό και εύκολο. Από το 1891, όταν ανακαλύφθηκε, η δερμοαντίδραση Mantoux, μέχρι πρόσφατα, αποτελούσε τη μόνη διαγνωστική δοκιμασία για την εντόπιση της φυματιώδους μόλυνσης η οποία είναι ασυμπτωματική. Για να αποφευχθούν λάθη, όπως τα πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε κοινωνίες με χαμηλή επίπτωση της νόσου και για να εστιαστεί η προσοχή μας στην ουσία του προβλήματος, έγινε πλέον φανερό ότι η μέθοδος Mantoux πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε στοχευμένες ομάδες πληθυσμού με συγκεκριμένες ενδείξεις κινδύνου και που θα ωφεληθούν με την ενδεχόμενη θεραπεία (11). Τέτοια άτομα με υψηλό κίνδυνο για TB (κίνδυνος σημαντικά μεγαλύτερος από το γενικό πληθυσμό), είναι είτε εκείνα που έχουν πιθανότητα να μολύνθηκαν πρόσφατα είτε εκείνα που λόγω κάποιας κατάστασης ή νόσου η πιθανότητα εξέλιξης της LTBI σε ενεργό TB είναι αυξημένη (πίνακας 1). Σε γενικές γραμμές η απόφαση για διενέργεια Mantoux είναι απόφαση που λαμβάνεται εφόσον ο ασθενής ενδέχεται να υποβληθεί σε θεραπεία και να ωφεληθεί προφανώς από αυτήν.

Σε κάθε ασθενή με υποψία LTBI γίνεται Mantoux (0,1ml 5TU PPD-Purified Protein Derivative, ενοδερμικά στη ραχιαία ή την παλαμιαία επιφάνεια του αντιβραχίου). Το τεστ διαβάζεται 48-72 ώρες αργότερα μετρώντας την εγκάρσια διάμετρο διήθησης. Τα όρια θετικότητάς της ποικίλλουν ανάλογα με την ομάδα κινδύνου στην οποία ανήκει το άτομο. Γενικά όσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος νόσησης τόσο πιο χαμηλά είναι τα όρια της Mantoux (πίνακας 1). Σε άτομα με προηγούμενα αρνητική αντίδραση, μετατροπή

της σε $\geq 10\text{mm}$ μέσα σε διάστημα 2 ετών θεωρείται ενδεικτική πρόσφατης λοίμωξης με το μυκοβακτηρίδιο.

Σε προηγούμενο εμβολιασμό με BCG η θετικότητα αξιολογείται σαν μόλυνση όταν το άτομο είναι αυξημένου κινδύνου για πρόσφατη μόλυνση ή έχει άλλες καταστάσεις που ανεβάζουν τον κίνδυνο λοίμωξης όπως αυτές καταγράφονται στον πίνακα 1 που ακολουθεί. Η Mantoux παραμένει ευρέως διαδεδομένη λόγω της ικανότητάς της να προβλέπει την ενεργό νόσο σε άτομα με λανθάνουσα μορφή και η πραγματικότητα είναι πως οι μελέτες που έδειξαν πως η θεραπεία της LTBI μείωνε τον κίνδυνο ενεργού λοίμωξης κατά 60% ήταν βασισμένες σ'αυτή τη διαγνωστική μέθοδο. Εξάλλου είναι φθινή και εύκολη, χωρίς απαραίτητη την παρουσία εργαστηρίου (12). Η χρησιμοποιούμενη για περισσότερο από εκατό χρόνια φυματινοαντίδραση έχει αρκετά μειονεκτήματα τόσα ώστε να αναζητηθούν νέες μέθοδοι ελέγχου πιθανής LTBI. Τα κυριότερα από αυτά είναι:

1. Εξαρτάται από αυτόν που τη διαβάζει.
2. Δε μένει σταθερή στο χρόνο (13,14).
3. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω προηγούμενου εμβολιασμού με BCG ή διασταυρούμενης αντίδρασης με μυκοβακτηρίδια του περιβάλλοντος (15).
4. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ανοσοκατασταλμένους, σε πρόσφατα μολυνθέντες, σε πολύ νέα παιδιά, σε προχωρημένη φυματίωση και αλλού.

Η δερμοαντίδραση Mantoux επιχειρεί να μετρήσει κυτταρική ανοσία, υπό τη μορφή επιβραδυνομένου τύπου υπερευαισθησίας αντίδραση σ'ένα μίγμα αντιγόνων (PPD), τα οποία είναι κοινά στο *M.tuberculosis*,

Πίνακας 1. Κριτήρια θετικής Mantoux ανάλογα την ομάδα κινδύνου

Διήθηση $\geq 5\text{mm}$

- HIV θετικά άτομα
- Άτομα με πρόσφατη επαφή με πάσχοντα από ενεργό TB
- Άτομα με ινωτικές βλάβες στην α/α θώρακα συμβατές με παλαιά TB
- Ασθενείς με μεταμόσχευση, ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNFα (infliximab, etanercept, adalimumab) ή άλλη ανοσοκαταστολή (ισοδύναμη με πρεδνιζόνη $>15\text{mg/d}$ για τουλάχιστον 1 μήνα).

Διήθηση $\geq 10\text{mm}$

- Άτομα με πρόσφατη μετανάστευση (τελευταία πενταετία) από χώρα με υψηλή επίπτωση φυματίωσης.
- Χρήστες ναρκωτικών, άστεγοι.
- Τρόφιμοι ή εργαζόμενοι σε φυλακές, οίκους ευγηρείας, νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα, ειδικές μονάδες AIDS.
- Άτομα που εργάζονται σε μικροβιολογικά, βρογχολογικά, παθολογοανατομικά εργαστήρια.
- Άτομα με καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο φυματίωσης: πυριτίαση, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αιματολογικές παθήσεις όπως λεμφώματα και λευχαιμίες, ειδικές κακοήθειες όπως της κεφαλής, του τραχήλου και του πνεύμονος, γαστρεκτομή, ειλεοτυφλική αναστόμωση, μεγάλη απώλεια βάρους $=10\%$ του ιδανικού βάρους σώματος.
- Παιδιά μικρότερα των 4 ετών. Παιδιά και έφηβοι που σχετίζονται με ομάδες ενηλίκων αυξημένου κινδύνου.

Διήθηση $\geq 15\text{mm}$

- Άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη νόσου.

στο *M.bovis* BCG και σε μερικά άλλα άτυπα μυκοβακτήρια του περιβάλλοντος (NTM non-tuberculus mycobacteria).

Σαν αποτέλεσμα αυτού είναι να μειώνεται η ειδικότητά της σε άτομα που είχαν εμβολιασθεί με BCG και σε αυτά που έχουν εκτεθεί σε NTM. Τα ψευδώς θετικά αυτά αποτελέσματα αυξάνονται σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό *M. tuberculosis* (11,12,16-18).

Ωστόσο σήμερα υπάρχει ένα εναλλακτικό *in vitro* τεστ, η δοκιμασία με ιντερφερόνη-γ (IFN-γ). Βασίζεται στην αρχή πως τα T-λεμφοκύτταρα ευαισθητοποιούνται από τα αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου παράγουν IFN-γ. Οι νεότερες αυτές δοκιμασίες χρησιμοποιούν ειδικά αντιγόνα του *M.tuberculosis*, όπως το ESAT6 (earlysecretory antigenic target 6) και το CFP10 (culture filtrate protein 10). Αυτές οι πρωτείνες κωδικοποιούνται από γονίδια στην περιοχή RD1 του γονιδιώματος του *M. tuberculosis*, είναι εξαιρετικά πιο ειδικές από την PPD (με την εξαίρεση των *M.kansasii*, *M.marinum* και *M.szulgai*). Οι έρευνες της περασμένης δεκαετίας είχαν σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη δύο τέτοιων τεστ: του QuantiFERON-TB το οποίο χρησιμοποιούσε ολικό αίμα για τη μέτρηση IFN-γ από ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα σε PPD με Elisa και του T SPOT-TB με τη χρήση μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMCs) που παράγουν IFN-γ σε απάντηση ερεθίσματος με ESAT6 και CFP10 (μέθοδος ELISPOT) (19-21).

Σε αντικατάσταση του πρώτου τεστ έχει πλέον βρεθεί το QuantiFERON-TB Gold που χρησιμοποιεί και αυτό ESAT6 και CFP10. Τα τεστ αυτά είναι λιγότερο υποκειμενικά, αρκεί μία επίσκεψη του ασθενούς και φαίνεται πως παρουσιάζουν μεγαλύτερη ειδικότητα, κυρίως σε πληθυσμούς που εμβολιάστηκαν με BCG. Αν τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν και σε παιδιά, ανοσοκατασταλμένους και άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου, τότε ίσως μιλήσουμε για καλύτερο τεστ από τη Mantoux, αν και πρέπει να συυπολογισθεί και το κόστος. Παρόλοπου η έρευνα της IFN-γ είχε επικεντρωθεί στη διάγνωση της LTBI πρόσφατα ανοίγονται προοπτικές για 1. Διάγνωση ενεργού φυματίωσης, 2. Διαχωρισμό μεταξύ *M.tuberculosis* και NTM λοίμωξης, 3. Διαχωρισμό μεταξύ *M.tuberculosis* και προηγούμενο εμβολιασμό με BCG, 4. Πρόβλεψη ενεργού νόσησης μεταξύ αυτών με LTBI και 5. Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (19). Αν και με τις ατέλειές της, η Mantoux, παραμένει για την ώρα η εξέταση επιλογής. Η IFN-γ και κυρίως αυτή που χρησιμοποιεί συνδυασμό των RD1 αντιγόνων και όχι καθενός ξεχωριστά (γιατί τότε φαίνεται πως μεγάλωνει η ειδικότητα με κόστος όμως την ευαισθησία), υπόσχεται για το μέλλον, πιο αξιόπιστα αποτε-

λέσματα σε διάφορα επίπεδα (19).

Ακτινογραφία θώρακος συνιστάται σε όλα τα άτομα με πιθανή LTBI η οποία, αν και συνήθως αρνητική μπορεί να δείξει παθολογικά ευρήματα που παραπέμπουν σε προηγηθείσα TB. Τις περισσότερες φορές μία επουλωθείσα TB έχει ευρήματα που διαφέρουν από την ενεργό λοίμωξη. Αποπιτανωμένοι λεμφαδένες στις πύλες, ινωτικές βλάβες στους άνω λοβούς, απώλεια όγκου και βρογχεκτασίες αυτών, παχυπλευριτικά στοιχεία είναι λίγα από εκείνα που υποδηλώνουν παλιά λοίμωξη. Παιδιά μικρότερα των 5 ετών πρέπει να κάνουν προσθιοπίσθια και πλάγια ενώ οι υπόλοιποι μόνο προσθιοπίσθια εκτός αν ο γιατρός κρίνει περαιτέρω έλεγχο απαραίτητο. Έγκυες γυναίκες με θετική αντίδραση ή αρνητική αλλά που πρόσφατα ήρθαν σε επαφή με άτομο με μολυσματική TB πρέπει να κάνουν ακτινογραφία με τις σχετικές προφυλάξεις όσο δυνατό συντομότερα ακόμη και στο πρώτο τρίμηνο.

Για τα περισσότερα άτομα που πιθανά θα λάβουν θεραπεία LTBI δεν είναι απαραίτητη η εξέταση πτυέλων για μυκο-βακτηρίδιο. Ωστόσο αν υπάρχουν ακτινολογικά ευρήματα προηγούμενης TB πρέπει να δώσουν 3 δείγματα πτυέλων διαφορετικών ημερών για άμεσο επίχρισμα και καλλιέργεια. HIV(+) άτομα ακόμη και με αρνητική ακτινογραφία εφόσον έχουν συμπτώματα από το αναπνευστικό, θα υποβληθούν σε εξέταση πτυέλων.

Εάν είναι αρνητικά και τα συμπτώματα αποδίδονται σε άλλη αιτία το άτομο είναι υποψήφιο για θεραπεία LTBI. Εάν δεν έχει βρεθεί αιτία που να δικαιολογεί τα συμπτώματα ή την παθολογική ακτινογραφία, αυτή πρέπει να αναζητηθεί με άλλα μέσα όπως η βρογχοσκόπηση. Δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ένα φάρμακο μέχρι να αποκλεισθεί ενεργός TB. Αντίθετα μπορεί να αρχίσει πλήρης αντι-TB αγωγή έως ότου βγούν οι καλλιέργειες ενώ θα επαναλάβει την ακτινογραφία θώρακος για να διαπιστωθεί η εξέλιξη της νόσου. Ακόμη και με αρνητικές καλλιέργειες, βελτίωσή της με τη θεραπεία σημαίνει ενεργό TB.

Θεραπεία της LTBI

Πριν από οποιαδήποτε αγωγή ο γιατρός που έχει απέναντί του τον ασθενή με LTBI πρέπει να κάνει κάποια βασικά βήματα: 1. Να προσπαθήσει να κερδίσει την εμπιστοσύνη του. 2. Συζητά λεπτομερώς μαζί του τον κίνδυνο νόσησης από TB. 3. Δίνει έμφαση στα οφέλη από τη θεραπεία και την αναγκαιότητα συμμόρφωσης σε αυτήν. 4. Συνοψίζει τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου τις αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα και 5. Δη-

μιουργεί ένα πλάνο για τη θεραπεία και την παρακολούθηση του ασθενή.

Η λήψη του ιστορικού πρέπει να εστιάζει σε παράγοντες κινδύνου για TB, πιθανή προηγούμενη θεραπεία για TB ή LTBI, προϋπάρχουσες καταστάσεις που συνιστούν αντένδειξη για τη θεραπεία ή σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών από αυτήν. Γίνεται λεπτομερής αναζήτηση των φαρμάκων που παίρνει στην παρούσα φάση ή έπαιρνε ο ασθενής, με ιδιαίτερη έμφαση σε προηγούμενες παρενέργειες από φάρμακα που πιθανά χορηγήθηκαν για την LTBI και στις αλληλεπιδράσεις που ενδεχόμενα υπάρχουν μεταξύ των φαρμάκων που παίρνει και αυτών της θεραπείας.

Οι γυναίκες, για παράδειγμα, που λαμβάνουν ριφαμπικίνη και από του στόματος αντισυλληπτικά, έχουν αυξημένο κίνδυνο εγκυμοσύνης, γ'αυτό και συνιστώνται πρόσθετα μέτρα αντισύλληψης. Βασικό μέλημα πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας για LTBI είναι να αποκλεισθεί ενεργός TB (11).

Από τη δεκαετία του 1950, η ισονιαζίδη είναι το κύριο φάρμακο στη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης, με τις οδηγίες να αλλάζουν μόνο ως προς τη διάρκειά της. Οι περισσότερες μελέτες ως τώρα συνέκριναν ένα 12μηνο σχήμα ισονιαζίδης με placebo. Η αποτελεσματικότητά της κυμαίνονταν από 25 έως 92%. Ωστόσο όταν αυτή εστιάζόταν μόνο στα άτομα που συμμορφώνονταν πράγματι με τη θεραπεία, άγγιζε το 90%.

Μόνο μία μελέτη, σχεδιασμένη από τη Διεθνή Ένωση έναντι της Φυματίωσης (IUAT-International Union Against Tuberculosis), σχεδιάστηκε για να συγκρίνει διαφορετικές διάρκειες χορήγησης του φαρμάκου. Σ'αυτήν, placebo θεραπεία συγκρίθηκε με ισονιαζίδη για 3, 6 και 12 μήνες σε άτομα με ινωτικές βλάβες στην ακτινογραφία, ενδεικτικές ανενεργού TB. Τα επίπεδα πενταετούς επίπτωσης της νόσου ήταν 1,43% για την placebo θεραπεία, ενώ ήταν 1,13%, 0,50% και 0,36% για τους 3, 6 και 12 μήνες αντίστοιχα. Τα άτομα που πήραν 6 μήνες ισονιαζίδη είχαν 40% αυξημένο κίνδυνο TB σε σχέση με αυτά που έλαβαν 12 μήνες. Μεταξύ εκείνων που πήραν περισσότερο από το 80% των δόσεων τους, το εξάμηνο σχήμα προστάτευε από ενεργό νόσο κατά 69% και το δωδεκάμηνο κατά 93% σε σύγκριση με την τρίμηνη θεραπεία. Το 1986 με το σκεπτικό πως το εξάμηνο σχήμα έχει το μισό κόστος από το δωδεκάμηνο και η δυσκολία συμμόρφωσης με το τελευταίο είναι μεγαλύτερη, προτάθηκε σαν αποδεκτή η εξάμηνη θεραπεία σε άτομα HIV αρνητικά και τα οποία δεν έχουν παθολογική ακτινογραφία θώρακος. (11) Πρόσφατη μεταανάλυση με στοιχεία από το 1960, σε περίοδο έξαρ-

σης της φυματίωσης, έδειξε πως ισονιαζίδη για 9 ή 10 μήνες επέφερε προστασία κατά της ενεργού νόσου μεγαλύτερη από την εξάμηνη αγωγή, ενώ δεν υπήρχε μεγαλύτερο όφελος από την περαιτέρω θεραπεία των 12 μηνών.

Έτσι καθιερώθηκε σαν προτιμώμενη θεραπεία η ισονιαζίδη για 9 μήνες τόσο για τους HIV αρνητικούς όσο και για τους HIV θετικούς, καθώς και σε άτομα των οποίων η ακτινογραφία θώρακος παρουσιάζει ινωτικές βλάβες, ενδεικτικές προηγούμενης μη θεραπευμένης φυματίωσης. Είναι επίσης το μόνο αποδεκτό σχήμα σε άτομα κάτω των 18ετών. Ισονιαζίδη για 6 μήνες θεωρείται αποδεκτό αλλά εναλλακτικό και σίγουρα υποδεέστερο σχήμα σε HIV αρνητικά άτομα (10,11) (πίν.3). Πάντα υπάρχει η τάση να βρεθούν σχήματα μικρότερης διάρκειας, κάτι το οποίο θα είχε ευεργετική επίδραση στη συμμόρφωση στη θεραπεία από την πλευρά του ασθενή. Όπως έχει άλλωστε ανακοινωθεί από το CDC (Center for Disease Control and Prevention), μόνο το 60% των ατόμων που ξεκινούν θεραπεία για LTBI ολοκληρώνουν τουλάχιστον 6 μήνες αγωγής. Η συμμόρφωση εξαρτάται άμεσα από τη διάρκεια, την πολυπλοκότητα του σχήματος και τις παρενέργειες των φαρμάκων. Είναι χαρακτηριστικό ότι το ποσοστό συμμόρφωσης μειώνεται με το χρόνο ενώ η αποτελεσματικότητά της θεραπείας αυξάνει με τη διάρκειά της. (11) Εναλλακτικό μικρότερης διάρκειας σχήμα είναι εκείνο που χρησιμοποιεί 4 μήνες ριφαμπικίνη.

Η μόνη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη αξιολόγησης του φαρμάκου μεταξύ οροαρνητικών για HIV ατόμων, ήταν σε ασθενείς με πυριτίαση και θετική Mantoux στο Hong Kong το 1992 στους οποίους δόθηκε για 3 μήνες. (22) Η αποτελεσματικότητά του ήταν παρόμοια με τους 6 μήνες ισονιαζίδης. Σε αυτή τη βάση δεδομένων το τετράμηνο σχήμα ριφαμπικίνης καθιερώθηκε σαν εναλλακτικό σε άτομα που για κάποιο λόγο δεν μπορούν να πάρουν ισονιαζίδη. Η επιμήκυνση από τους 3 στους 4 μήνες συνέβη εξαιτίας του μεγάλου ποσοστού ενεργού φυματίωσης στη συγκεκριμένη μελέτη (4%). (πίν.3). Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση φλουοροκινολονών μόνων τους ή σε συνδυασμό για τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης. Επίσης δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν αποτελεσματικότητα κάποιου σχήματος σε άτομα που έχουν μολυνθεί με στέλεχος ανθεκτικό και στην ισονιαζίδη και στη ριφαμπικίνη. Στη βάση αυτή και σύμφωνα με τη γνώμη ειδικών, μπορεί να δοθεί σχήμα με πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη ή φλουοροκινολόνη και πυραζιναμίδη, με υψηλό όμως τον κίνδυνο ενεργού νόσου (10). Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης

Θώρακος (ATS-American Thoracic Society) και του CDC, το 2000, είχε προ-ταθεί το δίμηνο σχήμα με ριφαμπικίνη και πυραζιναμίδη, κυρίως σε άτομα HIV θετικά. Η εφαρμογή του όμως προκάλεσε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή και θάνατο σε 48 άτομα. Συγκεκριμένα 3 στα 1000 άτομα νοσηλεύθηκαν με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και 0.9 στους 1000 πέθαναν από ανεπανόρθωτες βλάβες στο ήπαρ, ποσοστά σαφώς ψηλότερα από εκείνα της ισονιαζίδης (μέσο ποσοστό νοσηλείας 0.15 και θνητότητας 0.04 στους 1000).

Εκδόθηκαν τροποποιημένες οδηγίες το 2003 προκειμένου το σχήμα να μη χρησιμοποιείται σε HIV θετικά ή αρνητικά άτομα. Βέβαια η εξέλιξη αυτή δεν επηρεάζει το συνδυασμό αυτών των φαρμάκων για τη θεραπεία της ενεργού νόσου, όπου ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας από την ίδια τη νόσο είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τη λανθάνουσα μορφή (23). Ο λόγος πάντως της τόσο αυξημένης ηπατοτοξικότητας δεν είναι γνωστός.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο χρησιμοποιείται ένα τρίμηνο σχήμα με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη το οποίο δόθηκε σε παιδιά που βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο για TB και είχε θετικά αποτελέσματα. Παρόλα αυτά δεν έχει γίνει καμία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη για το θέμα. Τη στιγμή αυτή δοκιμάζεται σε τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ένα τρίμηνο σχήμα με ισονιαζίδη και ριφαπεντίνη μία φορά την εβδομάδα σε σύγκριση με 9 μήνες ισονιαζίδης που δίνεται καθημερινά. Τα αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη θα είναι διαθέσιμα σε αρκετά χρόνια. (1) Η ισονιαζίδη είναι όπως αναφέρθηκε το πιο διαδεδομένο από τα αντιφυματικά φάρμακα, το οποίο είναι βακτηριοκτόνο, σχετικά μη τοξικό και φθινό. (11) Η απορρόφησή του από το γαστρεντερικό είναι σχεδόν πλήρης, ενώ συγκεντρώνεται σε ικανές ποσότητες σε όλα τα υγρά του σώματος και τις κοιλότητες. Η σοβαρότερη παρενέργεια είναι η ηπατοτοξικότητά της, με το αλκοόλ να την κάνει ακόμη πιο επικίνδυνη. Η περιφερική νευροπάθεια που προκαλεί σαν αποτέλεσμα της επίδρασής της στο μεταβολισμό της πυριδοξίνης είναι ασυνήθης στη δόση που συνήθως χορηγείται, των 5mg/kg. Σε άτομα με καταστάσεις που η νευροπάθεια είναι συνήθης χορηγείται μαζί με την ισονιαζίδη και πυριδοξίνη. Τέτοια είναι οι αλκοολικοί, οι υποσιτισμένοι, οι διαβητικοί, οι HIV θετικοί, σε ουραιμία, οι έγκυες και εκείνοι που πάσχουν από κρίσεις επιληψίας.

Σε χορήγησή της με φενυτοΐνη αυξάνονται τα επίπεδα και των δύο φαρμάκων. Δεν υπάρχει γνωστή αλληλεπίδραση με τα αντιρετροϊκά σε HIV θετικούς. (πιν.2) Η ριφαμπικίνη είναι βακτηριοκτόνος έναντι εξω-

και ενδοκυττάρων μικροοργανισμών. Από τις παρενέργειές της ξεχωρίζουν οι γαστρεντερικές διαταραχές, η ηπατοτοξικότητα, αντιδράσεις υπερευαίσθησας και σπάνια η θρομβοκυττοπενία. Σε διακεκομμένη χορήγησή της μπορεί να προκληθεί "γριππώδες" σύνδρομο, θρομβοκυττοπενία, αιμολυτική αναιμία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια αν και είναι σπάνιες στη συνηθισμένη δόση των 10mg/kg.

Εξαιτίας του ότι ευοδώνει τη δραστηριότητα του μικροσωμιακού συστήματος του ήπατος, φάρμακα με ηπατικό μεταβολισμό, που συγχωρηγούνται θα έχουν μειωμένο χρόνο ημιζωής και η δόση τους θα χρειάζεται αύξηση. Τέτοια είναι η δακτυλίτιδα, η θεοφυλλίνη, η μεθαδόνη, τα αντισυλληπτικά, τα βαρβιτουρικά, τα αντιδιαβητικά, τα κορτικοειδή, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, η κετοκοναζόλη και πολλά άλλα. Σε HIV θετικά άτομα που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών (protease inhibitors-PIs) αυξάνονται τα επίπεδά της στον ορό με αποτέλεσμα αυξημένη τοξικότητα και μειώνονται εκείνα των αναστολέων των πρωτεασών. Σ'αυτά τα άτομα αντενδείκνυται. Σε εκείνα που λαμβάνουν μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης τρανσκριπτάσης (NNRTIs-non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) αντενδείκνυται επίσης ή δίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. (πιν.2,3)

Η ριφαμπουτίνη έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με τη ριφαμπικίνη και τα περισσότερα στελέχη του *M.tuberculosis* που είναι ανθεκτικά στην τελευταία, είναι ανθεκτικά και στη ριφαμπουτίνη. Το κυριότερο πλεονέκτημά της είναι ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής και η μικρότερη σχετικά επίδρασή της στο μικροσωμιακό σύστημα του ήπατος. Εξάνθημα, γαστρεντερικές διαταραχές, ουδετεροπενία, δυσγευσία και μυαλγίες είναι μερικές παρενέργειές της, ενώ η ηπατοτοξικότητά της είναι σπάνια αν και μπορεί να προκληθεί φαρμακευτική ηπατίτιδα. Οι παρενέργειες αυξάνουν όταν δίνεται μαζί με κάποιον αναστολέα του CYP-3A4 π.χ. την κλαριθρομυκίνη. Έχει παρόμοιες συνέπειες στην αλληλεπίδρασή της με άλλα φάρμακα, με αυτές που αναφέρθηκαν για τη ριφαμπικίνη. Ωστόσο σε HIV θετικά άτομα που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών ή NNRTIs, σε αντίθεση με τη ριφαμπικίνη, μπορεί να χορηγηθεί αρκεί ίσως να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δόσης της. (πιν. 2,3) (11)

Η ολοκληρωμένη θεραπεία βασίζεται κυρίως στο συνολικό αριθμό των δόσεων που πήρε ο ασθενής και όχι στη διάρκειά της. Το εννιάμηνο καθημερινό σχήμα με ισονιαζίδη προϋποθέτει τουλάχιστον 270 δόσεις, που θα δοθούν εντός το πολύ 12 μηνών, επιτρέποντας μικρές διακοπές στη χορήγησή. Το εξά-

μνηνο σχήμα της ισονιαζίδης προϋποθέτει τουλάχιστον 180 δόσεις εντός 9 μηνών. Όταν η ισονιαζίδα δίνεται 2 φορές την εβδομάδα απαιτούνται για το εννιάμηνο σχήμα 76 δόσεις εντός 12 μηνών και 52 δόσεις εντός 9 μηνών για το εξάμηνο σχήμα. Το τετράμηνο σχήμα της ριφαμπικίνης απαιτεί 120 δόσεις εντός εξαμήνου. Γενικά, αν η διακοπή στη θεραπεία είναι μεγαλύτερη από τρίμηνο πρέπει να επαναληφθεί το σχήμα από την αρχή. Σε προηγούμενα θεραπευμένο άτομο που ξαναέρχεται σε επαφή με μολυσματική TB, η επανάληψη της θεραπείας γενικά δε συνιστάται, αν και ασθενείς HIV (+) θα ήταν προτιμότερο να ξαναπάρουν. (11)

Θεραπεία σε ειδικές καταστάσεις

Σε HIV θετικά άτομα γενικά συνιστάται το εννιάμηνο σχήμα με την ισονιαζίδα παρά το εξάμηνο. Όπως αναφέρθηκε και προηγούμενα η ριφαμπικίνη

αντενδείκνυται σε ασθενείς που παίρνουν και αναστολείς πρωτεασών ή NNRTIs, σε αντίθεση με τη ριφαμπουτίνη με πιθανή προσαρμογή της δόσης της. Η ριφαπεντίνη δεν έχει επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε HIV(+) και δε συνιστάται. Τα HIV θετικά άτομα με αρνητική Mantoux δε χρειάζονται θεραπεία για LTBI. Ωστόσο αν έρθουν σε επαφή με μολυσματική TB, θα ήταν προτιμότερο να πάρουν ακόμη και σε επαναλαμβανόμενες αρνητικές Mantoux. Μερικοί ειδικοί προτείνουν θεραπεία για LTBI σε HIV(+) που βρίσκονται σε συνθήκες διαβίωσης με υψηλό κίνδυνο (φυλακές, άστεγοι, κλπ). Άτομα με ινωτικές βλάβες στην ακτινογραφία θώρακος και Mantoux=5mm, χωρίς ενεργό TB και χωρίς προηγούμενη θεραπεία για TB, συνιστάται το εννιάμηνο σχήμα με ισονιαζίδα. Η εγκυμοσύνη έχει ελάχιστη επίδραση στην παθογένεια της φυματίωσης ή στην τάση εξέλιξης της LTBI σε ενεργό TB. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η Mantoux έχει οποιαδήποτε παρενέργεια στην

Πίνακας 2. Φάρμακα στη λανθάνουσα φυματίωση: τοξικότητα και παρακολούθηση

Παρενέργειες Παρακολούθηση Σχόλιο		
Ισονιαζίδα Εξάνθημα, τρανσαμινασαιμία, ηπατίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, ήπιες διαταραχές ΚΝΣ ¹ , διαταραχές ΓΕΣ ¹	Μηνιαία κλινική εξέταση Σε επιλεγμένες περιπτώσεις ³ δείκτες ηπατικής λειτουργίας ² στην έναρξη και επαναλαμβάνονται αν είναι παθολογικοί ή η ασθενής είναι έγκυος ή στη λοχεία ή υψηλού κινδύνου για παρενέργειες ή έχει συμπτώματα	Ο κίνδυνος ηπατίτιδας αυξάνει με την ηλικία και το αλκοόλ Η πυριδοξίνη (βιτ.6, 10-25mg/ημ.) πιθανά θα προστατεύσει από περιφ. νευροπάθεια και διαταραχές ΚΝΣ
Ριφαμπικίνη Εξάνθημα, ηπατίτιδα, Πυρετός, θρομβοκυττοπενία, γριππώδες σύνδρομο, πορτοκαλόχροα υγρά σώματος (ούρα, εκκρίσεις, δάκρυα)	Γενική αίματος-αιμοπετάλια Σε επιλεγμένες περιπτώσεις ³ δείκτες ηπατικής λειτουργίας ² στην έναρξη και επαναλαμβάνονται αν είναι παθολογικοί ή η ασθενής είναι έγκυος ή στη λοχεία ή υψηλού κινδύνου για παρενέργειες ή έχει συμπτώματα	Αντενδείκνυται ή δίνεται με μεγάλη προσοχή σε HIV(+) που παίρνουν PIs NNRTIs ⁴ . Αλληλεπίδρα με πολλά φάρμακα (ρίχνει τα επίπεδά τους)
Ριφαμπουτίνη Εξάνθημα, ηπατίτιδα, πυρετός, θρομβοκυττοπενία πορτοκαλόχροα υγρά σώματος (ούρα, εκκρίσεις, δάκρυα). Σε αυξημένα επίπεδα: σοβαρές αρθραλγίες, ραγοειδίτιδα, λευκοπενία	Γενική αίματος-αιμοπετάλια Σε επιλεγμένες περιπτώσεις ³ δείκτες ηπατικής λειτουργίας ² στην έναρξη και επαναλαμβάνονται αν είναι παθολογικοί ή η ασθενής είναι έγκυος ή στη λοχεία ή υψηλού κινδύνου για παρενέργειες ή έχει συμπτώματα Προσαρμοσμένη δόση και παρακολούθηση τοξικότητας της ριφαμπουτίνης και μείωσης επιπέδων αντιρετροϊκών σε HIV(+) (PIs ή NNRTIs ⁴)	Αντενδείκνυται σε HIV(+) που παίρνουν σακουιναβίρ ή δελαβιρδίνη. Αλληλεπίδρα με πολλά φάρμακα (ρίχνει τα επίπεδά τους)

¹ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα, ΓΕΣ: γαστρεντερικό σύστημα. ²SGOT, SGPT, χολερυθρίνη. ³HIV(+), ιστορικό ηπατοπάθειας, αλκοολισμός και εγκυμοσύνη. ⁴PIs: protease inhibitors, NNRTIs: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

έγκυο ή στο έμβρυο. Παρόλο που η θεραπεία της ενεργού νόσου είναι επιτακτική στην εγκυμοσύνη, η θεραπεία της LTBI είναι αντικείμενο διαφωνιών. Μερικοί ειδικοί υποστηρίζουν ότι από τη στιγμή που η κύηση δεν αυξάνει τον κίνδυνο ενεργοποίησης, η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει για μετά τον τοκετό, από τη στιγμή μάλιστα που δύο εργασίες αναφέρουν αυξημένη ηπατοτοξικότητα της ισονιαζίδης στην κύηση και τη λοχεία. Επικρατεί όμως η άποψη πως εκείνες που έχουν αυξημένο κίνδυνο ενεργοποίησης όπως οι HIV θετικές και αυτές που μολύνθηκαν πρόσφατα, θα πρέπει να αρχίσουν άμεσα θεραπεία ακόμη και στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Συστήνεται ισονιαζίδα για 9 μήνες, η οποία δεν έχει τερατογόνες ιδιότητες, μαζί με την προσθήκη πυριδοξίνης. Η ριφαμπικίνη στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ασφαλής αν και υπάρχει μελέτη που οι ανωμαλίες στο έμβρυο έφθαναν το 3%. Ο θηλασμός επίσης δεν απαγορεύεται όταν η μητέρα παίρνει θεραπεία αν και στο μωρό πρέπει να δίνεται επιπρόσθετα πυριδοξίνη. Το ποσό της ισονιαζίδης από το μητρικό γάλα δεν είναι αρκετό για θεραπεία του νεογνού. (11) Σε παιδιά και εφήβους προτείνεται το ενδιάμεσο σχήμα της ισονιαζίδης, το οποίο είναι πιο αποτελεσματικό κι από τους ενήλικες και με την ισονιαζίδα μάλιστα να είναι ιδιαίτερα ασφαλή σε αυτές τις ηλικίες. Αν εκδηλωθεί ηπατοτοξικότητα σε παιδιά που είναι σε θεραπεία πρέπει να αναζητηθεί πιθανή άλλη αιτία, διακόπτοντας βέβαια και το φάρμακο.

Σαν εξέταση ρουτίνας η παρακολούθηση της ηπατικής βιοχημείας συστήνεται μόνο σε HIV(+) παιδιά. Σε αυτά προστίθεται και πυριδοξίνη. Όσον αφορά τη ριφαμπικίνη η Αμερικανική Παιδιατρική Ένωση προτείνει 6 μήνες θεραπείας. Άτομα που ήρθαν σε επαφή με μολυσματική TB και έχουν Mantoux=5mm πρέπει να θεραπευθούν άσχετα με την ηλικία τους. Παιδιά μικρότερα των 5 ετών πρέπει να πάρουν θεραπεία ακόμη και με αρνητική Mantoux, η οποία θα επαναληφθεί σε 8-12 εβδομάδες. Αν θετικοποιηθεί, η θεραπεία θα συνεχισθεί ενώ αν είναι αρνητική θα σταματήσει.

Οι ανοσοκατασταλμένοι που ήρθαν σε άμεση επαφή θα πάρουν θεραπεία ακόμη και με επαναλαμβανόμενα αρνητική Mantoux. Σε άτομα που ήρθαν σε επαφή με TB ανθεκτική στην ισονιαζίδα θα πάρουν θεραπεία με ριφαμπικίνη για 4 μήνες. Σε επαφή με πολυανθεκτικό στέλεχος, χωρίς επαρκή στοιχεία, μπορεί να δοθεί πυραζιναμίδα και εθαμβουτόλη για 6 μήνες σε ανοσοεπαρκείς και για 12 μήνες σε ανοσοανεπαρκείς. Ασχέτως της θεραπείας όλα αυτά τα άτομα παρακολουθούνται για τουλάχιστον 2 χρόνια. Προηγούμενος εμβολιασμός με BCG δεν πρέπει

να επηρεάσει την απόφασή μας για θεραπεία. Μία άλλη ομάδα ασθενών, που προέκυψε σχετικά πρόσφατα, είναι αυτή που λαμβάνει αντι-TNF, είτε με τη μορφή των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του TNF (mAb - infliximab, adalimumab), είτε με τη μορφή του υποδοχέα του διαλυτού TNF (sTNFR – etanercept). Υπάρχουν στοιχεία ότι με τα φάρμακα αυτά υπάρχει καταστροφή του κοκκιώματος που μπορεί να μη σκοτώνει το μυκοβακτηρίδιο αλλά το “εγκλωβίζει”.

Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την άμεση αδρανοποίηση του TNF, που παίζει καθοριστικό ρόλο στον ανοσολογικό μηχανισμό κατά της φυματίωσης, αλλά και με έμμεσες επιδράσεις στο ανοσολογικό σύστημα, όπως είναι η μονοκυττοπενία και ο θάνατος των T-κυττάρων που μπορεί να προκαλέσουν. Και οι δύο αυτοί πληθυσμοί κυττάρων είναι σημαντικοί για το σχηματισμό κοκκιώματος. Άλλες μελέτες δείχνουν επίδραση του infliximab στη δραστηριότητα των Th1 και της ιντερφερόνης-γ. Είναι γνωστό πως ο TNF παίζει ουσιαστικό ρόλο στην τύπου 1 αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος, βασική για την αντιμετώπιση της ενδοκυττάριας λοίμωξης της φυματίωσης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών, η Mantoux αξιολογείται μόνο όταν ο ασθενής είναι ελεύθερος ανοσοκατασταλτικής θεραπείας για τουλάχιστον 1 μήνα από στεροειδή και 3 μήνες από άλλα ανοσοκατασταλτικά. Να υπενθυμίσουμε πως η Mantoux =5mm θεωρείται θετική.

Ο μέσος χρόνος από την έναρξη του infliximab μέχρι την διάγνωση της TB είναι περίπου 12 μήνες ενώ οι ασθενείς παρακολουθούνται για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για πιθανή ενεργοποίηση της νόσου. Οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν εξωπνευμονική TB και το 1/4 διάχυτη νόσο (infliximab) (32). Η σχέση adalimumab και TB φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη. Όσον αφορά το etanercept τα στοιχεία ως τώρα δεν είναι επαρκή για πιθανή συσχέτισή του με ενεργοποίηση της νόσου. Όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αντι-TNF ελέγχονται για LTBI. Δεν πρέπει να ξεκινά αγωγή πριν αποκλεισθεί ενεργός TB.

Πιθανός εμβολιασμός σε παιδική ηλικία πρέπει να μη λαμβάνεται υπόψη. Η θεραπεία που προτιμάται είναι το ενδιάμεσο σχήμα της ισονιαζίδης. Μερικοί ερευνητές προτιμούν να ξεκινούν το αντι-TNF αφού ολοκληρωθεί η θεραπεία για τη λανθάνουσα φυματίωση, αλλά σε περιπτώσεις που το αντι-TNF πρέπει να ξεκινήσει συντομότερα, τότε δίνεται 1-2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας για την LTBI. Σε μελέτη στη Γερμανία παρατηρήθηκε 90% μείωση της ενεργοποίησης της TB μετά την εφαρμογή του μέτρου ελέγχου

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα στη λανθάνουσα φυματίωση (πίνακας 3)				
Φάρμακο - Σχήμα	Δόση - Διάρκεια	Επίπεδο προτίμη- σης/απόδοξης* HIV(-) HIV(+)		Σχόλιο
Ισονιαζίδη				Προτεινόμενο σχήμα για ενή- λικες και παιδιά.HIV(+) άτο- μα και σε ινωτικές βλάβες στην α/α.Δίνεται και με αντι- ρετροικά.
Καθημερινά Μέγιστο 2ημ/εβδ.	5mg/kg x 9 μήνες 300mg 900mg x 9 μήνες	A/II B/II	A/II B/II	
Ισονιαζίδη				Εναλλακτικό σχήμα σε HIV(-) ενήλικες Δε συνιστάται σε ινωτικές βλά- βες στην α/α και σε παιδιά
Καθημερινά Μέγιστο 2ημ/εβδ.	5mg/kg x 6 μήνες 300mg 900mg x 6 μήνες	B/I B/II	C/I C/I	
Ριφαμπικίνη**				Εναλλακτικό σχήμα.χρησιμο- ποιείται σε θεραπεία LTBI όσων ήρθαν σε επαφή με αν- θεκική σε ισονιαζίδη-TB
Καθημερινά Μέγιστο	10mg/kg x 4 μήνες 600mg	B/II	B/III	

* Επίκ. προτίμησης:Α σημαίνει φάρμακο που προτιμάται, Β αποδεκτό εναλλακτικό, C όταν τα Α και Β δεν μπορούν να δοθούν.Επίκ.απόδοξης:Ι στοιχεία βασισμένα σε τοχοποιημένες κλινικές μελέτες, ΙΙ κλινικές μελέτες μη τοχοποιημένες ή έγιναν σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ΙΙΙ γνώμη ειδικών.

** Δεν μπορεί να δοθεί σε HIV(+) άτομα που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών ή μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης τρανσκριπτάσης.Αυτά τα άτομα μπορούν να πάρουν ριφαμπικίνη.

* DOT: Directly Observed Therapy.

για τη νόσο πριν την έναρξη αγωγής με αντι-TNF. Πλήρης προφύλαξη δεν είναι δυνατή αφού έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναζωπύρωσης παρά τη θεραπεία με ισονιαζίδη. Στοιχεία από χώρες με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης δείχνουν αυξημένη επίπτωση της νόσου σε ασθενείς με αυτοάνοσες παθήσεις, κυρίως με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αυτός είναι ο λόγος που πολλές φορές είναι χρήσιμη η θεραπεία για LTBI ασχέτως της προσθήκης ή όχι αντι-TNF. Δεν πρέπει βέβαια να παραβλέπεται το γεγονός πως σε αυτές τις χώρες ακόμη και μετά από θεραπεία για LTBI δεν παύει ο κίνδυνος αναμόλυνσης. (24-29)

Παρακολούθηση θεραπείας (πίν.2) Πριν την έναρξη της θεραπείας για LTBI δεν είναι απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς, παρά μόνο σε αυτούς με γνωστή ηπατοπάθεια, σε HIV θετικούς,σε έγκυες ή έως 3 μήνες μετά τοκετό και στους αλκοολικούς. Δε συνιστάται πλέον σα ρουτί-

να σε άτομα άνω των 35 ετών. Βέβαια κάθε ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται στη δική του ατομική βάση, πολύ δε περισσότερο όταν παίρνει φάρμακα για άλλες χρόνιες παθήσεις. Ενεργός ηπατίτιδα και ηπατική νόσος τελικού σταδίου αποτελούν αντένδειξη για έναρξη ισονιαζίδης. Οι δείκτες που ελέγχονται είναι οι: SGOT, SGPT και η χολερυθρίνη. Η κλινική παρακολούθηση είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς από την πρώτη επίσκεψη. Συμπεριλαμβάνεται και η εκπαίδευσή τους για τα συμπτώματα πιθανών παρενεργειών από τα φάρμακα. Τέτοια είναι:ανεξήγητη ανορεξία, ναυτία, έμετοι, ίκτερος, σκούρα ούρα, εξάνθημα, παραισθησίες στα χέρια και στα πόδια,αδυναμία, πυρετός που διαρκεί περισσότερο από 3 μέρες, αίσθημα τάσης στην κοιλιά, αιμορραγική διάθεση, αρθραλγίες κ.ά. (πίνακας 2). Σε τέτοια συμπτώματα συμβουλευεται η διακοπή της θεραπείας και η άμεση ενημέρωση του γιατρού.

Επίσκεψη πρέπει να γίνεται κάθε μήνα, στην οποία εξετάζεται ο ασθενής τόσο κλινικά όσο και προς τη συμμόρφωσή του στη θεραπεία. Εργαστηριακές εξετάσεις με έλεγχο της ηπατικής βιοχημείας ή του ουρικού οξέος συνιστώνται για τον έλεγχο των παρενεργειών κυρίως στις ομάδες που αναφέρθηκαν και σε αυτούς που είχαν παθολογικές κατά την έναρξη της αγωγής. Οι ειδικοί συνιστούν διακοπή της ισονιαζίδης σε τρανσαμινασαιμία που υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού όταν ο ασθενής είναι συμπτωματικός και το πενταπλάσιο όταν δεν αναφέρονται συμπτώματα.

Στην παρούσα φάση δε φαίνεται στον οριζοντα κάποιο φάρμακο ικανό να προστεθεί στα ήδη υπάρχοντα για τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης, πλην ίσως της διαρυλκινολίνης, που φαίνεται να μειώνει το χρόνο θεραπείας της TB στα ποντίκια. Απαιτούνται όμως πολύ περισσότερες έρευνες. (33) Μπορεί στο μέλλον η ανοσοθεραπεία με ειδικές κυτταροκίνες και ανοσοτροποποιητές να αποδειχθεί ευεργετική στη φυματίωση. Από τη μία είναι η στρατηγική αφανισμού των υπαρχόντων βακίλλων που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση. Από την άλλη είναι η λογική του να ενισχύσουμε τη δική μας άμυνα έναντι αυτών, με την εύρεση ίσως του κατάλληλου εμβολίου, που θα ανιχνεύει αυτούς τους βακίλλους και θα οδηγεί την άμυνα του οργανισμού εναντίον τους. Όλα αυτά βέβαια προδιαθέτουν επαρκή γνώση όλων των ανοσολογικών μηχανισμών που συνδέονται με αυτό το φαινόμενο της λαθροβίωσης και της οδού που κάνει αυτά τα μυκοβακτηρίδια εκ νέου ενεργά. (30,31)

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Blumberg H, Leonard M, Jasmer R. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293;2776-2784.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. *WHO* 2004; Geneva, Switzerland.
- Whalen Chr. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *JAMA* 2005; 293;2785-2787.
- World Health Organization Press. TB deaths reach historic levels. March 21, 1996 1-3.
- Cardona P-J, Ruiz-Manzano J. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. *Eur.Resp. J.* 2004; 24;1044-1051.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int. J. Tuberc.Lung Dis.* 1999; 3:Suppl.2, 231-279.
- Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris, *International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases*, 2002.
- Chan John, Flynn JoAnne. The immunological aspects of latency in tuberculosis. *Clinical Immunology* 2004; 110: 2-12.
- Stewart G, Robertson B, Young D. Tuberculosis: A problem with persistence. *Nature Reviews Microbiology* 2003; 1; 97-105.
- Small P, Fujiwara P. Management of Tuberculosis in the United States. *N.Engl.J.Med.* 2001; 345; 189-200.
- American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am.J.Resp.Crit. Care Med.* 2000; 161: S221-S247.
- Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent Tuberculosis Infection. *N.Engl.J.Med.* 2002; 347; 1860-1866.
- Fine PE, Bruce J, Ponnighaus JM, et al. Tuberculin sensitivity: conversions and reversions in a rural African population. *Int.J.Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3; 962-975.
- Johnson JL, Nyole S, Okwera A, et al; Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. Instability of tuberculin and Candida skin test reactivity in HIV-infected Ugandans. *Am.J.Resp.Crit.Care Med.* 1998; 158; 1790-1796.
- Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356; 1099-1104.
- Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin.Infect.Dis.* 1993; 17; 968-975.
- Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin.Infect. Dis.* 2002; 34; 365-370.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000; 161; 1376-95.
- Pai M, Riley WL, Colford MJ Jr. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4; 761-776.
- Lalvani A. Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. *Thorax* 2003; 58; 916-918.
- Wood PR, Jones SL. BOVIGAM: an in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2001; 81; 147-155.
- Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Center; Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145; 36-41.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection. United States, 2003. *MMWR. Morb. Mortal Wkly Rep.* 2003; 52;735-739.
- Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005; 44: 714-720.
- Editorial. British Thoracic Society (BTS) recommenda-

- tions for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments. *Rheumatology* 2005; 44: 1205-1206.
26. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:372-379.
 27. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1990; 141:347-351.
 28. Luger A, Schmidt M, Luger N, et al. infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001 121:1145-57.
 29. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124:1774-85.
 30. Lowrie D.B. et al. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature* 1999; 400: 269-271.
 31. Bonato VL, Lima VM, Tascon RE, et al. Identification and characterization of protective T cells in hsp65 DNA-vaccinated and Mycobacterium tuberculosis-infected mice. *Infect.Immun* 1998; 66:169-175.
 32. Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:1098-1104.
 33. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science* 2005; 307:223-227.

Θεραπεία της φυματίωσης

Ι.Γ. Μπααραμπούτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σκοποί της θεραπείας της φυματίωσης είναι 1) η θεραπεία του συγκεκριμένου ασθενούς και 2) η αποτροπή της μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης σε άλλα άτομα. Είναι πλέον ξεκάθαρα αποδεδειγμένο ότι η επιτυχής θεραπεία γρήγορα καθιστά τον ασθενή μη μολυσματικό, αποτρέπει την ανάπτυξη αντοχής, ελαχιστοποιεί την πιθανότητα χρόνιας αναπηρίας ή θανάτου λόγω φυματίωσης και ουσιαστικά μηδενίζει την πιθανότητα υποτροπής. Με τον τρόπο αυτό, η επιτυχία της θεραπείας οδηγεί σε οφέλη τόσο για το συγκεκριμένο ασθενή όσο και για την κοινότητα όπου διαμένει ο ασθενής. Ο θεράπων ιατρός, λοιπόν, πρέπει να συνειδητοποιεί ότι λειτουργεί ταυτόχρονα και ως ιατρός δημόσιας υγείας και η ευθύνη του δεν περιορίζεται απλά στη χορήγηση της κατάλληλης αγωγής αλλά επεκτείνεται και στη μετέπειτα αρμονική συνεργασία του με τις υπηρεσίες δημόσιας υγείας με στόχο την επιτυχή ολοκλήρωση της θεραπείας. Αυτό το κομμάτι ευθύνης του θεράποντος ιατρού θεωρείται θεμελιώδες για τον έλεγχο της φυματίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο. Από την άλλη πλευρά, είναι γνωστό ότι οι επιδημιολογικές και κοινωνικοοικονομικές συνθήκες καθώς και το επίπεδο ανάπτυξης των συστημάτων υγείας και δημόσιας υγείας ποικίλουν σημαντικά στις διάφορες περιοχές του πλανήτη. Είναι επόμενο να υπάρχουν διαφορές στη διαγνωστική προσπέλαση, στις μεθόδους επιτήρησης των ασθενών ως προς τη συμμόρφωση στη θεραπεία, την απάντηση στη θεραπεία και τις παρενέργειες των φαρμάκων, μερικές φορές ακόμα και στα χορηγούμενα θεραπευτικά σχήματα. Παραμένει όμως αναλλοίωτη η κεντρική ιδέα της ανάγκης για επιτυχή θεραπεία. Παρά τις όποιες διαφορές ανά τον κόσμο, η αρμονική συνεργασία του θεράποντος ιατρού με τα συστήματα δημόσιας υγείας και η οργάνωση των υπηρεσιών υγείας με γνώμονα τα χαρα-

κτηριστικά και τις ιδιαίτερες ανάγκες του καλυπτόμενου πληθυσμού θεωρούνται κλειδιά για τον έλεγχο της φυματίωσης αρχικά σε τοπικό επίπεδο και κατ' επέκταση σε παγκόσμιο.

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Έχει ήδη τονιστεί ότι η επιτυχής θεραπεία της φυματίωσης δεν έγκειται μόνο στην ορθή χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής αλλά πρέπει να γίνεται μέσα σε ένα ολοκληρωμένο πλαίσιο, το οποίο λαμβάνει επίσης υπόψη κοινωνικοοικονομικά θέματα που αφορούν τον ασθενή. Ανεξάρτητα από το πλαίσιο όπου διαγνώστηκε και διαμένει ο ασθενής (υπηρεσίες δημόσιας υγείας, δημόσιο ή ιδιωτικό νοσοκομείο, νοσηλευτικά ιδρύματα χρονίως πασχόντων, φυλακές κλπ), η συμμετοχή των υπηρεσιών δημόσιας υγείας στην οργάνωση και επιτήρηση της μετέπειτα θεραπείας μέχρι και την ολοκλήρωσή της θεωρείται επιβεβλημένη.

Βασικό μέλημα των υπηρεσιών δημόσιας υγείας πρέπει να είναι η προσαρμογή του βασικού σχεδίου και των λεπτομερειών της θεραπείας στις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς. Έχει βρεθεί ότι η ενεργός συμμετοχή του ίδιου του ασθενούς στην κατάσταση του θεραπευτικού πλάνου είναι επίσης σημαντική. Ένα πρώτο μέλημα, λοιπόν, είναι αυτό της επαρκούς επικοινωνίας και επαρκούς κατανόησης της κατάστασης από την πλευρά του ασθενούς. Με τη συνεχή μετακίνηση των πληθυσμών και τη συσσώρευση οικονομικών και άλλων μεταναστών στις περισσότερες χώρες, τα τελευταία χρόνια και στην Ελλάδα, η ανάγκη για οργάνωση της επικοινωνίας στη μητρική γλώσσα του ασθενούς είναι πλέον επιτακτική. Το πλάνο της θεραπείας πρέπει να συζητείται περιοδικά με τον ασθενή και να αναμορφώνεται ανάλογα με τα νέα δεδομένα.

Οι συνθήκες κάτω από τις οποίες χορηγείται η θεραπεία πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερο περιοριστικές, με την προϋπόθεση όμως ότι δεν απειλείται η επιτυχία της αγωγής. Πρακτικά, το φάσμα των συνθηκών αυτών κυμαίνεται από απλή μηνιαία

παρακολούθηση του ασθενούς σε εξωτερική βάση μέχρι και υποχρεωτική προσαγωγή και νοσηλεία σε νοσοκομείο. Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία περιλαμβάνουν, πέρα από τους γλωσσικούς και πολιτισμικούς φραγμούς, ιδιαιτερότητες στον τρόπο ζωής, χρήση ναρκωτικών ουσιών, χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και ένα πλήθος άλλων συνθηκών και καταστάσεων που, για το συγκεκριμένο ασθενή, αποτελούν προτεραιότητες έναντι της αντιφυματικής θεραπείας. Μπορεί να σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, όπως είναι η δυσπιστία στα συστήματα υγείας, ο εθισμός στο αλκοόλ και σε ναρκωτικές ουσίες, ψυχιατρικές νόσοι, έλλειψη χρημάτων για τη χρήση μέσω μεταφοράς, έλλειψη συνοδού για βοήθεια με τις μετακινήσεις, ή μπορεί να σχετίζονται με τις υπηρεσίες υγείας, όπως δύσκολη πρόσβαση, περιορισμένες ώρες λειτουργίας των κλινικών και των εργαστηρίων, δυσκολίες επικοινωνίας στη μητρική γλώσσα του ασθενούς κλπ. Η έγκαιρη διαπίστωση των παραπάνω παραγόντων βοηθά στην κατάλληλη προσαρμογή σε αυτούς της θεραπευτικής αντιμετώπισης, στην καλύτερη επικοινωνία με τον ασθενή, στην καλύτερη ενημέρωσή του για το πρόβλημά του και στην ευχερέστερη ανίχνευση ατόμων με τα οποία ήρθε σε επαφή και τα οποία πρέπει επίσης να ελεγχθούν.

Από τις διάφορες στρατηγικές χορήγησης της θεραπείας που έχουν δοκιμαστεί με σκοπό την καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς αξίζει μνείας η λεγόμενη άμεσα επιτηρούμενη θεραπεία (**Directly Observed Therapy, DOT**). Περιλαμβάνει την άμεση χορήγηση των φαρμάκων στον ασθενή και την παρακολούθησή του κατά την κατάποση των χαπιών. Θεωρείται η προτιμώμενη, αρχική τουλάχιστον, στρατηγική χορήγησης αγωγής για κάθε ασθενή, σε συνδυασμό πάντα με ένα εξατομικευμένο πλάνο θεραπείας. Η χρησιμότητά της έχει, βέβαια, διερευνηθεί κυρίως σε περιοχές με υψηλή επίπτωση φυματώσης και υποστηρίζεται από περιγραφικές μελέτες, δυο τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες και μια μετα-ανάλυση από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.). Η επιτήρηση μπορεί να γίνει στην κλινική, στο γραφείο ή στο χώρο διαμονής του ασθενούς από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό. Συνιστάται να εφαρμόζεται σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομεία, διαμένουν σε γηροκομεία ή φυλακές ή συμμετέχουν σε προγράμματα χορήγησης μεθαδόνης. Βέβαια η άμεση επιτήρηση θα πρέπει να είναι πραγματική και συνεχιζόμενη. Ειδικά στις περιπτώσεις χορήγησης διακεκομμένων σχημάτων, όλες ανεξαιρέτως οι δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται με άμεση επιτήρηση. Η DOT συμβάλλει στην έγκαιρη

ανίχνευση κακής συμμόρφωσης, παρενεργειών, κλινικής επιδείνωσης, συνοδών νοσημάτων και βελτιώνει την επικοινωνία και τους δεσμούς του ασθενούς με το σύστημα υγείας. Πρέπει να εφαρμόζεται κατά προτεραιότητα σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου μετάδοσης στην κοινότητα ή αυξημένης πιθανότητας κακής συμμόρφωσης (**πίνακας 1**). Δεν παύει όμως να αποτελεί μόνο ένα κομμάτι του εξατομικευμένου πλάνου θεραπείας και δεν είναι αλάνθαστη (ο ασθενής μπορεί να μην έρχεται στην προγραμματισμένη επίσκεψη, να αλλάζει τόπο διαμονής, να μην καταπίνει τα χάπια κλπ). Μελέτες που έχουν συνδυάσει την άμεσα επιτηρούμενη θεραπεία με άλλες παρεμβάσεις με σκοπό την καλύτερη συμμόρφωση (δωρεάν εισιτήρια λεωφορείου, ευέλικτες ώρες κλινικών και εργαστηρίων, συνεννόηση με το προσωπικό στη μητρική γλώσσα, κοινωνικοί λειτουργοί με επισκέψεις στο χώρο διαμονής του ασθενούς, κουπόνια φαγητού, ρουχισμός, βοήθεια σε άστεγους κλπ) έχουν αποδώσει τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την επιτυχημένη ολοκλήρωση της θεραπείας (άνω του 90%) ανεξαρτήτως γεωγραφικών και κοινωνικοοικονομικών συνθηκών

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Τα φάρμακα κατά της φυματώσης κατατάσσονται σε αυτά της πρώτης γραμμής, που αποτελούν τον πυρήνα των αρχικών θεραπευτικών σχημάτων, και στα της δεύτερης γραμμής, που χρησιμοποιούνται σε ειδικές περιπτώσεις όπως σε δυσανεξία φαρμάκων ή αντοχή (**πίνακας 2**). Η ριφαμπουτίνη κατατάσσεται στα φάρμακα πρώτης γραμμής λόγω της χρησιμότητάς της στη θεραπεία της φυματώσης σε περιπτώσεις όπου η χρήση ριφαμπικίνης αντενδεί-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΚΑΤΑ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΜΕΣΑ ΕΠΙΤΗΡΟΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (DOT)

1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

- Πνευμονική φυματίωση με θετικά επιχρίσματα πτυέλων
- Αποτυχία θεραπείας
- Ανθεκτική φυματίωση
- Υποτροπή
- Συλλοίμωξη με ιό επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV)
- Προηγούμενη θεραπεία είτε ενεργού είτε λανθάνουσας φυματίωσης
- Χρήση ναρκωτικών ουσιών (ενεργός ή στο παρελθόν)
- Ψυχιατρική νόσος
- Διαταραχές μνήμης
- Προηγούμενη κακή συμμόρφωση με τη θεραπεία

2. ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΙ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Πρώτης γραμμής	Δεύτερης γραμμής
Ισονιαζίδη	Κυκλοσερίνη
Ριφαμπικίνη	Εθιοναμίδη
Ριφαμπουτίνη	Λεβοφλοξασίνη
Εθαμβουτόλη	Μοξιφλοξασίνη
Πυραζιναμίδη	ρ-Αμινοσαλικυλικό οξύ (PAS)
	Στρεπτομυκίνη
	Αμικασίνη, καναμυκίνη
	Καπρεομυκίνη

κνυται λόγω σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα (κατά κύριο λόγο σε περιπτώσεις συλλοίμωσης με τον ιό της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας-HIV). Η στρεπτομυκίνη περιλαμβάνονταν παλαιότερα στα φάρμακα πρώτης γραμμής, κάτι που αναθεωρήθηκε τα τελευταία χρόνια λόγω εμφάνισης αντοχής σε διάφορες περιοχές του κόσμου και, σε μερικές περιπτώσεις, προβλημάτων διαθεσιμότητας του φαρμάκου.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ**1. ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ (INH)**

Φάρμακο πρώτης γραμμής για τη θεραπεία όλων των μορφών φυματίωσης από μυκοβακτηρίδια που θεωρούνται ή αποδεδειγμένα είναι ευαίσθητα σε αυτό. Χαρακτηρίζεται από ταχεία και ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση, κυρίως έναντι ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων.

Δόσεις για ενήλικες (σε παρένθεση η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση): 5mg/kg (300 mg) ημερησίως, 15mg/kg (900 mg) εφάπαξ, δις, τρις εβδομαδιαίως. Παιδιά: 10-15 mg/kg (300 mg) ημερησίως, 20-30 mg/kg (900 mg) δις εβδομαδιαίως.

Θεωρείται ασφαλής (μαζί με πυριδοξίνη) κατά την εγκυμοσύνη, οι συγκεντρώσεις της στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.) είναι παρόμοιες με αυτές του ορού, δεν απαιτεί προσαρμογή δόσης στη νεφρική ανεπάρκεια ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σταθερή ηπατική ανεπάρκεια με πιο συχνή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασυμπτωματική τρανσαμινασαιμία. 10-20% των ατόμων που λαμβάνουν μόνο ισονιαζίδη για τη θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης εμφανίζουν αύξηση των τρανσαμινασών, μέχρι πέντε φορές το ανώ-

τερο όριο των φυσιολογικών τιμών. Τα επίπεδα των τρανσαμινασών συνήθως επιστρέφουν στο φυσιολογικό, ακόμα και με τη συνεχιζόμενη χορήγηση του φαρμάκου.

Κλινικά εμφανής ηπατίτιδα. Αν και παλαιότερες μελέτες καθώς και μια μετα-ανάλυση έξι μελετών κατέδειξε ποσοστό κλινικής ηπατίτιδας 0.6% μετά μεμονωμένη λήψη ισονιαζίδης, μια νεώτερη μελέτη που περιέλαβε 11.500 άτομα κατέδειξε ποσοστό κάτω του 0.15%. Ηπατίτιδα μετά συγχωρήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης συμβαίνει στο 2.7% κατά μέσο όρο, ενώ σε συγχωρήγηση ισονιαζίδης με άλλα φάρμακα πλην της ριφαμπικίνης, το ποσοστό είναι 1.6%. Ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας από την ισονιαζίδη αυξάνει με την ηλικία: από ασυνήθιστη σε ηλικίες κάτω των 20 ετών σε ποσοστό 2% για άτομα 50-64 ετών. Ο κίνδυνος είναι επίσης αυξημένος σε άτομα με υποκείμενη ηπατική νόσο, με ιστορικό σημαντικής καταπόνησης αλκοόλ και, πιθανότατα, κατά την περίοδο της λοχείας (σε ισπανόφωνους πληθυσμούς).

Θανατηφόρα ηπατίτιδα. Αν και παλαιότερες μελέτες κατέδειξαν ποσοστό 0.023%, το ποσοστό μάλλον είναι αρκετά μικρότερο. Αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν οι γυναίκες ενώ αρκετές περιπτώσεις θανάτων συσχετίστηκαν με συνεχιζόμενη χορήγηση του φαρμάκου παρά την έναρξη συμπτωμάτων ηπατίτιδας.

Περιφερική νευροπάθεια. Πρόκειται για δοσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια με επίπτωση 0.2% στις συνηθισμένες δόσεις. Η επίπτωση αυξάνει σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για νευροπάθεια, όπως υποθρεψία, σακχαρώδη διαβήτη, λοίμωξη με HIV, νεφρική ανεπάρκεια, αλκοολισμό, επίσης κατά την εγκυμοσύνη και γαλουχία. Υποκατάσταση με πυριδοξίνη (25 mg ημερησίως) συνιστάται για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη νευροπάθειας.

Σύνδρομο λύκου. Περίπου 20% των ασθενών που λαμβάνουν ισονιαζίδη αναπτύσσουν αντιπυρηνικά αντισώματα αλλά κάτω του 1% αναπτύσσει κλινικές εκδηλώσεις ερυθματώδους λύκου, καθιστώντας αναγκαία τη διακοπή του φαρμάκου.

Στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας (πυρετός, εξάνθημα, αγγειίτιδα, αιμολυτική αναιμία, ουδετεροπενία, σύνδρομο Stevens Johnson), αντιδράσεις ισταμίνης μετά τη λήψη τροφών ή ποτών με υψηλή περιεκτικότητα σε μονοαμίνες, εκδηλώσεις από το Κ.Ν.Σ. (αδυναμία συγκέντρωσης, δυσαρθρία, ευερεθιστότητα, σπασμοί), διάρροια με την υγρή μορφή της ισονιαζίδης λόγω παρουσίας σορβιτόλης.

Παρακολούθηση. Συνιστάται παρακολούθηση μόνο για άτομα με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή για

άτομα που παρουσιάζουν αύξηση των τρανσαμινασών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπου προτείνεται μηνιαίος εργαστηριακός έλεγχος και επίσης επί συμπτωμάτων. Τα επίπεδα φαινοτυΐνης και καρβαμαζεπίνης αυξάνονται με την ταυτόχρονη χορήγηση ισονιαζίδης (αν συγχορηγείται και ριφαμπικίνη, η αύξηση αυτή μπορεί να μειωθεί ή και να εκμηδενιστεί) και πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά.

2. ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ (RIF)

Φάρμακο επίσης πρώτης γραμμής για τη θεραπεία όλων των μορφών φυματίωσης από μυκοβακτηρίδια που θεωρούνται ή αποδεδειγμένα είναι ευαίσθητα σε αυτό. Χαρακτηρίζεται από ταχεία βακτηριοκτόνο δράση έναντι ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων αλλά και βραδέως πολλαπλασιαζόμενων πληθυσμών κυττάρων, εξ ου και η ικανότητα αποστείρωσης που εμφανίζει. Η ριφαμπικίνη θεωρείται βασικό συστατικό όλων των θεραπευτικών σχημάτων βραχείας διάρκειας.

Δόσεις για ενήλικες: 10 mg/kg (600 mg) ημερησίως, δις εβδομαδιαίως ή τρις εβδομαδιαίως. Παιδιά: 10-20 mg/kg (600 mg) ημερησίως ή δις εβδομαδιαίως.

Θεωρείται ασφαλής κατά την εγκυμοσύνη, οι συγκεντρώσεις της στο Κ.Ν.Σ. φτάνουν το 10-20% αυτών του ορού αλλά αυτό είναι αρκετό για να είναι αποτελεσματική, δεν απαιτεί προσαρμογή δόσης στη νεφρική ανεπάρκεια ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σταθερή ηπατική ανεπάρκεια με πιο συχνή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δερματικές αντιδράσεις. Κνησμός με ή χωρίς εξάνθημα μπορεί να συμβεί στο 6% και συνήθως δεν αποτρέπει τη συνέχιση της χορήγησης του φαρμάκου. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρονται σε ποσοστό 0.07-0.3%.

Γαστρεντερικές διαταραχές. Ναυτία, ανορεξία και κοιλιακά άλγη αναφέρονται σε ποσοστά που ποικίλλουν, σπάνια όμως αποτελούν λόγο διακοπής του φαρμάκου.

Γριπώδης συνδρομή. Παρατηρείται με τη διαλείπουσα χορήγηση μεγάλων δόσεων του φαρμάκου. Για παράδειγμα, συμβαίνει στο 0.4-0.7% των ατόμων που λαμβάνουν 600 mg δυο φορές την εβδομάδα αλλά όχι με την καθημερινή χορήγηση της ίδιας δόσης.

Ηπατοτοξικότητα. Παροδική, ασυμπτωματική υπερχοληρυθριναιμία συμβαίνει στο 0.6%. Κλινική ηπατίτιδα, με τυπικά χολοστατική εικόνα, μπορεί επίσης να συμβεί. Σε συνδυασμό με ισονιαζίδη, το ποσοστό

ηπατίτιδας είναι 2.7%, ενώ με άλλα φάρμακα αναφέρεται ποσοστό 1.1%.

Αυτοάνοσα φαινόμενα. Εδώ περιλαμβάνονται, πέρα από τις προαναφερθείσες δερματικές αντιδράσεις και τη γριπώδη συνδρομή, θρομβοκυτοπενία, αιμολυτική αναιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (επίπτωση κάτω του 0.1%).

Αποχρωματισμός σωματικών υγρών (πτύελα, ούρα, ιδρώτας, δάκρυα). Η πορτοκαλόχροη χρώση των σωματικών υγρών είναι καθολικό φαινόμενο. Μαλακοί φακοί επαφής και ρουχισμός μπορεί να χρωματιστούν μόνιμα.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις λόγω επαγωγής ηπατικών μικροσωμικών ενζύμων. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι πολυάριθμες και κλινικά σημαντικές. Για παράδειγμα, μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική μείωση των επιπέδων μεθαδόνης, γουαρφαρίνης και αντισυλληπτικών από το στόμα. Σημαντικές και αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις παρατηρούνται και μεταξύ της ριφαμπικίνης και των αντιρετροϊκών φαρμάκων. Αρκετά συχνά είναι απαραίτητη η παρακολούθηση επιπέδων των φαρμάκων, των οποίων ο μεταβολισμός μπορεί να αλλοιωθεί από τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη.

3. ΡΙΦΑΜΠΟΥΤΙΝΗ (RFB)

Φάρμακο που χρησιμεύει ως υποκατάστατο της ριφαμπικίνης για τη θεραπεία όλων των μορφών φυματίωσης από μυκοβακτηρίδια που θεωρούνται ή αποδεδειγμένα είναι ευαίσθητα σε αυτό. Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη ριφαμπικίνη ή χρήσης άλλων φαρμάκων με τα οποία η ριφαμπικίνη παρουσιάζει σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Δόση για ενήλικες: 5 mg/kg (μέγιστη δόση 300 mg), για τα παιδιά η δόση είναι άγνωστη. Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά την εγκυμοσύνη, εισχωρεί ικανοποιητικά στο Κ.Ν.Σ σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας, δεν απαιτεί προσαρμογή δόσης στη νεφρική ανεπάρκεια ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σταθερή ηπατική ανεπάρκεια με πιο συχνή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογική τοξικότητα. Ουδετεροπενία που να καθιστά αναγκαία τη διακοπή του φαρμάκου παρατηρείται στο 2% των ατόμων κατά τη διάρκεια της θεραπείας αν και αρκετές μελέτες δεν έχουν βρει συσχέτιση ουδετεροπενίας ή αναιμίας με τη χρήση του φαρμάκου. Πρόκειται για δοσοεξαρτώμενο φαινόμενο, που συμβαίνει συχνότερα με τη συνεχή παρά με τη διαλείπουσα χρήση του φαρμάκου.

Ραγοειδίτιδα. Σπανιότατη (κάτω του 0.01%) όταν το φάρμακο χρησιμοποιείται στη συνηθισμένη δόση (300 mg ημερησίως), παρατηρείται μέχρι και σε ποσοστό 8% με υψηλότερες δόσεις ή σε συγχορήγηση με μακρολίδες, αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικές αζόλες και άλλα φάρμακα που μειώνουν την κάθαρση της ριφαμπουτίνης.

Ηπατοτοξικότητα. Κλινική ηπατίτιδα συμβαίνει σε λιγότερο από 1% ενώ ασυμπτωματικές αυξήσεις των ενζύμων του ήπατος συμβαίνουν σε ποσοστά παρόμοια με τη ριφαμπικίνη.

Πολυαρθραλγίες. Εμφανίζονται σε ποσοστό 1-2% με τη συνηθισμένη δόση και συχνότερα με υψηλότερες δόσεις. Κάποιες μελέτες αμφισβητούν τη συσχέτισή τους με το φάρμακο.

Αποχρωματισμός σωματικών υγρών (πτύελα, ούρα, ιδρώτας, δάκρυα). Η πορτοκαλόχροη χρώση των σωματικών υγρών είναι καθολικό φαινόμενο, όπως και με τη ριφαμπικίνη. Μαλακοί φακοί επαφής και ρουχισμός μπορεί να χρωματιστούν μόνιμα.

Γριπώδης συνδρομή, εξάνθημα, γαστρεντερικές διαταραχές. Θεωρούνται ότι συμβαίνουν αρκετά σπάνια.

4. ΠΥΡΑΖΙΝΑΜΙΔΗ (PZA)

Φάρμακο πρώτης γραμμής για τη θεραπεία όλων των μορφών φυματίωσης από μυκοβακτηρίδια που θεωρούνται ή αποδεδειγμένα είναι ευαίσθητα σε αυτό. Δρα κυρίως έναντι βραδέως πολλαπλασιαζόμενων ή και εν υπνώσει πληθυσμών μυκοβακτηριδίων, που περιέχονται μέσα σε μακροφάγα ή στο όξινο περιβάλλον τυροειδοποιημένων βλαβών.

Συνηθισμένη δόση για ενήλικες: 20-25 mg/kg ημερησίως (1-2 gr ανάλογα με το σωματικό βάρος), τρις εβδομαδιαίως: 1.5-3 gr ανάλογα με το σωματικό βάρος, δις εβδομαδιαίως: 2-4 gr ανάλογα με το σωματικό βάρος. Παιδιά: 15-30 mg/kg (μέγιστη δόση 2 gr) ημερησίως, δις εβδομαδιαίως: 50 mg/kg (μέγιστη δόση 2 gr)

Συνιστάται να χορηγείται με προσοχή κατά την εγκυμοσύνη, οι συγκεντρώσεις της στο Κ.Ν.Σ. είναι αντίστοιχες αυτών του ορού, απαιτείται προσαρμογή δόσης στην τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (συνυπάρχει και αυξημένος κίνδυνος υπερουριχαιμίας), ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σταθερή ηπατική ανεπάρκεια με πιο συχνή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ηπατοτοξικότητα. Η επίπτωση αυξάνει με τη χρήση

υψηλότερων δόσεων. Με χρήση δόσεων 25 mg/kg ή λιγότερο, αναφέρονται ποσοστά γύρω στο 1% από κάποιες μελέτες και αρκετά μικρότερα από άλλες.

Πολυαρθραλγίες (μη σχετιζόμενες με υπερουριχαιμία). Μπορεί να συμβούν μέχρι και στο 40% των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο (σε κάποιες μελέτες αναφέρονται αρκετά μικρότερα ποσοστά) αλλά ανταποκρίνονται στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και σπάνια αποτελούν αιτία διακοπής του φαρμάκου.

Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία / ουρική αρθρίτιδα. Η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος είναι αναμενόμενο εύρημα με τη χρήση του φαρμάκου και μπορεί να χρησιμεύσει και ως δείκτης καλής συμμόρφωσης με τη λήψη του. Κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας είναι σπανιότατες, εκτός επί ασθενών με προηγούμενο ιστορικό κρίσεων, όπου η χρήση του φαρμάκου καλό είναι να αποφεύγεται.

Δερματικές αντιδράσεις. Εδώ περιλαμβάνονται δερματίτιδα από φωτοευαισθησία και παροδικό ιλαροειδές εξάνθημα.

5. ΕΘΑΜΒΟΥΤΟΛΗ (ETH)

Φάρμακο πρώτης γραμμής για όλες τις μορφές φυματίωσης με κύριο ρόλο στην αποτροπή ανάπτυξης αντοχής στη ριφαμπικίνη σε υποψία πρωτοπαθούς αντοχής στην ισονιαζίδη. Θεωρείται γενικά καλύτερο να αποφεύγεται σε παιδιά λόγω προβλημάτων παρακολούθησης της οπτικής οξύτητας.

Συνηθισμένη δόση για ενήλικες: 15-20 mg/kg ημερησίως (0.8-1.6 gr ανάλογα με το σωματικό βάρος), τρις εβδομαδιαίως: 1.2-2.4 gr ανάλογα με το σωματικό βάρος, δις εβδομαδιαίως: 2-4 gr ανάλογα με το σωματικό βάρος. Παιδιά: 15-20 mg/kg (μέγιστη δόση 1 gr) ημερησίως, δις εβδομαδιαίως: 50 mg/kg (μέγιστη δόση 2.5 gr)

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη, δεν θεωρείται γενικά αποτελεσματική για τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, απαιτείται προσαρμογή της δόσης με κάθαρση κρεατινίνης κάτω του 70 ml/λεπτό ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οπισθοβολβική νευρίτιδα. Δοσοεξαρτώμενη παρενέργεια, εμφανίζεται σπάνια με δόση 15 mg/kg ημερησίως ενώ η επίπτωση αυξάνεται με υψηλότερες δόσεις (18% με 30 mg/kg ημερησίως και άνω) και σε νεφρική ανεπάρκεια. Εκδηλώνεται με μείωση της οπτικής οξύτητας και μείωση της ικανότητας διάκρισης

του κόκκινου και πράσινου. Μπορούν να προσβληθούν το ένα ή και τα δυο μάτια. Πριν τη χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται έλεγχος της οπτικής οξύτητας με διάγραμμα Snellen και της διάκρισης των χρωμάτων με πίνακες Ishihara. Μηνιαία επανάληψη του ελέγχου συνιστάται σε λήψη άνω των 15-25 mg/kg ημερησίως, σε νεφρική ανεπάρκεια και σε λήψη του φαρμάκου πέραν των δυο μηνών. Σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας απαιτείται άμεση και οριστική διακοπή του φαρμάκου.

Περιφερική νευρίτιδα. Πολύ σπάνια παρενέργεια.

Δερματικές αντιδράσεις. Αποτελούν αιτία διακοπής του φαρμάκου σε ποσοστό 0.2-0.7%.

ΣΤΑΘΕΡΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η χρησιμότητα των σταθερών συνδυασμών αντιφυματικών (ισονιαζίδη με ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη με ριφαμπικίνη και πυραζιναμίδη) έγκειται στην αποφυγή περιπτώσεων μονοθεραπείας, ιδιαίτερα όταν δεν είναι δυνατή η άμεση επιτήρηση της θεραπείας, με σκοπό την αποτροπή ανάπτυξης αντοχής. Επίσης, με τη μείωση του συνολικού αριθμού των χορηγούμενων χαπιών μειώνονται τα λάθη στη λήψη τους και αυξάνονται οι πιθανότητες καλύτερης συμμόρφωσης με τη θεραπεία. Σε περιπτώσεις νεφρικής ή ηπατικής νόσου μπορεί να υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση των σταθερών συνδυασμών, ανάλογα με τις ανάγκες για προσαρμογή της δόσης των επιμέρους συστατικών.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

1. ΚΥΚΛΟΣΕΡΙΝΗ

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ηπατίτιδας σε συνδυασμό με άλλα μη ηπατοτοξικά φάρμακα. Συνήθης δόση: 10-15 mg/kg ημερησίως (μέγιστη δόση 1 gr). Στις παρενέργειες από το Κ.Ν.Σ. περιλαμβάνονται από πονοκέφαλος και ανησυχία μέχρι και ψύχωση και σπασμοί, ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα ψυχιατρική νόσο ή ιστορικό σπασμών. Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στη νεφρική ανεπάρκεια. Συχνά είναι απαραίτητη η μέτρηση επιπέδων του φαρμάκου όπως και η μέτρηση επιπέδων φαινοϋτοΐνης σε περιπτώσεις συγχωρήγησης.

2. ΕΘΙΟΝΑΜΙΔΗ

Έχει παρόμοια δομή με την ισονιαζίδη και παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπρόσθετα, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από

το γαστρεντερικό καθώς και ενδοκρινικές διαταραχές, όπως υποθυρεοειδισμός, δυσκολία ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη, γυναικομαστία, αλωπεκία και ανικανότητα. Συνήθης δόση: 15-20 mg/kg ημερησίως (μέγιστη δόση 1 gr).

3. ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Από τις κινολόνες, η λεβοφλοξασίνη, η μοξιφλοξασίνη και η γκατιφλοξασίνη εμφανίζουν τη μεγαλύτερη δραστηριότητα κατά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης. Λόγω της μεγαλύτερης εμπειρίας με τη λεβοφλοξασίνη όσον αφορά την καλή ανοχή και ασφάλεια σε μακροχρόνια βάση, η λεβοφλοξασίνη (0.5-1 gr ημερησίως) θεωρείται η κινολόνη εκλογής όταν τίθεται θέμα χρήσης κινολόνης για τη θεραπεία ανθεκτικής ή μη φυματίωσης. Η αντοχή στις κινολόνες είναι διασταυρούμενη για όλα τα μέλη της ομάδας.

4. Ρ-ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ (PAS)

Χρησιμοποιείται σπάνια στις μέρες μας (8-12 gr ημερησίως σε δυο ή τρεις δόσεις). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από το γαστρεντερικό, το ήπαρ και τους ενδοκρινείς αδένες (υποθυρεοειδισμός σε μακρόχρονη χορήγηση).

5. ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ

Θεωρείται ισοδύναμη με την εθαμβουτόλη όταν χρησιμοποιείται στην αρχική φάση της θεραπείας (για σχήματα έξι μηνών). Η χρήση της έχει περιοριστεί τα τελευταία χρόνια λόγω αυξανόμενων ποσοστών ανθεκτικότητας σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Συνήθης δόση: 15 mg/kg ημερησίως παρεντερικά (μέγιστη δόση 1 gr). Η ωτοτοξικότητα (ακουστικό και αιθουσαίο νεύρο) είναι η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ νεφροτοξικότητα παρατηρείται σπανιότερα σε σχέση με τις υπόλοιπες αμινογλυκοσίδες.

6. ΑΜΙΚΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΝΑΜΥΚΙΝΗ

Δυο αμινογλυκοσίδες με πολλές ομοιότητες, σχεδόν πλήρη διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ τους, με διατήρηση όμως συνήθως της δραστηριότητάς τους έναντι στελεχών ανθεκτικών στη στρεπτομυκίνη. Συνήθης δόση: 15 mg/kg ημερησίως παρεντερικά (μέγιστη δόση 1 gr). Είναι περισσότερο νεφροτοξικές και λιγότερο ωτοτοξικές από τη στρεπτομυκίνη.

7. ΚΑΠΡΕΟΜΥΚΙΝΗ

Άλλη μια αμινογλυκοσίδη που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο δεύτερης γραμμής, με τη νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα ως τις πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνήθης δόση: 15 mg/kg ημερησίως παρεντερικά (μέγιστη δόση 1 gr).

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Τέσσερα θεραπευτικά σχήματα συνιστώνται για τη θεραπεία της φυματίωσης από ευαίσθητα μυκοβακτηρίδια (πίνακας 3). Κάτω από ειδικές συνθήκες μπορούν να τροποποιηθούν ανάλογα. Κάθε σχήμα

περιλαμβάνει μια αρχική φάση δυο (2) μηνών, ακολουθούμενη από μια φάση συνέχισης της αγωγής, με αρκετές διαφορετικές επιλογές και με διάρκεια τέσσερις (4) ή επτά (7) μήνες.

Γενικά η προσέγγιση στη θεραπεία είναι η εξής: Λόγω της σχετικά υψηλής επίπτωσης αντοχής μικροοργανισμών φυματίωσης στην ισονιαζίδα, θεωρείται ότι για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας ενός εξαμήνου σχήματος, είναι αναγκαία η χρήση τεσσάρων (4) φαρμάκων κατά την αρχική φάση της θεραπείας. Έτσι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το αρχικό σχήμα αποτελείται από INH, RIF, PZA και ETH. Όταν η ευαισθησία του μυκοβακτηριδίου γίνει γνωστή και είναι πλήρως ευαίσθητο, η ETH

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΠΟ ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

Αρχική φάση			Φάση συνέχισης		
Σχήμα	Φάρμακα	Δοσολογία ^{1,3}	Σχήμα	Φάρμακα	Δοσολογία
1	INH/RIF/PZA/EMB	56 ημερήσιες δόσεις (8 εβδομάδες) ή 5 δόσεις /εβδ για 40 δόσεις (8 εβδ)	1α	INH/RIF	126 ημερήσιες δόσεις (18 εβδ) ή 5 δόσεις/εβδ για 90 δόσεις (18 εβδ)
			1β	INH/RIF	Δις εβδομαδιαίως για 36 δόσεις (18 εβδ) Εφάπαξ εβδομαδιαίως για 18 δόσεις (18 εβδ)
			1γ ⁵	INH/RPT ²	Δις εβδομαδιαίως για 36 δόσεις (18 εβδ) Εφάπαξ εβδομαδιαίως για 18 δόσεις (18 εβδ)
2	INH/RIF/PZA/EMB	14 ημερήσιες δόσεις (2 εβδ), μετά δις εβδομαδιαίως για 12 δόσεις (6 εβδ) ή 5 δόσεις /εβδ για 10 δόσεις (2 εβδ) και μετά δις εβδομαδιαίως για 12 δόσεις (6 εβδ)	2α ⁴	INH/RIF	Δις εβδομαδιαίως για 36 δόσεις (18 εβδ)
			2β ⁵	INH/RPT	Εφάπαξ εβδομαδιαίως για 18 δόσεις (18 εβδ)
3	INH/RIF/PZA/EMB	3 δόσεις /εβδ για 24 δόσεις (8 εβδ)	3α	INH/RIF	3 δόσεις /εβδ για 54 δόσεις (18 εβδ)
4	INH/RIF/EMB ⁶	56 ημερήσιες δόσεις (8 εβδομάδες) ή 5 δόσεις /εβδ για 40 δόσεις (8 εβδ)	4α	INH/RIF	217 ημερήσιες δόσεις (31 εβδομάδες) ή 5 δόσεις /εβδ για 155 δόσεις (31 εβδ) Δις εβδομαδιαίως για 62 δόσεις (31 εβδ)
			4β	INH/RIF	Δις εβδομαδιαίως για 62 δόσεις (31 εβδ)

INH: ισονιαζίδα, **RIF:** ριφαμπικίνη, **PZA:** πυραζιναμίδα, **ETH:** εθαμβουτόλη.

¹Τα σχήματα 5 δόσεων/εβδομάδα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο στα πλαίσια άμεσα επιτηρούμενης θεραπείας.

²**RPT:** η ριφαπεντίνη ανήκει στις ριφαμυκίνες και δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

³Ασθενείς με σπήλαιο στην αρχική ακτινογραφία θώρακος και θετικές καλλιέργειες πτυέλων μετά από 2 μήνες θεραπείας πρέπει να συμπληρώσουν 7 μήνες θεραπείας ως φάση συνέχισης (217 ημερήσιες δόσεις ή 62 δόσεις δις εβδομαδιαίως).

⁴Η επιλογή 2α θα πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις συλλοίμωσης με HIV και αριθμό CD4 κυττάρων κάτω του 100/μλ.

⁵Οι επιλογές 1γ και 2β πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για ασθενείς χωρίς συλλοίμωση με HIV, οι οποίοι επίσης πρέπει να μην εμφανίζουν σπήλαιο στην αρχική ακτινογραφία θώρακος και να έχουν αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων μετά τους πρώτους 2 μήνες θεραπείας. ⁶Η επιλογή 4 πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν δεν είναι εφαρμόσιμες οι υπόλοιπες.

μπορεί να διακοπεί. Η ΕΤΗ συνήθως αποφεύγεται σε παιδιά εκτός αν υπάρχει υψηλή υποψία ανθεκτικότητας ή υπάρχει σπήλαιο άνω λοβού (όπως συνήθως στους ενήλικες). Αν η ΡΖΑ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί (αντοχή, ουρική αρθρίτιδα, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, εγκυμοσύνη), χρησιμοποιείται η επιλογή 4 του πίνακα 3 (όπου η ΕΤΗ μπορεί να διακοπεί αν ο μικροοργανισμός αποδειχθεί πλήρως ευαίσθητος). Η αρχική φάση μπορεί να γίνει μέχρι τέλους με καθημερινή θεραπεία ή με θεραπεία 3 φορές την εβδομάδα ενώ επίσης μπορεί να αρχίσει με 2 εβδομάδες καθημερινής θεραπείας και να συνεχιστεί με άλλες 6 εβδομάδες θεραπείας 2 φορές την εβδομάδα. Σε κάθε περίπτωση η ΕΤΗ μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια μόλις το μυκοβακτηρίδιο αποδειχθεί πλήρως ευαίσθητο αν και για τα διακεκομμένα σχήματα αυτό στηρίζεται περισσότερο στην εμπειρία. Η στρεπτομυκίνη, λόγω αυξανόμενων προβλημάτων αντοχής, δεν θεωρείται πλέον ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί έναντι της ΕΤΗ σε κάθε περίπτωση παρά μόνο όταν το μυκοβακτηρίδιο είναι γνωστής ευαισθησίας ή η επίπτωση της αντοχής στο συγκεκριμένο πληθυσμό είναι χαμηλή.

Η φάση συνέχισης στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων διαρκεί 4 μήνες. Επεκτείνεται στους 7 μήνες όταν 1) οι καλλιέργειες πτυέλων σε ασθενείς με σπήλαιο παραμένουν θετικές μετά τους πρώτους 2 μήνες θεραπείας, 2) δεν έχει περιληφθεί ΡΖΑ στο αρχικό σχήμα και 3) ο ασθενής λαμβάνει εφάπαξ εβδομαδιαίως ΙΝΗ και ριφαπεντίνη (RPT, ριφαμυκίνη που δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα) και οι καλλιέργειες πτυέλων παραμένουν θετικές μετά τους πρώτους 2 μήνες θεραπείας. Η φάση συνέχισης μπορεί να περιλαμβάνει είτε καθημερινή θεραπεία (σχήματα 1α και 4α) είτε άμεσα επιτηρούμενη θεραπεία δυο (σχήματα 1β, 2α, 4β) ή τρεις (σχήμα 3α) φορές την εβδομάδα. Γενικά η επιλογή 4 συνιστάται να χρησιμοποιείται μόνο όταν δεν είναι εφαρμόσιμες οι 3 πρώτες επιλογές.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η απόφαση για έναρξη αντιφυματικής θεραπείας στηρίζεται σε ένα συνδυασμό επιδημιολογικών, κλινικών, παθολογοανατομικών και ακτινολογικών δεδομένων καθώς και μικροβιολογικών εξετάσεων (εξέταση επιχρισμάτων πτυέλων ή άλλων βιολογικών δειγμάτων για μυκοβακτηρίδια και καλλιέργειες). Η δερμοαντίδραση Mantoux έχει χρησιμότητα, αν είναι θετική, στη διάγνωση ενεργού πνευμονικής φυματίωσης όταν οι καλλιέργειες είναι αρνητικές, από την άλλη όμως δεν αποκλείει το ενδεχόμενο ενεργού νόσου αν είναι αρνητική.

Όταν η υποψία φυματίωσης είναι σημαντική ή η κατάσταση του ασθενούς είναι σοβαρή και στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνεται και η φυματίωση, η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει άμεσα χωρίς να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των μικροβιολογικών εξετάσεων. Αν το επίχρισμα πτυέλων είναι θετικό και η διάγνωση επικυρωθεί είτε με καλλιέργεια είτε με θετική δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί και να ολοκληρωθεί. Αν τα επιχρίσματα πτυέλων και οι καλλιέργειες είναι αρνητικές, πρέπει να διερευνηθούν και να αποκλειστούν άλλες διαγνώσεις. Αν ο έλεγχος αποβεί αρνητικός και η δερμοαντίδραση Mantoux είναι θετική (στην περίπτωση αυτή σκληρία άνω των 5mm θεωρείται θετική), μπορεί να ξεκινήσει εμπειρική αντιφυματική θεραπεία. Εάν μετά από 2 μήνες υπάρχει κλινική ή ακτινολογική βελτίωση, οι αρχικές καλλιέργειες είναι αρνητικές και δεν έχει υπάρξει άλλη διάγνωση, θεωρείται ότι πρόκειται για πνευμονική φυματίωση με αρνητικές καλλιέργειες και η θεραπεία ολοκληρώνεται με άλλους 2 μήνες ΙΝΗ και RIF (συνολική θεραπεία 4 μηνών, που θεωρείται αρκετή για πνευμονική φυματίωση με αρνητικές καλλιέργειες). Αν οι καλλιέργειες θετικοποιηθούν, η θεραπεία συνεχίζεται με στόχο τους 6 (ή 9) μήνες. Σε μη βελτίωση στους 2 μήνες και αρνητικές καλλιέργειες, η θεραπεία μπορεί να σταματήσει και να γίνει έλεγχος προς άλλες κατευθύνσεις (περιλαμβανόμενης και της ανενεργού φυματίωσης). Στις περιπτώσεις χαμηλής υποψίας για φυματίωση, αρνητικών επιχρισμάτων και καλής κλινικής κατάστασης του ασθενούς, η θεραπεία μπορεί να μην ξεκινήσει και να γίνει νέα ακτινογραφία θώρακος σε 2 μήνες. Εάν αυτή είναι αμετάβλητη (και η δερμοαντίδραση Mantoux είναι θετική), η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με τη μορφή θεραπείας λανθάνουσας φυματίωσης (ΙΝΗ για συνολικά 9 μήνες, RIF για συνολικά 4 μήνες).

ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σε κάθε ασθενή με υποψία φυματίωσης είναι απαραίτητη η συλλογή κατάλληλων δειγμάτων για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια. Πρέπει να συλλέγονται τουλάχιστον τρία δείγματα πτυέλων (με επαγωγή ή και με βρογχοσκόπηση αν χρειάζεται, ανάλογα με τις συνθήκες). Σε κάθε περίπτωση θετικής καλλιέργειας πρέπει να γίνεται έλεγχος ευαισθησίας στις ΙΝΗ, RIF και ΕΤΗ. Έλεγχος ευαισθησίας σε δευτερεύοντα φάρμακα συνιστάται όταν ο ασθενής έχει ξανά λάβει θεραπεία στο παρελθόν, έχει εκτεθεί σε ανθεκτικά μυκοβακτηρίδια ή οι καλλιέργειες παραμένουν

θετικές μετά από 3 μήνες θεραπείας. Σε κάθε ασθενή με φυματίωση πρέπει να γίνεται έλεγχος για συλλοίμωξη με HIV. Επίσης συνιστάται έλεγχος της ηπατικής βιοχημείας και των αιμοπεταλίων, ενώ, σε παρουσία παραγόντων κινδύνου, γίνεται έλεγχος για ηπατίτιδα Β και C. Αν πρόκειται να γίνει χρήση ΕΤΗ, συνιστάται έλεγχος οπτικής οξύτητας και διαχωρισμού κόκκινου-πράσινου.

Κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται σε μηνιαία βάση το λιγότερο. Λεπτομέρειες για την εργαστηριακή παρακολούθηση αναφέρθηκαν ήδη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι απαραίτητη η μικροσκοπική εξέταση νέων δειγμάτων πτυέλων, τουλάχιστον κάθε μήνα, μέχρι τουλάχιστον 2 συνεχόμενα να είναι αρνητικά (για τις περιπτώσεις εξωπνευμονικής φυματίωσης, η επανεξέταση δειγμάτων γίνεται κατά περίπτωση). Ιδιαίτερη προσοχή εφιστάται στη λήψη δειγμάτων 2 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 80% των ασθενών με πνευμονική φυματίωση από ευαίσθητα μυκοβακτηρίδια που λαμβάνουν 4 φάρμακα θα έχουν τότε αρνητικές καλλιέργειες. Αν οι καλλιέργειες στους 2 μήνες παραμένουν θετικές, αυτό συνήθως οφείλεται σε μη καλή συμμόρφωση με τη θεραπεία αν δεν έχει γίνει υπό άμεση επιτήρηση. Διαφορετικά μπορεί να οφείλεται σε ύπαρξη μεγάλων σπηλαιών, αντοχή, κακή απορρόφηση των φαρμάκων, εργαστηριακό λάθος ή απόκλιση από τη συνηθισμένη απάντηση στη θεραπεία για βιολογικούς λόγους. Επειδή η παρουσία σπηλαιών στην αρχική ακτινογραφία και η μη αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών στους 2 μήνες θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για υποτροπή της νόσου, συνιστάται οι ασθενείς που εμφανίζουν και τα δυο αυτά χαρακτηριστικά να λαμβάνουν θεραπεία για 9 (εννέα) μήνες τουλάχιστον. Αν έχουν το ένα από τα δυο, η απόφαση για επιμήκυνση της θεραπείας εξατομικεύεται.

ΠΑΡΑΔΟΞΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το φαινόμενο των *παράδοξων αντιδράσεων* κατά τη διάρκεια της θεραπείας της φυματίωσης, κατά το οποίο οι υπάρχουσες αλλοιώσεις επιδεινώνονται ή εμφανίζονται νέες αλλοιώσεις (σε γειτονικές ή πιο απομακρυσμένες θέσεις), είναι γνωστό εδώ και πολλά χρόνια. Ο χρόνος εμφάνισης του φαινομένου είναι απρόβλεπτος (από λίγες ημέρες μέχρι και αρκετούς μήνες από την έναρξη της αγωγής), το ίδιο και η σοβαρότητα και η διάρκειά του. Η διαφοροδιάγνωση από αποτυχία στη θεραπεία, ανάπτυξη αντο-

χής ή ανάπτυξη άλλης λοίμωξης μπορεί να είναι δύσκολη. Οι περισσότερες περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί αφορούν σε φυματιώδη λεμφαδενοίτιδα (30% των περιπτώσεων σε μια μεγάλη σειρά) και μηνιγγίτιδα. Συνήθως το φαινόμενο αυτοπεριορίζεται αν και έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (με πνευμονική αλλά και διάσπαρτη νόσο) καθώς και έξαρσης συμπτωμάτων του ΚΝΣ που χρειάστηκαν χειρουργική αντιμετώπιση. Τα τελευταία χρόνια έχει αναφερθεί αυξημένος αριθμός τέτοιων αντιδράσεων σε περιπτώσεις συλλοίμωξης με HIV, που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιρετροϊκή αγωγή (βλέπε παρακάτω). Σε περίπτωση θορυβωδών συμπτωμάτων μπορεί να γίνει χρήση κορτικοειδών, χωρίς όμως να έχουν αποδεδειγμένο όφελος, εκτός των περιπτώσεων συμμετοχής του ΚΝΣ.

ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Είναι απαραίτητο να τονιστεί ότι η επάρκεια της αντιφυματικής αγωγής έχει να κάνει όχι τόσο με τη χρονική διάρκεια χορήγησής της αλλά κυρίως με το συνολικό αριθμό δόσεων των φαρμάκων που χορηγήθηκαν. Για παράδειγμα, για να θεωρηθεί ένα εξαμηνιαίο σχήμα με ημερήσια χορήγηση ότι έχει ολοκληρωθεί, πρέπει να έχουν χορηγηθεί τουλάχιστον 182 δόσεις INH και RIF και 56 δόσεις PZA. Εδώ μπορεί να σημειωθεί ότι τα σχήματα χορήγησης 5 φορές την εβδομάδα υπό άμεση επιτήρηση θεωρούνται ισοδύναμα των σχημάτων ημερήσιας χορήγησης (στην περίπτωση αυτή, ο συνολικά απαιτούμενος αριθμός δόσεων είναι 130). Επομένως το χρονικό διάστημα των 6 μηνών δεν αποτελεί παρά την ελάχιστη διάρκεια της αγωγής, η οποία μπορεί να περατωθεί τότε μόνο αν δεν έχουν υπάρξει διακοπές στη χορήγησή της. Αν αυτό δεν έχει καταστεί δυνατόν, ο συνιστώμενος αριθμός δόσεων πρέπει να χορηγηθεί μέσα σε ορισμένα χρονικά όρια. Για παράδειγμα, οι 182 δόσεις του θεωρητικά εξαμηνιαίου σχήματος πρέπει να χορηγηθούν το μέγιστο μέσα σε 9 μήνες από την έναρξη της αγωγής. Εάν έχει γίνει υπέρβαση του μέγιστου επιτρεπόμενου διαστήματος, τότε λαμβάνεται απόφαση κατά περίπτωση για το αν η διάρκεια της θεραπείας θα επιμηκυνθεί περαιτέρω ή η θεραπεία θα ξαναρχίσει από την αρχή, με στενότερη επιτήρηση για την έγκαιρη ολοκλήρωσή της αυτή τη φορά. Γενικά, όσο μεγαλύτερες είναι οι διακοπές της θεραπείας και όσο πιο νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχουν συμβεί, τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες για την ανάγκη επανάληψης της αγωγής.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Συλλοίμωξη με HIV

Η άμεσα επιτηρούμενη θεραπεία καθώς και άλλες στρατηγικές ενίσχυσης της συμμόρφωσης με τη θεραπεία έχουν ιδιαίτερη σημασία σε συλλοίμωξη με HIV. Κατά τα άλλα οι συστάσεις για τη θεραπεία είναι οι ίδιες όπως και για ασθενείς χωρίς HIV, με τους ακόλουθους περιορισμούς: 1) σχήματα θεραπείας 2 φορές την εβδομάδα, είτε στην αρχική φάση (επιλογή 2) είτε στη φάση συνέχισης (σχήματα 1b και 2a) δεν συνιστώνται για ασθενείς με αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων κάτω του 100/μλ. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν καθημερινή θεραπεία στην αρχική φάση και καθημερινή ή θεραπεία 3 φορές την εβδομάδα στη φάση συνέχισης. 2) η χρήση του εφάπαξ εβδομαδιαίου σχήματος INH/RPT για τη φάση συνέχισης που αναφέρθηκε παραπάνω αντενδείκνυται σε συλλοίμωξη με HIV λόγω υψηλών ποσοστών αποτυχίας και υποτροπής, με εμφάνιση μάλιστα στελεχών ανθεκτικών στις ριφαμυκίνες. Τέλος, ασθενείς με συλλοίμωξη με HIV και πνευμονική φυματίωση με αρνητικές καλλιέργειες συνιστάται να λαμβάνουν αγωγή για τουλάχιστον 6 μήνες.

Επειδή οι ασθενείς με HIV λοίμωξη συνήθως λαμβάνουν αρκετά φάρμακα, κάποια από τα οποία μπορεί να παρουσιάζουν αλληλεπιδράσεις με τα αντιφυματικά φάρμακα, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και εμπειρία στους χειρισμούς αυτών των αρρώστων. Ιδιαίτερα προβληματικές είναι οι αλληλεπιδράσεις των ριφαμυκινών με τα αντιρετροϊκά φάρμακα και ιδιαίτερα τους αναστολείς πρωτεάσης και τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Η χρήση της ριφαμυκίνης αντενδείκνυται μαζί με ορισμένους συνδυασμούς αντιρετροϊκών (υποθεραπευτικά επίπεδα αντιρετροϊκών και τοξικά επίπεδα ριφαμυκίνης), ενώ η ριφαμπουτίνη συνήθως μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θέση της, με ρύθμιση όμως και της δικής της δόσης αλλά και των αντιρετροϊκών.

Ασθενείς με συλλοίμωξη με HIV μπορεί μερικές φορές να εμφανίσουν παράδοξες αντιδράσεις, για τις οποίες έγινε ήδη λόγος παραπάνω και οι οποίες αποδίδονται σε ανοσολογική ανασύσταση ως αποτέλεσμα της αντιρετροϊκής αγωγής. Μπορεί να παρατηρηθούν υψηλοί πυρετοί, λεμφαδενοπάθεια, επιδείνωση βλαβών στο Κ.Ν.Σ. και επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας των πνευμόνων. Η διάγνωση της παράδοξης αντίδρασης προϋποθέτει τον ασφαλή αποκλεισμό άλλων αιτιών και ιδιαίτερα της αποτυ-

χίας της αγωγής. Σε περιπτώσεις σοβαρών παράδοξων αντιδράσεων είναι δυνατή η χορήγηση κορτικοειδών, για όσο το δυνατόν όμως μικρότερο χρονικό διάστημα (συνήθως 1-2 εβδομάδες).

Παιδιά

Γενικά τα προτεινόμενα σχήματα είναι τα ίδια με αυτά των ενηλίκων, με τη διάφορα ότι η ΕΤΗ δεν χρησιμοποιείται τόσο συχνά. Βρέφη και παιδιά κάτω των 4 ετών παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο διάσπαρτης φυματίωσης και η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει το ταχύτερο. Εμφάνιση αντοχής κατά τη θεραπεία δεν παρατηρείται συχνά σε παιδιά λόγω του μικρότερου φορτίου μυκοβακτηριδίων, εκτός αν εμφανίζουν εικόνα φυματίωσης του ενηλίκου με σπήλαια άνω λοβών, οπότε θα πρέπει να χορηγούνται 4 φάρμακα μέχρι να γίνουν γνωστές οι δοκιμασίες ευαισθησίας. Η θεραπεία πρέπει να γίνεται πάντοτε υπό άμεση επιτήρηση. Οι περισσότερες μελέτες σε παιδιά έχουν χρησιμοποιήσει INH και RIF για 6 μήνες (με PZA τους 2 πρώτους μήνες). Για τις εξωπνευμονικές μορφές σε παιδιά οι οδηγίες είναι οι ίδιες, εκτός της διάσπαρτης φυματίωσης και της φυματιώδους μηνιγγίτιδας, όπου συνιστάται διάρκεια αγωγής 9-12 μήνες. Σε συλλοίμωξη με HIV, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, συνιστώνται τουλάχιστον 3 φάρμακα αρχικά και διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 9 μήνες.

Εξωπνευμονική φυματίωση

Για τις εξωπνευμονικές μορφές φυματίωσης ισχύουν οι ίδιοι βασικοί κανόνες και οδηγίες όπως και για τις πνευμονικές. Αυτό στηρίζεται στην πολύ καλή πρόσβαση των αντιφυματικών φαρμάκων στους διάφορους ιστούς καθώς και στη μικρότερη, γενικά, παρουσία μυκοβακτηριδίων στις εξωπνευμονικές μορφές σε σχέση με τις πνευμονικές. Αν και υπάρχουν λίγες σχετικά μελέτες, πιστεύεται ότι σχήματα 6-9 μηνών με βάση τις INH και RIF είναι επαρκή. Συνιστάται επομένως εξάμηνη θεραπεία για κάθε θέση, εκτός των μηνίγγων, των οστών και των αρθρώσεων, όπου προτείνεται διάρκεια 9-12 μηνών. Η θεραπεία μπορεί επίσης να επιμηκυνθεί αν η ανταπόκριση κριθεί ότι είναι βραδεία. Στις περιπτώσεις φυματιώδους μηνιγγίτιδας και περικαρδίτιδας συνιστάται η χορήγηση κορτικοειδών.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση πρέπει να λαμβάνουν τα φάρμακα μετά τις συνεδρίες για καλύτερη συμ-

μόρφωση αλλά και την αποφυγή πρόωρης κάθαρσης φαρμάκων όπως η PZA και η κυκλοσερίνη. Τα επίπεδα ETH και κυκλοσερίνης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά σε νεφρική ανεπάρκεια. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για την επίδραση της περιτοναϊκής κάθαρσης στα επίπεδα των αντιφυματικών φαρμάκων.

Από τα αντιφυματικά φάρμακα πρώτης γραμμής, οι INH, RIF και PZA μπορούν να εμφανίσουν ηπατοτοξικότητα, ιδιαίτερα σε προϋπάρχουσα ηπατική βλάβη. Από την άλλη πλευρά, πρέπει να γίνεται κάθε προσπάθεια αξιοποίησης των φαρμάκων αυτών, ακόμα και σε προϋπάρχουσα ηπατική ανεπάρκεια, καθώς είναι τα πιο αποτελεσματικά. Στις περιπτώσεις διαταραγμένης ηπατικής βιοχημείας (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση-AST- μεγαλύτερη από το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού) κατά την έναρξη της θεραπείας μπορούν να εφαρμοστούν διάφορες στρατηγικές. Μια από αυτές είναι η αποφυγή INH και η χρήση RIF, PZA και ETH για 6 μήνες. Μια δεύτερη είναι η αποφυγή PZA και η χρήση INH και RIF για 9 μήνες, μαζί με ETH μέχρι να πιστοποιηθεί η ευαισθησία του μυκοβακτηριδίου. Σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, μπορεί να δοκιμασθεί σχήμα με ένα μόνο δυνητικά ηπατοτοξικό παράγοντα, για παράδειγμα RIF και ETH για 12 μήνες, με προσθήκη ενός τρίτου φαρμάκου όπως μιας κινολόνης για τους 2 πρώτους μήνες, χωρίς η τελευταία επιλογή να στηρίζεται σε ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα.

Τονίζεται και πάλι ότι σε προϋπάρχουσα ηπατική νόσο συνιστάται συχνός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος για την έγκαιρη ανίχνευση ηπατοτοξικότητας. Ως φαρμακευτική ηπατίτιδα ορίζεται η αύξηση των τρανσαμινασών πάνω από το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού μαζί με συμπτώματα ή πάνω από το πενταπλάσιο χωρίς συμπτώματα. Εάν επισυμβεί φαρμακευτική ηπατίτιδα, οι INH, RIF και PZA καθώς και οποιοδήποτε άλλο δυνητικά ηπατοτοξικό φάρμακο πρέπει να διακοπεί. Πρέπει να γίνει έλεγχος για λοιμώδη αίτια (ιούς ηπατίτιδας A, B, C) και αποκλεισμός έκθεσης σε ηπατοτοξικές ουσίες, κυρίως το αλκοόλ. Στη συνέχεια γίνεται έναρξη δυο ή περισσότερων μη ηπατοτοξικών φαρμάκων (ETH, στρεπτομυκίνη, άλλες αμινογλυκοσίδες, κινολόνες) μέχρι να υφεθεί η ηπατίτιδα και να εντοπιστεί το αίτιο. Τότε τα φάρμακα της πρώτης γραμμής μπορούν να επανεισχυθούν κλιμακωτά και υπό στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

Εγκυμοσύνη και λοχεία

Λόγω του κινδύνου φυματίωσης του εμβρύου, η

θεραπεία σε εγκύους πρέπει να ξεκινά οποτεδήποτε η υποψία φυματίωσης είναι σημαντική. Το αρχικό σχήμα θα πρέπει να περιλαμβάνει INH, RIF και ETH, που θεωρούνται μη τερατογόνα αν και όλα διαπερνούν τον πλακούντα. Η στρεπτομυκίνη πρέπει να αποφεύγεται λόγω πρόκλησης συγγενούς κώφωσης, ενώ η PZA είναι πιθανότατα ασφαλής αν και τα δεδομένα δεν είναι επαρκή όπως για τα άλλα φάρμακα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί PZA, η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι τουλάχιστον 9 μήνες.

Ο θηλασμός δεν αντενδείκνυται κατά τη λήψη αντιφυματικής αγωγής γιατί τα επίπεδα των φαρμάκων στο μητρικό γάλα είναι χαμηλά και δεν θεωρούνται ότι ενέχουν σημαντικό κίνδυνο τοξικότητας για το νεογνό. Για τον ίδιο λόγο δεν θεωρούνται ότι αποτελούν θεραπεία για το νεογνό είτε ενεργού είτε λανθάνουσας φυματίωσης.

Υποκατάσταση με πυριδοξίνη (25 mg ημερησίως) συνιστάται για κάθε έγκυο ή θηλάζουσα γυναίκα που λαμβάνει INH. Το ποσό της πυριδοξίνης που περιλαμβάνεται σε πολυβιταμινούχα σκευάσματα συνήθως είναι λιγότερο από το αναγκαίο.

ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Υποτροπή

Ως υποτροπή ορίζεται η εκ νέου θετικοποίηση των καλλιιεργειών ή / και η επανεμφάνιση κλινικής και ακτινολογικής εικόνας ενεργού φυματίωσης σε κάποια στιγμή μετά το τέλος της θεραπείας σε έναν ασθενή ο οποίος ανταποκρίθηκε στην αρχική θεραπεία με αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών, οι οποίες παρέμειναν αρνητικές κατά τη διάρκεια αυτής. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια μικροβιολογικής επιβεβαίωσης της υποτροπής με σκοπό τον αποκλεισμό αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα. Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν μέσα στους πρώτους 6-12 μήνες από το τέλος της θεραπείας. Στη μεγάλη πλειονοψηφία των ασθενών με φυματίωση από ευαίσθητα μυκοβακτηρίδια που έλαβαν αγωγή που περιελάμβανε μια ριφαμυκίνη και υπό άμεση επιτήρηση, οι υποτροπές οφείλονται σε ευαίσθητα μυκοβακτηρίδια. Αντίθετα, ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία υπό άμεση επιτήρηση ή η θεραπεία τους δεν περιελάμβανε μια ριφαμυκίνη και εμφανίζουν υποτροπή έχουν υψηλές πιθανότητες η υποτροπή τους να οφείλεται σε μυκοβακτηρίδια με επίκτητη αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα. Επίσης, αν αρχικά δεν είχε γίνει δοκιμασία ευαισθησίας και ο ασθενής υποτροπιάσει μετά από θεραπεία που περιελάμβανε ριφαμυκίνη και έγινε υπό άμε-

ση επιτήρηση, υπάρχουν υψηλές πιθανότητες πρωτοπαθούς αντοχής (ύπαρξης της πριν από την έναρξη της θεραπείας).

Η επιλογή εμπειρικής θεραπείας των υποτροπών θα γίνει ανάλογα με το προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα αλλά και τη σοβαρότητα της νόσου. Ασθενείς με φυματίωση από ευαίσθητα μυκοβακτηρίδια που έλαβαν θεραπεία υπό άμεση επιτήρηση μπορούν να ξαναρχίσουν το κλασικό σχήμα των 4 φαρμάκων περιμένοντας τη νέα δοκιμασία ευαισθησίας. Αν όμως η κλινική εικόνα είναι πολύ σοβαρή με απειλή για τη ζωή του αρρώστου, προτείνεται η προσθήκη τουλάχιστον 3 ακόμα φαρμάκων που αναμένονται να είναι δραστικά. Για ασθενείς με υποτροπή που δεν έλαβαν θεραπεία υπό άμεση επιτήρηση, δεν έλαβαν μια ριφαμυκίνη ή που θεωρούνται ότι δεν είχαν καλή συμμόρφωση με τη θεραπεία, προτείνεται η έναρξη ενός ενισχυμένου σχήματος με INH, RIF, PZA μαζί με 2-3 άλλα φάρμακα που αναμένονται να είναι δραστικά.

Αποτυχία θεραπείας

Ως αποτυχία θεραπείας ορίζεται η μη αρνητικοποίηση ή η επανεμφάνιση θετικών καλλιέργειών κατά τη διάρκεια της αντιφυματικής θεραπείας. Θεωρείται ότι, μετά από 3 μήνες ορθής αντιφυματικής αγωγής για πνευμονική φυματίωση για ευαίσθητα μυκοβακτηρίδια, 90-95% των ασθενών θα εμφανίζουν κλινική βελτίωση και θα έχουν αρνητικές καλλιέργειες. Αν στους 3 μήνες οι καλλιέργειες παραμένουν θετικές, πρέπει να γίνει διερεύνηση των αιτιών καθότι θεραπεία με θετικές καλλιέργειες στους 4 μήνες θεωρείται αποτυχημένη.

Ο συνηθέστερος λόγος αποτυχίας της αγωγής είναι η μη καλή συμμόρφωση με τη θεραπεία. Άλλοι λόγοι είναι η αντοχή στα φάρμακα, δυσασπορρόφηση των φαρμάκων, εργαστηριακό λάθος και μεγάλη απόκλιση στην απάντηση στη θεραπεία για βιολογικούς λόγους. Αν η πιθανότητα αντοχής είναι σημαντική και ο ασθενής δεν είναι βαρέως πάσχων, είτε μπορεί να ξεκινήσει άμεσα ένα νέο εμπειρικό σχήμα ή να ληφθούν πρώτα τα αποτελέσματα των νέων δοκιμασιών ευαισθησίας. Αν ο ασθενής είναι βαρέως πάσχων ή τα επιχρίσματα πτυέλων είναι θετικά, πρέπει να ξεκινά άμεσα εμπειρική θεραπεία και να τροποποιείται ανάλογα με τις δοκιμασίες ευαισθησίας. Γενικά οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται σε εξειδικευμένα κέντρα και οι καλλιέργειες πρέπει να αποστέλλονται σε εργαστήρια αναφοράς για να γίνεται έλεγχος ευαισθησίας στα πρώτης αλλά και σε δεύτερης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα.

Ένας βασικός κανόνας για τους αρρώστους αυτούς είναι ότι ποτέ δεν θα πρέπει να προστίθεται ένα μόνο καινούριο φάρμακο σε ένα σχήμα που αποτυγχάνει γιατί γρήγορα θα αναπτυχθεί αντοχή στο φάρμακο αυτό. Πρέπει να προστίθενται ταυτόχρονα τουλάχιστον δυο και, κατά προτίμηση, τρία νέα φάρμακα που αναμένονται να είναι δραστικά. Εμπειρικά σχήματα μετά από αποτυχίες μπορούν να περιλαμβάνουν μια κινολόνη, στρεπτομυκίνη (αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί ήδη και ο ασθενής προέρχεται από περιοχή με όχι υψηλά ποσοστά αντοχής σε αυτήν), αμικασίνη, καναμυκίνη ή καπρομοκίνη και έναν ακόμα παράγοντα από το στόμα όπως PAS, κυκλοσερίνη ή εθιοαμίδη. Όταν τα αποτελέσματα των νέων δοκιμασιών ευαισθησίας γίνουν γνωστά, το σχήμα μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα.

Στις περιπτώσεις στελεχών μυκοβακτηριδίων ανθεκτικών σε INH και RIF μεταξύ άλλων (πολυανθεκτικά στελέχη-MDR), υπάρχει υψηλός κίνδυνος αποτυχίας της θεραπείας και περαιτέρω ανάπτυξης αντοχής. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται σε εξειδικευμένα κέντρα. Στελέχη ανθεκτικά στη RIF μόνο θεωρείται επίσης ότι συνδέονται με κίνδυνο ανάπτυξης περαιτέρω αντίστασης και αποτυχίας της θεραπείας αν και η πρόγνωση των ασθενών θεωρείται γενικά καλύτερη από αυτούς με MDR στελέχη.

Γενικά η θεραπεία ανθεκτικής φυματίωσης βασίζεται κυρίως σε εμπειρικές παρατηρήσεις και πολύ λιγότερο σε οργανωμένες μελέτες. Το ίδιο ισχύει για το ρόλο της χειρουργικής αντιμετώπισης σε περιπτώσεις εκτεταμένης πνευμονικής MDR φυματίωσης, όπου γενικά πιστεύεται ότι πρέπει να εφαρμόζεται μετά από αρκετούς μήνες αντιφυματικής αγωγής, η οποία να συνεχίζεται και 1-2 χρόνια μετά για την αποφυγή υποτροπής.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ – ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Νέα αντιφυματικά φάρμακα είναι αναγκαία για τρεις κυρίως λόγους: 1) την απλοποίηση και χρονική βράχυνση των σχημάτων για φυματίωση από ευαίσθητους οργανισμούς, 2) τη βελτίωση της θεραπείας για ανθεκτική φυματίωση και 3) την αποτελεσματικότερη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης. Παρόλα αυτά, κλινικές δοκιμές νέων αντιφυματικών φαρμάκων είναι σπανιότατες. Κάποια πειραματικά δεδομένα για τη χρήση υψηλότερων δόσεων ριφαπεντίνης σε συνδυασμό με κινολόνες περιμένουν την κλινική επιβεβαίωση. Νέες πιθανόν χρήσιμες κατηγο-

ρίες φαρμάκων είναι οι νιτροϊμιδαζοπυράνες και οι οξαζολιδινόνες. Άλλες προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η χρήση αναστολέων κυτοκινών, χρήση ιντερφερόνης-γ και ιντερλευκίνης-2 και διατροφικών συμπληρωμάτων όπως βιταμίνης Α και ψευδαργύρου, επίσης βρίσκονται σε προκλινικό στάδιο. Περαιτέρω έρευνα επίσης απαιτείται για την καλύτερη διασαφήνιση της αναγκαίας διάρκειας θεραπείας καθώς και για τις μεθόδους βελτίωσης της συμμόρφωσης με την αγωγή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control & Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1-77.
2. Small PM, Fujiwara PI: Management of tuberculosis in the United States. *New Engl J Med* 2001 Jul; 345 (3): 189-200.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. On-line access at <http://www.who.int/docstore/gtb/publications/ttgnp/PDF/2003.313.pdf>.
4. Centers for Disease Control & Prevention. Notice to readers: updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:37.
5. Smego RA, Ahmed N: A systematic review of the adjunctive use of systemic corticosteroids for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 208-13.
6. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002; 360: 528-34.
9. Gillespie SH, Kennedy N: Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 265-71.
10. Burman W, Gallicano K, Peloquin C: Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-30.
11. McGregor MM, Olliaro P, Womaras L, et al. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1462-67.
12. Burman WJ, Jones BE: Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 7-12.
13. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001; 120: 193-97.
14. Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV infection. *Thorax* 2004; 59: 704-7.
15. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005 May; 40: 1368-71.
16. Golden MP, Vikram HR: Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Phys* 2005 Nov; 72(9): 1761-8.
17. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *New Engl J Med* 2004 Oct; 351 (17): 1741-51.
18. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA: Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 93: 520-24.
19. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF: Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005 Dec; 112 (23): 3608-16.