

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

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

ΤΟΜΟΣ 66
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 2
2004

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 66
SUPPLEMENT NUMBER 2
2004



ΠΡΑΚΤΙΚΑ

9ου ΕΤΗΣΙΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΑΘΗΝΑ 5 - 7 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2004

PROCEEDINGS

9th ANNUAL SEMINAR
OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION
OF EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL
ATHENS 5 - 7 FEBRUARY 2004

NOSOKOMIAKA CHRONIKA

Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" (ΕΕΠΝΕ)



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

ΑΘΗΝΑ 5 - 7 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2004

Δώμα Ευαγγελισμού

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ.Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*
Α. ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ: *Αντιπρόεδρος*
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Γεν. Γραμματέας*
Α. ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ: *Μέλη*
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ
Α. ΟΥΖΟΥΝΙΔΟΥ
Δ. ΣΤΑΜΑΤΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Β. ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ: *Πρόεδρος*
Κ. Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Αντιπρόεδρος*
Π. ΑΓΓΕΛΙΔΑΚΗΣ: *Μέλη*
Ι. ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ
Α. ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ
Α. ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ
Μ. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΗΣ
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ
Π. ΚΑΛΤΣΑΣ
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ
Ι. ΚΟΥΤΣΟΥΒΕΛΗΣ
Ν. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ
Ο. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗΣ
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Κ. ΣΚΡΕΠΕΤΟΥ
Δ. ΣΤΑΜΑΤΗΣ
Χ. ΣΥΡΜΟΣ
Β. ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Α. ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ: *Πρόεδρος*
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ: *Μέλη*
Γ. ΥΦΑΝΤΗ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Πρόεδρος*
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*
Ι. ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ
Μ. ΤΖΑΝΕΛΛΑ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**ΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ Αλέξανδρος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ

ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΟΥ Δήμητρα

ΓΑΒΛΛΑΣ Νικόλαος

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτριος

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ Ιωάννης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ Αλέξανδρος

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτριος

ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ Γεράσιμος

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος

ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΟΥ Μαρία

ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος

ΠΑΠΠΑ Βασιλική

ΣΑΡΙΔΑΚΗΣ Στυλιανός

ΕΚΤΥΠΩΣΗ**ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ**

Μάρκου Αυγέρη 12, Αγία Παρασκευή
153 43 Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού: 20 ευρώ

Εταιρείες - Οργανισμοί: 30 ευρώ

Συνδρομές εξωτερικού: 35 ευρώ

Φοιητές: 10 ευρώ

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

NOSOKOMIAKA CHRONIKA

VOLUME 66,
SUPPLEMENT 2, 2004

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**ΤΟΜΟΣ Α΄****ΔΙΑΛΕΞΗ****ΣΥΝΔΡΟΜΟ GILBERT**

Α.Γ. Γιαλούρης _____ 9

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

Συντονιστής: Θ. Οικονομόπουλος

Μεταβολικές και ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις

Γ. Δημητριάδης _____ 11

Νευρολογικές εκδηλώσεις

Δ. Κραβαρίτης _____ 12

Αιματολογικές εκδηλώσεις

Ε. Παπαγεωργίου _____ 20

Δερματολογικές εκδηλώσεις

Κ.Β. Νούτσος _____ 21

Ρευματολογικές εκδηλώσεις

Δ.Γ. Καραμήτσος _____ 29

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ**

Συντονιστής: Α.Μ. Σιδέρης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Α.Μ. Σιδέρης _____ 37

Επιδημιολογία και αίτια αιφνιδίου καρδιακού θανάτου

Γ.Κ. Ανδρικόπουλος _____ 38

Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που παρουσιάζουν

καρδιακή ανακοπή - Εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση

Σ.Π. Πατσιλινάκος _____ 41

Εκτίμηση του κινδύνου αιφνιδίου καρδιακού θανάτου

μετά το οξύ μυοκαρδιακό έμφραγμα

Α.Ι. Κρανίδης _____ 49

Αιφνίδιος θάνατος στη μη ισχαιμική καρδιοπάθεια (σε αθλούμενους)

Η.Π. Σιώρας _____ 53

Πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου

Μ. Εφραιμίδης _____ 63

ΔΙΑΛΕΞΗ

Η ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Θ. Γούναρης _____ 67

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ**Συντονιστής: Ε Νικηφοράκης****Αίτια - Κλινικά Σύνδρομα**

Μ. Τσαντεκίδου _____ 75

Παθοφυσιολογία

Ι. Μπαλταδάκης _____ 78

Διάγνωση – Αντιμετώπιση

Μ.Ν. Παγώνη _____ 83

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

ΧΡΟΝΙΑ ΡΙΝΙΤΙΣ: ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ Ή ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΗ**Συντονιστής: Ι. Αποστολάκης**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ι. Αποστολάκης _____ 91

Αλλεργική ρινίτιδα

Κ. Κόντου-Φίλη _____ 93

Αγγειοκινητική ρινίτιδα

Σ. Παπασπύρου _____ 99

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ

Β. Χριστοπούλου-Κοκκίνου _____ 104

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Η ΕΚΡΗΞΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ-ΘΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ-ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**Συντονιστής: Γ.Κ. Παπαγεωργίου****Η καταλυτική επίδραση της Τεχνολογίας στην Τέχνη της Χειρουργικής: Κέρδη και απώλειες**

Γ.Κ. Παπαγεωργίου _____ 114

Λαπαροσκοπική (ενδοσκοπική) χειρουργική. Εξελίξεις και προοπτικές

Δ. Λαπατσάνης _____ 122

Τεχνολογικές διευκολύνσεις στην παρασκευή και διαχωρισμό των ιστών, εντόπιση ή διευκρίνιση παθολογίας, αιμόσταση, συγκόλληση, συρραφή

Σ. Κλημόπουλος _____ 127

Επεμβατική ενδοσκοπική, διαγνωστική και θεραπευτική. Συνέπειες στη χειρουργική

Γ.Ι. Μάντζαρης _____ 128

Νεώτερα και προοπτικές στην επεμβατική ακτινολογία

Ι. Κασκαρέλης _____ 134

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΜΟΝΟΑΝΤΟΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ**Συντονιστής: Μ.Μ. Βασλαματζής**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μ.Μ. Βασλαματζής _____ 135

Μηχανισμοί αναπτύξεως του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτου - Μοριακή και ανοσοϊστολογική μελέτη

Κ.Δ. Πετράκη, Μ.Μ. Βασλαματζής _____ 137

Ορμονοθεραπεία 2^{ης} γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα προστάτη (Hormonally sensitive)

Σ. Ξυνόγαλος _____ 149

Θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία (Hormonally insensitive)

Μ.Μ. Βασλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος, Κ.Δ. Πετράκη _____ 157

Νεώτερες θεραπείες στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Παρηγορική θεραπεία.

Ε. Πατήλα _____ 170

ΤΟΜΟΣ Β΄**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ****ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ - ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ**
Συντονιστής: Κ.Γ. Αλεξόπουλος**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Κ.Γ. Αλεξόπουλος _____ 7

Χειρουργική θεραπεία

Χ. Σύρμος _____ 9

Ακτινοθεραπεία

Λ. Τάραντο _____ 17

ΔΙΑΛΕΞΗ**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΔΕΚΑΕΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (ΕΣΕΑΠ) ΣΤΟΝ "ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟ"**

Ο. Παναγιωτάκης _____ 23

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ**
Συντονιστής: Σ. Θεοδωροπούλου**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Σ. Θεοδωροπούλου _____ 29

Παθολογικές επιπτώσεις του αλκοολισμού στον ανθρώπινο οργανισμό

Ε. Βαϊδάκης _____ 31

Αλκοολική ηπατοπάθεια: παθογένεια-κλινικές εκδηλώσεις-θεραπεία

Ι. Βλαχογιαννάκος _____ 43

Επιπτώσεις του αλκοολισμού στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα

Δ. Καράκαλος _____ 52

Αλκοολισμός. Ψυχιατρικές και κοινωνικές πτυχές του προβλήματος

Π. Ντάλλη, Σ. Θεοδωροπούλου _____ 58

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**
Συντονιστές: Α. Ουζουνίδου, Α. Μερκούρης**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Α. Ουζουνίδου, Α. Μερκούρης _____ 63

Παθοφυσιολογικές διαταραχές της χρόνιας κατάχρησης αλκοόλ. Προβλήματα στην αντιμετώπιση αλκοολικών ασθενών στη νοσοκομειακή καθ' ημέραν πράξη.

Α.Β. Σωτηροπούλου _____ 65

Αντιμετώπιση ασθενών με shock στο Τ.Ε.Π.

Λ. Βασταρδής _____ 73

Καρδιοπνευμονική ανοξωογόνηση - Νέες τάσεις

Ο. Δρόσου _____ 78

Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

Ε. Καμπισιούλη _____ 81

Αντιμετώπιση πολυτραυματία στο Τ.Ε.Π.

Κ. Βελέτζας _____ 89

Κακώσεις σπονδυλικής στήλης. Νοσηλευτική προσέγγιση

Δ. Ουζούνης _____ 96

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ**Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ**
Συντονιστής: Ε. Πλέσια**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ε. Πλέσια _____ 108

Οπιοειδή αναλγητικά	
N. Παπαρίζου	110
Μη οπιοειδή αναλγητικά - Φάρμακα συνοδά των αναλγητικών	
A. Ψευδή	119
Επεμβατικές τεχνικές	
Δ. Δίπλας	126

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Συντονιστής: Ι. Κουτσοβέλης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

I. Κουτσοβέλης	133
Γενετική και Υπέρταση	
A. Φέρτη, Κ. Γκορίτσας	134
Η σημασία του νατρίου και ο ρόλος του νεφρού στο χειρισμό του	
Θ. Αποστόλου	143
Συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και υπέρταση	
Σ.Δ. Γκολφινόπουλου	147
Ο ρόλος του ενδοθελίου	
M. Σαμάρκος	151
Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης	
Γ. Τσαούσης, Ι. Κουτσοβέλης, Σ. Τσαούση	159

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ - ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Συντονιστής: **Κ.Γ. Αλεξόπουλος**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκίνωμα του προστάτη είναι κυρίως νεόπλασμα της προχωρημένης ηλικίας αφού η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 72 χρόνια. Στις ΗΠΑ, όπου υπάρχουν αξιόπιστα και ενημερωμένα στατιστικά στοιχεία, υπολογίζεται ότι 220.900 νέες περιπτώσεις θα διαγνωσθούν μέσα στο 2003 και 28.900 θα πεθάνουν από τη νόσο. Η ευρεία χρήση του PSA σε ασυμπτωματικούς αρρώστους οδήγησε σε αυξημένη διάγνωση καρκίνου του προστάτη αρχικών σταδίων όταν το νεόπλασμα περιορίζεται στον προστατικό αδένα και είναι, κατά συνέπεια, ίασιμο. Η βελτίωση της έκβασης της νόσου αντικατροπίζεται στην συνεχή αύξηση της πενταετούς επιβίωσης κατά τα τελευταία 30 χρόνια, από 67% το 1974-76, σε 75% το 1980 - 82 και 97% το 1992-98.

Η ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη συνοδεύεται από μακρά επιβίωση χωρίς υποτροπή σε ικανό ποσοστό αρρώστων με εντοπισμένη νόσο αλλά σπάνια σε αρρώστους με τοπικά εκτεταμένη νόσο. Το μεταστατικό καρκίνωμα του προστάτη είναι ανίατη νόσος, με τα σημερινά δεδομένα. Οι τρεις καθιερωμένες θεραπευτικές επιλογές σε αρρώστους με αρχικά στάδια καρκίνου του προστάτη είναι:

- η ριζική προστατεκτομή
- η ριζική ακτινοθεραπεία
- η αναβολή θεραπείας και τακτική παρακολούθηση των αρρώστων (watchful waiting)

Η επιλογή μιας των τριών μεθόδων αποτελεί ένα από τα πιά αμφιλεγόμενα θέματα, τουλάχιστον μέχρι σήμερα. Η ύπαρξη των αμφιλεγόμενων απόψεων είναι αποτέλεσμα σειράς υπεισερχόμενων μεταβλητών παραμέτρων κατά την αξιολόγηση των δημοσιευμένων σχετικών εργασιών. Οι κυριότερες των παραμέτρων αυτών είναι:

- Ο ρυθμός αύξησης του νεοπλασματος ποικίλλει από τον πολύ βραδύ έως τον αρκετά γρήγορο με αποτέλεσμα μερικοί άρρωστοι να παρουσιάζουν μακρά επιβίωση ακόμα και μετά την εκδήλωση οστικών μεταστάσεων.
- Τα κριτήρια ιστολογικής διάγνωσης του νεοπλασματος έχουν διαχρονικά μεταβληθεί
- Εξαιτίας του ότι η διάμεση ηλικία των αρρώστων κατά τη διάγνωση είναι τα 72 χρόνια, πολλοί άρρωστοι με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη μπορεί να πεθάνουν από άλλα αίτια πριν προλάβουν να έχουν αξιόλογα συμπτώματα από τον καρκίνο τους.
- Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι, καθώς οι διαγνωστικές μέθοδοι διαφοροποιήθηκαν και βελτιώθηκαν με την πάροδο του χρόνου, ένας σημαντικός αριθμός των διαγνωσσκομένων καρκίνων του προστάτη βρίσκονται σε πολύ αρχικό στάδιο.
- Ακόμα κι όταν το νεόπλασμα παρουσιάζεται κλινικά εντοπισμένο στον προστατικό αδένα, ένα σημαντικό ποσοστό των αρρώστων αυτών εμφανίζει διασπορά της νόσου μετά τοπική θεραπεία είτε χειρουργική είτε ακτινοθεραπεία λόγω υποσταδιοποίησης της νόσου ακόμα και με τις σύγχρονες μεθόδους. Μεγάλο ποσοστό καρκίνων του προστάτη που διαγιγνώσκονται με PSA screening έχουν διασπάσει την προστατική κάψα.

Σε προσεκτικά συγκροτημένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, που περιέλαβε 144 εργασίες, έγινε προ-

σπάθεια σύγκρισης των τριών θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισης του κλινικά εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη: της ριζικής προστατεκτομής, της ριζικής ακτινοθεραπείας και της αναβολής θεραπείας με τακτική παρακολούθηση των αρρώστων. Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι μολονότι ήταν σε θέση να συγκρίνουν τις παρενέργειες των θεραπευτικών μεθόδων δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσουν την πιά αποτελεσματική θεραπευτική τακτική λόγω μεθοδολογικών ανεπαρειών που εμφάνιζαν και οι 144 δημοσιευμένες εργασίες. Και συμπεραίνουν ότι, με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά στοιχεία, οι άρρωστοι όσο και οι θεράποντες γιατροί τους δεν μπορούν να προχωρήσουν σε τεκμηριωμένες θεραπευτικές επιλογές, με βάση τη γνώση της συγκριτικής αποτελεσματικότητας της ριζικής προστατεκτομής, της ριζικής ακτινοθεραπείας και της αναβολής θεραπείας.

Συμπερασματικά, η πιά αποτελεσματική θεραπεία του αρρώστου με αρχικό στάδιο καρκίνου του προστάτη δεν είναι προφανής από την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Τα πιά σημαντικά στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, κατά την επιλογή μεταξύ των τριών θεραπευτικών δυνατοτήτων είναι:

- Η γενική κατάσταση του αρρώστου, η ηλικία και η ύπαρξη άλλης παθολογικής κατάστασης
- Ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας (Gleason score) και η τιμή του PSA ορού
- Το στάδιο της νόσου
- Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων εναλλακτικής θεραπείας
- Οι δυνητικές επιπτώσεις των εναλλακτικών θεραπειών για τη συγκεκριμένη περίπτωση.

Στην επιστημονική αντιπαράθεση που ακολουθεί ο κ. Χρήστος Σύρμος, Διευθυντής Ουρολόγος, επιχειρηματολογεί υπέρ της αποτελεσματικότητας της ριζικής προστατεκτομής ενώ ο κ. Βαρθολομαίος-Λίνο Τάραντο υπερ της αποτελεσματικότητας της ριζικής ακτινοθεραπείας.

Πριν από την ανάγνωση των δύο εισηγήσεων καλόν είναι ο αναγνώστης να ενημερωθεί σχετικά με τον ορισμό του καρκίνου του προστάτη αρχικών σταδίων:

- Αδρά ορίζεται ως το νεόπλασμα που περιορίζεται στον προστατικό αδένα χωρίς διάσπαση της κάψας αυτού.
- Πιά συγκεκριμένα, αναφέρεται στα στάδια I και II.

Το στάδιο I περιλαμβάνει:

1. T1a, N0, M0, G1 (Gleason 2-4), κατά AJCC/TNM
2. Στάδιο A1, κατά το σύστημα Jewett

Σημ: Το G1 είναι το ισοδύναμο του "καλά διαφοροποιημένου"

Το στάδιο II περιλαμβάνει:

1. T1a, N0, M0, G2 (Gleason 3-4), κατά AJCC/TNM
2. T1b, N0, M0, οποιοδήποτε G
3. T1c, N0, M0, οποιοδήποτε G
4. T1 (γενικώς), N0, M0, οποιοδήποτε G
5. T2, N0, M0, οποιοδήποτε G
6. Στάδιο A2 ή B1 ή B2, κατά Jewett

Σημ: Το G2 είναι ισοδύναμο του "μέτρια διαφοροποιημένου", το G3 είναι ισοδύναμο του "ελάχιστα διαφοροποιημένου" και το G4 είναι ισοδύναμο του "αδιαφοροποίητου".

Χειρουργική Θεραπεία

Χ. Σύρμος

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτου, ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος στον άνδρα προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών, η δε συχνότητά του αυξάνει με την ηλικία.

Ο εντοπισμένος καρκίνος του προστάτου αντιμετωπίζεται ριζικά με στόχο την πλήρη απαλλαγή του ασθενούς από τον καρκινικό ιστό, δηλαδή την πλήρη ίαση. Εκ διαμέτρου αντίθετη στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου είναι η “επιμελής παρακολούθηση” ή όπως είναι διεθνώς γνωστή το “watchful waiting” χωρίς τη χορήγηση οποιασδήποτε θεραπείας, χειρουργικής, ακτινοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας. Βασίζεται στη βραδεία εξέλιξη ορισμένων τουλάχιστον μορφών της νόσου και απο πολλές μελέτες με μεγάλο αριθμό περιστατικών προκύπτει ότι η επιβίωση δεν υπολείπεται σημαντικά των εφαρμοζόμενων επιθετικών μορφών θεραπείας, δηλαδή της χειρουργικής και της ακτινοθεραπείας, ενώ η ποιότητα ζωής των ασθενών είναι καλύτερη.

Οι θεραπείες του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτου είναι η χειρουργική θεραπεία, δηλαδή η ριζική προστατεκτομή, και η ακτινοθεραπεία, δηλαδή η εξωτερική ριζική ακτινοθεραπεία και η βραχυθεραπεία. Απαραίτητες προϋποθέσεις όλων των ανωτέρω μορφών ριζικής θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου του προστάτου είναι (α) το άνω των 10 ή 15 ετών προσδόκιμο επιβιώσεως του ασθενούς και (β) η ακριβής σταδιοποίηση της νόσου.

Τόσο το στάδιο της νόσου, όσο και το προσδόκιμο επιβιώσεως κάθε ασθενούς είναι αδύνατον, ή τουλάχιστον αρκετά δύσκολο να καθορισθούν με ακρίβεια και κατ’ απόλυτο τρόπο. Κατά συνέπεια η ένδειξη της ριζικής θεραπείας σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν μπορεί να είναι απόλυτη. Παρά ταύτα, με βάση στατιστικές μελέτες μεγάλου αριθμού ασθενών με μακροχρόνια παρακολούθηση, έπεται

από διάφορες θεραπείες στις οποίες υπεβλήθησαν είναι δυνατόν να προκύψουν συμπεράσματα, τα οποία να θέτουν ενδεικτικούς κανόνες θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με καρκίνο του προστάτου διαφόρου σταδίου, διαφόρου βαθμού κακοηθείας και με διαφόρους προγνωστικούς δείκτες..

ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ

Αφορά τον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτου και συνεπάγεται τη ριζική αφαίρεση του προστάτου με την κάψα του και τις σπερματοδόχους κύστεις. Ακολουθεί η αναστόμωση του αυχένος της κύστεως με την υμενώδη μοίρας της ουρήθρας ώστε να αποκατασταθεί φυσιολογική ούρηση.

Πρόκειται περί χειρουργικής επεμβάσεως η οποία έγινε για πρώτη φορά στις αρχές του 20^{ου} αιώνα από τον Young στο νοσοκομείο Johns Hopkins των Ηνωμένων Πολιτειών, με οδό προσπελάσεως του προστάτου την περινεϊκή οδό (8). Τα αποτελέσματα ήταν πενιχρά και η θνησιμότητα μεγάλη. Το 1947 ο Millin και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την οπισθοβική οδό για τη ριζική προστατεκτομή, με όξινη βελτίωση των αποτελεσμάτων (9).

Η μεγάλη νοσηρότητα, οι σημαντικές επιπλοκές της επεμβάσεως και η μεγάλη θνησιμότητα εξηγούν την για πολλά χρόνια απροθυμία των Ουρολόγων να εφαρμόσουν τη ριζική προστατεκτομή σε ευρεία κλίμακα, λαμβανομένων υπ’ όψιν και των πενιχρών αποτελεσμάτων της στην επιβίωση των ασθενών, συγκριτικά με τους ακολουθούντες συντηρητική αγωγή, δηλαδή ορμονοθεραπεία με diethylstilbestrol ή ορχεικτομή.

Προ 20ετίας ο Walsh, (10) μετά από μελέτη της ανατομίας του πλέγματος της ραχιαίας φλεβός του πέους, των αγγειονευρωδών δεματίων και γενικά της ανατομίας της κυστεο-προστατο-ουρηθρικής περιοχής και του πυελικού εδάφους, επέτυχε να απλοποιήσει δραματικά την επέμβαση, μειώνοντας σημαντικά τη διεγχειρητική απώλεια αίματος, τη θνησιμότητα και τις επιπλοκές της (ακράτεια ούρων, στυτι-

κή ανικανότητα, εντερικό συρίγγιο). Σ' αυτό συνέβαλε και η εξέλιξη των εγχειρητικών δυνατοτήτων καθώς και η ακριβέστερη και πλέον αξιόπιστη σταδιοποίηση της νόσου, η οποία κατά κύριο λόγο καθορίζει και την ένδειξη της επεμβάσεως.

Είναι πιθανό ότι η λαπαροσκοπική ριζική προστατεκτομή έπειτα από την εμπειρία που απέκτησαν ορισμένα ευρωπαϊκά κυρίως κέντρα φαίνεται ότι έχει πλεονεκτήματα, αλλά λείπουν ακόμη επαρκή στοιχεία όσον αφορά τις επιπλοκές και τη μακροχρόνια εξέλιξη της νόσου (5-7), τα οποία να την καθιερώσουν και να επεκτείνουν την εφαρμογή της σε περισσότερους ασθενείς. Σήμερα η ριζική προστατεκτομή θεωρείται η πρώτη επιλογή για τη θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτου (11), εφαρμόζεται ευρύτατα σε όλο τον κόσμο, η θνησιμότητα και οι επιπλοκές της μειώθηκαν δραματικά σε απολύτως αποδεκτά επίπεδα, και τα θεραπευτικά αποτελέσματα, όσον αφορά την πλήρη ίαση των ασθενών, βασίζονται σε μακροχρόνια παρακολούθηση μεγάλων σειρών ασθενών από διάφορα κέντρα και είναι ικανοποιητικά.

ΡΙΖΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτου, χαμηλού βαθμού κακοηθείας (Gleason score <7) έχει πολλές πιθανότητες να μην εκδηλωθεί κλινικώς για πολλά χρόνια (δέκα ή και δεκαπέντε) και ο ασθενής να πεθάνει από άλλη αιτία με τον καρκίνο του προστάτου, αλλά όχι από αυτόν. Εντούτοις δυνητικά πάντα υπάρχει ο κίνδυνος ο καρκίνος να επεκταθεί τοπικά ή να προκαλέσει μεταστάσεις με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις, συνήθως επώδυνες και ο ασθενής να πεθάνει από καρκίνο του προστάτου. Τόσο η ριζική προστατεκτομή όσο και η ριζική ακτινοθεραπεία (εξωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία) έχουν τις ίδιες σε γενικές γραμμές ενδείξεις και κοινό στόχο την πλήρη ίαση του ασθενούς. Απαραίτητες προϋποθέσεις είναι το (α) το άνω των δέκα ή και δέκα πέντε ετών προσδόκιμο επιβιώσεως των ασθενών και (β) η ύπαρξη εντοπισμένου καρκίνου του προστάτου, δηλαδή οριακού σταδίου της νόσου μέχρι και T_{3a}.

Το προσδόκιμο επιβιώσεως εξαρτάται εν μέρει από την ηλικία του ασθενούς και εν μέρει από τη συνύπαρξη ή όχι άλλων παθήσεων οι οποίες επηρεάζουν την αναμενόμενη διάρκεια ζωής του ασθενούς, ανεξαρτήτως της εξέλιξης του καρκίνου του προστάτου.

Το στάδιο της νόσου (το οποίο δηλώνει την έκταση της νόσου) παρά την μεγάλη εξέλιξη στις απεικονιστικές εξετάσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται σήμερα (CT-διορθικό υπερηχογράφημα – κατευθυνόμενες βιοψίες- βιοψίες σπερματοδόχων κύστεων – και διορθικό MRI) δεν είναι δυνατόν να καθορισθεί με ακρίβεια και κατ' απόλυτο τρόπο όσον αφορά την έκταση του καρκινωμάτωσης ιστού εντός ή πέριξ του προστάτου όσο και τις αρχόμενες λεμφαδενικές μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες. . Αποτέλεσμα είναι οι προεγχειρητικές υποσταδιοποιήσεις κυρίως να κυμαίνονται στις διάφορες μελέτες σε αναλογία μέχρι 60%, αλλά και οι υπερσταδιοποιήσεις σπανιότερα (15-20%) και που αποδεικνύονται κατά και μετά από την χειρουργική σταδιοποίηση και την ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος τόσο των εξαιρεθέντων λεμφαδένων όσο και του παρασκευάσματος του προστάτου και των χειρουργικών ορίων του.

Στις ενδείξεις της ριζικής προστατεκτομής λαμβάνονται υπ' όψιν πλην του προσδόκιμου επιβιώσεως και του σταδίου της νόσου και ο βαθμός κακοηθείας του αδενοκαρκινώματος όπως αυτός εκφράζεται με το Gleason score, και η τιμή του PSA ως προγνωστικοί δείκτες, πάντα όμως σε συνάρτηση με το στάδιο της νόσου. Η σημασία τους είναι δευτερεύουσα και δεν καθορίζουν αυτοτελώς την ένδειξη ή την αντένδειξη της ριζικής θεραπείας.

Στις ενδείξεις της ριζικής προστατεκτομής λαμβάνονται υπ' όψιν πλην του προσδόκιμου επιβιώσεως και του σταδίου της νόσου και ο βαθμός κακοηθείας του αδενοκαρκινώματος όπως αυτός εκφράζεται με το Gleason score, και η τιμή του PSA ως προγνωστικοί δείκτες, πάντα όμως σε συνάρτηση με το στάδιο της νόσου. Η σημασία τους είναι δευτερεύουσα και δεν καθορίζουν αυτοτελώς την ένδειξη ή την αντένδειξη της ριζικής θεραπείας.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗΣ

Πρακτικά δεν υπάρχει όριο πέραν του οποίου να αποκλείεται η ριζική προστατεκτομή από την ηλικία και μόνο. Η ηλικία άνω των 70 ή 75 ετών αποτελεί σχετική μόνο αντένδειξη.

Το υψηλό PSA > 20ng/ml ή και κατ' άλλους PSA > 15ng/ml αποτελεί σχετική επίσης αντένδειξη διότι πολύ συχνά (άνω του 60% και άνω του 35% αντιστοίχως) συνυπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, οι οποίες σε μεγάλη αναλογία δεν διαγιγνώσκονται προεγχειρητικά αλλά κατά τη διεγχειρητική βιοψία των επιχώριων λεμφαδένων.

Ο υψηλός βαθμός κακοηθείας (Gleason score > 7) δεν αποτελεί αφ' εαυτού αντένδειξη της ριζικής προστατεκτομής, επιβάλλει όμως τη λεπτομέρη και επιμελη σταδιοποίηση της νόσου λόγω του αυξημένου κινδύνου υποσταδιοποίησης (μη εμφανείς λεμφαδενικές μεταστάσεις, εξωκαψική επέκταση)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο προστάτου και προσδόκιμο επιβιώσεως άνω των 10 ετών στό-

χος της θεραπείας είναι η πλήρης ίαση δια της εκριζώσεως του καρκίνου μαζί με τον πάσχοντα προστάτη (17). Πρακτικά δεν υπάρχει καθορισμένο όριο ηλικίας πάνω από το οποίο να αντενδείκνυται η ριζική προστατεκτομή (18). Κατά συνέπεια η ένδειξη της ριζικής προστατεκτομής εξαρτάται βασικά από το στάδιο της νόσου όπως αυτό εκτιμάται προεγχειρητικά, με τη βοήθεια των απεικονιστικών εξετάσεων, την κατευθυνόμενη διορθική βιοψία του προστάτου και τη βιοψία των σπερματοδόχων κύστεων (1-4).

Στάδιο T1a και T1b

Μετά διουρηθρική ή διακυστική προστατεκτομή η ανεύρεση στο παρασκευάσμα αδενοκαρκινώματος του προστάτου σε ποσοστό μικρότερο του 5% καθορίζει το στάδιο T1a, η δεν ανεύρεση ποσοστού μεγαλύτερου του 5% το στάδιο T1b.

1. Στάδιο T1a: Επειδή εντός μιας 5ετίας θα υπάρξει εξέλιξη του καρκινώματος στο 5% των αρρώστων αυτού του σταδίου και μετά 10-13 χρόνια (19) στο 50% , για αυτό σε νέα άτομα με μεγάλο προσδόκιμο επιβιώσεως ή και με υψηλό Gleason score άνω του 7 ενδείκνυται η ριζική προστατεκτομή. Στους υπόλοιπους (ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών με Gleason score <7) συνιστάται παρακολούθηση με έλεγχο κατά τακτά χρονικά διαστήματα της τιμής του PSA, των ευρημάτων του διορθικού υπερηχογραφήματος και ενδεχομένως με βιοψίες από την προστατική κοίτη.

2. Στάδιο T1b: Αποτελεί ένδειξη ριζικής θεραπείας όταν το προσδόκιμο επιβιώσεως είναι άνω των 10 ετών (>10) έστω και αν το Gleason score είναι μικρότερο του 7, διότι οι περισσότεροι ασθενείς θα παρουσιάσουν εξέλιξη της νόσου μετά την πρώτη 5ετία.

Στις περιπτώσεις όμως προστατεκτομής και ιδίως διουρηθρικής προστατεκτομής η ριζική προστατεκτομή που ενδεχομένως θα ακολουθήσει είναι εξαιρετικά δυσχερής με αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών, και γι'αυτό σε αυτές τις περιπτώσεις ενδείκνυται σαν εναλλακτική λύση η ριζική ακτινοθεραπεία (20).

3. Στάδιο T1c: Αφορά τους ασυμπτωματικούς καρκίνους του προστάτου , οι οποίοι διαγιγνώσκονται μετά από βιοψία δια βελόνης λόγω ανεύρεσεως αυξημένης τιμής του PSA. Λόγω του προληπτικού ελέγχου και όπου αυτός εφαρμόζεται σε μεγάλη έκταση, το στάδιο αυτό του καρκίνου του προστάτου είναι το συχνότερο. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αδενοκαρκίνωμα σταδίου T1c είναι προγνωστικά σημα-

ντικό στην πλειονότητα των ασθενών, διότι είναι δύσκολο να διακριθεί ο κλινικά ακίνδυνος από τον εξελίξιμο καρκίνο του προστάτου. Κατά συνέπεια οι ασθενείς σταδίου T1c πρέπει να υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή (21) και το 30% από αυτούς παρουσιάζουν κατά τη βιοψία του εξαιρεθέντος προστάτου τοπικά προχωρημένο καρκίνο σταδίου έως και T3a. Οι προγνωστικά μη σημαντικοί καρκίνοι ένεκα του χαμηλού Gleason score και του σχετικά χαμηλού PSA του σταδίου T1c είναι 11% έως 16% (22, 23). Επειδή όμως η εκτίμηση του Gleason score δεν είναι ασφαλής και απόλυτη στο βιοπτικό δια βελόνης υλικό, και το PSA δεν είναι ασφαλής προγνωστικός παράγοντας ώστε να μπορούν από κοινού να εντοπίσουν τους προγνωστικά μη σημαντικούς καρκίνους, όλοι οι T1c πρέπει να υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή.

Ασθενείς οι οποίοι κατά την δια βελόνης βιοψία παρουσιάζουν μόνο υψηλού βαθμού P.I.N. (prostatic intraepithelial neoplasia), χωρίς ανεύρεση εστίας αδενοκαρκινώματος δεν έχουν ένδειξη ριζικής θεραπείας, διότι το PIN είναι εύρημα που ενδεχομένως θα αναστραφεί. Πρέπει όμως να παρακολουθούνται διότι έχει αποδειχθεί ότι το 30% εξ αυτών θα εξελιχθούν σε αδενοκαρκίνωμα σε 5 έτη ενώ το 80% εξ αυτών σε 10 έτη (24).

Συμπερασματικά οι T1c καρκίνοι έχουν ένδειξη ριζικής προστατεκτομής διότι σε αναλογία 80% εξ αυτών οι καρκίνοι είναι προγνωστικά σημαντικοί. Εξ άλλου, σαφώς έχει δειχθεί ότι ο προεγχειρητικός καθορισμός του grade μετά βιοψία δια βελόνης δεν είναι απόλυτα αξιόπιστος (25, 26) και κατά συνέπεια δεν είναι δυνατό να προκαθορισθούν οι κλινικά μη σημαντικοί όγκοι

4. Στάδιο T2: Χωρίς θεραπεία θα υπάρξει εξέλιξη της νόσου σε 6-10 έτη κατά μέσο όρο .

Στο T2a (αδενοκαρκίνωμα στο 5% του ενός λοβού ή στον ένα λοβό του προστάτου μόνο) μετά 5 έτη θα υπάρξει εξέλιξη της νόσου στο 35-55% αν δεν δοθεί καμία θεραπεία (27). Κατά συνέπεια η ριζική προστατεκτομή έχει απόλυτη ένδειξη σε άτομα με προσδόκιμο επιβιώσεως άνω των 10 ετών και με Gleason score άνω των 7.

Στο T2b (πάνω από το ήμισυ του ενός λοβού ή στους δύο λοβούς) μετά 5ετία θα υπάρξει εξέλιξη της νόσου στο 70% των ασθενών ανεξαρτήτως Gleason score. Ασθενείς που υποβάλλονται σε nerve-sparing ριζική προστατεκτομή (διαφύλαξη των αγγειονευρωδών δεματίων) έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες τοπικής υποτροπής και πρέπει να επιλέγονται με αυστηρά κριτήρια σταδιοποιήσεως.

Ασθενείς με Gleason score >7 ή και με διήθηση της κορυφής του προστάτου, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε νεο-sparing ριζική προστατεκτομή (16). Κατά συνέπεια: Η ριζική προστατεκτομή έχει απόλυτη ένδειξη στο στάδιο T2, η δε πρόγνωση είναι ΑΡΙΣΤΗ όταν τα χειρουργικά όρια είναι αρνητικά έστω και αν το αδενοκαρκίνωμα είναι υψηλού βαθμού κακοηθίας (28-30).

5. Στάδιο T3: (T3a διήθηση της κάψης, T3b διήθηση και σπερματοδόχου κύστεως).

Με την επέκταση του προληπτικού ελέγχου (screening) το στάδιο αυτό περιορίστηκε κατά την τελευταία 20ετία από 40% σε 13%. Η αντιμετώπιση του παραμένει και σήμερα αμφιλεγόμενη (31). Σχετική θεραπευτική ένδειξη του σταδίου αυτού είναι και η ριζική ακτινοθεραπεία. Ο βασικός λόγος είναι ότι η ριζική προστατεκτομή ασθενών αυτού του σταδίου παρουσιάζει συνήθως θετικά χειρουργικά όρια και συχνά εξελίσσεται σε τοπική υποτροπή. Από όσο αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αρκετές αναφορές στην παρακολούθηση ασθενών σταδίου T3 που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή (32-37). Αυτό οφείλεται πιθανώς στα μη ικανοποιητικά αποτελέσματα της επεμβάσεως και στην ανάγκη συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας ή και ορμονοθεραπείας. Επιπλέον η μεγάλη νοσηρότητα και οι επιπλοκές αποτελούν τον κανόνα της ριζικής προστατεκτομής στους ασθενείς αυτού του σταδίου. Κατά συνέπεια η χειρουργική θεραπεία αυτού του σταδίου γενικώς αποφεύγεται (39) επειδή οι ασθενείς έχουν πιθανότητες λεμφαδενικών μεταστάσεων σε αναλογία 73% και άνω και αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και επιπλοκών από την επέμβαση (40). Όταν δε το Gleason score είναι άνω του 7 και το PSA άνω του 15 τότε οι λεμφαδενικές μεταστάσεις ανευρίσκονται σε αναλογία 85-95%.

Συνδυασμός ακτινοθεραπείας και ορμονοθεραπείας είναι η πλέον ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή (39, 40) αν και δεν έχουν αποδειχθεί τα πλεονεκτήματά της λόγω ελλείψεως τυχαιοποιημένων συγκριτικών μελετών και μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών. Πάντως, ανεξαρτήτως θεραπείας η βιοχημική υποτροπή γενικώς μετά 5ετία είναι 80% στο στάδιο T3, όταν όμως το PSA είναι μικρότερο του 10 και το Gleason score < 7 η βιοχημική υποτροπή στην 5ετία είναι 40% (38).

Η ριζική προστατεκτομή στο στάδιο T3 δεν αντενδείκνυται απολύτως λόγω του σταδίου της νόσου και μόνο διότι σε μελέτες ασθενών σταδίου T3 που υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή η ιστο-

λογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος έδειξε προεγχειρητική υπερσταδιοποίηση στο 15% των ασθενών και υποσταδιοποίηση στο 8% (33). Απαιτείται συνεπώς λεπτομερής και ακριβής σταδιοποίηση της νόσου και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προγνωστικοί παράγοντες (PSA και Gleason score) προκειμένου να τεθεί σχετική ένδειξη ριζικής προστατεκτομής (26).

Πρόβλημα στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων της ριζικής προστατεκτομής στο στάδιο T3 είναι η πριν και κυρίως η μετά την επέμβαση ακτινοθεραπείας ή και ορμονοθεραπείας, ώστε τα αποτελέσματα της ριζικής προστατεκτομής να μην είναι δυνατόν να εκτιμηθούν αυτοτελώς και να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα.

Συμπερασματικά: Ασθενείς κλινικού σταδίου T3 δεν πρέπει να αποκλείονται εξ αρχής από τη ριζική προστατεκτομή. Η συνεκτίμηση της τιμής του PSA, του βαθμού κακοηθίας (Gleason score) και της διηθήσεως ή όχι των σπερματοδόχων κύστεων (MRI ή και κατευθυνόμενη διορθική βιοψία) θα αποκλείσουν ή όχι την ένδειξη της ριζικής προστατεκτομής στους ασθενείς σταδίου T₃ κατά την προεγχειρητική εκτίμηση.

Η ριζική όμως προστατεκτομή σε ασθενείς σταδίου T₃ απαιτεί επαρκή χειρουργική εμπειρία, ώστε να περιορισθεί η νοσηρότητα και να αυξηθεί η ριζικότητα της επεμβάσεως, χωρίς να αυξηθούν οι επιπλοκές και οι υποτροπές, οι οποίες θα απαιτήσουν συμπληρωματική ακτινοθεραπεία ή και ορμονοθεραπεία.

Γενικώς το κλινικό στάδιο T3 παραδοσιακά δεν αποτελεί απόλυτη ένδειξη ριζικής προστατεκτομής επειδή (α) συνυπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις σε μεγάλη αναλογία και (β) υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τοπικής υποτροπής της νόσου ή απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά την πρώτη 5ετία του follow up.

Δυστυχώς δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες οι οποίες να συγκρίνουν τα αποτελέσματα των διαφόρων θεραπειών ή θεραπευτικών συνδυασμών σε ασθενείς σταδίου T3. Κατά συνέπεια δεν μπορεί να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της ριζικής προστατεκτομής σε σχέση με τη ριζική ακτινοθεραπεία, ή τη βραχυθεραπεία, η δε ένδειξη ριζικής προστατεκτομής εξαρτάται από τους άλλους προγνωστικούς παράγοντες (PSA, Gleason score) και περιορίζεται στις περιπτώσεις όπου αποδεδειγμένα δεν έχουν διηθεί οι σπερματοδόχες κύστει και ο περιπροστατικός ιστός. Έρα σχετική ένδειξη ριζικής προστατεκτομής αποτελούν οι ασθενείς κλινικού σταδίου T3 με περιορισμένη εξωκαψική επέκτα-

ση Gleason score έως 8 και PSA έως 20ng/ml .

Γενικώς, για καρκίνο του προστάτου σταδίου T3 ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και ορμονοθεραπείας είναι πιο δημοφιλής και πιθανώς έχει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Τα αποτελέσματα διαφόρων ασθενών με 10ετές follow-up μετά ριζική προστατεκτομή, αναγράφονται στον πίνακα 1.

ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ. ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ Η ΟΛΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μέχρι σήμερα η ριζική προστατεκτομή είναι η μόνη θεραπεία του καρκίνου του προστάτου που έδειξε υπεροχή όσον αφορά την επιβίωση συγκριτικά με άλλες θεραπευτικές συντηρητικές αγωγές σε προοπτικές μελέτες (11). Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της ριζικής προστατεκτομής σε σύγκριση με τη ριζική ακτινοθεραπεία για τον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτου με κριτήρια την επιβίωση των ασθενών, τη νοσηρότητα και τις επιπλοκές κάθε θεραπείας. Οι κλινικοί γιατροί στηρίζονται σε συμπεράσματα από μη τυχαιοποιημένες μελέτες, τα οποία κατά συνέπεια δεν είναι συγκρίσιμα. Οι τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες θα απαντούσαν στα ερωτήματα που αφορούν την επιβίωση των ασθενών, τη βιοχημική υποτροπή της νόσου, τη νοσηρότητα και τις επιπλοκές, το συνολικό κόστος που συνεπάγεται η κάθε θεραπεία για τον άρρωστο και την ποιότητα ζωής, ώστε να καθορίσουν και να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την υπεροχή ή όχι κάθε θεραπείας.

Δυστυχώς αξιόπιστες τυχαιοποιημένες σειρές δεν υπάρχουν. Έτσι εξηγείται και η πολυφωνία και η αντιπαράθεση μεταξύ χειρουργικής θεραπείας και ακτινοθεραπείας του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτου, η οποία όμως αντιπαράθεση στερείται απόλυτων και προπαντός τεκμηριωμένων επιχειρημάτων όσον αφορά την υπεροχή της μιας εκ των δύο θεραπευτικών αντιμετώπισεων. Επειγόντως απαιτούνται τυχαιοποιημένες κλινικές πολυκεντρικές μελέτες, οι οποίες να περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών,

οι οποίοι υποβλήθηκαν αμιγώς σε ριζική προστατεκτομή ή ριζική ακτινοθεραπεία και σε μακροχρόνια παρακολούθηση άνω των 15 ετών χωρίς να παρεμβάλλονται adjuvant ή neoadjuvant θεραπείες.

Από την μέχρι σήμερα βιβλιογραφία και κλινική εμπειρία τα πλεονεκτήματα της ριζικής προστατεκτομής συγκριτικά με τη ριζική ακτινοθεραπεία στηρίζονται βασικά στα εξής επιχειρήματα:

- Σε άνδρες με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτου και προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 10 ετών θεραπευτικός στόχος πρέπει να είναι η εκρίζωση της νόσου. Η χειρουργική θεραπεία συνεπάγεται την αφαίρεση του πάσχοντος οργάνου, εν προκειμένω του προστάτου, και άρα απαλλάσσει – θεραπεύει ριζικά τον ασθενή από τη νόσο. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ακριβής σταδιοποίηση.
- Η ψυχολογική ανακούφιση την οποία προσφέρει μόνο η χειρουργική θεραπεία στον ασθενή, ο οποίος γνωρίζει ότι ο καρκίνος εξαιρέθηκε ριζικά μαζί με το πάσχον όργανο δεν υπάρχει πια και ότι θεραπεύτηκε πλήρως.
- Οι επιπλοκές της ριζικής προστατεκτομής, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα έχουν περιορισθεί στο ελάχιστο (πίνακας 2) ώστε η ριζική προστατεκτομή να είναι σήμερα μια επέμβαση ρουτίνας που δεν απαιτεί συνήθως μετάγγιση αίματος, διαρκεί περίπου δύο ώρες και έχει μετεγχειρητική νοσηλεία κατά μέσον όρο πέντε ημερών, μετά από τις οποίες ο ασθενής επιστρέφει στο σπίτι του και σε λίγες ημέρες και στην εργασία του. Οι επιπλοκές της ριζικής προστατεκτομής και η συχνότητά τους συνοψίζονται στον πίνακα 2, όπως προκύπτουν από μεγάλες σειρές ασθενών χειρουργηθέντων σε διάφορα κέντρα (12-15).
- Η λαπαροσκοπική ριζική προστατεκτομή περιορίζει ακόμη περισσότερο τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και νοσηλεία και κατά συνέπεια και το κόστος της θεραπείας. Τυχαιοποιημένες όμως συγκριτικές μελέτες μεταξύ της λαπαροσκοπικής προστατεκτομής και της ακτινοθεραπείας δεν υπάρχουν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Μέσος χρόνος παρακολούθησης (μήνες)	5-ετής PSA ελεύθερη επιβίωση	10-ετής PSA-ελεύθερη επιβίωση
Han et al., 2001, (49)	2404	75	84	74
Catalona & Smith,1994 (50)	925	28	78	65
Hull et al., 2002 (51)	1000	53	-	75
Trapasso et al., 1994 (52)	601	34	69	47
Zincke et al., 1994 (53)	3170	60	70	52

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Επιπλοκές της ριζικής προστατεκτομής

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	%
• Περι-εγχειρητικός θάνατος	0,0-2,1
• Μεγάλη αιμορραγία	1,0-11,5
• Τραυματισμός του εντέρου	0,0-5,4
• Εν τω βαθές φλεβική θρόμβωση	0,0-8,3
• Πνευμονική εμβολή	0,8-7,7
• Λυμφοκύλη	1,0-3,0
• Ουροκόο συρίγγιο	0,3-15,4
• Μικρή ακράτεια ούρων	4,0-50,0
• Μεγάλη ακράτεια ούρων	0,0-15,4
• Ανικανότητα στυτική	29,0-100,0
• Σύγκλιση αυχένος κύστεος	0,5-14,6
• Απόφραξη ουρητήρος	0,0-0,7
• Στώμα ουρήθρας	2,0-9,0

- Η ριζική προστατεκτομή δε συνεπάγεται τους κινδύνους της ακτινοβολίας και τις επιπτώσεις της στο ανοσοποιητικό γενικώς σύστημα και στην ανάπτυξη δευτερογενών νεοπλασμάτων σε άλλα όργανα.

- Η χειρουργική αντιμετώπιση εν αντιθέσει με την ακτινοθεραπεία επιτρέπει την προ της ριζικής προστατεκτομής ταχεία βιοψία των επιχωρίων λεμφαδένων και τη διεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου, ώστε σε περίπτωση λεμφαδενικών μεταστάσεων να μην ακολουθήσει ριζική προστατεκτομή, η οποία είναι και άσκοπη και άνευ θεραπευτικού αντικειμένου.

Η ριζική προστατεκτομή στον εντοπισμένο Καρκίνο του Προστάτου είναι η θεραπεία εκλογής υπό ορισμένες όμως προϋποθέσεις οι οποίες είναι οι εξής:

- α. το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς να είναι άνω των δέκα ετών.
- β. η σταδιοποίηση της νόσου να είναι ακριβής και ο καρκίνος εντοπισμένος εντός του οργάνου (στάδια T1, T2 μέχρι T3a).
- γ. να υπάρχει επαρκής εμπειρία από τον χειρουργό.
- δ. να μην υπάρχουν συνοδές παθήσεις που αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα και τις επιπλοκές της εγχείρησης.
- ε. να υπάρχει η βούληση του ασθενούς μετά από ακριβή έκθεση των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων κάθε θεραπευτικής επιλογής και των πιθανοτήτων επιπλοκών και ίασης από τη νόσο. Παρά ταύτα οι πλείστοι ασθενείς επαφίενται στη σύσταση του θεράποντος ιατρού.

Εν κατακλείδι, σήμερα η ριζική προστατεκτομή θεωρείται η θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτου με προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 10 ετών όταν δεν συνυ-

πάρχουν συνοδές παθήσεις που να αυξάνουν τη θνησιμότητα και τις επιπλοκές εκ της εγχείρησης. Η ριζική ακτινοθεραπεία είτε ως εξωτερική ακτινοθεραπεία είτε ως βραχυθεραπεία έχει πιθανώς παραπλήσια αποτελέσματα, μένει όμως τούτο να αποδειχθεί με τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές συγκριτικές μεγάλες μελέτες με επαρκή παρακολούθηση των ασθενών για χρονικό διάστημα άνω των δέκα (10) ετών, οι οποίες όμως δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WALSH PC, PARTIN AW, EPSTEIN JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994, 152: 1831-1836
2. EPSTEIN JI, PIZOV G, WALSH PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993, 71: 3582-3593
3. CATALONA WJ, and SMITH DS. 5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994, 152: 1837-1824
4. PAULSON DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994, 152: 1826-1830
5. LERNER SP, SEALE-HAWKINS C, CARLTON CE, SCARDINO PT. The risk of dying of prostate cancer in patients with clinically localized disease. *J Urol* 1991; 146: 1040-1045
6. YOUNG H. Radical perineal prostatectomy. *John Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 315-321.
7. MEMMELAAR J, MILLIN T. Total prostaticovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949; 62:340-348
8. WALSH PC, DONKER PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-497.
9. VAN POPPEL H, DE RIDDER D, GOETHUYS HH, ELGAMAL AA, BAERT L. Surgical treatment of carcinoma of the prostate. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management* Petrovich aZ, Baert D, Brady LW (eds). Springer Verlag: Berlin, 1996; 105-124
10. BOCCON-GIBOD L, RAVERY V, VORTOS D, TOUBLAND M, DELMASSE V. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998; 160: 1383-1385.
11. WELDON VE, TAVEL FR, NEUWIRTH H, COHEN R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 1565-1568.
12. HULAND H, HUEBNER D, HENKE RP. Systematic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage

- T1, T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994; 44:211-214.
13. HULAND H. Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2). In : Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer. Murphy G, Denis L, Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett At, (eds.) Scientific Communication International Ltd., Jersey, Channel Islands, 1997, 227-257.
 14. CHODAK GW, THISTED RA, GERBER GS, JOHANSSON JE, ADOLFSSON J, JONES GW, CHISHOLM GD, MOSKOVITZ B, LIVNE PV, WARNER J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N. Engl J Med* 1994; 151: 1326-1329.
 15. CORAL DA, BAHNSON RP. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1998; 140: 1340-1344.
 16. LOWE BA, LISTROM MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988; 140: 1340-1344.
 17. VAN POPPEL H, AMEYE F, VAN DE VOORDE WM, BAERT L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:456-462.
 18. ELGAMAL AA, VAN POPPEL HP, VAN DE VOORDE WM, VAN DORPE JA, OYEN RH, BAERT LV. Impalpable invisible stage T1 prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1997; 157:244-250.
 19. EPSTEIN JI., WALSH PC, RRENDLER CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1721-1729.
 20. EPSTEIN JI, CHAN DW, SOKOLL LJ, WALSH PC, COX JL, RITTENHAUS H, WOLFERT R, CARTER HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total PAS levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160:2407-2411.
 21. PARTIN AW, KATTAN MW, SUBONG EN, WALSH PC, WONJO KJ, OESTERLING JE, SCARDINO PT, PEARSON J. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-1451.
 22. GRAVERSON PH, NIELSSON KT, GASSER TC, CORLE DK, MADSEN PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostate cancer. A 15 year follow-up. *Urology* 1990; 36: 493-498.
 23. GIBBON RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988; 7:123-126.
 24. POUND CR, PARTIN AW, EPSTEIN JI, WALSH PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-406.
 25. EPSTEIN JI, STEINBERG GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. *Cancer* 1990; 66:1927-1932.
 26. OHORI M, GOAD JR, WHEELER TM, EASTHAM JA, THOMPSON TC, SCARDINO PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994; 152: 1843-1849.
 27. SCHROEDER FH, VAN DEN OUDEN D, DAVIDSON P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992; 1: 18-23.
 28. MORGAN WR, BERGSTRAHL EJ, ZINCHE H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology* 1993; 41: 113-120.
 29. VAN DEN OUDEN D, DAVIDSON PJT, HOP W, SHROEDER FH. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 1994; 151: 646-651.
 30. BLUTE ML, LERNER SE, BERGSTRAHL EJ, EICHHOLT JT, ZINCKE H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 153: 313A.
 31. GERBER GS., THISTED RA, CHODAK GW., SHROEDER FH, FROHMULLER HG, SCARDINO PT, PAULSON DF, MIDELLTON AW, RUKSTALIS DB, SMITH JA, OHORI M, THEISS M, SHELLHAMMER PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997; 32: 385-390.
 32. THEIS M, LANGER W, HOFMOCKEL G, FROHMULLER H. Radikale Prostatektomie als primäre Monotherapie bei kapselüberschreitendem Prostatakarzinom, 15-Jahres Ergebnisse. *Urologe A* 1997;36:343-347.
 33. VAN DEN OUDEN, JOP W, SCHROEDER FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998; 160: 1392-1397.
 34. VAN POPPEL H, GOETHUYS H, CALLEWAERT P, VANUYTSEL L, VAN DE VOORDE WM, BAERT L. Radical prostatectomy can provide cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:372-379.
 35. HODGSON D, WARDE P, GOSPODAROWICZ M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998; 4:3-12.
 36. FALLON B, WILLIAMS RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 853-856.
 37. BOLLA M, GONZALEZ D, WARDE P, DUBOIS JB, MIRIMANOFF RO, STORME G, BERNIER J, KUTEN A, STERNBERG C, GIL T, COLLETTE L, PIERART M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.
 38. ZINCKE H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. Significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. *Urology* 1989; 33:27-36.

39. PARTIN AW, POUND CR, CLEMENS JQ, EPSTEIN JL, WALSH PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical prostatectomy: the Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993; 20:713-725.
40. CATALONA WJ, SMITH DJ. Five-year tumor recurrence rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1837-1842.

Ακτινοθεραπεία

Α. Τάραντο

Ένα από τα πλέον δύσκολα προβλήματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου προστάτη (ΚΠ) στο αρχικό και εντοπισμένο στάδιο της νόσου είναι η επιλογή θεραπείας μεταξύ της ριζικής προστατεκτομής (ΡΠ) και της ακτινοθεραπείας (ΑΘ) είτε ως εξωτερικής ακτινοθεραπείας είτε ως ενδοϊστικής (βραχυθεραπείας). Ο προβληματισμός έχει δημιουργηθεί κυρίως τις δύο τελευταίες δεκαετίες και αντί βαθμιαία να οδηγήσει σε κάποια λύση, αντίθετα, θα έλεγα ότι όλο και τροφοδοτείται περισσότερο καθώς και οι δύο θεραπευτικές μέθοδοι παρουσιάζουν νέα επιχειρήματα. Πράγματι, στην αναμφίβολη βελτίωση της τεχνικής της χειρουργικής επέμβασης κυρίως με την διατήρηση του νεύρου του ανελκτήρος μυός, η ΑΘ έχει να επιδείξει μία σειρά από νέες και αξιόλογες τεχνικές χάρη στις οποίες έχει αυξηθεί σημαντικά η χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας, με αποτέλεσμα τον καλύτερο έλεγχο της νόσου, αλλά κυρίως έχουν ελαχιστοποιηθεί οι παρενέργειες της θεραπείας από την υπερακτινοβολή των γειτονικών οργάνων.

Αν μπορούσαμε να συνοψίσουμε τα υπέρ και τα κατά των δύο θεραπευτικών μεθόδων, θα έλεγα, ότι τα κυριότερα επιχειρήματα υπέρ της χειρουργικής επέμβασης είναι:

- Μικρό διάστημα θεραπείας
- Η ψυχολογική θέση του ασθενούς στο γεγονός ότι δεν υπάρχει πλέον ο προστάτης, άρα δεν υπάρχει νόσος.
- Απότομη πτώση και μηδενισμός του PSA, ένας καταλυτικός όρος για την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς.

Όμως προτερήματα έχει να αντιπαρατάξει και η ακτινοθεραπεία, τα κυριότερα των οποίων είναι:

- Αναίμακτη μέθοδος.
- Μηδενική θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Υψηλά ποσοστά ίασης εφάμιλλα της προστατεκτομής.

- Καλύτερη ποιότητα ζωής, όσον αφορά τη σεξουαλικότητα των ενεργών ανδρών.

Τα μειονεκτήματα της ακτινοθεραπείας συνοπτικά είναι:

- Το μεγάλο σχετικά διάστημα θεραπείας (6-8 εβδομάδες).
- Η έλλειψη τεχνολογικά προηγμένων ακτινοθεραπευτικών κέντρων.
- Η δυσκολία ως προς την εκτίμηση της ίασης
- Το άγχος του ασθενούς που πρέπει να υποβάλλεται σε συνεχή μεταθεραπευτικό έλεγχο (PSA, διορθικό υπερηχογράφημα και λοιπά).
- Έλλειψη χειρουργικής σταδιοποίησης της νόσου.
- Εμφάνιση νοσηρότητας από το ορθό και την ουροδόχο κύστη, όπως ακράτεια, ανικανότητα, αιματουρία.

Μάλιστα ένας μικρός αριθμός ασθενών, ίσως χρειασθεί στο μέλλον να υποβληθεί σε κάποια χειρουργική επέμβαση για την θεραπεία των επιπλοκών (1).

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΠ εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και την ιστολογική διαβάθμιση κατά Gleason. Εάν η νόσος είναι σε αρχικό (εντοπισμένο) στάδιο, τότε ο στόχος της θεραπείας είναι η ίαση του ασθενούς. Πράγματι η πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με εντοπισμένη νόσο είναι άνω του 90%. Εν τούτοις, το να καθορίσουμε ποια είναι η ιδανική θεραπεία για τον ασθενή στο στάδιο αυτό, δηλαδή η χειρουργική αφαίρεση ή η ακτινοθεραπεία ή ακόμη και η παρακολούθηση, παραμένει ένα μεγάλο δίλημμα που διερευνάται συνεχώς. Είναι πλέον γνωστό ότι το Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel, ανασκοπώντας όλες τις σχετικές μελέτες και άρθρα που έγιναν κατά το χρονικό διάστημα 1966 έως 1993 και που αφορούσαν τόσο τον ΚΠ, στάδιο T2(B) όσο και τις τρεις κύριες μεθόδους αντιμετώπισης της νόσου, έκρινε ότι και οι τρεις τρόποι αντιμετώπισης είναι απόλυτα αποδεκτές και ότι κάθε περίπτωση ασθενούς θα πρέπει να εξατομικεύεται (2). Οι ασθενείς οι οποίοι προορίζονται να υποβληθούν σε ΡΠ ή ΑΘ θα πρέπει να έχουν ένα μακρύ προσδόκιμο επιβίωσης και ασφα-

λώς όχι τέτοια προβλήματα υγείας που θα αναδείξουν ή θα επιδεινώσουν έντονες παρενέργειες και επιπλοκές της συγκεκριμένης θεραπείας.

Αντίθετα οι ασθενείς που θα επωφεληθούν ίσως της απόφασης της “παρακολούθησης” είναι εκείνοι με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης (κάτω των 10 ετών) και με χαμηλής επιθετικότητας όγκο.

Είναι πολύ δύσκολη η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της ΑΘ στα αρχικά στάδια του ΚΠ και τούτο διότι οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν αρκετά μεγάλο αριθμό περιπτώσεων T3. Είναι γνωστό ότι βιοψίες που έγιναν μετά από ΑΘ δίνουν θετικό αποτέλεσμα σε ποσοστά μεταξύ 21% και 65%. Όμως οι σειρές αυτές περιέχουν σε μεγάλο βαθμό περιπτώσεις T2 και T3 (3).

Μία πολύ αξιόλογη μελέτη της RTOG (4) που αφορά μακροχρόνια αποτελέσματα 1500 ασθενών με Gleason 2-5 που υπεβλήθησαν μόνο σε ΑΘ δίνει 97, 85 και 71% επιβίωση μετά από 5, 10 και 15 χρόνια αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι ο τοπικός έλεγχος της νόσου είναι ικανός να οδηγήσει σε μακροχρόνια επιβίωση. Εν τούτοις η σύγκριση μεταξύ ασθενών που υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή και σε αυτούς που ακτινοβολήθησαν είναι δύσκολη αν όχι ανέφικτη. Και τούτο διότι, δεν υπάρχουν προσχεδιασμένες αξιόλογες μελέτες που να συγκρίνουν τα αποτελέσματα των δύο θεραπειών. Φαίνεται παράδοξο αλλά μόνον τελευταία παρουσιάστηκαν μελέτες που συγκρίνουν την ΡΠ με βραχυθεραπεία (ενδοϊστική εφαρμογή ΑΘ) αλλά όχι με εξωτερική ΑΘ.

Σε ιδιαίτερα επιλεγμένους ασθενείς η εξωτερική ΑΘ επιτυγχάνει 15ετή επιβίωση παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΡΠ. Σε επιβεβαίωση αυτών ο Hanks (5) ήδη από το 1991 συνέκρινε την επιβίωση 134 ασθενών της σειράς του Stanford (6) που υπεβλήθησαν μόνον σε εξωτερική ΑΘ με 195 από το Virginia Mason Medical Center (7) και 57 ασθενείς του Johns Hopkins Medical Center (8) που υπεβλήθησαν σε ΡΠ. Η 15ετής επιβίωση ήταν 52%, 57% και 51% αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα παραμένουν επίσης εντυπωσιακά ακόμη και σε πλέον προχωρημένες περιπτώσεις, δηλαδή σταδίου C ή T₃-T₄. Επί παραδείγματι οι Perez και συν. (9) αναφέρουν 5ετή χωρίς παρουσία νόσου επιβίωση σε 54% των περιπτώσεων ενώ οι Zagars και συν. (10) 15ετή ελεύθερης νόσου επιβίωση στο 40% των ασθενών τους. Ίσως ακόμη πιο διαφωτιστικός είναι ο πίνακας I όπου οι Epstein & Hanks (11) συνέλεξαν τα αποτελέσματα 3 ομάδων ασθενών οι οποίοι, και αυτό είναι πολύ σημαντικό, είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε χειρουργική σταδιοποίηση με λεμφαδενεκτομή συγχρόνως

με ΡΠ ή πριν την ακτινοθεραπεία (βλέπε πίνακα 1).

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Εχοντας υπ’ όψη ότι τα αποτελέσματα της ΑΘ ως προς την επιβίωση των ασθενών με ΚΠ αρχικού σταδίου κρίνονται από πολύ καλά ως εξαιρετικά, ο προβληματισμός μας εστιάζεται αναπόφευκτα στις παρενέργειες αυτής.

Οι παρενέργειες της ΑΘ διακρίνονται σε πρώιμες (οξείες) και όψιμες (χρόνιες). Σαν όψιμες προσδιορίζονται εκείνες που παρουσιάζονται 3 μήνες μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας. Αυτές οι παρενέργειες είναι το αποτέλεσμα συνήθως μιας υψηλής δόσης ακτινοβολίας, είναι μάλλον μόνιμες και πιθανόν να οδηγήσουν σε ανεπανόρθωτες βλάβες. Η εμφάνιση τέτοιων παρενεργειών οφείλεται κυρίως στην ένταση της ακτινοβολήσης των φυσιολογικών ιστών και στην δοσολογία στην οποία υπεβλήθησαν.

Οι οξείες παρενέργειες προέρχονται είτε από το γαστρεντερικό σύστημα και είναι συνήθως διάρροια, τεινισμός και πρωκτίτις, είτε από το ουροποιητικό και είναι δυσουρία, συχνουρία και ακτινική κυστίτιδα. Το δέρμα του περινέου επίσης συχνά παρουσιάζει σημαντικό βαθμού ερύθημα που μπορεί να φθάσει μέχρι υγρή αποφολίδωση αυτού. Οι χρόνιες παρενέργειες είναι μέτριας βαρύτητας σε ποσοστό περίπου 7-10% και πολύ σοβαρές σε 3-5% των περιπτώσεων (12). Αιμορραγική κυστίτιδα, δημιουργία συριγγίων, ακράτεια ούρων και συμφύσεις ως και ρίκνωση της ουρήθρας είναι τα πιο συχνά χρόνια φαινόμενα από το ουροποιητικό. Όμως εδώ θα πρέπει να ληφθεί υπ’ όψη ότι ασθενείς οι οποίοι πρόσφατα πριν την ΑΘ ή κατά το παρελθόν είχαν υποβληθεί

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Καρκίνος προστάτη, στάδιο B. Τύπος υποτροπών %, μετά από ακτινοθεραπεία. Η ριζική προστατεκτομή

ΜΕΛΕΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	A Α/Θ	B Ρ/Π	C Ρ/Π
Οιαδήποτε υποτροπή			
5 ΧΡΟΝΙΑ	15	10	11
10 ΧΡΟΝΙΑ	33	50	-
Τοπική υποτροπή			
5 ΧΡΟΝΙΑ	4	7	4
10 ΧΡΟΝΙΑ	14	4	-
Επιβίωση			
5 ΧΡΟΝΙΑ	87	44	93
10 ΧΡΟΝΙΑ	63	67	-

A ΜΕΛΕΤΗ (20), B ΜΕΛΕΤΗ (21), C ΜΕΛΕΤΗ (22)

σε επανειλημμένες διουρηθρικές εξετάσεις είναι πιο επιρρεπείς να παρουσιάσουν ουρηθρο-κυστικά προβλήματα. Μια χρόνια πρωκτίτις με εναλλασσόμενη κλινική εικόνα διάρροιας και αιμορραγίας από το ορθό είναι το κύριο πρόβλημα της ακτινοβολήσης του ορθού.

Όπως αναμένεται, η τοξικότητα της ΑΘ είναι ανάλογη της δόσης ακτινοβολίας. Ο Hanks (13) παρατήρησε ότι με δόση κάτω των 70 Gy οι σοβαρές παρενέργειες παρουσιάζονται στο 3,5% των περιπτώσεων, ενώ σε δοσολογία άνω των 70 Gy το ποσοστό παρενεργειών ανέρχεται στο 7%. Μία από τις κυριότερες παρενέργειες, η ανικανότητα, παρατηρείται στο 40-60% των ασθενών μετά από ΑΘ και φαίνεται να οφείλεται στην ενδοαρθρητίδα που υφίστανται τα αγγεία που ανατομικά ευρίσκονται πέριξ του προστάτη και τροφοδοτούν με αίμα το πέος. Οι Talcott και συν. (14) σε μία μελέτη τους που αφορούσε την ικανότητα σύσης των ασθενών μετά 3 και 12 μήνες από την τοπική ΑΘ παρατήρησαν ότι 58% και 67% αντίστοιχα εξ αυτών, είχαν μάλλον ανεπαρκή σύση για μία ικανοποιητική συνουσία.

Αδιαμφισβήτητη πάντως απόδειξη ότι οι νεώτερες τεχνικές (βλέπε 3Δ-ΣΑΘ) προκαλούν μικρότερου βαθμού παρενέργειες και κυρίως χρόνια πρωκτίτιδα απ' ότι η κλασική ΑΘ είναι τα αποτελέσματα μιας προσχεδιασμένης μελέτης 225 ασθενών των Dearnaley και συν. (15). Για τον λόγο αυτό φαίνεται ότι ένα ποσοστό χρονίων παρενεργειών μέχρι 5% είναι απόλυτα ανεκτό για ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική ΑΘ.

Για την επίτευξη αφ' ενός μεν καλύτερων αποτελεσμάτων και αφ' ετέρου μικρότερου βαθμού παρενεργειών από την ΑΘ, η προσπάθειά μας επικεντρώνεται στους εξής τρεις στόχους.

- A. Την καλύτερη επιλογή ασθενών που θα υποβληθούν σε θεραπεία,
- B. Τον συνδυασμό ακτινοθεραπείας με νέο-επικουρική ορμονοθεραπεία και
- Γ. Την βελτίωση και εφαρμογή νέων τεχνικών της ΑΘ.

Σε σχέση με τον πρώτο στόχο, δηλαδή την επιλογή των ασθενών, είναι αυτονόητο ότι ασθενείς με χρόνια και επίπονα προβλήματα που αφορούν γειτονικά στον προστάτη όργανα όπως η ουροδόχος κύστη και το ορθό είναι επιρρεπείς να δημιουργήσουν σε τέτοιο βαθμό παρενέργειες που πολλές φορές οδηγούν ακόμη και σε πρόωρη διακοπή της ΑΘ. Στους άλλους δύο στόχους θα αναφερθούμε διεξοδικότερα.

Συνδυασμός ακτινοθεραπείας και ορμονοθεραπείας

Ένα σημαντικό βήμα προόδου στην θεραπεία του ΚΠ είναι ο συνδυασμός ΑΘ με νέο-επικουρική ορμονοθεραπεία. Ο συνδυασμός αυτός (ανδρογονικός αποκλεισμός) έχει τόσο άμεση όσο και έμμεση δράση. Ως άμεσο αποτέλεσμα θεωρούμε την επίδραση στον κυτταρικό κύκλο με αποτέλεσμα την αδυναμία του όγκου να πολλαπλασιάζεται κατά τη διάρκεια της ΑΘ. Η απόπτωση επίσης φαίνεται ότι ενισχύεται στην συνδυασμένη θεραπεία απ' ότι μόνο στην ΑΘ. Το έμμεσο αποτέλεσμα αφορά στην συρρίκνωση του όγκου και επομένως του προστάτη, γεγονός που ωφελεί διπλά τόσο χάρη στον σχεδιασμό μικρότερου πεδίου ΑΘ, όσο και στην ελαχιστοποίηση της χορηγούμενης ακτινοβολίας στα γειτονικά όργανα.

Αρκετές μελέτες απέδειξαν την ευνοϊκή δράση μιας συνδυασμένης θεραπείας με αποτέλεσμα την ευρεία αποδοχή αυτής εις τρόπον ώστε να αποτελεί σήμερα την θεραπεία εκλογής των περισσότερων ογκολογικών κέντρων. Η Ακτινοθεραπευτική Ογκολογική Ομάδα με την πιλοτική μελέτη RTOG 94-08 (συνδυασμού ΑΘ και 4 μηνών ανδρογονικού αποκλεισμού) απέδειξε εξάλειψη του όγκου στο 93% των περιπτώσεων μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης (16).

Η Ευρωπαϊκή ομάδα EORTC καθοδήγησε μια ανάλογη μελέτη σε τοπικά προχωρημένο στάδιο ΚΠ όπου τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν μόνο ΑΘ ή συνδυασμό ΑΘ και ορμονοθεραπείας (Goserelin και cyproterone acetate). Η μελέτη η οποία συνεχίστηκε για τρία χρόνια παρουσίασε 95% τοπικό έλεγχο στους ασθενείς με συνδυασμένη θεραπεία έναντι 75% εκείνων που έλαβαν μόνο ΑΘ. Η επιβίωση άνευ νόσου ήταν 85% και 44% αντίστοιχα. Περισσότερο όμως εντυπωσιακή είναι η διαφορά της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις με 85% για την ομάδα με την συνδυασμένη θεραπεία έναντι 48 για εκείνους που έλαβαν μόνο ΑΘ (17).

Νέες τεχνικές ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία έχει να παρουσιάσει μια μακρά ιστορία στην θεραπεία των κακόηθων νεοπλασιών. Εν τούτοις όσον αφορά τον καρκίνο του προστάτη μόλις στην 10ετία του 1980 εδραιώθηκε σαν μία από τις κύριες θεραπείες αυτού.

Σ' αυτό συνετέλεσαν κυρίως η εμφάνιση μιας σειράς από τεχνολογικές προόδους, την τελευταία εικοσαετία που είχαν σαν αποτέλεσμα τόσο την καλύτερη τοπογραφική εντόπιση και σκόπευση του οργάνου-στόχου, όσον και την επίτευξη μεγαλύτε-

ρης προφύλαξης των γειτονικών του προστάτη οργάνων. Αυτό το αποτέλεσμα οδήγησε τους ακτινοθεραπευτές να επιδιώξουν την χορήγηση όλο και υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας με τελικό σκοπό τον τοπικό έλεγχο της νόσου.

Εν τούτοις ο κίνδυνος σοβαρών βλαβών από την κύστη και το ορθό στην περίπτωση χορήγησης υψηλής δόσης υπάρχει πάντοτε. Στην αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος δύο νέες τεχνικές δηλ. η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D-ΣΑΘ) και η πλέον πρόσφατη εξέλιξη αυτής γνωστή ως IMRT (intensity-modulated radiation therapy) δηλαδή εντόνως διαμορφούμενη ακτινοθεραπεία φαίνεται να ανοίγουν νέους ορίζοντες στην ακτινοθεραπευτική αγωγή.

Σύμμορφη (conformal) ακτινοθεραπεία

Στην κλασική ακτινοθεραπεία, η ορατή νεοπλασία ακτινοβολείται χρησιμοποιώντας ένα πεδίο που συνήθως συμπεριλαμβάνει και ένα περιθώριο υγιών ιστών τουλάχιστον 2 εκ. Συχνά όμως οι πέριξ της νεοπλασίας φαινομενικά φυσιολογικοί ιστοί είναι πολύ ακτινοευαίσθητοι με αποτέλεσμα έντονες παρενέργειες. Από τον φόβο αυτών των παρενεργειών, αναγκάζομαστε να περιορίσουμε τη δόση την οποία πρέπει να χορηγήσουμε στην συγκεκριμένη μάζα με αποτέλεσμα την παραμονή υπολειμματικής νόσου. Πρακτικά, ή θα πρέπει να ελαττώσουμε την έκταση του πεδίου, πράγμα το οποίο θα έχει πιθανόν ως αποτέλεσμα την μη ακτινοβολήση περιφερικών μικροσκοπικών διηθήσεων της νόσου και επομένως είναι αναπόφευκτη ή υποτροπή αυτής ή αντιθέτως να αγνοήσουμε την όποια ακτινοευαισθησία των γειτονικών ιστών, να χορηγήσουμε θανατηφόρο για την νεοπλασία δόση (να υπερβούμε δηλαδή την δόση αντοχής τους) με αποτέλεσμα την εμφάνιση μετά από χρονικό διάστημα εντόνων επιπλοκών. Το πρόβλημα αυτό σε ένα μεγάλο βαθμό έρχεται να λύσει η σύμμορφη ακτινοθεραπεία. Η τεχνική αυτή είναι μια μορφή ακτινοθεραπείας υψηλής ακρίβειας με κύριο χαρακτηριστικό την δυνατότητα διαμόρφωσης της κατανομής αυτής στον χώρο των υψηλών δόσεων της ακτινοβολίας έτσι ώστε η κατανομή των δόσεων να διαμορφώνεται σύμφωνα με το σχήμα του όγκου και στις τρεις του διαστάσεις, ενώ συγχρόνως η δόση στους γύρω φυσιολογικούς ιστούς να είναι μικρή. Αποτέλεσμα αυτής της τεχνικής είναι η ελάττωση της πιθανότητας σοβαρών επιπλοκών από τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς, όσο και η δυνατότητα να αυξήσουμε την χορηγούμενη δόση στην νόσο με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης υπολειμματικής νόσου και επομένως την αύξηση του ποσοστού ίασης. Για την τεχνική εφαρμογή της

σύμμορφης ακτινοθεραπείας απαραίτητος είναι ο τρισδιάστατος σχεδιασμός αυτής. Αυτό επιτυγχάνεται σήμερα χάρις στην ύπαρξη πολύ ισχυρών ηλεκτρονικών υπολογιστών, στην λήψη τομών έως 5 χιλ. από αξονικό ή μαγνητικό τομογράφο, καθώς και την χρησιμοποίηση βοηθητικών εξαρτημάτων ενσωματωμένων στους νέους επιταχυντές όπως τα multileaf collimators.

Δεδομένου ότι η ακτινοθεραπεία είναι τοπική θεραπεία προκειμένου να εφαρμόσουμε σύμμορφη ακτινοθεραπεία θα πρέπει η νόσος να είναι στα αρχικά στάδια και να μην υπάρχει διήθηση ή διασπορά αυτής στους γειτονικούς ιστούς. Επίσης η νεοπλασία θα πρέπει να αναπτύσσεται σε περιοχή με σύνθετη ανατομία, να έχει μικρό σχετικά μέγεθος και να απαιτείται μεγάλη δόση ακτινοβολίας για την καταπολέμηση της νεοπλασίας. Ο καρκίνος του προστάτη πληροί απολύτως τις απαιτήσεις αυτές γι' αυτό και υπήρξε μία εκ των πρώτων εφαρμογών της σύμμορφης ακτινοθεραπείας. Επειδή τα όρια ασφαλείας των γύρω ιστών είναι μικρά (ουροδόχος κύστη, ορθό) απαραίτητος είναι η ακινητοποίηση των ασθενών κατά την διάρκεια της θεραπείας των, τόσο για τον ακριβή εντοπισμό του πεδίου ακτινοβολήσης, όσο και για την επαναληπτικότητα της τοποθέτησης του ασθενούς στο κρεβάτι θεραπείας. Η επιτυχία της σύμμορφης ακτινοθεραπείας εξαρτάται από την δυνατότητα ακριβούς καθορισμού των ορίων της νεοπλασίας. Αν ο διαχωρισμός μεταξύ νεοπλασματικών και φυσιολογικών ιστών δεν είναι δυνατός, τότε πρέπει να εφαρμόζεται η κλασική ακτινοθεραπεία.

Ενας από τους στόχους της σύμμορφης θεραπείας είναι και η ελάττωση του εύρους του περιθωρίου ασφαλείας γύρω από την νεοπλασία, ώστε να γίνει εφικτή η αύξηση της δόσης στην νεοπλασία χωρίς αύξηση των παρενεργειών από τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς. Αν όμως με την ελάττωση του εύρους του περιθωρίου ασφαλείας μείνουν εκτός του ακτινοβολουμένου πεδίου μικροεπεκτάσεις του όγκου, τότε η υποτροπή πρέπει να θεωρείται αναπόφευκτη.

Εκτός από την αύξηση της συχνότητας του τοπικού ελέγχου της νόσου και επομένως την ελάττωση δημιουργίας απομακρυσμένων μεταστάσεων και κατ' ακολουθία την αύξηση της συχνότητας επιβίωσης, η σύμμορφη ακτινοθεραπεία ελαττώνει σημαντικά και το ποσοστό και την βαρύτητα των όψιμων παρενεργειών από την ελάττωση της έκτασης των ακτινοβολουμένων υγιών ιστών, χωρίς την ανάγκη ελάττωσης της ολικής δόσης στον όγκο. Φαίνεται ότι η σύμμορφη τεχνική και ιδίως αυτή του προστάτη επιτρέπει μια αύξηση της δόσης κατά 10-15% χωρίς

αντιστοίχως να αυξηθεί η όψιμη νοσηρότητα που συνήθως συνοδεύει μια κλασική ακτινοθεραπεία όσο καλά και αν είναι σχεδιασμένη αυτή (18).

Κατά τον Soffen και συν. (19) στην σύμμορφη ακτινοθεραπεία ο ακτινοβολούμενος όγκος της ουροδόχου κύστεως είναι, κατά μέσο όρο, μικρότερος κατά 14% (από 6% μέχρι 31%) και του ορθού επίσης 14% (από 7% μέχρι 25%). Αποτέλεσμα αυτού ήταν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σύμμορφη ακτινοθεραπεία παρουσίασαν συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη σε 65% των περιπτώσεων και από το ορθό σε 42%, ενώ εκείνοι που είχαν υποβληθεί σε κλασική ακτινοθεραπεία παρουσίασαν συμπτώματα αντίστοιχα στο 80% και 85% των περιπτώσεων.

Πάντοτε κατά τον Soffen και συν. (19) σημαντική ήταν επίσης η διαφορά ως προς την βαρύτητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων. Έτσι το 50% και το 40% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κλασική ακτινοθεραπεία χρειάστηκε να λάβει φαρμακευτική αγωγή για συμπτωματολογία από την ουροδόχο κύστη και το ορθό αντίστοιχα. Αντίθετα μετά από σύμμορφη ακτινοθεραπεία τα ποσοστά ήσαν μόνο 15% και 23%. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων μετά από κλασική ακτινοθεραπεία ήταν 24 ημέρες για την ουροδόχο κύστη και 14 ημέρες για το ορθό. Μετά από σύμμορφη ακτινοθεραπεία οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 17 και 10 ημέρες.

IMRT (intensity-modulated radiotherapy)

Η διαμορφούμενης έντασης δέσμη ακτινοθεραπείας αποτελεί την τελευταία πρόοδο της ακτινοθεραπείας και εξέλιξη της σύμμορφης ακτινοθεραπείας. Χρησιμοποιεί πολύ υψηλής τεχνολογίας υπολογιστικά συστήματα και εξειδικευμένα προγράμματα που σχεδιάζουν και χορηγούν δέσμες κατανομής ακτινοβολίας οι οποίες περιβάλλουν κυριολεκτικά τον όγκο-στόχο με εξαιρετική ακρίβεια. Τεχνικά προχωρεί ακόμη περισσότερο από την σύμμορφη ακτινοθεραπεία διότι εκτός από το τρισδιάστατο σχήμα του όγκου χορηγεί διαφορετικής έντασης ακτινοβολία ανάλογα και με το πάχος του συγκεκριμένου όγκου. Δηλαδή, όταν ο στόχος είναι παχύτερος η ένταση της ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη και όταν ο όγκος-στόχος είναι λεπτότερος, τότε η ένταση είναι μικρότερη. Έτσι η χορηγούμενη δοσολογία διαμορφώνεται όχι μόνο ανάλογα με το σχήμα, αλλά και με το πάχος του όγκου-στόχου με αποτέλεσμα την εντελώς ομοιογενή ακτινοβολήση του όγκου και συγχρόνως την υπό-ακτινοβολήση των γειτονικών φυσιολογικών ιστών. Η βασική επομένως διαφορά από την σύμμορφη ακτινοθεραπεία είναι ότι η IMRT μπορεί να χορηγεί μία κοίλη, γεωμετρικού σχεδίου, ακτι-

νοβολία η οποία συγχρόνως παρουσιάζει εξαιρετικά απότομη μείωση της έντασής της στα άκρα του πεδίου. Η τεχνική αυτή η οποία κατ'εξοχήν βρίσκει πεδίο εφαρμογής στον ΚΠ άρχισε να χρησιμοποιείται σε λίγα παγκοσμίως κέντρα μεταξύ των οποίων πρόσφατα και σε ακτινοθεραπευτικό κέντρο των Αθηνών.

Συμπέρασμα

Χάρη στην εξέταση του PSA τα τελευταία χρόνια έγινε εφικτή η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη και επομένως εφαρμόζοντας την κατάλληλη θεραπεία, δηλαδή την ριζική ακτινοθεραπεία υψηλών δόσεων ή την ριζική προστατεκτομή είναι δυνατόν να μειώσουμε την θνησιμότητα από τον εν λόγω καρκίνο.

Τελευταίες μελέτες έδειξαν ότι αυτές οι δύο θεραπευτικές μέθοδοι έχουν τα ίδια θεραπευτικά αποτελέσματα, δηλαδή επιβίωση χωρίς άνοδο του PSA, όταν συγκρίνονται ασθενείς, ίδιου σταδίου, προθεραπευτικού PSA και ιστολογικής κατάταξης κατά Gleason.

Η σύγχρονη τριών διαστάσεων σύμμορφη ή σύμμορφη με διαμορφούμενης έντασης δέσμη ακτινοθεραπεία είναι ό,τι το πλέον προηγμένο τεχνολογικά σήμερα στην ακτινοθεραπεία. Οι τελευταίες γενιάς Γραμμικοί Επιταχυντές ενσωματώνουν υψηλής τεχνολογίας ηλεκτρονικούς υπολογιστές και δίνουν την δυνατότητα να δημιουργηθούν όλο και πιο νέες τεχνικές της σύμμορφης ακτινοθεραπείας. Με τις τεχνικές αυτές επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις ακτινοβολίας στην περιοχή του προστάτη ενώ συγχρόνως περιορίζονται οι δόσεις ακτινοβολίας στους περίξ φυσιολογικούς ιστούς.

Οι δημοσιεύσεις των τελευταίων ετών τονίζουν την σημασία της κλιμάκωσης των δόσεων της ακτινοβολίας από 80.00 Gy έως και 90.00 Gy με σκοπό την επίτευξη καρκινοκτόνου αποτελέσματος και επομένως μεγαλύτερης επιβίωσης. Η μεγάλη αυτή επιτυχία συνοδεύεται και από μικρό ποσοστό παρενεργειών σε τέτοιο μάλιστα βαθμό που καθιστά πλέον την εξωτερική ακτινοβολία εφάμιλλο, τουλάχιστον, της ριζικής προστατεκτομής.

Ως προς την επιλογή πλέον της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν πολλές παράμετροι μεταξύ των οποίων κύριο ρόλο έχει και η απόφαση του ίδιου του ασθενούς μετά από μία ουδέτερη και αξιόπιστη ενημέρωση τόσο του ίδιου, όσο και της συντρόφου του.

Τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας όσον αφορά την επιβίωση ασθενών με ΚΠ αρχικού σταδίου είναι σχεδόν εφάμιλλο με εκείνα της ριζικής προστα-

τεκτομής, ενώ φαίνεται ότι σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία, υπερτερεί της εγχείρησης σε εκείνα τα στάδια όπου η νόσος είναι τοπικά εκτεταμένη (και μάλιστα με μικρότερου βαθμού παρενέργειες). Οι αλλαγές στην τεχνική της ακτινοθεραπείας την τελευταία δεκαετία φαίνεται όχι μόνον να εδραιώνουν αυτή την πεποίθηση, αλλά και χάρη στην χορήγηση υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας πρέπει να αναμένουμε ακόμη καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης τα επόμενα χρόνια χωρίς αντίστοιχη αύξηση τοξικότητας από τα γειτονικά όργανα. Προς επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων θα χρειασθούν όμως επιπλέον προσχεδιασμένες και αξιόπιστες μελέτες που θα συγκρίνουν όχι μόνον την επιβίωση, αλλά και την ποιότητα ζωής των ασθενών που θα υποβληθούν σε ριζική προστατεκτομή ή σε σύμμορφη με διαμορφούμενη ένταση και υψηλών δόσεων ακτινοθεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hanks GE. Radical prostatectomy or radiation therapy for early prostate cancer: Two roads to the same and. *Cancer* 1988, 61:2153-60
- Middleton RG, Thompson I et al: Prostate cancer clinical guidelines panel summary report on the management of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 154:2144-2148, 1995
- Speight JL, Roach M., In: Tanagho EA, eds, *Smith's General Urology*, 15th ed. N.Y.: Lange Medical Books, 2000
- Roach M et al. Long term survival after RT alone. Radiation therapy Oncology Group. *J Urol* 1999, 161:864
- Hanks G. Radiotherapy or surgery for prostate cancer: Ten and fifteen year results of external beam therapy. *Acta Oncol* 1991;30(2):231-237
- Bagshaw M. Cox R, Ray G. Status of radiation treatment of prostate cancer. *NCI Monogr* 1988, 7:47-60
- Gibbons R, Correa R Jr, Brannen G, et al. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: Long-term results. *J Urol*. 1989, 131:564-566
- Jewett H, Bridge R, Gray G et al. The palpable nodule prostatic cancer: Results 15 years after radical excision. *JAMA* 1968, 203:403-406
- Perez C, Pilepich M, Carcia D, et al. Definitive radiation therapy in carcinoma of the prostate localized to the pelvis: experience at the Mallinckrodt Institute of Radiology. *NCI Monogr* 1988, 7:85-94
- Zagars Gk, von Eschenbach AL, Johnson DE, et al. Stage C adenocarcinoma of the prostate: An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* 1987, 60:1489-1499
- Epstein BE, Hanks GE. Prostate cancer: evaluation and radiotherapeutic management. *Ca-cancer J Clin* 1992, 42:223-240
- Shipley W, Zietman A, Hanks G et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumors. *J Urol* 1994, 152:1799-805.
- Hanks G. External beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of Care Studies in the United States *Monogr. Nat Cancer Inst* 1988, 7:75-84
- Talcott JA, Rieker P et al. Patient reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 16:275-283, 1998.
- Dearnaley D, Khoo V, Norman A et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999, 353:267-72
- Pilepich MV, AL-SARRAF M. et al. Phase II RTOG study of hormonal cyto-reduction with Flutamide and goserelin in locally advanced carcinoma of the prostate treated with definitive RT. *Am J Clin Oncol* 1990, 13:461-464
- Bolla M, Gonzalez D et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with RT and goserelin. *N Engl J Med* 1997, 337(5):295-300
- Hanks GE: Conformal radiation in prostatic cancer: Reduced morbidity with hope of increased local control *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1993, 25:377-378.
- Soffen FM, Hanks GF et al. Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus non-conformal techniques: A reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 24:485-488
- Zagars Gk. Pollack A, Kavandi VS. Prostate-specific antigen and RT for clinically localized prostate cancer *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 32:293-306.
- Zietman L, Coen JJ et al. Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of prostate: analysis of freedom from PSA failure. *Urology* 1993, 42:292-299.
- Paulson D, Lin G et al. Radical surgery versus RT for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982, 128(3): 502-4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΔΕΚΑΕΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (ΕΣΕΑΠ) ΣΤΟΝ “ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟ”

Ο. Παναγιωτάκης

Προγράμματα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας λειτουργούν σε όλες τις προηγμένες χώρες του κόσμου εδώ και μερικές δεκαετίες και αποτελούν ένα από τα βασικά εργαλεία για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Συμβάλλουν στην αποτίμηση του γενικού επιπέδου ποιότητας των εργαστηρίων αλλά και του κάθε εργαστηρίου χωριστά, επιτρέπουν τη σύγκριση των επιδόσεων των εργαστηρίων και των διαφόρων αναλυτικών μεθόδων, ενώ σημαντικός είναι και ο εκπαιδευτικός τους ρόλος διότι παρέχουν πολλές πληροφορίες στους συμμετέχοντες διευκολύνοντας την αυτοαξιολόγησή τους. Ωστόσο, επειδή έχουν αναδρομικό χαρακτήρα, δεν μπορούν από μόνα τους να οδηγήσουν σε βελτίωση αν στο εργαστήριο δεν εφαρμόζεται παράλληλα και ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας.

Μέχρι το 1994 έγιναν στην Ελλάδα κάποιες ανεπιτυχείς προσπάθειες οργάνωσης προγραμμάτων εξωτερικού ελέγχου ποιότητας στον εργαστηριακό χώρο. Από τον Ιούνιο του 1994 άρχισε να λειτουργεί, σε εθελοντική βάση, ένα πρόγραμμα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας στην κλινική χημεία, το **ΕΣΕΑΠ (Εθνικό Σύστημα Εξωτερικής Αξιολόγησης Ποιότητας)**, το οποίο σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε από επιστημονική ομάδα του Βιοχημικού Τμήματος του Νοσοκομείου μας (Ο. Παναγιωτάκης, Ε. Αναγνώστου-Κακαρά, Ζ. Ζουλλιέν) με τη συμβολή του προγραμματιστή κ. Μαγγιώρου. Από τότε το ΕΣΕΑΠ λειτουργεί χωρίς διακοπή, έχοντας ως έδρα τον “Ευαγγελισμό” με απόφαση του τότε Δ.Σ. Η αρχική συμμετοχή ήταν περί τα 100 εργαστήρια δημοσίων νοσοκομείων, διαγνωστικών κέντρων και ιδιωτών μικροβιολόγων από όλα τα μέρη της Ελλάδος. Σήμερα ο αριθμός αυτός έχει υπερβεί τα 250 εργαστήρια στα οποία περιλαμβάνεται το σύνολο των εργαστηρίων των δημοσίων νο-

σοκομείων της χώρας καθώς και 40 δημόσια και ιδιωτικά εργαστήρια από την Κύπρο. Στα πρώτα χρόνια της λειτουργίας του το ΕΣΕΑΠ είχε μια μικρή επιχορήγηση από το Υπουργείο Υγείας, η οποία στη συνέχεια διακόπηκε. Το ίδρυμα Μποδοσάκη συνέβαλε επίσης με δωρεές του στην αγορά του αναγκαίου εξοπλισμού. Σήμερα το κόστος λειτουργίας του καλύπτεται από τον “Ευαγγελισμό”, την Ελληνική Εταιρεία Κλινικής – Χημείας, Κλινικής - Βιοχημείας και από μία μικρή ετήσια συνδρομή την οποία καταβάλλουν τα ιδιωτικά εργαστήρια που συμμετέχουν.

Περιγραφή της λειτουργίας του ΕΣΕΑΠ: Τα εργαστήρια που συμμετέχουν στο πρόγραμμα προσδιορίζουν τη συγκέντρωση των 18 συχνότερα ζητούμενων βιοχημικών παραμέτρων (GLU, UREA, CREA, Na, K, Ca, T. PROT., ALB, CHOL, TRI, URIC, BIL, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, CK) σε δύο διαφορετικής συγκεντρώσεως ορούς ελέγχου Α και Β, τους οποίους παραλαμβάνουν κάθε δύο μήνες. Οι οροί αυτοί αγοράζονται από χώρες του εξωτερικού στις οποίες λειτουργούν προγράμματα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας. Ένας πλήρης κύκλος του προγράμματος περιλαμβάνει 12 αποστολές ορών ελέγχου και ολοκληρώνεται σε 2 χρόνια (6 αποστολές το χρόνο). Αφού γίνουν οι προσδιορισμοί, τα αποτελέσματα αποστέλλονται στο Βιοχημικό Τμήμα του Ευαγγελισμού, όπου και γίνεται η καταχώρηση στον Η/Υ. Ακολουθεί η στατιστική επεξεργασία και, όταν αυτή ολοκληρωθεί, τα σχετικά πορίσματα εκτυπώνονται και αποστέλλονται στους συμμετέχοντες με τη μορφή ενός φυλλαδίου που περιλαμβάνει 18 διαφορετικές έγχρωμες σελίδες, μία για κάθε παράμετρο, τις “εκθέσεις αποτελεσμάτων”.

Στατιστική επεξεργασία: Το πρωτότυπο λογισμικό του προγράμματος λειτουργεί σε περιβάλλον WINDOWS και χρησιμοποιεί την FOXPRO ως βάση δεδομένων και το EXCEL για τη δημιουργία των στατιστικών διαγραμμάτων. Για τις 16 από τις 18 παραμέ-

τρους η στατιστική επεξεργασία γίνεται στο σύνολο των αποτελεσμάτων, ανεξαρτήτως αναλυτικής μεθοδολογίας. Σε δύο παραμέτρους όπου υπάρχει σαφής εξάρτηση της διαμορφούμενης μέσης τιμής από τη μέθοδο προσδιορισμού, στην ALP (buffer AMP ή DEA) και την LDH (φορά αντίδρασης $L \rightarrow P$ ή $P \rightarrow L$), η στατιστική επεξεργασία γίνεται χωριστά για κάθε αναλυτική μεθοδολογία. Ως τιμή στόχος λαμβάνεται η "consensus" μέση τιμή (\bar{x}), η οποία υπολογίζεται από τη μέση τιμή όλων των αποτελεσμάτων μετά την αφαίρεση των ακραίων τιμών. Η διαδικασία που ακολουθείται έχει ως εξής:

Αρχικά υπολογίζεται η μέση τιμή (x_1) και η τυπική απόκλιση (SD_1) του συνόλου των αποτελεσμάτων και στη συνέχεια αφαιρούνται όσα αποτελέσματα βρίσκονται εκτός των ορίων $x_1 \pm 2(SD_1)$. Ακολουθεί νέος υπολογισμός των παραμέτρων x_2 και SD_2 για τα αποτελέσματα που απέμειναν και εκ νέου αποκλεισμός των εκτός των ορίων $x_2 \pm 2(SD_2)$ αποτελεσμάτων. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται μία τρίτη φορά οπότε τα αποτελέσματα που απέμειναν διαμορφώνουν την "consensus" τιμή-στόχο (\bar{x}) όπως επίσης την τυπική απόκλιση (SD) και τον συντελεστή μεταβλητότητας (CV).

Εκθέσεις αποτελεσμάτων: Οι εκθέσεις αποτελεσμάτων αποτελούνται, όπως αναφέρθηκε, από 18 έγχρωμες σελίδες (σχήμα 1). Κάθε σελίδα περιλαμβάνει τον αύξοντα αριθμό της αποστολής, την ημερομηνία, το όνομα της παραμέτρου και τον κωδικό του εργαστηρίου, ένα τριψήφιο αριθμό που διασφαλίζει το απόρρητο της συμμετοχής. Περιλαμβάνονται επίσης ο αριθμός N των εργαστηρίων που διαμορφώνουν την τιμή-στόχο, η τιμή-στόχος (\bar{x}), η τυπική απόκλιση (SD) και ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) του συνόλου των αποτελεσμάτων. Με κόκκινο χρώμα εμφανίζονται τα δύο αποτελέσματα που αποστέλλει το εργαστήριο για τους ορούς A και B καθώς και οι αντίστοιχες αποκλίσεις από την τιμή-στόχο οι οποίες υπολογίζονται με δύο τρόπους: Ως απόκλιση επί τοις % = $[(\bar{x}-x_i)/(\bar{x})]100$ και ως δείκτης τυπικής απόκλισης (Standard Deviation Index, SDI) = $(\bar{x}-x_i)/SD$, όπου x_i είναι το αποτέλεσμα που αποστέλλει το κάθε εργαστήριο για τον ορό A ή B.

Για την ευχερέστερη κατανόηση των αποτελεσμάτων, οι εκθέσεις αποτελεσμάτων περιλαμβάνουν τρεις διαφορετικούς τύπους στατιστικών διαγραμμάτων:

α) **Ιστόγραμμα κατανομής:** Στο διάγραμμα αυτό αποτυπώνεται η κατανομή του συνόλου των αποτελεσμάτων των εργαστηρίων γύρω από την τιμή-στόχο. Η κάθε στήλη αντιστοιχεί σε ένα εύρος 0,5 τυπικών αποκλίσεων (SD). Οι στήλες με το σκούρο χρώμα καταλαμβάνουν ένα διάστημα $2(SD)$

δεξιά και αριστερά της μέσης-τιμής (\bar{x}), ενώ οι στήλες με το ανοικτό χρώμα αντιστοιχούν στα εργαστήρια που βρίσκονται εκτός των $2(SD)$. Η λευκή λωρίδα στο κάτω μέρος μιας από τις στήλες δείχνει τη σχετική θέση στο ιστόγραμμα του εργαστηρίου στο οποίο απευθύνεται η έκθεση.

β) **Διάγραμμα Levey-Jennings:** Στο διάγραμμα αυτό σημειώνεται η διαχρονική απόκλιση του εργαστηρίου από την τιμή-στόχο σε όλη τη διάρκεια του κύκλου των 12 αποστολών. Η τιμή-στόχος αντιστοιχεί στην κεντρική οριζόντια γραμμή που περνά από το 0 του άξονα των ψ . Το κάθε σημείο αντιστοιχεί και σε μία αποστολή.

γ) **Διάγραμμα του Youden:** Στο διάγραμμα αυτό περιλαμβάνονται επί πλέον πληροφορίες για το είδος των αναλυτικών σφαλμάτων που προκύπτουν. Το κάθε σημείο αντιστοιχεί στο ζεύγος των τιμών που αποστέλλονται από τα εργαστήρια. Η ιδανική επίδοση αντιστοιχεί στο κέντρο του τετραγώνου, δηλ. στο σημείο τομής της οριζόντιας και κάθετης γραμμής που διέρχεται από τις δύο μέσες τιμές των ορών A και B οι οποίες σχεδιάζονται, η μία στον άξονα των x και η άλλη στον άξονα των ψ . Ένα σημείο που βρίσκεται εκτός κέντρου αλλά κατά μήκος της διαγωνίου που σχηματίζει γωνία 45° με τους άξονες, υποδηλώνει την ύπαρξη αναλογικού συστηματικού σφάλματος το οποίο μπορεί να οφείλεται σε πρόβλημα βαθμονόμησης. Ένα σημείο που βρίσκεται στο στόχο ως προς τον ορό A αλλά χαμηλά ως προς τον ορό B μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη γραμμικότητας στις υψηλές συγκεντρώσεις, αν ο ορός B είναι ένας ορός υψηλής συγκέντρωσης. Ένα σημείο που βρίσκεται μακριά του κέντρου, εκτός στόχων αλλά και εκτός διαγωνίου, υποδηλώνει την ύπαρξη είτε σταθερού συστηματικού σφάλματος και για τα δύο αποτελέσματα, είτε τυχαίου στο ένα από τα δύο.

Αξιολόγηση των εργαστηρίων: Εκτός της τακτικής αξιολόγησης η οποία περιλαμβάνεται στις εκθέσεις των αποτελεσμάτων που αποστέλλονται κάθε δύο μήνες, τα εργαστήρια αξιολογούνται και κάθε δύο χρόνια, μετά την ολοκλήρωση ενός πλήρους κύκλου 12 αποστολών, σύμφωνα με ένα πρότυπο σύστημα βαθμολογίας και κατάταξης (scoring-system) το οποίο περιλαμβάνει τις επιδόσεις των εργαστηρίων σε όλο το διάστημα της διαίτης. Για κάθε παράμετρο και για κάθε αποστολή, το κάθε εργαστήριο βαθμολογείται με ένα βαθμό από το 0 μέχρι και το 10. Με 10 βαθμολογούνται τα εργαστήρια που απέχουν από 0 έως 0,2 SD από την τιμή στόχο, με 9 όσα απέχουν από 0,2 έως 0,4 SD κλπ. ενώ με 0 όσα βρίσκονται εκτός των 2 SD. Με τη συμπλήρωση κάθε κύκλου, υπολογί-

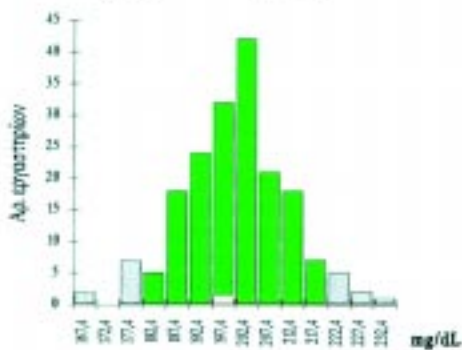
ΕΚΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Αρ. Αποστολής: **12** 30/04/98 Συστατικό: **Τριγλυκίδια** Κωδικός εργασιών: **261**

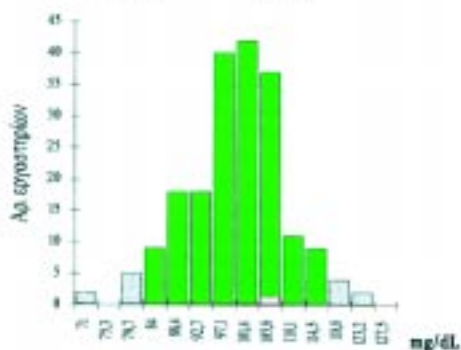
Ορός Α
 Από όλες τις μεθόδους: **N** 184 **Σ** 197,4 **SD** 10,0 **CV%** 5,07
 Με τη δική σας μέθοδο: **193**
 Το δικό σας αποτέλεσμα: **2,23%** ή **0,44 SD** από την \bar{x} όλων των μεθόδων
 Απόκλιση % ή SD από την \bar{x} της μεθόδου σας

Ορός Β
 Από όλες τις μεθόδους: **N** 188 **Σ** 97,0 **SD** 8,7 **CV%** 8,97
 Με τη δική σας μέθοδο: **102**
 Το δικό σας αποτέλεσμα: **5,15%** ή **0,57 SD** από την \bar{x} όλων των μεθόδων
 Απόκλιση % ή SD από την \bar{x} της μεθόδου σας

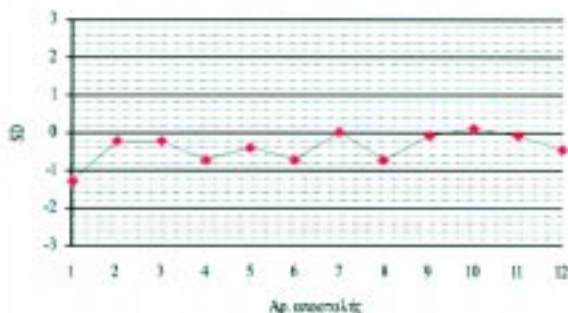
Ιστογράμμο κατανομής ορού Α



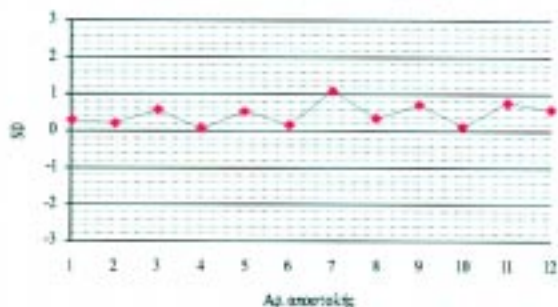
Ιστογράμμο κατανομής ορού Β



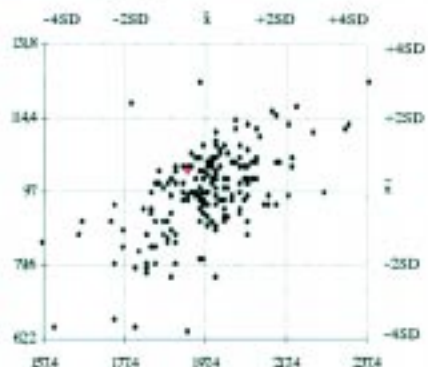
Διάγραμμα Levey - Jennings ορού Α



Διάγραμμα Levey - Jennings ορού Β



Διάγραμμα Youden (A + B)



ΕΣΕΑΠ

Εθνικό Σύστημα Εξωτερικής Αξιολόγησης Ποιότητας
 Αποτελεσμάτων στην Κλινική Χημεία
 ΕΔΡΑ: Βιοχημικό τμήμα ΠΓΝ "Ο Ευαγγελισμός"
 Υψηλάντου 45-47, Αθήνα 106 76
 ΠΛΗΡ: Ε. Αναγνωστάου, Ζ. Ζουλιάν, Ο. Παναγιωτάκης
 Τηλ./Fax: 210.729.2403

Σχήμα 1. Μία σελίδα από τις εκθέσεις αποτελεσμάτων του ΕΣΕΑΠ

ζεται για κάθε παράμετρο ο μέσος όρος της βαθμολογίας και η σχετική κατάταξη του εργαστηρίου για την παράμετρο αυτή. Ο μέσος όρος στο σύνολο των παραμέτρων αποτελεί τη συνολική βαθμολογία του εργαστηρίου από την οποία προκύπτει και η κατάταξή του στο γενικό σύνολο. Τα παραπάνω εκτυπώνονται σε ένα πίνακα όπου εμφανίζεται μία οριζόντια (ανά παράμετρο) και μία κάθετη (ανά αποστολή) βαθμολογία για τις 18 παραμέτρους και τις 12 αποστολές που περιλαμβάνει ο κύκλος. Στο παράδειγμα του πίνακα 1, η συνολική βαθμολογία του εργαστηρίου με κωδικό 380 είναι 6,82 στα 10 και η τελική κατάταξή του είναι 61^ο στα 141 εργαστήρια που συμμετέχουν.

Πέραν της βοήθειας που το ΕΣΕΑΠ προσφέρει στο κάθε ένα από τα συμμετέχοντα εργαστήρια, η χρησιμότητα του προγράμματος στη βελτίωση των επιδόσεων του συνόλου των εργαστηρίων αποδεικνύεται από τη διαχρονική μεταβολή των συντελεστών μεταβλητότητας (CV) κατά τα 6 πρώτα χρόνια της λειτουργίας του. Η επιλογή των CV έγινε διότι το στατιστικό αυτό μέγεθος εκφράζει τη διασπορά μιας ομάδας αποτελεσμάτων γύρω από τη μέση τιμή τους, επομένως η διαχρονική μεταβολή τους επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τις συνολικές επιδόσεις των εργαστηρίων.

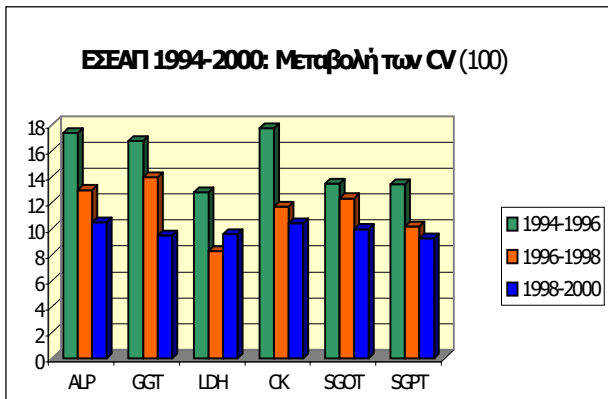
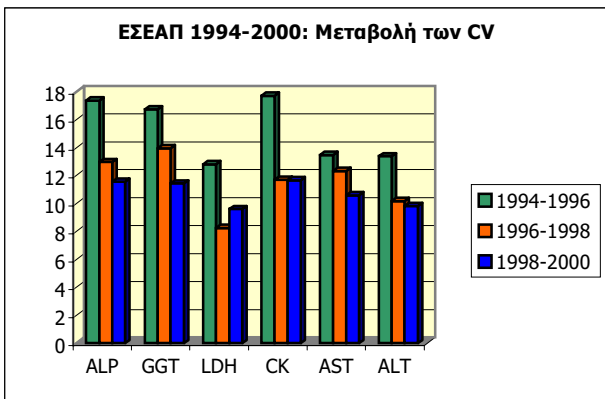
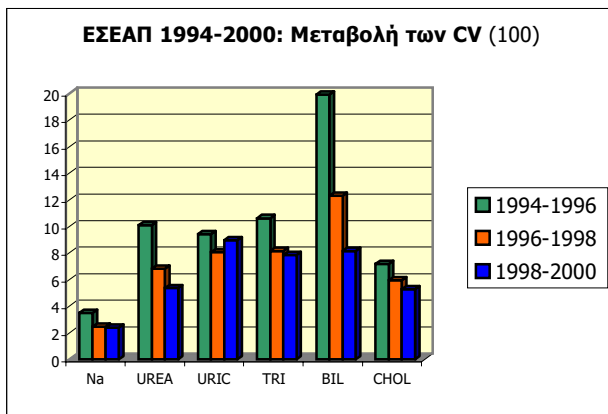
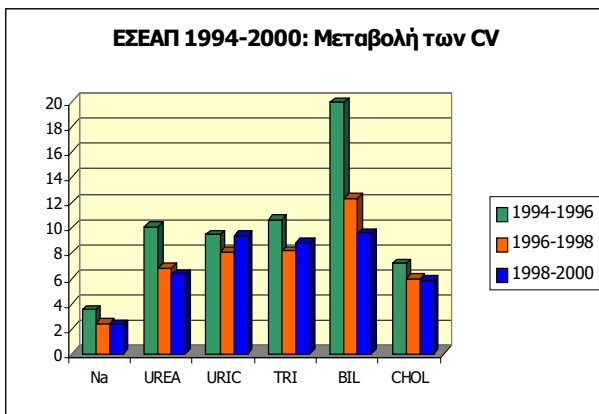
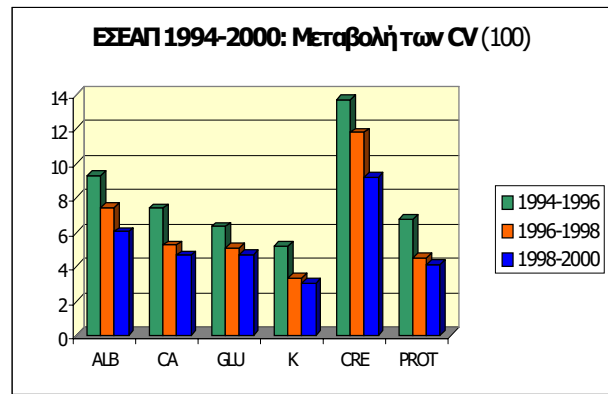
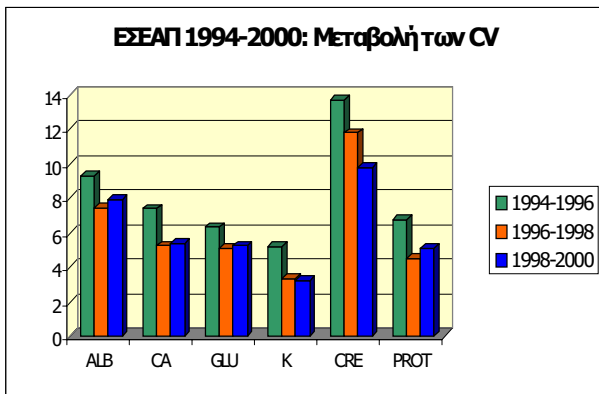
Στο Σχήμα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για το σύνολο των παραμέτρων που περιλαμβάνο-

νται στις εκθέσεις αξιολόγησης. Η πρώτη στήλη από τα αριστερά δείχνει τον μέσο όρο (Μ.Ο.) των CV της πρώτης (1994-1996), η μεσαία στήλη της δεύτερης (1996-1998) και η δεξιά στήλη της τρίτης διετίας (1998-2000). Μεταξύ πρώτης και δεύτερης διετίας παρατηρείται μείωση του Μ.Ο. των CV, δηλαδή βελτίωση των συνολικών αποτελεσμάτων, σε όλες τις παραμέτρους, όμως κατά την τρίτη διετία η βελτίωση συνεχίζεται στις 10 από τις 18 (κάλιο, κρεατινίνη, νάτριο, ουρία, χολερυθρίνη, χοληστερόλη, ALP, γGT, AST, ALT), σε μία παρατηρείται στασιμότητα (CK), ενώ στις υπόλοιπες 7 (ασβέστιο, γλυκόζη, λευκώματα, ουρικό οξύ, τριγλυκερίδια, LDH) αντιστροφή της πτωτικής τάσης των CV, δηλαδή επιδείνωση.

Η παρατηρούμενη αυτή επιδείνωση κατά την τρίτη διετία θα μπορούσε να εξηγηθεί από ένα μεγάλο αριθμό νέων εργαστηρίων με χαμηλές σχετικά επιδόσεις που εισήλθαν στο πρόγραμμα κατά την χρονική αυτή περίοδο και επηρέασαν αρνητικά τη στατιστική επεξεργασία αυξάνοντας τους CV κατά το χρονικό αυτό διάστημα. Η υπόθεση αυτή επαληθεύτηκε στη συνέχεια μέσα από μία νέα στατιστική επεξεργασία η οποία απέκλεισε τα νέα εργαστήρια και συμπεριέλαβε μόνον τα 100 που είχαν ξεκινήσει από το 1994, ημερομηνία έναρξης της λειτουργίας του ΕΣΕΑΠ. Σύμφωνα με αυτή, με εξαίρεση το ουρικό οξύ και την LDH, η πτωτική τάση του Μ.Ο. των CV συνεχίζεται σε όλες τις παραμέτρους και κατά την τρί-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

2ος ΚΥΚΛΟΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΤΕΛΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ												ΚΩΔ. ΕΡΓ. 380	
	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ												ΚΑΤΑΤΑΞΗ	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Μ.Ο.	
Αλβουμίνη	9	5	8	7	5	4	7	0	7	8	9	7	5,63	87 / 132
Ασβέστιο	4	7	5	8	9	6	8	9	8	5	4	8	7,00	63 / 129
Γλυκόζη	10	8	8	8	0	6	8	6	8	8	10	8	6,75	63 / 142
Κάλιο	7	9	5	9	7	7	4	0	9	5	7	4	6,00	70 / 126
Κρεατινίνη	9	8	9	10	10	8	2	6	10	9	9	2	7,75	24 / 142
Ολικά Λευκώματ	8	10	7	9	7	8	6	9	9	7	8	6	8,00	26 / 135
Νάτριο	8	8	9	1	10	2	9	7	1	9	8	9	6,75	63 / 124
Ουρία	8	9	9	9	9	10	1	8	9	9	8	1	7,88	37 / 142
Ουρικό οξύ	7	9	9	9	9	9	9	7	9	9	7	9	7,38	39 / 135
Τριγλυκερίδια	4	5	7	8	6	5	6	8	8	7	4	6	6,13	74 / 135
Χολερυθρίνη	8	7	7	10	10	8	6	7	10	7	8	6	7,75	34 / 131
Χοληστερόλη	7	4	5	8	10	5	7	3	8	5	7	7	6,13	75 / 134
ALP	9	1	9	8	9	5	9	8	8	9	9	9	7,25	50 / 133
GGT	8	3	1	3	10	4	4	3	3	1	8	4	4,50	101 / 136
LDH	7	-	9	8	-	8	5	8	8	9	7	5	7,50	53 / 132
CK	10	-	6	9	-	4	4	9	9	6	10	4	7,00	61/131
SGOT	7	10	10	6	10	10	9	9	6	10	7	9	8,88	37 / 142
SGPT	8	5	4	2	8	4	4	5	2	4	8	4	5,00	37 / 142
ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ	7,6	6,7	7,0	7,3	8,0	6,2	5,3	5,7	7,1	7,0	7,6	5,3	6,82	61 / 142



Σχήμα 2. Διαχρονική μεταβολή των CV στο σύνολο των εργαστηρίων που συμμετέχουν στο ΕΞΕΑΠ.

Σχήμα 3. Μεταβολή των CV στα εργαστήρια που ξεκίνησαν από την αρχή στο ΕΞΕΑΠ

τη διαίτα, αποδεικνύοντας τη βελτίωση των επιδόσεων των εργαστηρίων σε όλη τη διάρκεια της εξαετίας 1994 – 2000 (σχήμα 3).

Μετά το 2000 και σύμφωνα με τα αποτελέσματα που έχουν συγκεντρωθεί, εμφανίζεται μία τάση σταθεροποίησης των CV. Ωστόσο είναι αναγκαίο να

συνεχιστεί η συμμετοχή των ελληνικών εργαστηρίων στο ΕΞΕΑΠ διότι οι επιδόσεις τους απέχουν ακόμα αρκετά από αυτές των χωρών της Ε.Ε. των οποίων τα αντίστοιχα προγράμματα διανύουν ήδη την τρίτη δεκαετία της λειτουργίας τους. Αλλωστε το ΕΞΕΑΠ συνεχίζει να εξελίσσεται και εισέρχεται στο εγγύς μέλ-

λον στο διαδίκτυο με ένα νέο πρόγραμμα στο οποίο οι συμμετέχοντες θα μπορούν να εισάγουν τα δεδομένα τους, αυτοματοποιώντας έτσι την όλη διαδικασία και ελαχιστοποιώντας τα λάθη κατά την πληκτρολόγηση. Το νέο πρόγραμμα θα έχει περαιτέρω ομαδοποίηση των μεθόδων και καλύτερη εμφάνιση των εκθέσεων αποτελεσμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Το ΕΣΕΑΠ είναι ένα πρωτότυπο πρόγραμμα εξωτερικής αξιολόγησης ποιότητας στην κλινική χημεία το οποίο σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε από Έλληνες επιστήμονες. Παρότι η συμμετοχή των εργαστηρίων είναι προαιρετική, στο πρόγραμμα συμμετέχει το σύνολο των εργαστηρίων των δημοσίων νοσοκομείων της χώρας και ένας μεγάλος αριθμός ιδιωτικών εργαστηρίων. Συμμετέχει επίσης ένας σημαντικός αριθμός εργαστηρίων από την

Κύπρο.

2. Το ΕΣΕΑΠ είναι πολύ φιλικό για τους χρήστες. Ο σχεδιασμός του έγινε με γνώμονα την εύκολη κατανόηση των στατιστικών πορισμάτων ακόμα και από το μη ειδικευμένο προσωπικό των εργαστηρίων. Ο μεγάλος αριθμός των διαγραμμάτων (πέντε ανά παράμετρο) και τα διαφορετικά χρώματα εξυπηρετούν αυτό το στόχο.
3. Εκτός της τακτικής διμηνιαίας αξιολόγησης η οποία περιλαμβάνεται στις εκθέσεις των αποτελεσμάτων που αποστέλλονται στους συμμετέχοντες, τα εργαστήρια αξιολογούνται και κάθε δύο χρόνια, ανά παράμετρο όπως και στο σύνολο των παραμέτρων, σύμφωνα με ένα πρότυπο σύστημα βαθμολογίας και κατάταξης.
4. Η διαχρονικά πτωτική τάση των συντελεστών μεταβλητότητας (CV) αποδεικνύει ότι η λειτουργία του ΕΣΕΑΠ οδήγησε σε βελτίωση των συνολικών επιδόσεων των εργαστηρίων.

ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Συντονιστής: **Σ. Θεοδωροπούλου**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατανάλωση της αιθυλικής αλκοόλης αποτελεί ένα παγκόσμιο φαινόμενο. Τα κοινωνικά οφέλη που προκύπτουν από την κατανάλωση μικρών ποσοτήτων δεν μπορούν ούτε να υπολογιστούν ποσοτικά αλλά ούτε και να αμφισβητηθούν. Εντούτοις, τα επιβλαβή αποτελέσματα εκτιμώνται στατιστικώς και δείχνουν το υψηλό ποσοστό τροχαίων ατυχημάτων, βίαιων και εγκληματικών ενεργειών και τη μεγάλη συχνότητα ψυχικών και σωματικών νόσων που σχετίζονται με το αλκοόλ.

Από κοινωνιολογικής άποψης το θέμα της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών και το πρόβλημα του αλκοολισμού φαίνεται να σχετίζεται με την κοινωνική οργάνωση, τον πολιτισμό, τις θρησκευτικές πεποιθήσεις, τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Οينوποσία αναφέρεται στο "Συμπόσιο" του Πλάτωνα για την πρόκληση ευεξίας, ευθυμίας και διευκόλυνσης των φιλοσοφικών συζητήσεων. Οι συμπότες έπιναν πάντα κρασί νερωμένο*. Η μέθη αργούσε να έρθει και έτσι γέμιζαν την ώρα τους με λόγους και απολαύσεις. Η χρήση του οίνου στα Χριστιανικά μυστήρια υποδηλώνει μια σχέση μεταξύ αλκοόλης και θρησκείας. Εν τούτοις, το οινόπνευμα δεν έχει χρησιμοποιηθεί, όπως άλλες τοξικές ουσίες, για τον περιορισμό του συνειδησιακού επιπέδου και την εν συνεχεία ευόδωση άλλων θρησκευτικών εκδηλώσεων.

Η μεγάλη υπεροχή των αλκοολικών ανδρών έναντι των γυναικών, σ'όλα τα μέρη του κόσμου, μπορεί να αποδοθεί σε εξαρτώμενες από το φύλο παραμέτρους. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του αλκοολισμού μεταξύ των γονέων και των αδερφών των αλκοολικών, σε σύγκριση με την αντίστοιχη μεταξύ γονέων και αδερφών μη αλκοολικών μαρτύρων, μπορεί να αποδοθεί στην αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών συνθηκών και γενετικών παραγόντων.

Η άμεση δράση του οινόπνευματος στο νευρικό σύστημα είναι κατασταλτική. Το οινόπνευμα μειώνει την ανώτερη εποπτική και ανασταλτική λειτουργία και δίδει στο άτομο αδικαιολόγητη αυτοπεποίθηση. Η εγρήγορση, η κρίση και η αυτοκριτική διαταράσσονται. Η ανησυχία, η συναισθηματική ένταση και ορισμένα σωματικά ενοχλήματα όπως ο ιδιοπαθής τρόμος υφίενται.

Από κλινικής άποψης στο ατομικό ιστορικό των αλκοολικών υπάρχουν στοιχεία ανεπάρκειας η ανωριμότητας της προσωπικότητας, τα οποία το αλκοόλ μπορεί να καλύπτει. Εξάλλου, οι ιδιοσυγκρασιακοί μελαγχολικοί χρησιμοποιούν το οινόπνευμα για να καταπολεμήσουν τα συναισθήματα απογοήτευσης και απαισιοδοξίας. Οι ψυχαναγκαστικοί βοηθούνται να απαλλάσσονται από τις ψυχαναγκαστικές τους σκέψεις. Οι συνεσταλμένοι, οι αγχώδεις, και τα άτομα με δυσκολία στην επικοινωνία πιστεύουν ότι το άγχος τους μειώνεται, οι κοινωνικές συγκρούσεις εξομαλύνονται και η επικοινωνία τους διευκολύνεται υπό την επίδραση του οινόπνευματος.

Ο αλκοολισμός μπορεί να συνυπάρχει με άλλες ψυχικές διαταραχές στα πλαίσια συννοσηρότητας. Συχνότερη είναι η συνύπαρξη του αλκοολισμού με την αντικοινωνική διαταραχή της προσωπικότητας, τις αγχώδεις καταστάσεις και τις συναισθηματικές διαταραχές. Ο υψηλός κίνδυνος αυτοκτονίας, μεταξύ των αλκοολικών ασθενών, συχνά σχετίζεται με την παρουσία μείζονος καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

Οι αρνητικές κοινωνικές επιπτώσεις του αλκοολισμού οδήγησαν στην επιινόηση ποικίλων μέτρων ελέγχου και πρόληψής του. Σε πολλά μέρη εφαρμόστηκε ο περιορισμός των ωρών που επιτρεπόταν η πώληση

Διευθύντρια Ψυχιατρικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

* "Κεκραμένο" οίνον επειδή το άκρατο ποτείν εθεωρείτο κατάχρηση.

αλκοόλ, η διανομή του με δελτίο, ή η επιβολή μεγάλης φορολογίας. Σε μερικές χώρες αποδείχθηκε η στενή σχέση μεταξύ της τιμής, της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών και των διαταραχών των σχετιζόμενων με το αλκοόλ. Επιπρόσθετα, στις χώρες στις οποίες η τιμή του είναι χαμηλή σε σύγκριση με το γενικό κόστος ζωής, η κατανάλωση είναι μεγαλύτερη.

Η θεραπεία του αλκοολισμού, όπως και η θεραπεία των άλλων ουσιοεξαρτήσεων, είναι δύσκολη. Η πρόληψη αποτελεί το βασικό άξονα. Τόσο η πρόληψη όσο και η θεραπεία του αλκοολισμού πρέπει να βασίζονται σε διεπιστημονική και διεπαγγελματική συνεργασία. Τα αποτελέσματα μπορεί να είναι καλύτερα όταν συνδυάζονται βιολογικές θεραπείες όπως η χορήγηση παραγόντων, οι οποίοι ευαισθητοποιούν έναντι της αλκοόλης (δισουλφιράμη) ή άλλων οι οποίοι μειώνουν τις ενισχυτικές της δράσεις (ναλτρεξόνη) με ψυχολογικές και ψυχοκοινωνικές προσεγγίσεις.

Παθολογικές επιπτώσεις του αλκοολισμού στον ανθρώπινο οργανισμό

Ε. Βαϊδάκης

Ο αλκοολισμός αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας (Εικ. 1), συχνά όμως παραμένει αδιάγνωστο από τους γιατρούς.

Σημεία και συμπτώματα που πρέπει να κατευθύνουν το γιατρό να υποψιαστεί τον αλκοολισμό είναι:

1. Επανειλημμένοι τραυματισμοί
2. Τρόμος χειρών
3. Δυσπεψία
4. Εμμένουσα διάρροια
5. Ηπατομεγαλία
6. Υπέρταση
7. Ουλές που δε σχετίζονται με χειρουργικές επεμβάσεις
8. Απόπνοια αλκοόλ καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας
9. Πρωινή ναυτία και έμετος
10. Παγκρεατίτιδα
11. Πολυουρία
12. Αίσθημα παλμών
13. Αϋπνία ή εφιάλτες (1)

Η κατάχρηση αλκοόλ θεωρείται υπεύθυνη τόσο για οξέα συμβάματα όσο και για χρόνιες επιπλοκές.

ΟΞΕΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

1. Αλκοολική τοξίκωση (ή μέθη)

Παρουσιάζεται όταν τα επίπεδα του οινοπνεύματος στο αίμα είναι μεγαλύτερα από 150 mg/100 ml. Όταν τα επίπεδα της αιθανόλης στο αίμα φθάσουν τα 200 mg/dl επηρεάζονται σημαντικά κινητικές περιοχές του εγκεφάλου, μειώνονται τα αντανακλαστικά και παρουσιάζεται έντονη υπογλυκαιμία. Όταν τα επίπεδα είναι πάνω από 300 mg/dl, παρουσιάζεται πλήρης αποπροσανατολισμός, ενώ η ψυχοκινητική δραστηριότητα και η λεκτική επικοινωνία αναστέλλονται. Σε επίπεδα πάνω από 400 mg/dl εμφανίζεται κώμα και έλλειψη αντίδρασης στα επώδυνα

ερεθίσματα. Σε συγκεντρώσεις πάνω από 500 mg/dl φθάνουμε σε θανατηφόρες περιπτώσεις, που οφείλονται σε παράλυση του αναπνευστικού κέντρου και σε αναπνευστική οξέωση.

Το κύριο χαρακτηριστικό της αλκοολικής τοξίκωσης είναι διαταραχές της συμπεριφοράς, που οφείλονται σε πρόσφατη λήψη αλκοόλης και επηρεάζουν δυσμενώς την κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα. Στην αρχή της μέθης το οινοπνευμα ενεργεί ως διεγερτικό και ο άνθρωπος είναι χαρούμενος, διαχυτικός, υπερδραστήριος, αστειεύεται, "αισθάνεται πολύ καλά", οι συνειρμικές λειτουργίες βρίσκονται σε ψηλό επίπεδο εγρήγορσης και επίσης εμφανίζεται άρση ελέγχου σεξουαλικών και επιθετικών παρορμήσεων, με ανάλογες εκδηλώσεις στη συμπεριφορά. Παρουσιάζεται επίσης λογόρροια, συναισθηματική ευμεταβλητότητα, μείωση της κρίσεως και της



Εικόνα 1.

Αναπληρωτής Δευθυντής, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ε' Παθολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

προσοχής, υπνηλία, σφάλματα κατά την εκτέλεση διαφόρων κινήσεων ή διαταραχές στο συντονισμό των κινήσεων, αστάθεια στο βάδισμα, κατάργηση των αναστολών, δυσαρθρία, αταξία, νυσταγμός και ερυθρότητα στο πρόσωπο. Σε βαριές καταστάσεις εμφανίζεται εκσεσημασμένη καταστολή της αναπνοής, λήθαργος, σύνδρομο καταπληξίας και θάνατος.

Η αλκοολική τοξίκωση έχει ως επακόλουθο βίαιη συμπεριφορά, απουσίες ή απώλεια εργασίας, ενώ μετά την αποδρομή της ο ασθενής δε θυμάται τα γεγονότα που συνέβησαν κατά τη διάρκειά της (2).

2. Στέρηση οιοπνεύματος

Το φάσμα των εκδηλώσεων είναι ευρύτατο και εκτείνεται από άγχος, ελαττωμένη ικανότητα αναγνώρισεως, τρόμο, αυξημένη διεγερσιμότητα και υπερκινητικότητα, μέχρι το έκδηλο τρομώδες παραλήρημα. Το τελευταίο εκδηλώνεται συνήθως μέσα σε 24-72 ώρες μετά το τελευταίο ποτό (μπορεί όμως να εμφανιστεί μέχρι και 7-10 μέρες αργότερα). Μπορεί ακόμη να εκδηλωθεί σε έδαφος χρόνιου αλκοολισμού επί ευκαιρία λοίμωξης, τραυματισμού, κακής διατροφής ή αφυδάτωσης. Χαρακτηρίζεται από διανοητική σύγχυση, τρόμο, αισθητηριακή υπεροξύτητα, οπτικές ψευδαισθήσεις (συχνά το άτομο βλέπει φίδια, έντομα, κ.λ.π.), υπερδραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, εφίδρωση, αφυδάτωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία), πυρετό, υπέρπνοια, σπασμούς και καρδιαγγειακές ανωμαλίες. Το ποσοστό θνησιμότητας από τρομώδες παραλήρημα είναι σημαντικό (3).

ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1. Υπέρταση

Ο αλκοολισμός θεωρείται υπεύθυνος για το 11% των ατόμων με υπέρταση. Οι περισσότερες μελέτες των τελευταίων 20 χρόνων έχουν δείξει μία δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της υπέρτασης, τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής. Δεν είναι βέβαια εφικτό να καθοριστεί το ακριβές σημείο στο οποίο τα πλεονεκτήματα της κατανάλωσης του αλκοόλ για την υγεία αντισταθμίζουν τα μειονεκτήματα της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο είναι γενικά αποδεκτό ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από κατανάλωση 32 γραμμαρίων αλκοόλ ημερησίως (περίπου 6 mm Hg για τη συστολική και 4 mm Hg για τη διαστολική) είναι κλινικά σημαντική. Η αύξηση αυτή

της αρτηριακής πίεσης συνδέεται με αύξηση στο πλάσμα της κορτιζόλης, της ρενίνης, της αλδοστερόνης, της αγγειοτασίνης και της αδρενεργικής δραστηριότητας. Η δράση του αλκοόλ στην αρτηριακή πίεση είναι άμεση και τα επίπεδά της επανέρχονται στα φυσιολογικά λίγες μέρες μετά τη διακοπή του. Η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου και νεφρικής βλάβης (3).

2. Υπόταση

Κατά την οξεία μέθη ή όταν έχει εγκατασταθεί αλκοολική νευροπάθεια μπορεί να παρατηρηθεί ορθοστατική υπόταση.

3. Αρρυθμίες

Παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή είναι συχνές μεταξύ των αλκοολικών. Κοιλιακές εκτακτοσυστολές και κοιλιακή ταχυκαρδία έχουν επίσης αναφερθεί σε χρόνιους χρήστες αλκοόλ. Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται επίσης με παράταση του διαστήματος QT καθώς και με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου από αρρυθμίες (4,5).

4. Μυοκαρδιοπάθεια

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η μακροχρόνια υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί την κύρια αιτία της μη ισχαιμικής διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, που ονομάζεται αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια. Όμοια με τις άλλες διατατικές μυοκαρδιοπάθειες (την ιδιοπαθή και την ιογενή/αυτοάνοση) η αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια χαρακτηρίζεται από διατεταμένη αριστερά κοιλία, φυσιολογικό ή μειωμένο πάχος του τοιχώματός της και αυξημένη μάζα αυτής. Το χρονικό σημείο κατά το οποίο εμφανίζονται αυτές οι μεταβολές στη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου που καταναλώνει αλκοόλ δεν έχει καθοριστεί και είναι απόλυτα εξατομικευμένο. Επιπλέον –σε αντίθεση με τις άλλες μυοκαρδιοπάθειες- δεν υπάρχουν ειδικά ανοσοϊστοχημικά, ανοσολογικά, ή άλλα κριτήρια για τη διάγνωση της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας. Κατά συνέπεια, η διάγνωσή της συχνά θεωρείται πιθανή και τίθεται εξ αποκλεισμού. Το κλειδί στο να θεωρηθεί κανείς μια μυοκαρδιοπάθεια αλκοολική είναι το ιστορικό υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ επί μακρό χρονικό διάστημα.

Η αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια αντιπροσωπεύει το 3.8% των περιπτώσεων μεταξύ όλων των μυοκαρδιοπαθειών. Η επίπτωσή της ποικίλει από 23-40%.

Οι άνδρες αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό, ενώ στις γυναίκες φθάνει το 14%. Μεταξύ όλων των φυλών τα ποσοστά θνητότητας που οφείλονται στην αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια είναι μεγαλύτερα στους άνδρες καθώς και στους Αφρικανοαμερικανούς.

Οι αλκοολικοί είναι δυνατόν να εμφανίσουν είτε συμπτωματική είτε ασυμπτωματική μυοκαρδιοπάθεια (η τελευταία καθορίζεται από την εμφάνιση των σημείων και των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας). Σύμφωνα με πολλές μελέτες, οι αλκοολικοί που εμφανίζουν ασυμπτωματική μυοκαρδιοπάθεια με αλλαγές στην καρδιακή δομή και λειτουργία έχουν ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ πάνω από 90 γραμμάρια ημερησίως για περισσότερα από 5 χρόνια. Όσον αφορά τη συμπτωματική μυοκαρδιοπάθεια κλειδί στην εμφάνισή της αποτελεί η διάρκεια της βαριάς ημερήσιας κατανάλωσης αλκοόλ, ενώ η ακριβής ποσότητα δε φαίνεται ν' αποτελεί καθοριστικό παράγοντα. Ωστόσο είναι πιθανή και η συμβολή άλλων αιτίων στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, όπως είναι η υπέρταση ή οι αρρυθμίες.

Η παθοφυσιολογία της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας είναι πολύπλοκη και αφορά πολλούς τομείς της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Μεταβολές στα μιτοχόνδρια, στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, στις συσταλτές πρωτεΐνες και στην ομοιόσταση του ασβεστίου καταλήγουν σε ενδογενή κυτταρική δυσλειτουργία, που εξαρτάται από το επίπεδο, τη διάρκεια και την εμμονή στην κατανάλωση αλκοόλ από τον πάσχοντα. Επιπλέον, είναι άγνωστο πώς στις γυναίκες η επίπτωση και η παθοφυσιολογία της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας επηρεάζεται από τα οιστρογόνα.

Η θεραπεία της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία (με κλάσμα εξώθησης < 40%) είναι αυτή της καρδιακής ανεπάρκειας οποιασδήποτε αιτιολογίας. Απαραίτητη θεωρείται η χρήση φαρμάκων που εμποδίζουν τη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (remodelling) και βελτιώνουν τα συμπτώματα των ασθενών. Οι χρησιμοποιούμενες κατηγορίες φαρμάκων είναι τα διουρητικά, οι καρδιακές γλυκοσίδες, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και οι βήτα αναστολείς. Η χρήση των φαρμάκων αυτών βελτιώνει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας τόσο στους ασθενείς που διακόπτουν το αλκοόλ όσο και σ' αυτούς που συνεχίζουν τη χρήση του. Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτοί που διακόπτουν το αλκοόλ έχουν μειωμένα ποσοστά θνητότητας σε σχέση μ' αυτούς που επιμένουν να κάνουν κατάχρηση (4,6).

4. Στεφανιαία νόσος

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο (5).

5. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η κατάχρηση αλκοόλ μπορεί ν' αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων (5).

ΝΕΦΡΟΙ

Σύμφωνα με νεκροτομικές μελέτες 50-100% ασθενών με ηπατική κίρρωση που οφείλεται στον αλκοολισμό έχουν παράλληλα και μια σπειραματοπάθεια, που ιστολογικά ταυτίζεται με την IgA νεφροπάθεια. Εν ζωή η νόσος χαρακτηρίζεται από μικροσκοπική αιματοουρία και πρωτεϊνουρία, αλλά έχει την τάση να παραμένει κλινικά σιωπηλή. Μακροσκοπική αιματοουρία και νεφρική ανεπάρκεια είναι σπάνιες. Αυξημένα επίπεδα στον ορό πολυμερών IgA και ανοσοσυμπλεγμάτων IgA ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση. Θεωρείται ότι η παράκαμψη της πυλαίας κυκλοφορίας επιτρέπει στα βακτηριακά και τροφικά αντιγόνα να προσπεράσουν το ηπατοκύτταρο και να οδηγήσουν στη δημιουργία κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων. Το πάσχον ήπαρ είναι ανίκανο να τα μεταβολίσει ή να τα μεταφέρει στη χολή γι' αυτό εναποτίθενται στα σπειράματα.

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ έχει επίσης συσχετισθεί με υπομαγνησιαιμία. Η διαταραχή αυτή έχει πολυπαραγοντική προέλευση. Ωστόσο εν μέρει οφείλεται σε έλλειμμα της νεφροσωληναριακής λειτουργίας (7).

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που ευθύνεται για οξεία πνευμονική βλάβη. Η κατάχρηση αλκοόλ αυξάνει την επίπτωση του ARDS σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και συνδέεται με αυξημένη θνητότητα που οφείλεται σε πολυοργανική ανεπάρκεια.

Παθοφυσιολογικά, η οξεία πνευμονική βλάβη που προκαλεί το αλκοόλ οφείλεται σε μειωμένα επίπεδα της γλουταθειόνης των πνευμόνων. Στο ARDS τα τύπου II κυψελιδικά κύτταρα –παρ' όλο που αποτελούν μόνο το 5-10% του συνόλου των κυψελιδικών κυττάρων επιφανείας – παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην αναγέννηση του πνεύμονα. Διαδικασίες που

επιβραδύνουν την κυψελιδική αναγέννηση οδηγούν σε αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου από τους πνευμονικούς ινοβλάστες και επιδείνωση του ARDS. Η γλουταθειόνη είναι ένα τριπεπτίδιο που συντίθεται κατεξοχήν στο ήπαρ και συμμετέχει σε πολλές σημαντικές βιολογικές οδούς. Το ARDS χαρακτηρίζεται από οξειδωτικό στρες στον πνεύμονα και η γλουταθειόνη αποτελεί σημαντικό αντιοξειδωτικό παράγοντα. Ανεπαρκής ποσά γλουταθειόνης στον πνεύμονα μπορούν να καταστήσουν τους ασθενείς αυτούς πιο επιρρεπείς σε οξεία πνευμονική βλάβη. Η ανωμαλία αυτή σχετίζεται με αλλαγές στη διαπερατότητα, κυρίως των τύπου II, επιθηλιακών κυττάρων και ελαττωμένες κυψελιδική κάθαρση, κυτταρική βιωσιμότητα και παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα. Επιπλέον το αλκοόλ ενεργοποιεί την ανδόμηση του πνευμονικού ιστού προκαλώντας αυξημένη έκφραση προϊνιδιακών αυξητικών παραγόντων και ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεϊνών. Δεν είναι ακόμη σαφές πώς η αιθανόλη προκαλεί αυτά τα φαινόμενα, αλλά είναι πιθανόν ότι ο υποδοχέας της νικοτινικής ακετυλοχολίνης αποτελεί το μεσολαβητή πολλών από αυτά σε κυτταρικό επίπεδο (8,9).

ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι ανωμαλίες στο ανοσοποιητικό σύστημα των αλκοολικών περιλαμβάνουν καταστολή της χημειοταξίας των ουδετεροφίλων, της μιτοχόνου δράσης των κυττάρων του σπλήνα και της παραγωγής των ανοσοσφαιρινών του ορού. Η επίδραση του αλκοόλ στο ανοσοποιητικό εξαρτάται από το αν η κατανάλωσή του είναι οξεία ή χρόνια. Σε οξεία κατάχρηση αλκοόλ η φαγοκυττάρωση και η χημειοταξία των ουδετεροφίλων βλάπτονται, ενώ σε χρόνια κατάχρηση αλκοόλ οι λειτουργίες αυτές δεν επηρεάζονται. Ωστόσο, σε χρόνιους αλκοολικούς η παραγωγή των ουδετεροφίλων στο μυελό ελαττώνεται και τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν ελαττωμένη παραγωγή υπεροξειδίου. Το αλκοόλ έχει άμεση κατασταλτική δράση στο μυελό και αναστέλλει την παραγωγή των ουδετεροφίλων μέσω αναστολής της απελευθέρωσης G-CSF από τα T- λεμφοκύτταρα. Η λευκοπενία παρατηρείται μόνο σε χρόνιους αλκοολικούς και όχι σε όσους κάνουν οξεία κατάχρηση αλκοόλ.

Η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ προκαλεί ελάττωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που παράγονται από τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II και προάγει την έκκριση αναστολέων του επιφανειοδραστικού παράγοντα, εμποδίζοντας έτσι τη σωστή λειτουργία του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Οι ανωμαλίες αυτές οδηγούν σε μειωμένη οψωνινοποίηση των μικροορ-

γανισμών και ανεπαρκή βακτηριοκτόνο δράση.

Το αλκοόλ παρεμποδίζει την εντερική διαπερατότητα, προκαλώντας δυσλειτουργία του επιθηλιακού εντερικού φραγμού. Η αυξημένη εντερική διαπερατότητα μπορεί να διευκολύνει τη βακτηριακή αλλόθεση, κατά την οποία προϊόντα της χλωρίδας του εντέρου και των βακτηρίων διαπερνούν τον πάσχοντα εντερικό φραγμό και φθάνουν στους μεσεντέριους λεμφαδένες και στην πυλαία κυκλοφορία. Η βακτηριακή αλλόθεση είναι δυνατόν να οδηγήσει σε σήψη και προκαλέσει την έκλυση κυτταροκινών, όπως ο TNF-α. Η χρόνια μικρού βαθμού ανοσολογική διέγερση, όπως αυτή, θεωρείται ότι ελαττώνει την αποτελεσματικότητα των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού.

Η πιο συχνή λοίμωξη στους αλκοολικούς είναι η πνευμονία, που προκαλείται κατεξοχήν από ενδοκυττάρια παθογόνα: λιστέρια μονοκυτογόνο, στρεπτόκοκκο πνευμονίας, κλεμψιέλλα πνευμονίας και μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Σε πειραματικά μοντέλα τόσο ζώων όσο και ανθρώπων το αλκοόλ φαίνεται ότι αυξάνει την ευαισθησία σ' αυτού του είδους τις λοιμώξεις, ελαττώνει την ικανότητα του ξενιστή να απομακρύνει τους μικροοργανισμούς αυτούς και διευκολύνει τη διασπορά τους στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη μικροβαιμία. Επιπρόσθετα, οι αλκοολικοί έχουν μεγαλύτερη επίπτωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και, κατά συνέπεια, εισρόφησης, γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη συχνότητα αναερόβιων λοιμώξεων του πνεύμονα.

Η συνύπαρξη αλκοολισμού, λευκοπενίας και πνευμονιοκοκκικής σήψης έχει περιγραφεί ως ιδιαίτερη κλινική οντότητα, γνωστή ως ALPS. Το σύνδρομο αφορούσε συνήθως νεαρούς άνδρες και είχε συνδεθεί με υψηλή θνητότητα.

Ο αλκοολισμός μπορεί να έχει επίσης θανατηφόρες συνέπειες σε μετεγχειρητικούς ασθενείς (9).

Ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν ηπατίτιδα C. Οι αλκοολικοί είναι επίσης υψηλού κινδύνου για λοίμωξη HIV σε σχέση με αυτούς που δεν κάνουν κατάχρηση αλκοόλ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο αλκοολισμός επιταχύνει τη μετάπτωση σε HIV αυτών που έχουν μολυνθεί από τον ιό του AIDS.

Πιθανολογείται ότι κάποιες από τις βλάβες του αλκοόλ –όπως στην αλκοολική ηπατική νόσο– οφείλονται στην ανάπτυξη αυτοανοσίας, δηλαδή σε καταστροφή ιστών του σώματος από αυτοαντισώματα, συνεπεία υπεραντιδραστικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος (5).

ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

A. ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Είναι μια δυνητικά αναστρέψιμη νευροψυχιατρική κατάσταση που εμφανίζεται στην ηπατική κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας. Προκαλείται από νευροτοξίνες που προέρχονται από το έντερο. Αυτές δεν καθαίρονται από το πάσχον ήπαρ και εισβάλλουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα διαπερνώντας τον δυσλειτουργικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Κλινικά εκφράζεται με μεταβολή του επιπέδου συνειδήσεως, που κυμαίνεται από μια διαταραχή του ύπνου μέχρι το λήθαργο και τελικά το κώμα. Παρατηρείται επίσης αλλαγή προσωπικότητας, που ομοιάζει με αυτή που απαντάται σε βλάβες του μετωπιαίου λοβού (άρση των αναστολών και παιδιάστικη συμπεριφορά). Η ομιλία είναι συχνά ακατάληπτη και επαναλαμβανόμενη. Άλλες εκδηλώσεις είναι η ευφορία, η μανία και η παράνοια (4).

2. Εγκεφαλική βλάβη και έκπτωση νοητικών λειτουργιών

Σε χρόνια χρήση αλκοόλ παρατηρούνται ατροφία του φλοιού και διεύρυνση των κοιλιών του εγκεφάλου. Το αλκοόλ δεν έχει ειδικούς εγκεφαλικούς υποδοχείς, αλλά επηρεάζει τους υποδοχείς άλλων ουσιών, όπως του ATP και του L- γλουταμινικού. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το κυτόχρωμα P4-502E1 είναι παρόν σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Το σύστημα αυτό μεταβολίζει την αιθανόλη και παράγει ακεταλδεΐδη, που έχει βλαπτικές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Είναι πλέον θέμα χρόνου η χαρτογράφηση των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου που επηρεάζονται από το αλκοόλ (10).

Η άνοια του αλκοολισμού έχει τα χαρακτηριστικά της αλλοίωσης της προσωπικότητας, της απώλειας μνήμης, της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών και της συναισθηματικής αστάθειας (4).

3. Εγκεφαλικές κακώσεις

Σε μία Ιρλανδική μελέτη το 43% των ασθενών με εγκεφαλικές κακώσεις που εξετάστηκαν από ένα Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών είχαν αποδεδειγμένα κάνει χρήση αλκοόλ ή άλλων ψυχοτρόπων ουσιών. Ο κίνδυνος των υποσκληρίδιων αιματωμάτων είναι επίσης αυξημένος στους αλκοολικούς (4).

4. Επιληψία

Οι επιληπτικοί σπασμοί αποτελούν γνωστές επιπλοκές της διακοπής του αλκοόλ. Η διερεύνηση ύπαρξης ιστορικού κατάχρησης αλκοόλ είναι απαραίτητη

σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονται με το πρώτο επεισόδιο επιληπτικών σπασμών. Η αξονική τομογραφία σ' αυτούς τους ασθενείς θα αποκαλύψει ενδοκρανικές ανωμαλίες στο 16% των περιπτώσεων (4). Επιληπτικές κρίσεις με γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς μπορούν να εκδηλώσουν χρόνιο αλκοολικοί σε φάση στέρησης του αλκοόλ ή ακόμη στα πλαίσια όψιμης επιπλοκής μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται στους χρόνιους αλκοολικούς χωρίς επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα σε μια αναλογία 8% (11).

5. Σύνδρομο Wernicke- Korsakoff

Η έναρξη αυτού του συνδρόμου μπορεί να είναι βραδεία ή υποξεία. Εκδηλώνεται με αυξανόμενο λήθαργο και μείωση της προσοχής και εξελίσσεται σε μία συγχυτική κατάσταση με αποπροσανατολισμό σε χώρο και χρόνο, απώλεια μνήμης και αλλοίωση της συνειδήσεως. Οφθαλμοπληγία και διπλωπία μπορεί να εμφανιστούν. Τα κλασσικά οφθαλμικά σημεία είναι ο νυσταγμός, κάθετος και οριζόντιος, παράλυση της έκτης εγκεφαλικής συζυγίας ή έλλειμμα στις συζυγείς κινήσεις. Αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή μπορεί να προκύψουν. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν σημεία περιφερικής νευροπάθειας και πολλοί έχουν αταξία. Αν το σύνδρομο παραμείνει χωρίς θεραπεία ο ασθενής πέφτει σε κώμα και επέρχεται ο θάνατος. Σε λιγότερο οξείες περιπτώσεις μπορεί να υπάρξουν σημεία της ψύχωσης Korsakoff, όπου προεξάρχει το μεγάλο έλλειμμα στην πρόσφατη μνήμη (4).

6. Αλκοολική εγκεφαλική εκφύλιση

Σχετίζεται με τη φλοιώδη ατροφία, που μπορεί να απεικονιστεί με αξονική τομογραφία. Συνδέεται περισσότερο με την κατάχρηση αλκοόλ παρά με το βαθμό της ηπατικής βλάβης. Χαρακτηριστικά προσβάλλει τα ανώτερα και κατώτερα τμήματα του σκώληκα και τα ημισφαίρια της παρεγκεφαλίδας και ως εκ τούτου εκδηλώνεται με κορμική αταξία. Η ομιλία δεν επηρεάζεται και δεν υπάρχει νυσταγμός. Η διακοπή του αλκοόλ οδηγεί σε ίαση (4).

7. Αλκοολική μυελοπάθεια

Είναι σπάνια κατάσταση και συχνά συνοδεύει την εγκεφαλοπάθεια Wernicke. Εκδηλώνεται με την εικόνα σπαστικής παραπληγίας και έχει μάλλον κακή πρόγνωση (11).

B. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1. Αλκοολική πολυνευροπάθεια

Εγκαθίσταται προοδευτικά ύστερα από πολλά

χρόνια χρήσης αλκοόλ. Η αιτιοπαθογένεια ανάπτυξης της είναι μικτή: άμεση τοξική δράση του αλκοόλ στα περιφερικά νεύρα και έμμεση βλάβη αυτών μέσω υποβιταμίνωσης Β από κακή διατροφή του αλκοολικού. Η αλλοίωση γίνεται τόσο στη μυελίνη όσο και στο νευράξονα. Είναι δυνατόν ακόμα να προσβληθούν οι πρόσθιες, οι οπίσθιες ρίζες και τα νωτιαία γάγγλια.

Στις κλινικές εκδηλώσεις προεξάρχουν υποκειμενικού τύπου αισθητικές διαταραχές (καυσαλγίες - αιμωδίες), καθώς και αντικειμενικά ευρήματα από την επιπολής και την εν τω βάθει αισθητικότητα. Σε πλέον προχωρημένες καταστάσεις είναι δυνατόν να συνυπάρχει μυϊκή αδυναμία και ατροφία (2, 4,11).

ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι αιματολογικές ανωμαλίες είναι συχνές σε χρήστες αλκοόλ με ή χωρίς ηπατική νόσο. Η μακροκυττάρωση απαντάται στο 96% των ανθρώπων που κάνουν βαριά χρήση αλκοόλ και η παρουσία της ή η απουσία της αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη αποχής από το αλκοόλ. Η πλειονότητα των προαναφερθέντων είναι νορμοπλαστικοί, αλλά μεγαλοβλάστωση χαρακτηρίζει το 30% εξ αυτών. Αυτή οφείλεται σε άμεση τοξική δράση του αλκοόλ στο μυελό των οστών σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια φυλλικού οξέος.

Η σιδηροβλαστική αναιμία με μικτή μικρο- και μακροκυτταρική εικόνα στο περιφερικό αίμα και ελαττωμένο φυλλικό στον ορό και στα ερυθροκύτταρα, μεγαλοβλάστωση και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες στο μυελό συνοδεύεται συχνά από ηπατική νόσο, αλλά υποστρέφει με την αποχή από το αλκοόλ. Αυτό οφείλεται προφανώς στην παρεμβολή του αλκοόλ στο μεταβολισμό της πυριδοξίνης και, κατά συνέπεια, στη σύνθεση της αίμης.

Η έλλειψη σιδήρου συχνά σχετίζεται με απώλεια αίματος - οφειλόμενη σε αιμορραγίες που προκαλούνται λόγω κίρρωσης ή πυλαίας υπέρτασης. Μπορεί όμως να είναι και διαιτητικής προέλευσης.

Το αλκοόλ δεν έχει άμεση επίδραση στους παράγοντες της πήξης. Είναι δυνατό να ελαττώσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Η παραγωγή και η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων επηρεάζονται δυσμενώς από το αλκοόλ. Κατά τη φάση διακοπής του αλκοόλ μπορεί όμως να παρατηρηθεί αντιδραστική θρομβοκυττάρωση. Η ηπατική νόσος οδηγεί σε ελάττωση των εξαρτωμένων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων της πήξης, παθολογική ινωδογονόλυση και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ μειώνει την αντιθρομβίνη ΙΙΙ, γεγονός που μπο-

ρεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων. Η αιμόλυση μπορεί να αποτελεί ένα σημείο αλκοολικής ηπατικής νόσου. Το σύνδρομο Zieve είναι ένας συνδυασμός ικτέρου, αιμολυτικής αναιμίας και υπερλιποπρωτεϊναιμίας (4).

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Α. Ήπαρ

1. Στεάτωση

Η λιπώδης διήθηση του ήπατος μπορεί να οφείλεται σε πολλά αίτια - παχυσαρκία, διαβήτης - αλλά ορισμένα χαρακτηριστικά, όπως τα μπαλλονοειδή ηπατοκύτταρα, τα σωματία Mallory, και τα γιγαντιαία μιτοχόνδρια υπδεικνύουν ότι πρόκειται για αλκοολική ηπατική νόσο. Η πλειονότητα των ατόμων που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ εμφανίζουν λιπώδη εκφύλιση, αλλά η κατάσταση είναι γενικά ανστρέψιμη, εκτός και αν έχει αναπτυχθεί περιαιμική ίνωση.

2. Οξεία αλκοολική ηπατίτιδα

Χαρακτηρίζεται από μια φλεγμονώδη αντίδραση γύρω από τα μπαλλονοειδή ηπατοκύτταρα και τα πυλαία διαστήματα. Θεωρείται αναστρέψιμη με τη διακοπή του αλκοόλ, είναι ωστόσο προϋπόθεση για την ανάπτυξη της κίρρωσης.

3. Αλκοολική κίρρωση

Εμφανίζεται μετά από πολλά χρόνια βαριάς καταναλώσεως αλκοόλ. Παθολογοανατομικά, πρόκειται είτε για μεικτού τύπου είτε για μεγαλοζώδη κίρρωση, όπου η φυσιολογική αρχιτεκτονική του ήπατος έχει ανταικατασταθεί από αναγεννητικούς όζους. Παρατηρούνται επίσης υπερπλασία του συνδετικού ιστού, σωματία Mallory, γιγαντιαία μιτοχόνδρια και αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στα ηπατοκύτταρα.

4. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο πρωτοπαθής αυτός καρκίνος του ήπατος εμφανίζεται στο 15-30% των ασθενών με αλκοολική κίρρωση (4).

Β. ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΦΑΡΥΓΓΑΣ

Η παρωτίτιδα θεωρείται συχνή στους αλκοολικούς (4).

Γ. ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

Το αλκοόλ ελαττώνει τον τόνο του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα καθώς και το ύψος των συστολών και του περισταλισμού του οισοφάγου. Οι χρόνιοι αλκοολικοί που πάσχουν από περιφερική νευροπάθεια εμφανίζουν επίσης διαταραχές του περισταλισμού, που προδιαθέτουν σε γαστροοισοφαγική παλινδρομηση, οισοφαγίτιδα και ακολούθως οισοφάγο Barrett. Μπορεί επίσης να εμφανίσουν το λεγόμενο οισοφάγο "καρδιοθραύστη". Οι διαβρώσεις Mallory-Weiss είναι συχνό αίτιο αυτοπεριοριζόμενης αιμορραγίας του ανώτερου πεπτικού στους ασθενείς αυτούς. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών, καπνίσματος και καρκίνου του οισοφάγου (2,4).

Δ. ΣΤΟΜΑΧΟΣ ΚΑΙ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ

Η χρήση μεγάλων συγκεντρώσεων οινοπνεύματος εκδηλώνεται με τη μορφή οξειών διαβρώσεων του βλεννογόνου. Ο ασθενής παρουσιάζει την κλινική εικόνα της οξείας γαστρίτιδας με κλινικά σημεία όπως ερύθημα, πετέχειες, εξιδρώματα ως και υποεπιθηλιακές αιμορραγικές διαβρώσεις. Οι αλκοολικές διαβρώσεις είναι ταχέως ανστρέψιμες. Χρόνιοι αλκοολικοί αναπτύσσουν επιφανειακή ή ατροφική χρόνια γαστρίτιδα και έχουν αυξημένη συχνότητα εντερικής μεταπλασίας. Δεν υπάρχουν αποδείξεις και δεδομένα που να συνδέουν την εμφάνιση του έλκους του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου με τη χρήση οινοπνευματωδών ποτών. Τα δωδεκαδακτυλικά έλκη απαντώνται όμως συχνότερα, όταν έχει εγκατασταθεί ηπατική κίρρωση (2,4).

Ε. ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ

Η διάρροια αποτελεί συχνό σύμπτωμα των χρόνιων αλκοολικών και οφείλεται στην επίδραση του αλκοόλ στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων. Υπάρχει επίσης μια άμεση τοξική δράση του αλκοόλ στους μηχανισμούς ενεργητικής μεταφοράς ουσιών του εντέρου (4).

ΣΤ. ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ

Το αλκοόλ φαίνεται να έχει ήπια δράση στο παχύ έντερο. Ωστόσο το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου είναι συχνό μεταξύ των αλκοολικών (4).

Ζ. ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Ένα από τα πιο συχνά αίτια της οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδας στις Δυτικές κοινωνίες είναι η βαριά κατανάλωση αλκοόλ. Η οξεία παγκρεατίτιδα εμφανίζεται με κοιλιακό άλγος, έμετο και – αναλόγως με τη βαρύτητα του επεισοδίου- μπορεί να επιπλακεί από το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του ενήλικα, υπεργλυκαιμία, υποκαλαιμία, περιτονίτιδα, ειλεό, δημιουργία ψευδοκύστης, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και τελικά σύγχυση, κώμα και καταπληξία με πολυοργανική ανεπάρκεια. Το αλκοόλ αυξάνει την πρωτεϊνική συγκέντρωση των παγκρεατικών εκκρίσεων και ως εκ τούτου οδηγεί στην παραγωγή πρωτεϊνικών συγκριμμάτων στα χοληφόρα, τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν πρωτεολυτικά ένζυμα, με επακόλουθη φλεγμονώδη αντίδραση στο πάγκρεας.

Η χρόνια παγκρεατίτιδα προϋποθέτει κατάχρηση οινοπνεύματος επί 10-20 χρόνια για να εκδηλωθεί. Η πιο συχνή κλινική εικόνα της χρόνιας παγκρεατίτιδας συνίσταται σε πολλαπλά επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας, μερικές φορές και υποκλινικά. Το 1/3 περίπου των περιπτώσεων παρουσιάζουν την εικόνα του χρόνιου επογαστρικού άλγους, ενώ σε 10-15% των περιπτώσεων επικρατεί η εικόνα της δυσσαπορρόφησης και του σακχαρώδους διαβήτη. Ασθενείς με χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα και διαβήτη κινδυνεύουν από υπογλυκαιμία λόγω των επιδράσεων του οινοπνεύματος, της κακής θρέψης και της έλλειψης γλυκογόνου. Παρατηρείται εκσεσημασμένη ατροφία και αύξηση του συνδετικού ιστού του οργάνου. Ο σχηματισμός ψευδοκύστης είναι συχνός σ' αυτό τον τύπο της νόσου. Η διακοπή του αλκοόλ αποτελεί ουσιαστικό στοιχείο της θεραπείας, αλλά, αν και τα επεισόδια πόνου μπορούν να γίνουν λιγότερο σοβαρά, δεν εξαφανίζονται. Στις επιπλοκές της χρόνιας αλκοολικής παγκρεατίτιδας περιλαμβάνονται οι ψευδοκύστεις, ο παγκρεατικός ασκίτης, η στένωση του χοληδόχου πόρου και η θρόμβωση της σπληνικής φλέβας. Η ανακούφιση των ασθενών αυτών από τον πόνο αποτελεί μείζον θεραπευτικό πρόβλημα. Είναι δυνατόν να χρειαστεί παγκρεατεκτομή, όπως επίσης χειρουργικός καθαρισμός των ψευδοκύστεων και των αποστημάτων. Η δυσσαπορρόφηση αντιμετωπίζεται με διαιτολόγιο χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και με εξωγενή χορήγηση των παγκρεατικών ενζύμων (2,4).

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ένα ως δύο τρίτα των χρόνιων αλκοολικών πά-

σχουν από χρόνια αλκοολική μυοπάθεια. Η νόσος αυτή μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε απουσία νευρολογικής πάθησης, ενδοκρινικής διαταραχής ή ηπατικής νόσου. Μετρήσεις του φυλλικού οξέος, της πυριδοξίνης, της ριβοφλαβίνης, της θειαμίνης, της βιταμίνης B12, της βιταμίνης D και γενικά της πρόσληψης τροφής στους αλκοολικούς έδειξαν ότι η μυοπάθεια δεν είναι διατροφικής προέλευσης. Υποστηρίζεται ότι συνδέεται με παθολογική αντιοξειδωτική συμπεριφορά και υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών. Αρχικά εμφανίζεται προσβολή των μυών του βραχίονα και της πύελου –συγκεκριμένα των λευκών μυοσκελετικών ινών- και εκδηλώνεται με κεντρομελική αδυναμία. Η ατροφία των σκελετικών μυών δε συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων της CPK και αποκαθίσταται 6-12 μήνες μετά τη διακοπή του αλκοόλ. Υπάρχει εμφανής σχέση ανάμεσα στη συνολική ποσότητα αιθανόλης που καταναλώθηκε και στην παθογένεια της αλκοολικής μυοπάθειας (4,12).

Η οξεία αλκοολική μυοπάθεια είναι σπάνια κατάσταση και προσβάλλει το 1% περίπου των αλκοολικών. Χαρακτηρίζεται από οίδηματώδεις επώδυνους μυς, αιμοσφαιρινουρία, σημαντικά αυξημένη CPK και, συχνά, νεφρική ανεπάρκεια. Εμφανίζεται συνήθως μετά από βαριά μέθη σε υποσιτισμένους αλκοολικούς. Προσβάλλει τόσο τις ερυθρές όσο και τις λευκές μυοσκελετικές ίνες και συνοδεύεται από ραβδομύλυση (12).

Προϋπάρχουσες μυοπάθειες που οφείλονται σε κληρονομικά και οργανικά αίτια είναι δυνατό να αναζωπυρωθούν με την κατάχρηση αλκοόλ (13).

Η μυοπάθεια του αλκοολισμού χαρακτηρίζεται από εκλεκτική ατροφία των τύπου II μυϊκών ινών. Ανωμαλίες στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών είναι κεντρικής σημασίας στις μυοσκελετικές βλάβες και ευθύνονται για την ελάττωση της μυϊκής μάζας και της διαμέτρου της μυϊκής ίνας. Η κατάχρηση αλκοόλ σχετίζεται και με ανωμαλίες στο μεταβολισμό των υδατανθράκων στους σκελετικούς μυς. Παρεμποδίζει επίσης τον επαγόμενο από την ινσουλίνη μεταβολισμό της γλυκόζης καθώς και αυτόν των λιπιδίων. Δεν είναι ωστόσο γνωστό αν έχει ανάλογη δράση στην πρωτεϊνοσύνθεση που προάγεται από την ινσουλίνη. Σε μακροχρόνιες μελέτες έχει παρατηρηθεί ελάττωση του RNA των μυοσκελετικών πρωτεϊνών, που σχετίζεται με τη δράση ειδικών μυοσκελετικών RNAσών. Σε άλλες μελέτες επισημαίνεται ο ρόλος μεταβολών στη μεταγραφή στα αρχικά στάδια της μυοπάθειας (13).

Η μακροχρόνια κατάχρηση αλκοόλ παρεμποδίζει τις διαδικασίες της οστικής αύξησης και της οστικής ανασύστασης. Κατά συνέπεια μπορεί να προκύψει

ελάττωση οστικής πυκνότητας και αυξημένος κίνδυνος κατάγματος. Οι δράσεις αυτές του αλκοόλ στα οστά μπορεί να είναι άμεσες ή έμμεσες μέσω της επίδρασης του αλκοόλ στις ορμόνες. Το αλκοόλ ελαττώνει απευθείας την οστεοβλαστική δραστηριότητα. Επιπλέον μπορεί να μειώσει τη λειτουργία των οστεοβλαστών αναστέλλοντας την κυτταρική απάντηση στους ινσουλινόμορφους αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι αποτελούν χημικούς μεταβιβαστές, που προάγουν την οστική ανασύσταση. Μελέτες της δράσης του αλκοόλ στον αριθμό των οστεοκλαστών έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα. Ωστόσο, έχει φανεί ότι το αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης με διέγερση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (5). Επιπλέον, ο υπογοναδισμός, ο υπεραλδοστερονισμός, τα διατροφικά ελλείμματα και οι ανωμαλίες στη λειτουργία των παραθυροειδών συμμετέχουν στον προβληματικό οστικό μεταβολισμό.

Τα μετατραυματικά κατάγματα είναι συχνά. Η παρουσία πολλαπλών επουλωθέντων καταγμάτων πλευρών στην ακτινογραφία θώρακος εγείρει υψηλή υποψία αλκοολισμού. Η οστεοπόρωση μπορεί να ευθύνεται και για αυτόματα κατάγματα. Η άρθρωση Charcot συχνά συνυπάρχει με αλκοολική περιφερική νευροπάθεια. Ύσπητη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου έχει επίσης αναφερθεί σε βαριά κατάχρηση αλκοόλ (4).

ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

A. Γονιμότητα

Στους άνδρες η κατάχρηση αλκοόλ ενοχοποιείται για ατροφία των όρχεων, στειρότητα και μείωση της libido. Στις γυναίκες υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αιθανόλης και της ωθηκικής στειρότητας.

B. Εγκυμοσύνη

Από πολλές μελέτες που έχουν γίνει δεν έχει βρεθεί ποσότητα οινοπνεύματος που να θεωρείται ακίνδυνη κατά την κύηση. Η λήψη οποιασδήποτε ποσότητας οινοπνεύματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει βλαπτική επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου και στη μελλοντική του εξέλιξη.

Η κατανάλωση έστω και μικρών ποσοτήτων οινοπνευματωδών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο των επιπλοκών, όπως η αποβολή, ο πρόωρος τοκετός, η μείωση της ενδομήτριας ανάπτυξης των εμβρύων και η γέννηση βρεφών μι-

κρότερων του φυσιολογικού βάρους και μήκους του σώματος και μικρότερης περιμέτρου κεφαλής για τις εβδομάδες κύησης ή με δυσμορφίες. Οι βλαπτικές επιδράσεις του αλκοόλ αφορούν όλα τα στάδια της κύησης (2,4).

Γ. Εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο

Το οινόπνευμα, όπως και ορισμένες ουσίες με ανάλογο μοριακό βάρος, μπορεί να διαπεράσει ελεύθερα τον πλακούντα και να προκαλέσει τερατογόνο επίδραση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, που ονομάζεται “εμβρυϊκό σύνδρομο από οινόπνευμα” ή “εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο”. Η συχνότητά του διεθνώς προσομοιάζει μ’ αυτή του συνδρόμου Down. Γυναίκες που πίνουν 25-28 γραμμάρια οινόπνευματος την ημέρα στην αρχή της εγκυμοσύνης έχουν 1 ως 10% πιθανότητα να παρουσιάσει το νεογέννητό τους το σύνδρομο αυτό.

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ποικίλες συγγενείς ανωμαλίες στις αρθρώσεις, στο κρανίο, στο καρδιαγγειακό σύστημα και συνοδεύεται πολλές φορές από ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές και νοητική καθυστέρηση. Θεωρείται ως η συχνότερη αιτία νοητικής καθυστέρησης στο Δυτικό Κόσμο.

Το πλήρες σύνδρομο παρουσιάζει μορφολογικές διαταραχές, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, της σωματικής ανάπτυξης και άλλοτε άλλες συγγενείς ανωμαλίες. Οι μορφολογικές διαταραχές αφορούν το πρόσωπο, το οποίο παρουσιάζει επιπέδωση, γεγονός που κάνει τα παιδιά με το σύνδρομο αυτό να μοιάζουν πολύ μεταξύ τους. Συχνές νευρολογικές εκδηλώσεις είναι ο τρόμος και οι εναλλαγές υπέρτονιας και υποτονίας. Οι σπασμοί μετά τη νεογνική ηλικία είναι σπάνιοι. Ένα σταθερό και χαρακτηριστικό εύρημα είναι υπερκινητικότητα, η οποία είναι παρούσα ακόμη κι αν λείπουν όλα τα μορφολογικά χαρακτηριστικά. Οι διαταραχές της ανάπτυξης αφορούν όλα τα σωματομετρικά στοιχεία, ενώ η χαρακτηριστική μείωση του υποδόριου ιστού τους δίνει αποσκελετωμένη όψη. Από τις συγγενείς καρδιοπάθειες πιο συχνή είναι η μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Το λυκόστομα, οι μυοσκελετικές και ουροποιητικές ανωμαλίες είναι πιο σπάνια. Πρόσφατες μελέτες μακρόχρονης παρακολούθησης τέτοιων ατόμων έδειξαν ότι η μελλοντική εξέλιξη των παιδιών με “εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο” δεν είναι ικανοποιητική (2,4).

ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ

Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είναι συχνό εύρημα στον αλκοολισμό. Ο υποκλινικός και ο κλινικός υποθυρεοειδισμός έχουν συσχετισθεί με κλινικά έκδηλη κατάθλιψη και έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Ελαττωμένες θυρεοειδικές ορμόνες στην περιφέρεια και παθολογική TSH απάντηση στο TRH τεστ έχουν διαπιστωθεί στους αλκοολικούς. Για τα παθολογικά αυτά ευρήματα ενοχοποιείται μη ανστρέψιμη τοξική δράση του αλκοόλ στο θυρεοειδή αδένα. Οι ελαττωμένες θυροξίνη και τριωδοθυρονίνη ενεργοποιούν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και προκαλούν μια μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων της TRH και μια προς τα κάτω ρύθμιση των κεντρικών υποδοχέων της TRH (14).

ΔΕΡΜΑ

Οι αλκοολικοί εμφανίζουν το λεγόμενο “αλκοολικό προσωπείο”, με μελαγχρωματικό δέρμα στο μέτωπο και στις παρειές, ερυθρότητα και υπερτροφία του δέρματος της μύτης και υπεραιμία των επιπεφυκότων. Παρατηρούνται επίσης αγγειωματώδεις σπίλοι, ροδόχρους ακμή, ερυθρότης παλαμών και απώλεια των τριχών του σώματος. Αστεροειδή ή πελλαγροειδή εξανθήματα εμφανίζονται στο θώρακα και στην κοιλιά. Τα κάτω άκρα χαρακτηρίζονται από φλεβική στάση, οίδημα, μελάγχρωση, λέπτυνση και στιλπνότητα του δέρματος.

Ουλές χωρίς ιστορικό χειρουργείου είναι συχνές λόγω επανειλημμένων πτώσεων των αλκοολικών (1,2,15).

ΘΡΕΨΗ

Το αλκοόλ αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας για τον οργανισμό, παρέχοντας 7,1 Kcal (29,7 KJ) ανά γραμμάριο και ξεπερνώντας έτσι το ενεργειακό περιεχόμενο των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών. Κατά μέσον όρο η αιθανόλη καλύπτει το ήμισυ της θερμιδικής πρόσληψης των αλκοολικών. Ωστόσο, η χρησιμοποίηση από τον οργανισμό των θερμίδων του αλκοόλ αποδεικνύεται αναποτελεσματική. Κλινικά πειράματα έδειξαν ότι, όταν τα λιπίδια και οι υδατάνθρακες αντικαταστάθηκαν από αλκοόλ σε φυσιολογικά άτομα, παρατηρήθηκε σημαντική απώλεια βάρους (16). Αυτή οφείλεται :α) στην αντικατάσταση της φυσιολογικής διατροφής από το αλκοόλ, προκαλώντας επιπλέον ανεπάρκειες φυλλικού οξέος, θειαμίνης και άλλων βιταμινών και β) στη δυσσαπορρόφηση λόγω γαστρεντερικών επιπλοκών, όπως είναι η

παγκρεατική ανεπάρκεια και ο μειονεκτικός ηπατικός μεταβολισμός. Επιπλέον το αλκοόλ προάγει την καταστροφή των θρεπτικών συστατικών (10).

Συγκεκριμένα, οι ανεπάρκειες των βιταμινών στον αλκοολισμό είναι οι εξής:

Βιταμίνη Α: Έχουν αναφερθεί χαμηλά επίπεδα σε περισσότερους από το 44% των αλκοολικών.

Βιταμίνη Β1: Ανεπάρκεια της θειαμίνης παρατηρείται συχνά και οφείλεται σε ακατάλληλη διαίτα, σε δυσαπορρόφηση και σε ηπατική νόσο.

Βιταμίνη Β6: Τα επίπεδα της πυριδοξίνης είναι μειωμένα λόγω της αυξημένης καταστροφής της βιταμίνης από υψηλά επίπεδα ακεταλδεΐδης στο αίμα.

Βιταμίνη Β12: Τα επίπεδά της στον ορό μπορεί να είναι αυξημένα σε ηπατική νόσο ως αποτέλεσμα της αυξημένης απελευθέρωσης από το ήπαρ της δεσμευτικής της πρωτεΐνης. Σε μερικούς αλκοολικούς η μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης από τον ειλεό οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα στον ορό.

Φυλλικό οξύ: Χαμηλά επίπεδα ανευρίσκονται συχνά σε αλκοολικούς και οφείλονται στην κακή τους θρέψη.

Βιταμίνη C: Είναι ανεπαρκής σε ποσοστό πάνω από 36% των αλκοολικών, γεγονός που πιθανόν οφείλεται σε πτωχή διαιτητική πρόσληψη.

Βιταμίνη D: Παρ' όλο που τα επίπεδα της 25-υδροξυχοлекаλσιφερόλης είναι χαμηλά σε ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο, η οστεομαλακία είναι σπάνια (4).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

A. Μεταβολισμός των υδατανθράκων

Η υπογλυκαιμία των αλκοολικών είναι η πιο γνωστή αλλαγή στο μεταβολισμό των υδατανθράκων που προκαλείται από το αλκοόλ. Εντούτοις, η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ συνεπάγεται μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.

Οι αλκοολικοί έχουν παθολογικά τεστ ανοχής στη γλυκόζη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στην περιφέρεια ενοχοποιείται από μερικούς γι' αυτή τη διαταραχή. Περισσότερο επικρατούσα είναι η άποψη ότι για την παθολογική ανοχή στη γλυκόζη ευθύνεται η ανασταλτική δράση του αλκοόλ στην επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, η πρόσληψη αλκοόλ ελαττώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

B. Μεταβολισμός των πρωτεϊνών

Το αλκοόλ επάγει την απώλεια πρωτεϊνών. Η πρω-

τεϊνική απορρόφηση από το γαστρεντερικό παρεμποδίζεται, ενώ αυξάνει η αποβολή των μεταβολικών τους προϊόντων από το ουροποιητικό. Πειράματα σε ανθρώπους και ζώα έδειξαν ότι η κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, παρά την επαρκή πρωτεϊνική πρόσληψη. Οι συνέπειες αυτές του αλκοόλ συνεχίζουν να υφίστανται και μια εβδομάδα μετά τη διακοπή του αλκοόλ.

Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ και ιδιαίτερα η περίοδος αποχής, που ισοδυναμεί με οξύ στρες, αυξάνουν τον καταβολισμό των πρωτεϊνών. Οι μηχανισμοί της καταβολικής δράσης του αλκοόλ δεν είναι καλά γνωστοί. Το αλκοόλ δρα πιθανόν άμεσα τοξικά στις μυϊκές πρωτεΐνες και προκαλεί μυϊκή καταστροφή, που παρατηρείται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των αλκοολικών. Το καταβολικό αποτέλεσμα του αλκοόλ θα μπορούσε επίσης να αποδοθεί στις δράσεις των λεμφοκινών στους μυς. Ο αλκοολισμός επάγει την έκφραση του mRNA και την έκκριση των κυτοκινών.

Γ. Μεταβολισμός των λιπιδίων

Η πρόσληψη αλκοόλ αναστέλλει τη λιπόλυση και ελαττώνει τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Παραδόξως, η αναστολή της λιπόλυσης που επάγεται από το αλκοόλ συνδέεται με αύξηση των επιπέδων των κετονικών σωμάτων στο αίμα, που πιθανόν οφείλεται στη μετατροπή της αμμωνίας –που προέρχεται από την οξειδωση του αλκοόλ– σε ακετοξεικό και β-υδροξυβουτυρικό. Μεταξύ των κετονοσωμάτων αυτό που αυξάνει κυρίως είναι το β-υδροξυβουτυρικό, επειδή, κατά τη διάρκεια της οξειδωσης του αλκοόλ, το πηλίκιο NADH:NAD αυξάνει και οδηγεί στη συσσώρευση των μεταβολιτών. Σε κλινικές περιπτώσεις, η διάγνωση της αλκοολικής κέτωσης είναι δύσκολη, επειδή τα περισσότερα αντιδραστήρια για κέτονες ανιχνεύουν το ακετοξεικό και όχι το β-υδροξυβουτυρικό. Η αλκοολική κέτωση μπορεί ν' αποτελέσει αίτιο μεταβολικής οξέωσης στους αλκοολικούς.

Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού αυξάνουν επίσης με την κατάχρηση αλκοόλ και επανέρχονται σύντομα σε φυσιολογικά όρια με την αποχή. Ο μηχανισμός αυτής της μεταβολής δεν είναι σαφής. Η κάθαρση των τριγλυκεριδίων από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση δε μεταβάλλεται από το αλκοόλ, αλλά η κάθαρση των κυλομικρών ελαττώνεται και υπάρχει αυξημένη έκκριση από το ήπαρ των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών. Τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης αυξάνουν με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, γεγονός που έχει καρδιοπροστατευτική δράση. Ωστόσο, η μέτρια χρήση αλκοόλ συνδέεται με

αυξημένη in vitro οξειδωση των LDL, που μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία πλακών πλούσιων σε λιπαρά στις αρτηρίες.

Το αλκοόλ προάγει επίσης την εστεροποίηση των προϊόντων των λιπαρών οξέων, με επακόλουθες βλάβες πολλών οργάνων (10,16).

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Δεν υπάρχουν ακόμη πειστικές αποδείξεις ότι η καρκινογόνος δράση του αλκοόλ στους ανθρώπους οφείλεται στην πρόκληση μεταλλάξεων από την ίδια την αιθανόλη ή τους μεταβολίτες της. Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη συμβολή της αιθανόλης στην καρκινογένεση: α) αυξημένη ενεργοποίηση των προκαρκινογόνων μέσω επαγωγής των μικροσωματικών ενζύμων β) μεταβολή στο μεταβολισμό ή στην κατανομή των καρκινογόνων γ) παρεμβολή στο σύστημα που επιδιορθώνει τις επαγόμενες από καρκινογόνα αλκυλιώσεις του DNA δ) άμεση βλάβη των βλεννογόνων με επακόλουθη διέγερση της κυτταρικής αναγέννησης ε) κακή θρέψη οφειλόμενη στο αλκοόλ. Η παραγωγή της ακεταλδεΐδης και των ελευθέρων ριζών μέσω του κυτοχρώματος P450 2E1 και μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να οδηγήσει σε ιστική καταστροφή και σε δευτερογενή υπερανάγνιση.

A. Καρκίνος ανωτέρου αναπνευστικού-γαστρεντερικού συστήματος

Υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση επιγλωττικού καρκίνου στοματικής κοιλότητας, φάρυγγα, οισοφάγου και λάρυγγα. Δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί επαρκώς η σχέση αλκοολισμού και αδενοκαρκινώματος του κατώτερου οισοφάγου καθώς και της οισοφαγογαστρικής συμβολής.

B. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Αναπτύσσεται στο 15-30% των ασθενών με αλκοολική κίρρωση (4).

Γ. Καρκίνος μαστού

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν τη συμβολή του αλκοόλ στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού τόσο στις προεμμηνόπαυσιακές όσο και στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Η παρατεταμένη έκθεση στα οιστρογόνα θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Αν και μερικές

μελέτες έχουν δείξει ότι το αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα των οιστρογόνων, η έρευνα στο θέμα αυτό συνεχίζεται ακόμη.

Το αλκοόλ ίσως είναι υπεύθυνο για την έναρξη και την πρόοδο του καρκίνου του μαστού. Αυξημένες μεταστάσεις καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκαν σε ποντίκια στα οποία χορηγούνταν αλκοόλ και στα οποία εμφυτεύθηκαν καρκινικά κύτταρα μαστού. Επιπλέον σε ποντίκια που δίδονταν αλκοόλ παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορούσας προλακτίνης, μιας ορμόνης που διεγείρει την αύξηση του μαζικού ιστού (5).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛΙΚΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΑΘΟΛΟΓΟ

Σκοπός της θεραπείας είναι να απομακρυνθεί από τον οργανισμό ο τοξικός παράγοντας –το οινόπνευμα- που έχει προσληφθεί (Εικ. 2). Για το λόγο αυτό διακόπτονται όλα τα οινοπνευματώδη ποτά.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της αλκοολικής τοξίκωσης συνίσταται στη χορήγηση θειαμίνης, πολυβιταμινούχων σκευασμάτων, βενζοδιαζεπινών με μικρή ημιπερίοδο ζωής και στην αντιμετώπιση συνυπαρχόντων ιατρικών προβλημάτων.

Η θεραπεία του στερητικού συνδρόμου περιλαμβάνει υποστηρικτικά μέτρα και αντιμετώπιση των ειδικών συμπτωμάτων: ενυδάτωση και διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών, χορήγηση θειαμίνης, φυλλικού οξέος, πολυβιταμινούχων σκευασμάτων και βενζοδιαζεπινών. Η κλονιδίνη καταστέλλει τα καρδιαγγειακά σημεία στέρησης και ταυτόχρονα ασκεί



Εικόνα 2.

αγχολυτική επίδραση.

Κατά τη διάρκεια περιόδων μεγάλης ανορεξίας πρέπει να χορηγούνται με ρινογαστρικό σωλήνα επαρκείς ποσότητες θερμίδων και υδατανθράκων (2,17).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ogborne Alan C. Identifying and treating patients with alcohol – related problems. *CMAJ* 2000; 162 (12): 1705-1708.
2. Καφάτος Α., Χατζής Χ. Αλκοολισμός. Από: Ράπτη Σ.Α. Εσωτερική Παθολογία. Τόμοι 1-4. Εκδόσεις Παρισιάνου. 1996: Τόμος 4, 2345- 2358.
3. Brophy J. Εξάρτηση από το οινόπνευμα και η κατάχρησή του. Από: Schroeder Steven A., Krupp Marcus A., Tierney Lawrence M. Σύγχρονη Διαγνωστική και Θεραπευτική. Μετάφραση από Γαρδίκια Κ., Κρικέλη Ι., Μουντοκαλάκη Θ., Σπάρο Λ., Χατζημηνά Ι. Τόμοι 1-2. Εκδόσεις Παρισιάνου. 1990: Τόμος 2, 1128-1133.
4. Therapondos George, Delahooke Toby Edward Stuart, Hayes Peter Clive. Health Effects of Alcohol and Alcoholism. *Clinics in Dermatology* 1999; 17: 381-389.
5. Medical Consequences of Alcohol Abuse. *Alcohol Research and Health* 2000; 24 (1): 27-31.
6. Piano Mariann R. Alcoholic Cardiomyopathy. *Chest* 2002; 121: 1638-1650.
7. Crowe A.V., Howse M., Bell G.M., Henry J.A. Substance abuse and the kidney. *QJ Med* 2000; 147-152.
8. Guidot David M., Roman Jesse. Chronic Ethanol Ingestion Increases Susceptibility to Acute Lung Injury. *Chest* 2002; 122 (6): 309-313.
9. Burnham E.L., Moss M., Martin G.S. The Effect of Alcohol Consumption on Risk for Sepsis and ARDS. From: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Edited by Vincent. Springer 2003: 86-96.
10. Lieber Charles Saul. Medical Disorders of Alcoholism. From: *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston*. Editor Flier Jeffrey S. *New England Journal of Medicine* 1995; 333 (16): 1058-1065.
11. Ρόμπος Α. Επίδραση διαφόρων εξωγενών παραγόντων στο νευρικό σύστημα. 1. Οινόπνευμα. Από: Παπαγεωργίου Κων/νου Θ. και συν. *Νευρολογία*. Τόμοι 1-2. Εκδόσεις Παρισιάνου. 1993. Τόμος 2: 349-352.
12. Preedy Victor R., Adachi Junko, Asano Migiwa, Koll Michael, Mantle David, Niemela Onni, Parkkila Seppo, Paice Alistair G., Peters Timothy, Rajendram Rajkumar, Seitz Helmut, Ueno Yasuhiro, Worrall Simon. Free Radicals in Alcoholic Myopathy: Indices of damage and preventive studies. From: *Serial Review: Alcohol, Oxidative Stress and Cell Injury*. Guest Editor Cederbaum Arthur. *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 32 (8): 683-687.
13. Preedy Victor R., Paice Alistair, Mantle David, Dhillon Amardeep S., Palmer T. Norman, Peters Timothy J. Alcoholic myopathy: biochemical mechanisms. *Drug and Alcohol Dependence* 2001; 63: 199-205.
14. Hermann Derik, Heinz Andreas, Mann Karl. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction* 2002; 97: 1369-1381.
15. Μάρκογλου Κ. Αλκοόλη και ήπαρ. Από: Ράπτη Σ.Α. Εσωτερική Παθολογία. Τόμοι 1-4. Εκδόσεις Παρισιάνου. 1996: Τόμος 2: 1159-1163.
16. Bunout Daniel. Nutritional and Metabolic Effects of Alcoholism: Their Relationship With Alcoholic Liver Disease. *Nutrition* 1999; 15: 583-589.
17. Diamond Ivan, Jay Cheryl A. Αλκοολισμός και κατάχρηση οινόπνευματος. Από: *Νοσολογία. Φυσιοπαθολογία – Διάγνωση – Θεραπεία*. Goldman Lee, Bennett Claude J. Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Ρούσσος Χ. Τόμοι 1-3. Εκδόσεις Πασχαλίδη 2002: Τόμος 1, 99-106.

Αλκοολική ηπατοπάθεια: παθογένεια-κλινικές εκδηλώσεις-θεραπεία

I. Βλαχογιαννάκος

Η αλκοολική ηπατοπάθεια καλύπτει ένα ευρύ νοσολογικό φάσμα που εκτείνεται από το λιπώδες ήπαρ μέχρι την αλκοολική ηπατίτιδα και τελικά την αλκοολική κίρρωση. Οι περισσότεροι άνθρωποι αναπτύσσουν λιπώδες ήπαρ όταν καταναλώσουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα αλλά η κατάσταση υποστρέφει πλήρως μετά την αποχή. Η πλειοψηφία των ατόμων που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ δεν παρουσιάζουν σοβαρή ηπατοπάθεια. Παρά ταύτα, 15%-20% από αυτούς αναπτύσσουν αλκοολική ηπατίτιδα και/ή κίρρωση. Η ποσότητα αλκοόλης που απαιτείται για την ανάπτυξη ηπατοπάθειας δεν μπορεί να καθοριστεί επακριβώς. Φαίνεται όμως ότι 80gr αλκοόλης ημερησίως για τους άνδρες και 20gr για τις γυναίκες επί αρκετά χρόνια οδηγεί εξελικτικά σε ηπατοπάθεια (1,2).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Η παθογένεια της αλκοολικής ηπατοπάθειας δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Το ήπαρ προσβάλλεται διότι είναι το κατ' εξοχήν όργανο που σχετίζεται με το μεταβολισμό της αλκοόλης. Επίσης, η διάσπαση της αλκοόλης και η παραγωγή μεταβολικών προϊόντων αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη ηπατοπάθειας.

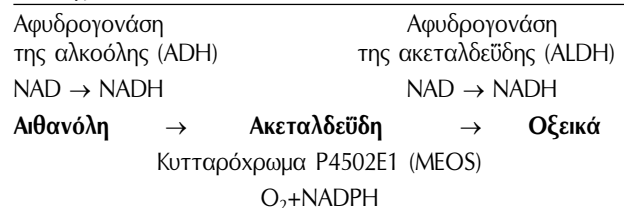
Μεταβολισμός της αλκοόλης – Οξειδοαναγωγικό stress: Τα ενζυμικά συστήματα που ενέχονται στο μεταβολισμό της αλκοόλης συνοψίζονται στο σχήμα 1. Η αιθανόλη μετατρέπεται αρχικά σε ακεταλδεΐδη στο κυτταρόπλασμα και σε οξεικά εντός των μιτοχονδρίων. Αυτό όμως που αποκτά ιδιαίτερη σημασία και στις δύο αντιδράσεις, είναι ότι παράγεται αυξημένη ποσότητα της αναχθείσης μορφής του νικοτινιμιδίου της αδενοσίνης (3). Ως εκ τούτου, έχουμε διαταραχή του οξειδοαναγωγικού δυναμικού του κυτ-

τάρου, με περίσσεια αναγωγικών ισοδυνάμων κυρίως με τη μορφή NADH και σοβαρά επακόλουθα (4). Παρατηρείται αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος που οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερουρικαιμία η οποία επιδεινείται από την αυξημένη παραγωγή πουρινών (5). Ο κύκλος του κιτρικού οξέος καταστέλλεται, αφού τα μιτοχόνδρια χρησιμοποιούν την περίσσεια ιόντων υδρογόνου από το μεταβολισμό της αλκοόλης και όχι λιπαρά οξέα, τα οποία συσσωρεύονται στο ηπατοκύτταρο και εστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια. Παρατηρείται επίσης μείωση της νεογλυκογένεσης λόγω αναστολής του ενζύμου της πυρουβικής καρβοξυλάσης και αύξηση της δραστηριότητας της προπύλ-υδροξυλάσης με ενίσχυση της παραγωγής προλίνης και σχηματισμό κολλαγόνου (6).

Επαγωγή του MEOS: Το μικροσωμιακό οξειδωτικό σύστημα (MEOS) ή κυτταρόχρωμα P4502E1 καταλύει την οξείδωση της αλκοόλης παρουσία O_2 & NADPH σε ακεταλδεΐδη (7). Σε φυσιολογικές συνθήκες η σημασία του είναι αμελητέα σε σχέση με το σύστημα της ADH. Χρόνια κατανάλωση αλκοόλης επάγει τη δραστηριότητά του 5-10 φορές (8). Η επαγωγή του MEOS προκαλεί:

1. Αύξηση του ρυθμού μεταβολισμού ορισμένων φαρμάκων (π.χ. βαρφαρίνη, φαινοτοΐνη, τολβουταμίδη, προπρανολόλη) (4,9). Η αύξηση αυτή επιμένει για μέρες ή εβδομάδες μετά την παύση χρήσης αλκοόλ και ο χρόνος αποκατάστασης ποικίλλει για το κάθε φάρμακο (10).

Σχήμα 1. Ενζυμικά συστήματα μεταβολισμού της αλκοόλης



2. Αύξηση του μεταβολισμού διαφόρων ουσιών με παραγωγή τοξικών προϊόντων (CCl₄, οργανικοί διαλύτες, αναισθητικά, παρακεταμόλη) (11,12).
3. Ενεργοποίηση καρκινογόνων.
4. Διαταραχή μεταβολισμού βιταμίνης Α (13). Τα επίπεδα βιταμίνης Α στο ηπατοκύτταρο είναι μειωμένα, λόγω επαγωγής της οξειδωσής της από το κυττόχρωμα P4502C8 (14). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές των μιτοχονδρίων, ηπατική νέκρωση και ίνωση.

Ο ρόλος της ακεταλδεΐδης: Η ακεταλδεΐδη είναι το αρχικό προϊόν μεταβολισμού της αλκοόλης και - λόγω της υψηλής τοξικότητάς της - έχει θεωρηθεί από μακρού ότι συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεση της ηπατικής βλάβης (15). Η αυξημένη συγκέντρωσή της στο ηπατοκύτταρο συνεπάγεται:

- Διαταραχή της διαβατότητας της μεμβράνης των μιτοχονδρίων και της λειτουργίας των μιτοχονδριακών ενζύμων (16).
- Σύνδεση με την τουμπουλίνη των μικροσωληνίσκων, παραβλάπτοντας την ενδοκυττάρια μεταφορά και την έκκριση των πρωτεϊνών. Η αύξηση στα επίπεδα των λιπιδίων, των πρωτεϊνών, του ύδατος και των ηλεκτρολυτών, έχει σαν αποτέλεσμα τη διόγκωση του ηπατοκυττάρου (17,18).
- Παράγωγα ακεταλδεΐδης μπορούν να δράσουν σαν νεο-αντιγόνα, διεγείροντας το ανοσολογικό σύστημα (19).
- Παρεμποδίζει τη δραστηριότητα πολλών ενζύμων, πιθανώς λόγω σύνδεσής της με κρίσιμες λειτουργικές ομάδες.
- Μειώνει τα επίπεδα γλουταθειόνης (20) και άλλων αντιοξειδωτικών ουσιών (σελήνιο, βιταμίνη C, βιταμίνη E) (21,22).

Κεντρολοβιδής βλάβη: Χαρακτηριστικό της αλκοολικής ηπατικής βλάβης αποτελεί η επικράτησή της στην κεντρολοβιδή ή ζώνη 3 του ηπατικού λοβίου. Υποστηρίχθηκε η υπόθεση της υποξίας, (23) προερχόμενη από την παρατήρηση ότι στην χρόνια κατανόηση αλκοόλης παρατηρείται αυξημένη χρησιμοποίηση οξυγόνου. Το αποτέλεσμα είναι να αυξάνεται η διαφορά τάσης οξυγόνου κατά μήκος των κολποειδών και να συντελείται βλάβη των περιφερικών ηπατοκυττάρων. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις αφορούσαν τη φάση απόσυρσης του αλκοόλ. Αντιθέτως, η διαταραχή ήρετο με τη χορήγηση αιθανόλης, η οποία αυξάνει την αιματική ροή στην πυλαία διορθώνοντας τις διαταραχές οξυγόνωσης λόγω υπερκατανάλωσης (24). Φαίνεται λοιπόν ότι ελαττωματική χρησιμοποίηση του οξυγόνου παρά έλλειψη αυτού, χαρακτηρίζει την ηπατική βλάβη που δημιουργείται από υψηλές συγκεντρώσεις αλκοόλης. Η χαμηλή τάση

οξυγόνου που φυσιολογικά επικρατεί στις περιφερικές ζώνες, επιδεινώνει την οξειδοαναγωγική διαταραχή που δημιουργείται από την αλκοόλη. Η υποξία σε συνδυασμό με την περίσσεια NADH μπορεί να αναστείλει τη δραστηριότητα του NAD⁺- εξαρτημένου ενζύμου δεϋδρογονάση της ξανθίνης (XD) επάγοντας την οξειδάση της ξανθίνης (XO) (25). Ο μεταβολισμός των πουρινών διά της XO οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, που μεσολαβούν στην τοξική δράση έναντι των ηπατοκυττάρων μέσω υπεροξειδωσής λιπαρών οξέων. Χορήγηση αλλοπουρινόλης που αναστέλλει κατά 90% τη δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης (XO), μείωσε σημαντικά την προκαλούμενη από την αλκοόλη υπεροξειδωση των λιπιδίων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ, η διαταραχή του οξειδοαναγωγικού δυναμικού του ηπατοκυττάρου, η επαγωγή του ΜΕΟΣ και η παραγωγή ακεταλδεΐδης συντελούν αποφασιστικά στη δημιουργία ηπατικής βλάβης αλλά όχι σε όλους. Συνεπώς και άλλοι παράγοντες ενέχονται στην ηπατική βλάβη και μπορεί να είναι φυλετικοί, γενετικοί, διαιτητικοί ή αφορώντες διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΤΗΝ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

Η μέση τοξική δόση αιθανόλης είναι πολύ χαμηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Επίσης, η πρόοδος της ηπατικής νόσου είναι ταχύτερη και μπορεί να συντελεσθεί παρά τη διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλης. Για μία συγκεκριμένη ποσότητα αλκοόλ, τα επίπεδα της αιθανόλης στο αίμα είναι υψηλότερα στις γυναίκες απ'ότι στους άνδρες (26,27). Αυτό έχει αποδοθεί στο μικρότερο σωματικό βάρος, στην αυξημένη αναλογία λίπους/ύδατος και στη μειωμένη δραστηριότητα της γαστρικής ADH στις γυναίκες.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες ενέχονται στην παθογένεια της αλκοολικής ηπατοπαθείας. Το προφίλ της υπερκατανάλωσης αλκοόλ κληρονομείται αλλά δεν έχει βρεθεί ένας απλός γενετικός δείκτης που να συνδυάζεται με αυξημένη ευαισθησία στο αλκοόλ. Μία μελέτη σε πάνω από 6000 αλκοολικούς έδειξε ότι, ένας στους τρεις έχει έναν τουλάχιστον γονέα του επίσης αλκοολικό. Επίσης, οι αλκοολικοί με θετικό ιστορικό τείνουν να αρχίζουν την κατάχρηση νωρίτερα κατά τη διάρκεια της ζωής τους και

να έχουν περισσότερα προβλήματα σχετιζόμενα με το αλκοόλ εν συγκρίσει με εκείνους που έχουν αρνητικό ιστορικό. Ο ρυθμός εξάλειψης της αλκοόλης απ'την κυκλοφορία ποικίλλει δύο με τρεις φορές, σε άτομα με την ίδια κατανάλωση (28).

Διαφορές μεταξύ των χρηστών στο ρυθμό μεταβολισμού της αλκοόλης προκύπτουν λόγω πολυμορφισμού των ενζύμων που ενέχονται στο μεταβολισμό της. Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ένα ισοένζυμο της ALDH₂ (ALDH₂*2) που απαντά στο 50% περίπου των Ιαπώνων και των Κινέζων και εμφανίζει μειωμένη ή μηδενική ικανότητα οξειδωσης της ακεταλδεΐδης (29). Ασιάτες, πολύ συχνά μετά την κατανάλωση αλκοόλ παρουσιάζουν αντίδραση "τύπου δισουλφιδράμης" (ερύθημα του προσώπου και του άνω ημίσεως του σώματος, ταχυκαρδία, ρινική συμφόρηση, κεφαλαλγία). Όταν η αντίδραση είναι σοβαρή, μπορεί να συμβεί αγγειοοίδημα, ασθματική κρίση, υπόταση και αγγειακό collapsus. Η αντίδραση αυτή αποδίδεται σε αυξημένα επίπεδα ακεταλδεΐδης και συσχετίζεται με ανεπάρκεια της ALDH₂. Παρατηρήθηκε ότι αυτοί που παρουσιάζουν flush είναι λιγότερο πιθανό να είναι βαρείς πότες. Άτομα που έχουν το ένζυμο ALDH₂*2 είναι 5 φορές λιγότερο πιθανό να γίνουν αλκοολικοί (30).

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

Θεωρείτο παλαιότερα ότι η αλκοολική ηπατική νόσος οφείλεται αποκλειστικά σε κακή θρέψη. Όμως, η αλκοόλη προκαλεί λιπώδες ήπαρ και εξελκτικά ίνωση και κίρρωση του ήπατος σε άτομα που υποσιτίζονται αλλά και σε αυτούς που λαμβάνουν όχι μόνο επαρκή αλλά εμπλουτισμένη δίαιτα (31). Πά πολλές δεκαετίες η ανεπάρκεια της χολίνης είχε ενοχοποιηθεί σαν πρωτοπαθής αιτιολογικός παράγων στην παθογένεση της ηπατικής βλάβης. Είχε αποδειχθεί σε ποντίκια ότι η έλλειψή της προκαλεί λιπώδες ήπαρ. Κάτι τέτοιο δεν επαληθεύθηκε στους ανθρώπους όπου η χορήγησή της δεν εδύνατο να προλάβει τη δημιουργία λίπωσης (32). Έχει διαπιστωθεί ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς παρουσιάζουν μείωση της δραστηκότητας της συνθετάσης της S-αδενοσυλο-L- μεθειονίνης (SAMe) (33). Η έλλειψη SAMe επηρεάζει σοβαρά την ηπατική λειτουργία, αφού συμμετέχει στις αντιδράσεις τρανσμεθυλιώσεως με σημαντικό ρόλο στη σύνθεση πρωτεϊνών και νουκλεϊνικών οξέων, στη σύνθεση πολυαμινών ενώ αποτελεί πηγή κυστεΐνης για την παραγωγή γλουταθειόνης. Η υπερκατανάλωση αλκοόλης μειώνει επίσης τα ηπατικά επίπεδα φωσφολιπιδίων και φωσφατιδυλοχολίνης. Αυτή η δια-

ταραχή επάγει το σχηματισμό κολλαγόνου και διαταράσσει τη λειτουργία της μεμβράνης των μιτοχονδρίων (34). Περαιτέρω, η φωσφατιδυλοχολίνη επηρεάζει άμεσα το σχηματισμό κολλαγόνου.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Θεωρείτο αρχικά απίθανο ανοσοολογικοί μηχανισμοί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη αλκοολικής ηπατικής νόσου. Εν τούτοις, μιά σειρά από παρατηρήσεις έχουν λειτουργήσει οδωτικά στην πιθανή αιτιολογική τους σχέση.

1. Λιγότερο από 15% των αλκοολικών αναπτύσσει κίρρωση.
2. Ταχεία υποτροπή αλκοολικής ηπατίτιδας με την επαναπρόσληψη αλκοόλης παρά την προηγούμενη ιστολογική και κλινική ανάκαμψη.
3. Υπεργαμμασφαιριναιμία και σχηματισμός αυτοαντισωμάτων.
4. Η ιστολογική εικόνα λαμβάνει τη μορφή χρόνιας ηπατίτιδος σε μερικούς αλκοολικούς.

Πρόσφατα το ενδιαφέρον έχει εστιασθεί στο δυναμικό ρόλο των κυτταροκινών στην παθογένεση της αλκοολικής ηπατικής νόσου και ιδιαίτερα στον TNFα, στις IL-1 και IL-6 και στον TGF-β₁ (35). Οι κυτταροκίνες αυτές είναι υπεύθυνες για τη σύνθεση του DNA και τον πολλαπλασιασμό (IL-1, TNFα), την επαγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης (TNFα, IL-6, IL-1) την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων (IL-6) ενώ ο TNFα θεωρείται υπεύθυνος για ορισμένες κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται στην αλκοολική ηπατική νόσο όπως ανορεξία, κακουχία, υπόταση, μυική εξασθένιση, πυρετός (36). Το γενεσιουργό αίτιο φαίνεται ότι είναι η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου λόγω της δράσης του αλκοόλ με αποτέλεσμα την αυξημένη δίοδο ενδοτοξίνης στην πυλαία κυκλοφορία. Στο ήπαρ η ενδοτοξίνη φαγοκυτταρώνεται κυρίως από τα κύτταρα Kupffer προκαλώντας απελευθέρωση TNFα. Ο TNFα συνδέεται με υποδοχείς στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων προάγοντας την απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο (37). Σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα τα επίπεδα TNFα και IL-6 είναι πολύ αυξημένα και έχουν προγνωστική αξία σηματοδοτώντας τους ασθενείς με βραχεία επιβίωση. Η IL-6 υποχωρεί με την κλινική ανάκαμψη ενώ ο TNFα επιμένει για πάνω από 6 μήνες μετά τη διάγνωση αλκοολικής ηπατίτιδας (38,39). Στη βαριά αλκοολική ηπατίτιδα ανευρίσκονται επίσης υψηλά επίπεδα IL-8 στο αίμα και τον ηπατικό ιστό που δρα σαν χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετεροφίλων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ, τα πειραματικά δεδομένα ενισχύουν

την εντύπωση ότι οι ανοσολογικοί μηχανισμοί είναι δυνατόν να ενέχονται στην παθογένεση της αλκοολικής ηπατοπαθείας αλλά δεν μπορεί να υποστηριχθεί με βεβαιότητα ότι αποτελούν γενεσιουργό αιτία και όχι επακόλουθο βαριάς, επαγομένης από το αλκοόλ βλάβης.

ΙΝΩΓΕΝΕΣΗ

Η απελευθέρωση TNFα και άλλων κυτταροκινών προκαλεί ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων του ήπατος (stellate cells) τα οποία προάγουν την ηπατική ίνωση μέσω αυξημένης παραγωγής κολλαγόνου κυρίως τύπου I, III και IV, λαμινίνης, φμπρονεκτίνης και πρωτεϊνογλυκανών (40). Η συσσώρευση κολλαγόνου αντανάκλα όχι μόνο αυξημένη σύνθεση αλλά και διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή και την αποδόμησή του. Είναι ενδιαφέρουσα εδώ η δράση της πολυακόρεστης λεκιθίνης η οποία προλαμβάνει σε σημαντικό βαθμό την ινωγένεση πιθανώς αυξάνοντας τη δραστηριότητα της κολλαγενάσης (41). Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης (TIMP) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση και μπορεί να διαδραματίζουν παθογενετικό ρόλο στην ινωγένεση περιορίζοντας τη δραστηριότητα της κολλαγενάσης ενώ παράλληλα αποτελούν και έναν ευαίσθητο δείκτη προκιρρωτικής κατάστασης. Πραγματικά, αυτό το test είναι πίο ευαίσθητο στην ανίχνευση περιφερικής ή διαφραγματικής ίνωσης και προσφέρει καλύτερη διακριτική ικανότητα από το πεπτιδίο του προκολλαγόνου του ορού (PI - IIP) (4).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από ιούς ηπατίτιδας μπορεί να ευθύνεται για κάποιες μορφολογικές και ανοσολογικές μεταβολές που παρατηρούνται σε ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο. Οι παρατηρήσεις δεικνύουν ότι η επίπτωση δεικτών προηγηθείσης επαφής με τον ιό της ηπατίτιδας Β (anti-Hbs, anti-Hbc) είναι σημαντικά αυξημένη σε αλκοολικούς ασθενείς (περίπου 30%). Ανευρίσκονται όμως με την αυτή περίπτωση συχνότητα και σ' αυτούς που δεν έχουν αναπτύξει ηπατική βλάβη (42). Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο προσβολής από ιό ηπατίτιδας Β, διότι συνδυάζουν συχνά το αλκοόλ με χρήση ενδοφλεβίων ουσιών και διότι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μεταγισθούν ως συνέπεια αιμορραγίας ανω-

τέρου πεπτικού. Δεν φαίνεται όμως ότι ο HBV συνεισφέρει σημαντικά στην παθογένεση της αλκοολικής ηπατικής νόσου (43). Η ηπατίτιδα C είναι συχνή στους αλκοολικούς με ηπατική νόσο. Η συχνότητα ανευρισκομένων θετικών αντισωμάτων έναντι του ιού φθάνει το 30% κατά μέσον όρο και εξ αυτών το 65-94% έχουν θετικό HCV-RNA (44). Η χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και η παρεντερική χρήση ουσιών αποτελούν πιθανούς παράγοντες κινδύνου (45). Συνδυασμός HCV και αλκοόλ συνεπάγεται σοβαρότερη βλάβη, ταχύτερη εξέλιξη της νόσου και αυξημένο κίνδυνο (8,3 φορές) ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (46). Το αλκοόλ φαίνεται να επάγει τον αναδιπλασιασμό του ιού. Ιστολογικά, οι βλάβες είναι μικτές με προεξάρχουσα την εικόνα χρόνιας ηπατίτιδας (47).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ

Ιστορικό – Κλινική εξέταση: Ενίοτε, ο πλέον συσχερής στόχος είναι η διαπίστωση ότι κάποιος κάνει κατάχρηση αλκοόλ. Πολύ συχνά οι αλκοολικοί αλλά και το περιβάλλον τους τείνουν να υποβαθμίζουν ή/και να αποκρύπτουν επιμελώς ότι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ σε καθημερινή βάση. Απαιτείται αυξημένος βαθμός καχυποψίας και επιμελής λήψη του ιστορικού. Έχουν διαμορφωθεί κατά καιρούς ποικίλα ερωτηματολόγια που βοηθούν τον κλινικό γιατρό να διαπιστώσει ότι ο ασθενής του έχει πρόβλημα αλκοολισμού αλλά η χρήση τους εξυπηρετεί κυρίως την επιστημονική έρευνα και όχι την καθ' ημέρα πράξη (48,49). Για το λόγο αυτό έχει υποστηριχθεί ότι κάποιες βιοχημικές εξετάσεις αντανάκλουν την κατάχρηση αλκοόλ και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις διαγνωστικών αμφιβολιών. Οι περισσότεροι από αυτούς τους δείκτες αφορούν την ηπατική λειτουργία και συνεπώς η όποια εκτροπή τους από το φυσιολογικό προϋποθέτει ηπατική βλάβη. Τέτοιοι δείκτες είναι οι τρανσαμινάσες (AST, ALT), η σχέση AST/ALT και η γGT, οι οποίοι όμως, λόγω των ανωτέρω περιορισμών, έχουν ευαισθησία και ειδικότητα κάτω του 70%. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) είναι υψηλός λόγω της τοξικής δράσης του αλκοόλ στο μυελό αλλά η ευαισθησία του ως δείκτη αλκοολισμού είναι χαμηλότερη του 50% (50).

Πιο πρόσφατα υποστηρίχθηκε ότι ο προσδιορισμός της carbohydrate-deficient τρανσφερίνης και της μιτοχονδριακής AST καθώς και η σχέση τους προς την ολική τρανσφερίνη και AST αντίστοιχα καταδεικνύουν πλέον αξιόπιστα την κατάχρηση αλκοόλ.

Παρά ταύτα, η ευαισθησία τους είναι χαμηλή και η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη δυσχερής (51). Οι αλκοολικοί ασθενείς με λιπώδες ήπαρ είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Βαριά κατανάλωση αλκοόλ για παρατεταμένο χρονικό διάστημα μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση αλκοολικής ηπατίτιδας. Η νόσος εκδηλώνεται κλινικά με αίσθημα κόπωσης, ανορεξία, ναυτία, εμέτους, χαμηλή πυρετική κίνηση και σημαντική απώλεια βάρους. Όταν η προσβολή είναι σοβαρή μπορεί να εμφανισθούν εκδηλώσεις πυλαίας υπέρτασης με αιμορραγία από το γαστρεντερικό, ασκίτη και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Απαιτείται πάντα σχολαστική διερεύνηση για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών ηπατοπάθειας που μπορεί να συνυπάρχουν με ή να εκδηλώνονται παρόμοια με την αλκοολική ηπατίτιδα όπως η ιογενής ηπατίτιδα, η νόσος του Wilson ή η φαρμακευτική ηπατοπάθεια. Η φυσική εξέταση αποκαλύπτει ηπατομεγαλία. Ανάλογα με τη βαρύτητα της προσβολής ο αλκοολικός μπορεί να εμφανίζει ίκτερο, σπληνομεγαλία ή ασκίτη. Η κίρρωση μπορεί να αναπτυχθεί πριν, κατά, μετά ή εντελώς ανεξάρτητα του ή των επεισοδίων οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης δεν διαφέρουν από τις παρατηρούμενες σε άλλους τύπους ηπατοπάθειας τελικού σταδίου. Συνήθως συνυπάρχει σοβαρή υποθρεψία και εκδηλώσεις τοξικότητας του αλκοόλ σε άλλα, εκτός ήπατος όργανα.

Εργαστηριακά ευρήματα – Απεικονιστικός έλεγχος:

Οι τρανσαμινάσες αυξάνονται αλλά σε επίπεδα που δεν ξεπερνούν το 5πλάσιο-10πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού. Η AST είναι σχεδόν πάντα υψηλότερη της ALT και αντιστροφή της σχέσης αυτής πρέπει να εμβάλει την υποψία συνυπάρχουσας ιογενούς ηπατίτιδας ή μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Η αλκαλική φωσφατάση και η γGT είναι αυξημένες αλλά δεν έχουν προγνωστική αξία. Σε πιο σοβαρές μορφές αλκοολικής ηπατίτιδας αναπτύσσεται ίκτερος και ο χρόνος προθρομβίνης παρατείνεται. Τα ανωτέρω, σε συνδυασμό με τη λευκοκυττάρωση και το αίσθημα δυσφορίας του ασθενούς στη δεξιά κοιλία εγείρουν ενίοτε ζήτημα διαφορικής διάγνωσης από κωλικό των χοληφόρων. Ο συνδυασμός χολερυθρίνης και χρόνου προθρομβίνης χρησιμοποιήθηκαν από το Maddrey [Δείκτης Maddrey (DF) = 4.6 x (PT ασθενούς-PT μάρτυρος) + χολερυθρίνη (mg/dl)] για τον καθορισμό της πρόγνωσης ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα. Ασθενείς με δείκτη Maddrey πάνω από 32 παρουσιάζουν θνητότητα πάνω από 50% (52).

Το Doppler υπερηχογράφημα αποτελεί χρήσιμη διαγνωστική μέθοδο για τον αποκλεισμό χολοκυστίτιδας, απόφραξης των χοληφόρων ή θρόμβωσης των

ηπατικών φλεβών, ιδιαίτερα όταν το ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ δεν είναι απολύτως ξεκαθαρισμένο. Η διαπίστωση λιπώδους διήθησης του ήπατος στο υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία συνηγορεί ισχυρά στη διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Επιπλέον, σε πλέον προχωρημένη νόσο, επιβεβαιώνεται η ύπαρξη σπληνομεγαλίας, η παρουσία ασκίτη και η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας ενώ ελέγχεται το ήπαρ για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ).

Βιοψία ήπατος: Η βιοψία ήπατος δεν θεωρείται γενικά απαραίτητη για τη διάγνωση του λιπώδους ήπατος διότι αποτελεί καλοήγη, δυνάμει αναστρέψιμη κατάσταση. Εν τούτοις, σε ορισμένες περιπτώσεις βοηθά στον καθορισμό της βαρύτητας της ηπατικής βλάβης και κυρίως αποκλείει ή επιβεβαιώνει την παρουσία κίρρωσης. Η διάγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας βασίζεται κυρίως σε κλινικο-εργαστηριακά κριτήρια τα οποία όμως δεν είναι πάντα αλάνθιστα (53). Επισημαίνεται ότι η βιοψία στους ασθενείς αυτούς έχει επιπλέον κινδύνους λόγω των διαταραχών πήκτικότητας και της θρομβοπενίας που παουσιάζουν. Παρά ταύτα, θεωρείται απαραίτητη στις περιπτώσεις που υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με τη διάγνωση και συζητείται το ενδεχόμενο χορήγησης ειδικής θεραπείας (54).

Η βιοψία ήπατος αποκαλύπτει τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις αλκοολικής ηπατίτιδας με πολυμορφοπυρηνική διήθηση, διόγκωση και εκφύλιση των ηπατοκυττάρων, μακρο- και μικροκυστική στεάτωση, σωματία Mallory και περικεντρική-περικολποειδική ίνωση. Στο 50%-93% των ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα που υποβάλλονται σε βιοψία συνυπάρχει εγκατεστημένη κίρρωση (55).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η θεραπευτική στρατηγική περιλαμβάνει την επίτευξη αποχής από το αλκοόλ, γενικά μέτρα αντιμετώπισης της αλκοολικής ηπατικής νόσου, ειδικές θεραπείες αντιμετώπισης της αλκοολικής ηπατίτιδας και τέλος πρόληψη ή θεραπεία των επιπλοκών της κίρρωσης.

Αποχή από το αλκοόλ: Αποτελεί δυσχερή αλλά εξαιρετικά σημαντικό στόχο. Ασθενείς που ανακάμπτουν από αλκοολική ηπατίτιδα και απέχουν από το αλκοόλ εξακολουθούν να βελτιώνονται για τους επόμενους 6 μήνες. Αντιθέτως, η πρόγνωση είναι δυσμενής για εκείνους που εξακολουθούν να πίνουν. Επίσης, κακή επιβίωση έχουν οι ασθενείς με εγκατεστημένη κίρρωση, ακόμα και αν ξεπεράσουν το επεισόδιο της οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας (56). Η απε-

ξάρτηση από το αλκοόλ απαιτεί τη στενή συνεργασία του ασθενούς, του συγγενικού του περιβάλλοντος, του θεράποντος ιατρού και του ειδικού ψυχιάτρου.

Διαιτητική υποστήριξη: Οι πάσχοντες από αλκοολική ηπατοπάθεια έχουν υπολειπόμενη θρέψη που μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή λήψη τροφής, ανορεξία και/ή εγκεφαλοπάθεια. Για το λόγο αυτό η επαρκής θερμιδική κάλυψη και η διατήρηση θετικού ισοζυγίου αζώτου αποτελούν πρωταρχικής σημασίας στόχο. Σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια ενδέχεται αν απαιτηθεί η παρεντερική χορήγηση τροφής μέχρι να ανακάμψουν. Βεβαίως, επί εγκεφαλοπάθειας σκόπιμο είναι να περιορίζεται η προσλαμβανόμενη πρωτεΐνη και να μην υπερβαίνει τα 60gr. ημερησίως. Στις περιπτώσεις που η εγκεφαλοπάθεια επιδεινώνεται με τη λήψη τροφής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης ή συμπληρώματα αμινοξέων πλαγίας αλύσου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

Υποστηρικτικά μέτρα: Οι ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω σοβαρής αλκοολικής ηπατίτιδας είναι βαρέως πάσχοντες και η ζωή τους βρίσκεται σε κίνδυνο. Χρειάζεται εγρήγορση για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων στέρησης με χορήγηση βενζοδιαζεπινών. Χορηγούνται υγρά, επαρκείς θερμίδες, βιταμίνες (θειαμίνη, φυλλικό οξύ, πυριδοξίνη) και συμπληρώματα μετάλλων (φωσφόρος, μαγνήσιο). Επιβάλλεται η προστασία των αεροφόρων οδών σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια και η πρόληψη της γαστρεντερικής αιμορραγίας με χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή σουκραλφάτης. Οι ασθενείς αυτοί είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στις λοιμώξεις οι οποίες συνήθως εκδηλώνονται με αμβληχρά συμπτώματα ή διαλάθουν λόγω του προϋπάρχοντος πυρετού επί αλκοολικής ηπατίτιδας. Απαιτείται εντατική διερεύνηση επί ενδείξεων λοίμωξης με καλλιέργειες αίματος, ούρων, ασκτικού υγρού και ενδεχομένως πτυέλων ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Ειδικές θεραπείες: Η μόνη θεραπεία με δυναμική ωφέλεια σε σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα είναι τα κορτικοστεροειδή. Η θερμιδική υποστήριξη μπορεί ενδεχομένως να βοηθήσει ενώ ποικίλες άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες με αμφίβολα αποτελέσματα.

Κορτικοστεροειδή: Η αποτελεσματικότητα των κορτικοειδών στην οξεία αλκοολική ηπατίτιδα έχει εκτιμηθεί σε 12 μελέτες. Πέντε μελέτες έδειξαν μείωση της θνητότητας ενώ στις υπόλοιπες 7 τα κορτι-

κοστεροειδή δεν φάνηκε να υπερέχουν του placebo. Ακολούθησαν τρεις μετα-αναλύσεις με ευνοϊκά για τα κορτικοειδή στις δύο (57,58) και αρνητικά στην τρίτη (59). Φαίνεται λοιπόν ότι τα κορτικοστεροειδή δεν ωφελούν όλους τους ασθενείς αλλά συγκεκριμένες υπο-ομάδες. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικό-Κολλεγίου Γαστρεντερολογίας (54) η κορτιζόνη πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα (Δείκτης Maddrey πάνω από 32 ή/και ηπατική εγκεφαλοπάθεια). Ασθενείς με γαστρεντερική αιμορραγία, ενεργό λοίμωξη, νεφρική ανεπάρκεια ή παγκρεατίτιδα πρέπει να εξαιρούνται της θεραπείας. Χορηγείται πρεδνιζολόνη σε δόση 40mg για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια μειώνεται σταδιακά με διακοπή μετά από 4 εβδομάδες. Ακόμα και μετά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή η θνητότητα είναι υψηλή (περίπου 40%). Ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθούν σε κίρρωση παρά την ανάκαμψη από το οξύ επεισόδιο και την πλήρη αποχή από το αλκοόλ (60).

Θερμιδική υποστήριξη: Η λογική της θεραπευτικής αυτής προσέγγισης βασίζεται στο γεγονός ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν απώλεια βάρους και σοβαρό έλλειμμα πρωτεϊνών (υποαλβουμιναιμία, οιδήματα) ενώ έχει βρεθεί ότι η υποθρεψία σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η θερμιδική υποστήριξη ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας και ιστολογίας χωρίς όμως σημαντική μείωση στη θνητότητα (61-65). Προτιμάται πάντα η εντερική σίτιση έναντι της παρεντερικής διατροφής και η παροχή πρωτεϊνών τροποποιείται ανάλογα ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη ή η επιδείνωση προϋπάρχουσας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Σε μια συγκριτική μελέτη η εντερική διατροφή ήταν εξίσου αποτελεσματική με τα κορτικοειδή στη μείωση της θνητότητας ασθενών με οξεία αλκοολική ηπατίτιδα (66).

Πεντοξιφυλλίνη: Η παρατήρηση ότι τα επίπεδα TNFα είναι αυξημένα σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα οδήγησε στη χορήγηση πεντοξιφυλλίνης που δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση TNFα. Στη μοναδική μέχρι σήμερα συγκριτική μελέτη, η πεντοξιφυλλίνη (400mgx3) μείωσε σημαντικά τη θνητότητα σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα (Δείκτης Maddrey >32) έναντι του placebo (67). Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν τα ανωτέρω ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Infliximab: Πρόκειται για ένα χιμαρικό αντι-TNFα μονοκλωνικό αντίσωμα, που η χορήγησή του σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα ακολουθήθηκε από σημαντική κλινική βελτίωση (68,69). Συγκριτικές,

τυχαίοποιημένες μελέτες αναμένονται με ενδιαφέρον.

Άλλες θεραπείες: Η προπυλ-θειουρακίλη χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν με στόχο τη μείωση της περικεντρικής υποξίας και της κυτταρικής βλάβης (70). Επίσης, η κολχικίνη δοκιμάστηκε ως αναστολέας της ινωγένεσης (71). Τα αποτελέσματα δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και η χρήση της δεν συνιστάται. Η πολυακόρεστη λεκιθίνη, η S-αδενοσυλο-μεθειονίνη και η μεταδοξίνη επίσης δεν φαίνεται να δικαιώνουν τις προσδοκίες των ερευνητών και η χρησιμοποίησή τους δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής.

Πυλαία υπέρταση

Ασθενείς με αλκοολική κίρρωση και ορισμένοι με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα αναπτύσσουν τις επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης (72). Η θεραπευτική αντιμετώπιση της κίρρωσης, του ασκίτη, της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και του ηπατονεφρικού συνδρόμου δεν διαφέρει από εκείνη των ασθενών με κίρρωση μη αλκοολικής αιτιολογίας.

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μοναδική λύση για τους ασθενείς με τελικού σταδίου, μη αντιροπούμενη κίρρωση. Προϋπόθεση αποτελεί η πλήρης αποχή από το αλκοόλ για 6 τουλάχιστον μήνες και κατάλληλη θεραπεία απεξάρτησης πριν τη μεταμόσχευση. Η επιβίωση των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση είναι πολύ καλή (73,74) αλλά 15%-30% αναμένεται να υποτροπιάσουν μετά τη μεταμόσχευση (75).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttila A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:1112-1117.
2. Morgan MY, Sherlock S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *BMJ* 1977;1:939-941.
3. Lindros KO. Alcoholic liver disease: pathobiological aspects. *J Hepatol* 1995; 23(Suppl.1) : 7-15.
4. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 Update. *Gastroenterology* 1994;106:1085-1105.
5. Faller J, Fox IH. Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 1982;307:1598-1602.
6. Lauterburg BH, Liang D, Schwarzenbach FA et al. Mitochondrial dysfunction in alcoholic patients as assessed by breath analysis. *Hepatology* 1993;17:418-422.
7. Lieber CS, DeCarli LM. Hepatic microsomal ethanol oxidizing system: in vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *J Biol Chem* 1970;245:2505-2512.
8. Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M et al. The intralobular distribution of ethanol-inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology* 1989;10:437-446.
9. Misra PS, Lefevre A, Ishii H et al. Increase of ethanol meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and in rats. *Am J Med* 1971;51:346-351.
10. Hetu C, Joly J-G. Differences in the duration of the enhancement of liver mixed-function oxidase activities in ethanol-fed rats after withdrawal. *Biochem Pharmacol* 1985;34:1211-1216.
11. Hasumura Y, Teschke R, Lieber CS. Increased carbon tetrachloride hepatotoxicity, and its mechanism, after chronic ethanol consumption. *Gastroenterology* 1974;66:415-422.
12. Seef LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics (clinical review). *Ann Intern Med* 1986;104:399-404.
13. Leo MA, Lieber CS. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *N Engl J Med* 1982;307:597-601.
14. Leo MA, Lasker JM, Raucy JL et al. Metabolism of retinol and retinoic acid by human liver cytochrome P450IIC8. *Arch Biochem Biophys* 1989;269:305-312.
15. Zetterman RK. Modern approach to alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27 Suppl 192:55-62.
16. Hasumura Y, Teschke R, Lieber CS. Acetaldehyde oxidation by hepatic mitochondria: Its decrease after chronic ethanol consumption. *Science* 1975; 189:727-729.
17. Feldmann G. The cytoskeleton of the hepatocyte. *J Hepatology* 1989;8:380-386.
18. Phillips MJ, Satir P. The cytoskeleton of the hepatocyte: Organization, relationships and pathology, in Arias IM, Jakoby W, Popper D et al (eds): *The Liver: Biology and Pathobiology*, ed 2. New York, Raven Press, 1988, pp 11-27.
19. Niemela O, Klajner F, Orrego H et al. Antibodies against acetaldehyde-modified protein epitopes in human alcoholics. *Hepatology* 1987;7:1210-1214.
20. Fernandez-Checa JC, Garcia-Ruiz C, Ookhtens M et al. Impaired uptake of glutathione by hepatic mitochondria from chronic ethanol-fed rats: Tracer kinetic studies in vitro and in vivo and susceptibility to oxidant stress. *J Clin Invest* 1991;87:397-405.
21. Dworkin B, Rosenthal WS, Jankowski RH et al. Low blood selenium levels in alcoholics with and without advanced liver disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:838-844.
22. Tanner AR, Bantock I, Hinks L et al. Depressed selenium and vitamin E levels in an alcoholic population: possible relationship to hepatic injury through increased lipid peroxidation. *Dig Dis Sci* 1986;31:1307-1312.
23. Jauhonen P, Baraona E, Miyakawa H et al. Mechanism for selective perivenular hepatotoxicity of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1982;6:350-357.
24. Carmichael FJ, Saldivia V, Israel Y et al. Ethanol - induced increase in portal hepatic blood flow: interference by anesthetic agents. *Hepatology* 1987;97:89-94.

25. Kato S, Kawase T, Alderman J et al. Role of xanthine oxidase in ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Gastroenterology* 1990;98:203-210.
26. Sherlock S. Alcoholic liver disease. *Lancet* 1995;345, January 28:227-229.
27. Bloor JH, Mapoles JE, Simon FR. Alcoholic liver disease: New concepts of pathogenesis and treatment. *Adv in Internal Medicine* 1994;39:49-92.
28. Lumeng L, Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994;107:572-578.
29. Hempel JD, Kaiser R, Jornvall H. Human liver mitochondrial aldehyde dehydrogenase: A C-terminal segment positions and defines the structure corresponding to the one reported to differ in the Oriental enzyme variant. *FEBS Lett* 1984;173:367-373.
30. Harada S, Agarwal DP, Goedde HW et al. Possible protective role against alcoholism for aldehyde dehydrogenase isozyme deficiency in Japan. *Lancet* 1982;2:827.
31. Lieber CS, DeCarli LM. Hepatotoxicity of ethanol. *J Hepatol* 1991;12:394-401.
32. Chawla RK, Wolf DC, Kutner MH et al. Choline may be an essential nutrient in malnourished patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1989;97:1514-1520.
33. Duce AM, Ortiz P, Cabrero C et al. S-adenosyl-L-methionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in human cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:65-68.
34. Arai M, Leo MA, Nakano M et al. Biochemical and morphological alterations of baboon hepatic mitochondria after chronic ethanol consumption. *Hepatology* 1984; 4:165-174.
35. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-1476.
36. Thiele DL. Tumor necrosis factor, the acute phase response and the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Hepatology* 1989;9:497-499.
37. Nanji AA. Apoptosis and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1998;18:187-190.
38. Bird GLA, Sheron N, Goka AKJ et al. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990;112:917-920.
39. Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991;13:267-276.
40. Lumeng L, Crabb DW. Alcoholic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:208-218.
41. Li J-J, Kim C-I, Leo MA et al. Polyunsaturated lecithin prevents acetaldehyde-mediated hepatic collagen accumulation by stimulating collagenase activity in cultured lipocytes. *Hepatology* 1992;15:373-381.
42. Mendenhall CL, Seef L, Diehl AM et al. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: Their prevalence and clinical relevance. *Hepatology* 1991;14(4):581-589.
43. Rosman AS, Waraich A, Galvin K et al. Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an Urban population. *Am J Gastroenterol* 1996;91(3):498-505.
44. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997;26(3)Suppl.1:39S-42S.
45. Mendenhall CL, Moritz T, Rouster S et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1022-1026.
46. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;2:95A-100A.
47. Uchimura Y, Sata M, Kage M et al. A histopathological study of alcoholics with chronic HCV infection: comparison with chronic hepatitis C and alcoholic liver disease. *Liver* 1995;15:300-306.
48. Storgaard H, Nielsen SD, Gluud C. The validity of the Michigan Alcoholism Screening Test (MAST). *Alcohol Alcohol* 1994;29:493-502.
49. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Centor RM, Schnoll SH, Lawton MJ. Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. *Ann Intern Med* 1991;115:774-777.
50. Mundle G, Ackermann K, Munkes J, Steinle D, Mann K. Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume. *Alcohol Alcohol* 1999;34:760-766.
51. Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. *Alcohol* 1999;19:261-271.
52. Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: clinicopathologic features and therapy. *Semin Liver Dis* 1988;8:91-102.
53. Sanchez GC, Baunsgaard P, Lundborg CJ. A comparison between clinical diagnosis and histopathological findings in liver biopsies. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:985-991.
54. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-2036.
55. Morgan MY. The treatment of alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol* 1996;31:117-134.
56. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis, II: the long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971;56:515-525.
57. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
58. Reynolds TB, Benhamou JP, Blake J, et al. Treatment of acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Int* 1989;2:208-216.
59. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis. A meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113-118.
60. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis III. Histological changes. *Gastroenterology* 1972;63:1026.
61. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, et al. A randomized controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with

- parenteral nutrition and oxandrolone I. Short term effect on liver function. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1200.
62. Mezey E, Caballeria J, Mitchell M, et al. Effects of parenteral amino acid supplementation on short term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled trial. *Hepatology* 1991;14:1090.
 63. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral aminoacid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:871.
 64. Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988;7:200.
 65. Diehl AM, Boitnott JK, Herlong HF, et al. Effect of parenteral aminoacid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1985;5:57-63.
 66. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-42.
 67. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
 68. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419.
 69. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard J-L, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-455.
 70. Halle P, Pare P, Kaptein E, et al. Double-blind controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982;82:925-931.
 71. Cortez-Pinto H, Alexandrino P, Camilo ME, et al. Lack of effect of colchicine in alcoholic cirrhosis: final results of a double-blind randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:377-381.
 72. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284-1289.
 73. Pereira SP, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease at King's College Hospital: survival and quality of life. *Liver Transpl Surg* 1997;3:227-230.
 74. Neuberger J, Schulz KH, Day C, et al. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:130-137.
 75. Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: executive statement and recommendations: summary of a National Institutes of Health workshop held December 6-7, 1996, Bethesda, Maryland. *Liver Transpl Surg* 1997;3:347-350.

Επιπτώσεις του αλκοολισμού στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα

Δ. Καράκαλος

Η κατάχρηση του αλκοόλ συνδέεται με μια ποικιλία νευρολογικών διαταραχών. Άλλες από αυτές οφείλονται σε άμεση τοξική δράση της αιθυλικής αλκοόλης στους νευρώνες (οξεία μέθη, εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο), άλλες σε υποσιτισμό και ανεπάρκεια διαφόρων διατροφικών παραγόντων (εγκεφαλοπάθεια Wernicke, σύνδρομο Korsakoff, οπτική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, πελλάγγρα) και άλλες σε μεταβολικές διαταραχές από βλάβη άλλων οργάνων – κυρίως του ήπατος (ηπατική εγκεφαλοπάθεια). Σε αρκετά νοσήματα που συνδέονται με τον αλκοολισμό, ο παθογενετικός τους μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί (αλκοολική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, νόσος Marchiafava-Bignami, κεντρική γεφυρική μυελινολύση, αλκοολική άνοια και εγκεφαλική ατροφία (1).

Η αιθυλική αλκοόλη επιδρά στη μεμβράνη των νευρώνων και προκαλεί: α) αναστολή της εισροής των ιόντων ασβεστίου, μέσω των διαύλων που ελέγχονται από τους NMDA υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος και β) την ενίσχυση της εισροής ιόντων χλωρίου μέσω των διαύλων που συνδέονται με τους υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος τύπου A (GABA-A) (2). Αυτή η ικανότητα της αιθυλικής αλκοόλης να εμποδίζει την διεγερτική νευροδιαβίβαση και να ενισχύει την ανασταλτική νευροδιαβίβαση αποτελεί τη βάση της τοξικής της δράσης. Η χρόνια κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης οδηγεί σε ανοχή (tolerance), που εκδηλώνεται με την ανάγκη λήψης μεγαλύτερης δόσης για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα και σε φυσική εξάρτηση (physical dependence), με την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων κατά τη μείωση ή τη διακοπή της πρόσληψης. Κλινικά, μπορούμε να διακρίνουμε: την οξεία δηλητηρίαση από αλκοόλ, το σύνδρομο απόσυρσης και τα νευρολογικά νοσήματα που οφείλονται στη χρόνια επίδραση του αλκοόλ.

ΟΞΕΙΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις και οι διαταραχές συμπεριφοράς, που παρατηρούνται από την επίδραση του αλκοόλ, σχετίζονται άμεσα με τη συγκέντρωση της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα. Στους μη αλκοολικούς, με συγκέντρωση αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα 25-50 mg/100 ml, παρουσιάζονται τα πρώιμα συμπτώματα μέθης, που συνίστανται σε μεταβολή του συναισθήματος, διαταραχή των νοητικών λειτουργιών (συγκέντρωσης, μνήμης, κρίσης), άρση κοινωνικών αναστολών και αταξία κινήσεων και βάδισης. Σε επίπεδο 100mg/ml, υπάρχει συναισθηματική αστάθεια, νυσταγμός, δυσαρθρία, διπλωπία, αταξία και αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα (ταχυκαρδία, μυδρίαση, έξαψη) (3). Ψηλότερα επίπεδα οδηγούν σε υπόταση, υποθερμία, οξεία συγχυτική κατάσταση και τελικά κώμα. Επίπεδο αλκοόλης στο αίμα άνω των 500mg/ml προκαλεί καταστολή του αναπνευστικού κέντρου και θάνατο. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις από τη δράση του αλκοόλ, εκτός από τη συγκέντρωση της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα, εξαρτώνται και από άλλους παράγοντες, όπως: ο ρυθμός ανόδου του επιπέδου της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα (η βραδεία άνοδος προκαλεί ηπιότερη μέθη, παρά η ταχύτερη άνοδος στο ίδιο επίπεδο), η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ και η ανάπτυξη ανοχής, γενετικοί παράγοντες, σύγχρονη λήψη άλλων ουσιών, το συνολικό ποσό αλκοόλης που έχει καταναλωθεί (3,4).

Παθολογική μέθη: Πρόκειται για σπάνιες περιπτώσεις που το αλκοόλ εξασκεί διεγερτική μάλλον, παρά κατασταλτική δράση (1). Αναφέρεται και ως άτυπη μέθη, οξεία αλκοολική παρανοϊκή κατάσταση και ιδιοσυγκρασιακή δηλητηρίαση από αλκοόλ. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ξεσπάσματα επιθετικής και καταστροφικής συμπεριφοράς. Ακολουθεί βαθύς ύπνος, ενώ στο ξύπνημά τους δεν έχουν ανάμνηση του επεισοδίου. Θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από επιληπτικές κρίσεις του κροταφικού λοβού, που καμιά φορά έχουν κρίσεις θυμού και βίας. Συνήθως, δεν

χρειάζεται θεραπεία για την αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από αλκοόλ. Σε περιπτώσεις όμως κώματος απαιτούνται μέτρα υποστήριξης κυκλοφορίας και αναπνοής, αντιμετώπιση τραυματικών, λοιμωδών και μεταβολικών επιπλοκών και παρεντερική χορήγηση θειαμίνης για να προληφθεί η εγκεφαλοπάθεια Wernicke. Τα “μνημονικά κενά” (“blackouts”), αναφέρονται σε παροδικά επεισόδια αμνησίας, κατά την διάρκεια μέθης. Όταν ο ασθενής ξεμεθύσει δεν έχει ανάμνηση του επεισοδίου. Θεωρείται ότι η εμφάνιση “μνημονικών κενών” αποτελεί ένα πρώιμο και σοβαρό δείκτη ανάπτυξης εξάρτησης από το αλκοόλ (1).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΛΚΟΟΛ

Η αποχή από το αλκοόλ, στους χρόνιους αλκοολικούς ή σε φυσιολογικά άτομα μετά από υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, προκαλεί την εμφάνιση μιας σειράς επιπλοκών που αναφέρονται ως “σύνδρομο απόσυρσης από το αλκοόλ”, (“alcohol withdrawal syndrome”) (5). Πρόκειται για ένα φάσμα συμπτωμάτων και σημείων, που η βαρύτητά τους κυμαίνεται από τον τρόπο μέχρι το απειλητικό για τη ζωή τρομώδες παραλήρημα. Στο σύνδρομο απόσυρσης υπάρχει μια “συνέχεια” μεταξύ των ποικίλων συμπτωμάτων, χωρίς να υπάρχουν στεγανά μεταξύ τους. Κλινικά, διακρίνονται σε ήπιο /έλασσον και σοβαρό/μείζον σύνδρομο (6).

Ήπιο σύνδρομο απόσυρσης. Οι ελάσσονες εκδηλώσεις της απόσυρσης παρουσιάζονται εντός 24 ωρών από την αποχή. Περιλαμβάνουν ναυτία, εμετό, ανησυχία, τρόμο, εφίδρωση, ταχυκαρδία και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Μπορεί να υπάρχουν και ψευδαισθήσεις.

Σοβαρό σύνδρομο απόσυρσης. Εμφανίζεται μετά από 24 ώρες μέχρι 5 ημέρες από την αποχή. Χαρακτηρίζεται από αποπροσανατολισμό, ανησυχία, ψευδαισθήσεις και βαριά διαταραχή του αυτονόμου. Επιληπτικές κρίσεις μπορούν να συμβούν σε σύνδρομο απόσυρσης οποιασδήποτε βαρύτητας.

Ο τρόμος εμφανίζεται τις πρώτες 8 ώρες και αυξάνεται σε ένταση σε 24 ώρες μετά την αποχή από τη λήψη αλκοόλ. Ο ασθενής παρουσιάζει επίσης αϋπνία, άγχος, ταχυκαρδία και ναυτία, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και ψευδαισθήσεις.

Οι ψευδαισθήσεις μπορεί να εμφανισθούν μέσα στο πρώτο 24ωρο από το τελευταίο ποτό. Παρουσιάζονται στο 1/4 περίπου των περιπτώσεων. Είναι συνήθως οπτικές και πιο σπάνια ακουστικές ή μικτές (7). Κατά το αρχικό στάδιο της απόσυρσης, οι ψευδαισθήσεις αναγνωρίζονται από τον ασθενή ως ψευδείς. Στο τελικό στάδιο, τις αντιλαμβάνεται ως αλη-

θινές και μπορεί να προκαλέσουν άγχος και φόβο. Σημειώνεται ότι ο ασθενής δεν είναι συγχυτικός (διαφοροποίηση από το τρομώδες παραλήρημα).

Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν ένα από τα μείζονα φαινόμενα της απόσυρσης από το αλκοόλ και συμβαίνει στο 10%, περίπου των ασθενών με συνδρ. απόσυρσης (7). Εμφανίζονται μέσα σε 12-48 ώρες από την έναρξη της αποχής. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων από στέρηση του αλκοόλ είναι τα παρακάτω: α) πρόκειται για γενικευμένες κρίσεις με τονικοκλονικούς σπασμούς (η εστιακή έναρξη δείχνει ως αίτιο μια εστιακή εγκεφαλική βλάβη). β) οι κρίσεις είναι 3 ή λιγότερες και συμβαίνουν εντός χρονικού διαστήματος 12 ή λιγότερων ωρών (πάνω από 3 κρίσεις ή κρίσεις που υποτροπιάζουν πέραν των 12 ωρών μετά την εμφάνιση της πρώτης κρίσης θα πρέπει να οδηγήσουν σε πλήρη έλεγχο για εγκεφαλική βλάβη ή άλλα λανθάνοντα αίτια) γ) συνήθως συμβαίνουν στη μέση ηλικία (κρίσεις σχετιζόμενες με το αλκοόλ σε ηλικία <30 ή >60 ετών, συνήθως οφείλονται σε άλλα αίτια (8)). Οι ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις που οφείλονται στην απόσυρση από το αλκοόλ, χωρίς σημεία τραυματισμού και χωρίς εστιακή νευρολογική σημειολογία δεν έχουν ανάγκη περαιτέρω διαγνωστικής διερεύνησης με CT εγκεφάλου (9,10). Αντιθέτως, οι ασθενείς που παρουσιάζουν εστιακές επιληπτικές κρίσεις, εστιακό νευρολογικό έλλειμμα, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, πάνω από 6 επιληπτικές κρίσεις ή κρίσεις που διαρκούν πάνω από 6 ώρες, status epilepticus ή παρατεταμένη μετακριτική κατάσταση, χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση για τον αποκλεισμό άλλου αιτίου. Παρόμοιος έλεγχος είναι επίσης σκόπιμο να γίνεται και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (11). Η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία επιτρέπει την παρακολούθηση για πιθανή εμφάνιση υποτροπής των κρίσεων ή τρομώδους παραληρήματος. Οι επιληπτικές κρίσεις από στέρηση αλκοόλ αυτοπεριορίζονται και δεν απαιτείται αντιεπιληπτική αγωγή (12,13). Όμως το status και οι παρατεταμένες κρίσεις αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Τρομώδες Παραλήρημα (Delirium Tremens) Αποτελεί την βαρύτερη από τις εκδηλώσεις απόσυρσης από το αλκοόλ, επειδή συνδέεται με σημαντική θνητότητα (5-15 %) (1) που οφείλεται σε λοίμωξη, παγκρεατίτιδα, υπόταση ή τραύμα. Τείνει να εμφανισθεί αργότερα από τις επιληπτικές κρίσεις λόγω απόσυρσης, αλλά συνήθως ξεκινάει 5 ημέρες μετά την αποχή. Παρουσιάζει τα κλινικά χαρακτηριστικά του ελάσσονος συνδρόμου απόσυρσης από το αλκοόλ, (με ταχυκαρδία, πυρετό, αφυδάτωση, υπεριδρωσία, ευερεθιστότητα, τρεμούλα, ψευδαισθήσεις), περισσότε-

ρο όμως έντονα και υπάρχει μια κατάσταση βαθιάς σύγχυσης (14,5). Η θεραπεία πρέπει να είναι άμεση και συνίσταται σε: διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών και του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, χορήγηση βενζοδιαζεπινών όπως η διαζεπάμη, 10-20 mg iv σε μεσοδιαστήματα που απαιτούνται για να παραμείνει ήσυχος ο ασθενής (καμιά φορά κάθε 5 λεπτά). Επιπλέον, μπορεί να βοηθήσει και η χορήγηση ενός β-bloker όπως η ατενολόλη, 50 mg po μία ή δύο φορές ημερησίως.

ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΛΚΟΟΛ

Εγκεφαλοπάθεια Wernicke. Περιγράφηκε πρώτη φορά το 1881 από τον Wernicke ως “ανωτέρα αιμορραγική λευκοεγκεφαλίτις”(15). Έχει οξεία ή υποξεία εισβολή και χαρακτηρίζεται από νοητική διαταραχή (συγχυτική κατάσταση, απάθεια, βυθιότητας), οφθαλμοκινητική προσβολή (νυσταγμός, παράλυση απαγωγού και συζυγούς στροφής του βλέμματος) και αταξία (16). Η αταξία αφορά κυρίως τη βάδιση και προκύπτει από τον συνδυασμό παρεγκεφαλιδικής και αιθουσαίας διαταραχής και της συνυπάρχουσας συχνά πολυνευροπάθειας. Η πάθηση παρατηρείται κυρίως, αν όχι αποκλειστικά, σε αλκοολικούς και οφείλεται σε κακή διατροφή και ιδιαίτερα σε ανεπάρκεια θειαμίνης (B1). Παθολογικά παρατηρείται αιμορραγία, απομυελίνωση και απώλεια νευροπυλίνου, πρωτίστως στον πρόσθιο και ανώτερο σκώληκα, στο θάλαμο, τα μαστία τους πυρήνες της 3^{ης}, 4^{ης}, 6^{ης} συζυγίας και τους αιθουσαίους πυρήνες (16). Η CT εγκεφάλου δείχνει διεγκεφαλική βλάβη, ενώ στην MRI διαπιστώνεται επιπλέον και ατροφία των μαστίων (17). Η διάγνωση συνήθως τίθεται από την ανταπόκριση στην αγωγή με θειαμίνη. Αρχικά χορηγούνται 100mg/ημ. Iv και κατόπιν po επί μακρόν. Οι οφθαλμοκινητικές διαταραχές διορθώνονται σε μία ή παραπάνω ημέρες, η σύγχυση και η αταξία σε εβδομάδες, αλλά ο νυσταγμός και η αμνησιακή συνδρομή παραμένουν σε κάποιο βαθμό (16).

Αμνησιακό σύνδρομο Korsakoff Αναφέρεται σε μια μοναδική και βαριά διαταραχή της μνήμης που χαρακτηρίζεται από: α) αδυναμία καθήλωσης νέων μνημονικών στοιχείων και επομένως αδυναμία απόκτησης νέων πληροφοριών και μαθήσεως (προχωρητική/anterograde amnesia) και β) αδυναμία ανάκλησης παλαιότερων πληροφοριών (αναδρομική αμνησία/retrograde amnesia). Συγχρόνως επηρεάζονται και άλλες νοητικές λειτουργίες, ιδιαίτερα της προσοχής και της συγκέντρωσης, όμως η διαταραχή της μνήμης είναι δυσανάλογα βαριά. Συχνά οι ασθενείς παρουσιάζουν μυθοπλασίες, οι οποίες δεν αποτελούν

ούτε σταθερό, ούτε ειδικό, για τη διάγνωση της νόσου σύμπτωμα και απουσιάζει στο χρόνιο στάδιο της. Όπως και η Wernicke, συνδέεται με τον αλκοολισμό και την πλημμελή θρέψη, μπορεί όμως να αποτελεί σύμπτωμα άλλων νοσημάτων με βλάβες του μεσεγκεφάλου και του έσω κροταφικού λοβού. Παρατηρείται στο 75% περίπου των αλκοολικών, που βρίσκονται σε στάδιο αποκατάστασης, μετά από εγκεφαλοπάθεια Wernicke (16). Το σ. Korsakoff και η εγκεφαλοπάθεια Wernicke διαπιστώθηκε, αρχικά, ότι έχουν παρόμοια παθολογικά ευρήματα στο τοίχωμα της 3^{ης} και 4^{ης} κοιλίας και τον υδραγωγό του Sylvius(18). Αυτή η συσχέτιση επιβεβαιώθηκε αργότερα, από άλλες κλινικές, νευροπαθολογικές και διατροφικές μελέτες που έδειξαν ότι στους αλκοολικούς, με διατροφική ανεπάρκεια ασθενείς, τα δύο σύνδρομα συνυπάρχουν και το σ. Korsakoff αποτελεί την χρόνια ψυχολογική εκδήλωση της εγκεφαλοπάθειας Wernicke (16,19). Ο συνδυασμός των συμπτωμάτων της εγκεφαλοπάθειας και των διαταραχών της μνήμης χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο Wernicke-Korsakoff. Αν υπάρχουν μόνο η σύγχυση, τα οφθαλμικά και τα αταξικά συμπτώματα, πρέπει να χρησιμοποιείται ο όρος εγκεφαλοπάθεια Wernicke. Υπεύθυνες για την διαταραχή της μνήμης θεωρούνται οι βλάβες στο ραχιαίο έσω τμήμα του θαλάμου (16), ενώ διαπιστώνονται βλάβες και στην καλύπτρα της γέφυρας και του προμήκους και στον φλοιό του ανώτερου σκώληκα της παρεγκεφαλίδας. Από ορισμένους υποστηρίζεται και η ύπαρξη ήπιων βλαβών του φλοιού του εγκεφάλου (20,21). Στην παθογένεια του συνδρόμου φαίνεται ότι συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες εκτός της έλλειψης θειαμίνης. Εν τούτοις, συνιστάται η χορήγηση θειαμίνης. Η πρόγνωση του συνδρόμου είναι κακή. Σχεδόν πλήρης αποκατάσταση συμβαίνει σε λιγότερο από το 20% των ασθενών(15).

Αλκοολική Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση. Πιθανώς, είναι η πιο συχνή από τις επίκτητες εκφυλίσεις της παρεγκεφαλίδας. Κλινικά παρουσιάζεται με προσδευτικά εξελισσόμενη κορμική αταξία κατά τη βάδιση, ενώ σπανιότερα υπάρχει αταξία άκρων και δυσαρθρία. Σε αντίθεση με τη Wernicke ο νυσταγμός είναι πολύ σπάνιος (22). Παθολογικά διαπιστώνεται εκφύλιση των κυττάρων του Purkinje, κυρίως στο πρόσθιο και άνω τμήμα του σκώληκα (23). Η CT και MRI εγκεφάλου δείχνουν ατροφία της παρεγκεφαλίδας(24). Θεραπευτικά συνιστάται χορήγηση θειαμίνης παρεντερικά, διακοπή του ποτού και κατάλληλη διατροφή.

Πελλάγρα. Η πάθηση, στην αλκοολική της μορφή, χαρακτηρίζεται από τις πρώιμες ψυχονοητικές και τις νευρολογικές διαταραχές, ενώ οι δερματικές και

γαστρεντερικές εκδηλώσεις συνήθως απουσιάζουν. Οφείλεται στην ανεπάρκεια της νιασίνης (νικοτινικό οξύ) ή της τρυπτοφάνης, που είναι το πρόδρομο του νικοτινικού, αμινοξυ (25). Στην εμφάνιση των νευρολογικών συμπτωμάτων φαίνεται ότι συμμετέχει και η έλλειψη πυριδοξίνης (26,27). Τα πρώιμα συμπτώματα συνίστανται σε ευερεθιστότητα, κόπωση, ανορεξία, αύπνια, απροσεξία, καταθλιπτικό συναίσθημα, αδυναμία συγκέντρωσης. Αργότερα εκδηλώνονται τα εγκεφαλοπαθητικά σημεία της νόσου, με οξεία συγχυτική κατάσταση, δυσκαμψία και μυοκλονίες. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν ψευδαισθήσεις, παρανοϊκές ιδέες, επιληπτικές κρίσεις, αταξία και πυραμιδικά σημεία. Παθολογικά διαπιστώνεται προσβολή των κινητικών νευρώνων του φλοιού, των πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους, των προσθίων κεράτων και των βασικών γαγγλίων (28). Θεραπευτικά, χορηγούνται *in* πολυβιταμινούχα σκευάσματα, που περιέχουν κυρίως νιασίνη και κατάλληλη διαιτητική αγωγή. Το νευρολογικό έλλειμμα μπορεί να αναστραφεί, παρά την αντίσταση στη θεραπεία με νιασίνη. Σε μερικούς ασθενείς παραμένει ως υπόλειμμα η άνοια.

Σύνδρομο Marchiafava-Bignami. Συμβαίνει συνήθως σε αλκοολικούς, υποσιτιζόμενους, μέσης ηλικίας άνδρες. Μερικοί έχουν και κίρρωση ήπατος. Οφείλεται σε διατροφική ανεπάρκεια ή σε μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από το αλκοόλ. Παθολογικά χαρακτηρίζεται από εστιακή απομυελίνωση και νέκρωση του μεσολοβίου και του προσθίου συνδέσμου (29). Μπορεί να υπάρχει νέκρωση και ινώδης γλοιώση του φλοιού του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού. Τυπικά, υπάρχει μια προοδευτικά εξελισσόμενη, για αρκετές εβδομάδες, γνωσιακή διαταραχή με οξεία συγχυτική κατάσταση, στούπορ, κώμα και άνοια. Επίσης, επιληπτικές κρίσεις, δυσαρθρία, πυραμιδικές εκδηλώσεις και ακράτεια, ενώ άλλοι παρουσιάζουν τυπική μετωπιαία συνδρομή. Η αποχή από το αλκοόλ και η καλή διατροφή μπορεί να βοηθήσουν, όμως οι ασθενείς παραμένουν με μετωπιαίου τύπου άνοια.

Κεντρική Γεφυρική Μυελινόλυση. Είναι μια σπάνια απομυελινωτική διαταραχή και παρατηρείται συχνότερα σε αλκοολικούς. Η απομυελίνωση καταλαμβάνει τη βάση της γέφυρας, όμως μπορεί να συμμετέχουν τα βασικά γαγγλία, ο θάλαμος και η υποφλοιώδης λευκή ουσία (30,31). Το αίτιο που την προκαλεί είναι άγνωστο. Στις περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνει σε ασθενείς με υπονατριαιμία, ιδιαίτερα μετά από γρήγορη διόρθωσή της (32). Κλινικά εμφανίζεται με οξεία συγχυτική κατάσταση, κώμα, "σύνδρομο εγκλεισμού", σπαστική παραπάρεση ή τετραπάρεση δυσαρθρία και δυσφαγία. Η MRI μπορεί να δείξει την

βλάβη της γέφυρας (33). Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Σε ασθενείς με υπονατριαιμία, συνιστάται περιορισμός του ρυθμού διόρθωσης της υπονατριαιμίας, προς αποφυγή του κινδύνου απομυελίνωσης (διόρθωση με ρυθμό όχι > 12 mmol /L /ημ, αυξανόμενης της συγκέντρωσης Na όχι >120-130 mmol/L) (34).

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Το κοινότερο αίτιο της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι η αλκοολική κίρρωση. Η εγκεφαλική δυσλειτουργία πιθανώς σχετίζεται με τη συγκέντρωση αμμωνίας και άλλων νιτρογενών τοξινών στον εγκέφαλο ή με την παραγωγή ενδογενών μορίων παρόμοιων με τις βενζοδιαζεπίνες (35). Παθολογικά, διαπιστώνεται εστιακή νέκρωση και απώλεια νευρώνων στον φλοιό του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στις βρεγματικές περιοχές, και στα βασικά γαγγλία και την παρεγκεφαλίδα. Χαρακτηριστικά, παρατηρείται στις προσβληθείσες περιοχές αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των πρωτοπλασματικών αστροκυττάρων (36). Κλινικά, οι ασθενείς εμφανίζουν ποικίλου βαθμού ανοϊκές εκδηλώσεις. Υπάρχει βραδύτης στις απαντήσεις, διαταραχή της προσοχής, της συγκέντρωσης, αδυναμίας σχηματισμού ιδεών, μείωση του αποθέματος πρόσφατων πληροφοριών και της ικανότητας εκμάθησης. Η συνύπαρξη χοραιοσθένωσης, δυσαρθρίας, παρεγκεφαλιδικής αταξίας, τρόμου και πυραμιδικών σημείων, έχει διαγνωστική αξία. Συνήθως, υπάρχουν και συστηματικές εκδηλώσεις, όπως ασκίτις, οίδημα, ίκτερος και ηπατομεγαλία. Ο παρακλινικός έλεγχος δείχνει αύξηση της αμμωνίας στο αίμα, αύξηση γλουταμίνης στο ENY(37) και χαρακτηριστικά τριφασικά κύματα στο ΗΕΓ. Θεραπευτικά, διορθώνονται οι προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως η αιμορραγία του γαστρεντερικού και το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών, μειώνεται η λήψη πρωτεϊνών, χορηγείται λακτουλόζη (30mL PO ή PR κάθε 4-6 ώρες) ή Νεομυκίνη (1g PO 2-4 φορές ημερησίως). Πειραματικά έχει δοκιμασθεί ο ανταγωνιστής υποδοχέων βενζοδιαζεπινών flumazenil, με καλά αποτελέσματα στην αναστροφή της πορείας της εγκεφαλοπάθειας (35).

Αλκοολική Πολυνευροπάθεια. Ο επιπολασμός της αλκοολικής νευροπάθειας είναι δύσκολο να καθορισθεί, κυρίως λόγω της αδυναμίας προσδιορισμού της ακριβούς ποσότητας αλκοόλ που έχει καταναλωθεί και του βαθμού υποσιτισμού των ασθενών. Σε μελέτες από ενδοοικογενειακό πληθυσμό, το ποσοστό των χρόνιων αλκοολικών που αναπτύσσουν εμφανή συμπτώματα και σημεία νευροπάθειας ανέρχεται σε 10-15% (38). Με ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια υπολογίζεται ότι προσβάλλεται το 1/3 των χρόνιων αλκοολικών (39). Συχνά συνυπάρχουν και άλλες επι-

πλοκές του χρόνιου αλκοολισμού, όπως, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, παρεγκεφαλιδική εκφύλιση και σύνδρομο Wernicke-Korsakoff. Σε μία σειρά, π.χ. άνω του 50% των ασθενών με Wernicke-Korsakoff είχε ταυτόχρονα και ενδείξεις νευροπάθειας (5). Ο παθογενετικός μηχανισμός της αλκοολικής νευροπάθειας δεν έχει αποσαφηνισθεί. Άλλοι υποστηρίζουν ότι οφείλεται στην άμεση τοξική δράση του αλκοόλ (40) και άλλοι σε έλλειψη διατροφικών παραγόντων και ιδιαίτερα της θειαμίνης (38). Κλινικά, πρόκειται για περιφερική, συμμετρική, αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια. Η εισβολή των συμπτωμάτων είναι συνήθως ύπουλη, με αιμωδίες στα πέλματα, οι οποίες επεκτείνονται προοδευτικά κεντρομελικά. Υπάρχει πόνος στις γαστροκνημίες, ενώ το 20% των ασθενών εμφανίζει δυσαισθητικό πόνο, του τύπου της καυσαλγίας. Με την πρόοδο της νόσου, διαπιστώνεται βαριά διαταραχή της επιπόλης και εν τω βάθει αισθητικότητας περιφερικά, με συνοδό ατροφία και αδυναμία των περιφερικών μυών των άκρων ποδών, και κατάργηση των αχιλλείων αντ/ων. Στις βαρύτερες περιπτώσεις υπάρχει αδυναμία και από τα περιφερικά τμήματα των άνω άκρων. Συχνά διαπιστώνονται και τροφικές μεταβολές του δέρματος (υπέρχρωση, οίδημα, έλκη, κυτταρίτις) στα περιφερικά τμήματα των κάτω άκρων. Η κλινική εικόνα μπορεί να επιπλακεί από παρέςεις από πίεση των περιφερικών νευρών (κυρίως του κερκιδικού και του περονιαίου). Ηλεκτροφυσιολογικά (41) διαπιστώνεται μείωση του ύψους του αισθητικού δυναμικού του γαστροκνημιαίου ν. και του σύνθετου κινητικού δυναμικού του περονιαίου ν., με σχετικά καλή διατήρηση της αισθητικής και κινητικής ταχύτητας αγωγής. Η βιοψία του γαστροκνημιαίου ν. (42,43) αποκαλύπτει την εικόνα πρωτοπαθούς αξονικής βλάβης με βαλλεριανή εκφύλιση εμμύελων και αμύελων ινών και δευτερογενή εστιακή απομυελίνωση.

Αλκοολική μυοπάθεια: Διακρίνεται σε οξεία και χρόνια μορφή (44). Η οξεία αλκοολική μυοπάθεια, εμφανίζεται αιφνίδια, σε χρόνιους αλκοολικούς, συνήθως μετά από πολύ βαριά μέθη. Χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία, ευαίσθητους ή επώδυνους οίδηματώδεις μύες και κράμπες (45). Τα συμπτώματα είναι σχετικά ήπια στους περισσότερους ασθενείς. Σε 10 με 15 ημέρες βελτιώνονται ο πόνος και το οίδημα, ενώ η μυϊκή ισχύς επανέρχεται στην προηγούμενη κατάσταση της. Υπάρχει μεγάλη αύξηση της CK και μυοσφαιρινουρία. Η βιοψία του μύος δείχνει, κατά προτίμηση, προσβολή των τύπου I (αερόβιων ή βραδείας σύσπασης) μυϊκών ινών, με νέκρωση και αποδιοργάνωση των μυοϊνιδίων και φλεγμονώδη αντίδραση (46). Η χρόνια αλκοολική μυοπάθεια προσβά-

λει το 1/2 με 1/3 των χρόνιων αλκοολικών (45). Παρουσιάζεται ως προοδευτική, ανώδυνη, κεντρομελική μυϊκή αδυναμία και ατροφία. Τα πόδια προσβάλλονται περισσότερο από τα χέρια. Η μυϊκή ισχύς επανέρχεται μήνες μετά τη διακοπή κατανάλωσης αλκοόλ. Η αύξηση της CK είναι μικρή και η μυοσφαιρινουρία σπάνια. Η ιστολογική εξέταση δείχνει ατροφία των τύπου II (αναερόβιων ή ταχείας σύσπασης) μυϊκών ινών χωρίς νέκρωση ή φλεγμονή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Victor M, Adams RD: Clinical effects of alcohol on the nervous system. In: Principles of Neurology, Victor M., Adams RD, eds, McGraw-Hill Inc, International, 1993, 908
2. Gonzales RA, Hoffman PL: Receptor-gated ion channels may be selective CNS targets for ethanol. Trends in Pharmacol Sci, 1991, 12:1
3. Schenker S: Clinical features, Pathogenesis, and Treatment. In: Effects of alcohol on the brain, Lieber C.S., ed, W.B. Saunders, Philadelphia, 1982.
4. Goldstein D.B. Pharmacology of alcohol. Oxford University Press, New York, 1983.
5. Victor M, Adams RD: The effect of alcohol on the nervous system. Proc Assoc Res Nerv Ment Dis 32: 526, 1953.
6. McMicken DB. Alcohol withdrawal syndromes. Emerg Med Clin North Am, 1990, 8: 805-816
7. Victor M, Brausch C. The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. Epilepsy, 1967, 8: 1-20
8. Earnst MP: Seizures. In: Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse, Brust C.M.J., ed, Neurol. Clin, 1993, 11(3):567
9. Earnst MP, Feldman H, Marx JA, et al: Intracranial lesions shown by CT scans in 259 cases of first alcohol-related seizures. Neurology 1998, 38: 1561
10. Feussner JR, Linfors EW, Blessing CL, et al: Computer tomography brain scanning in alcohol withdrawal seizures: Value of the neurologic examination. Ann Intern Med, 1981, 94: 519
11. Morris JC, Victor M: Alcohol Withdrawal Seizures. Emerg Clin North Am, 1987, 5:827
12. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP: Seizures associated with recreational drug abuse. Neurology 1989, 39:1037-1039
13. Hillbom M, Tokola R, Kuusela V, et al: Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. Alcohol, 1989, 6: 223-226
14. Isbell H, Fraser HF, Wikler A, et al: An experimental study of the etiology of "rum fits" and delirium tremens. Quart J Stud Alcohol, 1955, 16:1
15. Wernicke C: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studierende, vol 2. Kassel, Theodor Fischer, 1881, 229-242
16. Victor M, Adams RD, Collins GH: The Wernicke-Korsakoff syndrome and Related Neurologic Disorders

- Due to Alcoholism and Malnutrition, FA Davis,ed2, Philadelphia, 1989.
17. Charness ME, DeLaPaz RL: Mamillary body atrophy in Wernicke's encephalopathy: Antemortem identification using magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*,1987, 22:595
 18. Gamper E: Zur frage der Polioencephalitis Hemorragica der chronischen Alkoholiker:Anatomische Befund beim alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. *Dtsch Z Nerenheilkd*, 1928, 102: 122
 19. Malamud W, Scillicorn SA: Relationship between Wernicke and Korsakoff syndrome. *Arch Neurol Psychiatry*,1956, 76:585
 20. Courville CB: Effects of alcohol onthe nervous system of man. San Lucas Press, Los Angeles,1955.
 21. Carmichael EA, Stern RO: Korsakoff syndrome: Its histopathology. *Brain*,1931, 54: 189
 22. Victor M, Adams RD, Mancall EL: A restricted form of cerebellar cortical degeneration occuring in alcoholic patients. *Arch Neurol*, 1956, 76: 579
 23. Greenberg A D: Ethanol and sedatives. In:Neurologic complications of drug and alcohol abuse,Brust C.M.J,ed, *Neurol. Clinics*,1993, 11(3):527
 24. Hillbom M, Muuronen A, Holm L,et al: The clinical versus radiological diagnosis of alcoholic cerebelar degeneration. *J Neurol Sci*, 1986, 73: 45
 25. Goldsmith GA, Sarret HP, Register VC, et al: Studies of niacin requirement in man: Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. *J Clin Invest*, 1952, 31: 533
 26. Victor M, Adams RD: Neuropathology of experimental vitamine B6 deficiency in monkeys. *Am J Clin Nutr*, 1956, 4:346
 27. Viter RW, Mueller JF, Glazer HS, et al: The effect of vitamine B6 deficiency induced by desoxypyridoxine in human beings. *J Lab Clin Med*,1953, 42:335
 28. Serdaru M, Hausser Hauw C, Laplane D, et al: The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy: A retrospective analysis of 22 cases studied pathologically. *Brain*,1988, 111:829
 29. Ironside R, Bosanquet FD, McMenemy WH: Central demyelination of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami disease). *Brain*,1961, 84:212
 30. Adams RD,Victor M, Mancall EL: Central Pontine Myelinolysis.A hitherto undescribed disease occuring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol*,1959, 81: 154
 31. Wright DG, Lauren R, Victor M: Pontine and extrapontine myelinolysis.*Brain*,1974, 97:785
 32. Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS: Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol*,1982, 11: 128
 33. Miller GM, BakerHL, Okazaki H, et al: Central pontine myelinolysis and its imitators:MR findings. *Radiology*,1988, 168:795
 34. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med*,1986, 314: 1535
 35. Basile AS, Jones EA, Skolnick P: The pathogenesis and treetment of hepatic encephalopathy: Evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligants. *Pharmacol Rev*,1991, 43: 27
 36. Adams RD, Foley JM: The neurological disorder associated with liver disease.*Res Publ Assn Res Nerv Ment Dis*,1953, 32: 198
 37. Fishmann RA: *Cerbrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*, ed 2. WB Saunders, Philadelphia, 1993.
 38. Victor M. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: *Peripheral Neuropathy*, Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, eds., WB Saunders, Philadelphia. 1975, 1030-1066
 39. Monforte R, Estruch R, Valls-Solle J, et al: Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose related toxic effect of alcohol. *Arch Neurology*, 1995, 52: 45-51
 40. Pessione F, Gerchstein JL, Rueff B. Parental history of alcoholism: a risk factor for alcohol-related peripheral neuropathies. *Alcohol Alcohol*, 1995, 30: 749-754
 41. Beshe F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological and biopsy findings. *Ann Neurol*, 1977, 2:95-110
 42. Walsh JC, McLeod JG. Alcoholic neyropathy. An electrophysiological and histological study. *J Neurol Sci*, 1970,10: 457-469
 43. Tredici G, Minazzi M. Alcoholic neuropathy. An electron microscopic study. *J Neurol Sci*, 1975, 25:333-346
 44. Charness ME, Simon RP, Greenberg DA: Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med*, 1989, 321: 442-54
 45. Hilton-Jones D, Squier M, Taylor D, et al: Toxic and nutritional myopathies. In: *Metabolic Myopathies*. WB Saunders, Philadelphia, 1995, 203-224
 46. Kopyt N, Myers AR, Mandel S, et al: Recurrent rhabdomyolysis as a manifestation of alcoholic myopathy. *Arch Intern Med* 1984,144: 821-23

Αλκοολισμός. Ψυχιατρικές και κοινωνικές πτυχές του προβλήματος

Π. Ντάλλη¹, Σ. Θεοδωροπούλου²

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιθυλική αλκοόλη (αιθανόλη) είναι, μετά την καφεΐνη, η συχνότερα χρησιμοποιούμενη εξαρτησιογόνος ουσία (1).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπολογίζει ότι σχεδόν 62 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από αλκοολισμό. Στην Αμερική το ποσοστό των ατόμων που αντιμετωπίζει προβλήματα σχετιζόμενα με τη χρήση του αλκοόλ, αγγίζει το 14% του πληθυσμού (2). Σε πανελλήνια συγχρονική έρευνα (cross-sectional), βρέθηκε ότι το 25% των ενηλίκων 18-64 ετών και το 12,8% των εφήβων 12-17 ετών, ανέφερε συστηματική κατανάλωση αλκοόλ (3). Η διαταραχή είναι συχνότερη στους άνδρες και ο λόγος άνδρες:-γυναίκες είναι της τάξης του 2:1 ή 3:1 (4).

Οι ιατρικές επιπτώσεις της κατάχρησης αλκοόλ είναι σοβαρές και σε μερικές περιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή. Το οικονομικό κόστος για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν από την κατάχρηση αλκοόλ είναι πολύ υψηλό και οι αρνητικές κοινωνικές επιπτώσεις εξαιρετικά σοβαρές. Το πρόβλημα καταδεικνύεται από το υψηλό ποσοστό τροχαίων και άλλων ατυχημάτων, βίαιων και εγκληματικών ενεργειών και αυτοκτονιών που συμβαίνουν υπό την επήρεια αλκοόλ (5-7).

Η αιτιοπαθογένεια του αλκοολισμού αποτελεί αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας. Έχουν ενοχοποιηθεί ποικίλοι παράγοντες, βιολογικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοί. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αλκοολισμού στους γονείς και τα αδέρφια των αλκοολικών, σε σύγκριση με αυτήν αντίστοιχων ομάδων υγιών μαρτύρων, συνηγορεί υπέρ μιας γενετικής προδιάθεσης (4).

ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΙΘΥΛΙΚΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Η αιθυλική αλκοόλη ανήκει στα κατασταλτικά του

κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και η χρήση της ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης σωματικής και ψυχολογικής εξάρτησης.

Σύμφωνα με παλαιότερες απόψεις, η αλκοόλη σε υψηλές δόσεις δρα ως γενικό κατασταλτικό των νευρικών μεμβρανών και των συνάψεων. Λόγω της υψηλής λιποφιλίας και της υδατοδιαλυτότητάς της διαχέεται στις μεμβράνες των νευρώνων με επακόλουθο την αλλοίωση και διαταραχή της ισορροπίας τους (9).

Νεότερα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αλκοόλη ασκεί τη δράση της σε ενδοκυττάριας νευρομεταβιαστικές διεργασίες και επηρεάζει τη δραστηριότητα ποικίλων νευρομεταβιαστών, ειδικότερα του γλουταμινικού οξέος (διεγερτικός νευρομεταβιαστής) και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος-GABA (ανασταλτικός νευρομεταβιαστής). Όπως και άλλες ουσίες που οδηγούν σε κατάχρηση, η αλκοόλη φαίνεται ότι ενεργοποιεί εγκεφαλικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην ανταμοιβή και τη θετική ενίσχυση (ντοπαμινεργικό σύστημα ανταμοιβής) (8,9).

Υποδοχείς γλουταμινικού οξέος: Η αιθυλική αλκοόλη είναι ισχυρός αναστολέας της λειτουργίας των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος. Οι NMDA υποδοχείς είναι ιοντοτροπικοί και ελέγχουν τη διέλευση ιόντων ασβεστίου (Ca⁺⁺) στο εσωτερικό του κυττάρου. Σε μια άλλη ρυθμιστική θέση – θέση σύνδεσης – τα ιόντα μαγνησίου (Mg⁺⁺) αποκλείουν το κανάλι ιόντων ασβεστίου (Ca⁺⁺). Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι NMDA υποδοχείς συμμετέχουν στην πλαστικότητα του εγκεφάλου και στις διεργασίες μάθησης και μνήμης (9).

Σε χρόνια λήψη αλκοόλης, λόγω παρατεταμένης καταστολής των NMDA υποδοχέων, παρατηρείται αντισταθμιστική αύξηση του αριθμού των υποδοχέων αυτών (up regulation). Η κατάργηση της ανασταλτικής δράσης της αιθανόλης, που συμβαίνει με τη διακοπή της λήψης της, οδηγεί σε έξαρση της λειτουργίας των NMDA υποδοχέων, στην οποία μπορεί να αποδοθεί η υπερδιεγερσιμότητά τους (8-10).

Υποδοχείς GABA_A: Ο GABA_A υποδοχέας είναι επί-

¹Ειδικευόμενη Ψυχιατρικού Τμήματος Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός",

²Διευθύντρια Ψυχιατρικού Τμήματος Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

σης ιοντοτροπικός υποδοχέας και η ενεργοποίηση του οδηγεί στη διάνοιξη των διαύλων ιόντων χλωρίου (Cl⁻). Η εισροή ιόντων χλωρίου (Cl⁻) υπερπολώνει το κύτταρο και μειώνει τη διεγερσιμότητα του. Η αιθανόλη ευοδώνει τη διαμεσολαβούμενη από το GABA εισροή ιόντων χλωρίου (Cl⁻). Η συνεπαγόμενη μείωση των εκπολωτικών επιδράσεων σχετίζεται με την αγχώλυση, την επίδραση στη λειτουργία της μνήμης και με την αναισθητική δράση της αιθανόλης (9-11).

Ντοπαμινεργικό νευρωνικό σύστημα ανταμοιβής: Υπάρχουν ενδείξεις ότι αποτελεί το κοινό νευροβιολογικό υπόστρωμα της ανταμοιβής. Το σύστημα αυτό ενεργοποιείται από τις περισσότερες εξαρτησιογόνες ουσίες, μέσω της ευόδωσης της ντοπαμινεργικής νευρομεταβίβασης. Ειδικότερα, αφορά στις ντοπαμινεργικές προβολές από την κοιλιακή καλύπτρα προς τον επικλινή πυρήνα και τον μετωπιαίο φλοιό. Το σύστημα ανταμοιβής υπόκειται στον ρυθμιστικό έλεγχο άλλων νευρωνικών συστημάτων όπως το GABAεργικό και το σεροτονινεργικό. Επιπρόσθετα, η αιθανόλη ευοδώνει την απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών, μέσω σύνδεσης με τους μ και δ υποδοχείς των οπιοειδών. Η δράση τους αυτή διεγείρει το κύκλωμα ανταμοιβής του εγκεφάλου και προκαλεί απελευθέρωση ντοπαμίνης (10,12).

Σεροτονίνη: Είναι πιθανόν η σεροτονινεργική δυσλειτουργία να εμπλέκεται στην παθογένεια του αλκοολισμού. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στο ρόλο των υποτύπων 5HT₂ και 5HT₃ υποδοχέων της σεροτονίνης που εντοπίζονται στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του επικλινούς πυρήνα (10,11).

ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρίας, στην τελευταία αναθεώρηση του (DSM-IV-TR), ταξινομεί τις διαταραχές τις σχετιζόμενες με αλκοόλ σε:

1. Διαταραχές της χρήσης του αλκοόλ. Σ'αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται: **α) η κατάχρηση αλκοόλ**, η οποία αποτελεί ένα δυσπροσαρμοστικό πρότυπο χρήσης. Έχει αρνητικές επιπτώσεις όπως την αποτυχία του ατόμου στην εκπλήρωση βασικών υποχρεώσεων του ή την κατ'επανάληψη εμπλοκή του με το νόμο, **β) η εξάρτηση από αλκοόλ**, που εκδηλώνεται με τη συνεχώς αυξανόμενη κατανάλωση αλκοόλ παρά τις επιπτώσεις στην υγεία και τις κοινωνικές σχέσεις του ατόμου. Χαρακτηρίζεται από την ανοχή, τα συμπτώματα στέρησης, τις αποτυχημένες προσπάθειες διακοπής και τη συνεχώς μεγαλύτερη δαπάνη χρόνου για

την απόκτηση ή τη χρήση αλκοόλ και την ανάνηψη από τη δράση του (4,13).

2. Διαταραχές προκαλούμενες από το αλκοόλ. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τη μεγάλη ομάδα των συνδρόμων που προκαλούνται από την ουσία (Πίνακας 1). Άλλες διαταραχές που σχετίζονται με το αλκοόλ, ταξινομούνται σε ξεχωριστές διαγνωστικές κατηγορίες του εγχειριδίου (4).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διαταραχές σχετιζόμενες με το αλκοόλ

Διαταραχές χρήσης του αλκοόλ

- Κατάχρηση αλκοόλ
- Εξάρτηση από αλκοόλ

Διαταραχές προκαλούμενες από το αλκοόλ

- Αλκοολική τοξίκωση
- Αλκοολική απόσυρση
- Παραλήρημα (delirium) αλκοολικής τοξίκωσης
- Αλκοολικό στερεητικό παραλήρημα ή τρομώδες παραλήρημα (delirium tremens)
- Επιμένουσα άνοια
- Επιμένουσα αμνησιακή διαταραχή
- Ψυχωτική διαταραχή*
- Διαταραχή της διάθεσης*
- Αγχώδης διαταραχή*
- Σεξουαλική δυσλειτουργία*
- Διαταραχή ύπνου*
- Μη αλλιώς προσδιοριζόμενη διαταραχή

* Από τοξίκωση ή απόσυρση

Αλκοολική τοξίκωση

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της αλκοολικής τοξίκωσης σχετίζεται κατά προσέγγιση με τη συγκέντρωση της αλκοόλης στο αίμα, η οποία υποδηλώνει τη συγκέντρωση της στον εγκέφαλο. Τα διαγνωστικά κριτήρια της αλκοολικής τοξίκωσης φαίνονται στον Πίνακα 2 (4).

Ειδικότερα, η ιδιοσυγκρασιακή αλκοολική τοξίκωση, διάγνωση η οποία από μερικούς αμφισβητείται, αναφέρεται σε σύνδρομο με σοβαρές διαταραχές συμπεριφοράς που εκδηλώνεται ταχύτατα μετά την κατανάλωση ελάχιστης ποσότητας οινοπνεύματος. Η κατανάλωση αυτής της ποσότητας δεν θα είχε αρνητική επίδραση στους περισσότερους των ανθρώπων (4).

Αλκοολική απόσυρση

Χρόνιοι και βαρείς πότες μπορεί να παρουσιάσουν σύνδρομο απόσυρσης μετά την παύση ή τη μείωση της λαμβανόμενης ποσότητας οινοπνεύματος. Πα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Διαγνωστικά κριτήρια αλκοολικής τοξίκωσης

- A. Πρόσφατη λήψη αλκοόλ
 B. Κλινικά σημαντικές δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορικές ή ψυχολογικές αλλαγές (αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη λήψη αλκοόλ)
 Γ. Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:
 α) δυσαρθρική ομιλία
 β) ασυνέργια
 γ) ασταθής βάδιση
 δ) νυσταγμός
 ε) έκπτωση της προσοχής ή της μνήμης
 στ) εμβροντησία ή κόμα
 ζ) επιληπτικές κρίσεις τύπου grand-mal
 Δ. Τα συμπτώματα δεν οφείλονται σε γενική σωματική κατάσταση ή σε άλλη ψυχική διαταραχή

ράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του συνδρόμου, ή επιβαρύνουν τη συμπτωματολογία του, είναι η κόπωση, η κακή διατροφή, η υποκείμενη σωματική νόσος και η κατάθλιψη. Ο κίνδυνος θνητότητας ασθενών με βαριά συμπτώματα αλκοολικής απόσυρσης φτάνει το 5%.

Ο τρόμος αποτελεί το κλασικό σημείο της απόσυρσης από το αλκοόλ και εμφανίζεται 6-8 ώρες μετά τη διακοπή του. Συμπτώματα όπως ευερεθιστότητα, γαστρεντερικές διαταραχές, συμπαθητική υπερδραστηριότητα, επιληπτικές κρίσεις και ψυχωτικές εκδηλώσεις μπορεί να εκδηλωθούν τις επόμενες 8-24 ώρες της διακοπής. Το σύνδρομο είναι πιθανό να εξελιχθεί σε τρομώδες παραλήρημα εντός 3-7 ημερών.

Οι βενζοδιαζεπίνες, αποτελούν φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση του συνδρόμου και την πρόληψη της εμφάνισης τρομώδους παραληρήματος. Έχει διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητά τους στον έλεγχο του άγχους, της εφίδρωσης, του τρόμου, της ταχυκαρδίας και των επιληπτικών κρίσεων. Προτιμώνται οι βενζοδιαζεπίνες παρατεταμένης δράσης όπως η διαζεπάμη και το χλωροδιαζεποξείδιο. Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε άτομα με σοβαρή ηπατική νόσο προτιμάται η χορήγηση λοραζεπάμης. Οι περισσότερες βενζοδιαζεπίνες μπορεί να χορηγηθούν *per os* ή παρεντερικώς. Αποφεύγεται η ενδομυϊκή χορήγηση διαζεπάμης λόγω της ασταθούς απορρόφησης της. Χρειάζεται τιτλοποίηση της δόσης, με έναρξη της θεραπείας με υψηλή δόση και προοδευτική μείωση, αναλόγως της κατάστασης του ασθενούς. Η συνήθης δόση έναρξης για το χλωροδιαζεποξείδιο είναι 25-50 mg και για τη διαζεπάμη 6mg ανά εξάωρο (14,15).

Φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί και χορηγούνται, ως συμπληρωματική θεραπεία, είναι οι β-αναστολείς,

η καρβαμαζεπίνη και τα αντιψυχωτικά. Η χορήγηση αντιψυχωτικών μπορεί να βελτιώνει την ψυχωτική συμπτωματολογία, ενέχει όμως τον κίνδυνο μείωσης του επιληπτικού ουδού και επιβάρυνσης της ηπατικής λειτουργίας.

Αλκοολικό στερητικό παραλήρημα ή τρομώδες παραλήρημα (Delirium tremens)

Το αλκοολικό στερητικό παραλήρημα ή τρομώδες παραλήρημα αποτελεί την πλέον επικίνδυνη εξέλιξη του συνδρόμου απόσυρσης με υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας. Η θνητότητα, σε περιπτώσεις μη αντιμετώπισης, φτάνει το 20% λόγω συνυπάρχουσας σωματικής νόσου (πνευμονία, νεφρική νόσος, ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια) (15).

Οι νοσηλεύόμενοι αλκοολικοί αναπτύσσουν τρομώδες παραλήρημα σε ποσοστό περίπου 5%. Επεισόδια τρομώδους παραληρήματος εμφανίζονται συνήθως σε αλκοολικούς μετά από 10-15 χρόνια βαριάς κατανάλωσης, στην τρίτη με τέταρτη δεκαετία της ζωής. Αλκοολικοί σε καλή σωματική κατάσταση σπάνια εμφανίζουν τρομώδες παραλήρημα μετά την απόσυρση από το αλκοόλ (4).

Το αλκοολικό στερητικό σύνδρομο εκδηλώνεται με τα σημεία και τα συμπτώματα ενός οξέος οργανικού ψυχοσυνδρόμου οφειλόμενου σε άλλα οργανικά αίτια και επιπρόσθετα με: α) αυτονομική υπερδραστηριότητα, β) διαταραχές της αντίληψης με τη μορφή οπτικών ή απτικών παραισθήσεων ή ψευδαισθήσεων, και γ) με διακυμάνσεις της ψυχοκινητικότητας. Σύμφωνα με τον Goodwin (1992) η διάγνωση του τρομώδους παραληρήματος τίθεται όταν ο ασθενής με συμπτώματα απόσυρσης παρουσιάσει σοβαρή ανησυχία και σύγχυση (16). Το σύνδρομο έχει βραχεία διάρκεια (3-4 ημέρες), με χαρακτηριστική νυκτερινή επιδείνωση και αποσπασματική και θολή ανάκληση των συμβάντων.

Πρωταρχικής σημασίας είναι η αντιμετώπιση των σωματικών επιπλοκών. Για την καταστολή του αρρώστου χρησιμοποιούνται βενζοδιαζεπίνες και σε περιπτώσεις μεγάλης διέγερσης χορηγούνται με προσοχή, λόγω των παρενεργειών, κλασικά ή νεότερα αντιψυχωτικά φάρμακα.

Άλλες διαταραχές προκαλούμενες από αλκοόλ

Η διάγνωση των άλλων διαταραχών όπως η προκαλούμενη από αλκοόλ ψυχωτική διαταραχή, η διαταραχή της διάθεσης κ.α. (Πίνακας 1), είναι συχνά δυσχερής και αναβάλλεται για μια περίοδο αποχής

2-4 εβδομάδων οπότε γίνεται επανεκτίμηση του ασθενούς.

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Μικρές ποσότητες αλκοόλης μπορεί να χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση του άγχους, της θλίψης, της απογοήτευσης, της απελπισίας. Η λήψη του ατομικού ιστορικού αλκοολικών ασθενών, σε πολλές περιπτώσεις, αποκαλύπτει στοιχεία ανεπάρκειας ή ανωριμότητας της προσωπικότητας, μελαγχολικής ιδιοσυγκρασίας, ψυχαναγκασμών ή άγχους. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι ο αλκοολισμός μπορεί να συνυπάρχει με άλλες ψυχικές διαταραχές στα πλαίσια συννοσηρότητας. Συχνότερη είναι η συνύπαρξη αλκοολισμού με: α) κατάχρηση άλλων ουσιών σε ποσοστό 45%), β) αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας (41%), γ) μείζονα κατάθλιψη (38%), δ) φοβίες (27%), ε) ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (12%), στ) διαταραχή πανικού (10%), ζ) μανία (4%), και τέλος η) με σχιζοφρένεια σε ποσοστό 2% (17,18). Αναφέρεται ότι σε αλκοολικές γυναίκες περισσότερο συχνά απαντώνται οι αγχώδεις διαταραχές και οι διαταραχές της διάθεσης, ενώ σε αλκοολικούς άντρες η κατάχρηση άλλων ουσιών και η αντικοινωνική διαταραχή της προσωπικότητας (19). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης, 75% των ανδρών και 80% των γυναικών έλαβαν εκτός του αλκοολισμού, μία ή περισσότερες άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις (20).

Οι αλκοολικοί ασθενείς με συννοσηρότητα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υποτροπών και μειωμένη συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή. Το υψηλό ποσοστό αυτοκτονιών μεταξύ αλκοολικών ασθενών, συχνά σχετίζεται με την παρουσία μείζονος καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, την απουσία ψυχοκοινωνικής υποστήριξης, τη συνύπαρξη σωματικής νόσου και τη μοναξιά. Η θεραπεία αυτών των ασθενών συνίσταται στην αποχή από το αλκοόλ και την αντιμετώπιση των συνυπαρχουσών ψυχικών διαταραχών (21).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρωταρχικής σημασίας είναι η αντιμετώπιση των σωματικών επιπλοκών, η οποία περιλαμβάνει την όσο το δυνατόν γρηγορότερη και πλήρη διακοπή του αλκοόλ τη χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων, τη διαιτητική ενίσχυση και την υποστήριξη εν γένει της σωματικής υγείας του ασθενούς (22,23).

Υπάρχει πληθώρα ενδείξεων που υποστηρίζει ότι ο αλκοολισμός συνιστά το αποτέλεσμα της αλληλε-

πίδρασης μεταξύ της ευαλωτότητας του ατόμου, των περιβαλλοντικών παραγόντων και της δράσης του οιοπνεύματος. Σύμφωνα με αυτή την άποψη η καλύτερη αντιμετώπιση εξασφαλίζεται με το συνδυασμό βιολογικών θεραπειών, ψυχοθεραπείας και ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων αποκαταστασιακού χαρακτήρα και μπορεί η μία μέθοδος να ενισχύει τα αποτελέσματα της άλλης.

Ωστόσο, η θεραπεία του αλκοολισμού, όπως και των άλλων ουσιοεξαρτήσεων, είναι δύσκολη. Τα αποτελέσματα μελετών με τη χορήγηση φαρμάκων συντήρησης της αποχής δεν είναι ενθαρρυντικά. Έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών παραγόντων όπως: **α) τα φάρμακα ευαισθητοποίησης έναντι της αλκοόλης.** Στην ομάδα αυτή ανήκει η δισουλφιράμη (Antabuse), η οποία αναστέλλει τη λειτουργία του ενζύμου αλδεϋδο-δεϋδρογενάση και προκαλεί συσσώρευση ακεταλδεϋδης. Η χορήγηση δισουλφιράμης και η κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί το σύνδρομο της ακεταλδεϋδης που εκδηλώνεται με ερύθημα (flushing), ταχυκαρδία, υπόταση, σφύζουσα κεφαλαλγία, ναυτία, εμέτους και άλλα σοβαρά συμπτώματα (10,14,23), και **β) τα φάρμακα που μειώνουν τις ενισχυτικές δράσεις της αλκοόλης ή την παρόρμηση ή την ακαταμάχητη επιθυμία για κατανάλωση αλκοόλ.** Επειδή είναι πιθανόν ορισμένες από τις ενισχυτικές δράσεις της αλκοόλης να προκαλούνται από το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών (ενδορφινών), ανταγωνιστές των οπιοειδών και ειδικότερα η ναλτρεξόνη, έχουν χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη υποτροπής σε σοβαρές περιπτώσεις (24).

Πρόσφατα, μια άλλη ουσία, η ακαμπροσάτη, δοκιμάστηκε και φαίνεται να μειώνει την ακαταμάχητη επιθυμία για τη λήψη της αλκοόλης σε άτομα που έχουν ξεπεράσει την σωματική εξάρτηση από το αλκοόλ. Ο μηχανισμός δράσης της ακαμπροσάτης δεν είναι γνωστός. Υπάρχουν αναφορές ότι η ουσία δρα έμμεσα ή άμεσα στους υποδοχείς του GABA ή σε θέσεις σύνδεσης των NMDA υποδοχέων, τροποποιώντας έτσι τους μηχανισμούς ανοχής και σωματικής εξάρτησης (23,25).

Η χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων φαίνεται να μην είναι αποτελεσματική για τη συντήρηση της αποχής ή την πρόληψη της υποτροπής. Μελέτες έχουν γίνει με τη χορήγηση φλουξετίνης, χωρίς ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Εντούτοις, η θεραπεία με φλουξετίνη είναι αποτελεσματική σε αλκοολικούς ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (26).

Η χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων απαιτείται σε περιπτώσεις συνυπαρχουσας ψυχωτικής διαταραχής. Η χρήση τους γίνεται με προσοχή λόγω συνήθως συνυπαρχόντων σωματικών προβλημάτων (π.χ.

ηπατική δυσλειτουργία) και των παρενεργειών τους.

Βασικές μορφές ψυχολογικών θεραπειών του αλκοολισμού αποτελούν οι ομάδες αυτοβοήθειας και υποστήριξης όπως αυτές των Ανώνυμων Αλκοολικών. Οι ψυχοκοινωνικές θεραπείες σε προγράμματα εσωτερικών και εξωτερικών ασθενών φαίνεται να έχουν επίσης περιορισμένα αποτελέσματα.

Από τις θεραπείες ατομικού ή ομαδικού μοντέλου καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με την εφαρμογή της γνωσιακής- συμπεριφορικής μεθόδου (27).

Συμπερασματικά, η θεραπεία του αλκοολισμού είναι δύσκολη και απαιτεί διεπιστημονική/διεπαγγελματική συνεργασία. Οι βενζοδιαζεπίνες είναι φάρμακα εκλογής για την πρόληψη και τη θεραπεία των σημείων και συμπτωμάτων της απόσυρσης από το αλκοόλ. Οι άλλες βιολογικές θεραπείες συντήρησης της αποχής έχουν περιορισμένη εφαρμογή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Smith DE, Seymour R: History and Basic Pharmacology of Addictive Substances. In: Clinicians guide to substance abuse. Wonsiewicz M, (ed.), *McGraw-Hill Companies* 2001; 38-41.
2. National Institute of Alcoholism and Alcohol Abuse: 7th special report to the US Congress on Alcohol and Health. *Rockville*: US Department of Health and Human Services, 1990.
3. Μαδιανός Μ: Επιδημιολογία νόσων εξάρτησης. Κοινωνία και Ψυχική Υγεία, *Εκδόσεις Καστανιώτη* 1996; τόμος 1: 316-320.
4. Sadock B, Sadock V: Substance-Related Disorders. In: Synopsis of Psychiatry (9th ed.). Sadock B, Sadock V (eds.), *Lippincot Williams & Wilkins* 2003; 380-470.
5. Paton A: Wider Issues. In: ABC of alcohol (3rd ed.). Paton A (ed.), *BMJ Publ Group* 1994; 7-10.
6. Moss HB, Tarter RE: Substance abuse, aggression and violence. *Am J Addiction* 1993; 2(2): 149-160.
7. Dubowski KM: Absorption, distribution and elimination of alcohol: Highway safety aspects. *J Studies on Alcohol* 1985; suppl 10: 98-108.
8. Stahl S: Psychopharmacology of reward drugs of abuse. In: Essential Psychopharmacology (2nd ed.). Stahl S (ed.), *Cambridge University Press* 2000; 500-525.
9. Cooper J, Bloom F, Roth R: Amino Acid Transmitters. In: The Biochemical Basis of Neuropharmacology (7th ed.). Cooper J, Roth R (eds.), *Oxford University Press* 1996; 126-193.
10. Julien R: Αιθυλική αλκοόλη και εισπνεόμενες ουσίες κατάχρησης. Στο: Βασικές αρχές ψυχοφαρμακολογίας, Επιμέλεια: Ασπροδίνη Ε. *Εκδόσεις Πασχαλίδη* 2003; 103-139.
11. Nutt D: Alcohol and the brain. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 114-119.
12. Gardner EL: Brain Reward Mechanisms. In: Substance abuse: A Comprehensive Textbook (3rd ed.). Lowinson J, Ruiz R, Millmun R and Langrod (eds.), *Baltimore Williams & Wilkins* 1997; 51-85.
13. Elliot B: Introduction. In: Containing the Uncontainable. Elliot B, (ed.), *Whur Publishers Ltd* 2003; 1-4.
14. Cornish JW, McNicolas LF, O'Brien CP: Treatment of Substance-Related Disorders. In: Essentials of Clinical Psychopharmacology. Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds.), Washington D.C.: *American Psychiatric Publishing*

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Α. Ουζουνίδου¹, Α. Μερκούρης²

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κυρίες και κύριοι,

Ο Νοσηλευτής σήμερα πρέπει όχι μόνο να διαθέτει υψηλό επίπεδο γνώσεων και δεξιοτήτων αλλά και να είναι σε θέση να λειτουργεί αποτελεσματικά μέσα στα πλαίσια μιας καλά οργανωμένης και εκπαιδευμένης θεραπευτικής ομάδας που θα κληθεί να αντιμετωπίσει κάποια επείγουσα κατάσταση. Το τι θα γίνει τον κρίσιμο χρόνο κατά τον οποίο ο ασθενής έχει την ανάγκη άμεσης βοήθειας ή κατά την αντιμετώπιση του ασθενή στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) είναι καθοριστικό για την έκβαση του ασθενή και την αποφυγή μη αναστρέψιμων βλαβών. Το προσωπικό, ο εξοπλισμός και το υλικό πρέπει να βρίσκονται σε ετοιμότητα. Ο χρόνος που χάνεται σε λεπτά για την αναζήτηση υλικών και εξοπλισμού μπορεί να αποβεί μοιραίος για τον ασθενή. Για αυτό άλλωστε η οργάνωση και η λειτουργία των ΤΕΠ αποτελούσε και αποτελεί πρώτη προτεραιότητα της πολιτείας.

Δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι σε κάθε προσπάθεια αλλαγής και αναβάθμισης της ποιότητας της φροντίδας απαραίτητη προϋπόθεση είναι η συνεχής και συστηματική εκπαίδευση του προσωπικού. Η Νοσηλευτική Υπηρεσία του Νοσοκομείου μας ανταποκρινόμενη σε αυτή την ανάγκη οργανώνει κάθε χρόνο σειρά προγραμμάτων συνεχιζόμενης κατάρτισης για το προσωπικό του νοσοκομείου όλων των βαθμίδων. Στα πλαίσια αυτής της προσπάθειας εντάσσεται άλλωστε και το στρογγυλό τραπέζι που θα ακολουθήσει με θέμα τις "νοσηλευτικές παρεμβάσεις σε επείγουσες καταστάσεις".

Οι ενότητες που επιλέχθηκαν να παρουσιαστούν είναι: α) η αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια εξάρτηση από ουσίες - ένα πρόβλημα που δυστυχώς φαίνεται να απασχολεί όλο και περισσότερο και τη χώρα μας, β) η αντιμετώπιση του ασθενή με καταπληξία στο ΤΕΠ, γ) οι νέες εξελίξεις στην καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ), από την οποία εξαρτάται άμεσα η επιβίωση του ασθενή που αντιμετωπίζεται ως επείγον περιστατικό στον τόπο του συμβάντος, στα ΤΕΠ ή σε άλλο χώρο του νοσοκομείου, και τέλος δ) η συνολική αντιμετώπιση του πολυτραυματία στα ΤΕΠ, οι κρανιογεγκεφαλικές κακώσεις και οι κακώσεις της σπονδυλικής στήλης.

Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην αντιμετώπιση του τραύματος επειδή στην εποχή μας συνιστά μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας του παραγωγικού (εργαζομένου) πληθυσμού. Το τραύμα ορίζεται ως "βλάβη από εξωτερική βία που προκαλεί τη λύση της συνέχειας των ιστών, λαβωματιά, πληγή" (1).

Στη χώρα μας περίπου 4-5000 άτομα κάθε χρόνο χάνουν τη ζωή τους από τραυματισμούς, εκ των οποίων περίπου οι μισοί οφείλονται στα τροχαία ατυχήματα (2). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, σε παγκόσμιο επίπεδο, οι τραυματισμοί ευθύνονται για το 12 % της συνολικής νοσηρότητας (3). Εκείνο όμως που είναι ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι στα παιδιά και τους νέους έως 44 ετών αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου (3,4). Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι πέρα από το ανθρώπινο κόστος, το οικονομικό κόστος τραυματισμών είναι πολύ μεγάλο. Μόνο στις Η.Π.Α., το ετήσιο κόστος των κακώσεων και των αναπηριών υπολογίζεται ότι υπερβαίνει τα 399 δισεκατομμύρια δολάρια (4).

¹ Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", ² Νοσηλευτής ΠΕ, Υπεύθυνος Νοσηλευτικών Ειδικοτήτων, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γρηγοράκος Λ. Τραύμα. Πρακτικά 9ου Κύκλου Σεμιναρίων - Εταιρεία Νοσηλευτικών Σπουδών. Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία 1998, σελ. 19.
2. Εθνική Στατιστική Υπηρεσία. Φυσική κίνηση πληθυσμού - Θάνατοι στην Ελλάδα κατά το έτος 2001, κατά ηλικία του θανόντος και κατά αιτία θανάτου. ΕΣΥΕ 2001.
3. Trauma Statistics (http://www.lifetractech.com/product_info/trauma_stats.htm).
4. WHO. Injury: A leading cause of the global burden of disease. WHO 20003 (http://www.who.int/violence_injury_prevention/injury/gbi/gbi8/en/).

Παθοφυσιολογικές διαταραχές της χρόνιας κατάχρησης αλκοόλ. Προβλήματα στην αντιμετώπιση αλκοολικών ασθενών στη νοσοκομειακή καθ' ημέραν πράξη.

A.B. Σωτηροπούλου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατανάλωση της αλκοόλης χρονολογείται από τα πρώτα χρόνια της ιστορίας του ανθρώπου με τη χρησιμοποίηση ποτών με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλκοόλη. Με την εφαρμογή της απόσταξης από τους Αραβες και τη διάδοσή της στην Ευρώπη το Μεσαίωνα, η χρησιμοποίησή της αλκοόλης πήρε άλλη διάσταση.

Οι αλχημιστές πίστευαν ότι ήταν ελιξίριο ζωής για όλες τις παθήσεις όπως δηλώνει ο κελτικός όρος ούισκι (νερό ζωής).

Με την πάροδο του χρόνου ο ρόλος της αλκοόλης απομυθοποιήθηκε και σήμερα η κατάχρηση αποτελεί μείζον κοινωνικό και ιατρικό πρόβλημα. Στις ΗΠΑ το 20%-40% των εισαγωγών στα γενικά νοσοκομεία έχει προβλήματα σχετιζόμενα με την αυξημένη κατανάλωση αλκοόλης, ενώ στους ηλικιωμένους ο αριθμός φτάνει τον αριθμό των εμφραγμάτων. Υπολογίζεται εξάλλου ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% έχει συμμετοχή στα τροχαία ατυχήματα.

Σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα το 5%-10% του γενικού πληθυσμού διαφόρων ευρωπαϊκών χωρών κάνει κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών. Η επικράτηση του αλκοολισμού στους νοσοκομειακούς πληθυσμούς κυμαίνεται από 12% στις γυναικολογικές κλινικές, στο 25%-30% στις παθολογικές και ψυχιατρικές και στο 75% στα μεγάλα ηπατολογικά κέντρα.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην Ελλάδα τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει μια αλλαγή του παραδοσιακού τρόπου κατανάλωσης του αλκοόλ, όσον αφορά τόσο στη ποσότητα όσο και

στον τύπο του καταναλισκόμενου αλκοόλ.

Το 1990 η κατακεφαλή κατανάλωση καθαρής αλκοόλης έφτασε τα 5,9 λίτρα ετησίως ενώ η κατανάλωση μπίρας μέσα σε μια εικοσαετία (1971-1991) αυξήθηκε από 5,3 σε 39,8 λίτρα κατ' άτομο.

Την δεκαετία 1971-1981 η κίρρωση του ήπατος αυξήθηκε κατά 32% ενώ μελέτη του 1986 σε 4300 νοικοκυριά της χώρας έδειξε ότι το 25% των ενηλίκων 18-64 ετών και το 12,8% των εφήβων 12-17 ετών ανέφεραν συστηματική κατανάλωση αλκοόλ και εμπειρίες μέθης πάνω από 10 φορές σε ποσοστό 10-18% ανάλογα με την ηλικία.

Το 12,6% των ανδρών και το 2,5% των γυναικών του συνολικού δείγματος ανέφεραν προβλήματα (κοινωνικά, ψυχικά, σωματικά) εξαιτίας του αλκοόλ.

Το πρόβλημα του αλκοολισμού στην Ελλάδα είναι υπαρκτό και έχει διαστάσεις σαφώς μεγαλύτερες από ότι εμφανίζεται ενώ η πιθανότητα διαφυγής είναι σημαντική.

Η περιεκτικότητα αλκοόλης στα διάφορα ποτά κυμαίνεται από 5% στη μπίρα, 12% στο κρασί 40% στη βότκα και στο κονιάκ και 40-43% στο ούισκι.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ

Το αλκοόλ απορροφάται ταχύτερα από το στομάχι και το λεπτό έντερο στη συστηματική κυκλοφορία.

Διακατέχεται γρήγορα σε όλα τα υδρικά τμήματα του τόσο στον εξωκυττάριο όσο και στον ενδοκυττάριο χώρο γι' αυτό η συγκεντρωσή του στο αίμα αντανακλά ακριβώς τη συγκεντρωσή του σε όλο το σώμα.

Από το σύνολο της αλκοόλης που έχει ληφθεί 10% αποβάλλεται από τα νεφρά τους πνεύμονες και τον ιδρώτα. Το υπόλοιπο 90% μεταβολίζεται στο ήπαρ και μόνο μια μικρή ποσότητα στο στομάχι.

Ενας ενήλικας 70 κιλά μεταβολίζει 9 gr αλκοόλη

Νοσηλεύτρια Τ.Ε. Ακτινολογικού Τμήματος (μονάδα επεμβατικής ακτινολογίας), Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

την ώρα. Το αλκοόλ δεν αποθηκεύεται στον ανθρώπινο οργανισμό και γι' αυτό οξειδώνεται, αλλά ένας υγιής οργανισμός δεν μπορεί να μεταβολίσει περισσότερα από 160-180 gr αλκοόλης την ημέρα.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ – ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ

Η πλήρης κάυση 1 gr οινόπνευματος αποδίδει 7,1 θερμίδες. In vino όμως δεν υπάρχει αντιστοιχία αποδομένων θερμίδων μεταξύ του οινόπνευματος και άλλων συστατικών του διαιτολογίου δεδομένου ότι η ισοθερμιδική αντικατάσταση των υδατανθράκων του διαιτολογίου δια οινόπνευματος καταλήγει σε ελάττωση του σωματικού βάρους. Λόγω αδυναμίας διαφύλαξης της χημικής ενέργειας συνιστά "άχρηστες" μη χρησιμοποιούμενες από τον οργανισμό τις θερμίδες του αλκοόλ και συνεπώς παρατηρείται απώλεια βάρους από τον ασθενή.

Η επαρκής ή ακόμα και η αυξανόμενη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών δεν αποκλείει την εμφάνιση σοβαρών κλινικών επιπλοκών του αλκοολισμού.

Συγκεκριμένα:

1. ΣΤΟΜΑΧΟΣ

Το πιο συνηθισμένο παράπονο των ασθενών που υπερκαταναλώνουν αλκοόλ είναι πόνος και αίσθημα καύσου στο στομάχι. Το αλκοόλ δρα στο μηχανισμό έκκρισης υδροχλωρικού οξέως και και επηρεάζει τόσο την διαβατότητα του γαστρικού βλεννογόνου όσο και της κένωσης του στομάχου δημιουργώντας προδιαθεσικούς παράγοντες για οξεία γαστρίτιδα. Δια της ρήξης του "φραγμού" του γαστρικού βλεννογόνου το οινόπνευμα επιτρέπει την ταχεία διάχυση ιόντων υδρογόνου και την έκλυση ισταμίνης. Λόγω της γαστρίτιδας παρουσιάζονται ανορρεξία, επιγαστρικά άλγη και αιματέμεση.

2. ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Η διέγερση της ροής του παγκρεατικού υγρού ένα-ντι αυξημένων αντιστάσεων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση πίεσης εντός του παγκρεατικού πόρου, ρήξη αυτού και αυτοπεψία του οργάνου.

Η διέγερση της παγκρεατικής έκκρισης οφείλεται στην έκλυση που προκαλείται από το γαστρικό οξύ της ορμόνης σεκρετίνης και η αυξημένη αντίσταση των παγκρεατικών πόρων από την 12δακτυλίτιδα που προκαλείται από το οινόπνευμα ή στην αύξηση του τόνου του σφυγκτήρα Oddi.

Όλα αυτά σε συνδιασμό με την έκλυση cck δη-

μιουργούν υπερέκκριση λευκωμάτων στο παγκρεατικό υγρό. Όταν η παγκρεατική βλάβη είναι σημαντικά εκτεταμένη η μειωμένη έκκριση διττανθρακικών και ενζύμων ενδέχεται να καταλήξει σε πλημμελή πέψη των λιπών και των λευκωμάτων, καθώς και σε διαταραχή στην απορρόφηση της βιταμίνης B12.

Η χρόνια παγκρεατίτιδα με χρόνια ίνωση και αποπτιάνωση του παγκρέατος συμβαίνει συχνότερα σε άντρες 45-60 ετών με πιό κοινό αιτιολογικό παράγοντα τον αλκοολισμό.

Ενώ καταστρέφεται μεγάλο μέρος του παγκρεατικού ιστού παραβλάπεται τόσο η ενδοκρινής όσο και η εξωκρινής λειτουργία του ώσπου τελικά εμφανίζεται κλινικός διαβήτης.

3. ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ

Στους ασθενείς που υπερκαταναλώνουν αλκοόλ παρατηρείται διαταραχή της λειτουργίας και της ανατομικής κατάστασης του λεπτού εντέρου.

Έχει αποδειχθεί ελαττωμένη απορρόφηση από το λεπτό έντερο των λιπών της D ξυλόςης του φυλλικού οξέος, της βιταμίνης B12 και της θειαμίνης. Μετά από περίοδο αποχής από το οινόπνευμα και αποκατάστασης της πλημμελούς θρέψης έχει αναφερθεί βελτίωση της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D εξαρτάται από την ενεργοποίησή της στο ήπαρ που συνήθως είναι διαταραγμένη λόγω της έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας.

Σε συνδιασμό με την ανεπαρκή διαιτιτική πρόσληψη και την διαταραγμένη εντερική απορρόφηση της βιταμίνης D έχουμε αυξημένη συχνότητα αυτομάτων καταγμάτων και οστικής νέκρωσης στους αλκοολικούς.

4. ΗΠΑΡ

Αρχικά θεωρήθηκε υπεύθυνη η πλημμελής θρέψη σαν αιτιολογικός παράγοντας για την αλκοολική ηπατοπάθεια. Πρόσφατες μελέτες κατέληξαν ότι η πρόσληψη μικρών ποσοτήτων οινόπνευματος 40gr στον άντρα και 20gr στην γυναίκα συνδιάζεται με σημαντική αποστατιστικής πλευράς αύξηση της συχνότητας της κίρρωσης ακόμα και σε επαρκής διατροφόμενα άτομα.

Η ηπατική κίρρωση έχει σχέση με μεταβολικές διαταραχές, λοιμώδεις νόσους, διηθητικές νόσους και γαστρεντερικές διαταραχές. Όλες οι μορφές ηπατικής κίρρωσης οδηγούν σε διαταραχή των λειτουργιών του ήπατος. Έτσι μειώνονται οι μεταβολικές, συνθετικές, εναποθηκευτικές και αποτοξινωτικές του

λειτουργίες με ανάλογες συνέπειες. Ακόμα μειώνεται και η ικανότητα του ήπατος να απομακρύνει χολερυθρίνη από την κυκλοφορία.

Με την εξέλιξη της κίρρωσης διαταράσσεται η ηπατική μικροκυκλοφορία με αποτέλεσμα την πυλαία υπέρταση. Η πυλαία υπέρταση συντελεί στην ανάπτυξη πρᾶπλευρης κυκλοφορίας κυρίως γύρω από τον πρωκτό (αιμορροΐδες) την οισοφαγική συμβολή (κισσοί οισοφάγου) το κοιλιακό τοίχωμα και την περιομφαλική περιοχή. Η πυλαία υπέρταση ακόμα, προκαλεί σπληνική συμφόρηση και σπληνομεγαλία.

Ο ασκίτης αναπτύσσεται στην πυλαία υπέρταση γιατί λόγω της κίρρωσης του ήπατος συνυπάρχει ελάττωση της λευκωματίνης του ορού του αίματος και υπεραλδοστερονισμός καθώς συμφόρηση ενδοηπατική συνέπεια αποφρακτικών εξεργασιών.

Επι κατάληψης της κάτω κοίλης φλέβας παρουσιάζονται οιδήματα στα κάτω άκρα. Το κοιλιακό επίφλεβο είναι δυνατό να αναπτυχθεί σε διάφορο βαθμό από τον ομφαλό προς την περιφέρεια (κεφαλή μέδουσας) Στις διευρυσμένες αυτές φλεβες είναι δυνατό να ακούγεται φύσημα.

Απο βιβλιογραφικά δεδομένα προκύπτει ότι σε πυλαία υπέρταση λόγω ηπατικής κίρρωσης ανεξαρτήτως είδους θεραπείας τελικά η πενταετής επιβίωση δεν υπερβαίνει το 5-15%. Το ήμισυ των ασθενών μετά από αιμορραγία κισσών οισοφάγου καταλήγει από ηπατική ανεπάρκεια και απώλεια αίματος.

5. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι αλκοολικοί ασθενείς είναι δυνατόν να εμφανίσουν νευρολογικά προβλήματα όπως περιφερική πολυνευροπάθεια το σύνδρομο wernicke korsakoff (αλκοολική πολυνευρίτιδα με ψύχωση) η στερητική αιτιολογίας αμβλυωπία και η παρεγκεφαλιδική εκφύλιση.

Η αλκοολική πολυνευροπάθεια εμφανίζεται με μυϊκή αδυναμία και παραισθήσεις του περιφερικού τμήματος των άκρων. Συχνά συνυπάρχει πολλαπλοσθένια και είναι μειωμένα τα τενόντια αντανακλαστικά. Η μυθομανία συνοδεύεται συχνά με διαταραχές μνήμης και αδυναμία ικανότητας αντίληψης. Η χορήγηση θειαμίνης 25-50 mg έχει σαν αποτέλεσμα την βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων. Η φωτοφοβία και το οπισθοβολικό άλγος είναι συνήθη και μπορεί να αποδοθεί σε ένδεια βιταμίνης του συμπλέγματος Β. Η ενίσχυση της θρέψης και η χορήγηση συμπλέγματος βιταμινών Β βελτιώνουν την οπτική οξύτητα. Η παρεγκεφαλιδική εκφύλιση εκδηλώνεται με ασταθή και κλονισμένο βήμα. Εμφανής είναι και η αταξία που επικρατεί στα κάτω άκρα των ασθενών.

6. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η στάθμη του φυλικού οξέος στο αίμα είναι συνήθως ελαττωμένη στους χρόνιους υποσιτιζόμενους αλκοολικούς. Η ένδεια του φυλικού οξέος προκαλεί λευκοπενία, θρομβοπενία και μεγαβλαστική αναιμία. Η εκφύλιση των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου συνοδεύει τις αλλοιώσεις του μυελού των οστών και κατ' αυτό το τρόπο μειώνεται επιπλέον η απορρόφηση του φυλικού οξέος.

Συχνά οι ασθενείς που κάνουν κατάχρηση στην κατανάλωση του αλκοόλ παρουσιάζουν και μικροκυτταρική υπόχρωμη αναιμία λόγω σιδηροβλαστικών αλλοιώσεων του μυελού των οστών.

Η ηπκτικότητα του αίματος ενδέχεται να είναι παθολογική. Η σύνθεση των παραγόντων πήξης είναι δυνατόν να είναι μειωμένη συνέπεια ηπατικής βλάβης και ενδέχεται να επιδεινωθεί λόγω ένδειας της βιταμίνης Κ.

Άλλα αίτια διαταραχών ηπκτικότητας είναι ο υπερασπληνισμός, η ενδαγγειακή κατανάλωση των παραγόντων πήξης και η άμεση επίδραση του οιοπνεύματος σε ότι αφορά την λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Ο αιματοκρίτης είναι χαμηλός και τα ερυθρά αιμοσφαίρια μειωμένα. Η αμμωνία αυξάνεται εξαιτίας της αδυναμίας του ήπατος να τη μετατρέψει σε ουρία.

Η αλκαλική φωσφατάση του ορού που ένα της μέρος συνθέτεται στο ήπαρ και εκκρίνεται από το ήπαρ στις χοληφόρους οδούς αυξάνεται. Η χολερυθρίνη τόσο η ολική όσο και η έμμεση αυξάνεται επίσης γιατί συζεύγεται στο ήπαρ. Το ουροχολινογόνο των ούρων είναι επίσης σε ψηλά επίπεδα. Τα ένζυμα ορού όπως η γλουταμινική οξολοξική τρανσαμινάση SGOT και η πυροσταφυλική τρανσαμινάση SGPT είναι αυξημένες. Επειδή το ήπαρ συνθέτει πολλά λιπίδια η χοληστερίνη, τα φωσφολιπίδια ορού και τα τριγλυκερίδια μπορεί να είναι ελαττωμένα.

Η λευκωματίνη του ορού για τον ίδιο λόγο θα είναι μειωμένη, ενώ οι σφαιρίνες αυξάνονται.

7. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η αλκοολική καρδιομυοπάθεια εκδηλώνεται με κλινικά σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Εκτός από τα συνηθισμένα θεραπευτικά μέσα (περιορισμός άλατος, διουρητικά, δακτυλίτιδα) επιβάλλεται η διακοπή του οιοπνεύματος καθώς και παρατεταμένη ανάπαυση και συχνή ιατρική παρακολούθηση.

8. ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν συσχέτιση αλκοολισμού με καρκινώματα του τραχήλου του οισοφάγου του ήπατος και του παχέος εντέρου.

Σαν ενοχοποιητικός παράγοντας για τον καρκίνο του ήπατος είναι η ελλιπής διατροφή, ο αλκοολισμός, η ηπατίτιδα και η αιμοχρωμάτωση. Η κίρρωση του ήπατος παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη νεοπλασίας. Στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ ο επί κίρρωτικού εδάφους αναπτυσσόμενος ηπατικός καρκίνος κυμαίνεται μεταξύ 5% και 17%.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΑΠΟ ΑΛΚΟΟΛ

Όταν ένας ασθενής μετά από δηλητηρίαση από οινόπνευμα μεταφέρεται στο χώρο των επειγόντων του νοσοκομείου γενικά υπάρχει απόπνοια οινόπνευματος που σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να μην υπάρχει.

Τα συμπτώματα των ασθενών που έχουν υποστεί δηλητηρίαση από οινόπνευμα ταξινομούνται σε 4 στάδια:

ΣΤΑΔΙΟ I: Στάδιο διέγερσης 1-2% πυκνότητα οινόπνευματος στο αίμα (Π.Ο.Α.): εφορία, υπερκινητικότητα, διαταραχές ισορροπίας και συντονισμού, επιπεφυκίτιδα, στεγνό θερμό δέρμα, απώλεια αυτοσυγκράτησης ενδεχομένως με εκδήλωση επιθετικότητας. Στο τέλος του διεγερτικού σταδίου διαταραχές άρθρωσης, μειωμένη κινητικότητα των οφθαλμικών βολβών, διαταραχές προσαρμογής, διπλωπία, μυδρίαση, περιστροφικός ίλιγγος και διαταραχές βάδισης μέχρι τρικλύσματος και διαταραχές εν τω βάθει αισθητικότητας με ασυντόνιστες κινήσεις.

ΣΤΑΔΙΟ II: Στάδιο ύπνωσης (2-2,5% Π.Ο.Α.) θόλωση συνείδησης και κατά την αφύπνιση συχνά επιθετική διάθεση. Κόρες στενές ως μέσης διαστολής, ταχυκαρδία, υπαλγησία και μυϊκή υποτονία.

ΣΤΑΔΙΟ III: Στάδιο νάρκωσης (2,5-4% Π.Ο.Α.) απώλεια αισθήσεων, αδυναμία αναλγησία, απώλεια κοπράνων και ούρων, βραδεία αντίδραση και διαστολή κορών, ταχυκαρδία, πτώση αρτηριακής πίεσης, αναπνοή σαν μηχανή και πιθανόν να συνυπάρχει υποθερμία και υπογλυκαιμία.

ΣΤΑΔΙΟ IV: Στάδιο ασφυξίας (>4% Π.Ο.Α.) βαθύ κώμα, απώλεια αντανακλαστικών, διευρυμένες κόρες χωρίς αντίδραση, κυάνωση, αναπνοή Cheyne Stokes, άπνοια, κυκλοφοριακή καταστολή και υποθερμία.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ

1. Λήψη ιστορικού.
2. Υπολογισμός ποσότητας και πυκνότητας οινόπνευματος.
3. Προσοχή σε συνδιασμό δηλητηρίων ή σε ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ και τοξικών ναρκωτικών ουσιών.
4. Κλινική συμπτωματολογία.
5. Αποκλεισμός συνόδων τραυματισμών (υποσκληρίδιο αιμάτωμα).
6. Αποκλεισμός υπογλυκαιμίας.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Γίνεται από:

1. Δηλητηρίαση από υπνωτικά.
2. Κώμα άλλης αιτιολογίας (υπογλυκαιμία).
3. Κρανιοεγκεφαλική κάκωση.
4. Εγκεφαλική αιμορραγία.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΜΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΣΤΑΔΙΟ I-II

1. Ασφαλής φλεβική πρόσβαση.
2. Πρόκληση εμετού (π.χ. Αromorfine im ή iv 5-10 mg + Novadral 1 amp).
3. Γαστρικός καθετήρας πλύση.
4. Σε διέγερση καταπράυνση με αλοπεριδόλη Caloperidol 1-2 amp iv-im.
5. Χορήγηση διαζεπάμης Cralium 10-20 mg iv.
6. Εγχυση ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων π.χ. Ringer Lactate 500ml.
7. Μάσκα O₂ 2-4 L/min.
8. Διατήρηση του ασθενή ζεστού και ασφαλή σε φορείο με κάγκελα και ικανοποιητικά σκεπασμένου.

ΣΤΑΔΙΟ II επιπρόσθετα

1. Εντατικοποίηση διούρησης με φουροσεμίδη (π.χ. Lasix 20-40 mg iv).
2. Ισορρόπηση υπογλυκαιμίας εαν υφίσταται.

ΣΤΑΔΙΟ III-IV επιπρόσθετα

1. Διασωλήνωση.
2. Ελεγχόμενη τεχνητή αναπνοή FiO₂ 1,0 ελαφρύς υπεραερισμός.
3. Τοποθέτηση καθετήρα ούρων καταμέτρηση προσλαμβανόμενων και αποβαλόμενων υγρών.
4. Πλούσια υποκατάσταση όγκου π.χ. Heasteril 6% 500-1000 ml.

Στο στάδιο II η μεταφορά του ασθενή στο νοσοκομείο είναι αναγκαία ακόμη και αντίθετα στην επιθυμία του ασθενή.

Στο στάδιο III καλείται ασθενοφόρο, πιθανόν μεταφορά συνοδείας γιατρού- προσυνηννόηση.

Παιδιά με δηλητηρίαση από οινόπνευμα απώλεια συνείδησης, σπασμούς και διαταραχές αναπνοής σε κάθε περίπτωση να εισάγονται σε νοσοκομείο.

Εκτός από τα προβλήματα που παρουσιάζονται στον ασθενή μετά από δηλητηρίαση με οινόπνευμα και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης υπάρχουν και άλλα που συνοδεύουν τον ασθενή που κατά σύστημα κάνει κατάχρηση αλκοόλ δημιουργώντας του σταδιακά μόνιμα προβλήματα υγείας εξίσου σημαντικά και απειλητικά για τη ζωή του.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΠΟΥ ΚΑΝΕΙ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ

Θρεπτικό ανισοζύγιο (λόγω ναυτίας εμέτων κακής πέψης και κακής απορρόφησης θρεπτικών ουσιών αλλά και ελλιπής χρησιμοποίηση των θρεπτικών ουσιών αφού πάσχει το κύριο μεταβολικό όργανο).

Πλημμελής οξυγόνωση ιστών (λόγω αναιμίας).

Ενεργιακό ανισοζύγιο (λόγω πυρέτου και ενδοκρινικών διαταραχών)

Διαταραχή νερού ηλεκτρολυτών (λόγω έμμετου και υπεραλδοστερονισμού)

Διαταραχή οξεοβασικής ισορροπίας (λόγω έμετων υπεραλδοστερονισμού και μειωμένης οξυγόνωσης ιστών)

Μείωση δραστηριοτήτων (αίσθημα αδυναμίας και μυϊκή ατροφία).

Κύνδυνοι επίπλοκων (από το δέρμα, αιμορραγίες, λοιμώξεις, νευρικό σύστημα).

Πόνος δυσφορία (λόγω ασκήτη και ηπατομεγαλίας).

Αλλαγή σωματικού ειδώλου (λόγω ασκήτη, οιδήματος, γυναικομαστίας, κ.α).

Προβλήματα χρονιότητας της νόσου (διαπραγματευση με αυτή αποδοχή και εφαρμογή θεραπευτικού σχήματος, οικονομικά και επαγγελματικά προβλήματα, διαταραχή διαπροσωπικών σχέσεων μέσα στην οικογένεια).

ΣΚΟΠΟΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Άμεσοι:

- Αντιμετώπιση αιμορραγίας σε περίπτωση πυλαίας υπέρτασης.
- Αντιμετώπιση ναυτίας, εμέτων.
- Προαγωγή επαρκούς θρέψης και πρόληψη ενδειών.
- Προαγωγή θεραπευτικής ανάπαυσης.

- Αντιμετώπιση αναιμίας.
- Αποφυγή τραυματισμών.
- Πρόληψη και αντιμετώπιση υδατοηλεκτρολυτικών ανισοζυγίων.
- Προαγωγή επαρκούς αναπνευστικής λειτουργίας.
- Απαλλαγή από τον πόνο.
- Πρόληψη τοξικών καταστάσεων.
- Βοήθεια για αντιμετώπιση ψυχικών και κοινωνικών προβλημάτων του ασθενή.

Μακροπρόθεσμοι:

- Διακοπή του αλκοόλ.
- Πρόληψη επιπλοκών.
- Επίτευξη και διατήρηση ιδεώδους σωματικού βάρους με υγιή μυϊκή μάζα.

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

- Αντιμετώπιση της αιμορραγίας και πρόληψη του shock.
- Χορήγηση αίματος και παραγόντων πήξης, λήψη ζωτικών σημείων, μπορεί επίσης να χορηγηθεί βαζοπρεσίνη και βιταμίνη Κ. Σε πρώτο χρόνο γίνεται πλύση στομάχου μέσω Levin με παγωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου για τον έλεγχο αιμορραγίας ώσπου το υγρό επιστροφής να είναι καθαρό.
- Δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνη 1g\kg βάρους και 2000-3000cal το 24ωρο. Δίνονται συμπληρωματικά πολυβιταμίνες και το αλκοόλ διακλοπτεται. Το περιβάλλον του ασθενή πρέπει να ενισχύει την όρεξη του για φαγητό ενώ για τη μείωση ναυτίας και έμετου οι κινήσεις του ασθενή περιορίζονται ή χρησιμοποιούνται αν αίται σκόπιμο αντιεμετικά και καθαρίζεται η στοματική κοιλότητα. Τέλος ο ασθενής διδάσκεται για το θέμα της δίαιτας έτσι ώστε να εξασφαλίσει τη σωστή του θρέψη μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο.
- Η κατακράτηση υγρών που οφείλεται στη πυλαία υπέρταση την πρωτεΐναιμία και την κατακράτηση νατρίου και νερού από τους νεφρούς αντιμετωπίζεται με συνδιασμό περιορισμού νατρίου και νερού διουρητικής θεραπείας και ενδοφλέβιας χορήγησης φτωχής σε νάτριο λευκωματίνης. Καθημερινά ο ασθενής ζυγίζεται, μετρίεται η περίμετρος της κοιλίας και γίνεται καταμέτρηση των προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών.
- Για την διευκόλυνση της αναπνευστικής και καρδιακής του λειτουργίας ο ασθενής τοποθετείται σε ανάρροπη θέση στο κρεβάτι και τακτικά λαμβάνονται τα ζωτικά του σημεία.
- Διδάσκεται να αποφεύγει μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο:
 - α. τις συντηρημένες τροφές.

- β. τα υδρογονωμένα λάδια
- γ. την πλύση του στόματος με αλατόνερο
- δ. την σόδα φαγητού
- ε. τα αντιόξινα που περιέχουν νάτριο (αν λαμβάνει)
- στ. γενικά ότι περιέχει νάτριο.

Χορηγείται στον ασθενή υπονατριούχος δίαιτα και διδάσκεται να χρησιμοποιεί υποκατάστατα αλατιού, χυμό λεμονιού κ.α.

Η θεραπευτική ανάπαυση μειώνει στον ασθενή το αίσθημα της κόπωσης όμως πρέπει να λαμβάνονται όλα τα μέτρα για τη μείωση των επιπλοκών από την παρατεταμένη παραμονή στο κρεβάτι.

Η αναιμία αντιμετωπίζεται με επαρκή θρέψη και θεραπεία αν αυτό κριθεί απαραίτητο με χορήγηση σιδήρου και βιταμινών του συμπλέγματος Β.

Ο ασθενής είναι επιρρεπής στις λοιμώξεις και πιθανά σημεία λοίμωξης παρακολουθούνται στενά. Ενθαρρύνεται η ατομική υγιεινή του αρρώστου και οι περιοχές φλεβοκέντησης και ρήξης του δέρματος καθαρίζονται σχολαστικά. Λαμβάνονται ζωτικά σημεία και εκπαιδεύεται ο ασθενής να αναφέρει στο γιατρό του μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο κάθε απόκλιση της θερμοκρασίας του από το φυσιολογικό.

- Εξαιτίας του ίκτερου και του κνησμού που μπορεί να υπάρχει, η ρήξη του δέρματος αποτελεί ένα δυνητικό πρόβλημα. Για το λόγο αυτό η κατάσταση του δέρματος πρέπει να ελέγχεται τα νύχια να κόβονται έτσι ώστε να προλαμβάνεται η λύση της συνέχειας του δέρματος.
- Φάρμακα που μεταβολίζονται στο ήπαρ και αποβάλλονται από αυτό χρησιμοποιούνται με προσοχή και φειδώ.
- Με τον ασθενή συζητείται το πρόβλημα αλλαγής του σωματικού του ειδώλου. Του δίνεται ευκαιρία να εξωτερικεύσει τους φόβους και τις σκέψεις του.
- Αν ο ασκίτης είναι μεγάλου βαθμού ώστε να προκαλεί αναπνευστική επιβάρυνση γίνεται παρακέντηση ώστε να ανακουφιστεί ο ασθενής και κατόπιν επανεκτιμάται η κατάστασή του.
- Με τους διαθέσιμους πόρους που διαθέτει η κοινότητα η μετέπειτα φροντίδα του κίρρωτικού αρρώστου επικεντρώνεται στη διακοπή χρήσης του αλκοόλ.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ

- Ο ασθενής βιώνει μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση αιμορραγίας. Δεν υπάρχει ανοικτή αιμορραγία και ο ασθενής γνωρίζει πως να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο του τραύματος.
- Αυξάνει την θεραπευτική πρόσληψη.

- Δεν καταναλώνει αλκοόλ και κερδίζει βάρος.
- Έχει κατανοήσει την αναγκαιότητα της καινούργιας πραγματικότητας (φαρμακευτική αγωγή, νέες διαιτητικές συνήθειες κ.α).
- Το δέρμα του είναι ακέραιο και χωρίς οίδημα.
- Δείχνει αυξημένη αντοχή σε δραστηριότητες και έχει διάθεση αυτοφροντίδας.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η αύξηση της αμμωνίας στο αίμα εμποδίζει το φυσιολογικό μεταβολισμό του εγκεφαλικού κυττάρου με αποτέλεσμα ηπατικό κώμα (πυλαίοσυστηματική εγκεφαλοπάθεια).

Για την αντιμετώπισή της χορηγείται υποπρωτεϊνούχα δίαιτα πλούσια σε θερμίδες. Η νεομυκίνη όταν χορηγείται μειώνει τα μικρόβια του εντέρου η δράση των οποίων στα αμινοξέα προκαλεί την παραγωγή εκτός άλλων και αμμωνίας.

Σε σοβαρές περιπτώσεις επιχειρούνται δραστηκότερα μέτρα όπως η αφαιμαξομετάγγιση, η αιμοκάθαρση και η πλασμαφαίρεση.

Όταν οι κίρσοί του οισοφάγου υπέρδιαταθούν είναι δυνατόν να ραγί το τοίχωμα των φλεβών και να προκληθούν βαρύτατες αιμορραγίες με πολύ δύσκολο έλεγχο αφού υπάρχουν προβλήματα πήκτικότητας του αίματος. Τα ζωτικά σημεία του ασθενή παρακολουθούνται στενά. Η πρώτη ένδειξη μπορεί να είναι η μέλαινα κένωση. Αν η αιμορραγία είναι μεγάλη τότε εκδηλώνεται με αιματέμεση μεγάλης ποσότητας κόκκινου αίματος. Ο σωλήνας Sengstaken-Blakemore εφαρμόζεται για την συμπίεση των αιμορραγούντων κίρσων. Με σκοπό την διακοπή της πυλαίοσυστηματικής φλεβικής κυκλοφορίας και προς άρση της συμφόρησης του οισοφαγικού πλέγματος αλλά και για την πρόληψη και την επίσχεση της αιμορραγίας επιχειρούνται διάφορες χειρουργικές ή μη θεραπευτικές μέθοδοι. Επικρατέστερη παρακαμπτική φλεβική επέμβαση είναι η σπληνο-νεφρική περιφερική αναστόμωση όπου παρασκευάζεται η σπληνική φλέβα και αναστομώνεται με την αριστερή νεφρική φλέβα ενώ διατηρείται ο σπλήνας. Επίσης διατέμνεται η στεφανιαία φλέβα και απαγγειώνεται ο πυλωρός και το 12\δάκτυλο. Η παράκαμψη αυτή ακολουθείται από χαμηλή εγχειρητική θνητότητα, μικρό ποσοστό πυλαίοσυστηματικής εγκεφαλοπάθειας και υψηλό ποσοστό πρόληψης της αιμορραγίας κίρσων οισοφάγου, συνεπώς ο αντικειμενικός της σκοπός επιτυγχάνεται.

Ο ασθενής μπορεί όμως μετά από κίρσορραγία που δεν πειθαρχεί με φαρμακευτική αγωγή και συντηρητική θεραπεία να αντιμετωπισθεί στη μονάδα

επεμβατικής ακτινολογίας ώστε να υποβληθεί σε επείγουσα διαδερμική διηπατική πυλαίου συστηματική αναστομωση.

Ο ασθενής μεταφέρεται με το κρεβάτι του όσο το δυνατόν πιο ήρεμα συνοδευόμενος από τον ιατρό της κλινικής του. Στη μονάδα επεμβατικής ακτινολογίας εκτός από το προσωπικό του χώρου (επιμελητές και ειδικευόμενους ιατρούς, νοσηλεύτρια και τεχνολόγο ακτινολόγο) καλείται και αναισθησιολόγος προκειμένου να χορηγήσει στον ασθενή αναλγητικά αναισθητικά και να τον παρακολουθεί κατά την διάρκεια της επέμβασης ώστε να είναι ασφαλής και ήρεμος χωρίς να πονά. Τίθεται κεντρική φλεβική γραμμή και ενημερώνεται η αιμοδοσία να έχει στην διάθεση του ασθενή αίμα, πλάσμα και αιμοπετάλια. Με μεγάλη προσοχή και συντονισμό φορέα και παρευρισκομένων γίνεται η μεταφορά του ασθενή από το κρεβάτι στο χειρουργικό τραπέζι ώστε να γίνει ασηψία στην περιοχή της παρακέντησης. Κατόπιν στρώνεται αποστειρωμένος ιματισμός και ανοίγεται το σετ της επέμβασης ενώ το προσωπικό φοράει τις μπλούζες ακτινοπροστασίας και αποστειρωμένο ιματισμό. Ο ασθενής συνδέεται με συνεχή παρακολούθηση των, τίθεται μάσκα O₂ και του αναφέρεται απλά και κατανοητά τι θα γίνει και για πιά λόγο. Ο επιμελητής επεμβατικός ακτινολόγος μετά από τοπική αναισθησία εισάγει τον καθετήρα μέσω της έσω σφαγίτιδας και τον προωθεί στην άνω κοίλη και στην δεξιά ηπατική. Κατόπιν με βελόνη δια δέσου του καθετήρα κάνει είσοδο επικοινωνίας από κλάδο της ηπατικής σε κλάδο του πυλαίου συστήματος (άνω μεσεντέριο), ενώ με σύρμα και μπαλόνι γίνεται διαστολή και τοποθέτηση stent. Κατά αυτόν τον τρόπο επιχρησιάζεται η δημιουργία ενός 'τούνελ' αποσυμφόρησης της πυλαίας φλέβας, μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος της αιμορραγίας από κίρσους οισοφάγου και ταυτόχρονα δεν χρειάζεται να υποστεί ο ασθενής μία επέμβαση λαμβάνοντας υπόψιν τις διαταραχές πήξης του αίματος. Παράλληλα μετά την περάτωση της παρέμβασης μπορεί να γίνει μέσω του καθετήρα εκλεκτικός εμβολισμός διαμέσου της πυλαίας στο οισοφαγικό πλέγμα με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας ο καθετήρας αφαιρείται και στο σημείο εισαγωγής ασκείται πίεση για 20 λεπτά και τίθεται στο αποστειρωμένο γάζα. Παρακολουθείται ο ασθενής σε ότι αφορά τα ζωτικά του σημεία και εκτιμούνται οι ανάγκες του για κάλυψη από αίμα ή παράγωγά του. Από τον αναισθησιολόγο συμπληρώνεται η κάρτα αναισθησίας και μετά το πέρας κάθε απαιτούμενης διαδικασίας ο ασθενής οδηγείται στην κλινική του συνοδεία των ιατρών της. Καθόλη τη διάρκεια της επέμβασης τα φάρμακα χο-

ρηγούνται με φειδώ λόγω της ηπατικής ανεπάρκειας και λαμβάνοντας πάντα υπόψιν τον παρατεταμένο χρόνο ημιζωής όσων χορηγήθηκαν.

Μετά την αποχώρηση του ασθενή από την αιθουσα ο χώρος καθαρίζεται επιμελώς λαμβάνοντας υπόψιν τα όποια συνοδά προβλήματα μπορεί να έχει ο ασθενής (ηπατίτιδα Β ή C ή HIV ειδικά αν είναι και χρήστης ενδοφλέβιων ουσιών).

Στο χώρο της επεμβατικής ακτινολογίας αντιμετωπίζονται επίσης αλκοολικοί ασθενείς που παρουσιάζουν χολαγγειοκαρκίνωμα για να τοποθετηθεί stent χοληφόρων ή ηπατώματα για χημειοεμβολισμό.

Η επεμβατική ακτινολογία κερδίζει συνεχώς έδαφος και με καλά οργανωμένη ομάδα και έμπειρο επεμβατικό έρχεται να δώσει λύση σε πολλά προβλήματα των ασθενών τόσο ανακουφιστικά όσο και θεραπευτικά.

ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Με δεδομένη την αποτυχία των συντηρητικών μέτρων τουλάχιστον σε ότι αφορά την αλκοολική κίρρωση του ήπατος, στην παρούσα φάση η μεταμόσχευση αποτελεί την μοναδική ελπίδα για τη βελτίωση της ποιότητας και την παράταση της επιβίωσης των ασθενών.

Το ποσοστό ετήσιας επιβίωσης των μεταμοσχευθέντων για αλκοολική κίρρωση είναι πάνω από 80%. Στη δεκαετία που διανύουμε γίνεται προσπάθεια να καθοριστούν τα κριτήρια επιλογής για μεταμόσχευση. Με δεδομένη τη μικρή προσφορά οργάνων πρέπει να γίνει επιλογή σε ασθενείς που δεν θα συνεχίσουν να πίνουν μετά την μεταμόσχευση αφού η υποτροπή συγκαταλέγεται στα κριτήρια αποτυχίας της. Κάποια κέντρα θεωρούν πως η εξάμηνη αποχή από το αλκοόλ είναι αρκετή για να εξασφαλίσει χαμηλά ποσοστά υποτροπής, ενώ ένα κέντρο έχει χρησιμοποιήσει την έγγραφη δέσμευση του ασθενή. Όλες οι μέθοδοι έχουν τους επικριτές τους και δεν υπάρχει καμία απόδειξη επι του παρόντος ότι κάποια υπερέρχει της άλλης.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Είναι δυσάρεστη διαπίστωση ότι ο αριθμός των αλκοολικών ασθενών αυξάνεται σημαντικά. Η κατάχρηση αλκοόλ αφορά όλα τα κοινωνικά στρώματα και τα δύο φύλα και δυστυχώς όλο και χαμηλότερες ηλικίες. Το προφίλ της υπερκατανάλωσης του αλκοόλ φαίνεται να κληρονομείται όπως απέδειξε μία μελέτη σε 6.000 αλκοολικούς όπου ο ένας στους τρεις είχε έναν γονέα αλκοολικό. Κοινωνικά προβλήματα

(ξυλοδαρμοί, διαζύγια κακαποίηση ανηλίκων) είναι απόρροια του προβλήματος του αλκοολισμού σε ένα μεγάλο ποσοστό.

Συμβαίνει συχνά στους ασθενείς που νοσηλεύονται να συνυπάρχουν εκτός των προβλημάτων του αλκοολισμού και οι επιπτώσεις από προσβολή ηπατίτιδας Β και C. Η χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και η παρεντερική χρήση ουσιών αποτελούν πιθανούς παράγοντες κινδύνου.

Η κατάχρηση αλκοόλ στα παιδιά δημιουργεί αυξημένο κίνδυνο για τοξικό εγκεφαλικό οίδημα και εγκεφαλικούς σπασμούς.

Στις γυναίκες παρατηρείται μεγαλύτερος κίνδυνος συσσώρευσης τοξικών λιπαρών οξέων και είναι δυνητικά πιο ευαίσθητες στην τοξική δράση της αλκοόλης.

Τελειώνοντας θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην πρόληψη της υπερκατανάλωσης του αλκοόλ, στην απομυθοποίησή του στους έφηβους μέσα από την ενημέρωση που θα πρέπει να ξεκινάει από την οικογένεια και την σχολική κοινότητα και θα συνεχίζεται από τους κρατικούς φορείς έτσι ώστε να προστατεύεται αλλά και να κατανοεί ο έφηβος τους κινδύνους που εγκυμονεί μια τέτοια συνήθεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Uflacker R, Reichert D, D'Albuquerque LC, et al: Liver anatomy applied to the placement of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Radiology* 1994; 191:705.
2. Bosch J, Navasa M, Garcia Pagan JC, et al: Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989; 73:931.
3. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL et al: Three decades of experience with emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varises in 400 unselected patients with cirrhosis of the Liver. *J. Am Coll Surg* 1995; 180:257.
4. Widrich WC, Srinivasan M, Semine MC, et al: Collateral pathways of the left gastric vein in portal hypertension. *AJR Am Roentgenol* 1989; 142:375.
5. Blum U, Roessle M, Haag K, et al: Budd Chiari syndrome. Clinical results of treatment with trans jugular intrahepatic portosystemic Shunt. *Radiology* 1995; 197:805.
6. Sangro B, Bilbal I, Herreroletal: Partial Splenic embolization for the treatment of hypersplenism in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18:309.
7. Orons PD, Zajko AB, Brom KM, et al: Hepatic artery angioplasty after. Liver trans plantation experience in 21 allografts. *J Vascintery Radiol* 1995; 6:523.
8. Lieber C.S. Alcohol and the liver. *Castroenterology* 1994 106:1085-1105.
9. Theatment of alcoholic liver disease. *Sem Liv. Dis* 1993 13:210-216.
10. Κοσκινάς Ι. Παθογένεια αλκοολικής ηπατοπάθειας. Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο ηπατολογίας.
11. Αφρουδάκης Α, Αλκοολική ηπατική νόσος 1993 13:210-216
12. Birol G. Investigation of alcoholic liver disease 1993 7:3:663-682.
13. Ε. Λύκουρας. Η ψυχιατρική πλευρά του αλκοολισμού. *Ιατρική* 1993, 64(5) 496-503.
14. Μαδιανός, Κοινωνία και Ψυχική Υγεία, Εκδ. Καστανιώτη 318-321.
15. Μούσσας και συν. Προβλήματα αλκοολισμού στο Γενικό Νοσοκομείο Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής 3.1998: 245-7.
16. Mendelson J. et al: Biologic concomitants of alcoholism.
17. Miller HD: Liver transplantation. Postoperative icv care. *Crit care Nurs* 1988, 8:19-21,24-31.
18. Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική 2^{ος} τόμος Β έκδοση 1997, 332-339.
19. Serfin-Schua. Εγχειρίδιο επειγόντων περιστατικών 1997, 105-107.
20. Μπάλας Π. Χειρουργική Τόμος Β 655-667.
21. Χ.Μ. Μουτσόπουλος. Βασικές αρχές παθοφυσιολογίας 1991, 402-404.
22. Lieber C.S. Medical disorders of alcoholism *N Ehg.J.Med* 1995, 333:1058-1065.

Αντιμετώπιση ασθενών με shock στο Τ.Ε.Π.

Α. Βασταρδής

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αποφασίζοντας κανείς να μιλήσει για Νοσηλευτικές παρεμβάσεις σε επείγουσες καταστάσεις θα πρέπει να αφιερώσει ένα μεγάλο κομμάτι στην αντιμετώπιση των ασθενών με shock οι οποίοι προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ενός Νοσοκομείου. Οι ασθενείς αυτοί είναι βαρέως πάσχοντες και η κατάσταση του shock στην οποία προσέρχονται μπορεί να είναι συνέπεια ποικίλων και διαφορετικών νοσολογικών οντοτήτων εντούτοις πρωταρχικός στόχος είναι η προσπάθεια αντιμετώπισης του shock παράλληλα με την αντιμετώπιση της νόσου που το προκάλεσε. Για την σωστή αντιμετώπιση αυτής της κλινικής οντότητας βασικό είναι η αναγνώριση του αιτίου που την προκάλεσε καθώς και η γνώση όλων των παθοφυσιολογικών μεταβολών που συμβαίνουν στον ασθενή ώστε οι παρεμβάσεις οι οποίες θα γίνουν να είναι έγκαιρες και σωστές. Βασική προϋπόθεση για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης είναι η γνώση της παθοφυσιολογίας της διαταραχής, των αρχικών παθοφυσιολογικών μεταβολών ανάλογα με το αίτιο που την προκάλεσε και οι απαραίτητες παρεμβάσεις που πρέπει να γίνουν ώστε να διορθώσουν αυτές τις διαταραχές μέχρι να αντιμετωπιστεί το αίτιο που την προκάλεσε. Το θέμα αντιμετώπισης του shock αποτελεί ένα τεράστιο κεφάλαιο με πολλές παραμέτρους που θα απαιτούνταν πάρα πολλές σελίδες για να αναλυθεί. Η παρούσα ανασκόπηση σκοπό έχει να παρουσιάσει τις βασικές αρχές και κατευθύνσεις στην αντιμετώπισή του.

Αρχικά λοιπόν θα πρέπει να αναφερθεί τι είναι shock και με ποιες μορφές μπορεί να εμφανιστεί.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η καταπληξία (shock) αποτελεί το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από ανεπαρκή αιμάτωση των ιστών

με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών διαταραχών στον μεταβολισμό των κυττάρων και εμφανίζεται από ποικίλους αιτιολογικούς παράγοντες.

Έχει επικρατήσει το shock να αναλύεται και να ταξινομείται με βάση τον αιτιολογικό παράγοντα ο οποίος ευθύνεται για την εμφάνισή του, αλλά και από τις αρχικές παθοφυσιολογικές μεταβολές που προκαλούν την εμφάνισή του.

Με βάση αυτό τον τρόπο ταξινόμησης το **shock** μπορεί να διακριθεί σε:

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ SHOCK

- **Υποογκαιμικό**, με βασική παθοφυσιολογική μεταβολή την ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου, το οποίο παρατηρείται σε καταστάσεις όπου έχουμε απώλεια αίματος (αιμορραγία), σε περιπτώσεις που έχουμε απώλεια **πλάσματος** (εκτεταμένο έγκαυμα) και τέλος σε απώλεια **υγρών και ηλεκτρολυτών** είτε αυτό οφείλεται σε μεγάλη αποβολή από το σώμα (εμετοί, διάρροιες, διαβητική κετοξέωση κ.λ.π) είτε σε συσσώρευσή τους σε κοιλότητες του σώματος (οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα, περιτονίτιδα, ειλεό).
- **Καρδιογενές**, με βασική παθοφυσιολογική μεταβολή την αδυναμία του καρδιακού μυός να διατηρήσει επαρκή καρδιακή παροχή (ΚΛΟΑ), το οποίο παρατηρείται σε καταστάσεις αιφνίδιας βλάβης του μυοκαρδίου όπως σε οξεία μυοκαρδίτιδα, σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και στις μηχανικές επιπλοκές του εμφράγματος (ρήξη θηλοειδούς μυός, ρήξη μεσοκοιλιακού διαφράγματος) και σε καταστάσεις όπου υπάρχει ελάττωση του χρόνου διαστολής του μυοκαρδίου με συνέπεια την ελάττωση της πλήρωσης του μυοκαρδίου όπως συμβαίνει σε ταχυαρρυθμίες.
- **Αποφρακτικό**, παρατηρείται σε περιπτώσεις όπου έχουμε μηχανική συμπίεση του μυοκαρδίου με συνέπεια αδυναμία διαστολής και επαναπλήρωσης (αιμοπερικάρδιο, περικαρδίτιδα), αιφνίδια εγκατάσταση μηχανικών εμποδίων στην αιματική ροή

(πνευμονική εμβολή, υπό τάση πνευμοθώρακας, όγκος καρδιακής κοιλότητας).

- **Δυσαναλογία αγγειακού χώρου και περιεχομένου όγκου (Distributive shock)**, με βασική παθοφυσιολογική μεταβολή ότι παρόλο που ο ενδοαγγειακός όγκος παραμένει αμετάβλητος είναι ανεπαρκής λόγω της αυξημένης χωρητικότητας του αγγειακού συστήματος σαν συνέπεια μεγάλης αγγειοδιαστολής, και παρατηρείται σε καταστάσεις σήψης, έπειτα από έντονα ψυχικά ερεθίσματα, ισχυρό πόνο ή τραύματα του νωτιαίου μυελού, σε αλλεργικές αντιδράσεις καθώς και μετά από λήψη φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν μεγάλη αγγειοδιαστολή.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Για τον ασθενή ο οποίος προσέρχεται στο ΤΕΠ με shock η αντιμετώπιση αρχικά βασίζεται στην κλινική εξέταση, για τον λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα ζωτικής σημασίας οι πληροφορίες που θα μπορούσαν να δοθούν για τον ασθενή όπως ηλικία, χρόνια καρδιακά ή αναπνευστικά νοσήματα, και γενικά το ατομικό αναμνηστικό με ιδιαίτερη έμφαση στην ύπαρξη αλλεργιών, και ανοσοκατασταλτικών παραγόντων καθώς και η συμπτωματολογία των τελευταίων ημερών αν υπάρχει (είδος, χαρακτήρας και χρονική εξέλιξη). Για τους ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε κωματώδη κατάσταση χρήσιμη θα ήταν η αναζήτηση στοιχείων που θα μπορούσαν να υποβοηθήσουν την διάγνωση όπως βιβλιάριο υγείας, κάρτα διαβητικού ή καρδιοπαθούς με βηματοδότη. Μία πρώτη αδρή κλινική εξέταση μπορεί να δώσει την εκτίμηση της γενικής κατάστασης και της βαρύτητας της κατάστασης του ασθενή δίνοντας έμφαση στην αναζήτηση σημείων καρδιακής ανεπάρκειας, αναπνευστικής ανεπάρκειας, αφυδάτωσης ή απώλειας αίματος, διαταραχών της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας ή τυχόν υπάρχουσας λοίμωξης.

Η συμπτωματολογία με την οποία προσέρχονται οι ασθενείς αυτοί στο ΤΕΠ είναι εύκολα αναγνωρίσιμη και περιλαμβάνει:

- υπόταση (ΣΑΠ<90mmHg)
- ορθοστατική αλλαγή των ζωτικών σημείων (↓ΣΑΠ 10-20 mmHg και ↑Σφ>15min) σε όρθια θέση
- περιφερική αγγειοσύσπαση η οποία εμφανίζεται με κρύα άκρα, περιφερική κυάνωση και χαρακτηριστική χροιά του δέρματος ιδιαίτερα των κάτω άκρων που εμφανίζουν κυανωτικές κηλίδες ακανόνιστου σχήματος δίνοντας την εικόνα γεωγραφικού χάρτη
- καθώς και με αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης

(1,2,3).

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι ο καθορισμός του υπεύθυνου παθοφυσιολογικού μηχανισμού για την εμφάνιση του shock αποτελεί προϋπόθεση για την αποτελεσματική θεραπεία, η διαγνωστική προσέγγιση όμως δεν πρέπει σε καμιά περίπτωση να καθυστερήσει την θεραπευτική του αντιμετώπιση. Ο ασθενής που προσέρχεται στο ΤΕΠ σε κατάσταση shock διατρέχει κάθε στιγμή τον κίνδυνο θανάτου από καρδιακή ανακοπή ή δημιουργίας σοβαρών βλαβών σε ζωτικά του όργανα. (1, 4, 5). Για το λόγο αυτό και επειδή ο πλήρης αιμοδυναμικός έλεγχος με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό που θα επιτρέψει την διαφοροδιάγνωση του shock, αν και είναι ιδιαίτερα χρήσιμος, προϋποθέτει την ύπαρξη του απαραίτητου τεχνολογικού εξοπλισμού καθώς και εξειδικευμένο προσωπικό συνθήκες ανέφικτες για τον χώρο των ΤΕΠ η αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση του shock έχει άλλες προτεραιότητες οι οποίες περιλαμβάνουν:

Τοποθέτηση του ασθενούς σε σωστή θέση. (Ύπτια ή Trendelebourg) με βασικό στόχο την αύξηση της φλεβικής επιστροφής. Τα βήματα αυτής της διαδικασίας είναι:

- Τοποθέτηση του ασθενή σε ύπτια θέση
- Ανύψωση των κάτω άκρων σε μέγιστη γωνία 45° (Τροποποιημένη θέση Trendelebourg)
- Η κεφαλή του ασθενούς να βρίσκεται λίγο ψηλότερα από το επίπεδο του σώματος ώστε να μην πιέζεται το διάφραγμα με αποτέλεσμα την αναπνευστική δυσφορία και να αποφεύγεται η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης που μπορεί να προκαλέσει βλάβες σε ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές.

Αντενδείξεις: Η θέση Trendelebourg πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με πιθανές κακώσεις της κεφαλής ή του νωτιαίου μυελού.

Ασθενείς με καρδιογενές ή αναφυλακτικό shock είναι πιθανό να μην ανέχονται την ύπτια ή την τροποποιημένη θέση Trendelebourg (6).

Εξασφάλιση της βατότητας των ανώτερων αναπνευστικών οδών, της οξυγόνωσης και του ικανοποιητικού κυψελιδικού αερισμού.

- Τα βήματα αυτής της διαδικασίας είναι:
- Κλινική εκτίμηση του ασθενούς ώστε να εκτιμηθεί η αναπνευστική λειτουργία, η ιστική οξυγόνωση και αιμάτωση και να διαπιστωθεί τυχόν απόφραξη των ανώτερων αναπνευστικών οδών.
 - Τοποθέτηση στοματοφαρυγγικού καθετήρα σε ελάττωση του επιπέδου συνείδησης
 - Εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς ώστε να διαπιστωθεί τυχόν ανάγκη ενδοτραχεια-

κής διασωλήνωσης

- Λήψη δείγματος αρτηριακού αίματος και προσδιορισμός αερίων αίματος και επιπέδου γαλακτικού οξέος στο αίμα (1).

Χορήγηση οξυγόνου αν απαιτείται. (Οι ενδείξεις για χορήγηση οξυγόνου είναι Αρτηριακή $PO_2 < 55 \text{ mmHg}$, Κορεσμός O_2 μικτού φλεβικού αίματος $< 50\%$, Γαλακτικό οξύ αίματος $> 4 \text{ mmol/L}$) (7). Η χορήγηση οξυγόνου μπορεί να γίνει με:

- Ρινικό καθετήρα (Εύκολος στη χρήση και καλά ανεκτός από τον ασθενή)
- Μάσκα οξυγόνου χαμηλής ροής (Μέγιστη FiO_2 που επιτυγχάνεται περίπου 0,60)
- Μάσκα Venturi (Παροχή ακριβούς συγκέντρωσης O_2 24%-60%)
- Μάσκα μερικής επανεισπνοής (Μέγιστη FiO_2 που επιτυγχάνεται περίπου 0,80)
- Μάσκα μη επανεισπνοής (Μέγιστη FiO_2 που επιτυγχάνεται περίπου 1,0)
- Ενδοτραχειακή διασωλήνωση και εφαρμογή μηχανικού αερισμού (6, 7, 8).

Εξασφάλιση ενδοφλέβιας γραμμής για ταχεία ενδοφλέβια έγχυση φαρμάκων και υγρών. (Παρακέντηση φλέβας, εξασφάλιση της βατότητας, ακινητοποίηση του άκρου και του ενδοφλέβιου καθετήρα). Ο καθετήρας που θα χρησιμοποιηθεί πρέπει να έχει ικανοποιητική διάμετρο (14-16G) έτσι ώστε να είναι δυνατή η χορήγηση αν απαιτείται μεγάλης ποσότητας υγρών. Εάν υπάρχει η δυνατότητα καλό θα ήταν να γίνεται προσπάθεια τοποθέτησης κεντρικής φλεβικής γραμμής για να δοθεί η δυνατότητα μέτρησης της Κεντρικής Φλεβικής Πίεσης η οποία αποτελεί έναν σχετικά αξιόπιστο δείκτη του ενδοαγγειακού όγκου. Οι φλέβες που μπορούν να παρακεντηθούν για την τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής είναι η μεσοβασιλική, η έσω σφαγίτιδα, η υποκλειδία και η μηριαία. Η προσπάθεια αυτή θα πρέπει να αποφεύγεται όταν το προσδοκώμενο όφελος είναι μικρότερο από την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών κατά την τοποθέτηση του καθετήρα και η εκλογή του σημείου που θα παρακεντηθεί θα πρέπει να γίνεται με γνώμονα την γενική κατάσταση του ασθενή και τις κακώσεις τις οποίες έχει ή τις παρεμβάσεις στις οποίες θα πρέπει να υποβληθεί (πιθανότητα δημιουργίας αιματώματος σε ασθενή με διαταραχές πήκτικότητας ή σε ασθενή που υπάρχει η υποψία ότι θα εφαρμοστεί θρομβολυτική θεραπεία, δημιουργία πνευμοθώρακα, κάκωση του θωρακικού πόρου κάκωση της κοιλίας ή της πύελου, ανωμαλία του αγγειακού δικτύου στα κάτω άκρα). Εάν τελικά αποφασιστεί η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής θα πρέπει ο νοσηλεύτης να φροντίσει να εξασφαλίσει την συ-

νεργασία του ασθενή αν αυτό είναι εφικτό, να προετοιμάσει τον ασθενή τοποθετώντας τον στην κατάλληλη θέση, να φροντίσει για την αντισηψία της περιοχής και το βασικότερο όλων να είναι γνώστης όλων των πιθανών επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν καθώς και τα σημεία και συμπτώματα που πιθανόν να εμφανίσει ώστε εντοπίζοντας τα έγκαιρα να γίνει έγκαιρη προσπάθεια αντιμετώπισής τους (1,6).

Διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου του ασθενή η οποία περιλαμβάνει την αποστολή: Ομάδας αίματος και διασταύρωσης σε κάθε περίπτωση ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής αιμορραγεί εμφανώς ή όχι, Γενική αίματος, Γενική ούρων, Σάκχαρο αίματος, ηλεκτρολύτες αίματος και ούρων, κάθαρση κρεατινίνης, CPK, LDH, SGOT, SGPT, γ GT, χολερυθρίνη, αμυλάση, πλήρης ημολογικός έλεγχος, αιμοκαλλιέργεια και ουροκαλλιέργεια. Κατά την λήψη των εργαστηριακών ο νοσηλεύτης πρέπει να μεριμνήσει για την σωστή καταγραφή των ατομικών στοιχείων του ασθενή ώστε να προλαμβάνονται λάθη που μπορεί να αποδειχθούν επικίνδυνα για την ζωή του ασθενή. Εάν ο ασθενής δεν συνοδεύεται από κανέναν και είναι αδύνατη η συνεννόηση μαζί του τότε θα πρέπει να λαμβάνει κάποιο κωδικό όνομα που θα συνοδεύει τις εξετάσεις στα εργαστήρια αφού πρώτα γίνει συνεννόηση με αυτά. Αυτονόητο είναι ότι η έναρξη των θεραπευτικών παρεμβάσεων στον ασθενή δεν θα πρέπει σε καμιά περίπτωση να καθυστερήσουν επειδή αναμένονται οι απαντήσεις των εξετάσεων, οι οποίες λαμβάνονται για να κερδηθεί χρόνος και να υπάρξουν το ταχύτερο δυνατό εργαστηριακά αποτελέσματα (1).

Καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως για ακριβή έλεγχο της ωριαίας διούρησης δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην άσηπτη τεχνική τοποθέτησης και όσον αφορά άνδρες ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία τραυματισμού της ουρήθρας θα πρέπει να προηγείται δακτυλική εξέταση από το ορθό και ψηλάφηση του προστάτη για να αποκλειστεί αυτή η πιθανότητα. Κατά την τοποθέτηση του καθετήρα το μπαλόνι θα πρέπει να φουσκώνει μόνο αφού διαπιστωθεί η ροή ούρων από τον καθετήρα πράγμα το οποίο επιβεβαιώνει την σωστή του θέση. Οι πληροφορίες που μπορεί να ληφθούν από τον έλεγχο της διούρησης είναι ότι περιλαμβάνεται στην Γενική εξέταση ούρων, το ειδικό βάρος των ούρων και το βασικότερο όλων που είναι το ποσό της ωριαίας διούρησης, (ελάχιστη διούρηση 0,5 ml/kg σωματικού βάρους/h). Βασικός στόχος στην πρώιμη αντιμετώπιση της ολιγουρίας είναι η αναγνώριση και αποκατάσταση αν είναι δυνατόν οποιασδήποτε προνεφρικής διαταρα-

χής που θα μπορούσε να ευθύνεται για την ολιγουρία. Οι δύο βασικοί άξονες αντιμετώπισης της κατάστασης είναι η αποκατάσταση του όγκου υγρών και δεύτερον η χορήγηση ντοπαμίνης σε δόση που να ενισχύει την νεφρική αιμάτωση (6, 7, 9, 10).

Παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού με σκοπό την διαπίστωση τυχόν ανωμαλιών στον καρδιακό ρυθμό (ταχυαρρυθμία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, βραδυκαρδία, έκτακτες κοιλιακές συστολές κ.α) ή ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η διαπίστωση ανωμαλιών στον ρυθμό ή ισχαιμίας μπορεί να υποδηλώνει το γενεσιουργό αίτιο του shock αλλά μπορεί να καταδεικνύει και την καρδιακή επιβάρυνση από αυτό.

Αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου. Για την εκτίμηση των αναγκών αναπλήρωσης του ενδοαγγειακού όγκου οι παράγοντες που θα πρέπει να συνεκτιμηθούν είναι:

- Το πιθανό γενεσιουργό αίτιο που προκάλεσε την κατάσταση του shock
- Η κλινική εικόνα του ασθενούς (Βασική αρχή είναι ότι καμιά μέτρηση δεν μπορεί ποτέ να υποκαταστήσει την αξία της κλινικής εξέτασης του ίδιου του ασθενή και των πληροφοριών που μπορεί να μας δώσει)
- Το εκτιμώμενο προφόρτιο της καρδιάς το οποίο μπορεί να εκτιμηθεί λαμβάνοντας πληροφορίες από την κλινική εξέταση (διατεταμένες φλέβες του τραχήλου, γρήγορος και νηματοειδής σφυγμός) και μετρώντας την Κ.Φ.Π από την κεντρική φλεβική γραμμή η οποία έχει τοποθετηθεί (Φ.Τ=2-8mmHg ή 6-12cmH₂O)
- Την επάρκεια της καρδιακής αντλίας λαμβάνοντας πληροφορίες από την αρτηριακή πίεση τον καρδιακό ρυθμό και την κλινική εξέταση εφόσον δεν υπάρχει η δυνατότητα υπερηχογράφου ή διενέργειας δεξιού καρδιακού καθετηριασμού (SWAN-GANZ).
- Το μεταφόρτιο με βάση την κλινική εκτίμηση (περιφερική αγγειοσύσπαση) αν δεν υπάρχει δυνατότητα πλήρους αιμοδυναμικού ελέγχου.
- Οξυγόνωση που μπορεί να εκτιμηθεί με την κλινική εξέταση και τον προσδιορισμό των αερίων αίματος.
- Απόληψη οξυγόνου, η οποία μπορεί να παρακολουθηθεί χωρίς καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας συνδυάζοντας την παλμική οξυμετρία (αρτηριακός κορεσμός) με μετρήσεις κορεσμού του οξυγόνου από δείγμα αίματος που λαμβάνεται από κεντρικό φλεβικό καθετήρα (Πίνακας 1).

Η μετάβαση από την αντιρροπούμενη υποογκαιμία στο υποογκαιμικό shock συμβαίνει όταν η απόληψη οξυγόνου φτάσει το 50 με 60% και ο κορεσμός

οξυγόνου του μικτού φλεβικού αίματος πέσει στο 50%. Επιπρόσθετα όταν η αποδέσμευση του οξυγόνου ξεπεράσει το 50% θα αυξηθούν τα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα (επίπεδα γαλακτικού οξέος πάνω από 4mmol/L υποδηλώνουν κατάσταση shock).

Όλες αυτές οι πληροφορίες σκοπό έχουν να καθορίσουν τον όγκο των υγρών που απαιτούνται καθώς και το τι ακριβώς υγρά θα χορηγηθούν. Έτσι για ασθενή τραυματία ο οποίος έχει αιμορραγήσει το αν θα μεταγγιστεί ή όχι θα το καθορίσει η κλινική εικόνα, το ποσό του εκτιμώμενου αίματος που έχει χαθεί, οι επιπτώσεις που έχουν επέλθει στην οξυγόνωση και οι αιμοδυναμικές διαταραχές που έχει προκαλέσει. (6, 11, 12).

Η εκατοστιαία αναλογία του ποσού του αίματος το οποίο έχει χαθεί καθορίζει τις επιπτώσεις στην αιμοδυναμική της κυκλοφορίας καθώς και τις επιπτώσεις στο επίπεδο συνείδησης του ασθενούς. Το Αμερικανικό Κολέγιο Χειρουργών διακρίνει τέσσερις κατηγορίες οξείας απώλειας αίματος που φαίνονται στον πίνακα 2.

Στην πρώτη κατηγορία ο βαθμός της απώλειας αίματος (≈ 750 ml) αντιρροπείται πλήρως από την τριχοειδική αναπλήρωση και κατ' αυτό τον τρόπο αφού διατηρείται ο συνολικός ενδοαγγειακός όγκος οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ελάχιστες έως ανύπαρκτες. Στην δεύτερη κατηγορία (απώλεια αίματος $\approx 750-1500$ ml) τα κλινικά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν ταχυκαρδία ηρεμίας και ορθοστατικές αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό και την πίεση του αίματος. Στην Τρίτη κατηγορία που η απώλεια αίματος αφορά το 30-40% ($\approx 1500-2000$ ml) έχουμε συνήθως και την έναρξη του υποογκαιμικού shock. Σε αυτό το επίπεδο απώλειας οι φυσιολογικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί της ταχυκαρδίας και της αγγειοσύσπασης μπορεί να καθούν με αποτέλεσμα την απότομη και εκσεσημασμένη πτώση της αρτηριακής πίεσης. Στην τέταρτη κατηγορία η απώλεια του αίματος είναι τόσο μεγάλη (>2000ml) ώστε να υπάρχουν ενδείξεις ανεπάρκειας οργάνων και να επίκειται κυκλοφορική κατάρριψη. Σ αυτή τη φάση η αναπλήρωση του όγκου πρέπει να είναι επιτακτική και άμεση. Η χρησιμοποίηση της μέτρησης του αιματοκρίτη για την

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

	Αρτηριακός κορεσμός SaO ₂	Φλεβικός κορεσμός SvO ₂	Απόληψη οξυγόνου SaO ₂ , SvO ₂
Φυσιολογικά	>95%	>65%	20-30%
Υποογκαιμία	>95%	>50-65%	30-50%
Υποογκαιμικό shock	>95%	<50%	>50%

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ταξινόμηση της αιμορραγίας με βάση το μέγεθος της απώλειας αίματος

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	Κατηγορία I	Κατηγορία II	Κατηγορία III	Κατηγορία IV
% Απώλεια αίματος	<15%	15-30%	30-40%	>40%
Συχνότητα σφυγμού	<100	>100	>120	>140
Πίση αίματος σε ύπτια θέση	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Μειωμένη	Μειωμένη
Διούρηση (ml/h)	>30	20-30	5-15	<5
Διανοητικό επίπεδο	Ανήσυχος	Ταραγμένος	Συγχυτικός	Ληθαργικός

Επιτροπή τραύματος. *Advanced trauma life support student manual*. Chicago: American College of Surgeons, 1989:57

εκτίμηση της οξείας απώλειας αίματος είναι αναξιόπιστη διότι η απώλεια ολικού αίματος τις πρώτες ώρες δεν μεταβάλλει τον αιματοκρίτη αφού δεν αλλάζουν οι σχετικές αναλογίες πλάσματος και όγκου ερυθροκυττάρων (7, 13).

Για την αναπλήρωση λοιπόν των υγρών του οργανισμού η συνήθης πρακτική περιλαμβάνει τη χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (Ringer's Lactate) με ρυθμό 6ml/kg/min και συνεχή εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς, αν δεν παρατηρηθεί ευνοϊκή απόκριση γίνεται χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων και παραγών του αίματος. Ορισμένες βασικές αρχές στην αναπλήρωση των υγρών είναι ότι τα κολλοειδή διαλύματα υπερέχουν των παραγών αίματος και των κρυσταλλοειδών υγρών στη βελτίωση της καρδιακής παροχής, τα κρυσταλλοειδή διαλύματα για να έχουν ισοδύναμα αποτελέσματα στη βελτίωση της καρδιακής παροχής απαιτούν τη χορήγηση του τριπλάσιου όγκου από τα κολλοειδή γιατί έχουν την τάση να περνούν στον διαμεσοκυττάριο χώρο (1, 7, 11, 14, 15).

Χορήγηση ινότροπων φαρμάκων με στόχο τη βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου με όσο το δυνατόν μικρότερο έργο και κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Τα συνήθη φάρμακα εκλογής είναι η ντοπαμίνη, η ντομπουταμίνη, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη, το νιτροπρωσικό νάτριο και η νιτρογλυκερίνη. Για την ασφαλή χρησιμοποίησή τους προϋπόθεση είναι η γνώση της δράσης τους και ο καλός αιμοδυναμικός έλεγχος ο οποίος θα διαπιστώσει την αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης θεραπευτικής αγωγής ή την ανάγκη τροποποίησής της. Καλό θα ήταν σε ορισμένες περιπτώσεις να γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση ενός φαρμάκου με ισχυρή ινότροπο δράση με ένα αγγειοδιασταλτικό για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα της αύξησης της καρδιακής παροχής χωρίς την αύξηση του μεταφόρτιου (1, 11, 16).

Συνοψίζοντας μπορούμε να πούμε ότι για την αντιμετώπιση του shock βασικός παράγοντας επιτυχίας του στόχου αποτελεί η έγκαιρη έναρξη συμπτωματικής θεραπείας ανεξάρτητα από τον αιτιολογικό πα-

ράγοντα εμφάνισής του με αντικειμενικό σκοπό την εξοικονόμηση χρόνου έως να καταστεί δυνατή η αιτιολογική αντιμετώπισή του. Η πρόγνωση του shock είναι συνάρτηση της έγκαιρης συμπτωματικής αντιμετώπισης, της ταχύτητας έναρξης της αιτιολογικής θεραπείας και της συστηματικής παρακολούθησης του ασθενή για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΧΑΡ.ΡΟΥΣΣΟΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΘΗΝΑ 1991
2. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 33rd ANNUAL REVISION 1994
3. Roper, M. (1996). Back to basic assessing orthostatic vital signs. *American Journal of Nursing*, 96(8), 43-46
4. Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med* 1984;12:107-112
5. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993;9:313-333
6. Jean A. Proehl Επείγουσες Νοσηλευτικές Διαδικασίες Εκδόσεις Λαγός 2^η Έκδοση
7. PAUL L. MARINO. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Εκδόσεις Λαγός 2^η Έκδοση
8. O'Connor BS, Vender JS. Oxygen therapy. *Crit Care Clin* 1995;11:67-78
9. Anderson RA. Prevention and management of acute renal failure. *Hosp Pract* 1993;28:61-75
10. Bersten AD, Holt AW. Vasoactive drugs and the importance of renal perfusion pressure. *New Horiz* 1995;3:650-661
11. Σύγχρονη Γενική Χειρουργική ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Εκδόσεις Παρισιάνου Τόμος 1 206-218
12. Woodrow P (1992) Monitoring central venous pressure. *Nurs Stand* 6(33):25-29
13. Nacht A. The use of blood products in shock. *Crit Care Clin* 1992;8:255-293
14. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. *Crit Care Clin* 1992;8:235-254
15. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993;9:313-333
16. Zaloga GP, Prielipp RC, Butterworth JF, Royster RL. Pharmacologic cardiovascular support. *Crit Care Clin* 1993;9:335-362

Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση - Νέες τάσεις

Ο. Δρόσου

Σκοπός της ομιλίας είναι να παρουσιαστούν οι αλγόριθμοι της βασικής ΚΑΡΠΑ, με βάση ότι έχει προταθεί από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης, το Συμβούλιο Αναζωογόνησης του Ηνωμένου Βασιλείου και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, καθώς και οι αλλαγές που έχουν γίνει από το 2000 μέχρι σήμερα.

Οι αλλαγές αυτές γίνονται σε μια προσπάθεια να επιτευχθεί διεθνής ομοιομορφία στην εκπαίδευση στην ΚΑΡΠΑ, για ειδικούς και μη ειδικούς, και για τη σαφή περιγραφή των εφαρμοζόμενων χειρισμών (1, 2).

Η διατήρηση της εγκεφαλικής και καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας μετά την ανακοπή, εξαρτάται κυρίως από το χρονικό διάστημα στο οποίο θα ολοκληρωθεί η “αλυσίδα της επιβίωσης” (2, 3).

Η αλυσίδα της επιβίωσης αποτελείται από 4 κρίκους:

- Έγκαιρη ενεργοποίηση → Για να έρθει βοήθεια
- Έγκαιρη βασική ΚΑΡΠΑ → Για να κερδηθεί χρόνος
- Έγκαιρη απινίδωση → Για να επαναλειτουργήσει η καρδιά
- Έγκαιρη εξειδικευμένη υποστήριξη → Για να σταθεροποιηθεί το θύμα (2, 3)

Η βασική υποστήριξη της ζωής, ή βασική ΚΑΡΠΑ, έχει στόχο να διατηρήσει επαρκή οξυγόνωση και κυκλοφορία και ν’ αποτρέψει τις μη αναστρέψιμες εγκεφαλικές βλάβες, μέχρι να φτάσει ομάδα που θα εφαρμόσει την πλήρη εξειδικευμένη αναζωογόνηση, η οποία είναι η τελική θεραπεία (2, 4).

Πρωτεύουσα σημασία έχει ν’ αποφύγουμε ή / και να απομακρύνουμε τυχόν κίνδυνο για τον ανανήπτη και τον ασθενή. Ποτέ δεν θεωρούμε εκ προοιμίου ασφαλές το περιβάλλον (3).

Η βασική ΚΑΡΠΑ περιλαμβάνει την αρχική εκτίμηση του πάσχοντος, τη διατήρηση ανοικτού αεραγωγού χωρίς εξοπλισμό ή με απλά μέσα (στοματοφαρυγγικοί και ρινοφαρυγγικοί αεραγωγοί), τον αερισμό “στόμα με στόμα” (με προστατευτικό κάλυμμα, μά-

σκα, O_2) και τις θωρακικές συμπίεσεις (2).

Μνημονοτεχνικά, χρησιμοποιείται ο κανόνας ABC:

A: Airway (αεραγωγός)

B: Breathing (αερισμός)

C: Circulation (κυκλοφορία)

Πρώτη κίνηση είναι ο έλεγχος του επιπέδου συνείδησης, κουνώντας ελαφρά τους ώμους του θύματος και φωνάζοντας δυνατά “είστε καλά;”

Αν αντιδρά, καλούμε βοήθεια και επιστρέφουμε κοντά στο θύμα για παρακολούθηση (μπορεί να επιδεινωθεί).

Αν δεν αντιδρά, καλούμε βοήθεια και στη συνέχεια ελέγχουμε αν έχει φυσιολογική αναπνοή.

Ο χαρακτηρισμός “φυσιολογική αναπνοή” χρησιμοποιείται πλέον αντί του “αναπνοή”, γιατί οι εργώδεις αναπνευστικές κινήσεις υποδηλώνουν απόφραξη του αεραγωγού (2, 5).

Ο έλεγχος της αναπνοής γίνεται με τη μέθοδο “κοίταξε, άκου, νιώσε”.

Ελευθερώνουμε τον αεραγωγό με υπερέκταση της κεφαλής και ανύψωση της κάτω γνάθου (αποφεύγουμε την υπερέκταση της κεφαλής, αν υπάρχει υποψία τραυματισμού της ΑΜΣΣ)

Αφαιρούμε αντικείμενα από το στόμα, αν είναι ορατά και στη συνέχεια:

Κοίταξε → αν κινείται ο θώρακας

Άκου → κοντά στο στόμα του θύματος για ήχους αναπνοής

Νιώσε → την αναπνοή του θύματος στο πρόσωπό μας

Ο έλεγχος πρέπει να διαρκεί 10 sec. Αν το θύμα αναπνέει το τοποθετούμε σε θέση ανάνηψης και καλούμε βοήθεια. Στη συνέχεια επιστρέφουμε για επανέλεγχο.

Αν το θύμα δεν αναπνέει η αναπνέει αργά και δύσκολα, δίνουμε 2 αποτελεσματικές αναπνοές στόμα με στόμα.

Αποτελεσματικές σημαίνει ότι ο θώρακας ανυψώνεται όπως σε μια φυσιολογική αναπνοή και αυτό επιτυγχάνεται με 5 προσπάθειες το πολύ.

Σε περίπτωση που η τεχνική εκτελείται σωστά αλλά

δεν παρατηρείται ανύψωση του θώρακα, θεωρούμε ότι έχει αποφραχθεί ο αεραγωγός από ξένο σώμα. Στον ασθενή που έχει χάσει τις αισθήσεις του δεν κάνουμε πλέον χειρισμό Heimlich, αλλά συνεχίζουμε με 15 θωρακικές συμπίεσεις για να ελευθερώσουμε τον αεραγωγό. Ελέγχουμε ξανά το στόμα για ύπαρξη ξένου σώματος και επιχειρούμε πάλι αναπνοές. Οι θωρακικές συμπίεσεις θεωρείται ότι πιθανότατα είναι αποτελεσματικότερες ως χειρισμός για την μετακίνηση του ξένου σώματος.

Αν οι 2 πρώτες αναπνοές είναι επιτυχείς, ελέγχουμε για σημεία κυκλοφορίας. Ο έλεγχος του καρωτιδικού σφυγμού συνιστάται πλέον μόνο για τους επαγγελματίες υγείας και πρέπει να διαρκεί μέχρι 10 sec (2, 5, 6).

Αν υπάρχει σφυγμός, καλούμε βοήθεια και συνεχίζουμε τις αναπνοές μέχρι το θύμα να αναπνεύσει μόνο του. Κάθε δέκα αναπνοές ελέγχουμε για ύπαρξη σφυγμού.

Αν το θύμα δεν αναπνέει και δεν έχει σφυγμό ή δεν είμαστε βέβαιοι ότι έχει σφυγμό, καλούμε βοήθεια και αρχίζουμε αμέσως αερισμό "στόμα με στόμα" και θωρακικές συμπίεσεις, με ρυθμό 15 θωρακικές συμπίεσεις προς 2 αναπνοές.

Η τελευταία οδηγία από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης, είναι να δίνεται αυτή η αναλογία αναπνοών/συμπιέσεων, άσχετα από το αν οι ανανήπτες είναι ένας ή περισσότεροι (2, 5).

Πρέπει να τονιστεί ότι η εμφύσηση των αναπνοών χρειάζεται να είναι σταθερή και βραδεία, δηλαδή περίπου 2 sec, γιατί ο αεραγωγός μπορεί να δεχθεί συγκεκριμένη ταχύτητα ροής αέρα. Με ταχεία εμφύσηση, εισέρχεται αέρας στο στομάχι και αυξάνει ο κίνδυνος εισρόφησης. Το κεφάλι του θύματος πρέπει να είναι σε υπερέκταση, η κάτω γνάθος σε ανάσπαση, η μύτη κλειστή από τα δάχτυλα του ανανήπτη. Το στόμα του ανανήπτη πρέπει να περιβάλλει το στόμα του θύματος και να εφαρμόζει καλά. Δίνουμε όσο μεγαλύτερο όγκο μπορούμε (700-1000 ml) (2, 5).

Οι συμπίεσεις γίνονται με ταχύτητα 80-100 / min, ρυθμικά, στη μεσότητα του κάτω ημιμορίου του στέρνου. Ο ανανήπτης χρησιμοποιεί τα δύο του χέρια ευθειασμένα στους αγκώνες, με τα δάχτυλα των χεριών ενωμένα μεταξύ τους και το βάρος του σώματός του (πίεση ~ 50kg). Το θύμα πρέπει να βρίσκεται πάνω σε σκληρή επιφάνεια και το στέρνο του να μετατοπίζεται κάθετα, 4-5 cm περίπου, χωρίς να πιέζονται οι πλευρές (2, 5).

Όλα τα παραπάνω είναι ο αλγόριθμος της βασικής ΚΑΡΠΑ για ενήλικο, με έναν ανανήπτη. Σε περίπτωση που οι ανανήπτες είναι δύο ή περισσότεροι, ένας καλεί βοήθεια κι άλλος αρχίζει την βασική ΚΑΡ-

ΠΑ. Στην συνέχεια κάνουν ΚΑΡΠΑ εναλλάξ ή ένας αναλαμβάνει τις αναπνοές κι άλλος τις θωρακικές συμπίεσεις. Κατά προτίμηση λαμβάνουν θέσεις ο ένας στην μία πλευρά και ο άλλος στην άλλη πλευρά του θύματος. Αν επιθυμούν ν' αλλάζουν θέσεις -συνήθως γιατί ο ανανήπτης που εκτελεί θωρακικές συμπίεσεις κουράζεται περισσότερο- η αλλαγή πρέπει να γίνεται γρήγορα και ήπια. Επειδή είναι σημαντικό να είναι και οι δύο πολύ καλά εκπαιδευμένοι, συνιστάται, η ΚΑΡΠΑ με δύο ανανήπτες να εκτελείται μόνο από επαγγελματίες υγείας (5).

Κάθε 10 αναπνοές (ή περίπου κάθε 1 min) ελέγχουμε πάλι σφυγμό και αναπνοή για όχι περισσότερο από 10 sec.

Η βασική ΚΑΡΠΑ πρέπει να συνεχίζεται μέχρι:

- Να φτάσει εξειδικευμένη βοήθεια από ομάδα ανανηπτών
- Το θύμα να δείξει σημεία ανάνηψης (σπάνια)
- Να εξουθενωθεί ο ανανήπτης (2, 5)

Δεδομένου ότι, όπως προαναφέρθηκε η τελική θεραπεία είναι η απινίδωση, η τελευταία τάση είναι να επεκταθεί η χρήση των αυτόματων απινιδωτών. Σε πολλές περιπτώσεις άλλοι επαγγελματίες στο χώρο της υγείας (π.χ. φυσικοθεραπευτές, φαρμακοποιοί κ.α.), αστυνομικοί, πυροσβέστες, προσωπικό ασφαλείας, ιπτάμενοι κ.α. καλούνται ν' αντιμετωπίσουν ανακοπές. Με κατάλληλη εκπαίδευση, πιθανόν στο μέλλον, η χρήση αυτόματων απινιδωτών ν' αποτελεί μέρος της βασικής ΚΑΡΠΑ (4).

Η εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής αποτελεί ξεχωριστό κεφάλαιο. Δίδεται από εξειδικευμένη ομάδα επαγγελματιών υγείας βάσει αλγορίθμων.

Επιγραμματικά αποτελείται από:

- Ενδοτραχειακή διασωλήνωση
- Απινιδώσεις (200, 200, 360 Joules)
- Χορήγηση φαρμάκων I.V. (Adrenaline, Atropine κ.α.) (2, 5)

Ανακεφαλαιώνοντας, οι κύριες αλλαγές στην βασική ΚΑΡΠΑ είναι:

- Έλεγχος καρωτιδικού σφυγμού γίνεται μόνο από επαγγελματίες υγείας.
- Η αναλογία συμπίεσεων/αναπνοών είναι 15:2, άσχετα με τον αριθμό των ανανηπτών.
- Η "στόμα με στόμα" αναπνοή διαρκεί 2 sec και αυξάνει ο όγκος στα 700-1000 ml.
- Στον αναισθητο ασθενή με απόφραξη αεραγωγού δεν γίνεται χειρισμός Heimlich, αλλά θωρακικές συμπίεσεις.

Οι κατευθύνσεις που δίνονται παρέχουν ότι καλύτερο, προς το παρόν, γνωρίζουμε για την αντιμετώπιση μιας καρδιοαναπνευστικής ανακοπής. Γίνεται προσπάθεια ν' απλοποιούνται οι αλγόριθμοι, βάσει

ερευνητικών δεδομένων, έτσι ώστε να μειώνεται ο αριθμός των τεχνικών στις οποίες χρειάζεται να εκπαιδευτεί ο ανανήπτης (5).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Salam A.M., Gehani A.A., El Tawil M.S., Khalid M.K., Al Kilani H.H., Al Musleh A.W. "Resuscitation Guidelines Update: Adult Basic Life support" *The Middle East Journal of Emergency Medicine* Volume 2 / Number 1 / March 2002.
2. "Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση - Βασικές αρχές"
3. Vincent R., "Resuscitation" *General Cardiology, Heart* 2003; 89: 673-680.
4. Resuscitation Council, *Guidelines for the use of Automated External Defibrillators, Resuscitation Guidelines 2000 (UK)*.
5. Handley A.J., Monsieurs K.G., Bossaert L.L. "European Resuscitation Council Guideline 2000 for Adult Basic Life Support", *Resuscitation* 48 2001, 199-205.
6. Γκιάλα Μ.Μ.: "Αναισθησιολογία: Επείγουσα και εντατική Ιατρική, Αντιμετώπιση πόνου" *University Studio Press Θεσσαλονίκη*, 1998.

Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

Ε. Καμπισιούλη

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) αποτελούν μία από τις μεγαλύτερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον σύγχρονο κόσμο. Αφορούν συνήθως νέα άτομα, της δεύτερης και τρίτης δεκαετίας της ζωής τους και είναι συχνότερες στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Οι κυριότερες αιτίες ΚΕΚ είναι **τα ατυχήματα** (τροχαία, πτώσεις από ύψος), **οι εγκληματικές πράξεις** (ξυλοδαρμοί, πυροβολισμοί, μαχαιρώματα), **οι τρομακρατικές ενέργειες** και **ο πόλεμος**. Τα τροχαία, κυρίως από δίκυκλα, προκαλούν το 60-80% του κρανιοεγκεφαλικού τραύματος. Η ΚΕΚ συμμετέχει σε ποσοστό άνω του 50% στο πολυτραύμα των τροχαίων και στο 75% των θανάτων από αυτά. Σε μεγάλο ποσοστό προκαλούν πρόσκαιρη ή μόνιμη αναπηρία και συνιστούν ένα από τα μεγαλύτερα κοινωνικά και οικονομικά προβλήματα της εποχής μας.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΑΚΩΣΕΩΝ

Οι ΚΕΚ είναι ένα σύνθετο κλινικό πρόβλημα και η καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση, επιβάλλει την ταξινόμηση τους με συγκεκριμένα κριτήρια ανάλογα με:

- Α. το είδος της υποκείμενης βλάβης
- Τραύματα τριχωτού της κεφαλής
 - Κατάγματα κρανίου
 - Εγκεφαλική βλάβη
- Β. Τη βαρύτητα της κάκωσης
- Ελαφρές κακώσεις (με κλίμακα Γλασκόβης score: 13-15)
 - Μέτριες κακώσεις (με κλίμακα Γλασκόβης score: 9-12)
 - Βαρίες κακώσεις (με κλίμακα Γλασκόβης score: 3-8)
- Γ. το μηχανισμό πρόκλησης της βλάβης
- Δ. την εντόπιση τους στον εγκέφαλο

1. ΤΡΑΥΜΑΤΑ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ

Είναι ανοικτά (θλαστικά και τέμνοντα) ή κλειστά (θλάσεις, εκχυμώσεις, αιματώματα) και αφορούν το δέρμα, την επικράνια απονεύρωση και το υποδόριο. Το είδος και η μορφή του τραύματος βοηθούν στην εκτίμηση της υποκείμενης βλάβης.

2. ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΚΡΑΝΙΟΥ

Παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία αναλόγως του οργάνου της κάκωσης, της θέσης και της πιθανότητας υποκείμενης εγκεφαλικής βλάβης. Διακρίνονται σε:

- **Απλά γραμμοειδή κατάγματα** χωρίς παρεκτόπιση. Είναι συνήθη και είναι ενδεικτικά της σφοδρότητας της κάκωσης
- **Εμπιέσματα**, στα οποία μέρος του οστού αποσπάται και μετακινείται προς τα εντός προκαλώντας πίεση ή τραύμα στον εγκέφαλο με ή χωρίς διάσχιση της σκληράς μήνιγγας
- **Επιπλεγμένα**, είναι εκείνα στα οποία υπάρχει επικοινωνία του κατάγματος με το περιβάλλον μέσω ανοικτού τραύματος του τριχωτού. **Η πιθανότητα λοίμωξης του ΚΝΣ είναι αυξημένη.**
- **Κατάγματα βάσης κρανίου**. Είναι ενδεικτικά σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης. Συνήθως υπάρχει επικοινωνία με τη ρινική κοιλότητα, μέσω των παραρρίνιων κόλπων ή με τον έξω ακουστικό πόρο και συνοδεύονται από αιμορραγία (ρινο-ωτορραγία) ή απώλεια εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), (ρινο-ωτόρροια). Ταξινομούνται σε:
 - Κατάγματα πρόσθιου βόθρου
 - Κατάγματα μέσου βόθρου
 - Κατάγματα οπισθίου βόθρου

3. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Οι ιστικές καταστροφές του εγκεφάλου που προκαλούνται άμεσα από το τραύμα αποτελούν τις **πρωτογενείς** εγκεφαλικές βλάβες και έχουν σαν συνέπεια τη λειτουργική απώλεια των κακωθέντων πε-

ριοχών του εγκεφάλου. (Πίνακας 1.)

Μια σειρά πολύπλοκων όμως παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως υποξαιμία, ολιγαίμια, οξέωση, ηλεκτρομεταβολικές διαταραχές τείνουν να επιδεινώσουν την αρχική κατάσταση, τροφοδοτώντας την εγκατάσταση νέων βλαβών, οι οποίες επιβαρύνουν την εγκεφαλική λειτουργία, καθορίζοντας σε μεγάλο βαθμό την έκβαση της ΚΕΚ. Αυτές οι βλάβες καλούνται δευτερογενείς εγκεφαλικές βλάβες. Η εγκατάσταση και ανάπτυξη τους μπορεί να ξεκινά μετά την κάκωση ή οποιοδήποτε χρόνο μετά. Κάθε επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας του κρανιοεγκεφαλικού τραυματία είναι αποτέλεσμα δευτερογενούς βλάβης που προστίθεται στην πρωτογενή (πίνακας 2.)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΕΚ

1. Κλινική προσέγγιση

Η κλινική εικόνα του κρανιοεγκεφαλικού τραυματία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ή όχι διαταραχών του επιπέδου συνείδησης, νευρολογικών εκδηλώσεων από τα περιφερικά και κρανιακά νεύρα και συστηματικών εκδηλώσεων. Την όλη εικόνα περιπλέκουν πολλές φορές εκδηλώσεις των συνοδών εξωκρανιακών τραυμάτων. Η κλινική προσέγγιση του τραυματία με ΚΕΚ υπαγορεύεται από τη γενική κατάσταση και το χαρακτήρα του επειγόντος που παρουσιάζεται. Στις βαρύτερες περιπτώσεις του πολυτραύματος, η κλινική εκτίμηση και η αντιμετώπιση συμβαδίζουν σύμφωνα με τον καθορισμό των προτεραιοτήτων.

1.1. Ιστορικό

Πρέπει σε κάθε περίπτωση να αναζητούνται και να καταγράφονται πληροφορίες σχετικά με

- Το μηχανισμό της κάκωσης

- Τα μετά την κάκωση συμβάντα (αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης, έμετος, πρώτες βοήθειες)
- Τα προ της κάκωσης σημαντικά γεγονότα (χρήση φαρμάκων ή ουσιών)
- Ατομικό αναμνηστικό (χρόνια προβλήματα, αλλεργίες κλπ)

1.2. Κλινική εξέταση

Γίνεται με συστηματικό τρόπο και περιλαμβάνει

1.2.1. Πρώτη εκτίμηση ζωτικών λειτουργιών και ΚΝΣ

- Αρτηριακός σφυγμός (συχνότητα, ρυθμός, μέγεθος)
- Αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική, μέση)
- Αναπνοή (συχνότητα, βάθος και τύπος αναπνοών)
- Θερμοκρασία
- Έλεγχος για την ύπαρξη ή όχι επικοινωνίας με το περιβάλλον και διαταραχών του λόγου
- Έλεγχος κορών των οφθαλμών (μέγεθος, συμμετρία, άμεσο, έμμεσο φωτοκινητικό αντανακλαστικό)
- Έλεγχος μυοσκελετικής κινητικότητας και περιφερικής αισθητικότητας

1.2.2. Εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης

Η κλίμακα Γλασκόθης (Glasgow coma scale GSC) αποτελεί ένα απλό και εύκολο τρόπο για τη γρήγορη εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης (πίνακας 3). Βασίζεται στο άνοιγμα των ματιών, τη λεκτική και κινητική απόκριση του ασθενούς μετά από εντολή ή πρόκληση επώδυνου ερεθίσματος από τον εξεταστή. Το υψηλότερο score είναι 15 και το χαμηλότερο 3 (ουδεμία αντίδραση).

1.2.3. Εκτίμηση της λειτουργικότητας του στελέχους

Ελέγχονται το επίπεδο του κόματος, ο τύπος της αναπνοής, το μέγεθος και το φωτοκινητικό αντανακλαστικό των κορών, το οφθαλμοκεφαλικό αντανα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Εγκεφαλικές βλάβες

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ

- Εγκεφαλική διάσειση
- Εγκεφαλική θλάση
- Διάσχιση εγκεφαλικής ουσίας
- Διάσχιση λευκής – φαιάς
- Ενδοκράνια αιμορραγία
 - Οξύ επισκληρίδιο αιμάτωμα
 - Οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα
 - Ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα
 - Υπαραχνοειδής αιμορραγία

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ

- Οίδημα: εστιακό-περιεστιακό-διάχυτο
- Ισχαιμία
- Έμφρακτο
- Ενδοκράνια αιμορραγία
 - Υποξύ υποσκληρίδιο
 - Ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα
 - Υπαραχνοειδής αιμορραγία
 - Χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα
- Ύγρωμα
- Υδροκέφαλος
- Μετατραυματική λοίμωξη ΚΝΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αίτια δευτερογενών βλαβών

ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΑ	ΕΞΩΚΡΑΝΙΑΚΑ
<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη ενδοκράνια πίεση • Οίδημα • Υπεραιμία • Αγγειόσπασμος • Ενδοκρανικά αιματώματα • Επιληπτικές κρίσεις 	<ul style="list-style-type: none"> • Υποξαιμία <ul style="list-style-type: none"> ➢ Αναπνευστική ανακοπή ➢ Εισρόφηση – πνευμονία ➢ Ατελεκτασία ➢ Πνευμονική θλάση ARDS ➢ Πνευμοθώρακας • Υπόταση <ul style="list-style-type: none"> ➢ Ολιγαιμικό shock ➢ Καρδιακός επιπωματισμός ➢ Πνευμοθώρακας υπό τάση ➢ Κάκωση νωτιαίου μυελού • Ηλεκτρολυτικές διαταραχές <ul style="list-style-type: none"> ➢ ΄Αποιος διαβήτης- απρόσφορη έκκριση ADH ➢ Υπονατρίαμια • Άλλα <ul style="list-style-type: none"> ➢ Υπερθερμία – υπερκαπνία ➢ Αναιμία- υπογλυκαιμία

κλαστικό (dolls eyes), το οφθαλμοιθουσαίο και τα αντανακλαστικά του βήχα, εμέτου και του κερατοειδούς. Επί απουσίας σημείων λειτουργίας του στελέχους μιλάμε για εγκεφαλικό θάνατο.

ΑΝΟΙΓΜΑ ΟΦΘΑΛΜΩΝ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
➢ Αυτόματα	4
➢ Στα φωνητικά παραγγέλματα	3
➢ Στον πόνο	3
➢ Καμία αντίδραση	1
ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ	
➢ Εκτελεί εντολές	6
➢ Εντοπίζει τον πόνο	5
➢ Αποσύρει στον πόνο (κάμψη)	4
➢ Κάμπτει ανώμαλα (αποφλοίωση)	3
➢ Εκτείνει στον πόνο (απεγκεφαλισμός)	2
➢ Καμία αντίδραση	1
ΛΕΚΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ	
➢ Προσανατολισμός στο χώρο	5
➢ Αποπροσανατολισμός-συγκεχυμένη ομιλία	4
➢ Χρησιμοποίηση λάθος λέξεων	3
➢ Ακατανόητοι ήχοι	2
➢ Καμία αντίδραση	1

1.2.4. Αναζήτηση σημείων εγκολεασμού

1.2.5. Πλήρης νευρολογική εκτίμηση

Αυτή περιλαμβάνει την εκτίμηση των βλαβών από τα κρανιακά και περιφερικά νεύρα. Εξετάζεται η κινητικότητα όλων των μυών, η επι πολλής και εν τω βάθει αισθητικότητα, τα τενόντια και πελματιαία αντανακλαστικά, και καταγράφονται τα ευρήματα.

1.2.6. Το τριχωτό της κεφαλής και το πρόσωπο

Εξετάζονται λεπτομερώς για την ύπαρξη τραυμάτων ή καταγμάτων, την απώλεια αίματος ή ENY.

1.2.7. Εξέταση κατά συστήματα

Αυτή θα εξασφαλίσει την εντόπιση συστηματικών συνοδών βλαβών και θα θέσει τις προτεραιότητες:

- Εξετάζεται η σπονδυλική στήλη. Κάθε βαρεία ΚΕΚ είναι ύποπτη κατάγματος της ΑΜΣΣ λόγω του μηχανισμού της κρανιακής πλήξης. Η εξέταση του θώρακα περιλαμβάνει την αναζήτηση σημείων αναπνευστικής ανεπάρκειας, κακώσεων του θωρακικού τοιχώματος, των πνευμόνων, της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων
- Εξετάζεται ή κοιλιά και η πύελος για αιμορραγία ή ρήξη κοίλων σπλάχνων και τα άκρα για την ύπαρξη καταγμάτων, κακώσεων μαλακών μοριών ή μεγάλων αγγείων. **Τυχόν απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες αντιμετωπίζονται άμεσα και προηγούνται οποιασδήποτε ενδοκρανιακής βλάβης.**

1.3. Απεικονιστικός έλεγχος

- Αξονική τομογραφία (C/T) απαραίτητη τόσο για την κατάδειξη της εγκεφαλικής βλάβης, όσο και για την τακτική παρακολούθηση της. Πρέπει δε να επαναλαμβάνεται κάθε φορά που η νευρολογική εικόνα του τραυματία αλλάζει.
- Αξονική τομογραφία Α.Μ.Σ.Σ.
- Μαγνητική τομογραφία
- Ψηφιακή αγγειογραφία επί ενδείξεων
- Απλή ακτινογραφία κρανίου, Α.Μ.Σ.Σ. – θώρακα – άκρων

1.4. Εργαστηριακός έλεγχος

- Πλήρης αιματολογικός έλεγχος
- Επίπεδα φαρμάκων και αλκοόλης στο αίμα και στα ούρα
- Έλεγχος ούρων.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΚΕΚ

Με τη γνώση πλέον ότι οι δευτερογενείς εγκεφαλικές βλάβες είναι αυτές που θα προδικάσουν την έκβαση της ΚΕΚ, ότι αυτές ξεκινούν πολλές φορές από τον τόπο του ατυχήματος και ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό τους οφείλονται σε συνοδές εξωκρανιακές κακώσεις που μπορούν να προβλεφθούν ή σε κακούς θεραπευτικούς χειρισμούς κατά την μετατραυματική περίοδο, η θεραπευτική φροντίδα του τραυματία θα πρέπει να ξεκινά από τον τόπο του ατυχήματος να συνεχίζεται κατά τη μεταφορά προς/και στο πλησιέστερο νοσοκομείο και να ολοκληρώνεται στο ειδικό Νευροτραυματολογικό Κέντρο και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Στόχος: Ο σωστός ασθενής, στο σωστό νοσοκομείο, στο σωστό χρόνο.

1. ΠΡΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ (ABC)

Η απόφραξη των αεραγωγών και η εισρόφηση σ' έναν τραυματία που έχει απώλεια συνείδησης, ανεξαρτήτως της κάκωσης του, είναι η πρώτη αιτία θανάτου ή σοβαρών επιπλοκών. Η εκπαίδευση και η οργάνωση σε θέματα στοιχειωδών πρώτων βοηθειών είναι η καλύτερη λύση προς αυτή την κατεύθυνση. Ο πρώτος που θα βρεθεί στον τόπο του ατυχήματος θα πρέπει:

- Να απελευθερώσει τον τραυματία που είναι σφηνωμένος
- Να απελευθερώσει το στόμα από ράκη ή ξένα σώματα
- Να προφυλάξει τον τραυματία από πτώση της γλώσσας προς τα πίσω και εισρόφηση – πλάγια θέση με διατήρηση του άξονα της ΣΣ
- Να προφυλάξει τον αυχένα και την ΣΣ αποφεύγοντας άσκοπες μετακινήσεις και βίαιους χειρισμούς
- Να αναζητήσει σφυγμό και αναπνοή και εν ανάγκη να κάνει καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση
- Να καλέσει σε βοήθεια και να ειδοποιήσει το Κέντρο Άμεσης Βοήθειας (ΕΚΑΒ)

Στις περισσότερες περιπτώσεις η προφύλαξη και μόνο των αεραγωγών είναι αρκετή για να σώσει μια ζωή!

Η συνέχιση των πρώτων βοηθειών από το εκπαι-

δευμένο προσωπικό των ασθενοφόρων περιλαμβάνει:

- Την παραλαβή του τραυματία αφού εφαρμοστούν νάρθηκες στα άκρα και αυχενικός κηδεμόνας
- Την εφαρμογή μάσκας οξυγόνου σε κάθε περίπτωση
- Την τοποθέτηση στοματοδιαστολέα
- Την τοποθέτηση περιφερικής φλεβικής γραμμής και χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού ορού (N/S 0,9 %).

2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ (Θυμήσου ABC)

Με την εισαγωγή του τραυματία στο τμήμα επείγοντων κινητοποιείται η ομάδα τραύματος. Η πρώτη γρήγορη εκτίμηση καθορίζει τις προτεραιότητες

- Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ) εφ' όσον απαιτείται
- Χορήγηση μάσκας οξυγόνου και εξασφάλιση $\text{SaO}_2 > 95\%$
- Προφύλαξη αυχένα: Τοποθέτηση κεφαλής σε "ουδέτερη θέση", εφαρμογή κηδεμόνα
- Τοποθέτηση περιφερικών φλεβικών γραμμών και χορήγηση αρχικά κρυσταλλοειδών διαλυμάτων ώστε να διατηρείται ΣΑΠ > 120 mmHg
- Διασωλήνωση της τραχείας και μηχανική υποστήριξη αναπνοής εάν υπάρχουν:
 - Υποξαιμία
 - Εισρόφηση
 - Υπερ-υποκαπνία
 - Μεταβολική οξέωση
 - Επιληπτικοί σπασμοί
 - Κώμα με GCS score ≤ 8
- Εξασφάλιση PaCO_2 33-38 mmHg και $\text{PaO}_2 > 75$ mmHg
- Πιεστική επίδεση επί αιμορραγίας εξωτερικών τραυμάτων
- Λήψη δείγματος αίματος και ούρων, επίπεδα αλκοόλης και φαρμακευτικών ουσιών
- Λεπτομερής κλινική αξιολόγηση του ΚΝΣ και καταγραφή των ευρημάτων. Ακολουθεί ο έλεγχος των υπολοίπων συστημάτων
- Τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής επί αιμοδυναμικής αστάθειας. Μέτρηση κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP) – Χορήγηση υγρών
- Τοποθέτηση ουροκαθετήρα. Έλεγχος ούρων για αιματουρία και μυοσφαιρινουρία – προφύλαξη από ραβδομύλυση
- Τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα και κένωση του στομάχου από το περιεχόμενό του
- Αντιμετωπίζεται άμεσα κάθε επικίνδυνη για τη ζωή βλάβη (πνευμοθώρακας, καρδιακός επιπωματισμός κλπ.

- Γίνεται διαφοροδιάγνωση του κώματος από:
 - Ναρκωτικά
 - Βενζοδιαζεπίνες
 - Μέθη
 - Υπογλυκαιμία
- Αναζητείται κάθε πιθανή απειλητική αιμορραγία και αντιμετωπίζεται άμεσα στο χειρουργείο
- Χορηγείται ανοσοπροστασία έναντι του τετάνου επί ανοικτών τραυμάτων
- Γίνεται στοιχειώδης ακτινολογικός έλεγχος όλων των συστημάτων και
- Μεταφορά του τραυματία στον αξονικό τομογράφο, για περαιτέρω έλεγχο αφού σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά (συνδεδεμένος με monitor και αναπνευστήρα)

Κατόπιν ακολουθεί μεταφορά στη ΜΕΘ ή στο χειρουργείο (εφ' όσον από τον έλεγχο προκύψουν χειρουργικές βλάβες στον εγκέφαλο αλλά και απειλητικές κακώσεις στον θώρακα ή στην κοιλιά)

3. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΤΗ ΜΕΘ

Η νοσηλεία των ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ στη ΜΕΘ έχει προσφέρει σημαντικότερες υπηρεσίες και έχει αλλάξει τα δεδομένα σ' αυτήν τη σύγχρονη κοινωνική μάστιγα.

1. Οι λόγοι που επιβάλλουν τη νοσηλευτική υποστήριξη του κρανιοεγκεφαλικού ασθενούς στη ΜΕΘ είναι:

- Έγκαιρη διάγνωση των μεταβολών της νευρολογικής εικόνας (έλεγχος κορών – επιπέδου συνείδησης-neuromonitoring)
- Η πρόληψη των δευτερογενών εγκεφαλικών βλαβών με την ανάταξη όλων των παθολογικών καταστάσεων προσφοράς αίματος και οξυγόνου στον εγκέφαλο
- Θεραπεία της ενδοκράνιας υπέρτασης, monitoring ενδοκράνιας πίεσης (ICP) (Στόχος: ICP<20 mmHg)
- Πρώιμη διάγνωση και θεραπεία χειρουργικών και παθολογικών επιπλοκών
- Αναγκαιότητα μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής
- Σταθεροποίηση και βελτιστοποίηση όλων των λειτουργιών

2. Κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση στη ΜΕΘ

Αμέσως με την εισαγωγή του ασθενή στη ΜΕΘ εφαρμόζεται συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ, αρτηριακής πίεσης, αρτηριακού κορεσμού οξυγόνου (SaO₂), θερμοκρασίας, εξετάζονται αέρια αίματος, ηλεκτρολύτες και σάκχαρο. Γίνεται λεπτο-

μερής κλινική εκτίμηση της νευρολογικής εικόνας, πριν τη χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων, ή αμέσως μετά την παρέλευση της δράσης τους και ακολουθεί εξέταση κατά συστήματα. Η συχνή και τακτική παρακολούθηση όλων των συστηματικών λειτουργιών είναι ο καλύτερος τρόπος της έγκαιρης εντόπισης κάθε παθολογικής κατάστασης. Από το ΚΝΣ ελέγχονται το μέγεθος και οι αντιδράσεις των κορών ανά ώρα και εκτιμάται το επίπεδο συνείδησης, όταν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς, δύο φορές ημερησίως. Παράλληλα ελέγχονται οι αντιδράσεις και στα 4 άκρα, η λειτουργικότητα του στελέχους και τα αντανακλαστικά (τενόντια-πελματιαία).

Εκτός των συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων, που καλύπτουν όλες τις βασικές λειτουργίες και επαναλαμβάνονται καθημερινά, κάθε ΜΕΘ διαθέτει το δικό της μικρό εργαστήριο. Έτσι εξετάσεις όπως: σάκχαρο, ηλεκτρολύτες, αέρια αίματος, Ht, Hb, γαλακτικό οξύ, ωσμωτική πίεση ορού και ούρων, είναι εφικτές όλο το 24ωρο. Οι εξετάσεις αυτές λόγω της παθογένειας της εγκεφαλικής βλάβης, είναι ζωτικής σημασίας και πρέπει να επαναλαμβάνονται πολλές φορές ημερησίως. Πολύτιμη βοήθεια στην αντιμετώπιση κάθε ΚΕΚ προσφέρει η συνεχής παρακολούθηση κλινικών ή εργαστηριακών παραμέτρων, μέσω ειδικών μηχανημάτων ή οργάνων (monitoring)

3. Παρακολούθηση συστηματικών λειτουργιών και εγκεφαλικών παραμέτρων (monitoring)

3.1. Αιμοδυναμική παρακολούθηση

- ΗΚΓ (ρυθμός – συχνότητα)
- Συστηματική αρτηριακή πίεση
- Κεντρική φλεβική πίεση (CVP)
- Πιέσεις πνευμονικών και ενοφώνωσης
- Καρδιακή παροχή (CO)
- Περιφερικές αντιστάσεις

Αναπνευστική λειτουργία

- Αέρια αίματος – Ενδοαρτηριακό monitoring
- Παλμικός ή διαδερμικός κορεσμός αιμοσφαιρίνης
- Ενδοθωρακικές πιέσεις (Autoprep)

Κατανάλωση οξυγόνου

- Κορεσμός οξυγόνου μεικτού φλεβικού αίματος
- Αρτηριοφλεβική διαφορά

Κατανάλωση ενέργειας με την έμμεση θερμιδομετρία (στηρίζεται στη συνολική κατανάλωση οξυγόνου, τη συνολική παραγωγή CO₂ και το ισοζύγιο αζώτου)

3.2. Νευροπαραμέτρηση- Neuromonitoring

- Ενδοκράνια πίεση (ICP) Φ.Τ.<15mmHg, μέσω μι-

κροαισθητήρων ενδοπαρεγχυματικά ή ενδοκοιλιακά. Η συνεχής καταγραφή της ICP προσφέρει τη δυνατότητα υπολογισμού της Πίεσης Εγκεφαλικής Άρδευσης (CPP=Μέση αρτηριακή πίεση – Ενδοκράνια πίεση, Φ.Τ.>70mmHg). Η τοποθέτηση του ινοπτικού καθετήρα ενδοκοιλιακά έχει το πλεονέκτημα της δειγματοληψίας ENY για εξετάσεις ή της αφαίρεσης ENY με σκοπό τη μείωση της ICP.

- Σφαγιτιδική οξυμετρία (SjO₂: κορεσμός της Hb του σφαγιτιδικού αίματος) Επιτυγχάνεται με ειδικό ινοπτικό καθετήρα και ανάστροφο καθετηριασμό της σφαιγγίτιδας φλέβας.. Η καταγραφή του SjO₂ μας δίνει πληροφορίες για την εγκεφαλική ροή και οξυγόνωση.
- Παρακολούθηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής με τη βοήθεια του διακρανιακού υπερηχογραφικού Doppler.
- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG) είναι χρήσιμο στην καταγραφή υποκλινικής επιληπτικής δραστηριότητας
- Ιστικό οξυγόνο – Θερμοκρασία – pH – PaCO₂
Η οξυγόνωση και ο μεταβολισμός του εγκεφαλικού ιστού υπολογίζονται με ειδικές συσκευές που συνδέονται με ειδικό καθετήρα, ο οποίος εμφυτεύεται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα προσδιορίζοντας το ιστικό οξυγόνο. Με παρόμοιους καθετήρες προσδιορίζονται το CO₂ το pH και η εγκεφαλική θερμοκρασία. Η συνεχής αυτή παρακολούθηση προσφέρει έγκαιρη και αποτελεσματική λήψη μέτρων για την πρόληψη της εγκεφαλικής ισχαιμίας.
- Μικροδιύλιση:
Αποτελεί μία ιδιαίτερα πρωτοποριακή μέθοδο νευροπαρακολούθησης. Στηρίζεται στην αρχή της διάχυσης υδατοδιαλυτών ουσιών διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης. Ο καθετήρας εμβυθίζεται στον εξωκυττάριο χώρο και αποτελεί ένα “τεχνητό τριχοειδές”. Η τοποθέτηση του γίνεται σε περιοχή του εγκεφάλου που γειτνιάζει με την περιοχή της βλάβης ή στο δεξιό μετωπιαίο λοβό, με σκοπό την άμεση λήψη, μελέτη και ταυτόχρονη ανάλυση μεταβολιτών όπως γλυκόζη, πυροσταφυλικό και γαλακτικό οξύ. Η συνεχής παρακολούθηση του εγκεφαλικού μεταβολισμού (αερόβιου – αναερόβιου) δίνει τη δυνατότητα για έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη της εγκεφαλικής ισχαιμίας – εγκεφαλικού οιδήματος.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΗΝ ΚΕΚ

Οι βασικές αρχές αντιμετώπισης της ΚΕΚ στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας έχουν σαν κύριο στόχο:

1. Αιμοδυναμική υποστήριξη και σταθεροποίηση
2. Αναπνευστική και οξεοβασική υποστήριξη
3. Προφυλακτικά μέτρα ενδοκράνιας υπέρτασης
4. Διατήρηση επαρκούς πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου (CPP)
5. Σταθεροποίηση ή ελάττωση των μεταβολικών αναγκών και των αναγκών σε οξυγόνο του εγκεφάλου
6. Πρώιμη νευροχειρουργική παρέμβαση επί αναπτύξεως ενδοκρανιακών χειρουργικών βλαβών
7. Θεραπεία πηκτολογικών διαταραχών
8. Θεραπεία υδατοηλεκτρολυτικών διαταραχών
9. Διάγνωση και θεραπεία των συνοδών κακώσεων
10. Προφύλαξη από λοιμώξεις και θεραπεία αυτών
11. Προφύλαξη πνευμονικής και λιπώδους εμβολής
12. Γαστροπροστασία
13. Υποστήριξη θρεπτικών αναγκών
14. Φυσικοθεραπεία – Κινησιοθεραπεία

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΞ΄ ΑΥΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ

- **Αιμοδυναμική σταθεροποίηση.** Πρωταρχικός στόχος η διατήρηση της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης ΜΑΠ >90 mmHg ώστε να εξασφαλίζεται Πίεση Άρδευσης του εγκεφάλου CPP >70 mmHg. Οι ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ είναι ευπαθείς σε επεισόδιο αιμοδυναμικής αστάθειας. Ακόμα και μικρά επεισόδια υπότασης είναι δυνατόν να προκαλέσουν εστιακή ή διάχυτη ισχαιμία και εξεσημασμένη ενδοκράνια υπέρταση
- **Αναπνευστική υποστήριξη.** Όλοι οι ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση πρέπει να ελέγχονται με μηχανική αναπνοή, ώστε να εξασφαλίζεται PaO₂>100mmHg με FiO₂ 40% και PaCO₂ 32-38 mmHg αλλά και στα πλαίσια χειρισμών για τον έλεγχο της ενδοκράνιας υπέρτασης
- **Υπεραερισμός.** Στόχος του υπεραερισμού είναι η εξασφάλιση PaCO₂ 25-28 mmHg. Η πτώση της ICP είναι άμεση και οφείλεται σε αγγειόσπασμο. Η διάρκεια του δεν πρέπει να υπερβαίνει το 24ωρο και η επάνοδος στην νορμοκαπνία πρέπει να είναι σταδιακή. Απαραίτητη προϋπόθεση το monitoring της ICP
- **Έλεγχος της θερμοκρασίας.** Τόσο ο πυρετός όσο και η υποθερμία αυξάνουν ή μειώνουν αντίστοιχα τον εγκεφαλικό μεταβολισμό. Πρέπει να αντιμετωπίζονται με ειδικά (κουβέρτα θέρμανσης – υποθερμίας) και συντηρητικά μέσα (ψυχρά επιθέματα, θερμά ενδοφλέβια διαλύματα, αντιπυρετικά φάρμακα)
- **Έλεγχος του πόνου.** Ο πόνος αυξάνει την εγκε-

φαλική ροή και μεταβολισμό. Η στάγδην χορήγηση αναλγητικών είναι επιβεβλημένη τα πρώτα 24ωρα και απαραίτητο μέτρο προστασίας δευτερογενών βλαβών (παρακολούθηση ζωτικών σημείων: σφυγμός, ΑΠ, συχνότητα αναπνοών για τον έλεγχο ικανοποιητικής αναλγησίας).

- **Καταστολή.** Οι διεγέρσεις που αυξάνουν την εγκεφαλική αιματική ροή, αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση κατασταλτικών βραχείας δράσεως για λόγους κλινικής εκτίμησης μετά τη διακοπή τους. Οι διεγέρσεις που οφείλονται στις βρογχοαναρροφήσεις προλαμβάνονται με την τοπική εφαρμογή ψεκασμού ξυλοκαΐνης. Η καταστολή πρέπει να είναι βαθιά (έλεγχος βάθους καταστολής – BIS)
- **Μυοχαλαρωτικά.** Δεν συνιστώνται πλέον για τον έλεγχο της ICP, έχουν όμως θέση για λόγους μηχανικής αναπνοής. ΠΡΟΣΟΧΗ: Δεν χορηγούνται ποτέ χωρίς να έχει προηγηθεί καταστολή του ασθενή.
- **Τοποθέτηση της κεφαλής σε 30° και φλεβική επαναφορά.** Η φλεβική επαναφορά του αίματος από τον εγκέφαλο διευκολύνεται με την τοποθέτηση της κεφαλής σε 30°. Ιδιαίτερη προσοχή επισημαίνεται στη μη σφικτή εφαρμογή του κολλάρου ΑΜΣΣ που φέρουν πολλές φορές οι ασθενείς με ΚΕΚ, όπως επίσης και της φακαρόλας που σταθεροποιεί τον ενδοτραχειακό σωλήνα
- **Προφύλαξη και αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων.** Άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων με τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, σε φόρτιση και επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο αίμα. Η συνεχής καταγραφή ΗΕΓ μειώνει την πιθανότητα υποκλινικής επιληπτικής δραστηριότητας.
- **Αποφυγή φαρμάκων που αυξάνουν την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF)** όπως νιτρογλυκερίνη, κεταμίνη, πτητικά αναισθητικά κλπ.
- **Έλεγχος υδατοηλεκτρολυτικών διαταραχών.** Ελέγχονται και διορθώνονται όλες οι μεταβολικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές που αυξάνουν το εγκεφαλικό οίδημα, όπως υπονατριαιμία, υπερ-υπογλυκαιμία κλπ
- **Αντιμετώπιση Άποιου Διαβήτη.** Διόρθωση υπερνατριαιμίας με χορήγηση του ελλείμματος υγρών και χορήγηση αντιδιουρητικής ορμόνης (ψεκασμός από τη μύτη ή ενδοφλέβια) με στενή παρακολούθηση του νατρίου, ισοζυγίου υγρών, Ε.Β. ούρων, ωσμωτική πίεση πλάσματος.
- **Αντιμετώπιση συνδρόμου Απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.** Περιορισμός των υγρών και αντικατάσταση των απωλειών νατρίου με παρακολούθηση του νατρίου και της ωσμωτικής πίεσης ορού.

- **Διουρητικά – αποιδηματική αγωγή.** Η χορήγηση διουρητικών επί υπερφόρτωσης και υπονατριαιμίας έχει απόλυτη ένδειξη υπό συνθήκες monitoring. Η χρήση μανιτόλης ως αποιδηματική αγωγή, πρέπει να γίνεται θεραπευτικά επί συγκεκριμένων ενδείξεων και βάσει του monitoring της ICP.
- **Βαρβιτουρικά – Υποθερμία.** Η μείωση του εγκεφαλικού μεταβολισμού με τη χορήγηση βαρβιτουρικών μέχρι πρόκλησης κώματος και η εφαρμογή υποθερμίας, εφαρμόζονται με στόχο την μείωση του εγκεφαλικού αιματικού όγκου. Γενικά συνιστάται η χορήγηση τους επί αποτυχίας των άλλων μέσων κάτω από πλήρες monitoring των συστημάτων και εγκεφαλικών παραμέτρων.
- **Δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ).** Εκδηλώνεται με κρίσεις ταχυκαρδίας, υπέρτασης, υπεριδρωσία από τις θηλές των μαστών και άνω, κεντρικό πυρετό. Αντιμετωπίζεται με βαθιά καταστολή και χορήγηση β ανταγωνιστών.
- **Κορτικοειδή**
- **Αποσυμπιεστική κρανιοτομή.** Εφαρμόζεται ως μέτρο απελπισίας επί ανθεκτικής ενδοκράνιας υπέρτασης και αποτυχίας όλων των παραπάνω θεραπευτικών μέσων.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Η ανάπτυξη χειρουργικής χωροκατακτητικής βλάβης στην άμεση ή αψώτερη μεταραυματική περίοδο, πιθανολογείται από τη μεταβολή της νευρολογικής εικόνας ή των ενδοκράνιων πιέσεων και επιβεβαιώνεται από την αξονική τομογραφία (C/T). Σε πολλές περιπτώσεις η άμεση χειρουργική αντιμετώπιση συνοδεύεται από καλύτερα αποτελέσματα, όσον αφορά τη θνητότητα, τη νοσηρότητα και την νευρολογική έκβαση.

ΛΟΙΠΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

- **Διόρθωση πηκτολογικών διαταραχών:** θα προφυλάξει τον κρανιοεγκεφαλικό ασθενή από δευτερογενή ενδοκράνια ή εξωκράνια αιμορραγία (παρακολούθηση και αναγνώριση σημείων αιμορραγικής διάθεσης: βλεννογόνοι, αποβαλόμενα υγρά).
- **Προφύλαξη από λοιμώξεις και θεραπεία αυτών.** Οι τραυματίες με ΚΕΚ είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις του ΚΝΣ, είτε λόγω επικοινωνίας του τραύματος με τον εγκέφαλο (εκροή ΕΝΥ ή αίματος από μύτη – αυτιά), είτε λόγω εφαρμογής καθετήρων για την παρακολούθηση των συστηματικών και εγκεφαλικών παραμέτρων. Είναι όμως επιρρεπείς

και σε λοιμώξεις αναπνευστικού λόγω εισρόφησης και μηχανικής αναπνοής (πνευμονία από αναπνευστήρα), σε διαπύση τραυμάτων ή παραρρινοκολπίτιδα από σωλήνες (ενδοτραχειακός – ρινογαστρικός) σε λοιμώξεις από φλεβικές και αρτηριακές κεντρικές γραμμές. Η θεραπεία των λοιμώξεων είναι πρωταρχικής σημασίας στην προφύλαξη του εγκεφάλου από δευτερογενείς βλάβες, σημαντικότερη όμως είναι η πρόληψη αυτών.

- **Γαστροπροστασία.** Η ΚΕΚ έχει αρνητική επίπτωση στη λειτουργικότητα του βλεννογόνου του στομάχου. Δημιουργεί διαβρώσεις και εξελκώσεις που συνήθως αιμορραγούν και υπάρχει γαστροπάρεση που εκδηλώνεται ως γαστροπληγία. Η χορήγηση H_2 αναστολέων φαίνεται ότι προστατεύει το βλεννογόνο του στομάχου.
- **Προφύλαξη από λιπώδη εμβολή.** Η έγκαιρη ακινητοποίηση των καταγμάτων των μακρών οστών και η πρώιμη οστεοσύνθεση είναι οι κυριότεροι προφυλακτικοί παράγοντες της λιπώδους εμβολής.
- **Προφύλαξη από πνευμονική εμβολή.** Η χορήγηση μικρομοριακής ηπαρίνης είναι ενδεδειγμένη αμέσως μετά την ανάταξη των πηκτολογικών διαταραχών για την πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Οι κρανιοεγκεφαλικοί τραυματίες λόγω παρατεταμένης κατάκλισης και ακινησίας είναι υψηλού κινδύνου ασθενείς
- **Διατροφή.** Η κατανάλωση ενέργειας στην κλειστή ΚΕΚ είναι μεγάλη και φθάνει σε επίπεδα υπερδιπλασιασμού της βασικής κατανάλωσης ενέργειας. Η φλεγμονώδης απάντηση στο τραύμα είναι μεγάλη και υπάρχει υπερμεταβολισμός με αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Η θερμιδική υποστήριξη είναι απαραίτητη από την αρχή (40-45kcal/kg Σ B). Η εντερική διατροφή ή η μικτή εντερική και παρεντερική είναι προτιμότερη εφ' όσον το επιτρέπει η ακεραιότητα και λειτουργικότητα του στομάχου (καλή κινητικότητα στομάχου, εντέρου, εντερικοί

ήχοι, κενώσεις, αρνητικό υπόλειμμα).

- **Φυσικοθεραπεία- κινησιοθεραπεία.** Η φυσικοθεραπεία είναι απαραίτητο συμπλήρωμα της νοσηλευτικής φροντίδας και αφορά την προφύλαξη του αρρώστου από πνευμονία, ατελεκτασίες, κατακλίσεις. Ο έλεγχος της θέσης του ενδοτραχειακού σωλήνα, της πίεσης του cuff, η υγιεινή του βρογχικού δέντρου, η βρογχική αναρρόφηση και παροχέτευση, η εφύγραση των αεροφόρων οδών, είναι πρωταρχικής σημασίας. Η συχνή αλλαγή θέσεων (όταν το επιτρέπει η ICP) θα βοηθήσει στην αποφυγή μικροατελεκτασιών λόγω συσσώρευσης εκκρίσεων, αλλά και στην πρόληψη κατακλίσεων (καλή υγιεινή δέρματος, αερόστρωμα). Η παθητική κινησιοθεραπεία αρχικά και η ενεργητική στη φάση της ανάρρωσης θα προφυλάξει τον τραυματία από σπαστικές μυοπάθειες, παραλύσεις και έκτοπες οστεοποιήσεις. Η τοποθέτηση ειδικών ναρθίκων, η αποφυγή των ακατάλληλων θέσεων, η χρήση ειδικών αφρολέξ σε συνδυασμό με την κινησιοθεραπεία θα προφυλάξει τον ασθενή από αισθητικές διαταραχές και παραμορφώσεις (πάρεση περνιαίου, υποποδία, ραιβόκρανο).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Συγκούνας Ε.Γ., Σακάς Δ.Ε. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Στο Σακάς Δ.Ε. Εισαγωγή στη Νευροχειρουργική. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνας, 2003, σελ 175-199.
2. Κορφιάς Σ., Στράντζαλης Γ., Σακάς Δ.Ε. Νευροπαράμετρηση στο Σακάς Δ.Ε. Εισαγωγή στη Νευροχειρουργική. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνας, 2003, σελ 153-160.
3. Πιταρίδης Μ. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις στο Ρούσσος Χ. Εισαγωγή στην Εντατική. 2^η έκδοση, Αθήνα, Πασχαλίδης, 2000, σελ 1250-1260, 1265-1285.
4. Φλώρος Ι. Αρχική αντιμετώπιση πολυτραυματία στο Ρούσσος Χ. Εισαγωγή στην Εντατική. 2^η έκδοση, Αθήνα, Πασχαλίδης, 2000, σελ 1225-1229, 1233-1234.

Αντιμετώπιση πολυτραυματία στο ΤΕΠ

Κ. Βελέτζας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μεγάλη σειρά ερευνών αλλά και η κλινική εμπειρία όλων των επαγγελματιών που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση του τραύματος, καταγράφουν και επιβεβαιώνουν τρεις χρονικές περιόδους κρίσιμες, στις οποίες συμβαίνουν οι περισσότεροι θάνατοι μετά από τραυματισμούς.

Η πρώτη περίοδος περιλαμβάνει λίγα δευτερόλεπτα ή και λεπτά μετά τον τραυματισμό, ως αποτέλεσμα μεγάλων κακώσεων (επέρχεται στον τόπο του ατυχήματος)

Η δεύτερη περίοδος περιλαμβάνει λίγα λεπτά μέχρι λίγες ώρες μετά τον τραυματισμό και οφείλεται κυρίως σε πολλαπλές κακώσεις που σχετίζονται με σημαντική απώλεια αίματος.

Στην τρίτη περίοδο αναφερόμαστε σε θανάτους που επέρχονται μετά από μερικές μέρες ή εβδομάδες από τον τραυματισμό και οφείλονται κυρίως σε σήψη και σε ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

Η πραγματικότητα αυτή σε συνδυασμό με το ότι το τραύμα σκοτώνει με μια συγκεκριμένη χρονική σειρά και έχοντας ως γνώμονα στην αντιμετώπιση κάθε επείγοντος περιστατικού ότι ιδιαίτερη σημασία αλλά και πρακτική αξία έχει να προλαμβάνουμε αντί να θεραπεύουμε μας κάνει φανερό ότι:

Η ταχύτατη αλλά ταυτόχρονα και η σωστή εκτίμηση της βαρύτητας και του κινδύνου που άμεσα διατρέχει ο πολυτραυματίας καθώς και η άμεση εφαρμογή θεραπευτικών μέτρων από τη σωστή ομάδα, στο σωστό χώρο και το σωστό χρόνο.

1. Διασφαλίζει τη ζωή.
2. Καθιστά ευκολότερη τη θεραπεία και προλαμβάνει την εμφάνιση σημαντικών επιπλοκών.
3. Εξασφαλίζει περισσότερο χρόνο στο θεράποντα για τον γενικότερο σχεδιασμό της νοσηλείας.

ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η ώρα μετά τον τραυματισμό καλείται (**ΧΡΥΣΗ ΩΡΑ**). Στόχος μας είναι ο ασθενής να φτάσει ταχύτατα στο νοσοκομείο λίγο πολύ σταθεροποιημένος και ζωντανός και όχι ένας καλά ακινητοποιημένος και άριστα <καλωδιωμένος> νεκρός. Έτσι λοιπόν όταν ο ασθενής έχει σταθεροποιηθεί από πλευράς αεραγωγού και αναπνοής (εάν απαιτείται), ενώ ενδεχομένως αντιμετωπίζονται η καταπληξία με τη χορήγηση IV υγρών και έχει **πλήρως, ταχέως και ασφαλώς** ακινητοποιηθεί σε μακριά σανίδα ξεκινά η διαδικασία μεταφοράς του.

Στη χώρα μας δεν υπάρχει πάντα η δυνατότητα παρουσίας ειδικά εκπαιδευμένων διασωστών και μεγάλου αριθμού εξοπλισμένων κινητών μονάδων μεταφοράς έτσι ώστε ο βαρεια πάσχων μέχρι να φτάσει στην υποδοχή των ΤΕΠ να έχει αξιωθεί του 80-90%της πρωτοβάθμιας εκτίμησης και φροντίδας.

Εύκολα λοιπόν γίνεται αντιληπτό από τα παραπάνω ότι η άφιξη του πολυτραυματία στο τμήμα επείγοντων δεν σημαίνει απόλυτα, όπως κανείς θα ανέμενε, την έναρξη της δευτεροβάθμιας εκτίμησης και αντιμετώπισης.

Δευτεροβάθμια εκτίμηση δεν αρχίζει αν δεν έχει ολοκληρωθεί προηγουμένως η πρωτογενής εκτίμηση, αν δεν έχει αρχίσει αναζωογόνηση (όπου απαιτείται) και αν τα ζωτικά σημεία (**ΑΠ-ΣΦ**) δεν έχουν αρχίσει να επανέρχονται στο φυσιολογικό.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΩΝ

Πρωταρχικοί στόχοι είναι:

- A. Διατήρηση της ζωής. Πρέπει να διατηρηθεί ζωντανός με οποιαδήποτε τεχνική ανάνηψης.
- B. Εντόπιση και έλεγχος της αιμορραγίας. Μπορεί να είναι εξωτερική ή εσωτερική ή και τα δύο.
- Γ. Πρόληψη του εγχολεασμού στελέχους καθώς και της βλάβης του νωτιαίου μυελού.
- Δ. Διάγνωση, εκτίμηση και θεραπεία όλων των συνυπαρχόντων προβλημάτων.

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ-ΖΩΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η αντιμετώπιση του πολυτραυματία συνίσταται αρχικά σε μια γρήγορη πρωτοβάθμια εκτίμηση και αναζωογόνηση των ζωτικών λειτουργιών που αποτελούν βασικά σημεία για τη διατήρηση της ζωής και ακολουθεί μια πιο λεπτομερής δευτεροβάθμια εκτίμηση και έναρξη της οριστικής θεραπείας.

Στον πολυτραυματία εφαρμόζεται μια λογική ακολουθία προτεραιοτήτων βασισμένη σε ολοκληρωμένη εκτίμηση της κατάστασης του. Οι ζωτικές κυρίως λειτουργίες θα πρέπει να εκτιμώνται γρήγορα και επαρκώς. **Η βαρύτητα των πολλαπλών κακώσεων εξαρτάται πάντα από τον αριθμό και τη σοβαρότητα της κάθε βλάβης ξεχωριστά.** Θα πρέπει να τονιστεί πως η αξιολόγηση, η διάγνωση και η αρχή θεραπείας θα πρέπει να γίνονται ταυτόχρονα.

Μειωμένο επίπεδο συνειδησης

Διαταραχές στην αναπνοή

Σημεία καταπληξίας (shock)

Τρία βασικά σημεία ελέγχου που μας διαβεβαιώνουν για την παρουσία σοβαρής κάκωσης στον ασθενή.

Με την πιστή εφαρμογή των παρακάτω κατά σειρά ενεργειών αναγνωρίζονται και άμεσα αντιμετωπίζονται οι απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις.

(AIRWAY) Διατήρηση του αεραγωγού με προστασία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (Απόλυτη ακινητοποίηση)

(Breathing) Έλεγχος αερισμού των πνευμόνων.

(Circulation) Έλεγχος κυκλοφορίας και εξωτερικής αιμορραγίας.

(Disability) Έλεγχος νευρολογικής κατάστασης.

(Exposure/Environmental control) Έκθεση-Έλεγχος περιβάλλοντος, πλήρης αφαίρεση των ενδυμάτων του πολυτραυματία και μέριμνα πρόληψης της υποθερμίας.

ΖΩΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ (ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ)

Α) Εξασφάλιση βατότητας των αεραγωγών με ταυτόχρονη προστασία της ΑΜΣΣ.

Το βασικότερο σημείο κατά την αρχική προσέγγιση του ασθενή είναι η εκτίμηση της βατότητας των αεραγωγών καθώς επίσης και η παρουσία αυτόματης εισπνευστικής προσπάθειας. Στα πρώτα 10 sec με τη βοήθεια των αισθήσεων (ακούω, βλέπω, αισθάνομαι) ο διασώστης ελέγχει για την απουσία ή μειωμένη μετακίνηση αέρα που αποτελεί σημείο αναπνευστικής δραστηριότητας.

- Έλεγχος επιπέδου επικοινωνίας του ασθενή και της παρουσίας αναπνευστικών κινήσεων [Εάν δεν πα-

ρατηρούνται αναπνευστικές κινήσεις αρχίζουν προσπάθειες υποβοήθησης του αερισμού]

- Επισκόπηση για ξένα σώματα μέσα στο στοματοφάρυγγα και έλεγχος για κακώσεις στις αεροφόρες οδούς ή στην ΑΜΣΣ που πιθανόν να επηρεάσουν την αντιμετώπιση των αεραγωγών.

Πρωταρχική παρέμβαση στην προσπάθεια απελευθέρωσης του αεραγωγού και τον έλεγχο της παρουσίας ή όχι αναπνευστικών κινήσεων αλλά και για την υποβοήθηση της αυτόματης αναπνοής όταν υπάρχει, αποτελείται από το τρίπτυχο:

- **Ήπια υπερέκταση της κεφαλής.**
- **Ανύψωση της κάτω γνάθου.**
- **Έκταση της κάτω γνάθου με διάνοιξη του στόματος.**

Σε υποψία κάκωσης της ΑΜΣΣ χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην υπερέκταση της κεφαλής, ενώ πρώτο μέλημα παραμένει η εφαρμογή κατάλληλου σκληρού αυχενικού κολάρου. Η απελευθέρωση των αεραγωγών στις περιπτώσεις αυτές θα πραγματοποιηθεί μόνο με την ανύψωση της κάτω γνάθου και τη διάνοιξη του στόματος,

ΣΗΜ: Σήμερα στην βασική αντιμετώπιση του πολυτραυματία, θεωρείται σχεδόν πάντα ως δεδομένο η κάκωση της ΑΜΣΣ μέχρι να επιβεβαιωθεί το αντίθετο και έτσι λαμβάνονται οι προηγούμενες αναφερόμενες προφυλάξεις.

Β) Αναπνοή και αερισμός.

Η διατήρηση ανοικτών αεροφόρων οδών δεν εξασφαλίζει από μόνη της και τον απαιτούμενο αερισμό. Η επαρκής ανταλλαγή των αερίων είναι απαραίτητη για μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και για την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα.

Ο αερισμός των πνευμόνων έχει σχέση με την επαρκή λειτουργικότητα των πνευμόνων, του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος. Αλλά μπορεί επίσης να επηρεαστεί και από την έκπτωση της λειτουργίας του **ΚΝΣ**. Το καθένα από τα παραπάνω στοιχεία εξετάζεται και εκτιμάται ξεχωριστά με γρήγορο και ασφαλή τρόπο.

- Αφαίρεση ρουχισμού και αποκάλυψη του θώρακα.
- Ακινητοποίηση της κεφαλής και του αυχένα.
- Προσδιορισμός του αριθμού και του βάθους των αναπνοών.
- Επισκόπηση και ψηλάφηση του θώρακος. (Γίνεται αντιληπτή η ύπαρξη κακώσεων στο θώρακα)
- Επίκρουση του θώρακα. (Αναγνώριση ύπαρξης συλλογής αέρα η υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα)
- Ακρόαση των δύο ημιθωρακίων. (Αποκαλύπτεται τυχόν μείωση του αναπνευστικού ψιθύρου. Πνευμοθώρακας, αιμοθώρακας).

ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΕΙΝΑΙ:

- Χαλαρός θώρακας με υποκείμενη πνευμονική θλάση.
- Ανοικτός πνευμοθώρακας και μαζικός αιμοθώρακας.
- Πνευμοθώρακας υπό τάση.
- ΚΝΕ κάκωση –κάκωση νωτιαίου μυελού.

ΜΕΤΡΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΟΥΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

- Χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων O₂.
- Αερισμός με μάσκα προσώπου.
- Στοματο –ρινοτραχειακή διασωλήνωση και εφαρμογή μηχανικού αερισμού.
- Ανακούφιση του υπό τάση πνευμοθώρακα με βελόνη (στο δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα κατά τη μέση κλειδική γραμμή)
 Γ) Κυκλοφορία και έλεγχος αιμορραγίας.
 Όγκος αίματος και καρδιακή παροχή.
 Η γρήγορη και ακριβής εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του πολυτραυματία έχει βασική σημασία, αν θεωρηθεί δεδομένο ότι η υπόταση που ακολουθεί μετά από τραυματισμό οφείλεται στο μεγαλύτερο ποσοστό σε ολιγαμία.

Τα στοιχεία της κλινικής παρατήρησης που στα πρώτα δευτερόλεπτα δίνουν σημαντικές πληροφορίες είναι:

- α. Το επίπεδο συνείδησης.
- β. Το χρώμα του δέρματος.
- γ. Ο σφυγμός.
- α. **Επίπεδο συνείδησης:** Μειωμένη παροχή αίματος προς τον εγκέφαλο που οφείλεται σε ελαττωμένο κυκλοφορούντα όγκο αίματος, έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή του επιπέδου συνείδησης.
- β. **Χρώμα δέρματος:** Σταχτί, γκριζο χρώμα στο πρόσωπο και στα άκρα είναι δυσοίωνα σημεία ολιγαμίας.
- γ. **Σφίξεις:** Η ποιότητα, η συχνότητα και η ρυθμικότητα των σφίξεων κυρίως των κεντρικών αρτηριών (μηριαίας, καρωτίδας) πρέπει να ελέγχονται αμφοτερόπλευρα.

ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ

- Γεμάτος, βραδύς και ρυθμικός σφυγμός→ φυσιολογικός όγκος αίματος.
- Συχνός, νηματοειδής→ σημείο ολιγαμίας.
- Άρρυθμος σφυγμός→ προειδοποιητικό σημείο καρδιακής δυσλειτουργίας.
- Απουσία σφυγμού → έναρξη άμεσης αναζωογόνη-

σης.

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ: Η εξωτερική απώλεια αίματος αντιμετωπίζεται με άμεση άσκηση πίεσης πάνω στο τραύμα η χρήση διάφορων ναρθικών με αεροθάλαμο οι οποίοι θα πρέπει να είναι διάφανοι ώστε να επιτρέπουν την παρακολούθηση της υποκείμενης αιμορραγίας, ΠΟΤΕ ΔΕΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΕΣ ΛΑΒΙΔΕΣ ΚΑΙ ΙΣΧΑΙΜΗ ΠΕΡΙΔΕΣΗ (εκτός κι αν έχουμε ακρωτηριασμό άκρου.) Κύρια πηγή απώλειας μεγάλου ποσού αίματος αποτελεί η αιμορραγία εντός του θωρακικού τοιχώματος ή της περιτοναϊκής κοιλότητας, ή εντός του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου από κάταγμα της πυέλου ή τέλος τα κατάγματα των μακρών αυλοειδών οστών.

Δ) Νευρολογική εκτίμηση.

Η νευρολογική εκτίμηση δίνει σαφή και επαρκή στοιχεία για το επίπεδο συνείδησης του τραυματία με το μέγεθος και την αντίδραση της οφθαλμικής κόρης σε φωτοκινητικά ερεθίσματα.

Ένας απλός, μνημονευτικός τρόπος για την περιγραφή του επιπέδου συνείδησης είναι η μέθοδος AVPU (ΞΥΛΕΔ)

A: Alert (ΞΥΠΝΙΟΣ-Ξυ)

V: Responds to vocal stimuli (Αντιδρά σε λεκτικά ερεθίσματα –Α)

P: Responds to painful stimuli (Αντιδρά μόνο σε επώδυνα –Ε)

U: Unresponsive (Δεν αντιδρά –Δ)

Μια πιο λεπτομερής νευρολογική εξέταση που είναι γρήγορη απλή και προγνωστική είναι η κλίμακα κώματος κατά Γλασκώβη (Glasgow Coma Scale –GCS)- και βασίζεται και αυτή στο άνοιγμα των ματιών και τις κινητικές και λεκτικές αποκρίσεις του ασθενούς.

ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ

GCS βαθμό <8→ υποδηλώνει σοβαρή εγκεφαλική βλάβη.

GCS βαθμό 9 έως και 13→ υποδηλώνει μέσης βαρύτητας βλάβη.

GCS βαθμό >13→ σημαίνει ελαφρά εγκεφαλική βλάβη.

GCS βαθμό 5→ υποδηλώνει βαρύτατη βλάβη.

GCS βαθμό 4→ υποδηλώνει εγκεφαλισμό.

GCS βαθμό 3→ σημαίνει εγκεφαλικό θάνατο.

Θα πρέπει να μην ξεχνάμε ότι μειωμένο επίπεδο συνείδησης προκαλείται από προβλήματα όπως:

- α. βατότητας των αεραγωγών αερισμού των πνευμόνων –καταπληξία.
- β. κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή κάκωση ΑΜΣΣ-ΟΜΣΣ
- γ. μέθη ή χρήση ναρκωτικών ουσιών.

Κάθε αλλαγή του επιπέδου συνείδησης από τη στιγμή του ατυχήματος έως την αντιμετώπιση του τραυματία, θα πρέπει συνεχώς να επανεκτιμάται και

να αξιολογείται αναλόγως, ως προς την οξυγόνωση, τον αερισμό και την αιμάτωση.

Ε) Έλεγχος περιβάλλοντος.

Για να υπάρξει κλινική εξέταση πλήρης και λεπτομερής αφαιρούνται εντελώς τα ενδύματα του πολυτραυματία, πολλές φορές κόβοντας τα με το ψαλίδι.

Αφού γίνει εξέταση και συμπληρωθεί η εκτίμηση. ΕΠΙΒΑΛΛΕΤΑΙ να σκεπαστεί ο τραυματίας με ζεστές κουβέρτες ή οποιοδήποτε άλλο τρόπο για να προληφθεί ή υποθερμία.

Η υποθερμία είναι μια δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή και πρέπει να λαμβάνονται επιθετικά μέτρα για να προληφθεί η απώλεια της σωματικής θερμοκρασίας και να αποκατασταθεί η φυσιολογική θερμοκρασία σώματος. (θέρμανση των IV χορηγούμενων υγρών – αύξηση θερμοκρασίας του χώρου – σκέπασμα του ασθενούς)

ΣΗΜ: Μεγάλη σημασία έχει η θερμοκρασία σώματος του τραυματία και όχι η άνεση του προσωπικού.

ΑΡΧΙΚΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΖΩΤΙΚΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΤΕΠ

- Έλεγχος των αεραγωγών και παροχή αερισμού οξυγόνωσης:
 - με μάσκα.
 - με ενδοτραχειακή, ρινοτραχειακή διασωλήνωση.
 - με μηχανική αναπνοή.
- Τοποθέτηση 2 ή περισσότερων φλεβικών γραμμών για άμεση χορήγηση IV υγρών (εάν δεν υπάρχουν από τον τόπο του ατυχήματος)
- Λήψη δειγμάτων αίματος (γενική αίματος- πήξη- βιοχημικά- ομάδα-Rhesus- διασταύρωση)
- Σύνδεση του ασθενούς σε Monitor (καταγραφή αιμοδυναμικών λειτουργιών)
- Λήψη αερίων αίματος – τοποθέτηση αρτηριακού καθετήρα. (Συνεχής καταγραφή ΑΠ σε Monitor)
- Τοποθέτηση κεντρικής γραμμής [Δυνατότητα ελέγχου CVP]
- ΗΚΓ.
- Τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα (LEVIN)
- Τοποθέτηση ουροκαθετήρα Folley (Απαραίτητη προσοχή για τραυματισμό της ουρήθρας)
- Τοποθέτηση σωλήνων παροχέτευσης θώρακος (όταν ενδείκνυται)
- Ακτινογραφίες θώρακος.
- Λοιπές ακτινογραφίες επί ενδείξεων. (κράνιου – αυχένος – πυέλου - μακρών οστών – αγγείων)
- U/S άνω – κάτω κοιλίας και αγγείων, εφόσον είναι αδύνατη στον παρόντα χρόνο λόγω βαρύτητας του ασθενούς η μεταφορά του στον αξονικό τομογράφο (CT)

Η χορήγηση υγρών θα πρέπει να αρχίζει με ηλε-

κτρολυτικό νατρίουχο διάλυμα. Προτιμάται το RINGERS LACTATE για αρχή, το οποίο θα πρέπει να χορηγείται γρήγορα. Μπορεί να χρειασθούν 2-3 lt διαλύματος σαν δόση εφόδου, ώστε να υπάρξει κατάλληλη απάντηση του αρρώστου. Το shock από τραυματισμό οφείλεται συνήθως σε ολιγαϊμία. Όταν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη δόση εφόδου τότε πρέπει να γίνεται άμεση μετάγγιση αίματος μετά από διασταύρωση.

Ολιγαϊμικό shock που επιμένει. Δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται με αγγειοσυσταλτικά, στεροειδή ή NaCH₃ ούτε με συνεχή έγχυση κρυσταλλοειδών/αίματος. Όταν η απώλεια αίματος συνεχίζεται τότε χρειάζεται άμεση χειρουργική παρέμβαση.

Όλα τα παραπάνω αποτελούν τις βασικές ενέργειες που εξασφαλίζουν τη λεγόμενη ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ και συνθέτουν το γνώμονα για τη μεγιστοποίηση της επιβίωσης του πολυτραυματία.

Ολοκληρώνεται έτσι η πρωτογενής φροντίδα για να ακολουθήσει χρονικά η δευτερογενής εκτίμηση.

ΧΡΗΣΗ ΒΟΗΘΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ..

Εδώ αξίζει να σημειωθούν τα μέσα εκείνα που βοηθούν στο να σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενή και που μας διευκολύνουν στη συνεχή παρακολούθηση (επανεκτίμηση).

- A. Ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση (Monitoring)
- B. Μέτρηση ΑΠ-CVP.
- Γ. Παλμικό οξύμετρο.
- Δ. Μηχάνημα αερίων αίματος.
- E. Ουροκαθετήρας –ρινογαστρικός σωλήνας (LEVIN) ΣΤ.Ακτινολογικό μηχάνημα.
- Z. Αναρρόφηση.
- H. Φιάλη οξυγόνου.
- Θ. Αναπνευστήρας.
- I. Ρινοφαρυγγικοί –στοματοφαρυγγικοί αεραγωγοί.
- K. Λαρυγγοσκόπιο.
- Λ. Μαλακός –σκληρός οδηγός διασωλήνωσης.
- M. Ενδοτραχειακοί σωλήνες διαφόρων μεγεθών.
- N. Τραχειοστομίες διαφόρων μεγεθών.
- Ξ. Κεντρικές IV γραμμές διπλού –τριπλού αυλού.
- O. Θηκάρι καθετηριασμού.
- Π. IV διαλύματα –αίμα –παράγωγα αίματος.
- P. Αυχενικό σκληρό –μαλακό κολάρο.
- Σ. Περιτοναϊκοί καθετήρες και περιτοναϊκά διαλύματα (για γρήγορη ανίχνευση κρυφής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας)
- T. Παροχέυσεις θώρακος.

ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ - ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΚΩΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αποτελεί τη λεπτομερή εξέταση του πάσχοντα από το κεφάλι μέχρι τα δάκτυλα των κάτω άκρων (Πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια).

Πιο συγκεκριμένα πρέπει να διαγνωστούν όλες οι βλάβες που υπέστη το θύμα ανά σύστημα ξεχωριστά, να ληφθεί πλήρες ιστορικό (όταν υπάρχει δυνατότητα) που να διευκρινίζει το υπόστρωμα της υγείας του (χρόνιες παθήσεις), να συλλεγούν πληροφορίες (για λήψη φαρμάκων και ουσιών καθώς και λεπτομέρειες για τις συνθήκες του ατυχήματος) συμπεριλαμβανομένης μιας επανεκτίμησης των ζωτικών σημείων.

Μεγάλο κίνδυνο κρύβει η πιθανότητα να μην γίνει αντιληπτή μια κάκωση ή να μην εκτιμηθεί σωστά, ειδικά σε πολυτραυματίες που δεν ανταποκρίνονται ή που είναι ασταθείς αιμοδυναμικά.

Στο σημείο αυτό γίνεται πλήρης νευρολογική εξέταση με τη μέθοδο κλίμακας κατά Γλασκώθ και καταγράφεται το score που υποδηλώνει την νευρολογική κατάσταση του ασθενή. Στη διάρκεια αυτής της εκτίμησης λαμβάνονται και οι ενδεικνυόμενες ακτινογραφίες.

Τέλος ακολουθούν όλες εκείνες οι ειδικές ακτινολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις με συνεχή πάντα επανεκτίμηση έως ότου αρχίσει ο τελικός σχεδιασμός της θεραπείας είτε στο χώρο του χειρουργείου ή σε χώρο ΜΕΘ.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ-ΕΥΡΗΜΑΤΑ -ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΜΕΣΑ

1. ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ

Ελέγχεται η βαρύτητα της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης με νευρολογική εκτίμηση κατά κλίμακα Γλασκώθης αποδίδοντας ευρήματα όπως:

Score <8→ σοβαρή.

Score 9-12→ μέτρια.

Score 13-15→ ελαφριά.

Επιβεβαιώνεται με αξονική τομογραφία –επανάληψη χωρίς φάρμακα κεντρικής παράλυσης

2. ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΚΟΡΕΣ

Με τον έλεγχο των οφθαλμικών κορών διευκρινίζεται το είδος της κρανιοεγκεφαλικής βλάβης καθώς και η παρουσία κακώσεων των οφθαλμών. Εξετάζεται το μέγεθος το σχήμα και η αντίδραση στο φως. Επιπλέον με αξονική τομογραφία διαγιγνώσκεται χωροκατακτητική βλάβη, διάχυτη αξονική βλάβη και οφθαλμική κάκωση.

3. ΚΕΦΑΛΗ

Ελέγχεται ο τράχηλος και το κρανίο με επισκόπηση για θλαστικά τραύματα και κατάγματα και με ψηλάφηση για ελλείμματα. Σε συνδυασμό με CT εγκεφάλου μπορούν να διευκρινιστούν τα εξής ευρήματα: θλαστικό τραύμα τριχωτού, εμπιεστικό κάταγμα κρανίου, κάταγμα βάσεως.

4. ΓΝΑΘΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Παρατηρώντας ανωμαλία της όρασης και στη σύγκλιση καθώς και με ψηλάφηση κριγμού μπορούν να βρεθούν πιθανόν κατάγματα προσώπου, κακώσεις μαλακών μορίων, οστών, κακώσεις νεύρων, στοματικής κοιλότητας και οδόντων. Με τη βοήθεια α/α οστών προσώπου και με CT οστών προσώπου επιβεβαιώνονται τα πιο πάνω ευρήματα.

5. ΤΡΑΧΗΛΟΣ

Παρατηρώντας τον τράχηλο με ψηλάφηση και ακρόαση μπορεί να δούμε: Δυσμορφία λάρυγγα, υποδόριο εμφύσημα, αιμάτωμα, φύσημα, πόνο και ευαισθησία ΑΜΣΣ. Με τη βοήθεια α/α ΑΜΣΣ ή CT ΑΜΣΣ αγγειογραφίας, Οισοφαγοσκόπησης και Λαρυγγοσκόπησης λαμβάνουμε ολοκληρωτικά στοιχεία για: Κάκωση λάρυγγα, κάκωση ΑΜΣΣ, αγγειακή κάκωση, κάκωση οισοφάγου, νευρολογική κάκωση.

6. ΘΩΡΑΚΑΣ

Με επισκόπηση, ψηλάφηση και ακρόαση παρατηρούνται εκχυμώσεις δυσμορφίες ή παράδοξη κίνηση, ευαισθησία θωρακικού τοιχώματος, ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος κριγμός μεσοθωρακίου και βύθιοι τόνοι.

Με τη βοήθεια διαγνωστικών μέσων όπως α/α θώρακος CT αγγειογραφία, βρογχοσκόπηση, u/s θωρακοστομία, περικαρδιοκέντηση, λαμβάνουμε τελικά συμπεράσματα για: Κάκωση θωρακικού τοιχώματος, Υποδόριο εμφύσημα πνευμοθώρακα, Θλάση πνεύμονα, Ρήξη θωρακικής αορτής, Κάκωση βρόγχων.

7. ΚΟΙΛΙΑ ΚΑΙ ΚΟΡΜΟΣ

Με προσεκτική επισκόπηση, ψηλάφηση και ακρόαση στην περιοχή της κοιλιάς σε συνδυασμό με τον πόνο και την ευαισθησία του κοιλιακού τοιχώματος του πάσχοντα διευκρινίζονται κακώσεις σπλάχνων, κακώσεις οπισθοπεριτοναϊκών οργάνων, περιτοναϊκός ερεθισμός σε κακώσεις κοιλιακών τοιχωμάτων.

Όλα τα παραπάνω επιβεβαιώνονται με υπερηχογράφημα CT άνω και κάτω κοιλιάς, αγγειογραφία.

8. ΠΥΕΛΟΣ

Εξετάζεται προσεκτικά η ηβική σύμφυση για διά-

σπαση, ψηλαφάται η οστέινη πύελος για ευαισθησία, εξέταση για σταθερότητα της πύελου, επισκόπηση του περινέου και τέλος εξέταση ορθού και κόλπου.

Ανευρίσκονται ευρήματα όπως κάκωση ουροποιογεννητικού, αιματουρία, κάταγμα πύελου, κάκωση ορθού, κόλπου, περινέου.

Βοηθητικά μέσα για την επιβεβαίωση των παραπάνω είναι: α/α πύελου, Ro ουροποιογεννητικού με σκιαγραφικό, Ουρογραφία, Κυστεογραφία, Πυελογραφία, CT με σκιαγραφικό.

9. ΝΩΤΙΑΙΟΣ ΜΥΕΛΟΣ

Με την κινητική ανταπόκριση και αντίδραση στον πόνο του ασθενή καθώς και με τη βοήθεια απλών ακτινογραφιών της σπονδυλικής στήλης και μαγνητικής τομογραφίας παρατηρούνται ευρήματα όπως: Ετερόπλευρη χωροκατακτιτική βλάβη, τετραπληγία, παραπληγία, κάκωση νευρικής ρίζας.

10. ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗ ΣΤΗΛΗ

Η φωνητική αντίδραση στον πόνο, η ψηλάφηση για ευαισθησία και η ορατή παραμόρφωση σε συνδυασμό με α/ες απλές και CT μας δίνουν πληροφορίες για κάταγμα, εξάρθρωμα και κακώσεις νεύρων.

11. ΑΚΡΑ

Τέλος επισκόπηση και ψηλάφηση των άκρων με τη βοήθεια ειδικών ακτινογραφιών, εξέταση Doppler αγγειογραφία μας διευκρινίζουν κακώσεις μαλακών μορίων, παραμορφώσεις, ανωμαλίες αρθρώσεων, νευροαγγειακές βλάβες.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΕΣ

Ανάλογα με τη βαρύτητα της κάκωσης και του αποτελέσματος που μπορεί να επιφέρει σε βαθμό επιβίωσης, μόνιμης αναπηρίας έως και σύντομης ίασης οι χειρουργικές προτεραιότητες είναι ως εξής:

- Τραυματικό, επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Άμεση αντιμετώπιση του κινδύνου του εγκεφαλισμού του στελέχους καθώς επίσης και ο αποκλεισμός των δευτεροπαθών εγκεφαλικών βλαβών όπως μετά από υποξαιμία, υποογκαιμία.
- Ακολουθούν αλλά με δυνατότητα ταυτόχρονης αντιμετώπισης όταν απαιτείται οι χειρουργικές επεμβάσεις των κακώσεων του κορμού και της κοιλιάς.
Ασθενής σε καταπληξία και με όχι εμφανή αιμορραγική εστία από την ακτινογραφία πρέπει να θεωρείται ότι αιμορραγεί στην περιτοναϊκή κοιλότητα και τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο.
- Κακώσεις αρτηριών και μεγάλων αγγείων χρειάζονται επείγουσα αντιμετώπιση και στενή παρακο-

λούθηση.

- Ορθοπεδικές κακώσεις.

Οι κακώσεις των οστών και κυρίως των άκρων θα πρέπει να ανατάσσονται μέσα σε 24 ώρες απ' το ατύχημα διότι είναι μεγάλη η ωφέλεια απ' τη σύντομη κινητοποίηση του ασθενούς.

- Γναθοπροσωπικές κακώσεις.

Επεμβάσεις στα κατάγματα του σπλαχνικού κρανίου πρέπει να βραδύνουν μέχρι την 3ή-4ή μέρα.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Με το πέρας της εργασίας αναφορικά ως σημειούθουν και πάλι οι φράσεις κλειδιά που αποτελούν τα καίρια σημεία για όλους εκείνους που ασχολούνται με την αντιμετώπιση πολυτραυματιών, με την ευχή να αποτελέσουν βασικούς κανόνες γνώσης αλλά και κλινικής πράξης για σωστή παροχή βοήθειας.

1. Η παρουσία κώματος, διαταραχές στην αναπνοή και εμφανή σημεία καταπληξίας αποτελούν την τριάδα αναγνώρισης σοβαρού τραυματισμού.
2. Έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των ABCDE από τον τόπο κιάλας του ατυχήματος είναι ικανά να διατηρήσουν στη ζωή τον πάσχοντα.
3. Η πρώτη ώρα μετά τον τραυματισμό λέγεται "χρυσή ώρα". Άμεση διακομιδή του πάσχοντα εφόσον εξασφαλίζονται και σταθεροποιούνται οι ζωτικές λειτουργίες.
 - Ασφαλής περισυλλογή.
 - Γρήγορη ακινητοποίηση και σταθεροποίηση.
 - Άμεση διακομιδή στον πλησιέστερο και πλέον κατάλληλο νοσοκομειακό χώρο.
4. Στόχος μεταφοράς του πολυτραυματία είναι να φτάσει ταχύτατα στο νοσοκομείο λίγο πολύ σταθεροποιημένος και ζωντανός και όχι καλά ακινητοποιημένος και άριστα καλωδιωμένος νεκρός
5. Με την άφιξη του στα ΤΕΠ επανεκτίμηση και αποπεράτωση της πρωτοβάθμιας φροντίδας με άμεση έναρξη ή συνέχιση της αναζωογόνησης όπου επιβάλλεται.
ΚΑΜΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΕΙ ΤΗΝ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ.
6. Αφού εξασφαλιστεί η επιβίωση και σταθεροποιηθούν οι ζωτικές λειτουργίες, έναρξη δευτερογενούς εκτίμησης με τη βασική γκάμα των ιατρικών ειδικοτήτων (Γεν. χειρουργών, ορθοπεδικών, θωρακοαγγειοχειρουργών, νευροχειρουργών, εντατικολόγων).
- ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΕΦΑΛΗ ΜΕΧΡΙ ΤΑ ΑΚΡΑ, ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ.
7. Σωστή προτεραιότητα στις επικείμενες χειρουργ-

γικές επεμβάσεις.

Πολυτραυματίας σε κρίσιμη κατάσταση εάν δεν αντιμετωπιστεί χειρουργικά άμεσα και πολλές φορές σε συνδυασμό ή αλληλοδιαδοχή, οι πιθανότητες επιβίωσης μειώνονται δραματικά και η εμφάνιση μόνιμων αναπηριών εγκυμονεί συχνά κινδύνους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Advanced trauma life support (ATLS). Ελληνική έκδοση 1997.
2. Ρούσσος Χ. Αρχική αντιμετώπιση πολυτραυματία". Εντατική θεραπεία (τόμος 2ος). Αθήνα, Πασχαλίδης, 1998, σελ. 456-469.
3. Σαχίνη-Καρδάση Α, Πάνου Μ. Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική (τόμος 2ος). Αθήνα, Εκδόσεις ΒΗΤΑ, 1994.
4. Προνοσοκομειακή αντιμετώπιση του πολυτραυματία - Κλινικά φροντιστήρια (τόμος 15ος, τεύχος 3). Αθήνα, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών 2003.

Κακώσεις σπονδυλικής στήλης. Νοσηλευτική προσέγγιση

Δ. Ουζούνης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Λίγες καταστάσεις είναι τόσο τραυματικές ή κα-
θλητικές για τον άνθρωπο όσο μια σοβαρή κάκω-
ση της σπονδυλικής στήλης (Κ.Σ.Σ) και του νωτιαίου
μυελού (Ν.Μ).

Η σύμπραξη και αρμονική συνεργασία διαφορετι-
κών επαγγελματιών του χώρου της υγείας, από την
στιγμή του τραυματισμού έως και το στάδιο της απο-
κατάστασης, είναι αναγκαία.

Για το νοσηλευτικό προσωπικό που θα ασχοληθεί
με ένα περιστατικό Κ.Σ.Σ και Ν.Μ, αποτελεί ιδιαίτε-
ρη πρόκληση.

Σε αυτή την εργασία γίνεται μια προσπάθεια να
περιγραφούν τα σημαντικότερα σημεία της νοσηλευ-
τικής παρέμβασης σε όλο το φάσμα της αντιμετώπι-
σης ενός τέτοιου περιστατικού.

Μετά από μια σύντομη παράθεση επιδημιολογι-
κών στοιχείων για την κατάδειξη της πολυεπίπεδης
σοβαρότητας των Κ.Σ.Σ θα ακολουθήσει η νοσηλευ-
τική προσέγγιση στις ακόλουθες ενότητες:

- Αντιμετώπιση στον τόπο του ατυχήματος
- Αντιμετώπιση στα επείγοντα
- Αντιμετώπιση στη Μ.Ε.Θ – τμήμα
- Ψυχολογική υποστήριξη του ασθενή και της οικο-
γένειας του. Βοήθεια στην αντιμετώπιση των κοι-
νωνικών προεκτάσεων της νόσου.
- Οδηγίες για διαβίωση στο σπίτι - έλλειμμα γνώ-
σεων.
- Επίτευξη κριτηρίων εξόδου
- Επίλογος

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κατάγματα σπονδυλικής στήλης συμβαίνουν σε
διάφορες χώρες σε όλο τον κόσμο, με ετήσια επί-
πτωση 15 έως 40 περιστατικά ανά εκατομμύριο πλη-
θυσμού.

Οι αιτίες αυτών των τραυματισμών κατατάσσου-

νται ως εξής:

- Τροχαία ατυχήματα (οχήματα, ποδήλατα, πεζοί):
40 – 50 %.
- Εργασία (βαρέα επάγγελατα, εταιρίες εξόρυξης
και κατασκευαστικές εταιρίες): 10 – 25 %.
- Αθλητικές δραστηριότητες (αλεξίπτωτα, ανεμό-
πλοια, σέρφινγκ, κατάδύσεις, αναρρίχηση σε βρά-
χους: 10 – 25 %.
- Πτώσεις (συνήθως στο σπίτι, ίσως πιο συχνά από
τα τροχαία σε άτομα πάνω από τα 65 έτη): 20 %
- Βία (κοινωνική βία, αυξανόμενοι ρυθμοί σε ανε-
πτυγμένες χώρες): 10-25 %.

Όπως υπολογίζεται από τις 12.000 νέες περιπτώ-
σεις παραπληγίας ή τετραπληγίας που συμβαίνουν
κάθε χρόνο στις Η.Π.Α, 4.000 πεθαίνουν πριν φθά-
σουν στο νοσοκομείο και 1.000 πεθαίνουν κατά την
διάρκεια της νοσηλείας τους.

Η ετήσια επίπτωση των Κ.Σ.Σ στις ανεπτυγμένες
χώρες ποικίλλει από 11,5 έως 53,4 άτομα ανά εκα-
τομμύριο πληθυσμού. Στην κομητεία Olmsted της
Minnesota δεδομένα από το 1975 έως το 1981 προ-
τείνουν μία αναλογία - προσαρμοσμένη κατά ηλικία
και φύλο - 71 τραυματισμούς ανά εκατομμύριο. Αυτό
ίσως αντανάκλα ένα πιο ακριβή αριθμό καθώς υπο-
λογίζονται και οι θάνατοι πριν την άφιξη στο νοσο-
κομείο. Οι θάνατοι πριν την εισαγωγή στο νοσοκο-
μείο συνήθως δεν μετρώνται. Η θνητότητα αυτών
των κακώσεων, παρά την σχετικά χαμηλή επίπτωση
τους, κυμαίνεται μεταξύ 48,3 % και 79 % είτε στον
τόπο του ατυχήματος είτε κατά την άφιξη στο νο-
σοκομείο.

Προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης μετά από Κ.Σ.Σ.

Οι κυριότεροι παράγοντες επιβίωσης μετά από
Κ.Σ.Σ είναι η ηλικία, το επίπεδο της βλάβης και ο
βαθμός νευρολογικής βλάβης. Ασθενείς με βλάβες στο
επίπεδο $A_1 - A_3$ εμφανίζουν μεγαλύτερη θνητότητα
κατά 6,6 φορές απ' ότι οι ασθενείς με παραπληγία.
Παρόμοια ο σχετικός κίνδυνος γι' αυτές τις κακώσεις
στον A_4 ή A_5 , ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερος, και στο
επίπεδο $A_6 - A_8$, 1,5 φορές μεγαλύτερος απ'ότι η
θνητότητα στους ασθενείς με παραπληγία.

- Κόστος**
 Μαζί με το συναισθηματικό, φυσικό και κοινωνικό κόστος των σοβαρών Κ.Σ.Σ, το πραγματικό οικονομικό κόστος αυτών των κακώσεων για την κοινότητα είναι τεράστιο. Το 1990 υπολογίστηκε ότι το κόστος διαχείρισης όλων των Κ.Σ.Σ στις Η.Π.Α ήταν 4 δις δολάρια. Οι Harrey και συν απέδειξαν, ότι οι πιο πρόσφατα ασθενείς με Κ.Σ.Σ, περνούν κατά μέσο όρο 171 ημέρες στο νοσοκομείο τα πρώτα 2 χρόνια από τον τραυματισμό τους. Τα αρχικά νοσοκομειακά έξοδα θα είναι κατά μέσο όρο 95.203 δολάρια. Θα πρέπει να αναμένονται περίπου 8.000 δολάρια ανά έτος και 4.908 δολ. για άλλες υπηρεσίες, προμήθειες και εξοπλισμό προσαρμογής. Η προσωπική βοήθεια κοστίζει, όπως επίσης και η φροντίδα σε ιδρύματα περίπου 6.269 δολ ανά έτος. Δεν έχει υπολογισθεί το κόστος της απώλειας εισοδήματος και παραγωγικότητας.
- Νευρολογικό επίπεδο.**
 Περίπου το 55 % των σοβαρών κακώσεων της Σ.Σ, συμβαίνουν στην αυχενική μοίρα ($A_1 - A_7 - \Theta_1$), 15 % στην θωρακική ($\Theta_1 - \Theta_{11}$), θωρακοσφυϊκή 15 % ($\Theta_{11} - \Theta_{12}$ και $O_1 - O_2$), και 15 % στην οσφυϊοερή μοίρα ($O_2 - I_5$).
- Σοβαρότητα του νευρολογικού ελλείμματος μετά από Κ.Σ.Σ.**
 Σαράντα χρόνια πριν, περίπου τα 2/3 των Κ.Σ.Σ ήταν πλήρεις. Πιο πρόσφατα, όπως έχει φανεί σε πολλές μελέτες σε διάφορες χώρες, περίπου 45 % είναι πλήρεις.
 Οι αιτίες αυτής της αλλαγής περιλαμβάνουν την βελτίωση της αρχικής αντιμετώπισης και των συστημάτων αποκατάστασης, μεγαλύτερη εγρήγορηση όσον αφορά στην ακινητοποίηση, αμέσως μετά τον τραυματισμό, μεγαλύτερη ασφάλεια των οχημάτων (αερόσακοι, ζώνες ασφαλείας κτλ), και τους χειρισμούς στο νοσοκομείο για τον περιορισμό της δευτερογενούς βλάβης. Το τελευταίο περιλαμβάνει επιθετική αποφυγή της συστηματικής υπότασης και της υποξίας, βελτίωση της νοσηλευτικής φροντίδας και της κινητοποίησης των ασθενών.
 Όταν το επίπεδο της βλάβης σχετίζεται με τη σοβαρότητα του νευρολογικού ελλείμματος, είναι γενικά παραδεκτό ότι οι θωρακικές βλάβες πιο συχνά, δημιουργούν πλήρη Κ.Σ.Σ απ' ότι οι αυχενικές ή οι οσφυϊκές σπονδυλικές κακώσεις.
- Ηλικία και φύλο**
 Οι νέοι άρρενες ασθενείς αποτελούν την πλειοψηφία των θυμάτων με τον υψηλότερο αριθμό μεταξύ της 3^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας στις περισσότερες χώρες. Σε αυτές το 80 % έως 85 % είναι άνδρες.

Οι άνδρες βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας από Κ.Σ.Σ, σε όλες τις ομάδες ηλικιών.

Η αναλογία ανδρών - γυναικών είναι τυπικά 3 - 4:1.

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία της Εθνικής βάσης δεδομένων της Η.Π.Α, υπάρχει αύξηση της μέσης ηλικίας από το 1973. Πράγματι, από το 1990 η μέση ηλικία ενός ατόμου με Κ.Σ.Σ έχει ανέβει στα 35,3 έτη. Ακόμη η αναλογία των ασθενών πάνω από τα 60 έχει ανέβει στο 10 % από 4,7 % το 1970.

- Κλινικές αιτίες θανάτου μετά από Κ.Σ.Σ.**
 Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η κύρια αιτία θανάτου είναι οι επιπλοκές από το αναπνευστικό. Εκτός από την πνευμονία, άλλες κύριες αιτίες θανάτου είναι η ισχαιμική, η μη ισχαιμική καρδιοπάθεια, η σηψαιμία, η πνευμονική εμβολή, η αυτοκτονία και οι ακούσιες βλάβες.
 Τα τελευταία 30 με 40 χρόνια μεγάλο μέρος της έρευνας έχει επικεντρωθεί στη αποσαφήνιση των πολύπλοκων παθοφυσιολογικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα στις Κ.Σ.Σ.
 Σε μια προσπάθεια κατανόησης των βιομοριακών αλλαγών που συμβαίνουν, η γνώση της επιδημιολογίας της σοβαρής Κ.Σ.Σ είναι σημαντική για όλους όσους ασχολούνται με την φροντίδα αυτών των ασθενών. Ο κοινωνικός και οικονομικός αντίκτυπος των Κ.Σ.Σ περιλαμβάνει όχι μόνο τους ασθενείς και το άμεσο οικογενειακό τους περιβάλλον αλλά και την κοινότητα και την κοινωνία. Πολλά απ' αυτά που ξέρουμε για την επιδημιολογία της Κ.Σ.Σ έχουν προκύψει τις δύο τελευταίες δεκαετίες και αυτό, καθώς η ισχύουσα παθοφυσιολογία εξετάζεται τώρα λεπτομερώς.

ΑΡΧΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο νοσηλευτής/τρια αποτελεί μέλος ειδικευμένης ομάδας.

Βασικός σκοπός της προνοσοκομειακής αντιμετώπισης θα πρέπει να είναι κύρια, η προστασία του ασθενή από περαιτέρω βλάβη, η έγκαιρη αναζωογόνηση εάν είναι αναγκαίο και η μεταφορά στο κατάλληλο κέντρο αντιμετώπισης τέτοιων περιστατικών με εξειδικευμένο προσωπικό και κατάλληλο εξοπλισμό.

Υποψία σοβαρής κάκωσης της Σ.Σ.

Τα ABCDE όπως ορίζονται από το ATLS system χρησιμοποιούνται κατά την αρχική προσπάθεια διάσωσης. Σοβαρή αναπνευστική και αιμοδυναμική αστάθεια προκαλεί τους περισσότερους θανάτους αμέσως μετά την Κ.Σ.Σ.

A. ΥΨΗΛΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΥΠΟΨΙΑΣ θα πρέπει να συνοδεύει τους ακόλουθους μηχανισμούς και κλινικές εικόνες του ασθενούς:

- Τροχαία ατυχήματα με δίκυκλα
- Πτώσεις
- Τραυματισμός κεφαλής, αυχένα, προσώπου
- Πολλαπλό τραύμα
- Τραυματισμός με ιστορικό απώλειας συνείδησης, διαταραχής επιπέδου συνείδησης ή μέθης.
- Επί υπάρξεως αμφιβολιών, θα πρέπει να γίνεται ακινητοποίηση της σπονδυλικής στήλης (διεξοδική ανάλυση στη συνέχεια)

B. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ (εκτιμούμε εάν είναι αναγκαία)

Η οξυγόνωση είναι σημαντική στην διακοπή της περαιτέρω ισχαιμικής βλάβης στη τραυματισμένη Σ.Σ.

Κακώσεις στην ανώτερη αυχενική μοίρα (εμβόλιμες στον A_3) είναι συχνά άμεσα θανατηφόρες, λόγω αιφνίδιας απώλειας αναπνευστικού ελέγχου. Με κάποια λειτουργία πάνω από τον A_4 τα άτομα μπορούν να διατηρήσουν ζωτικό όγκο 100 – 150 ml λόγω σύσπασης του σκαληνού και των στερνοκλειδομαστοειδών μυών. Διασωλήνωση στον τόπο του ατυχήματος εκτελείται καλύτερα όταν γίνεται τυφλά με ρινοενδοτραχειακό σωλήνα ή στοματοτραχειακό σωλήνα. Το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο εάν υπάρχει, είναι χρήσιμο για την επιβεβαίωση της σωστής θέσης. Η υπερέκταση του αυχένα κατά την διάρκεια της διασωλήνωσης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η πνευμονική τουαλέτα και η σωστή οξυγόνωση είναι σημαντική για την πρόληψη στη συνέχεια της αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω της συσσώρευσης εκκρίσεων και του σοβαρού κινδύνου λοιμώξεων. Κατά συνέπεια πρώιμη και επιθετική πνευμονική τουαλέτα, πρώιμη κινητοποίηση (όταν είναι δυνατόν), προστατευτική αντιμετώπιση σε προϋπάρχουσες αναπνευστικές παθήσεις γενικότερα, επιθετική πολιτική όσον αφορά την χορήγηση O_2 και την αναπνευστική υποστήριξη, είναι αυτά που συνήθως εφαρμόζονται. Παρ' όλα αυτά το 62 % των ασθενών με Κ.Σ.Σ αντιμετωπίζει σοβαρή αναπνευστική νοσηρότητα.

C. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Οι σοβαρές κακώσεις της Σ.Σ προκαλούν ένα σύνδρομο ανάλογο με την "λειτουργική συμπαθηκτομή" σε βλάβες πάνω από τον Θ_6 προκαλώντας την αδυναμία της καρδιάς να απαντήσει με ταχυκαρδία σε περιπτώσεις υπογκαιμίας. Είναι σημαντικό λοιπόν να γίνει διάκριση του είδους του shock, αν υπάρχει, εάν αυτό είναι νευρογενές ή αιμο-

ραγικό. Στην πρώτη περίπτωση έχουμε χαμηλή αρτηριακή πίεση και βραδυκαρδία, στη δεύτερη υπόταση και ταχυκαρδία.

Σκοπός της I.V θεραπείας θα πρέπει να είναι η διατήρηση συστολικής πίεσης μεταξύ 80 και 100mmHg. Η βραδυκαρδία (<40 παλμούς/ min) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ατροπίνη 0,2 – 0,5 mg I.V.

Εάν η υπόταση επιμένει, χορηγούνται ενδοφλέβια β αγωνιστές, dopamine 5 – 15 mg / Kg / min ή dobutamine 3 – 20 mg/ Kg / min.

Η χρησιμοποίηση α αγωνιστών (levophedrine) θα πρέπει αρχικά να αποφεύγεται γιατί μπορεί να αυξήσει το μεταφόρτιο και να ελαττώσει την καρδιακή παροχή. Σε ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια ο ορός τοποθετείται για την διατήρηση της ενδοφλέβιας οδού.

D. ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ Σ.Σ

Αποτελεί την σημαντικότερη διαδικασία καθώς εφαρμόζεται όχι μόνο στην περίπτωση σοβαρής βλάβης (παραπληγία κτλ) αλλά τόσο στην υποψία Κ.Σ.Σ ανεξάρτητα από την σοβαρότητα της όσο κυρίως και για την αποφυγή περαιτέρω βλάβης στην Σ.Σ και στον Νωτιαίο Μυελό.

Τα κυριότερα σημεία είναι τα ακόλουθα:

- Εξοπλισμός

- Σκληρό αυχενικό κολάρο κατάλληλου μεγέθους για τον ασθενή.
 - Μακριά σανίδα μεταφοράς τραυματία.
 - Ταινίες ή τριγωνικοί επίδεσμοι, κολλητική ταινία φάρδους 5 – 7,5 cm.
 - Συνεχής στοματική αναρρόφηση μεγάλου ρύχους.
 - Ρολά πετσετών, αφρόδες ελαστικό ή κουβέρτες για πλευρική στήριξη της κεφαλής.
 - Στρώματα κενού (αν υπάρχουν)
- Ομάδα 4 – 5 μελών.

- Αντενδείξεις και προφυλάξεις

- Η εκκένωση του χώρου θα πρέπει να προηγείται της ακινητοποίησης όταν υπάρχει περιβαλλοντικός κίνδυνος (φωτιά κτλ)
- Σε προϋπάρχουσες δυσμορφίες της Σ.Σ (αρθρίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα) ίσως χρειαστεί προσαρμογή των διαδικασιών αυτών για την ευθυγράμμιση κεφαλής και αυχένα σε μια φυσιολογική θέση για τον ασθενή.
- Συνίσταται ευθυγράμμιση της κεφαλής σε ουδέτερη θέση, η οποία μπορεί να βελτιώσει την νευρολογική εικόνα. Αν οι χειρισμοί για την ευθυγράμμιση της κεφαλής προκαλούν πρόσθετο πόνο ή μυϊκό σπασμό ή επηρεάζουν τον αεραγωγό, άμεση διακοπή των χειρισμών και ακινη-

τοποίηση στη θέση που βρίσκεται. Αν ο ασθενής έχει άκαμπτα γωνιωμένη την κεφαλή ή δεν μπορεί να την κινήσει αντενδείκνυται η ευθυγράμμιση και πρέπει να ακινητοποιηθεί στη θέση που βρέθηκε.

- Η τοποθέτηση στη σανίδα μεταφοράς, ακολουθεί την αντιμετώπιση των άμεσα απειλητικών καταστάσεων για την ζωή του ασθενούς και μετά τον δευτερογενή έλεγχο (αναλύεται στη συνέχεια). Κατά την διάρκεια των αρχικών προσπαθειών αναζωογόνησης θα πρέπει να γίνει σταθεροποίηση της κεφαλής είτε με τα χέρια είτε προσωρινά με ταινία και ρολά από πετσέτα ή αφρώδες ελαστικό.
- Άμεσα διαθέσιμη αναρρόφηση (έμμετος).
- Η ακινητοποίηση των ασθενών που είναι σε όρθια θέση επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση του αυχενικού κολάρου και της σανίδας σε όρθια θέση πριν τοποθετήσουμε σε ύπτια θέση τον ασθενή και την σανίδα σαν σύνολο.
- **Προετοιμασία του ασθενούς**
 - Σταθεροποιούμε με τα χέρια την κεφαλή του ασθενούς στη θέση που βρέθηκε και του λέμε να μην κινείται.
 - Συστήνουμε στον ασθενή να παραμείνει ακίνητος και συνεργάσιμος και να μας ενημερώσει εάν κάποιος από τους χειρισμούς προκαλέσει επίταση του πόνου, ειδικά στον αυχένα, αιμωδίες ή μυρμηγκιάσματα στα άκρα ή δυσκολία στην αναπνοή.
 - Εκτιμούμε και καταγράφουμε σε τακτά χρονικά διαστήματα την νευρολογική του κατάσταση καθώς και την κατάσταση της κινητικότητας και αισθητικότητας των άκρων.
- **Βήματα της διαδικασίας**
 - Επαναφέρουμε την κεφαλή του ασθενούς σε ουδέτερη θέση με ήπια ευθύγραμμη έλξη.
 - Τοποθετούμε κατάλληλου μεγέθους σκληρό αυχενικό κολάρο.
 - Γυρίζουμε τον ασθενή δίχως κορμού δένδρου σε ύπτια θέση στη σανίδα, Ο αρχηγός της ομάδας διάσωσης θα πρέπει να διατηρεί την ευθυγράμμιση της κεφαλής και να συντονίζει τις κινήσεις της ομάδας.
 - Αφαιρούμε το προστατευτικό κάλυμμα της κεφαλής (κράνος) εάν ενδείκνυται.
 - Στερεώνουμε τον κορμό του ασθενούς και τα πόδια στη σανίδα με κολλητική ταινία.
 - Αν είναι απαραίτητο, για την πρόληψη της υπερέκτασης της κεφαλής όταν ακουμπήσει στη σανίδα, τοποθετούμε προσκέφαλο κάτω από το κεφάλι.

- Σταθεροποίηση της κεφαλής αμφοτερόπλευρα με αφρώδες ελαστικό ή πετσέτες διπλωμένες σε ρολά και τοποθέτηση κολλητικής ταινίας 7,5 cm κατευθείαν πάνω στο δέρμα εγκάρσια στο μέτωπο.
- Στο σημείο αυτό, σταματάει η ακινητοποίηση της κεφαλής με τα χέρια
- Εκτιμούμε και καταγράφουμε την νευρολογική εικόνα καθώς και την κινητικότητα και αισθητικότητα των άκρων.
- Η ακινητοποίηση διατηρείται μέχρις ότου ελεγχθεί η Σ.Σ ακτινολογικά και κλινικά.
- Υπάρχει συνεχώς διαθέσιμη αναρρόφηση και είμαστε έτοιμοι να γυρίσουμε τον ασθενή στο πλάϊ αν θελήσει να κάνει έμμετο.

- **Ηλικιακές ιδιαιτερότητες**

- Στα μικρά παιδιά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο πόνος. Λαμβάνουμε υπ' όψιν τον μηχανισμό κάκωσης.
- Το παιδί μπορεί να φοβάται και να παλεύει, δυσχεραίνοντας έτσι την ακινητοποίηση. Η παρουσία γονέα στο οπτικό του πεδίο μπορεί να βοηθήσει.
- Κατάλληλη τοποθέτηση στο φορείο ή στη σανίδα, λαμβάνοντας υπ' όψιν το μεγαλύτερο μέγεθος της κεφαλής σε σχέση με το σώμα ώστε να αποφευχθεί η κάμψη αυτής.
- Κατάλληλη προσαρμογή των μέσων ακινητοποίησης (κολάρα, ταινίες) στο σωματότυπο και τις ηλικιακές ιδιαιτερότητες των παιδιών.
- Οι γηριατρικοί ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κατακλίσεων.
- Όσοι πάσχουν από καρδιοπνευμονικές νόσους ίσως νιώσουν αναπνευστική δυσχέρεια στην ύπτια θέση.

- **Επιπλοκές**

- Περαιτέρω βλάβη της Σ.Σ ή του νωτιαίου μυελού ως αποτέλεσμα κίνησης ή λάθος χειρισμών.
- Αναπνευστική δυσχέρεια (σφιχτή επίδεση θώρακα, εισρόφησης, λανθασμένης τοποθέτησης κολάρου)
- Πόνος σχετιζόμενος με την σανίδα ή το κολάρο.
- Λύση της συνέχειας του δέρματος λόγω παρατεταμένης επαφής των οστικών προεξοχών με την σανίδα ή το σκληρό κολάρο
- Υπόταση σε ύπτια θέση σε εγκύους ασθενείς.
- Συνεχής ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς (αναλύεται στη συνέχεια).

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΟ Τ.Ε.Π

- **Προσωπική θέση του γράφοντος** είναι ότι η δευτερογενής εκτίμηση ανάλογα με την οργάνωση και το επίπεδο ενός συστήματος αντιμετώπισης επειγούσων καταστάσεων, αποτελεί το σύνδεσμο μεταξύ της προνοσοκομειακής και της αντιμετώπισης του περιστατικού στα Τ.Ε.Π. κέντρων με εξειδίκευση σε τέτοιου είδους τραυματισμούς. Για τα Ελληνικά δεδομένα οι υπηρεσίες αυτές προσφέρονται, όχι πάντα, σε μη εξειδικευμένα κέντρα, στα Τ.Ε.Π των Νομαρχιακών ή Γενικών νοσοκομείων και σε ελάχιστες περιπτώσεις η δευτερογενής εκτίμηση και η εφαρμογή περισσότερο επεμβατικών μεθόδων λαμβάνει χώρα στις ειδικές κλητές μονάδες.
 - **Ο νοσηλευτής αποτελεί μέλος ομάδας με ειδικές γνώσεις στην αντιμετώπιση παρόμοιων περιστατικών.**
 - **Λήψη ιστορικού και μηχανισμός κάκωσης**
 - Νοσηλευτικό ιστορικό (συνοδά προβλήματα υγείας, φάρμακα, αλλεργία).
 - Καταγραφή των φαρμάκων που χορηγήθηκαν στον τραυματία.
 - **Κλινική εξέταση**
 - Ψηλάφηση ολόκληρης της Σ.Σ. στη ράχη, γυρίζοντας τον τραυματία στο πλάϊ με προσοχή (log – rolling τεχνική) και ελέγχουμε για παραμόρφωση, οίδημα, κριγμό, πόνο, ευαισθησία στην ψηλάφηση, θλάσεις, διαιτηραίνοντα τραύματα)
 - Πόνος, παράλυση, παραισθησία, εάν υπάρχει, που εντοπίζεται.
 - Έλεγχος αισθητικότητας με τσίμπημα βελόνας, καταγραφή των κατώτερων δερματομίων.
 - Κινητική λειτουργία: εντωβάθει τενόντια αντανακλαστικά
 - **Σημεία κάκωσης της Σ.Σ. και / ή βλάβης του Ν.Μ. σε κωματώδη ασθενή** αποτελούν τα ακόλουθα: χαλαρός σφιγκτήρας του δακτυλίου, χαλαρή παράλυση με έλλειψη αντανακλαστικών, απάντηση στον πόνο πάνω, αλλά όχι κάτω από το επίπεδο της βλάβης, ανεξήγητη υπόταση και βραδυκαρδία, πριαπισμός, ικανότητα κάμψης αλλά όχι έκτασης του αγκώνα (σε βλάβη της αυχενικής μοίρας).
 - **Σε κάκωση Ν.Μ.** η νευρολογική εκτίμηση περιλαμβάνει:
 - έλεγχο κινητικότητας των πάνω και των κάτω άκρων με καταγραφή της μυϊκής ισχύος όλων των ομάδων μυών.
 - Των αντανακλαστικών (άνω – κάτω άκρων, σημείο babinski).
 - Αισθητικότητα επί πολλής και εν τω βάθει.
 - Περιεδρική αισθητικότητα (η ύπαρξη της είναι ένδειξη ατελούς βλάβης του Ν.Μ.
 - Της λειτουργίας του σφιγκτήρα, της ύπαρξης βολβοσπινθηραγγώδους αντανακλαστικού.
- **Συνεχίζουμε την παρακολούθηση των αεροφόρων οδών και εκτίμηση της αναπνευστικής ικανότητας του ασθενούς.**
 - Συνεχίζουμε τη χορήγηση O₂ με όποιο τρόπο ενδείκνυται.
 - **Παρακολούθηση της κυκλοφορίας**
 - Σε ασθενείς άνω των 50 ετών ή με συνοδά καρδιοαναπνευστικά προβλήματα συνίσταται αποκατάσταση του όγκου και τοποθέτηση καθετήρα Swan – Ganz με στόχο PCWP έως 18 mmHg και συστολική αρτηριακή πίεση 80 – 100 mmHg.
 - Σε νεώτερους ασθενείς αυξάνουμε τον ενδοφλέβιο όγκο υγρών από κεντρική, συνήθως, φλέβα έτσι ώστε να έχουμε την δυνατότητα μέτρησης της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Εάν η υπόταση επιμένει ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή όπως έχει προαναφερθεί.
 - **Ελέγχουμε τον ασθενή** στην κεφαλή, στον κορμό, τα άκρα για πιθανές άλλες κακώσεις. Επισημαίνεται πάντοτε η ανάγκη διάκρισης του νευρογενούς από το υπογκαιμικό shock.
 - **Παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και τοποθέτηση παλμικού οξύμετρου.**
 - **Συστηματική μέτρηση ζωτικών σημείων και καταγραφή τους.**
 - **Συντονισμό της ομάδας φροντίδας του ασθενή** και προετοιμασία για τον απεικονιστικό έλεγχο έτσι ώστε να περιοριστούν στο ελάχιστο οι μετακινήσεις του, να γίνονται πάντοτε με ακινητοποιημένη και ευθειασμένη τη Σ.Σ, να είναι αιμοδυναμικά σταθερός και ελεγχόμενος.
 - **Μετά τους απαραίτητους απεικονιστικούς ελέγχους** (α/ες σε όλες τις μοίρες της Σ.Σ. CT, MRI, και ότι άλλο απαιτείται εάν ο ασθενής είναι πολυτραυματίας) και πάντα με βάση την νευρολογική και κλινική εικόνα του ασθενούς, έχουμε μια κατά το δυνατόν πλήρη εικόνα της έκτασης της βλάβης, αν αφορά μόνο μαλακά μόρια ή οστά, αν είναι η κάκωση σταθερή ή ασταθής, εάν έχει τραυματισθεί ο νωτιαίος μυελός αν είναι η βλάβη πλήρης ή ατελής αν υπάρχει εξάρθρωμα. Κατά συνέπεια σε σοβαρού βαθμού βλάβη της Σ.Σ και του νωτιαίου μυελού οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις αφορούν τα ακόλουθα:

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΠΟ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΒΛΑΒΗ

- **Φαρμακευτική θεραπεία.** Χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Η δευτερογενής βλάβη στον Ν.Μ είναι χρονοεξαρτώμενη και γι' αυτό δυνητικά θεραπεύσιμη. Αυτό οδήγησε στη δοκιμασία ενός αριθμού φαρμακευτικών παραγόντων τα τελευταία 15 χρόνια. Επικράτησε η χορήγηση της Μεθυλπρεδνιζολόνης (NAS-CIS 2 και 3).

Βγήκε το συμπέρασμα πως η χορήγηση δόσης εφόδου 30 mg / Kg I.V είναι ευεργετική, όταν δίνεται μέσα σε 8 ώρες από τον τραυματισμό, και ακολούθως 5,4 mg / Kg I.V σε στάγδην έγχυση για 24 ώρες.

Δεν ωφελούνται οι ασθενείς αν λάβουν το φάρμακο μετά τις 8 ώρες. Δεν ωφελούνται οι ασθενείς με διαπιτραιόντα τραύματα.

Υπάρχει σοβαρή διχογνωμία όσον αφορά τη σχέση κινδύνου: όφελος από την χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης, αναγκάζοντας μερικά κέντρα της Βόρειας Αμερικής να επανεξετάσουν την χρησιμότητα της. Τα αποτελέσματα δύο μελετών βασιζόμενα σε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την χρησιμότητα της μεθυλπρεδνιζολόνης είναι αντικρουόμενα. Συμπερασματικά φαίνεται ότι θα πρέπει να αναζητηθούν καινούριες θεραπευτικές παρεμβάσεις στηριζόμενες σε νέες μελέτες, όπως επίσης και επανεκτίμηση των αποτελεσμάτων των μελετών NASCIS.

- **Συντηρητική ακινητοποίηση.**

Η σταθεροποίηση της τραυματισμένης Σ.Σ. η ανάταξη και η αποσυμπίεση του σπονδυλικού σωλήνα είτε με έλξη, είτε με ευθυγράμμιση, είναι βασικοί στόχοι της συντηρητικής αγωγής.

Αυτό προϋποθέτει ότι η Σ.Σ. μπορεί να ανεχθεί φυσιολογικό φόρτο, χωρίς επιδεινούμενο πόνο, παραμόρφωση ή νευρολογικό έλλειμμα. Οι θωρακοσφυϊκές βλάβες που εμφανίζουν συμπίεση μόνο της πρόσθιας κολώνας ή εκρηκτικά κατάγματα με κατάληψη του σπονδυλικού σωλήνα λιγότερα από 50 % και ακέραιο τον πρόσθιο σύνδεσμο, αντιμετωπίζονται συχνά με ένα σκληρό κηδεμόνα. Θωρακικά και θωρακοσφυϊκά κατάγματα – εξαρθρήματα και σοβαρά κατάγματα αντιμετωπίζονται χειρουργικά.

Αυχενικά εξαρθρήματα και σοβαρά συμπίεστικά κατάγματα αντιμετωπίζονται συχνά με την βοήθεια έλξης.

Ο χρόνος εφαρμογής της έλξης θα πρέπει να είναι ο συντομότερος δυνατός μετά τον απεικονιστικό έλεγχο και τον καθορισμό της αναγκαιότη-

τας της. Υπάρχουν αναφορές για βελτίωση της νευρολογικής λειτουργίας μετά την τοποθέτηση κρανιακής έλξης. Το <<νωρίς>> πάντως δεν καθορίζεται με σαφήνεια.

Προκλινικές μελέτες σε πειραματικές κακώσεις καθορίζουν ένα παράθυρο μεταξύ 6 και 8 ωρών κατά την διάρκεια των οποίων η αποσυμπίεση μπορεί να διακόψει ή να αντιστρέψει τα νευρολογικά ελλείμματα. Υπάρχουν επίσης διαφωνίες σχετικά με την σημασία της έλξης σε σχέση με την νευρολογική ανάρρωση. Οι περισσότερες πειραματικές και κλινικές μελέτες των Κ.Σ.Σ. συνιστούν ότι ο κυριότερος καθοριστικός παράγοντας του νευρολογικού αποτελέσματος είναι η αρχική δύναμη της πρόσκρουσης.

- **Τεχνική της αυχενικής έλξης. Βασικές αρχές.**

- Η ακινητοποίηση της Σ.Σ ελαχιστοποιεί την παθολογική κίνηση στο σημείο της βλάβης. Σε κατάγματα της αυχενικής μοίρας σε συνδυασμό με σοβαρές συνδεσμικές βλάβες, η έλξη χρησιμοποιείται συνήθως σαν προσωρινό μέτρο ενώ η βλάβη ερευνάται, παρ' όλο που και η χρησιμοποίηση σκληρού κολάρου ίσως είναι αποτελεσματική σε ασθενείς χωρίς σημαντικές μετατραυματικές αλλοιώσεις.

- Η τοποθέτηση ενός μοντέρνου "halo rings" ίσως είναι προτιμότερη καθώς επιτρέπει την προσαρμογή σε ένα κηδεμόνα halo (halo jacket ή halo vest και οι περισσότεροι μπορούν να στερεωθούν στο χειρουργικό δωμάτιο αν η χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη. Παρ' όλα αυτά η τοποθέτηση του "haloring" είναι πιο περίπλοκη από τις τοιμηπήμεδες Gardner - Wells. Στα παιδιά οι συμβατικές Gardner - Wells δεν είναι κατάλληλες και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται παιδιατρικά "halos".

- Μυοχαλαρωτικά και ηρεμιστικά φάρμακα βοηθούν στη μείωση των παραμορφώσεων, αλλά ο ασθενής θα πρέπει να έχει τόση εγρήγορση ώστε να αναφέρει νευρολογικές αλλαγές και να συνεργάζεται.

- Τα δύο σημεία κλειδιά της αυχενικής έλξης είναι το βάρος που τίθεται και η κατεύθυνση της δύναμης (π.χ καμπτικές βλάβες τοποθετούνται σε ελαφριά έκταση). Αρχίζουμε με βάρος 5 κιλών και αυξάνουμε προοδευτικά έως 15 ή 20 κιλά. Μετά την ανάταξη το βάρος μειώνεται κατά 2 – 3 κιλά.

- **Αντενδείξεις – Προφυλάξεις**

- Περόνες, δεν πρέπει να προωθούνται σε κατάγματα του κρανίου ή μέσω μολυσμένων ιστών.

- Το αυχενικό κολάρο πρέπει να διατηρείται στη

θέση του κατά τη διάρκεια εφαρμογής της αρπάγης ή του “halo”.

- Η προσθήκη ή αφαίρεση βαρών έλξης πρέπει να ελέγχεται από γιατρό.
 - Πρέπει να αποφεύγονται οι απότομες μετακινήσεις της έλξης του ασθενούς και του κρεβατιού.
 - Οι αρπάγες και τα “halos” αυχενικής έλξης χρειάζονται 24 ώρες για να σταθεροποιηθούν. Η σταθερότητα της συσκευής πρέπει να ελέγχεται και να καταγράφεται συχνά τις πρώτες 24 ώρες.
- **Προετοιμασία του ασθενούς**
Εξετάζουμε και καταγράφουμε την νευρολογική κατάσταση. Ξυρίζουμε μικρή περιοχή του κεφαλιού στις επιλεγείσες περιοχές και τις καθαρίζουμε με αντισηπτικό διάλυμα. Γίνεται (από γιατρό) διήθηση της περιοχής με τοπικό αναισθητικό.
Ο ασθενής πρέπει να αναφέρει αμέσως τυχόν αύξηση του πόνου, παραισθήσεις, δυσκολίες στην αναπνοή κατά την διάρκεια ή την τοποθέτηση της συσκευής.
- **Ηλικιακές ιδιαιτερότητες**
Στα παιδιά χρειάζεται μακρύτερο βάρος. Έλξη 1 – 2 λιμπρών ίσως αρκεί σε κακώσεις της ανώτερης μοίρας της αυχενικής Σ.Σ. Απαιτείται προσοχή για την αποφυγή υπερβολικού βάρους. Μεγάλη σημασία έχει η συνεργασία του ασθενούς από άποψη παραμονής σε ακινησία. Στα παιδιά η συνεργασία επιτυγχάνεται με τον τρόπο που αρμόζει στο στάδιο ανάπτυξής τους.
- **Επιπλοκές**
Χαλάρωση των κοκλίων, λοίμωξη, πόνος στο σημείο εισαγωγής των κοκλίων, διάτρηση του κρανίου και της σκληράς μήνιγγας, απώλεια της ακινητοποίησης, δυσφαγία, αιμοραγία στα σημεία εισόδου των κοκλίων, κάκωση νεύρου ή αγγείου λόγω υπέρμετρης έλξης ή ανεπαρκούς έλξης, στέρωση των αισθήσεων λόγω περιορισμών από το “halo”, δημιουργία κατακλίσεων λόγω της παρατεταμένης ακινητοποίησης (4–6 εβδομάδες) σε ηλικιωμένα κυρίως άτομα.
Βλάβη η οποία δεν ανατάσσεται με αυτή τη μέθοδο συνήθως απαιτεί χειρουργική ανάταξη.
- **Ανάλογα με την κλινική ή/και νευρολογική εικόνα του ασθενούς** πρέπει να τοποθετείται ουροκαθετήρας από την πρωτογενή ίσως εκτίμηση και αντιμετώπιση για την παρακολούθηση των αποβαλλόμενων ούρων και για την διάταση της κύστης.
- **Σε όλους τους τραυματίες** με παραπληγία και τετραπληγία πρέπει να τοποθετείται ρινογαστρικός σωλήνας για να προληφθεί η γαστρική διάταση και η εισρόφηση.
- **Η ψυχολογική υποστήριξη** και σε αυτή τη φάση

της αντιμετώπισης του τραυματία πρέπει να καταλαμβάνει σημαντικό κομμάτι της φροντίδας του (αναλύεται παρακάτω)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗ ΜΕΘ – ΤΜΗΜΑ

Η πολλαπλότητα και η σοβαρότητα των προβλημάτων όταν συνυπάρχει κάκωση νωτιαίου μυελού ιδίως στην αυχενική μοίρα αλλά και οι συνοδές κακώσεις του πολυτραυματία, καθορίζουν την ανάγκη νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Ασθενείς με αμιγή κάκωση της Σ.Σ χωρίς νευρολογική συμμετοχή ή με κακώσεις του Ν.Μ κάτω του Θ1, συνήθως δεν παρουσιάζουν άμεσα ζωτικά προβλήματα για εισαγωγή στη ΜΕΘ και μπορούν να νοσηλευτούν στην αντίστοιχη ορθοπαιδική κλινική πάντα όμως σαν περιστατικό που χρήζει αυξημένη φροντίδα.

Οι νοσηλευτικές διαγνώσεις που παρατίθενται παρακάτω καλύπτουν το σχέδιο φροντίδας του ασθενή με σοβαρή κάκωση του νωτιαίου μυελού (παραπληγία ή τετραπληγία) αλλά και ενός ασθενή με καλύτερη νευρολογική εικόνα που όμως χρειάζεται να μείνει ακινητοποιημένος στο κρεβάτι για μεγάλο χρονικό διάστημα (ασθενής με αυχενική έλξη με “halo ring” ή τσιμπήδες Gardner – Wells. Επίσης δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στην ψυχολογική υποστήριξη και στην μετανοσοκομειακή φροντίδα του.

- **Αναποτελεσματικός τρόπος αναπνοής που σχετίζεται με:**
 - Διαταραχή της έκπτυξης των πνευμόνων/θωρακικού τοιχώματος που οφείλεται:
 - a. Σε απώλεια της λειτουργίας των κοιλιακών και μεσοπλευρίων μυών
 - b. Προς τα πάνω πίεση του διαφράγματος από γαστρική διάταση (παραλυτικός ειλεός κατά την περίοδο του νωτιαίου shock)
 - c. Μειωμένη δραστηριότητα και πλάγια θέση του σώματος.
 - Κατασταλτική δράση ορισμένων φαρμάκων (π.χ ναρκωτικά, αναλγητικά).
Περίπου το 1/3 των ασθενών με αυχενικές κακώσεις θα χρειαστούν διασωλήνωση και σε ένα μεγάλο ποσοστό αυτών, αυτό θα γίνει μέσα στις πρώτες 24 ώρες. Προσεκτικό monitoring θα μας βοηθήσει να εντοπίσουμε σημεία αναπνευστικής κόπωσης. Είναι προτιμότερο να γίνει διασωλήνωση κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες παρά με την μορφή του επειγόντος.
Υπάρχουν αποδείξεις ότι η πρώιμη τραχειοστομία σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά πνευμονίας, σε ασθενείς που υποστηρίζονται μηχανικά για πα-

ρατεταμένο χρονικό διάστημα. Η χρονική διάρκεια της αναπνευστικής υποστήριξης σχετίζεται στενά με το επίπεδο της βλάβης: 65 ημέρες για τραύματα στο επίπεδο $A_1 - A_4$, 22 ημέρες στο επίπεδο $A_5 - A_7$ και 12 ημέρες για ασθενείς με θωρακικές βλάβες.

- **Διαταραχή της αιμάτωσης των ιστών, που σχετίζεται με:**

- Μειωμένη καρδιακή παροχή (καταστολή του συμπαθητικού αντανακλαστικού της ταχυκαρδίας και μειωμένη φλεβική επιστροφή αίματος από τη μαζική αγγειοδιαστολή κάτω από το επίπεδο της βλάβης ιδιαίτερα κατά την περίοδο του νωτιαίου shock.

- Περιφερική λίμναση του αίματος και λόγω των παραπάνω και εξαιτίας της απώλειας του μυϊκού τόνου των άκρων που προκαλείται είτε από την παράλυση είτε από την μειωμένη κινητικότητα.

Η αιμοδυναμική αστάθεια παρατηρείται συνήθως σε κακώσεις της αυχενικής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Εάν η αρχική χορήγηση I.V υγρών 1-2 lt δεν επαναφέρει την αρτηριακή πίεση στα επιθυμητά επίπεδα, θα πρέπει να σκεφτούμε την τοποθέτηση καθετήρα Swan - Ganz. Αυτό θα μας επιτρέψει να μετράμε τις περιφερικές αντιστάσεις και την καρδιακή παροχή κατά την διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας για την οποία θα προτιμήσουμε αγγειοσυσπαστικά με α και β αδρενεργική δράση (dopamine ή norepinephrine).

- **Αναποτελεσματικός καθαρισμός των αεροφόρων οδών,** που σχετίζεται με στάση των εκκρίσεων και οφείλεται σε μειωμένη κινητικότητα και μικρή προσπάθεια απόχρεμψης λόγω της παράλυσης κοιλιακών και μεσοπλευρίων μυών και εξασθένησης ή αδυναμίας σύσπασης του διαφράγματος. Οι διασωληνωμένοι ασθενείς έχουν συνήθως άφθονες εκκρίσεις. Υπάρχει αρκετή διχογνωμία σχετικά με τα οφέλη από ποσοτικές μεθόδους όπως η τραχειακή αναρρόφηση ή ποιοτικών όπως η βρογχοσκόπηση.

- **Διαταραχή της θρέψης.** Ανεπαρκής κάλυψη των αναγκών του σώματος που σχετίζεται με μειωμένη πρόσληψη τροφής από το στόμα και οφείλεται σε:

- Διαιτητικούς περιορισμούς κατά την περίοδο του νωτιαίου shock αν αναπτυχθεί παραλυτικός ειλεός.
- Ανορεξία, που οφείλεται σε πλήξη, κούραση και γρήγορο κορεσμό που παρατηρείται σε μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα.
- Δυσκολία στην κατάποση, που οφείλεται στην

υπερέκταση του αυχένα και / ή στην οριζόντια θέση του σώματος κατά το χρόνο που ακινητοποιείται η Σ.Σ.

Οι περισσότεροι ασθενείς χάνουν βάρος (κατά μέσο όρο 10 %) στις πρώτες 4 εβδομάδες μετά την κάκωση. Η απέκκριση αζώτου προκαλεί αλλαγές στο σωματικό βάρος. Η απέκκριση ασβεστίου αυξάνεται για τρεις εβδομάδες μετά την κάκωση και συνήθως φτάνει στο 150 % από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι μεταβολικές απώλειες και οι θρεπτικές ανάγκες είναι πολύ μεγαλύτερες στον ακινητοποιημένο ασθενή. Θα πρέπει να υπολογισθεί η κατάλληλη θερμιδική και μεταβολική υποστήριξη και να χορηγηθεί ενδοφλέβια και όταν είναι εφικτό, εντερικά.

- **Πόνος**

- Πονοκέφαλος που σχετίζεται με συσπάσεις των μυών του αυχένα.
- Πόνος στον αυχένα που οφείλεται σε ερεθισμό των νευρικών ριζών της πλευράς του τραυματισμού του Ν.Μ., σε σύσπαση των μυών όταν τοποθετηθεί συσκευή ακινητοποίησης. Ο πόνος είναι μια σημαντική παράμετρος των Κ.Σ.Σ κατά την οποία τα 2/3 των ασθενών αναφέρουν πόνο και το 1/3 από αυτούς, αναφέρουν σοβαρό πόνο.

Η πρόληψη της δευτερογενούς βλάβης, ώρες, ημέρες ή εβδομάδες μετά την βλάβη βελτιώνει τον νευροπαθητικό πόνο κάτω από το επίπεδο της βλάβης.

Καινούριοι παράγοντες όπως η ενδοραχιαία χορήγηση gabapentin ή μια καινούργια ομάδα αναλγητικών όπως οι Conotoxins υπόσχονται αξιοσημείωτα αποτελέσματα.

Πρέπει να γίνει αποδεκτό και επιστημονικά βάσιμο ότι αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν ένα πλήθος πόνων και όχι ένα ξεχωριστό σύνδρομο καθώς φαίνεται πως το μεγαλύτερο εμπόδιο αποτελεί η κατανόηση της φύσης του πόνου.

- **Αναποτελεσματική θερμορύθμιση,** που σχετίζεται με απώλεια ανατροφοδότησης του νευρικού συστήματος μεταξύ της περιοχής κάτω από το επίπεδο της βλάβης του νωτιαίου μυελού και του υποθαλάμου (απώλεια αντισταθμιστικών ρυθμίσεων στις αλλαγές της θερμοκρασίας π.χ. αγγειοδιαστολή, εφίδρωση, αγγειοσύσπαση, ρίγος)

- **Διαταραχές αντίληψης/αισθητικότητας.**

- Οπτικές, που σχετίζονται με μειωμένη ικανότητα κίνησης της κεφαλής λόγω της συσκευής ακινητοποίησης που χρησιμοποιείται για την σταθεροποίηση της αυχενικής μοίρας της Σ.Σ.

- Απτικές, που σχετίζονται με την απώλεια της ακεραιότητας των ανιουσών νευρικών οδών στο επίπεδο της κάκωσης του Ν.Μ.
- **Αυξημένος κίνδυνος για διαταραχή της ακραιότητας του δέρματος που σχετίζεται με:**
 - Ισχαιμία του δέρματος και του υποδόριου ιστού, εξαιτίας παρατεταμένης πίεσης των ιστών (μειωμένη κινητικότητα).
 - Αυξημένη ευθραυστότητα του δέρματος που οφείλεται σε οίδημα, μειωμένη ιστική διαπότιση και διαταραχές θρέψης.
 - Συχνή επαφή με ερεθιστικούς παράγοντες (ούρα, ιδρώτας)
 - Η παρατεταμένη χρήση μηχανισμών ακινητοποίησης της Σ.Σ όπως "halo" και / ή σκληρό αυχενικό κολάρο μπορούν να προκαλέσουν έλκη στο δέρμα στα σημεία πίεσης.
- **Διαταραχές της κινητικότητας**, που σχετίζονται με:
 - Περιορισμούς στην κινητικότητα λόγω της παραπληγίας, τετραπληγίας, ακινητοποίησης της Σ.Σ.
 - Σπαστικότητα, μετά την περίοδο του νωτιαίου shock λόγω βλάβης του τύπου του ανώτερου κινητικού νευρώνα.
 - Πόνος, κόπωση και ψυχολογική αντίδραση του ασθενούς στις υπέρμετρες κινητικές και αισθητικές απώλειες που έχει υποστεί.
Η φαρμακολογική αντιμετώπιση της σπαστικότητας είναι αποτελεσματική στους περισσότερους ασθενείς. Η χορήγηση baclofen και tizanidine είναι αποτελεσματική.
- **Αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης** που σχετίζεται με διαταραχή της κινητικότητας από την παραπληγία, τετραπληγία, σπαστικότητα, μειωμένη ύπαρξη κινήτρων, τον πόνο, από τους περιορισμούς της κινητικότητας που επιβάλλονται από τη θεραπευτική αγωγή.
- **Αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης** από:
 - Πνευμονία.
Οι αναπνευστικές επιπλοκές είναι η κύρια αιτία θανάτου, η πλειοψηφία των οποίων οφείλονται στην πνευμονία. Η πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, είναι αποτέλεσμα του μηχανικού αερισμού και της διασωλήνωσης. Ο κίνδυνος αυξάνει 1 – 3 % για κάθε ημέρα διασωλήνωσης, Όταν συμβαίνει στις 4 πρώτες ημέρες της διασωλήνωσης οφείλεται συνήθως είτε σε *Streptococcus pneumoniae* είτε σε *Haemophilus influenzae*, ενώ μετά τις 4 πρώτες ημέρες οφείλεται συνήθως σε gram (-) βακίλλους ειδικά σε *Pseudomonas aeruginosa* ή *Staphylococcus aureus*. Η συνολική θνητότητα αναφέρεται στο 27 % ενώ

αγγίζει το 43 % σε περιπτώσεις οφειλόμενες σε *P.aeruginosa*.

Η διάγνωση πρέπει να είναι έγκαιρη. Εάν υπάρχουν δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω μπορεί να τεθεί η διάγνωση: $\Theta^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$, λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, πυώδης εκκρίσεις και υποξαιμία. Εάν υπάρχουν ακτινογραφικά ευρήματα, η χορήγηση αντιβιοτικού θα πρέπει να βασίζεται στην καλλιέργεια εκκρίσεων από το τραχειοβρογχικό δέντρο.

- Ουρολοίμωξη: σχετιζόμενη με πολλαπλασιασμό βακτηριδίων από την στάση των ούρων και με αυξημένη αλκαλικότητα των ούρων από την υπερασβεστιαμία, καθώς και είσοδο βακτηριδίων από την περιοδική ή μόνιμη χρήση καθετήρα.
- Χειρουργικό τραύμα: Αρχικά η ανασκόπηση των υπάρχοντων στοιχείων της βιβλιογραφίας αναφέρει ότι δεν υπάρχουν standards σχετικά με τον ρόλο και το χρόνο της χειρουργικής αποσυμπίεσης, μελέτες τάξης 2, δείχνουν ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί πρώιμο χειρουργείο (<24 ώρες) με ασφάλεια μετά από κάκωση Σ.Σ και Ν.Μ. Μελέτες τάξης 3 προτείνουν επείγουσα χειρουργική αποσυμπίεση σε συγκεκριμένους τύπους κακώσεων. Σε μερικά κέντρα η πρώιμη αναγνώριση της βλάβης και η οριστική χειρουργική ακινητοποίηση είναι η μέθοδος εκλογής σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς.
Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης σε σοβαρά τραύματα. Σε μια μελέτη 1561 ασθενών, αναπτύχθηκε λοίμωξη στους 24 από τους 256 ασθενείς που χειρουργήθηκαν, ποσοστό 9,4 %, σημαντικά υψηλότερο από ότι στις προγραμματισμένες επεμβάσεις στην ίδια περίοδο (3,7 %). Οι παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν, καθυστερημένη χειρουργική επέμβαση, αυξημένη παραμονή στην ΜΕΘ μετεχειρητικά, η εκτέλεση της επέμβασης μόνο από ορθοπεδικούς ή νευροχειρουργούς σε αντίθεση από τη συνεργασία τους σαν χειρουργική ομάδα.
- **Δυσκοιλιότητα, που σχετίζεται με:**
 - Μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα.
 - Απώλεια της αντίληψης της ύπαρξης κοπράνων στον ορθό (απώλεια αισθητικότητας κάτω από το επίπεδο της βλάβης).
 - Απώλεια του ελέγχου του Κ.Ν.Σ στο αντανακλαστικό της αφόδευσης.
 - Μειωμένη πλήρωση με την βαρύτητα του ορθού λόγω της οριζόντιας θέσης.
 - Μειωμένη πρόσληψη υγρών και τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε ίνες.

- **Διαταραχή του ύπνου, που σχετίζεται με:**
 - Την αδυναμία λήψης της συνηθισμένης θέσης του ύπνου λόγω της απώλειας της κινητικής λειτουργίας και / ή της χρησιμοποίησης εξαρτημάτων ακινητοποίησης της Σ.Σ.
 - Τις συχνές καταγραφές μετρήσεων και τη νοσηλεία.
 - Το φόβο, το άγχος, το μη οικείο περιβάλλον.
 - Τις ξαφνικές ακούσιες συσπάσεις (σπαστικότητα μετά την περίοδο του νωτιαίου shock).
- **Αυξημένος κίνδυνος τραυματισμού που σχετίζεται με:**
 - Πτώσεις στο έδαφος λόγω της απώλειας της κινητικής λειτουργίας, της χρήσης ειδικού περιστρεφόμενου κρεβατιού κατά 360 μοίρες, της σπαστικότητας.
 - Εγκαύματα από απώλεια της αισθητικής και της κινητικής λειτουργίας.
- **Αυξημένος κίνδυνος εισρόφησης, που σχετίζεται με:**
 - Μειωμένη ικανότητα καθαρισμού του τραχειοβρογχικού δέντρου.
 - Αναγωγή γαστρικού περιεχομένου από άθροιση αερίων και υγρών στο στομάχι (ιδιαίτερα κατά την περίοδο του νωτιαίου shock).
 - Δυσκολία στην κατάποση από υπερέκταση του αυχένα και/ή σε οριζόντια θέση του σώματος κατά της ακινητοποίησης της Σ.Σ.
- **Διαταραχή των αντανακλαστικών,** που σχετίζεται με απώλεια του ελέγχου του Α.Ν.Σ κάτω από το επίπεδο της βλάβης του Ν.Μ (αυτόνομη δυσαντανακλαστικότητα)
- **Δυνητικές επιπλοκές:**
 - Ανιούσα βλάβη του Ν.Μ. λόγω δευτερογενούς βλάβης.
 - Παραλυτικός ειλεός.
 - Θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (Ε.Β.Φ) και η πνευμονική εμβολή (Π.Ε) σχετίζονται σημαντικά με τις σοβαρές κακώσεις της Σ.Σ και του Ν.Μ σε ποσοστά 80 % και 10 % αντίστοιχα. Η πρώιμη έναρξη προφυλακτικών μέτρων όπως οι συσκευές συνεχούς πίεσης των κάτω άκρων (μειώνουν την Ε.Β.Φ από 49 % - 72 % στο 5 %), οι ελαστικές κάλτσες, τα αντιπηκτικά όπως η χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαφίνη και η Βαρφαρίνη παρέχουν επαρκή προφύλαξη. Υπάρχει συχνά απροθυμία για την άμεση χορήγηση αντιπηκτικών λόγω του κινδύνου της αιμορραγίας ή της πιθανότητας του χειρουργείου. Μελέτες έχουν δείξει ότι χωρίς προφύλαξη ο κίνδυνος είναι αρκετά μικρός τις πρώτες 72 ώρες

από την κάκωση. Η Ε.Β.Φ εμφανίζεται συχνότερα συνήθως την 7 – 8 ημέρα. Η αντιπηκτική αγωγή (5,000 IV heparin υποδόρια δύο φορές ημερησίως) πρέπει να διαρκεί μέχρις ότου ο ασθενής γίνει περιπατητικός ή για 2 – 3 μήνες σε μη περιπατητικούς ασθενείς.

Η επίπτωση της Π.Ε είναι δύσκολο να καθοριστεί καθώς ελαφριές Π.Ε είναι δύσκολο να αναγνωριστούν. Η ξαφνική πτώση των αερίων αίματος (υποξία και υποκαπνία) είναι το συχνότερο σημείο Π.Ε σε ασθενείς με Κ.Σ.Σ.

- Αιμορραγία από το πεπτικό, που σχετίζεται με ανάπτυξη ελκών από στρες, ερεθισμό του γαστρικού βλεννογόνου από φάρμακα (κορτικοστεροειδή, αντιβιοτικά)
- Αγκυλώσεις, που σχετίζονται με:
 - Αύξηση του ινώδους συνδετικού ιστού γύρω από τις αρθρώσεις και υπέρμετρη εναπόθεση ασβεστίου στους μαλακούς ιστούς γύρω από τις αρθρώσεις. Δυσκολία στην εκτέλεση όλου του εύρους των κινήσεων στις αρθρώσεις εάν υπάρχει σπαστικότητα.

- **Διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας,** που σχετίζεται με:

- Μείωση της λίμπιντο για ψυχολογικούς και κινητικούς λόγους.
- Αδυναμία ελέγχου και / ή διατήρησης της στύσης.
- Διαταραχή της εκσπερμάτισης.

Με τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές η πλειοψηφία των ασθενών με Κ.Σ.Σ έχουν την δυνατότητα της σεξουαλικής δραστηριότητας όταν το επιθυμούν. Το sildenafil είναι το φάρμακο εκλογής. Επιπλέον τεχνικές όπως ο παλμικός ερεθισμός και η ηλεκτροεκσπερμάτιση δίνουν την δυνατότητα στους άνδρες να γίνουν γονείς.

Οι κακώσεις του Ν.Μ. δεν επηρεάζουν την γυναικεία γονιμότητα.

- **Διαταραχές της αντίληψης του εαυτού,** δηλ. της εικόνας του σώματος, της αυτοεκτίμησης και της αλλαγής των ρόλων.

- Πλήθος νοσηλευτικών διαγνώσεων - άγχος, αναποτελεσματική αντιμετώπιση της κατάστασης, ψυχική αδυναμία, θλιψη, κοινωνική απομόνωση, διαταραχές των οικογενειακών σχέσεων – συνοδεύουν τον ασθενή από την στιγμή της κάκωσης και καταδεικνύουν τις σοβαρές Κ.Σ.Σ σαν ένα μείζον, χρόνιο, πολυεπίπεδο νόσημα. Η παρουσία και η συνεχής, σε όλα τα επίπεδα, υποστήριξη του ασθενούς και της οικογένειας του είναι επιβεβλημένη. Η διατήρηση των ψυχικών δυνάμεων του ασθενούς πρέπει να είναι βασικός στόχος της νοση-

λευτικής φροντίδας καθώς πιστεύεται πως είναι σημαντικότερο ίσως από κάθε προσπάθεια της βιολογικής αποκατάστασης.

ΕΛΛΕΙΜΜΑ ΓΝΩΣΕΩΝ

Σημαντικότερο στοιχείο προς αυτή την κατεύθυνση αποτελεί η επίκτητη ικανότητα του ατόμου να ελέγξει την πορεία της νόσου του και κατ' επέκταση της ζωής του, μαθαίνοντας τα "πώς" και "γιατί", πετυχαίνοντας ο ίδιος την αποκατάσταση και επανένταξη του. Οι βασικές κατευθυντήριες γραμμές της εξάλειψης του ελλείματος των γνώσεων αναφέρονται παρακάτω και αφορούν τόσο την νοσοκομειακή όσο και εξωνοσοκομειακή φροντίδα.

- Απευθύνονται στον ασθενή αλλά και στο οικογενειακό του περιβάλλον.
- Δίνουμε οδηγίες σχετικά με την πρόληψη των λοιμώξεων του αναπνευστικού, του ουροποιητικού καθώς και της θρομβοεμβολικής νόσου.
- Τον καθοδηγούμε να αναγνωρίζει και να αναφέρει τα συμπτώματα και σημεία που μπορεί να οδηγήσουν στις παραπάνω καταστάσεις.
- Ενημερώνουμε για την αναφορά ενδείξεων εγκυμοσύνης.
- Δίνουμε οδηγίες σχετικά με την πρόληψη της δυσκοιλιότητας του σχηματισμού λίθων από ασβέστιο, της αποφυγής λιποθυμικών επεισοδίων από την αλλαγή θέσης, της πρόληψης δημιουργίας κατακλίσεων.
- Λαμβάνουμε μέτρα για την αποφυγή της υπερθερμίας ή της υποθερμίας καθώς και για την πρόληψη εγκαυμάτων και τραυματισμών.
- Προσαρμόζουμε το χώρο σύμφωνα με τις νέες απαιτήσεις (ράμπες) και ενημερώνουμε για την χρήση βοηθητικών εξαρτημάτων (καθρέπτες, ειδικό κρεβάτι).
- Επιδεικνύουμε τις πιο κάτω ενέργειες: Τεχνική υποβοηθούμενου βήχα, περιποίηση δέρματος, σωστή τοποθέτηση, τεχνικές μετακίνησης, ασκήσεις ενεργητικών και παθητικών κινήσεων, εφαρμογή ελαστικών καλτσών, ζωνών κοιλιάς, προστατευτικά αγκώνων – πτερνών. Δίνουμε χρόνο για ερωτήσεις και διευκρινήσεις.
- Τονίζουμε τις οδηγίες του φυσιοθεραπευτή και του εργασιοθεραπευτή σχετικά με την χρήση των βοηθητικών εξαρτημάτων.
- Ενημερώνουμε τον άρρωστο και τα άτομα του περιβάλλοντος του για τους κοινωνικούς φορείς που μπορούν να τον βοηθήσουν στο σπίτι και την προσαρμογή στις αλλαγές του τρόπου ζωής.
- Τονίζουμε την σημασία της τήρησης των επισκέ-

ψεων στον ιατρό, φυσιοθεραπευτή και στον εργασιοθεραπευτή.

- Εξηγούμε την λογική, τις παρενέργειες και την σημασία λήψης των φαρμάκων που συνταγογραφήθηκαν.
- Ενθαρρύνουμε τις ερωτήσεις και δίνουμε χρόνο για τον τονισμό και τη διευκρίνιση πληροφοριών καθώς και γραπτές οδηγίες.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΞΟΔΟΥ

- Η επίτευξη των κριτηρίων εξόδου αποτελεί το τελικό κομμάτι του παζλ στη φροντίδα του ασθενούς με Κ.Σ.Σ. Πρίν την έξοδο ο ασθενής πρέπει:
 - Να είναι ελεύθερος συμπτωμάτων και σημείων επιπλοκών που οφείλονται στην κάκωση του Ν.Μ. και στην μείωση της κινητικότητας.
 - Να γνωρίζει τρόπους αποφυγής των επιπλοκών με την νόσο του.
 - Να δείχνει ικανός να χρησιμοποιεί σωστά και να διατηρεί τα βοηθητικά εξαρτήματα.
 - Να γνωρίζει τρόπους αντιμετώπισης των διαταραχών της λειτουργίας του εντέρου και της ουροδόχου κύστης.
 - Να γνωρίζει τα σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να αναφέρει στο ιατρικό/νοσηλευτικό προσωπικό.
 - Να γνωρίζει τους κοινωνικούς φορείς που μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση του στο σπίτι και στην προσαρμογή του στις αλλαγές που οφείλονται στον τραυματισμό της Σ.Σ. και / ή του Ν.Μ.
 - Να μοιράζεται τις σκέψεις και τα συναισθήματα του για τα αποτελέσματα του τραυματισμού του, όσον αφορά την αντίληψη του εαυτού του, τον τρόπο ζωής του και τους ρόλους του.
 - Να αναφέρει ότι κατανοεί και θα ακολουθήσει το σχέδιο της προτεινόμενης φροντίδας κατά την περίοδο της παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των μελλοντικών συναντήσεων με τον ιατρό, τον εργασιοθεραπευτή και τον φυσιοθεραπευτή, καθώς και τα συνταγογραφημένα φάρμακα.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο στόχος στη φροντίδα των κακώσεων της Σ.Σ και του Ν.Μ είναι κύρια, η διατήρηση της ζωής, η προστασία από δευτερογενείς βλάβες των Ν.Μ. και η αντιμετώπιση των παθοφυσιολογικών διαταραχών. Η ακινητοποίηση της Σ.Σ., η επαρκής οξυγόνωση του αίματος και η ικανή ιστική άρδευση είναι οι κύριες

θεραπευτικές κατευθύνσεις.

Τα παραπάνω αποτέλεσαν και εξακολουθούν να είναι, πεδίο εκτεταμένης μελέτης και έρευνας. Υπάρχουν παρ' όλα αυτά μερικά αναπάντητα ερωτήματα:

- Ποια πρέπει να είναι η ιδανική συστηματική αρτηριακή πίεση στην άμεση μετατραυματική περίοδο; Ενώ υπάρχουν πρωτόκολλα που τηρούνται για την άρδευση των νεφρών και του εγκεφάλου δεν υπάρχουν αντίστοιχα για τον νωτιαίο μυελό όπως επίσης δεν υπάρχει ξεκάθαρος τρόπος να μετρήσουμε την άρδευση του. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η αρτηριακή πίεση η οποία παρέχει ικανοποιητική συστηματική αιμάτωση είναι η κατάλληλη για τον νωτιαίο μυελό.
- Η Θρομβοεμβολική νόσος είναι σημαντικός κίνδυνος για τους ασθενείς με Κ.Σ.Σ και Ν.Μ. Η χορήγηση αντιπηκτικών είναι απαραίτητη σε μερικές περιπτώσεις αλλά ο χρόνος ασφαλούς έναρξης μετά τη βλάβη ή μετά την πρόσθια αυχενική σπονδυλοδεσία δεν είναι καθορισμένος.
- Η τραχειοστομία έχει θέση στην αναπνευστική υποστήριξη πολλών ασθενών με κάκωση Σ.Σ και Ν.Μ. Ο κατάλληλος χρόνος τέλεσης της διαδικασίας σε σχέση με την βλάβη ή την πρόσθια αυχενική χειρουργική επέμβαση δεν είναι καθορισμένος.
- Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών ως νευροπροστατευτικών παραγόντων στην οξεία φάση των Κ.Σ.Σ. προκαλεί συζητήσεις. Παρ' όλο που παρουσιάζονται οφέλη στην νευρολογική αποκατάσταση από τη χορήγηση μεγάλων δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης αυτά θεωρούνται όχι ιδιαίτερα σημαντικά. Ο σκεπτικισμός αφορά τα πλεονεκτήματα σε σχέση με τις πιθανές επιπλοκές αυτού του ισχυρού ανοσοκατασταλτικού παράγοντα. Η περαι-

τέρω έρευνα αναμένεται να δώσει απαντήσεις σε αυτά τα ζητήματα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ATLS. Ελληνική έκδοση. Αθήνα, 1997, 272-275.
2. Ball PA. Critical care of spinal cord injury. *Spine* 2001, 26(24): 27-30.
3. Blam, Vaccaro, Vanichkahorn, Todol, Hilibrand, Minnichand, et al. Risk factors for surgical site infection in the patient with spinal cord injury. *Spine* 2003, 28(13): 1475-1480.
4. Braken MB. Methylprednisolone and acute spinal cord injury. *Spine* 2001, 26(24): 55.
5. Burchief KJ, Burns AS. Pain, spasticity and bladder and sexual function after sci. *Spine* 2001; 26(24): 161.
6. Fehlings MG. Spine focus panel. *Spine* 2001, 26: 55.
7. Fehlings MG, Sekhon LHS, FRACS, Tator S. The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. *Spine* 2001, 26(24): 101-110.
8. Huribert RJ. The role of steroids in acute sci. *Spine* 2001, 26(24): 39-46.
9. Nockels RP. Nonoperative management of acute sci. *Spine* 2001, 26(24): 31-37.
10. Proehl JA. Επείγουσες νοσηλευτικές διαδικασίες. 2η έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Λαγός, 1999, 360-364, 418-421.
11. Ρούσσοσ Χ. Εντατική θεραπεία, 3ος τόμος συμπλήρωμα. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδη, 1998, 1189-1199.
12. Sekhon LHS, FRACS, Fehling MG. Epidemiology, demographics and pathophysiology. *Spine* 2001, 26(24): 1-9.
13. Συμεωνίδης ΠΠ. Κακώσεις και παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος. 2η έκδοση. Αθήνα, University Studio Press, 238-240.
14. Ulrich, Canale, Wendel. Νοσηλευτική, σχεδιασμός νοσηλευτικής φροντίδας. 3η έκδοση. Αθήνα, Εκδόσεις Λαγός, 1994, 142-165, 331-365.
15. Webber JE, Thomaw CA, Bordeaux R. The management and prevention of rigid cervical collar complications. *Orthopedic nursing* 2002, 21(4): 19-25.

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ

Συντονιστής: **Ε. Πλέσια**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Χρόνιος πόνος θεωρείται αυτός που παραμένει μετά την αποδρομή της αιτίας που τον προκάλεσε και διαρκεί περισσότερο από 3-6 μήνες.

Ενώ ο οξύς πόνος είναι χρήσιμος, γιατί προειδοποιεί για την παρουσία κάποιας βλάβης ή νόσου και οδηγεί στην έγκαιρη αντιμετώπιση της, ο χρόνιος πόνος, νεοπλασματικής ή μη αιτιολογίας, δεν εξυπηρετεί κανένα σκοπό, έχει κακοήθη συμπεριφορά, καταστρέφει τον πάσχοντα και τον κάνει ανίκανο να ανταπεξέλθει στις υποχρεώσεις του προς την εργασία, την οικογένεια και το κοινωνικό περιβάλλον. Υπολογίζεται ότι στις αναπτυγμένες χώρες το 30% του πληθυσμού πάσχει από χρόνια πόνο. Οι πιο διαδεδομένες καταστάσεις χρόνιου πόνου (οσφυαλγία, αρθρίτις, κεφαλαλγία) είναι τόσο συνήθεις ώστε πολλές φορές θεωρούνται σαν φυσιολογικό και αναπόφευκτο μέρος της ζωής. Παρ' όλο που λίγοι άνθρωποι πεθαίνουν από πόνο, πολλοί πεθαίνουν πονώντας και ακόμη περισσότεροι ζουν με πόνο. Εκτός του ότι οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς από αυτούς του οξέως πόνου, ο χρόνιος πόνος συχνά δημιουργεί τις προϋποθέσεις για την εμφάνιση ενός πλέγματος σωματικών και ψυχο-κοινωνικών αλλαγών, που αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα του προβλήματος και προσθέτουν τα μέγιστα στο φορτίο του ασθενούς με χρόνια πόνο.

Εκτός όμως από τις σοβαρές επιπτώσεις στη ποιότητα ζωής του πάσχοντα και του περιβάλλοντος του, ο χρόνιος πόνος έχει σοβαρές επιπτώσεις σε πολλά επίπεδα:

- κόστος υπηρεσιών υγείας και φαρμακευτικής αγωγής
- απουσία από την εργασία
- απώλεια εισοδήματος
- μείωση παραγωγικότητας στην οικονομία και της οικογένειας
- οικονομική επιβάρυνση στην οικογένεια, τους φίλους και τους εργοδότες
- κόστος αποζημιώσεων, πρόωρων συντάξεων και δαπάνες κοινωνικής πρόνοιας.

Για παράδειγμα, η χρόνια οσφυαλγία υπολογίζεται ότι οδηγεί στις ΗΠΑ σε 20 εκατομμύρια μέρες χαμένης εργασίας το χρόνο, με κόστος 6.5 δις δολάρια, στη Μ. Βρετανία σε 33 εκατομμύρια χαμένες μέρες εργασίας, στη Γερμανία σε 16 εκατομμύρια μέρες κ.ο.κ. Χαρακτηριστικά έχει υπολογιστεί ότι μόνο από τη χρόνια οσφυαλγία, το κόστος ενός βιομηχανικού προϊόντος, σε μια βιομηχανία που απασχολεί 5.000 εργαζόμενους, αυξάνει κατά 5%. Το μέγεθος της επιδημίας του χρόνιου πόνου είναι πολύ καλά γνωστό στο αντικείμενο της Ιατρικής του Πόνου. Ωστόσο, δεν είναι ευρέως αποδεκτό στους κόλπους της ευρύτερης βιοιατρικής κοινωνίας, ούτε ανάμεσα σ' αυτούς που σχεδιάζουν και ασκούν κοινωνική πολιτική, αλλά και στο ευρύτερο κοινό. Οι βασικοί λόγοι γιαυτό θεωρούνται ότι είναι:

- Η έλλειψη συστηματικής διδασκαλίας των φοιτητών ιατρικής και άλλων επαγγελματιών υγείας.
- Η έλλειψη ενημέρωσης για τις ήδη θεμελιωμένες μεθόδους αντιμετώπισης του πόνου
- Οι αβάσιμοι φόβοι και οι προκαταλήψεις για τη θεραπευτική χρήση των οπιοειδών (οπιοφοβία). Οι νομοθετικοί περιορισμοί στη συνταγογράφηση των οπιοειδών, οι οποίοι στη πράξη αποθαρρύνουν τη χρήση τους και τέλος
- Η έλλειψη ενδιαφέροντος από τις κυβερνήσεις

Πάντως, σήμερα, ο χρόνιος πόνος αναγνωρίζεται σαν ασθένεια και οι γενικές αρχές αντιμετώπισης του

μπορούν να συνοψιστούν στα εξής:

- Είναι αναπόσπαστο τμήμα ενός πολυδύναμου σχεδίου ολιστικής φροντίδας.
- Πρέπει να: - εφαρμόζει το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα - μπορεί να χρησιμοποιεί διάφορα θεραπευτικά σχήματα ταυτόχρονα - απαιτεί συνέχεια στη θεραπεία - χρειάζεται επανειλημμένη επανεκτίμηση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας.

Οι μέθοδοι αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου περιλαμβάνουν:

- Φαρμακευτική προσέγγιση
- Επεμβατική προσέγγιση
- Μη φαρμακευτική, μη επεμβατική προσέγγιση (TENS, βελονισμός, ψυχοθεραπεία, εργασιοθεραπεία, φυσιοθεραπεία κ.λπ.) Για τη σωστή αντιμετώπιση, είναι απαραίτητη η γνώση της παθοφυσιολογίας του πόνου καθώς και η λήψη ειδικού ιστορικού του πόνου με τη βοήθεια και των κλιμάκων του πόνου. Και επειδή ο χρόνιος πόνος είναι πολύπλοκο φαινόμενο, η πολυδύναμη προσέγγιση του απαιτεί την οργάνωση και λειτουργία μονάδων πόνου όπου γιατροί και άλλοι λειτουργοί υγείας, θα εργάζονται με βάση τον "κανόνα των 5c", "όπως τον διετύπωσε ο εμπνευστής και θεμελιωτής των Μονάδων Πόνου John Bonica:

Communication (επικοινωνία)

Collaboration (σύμπραξη)

Coordination (συντονισμός)

Cooperation (συνεργασία)

Courtesy (ευγένεια)

Οπιοειδή αναλγητικά

Ν. Παπαρίζου

Το όπιο προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη **οπός** που σημαίνει γαλακτώδης χυμός των φυτών. Πρόκειται για τον αποξηραμένο χυμό της άγουρης κάψας του φυτού μήκων ή υπονόφος (papaveris somniferum), της γνωστής παπαρούνας.

Οι ιδιότητες του φυτού ήταν γνωστές στους Σουμερίους και στους αρχαίους Αιγυπτίους και Έλληνες. Υπάρχουν αναφορές στον Όμηρο, τον Ιπποκράτη και τον Θεόφραστο, ενώ ο Γαληνός το χρησιμοποιούσε για την ανακούφιση από τον πόνο.

Στα 1803 ο Serturmer απομόνωσε από το όπιο ένα αλκαλοειδές που το ονόμασε μορφίνη, από το θεό της ελληνικής μυθολογίας Μορφέα, ο οποίος ήταν γιος του Ύπνου και θεός των ονείρων.

ΟΠΙΟΕΙΔΗ & ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Τα οπιοειδή προκαλούν αναλγησία δρώντας:

- Πάνω από το Νωτιαίο Μυελό (NM).
- Στο NM, όπου αναστέλλουν τη μετάδοση του ερεθίσματος.
- Στην περιφέρεια, αν ο πόνος οφείλεται σε φλεγμονή.
- Η αναλγησία που συμβαίνει πάνω από το NM οφείλεται κυρίως σε δράση των μ υποδοχέων ή μπορεί και των δ. Οι κ υποδοχείς δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν εμπλέκονται στην αναλγησία ή όχι.
- Η αναλγησία στο επίπεδο του NM γίνεται κυρίως μέσω των μ υποδοχέων, οι οποίοι αποτελούν τους περισσότερους υποδοχείς του NM. Αυτοί οι υποδοχείς βρίσκονται κοντά στις απολήξεις των C ινών, στην πηκτωματώδη ουσία, και όταν δεσμευτούν από τα οπιοειδή εμποδίζουν την απελευθέρωση της ουσίας P. Πιστεύεται ότι η αναλγησία που επιτυγχάνεται στο NM οφείλεται κυρίως στους μ₂ υποδοχείς, ενώ η αναλγησία που επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων του εγκεφάλου, οφείλεται σε μ₁ υποδοχείς. Οι μ και δ υποδοχείς δρουν συ-

νεργικά στο επίπεδο του NM. Έτσι με τη χρήση φαρμάκων που δρουν στους μ και δ υποδοχείς επιτυγχάνονται καλύτερη αναλγησία με μικρότερες δόσεις. Ο ρόλος των κ υποδοχέων στην αναλγησία στο επίπεδο του NM είναι και εδώ αμφισβητούμενος.

- Στην περιφέρεια τα οπιοειδή έχουν ισχυρή αναλγητική δράση μόνο στον φλεγμονώδη πόνο. Από τους διάφορους αγωνιστές ισχυρότερη δράση έχουν οι μ αγωνιστές, ενώ οι δ έχουν ασθενέστερη, αν και η ισχύς φαίνεται ότι εξαρτάται και από τη φύση του ερεθίσματος και από το είδος της βλάβης.

Τελικά η αναλγησία που επιτυγχάνεται εξαρτάται τόσο από την επίδραση των οπιοειδών στους διάφορους υποδοχείς, όσο και από διάφορους νευρομεταβιβαστές που δρουν μέσω οπιοειδών και μη οπιοειδών συστημάτων.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Τα οπιοειδή είναι μια ομάδα **φυσικών, συνθετικών ή ημισυνθετικών** παραγώγων του οπίου. Η δράση τους εξαρτάται, από το είδος του υποδοχέα που συνδέονται. Έτσι τα οπιοειδή, ανάλογα με το αποτέλεσμα της σύνδεσής τους με τους υποδοχείς διακρίνονται σε:

- 1. Αγωνιστές.** Δρουν κυρίως μέσω των μ υποδοχέων και εν μέρει των κ ενώ δεν συνδέονται με τους σ υποδοχείς, γι'αυτό δεν προκαλούν ψυχομιμητικές διαταραχές. Στους αγωνιστές ανήκουν η μορφίνη, η κωδεΐνη, η μεπεριδίνη, η μεθαδόνη κ.α.
- 2. Ανταγωνιστές.** Δεσμεύουν όλους τους υποδοχείς και μάλιστα έχουν μεγαλύτερη συγγένεια προς αυτούς απ'ότι οι αγωνιστές. Ο κύριος εκπρόσωπος είναι η ναλοξόνη.
- 3. Αγωνιστές-Ανταγωνιστές.** Δρουν αγωνιστικά σε ορισμένους υποδοχείς και ανταγωνιστικά σε άλλους. Οι αγωνιστές-ανταγωνιστές δρουν αγωνιστικά στους κ υποδοχείς, προκαλώντας αναλγησία, ενώ δρουν ανταγωνιστικά στους μ υποδοχείς. Υστε-

ρούν σε αναλγητική ικανότητα σε σχέση με τους αγωνιστές αλλά προσφέρουν ασφαλέστερη αναπνευστική λειτουργία και μικρότερο βαθμό φυσικής εξάρτησης. Το μεγαλύτερό τους μειονέκτημα είναι οι ψυχομιμητικές παρενέργειες που παρουσιάζουν λόγω της σύνδεσής τους και με τους υποδοχείς και η ένταση των οποίων είναι δόσοεξαρτώμενη. Κυριότεροι εκπρόσωποι είναι η πενταζοκίνη, η ναλμπουφίνη και η βουτορφανόλη. Ένα άλλο χαρακτηριστικό τους είναι ότι μπορεί να προκαλέσουν στερεοτικό σύνδρομο σε αρρώστους που ήδη λαμβάνουν αγωνιστές τύπου μορφίνης.

4. Μερικοί Αγωνιστές. Συνδέονται εκλεκτικά με τους μ_1 υποδοχείς (και με τους κ). Κύριος εκπρόσωπος είναι η βουπρενορφίνη, που προσφέρει ικανοποιητική αναλγησία με πολύ μικρή πιθανότητα αναπνευστικής καταστολής και ψυχομιμητικών διαταραχών. Μειονέκτημα αποτελεί το ενδεχόμενο να δράσει ανταγωνιστικά προς τους αγωνιστές τύπου μορφίνης και προς τη δική του δράση, όπως επίσης και η πιθανότητα εμφάνισης οριακής δόσολογίας (ceiling effect).

Τα οπιοειδή διακρίνονται επίσης σε **ήπια** και **ισχυρά**. Ο διαχωρισμός αυτός έχει σχέση περισσότερο με την αναλγητική και τη διάρκεια δράσης τους και λιγότερο με τις προκαλούμενες παρενέργειες, που μπορεί να είναι ίδιες ή περισσότερες.

Ως πρότυπο των ήπιων οπιοειδών έχει χαρακτηριστεί από την ΠΟΥ, η κωδεΐνη. Στην ίδια κατηγορία κατατάσσονται η διϋδροκωδεΐνη, το προποξυφαίνιο, η μεπεριδίνη (πεθιδίνη), η οξυκοδόνη και υδροκοδόνη.

Ο κύριος εκπρόσωπος των ισχυρών οπιοειδών είναι η μορφίνη. Άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η ηρωίνη, η μεθαδόνη, η υδρομορφόνη, η λεβορφανόλη, η φεντανύλη, η αλφεντανίλη και ρεμιφεντανίλη. Από τα ήπια οπιοειδή η οξυκοδόνη και η πεθιδίνη μπορούν να θεωρηθούν ισχυρά σε μεγάλη δόσολογία.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ – ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Τα οπιοειδή μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται με τα ούρα. Γι'αυτό χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση σε καταστάσεις ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Τα οπιοειδή, εκτός από την αναλγησία που προκαλούν έχουν και άλλες επιδράσεις, τόσο στο ΚΝΣ όσο και σε άλλα συστήματα, οι περισσότερες από

τις οποίες συνιστούν και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Οι κυριότερες από αυτές τις επιδράσεις είναι:

α. Επίδραση στο ΚΝΣ

- Ευφορική επίδραση
- Αναπνευστική καταστολή. Επηρεάζει το αναπνευστικό κέντρο στον προμήκη, το οποίο έχει μειωμένη απάντηση στο CO_2 . Η αναπνευστική καταστολή από οπιοειδή, χαρακτηρίζεται από αργή αναπνοή με μεγάλο tidal volume.
- Καταστολή (Sedation). Η υπνηλία είναι συχνό φαινόμενο κατά τη χρήση των οπιοειδών. Μπορεί να ευθύνεται μια απευθείας επίδραση αλλά επίσης οφείλεται στην ανακούφιση από τον πόνο και τη μειωμένη αντίληψη των εξωτερικών ερεθισμών.
- Σύγχυση, παραισθήσεις.
- Κνησμός.
- Καταστολή του βήχα. Οφείλεται στην επίδραση των οπιοειδών στο κέντρο του βήχα στον προμήκη. Δεν αποτελεί ιδιότητα όλων των οπιοειδών και φαίνεται ότι εξαρτάται από τη χημική τους σύσταση. Η κωδεΐνη και η διαμορφίνη είναι πιο αποτελεσματικές από τη μορφίνη.
- Επίδραση στην κόρη του οφθαλμού. Όλα τα οπιοειδή ερεθίζουν τον πυρήνα Godinger-Westphal, του οφθαλμοκινητικού νεύρου, με αποτέλεσμα τη μύση.
- Ναυτία και Έμετος. Υπάρχει απευθείας ερεθισμός των χημειούποδοχών και του κέντρου του έμετου στον προμήκη και το στέλεχος. Αυτή η επίδραση ενισχύεται από αισθησιαίο ερεθισμό όταν ο άρρωστος γίνεται πιο κινητικός. Η ναυτία και ο έμετος συνήθως σε συστηματική χορήγηση οπιοειδών είναι παροδικές ενέργειες. Η εμφάνιση και η διάρκειά τους εξαρτάται από τη δόσολογία, την οδό χορήγησης, το είδος του οπιοειδούς αλλά και τη δεκτικότητα του αρρώστου. Αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αλλαγή του οπιοειδούς σε περίπτωση επιμονής.

β. Καρδιαγγειακές Επιδράσεις

Στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις, δεν επηρεάζουν σημαντικά την καρδιαγγειακή λειτουργία. Βραδυκαρδία μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφίνη και τη φεντανίλη, ενώ η πεθιδίνη έχει μια ασθενή ατροπική δράση με αποτέλεσμα να προκαλεί μια ελάχιστη αύξηση στον καρδιακό ρυθμό.

Αγγειοδιαστολή μπορεί να συμβεί σαν αποτέλεσμα καταστολής του αγγειοκινητικού κέντρου του προμήκους. Η μορφίνη έχει και μια απευθείας δράση στα αγγεία.

γ. Επίδραση στο Γ.Ε.Σ.

Τα οπιοειδή προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊ-

κών ινών κατά μήκος όλου του γαστρεντερικού σωλήνα. Η γαστρική εκκένωση καθυστερεί, η εντερική δίοδος παρατείνεται και μπορεί να υπάρχει σπασμός του σφιγκτήρα. Ο σπασμός του σφιγκτήρα του Oddi μπορεί να προκαλέσει κολικούς και γι'αυτό προτιμάται η χρήση της πεθιδίνης αντί της μορφίνης, σε πόνους από κολικό της χοληδόχου κύστεως, γιατί η πεθιδίνη δεν προκαλεί αύξηση της πίεσης της χολής, παρ'όλο που η δράση της στον σφιγκτήρα είναι σημαντική.

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί την πιο συνηθισμένη και μονιμότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των οπιοειδών. Πρέπει να θεωρείται δεδομένη και να προλαμβάνεται. Η χορήγηση ήπιων υπακτικών προ του ύπνου αποδεικνύεται συνήθως επαρκές προληπτικό μέτρο.

δ. Επίδραση στο ουροποιητικό σύστημα

Μπορεί να προκληθεί σύσπαση του εξωστήρα μυός της κύστης αλλά και του έξω σφιγκτήρα με αποτέλεσμα έπείξη προς ούρηση και αδυναμία ούρησης. Η κατακράτηση ούρων είναι πιο συχνή στους άντρες. Είναι δε πιο συχνό φαινόμενο μετά από επισκληρίδια χορήγηση.

ε. Επίδραση στο μυϊκό σύστημα

Τα περισσότερα οπιοειδή, κυρίως οι αγωνιστές, μπορούν να προκαλέσουν σκελετική μυϊκή ακαμψία, ειδικά των μυών του κορμού.

Τέλος, τα οπιοειδή διέρχονται τον πλακούντα και μπορούν να ανιχνευθούν στο μητρικό γάλα.

ΑΛΛΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι περισσότερες από τις επιδράσεις των οπιοειδών, εκτός της αναλγησίας, αποτελούν, όπως προαναφέρθηκε, τις παρενέργειές τους. Εκείνες όμως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν δημιουργήσει τους μύθους και τη φοβία για τη χρήση των οπιοειδών (οπιοφοβία), έχουν κυρίως σχέση με τρία συγκεκριμένα φαινόμενα που είναι:

- Η ανοχή (tolerance).
- Η σωματική εξάρτηση (physical dependence).
- Η ψυχική εξάρτηση (psychological dependence) και/ή εθισμός (addiction).

1. Ανοχή. Η ανοχή είναι ένα φαινόμενο κατά το οποίο η έκθεση σε μια ουσία έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της δράσης της, ή την ανάγκη για αύξηση της δόσης για να διατηρηθεί η ίδια δράση.

Αυτό έχει αποδειχθεί πειραματικά σε ζώα και φαίνεται ότι η ανοχή έχει σχέση με την εκλεκτικότητα στους υποδοχείς και τη φαρμακοδυναμική της ουσίας και όπου παρεμβαίνουν διάφοροι μηχανισμοί, όπως π.χ. η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων

στο NM. Στους ανθρώπους τα πράγματα είναι ακόμα πιο περίπλοκα. Η εμφανιζόμενη ανάγκη για αύξηση της δόσης μπορεί να οφείλεται:

- σε επιδείνωση του πόνου,
- σε ψυχολογικές ή γνωσιακές διαταραχές ή και σε άλλους παράγοντες.

Η εμπειρία από τη μακροχρόνια χρήση των οπιοειδών στον καρκινικό πόνο έχει δείξει ότι πράγματι αναπτύσσεται αναλγητική ανοχή στα οπιοειδή.

Όμως η ανοχή αναπτύσσεται και στις παρενέργειές τους, που επιτρέπει να χορηγούνται τεράστιες δόσεις οπιοειδών χωρίς προβλήματα. Ακόμη πολλές μακροχρόνιες μελέτες έχουν δείξει ότι συνήθως η δόση του οπιοειδούς σταθεροποιείται σ'ένα επίπεδο που συχνά διαρκεί πολύ χρόνο. Όταν χρειάζεται αύξηση της δόσης, τις πιο πολλές φορές ανευρίσκεται μια επιδείνωση της νόσου ή αλλαγές στην ψυχολογική κατάσταση των αρρώστων. Γι'αυτό κάθε επίταση ή αλλαγή του πόνου αποτελεί ένδειξη για επανέλεγχο του αρρώστου και δευτερευόντως για αύξηση της δοσολογίας.

Η ανοχή αναπτύσσεται γρηγορότερα μετά από ενδοφλέβια ή ενδονωτιαία χορήγηση σε σχέση με τη χορήγηση από το στόμα ή το ορθό.

Πάντως η μέχρι σήμερα εμπειρία και έρευνα έχουν δείξει ότι μια απλή έκθεση σ'ένα οπιοειδές δεν προκαλεί αναπόφευκτα αναλγητική ανοχή, τουλάχιστον τόση που να απαιτείται αύξηση της δοσολογίας ή να επηρεάζει τη θεραπεία.

2. Σωματική εξάρτηση. Η σωματική εξάρτηση αποτελεί φαρμακολογική ιδιότητα των οπιοειδών και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση συνδρόμου στέρησης όταν:

- διακόπτεται απότομα η ουσία,
- μειώνεται η δόση του οπιοειδούς,
- χορηγείται ένας αγωνιστής.

Η πιθανότητα να εμφανιστεί σύνδρομο στέρησης θεωρείται ότι υφίσταται οποτεδήποτε έχουν χορηγηθεί επανειλημμένες δόσεις οπιοειδούς για μερικές μέρες.

Το σύνδρομο στέρησης προκαλεί μια σειρά βίαιων και επώδυνων συμπτωμάτων που συνίσταται σε: άγχος, διέγερση, ρίγος και εξάψεις, αρθραλγίες, διακρύρροια και ρινόρροια, ναυτία, κολικούς εντέρου και διάρροια.

Ωστόσο, τα στερητικά φαινόμενα δεν είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν, είναι δε δυνατόν να αποφευχθούν εντελώς όταν γίνεται σταδιακή μείωση της δόσης (κατά 20-30% ή 50% κάθε 2-3 ημέρες).

3. Ψυχολογική εξάρτηση ή εθισμός. Ο εθισμός δεν αποτελεί φαρμακολογική ιδιότητα των οπιοειδών. Σύμφωνα με την ΠΟΥ, ο εθισμός ορίζεται ως "ψυχο-

λογική εξάρτηση, η οποία χαρακτηρίζεται από έντονη επιθυμία για μια ουσία επειδή προκαλεί μια ευχάριστη κατάσταση στην οποία έχει συνηθίσει το άτομο”.

Ο Αμερικανικός Ιατρικός Σύλλογος (AMA) ορίζει τον εθισμό ως “μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από καταναγκαστική χρήση μιας ουσίας που προκαλεί σωματική, ψυχολογική ή κοινωνική βλάβη στο χρήστη της παρά την προκαλούμενη βλάβη”.

Γενικά, όλοι οι προτεινόμενοι ορισμοί για τον εθισμό δίνουν έμφαση στο γεγονός ότι ο εθισμός είναι μια ψυχολογική διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει τρεις τύπους φαινομένων:

- απώλεια του ελέγχου της χρήσης της ουσίας,
- καταναγκαστική χρήση της,
- συνέχιση της χρήσης παρά την προκαλούμενη βλάβη.

Σήμερα, έχει γίνει κατανοητό ότι απαιτείται κάτι περισσότερο από μια απλή έκθεση σε μια ουσία για να προκληθεί εθισμός. Η δε έρευνα στο πεδίο της νευροχημείας του εθισμού κάνει λόγο για μια νέα νευρική οδό στα θηλαστικά που έχει κληθεί εθιστική ή “ηδονική οδός”. Οι νευροδιαβιαστικές ουσίες που παρεμβάλλονται στις διάφορες συνδέσεις αυτής της οδού φαίνεται ότι είναι η ντοπαμίνη και τα ενδογενή οπιοειδή. Αυτή η οδός φαίνεται ότι “διεγείρεται” με συγκεκριμένες συμπεριφορές, όπως είναι η λήψη τροφής, το sex κλπ., καθώς και από χημικές ουσίες που σχετίζονται με εθισμό. Εξάλλου είναι γνωστό ότι η εμφάνιση εθισμού προϋποθέτει τη συνύπαρξη άλλων γενικότερων προβλημάτων ή διαταραχών του ατόμου.

Έτσι σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι η ανάπτυξη του εθισμού απαιτεί όχι μόνο την έκθεση σε μια δυνητικά εξαρτησιογόνο ουσία ή συμπεριφορά, αλλά και “ευαίσθητα” άτομα με συγκεκριμένη βιογενετική και ψυχολογική προδιάθεση που ζουν σε ορισμένο κοινωνικό περιβάλλον. Χωρίς αυτούς τους “προδιαθεσικούς” παράγοντες κινδύνου, η ιατρογενής πυροδότηση του εθισμού είναι εξαιρετικά σπάνια με βάση και τις επιδημιολογικές μελέτες.

Είναι χαρακτηριστικό, μεταξύ άλλων, ότι ενώ οι χρήστες αναφέρουν ευφορία ή ευθυμία από τη χρήση των οπιοειδών, οι άρρωστοι που λαμβάνουν οπιοειδή για την ανακούφιση από τον πόνο σπάνια την περιγράφουν. Αντίθετα αυτοί οι άρρωστοι αναφέρουν συχνά δυσφορία.

Είναι επίσης γνωστό ότι και οι άρρωστοι που λαμβάνουν οπιοειδή για την ανακούφιση του πόνου τους, μπορεί να εμφανίσουν φαινόμενα “αναζήτησης” του φαρμάκου, δηλαδή συμπεριφορά εθισμού. Αυτό όμως θεωρείται φυσιολογικό και οφείλεται σε διαφορετι-

κούς λόγους. Για να διαλυθεί η σύγχυση έχουν προταθεί δύο άλλοι όροι:

- Θεραπευτική εξάρτηση (Therapeutical Dependence), και
- Ψευδοεθισμός (Pseudoaddiction).

Η **θεραπευτική εξάρτηση** αναφέρεται γενικά στις αντιδράσεις που μπορεί να εμφανιστούν σε έναν άρρωστο που λαμβάνει θεραπεία με οπιοειδή. Όταν τα ωφέλιμα αποτελέσματα του φαρμάκου γίνουν φανερά (αναλγησία), τότε η πιθανότητα διακοπής του δημιουργεί φαινόμενα άγχους και συμπεριφοράς αναζήτησής του, που θεωρούνται απόλυτα δικαιολογημένα. Τα φαινόμενα αυτά παρατηρούνται συχνά σε καρκινοπαθείς που ο πόνος τους έχει βελτιωθεί σημαντικά με τη λήψη οπιοειδών.

Ο **ψευδοεθισμός** είναι το αντίθετο φαινόμενο προκαλείται ιατρογενώς και έχει επίσης παρατηρηθεί σε καρκινοπαθείς. Δηλαδή, όταν ο πόνος δεν ελέγχεται επαρκώς, μερικοί άρρωστοι αναπτύσσουν φαινόμενα παρόμοια με του εθισμού. Όταν όμως ο πόνος ανακουφιστεί, τότε αυτή η συμπεριφορά καταπαύει. Γι’αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με την ορολογία γιατί το στίγμα του “εθισμένου” μπορεί να στερήσει τον άρρωστο από την ευεργετική επίδραση των οπιοειδών.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Αγωνιστές

1. Μορφίνη. Εξακολουθεί να είναι το χρυσό σταθερό (golden standard) των οπιοειδών αναλγητικών. Είναι το πρότυπο αναλγητικό σκεύασμα προς το οποίο συγκρίνεται κάθε ουσία που θα χαρακτηριστεί ως αναλγητικό. Η μορφίνη είναι υδρόφιλη και η δράση της οφείλεται κυρίως στο μεταβολίτη της, μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο, που σχηματίζεται στο ήπαρ με σύζευξη της μορφίνης με γλυκουρονικό οξύ, μαζί με άλλους μεταβολίτες. Το μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο είναι πιο ισχυρό από την ίδια τη μορφίνη και μπορεί να αθροιστεί σε αρρώστους με νεφρική δυσλειτουργία και να έχει τοξικές ιδιότητες.

Η μορφίνη χορηγείται από όλες τις οδούς και η βιοδιαθεσιμότητά της, όταν λαμβάνεται από το στόμα, είναι 35-75%, ενώ το αναλγητικό της αποτέλεσμα δεν έχει οροφή δράσης (ceiling effect). Η αναλγητική δόση της διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο, από 5-20 mg και πλέον. Γι’αυτό η σωστή δόση είναι αυτή που ελέγχει τον πόνο χωρίς να προκαλεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Ανάλογα με το σκεύασμα και την οδό χορήγησης η μορφίνη έχει: (Πίνακας 1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

	ΔΡΑΣΗ		
	Έναρξη	Αιχμή	Διάρκεια
Ενδοφλέβια	λιγότερο από 1 min	5-20 min	2-7 ώρες
Ενδομυϊκά	1-5 min	30-60 min	2-7 ώρες
Υποδόρια	15-30 min	50-90 min	2-7 ώρες
Από του στόματος	15-60 min	30-60 min	2-7 ώρες
Βραδείας αποδέσμευσης	15-60 min	1-4 ώρες	6-12 ώρες
Από το ορθό	60-90 min	20-60 min	2-7 ώρες
Ενδονωτιαία	15-60 min		6-24 ώρες

Επίσης η μορφίνη δίνεται σαν δόση διάσωσης σε "οξύ παροξυσμικό πόνο" (breakthrough pain). Αυτός ο πόνος ορίζεται ως "μια παροδική έξαρση του πόνου που συμβαίνει σε υπέδαφος άλλου σταθερού πόνου σε ασθενή που παίρνει χρόνια οπιοειδή θεραπεία". Εμφανίζεται δε στο 51-90% των ασθενών με καρκίνο.

2. **Ηρωίνη**. Είναι ημισυνθετικό λιπόφιλο οπιοειδές που μεταβολίζεται σε μορφίνη. Όταν χορηγείται παρεντερικά είναι ισχυρότερη, ταχύτερης αλλά και μικρότερης διάρκειας δράσης από τη μορφίνη, ενώ όταν χορηγείται από του στόματος είναι ισοδύναμη.

Στην κλινική πράξη έχει αμφισβητηθεί η υπεροχή της ηρωίνης έναντι της μορφίνης ενώ η πιθανότητα να αναπτύσσει ευκολότερα εθισμό έχει περιορίσει την ευρύτερη χρήση της.

3. **Κωδεΐνη**. Είναι το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο οπιοειδές για την ανακούφιση του ήπιου προς μέτριο πόνο και το πρότυπο της κατηγορίας ήπιων οπιοειδών. Είναι συνθετικό φenaθρενικό παράγωγο και όπως η ηρωίνη είναι προφάρμακο με πολλούς μεταβολίτες. Στο ήπαρ το 10% της χορηγούμενης κωδεΐνης μετατρέπεται σε μορφίνη, στην οποία φαίνεται ότι οφείλεται η ήπια αναλγητική δράση της. Η κωδεΐνη συνήθως χορηγείται σε συνδυασμό με ασπιρίνη ή παρακεταμόλη, αλλά σε δοσολογία μεγαλύτερη από 200 mg παρουσιάζει πολλές και έντονες παρενέργειες που περιορίζουν τη χρήση της σε σοβαρότερο πόνο. Ο κίνδυνος εξάρτησης είναι μικρότερος συγκριτικά με τη μορφίνη. Χρησιμοποιείται επίσης ευρύτατα σαν αντιβηχικό και χορηγείται από το στόμα με έναρξη δράσης: 15-30 min, αιχμή: 30-60 min, διάρκεια δράσης: 3-6 ώρες.

4. **Πεθιδίνη (Μεπεριδίνη) Υδροχλωρική**. Είναι συνθετικό οπιοειδές, με μόριο παρόμοιο της ατροπίνης, περίπου 10 φορές λιγότερο ισχυρό από τη μορφίνη με ελαφρά ταχύτερη έναρξη και συντομότερη διάρκεια δράσης. Η πεθιδίνη έχει ήπιες βαγολυτικές και αντισπασμωδικές ιδιότητες. Συγκρινόμενη με ισοδύναμες δόσεις μορφίνης προκαλεί μικρότερη καταστολή

και κνησμό.

Η πεθιδίνη μπορεί να προσφέρει καλύτερη μετεγχειρητική αναλγησία σε καταστάσεις που έχουν σχέση με σπασμό λείων σπλαγχνικών ινών.

Σε θεραπευτικές δόσεις μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση και είναι το μόνο οπιοειδές με απευθείας κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο σε υψηλές δόσεις. Ακόμη είναι το οπιοειδές που αντενδείκνυται σε αρρώστους που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟΙ). Η πεθιδίνη έχει έναν ενεργό μεταβολίτη τη νορμεπεριδίνη που είναι τοξικός στο ΚΝΣ και όταν αθροίζεται προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως τρόμο, μυοκλονίες και σπασμούς. Η συσσώρευση του φαρμάκου μπορεί να συμβεί με επαναλαμβανόμενες δόσεις και με παρατεταμένη χορήγηση (>3 ημέρες). Ο κίνδυνος εμφάνισης νευροτοξικότητας είναι μεγαλύτερος σε περιπτώσεις ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας και δεν αναστρέφεται με τη χορήγηση ναλοζόνης.

Γενικά, δοσολογία μεγαλύτερη από 250 mg την ημέρα, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο 50-90% των αρρώστων. Γι' αυτό η πεθιδίνη χρησιμοποιείται κυρίως στη μετεγχειρητική αναλγησία και σε καταστάσεις που περιλαμβάνουν σπασμό λείων μυϊκών ινών. Η χορήγησή της στο χρόνιο πόνο είναι περιορισμένη και εάν επιλεγεί, είναι για σύντομο χρονικό διάστημα.

Ανάλογα με την οδό χορήγησης η πεθιδίνη έχει: (Πίνακας 2)

Τέλος, η πεθιδίνη είναι το μόνο οπιοειδές που έχει ισχυρή τοπική αναισθητική δράση και η ενδονωτιαία αναλγησία συνοδεύεται από αισθητικό, κινητικό και συμπαθητικό αποκλεισμό. Δεν χρησιμοποιείται σαν τοπικό αναισθητικό γιατί προκαλεί τοπικό ερεθισμό.

5. **Προποξυφαίνη (Romidon®, Zideron®)**. Είναι συνθετικό οπιοειδές και η δομή της σχετίζεται με τη μεθαδόνη. Είναι από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ήπια οπιοειδή (75 mg ισοδυναμούν με 600 mg ασπιρίνης ή παρακεταμόλης). Το αναλγητικό της αποτέλεσμα είναι 25-50 φορές μικρότερο από αυτό της

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

	ΔΡΑΣΗ		
	Έναρξη	Αιχμή	Διάρκεια
Από του στόματος	10-45 min	<1 ώρα	2-4 ώρες
Ενδοφλέβια	<1 min	5-20 min	2-4 ώρες
Ενδομυϊκά	1-5 min	30-50 min	2-4 ώρες
Ενδονωτιαία	2-12 min	30 min	1-8 ώρες

μορφίνης, ενώ είναι πιο αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με άλλα αναλγητικά όπως ασπιρίνη και παρακεταμόλη. Δεν έχει αντιβηχική ούτε αντιπυρετική δράση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Η Νορπροποξυφαίνη, ο ενεργός μεταβολίτης της, έχει δράση τοπικού αναισθητικού και μπορεί να προκαλέσει επιβράδυνση της καρδιακής αγωγιμότητας. Η άθροιση του ενεργού μεταβολίτη μπορεί να προκαλέσει καταστολή του αναπνευστικού και του ΚΝΣ. Γενικά οι παρενέργειες της προποξυφαίνης είναι αυτές των οπιοειδών και αναστρέφεται με τη ναλοξόνη. Σε μακροχρόνια χορήγηση εκτός από την ανοχή, εμφανίζεται και σωματική και ψυχική εξάρτηση. Κατά την από του στόματος χορήγηση έχει έναρξη δράσης: 15-60 min, αιχμή: 2-3 ώρες, διάρκεια: 4-6 ώρες.

6. Μεθαδόνη Υδροχλωρική. Είναι συνθετικό οπιοειδές και η δράση της μοιάζει πολύ με αυτή της μορφίνης, και όπως και αυτή συνδέεται κατά προτίμηση με τους μ υποδοχείς. Μια απλή δόση μεθαδόνης είναι οριακά πιο ισχυρή από τη μορφίνη, αλλά σε επαναλαμβανόμενες δόσεις είναι πιο ισχυρή από τη μορφίνη και έχει 1,5-2 φορές μακρύτερη διάρκεια δράσης. Όπως και η μορφίνη δεν έχει οροφή δράσης. Η αθροιστική της δράση ακόμη και με λίγες επαναληπτικές δόσεις, μπορεί να περιορίσει τη χρήση της, παρά την ικανοποιητική και μεγάλης διάρκειας αναλγησία που προσφέρει, γιατί κάνει δύσκολη την τιτλοποίηση. Πάντως είναι ένα από τα οπιοειδή εκλογής για τον σοβαρό πόνο. Το σύνδρομο στέρησης από μεθαδόνη, παρόλο που ποιοτικά είναι παρόμοιο με της μορφίνης, διαφέρει στο ότι εμφανίζεται αργότερα, είναι πιο παρατεταμένο και τα συμπτώματα εί-

ναι λιγότερο σοβαρά.

Η μεθαδόνη όταν χορηγείται από του στόματος έχει περίπου τη μισή ισχύ από την παρεντερική. Πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα που λαμβάνουν αναστολείς της ΜΑΟ γιατί μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις. Εκτός από την αντιμετώπιση του πόνου η μεθαδόνη χρησιμοποιείται σε προγράμματα απεξάρτησης.

7. Φεντανύλη (Fentanyl, Durogesic: TTS Fentanyl). Είναι ημισυνθετικό εξαιρετικά ισχυρό οπιοειδές. Είναι 75-100 φορές πιο ισχυρή από τη μορφίνη. Η ταχεία έναρξη δράσης και η βραχεία διάρκειά της αντανακλούν τη μεγαλύτερη λιποφιλικότητά της συγκριτικά με της μορφίνης. Έχει μεγάλη συγγένεια με τους μ υποδοχείς και είναι το πιο χρησιμοποιούμενο αναλγητικό για τη διεγχειρητική αναλγησία. Μπορεί να χορηγηθεί από όλες τις οδούς και σήμερα είναι το μόνο οπιοειδές που χρησιμοποιείται και διαδερμικά για την αντιμετώπιση του καρκινικού αλλά και άλλων μορφών χρόνιου πόνου, καθώς και από το βλεννογόνο του στόματος. Ανάλογα με την οδό χορήγησης, η φεντανύλη έχει: (Πίνακας 3)

Η φεντανύλη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες και αποβάλλεται από τα νεφρά.

8) Κιτρική Φεντανύλη (Actic). Είναι το πρώτο σκεύασμα που μελετήθηκε αποκλειστικά για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού καρκινικού άλγους και χορηγείται διαβλεννογόνια από το στόμα (oral transmucosal fentanyl). Έχει δε ταχεία έναρξη και σχετικά μικρή διάρκεια δράσης. Διατίθεται σε 6 διαφορετικές δοσολογίες των 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 μgr.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

	ΔΡΑΣΗ		
	Έναρξη	Αιχμή	Διάρκεια
Ενδοφλέβια	30 sec	5-15 min	30-60 min
Ενδομυϊκά	<8 min	<15 min	1-2 ώρες
Ενδονωτιαία	4-10 min	<30 min	1-2 ώρες
Διαδερμικά	12-18 ώρες		48-72 ώρες
Από του βλεννογόνου του στόματος	5-15 min	20-30 min	1-2 ώρες

Μερικοί Αγωνιστές

1. *Βουπρενορφίνη Υδροχλωρική*. Είναι παράγωγο της θηβαΐνης και η δομή της είναι παρόμοια με της μορφίνης, αλλά φαρμακολογικά είναι όμοιο με τους άλλους μερικούς αγωνιστές. Η βουπρενορφίνη είναι 30 φορές πιο ισχυρή από τη μορφίνη και έχει ισχυρή συγγένεια με τους μ (πιθανόν τους μ_1) και τους κ υποδοχείς. Η βιοδιαθεσιμότητά της κατά τη χορήγηση από το στόμα είναι πολύ μικρή (περίπου 16% απορροφούμενο βραδέως), είναι όμως πολύ αποτελεσματική λόγω της υψηλής συγγένειας. Έχει μεγάλη διάρκεια δράσης γιατί αποδεσμεύεται βραδέως από τους υποδοχείς και σε αυτό πιθανόν οφείλεται το γεγονός ότι έχει μικρότερη πιθανότητα να προκαλέσει σωματική εξάρτηση αλλά και το ότι δεν μπορεί να προβλεφθεί η αναστροφή της από ανταγωνιστές των οπιοειδών.

Η βουπρενορφίνη δεν προκαλεί ψυχομιμητικές διαταραχές και η ανταγωνιστική της δράση, που πιθανόν ασκείται μέσω των δ και μ υποδοχέων είναι περίπου ισοδύναμη με της ναλοξόνης. Παρουσιάζει οριακή δράση σε υψηλές δόσεις (>1,2 mg) τόσο για αναλγησία, όσο και για αναπνευστική καταστολή και μερικές φορές μπορεί να ανταγωνίζεται την ίδια τη δράση της. Η δράση της βουπρενορφίνης ανταγωνίζεται πολύ δύσκολα και απαιτούνται μεγάλες δόσεις ναλοξόνης. Πολλές φορές η αναπνευστική καταστολή που προκαλεί δεν είναι δυνατόν να ανταγωνιστεί από τη ναλοξόνη και τότε μπορεί να χορηγηθεί δοξαπράμη. Η χορήγηση ναλοξόνης σε αρρώστους που λαμβάνουν άλλους αγωνιστές, μπορεί να προκαλέσει στερεοτικό σύνδρομο, μικρότερης όμως έντασης. Γι' αυτό και είναι ο μόνος μερικός αγωνιστής που χρησιμοποιείται εναλλακτικά με αγωνιστές. Το κύριο όμως χαρακτηριστικό του φαρμάκου είναι ότι με την απότομη διακοπή του δεν παρουσιάζεται σύνδρομο στένωσης.

Χρησιμοποιείται σε υπογλώσσια δισκία, παρεντερικά και διαδερμικά πολύ πρόσφατα και είναι χρήσιμο στην απεξάρτηση. Ανάλογα με την οδό χορήγησης η βουπρενορφίνη έχει: (Πίνακας 4)

Ανταγωνιστές

1. *Ναλοξόνη (Narcan)*. Είναι ένας καθαρός ανταγωνιστής των οπιοειδών χωρίς καμία αγωνιστική δράση. Ανταγωνίζεται όλα τα οπιοειδή γιατί έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τους δ και μ υποδοχείς.

Αναστρέφει ή εμποδίζει τις δράσεις των οπιοειδών περιλαμβανομένης της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής καταστολής, της αναλγησίας, της καταστολής και του σπασμού των χοληφόρων οδών. Μπορεί ακόμα να ανατρέψει τις ψυχομιμητικές και δυσφορικές επιδράσεις των αγωνιστών-ανταγωνιστών. Δεν ανταγωνίζεται τους σπασμούς της μεπεριδίνης και τις παρενέργειες της βουπρενορφίνης.

Η ναλοξόνη ακόμα μπορεί να ανταγωνιστεί και να αναστρέψει την υπόταση και την καρδιαγγειακή αστάθεια που προκαλείται από έκλυση ενδορφινών που απελευθερώνονται σε σηπτικό shock.

Η ναλοξόνη δεν έχει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα επί απουσίας οπιοειδών και οι κυριότερες παρενέργειές της είναι ταχυκαρδία, υπέρταση, πνευμονικό οίδημα, καρδιακές αρρυθμίες, ναυτία και έμετος και φυσικά αναστροφή της αναλγησίας. Οι παρενέργειες εξαρτώνται από τη δόσολογία και την ταχύτητα χορήγησης. Η έναρξη δράσης της i.v. χορήγησης είναι 1-2 min και η μέγιστη 5-15 min και η διάρκεια δράσης της 1-4 ώρες.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΟΠΙΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΟΔΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του μέτριου έως σοβαρού έντονου πόνου. Χρησιμοποιούνται τόσο στον οξύ όσο και στον χρόνιο πόνο. Για τη σωστή και ασφαλή χρήση των οπιοειδών, εκτός από τη φαρμακοδυναμική του φαρμάκου, πρέπει ακόμα να λάβουμε υπόψη μας:

1. **Τη φαρμακοκινητική του σκευάσματος**, η οποία επηρεάζεται από την ανεπάρκεια βασικών λειτουργιών, όπως και ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια που προδιαθέτουν σε αύξηση τοξικών μεταβολιτών, την ηλικία του αρρώστου και από τη λήψη άλλων φαρμάκων, όπως ηρεμιστικά, ψυχοτρόπα κλπ. που επιδεινώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

	ΔΡΑΣΗ		
	Έναρξη	Αιχμή	Διάρκεια
Ενδοφλέβια	<1 min	5-20 min	6 ώρες
Ενδομυϊκά	15 min	60 min	6 ώρες
Υπογλώσσια			6 ώρες

2. Το χρόνο ημίσειας ζωής του σκευάσματος. Στα περισσότερα σκευάσματα ο χρόνος αυτός είναι 4-5 ώρες για να επιτευχθούν σταθερά επίπεδα στο πλάσμα. Γι' αυτό όταν πρόκειται για σκευάσματα με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής υπάρχει ο κίνδυνος άθροισης και τοξικότητας κατά το διάστημα αναζήτησης της σωστής δοσολογίας.

3. Την ένταση του πόνου. Η εκτίμηση της έντασης μπορεί να διευκολύνει την επιλογή μας. Ένας μέτριος προς ισχυρός, σταθερός πόνος, μπορεί να ανακουφιστεί με σκευάσματα μεγαλύτερης διάρκειας δράσης, ενώ ο οξύς ανυπόφορος πόνος με σκευάσματα ταχείας έναρξης δράσης.

4. Την παθοφυσιολογία του πόνου, η οποία επίσης μπορεί να κατευθύνει την επιλογή του φαρμάκου. Ο σωματικός και ο σπλαχνικός (δηλαδή ο αλγαισθητικός) πόνος απαντούν θεαματικά στα οπιοειδή. Αντίθετα ο νευροπαθητικός πόνος συνήθως δεν έχει καλή ανταπόκριση στα οπιοειδή. Μάλιστα, αν δεν διαφοροδιαγνωσθεί έγκαιρα, μπορεί να γίνει αιτία χορήγησης μεγάλων δόσεων οπιοειδών. Αυτό βέβαια δεν σημαίνει ότι τα οπιοειδή είναι άχρηστα στο νευροπαθητικό πόνο. Αντίθετα μπορεί να φανούν πολύ χρήσιμα και μάλιστα σε μικρές δόσεις όταν συνδυαστούν κατάλληλα με φάρμακα που είναι πιο αποτελεσματικά στο νευροπαθητικό πόνο.

Σημαντικός τέλος παράγοντας επιλογής είναι και η προηγούμενη εμπειρία του αρρώστου.

Όσον αφορά στον **οξύ πόνο** η συχνότερη χρήση οπιοειδών γίνεται στη **μετεχειρητική αναλγησία**. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα είναι τα ήπια οπιοειδή, όπως προποξυφαίνη (Romidon, Zideron) και η μεπεριδίνη (Pethidine).

Από τα ισχυρά οπιοειδή χρησιμοποιείται η μορφίνη και η φεντανύλη.

Τα ήπια οπιοειδή, μόνα τους ή σε συνδυασμό με παρακεταμόλη (Lonarid-N, Lonalgal, Depon Plus) χρησιμοποιούνται επίσης συχνά για την ανακούφιση και άλλων μορφών οξέως πόνου, όπως κατάγματα, αρθρίτιδες, νευραλγίες, κεφαλαλγίες κλπ.

Η αποτελεσματική όμως ανακούφιση του πόνου δεν εξαρτάται μόνο από το είδος του σκευάσματος αλλά και από την οδό χορήγησης. Τα οπιοειδή σήμερα μπορούν να χορηγηθούν μέσω πολλών οδών:

- Υπογλώσσια
- Από το στοματικό και ρινικό βλεννογόνο
- Από το στόμα
- Από το ορθό
- Ενδομυϊκά
- Ενδοφλέβια
- Υποδόρια

- Ενδονωτιαία (επισκληρίδια, ενδοραχιαία)
- Διαδερμικά
- Ενδοκοιλιακά (Ενδοεγκεφαλικά)

Δυστυχώς στη χώρα μας δεν κυκλοφορούν όλες οι μορφές για διάφορες οδούς χορήγησης.

Όσον αφορά τη μετεχειρητική αναλγησία, η προτιμώμενη οδός χορήγησης, ειδικά στη χώρα μας, εξακολουθεί να είναι η ενδομυϊκή. Ωστόσο έχει αρχίσει να κερδίζει έδαφος η επισκληρίδια έγχυση κυρίως μίγματος τοπικού αναισθητικού και ισχυρού οπιοειδούς (μορφίνη, φεντανύλη), η οποία μπορεί να είναι δοσοεπαναλαμβανόμενη (κατά τακτά χρονικά διαστήματα), ή συνεχής, ή ακόμη καλύτερα ελεγχόμενη από τον άρρωστο με ειδική συσκευή PCA (Patient Controlled Analgesia). Εξαιρετικά ασφαλής και αποτελεσματική είναι επίσης και η ενδοφλέβια PCA.

Με εξαίρεση τη μετεχειρητική αναλγησία, για προφανείς λόγους, τόσο για τον οξύ όσο κυρίως για το χρόνιο πόνο, η οδός που προτιμάται είναι η από του στόματος (per os) γιατί είναι εύκολη, ασφαλής και οικονομική.

Σύμφωνα με τα στοιχεία της ΠΟΥ, περισσότερο από το 90% των αρρώστων με καρκινικό πόνο, αντιμετωπίζονται με φάρμακα από το στόμα. Αν υπάρχει δυσανεξία στο σκεύασμα ή δυσκολία στην από του στόματος λήψη του, μπορεί να χορηγηθεί από το ορθό, υπογλώσσια ή διαρρινικά (σκευάσματα που δυστυχώς δεν υπάρχουν στη χώρα μας). Η δοσολογία γι' αυτές τις οδούς είναι παρόμοια με την per os.

Πάντως από τις μη επεμβατικές οδούς, εκείνη που κερδίζει έδαφος, ειδικά στον καρκινικό πόνο, είναι η διαδερμική χορήγηση φεντανύλης, η οποία τείνει να αντικαταστήσει τα χάπια μορφίνης βραδείας αποδέσμευσης (Morficontin, Mongol). Η διαδερμική φεντανύλη (TTS Fentanyl: Durogesic) έχει αποτελέσει τη χρυσή εναλλακτική λύση στην από του στόματος χορήγηση και σήμερα προτιμάται εξ αρχής για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου αντί για τα σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης. Το μεγάλο πλεονέκτημα της ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου παραμένει σταθερή χωρίς εναλλαγές.

Ακόμα για την ασφαλή και αποτελεσματική χορήγηση οπιοειδών είναι απαραίτητη η γνώση της ισχύος και της ισοδυναμίας των οπιοειδών όσον αφορά στο είδος του σκευάσματος και στην οδό χορήγησης που θα αποφασιστεί. Οι ισοδύναμες δόσεις οπιοειδών υπολογίζονται συγκριτικά με 10 mg μορφίνης παρεντερικά. Ενδεικτικά ορισμένες ισοδύναμες δόσεις οπιοειδών με 10 mg μορφίνης I.M.:

Πεθιδίνη	100	mg	I.M.
Ναλμπουφίνη	10	mg	I.M.
Μεθαδόνη	10	mg	I.M.
Φεντανύλη	0,01	mg	I.V.
Κωδεΐνη	120	mg	I.M.

Σε περίπτωση αλλαγής ισχυρού οπιοειδούς η αρχική δόση του νέου σκευάσματος πρέπει να κυμαίνεται στα 2/3 της ισοδύναμης δόσης του για να προληφθεί ο κίνδυνος της αλληλεπίδρασης των σκευασμάτων. Η γνώση των ισοδύναμων δόσεων είναι απαραίτητη τόσο κατά την αλλαγή του σκευάσματος όσο και κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης.

Ακόμα η χορήγηση οπιοειδών διέπεται από ορισμένες αρχές οι οποίες συνίστανται στη σταδιακή αύξηση της δόσης και στη σταδιακή διακοπή της. Δηλαδή η αύξηση της δόσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30% της προηγούμενης δόσης, η δε διακοπή όταν δεν χρειάζεται πλέον οπιοειδές, πρέπει να γίνει βαθμιαία με ένα ρυθμό 15-20% κάθε φορά. Τέλος, η τήρηση ωραρίου για τη χορήγηση των οπιοειδών είναι ιδιαίτερης σημασίας για την αποτελεσματικότερη δράση τους. Η ανάγκη τήρησης του ωραρίου (π.χ. ανά 4ωρο, 12ωρο κλπ.) είναι ευρέως αποδεκτή, ειδικά για τον πόνο νεοπλασματικής αιτιολογίας.

ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ – ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- Θα πρέπει να συγχωρηθούν με συνοδά φάρμακα για να ενισχύεται η δράση τους και να απαιτούνται μικρότερες δόσεις, έτσι ώστε να μειώνονται οι παρενέργειες και η πιθανότητα ανοχής.
- Ο άρρωστος θα πρέπει να παίρνει τόσο οπιοειδές ώστε να μην πονά. Δεν υπάρχει οροφή στη δράση των οπιοειδών. Μόνος περιοριστικός παράγοντας είναι οι παρενέργειες.
- Κατά τις αυξομειώσεις των δόσεων πρέπει να τηρούνται ορισμένοι κανόνες. Δεν επιτρέπεται η αύξηση της δόσης μεγαλύτερη από 30% της τελευταίας δόσης όπως και μείωση μεγαλύτερη του 20% της τελευταίας δόσης.
- Κατά τη φάση της τιτλοποίησης οι άρρωστοι θα πρέπει να βρίσκονται σε στενή παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση παρενεργειών.
- Οι συνηθέστερες παρενέργειες των οπιοειδών είναι ναυτία, έμετος, γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα, υπνηλία, σύγχυση, παραισθήσεις και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.
- Συνήθως εμφανίζονται στην αρχή της θεραπείας και ξεπερνιούνται εύκολα όταν ο άρρωστος κάνει υπομονή. Η υπνηλία και η σύγχυση πιθανόν να αποτελούν ένδειξη για μείωση της δόσης του οπιοειδούς. Ο κίνδυνος της αναπνευστικής κατα-

στολής, που τόσο φοβίζει γιατρούς και νοσηλευτές είναι μηδαμινός. Ο άρρωστος που πονά δεν παθαίνει εύκολα αναπνευστική καταστολή.

Η ναυτία και η δυσκοιλιότητα είναι οι πιο σταθερές παρενέργειες των οπιοειδών και πρέπει να αντιμετωπίζονται ακόμη και προληπτικά.

Οι νομοθετικοί περιορισμοί στη συνταγογράφηση των οπιοειδών αποτελούν ένα σημαντικό εμπόδιο για τη σωστή αντιμετώπιση του πόνου. Σήμερα έχει γίνει εμφανές ότι ο φόβος της νομικής εμπλοκής οδηγεί τους γιατρούς να μη συνταγογραφήσουν οπιοειδή ακόμα και όταν κρίνουν ότι είναι απαραίτητα και να τα αντικαθιστούμε με άλλα φάρμακα με μικρότερη αποτελεσματικότητα και περισσότερες παρενέργειες (ηρεμιστικά, ΜΣΑΦ). Κι αυτό συνεχίζει να συμβαίνει παρά το γεγονός ότι το ίδιο το Διεθνές Συμβούλιο για τον έλεγχο των ναρκωτικών, που είναι το όργανο του ΟΗΕ το αρμόδιο για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης ότι *“ο Έλεγχος των Ναρκωτικών δεν πρέπει να εμπλέκεται στη διαθεσιμότητα των οπιοειδών για ιατρικούς σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της αντιμετώπισης του πόνου”* (INBC, 1996).

Εξάλλου, όμως φαίνεται από τα στατιστικά δεδομένα, η συνταγογραφική καταστολή δεν έχει προσφέρει τίποτε στον έλεγχο της παράνομης διακίνησης ουσιών και το μόνο που επιτυγχάνει είναι να ταλαιπωρεί τους αρρώστους, το περιβάλλον τους και τους γιατρούς.

Τελειώνοντας πρέπει να τονιστεί ότι η θεραπευτική εφαρμογή ενός οπιοειδούς φαρμάκου: 1) που λαμβάνει υπόψη τους πιθανούς κινδύνους και την ωφέλεια, 2) που χρησιμοποιεί τις κατάλληλες οδηγίες για τη δοσολογία και την παρακολούθηση, και 3) θεμελιώνει τα αποτελέσματα, δεν πρέπει να αποτελεί πλέον στίγμα ούτε για τον άρρωστο και πολύ περισσότερο για τον γιατρό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Actic Monograph (ANOO, 22 Mar. 2000).
2. Bonica JJ. General consideration of chronic pain (p. 180-195). In: The management of pain, Bonica JJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia 1990.
3. Boiley PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics (p. 273-376). In: Anesthesia (5th edition), Miller RD (ed), Churchill Livingstone, New York 2000.
4. Πλέσια Ε. “Ο πόνος και η αντιμετώπισή του”. Οπιοειδή φάρμακα. Σημειώσεις. Νοσ. Υπηρεσία-Νοσηλευτικής ειδικότητας ΓΝΑ “Ο Ευαγγελισμός”, Αθήνα 2002.
5. Η χρήση των οπιοειδών για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου. Κατευθυντήριες οδηγίες από την Ελληνική Εταιρεία Πόνου (2000).

Φάρμακα συνοδά των αναλγητικών

A. Ψευδή

Οι βασικοί κανόνες αντιμετώπισης του πόνου είναι οι ίδιοι τόσο για τον πόνο των καρκινοπαθών όσο και για το χρόνιο πόνο άλλης αιτιολογίας. Σκοπός της θεραπείας πόνου είναι η βελτίωση της ποιότητας της ζωής με την ελάττωση του πόνου και την αντιμετώπιση των παρενεργειών.

Γενικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην αντιμετώπιση του πόνου με οποιοδήποτε μέσο είναι:

1. Η διαρκής εναλλαγή της έντασης του πόνου.
2. Η αντίδραση του ατόμου στον πόνο.
3. Η απάντηση στη θεραπεία.
4. Η ψυχολογική και κοινωνικοοικονομική του κατάσταση.

Φαρμακευτικοί παράγοντες

Η αναλγητική φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να χωριστεί σε τρεις κύριες κατηγορίες:

1. Μη οπιοειδή αναλγητικά (ασπιρίνη, παρακεταμόλη και ΜΣΑΦ).
2. Οπιοειδή αναλγητικά (ήπια και ισχυρά).
3. Συνοδά ή συμπληρωματικά των αναλγητικών. Είναι φάρμακα (ουσίες) που μπορεί να χορηγηθούν συγχρόνως με τα αναλγητικά φάρμακα εφόσον πληρούν ορισμένες προϋποθέσεις ή κριτήρια: (αντιεπιληπτικά ή αντισπασμωδικά, αντικαταθλιπτικά, τοπικά αναισθητικά ή αντιαρρυθμικά, κεταμίνη, A₂ αδρενεργικοί αγωνιστές, νευροληπτικά, βενζοδιαζεπίνες, υπναγωγά, καλσιτονίνη, διφωσφονικά, κορτικοειδή, μπακλοφένη, αντιισταμινικά).

1. ΜΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Όταν αναφερόμαστε σε μη οπιοειδή αναλγητικά, εννοούμε:

- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (aspirin).
- Την παρακεταμόλη ή ακεταμινοφαίνη και
- Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Γενικά χαρακτηριστικά των ΜΣΑΦ

Τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη από τις αρχές της δεκαετίας του 1960. Έχουν προωθηθεί από τη φαρμακοβιομηχανία με στόχο την επίτευξη “μιας πιο ασφαλούς ασπιρίνης”, δηλαδή μίας ή πολλών αντιφλεγμονωδών ουσιών με λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα.

Τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μέτριας έντασης μετεγχειρητικού πόνου, όπως και σε διάφορες άλλες μορφές οξέος και χρόνιου πόνου. Η αναλγητική τους δράση είναι αθροιστική εκείνης των οπιοειδών. Κοινά χαρακτηριστικά αυτής της ομάδος φαρμάκων είναι:

- α. Η αναλγησία που προκαλείται περιορίζεται από το “φαινόμενο οροφής” (ceiling effect). Αυτό σημαίνει ότι, πέρα από ένα σημείο, η αύξηση της δόσης τους προκαλεί μεγάλες παρενέργειες, χωρίς να βελτιώνεται το αναλγητικό αποτέλεσμα.
- β. Τα φάρμακα αυτά δεν προκαλούν σωματική εξάρτηση ή ανοχή.
- γ. Έχουν, εκτός από αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση.
- δ. Εκτός από την ακεταμινοφαίνη, πιστεύεται ότι τα φάρμακα αυτής της ομάδος προκαλούν αναλγησία σε επίπεδο περιφερικού νευρικού συστήματος αναστέλλοντας την παραγωγή προσταγλανδινών, ειδικά της PGE₂, μέσω της αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX). Αυτή η ελάττωση των προσταγλανδινών οδηγεί σε μείωση των διαβιβαστών της φλεγμονής (όπως π.χ. της βραδυκινίνης), οι οποίοι είναι γνωστό ότι ευαισθητοποιούν τους περιφερικούς αλγοϋποδοχείς.
- ε. Μετά την πρώτη περιγραφή των ισομορφών COX-1 και COX-2 το 1990, έγινε περισσότερο κατανοητή η εκλεκτική αναστολή του ενζύμου της COX-2. Ενώ όμως η αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση 2 (COX-2), η οποία έχει βρεθεί ότι τριπλασιάζεται σε καταστάσεις φλεγμονής, είναι ευεργετική, η ταυτόχρονη μείωση και της COX-1 προκαλεί αρκετές από τις παρενέργειες των ΜΣΑΦ. Έτσι

σήμερα γνωρίζουμε ότι η αναστολή της ισομορφής COX-1 οδηγεί σε αναστολή των προσταγλανδινών που μεσολαβούν σε λειτουργίες ομοιόστασης και γαστροπροστασίας και αυτό διότι η COX-1 θεωρείται κυτταροπροστατευτική, “φύλακας του σπιτιού” και οι προσταγλανδίνες που παράγονται από αυτήν προστατεύουν το στομάχι και τους νεφρούς. Η αναστολή της ισομορφής COX-2 οδηγεί σε αναστολή των προσταγλανδινών που μεσολαβούν σε λειτουργίες φλεγμονής, άλγους και πυρετού.

Σήμερα γίνεται προσπάθεια να παραχθούν ΜΣΑΦ που να έχουν εκλεκτική δράση μόνο στην COX-2 και ελάχιστη ή καθόλου στην COX-1.

Τα ΜΣΑΦ εκτός από την ιδιότητά τους να χρησιμεύουν ως συμπληρωματικά αναλγητικά για μέτριας έντασης πόνο, είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στην αντιμετώπιση επώδυνων καταστάσεων που σχετίζονται με ορθοπεδικές και οδοντιατρικές επεμβάσεις. Είναι χρήσιμα επίσης, για την αντιμετώπιση μετεγχειρητικού πόνου σε ασθενείς της μίας ημέρας. Τέλος, τα ΜΣΑΦ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά σε επώδυνα αλγαισθητικά σύνδρομα, όπως είναι οι οστικοί πόνοι και οι αρθρίτιδες.

Μηχανισμοί δράσης των ΜΣΑΦ

Οι προσταγλανδίνες μεσολαβούν σε επιμέρους αντιδράσεις που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού, ενώ η αυξημένη παραγωγή τους οδηγεί άμεσα σε συμπτώματα όπως πόνος, πυρετός και αγγειοδιαστολή. Οι προσταγλανδίνες παράγονται μετά από ιστική βλάβη με τη δράση της φωσφολιπάσης A_2 στα φωσφολιπίδια που ελευθερώνονται από τις κυτταρικές μεμβράνες. Αρχικά σχηματίζεται αραχιδονικό οξύ με τη δράση της φωσφολιπάσης. Μέσω της δράσης της λιποοξυγενάσης μετατρέπεται το αραχιδονικό οξύ σε υδροξυπεροξειδικά συστατικά που εν συνεχεία μετατρέπονται σε λευκοτριένια. Ο ρόλος των τελευταίων δεν είναι καλά καθορισμένος, αλλά φαίνεται πως ενέχεται στην ενίσχυση ορισμένων εκδηλώσεων του πόνου.

Η άλλη οδός μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέως γίνεται με τη δράση της κυκλοοξυγενάσης (COX-1, COX-2). Αρχικά σχηματίζονται κυκλικά ενδοϋπεροξειδία (PGG_2 , PGH_2) που με τη σειρά τους μετατρέπονται σε προστακυκλίνη, προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες. Η PGE_2 ενεργοποιεί άμεσα τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις, ενώ η προστακυκλίνη ενισχύει το τοπικό οίδημα λόγω απελευθέρωσης της βραδυκινίνης. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την παραγωγή προσταγλανδινών μέσω αναστολής του ενζύμου COX (συνθετάση της προσταγλανδίνης).

Ο μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ φαίνεται ότι σχετίζεται όχι μόνο με την αναστολή στη σύνθεση των προσταγλανδινών (δράση στο ένζυμο κυκλοοξυγενάση) αλλά και με την επίδραση στην παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, την αναστολή μετανάστευσης λευκών αιμοσφαιρίων, τη σταθεροποίηση των μεμβρανών των λυσοσωματίων και την αναστολή των λευκοτριενίων μέσω αδρανοποίησης του κύκλου της λιποοξυγενάσης.

Φαρμακολογία

Τα ΜΣΑΦ είναι ασθενή οξέα (όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ), φαινολικά οξέα (δικλοφενάκη), οξικά οξέα (ινδομεθακίνη), φαινυλπροπιονικά οξέα (ιβουπροφένη) και ναφθυλπροπιονικά οξέα (ναπροξένη).

Όλα τα μη-εκλεκτικά ΜΣΑΦ απορροφώνται καλά από το έντερο, ενώ τα περισσότερα από αυτά συνδέονται σε ποσοστό > 80% με πρωτεΐνες και μπορεί να εκτοπίσουν άλλα φάρμακα με ισχυρή σύνδεση με πρωτεΐνες (π.χ. κουμαρινικά παράγωγα, φαινυτοΐνη, αναστολείς MEA κ.ά.). Όλα τα ΜΣΑΦ υφίστανται ηπατικό μεταβολισμό και απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Για το λόγο αυτό η δοσολογία πρέπει να τροποποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία. Η παρακεταμόλη έχει λιγότερες παρενέργειες συγκριτικά με τα άλλα ΜΣΑΦ, ενώ εμφανίζει σημαντική ηπατοτοξική δράση σε πολύ υψηλές δόσεις. Η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ πολύ συχνά προκαλούν στομαχικές διαταραχές, αίσθημα καύσου, ναυτία και δυσπεψία, ενώ μερικοί ασθενείς εμφανίζουν έλκη του γαστρικού βλεννογόνου, που σχετίζεται με την αναστολή της μεσολαβούμενης από τις προσταγλανδίνες έκκριση βλέννης και διττανθρακικών. Γι' αυτό σήμερα γίνεται προσπάθεια να παραχθούν ΜΣΑΦ που να έχουν εκλεκτική δράση μόνο στην COX-2 και ελάχιστη ή καθόλου στην COX-1. Οι παρενέργειες από το ΜΣΑΦ εξαρτώνται από τη σχέση στη δράση τους στις COX-2/COX-1. Για παράδειγμα η σχέση COX-2/COX-1 είναι:

- για την ασπιρίνη 1/1666 (γι'αυτό προκαλεί γαστρορραγίες)
- για τη δικλοφενάκη 1/0,8
- για τη μεσουλίδη 1/0,162 (γι'αυτό είναι σπάνιες οι διαταραχές κατά τη χρήση της)

Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη, κεφαλαλγία και υπνηλία. Με εξαίρεση την παρακεταμόλη, όλα τα ΜΣΑΦ εμφανίζουν αντιαιμοπεταλιακή δράση, ενώ η ασπιρίνη ακετυλιώνει μη αναστρέψιμα τα αιμοπετάλια αναστέλλοντας την προσκολλητικότητα των αιμοπεταλίων για 1-2 εβδομάδες. Αντίθετα, η αντιαιμοπεταλιακή δράση των ΜΣΑΦ είναι αναστρέ-

ψιμη και διαρκεί περίπου 5 χρόνους ημίσειας ζωής (24-96 ώρες).

Από τους νεφρούς δεν αναμένονται γενικά παρενέργειες σε αρρώστους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Όταν όμως η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, τότε μπορεί να εκδηλωθούν προβλήματα όπως νεφρωσικό σύνδρομο και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Η κετορολάκη χρησιμοποιείται ευρέως στις ΗΠΑ αλλά και στην Ευρώπη, ενώ δεν είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα. Αντίθετα, με τα άλλα ΜΣΑΦ χορηγείται ΕΦ και εμφανίζει παρατεταμένη αναλγησία, απουσία ερεθισμού στο σημείο έγχυσης, όπως και έλλειψη αθροιστικής δράσης. Τα νεώτερα ΜΣΑΦ έχουν ασθενέστερη δράση από τα κλασσικά ΜΣΑΦ, αλλά επειδή είναι ασφαλέστερα, μπορούμε να τα χρησιμοποιούμε σε μεγαλύτερες δόσεις.

Σήμερα συζητείται η ύπαρξη και της COX-3 που παράγεται στα εγκεφαλικά κύτταρα και πιθανόν να εξηγήσει την αντιφλεγμονώδη δράση της παρακεταμόλης, της οποίας ο ακριβής μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος, πάντως το γνωστό είναι ότι έχει πολύ ασθενή αντιπροσταγλανδινική δράση σε περιφερικούς ιστούς.

Αν η θεραπεία με ΜΣΑΦ ξεπερνά το δίμηνο, κάτι πολύ συχνό στο χρόνιο πόνο, τότε ανά δίμηνο πρέπει να ελέγχονται:

- ουρία, κρεατινίνη
- χρόνοι ροής, πήξης και προθρομβίνης
- τρανσαμινάσες και αλκαλική φωσφατάση
- ουρικό οξύ αίματος και
- γενική αίματος

Εκλεκτικοί ανταγωνιστές COX-2

Οι δύο κύριοι ανταγωνιστές της COX-2 που έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη ανήκουν στην κατηγορία των κοξιμπών. Η ροφεκοξίμπη, όπως και η σελεκοξίμπη προσφέρουν σημαντική αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ λόγω της εκλεκτικής ανασταλτικής δράσης τους στην COX-2, εμφανίζουν σημαντική ασφάλεια από το γαστρεντερικό σύστημα. Ιδιαίτερα η ροφεκοξίμπη (νίοxx) έχει το σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της σελεκοξίμπης να παρέχει με μία μόνο δόση 24ωρη αναλγητική δράση.

2. ΣΥΝΟΔΑ Ή ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΑ

Με τον όρο “συνοδά” (adjuvant) νοούνται τα φάρμακα που η πρωταρχική τους ένδειξη είναι άλλη από τον πόνο, αλλά δρουν αναλγητικά σε ορισμένες επώ-

δυνες καταστάσεις.

Συνήθως χορηγούνται μαζί με τα παραδοσιακά αναλγητικά και επιτρέπουν:

- α. να αντιμετωπιστεί ένας πόνος που δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στα παραδοσιακά αναλγητικά,
- β. να μειωθούν οι δόσεις των αναλγητικών και άρα και οι παρενέργειές τους και
- γ. να αντιμετωπιστούν άλλα συμπτώματα εκτός από τον πόνο.

Τα φάρμακα αυτά είναι τα: αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, κορτικοστεροειδή, A₂ αγωνιστές (κλονιδίνη), κεταμίνη, καλσιτονίνη, νευροληπτικά, αγχολυτικά, ηρεμιστικά, τοπικά αναισθητικά, μυοχαλαρωτικά, διψωσφονικά, αντιισταμινικά.

Αντικαταθλιπτικά

Φάρμακα κεντρικώς δρώντα, χρησιμοποιούνται συχνά στο χρόνιο πόνο, κυρίως το νευροπαθητικό, σαν θεραπευτικά μέσα πρώτης γραμμής, ενώ συγχρόνως θεραπεύουν τη συνυπάρχουσα ψυχική νοσηρότητα. Τα τελευταία σαράντα χρόνια η έρευνα έχει επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών (ANK) στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Παρόλα αυτά όμως, δεν χρησιμοποιούνται σήμερα επαρκώς.

Τα ANK μπορεί να είναι αποτελεσματικά στο χρόνιο πόνο μέσω ενός ή περισσότερων μηχανισμών. Η πρωταρχική τους φαρμακολογική δράση είναι να παρεμποδίζουν την επαναπρόσληψη των μονοαμινοεργικών νευρομεταβιβαστών (σεροτονίνη και νορεπινεφρίνη) στο ΚΝΣ. Μπορεί ακόμα να αυξάνουν τα επίπεδα της 5-HT και με αυτές τις δράσεις τους πιστεύεται ότι ενισχύουν τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου μέσα στο ΚΝΣ και έτσι τροποποιούν τη δραστηριότητα στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, προκαλώντας αναλγησία. Βελτιώνουν τις συνυπάρχουσες ψυχικές διαταραχές (η κατάθλιψη μπορεί να χειροτερέψει την αντίληψη του πόνου). Προκαλούν εξασθένηση των συμπτωμάτων εξαιτίας του πόνου – διαταραχές ύπνου, όρεξης – που οδηγούν σε νοσηρότητα και ανικανότητα και τέλος ενισχύουν την αναλγησία με οπιοειδή.

Είναι αποτελεσματικά στον καυστικό δυσαισθητικού τύπου πόνο που υποδηλώνει νευρική βλάβη, όπως π.χ. στη μεθερπητική νευραλγία.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Η πρώτη γενιά τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (π.χ. αμιτριπυλίνη, ιμιπραμίνη, δοξεπίνη) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, τον οποίο αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά. Ο

λόγος που οδηγεί την έρευνα σε άλλους παράγοντες είναι οι ισχυρές παρενέργειες.

Από τα επόμενα φάρμακα η δεσιπραμίνη, που έχει τις λιγότερες παρενέργειες, μπορεί να πλησιάσει το αναλγητικό αποτέλεσμα της αμιτριπυλίνης στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Η δεσιπραμίνη, όπως και η αμιτριπυλίνη είναι αναστολέας της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης.

Πρέπει να γνωρίζουμε ότι παρ'ότι η αντικαταθλιπτική δράση αυτών των παραγόντων μπορεί ν'απαιτήσει αρκετές εβδομάδες, η αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να γίνει σε λίγες ημέρες ή να χρειασθεί 1-3 εβδομάδες και ν'απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις φθάνοντας μερικές φορές το ύψος της αντικαταθλιπτικής δόσης για κάποιους αρρώστους.

Οι παρενέργειες των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών εξαρτώνται από τη συγγένεια του κάθε φαρμάκου με τους υποδοχείς (π.χ. αντιχολινεργικό, αντισταμινικό, H₁, H₂, αδρενεργικό, σεροτονινεργικό). Συνήθως προκαλούν αύξηση στην καρδιακή συχνότητα κυρίως η δεσιπραμίνη, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα όπως και ορθοστατική υπόταση, η οποία μπορεί να είναι επικίνδυνη, ιδιαίτερος σε καρδιολογικούς αρρώστους και ηλικιωμένους.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)

Οι SSRIs αναστέλλουν εκλεκτικά την επαναπρόσληψη σεροτονίνης από τους νευρώνες, με μικρή όμως δράση σε άλλους υποδοχείς. Πιστεύεται λοιπόν ότι το προφίλ των παρενεργειών τους είναι καλύτερο.

Ως ομάδα οι SSRIs (και οι μεταβολίτες τους) αναστέλλουν τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 που εμπλέκονται στο μεταβολισμό πολλών ουσιών και φαρμάκων. Φάρμακα που αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλες ουσίες και φάρμακα. Στην κατηγορία αυτή φαρμάκων ανήκουν η φλουοξετίνη (Ladose), η παροξετίνη (Seroxat), η σιταλοπράμη (Seropram) και η φλουβοξαμίνη (Dumygrox). Αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης είναι η βενλαφαξίνη (Efexor).

Οι πιο συχνές παρενέργειες των SSRIs είναι οι διαταραχές ύπνου, ανησυχία, άγχος, τρόμος, σεξουαλική δυσλειτουργία και πονοκέφαλος. Σπανίως παρουσιάζονται εξωπυραμικά συμπτώματα, αρθραλγίες και υπογλυκαιμία. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στην αλληλεπίδραση SSRIs και MAOIs, γιατί προκαλείται σύνδρομο με κοιλιακό πόνο, διάρροια, εφίδρωση, εκθρότητα, μυοκλονίες, υπερκίνητικότητα και ευερεθιστότητα. Τέλος, μπορεί να παρουσιαστεί καρδιαγγειακή καταπληξία και θάνατος.

ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΤΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Οι σταθεροποιητές μεμβράνης ανήκουν στα συνοδά φάρμακα των αναλγητικών. Χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση χρονίων επώδυνων συνδρόμων (κακοήθη και μη κακοήθη). Σταθεροποιητές μεμβράνης είναι τα: Αντιεπιληπτικά, τοπικά αναισθητικά και τα κορτικοστεροειδή.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα (αντι Ε)

Τα αντι Ε είναι ευρέως αποδεκτά για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, ιδιαιτέρως του καυστικού, διαξιφιστικού και δυσαισθητικού πόνου.

Η πρώτη χρήση αντι Ε αποδίδεται στον Trousseau ο οποίος πρότεινε το 1853 ότι τα παροξυσμικά επεισόδια πόνου στη νευραλγία τριδύμου (TN) οφείλονται στην παροξυσμική εκπόλωση του τρίδymου νεύρου και είναι όμοια με τις φλοιώδεις παροξυσμικές εκπολώσεις των ασθενών που πάσχουν από επιληψία.

Ο ακριβής τρόπος δράσης αυτών των φαρμάκων δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται ότι ελαττώνουν την ευερεθιστότητα του φλοιού του εγκέφαλου στα ερεθίσματα που προέρχονται από την περιφέρεια και το νωτιαίο μυελό. Ακόμα θεωρείται ότι είναι δυνατόν να μεταβάλλουν τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών. Είναι γνωστό ότι η καρβαμαζεπίνη μπορεί ν'αυξήσει τα επίπεδα της 5-HT στον εγκέφαλο και το βαλπροϊκό νάτριο μπορεί ν'αυξήσει τα επίπεδα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Και η 5-HT και το GABA είναι γνωστοί ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές.

Η καρβαμαζεπίνη (Tegretol) έχει εγκριθεί από τον FDA (Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων) στις ΗΠΑ για τη θεραπεία της νευραλγίας τριδύμου και γλωσσοφαρυγγικού νεύρου. Έχει μελετηθεί επίσης στη διαβητική νευροπάθεια με καλά αποτελέσματα εν αντιθέσει με τη μεθερπητική νευραλγία στην οποία δεν υπήρχαν καλά αποτελέσματα.

Η καρβαμαζεπίνη, το βαλπροϊκό νάτριο μαζί με την φενντοϊνη και την κλοναζεπάμη (τη μόνη από τις βενζοδιαζεπίνες) χρησιμοποιούνται ευρύτατα και είναι αποτελεσματικά στον οξύ διαξιφιστικό πόνο νευροπαθητικού τύπου όπως π.χ. η νευραλγία τριδύμου.

Η αρχική δόση της καρβαμαζεπίνης (Tegretol) είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα και στη συνέχεια προοδευτική αύξηση με 200 mg ανά διήμερο μέχρι και τιμές 800-1200 mg/24 h.

Οι παρενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και περιλαμβάνουν λευκοπενία, λήθαργο, διπλωπία, ναυτία,

έμετο, υπονατριαιμία, μεταβολή στην ηπατική λειτουργία και κατακράτηση υγρών. Όλα είναι συνήθως αναστρέψιμα με την ελάττωση της δόσης.

Έλεγχος της γενικής αίματος και των αιμοπεταλίων κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες γίνεται κάθε εβδομάδα, μετά κάθε μήνα τους επόμενους 6 μήνες και τέλος κάθε τρίμηνο.

Το βαλπροϊκό Na (depakine) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν συνοδό αντί Ε όπως η φαινυτοΐνη και οι βενζοδιαζεπίνες καθώς και σε συνδυασμό με ANK. Αυτός όμως ο συνδυασμός απαιτεί αυστηρό έλεγχο των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό καθώς και μετρήσεις του χρόνου προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστικής ιδίως όταν χορηγείται μαζί με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Η θεραπεία μπορεί ν'αρχίσει με μία δόση 250 mg μία ή δύο φορές την ημέρα τιτλοποιώντας με μία αύξηση της τάξης των 250 mg/εβδομάδα, ενώ ελέγχονται τα επίπεδα στο αίμα. Οι θεραπευτικές δόσεις μπορεί να φθάσουν από 250 mg σε 1000 mg την ημέρα σε 3 δόσεις, με θεραπευτικά επίπεδα μεταξύ 50-100 µg/ml.

Η φενυτοΐνη (Epanutin) είναι χρήσιμη στο νευροπαθητικό πόνο σε δόση 100-250 mg 2-4 φορές την ημέρα, ενώ ελέγχονται τα επίπεδα ορού (10-20 µg/ml). Τ' αποτελέσματα φαίνονται 3-5 ημέρες μετά την πρώτη δόση.

Τελευταία η γκαμπαπεντίνη (GBP - neurontin) είναι το συχνότερο συνταγογραφούμενο αντι Ε για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης του είναι:

- α. Ενίσχυση της αναστολής της GABAμινεργικής νευρομεταβίβασης.
- β. Ελάττωση της διεγερτικής γλουταμινεργικής νευρομεταβίβασης και
- γ. Μεταβολή της αγωγιμότητας της μεμβράνης (Na⁺, Ca⁺⁺).

Η GBP συνετέθη σαν ένα δομικό ανάλογο του GABA το 1994. Το GABA δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ η GBP τον περνά.

Η GBP δεν αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα επειδή:

- α. δεν μεταβολίζεται,
- β. δεν επηρεάζει τα μικροσωμιακά ηπατικά ένζυμα,
- γ. δεσμεύεται ελάχιστα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος,
- δ. αλληλεπιδρά ελάχιστα με φάρμακα και
- ε. ελαττώνεται η βιοδραστικότητα της GBP κατά 20% εάν χορηγηθούν αντιόξινα 2 ώρες μετά τη λήψη της.

Η GBP αποβάλλεται από τα ούρα, γ'αυτό θα πρέπει να τροποποιείται η δόση της σε αρρώστους με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η δόση της είναι

300-1800 mg την ημέρα με μέγιστη δόση 2400 mg/24h.

Κορτικοστεροειδή

Φαίνεται ότι δρουν αναλγητικά με διάφορους μηχανισμούς. Εμφανίζουν άμεση αντιφλεγμονώδη δράση, επειδή ελαττώνουν τη συγκέντρωση των ιστικών διαβιβαστών της φλεγμονής, διαμέσου της αναστολής της ενεργοποίησης της φωσφολιπάσης A₂, τα οποία ενεργοποιούν τους αλγούποδοχείς. Ακόμα μπορούν να μειώσουν την πυροδότηση που προέρχεται από περιοχές με νευρική βλάβη, γιατί έχουν σταθεροποιητική δράση στη μεμβράνη των νευρικών απολήξεων. Αυτή η δράση ελαττώνει τη ρυθμική πυροδότηση των νωτιαίων κινητικών νευρώνων, αυξάνοντας την περίοδο ηρεμίας της μεμβράνης, δηλαδή προκαλώντας υπερπόλωση.

Στο χρόνιο πόνο μη κακοήθους αιτιολογίας χρησιμοποιούνται σε μικρές δόσεις για τη συμπτωματική ανακούφιση φλεγμονωδών παθήσεων ή πόνου νευροπαθητικού τύπου.

Στον πόνο κακοήθους αιτιολογίας χρησιμοποιούνται σε μικρές ή μεγαλύτερες δόσεις για την ανακούφιση από οστικούς πόνους, πόνους οφειλόμενους σε αυξημένη ενδοκράνια πίεση, σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, σε νευροπαθητικό πόνο από πίεση ή διήθηση νεύρων, σε διάταση κοίλων σπλάχνων ή της κάψας των συμπαγών σπλάχνων.

Το σκεύασμα εκλογής είναι η δεξαμεθαζόνη, χρησιμοποιούνται επίσης η πρεδνιζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη.

Τοπικά αναισθητικά

Εκτός από την ευρεία χρήση τους για αναλγησία με ενδονωτιαία χορήγηση, τα τοπικά αναισθητικά μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος ή ενδοφλέβια για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.

Τα τοπικά αναισθητικά δρουν σταθεροποιώντας την κυτταρική μεμβράνη των νευρικών κυττάρων με προσκόλληση, εμποδίζοντας τη διάνοξη των διαύλων ιόντων Na⁺ και ελαττώνοντας τη διαπερατότητα της στα ιόντα Na⁺. Αναστέλλουν την εκπόλωση, αποκλείουν τη μετάδοση ώσης και προκαλούν αναλγησία.

Χορηγούνται για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου που αντιστέκεται σε άλλες θεραπείες και κυρίως όταν συνυπάρχει δυσαισθησία. Από του στόματος χρησιμοποιείται η υδροχλωρική μεξιλετίνη (Mexitil) σε δόση 100-400 mg την ημέρα, αν δεν υπάρχει αντένδειξη από το καρδιαγγειακό. Για ενδοφλέβια χορήγηση χρησιμοποιείται η λιδοκαΐνη (xylocaine) σε δόση 1-5 mg/kg σε βραδεία έγχυση εντός 30-60 min.

Εξαιτίας των σημαντικών επιδράσεων της λιδοκαΐνης τόσο στο ΚΝΣ όσο και στο μυοκάρδιο θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή.

NMDA Ανταγωνιστές

Τα φάρμακα που ανήκουν σ'αυτή την κατηγορία αναλγητικών και έχουν χορηγηθεί για τον έλεγχο του πόνου, είναι η κεταμίνη, η μεμαντίνη και η αμανταδίνη.

Η αναλγητική τους δράση οφείλεται στον αποκλεισμό των NMDA υποδοχέων (N-μεθυλ-Δ-ασπαραγικό οξύ), η δραστηριότητα των οποίων προκαλεί το φαινόμενο wind up (κούρδισμα) τόσο στον αλγαισθητικό όσο και στο νευροπαθητικό πόνο.

Κεταμίνη

Οι NMDA υποδοχείς βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και η κεταμίνη δοκιμάστηκε πρώτα σε ενδονωτιαία χορήγηση. Είναι όμως αποτελεσματική και σε ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση. Η χρήση της είναι πρόσφατη, αλλά η μέχρι τώρα εμπειρία είναι ενθαρρυντική στις περιπτώσεις που έχει εγκατασταθεί κεντρική ευαισθητοποίηση (wind-up) όπως σε διάφορα χρόνια επώδυνα σύνδρομα και στο νευροπαθητικό πόνο. Επειδή μπορούν να εμφανιστούν οι γνωστές παρενέργειες της κεταμίνης, όπως διέγερση και εφιάλτες, η χορήγησή της πρέπει να συνοδεύεται από μία βενζοδιαζεπίνη.

A₂ αγωνιστές (κλονιδίνη)

Ανήκει στα κεντρικώς δρώντα αδρενεργικά φάρμακα. Δρα ελαττώνοντας την κεντρική αδρενεργική εκφόρτιση (στο φλοιό και στο ΝΜ). Η κλονιδίνη είναι το φάρμακο που χρησιμοποιείται και έχει φανεί αποτελεσματική σε διάφορα νευροπαθητικά και μη σύνδρομα, στο νευροπαθητικό πόνο του καρκίνου, καθώς και στην κεφαλαλγία ως προληπτικό στην εμφάνισή της. Οι κυριότερες επιπλοκές της είναι η ξηροστομία και η καταστολή. Υπόταση επίσης μπορεί να εμφανιστεί καθώς και το φαινόμενο Rebound.

Η κλονιδίνη δεν θεωρείται φάρμακο πρώτης γραμμής, συνίσταται όμως η χρήση της για κάθε περίπτωση χρόνιου πόνου που αντιστέκεται σε άλλες πιο παραδοσιακές αγωγές.

Διφωσφονικά άλατα

Πρόκειται για συνθετικές ενώσεις ανάλογες του

πυροφωσφορικού οξέος, που είναι όμως ιδιαίτερα ανθεκτικές στις χημικές και ενζυματικές διασπάσεις. Η δράση τους εκδηλώνεται με τρεις τρόπους:

α. Προσροφώνται στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη και τους καθιστά ανθεκτικούς στην οστεοκλαστική απορρόφηση.

β. Εμποδίζουν την ωρίμανση των προγονικών οστεοκλαστών σε ώριμους δραστικούς οστεοκλάστες και γ. Καταστέλλουν τη λειτουργία των ώριμων οστεοκλαστών.

Οι οστεολυτικές καταστροφές αποτελούν μείζονα αιτία υπερασβεστιαϊμίας στους καρκινοπαθείς. Η υπερασβεστιαϊμία προκαλεί ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου με αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού διήθησης στα εσπειραμένα σωληνάρια (GFR) και συνεπώς αύξηση της κρεατινίνης. Τα διφωσφονικά είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του πόνου τόσο σε καλοήθεις καταστάσεις (οστεοπόρωση, v. Paget) όσο και σε κακοήθεις καταστάσεις (οστικές μεταστάσεις καρκίνου μαστού, προστάτου κ.λ.π.).

Σήμερα, κλινικά περισσότερο διαδεδομένοι παράγοντες για συμπληρωματική αναλγητική θεραπεία είναι η παμιδρονάτη, η κλοδρονάτη και η αλενδρονάτη.

Καλσιτονίνη

Ορμόνη που παράγεται από τα C κύτταρα του θυρεοειδούς αδένου. Η αναλγητική της δράση αρχικά αποδόθηκε στη βελτίωση της οστικής βλάβης αλλά φαίνεται ότι έχει και κεντρική αναλγητική δράση. Αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται στη δράση της πάνω στο πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP) που είναι γνωστός διεγερτικός νευρομεταβιβαστής. Εκτός από την οστεοπόρωση και τους οστικούς πόνους του καρκίνου, η καλσιτονίνη έχει δοκιμαστεί σε διάφορα είδη ανθεκτικού νευροπαθητικού πόνου, όπως στον πόνο φάντασμα και στο συμπαθητικά διατηρούμενο πόνο. Χορηγείται ενδομυϊκά, ενδοφλέβια, επισκληρίδια και από το ρινικό βλεννογόνο σε δόση 100-200 I.U./24ωρο.

Νευροληπτικά

Ο ρόλος τους είναι περιορισμένος και δεν έχει αποδειχθεί η αναλγητική τους δράση. Πάντως μπορεί να είναι χρήσιμα, σε μικρές δόσεις, για τον έλεγχο ναυτίας και εμέτου. Ακόμα μπορούν να δοκιμαστούν σε περιπτώσεις ανθεκτικού νευροπαθητικού πόνου. Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι οι φαινοθειαζίνες (Largactil, Zuledin).

Βενζοδιαζεπίνες

Παρά τα περιορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν την αναλγητική τους δράση μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, κυρίως ως αγχολυτικά, αλλά και για τη μυοχάλαση που προκαλούν ορισμένες από αυτές σε καταστάσεις πόνου που συνοδεύονται από μυϊκό σπασμό ή σπαστικότητα.

Μυοχαλαρωτικά

Εκτός από την κλοναζεπάμη που ήδη αναφέρθηκε και ορισμένες βενζοδιαζεπίνες (κυρίως διαζεπάμη) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μυοχαλαρωτικό η βακλοφαίνη. Μπορεί να φανεί χρήσιμη σε καταστάσεις που συνοδεύονται από μυϊκή υπερτονία ή σπαστικότητα, όπως είναι διάφορες βλάβες του νωτιαίου μυελού, αλλά και σε καταστάσεις χρόνιου μυϊκού σπασμού. [Baclofen σε δόση 15-80 mg (5-20 mg x 3) προοδευτική αύξηση ανά 3-4 ημέρες].

Αναλγητικές ουσίες για τοπική εφαρμογή

Τρεις τύποι ουσιών έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του πόνου:

- α) Τοπικά αναισθητικά: Xylocaine 5%, EMLA (ξυλοκαΐνη + πριλοκαΐνη).
- β) Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- γ) Καψαϊσίνη, καθώς και διάφοροι συνδυασμοί.

Καψαϊσίνη

Η καψαϊσίνη που περιέχεται στις κόκκινες πιπεριές, είναι γνωστό ότι απελευθερώνει μικρά πεπτιδία που βρίσκονται στους πρωτογενείς κεντρομόλους νευρώνες του άλγους. Αυτό αφορά κυρίως την ουσία P, η οποία είναι γνωστός νευρομεταβιαστής στο

οπίσθιο κέρασ του Ν.Μ. Η καψαϊσίνη κυκλοφορεί σαν κρέμα σε συγκέντρωση 0,025% ή 0,075% για τοπική επίθεση σε περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου κυρίως, αλλά και σε επώδυνες αρθρίτιδες μικρών αρθρώσεων. Η κυριότερη παρενέργειά της είναι η πρόκληση καυσαλγίας.

Τέλος, στα συνοδά φάρμακα μπορούμε να συμπεριλάβουμε και τα φάρμακα που χορηγούνται προληπτικά για να προλάβουν ή να περιορίσουν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες των αναλγητικών φαρμάκων, όπως π.χ. τα αντιεμετικά, τα υπακτικά και τα προστατευτικά του γαστρικού βλεννογόνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bushnell TG, Justins DM: Choosing the right analgesic. A guide to selection. *Drugs* 1993; 46:394-408.
2. Barkin RL, Fawcett J: The management challenges of chronic pain: The role of antidepressants. *Am J Therap* 2000; 7:31-47.
3. Hawkey CJ: COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307-314.
4. Karlsten R, Gordth T: How do drugs relieve neurogenic pain? *Drugs Aging* 1997; 11(5):398-412.
5. Morgan GE Jr, Mikhail MS: Pharmacological interventions in pain management. In *Clinical Anesthesiology*, chapter 18, Appleton and Lange, 2nd edition 1996.
6. Orser Beverley et al: Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86:903-7.
7. Πλέσια Ε. "Ο πόνος και η αντιμετώπισή του". Μη οπιοειδή αναλγητικά. Σύνοδα των αναλγητικών φάρμακα. Σημειώσεις. Νοσ. Υπηρεσία-Νοσηλευτικές ειδικότητες ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός". Αθήνα 2002.
8. Φίλος Κ: Νέοι ορίζοντες στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Πρακτικά 4^{ης} ημερίδας Πόνου 2001.

Επεμβατικές τεχνικές

Δ. Δίπλας

Ο χρόνιος πόνος είτε κακοήθους είτε καλοήθους αιτιολογίας δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπίζεται πάντοτε με τις συμβατικές μεθόδους, αλλά είναι απαραίτητη η χρήση επεμβατικών τεχνικών για την αντιμετώπισή του. Πριν όμως την εφαρμογή επεμβατικών μεθόδων θα πρέπει αφενός να εξαντληθούν όλες οι μη επεμβατικές εναλλακτικές επιλογές, αφετέρου πρέπει να σταθμιστούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη που περικλείει η εκάστοτε επεμβατική παρέμβασή μας.

Με δεδομένο το μεγάλο αριθμό ασθενών που σήμερα σε όλο τον κόσμο προσβάλλονται από κακοήθη νοσήματα και υποφέρουν από πόνους που αντιμετωπίζονται ανεπαρκώς, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) για να καταστήσει δυνατή την όσο δυνατόν μεγαλύτερη διάδοση της αντιμετώπισης του πόνου, συνιστά τη χρήση των πλέον απλών μεθόδων για την καταπολέμησή του και ειδικά τη χορήγηση φαρμάκων (αντιφλεγμονώδη, μη οπιοειδή αναλγητικά, οπιοειδή αναλγητικά και συνοδά φάρμακα, σύμφωνα με τη γνωστή κλίμακα της ΠΟΥ) από του στόματος. Έτσι η ΠΟΥ συνιστά τη χρήση ειδικών επεμβατικών τεχνικών μόνο επί αποτυχίας της φαρμακολογικής από του στόματος χορήγησης, δηλ. σε ποσοστό 10-20% των περιπτώσεων άλγους κακοήθους αιτιολογίας. Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο, σε χρόνιο πόνο μη κακοήθους αιτιολογίας και μπορεί να φτάνει και το 40% των περιπτώσεων.

Οι επεμβατικές τεχνικές διακρίνονται σε: **1)** Αναισθησιολογικές, και **2)** Νευροχειρουργικές. Υπάρχουν βέβαια και καθαρά χειρουργικές επεμβάσεις όπως η αρθροπλαστική του ισχίου ή του γόνατος, η εκτομή του μηνίσκου, η δισκεκτομή κ.α. που έχουν εκτός των άλλων το σκοπό να ελέγξουν τον πόνο που προέρχεται από τις συγκεκριμένες παθήσεις. Πλην όμως δεν θα αναφερθούν εκτενώς σε αυτό το σημείωμα.

A. Οι κυριότερες αναισθησιολογικές τεχνικές είναι:

1. Οι αποκλεισμοί νευρών.
 - α. Θεραπευτικοί.
 - β. Διαγνωστικοί-προγνωστικοί.
2. Διαδερμική τοποθέτηση.
 - α. Καθετήρων στον υπαραχνοειδή και τον επισκληρίδιο χώρο για χορήγηση φαρμάκων.
 - β. Ηλεκτροδίων στον επισκληρίδιο χώρο για διέγερση του νωτιαίου μυελού.
3. Τοπικές διηθήσεις επώδυνων σημείων.

Ο νευρικός αποκλεισμός είναι η τεχνική κατά την οποία εγχύεται τοπικό αναισθητικό σε κάποιο χώρο με αποτέλεσμα να διακόπτονται οι αισθητικές και αλγαισθητικές οδοί. Θεραπευτικά χρησιμοποιείται τόσο για τον οξύ όσο και για τον χρόνιο πόνο.

Ενώ για τον οξύ πόνο η χρησιμότητά του και η δράση του είναι προφανής, για τον χρόνιο πόνο δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί γιατί δρα θεραπευτικά. Είναι όμως γνωστό ότι η αναλγητική δράση του διαρκεί πολύ περισσότερο χρόνο (εβδομάδες) πέρα από την αναφερόμενη φαρμακευτική απόδοση του τοπικού αναισθητικού.

Διαγνωστικά οι νευρικοί αποκλεισμοί χρησιμοποιούνται για να πιστοποιηθεί ο τύπος του πόνου, ο παθογενετικός μηχανισμός που τον προκαλεί και η εστία από την οποία προέρχεται. Κι αυτό γιατί πολλές φορές παρά την προσεκτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνώσουμε εάν ο πόνος είναι σωματικός, σπλαγχνικός ή συμπαθητικής αιτιολογίας.

Προγνωστικά ο νευρικός αποκλεισμός με τοπικό αναισθητικό μπορεί να εκτελεσθεί πριν τη χορήγηση κάποιας νευρολυτικής ουσίας ή πριν την εκτέλεση κάποιας νευροχειρουργικής επέμβασης (ριζοτομία, χορδοτομία) ώστε να πεισθούμε ότι ο ασθενής μπορεί να έχει μια παροδική καλύτερευση που προέρχεται από το τοπικό αναισθητικό, προτού προχωρήσουμε σε επεμβάσεις με μονιμότερο αποτέλεσμα.

Οι αποκλεισμοί διακρίνονται σε: α) Σωματικούς περιφερικούς (αποκλεισμός κεφαλής-τραχήλου, αποκλεισμός άνω και κάτω άκρων, αποκλεισμός κορμού), β) Συμπαθητικούς αποκλεισμούς (αστεροειδούς γαγ-

γλίου, θωρακικός, οσφυϊκός, ηλιακού πλέγματος, υπογαστρίου πλέγματος), και γ) Κεντρικούς (υπαραχνοειδής, επισκληρίδιος: αυχενική, θωρακική, οσφυϊκή ιερά).

Στη συνέχεια παρατίθενται ορισμένοι από τους πλέον γνωστούς νευρικούς αποκλεισμούς:

Αποκλεισμός των κρανιακών νεύρων. Οι συνήθεις αποκλεισμοί των κρανιακών νεύρων περιλαμβάνουν: **1)** τον αποκλεισμό του τριδύμου και των κλάδων του, **2)** τον αποκλεισμό του γασσέριου γαγγλίου, **3)** τον αποκλεισμό του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου, και **4)** τον αποκλεισμό του προσωπικού νεύρου. Οι αποκλεισμοί αυτοί των κρανιακών νεύρων είναι χρήσιμοι στην αντιμετώπιση του ανυπόφορου πόνου της κεφαλής και του τραχήλου. Με εξαίρεση τη νευραλγία του τριδύμου οι πιο κοινές ενδείξεις είναι τα σύνδρομα που προέρχονται από καρκινικό πόνο μη αντιμετωπίσιμο. Ειδικά σ'αυτούς τους ασθενείς ο πόνος οφείλεται είτε σε τοπική επέκταση του όγκου, είτε λόγω διήθησης των νεύρων από τον όγκο, είτε λόγω καταστροφής των νεύρων από τον ίδιο όγκο.

Αποκλεισμός παρασπονδυλικών νεύρων. Ο αποκλεισμός αυτός περιλαμβάνει και τους σωματικούς και τους συμπαθητικούς κλάδους των νεύρων αυτών. Γίνεται είτε σε αυχενικό, είτε σε θωρακικό, είτε σε οσφυϊκό επίπεδο, ανάλογα με τον τύπο του πόνου και τις διάφορες ενδείξεις του αποκλεισμού. Ο νευρικός αποκλεισμός σε αυχενικό επίπεδο ενδείκνυται σε σοβαρούς μη αντιμετωπίσιμους πόνους που αφορούν το κεφάλι, τον αυχένα και τα άνω άκρα, όπως π.χ. πόνοι που οφείλονται σε κακώσεις του αυχένα "δίκην μαστιγίου", σε περιαρθρίτιδες, μυοσίτιδα, μετακτινικές αυχεναλγίες. Ένας υψηλός αυχενικός αποκλεισμός του ινιακού νεύρου ενδείκνυται σε μη αντιμετωπίσιμες κεφαλαλγίες ή σε ινιακές νευραλγίες. Αντίθετα οι ασθενείς με σοβαρούς μυοσκελετικούς πόνους στην ωμοπλάτη αντιμετωπίζονται με αποκλεισμό του υπερπλάτιου νεύρου.

Ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός σε θωρακικό επίπεδο ενδείκνυται σε καταστάσεις όπως, πόνος μετά στερνοτομή ή θωρακοτομή, χειρουργικές επεμβάσεις στο μαστό, τραυματικές κακώσεις των πλευρών και του στέρνου, ή σε καταστάσεις χρόνιου πόνου όπως, το σύνδρομο μετά μαστεκτομή, μετά θωρακοτομή, η μεθερπητική νευραλγία, η κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου, και προκειμένου περί καρκινοπαθών πόνος οφειλόμενος σε μεταστατικές εστίες.

Οι παρασπονδυλικοί αποκλεισμοί σε οσφυϊκό επίπεδο έχουν θέση σε επώδυνες καταστάσεις όπως, οσφυαλγία, κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου, μεθερπητική νευραλγία και τα επώδυνα σύνδρομα μετά στερ-

νοτομή.

Οι επιπλοκές που μπορεί να συμβούν κατά την εκτέλεση των παρασπονδυλικών αποκλεισμών οφείλονται είτε στη δράση των τοπικών αναισθητικών, τα οποία μπορεί να ενεθούν ατυχώς είτε ενδοφλεβίως, είτε υπαραχνοειδώς, είτε επισκληριδίως, είτε σε κακώσεις προερχόμενες από τη χρησιμοποιούμενη βελόνη όπως ο πνευμοθώραξ.

Αποκλεισμός μεσοπλεύριων νεύρων. Είναι ένας απλός νευρικός αποκλεισμός και συνήθως δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Χρησιμοποιείται τόσο στον οξύ όσο και στον χρόνιο πόνο. Οι πιο κοινές ενδείξεις σε οξύ πόνο είναι: **1)** μετεχειρητική αναλγησία σε θωρακοτομές, σε επεμβάσεις άνω κοιλίας, σε στερνοτομές, **2)** σε πλευρίτιδες, **3)** σε κατάγματα πλευρών, **4)** σε τραυματικές κακώσεις θωρακικών μυών. Οι καταστάσεις χρόνιου πόνου που μπορούν να αντιμετωπισθούν με αποκλεισμό μεσοπλεύριων νεύρων είναι τα σύνδρομα μετά θωρακοτομή, η μεθερπητική νευραλγία, οι πόνοι που οφείλονται σε διήθηση ή σε πίεση από κακοήθεις όγκους της περιοχής του θώρακα.

Συμπαθητικός αποκλεισμός. Οι αποκλεισμοί των νεύρων του συμπαθητικού χρησιμοποιούνται είτε για διαγνωστικούς είτε για θεραπευτικούς σκοπούς. Στα περιφερικά επώδυνα σύνδρομα ο αποκλεισμός χρησιμεύει στο να διαφοροδιαγνώσουμε το σωματικό πόνο από τον πόνο συμπαθητικής αιτιολογίας. Επαναλαμβανόμενοι αποκλεισμοί μας δίνουν τη δυνατότητα να προβλέψουμε την επιτυχία ή όχι μιας χειρουργικής ή χημικής συμπαθηκτομής.

Οι επώδυνες καταστάσεις που ωφελούνται από ένα συμπαθητικό αποκλεισμό είναι ο πόνος του μέλους φάντασμα, ο πόνος του κολοβώματος μετά από ακρωτηριασμό, η αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία, οι ισχαιμικές περιφερικές αρτηριοπάθειες (πόνος στην ηρεμία), ο σπλαγχνικός πόνος στον καρκινοπαθή κ.α.

Ο συμπαθητικός αποκλεισμός μπορεί να επιτευχθεί σε διάφορα επίπεδα όπως, το αστεροειδές γάγγλιο, τα συμπαθητικά θωρακικά γάγγλια, τα οσφυϊκά συμπαθητικά γάγγλια, το κοιλιακό πλέγμα κ.α. Οι διαδερμικές προσπελάσεις γίνονται παρασπονδυλικά ενδοϋπεζωκοτικά, επισκληριδίως ή υπαραχνοειδώς.

Η διήθηση του αστεροειδούς γαγγλίου με τοπικό αναισθητικό εφαρμόζεται σαν μέθοδος αποκλεισμού του συμπαθητικού συστήματος στο σύστοιχο άνω άκρο. Η αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία είναι ίσως η κύρια ένδειξη για διήθηση του αστεροειδούς γαγγλίου. Άλλες ενδείξεις είναι τα αγγειακά προβλήματα των άνω άκρων, οι κολλαγονοπάθειες, όπως ο ερυθηματώδης λύκος ή η σκληροδερμία, ο πόνος

του κολοβώματος μετά από ακρωτηριασμό άνω άκρου.

Η διήθηση των οσφυϊκών συμπαθητικών γαγγλίων είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση επώδυνων καταστάσεων που αφορούν τα κάτω άκρα είτε οφείλονται σε μετατραυματικά σύνδρομα είτε σε περιφερικές αγγειακές αναπάρκειες, σε έρπη ζωστήρα, σε πόνο μέλους φάντασμα ή πόνο κολοβώματος ή τέλος σε διηθήσεις νεύρων και νευρικών πλεγμάτων από κακοήθεις όγκους.

Η διήθηση του κοιλιακού πλέγματος με τοπικό αναισθητικό και στερεοειδές χρησιμεύει στον πόνο από καρκίνο του παγκρέατος, ή στον πόνο από χρόνια υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα.

Μια εναλλακτική μέθοδος στον συμπαθητικό αποκλεισμό είναι η ενδοφλέβια περιοχική έγχυση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων χρησιμοποιώντας ίσχειμη περίδεση των άκρων, οπότε κάθε φάρμακο που θα δοθεί στη φλεβική κυκλοφορία με αυτήν την τεχνική θα κατευθυνθεί με ανάστροφη ροή στους ιστούς. Το φάρμακο που έχει καθιερωθεί σαν το αποτελεσματικότερο αγγειοδιασταλτικό φάρμακο και θεωρείται το τοπικό αναισθητικό του συμπαθητικού συστήματος είναι η γουανεθιδίνη. Η γουανεθιδίνη εκτοπίζει τη νοραδρεναλίνη που είναι ο νευρομεταβιβαστής του συμπαθητικού συστήματος από τις νευρικές συνάψεις εκτελώντας έτσι ένα παρατεταμένο αποκλεισμό του συμπαθητικού.

Κεντρικός αποκλεισμός. Η χορήγηση ενός τοπικού αναισθητικού ή ενός κορτικοστεροειδούς στον επισκληρίδιο χώρο είναι μέθοδος πολύ δημοφιλής για την αντιμετώπιση του οξέος ή του χρόνιου πόνου. Έτσι πόνοι όπως οσφυαλγίες, ισχυαλγίες, θωρακικοί πόνοι, κολλικοί νεφρού ή των χοληφόρων, μετεχειρητικοί πόνοι, μπορεί να αντιμετωπισθούν με εγχύσεις στο επισκληρίδιο διάστημα κοντά στη θέση της βλάβης.

ΝΕΥΡΟΛΥΣΗ

Η νευρόλυση είναι η εφαρμογή κάποιας χημικής ή φυσικής καταστροφικής ουσίας σε ένα νεύρο.

Αυτή η τεχνική θα πρέπει να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις όπου όλες οι άλλες συντηρητικές θεραπείες έχουν αποτύχει. Είναι κοινή πεποίθηση ότι με εξαίρεση τη νευραλγία του τριδύμου και λίγες άλλες παθήσεις οι νευρολυτικές τεχνικές έχουν σαν κυριότερη ένδειξη το δύσκολο χρόνιο καρκινικό πόνο που επιμένει παρά τις προηγηθείσες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Ενδείξεις νευρολυτικού αποκλεισμού

- Πόνος που ανθίσταται και επιμένει παρά τη λήψη αναλγητικών και την εφαρμογή άλλων λιγότερο παρεμβατικών τεχνικών.
- Σωματικός ή σπλαγχνικός πόνος καλά οριοθετημένος.
- Πόνος καλά περιγραφόμενος.
- Μη πολυεστιακός πόνος.
- Άρρωστοι με περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης.

Κίνδυνοι νευρόλυσης

Δοθέντος ότι η χημική νευρόλυση προσβάλλει αδιακρίτως οποιεσδήποτε δομές του νευρικού ιστού, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι πρόκλησης κινητικής δυσλειτουργίας ή δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Για τούτο επιβάλλεται πάντοτε προηγούμενη δοκιμασία ελέγχου με τοπικά αναισθητικά (ν. αποκλεισμός), όπως ήδη προαναφέρθηκε.

Έτσι κατά την εφαρμογή νευρόλυσης μπορεί να προκληθούν:

- Κινητικές διαταραχές.
- Αυτόνομες διαταραχές.
- Δυσαισθητικός πόνος. Μπορεί να εκδηλωθεί μετά από συμπαθητικό ή κεντρικό νευρολυτικό αποκλεισμό ή ακόμη και μετά από περιφερική νευρόλυση σε ποσοστά 2-28% των αρρώστων.
- Νευρίτιδα έχει παρατηρηθεί μετά από περιφερικό νευρολυτικό αποκλεισμό, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται διάλυμα αλκοόλης.

Ο νευρολυτικός αποκλεισμός δεν δίδει εκ προοιμίου μόνιμη αναλγησία. Νέος πόνος μπορεί να εμφανιστεί 6-12 μήνες μετά τη νευρόλυση. Έχουν παρατηρηθεί αξονική αναγέννηση, πλαστικότητα του ΚΝΣ, και ανάπτυξη νευροπαθητικού πόνου. Για τους λόγους αυτούς το προσδόκιμο επιβίωσης είναι βασικός παράγοντας επιλογής των αρρώστων για νευρόλυση.

Ουσίες που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη χημική νευρόλυση είναι η καθαρή αλκοόλη, η φενόλη και η γλυκερόλη. Η αλκοόλη αποτελεί τον κλασικό νευρολυτικό παράγοντα καταστρέφοντας τις νευρικές ίνες. Προκαλεί έντονο αίσθημα καύσου γι'αυτό αμέσως μετά τη χορήγησή της θα πρέπει να ακολουθήσει η έγχυση τοπικού αναισθητικού. Με ένα Ε.Β. 0,806 η αλκοόλη είναι υποβαρής συγκρινόμενη με το Ε.Ν.Υ. που έχει Ε.Β. 1007 και γι'αυτό όταν ενεθεί στον υπαραχνοειδή χώρο έχει κεφαλική κατεύθυνση. Ενιέμενη όμως σε άλλες θέσεις όπως στην περιοχή του ηλιακού πλέγματος διαχέεται καλύτερα από τα άλλα

φάρμακα. Η φενόλη καταστρέφει και αυτή τις νευρικές ίνες, στην αρχή υπάρχει έντονη η αίσθηση του θερμού, η οποία ακολουθείται από μούδιασμα της περιοχής. Σε καθαρή μορφή η φενόλη είναι υπό μορφή κρυστάλλων. Σε θερμοκρασία περιβάλλοντος είναι υδατοδιαλυτή και μόνο σ'αυτή τη μορφή και σε συγκεντρώσεις 6,7% ασκεί τη νευρολυτική της ιδιότητα. Σε συγκεντρώσεις 1% έχει ιδιότητες απολυμαντικές ενώ σε συγκεντρώσεις γύρω στο 3% έχει ιδιότητες τοπικού αναισθητικού.

Μερικά παραδείγματα νευρολυτικών τεχνικών:

- Νευρόλυση του γασσέριου γαγγλίου για την αντιμετώπιση της νευραλγίας του τριδύμου.
- Υπαραχνοειδής χορήγηση φενόλης ή αλκοόλης για την αντιμετώπιση πόνου κακοήθους αιτιολογίας.
- Ο επισκληρίδιος χώρος δεν χρησιμοποιείται πολύ για επισκληρίδια νευρόλυση. Στα λίγα περιστατικά που αναφέρονται χρησιμοποιείται φενόλη κυρίως σε επίπεδο αυχενικό και θωρακικό.
- Νευρόλυση του κοιλιακού πλέγματος με αιθυλική αλκοόλη για ανακούφιση από τον πόνο που προκαλεί ο καρκίνος του παγκρέατος.
- Οσφυϊκός συμπαθητικός αποκλεισμός (χημική συμπαθηκτομή), για ανακούφιση χρόνιων επώδυνων συνδρόμων των κάτω άκρων. Τα αποτελέσματα της χημικής συμπαθηκτομής είναι ισάξια με αυτά της χειρουργικής συμπαθηκτομής. Σε ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημική οσφυϊκή συμπαθηκτομή διαπιστώθηκε βελτίωση του άλγους ηρεμίας και επούλωση των εξελκώσεων σε ποσοστό 60-80% που διαρκεί 6-36 μήνες. Επειδή μάλιστα οι επιπλοκές της είναι ελάχιστες πιστεύεται ότι ο ρόλος της στην αντιμετώπιση των αγγειοπαθειών θα είναι στο μέλλον πολύ μεγαλύτερος.

Διαδερμική τοποθέτηση καθετήρων στον υπαραχνοειδή και τον επισκληρίδιο χώρο

Η ανακάλυψη των οπιούποδοχέων στο νωτιαίο μυελό έδωσε το έναυσμα για τη χορήγηση οπιοειδών στο χώρο αυτό από το 1979 πράγμα που άλλαξε δραματικά τη δυνατότητα προσφοράς ικανοποιητικής αναλγησίας τόσο στον οξύ όσο και στο χρόνιο πόνο καρκινικής ή μη αιτιολογίας.

Νωτιαία χορήγηση

Ένα μικρό μόνο ποσοστό καρκινοπαθών (3-6%) δοκιμάζει τη νωτιαία αναλγησία για την αντιμετώπιση του πόνου, αφού απλούστερα και οικονομικότερα αναλγητικά σχήματα έχουν αποτύχει. Η κατάλ-

ληλη επιλογή των αρρώστων για νωτιαία αναλγησία είναι βασική προϋπόθεση για την επιτυχία της τεχνικής.

Κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για την εφαρμογή της νωτιαίας χορήγησης οπιοειδών είναι:

- Αποτυχία ελέγχου του πόνου με συντηρητικά θεραπευτικά σχήματα.
- Επιτυχής δοκιμασία ελέγχου του πόνου με την τοποθέτηση προσωρινού νωτιαίου καθετήρα. Η δοκιμασία θεωρείται επιτυχής όταν ο πόνος υποχωρεί τουλάχιστον κατά 50% σε σχέση με τον προαναφερόμενο.
- Απουσία αλλεργίας σε φάρμακα και υλικά.
- Απουσία μόλυνσης ή φλεγμονής στην περιοχή της διαδερμικής προσπέλασης.
- Απουσία διαταραχών ηθικότητας.
- Απουσία διαταραγμένης προσωπικότητας.

Εφόσον τα κριτήρια για νωτιαία αναλγησία πληρούνται τότε πρέπει να γίνει επιλογή του επισκληρίδιου ή υπαραχνοειδούς χώρου και του κατάλληλου συστήματος νωτιαίας χορήγησης των αναλγητικών.

Υπαραχνοειδής ή Επισκληρίδια χορήγηση;

Και οι δύο τεχνικές έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Πέραν τούτου ουσιαστική είναι η στενή παρακολούθηση του αρρώστου (βραχυχρόνιο follow-up). Η επιλογή της οδού και του τρόπου χορήγησης πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του αρρώστου και τις τρέχουσες περιστάσεις.

Επισκληρίδια χορήγηση

Πλεονεκτήματα:

1. Δυνατότητα επιλογής δερμοτομίου/νευροτομίου.
2. Λείπει η απώλεια ENY και η εμφάνιση πονοκεφάλων.
3. Ικανότητα της σκληράς μήνιγγας να δρα σαν φραγμός περιορίζοντας τον κίνδυνο επέκτασης πιθανής μόλυνσης.
4. Σε περίπτωση υπεροδοσολογίας το εύρος ασφαλείας είναι μεγαλύτερο.

Μειονεκτήματα:

1. Ίνωση αναπτύσσεται στον επισκληρίδιο χώρο γύρω από τον καθετήρα και μπορεί να τον φράξει. Μεγαλύτερος αριθμός καθετήρων δυσλειτουργεί στα επισκληρίδια παρά στα υπαραχνοειδή συστήματα. Η επισκληρίδια ίνωση αναπτύσσεται σε περίπου 2-3 μήνες. Σε μερικούς αρρώστους μια θήκη ινώδους ιστού αναπτύσσεται από την κορυφή του καθετήρα και σε όλη την πορεία του μέχρι την

έξοδό του, μέσω του τούνελ. Στη διάρκεια της ινωτικής διεργασίας παρατηρείται μια αυξημένη αντίσταση στην έγχυση των διαλυμάτων. Η σκληρά μήνιγγα παχύνεται και οι ινωτικές διεργασίες στον επισκληρίδιο χώρο επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα του εγχεόμενου φαρμάκου. Μοιραία ακολουθεί αύξηση του δοσολογικού σχήματος που αποδίδεται σε "ψευδοανοχή".

2. "Καυστικός πόνος" αναφέρεται από πολλούς αρρώστους κατά την επισκληρίδια έγχυση. Ενέχονται ίωση, φλεγμονή και μόλυνση. Ο πόνος αυτός γίνεται ενίοτε τόσο αφόρητος που ο άρρωστος προτιμάει να αφαιρεθεί το σύστημα και να ζει με τον πόνο της βασικής του νόσου.
3. Κίνδυνος μετακίνησης του καθετήρα.
Τα δύο προαναφερθέντα μειονεκτήματα αποτελούν τις κύριες αιτίες που ο θεράπων ιατρός προτιμά την υπαραχνοειδή χορήγηση σε αρρώστους που ο πόνος τους ανταποκρίνεται στα οπιοειδή.

Υπαραχνοειδής χορήγηση

Πλεονεκτήματα:

1. Μικρότερος κίνδυνος απόφραξης του καθετήρα.
2. Απουσία κινδύνου ίωσης.
3. Απουσία καυστικού πόνου έγχυσης.
4. Μεγαλύτερης διάρκειας και καλύτερης ποιότητας αναλγησία.
5. Μικρότερες δόσεις οπιοειδών (10% της επισκληρίδιας).
6. Λιγότερες επιπλοκές.

Μειονεκτήματα:

1. Απώλεια ENY και πονοκέφαλοι είναι συχνοί, πιθανώς οφειλόμενοι στα διαφορετικά μεγέθη βελόνων/καθετήρων.
2. Αυξημένος κίνδυνος μηνιγγίτιδος.

ΣΥΝΕΧΗΣ Η ΤΜΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΦΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΕΙΣ;

Η **συνεχής** νωτιαία χορήγηση προτιμάται της τμηματικής (εφ'άπαξ) χορήγησης διότι έτσι:

- Επιτυγχάνονται σταθερότερες συγκεντρώσεις στο ENY.
- Αποφεύγονται οι πιθανές τοξικές διακυμάνσεις των οπιοειδών.
- Επιτυγχάνεται ποιοτικότερη αναλγησία.
- Η τεχνική μπορεί να εφαρμοσθεί σε αρρώστους που αδυνατούν να αυτοεξυπηρετηθούν.
- Παρέχει μεγαλύτερη ασφάλεια σε περίπτωση μετακίνησης του καθετήρα από τον επισκληρίδιο

στον υπαραχνοειδή χώρο.

Μετά την επιλογή επισκληριδίου ή υπαραχνοειδούς χορήγησης πρέπει να γίνει επιλογή του συστήματος χορήγησης των αναλγητικών φαρμάκων με κύριο κριτήριο το προσδόκιμο επιβίωσης του αρρώστου, την παράμετρο κόστος-όφελος και το περιβάλλον υποστήριξης του αρρώστου. Τα συστήματα αυτά μπορούν να είναι: α) πλήρως εμφυτευμένα υποδορίως μαζί με την αντλία χορήγησης οπότε το κόστος είναι υψηλό και ενδείκνυται μόνο για ασθενείς με αναμενόμενη μακροχρόνια επιβίωση ή β) μόνο ο καθετήρας να είναι εμφυτευμένος υποδορίως και στο εξερχόμενο άκρο του να συνδέεται με εξωτερική αντλία για χορήγηση του φαρμάκου.

B. Οι κυριότερες νευροχειρουργικές επεμβατικές τεχνικές είναι:

1. Νευροδιεγερτικές.
2. Νευροακρωτηριαστικές.
3. Νευροπλαστικές.
4. Ενδοκοιλιακή έγχυση οπιοειδών

1. Νευροδιέγερση

Ο ηλεκτρικός ερεθισμός του νευρικού συστήματος με σκοπό τη θεραπεία του χρόνιου πόνου, διενεργείται σε διάφορα επίπεδα (του νευρικού συστήματος) όπως είναι το περιφερικό νεύρο, το γάγγλιο και/ή η ρίζα του τριδύμου, ο νωτιαίος μυελός, ο θάλαμος και ο κινητικός φλοιός.

Από τις διάφορες μορφές νευροδιέγερσης, η διέγερση του ν.μ. είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη και η πιο καλά θεμελιωμένη. Οι ενδείξεις για διέγερση περιφερικού νεύρου είναι βασικά οι ίδιες με τις ενδείξεις για διέγερση του ν.μ.

Η διέγερση του κινητικού φλοιού, του θαλάμου και του γαγγλίου και/ή της ρίζας του τριδύμου μπορεί να είναι αποτελεσματική για ορισμένες ειδικές μορφές πόνου. Ωστόσο οι τεχνικές αυτές εφαρμόζονται σε λίγα μόνο κέντρα και τα δεδομένα για την έκβαση είναι ακόμη αμφιλεγόμενα.

Η διέγερση του νωτιαίου μυελού και του περιφερικού νευρικού συστήματος ήταν η πρώτη κλινική εφαρμογή της θεωρίας της πύλης του πόνου. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, ο ερεθισμός των μεγάλων εμμέλων ινών είναι ικανός να αναχαιτίσει την πληροφορία του επώδυνου ερεθίσματος. Το παράδοξο είναι ότι ενώ η θεωρία της πύλης του πόνου προσέφερε ένα ιδεατό πλαίσιο για τη διαδικασία της μεταβίβασης και τροποποίησης του αλγαισθητικού ερεθίσματος, οι αλγαισθητικοί τύποι του πόνου δεν φαίνεται να ανταποκρίνονται σ'αυτού του είδους τη θεραπεία.

Στην πραγματικότητα, σήμερα, είναι διεθνώς πα-

ραδεκτό ότι η διέγερση του ν.μ. και του περιφερικού ν.σ. είναι αποτελεσματική μόνο ή κατά κύριο λόγο για πόνους νευροπαθητικού τύπου. Γι'αυτό σε πολλά κέντρα η διέγερση του ν.μ. εφαρμόζεται και σε μικτά επώδυνα σύνδρομα, δηλ. για πόνο που έχει και νευροπαθητικά και αλγαισθητικά στοιχεία.

Μέχρι πρόσφατα, πολύ λίγα ήταν γνωστά σχετικά με τους μηχανισμούς που προκαλούν την αναλγητική επίδραση της διέγερσης του ν.μ. και του π.ν.σ. Αυτή η έλλειψη γνώσης εμπόδιζε σ'ένα βαθμό την περαιτέρω ανάπτυξη αυτών των τεχνικών.

Σε περιπτώσεις όπου η φαρμακοθεραπεία αποτυγχάνει ν'ανακουφίσει νευρογενείς μορφές πόνου, η διέγερση του ν.μ. και του π.ν.σ. προσφέρει πολύτιμη αλλά συχνά υποχρησιμοποιούμενη εναλλακτική θεραπευτική λύση.

Οι νευροδιεγερτικές τεχνικές, συγκρινόμενες με φαρμακολογικές ή άλλες επεμβατικές μεθόδους, έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα γιατί είναι αναστρέψιμες και πρακτικά στερούνται παρενεργειών.

Ο αριθμός των αρρώστων που υποβάλλονται σήμερα σε νευροδιεγερτικές τεχνικές, είναι μόνο ένα μικρό ποσοστό αυτών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν.

Εκτός από το κόστος, ένας άλλος λόγος για την υποχρησιμοποίηση της μεθόδου είναι και η έλλειψη γνώσης και ενημέρωσης για τις δυνατότητες της μεθόδου ακόμη και ανάμεσα στους ειδικούς του πόνου. Σε πολλές δημοσιεύσεις και βιβλία με κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του πόνου αυτές οι τεχνικές αναφέρονται με πολύ επιφανειακό τρόπο, αν αναφέρονται και καθόλου.

Διέγερση νωτιαίου μυελού (SCS)

Υπολογίζεται ότι, σήμερα, η SCS εφαρμόζεται σε περίπου 15.000 αρρώστους ετησίως, από τους οποίους οι 5.000 στην Ευρώπη. Αυτό αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό κόστος για την κοινωνία, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη ότι αυτή η μέθοδος απαιτεί εξεύρεση πηγών, δεδομένου ότι αποτελεί μια μακροχρόνια σύνδεση (συχνά για όλη τη ζωή) ανάμεσα στον άρρωστο και το γιατρό. Γι'αυτό, οι άρρωστοι πρέπει να επιλέγονται πολύ προσεκτικά και η απόφαση για να τοποθετηθεί ένα εμφύτευμα πρέπει να στηρίζεται σε πολύ αυστηρά κριτήρια. Επιπρόσθετα, οι υποψήφιοι πρέπει να έχουν ένα προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 1 χρόνο.

Ενδείξεις για διέγερση ν.μ.

Οι ακόλουθες καταστάσεις είναι καλές ενδείξεις για διέγερση του ν.μ.:

- Πόνος οφειλόμενος σε περιφερική νευρική βλάβη.
- Πόνος του κολοβώματος μετά από ακρωτηρια-

σμό.

- Μεθερπητική νευραλγία.
- Πλεξοπάθεια.
- Πολυνευροπάθειες.
- Πόνος που σχετίζεται με ατελείς βλάβες του ν.μ. με διατήρηση της λειτουργίας των μεγάλων αισθητικών ινών.
- Τμηματικός πόνος που εντοπίζεται στο επίπεδο της νωτιαίας βλάβης.
- Χρόνια αυχενική και οσφυοϊερά ριζοπάθεια.
- Σύνθετο Περιοχικό Επώδυνο Σύνδρομο Τύπος II (καυσαλγία).
- Μικτές επώδυνες καταστάσεις, όπως το Failed Back Syndrome. Αυτό είναι μια τυπική περίπτωση μικτού πόνου που χαρακτηρίζεται από ριζίτιδα και πόνο στο κατώτερο μέρος της οσφύος.
- Στηθάγχη ανθιστάμενη στη θεραπεία.

2. Νευροακρωτηριαστικές

Αυτές οι τεχνικές προορίζονται κυρίως για πόνο κακοήθους αιτιολογίας όπου η ποιότητα ζωής έχει μεγαλύτερη σημασία από τη λειτουργική έκβαση. Τέτοιες τεχνικές είναι:

- α.** Η χορδοτομή, δηλ. χειρουργική καταστροφή της νωτιαιοθαλαμικής οδού.
- β.** Η ριζοτομή: καταστροφή των νωτιαίων ριζών.
- γ.** Η γαγγλιεκτομή: εκτομή των γαγγλίων των οπισθίων ριζών.
- δ.** Κεντρικές καταστροφικές διαδικασίες: ακριβείς εντοπίσεις δημιουργίας βλάβης των αλγοδεκτικών οδών στο μέσο εγκέφαλο, διάμεσο εγκέφαλο και φλοιό έχουν επιτευχθεί με τη διαδικασία της υπολογιστικής τομογραφίας και της μαγνητικής συντομιστικής απεικόνισης με στερεοτακτική καθοδήγηση.

Οι νευροχειρουργικές μέθοδοι ενδείκνυνται μόνον όταν οι άλλες μέθοδοι έχουν αποτύχει ή δεν είναι ανεκτές από τον άρρωστο το δε προσδόκιμο επιβίωσης είναι μικρό. Οι κίνδυνοι που μπορεί να παρουσιαστούν με αυτές τις τεχνικές είναι: α) εμφάνιση νέου πόνου σαν αποτέλεσμα της νευρικής καταστροφής, β) μετεχειρητικές νευρολογικές διαταραχές.

3. Νευροπλαστικές

- α.** Επισκληριδιοσκόπηση: Με αυτή επιτυγχάνεται άμεση επισκόπηση της παθολογίας και της ανατομίας του επισκληριδίου χώρου, τοποθέτηση καθετήρα και ηλεκτροδίων επισκληριδίου ή υπαραχνοειδώς, άμεση λύση των συμφύσεων.
- β.** Επισκληρίδιος νευροπλαστική (λύση συμφύσεων με

τον καθετήρα Racz): Οι συμφύσεις που τυχόν δημιουργούνται στον επισκληρίδιο χώρο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κήλης μεσοσπονδυλίου δίσκου ΟΜΣΣ, προκαλούν επανεμφάνιση του πόνου στην οσφύ και τα κάτω άκρα, λόγω οιδήματος και φλεγμονής των νευρικών ριζών εξαιτίας του εγκλωβισμού τους από τις συμφύσεις.

Η συμφυσιόλυση εφαρμόζεται εφόσον έχει αποτύχει η συντηρητική θεραπεία. Με την τεχνική αυτή επιτυγχάνεται η εφαρμογή θεραπευτικών σκευασμάτων πάνω στην πάσχουσα ρίζα με τη βοήθεια ενός καθετήρα (καθετήρας Racz) σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις, συγκριτικά με την ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση αυτών. Τα θεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται είναι υδατοδιαλυτό σκιαγραφικό, τοπικό αναισθητικό, κορτικοστεροειδές, NaCl 10% και η υαλουρονιδάση.

4. Ενδοκοιλιακή έγχυση οπιοειδών

Τοποθέτηση καθετήρα στις πλάγιες εγκεφαλικές κοιλίες με τοπική αναισθησία με εμφύτευση reservoir υποδορίως. Πλεονέκτημα της μεθόδου οι πολύ μικρές δόσεις μορφίνης (0,25-0,5 mg), που χορηγούνται.

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ – ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ

Αυτές μπορούν να καταταγούν σε 2 μεγάλες κατηγορίες:

- Φυσικές.
- Ψυχοκοινωνικές.

Οι φυσικές μέθοδοι έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στα μυοσκελετικά σύνδρομα και ιδιαίτερα στα μυοπεριτοναϊκά. Στις φυσικές μεθόδους περιλαμβάνονται:

- Θερμά επιθέματα.
- Ψυχρά επιθέματα.
- Θεραπευτικές ασκήσεις.

- Αύξηση κινητικότητας (ROM).
- Έλξεις.
- Ακτινοβολία με:
 - Laser χαμηλής ενέργειας
 - Υπεριώδεις ακτίνες
 - Υπέρυθρες ακτίνες
- TENS (διαδερμικός νευρικός ηλεκτρικός ερεθισμός)
- Βελονισμός

Κάθε μία από αυτές τις μεθόδους έχει ενδείξεις και αντενδείξεις, η σωστή όμως εφαρμογή τους μπορεί να ανακουφίσει σημαντικά τον πόνο και ακόμη περισσότερο να συμβάλλει στην αύξηση της κινητικότητας και την αποκατάσταση του αρρώστου, που είναι και ο στόχος της αναλγητικής θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abrams SE. The role of non-neurolytic blocks in the management of cancer pain. In: Abrams SE (Ed.), Cancer pain. Kluwer, Boston 1989.
2. Bonica JJ. Pain due to vascular disease. The management of pain. Lea-Febiger, Philadelphia 1990.
3. Borsook D. Εγχειρίδιο αντιμετώπισης του πόνου (Μετάφραση-Επιμέλεια: Σόνια Καμβούση-Δέα). The Massachusetts General Hospital.
4. Hannington J. Pharmacological target blocks in painful, dystrophic limbs. Textbook of pain. Wall P, Melzack R. Churchill Livingstone, New York 1989.
5. North RB, Ewend MG, Lawton MT. Spinal cord stimulation for chronic intractable pain. Superiority of multichannel devices. Pain 1991; 44:119-130.
6. Orlandini G. Manuale di chirurgia percutanea del dolore. Edizioni medico-scientifiche, Pavia 1996.
7. Πλέσια Ε. "Ο πόνος και η αντιμετώπισή του". Επεμβατικές τεχνικές. Σημειώσεις: Νοσ. Υπηρεσία-Νοσηλευτικές ειδικότητες ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός". Αθήνα 2002.
8. Waldman SD, Leak DW, Kennedy LD, Patt RB. Intraspinal opioid therapy. In: Pratt RB (Ed.), Cancer Pain (2nd ed). JB Lippincott, Philadelphia 1996, pp. 285-328.
9. Warfield CA. Principles and Practice of pain management. McGraw-Hill Inc., New York 1993.

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΠΟΦΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Συντονιστής: **I. Κουτσουβέλης**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση κύριος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρυνση και για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα αποτελεί αντικείμενο σημαντικής ερευνητικής προσπάθειας της ιατρικής κοινότητας που έχει εντατικοποιηθεί τα τελευταία χρόνια.

Η έρευνα αυτή στη μεγαλύτερη έκταση της εκφράζεται με επιδημιολογικές μελέτες και κυρίως τυχαιοποιημένες μελέτες έκβασης θεραπευτικών παραγόντων που αποκρυσταλλώνονται σε κατευθυντήριες οδηγίες των συναινετικών επιστημονικών σωμάτων. Εν τούτοις είναι εύλογο ότι οι επιστημονικές αυτές πρόοδοι και εξελίξεις προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από ερευνητικές προσπάθειες στον τομέα της παθοφυσιολογίας και της κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών της αρτηριακής υπέρτασης.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι μηχανισμοί αυτοί είναι πολυάριθμοι και πολύπλοκοι, συχνά αλληλεπιδρώντες με αποτέλεσμα το θέμα της αιτιοπαθογένειας της αρτηριακής υπέρτασης να παραμένει σκοτεινό και δύσκολα προσπελάσιμο.

Σκοπός του παρόντος συμποσίου είναι η αναλυτική προσέγγιση των μηχανισμών αυτών που θα επιτρέψει την ορθολογικότερη κατανόηση της λεγόμενης εξατομικευμένης αντιυπερτασικής θεραπείας

Η σημασία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος για τη ρύθμιση της πίεσης είχε αναγνωριθεί από τη δεκαετία του 30. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα επεμβαίνει στις άμεσες μεταβολές της πίεσης ανάλογα με τον ύπνο ή την εγρήγορση, την στάση του σώματος, το πνευματικό ή σωματικό stress. Εκεί που ο ρόλος του δεν είναι τόσο φανερός είναι στις χρόνιες διακυμάνσεις της πίεσης. Ακόμη φαίνεται πως η επεισοδιακή και συχνή διέγερση του συμπαθητικού συστήματος οδηγεί τελικά σε εγκατάσταση σταθερής υπέρτασης. Μία σαφής δυσκολία της αξιολόγησης της συμπαθητικής δραστηριότητας είναι το μέτρο που αυτή θα στηριχθεί. Η μέτρηση των κατεχολαμινών στο πλάσμα είναι παρά τις μεθοδολογικές δυσκολίες η πιο αξιόπιστη μέθοδος. Έχουν βρεθεί ομάδες υπερτασικών με υψηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών όπως επίσης άτομα όπου τα διάφορα stress προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση κατεχολαμινών και παράλληλη αύξηση της πίεσης. Η σημαντική πτώση της πίεσης με τα συμπαθητικολυτικά φάρμακα ή με τους αναστολείς των υποδοχέων του συμπαθητικού αποδεικνύει έμμεσα την εμπλοκή του συστήματος στη ρύθμιση της πίεσης.

Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης είναι το αμέσως επόμενο από άποψη ταχύτητας δράσης μετά το αυτόνομο σύστημα στη ρύθμιση της πίεσης. Η αγγειοτασίνη II μεταβάλλεται σε λίγα λεπτά αναλογα με τη θέση του σώματος και προκαλεί αγγειοσυσπασση ενώ η αλδοστερόνη σαν προέκταση του συστήματος επιφέρει κατακράτηση νατρίου μέσα σε λίγες ώρες. Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης και το συμπαθητικό σύστημα βρίσκονται σε κατάσταση θετικής ανατροφοδότησης. Είναι γνωστό ότι από τα ισχυρότερα ερεθίσματα για την έκκριση ρενίνης είναι η συμπαθητική δραστηριότητα μέσω β- υποδοχέων. Είναι επίσης γνωστό ότι η αγγειοτασίνη II αυξάνει την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης στις νευρικές απολήξεις και την συσπαστική της ικανότητα στα αγγεία.

Μεγάλη σημασία έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια στο ιστικό σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης (σε αντιδιαστολή με το κλασικό κυκλοφορούν σύστημα ή του πλάσματος). Έχει βρεθεί ότι σε πολλά όργανα όπως στο τοίχωμα των αγγείων, την καρδιά, τη μήτρα, τον εγκέφαλο και άλλα υπάρχουν τοπικά ρενίνη και αγγειοτα-

σινογόνο που μπορούν να οδηγήσουν σε παραγωγή αγγειοτασίνης. Αυτή η ιστική παραγωγή αγγειοτασίνης μπορεί να εξηγήσει πολλά δυσνόητα σημεία όπως τη μη απόλυτη συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος και της αποτελεσματικότητας των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου ή τη σημασία της αγγειοτασίνης II όπως και αντίστροφα των αναστολέων της στην υπερτροφία των αγγείων και της καρδιάς. Έχουν επίσης ανιχνευθεί ομάδες υπερτασικών οι οποίοι δεν μπορούν να μεταβάλουν εύκολα τον άξονα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης καθώς και τη νεφρική αιμάτωση με τους διάφορους χειρισμούς (non-modulators). Ενδιαφέρον επίσης έχει προκαλέσει τελευταία η προρενίνη η οποία πιθανό έχει κάποιες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες.

Φυσικά αλληλένδετο και σε ισορροπία με το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης στον οργανισμό είναι το αλάτι. Γνωστός από παλιά παράγοντας που "σκληραίνει το σφυγμό" και οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια. Το χλωριούχο νάτριο που καθορίζει το μέγεθος του εξωκυττάρου χώρου είναι μακροπρόθεσμα ρυθμιστής της πίεσης, σε αντίθεση με τους δυο προηγούμενους, χωρίς να είναι απόλυτα ξεκάθαροι οι μηχανισμοί της αύξησης της πίεσης ή της ευαισθησίας στο αλάτι (νατριουαισθησίας). Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα βρίσκεται στους φυσιολογικούς σε αρνητική ισορροπία με το αλάτι η οποία πιθανό εξαφανίζεται στους υπερτασικούς. Η έκλυση κατεχολαμινών από τις νευρικές απολήξεις είναι μεγαλύτερη επί φόρτωσης με αλάτι. Οι επιδημιολογικές έρευνες επισημαίνουν θετική συσχέτιση μεταξύ πίεσης και κατανάλωσης αλατιού όταν εξετάζονται διαφορετικοί πληθυσμοί. Η συσχέτιση αυτή εξαφανίζεται μέσα στον ίδιο πληθυσμό. Ο λόγος είναι μάλλον ότι διακυμάνσεις μεταξύ 100-200 mmol/ημέρα μικρή επίδραση έχουν στη ρύθμιση της πίεσης. Γενικά θεωρούνται πιο νατριουαίσθητοι οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς χαμηλής ρενίνης. Τελευταία με τη νατριουαισθησία συνδέονται η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και το θετικό οικογενειακό ιστορικό. Τα ενδιάμεσα βήματα μεταξύ της νατριουαισθησίας και της αύξησης των περιφερικών αντιστάσεων θεωρούνται ο αναστολέας της Na-K-ATPάσης και η ανταλλαγή Na-Li ή Na-H.

Ευτυχώς όλα τα ρυθμιστικά συστήματα δεν είναι αγγειοσυσπαστικά. Υπάρχουν παραγοντες που προκαλούν αγγειοχάλαση και συχνά νατριούρηση. Οι περισσότεροι εξ αυτών που είναι ενδοθηλιοεξαρτώμενοι αναπτύσσουν λεπτούς μηχανισμούς ισορροπίας τόσο μεταξύ τους όσο και μετά άλλα συσπαστικά συστήματα. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες (προστακυκλίνη, PGE2), το μονοξείδιο του αζώτου (NO) τα συστήματα καλκικρεΐνης- βραδυκινίνης, το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτιδίο κ.ο.κ.

Με τις μεγάλες προόδους της γενετικής και της μοριακής βιολογίας τα τελευταία χρόνια έχει γίνει παραδεκτό ότι πολλοί από τους περιγραφέντες μηχανισμούς και συστήματα βρίσκονται κάτω από γενετικό έλεγχο συμβάλλοντας στη κατανόηση και διασάφηση του παράγοντα "κληρονομικότητα" στην εκδήλωση της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης.

Γονιδιακοί πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις ενζύμων, υποδοχέων,διάυλων μεταφοράς ιόντων μελετώνται εντατικά και φαίνεται να συσχετίζονται τόσο με τις μονογονιδιακές μορφές υπέρτασης όσο και το γενετικό υπόστρωμα της ιδιοπαθούς υπέρτασης που αλληλεπιδρώντας με τους διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες εκφράζονται σαν σύμπλοκος φαινοτυπικός χαρακτήρας.

Είναι φανερό λοιπόν η πολυπλοκότητα των λειτουργιών που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση και οι λεπτοί μηχανισμοί που τις εξισορροπούν είτε με θετική είτε με αρνητική ανατροφοδότηση. Έτσι συμπερασματικά προκύπτει ότι στη παθογένεια της υπέρτασης κυρίαρχο ρόλο παίζει η εκτροπή ενός η περισσότερων τέτοιων λειτουργιών ενώ οι υπόλοιπες δρώντας αντιροποιστικά προσπαθούν να φέρουν το σύστημα σε ισορροπία.

Γενετική και Υπέρταση

Α. Φέρτη¹, Κ. Γκορίτσας²

Η παθογένεση της Ιδιοπαθούς Υπέρτασης είναι ασαφής και φαίνεται ότι, σε κάθε ασθενή πιθανόν να εμπλέκονται διαφορετικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Οποσδήποτε πρόκειται για νόσο όπου γενετικοί, περιβαλλοντικοί και δημογραφικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους κατά τρόπους που δεν έχουν ακόμη αποσαφηνισθεί. Μόνοι τους οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ρύθμισης της ΑΠ δεν μπορούν να καθορίσουν το αίτιο της υπέρτασης και καθίσταται πλέον επιτακτική η ανάγκη διερεύνησης του γενετικού υποστρώματος. Άλλωστε ήταν από μακρού γνωστό, τόσο από μελέτες μόνο και διωικών διδύμων όσο και από μελέτες οικογενειών ότι η διακύμανση της ΑΠ βρίσκεται, πέρα της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων, και υπό γενετικό έλεγχο σε πολύ σημαντικό ποσοστό (1,2).

Οι μελέτες που αφορούν το γενετικό υπόστρωμα της νόσου είναι πολλές και έχουν δώσει πολλαπλά ευρήματα. Ορισμένα από αυτά είναι σαφή και η σχέση τους με τη νόσο άμεση. Τέτοια είναι τα ευρήματα στα σύνδρομα μονογονιδιακής υπέρτασης. Για άλλα ευρήματα η σημασία τους μένει ακόμη να τεκμηριωθεί περαιτέρω. Το κύριο πρόβλημα στη δεύτερη κατηγορία ευρημάτων είναι ότι τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και τα ευρήματα μιάς μελέτης δεν επιβεβαιώνονται από άλλες μελέτες. Αυτό έχει πολύ προβληματίσει τους ερευνητές και διάφορες απόψεις έχουν διατυπωθεί (3-7).

Η ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Κλασικές γενετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η Υπέρταση είναι πολυπαραγοντικό νόσημα και σε ποσοστό 30-60% η ποικιλία του φαινοτύπου εξαρτάται από το γονιδιακό υπόστρωμα (8). Μία προσφιλής

υπόθεση για τη σχέση γόνων και Υπέρτασης είναι ότι, σε κάποια φάση της ανθρώπινης εξέλιξης, εμφανίστηκαν μεταλλάξεις ή λειτουργικοί πολυμορφισμοί σε ορισμένους γόνους που στις συγκεκριμένες συνθήκες ευνοούσαν την επιβίωση του ατόμου που έφερε τον μεταλλαγμένο γόνο. Με τη φυσική επιλογή αυξήθηκε η συχνότητα αυτών των μεταλλαγμένων γόνων που στη συνέχεια διατηρήθηκαν δια μέσου των γενεών. Οι μεταλλάξεις αυτές αφορούσαν γόνο ή και ενίοτε περιοχή χρωμοσώματος (chromosome locus) που άμεσα ή έμμεσα επηρέαζε τη λειτουργία του γόνου, όχι καταστροφικά ή βλαπτικά αλλά ήπια και μάλλον προνομαικά. Άλλωστε είναι γνωστό ότι οι πρωτόγονοι άνθρωποι ζούσαν σε συνθήκες χαμηλής πρόσληψης Να και επομένως γόνοι που συνεπάγονται αυξημένη επαναρρόφηση Να από τα νεφρά (οικονομία του Να ενός οργανισμού) ήταν πολύτιμοι για την επιβίωση του ατόμου. Οι ίδιοι γόνοι πιθανόν σήμερα να επιβαρύνουν τα άτομα και να τα καθιστούν επιρρεπή στην ανάπτυξη υπέρτασης.

Οι μελέτες διερεύνησης της σχέσης γόνων-υπέρτασης εντάσσονται σε μία από τις δύο βασικές στρατηγικές προσέγγισης του προβλήματος: τη Σύνδεση (Linkage) και την Συσχέτιση (Association). Οι στρατηγικές αυτές διαφέρουν ως προς τους πληθυσμούς των ατόμων και τη μεθοδολογία που χρησιμοποιούν (4,5).

Κάθε γόνος έχει δεδομένη συχνότητα σε δεδομένο πληθυσμό. Η συχνότητα συνύπαρξης δύο γόνων προκύπτει εάν πολλαπλασιάσουμε τις δεδομένες συχνότητές τους. Αν σε μία μελέτη οι συχνότητες δύο γόνων πολλαπλασιαζόμενες υπερβαίνουν το αναμενόμενο γινόμενο τότε λέγεται ότι οι γόνοι αυτοί βρίσκονται σε διαταραγμένη ισορροπία και υπάρχει σύνδεση μεταξύ τους (linkage disequilibrium). Πρόσφατα οι γενετικοί δείκτες (DNA markers) στα πολυπαραγοντικά νοσήματα έχουν χρησιμοποιηθεί για την εντόπιση περιοχών χρωμοσωμάτων όπου υπάρχει ύποπτος γόνος για μετάλλαξη. Οι δείκτες αυτοί επιλέγονται με τη λογική ότι όσο πιο κοντά είναι σε μια παθολογική μετάλλαξη τόσο πιθανότερο να βρίσκο-

¹Διευθύντρια Παθολογικής Κλινικής Γ.Π.Ν.Ν.Θ.Α. "Η Σωτηρία", ²Επιμελητής Α' Παθολογικής Κλινικής Γ.Π.Ν.Ν.Θ.Α. "Η Σωτηρία"

νται σε διαταραγμένη ισορροπία σύνδεσης. Οι μελέτες σύνδεσης γίνονται σε οικογένειες που έχουν πολλά μέλη με τη νόσο και επεκτείνονται σε 2-3 γενεές. Δεν είναι απαραίτητο να υπάρχει συγκεκριμένος γόνος και γίνονται με δείκτες ορισμένων περιοχών χρωμοσωμάτων. Αφού δειχθεί η σύνδεση κάποιου δείκτη με τη νόσο, στη συνέχεια διερευνάται η περιοχή που περιέχει το δείκτη για την εντόπιση παθογενετικά σημαντικού γόνου. Για την καθολική διερεύνηση του γονιδιώματος με αυτή τη μέθοδο, απαιτούνται 300-400 δείκτες (microsatellite markers).

Η άλλη βασική στρατηγική της προσέγγισης των γενετικών διαταραχών, που συνδέονται με την υπέρταση, είναι οι μελέτες συσχέτισης (association). Σε αυτού του τύπου τις μελέτες ελέγχεται η συχνότητα συγκεκριμένου γονότυπου σε ομάδα ασθενών και σε ομάδα φυσιολογικών ατόμων και συγκρίνονται οι συχνότητες. Σε αυτές τις μελέτες η συλλογή ατόμων και η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων είναι ευκολότερες, αλλά συχνά προκύπτουν ψευδώς θετικά συμπεράσματα. Οι μελέτες συσχέτισης είναι κατάλληλες για τον έλεγχο παθογενετικά σημαντικών γνωστών γόνων καθώς και για την εντόπιση του υπεύθυνου γόνου που υποκρύπτεται σε περιοχή που προηγούμενα έχει εντοπιστεί με μελέτες σύνδεσης και η μελέτη συσχέτισης αποσκοπεί στην αποσαφήνιση των ευρημάτων. Πάντως η μέθοδος εκλογής για την εντόπιση περιοχών σημαντικών για την παθογένεια ενός πολυπαραγοντικού νοσήματος είναι οι μελέτες σύνδεσης με DNA δείκτες που εντοπίζουν περιοχές χρωμοσωμάτων όπου μπορεί να υποκρύπτεται άγνωστος μέχρι στιγμής γόνος, παθογενετικά σχετιζόμενος με τη νόσο. Η αξία μίας μελέτης σύνδεσης είναι μεγαλύτερη όταν έχουν χρησιμοποιηθεί δείκτες που ελέγχουν το σύνολο του γονιδιώματος (genome-wide screen).

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ο καθορισμός των συνδρόμων της Μονογονιδιακής Υπέρτασης και η γενετική διερεύνησή τους είναι το κατεξοχήν πεδίο όπου η γενετική της υπέρτασης έχει κάνει άλματα τα τελευταία έτη.

Στα μονογονιδιακά αυτά σύνδρομα ένας και μόνο παθολογικός γόνος έχει δράση καθοριστική στην ΑΠ και προκαλεί την υπέρταση σε νεαρή ηλικία με Μενδέλιο Κληρονομικότητα- υπολειπόμενη ή επικρατητική. Τα σύνδρομα αυτά αξίζει να αναλυθούν γιατί η μελέτη τους φανερώνει βασικές βιοχημικές διεργασίες που η διαταραχή τους σε διάφορα στάδια μπορεί να επηρεάζει τα επίπεδα της ΑΠ.

Σήμερα είναι γνωστοί 8 γόνου που προκαλούν

υπέρταση και 9 γόνου που προκαλούν υπόταση με Μενδέλιο κληρονομικότητα (9-12). Όλοι αυτοί οι γόνου, ασκούν ισχυρότατη δράση στην ΑΠ. Όλες οι πρωτεΐνες που παράγονται από αυτούς τους γόνους εμπλέκονται στη διεργασία της απορρόφησης του Na από τους νεφρούς. Ιδιαίτερα σε πολλές από τις μονογονιδιακές υπερτάσεις εμπλέκεται η φάση της επαναρρόφησης του Na στα αθροιστικά σωληνάρια κατά την οποία και ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (RAA). Μεταλλάξεις σχετιζόμενες με κυκλοφορούντα αλατοκορτικοειδή έχουν εντοπισθεί στο σύνδρομο του "αλδοστερονισμού που ανταποκρίνεται στα γλυκοκορτικοειδή (Glucocorticoid responding Aldosteronism- GRA)", και στην "φαινομενική περίσσεια αλατοκορτικοειδών (Apparent Mineralcorticoid Excess- AME)".

Στο σύνδρομο GRA υπάρχει ένα παθολογικό χιμαιρικό γονίδιο, που βρίσκεται υπό τον έλεγχο της ACTH και παράγει τη συνθετάση της αλδοστερόνης. Αυτό το χιμαιρικό γονίδιο έχει προκύψει από άνιση κατανομή γενετικού υλικού κατά τη διαδικασία της γαμετογένεσης ως εξής: Φυσιολογικά το γονίδιο της συνθετάσης της αλδοστερόνης και το γονίδιο της στεροειδούς 11β-υδροξυλάσης είναι γειτονικά γονίδια. Το πρώτο είναι ενεργό στην σπειροειδή ζώνη των επινεφριδίων και ελέγχει το ρυθμό παραγωγής της αλδοστερόνης, και το δεύτερο είναι ενεργό στη στηλιδωτή ζώνη των επινεφριδίων και εμπλέκεται στην παραγωγή κορτιζόλης. Η δράση του δεύτερου αυτού γόνου βρίσκεται φυσιολογικά υπό τον έλεγχο της ACTH. Παθολογικός ανασυνδυασμός του DNA των δύο γόνων έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός παθολογικού γόνου με ιδιότητες συνθετάσης της αλδοστερόνης που όμως βρίσκεται υπό τον έλεγχο της ACTH. Ο παθολογικός γόνος εκφράζεται στη στηλιδωτή ζώνη και παράγει εκτός της αλδοστερόνης και ανώμαλους μεταβολίτες των κορτικοειδών, τα 18-OH και 18-οξυστεροειδή, τα οποία αποτελούν και το διαγνωστικό βιοχημικό εύρημα της νόσου. Είναι προφανές ότι ένα τέτοιο γονίδιο υπερπαραγάγει αλδοστερόνη και σε ετερόζυγη κατάσταση (επικρατητική κληρονομικότητα) προκαλεί υπέρταση σε νεαρή ηλικία. Η χορήγηση κορτικοειδών αναστέλλοντας την έκκριση της ACTH αναστέλλει και την υπερπαραγωγή της αλδοστερόνης.

Στο σύνδρομο AME άλλα στεροειδή, πλην της αλδοστερόνης, διεγείρουν τον υποδοχέα της αλδοστερόνης (Mineralcorticoid Receptor- MR). Τα άτομα με το σύνδρομο αυτό εμφανίζουν υπέρταση με χαρακτηριστικά υπεραλδοστερονισμού, χωρίς όμως υψηλές τιμές αλδοστερόνης. Σε ασθενείς με AME η χορήγηση ανταγωνιστών του MR, όπως η σπιρονο-

λακτόνη, ρυθμίζουν την ΑΠ υποδεικνύοντας ότι κάποια άλλη κυκλοφορούσα ουσία ασκεί στον υποδοχέα δράση αλδοστερόνης. Τα άτομα με αυτό το σύνδρομο βρέθηκε ότι έχουν έλλειψη του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδούς δευδρογενάσης (11βHSD) που μετατρέπει την κορτιζόλη σε κορτιζόνη. Φυσιολογικά ο MR δεν ενεργοποιείται μόνο από την αλδοστερόνη αλλά και από την κορτιζόλη και η ειδικότητα του υποδοχέα για την αλδοστερόνη χρειάζεται την έλλειψη κορτιζόλης. Η 11βHSD, μετατρέποντας την κορτιζόλη σε κορτιζόνη, προστατεύει τον υποδοχέα από ανώμαλη ενεργοποίηση και του χαρίζει αυτό που θεωρείτο ειδικότητα στην αλδοστερόνη. Στο σύνδρομο, η έλλειψη του ενζύμου συνεπάγεται υψηλά επίπεδα κορτιζόλης που διεγείρουν τον υποδοχέα και προκαλούν υπέρταση επιτείνοντας τη δραστηριότητα των επιθηλιακών διαύλων του Na (ENaC). Είναι προφανές ότι το σύνδρομο χρειάζεται πλήρη έλλειψη της 11βHSD και επομένως δύο παθολογικούς γόνους- κληρονομικότητα υπολειπόμενη. Εκτός από την συγγενή έλλειψη του ενζύμου και μια άλλη κληρονομική κατάσταση καταλήγει στο ίδιο κλινικά και παθοφυσιολογικά σύνδρομο. Πρόκειται για τη συγγενή έλλειψη του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών. Τέλος και επίκτητες καταστάσεις όπως η κατανάλωση γλυκώριζας, που περιέχει γλυκυρρετινικό οξύ που αδρανοποιεί το ένζυμο, καθώς και η υπερπαραγωγή κορτιζόλης από αδενώματα της υπόφυσης και των επινεφριδίων προκαλούν υπέρταση με τον ίδιο μηχανισμό.

Με τα αλατοκορτικοειδή σχετίζεται ένα ακόμη σύνδρομο συγγενούς υπέρτασης. Είναι το σύνδρομο της "υπέρτασης με έξαρση κατά την κύηση" που οφείλεται σε μετάλλαξη του γόνου του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Σε μία μελέτη, που αφορούσε τον MR σε άτομα με υπέρταση από νεαρή ηλικία, εντοπίστηκε μετάλλαξη S810L του γόνου. Τα άτομα με MR L810 εμφανίζουν υπέρταση πριν την ηλικία των 20 ετών. Ο υποδοχέας με τη μετάλλαξη L810 έχει την ιδιομορφία ότι ενεργοποιείται και από άλλες ουσίες πλην της αλδοστερόνης και η ιδιότητά του αυτή εκφράζεται επικρατητικά. Έτσι ο MR L810 διεγείρεται από την προγεστερόνη και ακόμη και από τους γνωστούς στην κλινική πράξη ανταγωνιστές του MR όπως η σπιρονολακτόνη. Στην κύηση, κατά την οποία τα επίπεδα της προγεστερόνης εκατονταπλασιάζονται, οι συνέπειες της μετάλλαξης L810 είναι καταστροφικές. Ο μηχανισμός αυτός της υπέρτασης θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσει στη διερεύνηση της υπέρτασης κατά την κύηση.

Άλλες γνωστές μονογονιδιακές μεταλλάξεις, αφορούν τους μηχανισμούς μετακίνησης των ιόντων του

Na στα νεφρικά σωληνάρια και εμπλέκουν διαύλους και ουσίες μεταφοράς ιόντων με την υπέρταση. Σε αυτή την κατηγορία ανήκει το σύνδρομο Liddle. Στο σύνδρομο Liddle υπάρχουν μεταλλάξεις που μεταβάλλουν τη β ή τη γ υπομονάδα των επιθηλιακών διαύλων Na (ENaC), οι οποίοι ρυθμίζουν την επαναρρόφηση του Na στα αθροιστικά σωληνάρια. Οι μεταλλάξεις αυτές επιδρούν επιμηκύνοντας το χρόνο κάθαρσης των μορίων του ENaC από την επιφάνεια των κυττάρων. Κατά συνέπεια ο αριθμός των διαύλων ENaC αυξάνει πολύ και η επαναρρόφηση-κατακράτηση του Na επιτείνεται. Όπως και για πολλά από τα προαναφερθέντα σύνδρομα έτσι και για το Liddle υπάρχει το αντίστροφο σύνδρομο με μεταλλάξεις που προκαλούν μείωση του αριθμού των διαύλων. Τα άτομα έχουν υπόταση και μεγάλη απώλεια Na απειλητική για τη ζωή τους (σύνδρομο υπολειπόμενου Ψευδοϋποαλδοστερονισμού-ΡΗΑ).

Άλλα σύνδρομα που ανήκουν στην κατηγορία των γενετικών διαταραχών των πρωτεϊνών της μεταφοράς ιόντων στα νεφρικά σωληνάρια και που χαρακτηρίζονται από υπόταση είναι τα σύνδρομα Bartter, Gitelman, κ.α. Στο σ. Bartter η διαταραχή αφορά τη μεταφορά NaCl στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία και υποχλωραιμική αλκάλωση.

Το σύνδρομο της οικογενούς υπερκαλιαιμικής υπέρτασης ή Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου II (PHAII) ή σύνδρομο Gordon, κληρονομείται επικρατητικά, εμφανίζει γενετική ετερογένεια και έχει συνδεθεί με διάφορες περιοχές των χρωμοσωμάτων 1, 12 και 17. Έχουν βρεθεί εξαλείψεις ή μεταλλάξεις στους γόνους της πρωτεϊνικής κινάσης WNK1 και WNK4 στα χρωμοσώματα 12 και 17 αντίστοιχα. Οι πρωτεΐνες αυτές εκφράζονται στα άπω εσπειραμένα και στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια αντίστοιχα και ρυθμίζουν την επαναρρόφηση Na. Οι μεταλλάξεις της PRKWNK4 φαίνεται ότι οδηγούν σε αυξημένη επαναρρόφηση Na. Αυτές οι μεταλλάξεις παρουσιάζουν ενδιαφέρον και για την Ιδιοπαθή υπέρταση (13).

ΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΓΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Μετά τα δεδομένα στα μονογονιδιακά νοσήματα, θεωρήθηκε πιθανό ότι οι παραπάνω αναφερθέντες γόνοι ίσως ευθύνονται κατά κάποιο παρόμοιο τρόπο και για την Ιδιοπαθή Υπέρταση. Άλλωστε κάτι ανάλογο συμβαίνει και σε διάφορες άλλες περιπτώσεις μονογονιδιακών νοσημάτων όπου είτε ο φαινότυπος μιας μετάλλαξης παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση που καθιστά τη νόσο δύσκολα αναγνωρίσιμη

ως μονογονιδιακή είτε, ο ίδιος γόνος που ευθύνεται για συγκεκριμένο μονογονιδιακό νόσημα μπορεί με κάποιο άλλο μηχανισμό να ευθύνεται και για το κοινό νόσημα.

Σε επέκταση του σ. Liddle, μελέτη 290 οικογενειών στην Αυστραλία, εντόπισε σημαντική σύνδεση της υπέρτασης με μια περιοχική του χρωμοσώματος 16 στο p12. Εκεί βρίσκονται οι γόνι των β και γ υπομονάδων του ENaC. Σε άλλη όμως μελέτη από τη Σουηδία τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν (14, 15). Ο φαινότυπος της υπέρτασης έχει επίσης συσχετισθεί με τον πολυμορφισμό T594M της β υπομονάδας του ENaC σε πληθυσμό μαύρων κατοίκων του Λονδίνου (16).

Είναι γνωστό ότι ορισμένοι Υπερτασικοί έχουν υψηλή σχέση αλδοστερόνης προς ρενίνη. Τα αίτια και η σχέση αυτής της κατάστασης με τον αληθή πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είναι άγνωστα. Σε ασθενείς με αυτού του τύπου υπέρταση έχει βρεθεί μετάλλαξη C344T στο γόνο της συνθετάσης της αλδοστερόνης. (17). Όμως το πλέον σχετιζόμενο εύρημα είναι μία διαταραχή της 11-β-υδροξυλάσης που δυσχεραίνει τη μετατροπή της δεσοξυκορτιζόλης σε κορτιζόλη με συνέπεια την ήπια χρόνια αύξηση της αδρενοκορτικοτροφίνης και την υπερπλασία των επινεφριδίων. Η υπερπλασία αυτή μπορεί να ευθύνεται για την υπέρταση και να αποτελεί προστάδιο ανάπτυξης αδενώματος.

Εκτός από τους γόνους των συνδρόμων μονογονιδιακής υπέρτασης, και άλλοι γόνι πρωτεϊνών που αφορούν τη ρύθμιση της ΑΠ και εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, υπήρξαν αντικείμενα μελέτης. Αξιοσημείωτα ευρήματα έχουν προκύψει από τη μελέτη του γόνου του αγγειοτενσινογόνου (AG), του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I (ACE), του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR), της adducin (ADD1) και των G-πρωτεϊνών.

ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΟΓΟΝΟ (AG)

Υψηλά επίπεδα αγγειοτενσινογόνου έχουν αναφερθεί σε υπερτασικούς και σε παιδιά υπερτασικών γονέων. Σε ομάδες υπερτασικών κατά μια μελέτη έχουν βρεθεί πολυμορφισμοί σε δύο σημεία του γόνου του αγγειοτενσινογόνου, που αλλάζουν το αμινοξύ στη θέση 174 και στην θέση 235 της πρωτεΐνης (18- 20). Στον πολυμορφισμό στη θέση 235 η μεθειονίνη έχει αντικατασταθεί από θρεονίνη (M235T). Έτσι υπάρχουν δύο αλληλόμορφοι γόνι, ένας M235 και ένας T235. Ανάλογα με τα αλληλόμορφα τα άτομα κατατάσσονται στους γονότυπους Met/Met, Met/Thr, Thr/Thr. Τα άτομα με ένα ή δύο Thr αλληλόμορφα έχουν

υψηλότερα επίπεδα αγγειοτενσινογόνου (21, 22). Επιπρόσθετα έχει βρεθεί πολυμορφισμός του υποκινητή του γόνου που έχει συσχετισθεί με την υπέρταση. Όμως η σημασία αυτών των ευρημάτων δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες και η αιτιολογική σχέση τους με την υπέρταση είναι υποθετική (5).

ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ (ACE)

Το 1990 περιγράφηκε πολυμορφισμός του ACE που χαρακτηριζόταν από την ύπαρξη (insertion) ή έλλειψη (deletion) ενός DNA δείκτη στο ιντρόνιο 16 του γόνου (Rigard et al). Με βάση αυτό το χαρακτηριστικό τα άτομα διακρίνονται στους εξής γονότυπους: I/I, I/D, D/D (I: insertion, D: deletion). Σε 80 άτομα που ο γονότυπος ήταν γνωστός, μελετήθηκαν τα επίπεδα του ACE στο αίμα και βρέθηκε ότι τα επίπεδα ήταν ~299, ~393, και ~494 mg/L αντίστοιχα για τους προαναφερθέντες γονότυπους (23). Είναι προφανές ότι το αλληλόμορφο D αυξάνει τα επίπεδα του ενζύμου στο αίμα. Ο γονότυπος του ACE σχετίζεται με τα επίπεδα του αίματος, η σχέση όμως του πολυμορφισμού με την υπέρταση στον άνθρωπο παραμένει αμφισβητήσιμη. Αν και ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει σύνδεση, φαίνεται ότι αυτή η σύνδεση εξαρτάται και από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία και το βάρος σώματος (5).

ADDUCIN (ADD1)

Η adducin είναι μία πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού που σχετίζεται με τη σύνδεση της ακτίνης και της σπεκτρίνης. Επιτείνει τη σύνδεσή τους, και παρεμβαίνει στο βαθμό της επιφανειακής έκθεσης των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών. Αποτελείται από 3 υπομονάδες την α, β, και γ. Από πειράματα σε ποντίκια βρέθηκαν πολυμορφισμοί στις α και β υπομονάδες οι οποίοι σε κάποιο ποσοστό συσχετίζονται με την υπέρταση. Πειράματα σε υπερτασικούς ασθενείς εντόπισαν μετάλλαξη στη θέση 460 κατά την οποία το αμινοξύ γλυκίνη έχει αντικατασταθεί από τρυπτοφάνη (G460W). Η μετάλλαξη αυτή σε ετερόζυγη ή ομόζυγη κατάσταση ήταν πιο συχνή σε υπερτασικούς απ' ότι σε νορμοτασικούς. Περαιτέρω έρευνα με φόρτιση και στέρηση Na έδειξε ότι, κατά τη δοκιμασία στέρησης η πτώση της ΑΠ ήταν πολύ μεγαλύτερη στους ετεροζυγώτες της μετάλλαξης (Gly/Trp) από ότι σε άτομα χωρίς τον πολυμορφισμό (Gly/Gly). Φαίνεται επομένως ότι η παραλλαγή αυτή της adducin επιδρά στην ΑΠ επηρεάζοντας τους μηχανισμούς επαναρρόφησης του Na (24)

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ G - ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ 3

Τα λεμφοκύτταρα των υπερτασικών παρουσιάζουν διαταραχή της ανταλλαγής Να-πρωτονίων. Πρόσφατα, βρέθηκε πολυμορφισμός C825T του γόνου της γ υπομονάδας που παρουσιάζε σημαντική συσχέτιση με την υπέρταση (25).

Τα παραπάνω δεδομένα, αν και ενδιαφέροντα, δεν έχουν επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες και υπάρχει σκεπτικισμός σχετικά με την αξία τους στην αιτιοπαθογένεια της Ιδιοπαθούς Υπέρτασης.

Η ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ – ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΣ

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα επί 6000 ατόμων από τη μελέτη FBPP (Family Blood Pressure Program). Το συμπέρασμα είναι ότι, κανένας από τους 387 δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν δεν παρουσιάζει σύνδεση με την υπέρταση (7). Πριν οι ερευνητές καταλήξουν στο απογοητευτικό συμπέρασμα ότι η Ιδιοπαθής Υπέρταση είναι πραγματικά πολυπαραγοντικό νόσημα, στο οποίο πολλά μικροί παράγοντες δρουν αθροιστικά, εξετάζονται διάφορα σενάρια με τα οποία αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο η εντόπιση των παθογενετικά σημαντικών γόνων να δυσχεραίνεται και να επισκιάζεται από διάφορους παράγοντες (3-7). Σε ένα από αυτά τα σενάρια, που φαίνεται αξιόλογο, διατυπώνεται η άποψη ότι, αυτοί τούτοι οι πολυμορφισμοί των γόνων δεν έχουν αξία παρά μόνο εάν συγχρόνως ληφθεί υπόψη και η αλληλεπίδρασή τους με άλλους γόνους (gene-gene interaction), με το γενετικό υπόστρωμα (gene-genetic background) και με το περιβάλλον (gene-environment) (6). Τα δεδομένα από μελέτες που σχεδιάστηκαν με αυτή τη θεώρηση έχουν ως εξής:

Για τη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των γόνων της adducin και της συνθετάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2), οι οποίοι είναι δείκτες νατριοευσαισθητικής υπέρτασης, μαζί με το γόνο του μετατρεπτικού ενζύμου, που είναι τροποποιητής του συστήματος RAA, εξετάστηκαν υπερτασικοί ασθενείς κάτω από δύο διαφορετικές συνθήκες α) κατά την ενδοφλέβια χορήγηση Να και β) σε συνθήκες ανάπτυξης χρόνιας υπέρτασης. Στην πρώτη συνθήκη της μελέτης αρχικά οι διάφοροι γονότυποι του μετατρεπτικού ενζύμου δεν είχαν επίδραση στην απάντηση της ΑΠ. Όταν όμως τα άτομα από κάθε γονότυπο του ACE διαχωρίστηκαν σε υποκατηγορίες με βάση και τον πολυμορφισμό Gly460Trp της adducin, (ο Trp460 αυξάνει την κατακράτηση Να), τότε τα άτομα με το αλληλό-

μορφο D του ACE και adducin - Trp460 παρουσίαζαν αύξηση της ΑΠ, όχι όμως και τα άτομα με αλληλόμορφο D του ACE και adducin Gly460Gly αλληλόμορφο. Στη δεύτερη συνθήκη της μελέτης τα πειράματα παρακολούθησης ενός πληθυσμού στο Βέλγιο έδειξαν ότι, άτομα με DD γονότυπο του ACE είχαν ελαφρά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης (31%) σε σχέση με τους γονότυπους ID, και II. Αυτή η μικρή διαφορά αυξήθηκε θεαματικά (250%) όταν και οι πολυμορφισμοί της adducin και της συνθετάσης της αλδοστερόνης ελήφθησαν υπόψη (26, 27). Οι πολυμορφισμοί των δύο τελευταίων αυτών γόνων από μόνοι τους δεν είχαν καμία επίδραση στην ΑΠ, και η σημασία τους αναδύθηκε μόνο σε συνδυασμό με τον I/D πολυμορφισμό του ACE. Αυτοί οι δύο γόνοι ενδυναμώνουν την επίδραση του D/D γονότυπου του ACE στην ΑΠ αλλά, αντίθετα μειώνουν την αντίστοιχη επίδραση των I/D, και I/I γονότυπων. Έτσι, όταν μελετώνται σύνολα υπερτασικών, αθροιστικά το αποτέλεσμα δείχνει μηδενική επίδραση και καμία στατιστική ανάλυση δεν μπορεί να εντοπίσει ένα τέτοιο φαινόμενο. Μόνο η μελέτη της επιστατικής αλληλεπίδρασης που αφορά συγχρόνως και ένα γόνο με παραλλαγή που να επιδρά στην απορρόφηση του Να θα αποκαλύψει την επίδραση του πολυμορφισμού του ACE στην ΑΠ.

Τα παραπάνω συνοψίζονται στη γενική θεώρηση ότι ένας οργανισμός δεν είναι το σύνολο των επί μέρους (γονίδια) αλλά αποτελεί ένα νέο διαφοροποιημένο σύνολο στο οποίο οι αλληλεπιδράσεις των μηχανισμών επανατροφοδότησης δημιουργούν μία πολυπλοκότητα από την οποία καθορίζεται η ιδιαιτερότητα στην απάντηση (6). Οι μελέτες της επίδρασης της adducin στην ΑΠ ανάλογα με την ηλικία έδειξαν ότι το αλληλόμορφο Trp460 συνδέεται με την υπέρταση μόνο σε μεγάλες ηλικίες (>55), ενώ σε νεαρές ηλικίες έχει αντίθετη δράση. Εξάλλου οι φορείς των γονότυπων της adducin που συνεπάγονται αυξημένη επαναρρόφηση του Να, όταν είναι σε νεαρές ηλικίες έχουν χαμηλά επίπεδα ορμονών (ρενίνη, αλδοστερόνη) και συμπεριφέρονται ως οι φορείς των παραλλαγμένων γόνων απώλειας Να. Εάν μία τέτοια ομοιοστατική συμπεριφορά δεν ληφθεί υπόψη, η πραγματική επίδραση ενός γόνου στο χαρακτηριστικό που ελέγχουμε διαφεύγει.

Μελέτες που αφορούσαν τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II μετά ενδοφλέβια έγχυση αγγειοτενσίνης I σε ασθενείς με διάφορους γονότυπους του ACE έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα (28). Όταν τα πειράματα αυτά έγιναν σε συνθήκες δίαιτας πλούσιας ή πτωχής σε Να διαπιστώθηκε ότι, για να εμφανιστούν οι επιδράσεις των διαφόρων γονότυπων του

ACE χρειάζεται ο οργανισμός να βρίσκεται σε συνθήκες περίσσειας Na ενώ, σε καταστάσεις έλλειψης Na επισκιάζεται η δράση τους.

Σε δύο πληθυσμούς υπερτασικών πολύ διαφορετικούς από γενετική άποψη μελετήθηκε η συχνότητα του γόνου Thr460 της adducin και βρέθηκε να συνδέεται με την υπέρταση μόνο στον ένα πληθυσμό. Όταν όμως χορηγήθηκαν διουρητικά η πτώση της ΑΠ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε όλα τα άτομα με το Thr460 αλληλόμορφο και στους δύο πληθυσμούς. Φαίνεται ότι, ένας συνδεόμενος με υπέρταση γόνος λειτουργεί ως υπερτασιογόνο ακόμη και αν δεν είναι το υπεύθυνο για τη νόσο γονίδιο (6).

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ – ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η σχέση της ιδιαίτερης απάντησης κάθε ατόμου σε φαρμακευτικές ουσίες εξετάστηκε αρχικά από τη φαρμακογενετική που εντόπισε τους πολυμορφισμούς των ενζύμων του μεταβολισμού των φαρμάκων. Πολυμορφισμοί του γόνου του P450 δυσχεραίνουν το μεταβολισμό των ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων και συνεπάγονται ευαισθησία στην υποτασική τους δράση. Οι πολυμορφισμοί του ενζύμου της ακετυλοτρανσφεράσης συνεπάγονται βραδεία ή ταχεία αδρανοποίηση του φαρμάκου. Στην πρώτη περίπτωση με τη χορήγηση υδραλαζίνης συχνότερα εμφανίζεται σύνδρομο Λύκου (29).

Πρόσφατα, αναπτύχθηκε η φαρμακογονιδιωματική (pharmacogenomics) που μελετάει τον τρόπο αντίδρασης των ασθενών στα φάρμακα σε σχέση με το γονιδιακό τους profile και εστιάζει κυρίως στη φαρμακοδυναμική. Για τον καθορισμό του γονιδιακού profile χρησιμοποιούνται οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms -SNPs). Αυτοί είναι απλές αντικαταστάσεις μιας μόνο βάσης σε διάφορα σημεία του γονιδιώματος που με τις εξελίξεις της τεχνολογίας είναι πλέον εύκολα ανιχνεύσιμες. Η συσχέτιση συγκεκριμένης αντίδρασης σε φάρμακο μπορεί να αφορά SNPs σε γνωστό γόνο σχετιζόμενο με την παθοφυσιολογία της νόσου ή να αφορά SNPs που δείχνει περιοχή (γόνο –ους) μη γνωστή και έτσι ανοίγει νέους δρόμους για την εν γένει σχέση νόσου-γενετικής. Η φαρμακογονιδιωματική εστιάζει στις πολύπλοκες διεργασίες του τρόπου δράσης του φαρμάκου μετά την άφιξή του στα κύτταρα στόχο. Στις διεργασίες αυτές εμπλέκονται πρωτεΐνες που αφορούν υποδοχείς, πρωτεΐνες της οδού μεταβίβασης του σήματος και πρωτεΐνες που ελέγχουν τα ενδοκυττάρια επίπεδα δράσης του φαρμάκου. Επειδή ο αριθμός αυτών των πρωτεϊνών είναι πολύ με-

γάλος, μόνο με μια συνολική καταγραφή των ιδιομορφιών του γονιδιώματος κάθε ατόμου είναι δυνατόν να μελετηθούν (30).

Ευρήματα σχέσης φαρμάκου και συγκεκριμένης ομάδας υπερτασικών έχουν προκύψει από τη διερεύνηση του πολυμορφισμού του συστήματος Ρενίνη- Αγγειοτενσίνη- Αλδοστερόνη. Συγκεκριμένα, οι πολυμορφισμοί του αγγειοτενσινογόνου και του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) έχουν σχετιστεί με την απάντηση σε δεδομένη αντιυπερτασική αγωγή.

Στην μελέτη SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy versus Atenolol) σε 101 ασθενείς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας, για την αντιμετώπιση της υπέρτασης χορηγήθηκε τυφλά irbesartan και ατενολόλη επί τρεις μήνες. Το irbesartan, που είναι ανταγωνιστής του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (ATR 1), προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη πτώση της Α.Π. σε άτομα με τον γονότυπο I/I του ACE. Ο γονότυπος του ACE δεν προκάλεσε καμία διαφορά στην πτώση της Α.Π με την ατενολόλη (30).

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι, το θεραπευτικό αποτέλεσμα του losartan, ενός άλλου ανταγωνιστή του ATR1, ίσως σχετίζεται με τον πολυμορφισμό του γόνου του ATR1 +1166 A/C (31).

Άλλο σημαντικό εύρημα είναι η φαρμακευτική απάντηση των ατόμων με τον πολυμορφισμό M235T του αγγειοτενσινογόνου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι γονότυποι αυτοί του αγγειοτενσινογόνου σχετίζονται με την απάντηση σε αγωγή με αναστολείς του ACE. Σε μελέτη 125 υπερτασικών στους οποίους χορηγήθηκε η παραπάνω αγωγή ως μονοθεραπεία για 4 εβδομάδες, οι ασθενείς με το αλληλόμορφο Thr στο γονότυπο είχαν πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5 mm Hg μεγαλύτερη από τους υπόλοιπους. Άλλες όμως μελέτες μέχρι στιγμής δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτά τα ευρήματα (30).

Οι πιο πρόσφατες μελέτες της γενετικής επικεντρώνουν στην μελέτη των υπερτασικών ατόμων με ευαισθησία στο κλωριούχο Νάτριο, στη μελέτη της απάντησης σε διουρητικά και στη μελέτη συσχέτισης γονοτύπου και βλάβης των οργάνων στόχων. Η υπέρταση που οφείλεται σε ευαισθησία στην πρόσληψη NaCl λόγω κατακράτησης αφορά το 50 % του πληθυσμού των υπερτασικών. Ο τύπος αυτός της υπέρτασης έχει σχετιστεί με πολυμορφισμούς των γόνων του ACE (I/D γονότυπος) και του γόνου της 11B-υδρόξυ-στεροειδούς-δευδρογενέσης τύπου 2 (HSD11B2). Ο γόνος που είναι υπεύθυνος και για το μονογονιδιακό σύνδρομο συγγενούς υπέρτασης το AME, παρουσιάζει μια παραλλαγή του νουκλεοτιδίου του στη θέση 534 όπου μια γουανίνη έχει αντικατασταθεί από αδενίνη (G534A). Σε μελέτη της αλατοευαισθησίας σε

71 υπερτασικούς βρέθηκε ότι οι ID και DD γονότυποι του ACE είχαν αλατοευαίσθητη υπέρταση και σε σχέση με την HSD11B2 ότι ο GG και όχι ο GA γονότυπος είχαν αλατοευαίσθητη υπέρταση. AA γονότυπος δεν βρέθηκε να μελετηθεί (32). Τα παραπάνω δεν έχουν άμεση σχέση με τη φαρμακογονιδιοματική αλλά είναι πιθανό να συσχετισθούν στο άμεσο μέλλον.

Ο γόνος της ανασταλτικής υπομονάδας β3 της πρωτεΐνης G παρουσιάζει πολυμορφισμό που έχει σχετιστεί με την απάντηση του ασθενούς στα διουρητικά. Πρόκειται για αλληλόμορφο γονίδιο C825T. Η πρωτεΐνη του γονιδίου T825 έχει ισχυρότερη δράση στη μεταφορά του σήματος με αποτέλεσμα την κατακράτηση Na (sodium-proton antiporter activity). Σε 387 υπερτασικούς ασθενείς που χορηγήθηκαν διουρητικά σαν μονοθεραπεία επί 1 μήνα οι ασθενείς με ένα ή αμφότερα τα αλληλόμορφα T825 (γονότυποι TT και CT) είχαν πολύ καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ. Αξιοσημείωτο είναι ότι το T825 ήταν πολύ συχνότερο στους μαύρους. Όμως σε μαύρες γυναίκες δεν υπήρχε σχέση T825 αλληλόμορφου με την πτώση της ΑΠ από διουρητικά (33). Ένας άλλος πολυμορφισμός σχετιζόμενος με την νατριοευαίσθητη υπέρταση είναι ο πολυμορφισμός Gly460Trp της adducin όπου η θεραπεία με διουρητικά, τουλάχιστον κατά μία μελέτη (34) προστατεύει από τις απώτερες επιπλοκές του εμφράγματος και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Biron P, Mongeau JG, Bertrand D. Familial aggregation of blood pressure in 588 adopted children. *Can Med Assoc J* 1976, 115:773-774
2. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In *Hypertension: pathophysiology diagnosis and management*, Vol 1, edited by Laragh JH, Brenner BM, New York, Raven Press, 1990, 81-100
3. Doris PA. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis. *Hypertension* 2002, 39:323-331
4. Moore JH, Williams SM. New strategies for identifying gene-gene interactions in hypertension. *Ann Med* 2002, 34:88-95
5. Kato N. Genetic analysis in human hypertension. *Hypertens Res* 2002, 25:319-327
6. Barlassina C, Lanzani C, Manunta P, Bianchi G. Genetics of essential hypertension: From genes to Families. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:S155-164
7. Lalouel JM. Large-scale search for genes predisposing to essential hypertension. *AJH* 2003, 16:163-66
8. Mongeau JG. Heredity and blood pressure. *Seminars Nephrol* 1989, 9:208-216
9. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, et al. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999, 340: 1177-1187
10. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998, 16:1871-1878
11. O'Shaughnessy KM. The genetics of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2001, 51: 5-11
12. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001, 104:545-556
13. Knight J, Munroe PB, Pembroke, et al. Human chromosome 17 in essential hypertension. *Annals of Human Genetics* 2003, 67: 193-206
14. Wong, Y, Stebbing, M, Ellis, JA, et al. Genetic linkage of beta and gamma subunits of epithelial sodium channel to systolic blood pressure. *Lancet* 1999, 353:1222
15. Melander, O, Orho, M, Fagerudd, J, et al. Mutations and variants of the epithelial sodium channel gene in Liddle's syndrome and primary hypertension. *Hypertension* 1998; 31:1118
16. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, et al. Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1388-92.
17. Connell JMC, Fraser R, MacKenzie S, et al. Is altered steroid biosynthesis a key intermediate phenotype in hypertension?. *Hypertension* 2003, 41:993-999
18. Watt, GC, Harrap, SB, Foy CJ, et al. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: A four corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens* 1992; 10:473.
19. Jeunemaitre, X, Soubrier, F, Kotelevtsev, YV, et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell* 1992, 71:169
20. Tiret L, Blanc, H Ruidavets, JB, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: The PEGASE study. *J Hypertens* 1998; 16:37
21. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, et al. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest*. 1995 Mar;95(3):948-53.
22. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992, 71:169-80.
23. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990, 86:1343-6.
24. Barlassina C, Citterio L, Bernardi L, et al. Genetics of renal mechanisms of primary hypertension: the role of adducin. *J Hypertens* 1997, 15:1567-1571
25. Siffert W, Roszkopf D, Siffert G, et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet*. 1998, 18:45-8.
26. Barlassina C, Schork NJ, Manunta P, Synergistic effect of alpha-adducin and ACE genes causes blood pressure

- changes with body sodium and volume expansion *Kidney Int.* 2000, 57:1083-90
27. Staessen J, Wang GJ, Brand E, et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J Hypertension* 2001, 19:1349-1358
 28. Van der Kleij FGH, de Jong P, Henning R, et al. enhanced response of blood pressure, renal function and aldosterone to angiotensin I in DD genotype are blunted by low sodium intake. *J Am Soc Nephrol* 2002, in press
 29. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens* 2001, 19:1-11
 30. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003, 12:61-70
 31. Baudin B. Angiotensin II receptor polymorphisms in hypertension. Pharmacogenomic considerations. *Pharmacogenomics* 2002, 3:65-73
 32. Poch E, Gonzalez D, Giner V, et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. *Hypertension* 2001, 38:1204-1209
 33. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, et al. C825T polymorphism of the G protein $\beta 3$ subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001, 37:739-743
 34. Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR, et al. Diuretic therapy, the α -adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA* 2002, 287:1680-1689

Η σημασία του νατρίου και ο ρόλος του νεφρού στο χειρισμό του.

Θ. Αποστόλου

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί την συνηθέστερη νόσο του ανθρώπου. Στις ΗΠΑ πάνω από 50 εκατομμύρια άνθρωποι θεραπεύονται για αρτηριακή υπέρταση. Ο κίνδυνος δε εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης σε όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου είναι 20% περίπου. Γενετικοί και μη γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνισή της (1). Η αυξημένη πρόσληψη άλατος (νατρίου) έχει ενοχοποιηθεί σαν κύριος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης υπέρτασης. Πριν από την ανάλυση αυτής της σχέσης να θυμηθούμε λίγα στοιχεία φυσιολογίας.

ΝΕΦΡΟΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η διατήρηση ικανοποιητικής ιστικής αιμάτωσης είναι απαραίτητη για την φυσιολογία των κυττάρων. Η διατήρηση αυτή στηρίζεται σε ποικίλους υποδοχείς αντίληψης και δράσης, συστηματικούς και τοπικούς σε διαφορετικό ιστό κατά περίπτωση. Σημαντικό ρόλο σε αυτή την διατήρηση παίζει ο νεφρός και η ρύθμιση της κατακράτησης ή αποβολής νατρίου. Ο δραστικός κυκλοφορών όγκος συνήθως μεταβάλλεται ανάλογα με τις μεταβολές του εξωκυττάρου όγκου. Και οι δύο αυτές παράμετροι είναι ανάλογες με τις ολικές αποθήκες νατρίου, μια και το νάτριο αποτελεί τον κυριότερο εξωκυττάρου διαλύτη που ενεργεί έτσι ώστε το νερό να κατακρατείται στον εξωκυττάρου χώρο. Έτσι, η διατήρηση του ισοζυγίου του νατρίου (με μεταβολές στην έκκριση νατρίου από τα ούρα) και η διατήρηση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου είναι πολύ στενά συνδεδεμένα. Αύξηση του φορτίου νατρίου θα οδηγήσει σε αύξηση του όγκου ενώ απώλειες νατρίου θα οδηγήσουν σε υπογκαιμία. Σε μερικές περιπτώσεις όπως στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στην κίρρωση και αλλού, αυτή η παράλληλη σχέση δεν ισχύει ή είναι απρόσφορη. Το σύστημα αυτό της διατήρησης του όγκου είναι πολύ αποτελεσματικό μια και μικρές μεταβολές πρόσληψης νατρίου οδηγούν σε μεταβολές

της έκκρισης νατρίου λιγότερο από το 1% του διηθούμενου φορτίου νατρίου. Γενικά, η ικανότητα των νεφρών για την διατήρηση του όγκου και του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών είναι τέτοια που η ανάπτυξη οποιασδήποτε διαταραχής προϋποθέτει νεφρική βλάβη ή δυσχέρεια (2,3).

ΑΛΑΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Σε φυσιολογικά άτομα, για κάθε οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ακόμη και μικρή) υπάρχει μεγάλη αύξηση απέκκρισης νατρίου και ύδατος στα ούρα. Αποτελεί μια παλίνδρομη απάντηση αποκατάστασης του συστήματος ελέγχου όγκου ανεξάρτητης από νευρικά ή ενδοκρινικά ερεθίσματα. Ο μηχανισμός με τον οποίο αυτό συμβαίνει δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Είναι πιθανό ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μεταδίδεται στην περιοχική των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και της αγκύλης του Henle διαμέσου των ευθέων αγγείων στο μυελικό διάμεσο χώρο όπου η αύξηση της πίεσης στην περιοχική αυτή μειώνει την μεταφορά NaCl τουλάχιστον με δύο τρόπους. α) μειώνει την μετακίνηση διαλυτών και νερού από το διάμεσο χώρο στα τριχοειδή και κατά συνέπεια στην συστηματική κυκλοφορία, και β) η αύξηση της πίεσης στον διάμεσο χώρο τείνει να ωθήσει υγρά μέσα στο ευαίσθητο στη διακίνηση του νερού κατιόν τμήμα της αγκύλης του Henle σε αντίθεση με τον μηχανισμό απώθησης του νερού που συμβαίνει στην περιοχική αυτή λόγω της υπερόσμωσης του διαμέσου χώρου. Έτσι μειώνεται η απορρόφηση νερού και η σωληναριακή συγκέντρωση NaCl κατά συνέπεια και η παθητική απορρόφηση NaCl στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Το φαινόμενο αυτό συμβαίνει σαν απάντηση στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης από οποιοδήποτε λόγο. Έτσι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης περιορίζεται με την αύξηση απώλειας νερού που συμβαίνει με το φαινόμενο πίεση-νατριούρηση. Η καμπύλη αυτή στους υπερτασικούς ασθενείς μετατοπίζεται προς τα δεξιά. Δηλαδή, το ισοζύγιο νατρίου διατηρείται αλλά αυτό συμβαί-

νει εις βάρος της αύξησης της αρτηριακής πίεσης (4-6).

Έτσι, η απάντηση της αρτηριακής πίεσης κάθε ατόμου σε μεταβολές της πρόσληψης νατρίου καθορίζεται από την αλατοευαισθησία. Η αλατοευαισθησία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερτασικής καρδιοπάθειας και νεφροπάθειας ενώ και τα καρδιαγγειακά επεισόδια φαίνεται να είναι συνθετέτερα σε αυτούς. Οι Weinberger και συν (7) πρόσφατα συνδέσανε αυτήν την υπόθεση και στο πληθυσμό με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όπου παρατήρησαν ότι η θνητότητα στους αλατοευαίσθητους φυσιολογικούς ήταν παρόμοια με αυτήν των ατόμων με υπέρταση, ενώ οι ανθεκτικοί είχαν καλύτερη πρόγνωση. Έτσι, η αλατοευαισθησία, όταν υπάρχει, ίσως να μην περιορίζεται μόνο σε διαταραχές των λείων μυϊκών μυών των αγγείων, αλλά ίσως ανακλά μια περισσότερο διαδεδομένη κατάσταση ευαισθησίας της καρδιάς, του εγκεφάλου και των νεφρών στο αλάτι ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση. Ήδη από παλαιά αυτή η ευαισθησία είχε αναφερθεί. Οι Ambard και Beaujard έλεγαν για αυτή την ευαισθησία: “ υπάρχει μια μη προσαρμογή ή προσαρμογή στον κορεσμό του άλατος που μεταφράζεται είτε σε διαρκή υπέρταση είτε σε φυσιολογική αρτηριακή πίεση”(6).

Το νάτριο και η συσχέτιση του με την αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μια πολύ παλιά ιστορία. Η υπόθεση ότι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου συνδέεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση παραμένει στο προσκήνιο αλλά μόνιμα αμφιλεγόμενη. Ένας λόγος γι’ αυτό είναι ότι η συσχέτιση αυτή ανάμεσα σε δείγματα παρόμοιου πληθυσμού αλλά και σε συγκρίσεις μεταξύ πληθυσμών φαίνεται να είναι μη ισχυρή και μη ομοιόμορφη. Αυτό γίνεται γιατί σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχουν εξαιρέσεις και αρκετοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως πρόσληψη και άλλων στοιχείων (Ca, P Mg), που είναι δυνατόν να έχουν σχέση με παρουσία ή όχι υπέρτασης. Έτσι, σε αρκετές μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει μια ξεκάθαρη σχέση αιτίου και αποτελέσματος. Εντούτοις, σε ασθενείς με υπέρταση η μείωση της πρόσληψης νατρίου είναι αποτελεσματική από μόνη της ή σε συνδυασμό με αντι-υπερτασικά φάρμακα στο να μειώσει την αρτηριακή πίεση. Η ετερογένεια της απάντησης της αρτηριακής πίεσης σε αλλαγές στην πρόσληψη νατρίου είναι μεγάλη. Στο 30-60% των ασθενών με υπέρταση υπάρχει ευαισθησία της αρτηριακής πίεσης σε μειώσεις πρόσληψης νατρίου ενώ, και αυτό προκαλεί εντυπώσεις, το ίδιο συμβαίνει και σε 25-40% των ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (8,9) Αυτή η ευαισθησία φάνηκε να είναι μεγαλύτερη σε μαύ-

ρους υπερτασικούς, ηλικιωμένους, παχύσαρκους και σε θήλεα (10). Ένας ακόμη λόγος συνέχισης της αμφισβήτησης της παθογενετικής συσχέτισης του άλατος με την υπέρταση αποτελεί και το ενδιαφέρον των βιομηχανιών δεδομένης της εξάπλωσης των επεξεργασμένων τροφίμων και της επέκτασης των ταχυφαγείων (fast food) σε όλο τον κόσμο. Παρόλα αυτά, η μελέτη INTERSALT (11), έδειξε ότι η αρτηριακή πίεση είχε συσχέτιση με την αυξημένη πρόσληψη νατρίου, αν και αυτή η συσχέτιση, σε περαιτέρω επεξεργασία της μελέτης δεν αναδείχθηκε ομοιόμορφη και ισχυρή σε όλα τα κέντρα που είχε μελετηθεί. Αν μάλιστα έβγαζε κανείς από τη στατιστική ανάλυση 4 από τα 52 κέντρα που είχαν λάβει μέρος στη πολυκεντρική μελέτη, που προσέφεραν τις χαμηλότερες μετρήσεις πρόσληψης άλατος στον πληθυσμό τους, τότε η σημαντικότητα της συσχέτισης αναιρούταν. Όμως φάνηκε από την μελέτη ότι αν και η σχέση νατρίου και αρτηριακής πίεσης δεν είναι τόσο ισχυρή, η αυξημένη πρόσληψη νατρίου οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (η οποία οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακής νοσηρότητας, εμφράγματος μυοκαρδίου και ξαφνικού θανάτου). Δηλαδή η αυξημένη πρόσληψη νατρίου οδηγεί σε κυτταρική υπερτροφία, ίνωση μέσω αύξησης κυτταροκινών (tGFβ) και διαταραχή της δομής και της λειτουργίας των καρδιακών κυττάρων. Για να μπερδευτούν τα πράγματα περισσότερο, σε μια άλλη μελέτη φάνηκε ότι η μείωση νατρίου οδήγησε δε αυξημένη συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου (12).

Η αρτηριακή πίεση αποτελεί μια εξαιρετικά μεταβαλλόμενη κατάσταση. Οι μετρήσεις της εξαρτώνται από χιλιάδες εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες, φυσιολογικούς και παθολογικούς καθ’ όλη την διάρκεια της ημέρας. Το ίδιο βέβαια συμβαίνει και με την πρόσληψη αλατιού η οποία μεταβάλλεται σημαντικά από άτομο σε άτομο αλλά και ανάμεσα σε πληθυσμούς. Έτσι, εφάπαξ μικρές μετρήσεις (spots) στον πληθυσμό δεν είναι η ιδανική συνθήκη για εξαγωγή συμπερασμάτων; αποτελούν μικρή μόνον ανάκλαση των αιμοδυναμικών διαταραχών και του φορτίου της αρτηριακής πίεσης που υπάρχει στην διάρκεια του χρόνου. Οι 24ωρες μετρήσεις αποβολής νατρίου (που αντανακλούν την πρόσληψη άλατος) και οι συσχετίσεις τους με τις βλάβες σε όργανα στόχους της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να αποτελούν καλύτερο δείκτη. Πειραματικά σε αξιόλογα και δύσκολα πειράματα με χιμπατζήδες, που είναι πολύ δύσκολο έως ακατόρθωτο να πραγματοποιηθούν σε ανθρώπους, αποδείχθηκε ότι 7/10 ζώα παρουσίασαν προοδευτικά αύξηση της αρτηριακής πίεσης με την παράλληλη

αύξηση της πρόσληψης νατρίου και μείωση της με την μείωση της πρόσληψης (13). Παρόμοια φαινόμενα αλλά όχι με σταθερότητα εμφάνισης αναφέρθηκαν και στους ανθρώπους. Η εμφάνιση αρτηριακής πίεσης φαίνεται ότι χρειάζεται μια κριτική ποσότητα άλατος στη καθημερινή διατροφή (ουδός πρόσληψης άλατος για αύξηση αρτηριακής πίεσης). Έτσι αρτηριακή πίεση εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε κοινωνίες όπου η πρόσληψη νατρίου ξεπερνά τα 100 mEq/ημέρα (2,3 g νατρίου), ενώ εμφανίζεται σπάνια σε κοινωνίες όπου η πρόσληψη νατρίου είναι μικρότερη των 50 mEq/ ημέρα ανεξάρτητα μάλιστα από άλλους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης (παχυσαρκία, αλκοόλ κλπ) (3,10,14). Η δυσκολία στο να διαπιστωθεί η συσχέτιση της πρόσληψης άλατος με την αρτηριακή υπέρταση έγκειται στο γεγονός της φυσιολογικής μεταβλητότητας που υπάρχει στους ανθρώπους στην απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην πρόσληψη άλατος (φαινόμενο πίεσης-νατριούρησης, αλατοευαισθησία), όπως και πριν τονίσθηκε.

ΝΕΦΡΟΣ, ΝΑΤΡΙΟ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Είναι από το 1856 που ο Ludwig Traube προσδιόρισε ότι ο ρόλος του νεφρού στην αρτηριακή υπέρταση είναι σημαντικός (15). Αυτό έχει διαπιστωθεί πλέον και στην σύγχρονη εποχή. Borst, Borst-deGauss και Guyton υποστηρίζουν ότι οι υπερτασικοί έχουν μια φυσιολογική διαταραχή απέκκρισης του νατρίου (16,17). Έτσι, όπως αναφέρθηκε, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα, όπου η απέκκριση νατρίου και νερού αυξάνει όταν υπάρχει οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, στους υπερτασικούς η αρτηριακή πίεση που χρειάζεται για την απέκκριση ενός δεδομένου φορτίου νατρίου είναι πολύ μεγαλύτερη από ότι συμβαίνει στους φυσιολογικούς. Υπάρχουν διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν τον μηχανισμό που αυτό συμβαίνει. Ο Brenner υποστηρίζει ότι η μειοεκτική απάντηση στην απέκκριση νατρίου και η αρτηριακή υπέρταση οφείλεται σε συγγενή μείωση του αριθμού των λειτουργούντων νεφρώνων περιορίζοντας έτσι την διήθηση και απέκκριση νατρίου (18). Ο Lifton επέθεσε ότι γενετικές μεταβολές στην έκφραση ή στον έλεγχο των αγγειοδραστικών μεσολαβητών ή των μορίων μεταφοράς που ενέχονται στην απέκκριση νατρίου, είναι υπεύθυνες στην παθογένεια της υπέρτασης (19). Η ομάδα του Johnson υποστηρίζει ότι οι νεφροί στους υπερτασικούς στην αρχή είναι φυσιολογικοί, αλλά με την πάροδο του χρόνου, μετά από υποκλινικές συνεχείς και προοδευτικές νεφρικές βλάβες που συμβαίνουν, προκύπτει αρτηριο-

λιοπάθεια του προσαγωγού, αρτηριοσκλήρυνση και διαμεσο-σωληναριακή βλάβη που οδηγεί στην μειοεκτική απάντηση του νεφρού στην απέκκριση νατρίου (20). Έτσι, προσπαθώντας να ανασκοπήσει και να θεμελιώσει τη θεωρία του προτείνει τους εξής μηχανισμούς δημιουργίας αρτηριακής υπέρτασης, μηχανισμοί που εμφανίζονται σε έναν αρκετά μεγάλο πληθυσμό υπερτασικών ατόμων. Η έναρξη της νεφρικής βλάβης είναι δυνατόν να ξεκινά με την υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης που συμβαίνει είτε σαν μια απρόσφορη ενεργοποίηση του ή από οποιονδήποτε παράγοντα που προκαλεί αγγειοσυσπασση η οποία με τη σειρά της προκαλεί νεφρική ισχαιμία (έξω μυελική μοίρα των νεφρώνων), η ισχαιμία διαμέσου οξειδωτικού stress επανατροφοδοτεί την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης που επιδεινώνει την νεφρική ισχαιμία. Η διαταραχή σε τοπικό επίπεδο της ισορροπίας μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών προκαλεί μείωση της σπειραματικής διήθησης σε κάθε νεφρώνα, μείωση του συντελεστή υπερδιήθησης, μείωση της διήθησης νατρίου που οδηγεί σε μόνιμη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (20). Η υπόθεση αυτή ενοποιεί την εργασία πολλών μελετητών, γιατί δείχνει ότι ο νεφρός διαμέσου ελλείμματος στην απέκκριση του νατρίου, είτε για γενετικούς λόγους, είτε από συγγενή μείωση του αριθμού των λειτουργούντων νεφρώνων, είτε εξαιτίας πρωτοπαθών μικροαγγειακών και διαμεσοσωληναριακών βλαβών παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της υπέρτασης.

Η πρόσληψη νατρίου επηρεάζει την ενδοτικότητα των αρτηριών ανεξάρτητα από την ηλικία, την αρτηριακή πίεση και την χοληστερίνη. Επίσης ανεξάρτητα από την επιρροή στην αρτηριακή πίεση, βλάπτει τις αρτηρίες του εγκεφάλου και της καρδιάς, αυξάνει την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας πιθανά λόγω μη καταστολής του συστήματος RAS, ενώ αυξάνει και την καρδιακή συμπαθητική δραστηριότητα (21).

Μετά από πειράματα σε ποντίκια, όπου μεταμοσχεύθηκαν νεφροί από υπερτασικά ζώα σε φυσιολογικά και το αντίστροφο, φάνηκε ότι στα υπερτασικά ποντίκια υπάρχει μια διαταραχή στην ικανότητα να απεκκρίνουν το νάτριο (22).

Το ερώτημα που εύλογα αναδύεται είναι: Αποτελεί το αλάτι ένα δυνατό δηλητήριο και είναι ο ένοχος μιας μεγάλης επιδημίας του ανθρώπινου είδους ή πράγματι είναι ο καλύτερος αναστολέας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης της μητέρας Φύσης και θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην πολιτική μείωσης του από την δίαιτα (10);

Όπως και με άλλα αμφιλεγόμενα θέματα, που άπτονται μάλιστα και οικονομικά συμφέροντα, οι θεράποντες γιατροί θα πρέπει να ζυγίσουν την γενική ένδειξη απέναντι στις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε ατόμου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση πρόσληψης άλατος προσφέρει αρκετά καρδιαγγειακά οφέλη ανεξάρτητα από την επίδραση του άλατος στην αρτηριακή πίεση. Μια μικρή μείωση του διαιτητικού άλατος συνήθως δεν προκαλεί μεγάλες αναταραχές στη ζωή ενός ατόμου.

Είναι γεγονός ότι η κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς προκαλεί υπέρταση (σύνδρομο Liddle, σύνδρομο από περίσσεια αλατοκορτικοειδών). Επειδή η απάντηση στην πρόσληψη νατρίου είναι ποικίλη στους ανθρώπους και η παθογενετική του δράση όχι ομοιόμορφη θα ήταν σημαντικό να ξεχωρίσει κανείς τους αλατοευαίσθητους ασθενείς και να δοθεί η κατάλληλη αγωγή, ακριβώς όπως συμβαίνει με την καμπύλη σακχάρου και την ανεύρεση της ινσουλινο-αντίστασης. Έτσι θα ήταν δυνατόν να τεκμηριωθεί και προληπτική συμπεριφορά στους υπερτασικούς ασθενείς.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Burt VL; Whelton P; Roccella EJ; Brown C; Cutler JA; Higgins M; Horan MJ, Labarthe D. 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. Schrier, RW. An odyssey into the milieu intrieur: Pondering the enigmas. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1549-14.
3. Simpson, FO. Sodium intake, body sodium, and sodium excretion. *Lancet* 1988; 2:25.
4. Kawasaki T, Delea CS, Barter FC, Smith H. The effect of high sodium and low sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978; 64: 193-198.
5. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481-490.
6. Ambard L, Beaujard E. Causes l'hypertension arterielle. *Arch Gen Med.* 1904; 193: 520-533).
7. Weinberger MH. Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans. *J Clin Hypertens* 2002 4:274-6.
8. Cutler JA; Follmann D; Allender PS Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1997 Feb;65(2 Suppl):643S-651S.
9. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997 24;157(6):657-67
10. Messerli FH, Editorial. Salt and hypertension. Going to the heart of the matter. *Arch Intern Med*; 161: 505506.
11. Intersalt cooperative research group. Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
12. Alderman MH; Madhavan S; Cohen H; Sealey JE; Laragh JH Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995 Jun;25(6):1144-52.
13. Denton D, Weissinger R, Mundy NI, Wickings EJ, Dixon A, Moisson P, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nature Med* 1995; 1: 1009-1016.
14. Salt and hypertension. The debate that begs the bigger question. *Arch Intern Med* 2001; 161: 507-510.
15. Traube L. *Über den Zusammenhang von Herz- und Nierenkrankheiten.* Berlin, Germany: August Hirschwald, 1856.
16. Borst JGG, Borst-de-Geuss A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963; 10:677-682.
17. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW jr, Scheel KW, Manning RD jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52: 584-594.
18. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: less of one, more the other? *Am J Hypertension* 1988; 1: 335-347.
19. Lifton R. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272: 676-680.
20. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*; 346: 913-920.
21. Morimoto A, Uzu T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. sodium sensitivity and cardiovascular events l patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 350:1734-1737.
22. Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homographs in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res* 1975; 36: 602-696.

Συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και υπέρταση

Σ.Δ. Γκολφινόπουλου

Η συμμετοχή του ΣΝΣ στη ρύθμιση των οξειών και χρονίων μεταβολών της αρτηριακής πίεσης είναι γνωστή. Η συμβολή του όμως στη παθογένεια της χρόνιας πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπέρτασης σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες τεκμηριώνεται σταδιακά μέσω κλινικών μελετών.

Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω του ΣΝΣ γίνεται από:

1. τους αγγειοκινητικούς πυρήνες του ΚΝΣ
2. τους κεντρομόλους και φυγόκεντρους συμπαθητικούς περιφερικούς νευρώνες
3. τον μυελό των επινεφριδίων

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΝΣ

Ο κεφαλικός πλαγιοκοιλιακός πυρήνας (RVL) του προμήκους και ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας (NTS) από τον οποίο δέχεται τα σημαντικότερα σήματα, είναι οι δύο κύριοι πυρήνες του ΣΝΣ που εμπλέκονται στη ρύθμιση της πίεσης (1,2). Φυσιολογικά ο NTS δέχεται σήματα από τους τασεουποδοχείς υψηλής και χαμηλής πίεσης (αορτοκαρωτιδικούς και καρδιοπνευμονικούς) και αναστέλλει την ώση του συμπαθητικού από τον RVL εξομαλύνοντας τις απότομες μεταβολές της ΑΠ (2). Αντίθετα, διεγερτικά για το σύστημα RVL - NTS σήματα άγονται από τους περιφερικούς χημειουποδοχείς του νεφρού και των σκελετικών μυών (2). Ο NTS δέχεται πληθώρα σήματων επαγωγικών και ανασταλτικών από τον φλοιό, το στέλεχος, τα βασικά γάγγλια και από την έσχατη πτέρυγα (area postrema) στο έδαφος της τέταρτης κολίας (3). Αυτή η περιοχή δεν έχει αιματεγκεφαλικό φραγμό, διεγείρεται από την κυκλοφορούσα αγγειοτενσίνη II, ακυρώνει την ανασταλτική δράση του NTS στον RVL και ευοδώνει τη συμπαθητική ώση από τον RVL (4).

Τα περιβαλλοντικά και συγκινησιακά ερεθίσματα επηρεάζουν επίσης το ΣΝΣ με κύριο συντονιστή τον

υποθάλαμο, ο οποίος τα επεξεργάζεται και τροποποιεί τη δράση του RVL. Φαίνεται ότι προκύπτουν συγκεκριμένα μοντέλα απάντησης ανάλογα με την αντίληψη μιας κατάστασης από το υποκείμενο (π.χ αντιμετώπιση απειλή προκαλεί αύξηση σφύξεων ενώ μη αντιμετώπιση αγγεοσυσσπαση) (5).

Μελέτες με προκλητές βλάβες ή ερεθισμό σε διάφορες περιοχές του ΚΝΣ σε μοντέλα ζώων ανέδειξαν ότι ο πρόσθιος υποθάλαμος καταστέλλει το ΣΝΣ ενώ ο οπίσθιος και πλάγιος το διεγείρουν (6).

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΣΝΣ

Οι περιφερικοί νευρώνες του ΣΝΣ παρουσιάζουν ευρύτατες διακλαδώσεις και παράπλευρες συνάψεις ώστε να ελέγχουν πληθώρα οργανικών απαντήσεων και να δέχονται τοπικές τροποποιητικές επιδράσεις από νοραδρενεργικά κύτταρα του νωτιαίου μυελού (5). Παράδειγμα το νεφρο-νεφρικό αντανάκλαστικό όπου αιμοδυναμικές διαταραχές του ενός νεφρού επηρεάζουν την αιματική ροή και λειτουργία του άλλου (7).

ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

Ο κύριος νευροδιαβιβαστής είναι η νορεπινεφρίνη (NE) και σε συνθήκες χρόνιου stress η επινεφρίνη από τον μυελό των επινεφριδίων, η οποία προσλαμβάνεται από τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες μαζί με την NE και στις επόμενες ώσεις του ΣΝΣ απελευθερώνονται μαζί (5).

Η σύνθεση της NE γίνεται στους αδρενεργικούς νευρώνες από την τυροσίνη με ενδιάμεσα παράγωγα L-Dopa και ντοπαμίνη. Ακολουθεί απελευθέρωση στην συναπτική σχισμή, η οποία επάγεται από την είσοδο του Ca⁺⁺ στα κύτταρα και διευκολύνεται από την αγγειοτενσίνη II. Το 80% της απελευθερούμενης NE επαναρροφάται από τους α₂ προσυναπτικούς υποδοχείς και μεταβολίζεται από την ΜΑΟ. Το υπόλοιπο 20% απορροφάται μετασυναπτικά και είτε εισέρχεται στην κυκλοφορία είτε υπερχειλίζει από την συναπτική σχισμή (5,8). Η υπερχειλίζουσα NE όπως

και η κυκλοφορούσα στο πλάσμα έχουν χρησιμοποιηθεί ερευνητικά ως δείκτες της συμπαθητικής διέγερσης.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς είναι:

α: με κύριο διαβιβαστή τη ΝΕ και με κύρια δράση την αγγειοσυσπασση

β: με κύριο διαβιβαστή την επινεφρίνη και με κύρια δράση την αύξηση της καρδιακής παροχής

Οι α1 είναι κυρίως μετασυναπτικοί και εντοπίζονται στον λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων.

Οι α2 είναι κυρίως προσυναπτικοί, επαναπρολαμβάνουν την ΝΕ και αναστέλλουν τη συμπαθητική ροή. Εντοπίζονται στο ενδοθήλιο και τα έμμορφα στοιχεία του αίματος. Σε αυτούς δρουν τα κεντρικά δρώντα συμπαθολυτικά όπως η κλονιδίνη.

Οι β1 ανευρίσκονται κυρίως στην καρδιά και στον νεφρό. (στα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής) όπου ενεργοποιούν την έκκριση ρενίνης.

Οι β2 είναι κυρίως προσυναπτικοί μαζί με τους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II και διεγείρουν τη συμπαθητική ροή. Εντοπίζονται και στο ενδοθήλιο των αγγείων. Σε αυτούς φαίνεται ότι ασκούν τη δράση τους οι μη εκλεκτικοί β blockers (5).

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΣΝΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Από τις διάφορες μελέτες φαίνεται ότι σε υπερτασικά μοντέλα παρατηρούνται μεταβολές σε διάφορα σημεία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οι οποίες πιθανόν να εμπλέκονται και στην παθογένεια της υπέρτασης.

- Επαναρρύθμιση των αορτοκαρωτιδικών τασεοποδοχέων (baroreflex resetting). Στην οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης οι υποδοχείς αυτοί (σε απάντηση σημάτων από το ενδοθήλιο των καρωτίδων) μειώνουν τη συμπαθητική δραστηριότητα, αυξάνουν τη παρασυμπαθητική και εξομαλύνουν ταχέως τη πίεση (9). Στην παρατεταμένη υπέρταση η δραστηριότητα του ΣΝΣ παραμένει δυσανάλογα υψηλή για το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης (10), ενώ στην μακροχρόνια υπέρταση οι υποδοχείς παρουσιάζουν άμβλυνση ευαισθησίας (οφειλόμενη πιθανότατα στην αρτηριοσκλήρυνση των μεγάλων αγγείων) και επιτρέπουν τη διατήρηση υψηλής αρτηριακής πίεσης, ενώ είναι υπεύθυνοι και για επεισόδια ορθοστατικής υπότασης στους ηλικιωμένους (8).

- Δυσλειτουργία των καρδιοπνευμονικών τασεοποδοχέων οι οποίοι ενεργοποιούνται από τον κεντρικό όγκο αίματος και το προφόρτιο (11).
- Συμμετοχή της επινεφρίνης (η οποία έχει μεγαλύτερη και πλέον μακροχρόνια επίδραση στην ΑΠ) στην νευρομεταβίβαση υπό την επίρεια του χρόνιου stress με συνακόλουθη αύξηση της απελευθερούμενης ΝΕ από τους β2 υποδοχείς (5,8).
- Διαταραχή στην επαναπρόσληψη της ΝΕ από τους α2 προσυναπτικούς υποδοχείς (όπου φυσιολογικά επαναρροφάται κατά 80%) (12).
- Αυξημένη διέγερση των συμπαθητικών νεφρικών νεύρων σε απάντηση ψυχικού stress με συνεπακόλουθη αύξηση ρενίνης και μείωση της αποβολής άλατος (13,14).
- Αυξημένη ευαισθησία στο stress με υπεραπάντηση των α - αδρενεργικών υποδοχέων στα ερεθίσματα (ως μηχανισμός έχει ενοχοποιηθεί η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων από το ενδοθήλιο) (15,16).
- Αυξημένος αριθμός μετααγγλιακών συμπαθητικών νευρώνων, αύξηση όγκου του νευράξονα και αύξηση των κοκίων ΝΕ που περιέχει (5).
- Παρουσία νευροδραστικών ουσιών οι οποίες δρουν ως νευρομεταβιβαστές ή νευροτροποποιητές. π.χ το πεπτιδίο το συνδεδεμένο με το γονίδιο της καλσιτονίνης, το ΝΟ και το GABA, τα οπιοειδή και η ατριοπεπτίνη έχουν αναφερθεί σε μειωμένα ή αυξημένα επίπεδα στην χρόνια υπέρταση (5).

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ - ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ - ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ και την αρτηριακή πίεση.

- Οξύ φυσικό ή πνευματικό stress, κάπνισμα, εγκαύματα, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, κακώσεις εγκεφάλου, αναισθησία. Η χρόνια σωματική άσκηση με τη βελτίωση της φυσικής κατάστασης που επιφέρει υπεραντιρροπεί την αύξηση της πίεσης που προκαλεί η φυσική κόπωση (5).
- Χρόνιο ψυχικό stress κυρίως στο χώρο εργασίας ή οικογένειας. Μετανάστευση από μικρές κλειστές κοινωνίες σε μεγαλύτερες ανταγωνιστικές (8).
- Προσωπικότητα με χαρακτηριστικά καταπιεσμένης εκθροικότητας (8).
- Η ώρα της ημέρας και η εποχή του έτους. Φαίνεται ότι η πρωινή ώρα κατά την έγερση από τον ύπνο παρουσιάζει τη μεγαλύτερη αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ (17) ενώ και οι χειμερινοί μήνες συνδυάζονται με αύξηση των κατεχολαμινών πλάσματος και ούρων και περιφερική αγγειο-

- σύσπαση με χαμηλότερη καρδιακή παροχή (18).
- Γενετικοί παράγοντες και οικογενειακό ιστορικό έχουν ενοχοποιηθεί από ορισμένες μελέτες για αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ ενώ υπάρχουν και μελέτες με αντίθετα συμπεράσματα. Επίσης, απόγονοι υπερτασικών με φυσιολογική πίεση παρουσιάζουν, σε μία. τουλάχιστον μελέτη, αυξημένη υπερτασική απάντηση των α2 αδρενεργικών υποδοχέων (19). Συνολικά φαίνεται ότι η γενετική προδιάθεση είναι λιγότερο σημαντική από ότι οι περιβαλλοντικοί και επίκτητοι παράγοντες (5).
 - Η παχυσαρκία συνδυάζεται σταθερά με υπέρταση και έχει διαπιστωθεί αυξημένη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα στους μύς των παχύσαρκων. Η υπερινσουλιαιμία, η οποία σταθερά συνδυάζεται με την παχυσαρκία μπορεί επίσης να προκαλέσει διέγερση του ΣΝΣ το οποίο με τη σειρά του επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο κύκλος αυτός φαίνεται ότι συνδέει την υπέρταση με τη παχυσαρκία. Τέλος, η λεπτίνη έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ στο νεφρό, τους μύς και τους αδρενεργικούς αδένες χωρίς να φαίνεται κλινική συσχέτιση με την υπέρταση (20,21).
 - Η αύξηση της ηλικίας έχει συσχετισθεί με αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις και μείωση της έκφρασης των β υποδοχέων (22). Παρά ταύτα και στους ηλικιωμένους φαίνεται ότι παραμένει η συσχέτιση μεταξύ ΝΕ και υπέρτασης υποδεικνύοντας ένα ρόλο για το ΚΝΣ και σε αυτή τη περίπτωση (23).
 - Τα συμπαθολυτικά φάρμακα τέλος φαίνεται ότι δρουν σε όλες τις μορφές της υπέρτασης και αυτό υποστηρίζει το κεντρικό ρόλο του ΣΝΣ στην παθογένεια της (5).

ΣΝΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η δραστηριότητα του συμπαθητικού φαίνεται ότι είναι αυξημένη και στις κάτωθι μορφές υπέρτασης (5):

- την εξαρτώμενη από τα στεροειδή όπου φαίνεται ότι ο αυξημένος όγκος υγρών δεν καταστέλλει το ΚΝΣ. Πιθανώς η χρόνια χορήγηση στεροειδών αυξάνει την ενζυμική σύνθεση επινεφρίνης στο ΚΝΣ και την εν συνεχεία τοπική δράση της στον RVL.
- Την νεφραγγειακή υπέρταση όπου τα προσαγωγά νεφρικά νεύρα επάγουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ και συμμετέχουν στη δημιουργία και διατήρηση της υπέρτασης
- Την νεφροπαρεχυματική υπέρταση όπου φαίνεται ότι δεν λειτουργεί το καρδιοπνευμονικό τασοαντανακλαστικό και παθολογικά κεντρομόλα

σήματα των νεφρικών νεύρων ενεργοποιούν το ΣΝΣ.

- Την προεκλαμψία που συνδυάζεται με αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας του ΣΝΣ που επιστρέφουν στα φυσιολογικά μετά τον τοκετό

ΣΝΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ -ΣΤΟΧΟΣ

Η τελική βλάβη των οργάνων είναι:

1. η κυτταρική υπερτροφία η οποία προάγεται από νευροορμονικούς παράγοντες στη σύνθεση και παραγωγή των οποίων συμμετέχει και η ΝΕ (ILGF, FGF, TGF-β) (24)
2. η μειωμένη αγγειακή διατασιμότητα και αρτηριοσκλήρυνση η οποία επάγεται από την κατεχολαμινεξεαρτώμενη πρωτεϊνική σύνθεση και πρόσληψη από τους λείους μύς των αγγείων (25)
3. Η καρδιακή υπερτροφία η οποία έχει συσχετισθεί με ανώμαλη κινητική της καρδιακής νορεπινεφρίνης (26).

Οι τελικές βλάβες των οργάνων στόχων είναι φανερό ότι ανατροφοδοτούν την αρτηριακή υπέρταση μέσω της άμβλυνσης της ευαισθησίας των αορτοκαρωτιδικών και καρδιοπνευμονικών τασεουποδοχέων με αποτέλεσμα την περαιτέρω δραστηριοποίηση του ΣΝΣ και την διαιώνιση ενός φαύλου κύκλου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα που έχουν συγκεντρωθεί φαίνεται ότι το ΣΝΣ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της ιδιοπαθούς υπέρτασης στα πρώιμα και όψιμα στάδια της, αλλά και στη παθογένεια πολλών μορφών δευτεροπαθούς υπέρτασης. Αλληλεπιδρά με το σύστημα ρενίνης - αγγιοτενσίνης σε πολλά επίπεδα και συμμετέχει στις βλάβες των οργάνων στόχων. Η πολυπλοκότητα του καθιστά την πληρέστερη διεκρίνιση της δράσης του στο καρδιαγγειακό σύστημα και στο μεταβολισμό μακριά και επίπονη διαδικασία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ross CA, Ruggiero DA, Park DH, et al. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: Effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate and plasma catecholamines and vasopressin. *JNeurosci* 1984, 4: 474-494.
2. Abboud FM. The sympathetic system in hypertension. *Hypertension* 1982, 4 (suppl II): 208-225.
3. Ciriello J, Calaresu FR. Projections from buffer nerves to the nucleus of the solitary tract: An anatomical and

- electrophysiological study in the cat. *J Auton Nerv Syst* 1981, 3:299-310.
4. Fink GD, Brunner CA, Mangiapane ML. Area postrema is critical for angiotensin-induced hypertension in rats. *Hypertension* 1987, 9:355-361.
 5. Oparil-Weber. Hypertension (A companion to Brenner and Rector's THE KIDNEY). Saunder's, 2000, pp:42-53.
 6. Izzo JL, Black HR, Tauber TA, eds. Hypertension primer. Dallas: American Heart Association, 2000, pp: 106-112.
 7. DiBona GF. Role of the renal nerves in hypertension. *Semin Nephrol* , 1991, 11:503-511.
 8. Kaplan's. *Clinical Hypertension*. Lippincot-William's and Wilkins, 2002, pp:87-92.
 9. Chappleau MW, Li Z, Meyerelles SS, et al. Mechanisms determining sensitivity to baroreceptor afferents in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 940:1-19.
 10. Izzo JL, Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep*, 1999, 3:254-263.
 11. Hajduczuk C, Chappleau MW, Abboud FM. Increase in sympathetic activity with age. II: Role of impairment of cardiopulmonary baroreflexes. *Am J Physiol*, 1999, 260:H1121-H1127.
 12. Rumantir MS, Kaye DM, Jennings GL, et al, Phenotypic evidence of faulty neuronal norepinephrine reuptake in essential hypertension. *Hypertension*, 2000b, 36:824-829.
 13. Schneider MP, Klingbeil AU, Schlaich MP, et al. Impaired sodium excretion during mental stress in mild essential hypertension. *Hypertension*, 2001, 37:923-927.
 14. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 279:R1517-R1524.
 15. Egan B, Panis R, Hinderliter A, et al. Mechanism of increased alpha adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J Clin Invest*, 1987, 80:812-817.
 16. Stepniakowski KT, Lu G, Miller GD, Egan BM. Fatty acids, not insulin, modulate alpha1-adrenergic reactivity in dorsal hand veins. *Hypertension*, 1997, 30:1150-1155.
 17. Panca JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* , 1991, 325:986-1039.
 18. Izzo JL Jr, Larrabee PS, Sander E, Lillis LM. Hemodynamics of seasonal adaptation. *Am J Hypertens*, 1990, 3: 405-407.
 19. Dao TT, Kailasam MT, Parmer RJ, et al. Expression of altered alpha2-adrenergic phenotypic traits in normotensive humans at genetic risk of hereditary (essential) hypertension. *J Hypertens*, 1998, 16:779-792.
 20. Nasser M, Michael SG, Michael LT. Obesity and Hypertension. *Progr Cardiovasc Diseases* 1999, 42:1:39-58.
 21. Landsberg L. Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome. *Ann N Y Acad Sci* , 1999, 18:892:84-90.
 22. Izzo JL Jr. Hypertension in the elderly: A pathophysiologic approach to therapy. *J Am Geriatr Soc* 1982, 30:352-359.
 23. Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, et al. Influence of insulin, sympathetic nervous system activity, and obesity on blood pressure: The Normative Aging Study. *J Hypertens* , 1996, 14:301-308.
 24. Griffin SA, Brown WCB, MacPherson F, et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-receptor mechanism. *Hypertension* , 1991, 17: 626-635.
 25. Yamori Y, Nakada T, Lovenberg W. Effect of antihypertensive therapy on lysine incorporation into vascular protein of the spontaneously hypertensive rat. *Eur J Pharmacol* , 1976, 38 :349-355.
 26. Brush JE Jr, Eisenhofer G, Garty M, et al. Cardiac norepinephrine kinetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* , 1989, 79:836-844.

Ο ρόλος του ενδοθηλίου

Μ. Σαμάρκος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πριν από περίπου 2 δεκαετίες οι Furchgott και Zawadzki παρατήρησαν ένα παράδοξο φαινόμενο: την απουσία κάλασης μετά από την επίδραση ακετυλχολίνης σε λωρίδες αορτής από κουνέλια. Διερευνώντας αυτό το φαινόμενο συμπεράναν ότι οφειλόταν στην αθέλητη καταστροφή του ενδοθηλίου κατά τη λήψη της λωρίδας και στη συνέχεια επιβεβαίωσαν πειραματικά το βασικό ρόλο του ενδοθηλίου και ουσιών που παράγονται από αυτό στη διεκπεραίωση της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ακετυλχολίνης (1). Μερικά χρόνια αργότερα οι Palmers και συν έδειξαν ότι ο κυριότερος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που παράγεται από το ενδοθήλιο είναι το μονοξειδίου του αζώτου (NO) (2). Θα ήταν δύσκολο να προβλέψει κανείς τότε, ότι αυτές οι παρατηρήσεις θα είχαν τόσο τεράστια επίδραση στην αγγειακή βιολογία. Η αντίληψη ότι το ενδοθήλιο παράγει αγγειοδραστικές ουσίες που είναι τώρα δεδομένα, ήταν τότε εξαιρετικά καινοτόμος. Στις δύο δεκαετίες που έχουν μεσολαβήσει η έρευνα στο πεδίο αυτό έχει προοδεύσει με ταχύτατο ρυθμό, ο αριθμός των σχετικών επιστημονικών δημοσιεύσεων έχει αυξηθεί εκθετικά και ο R.F. Furchgott έχει τιμηθεί με το βραβείο Nobel (3). Η μελέτη της αγγειακής βιολογίας έχει βοηθήσει στο να κατανοήσουμε τον τρόπο με τον οποίο επιδρούν διάφοροι παράγοντες κινδύνου στο ενδοθήλιο με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη αθηρωματοσκλήρυνσης. Έτσι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου εμπλεκείται πλέον στην παθογένεση και στην εξέλιξη της πλειονότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων (4). Η γνώση του ρόλου του ενδοθηλίου επιτρέπει επίσης την προσπάθεια τροποποίησης ή αποκατάστασης της δυσλειτουργίας του για θεραπευτικούς σκοπούς.

Αρχικά θα αναφερθούμε στη φυσιολογία του ενδοθηλίου και στη συνέχεια θα ανασκοπήσουμε τις τρέχουσες γνώσεις και απόψεις για το ρόλο του εν-

δοθηλίου στην παθογένεση της υπέρτασης καθώς και τις δυνατότητες παρέμβασης στη λειτουργία του ενδοθηλίου με σκοπό την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Ο όρος ενδοθήλιο αφορά την μονοστιβάδα κυττάρων που επενδύει την εσωτερική επιφάνεια όλων των αγγείων του σώματος. Έχει υπολογισθεί ότι σε ένα άτομο βάρους 70 kg το ενδοθήλιο αποτελείται από $1-6 \times 10^{13}$ κύτταρα, καταλαμβάνει έκταση 700 m² και έχει βάρος 1-1,5 kg (5,6). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα (EK) είναι πολυγωνικά, επιμήκη κύτταρα τα οποία φέρουν πολλά πινοκυττωτικά κυστίδια και συνδέονται μεταξύ τους με ενωτικά συμπλέγματα. Περιέχουν τα χαρακτηριστικά επιμήκη, αφοριζόμενα από μεμβράνη σωμάτια Weibel-Palade, τα οποία περιέχουν παράγοντα von Willebrand. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ταυτοποιούνται ανοσοϊστοχημικά με αντισώματα κατά του παράγοντα von Willebrand και άλλων ενδοθηλιακών αντιγόνων (7).

Το ενδοθήλιο είναι ένας ιστός με πολλαπλές συνθετικές και μεταβολικές λειτουργίες και έχει αυτοκρινή, παρακρινή αλλά και ενδοκρινή δράση. Το ενδοθήλιο έχει επίσης ένα ιδιαίζοντα διττό ρόλο: είναι ταυτόχρονα αισθητήρας αλλά και τελεστής. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αντιλαμβάνονται τις αλλαγές στους δύο κυτταρικούς τους πόλους (τον κυκλοφορικό και τον διάμεσο) και αποκρίνονται με τη σύνθεση παραγόντων που επιδρούν στα στοιχεία της κυκλοφορίας (πχ έμμορφα στοιχεία του αίματος, σύστημα πήξεως) στο υποκείμενο αγγειακό τοίχωμα αλλά και στον αγγειακό τόνο.

Αναλυτικότερα οι δράσεις του ενδοθηλίου αφορούν τα εξής:

Διατήρηση του φραγμού διαπερατότητας

Ρύθμιση του μηχανισμού της πήξης και της ινωδολυσης

Ρύθμιση της λειτουργίας των κυκλοφορούντων κυττάρων

Ρύθμιση του αγγειακού τόνου

Ρύθμιση της αγγειακής δομής και της κυτταρικής ανάπτυξης

Από τις λειτουργίες του ενδοθηλίου στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε λεπτομερώς στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, ενώ για τις υπόλοιπες θα αναφερθούν μόνο πολύ βασικά στοιχεία.

Διατήρηση του φραγμού διαπερατότητας

Η δομική και λειτουργική ακεραιότητα του ενδοθηλίου είναι απαραίτητη τόσο για τη διατήρηση της ομοιόστασης του αγγειακού τοιχώματος όσο και για την κυκλοφορία. Το ενδοθήλιο είναι μια ημιδιαπερατή μεμβράνη η οποία ελέγχει τη διακίνηση μικρών αλλά και μεγάλων μορίων διαμέσου του αγγειακού τοιχώματος. Ο βαθμός διαπερατότητας του ενδοθηλίου δεν είναι σταθερός και επηρεάζεται τόσο από μηχανικούς παράγοντες (πχ αρτηριακή πίεση) όσο και από αγγειοδραστικές ουσίες (πχ ισταμίνη).

Ρύθμιση της πήξης και της ινωδολύσης

Το ενδοθήλιο έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διαδικασίας της πήξης και της ινωδολύσης (8). Ο ρόλος του υγιούς ενδοθηλίου είναι η προσφορά μιας αντιπηκτικής επιφάνειας και φυσιολογικά το ενδοθήλιο έχει αντισυγκολλητικές, αντιπηκτικές και ινωδολυτικές ιδιότητες. Ωστόσο τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν ή εκφράζουν τόσο προπηκτικούς (παράγοντας von Willbrand, φμπρονεκτίνη) όσο και αντιπηκτικούς/αντιθρομβωτικούς παράγοντες (θρομβομοντουλίνη, αντιθρομβίνη III). Αντίστοιχα τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν τόσο ινωδολυτικές (ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου-tPA) όσο και αντιινωδολυτικές ουσίες (αναστολέας του tPA) (5).

Ρύθμιση της λειτουργίας κυκλοφορούντων κυττάρων

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν προς την κυκλοφορία ή εκφράζουν στην επιφάνειά τους μόρια τα οποία λειτουργούν σαν υποδοχείς για μόρια της επιφάνειας των κυκλοφορούντων κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό το ενδοθήλιο ρυθμίζει την επιστράτευση ορισμένων κυττάρων στις εστίες φλεγμονής. Οι τρεις κυριότερες κατηγορίες μορίων προσκόλλησης είναι οι σελεκτίνες (P-selectin, L-selectin, E-selectin), οι β2 ιντεγκρίνες (πχ CD11/CD18) και μόρια της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1). Αξίζει να σημειωθεί ότι αγγειο-

δραστικοί ενδοθηλιακοί παράγοντες, όπως το NO επιδρούν και σε αυτή τη λειτουργία του ενδοθηλίου τροποποιώντας την έκφραση των μορίων προσκόλλησης in vitro (9).

Ρύθμιση της αγγειακής δομής και της κυτταρικής ανάπτυξης

Η αγγειακή δομή σε μεγάλο βαθμό καθορίζεται από την ανάπτυξη των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος. Το ενδοθήλιο "προστατεύει" τα λεία μυϊκά κύτταρα από παράγοντες που θα μπορούσαν να τα ενεργοποιήσουν και να οδηγήσουν στον πολλαπλασιασμό τους. Επιπλέον το ενδοθήλιο παράγει τόσο παράγοντες που προάγουν όσο και ουσίες που αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Πίνακας 1), αλλά υπό φυσιολογικές συνθήκες υπερικχύουν οι παράγοντες που αναστέλλουν την κυτταρικό πολλαπλασιασμό (6).

ΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΚΑΙ Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΝΟΥ

Ο ρόλος των αρτηριών είναι η εξασφάλιση της αιμάτωσης των ιστών και η εξομάλυνση των διακυμάνσεων της πίεσεως και της ροής που συμβαίνουν σε κάθε καρδιακό κύκλο. Στα τριχοειδή η ροή παραμένει σχεδόν σταθερή και αυτό οφείλεται σε ταχείες αλλαγές στον τόνο των αρτηριολίων και των μετατριχοειδικών φλεβιδίων. Το ενδοθήλιο έχει την ιδιότητα να παράγει και να αντιδρά σε μια σειρά ισχυρών μεσολαβητών με τοπική δράση (Πίνακας 1). Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι το μονοξείδιο του αζώτου, η προστακυκλίνη, η αγγειοτασίνη II, η ενδοθηλίνη και ο υπερπολωτικός παράγοντας του ενδοθηλίου. Κάποιοι από τους παράγοντες αυτούς προκαλούν αγγειοσύσπαση ενώ άλλοι αγγειοδιαστολή και η ρύθμιση του τόνου των αγγείων γίνεται με το συντονισμό των δράσεών τους ώστε να επιτυγχάνεται η επιθυμητή αγγειακή αντίσταση (5).

Μονοξείδιο του αζώτου (NO)

Το NO είναι μια ασταθής ουσία που διαχέεται ελεύθερα, με χρόνο ημιζωής 5-6 sec. Παράγεται από το αμινοξύ L-αργινίνη και μοριακό οξυγόνο, με τη δράση της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO (eNOS ή cNOS), ενός ενζύμου που εκφράζεται ιδιοσυστασιακά στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το NO αποδεσμεύεται σε απόκριση σε ερεθίσματα που δρουν στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Εκτός από την eNOS υπάρχει ακόμα η iNOS η οποία εκφράζεται

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ιδιότητες και λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων [Προσαρμοσμένο από (7)]

Διατήρηση του φραγμού διαπερατότητας	Ρύθμιση του αγγειακού τόνου
Παραγωγή αντιπηκτικών και αντιθρομβωτικών μορίων	Αγγειοσυσπαστικές ουσίες: NO,προστακυκλίνη
Προστακυκλίνη	Αγγειοδιασταλτικές ουσίες: ενδοθηλίνη, ACE
Θρομβομοντουλίνη	Ρύθμιση της φλεγμονής και της ανοσίας
Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου	IL-1, IL-6, IL-8
Ηπαρινοειδή μόρια	Μόρια προσκόλλησης
Παραγωγή προπηκτικών μορίων	Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας
Παράγοντας von Willebrand	Ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης
Φιμπρονεκτίνη	Διεγέρτες: PDGF, CSF, FGF
Θρομβοσπονδίνη	Ανασταλτές: ηπαρίνη, TGF-β
Ιστικός παράγοντας	Παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας
Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου	(κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες)
	Οξειδωση της LDL

ACE= μεταρρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, IL= ιντερλευκίνη, PDGF= αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων, CSF= αιμοποιητικός αυξητικός παράγοντας, FGF= Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, TGF-β= Μεταρρεπτικός παράγοντας β

στα μακροφάγα, τις ινοβλάστες, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (10). Η έκφραση της iNOS επάγεται από λευκοτριένια και κυτταροκίνες και καταλύει την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων NO σε σύντομα χρονικά διαστήματα (11). Τέλος υπάρχει μια τρίτη ισομορφή της NOS η οποία εκφράζεται ιδιόσυστασιακά στους νευρώνες, η nNOS (10). Στα ενδοθηλιακά κύτταρα η eNOS βρίσκεται σε ειδικές εσοχές της κυτταρικής μεμβράνης που προέρχονται από τη συσκευή Golgi και ονομάζονται caveolae. Εκεί η NOS είναι ανενεργή αλλά ενεργοποιείται με την αύξηση στη συγκέντρωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, με τη διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων από βραδυκινίνη ή μέσω της τάσης αποκόλλησης που ασκείται από το αίμα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το λεγόμενο shear stress (5,12). Για τη σύνθεση του NO εκτός της NOS απαιτούνται αρκετοί παράγοντες όπως ασβέστιο, καλμοδουλίνη, NADPH, τετραϋδροβιοπτερίνη, FAD και FMN (12).

Το NO διαχέεται προς τα γειτονικά αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα όπου αυξάνει τη δραστηριότητα της γουανυλικής κυκλάσης με αποτέλεσμα αυξημένη σύνθεση κυκλικού γουανυλικού μονονουκλεοτιδίου (cGMP). Το cGMP μειώνει το ενδοκυττάριο ασβέστιο και προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών (5).

Η δραστηριότητα του NO καθορίζεται όχι μόνο από την παραγωγή αλλά και από την αποδόμησή του. Η παραγωγή του NO μειώνεται από ανάλογα της L-αργινίνης μέσω συναγωνιστικής αναστολής. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του NO είναι η τετραϋδροβιοπτερίνη που αποκαθιστά τη δραστηριότητα του NO και το ανιόν υπεροξειδίου που τη μειώνει (5).

Το NO εκτός από τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου έχει και πολλές άλλες δράσεις. Ενδεικτικά ανα-

φέρονται η μείωση της προσκολλητικότητας των μονοκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, η αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και της αλληλεπίδρασής τους με το ενδοθήλιο, η μείωση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου και η καταστολή του πολλαπλασιασμού των αγγειακών λείων μυϊκών ινών (11).

Προστακυκλίνη

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν διάφορα μόρια προσταγλανδινών. Η παραγωγή και ο μεταβολισμός τους εξαρτώνται από τον ιστό αλλά οι κυριότερες είναι η προστακυκλίνη (PGI₂) και η θρομβοξάνη (TXA₂). Η προστακυκλίνη είναι μια αγγειοδιασταλτική ουσία που δρα στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα μέσω ειδικών υποδοχέων και ενεργοποιεί την ενδοκυττάρια αδενυλική κυκλάση με αύξηση του κυκλικού AMP. Έτσι η προστακυκλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή αλλά μόνο σε αρτηρίες στις οποίες εκφράζονται οι ειδικοί υποδοχείς (13). Η θρομβοξάνη προκαλεί αγγειοσύσπασση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Σε φυσιολογικές συνθήκες προεξάρχει η δράση της προστακυκλίνης αλλά σε παθολογικές καταστάσεις μπορεί να επικρατήσει η θρομβοξάνη (5).

Υπερπολωτικός παράγοντας του ενδοθηλίου (EDHF)

Πρόκειται για ουσία ή ουσίες οι οποίες δεν έχει ακόμα ταυτοποιηθεί πλήρως. Η ιδιότητα που την καθορίζει είναι η πρόκληση υπερπόλωσης στα λεία μυϊκά κύτταρα. Η ύπαρξή της έγινε αντιληπτή σε ηλεκτοφυσιολογικές μελέτες στις οποίες ενδοθηλιακά κύτταρα από διάφορα είδη προκαλούσαν υπερ-

πόλωση και χάλαση των λείων μυικών ινών η οποία όμως ήταν ανεξάρτητη του NO (δεν αναστέλλοταν από τους παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση του NO). Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποδεικνύουν ότι πρόκειται για ένα μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέος και ότι η δράση του ασκείται μέσω διάνοιξης των καναλιών K^+ στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (14,15). Εξαιτίας της αβεβαιότητας για τη φύση του, η φυσιολογική σημασία του EDHF δεν είναι σαφής (5).

Ενδοθηλίνη-1

Η ύπαρξη της περιγράφηκε το 1988 από τους Yanagisawa και συν (16). Έχουν αναφερθεί τρεις ισομορφές (ET-1, 2 και 3), αλλά η σημαντικότερη για τον άνθρωπο είναι η ET-1. Η ET-1 παράγεται αρχικά σαν μια προορμόνη 203 αμινοξέων (proET-1) η οποία στη συνέχεια διασπάται σε ένα πεπτιδίο 39 αμινοξέων (big ET-1) και τελικά με τη δράση πιθανώς δύο μετατρεπτικών ενζύμων παράγεται η ET-1 με 22 αμινοξέα.

Η ET-1 είναι μια εξαιρετικά ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία με παρατεταμένη δράση και με εντονότερη συγκριτικά επίδραση στις φλέβες, πιθανόν λόγω απουσίας NO στις φλέβες. Εκτός από την αγγειοσυσπαστική της δράση η ET-1 προάγει την ανάπτυξη του αγγειακού τοιχώματος, έχει θετική ινότροπο δράση στην καρδιά ενώ τέλος προκαλεί νεφρική αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα σπειραματοσκλήρυνση, μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και ίνωση (17).

Η έκκριση ET-1 επάγεται από τη θρομβίνη, την ιντερλευκίνη-1, τον TGF- β , προϊόντα των αιμοπεταλίων και νευροορμόνες όπως οι βασοπρεσίνη και οι κατεχολαμίνες. Η σύνθεση της ET-1 αναστέλλεται από την παραγωγή NO και αντίστροφα η ET-1 προκαλεί την απελευθέρωση NO αλλά και άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών (12,17). Τέλος η ET-1 δρα συνεργικά με την αγγειοτασίνη II (AT-II) με αύξηση της αγγειακής απόκρισης σε δεδομένες συγκεντρώσεις ET-1 (17).

Υπάρχουν τουλάχιστον δύο τύποι υποδοχέα ενδοθηλίνης (ET-A και ET-B). Ο ET-A εκφράζεται ευρέως και είναι ο κύριος υποδοχέας για την ET στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ ο ET-B εκφράζεται πιο περιορισμένα και κατά κύριο λόγο στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο ET-A προκαλεί αγγειοσύσπαση μέσω του συστήματος της φωσφολιπάσης C και αύξησης του ενδοκυττάρου ασβεστίου, ενώ ο ET-B προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω απελευθέρωσης NO και προστακυκλίνης (18).

Αγγειοτασίνη και βραδυκινίνη

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης εκτός από τη συστηματική του δράση έχει και τοπικές επιδράσεις. Η αγγειοτασίνη II έχει αγγειοσυσπαστικές, προθρομβωτικές, οξειδωτικές και αθηρωγόνες ιδιότητες. Ωστόσο το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται και από το είδος των μεμβρανικών υποδοχέων με τους οποίους θα συνδεθεί η AT-II. Έτσι η κατάληψη των υποδοχέων αγγειοτασίνης AT_1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί σε απελευθέρωση NO και αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών ενώ η σύνδεση της AT-II με τους υποδοχείς αγγειοτασίνης στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα οδηγεί σε αγγειοσύσπαση, απελευθέρωση ET-1 και παραγωγή υπεροξειδίου (5).

Η βραδυκινίνη παράγεται με τη δράση της ενδοθηλιακής καλλικρεΐνης επί του κινινογόνου. Στον άνθρωπο η βραδυκινίνη δρά σε υποδοχείς κίνινης B_2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα και διεγείρει την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων. Φαίνεται ότι στην περίπτωση αυτή και σε φυσιολογικές συνθήκες ο EDHF είναι σημαντικότερος από το NO και τη προστακυκλίνη αλλά αυτό μπορεί να αλλάζει σε παθολογικές καταστάσεις (19).

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί να γίνει είτε *in vitro*, δηλαδή σε μεμονωμένα αγγεία ή *in vivo*. Η *in vivo* εκτίμηση μπορεί να γίνει με τη χρήση επεμβατικών ή όχι μεθόδων (20). Όταν η μελέτη γίνεται σε μεμονωμένα αγγεία, δηλαδή σε αγγεία που έχουν αφαιρεθεί από τον οργανισμό, δημιουργείται πάντα μια βλάβη στο ενδοθήλιο κατά την αφαίρεσή τους. Επίσης κρίσιμο είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την αφαίρεση του αγγείου μέχρι τη μεταφορά του στο εργαστήριο. Στο εργαστήριο μπορεί κανείς να μελετήσει τη χάλαση ή τη σύσπαση των αγγειακών λείων μυϊκών ινών μετά από την επίδραση αγγειοδραστικών παραγόντων η δράση των οποίων εξαρτάται από το ενδοθήλιο. Επίσης μπορεί να μελετήσει το ρόλο του NO τροποποιώντας το μεταβολισμό του (πχ με αναστολείς της συνθάσης του NO). Αντίστοιχα μπορεί να μελετηθεί άμεσα ο ρόλος της προστακυκλίνης, του EDHF και της ενδοθηλίνης. Στην περίπτωση της ενδοθηλίνης υπάρχει και η δυνατότητα να μετρηθεί η έκφρασή της μέσω του προσδιορισμού του mRNA της ET-1 (20).

Όταν η μελέτη γίνεται σε ζωντανό οργανισμό μπορεί να χρησιμοποιηθούν μη επεμβατικές μέθοδοι οι οποίες είναι κυρίως το υπερηχογράφημα Doppler, αλλά και τεχνικές PET και MRI. Στην περίπτωση αυτή

παρατηρείται η αγγειακή απόκριση κατά το διάστημα που ακολουθεί μια σύντομη περίοδο διακοπής της αρτηριακής κυκλοφορίας με περιχειρίδα. Οι επεμβατικές *in vivo* μέθοδοι περιλαμβάνουν την ενδαρτηριακή έγχυση αγγειοδραστικών ουσιών (ακετυλχολίνη, βραδυκινίνη κλπ) και εκτιμούν την απόκριση του αγγείου (21). Τέλος για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έχουν χρησιμοποιηθεί και δείκτες όπως τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand, μορίων προσκόλλησης, του tPA, του cGMP, και της ET-1, αλλά όλοι αυτοί οι δείκτες στερούνται ειδικότητας (20).

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Σε προηγούμενα τμήματα της ανασκόπησης αναλύθηκε διεξοδικά ο ρόλος του ενδοθηλίου στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Με δεδομένο λοιπόν τον κύριο ρόλο του ενδοθηλίου, είναι εύλογο να υποθέσει κανείς ότι διαταραχές στη λειτουργία του ενδοθηλίου πιθανώς να εμπλέκονται στην παθογένεση της υπέρτασης. Ο όρος ενδοθηλιακή δυσλειτουργία υποδηλώνει λειτουργική και αναστρέψιμη διαταραχή των ενδοθηλιακών κυττάρων. Πρέπει να διακρίνεται από την ενδοθηλιακή βλάβη στην οποία υπάρχει ανατομική διαταραχή του ενδοθηλίου (22). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εκδηλώνεται σαν μειωμένη έκκριση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, σαν αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών από το ενδοθήλιο ή σαν αντίσταση των αγγειακών λείων μυικών ινών στους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες του ενδοθηλίου (12).

Υπάρχει ικανός όγκος δεδομένων που υποστηρίζουν την ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ιδιοπαθή αλλά και δευτεροπαθή υπέρταση (23-28). Ωστόσο η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι αρκετά δύσκολη. Τα περισσότερα από τα διαθέσιμα δεδομένα έχουν ληφθεί μετρώντας την αγγειακή απόκριση σε αγγειοδραστικές ουσίες (ακετυλχολίνη, βραδυκινίνη κλπ) *in vitro*.

Σε μελέτες στις οποίες αξιολογήθηκε η απόκριση στην ακετυλχολίνη τα αποτελέσματα ήταν σε ένα βαθμό αντιφατικά. Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας (διαταραγμένη αγγειοδιαστολή σε απόκριση στην ακετυλχολίνη) σε πρωτοπαθή αλλά και σε δευτεροπαθή υπέρταση, ενώ ταυτόχρονα η απόκριση στο νιτροπρωσικό νάτριο, η οποία είναι ανεξάρτητη της ενδοθηλιακής λειτουργίας, διατηρείται (23,24). Από την άλλη πλευρά άλλες μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν σημαντικές διαφορές μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων (29). Σε ένα βαθμό τα αντιφατικά

αυτά αποτελέσματα μπορούν να αποδοθούν σε τεχνικές διαφορές μεταξύ των μελετών όπως η δόση των αγγειοδραστικών ουσιών, η αγγειακή κοίτη που μελετήθηκε και η ηλικία της ομάδας ελέγχου (30). Έτσι αν και τα περισσότερα δεδομένα είναι υπέρ της ύπαρξης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση, το ερώτημα παραμένει τουλάχιστον κατά μέρος αναπάντητο.

Ένα άλλο ερώτημα είναι αν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μια πρωτογενής ανωμαλία ή πρόκειται για μια συνέπεια της αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Σε ζωικά μοντέλα τα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη της ενδοθηλιακής βλάβης εξαιτίας του αυξημένου αιμοδυναμικού φορτίου και της τάσης αποκόλλησης (30). Από την άλλη πλευρά έχει βρεθεί διαταραχή της αγγειοδιαστολής από ακετυλχολίνη σε μη υπερτασικά παιδιά ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση, εύρημα που συνηγορεί υπέρ μιας πρωτογενούς διαταραχής της ενδοθηλιακής λειτουργίας, που πιθανόν να έχει και γενετική βάση (31).

Σχετικά πρόσφατα αποδείχθηκε με μελέτη ανθρωπίνων αρτηριών *in vitro* ότι η διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής δεν σχετίζεται με το αίτιο της υπέρτασης (32). Επίσης είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση αν και εμφανίζουν τις εντονότερες δομικές αγγειακές αλλοιώσεις (πχ αναλογία πάχους μέσου χιτώνα προς αυλό) δεν παρουσιάζουν εντονότερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τουλάχιστον όπως αυτή εκτιμάται με την αγγειοδιασταλτική απόκριση στην ακετυλχολίνη. Δεν φαίνεται δηλαδή να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της αγγειακής δομής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (32).

Μονοξείδιο του αζώτου και υπέρταση

Με δεδομένο το σημαντικό ρόλο του NO που παράγεται από το ενδοθήλιο στη ρύθμιση του βασικού τόνου των αρτηριολίων σε φυσιολογικά άτομα έγιναν μελέτες για να διευκρινισθεί αν υπάρχει κάποια διαταραχή στο σύστημα του NO σε υπερτασικούς ασθενείς (33). Μελέτες λοιπόν που χρησιμοποίησαν ένα αναστολέα της NOS (ένα ανάλογο της αργινίνης η L-NMMA) έδειξαν μειωμένη δραστηριότητα NO σε υπερτασικούς ασθενείς τόσο σε βασικές συνθήκες όσο και μετά από διέγερση με παράγοντες που εξαρτώνται από το ενδοθήλιο (34). Η μειωμένη δραστηριότητα του NO μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση, αυξημένο καταβολισμό ή αλληλεπιδράσεις με άλλες ουσίες που παράγονται από το ενδοθήλιο. Τα περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι υπάρχει μειωμένη διαθεσιμότητα NO εξαιτίας του

οξειδωτικού stress το οποίο προκαλεί παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (πχ ανιόν υπεροξειδίου) που καταστρέφουν το NO (22,35). Άλλα δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο του NO στην παθογένεση της υπέρτασης είναι η ανάπτυξη υπέρτασης μετά από μακροχρόνιο αποκλεισμό της σύνθεσης του NO ή σε ποντίκια που στερούνται τα γονίδια της NOS και αντίθετα η ανάπτυξη υπότασης σε διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν NOS (36)

Ενδοθηλίνη-1 και υπέρταση

Σαν ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας η ενδοθηλίνη είναι πιθανό να συμμετέχει στην παθογένεση της υπέρτασης (37). Η ET-1 στην κυκλοφορία συνήθως δεν είναι αυξημένη σε υπερτασικούς ασθενείς και όταν υπάρχει αύξηση αυτή είναι μικρή και συνυπάρχει με νεφρική δυσλειτουργία (38). Αυξημένα επίπεδα έχουν βρεθεί σε ασθενείς με πειραματικές μορφές υπέρτασης (υπέρταση από αλατοκορτικοειδή, νεφραγγειακή υπέρταση) (39). Η πιθανότερη εξήγηση για τα μη αυξημένα επίπεδα ET-1 είναι το γεγονός ότι η δράση της είναι αυτοκρινής/παρακρινής και ότι η παραγόμενη από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ET-1 διοχετεύεται προς τους ιστούς και όχι προς την κυκλοφορία (17). Σημειώνεται ότι υπερτασικοί ασθενείς αντιδρούν στη χορήγηση ET-1 με εντονότερη αγγειοσύσπαση (40).

Τα σημαντικότερα όμως δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο της ET-1 στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης προέρχονται από μια κλινική μελέτη της επίδρασης της λήψης του διπλού αναστολέα των υποδοχέων ETA και ETB (bosentan) σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 293 ασθενών οι οποίοι έλαβαν για 4 εβδομάδες διαφορετικές δόσεις bosentan, εναλλαπρή ή placebo, βρέθηκε ότι το bosentan και η εναλλαπρή επέφεραν ίσες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης με το bosentan δεν συνοδεύτηκε από αντανακλαστική διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (41).

Κλινική σημασία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση

Τα παραπάνω δεδομένα μπορεί να ενισχύουν το ρόλο του ενδοθηλίου στους παθογενετικούς μηχανισμούς της υπέρτασης ωστόσο δεν τεκμηριώνουν απόλυτα μια αιτιολογική συσχέτιση. Επιπλέον ορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

γίας και των τιμών της αρτηριακής πίεσης (22).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε επίπεδο τόσο μεγάλων όσο και μικρών αρτηριών είναι μια κοινή διαταραχή που έχει βρεθεί στο πλαίσιο όλων των μειζόνων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (42) όπως η ηλικία (43), η υπερχοληστερολαιμία (44), το κάπνισμα (45), ο διαβήτης (46) και η υπερομοκυστεϊναιμία. Φαίνεται δηλαδή ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί ένα κοινό παθογενετικό μηχανισμό αθηρωματοσκλήρυνσης (47). Μάλιστα ορισμένοι έχουν υποθέσει την ύπαρξη ενός "συνδρόμου ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας" η τελική συνέπεια του οποίου, ανεξάρτητα από την αιτιολογία του, είναι η ανάπτυξη αθηρωματοσκλήρυνσης (17). Το γεγονός ότι οι ενδοθηλιακοί αγγειοδραστικοί παράγοντες δεν έχουν αυστηρά αγγειακές επιδράσεις αλλά επιδρούν ρυθμιστικά και στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυικών κυττάρων και την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, δηλαδή σε διεργασίες που συμμετέχουν στη δημιουργία θρόμβου και στη γένεση της αθηρωματικής πλάκας είναι συμβατό με την παραπάνω υπόθεση (22,48).

Πραγματικά η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συσχετίζεται με διάφορους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και με τα καρδιαγγειακά συμβάματα καθαυτά (21). Στην ιδιοπαθή υπέρταση η διαταραγμένη απόκριση των αρτηριών του αντιβραχίου στην ακετυλχολίνη συσχετίζεται με την πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων, ο οποίος αποτελεί δείκτη αθηρωματοσκλήρυνσης (49). Η ET-1 του αίματος έχει προγνωστική σημασία σε καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ συσχετίζεται και με την έκταση της αθηρωματοσκλήρυνσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (22). Η συσχέτιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με τα καρδιαγγειακά συμβάματα έχει τεκμηριωθεί και σε διαχρονικές μελέτες κυρίως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (50). Πρόσφατα βρέθηκε ότι η αγγειοδιαστολή στο αντιβράχιο σε απόκριση στην ακετυλχολίνη σε ασθενείς με υπέρταση είναι προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών νοσημάτων (51). Ωστόσο η μελέτη αυτή αφορούσε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και επομένως τα συμπεράσματά της δεν μπορούν να γενικευθούν (22).

Για να επιβεβαιωθεί ο ρόλος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων θα πρέπει να μελετηθεί και η επίδραση της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη συχνότητα των συμβαμάτων αυτών γιατί χωρίς αυτά τα δεδομένα η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι απλά ένας μηχανισμός της νόσου (21,22).

ΣΥΝΟΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση συνοδεύεται από διαταραχή στη λειτουργία του ενδοθηλίου η οποία περιλαμβάνει αυξημένη απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών ουσιών από το ενδοθήλιο, όπως η ET-1 και ταυτόχρονα μειωμένη προσφορά NO που προκαλείται από την αποδόμησή του από το οξειδωτικό stress. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να είναι ένας μηχανισμός που προάγει την αθηρωματοσκλήρυνση και έχει πιθανώς και προγνωστική σημασία για καρδιαγγειακά συμβάματα, ωστόσο η σημασία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην αιτιοπαθογένεια της υπέρταση δεν έχει τεκμηριωθεί με πειστικά δεδομένα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1988; 288:373-376.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327(6122):524-526.
- Anderson TJ. Endothelial biology: Introduction. *Coron Artery Dis* 2001; 12:431-433.
- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105:546-549.
- Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 2001; 12:485-491.
- Luscher TE, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 20(Suppl II):II-3-II-10.
- Schoen FJ. Blood Vessels. In: Cotran RS, Kumar V, Robins SL, editors. *Robins' Pathologic Basis of Disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 467-516.
- Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic properties of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:107-111.
- Lefer DJ, Jones SP, Girod WG et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase-deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 276:H1943-H1950.
- Nitric Oxide. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore P, editors. *Pharmacology*. 5th ed. London: Churchill-Livingstone, 2003: 208-216.
- Panza JA. Nitric Oxide in Hypertension. In: Oparil S, Weber MA, editors. *Hypertension*. W.B. Saunders, 2000: 158-165.
- Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: From Physiology to Therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:61-74.
- Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology Classification of Prostanoid Receptors: Properties, Distribution and Structure of the Receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994; 46:205-229.
- Edwards G, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a critical appraisal. *Prog Drug Res* 1998; 50:107-133.
- Feletou M, Vanhoutte PM. The alternative:EDHF. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:15-22.
- Yanasigawa M, Kunhara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-415.
- Burnett JC. Endothelin in Hypertension. In: Oparil S, Weber MA, editors. *Hypertension*. W.B. Saunders, 2000: 152-158.
- Fujise K, Stacy L, Beck P. Differential effects of endothelin receptor activation on cyclic flow variations in rat mesenteric arteries. *Circulation* 1997; 96:3641-3646.
- Honing ML, Smits P, Morrison PJ et al. Bradykinin-induced vasodilation of human forearm resistance vessels is primarily mediated by endothelium-dependent hyperpolarization. *Hypertension* 2000; 35:1314-1318.
- Vanhoutte PM. How to assess endothelial function in human blood vessels. *J Hypertens* 1999; 17:1047-1058.
- Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003; 91(suppl):19H-24H.
- Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20:1671-1674.
- Deng LY, Li JS, Schiffrin EL. Endothelium-dependent relaxation of small arteries from essential hypertensive patients. *Clin Sci* 1995; 88:611-622.
- Rizzoni D, Porteri E, Castellano M et al. Vascular hypertrophy and remodelling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 28:785-790.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JEJ et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-27.
- John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens* 2000; 18:363-374.
- Taddei S, Viridis A, Mattei P et al. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21:929-933.
- Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997; 20 (Suppl II):II-26-II-33.
- Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Benjamin N et al. Preserved endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330:1036-1040.
- Rizzoni D. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fantasy? *J Hypertens* 2002; 20:1479-1481.
- Taddei S, Viridis A, Mattei P et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 1298-1303.
- Rizzoni D, Porteri E, Castellano M et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998; 31:335-341.

33. Boulanger CM. Secondary Endothelial Dysfunction: Hypertension and Heart Failure. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:39-49.
34. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87:1468-1474.
35. Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidative Stress. *Circ Res* 2000; 87:840-844.
36. Qiu C, Muchant D, Beierwaltes WH. Evolution of chronic nitric oxide inhibition hypertension. *Hypertension* 1998; 31:21.
37. Schiffrin EL. Role of Endothelin-1 in Hypertension. *Hypertension* 1999; 34(part 2):876-881.
38. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M et al. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322:205.
39. Fujita K, Matsumura Y, Kita S. Role of endothelin-1 and the ETA receptor in the maintenance of deoxycorticosterone acetate-salt induced hypertensive. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 925-930.
40. Haynes WG, Davenport AP, Webb DJ. Endothelin: Progress in pharmacology and physiology. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14:225-228.
41. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y. The effect of an endothelin receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 2003; 338:784-790.
42. Drexler H, Horning B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:51-60.
43. Gerhard M, Roddy MA, Creaser SJ et al. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels. *Hypertension* 1996; 27:849-853.
44. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340:1430-1432.
45. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D et al. Effects of long-term smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996; 78:668-672.
46. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:567-574.
47. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2000; 3:453-467.
48. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39:491-497.
49. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32:25-32.
50. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899-1906.
51. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104:191-196.

Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης.

Γ. Τσαούσης¹, Ι. Κουτσουβέλης², Σ. Τσαούση³

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΡΕΝΙΝΗΣ – ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και έχουν περάσει περισσότερα από εκατό χρόνια από την ανακάλυψη της Ρενίνης (P) από τους Tigerstedt και Bergman, οι γνώσεις μας για τις πολλαπλές λειτουργίες του συστήματος P.-Αγγειοτασίνης (AG) συνεχίζονται να διευρύνονται.

Ως γνωστόν το σύστημα P-AG έχει θεωρηθεί σαν ένας ενδοκρινικός καταρράκτης με συστηματική δράση στον οποίο σχηματίζεται AG II στο αίμα και από εκεί επιδρά στα διάφορα όργανα – στόχους. Στην αξιολόγηση των μεταβολών του συστήματος σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στην μέτρηση της P. του πλάσματος. Τα τελευταία χρόνια αρκετοί ερευνητές επικέντρωσαν στη ιδέα του τοπικού ή ιστικού συστήματος παραγωγής AG. Η αντίληψη αυτή προήλθε από δυο κυρίως λόγους:

α) Έχει δείχθει ότι διάφοροι ιστοί είναι δυνατόν να εκφράζουν γονίδια της P ή άλλων συνιστωσών του συστήματος και β) απεκαλύφθη ότι επιπρόσθετα πρωτεολυτικά ένζυμα είναι δυνατόν να συνθέτουν πεπτίδια AG τουλάχιστον *in vitro*.

Ακόμη η ιδέα αυτή ενισχύθηκε από την παρατήρηση της δραστηριότητας φαρμάκων, αναστολέων του συστήματος σε περιπτώσεις υπέρτασης όπου το κυκλοφορούν σύστημα δεν είναι ενεργοποιημένο.

II ΤΟ ΚΛΑΣΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ – ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

A. Έλεγχος έκκρισης και ιδιότητες της ρενίνης

Η P. αποθηκεύεται και εκκρίνεται από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής που βρίσκονται στο τελικό τμήμα του προσαγωγού

αρτηριολίου σε συνάφεια με την πυκνή κηλίδα του ίδιου νεφρώνα. Οι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην έκκριση της P. είναι πολλοί με κυριότερους όμως την πτώση πίεσης εντός του προσαγωγού αρτηριδίου και της συγκέντρωσης του νατρίου στην πυκνή κηλίδα (1-3) (Πίνακας I).

Το πρώτο βήμα στην βιοσύνθεση της P. είναι η Pre-Prorenin από το mRNA της P. Αυτή η ενδιάμεση μορφή μεταφέρεται στο τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο και η αλληλουχία "Pre" αποτελούμενη από εικοτρία αμινοξέα, αποσπάται. Έτσι παράγεται η προρενίνη μια ανενεργός μορφή του ενζύμου με μοριακό βάρος 47 KDa, η οποία μέσω της συσκευής Golgi γλυκοζυλιούται και εναποτίθεται σε λυσοσωμιακά κοκκία. Εκεί αποσπάται η αλληλουχία "Pro" αποτελούμενη από σαράντα εξ αμινοξέα με αποτέλεσμα την δημιουργία της ενεργού P. με μοριακό βάρος 40 KDa. Η σχηματισθείσα ενεργός P. σε απάντηση των διαφόρων ερεθισμάτων που ήδη αναφέρθηκαν εκκρίνεται στην συστηματική κυκλοφορία με την διαδικασία της εξωκύτωσης. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι σημαντικά ποσά προρενίνης αποθηκεύονται και συνεκρίνονται με την P. Έχει βρεθεί στον άνθρωπο ότι το 70-90% της ανοσοαντιδραστικής P. είναι προρενίνη της οποίας ο φυσιολογικός και παθογενετικός ρόλος δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί. Η προρενίνη δεν φαίνεται να μετατρέπεται εντός της συστηματικής κυκλοφο-

ΠΙΝΑΚΑΣ I. Ρύθμιση της έκκρισης της ρενίνης

1. Η αρτηριακή πίεση του αίματος στα ενδονεφρικά αρτηρίδια, επιδρά στα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής.
2. Το ποσό του νατρίου που φτάνει στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, ελέγχεται από τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, που στη συνέχεια τροφοδοτούν με μηνύματα την παρασπειραματική συσκευή.
3. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, που ο μηχανισμός δράσης του δεν είναι ξεκαθαρισμένος, λειτουργεί πιθανά με την ενέργεια της αδενυλκυκλάσης.
4. Κυκλοφορικοί παράγοντες (δράση του καλίου, αρνητικός μηχανισμός της αγγειοτασίνης, ACTH, Βαζοπρεπαλίνδρομος μηχανισμός της αγγειοτασίνης, ACTH, Βαζοπρεσίνη κ.α.)

¹Επιμελητής Α', ²Ε' Παθολογικού Τμήματος, ³Επιμελητής Α', ⁴Ε' Παθολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", ⁵Ιατρός

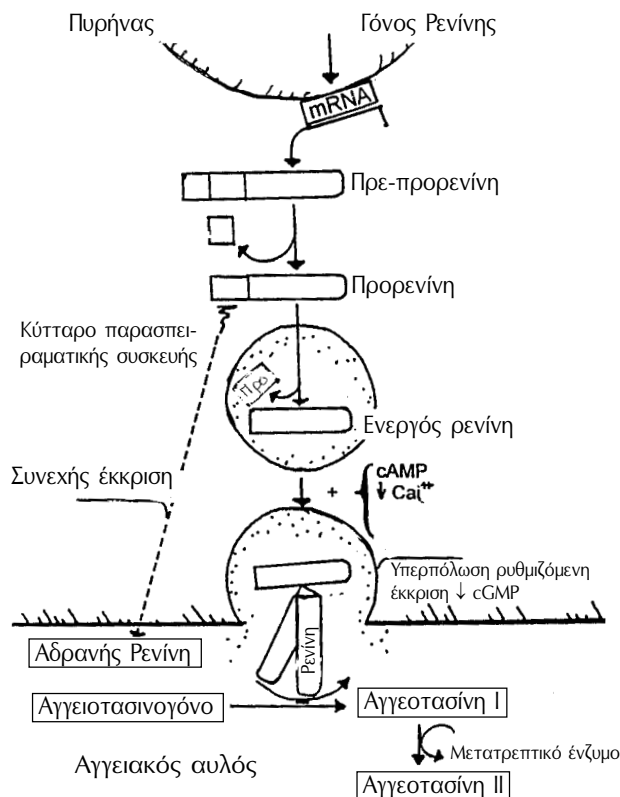
ρίας σε ενεργό P., αλλά τέτοια μετατροπή μπορεί να γίνει στους ιστούς. Υψηλά επίπεδα προρενίνης είναι παρόντα στο ωθηλακικό υγρό καθώς επίσης και στον ορό διαβητικών τύπου I, ιδιαίτερα σε εκείνους με μικροαγγειακές επιπλοκές. Η Sealey και συν έχουν παρουσιάσει ένα μοντέλο για το οποίο φαίνεται ότι η προρενίνη έχει αγγειοδιασταλτική δράση ιδιαίτερα σε ιστικό επίπεδο ανταγωνιζόμενη την παραγόμενη AG II. Έτσι στους διαβητικούς τα υψηλά επίπεδα προρενίνης φαίνεται να συμβάλλουν στην αύξηση της αιμάτωσης του νεφρού και της υπερδιήθησης και συνεπώς στην πρόοδο της διαβητικής νεφροπάθειας (1-4) (σχήμα 1).

B. Αγγειοτασινογόνο (AGT)-μετατρεπτικό ένζυμο (ACE)

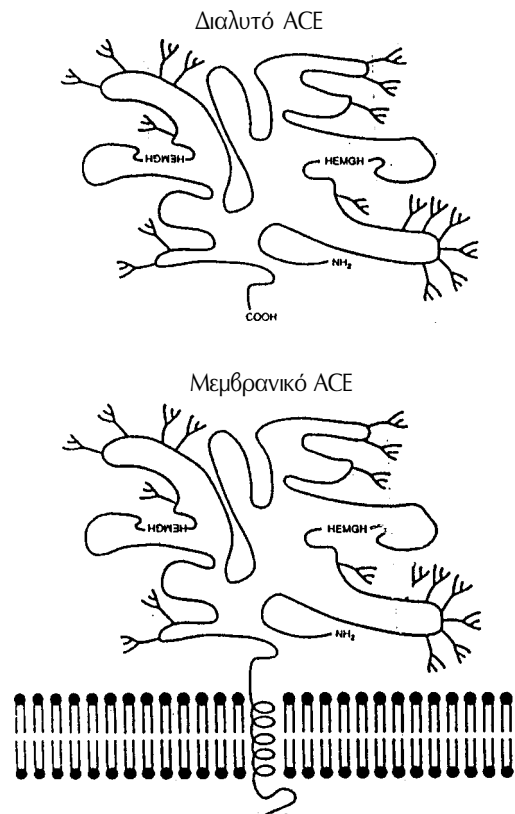
Η P. δρα σαν μια ασπαρτυλική πρωτεΐνωση σε υπόστρωμα μιας α₂ σφαιρίνης του πλάσματος το AGT από το οποίο αποσπά ένα δεκαπεπτίδιο την αγγειοτασίνη I (AGI). Η σύνθεση του AGT επάγεται από τα οιστρογόνα και σε μικρότερη αναλογία από την κορτιζόλη, τις θυρεοειδικές ορμόνες και την AG II. Έχει

παρατηρηθεί ότι υψηλά επίπεδα AGT του πλάσματος διαπιστώνονται σε άτομα με γενετική επιβάρυνση για ανάπτυξη Ιδιοπαθούς Υπέρτασης. Εν συνεχεία δυο τελικά αμινοξέα, η ιστιδίνη και η λευκίνη απομακρύνονται σχηματίζοντας το οκταπεπτίδιο AG II με την δράση του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) το οποίο βρίσκεται στο πλάσμα αλλά και στα ενδοθηλιακά κύτταρα πολλών οργάνων όπως των πνευμόνων, του εγκεφάλου, στα εγγύς εσπειραμένα του νεφρού, όρχεις κλπ. Το ACE είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 180 KDa, και δυο δραστικές θέσεις με σημαντικότερη αυτή του καρβοξυτελικού άκρου (75%). Βρίσκεται σε δυο μορφές την διαλυτή και την δεσμευμένη σε κυταροπλασματικές μεμβράνες ποικίλων τύπων κυττάρων. Εκτός της μετατροπής της AGI σε AGII το ACE δρώντας σαν κινινάση II μεταβολίζει την βραδυκίνητη (BK), μια ενεργό αγγειοδιασταλτική και νατριουρητική ουσία, σε BK (1-7) ανενεργούς μεταβολίτες (σχήμα 2 και 3) (4-6).

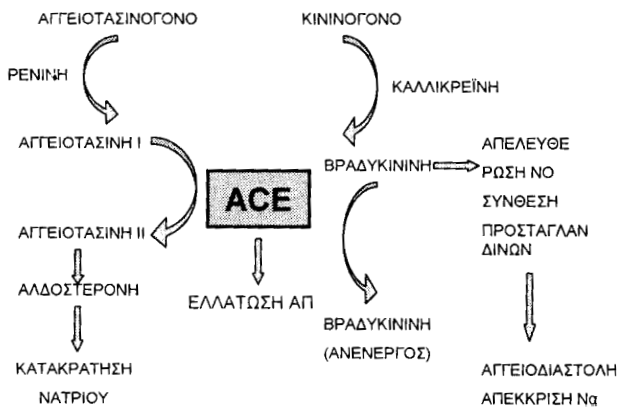
ANGII παράγεται στους ιστούς εκτός από το ACE με την ενζυμική δράση άλλων πρωτεασών όπως της χυμάσης, της καθεψίνης G, της τονίνης κα. Η γνώση αυτή δυνατόν να έχει ιδιαίτερη σημασία στην υπε-



Σχήμα 1. Βιοσύνθεση Ρενίνης



Σχήμα 2. Μορφές ACE



Σχήμα 3. Δράσεις του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE)

ροχή της δράσης των ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 της AGII έναντι των αναστολέων του ACE που δεν μπορούν να αναστείλουν τις άλλες ενζυμικές οδούς παραγωγής της AGII. Ειδικότερα στο μυοκάρδιο φαίνεται να επικρατεί η δράση της χυμάσης (4-7).

Το 2000 ανακαλύφθηκε το ACE2 και χαρακτηρίστηκε σαν ένα ένζυμο, παρόμοιο του ACE. Το ACE2 είναι μια ψευδαργυρική πρωτεάση αποτελούμενη από μια αλληλουχία 805 αμινοξέων. Σε αντίθεση με το ACE, το ACE2 υδρολύει την AGI σε AG (1-9) την AGII σε AG (1-7) και την BK σε ανενεργούς μεταβολίτες της και δεν μετατρέπει την AGI σε AGII. Η ενζυματική του δραστηριότητα δεν αναστέλλεται από τους αναστολείς του ACE. Ως εκ τούτου το ACE2 στην πράξη είναι ένας αναστολέας του σχηματισμού της AGII ενεργοποιώντας εναλλακτικά προϊόντα για την αποδόμηση της AGI (52-54).

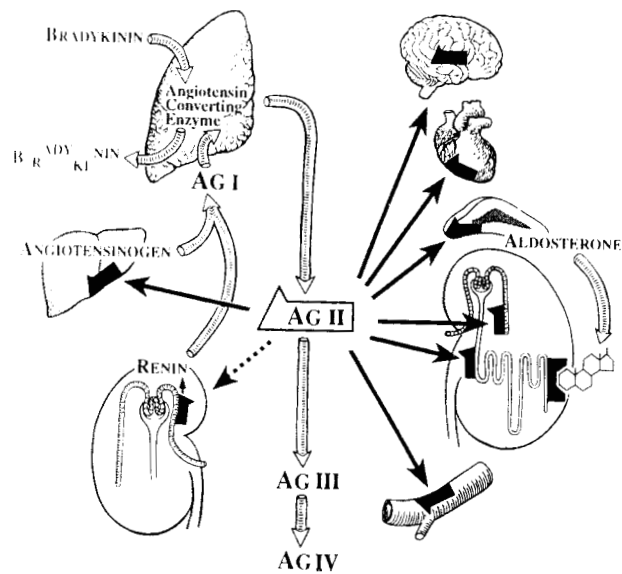
Γ. Αγγειοτασίνες – υποδοχείς της αγγειοτασίνης II (AT1 και AT2)

Όπως και άλλες πεπτιδικές ορμόνες, η AGII το βιολογικό δραστικό προϊόν του συστήματος, δρα σε μεμβρανικούς υποδοχείς των ιστών στους οποίους ασκεί την δράση της. Έχουν κλωνοποιηθεί δυο ειδών υποδοχείς, οι AT1 και AT2 οι οποίοι διαμεσολαβούν σε όλες τις γνωστές της δράσεις. Η AGII δρα σε ποικίλα όργανα κυρίως μέσω των AT1 υποδοχέων δρώντας αγγειοσυσπαστικά, αυξάνοντας την επαναρρόφηση νατρίου και νερού, διεγείροντας την έκκριση αλδοστερόνης, αυξάνοντας το αίσθημα της δίψας και διεγείροντας την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης, όπως φαίνεται στο σχήμα 4 και πίνακα II. Η δομή των υποδοχέων AT1 και AT2 έχει αναλυθεί

και έχουν παρασκευασθεί ειδικοί αναστολείς τους, όπως ο AT1 RB biphenylimidazoles (π.χ. losartan) και ο AT2 RB tetrahydroimidazolpyridines (π.χ. PD 123319).

Οι AT2 υποδοχείς επικρατούν στο έμβryo παρά στους ενήλικες. Είναι κοινά παραδεκτό ότι οι AT2 υποδοχείς ανταγωνίζονται, εξασθενούν ή τροποποιούν τις συσπαστικές και αυξητικές επιδράσεις της AGII που ασκούνται όπως αναφέρθηκε μέσω των AT1 υποδοχέων.

Επίσης η AGII διεγείρει κεντρικώς δρώσα τις ώσεις του συμπαθητικού αλλά και σε επίπεδο νευρικών απολήξεων διευκολύνει την έκλυση των κατεχολαμι-



Σχήμα 4. Δράσεις της AG II

ΠΙΝΑΚΑΣ II. Δράσεις της AG II

1. Περιφερική και ενδοεφρική αγγειοσυσπασση άμεσα και έμμεσα αυξάνοντας την ευαισθησία στις κατεχολαμίνες και διευκολύνοντας την απελευθέρωσή τους.
2. Αύξηση έκκρισης αλδοστερόνης
3. Κατακράτηση νατρίου οφειλόμενη:
 - α) στην ενεργοποίηση του αντιμεταφορέα Na⁺/H⁺ στα εγγύς σπειραμένα σωληνάκια.
 - β) στην αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης
 - γ) στην ενδοεφρική αγγειοσυσπασση κυρίως του απαγωγού αρτηριολίου
4. Αύξηση του αισθήματος της δίψας
5. Αύξηση έκκρισης ADH σε περιπτώσεις υποογκαιμίας
6. Διέγερση απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών από τα σπειράματα.
7. Σύσπαση του μεσαγγείου των σπειραμάτων
8. Αυξητική κυτταρική δράση.

νών. Φαίνεται επίσης ότι στο αγγειακό τοίχωμα προάγει την φλεγμονή με έκφραση μορίων προσκόλλησης και ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κβ, αυξάνοντας δε το οξειδωτικό stress προάγει την διαδικασία της αρτηριοσκλήρυνσης.

Τα τελευταία χρόνια σχετικά με τις αγγειοτασίνες έχουν αποκαλυφθεί τα εξής: Η AG (1-7) επταπεπτιδικό τμήμα της AGII, πρωτοανακαλύφθηκε να έχει βιολογική δράση το 1988. Από τότε πολλοί ερευνητές τεκμηρίωσαν ότι η AG (1-7) είναι ένα μείζων βιολογικά δραστικό πεπτιδίο, το οποίο μπορεί να σχηματισθεί κατ' ευθείαν από την AGI με την δράση ορισμένων ουδετέρων – ενδοπεπτιδασών (NEP 24.11) ή προλύλ – ενδοπεπτιδασών (PEP) ή από την ANG II με την δράση της PEP (29,37, 52,53).

Η οδός μέσω ACE φαίνεται να είναι ένας σημαντικός τρόπος απενεργοποίησης κυκλοφορούσης και ιστικής AG (1-7). Ως εκ τούτου η αναστολή του ACE αυξάνει τις συγκεντρώσεις της AG (1-7) πράγμα που οφείλεται εν μέρει στην αύξηση της AG I και εν μέρει στην ελάττωση της αποδομής της AG (1-7) από το ACE.

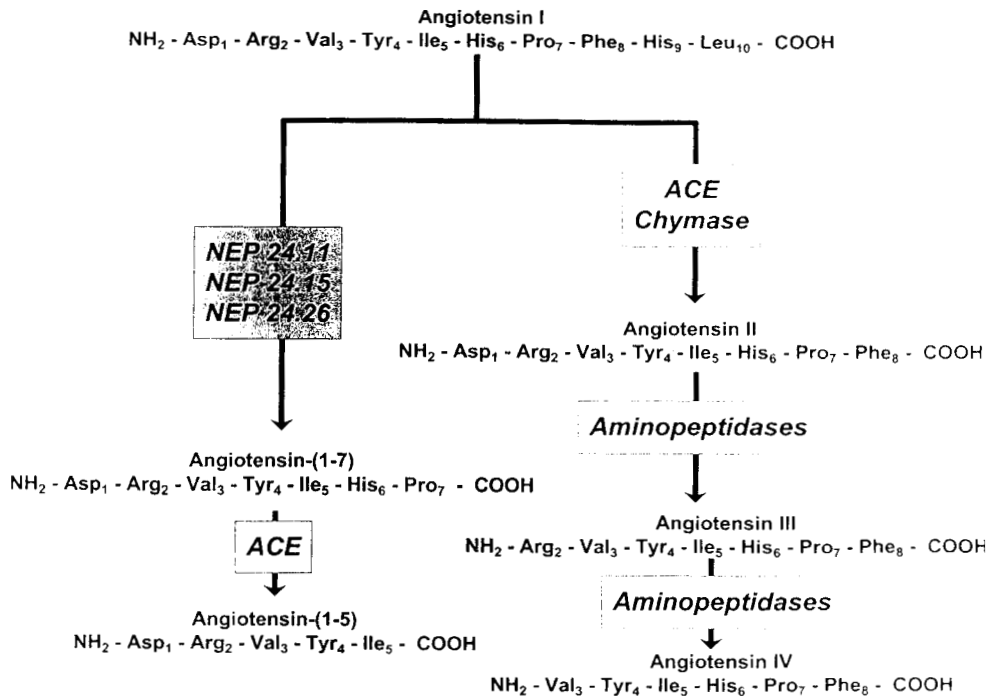
Η πρόσφατη ανακάλυψη του ACE2 μας έδωσε ένα δυνητικά σημαντικό μονοπάτι για την παραγωγή AG (1-7). Το ACE2 είναι ιδιαίτερα δραστικό στην μετατροπή της AGII σε AG (1-7) που είναι 400 φορές

μεγαλύτερη από την μετατροπή σε AGI σε AG (1-9). Η AG (1-7) γενικά αντιτίθεται στις δράσεις της AGII με ενεργοποίηση του NO και παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και υπάρχει ένδειξη ότι μπορεί να ενισχύσει την δράση της BK στον B₂ υποδοχέα συνδεδεμένη στην ενεργή θέση του ACE. Επιπρόσθετα με την ενίσχυση της BK η AG (1-7) ενισχύει την απελευθέρωση προσταγλανδινών από το αγγειακό ενδοθήλιο και τα λεία μυϊκά κύτταρα και ενισχύει την απελευθέρωση του NO το οποίο προκαλεί αγγειοδιαστολή, αναστολή της αύξησης των αγγειακών κυττάρων και εξασθενεί την αγγειοσυστολή που προηγήθηκε από την AG II (βλέπε σχήμα 5,6) (29,30-37).

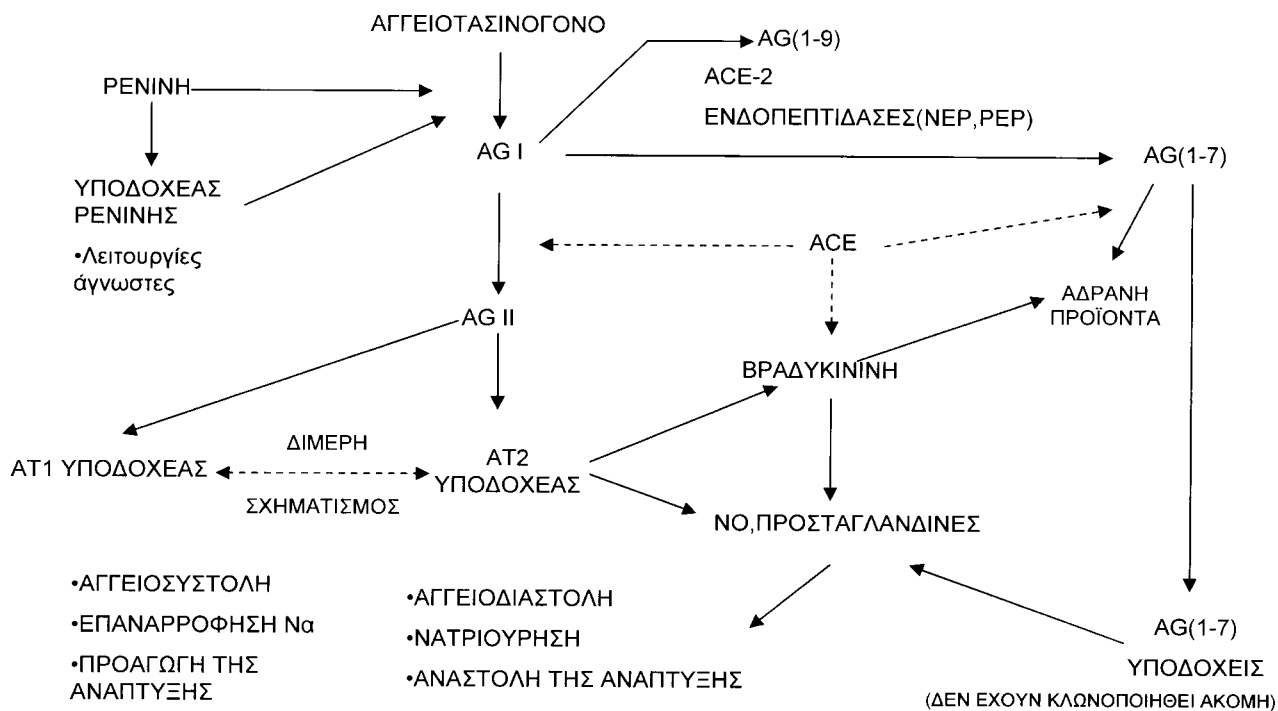
Δ. Αλδοστερόνη

Η AGII προκαλεί έκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων. Είναι ισχυρό αλατοκορτικοειδές που δρά κυρίως στο φλοιώδες αθροιστικό νεφρικό σωληνάριο και αυξάνει την επαναπορρόφηση του νατρίου με αντάλλαγμα την αποβολή ιόντων καλίου και υδρογόνου.

Η επαναπορρόφηση νατρίου συνοδεύεται με κατακράτηση νερού με αποτέλεσμα αύξηση του όγκου και της αρτηριακής πίεσης.



Σχήμα 5. Μεταβολισμός AGI



Σχήμα 6. Σχηματική παράσταση των νεοαναγνωρισθέντων συστατικών του συστήματος P-AG-Αλδοστερόνης.

Αναφορικά με τις δράσεις της αλδοστερόνης, περιγράφονται στον κατωτέρω πίνακα III.

ΤΟΠΙΚΑ ΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ RENINΗΣ – ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

Από πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί η παρουσία mRNA για την P, AGT σε πολλούς ιστούς, γεγονός που σημαίνει ότι υπάρχει τοπική σύνθεση P. και AGT. Η P και το AGT που παράγονται τοπικά καθορίζουν την ποσότητα της AGII που δρα τοπικά στους ιστούς. Τέτοια ιστικά συστήματα P-AG έχουν ανιχνευθεί σε αρκετά όργανα και συγκεκριμένα στους νεφρούς,

στην καρδιά, στα τοιχώματα των αγγείων, στα επινεφρίδια, στα γεννητικά όργανα, την υπόφυση κλπ. συμμετέχοντας ενεργά στις λειτουργίες τους (7,8,9) (Πίνακας IV).

A. Ενδονεφρικό ιστικό σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης

Το ενδονεφρικό ιστικό σύστημα P-AG ήταν το λειτουργικό ιστικό σύστημα που πρωτοπεριγράφηκε. Αποδείχθηκε ότι όλα τα συστατικά του είναι παρόντα στο νεφρό. Δηλαδή η P., το AGT, το mRNA του ACE, τα οποία εντοπίζονται με ένα ειδικό τρόπο,

ΠΙΝΑΚΑΣ III. Δράσεις της αλδοστερόνης

1. Αυξάνει τον αριθμό των ανοικτών διαύλων νατρίου στην προς τον αυλό κυτταρική μεμβράνη και αυξάνει την δραστηριότητα της K⁺/Na⁺ ΑΤΡάσης στην προς το περιωληναριακό τριχοειδές κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων, του άπω νεφρώνα με αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου.
2. Αυξάνει τον αριθμό των ανοικτών διαύλων καλίου στα κύτταρα του άπω νεφρώνα με αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή καλίου.
3. Αυξάνει την δραστηριότητα H⁺/ΑΤΡάσης στην προς τον αυλό κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων των φλοιωδών αθροιστικών σωληναρίων με αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση H⁺ (55,56).

ΠΙΝΑΚΑΣ IV. Προϋποθέσεις για την ύπαρξη ιστικού συστήματος

1. Το mRNA όλων των συστατικών του συστήματος που είναι απαραίτητα για την σύνθεση ενός βιολογικά δραστικού προϊόντος π.χ. AG II, να ανευρίσκονται μέσα στον ιστό.
2. Το βιολογικά δραστικό προϊόν να συντίθεται μέσα στον ιστό.
3. Υποδοχείς για το βιολογικά δραστικό προϊόν να είναι παρόντες μέσα στον ιστό.
4. Το βιολογικά δραστικό προϊόν να ρυθμίζεται μέσα στον ιστό, ανεξάρτητα της συστηματικής κυκλοφορίας.

αναφορικά με την θέση τους, μέσα στον νεφρό (10,11).

Το mRNA του AGT κύρια εντοπίζεται στο εγγύς σωληνάριο, γεγονός που σημαίνει ότι το AGT παρέχει υπόστρωμα για την δημιουργία ενδοσωληναριακής και της διάμεσης AGI. Αφού σχηματισθεί η AGI, μετατροπή της σε AGII μπορεί εύκολα να συμβεί από το ACE που είναι εντοπισμένο στην ψηκτροειδή παρυφή των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου (11,12).

Οι υποδοχείς της AGII, δηλαδή οι AT1 είναι ευρέως κατανομημένοι στο νεφρό, στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριολίων, τα μεσαγγειακά κύτταρα, στην ψηκτροειδή παρυφή των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και τις βασικοπλάγιες μεμβράνες, στα επιθήλια του παχέος ανιόντος τμήματος, στα άπω σωληνάκια, στα αθροιστικά σωληνάκια του νεφρού, στα ποδοκύτταρα και στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας.

Το διάμεσο υγρό των νεφρών περιέχει υψηλά επίπεδα AGII. Τα επίπεδα AGII στο διάμεσο υγρό είναι χίλιες φορές υψηλότερα του πλάσματος. Σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι η ενδονεφρική AG II, σχηματίζεται μέσα στο νεφρό. Η AG II μπορεί να ερεθίσει την βιοσύνθεση του νεφρικού mRNA του AGT.

Έτσι, είναι παραδεκτό ότι η AGII μπορεί να αυτοπολλαπλασιάσει την ενεργοποίηση του ενδονεφρικού συστήματος P-AG. Αυτές οι παρατηρήσεις είναι συμβατές με ένα πρωταγωνιστικό ρόλο της AGII, σαν παρακρινής δρώσα ουσία, στον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας (15,16).

Οι πολλαπλές νεφρικές δράσεις της AGII περιλαμβάνουν: σύσπαση και των προσαγωγών και των απαγωγών αρτηριολίων καθώς και των μεσαγγειακών κυττάρων οδηγώντας σε ελαττωμένη νεφρική ροή αίματος, ελάττωση GFR και ελάττωση του φορτίου διηθούμενου νατρίου (16-17).

Επιπρόσθετα η AGII ελαττώνει την ροή αίματος στην μυελώδη μοίρα του νεφρού, αυξάνοντας έτσι την παθητική επαναρόφηση νατρίου στην αγκύλη του Henle.

Η AGII έχει ένα μείζον απ' ευθείας αποτέλεσμα στην σωληναριακή μεταφορά Na^+/H^+ , την συνμεταφορά $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ στη βασικοπλάγια μεμβράνη, αυξάνοντας τις δραστηριότητες της Na^+/K^+ ATPάσης. Στον άπω νεφρώνα, η AGII ρυθμίζει την δραστηριότητα του ανταλλαγέα Na^+/H^+ και του επιθηλιακού καναλιού νατρίου. Το τελικό αποτέλεσμα από τις νεφρικές, αγγειακές και σωληναριακές δράσεις της AGII είναι να ελαττώσει την αποβολή του νατρίου και να δρα αγγειοδυσπαστικά.

Συμπερασματικά το ενδονεφρικό σύστημα P-AG

είναι ένας ισχυρός βιολογικός ρυθμιστής της νεφρικής λειτουργίας (15,18).

B. Καρδιακό ιστικό σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης

Η P. και το mRNA της πρωτοβρέθηκαν στο μυοκάρδιο το 1987. Σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι P, AGT, ACE και υποδοχείς της AGII είναι παρόντα στο μυοκάρδιο. Η πλειοψηφία της AGII που ανιχνεύεται στον καρδιακό μυ προέρχεται από μυοκαρδιακή σύνθεση της AGI και όχι από πρόσληψη στην καρδιά από την συστηματική κυκλοφορία (19,20). Τα αναγκαία συστατικά για την βιοσύνθεση της AGII κατανέμονται στους μυοκαρδιακούς ινοβλάστες και στα καρδιακά μυοκύτταρα καθώς και στο ενδοθηλίο και στις λείες μυϊκές ίνες των στεφανιαίων αρτηριών και φλεβών. Ενδιαφέρον είναι ότι αν και οι συγκεντρώσεις της P και του AGT στο μυοκάρδιο είναι το 1-4% εκείνων του πλάσματος, οι συγκεντρώσεις της AGI και της AGII στο διάμεσο καρδιακό υγρό είναι πάνω από εκατό φορές εκείνης του πλάσματος. Υπάρχουν δεδομένα ότι το καρδιακό διάμεσο υγρό, παριστά ένα ξεχωριστό τμήμα από την συστηματική κυκλοφορία και ότι η AGII του διαμέσου υγρού προέρχεται αποκλειστικά από την *de novo* βιοσύνθεση στην καρδιά. Το AGT κατανέμεται στον κοιλιακό μυ και στις νευρικές ίνες του ερεθισματογωγού συστήματος και μικρά ποσά υπάρχουν στο υπενδοκάρδιο των κοιλιών. Το μετατρεπτικό ένζυμο εκφράζεται κύρια στα στεφανιαία ενδοθηλιακά κύτταρα και τους καρδιακούς ινοβλάστες. Τα επίπεδα του είναι υψηλότερα στους κόλπους από τις κοιλίες, υπάρχει σε όλες τις βαλβίδες, στα στεφανιαία αγγεία, στην αορτή, στις πνευμονικές αρτηρίες στο ενδοκάρδιο και στο επικάρδιο. Το ερεθισματογωγό σύστημα περιέχει μικρή ποσότητα μετατρεπτικού ενζύμου. Η ενδοκαρδιακή μετατροπή της AGI σε AGII συμβαίνει δια του ενζύμου καρδιακή χυμάση, το οποίο σε αντίθεση με το ACE δεν αποδομεί BK. Σε εκχυλίσματα ανθρώπινου μυοκαρδίου η χυμάση μετατρέπει περίπου το 90% της AGI σε AGII (19,20).

Γ. Αγγειακό ιστικό σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης

Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα ενδοθηλιακά και τα ενδοκαρδιακά κύτταρα βρέθηκε ότι παράγουν AGI και AGII. Αμφιλεγόμενη παραμένει η βιοσύνθεση P. στα αιμοφόρα αγγεία. Φαίνεται ότι η P. δεν συντίθεται στα αγγειακά κύτταρα γιατί το mRNA της δεν ανιχνεύθηκε με P.C.R., αλλά προσλαμ-

βάνεται από την κυκλοφορούσα P. από το ενδοθήλιο (21-23).

Δ. Επινεφριδιακό ιστικό σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης

Η AGII είναι ένας μείζων ενεργοποιητής της έκκρισης αλδοστερόνης. Επινεφριδιακή P. και το mRNA του AGT αναγνωρίστηκαν και σχηματισμός της AGII καταδείχθηκε σε κυτταροκαλλιέργειες απομονωμένων επινεφριδιακών κυττάρων. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για το εάν η τοπικά παραγόμενη AGII, ενεργοποιεί επινεφριδιακή απελευθέρωση.

Επίσης έχουν ανιχνεύσει τοπικά παραγόμενη AGII στα κύτταρα της μυελώδους μοίρας που ο ρόλος της στην έκκριση κατεχολαμινών δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί (24-28).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ – ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Από παλιά, ήταν γνωστό, ότι η αρτηριακή υπέρταση οφείλεται στην αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων που προκαλείται με δυο κύριους μηχανισμούς. α) ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης – AG – αλδοστερόνης (αυξημένης ρενίνης αρτηριακή υπέρταση, ρενινοεξαρτώμενη) και β) κατακράτηση νατρίου, αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου και καρδιακής παροχής και εν συνεχεία αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων (ογκοεξαρτώμενη ή χαμηλής ρενίνης αρτηριακή υπέρταση). Εφ' όσον η πίεση στην παρασπειραματική συσκευή, στην πρωτοπαθή υπέρταση, αναμένεται αυξημένη θα αναμένονταν καταστολή της έκκρισης ρενίνης και χαμηλά επίπεδα P. πλάσματος. Εν τούτοις η πλειοψηφία των ασθενών με πρωτοπαθή υπέρταση δεν έχουν κατεσταλμένα επίπεδα P, προκαλώντας έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για την ερμηνεία της "ακατάλληλα" φυσιολογικής P. που παρατηρούνται στους περισσότερους ασθενείς. Δυο λογικές ερμηνείες έχουν προταθεί. Η πρόταση της Shealey (1988), της "ετερογένειας των νεφρώνων" σύμφωνα με την οποία υπάρχει ένας πληθυσμός νεφρώνων που ισχαιμούν και οι οποίοι αντιδρούν με υπερέκκριση P, ενώ ο υπόλοιπος πληθυσμός που υπεραρδεύεται εμφανίζει κατεσταλμένη έκκριση με αποτέλεσμα η συνολικά παραγόμενη P. να είναι φυσιολογική. Μια άλλη ερμηνεία δόθηκε από τον Hollenberg και τους συν οι οποίοι εισήγαγαν την έννοια τροποποιούμενης και μη τροποποιούμενης ανταπόκρισης του συστήματος P – AG στα διάφορα ερεθίσματα (38-42).

Συγκεκριμένα τα φυσιολογικά άτομα τροποποιούν

την έκκριση της AGII και αλδοστερόνης ανάλογα με την πρόσληψη νατρίου. Δηλαδή με τον περιορισμό νατρίου η νεφρική αιμάτωση ελαττώνεται προάγοντας την κατακράτηση νατρίου ενώ με φόρτιση νατρίου η νεφρική αιμάτωση αυξάνεται διευκολύνοντας την αποβολή νατρίου. Αντίστοιχες μεταβολές επισυμβαίνουν και με την έκκριση αλδοστερόνης. Οι μισοί από τους υπερτασικούς με φυσιολογική ή αυξημένη P. έχουν μη τροποποιούμενο (δύσκαμπτο) άξονα ο οποίος συμβάλλει στην μειωμένη αποβολή νατρίου και στην συντήρηση της υπέρτασης. Με τον μηχανισμό αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί η παθογένεια της λεγόμενης νατριοευσαιθητής υπέρτασης η οποία κατά κανόνα παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα και άνδρες, όπως επίσης και σε άτομα με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη (38-42).

Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς αυτοί (Non-Modulators) εμφανίζουν α) μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης μετά από χορήγηση AGII, όταν βρίσκονται σε χαμηλό ισοζύγιο νατρίου, β) μειωμένη νεφρική αιμάτωση μετά από φόρτιση με χλωριούχο νάτριο, γ) μειωμένη αποβολή νατρίου μετά από οξεία ή χρόνια φόρτιση με νάτριο δ) αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης στο πλάσμα και τα ούρα και ε) αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας Na⁺/Li⁻. Επίσης δείχθηκε πειραματικά ότι η χορήγηση αναστολέων ACE είχε σαν αποτέλεσμα όχι μόνο την μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά και την διόρθωση των αναφερθέντων λειτουργικών διαταραχών. Αν και όπως αναφέρθηκε η πλειοψηφία των υπερτασικών ασθενών έχουν φυσιολογικές ή και αυξημένες τιμές P. πλάσματος ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, περίπου το 20-30% εμφανίζει υπέρταση χαμηλής P. Ως προς τον μηχανισμό γέννησης της ενοχοποιείται η αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου με ή χωρίς περίσσεια αλατοκορτικοειδών καίτοι η πλειοψηφία των υπερτασικών ασθενών σε μετρήσεις, δεν παρουσιάζει αύξηση του όγκου ή αυξημένα επίπεδα αλατοκορτικοειδών. Φαίνεται σ' αυτούς ότι τα επίπεδα αλδοστερόνης αν και φυσιολογικά είναι απρόσφορα φυσιολογικά σε σχέση με την χαμηλή P. και τον αυξημένο όγκο του εξωκυτταρίου υγρού, κάτι αντίστοιχο με τους μη τροποποιητές ασθενείς που ήδη περιγράψαμε (39-42).

Αυτή η διάκριση των υπερτασικών ασθενών σε χαμηλής και υψηλής P. είχε προταθεί από τον Laragh και συν το 1973 με την σκέψη ότι τα επίπεδα P καθορίζουν την σχετική συνεισφορά της αγγειοσύσπασης και της αύξησης του όγκου στην παθογένεια της υπέρτασης δηλαδή οι άρρωστοι με αυξημένη P θα είχαν αγγειοσύσπαση και χαμηλό όγκο ενώ οι ασθενείς με χαμηλή P. θα είχαν Ογκοεξαρτώμενη υπέρταση. Η αντίληψη αυτή δημιούργησε προσδοκίες ότι

η μέτρηση της P. πλάσματος θα μπορούσε να προσφέρει στην πρόγνωση και στην επιλογή της θεραπείας των υπερτασικών ασθενών. Έτσι αν και παλιότερες μελέτες είχαν δείξει ότι ασθενείς υπερτασικοί χαμηλής P δεν παρουσίαζαν καρδιαγγειακά επεισόδια, νεώτερες μελέτες δείχνουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σχετικά με το θέμα αυτό. Ο Alderman και συν έδειξαν σε χίλιους επτακόσιους δεκαεπτά υπερτασικούς ασθενείς μετά από οκτώ χρόνια παρακολούθησης ότι η επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 14,7 ανά χίλιους ασθενείς – έτη με αυξημένη P., 5,6 ανά χίλιους ασθενείς – έτη με φυσιολογική P και 2,8 ανά χίλιους ασθενείς – έτη με χαμηλή P. Αντίστροφα ο Mide και συν δεν βρήκαν σχέση μεταξύ επιπέδων P. και στεφανιαίας νόσου σε οκτακόσιους οκτώ λευκούς άνδρες (39,40,42).

Όπως θα αναμενόταν η χαμηλής P υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν καλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα στην χορήγηση διουρητικών από τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα P. Εν τούτοις το φαινόμενο αυτό δεν δείχνει ότι η αντιυπερτασική δράση των διουρητικών οφείλεται στο μεγαλύτερο όγκο, αλλά στο ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με χαμηλή P ανταποκρίνονται λιγότερο στην μείωση του όγκου μέσω των διουρητικών με αποτέλεσμα την μικρότερη αντιροποιστική αγγειοσύσπαση και ανάκτηση του όγκου με έκκριση αλδοστερόνης και συνεπώς την διατήρηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Νεότερες όμως μελέτες κατέδειξαν ότι το profile της P δεν είναι ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας της ανταπόκρισης στην θεραπεία με διουρητικά όπως τουλάχιστον είναι άλλοι, όπως η φυλή και η ηλικία (38-42).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΜΕ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

Το ασβέστιο συμμετέχει σ' όλες τις διαδικασίες της ενεργοποίησης του άξονα P-AG. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις που δείχνουν ότι υπεύθυνοι μηχανισμοί που επηρεάζουν την έκκριση της P. το επιτυγχάνουν μεταβάλλοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca^{++} ή του κυκλικού AMP. Συγκεκριμένα η μείωση του ενδοκυττάρια Ca^{++} στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής διεγείρει την έκκριση P. ενώ η αύξηση του Ca^{++} την καταστέλλει (43,44).

Και στους δυο τύπους υπέρτασης την ογκοεξαρτώμενη και ρενινοεξαρτώμενη το ενδοκυττάρια Ca^{++} είναι αυξημένο και η αρτηριακή πίεση σχετίζεται με την αύξηση του. Σε ασθενείς με ογκοεξαρτώμενη, χαμηλής ρενίνης υπέρταση το εξωκυττάρια ιονικό

ασβέστιο είναι μειωμένο, και σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανά υπάρχει διαταραχή στην κυτταρική μεμβράνη με αποτέλεσμα είτε την αυξημένη διαβατότητα της μεμβράνης για το ασβέστιο ή τη μειωμένη έξοδο του ιοντικού ασβεστίου από τα κύτταρα. Η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου σ' αυτές τις περιπτώσεις προκαλεί σημαντική αύξηση του ενδοκυττάρια ασβεστίου, που οφείλεται σε μετακίνηση του ασβεστίου από τον εξωκυττάρια χώρο στα κύτταρα πιθανά διότι αυξάνεται ο αριθμός διαύλων ασβεστίου στις κυτταρικές μεμβράνες. Πρόσφατα μελέτες επιβεβαίωσαν την άποψη ότι η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου αυξάνει την αρτηριακή πίεση αυξάνοντας τη μετακίνηση του εξωκυττάρια ασβεστίου στον ενδοκυττάρια χώρο. Η χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σ' αυτούς τους ασθενείς, γιατί μειώνει το ενδοκυττάρια ασβέστιο και αποκαθιστά φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στον εξωκυττάρια χώρο (43,45,47).

Σε ασθενείς με ρενινοεξαρτώμενη υπέρταση υπάρχει αύξηση του ενδοκυττάρια ασβεστίου, με παράλληλη αύξηση των επιπέδων του εξωκυττάρια ασβεστίου. Η αύξηση του ενδοκυττάρια ασβεστίου δεν οφείλεται σε μετακίνηση του εξωκυττάρια ασβεστίου στον ενδοκυττάρια χώρο αλλά σε κινητοποίησή του από ενδοκυττάρια θέσεις, η οποία σε πολλές περιπτώσεις εξαρτάται από την AGII. Η προκύπτουσα αύξηση του ενδοκυττάρια ασβεστίου κινητοποιεί την ασβέστιο – ATPάση σε μια προσπάθεια απομάκρυνσης του πλεονάζοντος ασβεστίου, με αποτέλεσμα την αύξηση και του εξωκυττάρια ασβεστίου. Η χορήγηση των ανταγωνιστών του ασβεστίου σ' αυτούς τους ασθενείς δεν προκαλεί σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης διότι η αύξηση του ενδοκυττάρια ασβεστίου δεν οφείλεται σε μετακίνηση του από τον εξωκυττάρια χώρο μέσω διαύλων ασβεστίου της κυτταρικής μεμβράνης. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς αυτοί δεν εμφανίζουν μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης με την αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, καθόσον το διαιτητικά προσλαμβανόμενο νάτριο τροποποιεί την ενδοκυττάρια είσοδο του ασβεστίου από τον εξωκυττάρια χώρο και όχι την απελευθέρωση του από ενδοκυττάρια θέσεις αποθήκευσης. Οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται πολύ καλύτερα στη χορήγηση AMEA, που μειώνουν την AGII και την επίδραση της στην αύξηση του ενδοκυττάρια ασβεστίου (46).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peach Mj, Renin-angiotensin system biochemistry and

- mechanisms of action. *Physiol. Rev.* 1977; 57:313-370.
2. Griendling KK, Murphy Tj, Alexander Rw, Molecular Biology of the rennin-angiotensim system. *Circulation* 1993; 87:1816-1828.
 3. Hsueh W4, Baxter 5D, Human prorenin. *Hypertension* 1991; 17:469-477.
 4. Soubrier F, q, Humbert C, Clausec E, Althenc-Gelas F, Corvol P, Molecular biology of the angiotensin 1-converting enzyme: II. Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens* 1993; 11:599-604.
 5. Erdos E.G, Skidget R1, Metabolism of bradykinin by peptidases in health and disease. In Farmer SG, ed. *The kinin system: handbook of immunopharmacology.* London 1997; 112-141.
 6. De Gasparo M, Calt K5, Inagami T, Wright JW, Unger TH. International Union of Pharmacology XXIII. The angiotensin ceceptors *Pharmacol Rev.* 2000; 52:415-472.
 7. Muller DN, Bohlender J, Hilgers KF, Dragnun D, Costerouse O, Menard J, Lutt FC, Vascular angiotensin converting enzyme expression regulates local angiotensin II. *Hypertension* 1997; 29:98-104.
 8. Johnston Cl, Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Hypertens.* 1992; Suppl. 10 :513-526.
 9. Navar LG, Harisson-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002; 39 :316-322.
 10. Ryan JW. Renin like enzyme in the adrenal gland. *Science* 1967; 158 :1589-1590.
 11. Levens NR, Freedlender AE, Peach MS, Carey PM. Role of the intrarenal function by intrarenal angiotensin II. *Endocrinology* 1981; 112:43-49.
 12. Levens NR, Peach MS, Carey RM. Role of the intrarenal rennin-angiotensin system in the control of renal function. *Circ. Res* 1981; 48: 157-167.
 13. Yanagawa N, Capparelli AW, Jo OD, Friedal A, Barrett JD, Eggenap. Production of angiotensionogen and rennin-like activity by rabbit proximal tubule cells in culture. *Kindly Int.* 1991; 39:938-941.
 14. Bruneval P, Hinglais N, Alhenc-Gelas F, Tricottet V, Corvol P, Menard J, Cammilleri JP, Bariety J. Angiotensin I converting enzyme in human intestine and kidney. Ultra-structural and immunohistochemical localization. *Histochemistry* 1986; 85:73-80.
 15. Terada Y, Tomita K, Nonoguchi H, Maruma F. PCR localization of angiotensin II receptor and angiotensinogen mRNA in rat kidney *kidney Int.* 1983; 43:1251-1259.
 16. Henrich WL, Mc Allister EA, Eskue A, Miller T, Moe OW. Renin regulation in cultural proximal tubule cells. *Hypectension* 1996; 27:1337-1340.
 17. Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid concatrations of angiotensin I and II in anethetized rats. *Hypectension* 2002; 39:129-134.
 18. Kobari H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Enhancement of angiotensinogen expression in angiotensin II - dependent hypertension. *Hypertension* 2001; 37:1329-1335.
 19. Neri Serneri GG, Boddi M, Coppo M, Chechi T, Zarone N, Moira M, Poggesi L, Margheri M, Simonetti I. Evidence for the existence of a tunctional cardiac rennin-angiotensin system in humans. *Circulation* 1996; 94:1886-1893.
 20. Danser AHI, van jats SP, Admiraal PJ, Derkx FH, Lamers JM. Cardiac rennin and angiotensins: uptake from plasma versus in situ synthesis *Hypertension* 1994; 24:37-48.
 21. Von Lutterotti N, Catanzaro DF, Sealey JE, Laragh JH. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. *Circulation* 1994; 89:458-470.
 22. Rosebthal J, Thurnreiter M, Plaschke M, Geyer M, Reiter W, Dahleim H. Reninlike enzyme in human vasculature. *Hypertension* 1990; 15:848-853.
 23. Hilgers KF, Veelken R, Muller DN, Kohler H, Harter A, Botkin S, Stumpt C, Schmieder RE, Gomez RA. Renin uptake by the endothelium mediates vascular angiotensin tornation. *Hypertension* 2001; 38:243-248.
 24. Mulrow PS, Franco-Saenz R. The adrenal rennin-angiotensin system: a local hormonal regulator of aldosterone production *Hypertension* 1996; 4:173-176.
 25. Doi Y, Atarashi, K, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Effects of changes in sodium or potassium balance and nephrectomy, on adrenal rennin and aldosterone concentrations. *Hypertension* 1984; 6:1124-1129.
 26. Horiba N, Nomura K, Shizume K. Exogenous and locally synthesized angiotensin II and glomerulosa cell tunction. *Hypertension* 1990; 15:190-197.
 27. Gupta P, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin- and potassium - stimulated aldosterone secretion. *Hypertension* 1995; 25:443-448.
 28. Chion CY, Kitor I, Moore TJ, Williams GH. The effect of losartan on potassium - stimulated aldosterone secretion in vitro. *Endocrinology* 1994; 134:2371-2375.
 29. Yamamoto K, Chappell K, Broshinan KB, Ferrazio CM. In vivo melabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3,4,24,11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19:1202-1211.
 30. Yamamoto K, Iver SN, Chappell MC, Ganten D, Ferrarrio CM. Converting enzyme determines the plasma clearance of angiotensin (1-7). *Hypertension* 1998; 98:492-502.
 31. Chappell MC, Pirro NT, Sykes A, Ferrarrio CM. Metabolism of angiotensin (1-7) by angiotensin convecting enzyme. *Hypertension* 1998; 31:369-367.
 32. Lyer SN, Ferrario CM, Chapell MC. Angiotensin (1-7) contributes to the antihypertensive effects of blockade of the rennin-angiotensin system. *Hypertension* 1998; 31:356-361.
 33. Paula RD, Lima CV, Khosla MC. Angiotensin (1-7) potentialtes hypotensive effect of bradykinin in conscious rats. *Hypertension* 1995; 26:1154-1159.
 34. Broshinan KB, Li P, Ferrario CM. Angiotensin (1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension* 1996; 27:523-528.

35. Jaiswal N, Diz DI, Chapell MC, Khas;a MC, Ferrario CM. Stimulation of endothelial cell prostaglandin production by angiotensin peptides. Characterization of receptors. *Hypertension* 1992; 21:900-905.
36. Li P, Chapell MC, Ferrario CM, Broshinan KB. Angiotensin (1-7) augments bradykinin - induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension* 1997; 29:394-400.
37. Veda S, Masumori-Maemoto S, Ashino K, Nagahara T, Goton E, Umemura S, Ishii M. Angiotensin (1-7) attenuates vasoconstriction evoked by Angiotensin II but not by noradrenaline in man. *Hypertension* 2000; 35:998-1001.
38. Redgrave JG, Rabinow SL, Hollenberg NK, Williams GH. Correction of renal blood flow response to angiotensin II by converting enzyme inhibition in essential hypertensive. *J Clin. Invest.* 1985; 75:1285.
39. Gordon MS, Steunkel CA, Conlin PR, Hollenberg NK, Williams GH. The role of dopamine in non-modulating hypertension. *J Clin Endocrinal Metab.* 1989, 69:426.
40. Redgrave JE, Canessa M, Cleason R, Hollenberg NK, Williams GH. Red blood cell lithium-sodium countertransport in nonmodulating essential hypertension. *Hypertension* 1989, 13:721.
41. Taylor TT, Moore TJ, Hollenberg NK, Williams GH. Converting enzyme inhibition corrects the altered adrenal response to angiotensin II in essential hypertension. *Hypertension* 1984:6:92.
42. DLUHY RG, Smith K, Taylor T, Hollelberg NK, Williams GH. Prolonged converting enzyme inhibition in non-modulating hypertension. *Hypertension* 1989, 13:371.
43. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. Calcium metabolism in essential hypertension: Relationship to altered rennin system activity *Fed Proc.* 1986, 45:2739.
44. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. Divalent cations in essential hypertension: Relations between serum ionized calcium, magnesium and plasma rennin activity *N. Engl J Med.* 1983, 309:888.
45. Resnick LM, Mueller FB, Laragh JH. Calcium regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma rennin activity and sodium metabolism. *Ann Intern. Med.* 1986; 105:649.
46. Alexander RW, Brock TA, Gimbrone MA Jr, Rittenhouse SE. Angiotensin increases inositol triphosphate and calcium in vascular smooth muscle. *Hypertension.*
47. Resnick LM, Gupta RK, Lewaczuk RZ, RANG PJT, LARAGH JH. Intracellular ions in salt-sensitive essential hypertension: Possible role of calcium regulating hormones. *Contrib. Nephrol* 1991, 90:88.
48. Muller J. Aldosterone stimulation in vitro: III Site action of different aldosterone-stimulating substances on steroid biosynthesis. *Acta Endocrinol* 1966, 52: 515.
49. Kaplan NM. The biosynthesis of adrenal steroids: Effects of angiotensin II, adrenocorticotropin and Potassium *J Clin Invest.* 1965, 44:2029.
50. Kaplan NM, Bartter FC. The effect of ACTH, renin, angiotensin II and various precursors on biosynthesis of aldosterone adrenal slices. *J Clin. Invest* 1962, 41:715.
51. Muller J, Alterations of aldosterone biosynthesis of cat adrenal tissue due to increased intake of sodium and potassium *Acta Endocrinol.* 1968; 58:27.
52. Linz W, Weirner G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinase to the cardiovascular actions of angiotensin converting enzyme inhibitors *Pharmacol. Rev.* 1995; 47:25-49.
53. Erdos EG, Maecic BM. Kinins, receptors, Kinases and inhibitors. Where did they lead us? *Biol. Chem.* 2001; 382:43-47.
54. Tschöpe C, Schultheiss HP, Walther I. Multiple interactions between the rennin-angiotensin and the kalikrein - kinin systems role of ACE inhibition and AT1 receptor blockade *J Cardiovascular* 2002; 39:478-487.
55. Sealey JE, Laragh JH. The integrated regulation of electrolyte balance and blood pressure by the rennin system. In: Seldin DW, Giebisch G eds. *The regulation of sodium and chloride balance.* New York: Raven Press 1990; p. 133.
56. Effects of hormones on renal function. In Rose BP ed. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders: Third Edition* New York Mc Graw Hill 1989, p. 153.