



# 14<sup>ο</sup> ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ Γ.Ν.Α. “Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ”

ΑΘΗΝΑ 16 - 20 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2009

“Δώμα” Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ: *Πρόεδρος*  
Π. ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ: *Αντιπρόεδρος*  
Ν. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*  
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ  
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ  
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ  
Μ. ΠΑΡΑΡΑ  
Ε. ΠΟΛΙΤΗΣ  
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ

## ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ: *Πρόεδρος*  
Ν. ΒΙΑΖΗΣ: *Μέλη*  
Σ. ΔΕΛΗΜΠΑΣΗ  
Γ. ΚΑΤΣΙΚΑΣ  
Π. ΤΣΕΡΩΤΑΣ  
Α. ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ

## ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Κ. ΜΑΡΚΟΓΛΟΥ: *Πρόεδρος*  
Ι. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ: *Μέλη*  
Π. ΚΟΥΤΣΟΓΙΑΝΝΗ  
Α. ΜΟΥΖΑΚΙΤΗ  
Ε. ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ  
Μ. ΣΧΙΝΑ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ: *Πρόεδρος*  
Μ. ΠΑΡΑΡΑ: *Αντιπρόεδρος*  
Ν. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*  
Ε. ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ  
Ε. ΑΝΤΥΠΑ  
Χ. ΒΑΔΑΛΑ  
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ  
Β. ΒΛΑΣΟΠΟΥΛΟΥ  
Ε. ΒΛΟΝΤΖΟΥ  
Χ. ΓΑΡΝΑΒΟΣ  
Δ. ΔΙΠΛΑΣ  
Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ  
Χ. ΖΗΣΗΣ  
Σ. ΚΑΠΙΡΗΣ  
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ  
Δ. ΜΑΛΟΒΡΟΥΒΑΣ  
Α. ΜΑΝΩΛΗΣ  
Ν. ΜΑΤΙΚΑΣ  
Α. ΜΕΛΠΙΔΟΥ  
Κ. ΝΟΥΤΣΗΣ  
Γ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ  
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ  
Ε. ΠΕΡΙΒΟΛΙΩΤΗ  
Ε. ΠΟΛΙΤΗΣ  
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ  
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ  
Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ  
Ι. ΣΚΡΑΠΑΡΗ  
Γ. ΣΤΡΑΤΑΚΟΣ  
Γ. ΤΑΤΣΗΣ  
Α. ΧΡΗΣΤΙΔΟΥ

**ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ**

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Γ.Ν.Α.  
 «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα  
 Τηλ.: 210 7201744, 210 7205102, Fax: 210 7253912  
 e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr - info@sseh.gr  
 site: www.sseh.gr - www.sseh.org

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

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

**ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

**ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ**

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχάλης

**ΤΑΜΙΑΣ**

ΒΡΥΩΝΗΣ Ευάγγελος

**ΜΕΛΗ**

ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος

ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΠΠΑ Ελένη

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ISSN 0369-5700

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος

ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία

ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

**ΕΚΤΥΠΩΣΗ****ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ**

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 30 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €

Συνδρομές εξωτερικού 40 €

Φοιτητές 10 €

**Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:**

Μ.Μ. Βασιλατζής

Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ**

ΤΟΜΟΣ 71,  
 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 2  
 2009

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ****ΤΟΜΟΣ Α΄****ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ****ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ****Εισαγωγή**

Συντονιστής: Β Κομπορόζος —————9

**Περιεχειρητική χορήγηση χημειοπροφύλαξης**

Γ Χατζηκωνσταντίνου, Χ Γεωργιάδης —————10

**Η αντιμετώπιση με αντιβιοτικά των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων**

ΣΑ Καπίρης —————21

**Η αντιμετώπιση των σηπτικών μετεχειρητικών επιπλοκών**

Δ Μαγγανάς —————30

**Αντιμετώπιση χειρουργικών λοιμώξεων στον ανοσοκατεσταλμένο (μεταμοσχευμένο) ασθενή**

ΒΝ Βουγιάς —————36

**ΔΙΑΛΕΞΗ****ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ****Εισαγωγή**

Πρόεδρος: Ο Πανιάρα —————38

**Στρατηγική χρήσης αντιβιοτικών στο νοσοκομείο**

Α Σκουτέλης —————39

**ΔΙΑΛΕΞΗ****ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΟΪΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ****Εισαγωγή**

Πρόεδρος: Π Αλεξανδράκου —————42

**Προσέγγιση και αντιμετώπιση του ανοϊκού ασθενούς**

ΚΙ Αλεξανδρόπουλος —————43

**ΔΙΑΛΕΞΗ****Η ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ****Εισαγωγή**

Πρόεδρος: Β Τριανταφύλλου —————51

**Η κατάθλιψη στο γενικό νοσοκομείο: Διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις**

ΓΜ Παπαγεωργίου —————52

**ΔΙΑΛΕΞΗ****ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΝΗΣΗ ΝΕΟΙ ΟΡΙΖΟΝΤΕΣ**

Πρόεδρος: Θ Αποστόλου

Σ Μεντζελόπουλος, Σ Ζακυνθινός, Χ Ρούσσοσ —————59

ΔΙΑΛΕΞΗ

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ: ΜΙΑ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΝΟΣΟΣ**

Πρόεδρος: Α Κορωναίος

Ε Φλώρου, Ε Βαγιάκης ————— 66

ΔΙΑΛΕΞΗ

**ΗΘΙΚΑ, ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΟΜΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ**

Εισαγωγή

Πρόεδρος: Μ Παραρά ————— 73

**Προβλήματα βιοηθικής απο την αύξηση των γνώσεων σε γενετικό επίπεδο και την εφαρμογή γενετικού ελέγχου σε άτομα αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη κακοήθων νεοπλασμάτων**

ΜΜ Βασιλαματζής ————— 74

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΩΝ**

Συντονιστής: Γ Μάντζαρης

**Στα ρευματικά νοσήματα**

Χ Σφοντούρης, Χ Γκαμαλούτσος ————— 106

**Εφαρμογές των βιολογικών τροποποιητών στη Δερματολογία**

ΓΧ Αναστασιάδης ————— 117

**Θεραπευτικές εφαρμογές των βιολογικών τροποποιητών στη Γαστρεντερολογία**

Ι Θεοδωρόπουλος ————— 124

ΔΙΑΛΕΞΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΧΟΛΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΗΣ ΕΓΧΕΙΡΣΕΩΣ ΣΤΗΝ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Εισαγωγή

Πρόεδρος: ΜΜ Βασιλαματζής ————— 133

**Ο ρόλος της χειρουργικής στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα**

Ι Μπελλένης ————— 135

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

**ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΤΡΑΥΜΑΤΙΑ**

Συντονιστής: Χ Γαρνάβος

**Διαγνωστική προσέγγιση**

Σ Πρίγκουρης ————— 137

**Αντιμετώπιση καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης**

Ι Ακριβός ————— 142

**Φλεγμονώδης αντίδραση και επιπλοκές σε πολυτραυματίες: Έλεγχος των “βαριών ορθοπαιδικών κακώσεων”**

Κ Παπαγιαννάκος ————— 145

**Η στρατηγική της σύγχρονης ορθοπαιδικής αντιμετώπισης: Πρώιμη οριστική αντιμετώπιση**

Ν Τσουτσαίος ————— 153

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

**ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ Ή ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑΣ;**

Συντονιστής: Θ Γούναρης

**Συντηρητική αντιμετώπιση της οσφυαλγίας**

Ι Ραφτάκης, Β Παπαδάκος ————— 161

**Οσφυαλγία - Ισχιαλγία. Συντηρητική ή χειρουργική αντιμετώπιση**

Λ Σταυρινού, Γ Στράντζαλης ————— 167

ΔΙΑΛΕΞΗ

**ΑΙΤΙΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΓΟΠΝ**

Πρόεδρος: Ι Κουτσοβέλης

Ν Βιάζης ————— 171

## ΔΙΑΛΕΞΗ

### ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΜΕ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΩΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ

#### Εισαγωγή

Πρόεδρος: ΑΜ Σιδέρης ————— 174

#### Αντιμετώπιση κρυπτογενών εγκεφαλικών επεισοδίων με διαδερμική σύγκλιση μεσοκολπικών επικοινωνιών

ΑΣ Μανώλης ————— 177

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

### Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

#### Εισαγωγή

Συντονίστρια: ΓΚ Υφαντή ————— 183

#### Ο καρδιολόγος πριν και μετά την εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου

Γ Ανδρικόπουλος ————— 186

#### Η συμβολή της πρωτοβάθμιας φροντίδας στην αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### Τα ειδικά ιατρεία στην πρόληψη της νόσου - Αντιυπερτασικό Ιατρείο

ΕΑ Ανδρεάδης ————— 187

#### Το ιατρείο δυσλιπιδαιμιών στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου

ΓΚ Υφαντή, ΕΙ Διαμαντόπουλος ————— 195

#### Παχυσαρκία και Σακχαρώδης Διαβήτης ως αντικείμενα της πρωτοβάθμιας φροντίδας

Γ Ντάλη, Σ Τσαγκαράκης ————— 205

## ΔΙΑΛΕΞΗ

### ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΟΥ ΟΖΟΥ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Πρόεδρος: ΓΚ Παπαγεωργίου

Μ Τζανέλα, Α Βαλατσού, Ε Μαργέλλου, Ρ Τόκου ————— 217

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

### ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΘΡΕΨΗΣ

#### Εισαγωγή – Βασικές οδηγίες

Συντονιστής: Μ Πιταρίδης ————— 224

#### Εντερική διατροφή

Χ Γεωργιάδης ————— 228

#### Παρεντερική διατροφή

Σ Κόλιας ————— 238

#### Τεχνητή θρεπτική υποστήριξη σε ειδικές ομάδες ασθενών

Χ Γαβρή ————— 245

#### Ανοσοδιατροφή

Μ Πιταρίδης ————— 253

## ΤΟΜΟΣ Β΄

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

### ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

Συντονίστριες: Α Μόνιου, Φ Κατσιγιάννη

#### Ανακουφιστική φροντίδα: Αρχές και στόχοι

Δ Τιμπούκη ————— 271

#### Αντιμετώπιση του πόνου: Καθημερινή κλινική πράξη

Α Κατσακιώρη, Σ Κουτάκου ————— 272

#### Παροχή άνεσης στους ασθενείς με συμπτώματα εκτός πόνου: Ευρύτερη προσέγγιση

Κ Γιακουμιάκης, Α Μόνιου ————— 280

#### Ψυχικές και πνευματικές ανάγκες ασθενή τελικού σταδίου

Ε Μαλλισόβα, Ι Κάλλας ————— 291

#### Δικαιώματα ασθενών που πεθαίνουν

Σ Κωστούρου, Ε Αδάμου ————— 302

|   |     |
|---|-----|
| <b>Ανακουφιστική φροντίδα και μαθήματα ζωής</b><br>Α-Μ Τερζή  | 309 |
| <b>ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ</b>  |     |
| <b>ΝΕΟΤΕΡΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</b>  |     |
| Συντονιστής: Γ Μουσουλής  |     |
| <b>Διάγνωση Διαβήτη – Στόχοι ρύθμισης (θεραπευτικός αλγόριθμος)</b><br>Χ Βασιλόπουλος, Ν Μπουντουβής  | 315 |
| <b>Νεότερα σχήματα ινσουλίνης</b><br>Α Βεζαλής, Γ Ιωαννίδης   | 325 |
| <b>Νεότερα αντιδιαβητικά δισκία</b><br>Μ Σχινά  | 334 |
| <b>ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ</b>  |     |
| <b>ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ</b>   |     |
| <b>Εισαγωγή</b><br>Συντονιστής: ΕΙ Διαμαντόπουλος   | 340 |
| <b>Αποκατάσταση καρωτιδικών στενώσεων με τη χρήση ενδοαυλικών ενδοπροθέσεων (Stents)</b><br>ΔΝ Φαρσάρης, Β Αναγνωστάκου, Θ Κρατημένος, Π Πιπερόπουλος | 344 |
| <b>Καρωτιδική στένωση: Χειρουργική αντιμετώπιση</b><br>Α Πορτινός   | 351 |
| <b>ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ</b>  |     |
| <b>ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ</b>   |     |
| <b>Εισαγωγή</b><br>Συντονίστρια: ΕΙ Κούτρα  | 356 |
| <b>Status epilepticus</b><br>ΠΕ Αγγελιδάκης   | 357 |
| <b>Νευρομυϊκές διαταραχές και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια</b><br>Δ Καράκαλος  | 363 |
| <b>Οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</b><br>Α Ταβερναράκης  | 371 |
| <b>Εκτίμηση της οξείας κεφαλαλγίας στο τμήμα των επειγόντων</b><br>Δ Κραβαρίτης   | 384 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>   |     |
| <b>ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ</b>   |     |
| <b>Εισαγωγή</b><br>Συντονιστής: Χ Χαρίτος   | 400 |
| <b>Πέρα από την κλασική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας</b><br>Μ Αργυρίου, Τ Σακελλαρίδης   | 402 |
| <b>Ενδοαυλική αντιμετώπιση των παθήσεων της αορτής</b><br>Π Δεδελιάς  | 406 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>   |     |
| <b>ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ</b>   |     |
| Συντονιστής: Β Χατζηκωνσταντίνου  |     |
| <b>Νεφρογενής συστηματική ίνωση</b><br>Θ Αποστόλου  | 412 |
| <b>ΑΒΟ ασυμβατότητα και μεταμόσχευση νεφρού</b><br>Θ Αποστόλου  | 416 |
| <b>Θεραπευτικά διλήμματα στις σπειραματονεφρίτιδες νεότερα δεδομένα και προτάσεις</b><br>Ν Νικολοπούλου   | 419 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>   |     |
| <b>ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ</b>   |     |
| Συντονιστής: Γ Τάτσης   |     |
| <b>Τι νεότερο στην επεμβατική πνευμονολογία</b><br>Β Φιλαδιτάκη   | 427 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Τι νεότερο στη ΧΑΠ: Διάγνωση και θεραπεία</b>   |     |
| Ε Μπαλής   | 435 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>  |     |
| <b>ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ</b>  |     |
| <b>Εισαγωγή</b>  |     |
| Συντονίστρια: Μ Παραρά   | 439 |
| <b>Αδρανοποίηση παθογόνων στα προϊόντα αίματος</b>   |     |
| Π Κουτσογιάννη   | 440 |
| <b>Τυποποίηση αδιευκρίνιστων ομάδων με μοριακό έλεγχο</b>  |     |
| Ε Θεοχάρη  | 448 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>  |     |
| <b>ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b>  |     |
| Συντονιστής: Α Μανώλης   |     |
| <b>Νεότερες εξελίξεις στα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάρταση του ST διαστήματος</b>                                |     |
| Δ Σταλίκας   | 454 |
| <b>Τι νεότερο στις αρρυθμίες</b>   |     |
| ΑΜ Σιδέρης   | 469 |
| <b>Τι νεότερο στη νόσο των καρωτίδων</b>   |     |
| Αδ Πολυδώρου, Α Πολυδώρου  | 475 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>  |     |
| <b>ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</b>   |     |
| Συντονιστής: Β Βλασπούλου  |     |
| <b>Η καλή ρύθμιση του Σακχαρώδη Διαβήτη μειώνει τον καρδιακό κίνδυνο;</b>  |     |
| Γ Ιωαννίδης  | 481 |
| <b>Ποιοί ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο για στεφανιαία νόσο;</b> |     |
| Σ Κουλούρης  | 488 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>  |     |
| <b>ΣΤΟ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ</b>  |     |
| <b>Εισαγωγή</b>  |     |
| Συντονίστρια: Α. Μελπίδου  | 495 |
| <b>Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, απόπτωσης: Κίνηση Θυμιδίνης, Κυτταροκερατίνες</b>                               |     |
| Λ Κυρίου - Μάλλη   | 497 |
| <b>Νέοι βιοχημικοί δείκτες στην Καρδιολογία</b>  |     |
| Ι Βαγιωνάς, Κ Καζάνης  | 507 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>  |     |
| <b>ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ</b>  |     |
| <b>Εισαγωγή</b>  |     |
| Συντονιστής: ΕΠ Κοκκινάκης   | 513 |
| <b>Ρανελικό Στρόντιο</b>   |     |
| Ν Κουλλαπής, Ε Κοκκινάκης  | 515 |
| <b>Βιταμίνη D-διφωσφονικά νεότερης γενιάς</b>  |     |
| Ι Βάσσης, Ε Κοκκινάκης   | 521 |
| <b>ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ</b>  |     |
| <b>ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ</b>  |     |
| Συντονιστής: Ι Αποστολίδης   |     |
| <b>Μεταμοσχεύσεις με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας</b>   |     |
| Ι Μπαλταδάκης  | 529 |
| <b>Μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος</b>  |     |
| Δ Καρακάσης, Ι Μπαλταδάκης, Α Μανάκα   | 537 |

# ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

Συντονίστριες: Α Μόνιου\*, Φ Κατσιγιάννη\*\*

## Ανακουφιστική φροντίδα: Αρχές και στόχοι

Δ Τσιμπούκη

Δεν παραδόθηκε κείμενο.

---

Νοσηλεύτρια, Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

\*Διευθύντρια, Νοσηλευτική Υπηρεσία Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

\*\* Φ. Κατσιγιάννη - Τομεάρχης, Β' Νοσηλευτικός Χειρουργικός Τομέας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

# Αντιμετώπιση του πόνου: Καθημερινή κλινική πράξη

Α Κατσακιώρη<sup>1</sup>, Σ Κουτάκου<sup>2</sup>

## SUMMARY

**KATSAKIORI A, KOUTAKOU S. Management of pain in daily clinical practice.** The word pain comes from the Latin word «poena» and the Greek word «ποινή» (punishment).

What is pain and how do we classify it? Pain might be acute – short term – or chronic. It can also be reported or alleged by the patient, sympathetically mediated and deafferentiation pain. The intensity of pain can be evaluated through scales of pain such as the McGill Pain questionnaire, the visual analog scale and the pain diary. The most frequent causes of pain are: Cancer, Muscular/Skeletal pain and Neuropathetic pain. Pain can be classified regarding the pathophysiological mechanisms implicated in its birth and the parts of the body that are affected by it. Patients should be treated by a team of specialized physicians. The strategy for the management of pain includes at least one of the following methods.

- I. Pharmacologic agents
- II. Local anesthetic nerve block (permanent or transient)
- III. Psychological support methods
- IV. Analgesia
- V. Neurosurgical treatments that interrupt pain pathways
- VI. Kinesiotherapy, physiotherapy

Pain is a subjective symptom. As such, there are no objective data besides the report of the patient. Patients may refuse the fact that they are feeling pain for various reasons. Pain is a near catastrophic condition that may induce severe negative effects in the patients' quality of life. Nurses are an extremely important part of the interdisciplinary group that assess and treat pain. In this group, a nurse is a distinct professional unit, unique in his ability of perception of pain, in his presence close to the patient and his ability to communicate with him. Patients feeling pain present a variety of different behaviors and various biological, psychological and sociological problems. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 272-279, 2009.**

**Key words:** Pain, analgesics, cancer, management of pain, philosophical study of pain.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ετυμολογικά η λέξη πόνος προέρχεται από τη λατινική λέξη poena (τιμωρία) και την ελληνική λέξη ποινή. Τι είναι ο πόνος και πώς διαχωρίζουμε τον πόνο; Ο πόνος μπορεί να είναι οξύς- μικρής διάρκειας- ή χρόνιος επίσης μπορεί να είναι αναφερόμενος ή προσβαλλόμενος,

<sup>1</sup>ΤΕ, Νοσηλεύτρια, <sup>2</sup>ΤΕ, Νοσηλεύτρια, Δ' Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»



συντηρούμενος από το συμπαθητικό και *deafferentation pain*. Η εκτίμηση του πόνου μπορεί να γίνει με διαβαθμισμένες κλίμακες έντασης του πόνου, όπως είναι η κλίμακα *Mc Gill*, η οπτική αναλογική μέθοδος και το ημερολόγιο πόνου. Τα κυριότερα αίτια πόνου είναι: Καρκίνος, Μυοσκελετικός πόνος και Νευροπαθητικός πόνος. Ο πόνος μπορεί να διακριθεί σε κατηγορίες αναλόγως του εμπλεκόμενου μηχανισμού και περαιτέρω αναλόγως του σημείου του σώματος που επηρεάζεται από αυτόν. Οι άρρωστοι πρέπει να αντιμετωπίζονται από ομάδα εξειδικευμένων γιατρών. Η στρατηγική που θα ακολουθηθεί για την αντιμετώπιση του επώδυνου συνδρόμου, περιλαμβάνει τουλάχιστον μια από τις παρακάτω μεθόδους:

I. Φάρμακα.

II. Περιοχικές τεχνικές αποκλεισμού νευρών μόνιμου ή παροδικού χαρακτήρα.

III. Ψυχολογικές μεθόδους υποστήριξης.

IV. Αναλγησία.

V. Νευροχειρουργικές μεθόδους διακοπής νευρικών οδών.

VI. Κινησιοθεραπεία, φυσιοθεραπεία.

Επειδή ο πόνος είναι υποκειμενικός δεν υπάρχουν άλλα αντικειμενικά δεδομένα να συγκεντρωθούν, εκτός από την αναφορά του ίδιου του αρρώστου που πονάει. Οι ασθενείς μπορεί να αρνούνται ότι πονούν για διάφορους λόγους. Ο πόνος είναι μία καταστροφική κατάσταση και μπορεί να έχει σημαντικά αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι νοσηλευτές αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των διεπιστημονικών ομάδων προσέγγισης και αντιμετώπισης του πόνου. Ο νοσηλευτής μέσα στην διεπιστημονική ομάδα, αποτελεί ξεχωριστή αυτοδύναμη επαγγελματική μονάδα η οποία θα μπορούσε να περιγραφεί ως μοναδική στην αντίληψη και στην παρουσία του δίπλα στον ασθενή, και στην ικανότητα του να επικοινωνεί με τον ασθενή. Τα άτομα με πόνο παρουσιάζουν τεράστια ποικιλία και διαφοροποίηση συμπεριφορών και βιώνουν πληθώρα βιολογικών και ψυχοκοινωνικών προβλημάτων. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 272-279, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Πόνος, αναλγητικά, καρκίνος, αντιμετώπιση πόνου, φιλοσοφική μελέτη πόνου.

## ΠΟΝΟΣ

Οι αρχέγονες ρίζες του πόνου, αντηχούν στην κραυγή του νεογνού, ένδειξη της πρώτης τραυματικής εμπειρίας κατά την μετάβαση από την αμνιωτική στην έμβρια ζωή<sup>1</sup>.

Ετυμολογικά η λέξη πόνος προέρχεται από τη λατινική λέξη *poena* (τιμωρία) και την ελληνική λέξη *ποινή*<sup>2</sup>.

Τι είναι ο πόνος;

Ο ορισμός «Ως πόνος» ορίζεται η δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με εγκατεστημένη ή επαπειλούμενη ιστική βλάβη, είναι αυστηρά επιστημονική έκφραση που χρησιμοποιείται από τη Διεθνή Ένωση για την Μελέτη του Πόνου (IASP)<sup>3</sup>.

Η *Arendt*, επίσης, περιγράφει τον πόνο ως το πλέον έντονο συναίσθημα, το οποίο γνωρίζουμε έντονο μέχρι

σημείου εξαλείψεως άλλων εμπειριών.

Ο πόνος προκαλεί απορία για το νόημα της ζωής. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες είναι έντονος και ανυπόφορος, η δικαιολογία του παραμένει σκοτεινή, το αίμα της ερμηνείας του πόνου προβάλλεται επιτακτικό και εκφράζεται στο αγωνιώδες ερώτημα του πάσχοντος «Γιατί;»<sup>4</sup>.

## Ιστορική Αναδρομή

Από την λίθινη εποχή αναζητούνται τρόποι ερμηνείας και αντιμετώπισης του. Τα πρώτα ελληνικά στοιχεία αντιμετώπισης πόνου, αποκαλύπτονται στην ελληνική μυθολογία και τα ομηρικά κείμενα. Την ομηρική περίοδο παρατηρείται μέγιστη ανάπτυξη της ανατομίας, της τραυματολογίας και της βιολογίας. Πολλοί αρχαίοι Έλληνες όπως ο Δημόκριτος μελέτησαν τον πόνο σε επίπεδο ανατομικής και παθοφυσιολογικής διερεύνησης του φαινομένου

Ός προς τον έλεγχο του πόνου, ο Ιπποκρατικός χρησιμοποίησαν περιορισμένα το όπιο, προτιμώντας άλλους τρόπους αναλγησίας, όπως τη θερμότητα, τα ιαματικά λουτρά, το μασάζ, τα καταπλάσματα κ.α. Στους βυζαντινούς χρόνους μελέτησαν τις ιδιότητες του όπιου.

Στον 18<sup>ο</sup> αιώνα γίνονται οι πρώτες φαρμακολογικές μελέτες. Τον 19 αιώνα παρασκευάζεται από τον τοσαλικυλικό οξύ, εμφανίζονται τα συνθετικά αναλγητικά και συντίθεται το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Στα μέσα του 19<sup>ο</sup> αιώνα, η ακετυλίωση της μορφίνης φέρνει στον κόσμο την θυγατέρα της ηρωΐνη. Η τεράστια επιστημονική και τεχνολογική πρόοδος του 20<sup>ο</sup> αιώνα, η πρόοδος της αναισθησιολογίας, νέες χειρουργικές επεμβάσεις, η ακτινοθεραπεία και νέα φάρμακα με εκλεκτική δράση συνέβαλαν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του πόνου.

Στα πρόθυρα του 21<sup>ο</sup> αιώνα, ο πόνος παραμένει ένα αίνιγμα που δεν έχει απαντηθεί, ένα μυστήριο που η ανθρώπινη λογική δεν κατάφερε πλήρως να ερμηνεύσει<sup>1</sup>.

### Διαχωρισμός του πόνου

Ο πόνος μπορεί να είναι οξύς- μικρής διάρκειας- ή χρόνιος, που διαρκεί περισσότερο-ακόμα και ισοβίως.

Ο οξύς πόνος είναι πόνος μικρής διάρκειας και συνήθως έχει εύκολα διευκρινισμένη αιτία. Ο τύπος αυτός λέγεται: αλγεινού αισθήματος γενικά

δημιουργείται εξωεγκεφαλικά (στο περιφερικό νευρικό σύστημα), αλλά η αντίληψη και επεξεργασία του γίνεται από τον εγκέφαλο (το κεντρικό νευρικό σύστημα)<sup>3</sup>. Εμφανίζεται σχεδόν αιφνίδια, δε διαρκεί πάνω από 3 μήνες και οι επώδυνες περιοχές γενικά αναγνωρίζονται καλά. Το άτομο με οξύ αιφνίδιο πόνο εμφανίζει ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και εφίδρωση<sup>5</sup>.

Ο οξύς πόνος λειτουργεί σαν σήμα κινδύνου για βλάβη που επαπειλείται ή έχει ήδη συμβεί: είναι η φυσιολογική αντίδραση σε επιβλαβές ή επικίνδυνο ερέθισμα. Το ερέθισμα αυτό μπορεί να είναι μηχανικό, θερμικό ή χημικό<sup>3</sup>.

Ο χρόνιος πόνος συχνά είναι ανεξάρτητος από την αρχική του αιτία. Το αίτιο του άλγους μπορεί να μην υφίσταται πλέον αλλά τα υπερδιεγερμένα νεύρα εξακολουθούν να αναφέρουν άλγος στον εγκέφαλο<sup>3</sup>. Η διάρκεια του ξεπερνά τους 4-6 μήνες<sup>6</sup>. Μπορεί να εμφανιστεί αιφνίδια ή ύπουλα και οι επώδυνες περιοχές δεν αναγνωρίζονται καλά από το άτομο<sup>5</sup>.

Ένας τέτοιος πόνος προκαλεί κατά κανόνα βαθιά διαταραχή στον πάσχοντα γιατί έχει ψυχολογική απή-

χηση, διαταράσσει τον ύπνο, την όρεξη για φαγητό, μειώνει την ικανότητα συγκέντρωσης και κάνει τον ασθενή ανίκανο για εργασία<sup>6</sup>. Η χρονιότητα του πόνου δημιουργεί μια κατάσταση φυσικής, οικονομικής, και κοινωνικής έντασης, που επιβάλλεται τόσο στον ασθενή όσο και στην οικογένεια του. Οι καταστάσεις αυτές επανατροφοδοτούν το "σύστημα του πόνου" και βοηθούν στην επιδείνωση της αντίληψης του πόνου και στην παράταση της χρονιότητας. Έτσι, ολόκληρη η έννοια του χρόνιου πόνου μεταφέρεται από την απλή διάσταση του χρόνου σ' αυτήν την πολυδιάστατη προοπτική του<sup>7</sup>.

### Αναφερόμενος ή προβαλλόμενος πόνος

Είναι ο πόνος που προέρχεται από τη διέγερση των υποδοχέων πόνου κάποιου σπλάχνου και τον οποίο ο ασθενής δεν τον αισθάνεται στην υπερκείμενη, αλλά σε διαφορετική δερματική περιοχή (όπως ο πόνος από τα χοληφόρα που αντανακλάται στη δεξιά ωμοπλάτη ή ο καρδιακός πόνος που αντανακλάται στο αριστερό χέρι)<sup>8</sup>.

### Πόνος συντηρούμενος από το συμπαθητικό

Ο πόνος αυτός εμφανίζεται σε αρκετές επώδυνες καταστάσεις και κυρίως στα σύνθετα περιοχικά επώδυνα σύνδρομα. Η πλευρά του πόνου η οποία μπορεί να ανακουφιστεί από έναν τοπικό αναισθητικό αποκλεισμό του συμπαθητικού γαγγλίου που εξυπηρετεί την επώδυνη περιοχή καλείται πόνος συντηρούμενος από το συμπαθητικό<sup>7</sup>.

### Deafferentation pain

Είναι ο πόνος που αναπτύσσεται μετά από διακοπή της περιφερικής αισθητικής οδού. Είναι ένας όρος που συνήθως χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βλάβες των νωτιαίων νευρών<sup>7</sup>.

### Δοκιμασία

Η δοκιμασία (suffering) είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται συχνά σε σύνδεση με τον πόνο υποδηλώνοντας την καταπόνηση και την συνειδητή καρτερικότητα στον πόνο. Αναφέρεται σε ένα ευρύ φάσμα έντονων και δυσάρεστων υποκειμενικών φυσιολογικών ή ψυχολογικών καταστάσεων<sup>7</sup>.

Επιπλέον γίνεται συχνά λόγος για δευτεροπαθή και ιδιοπαθή πόνο.

● **Ο δευτεροπαθής πόνος:**

Είναι ο πόνος που οφείλεται σε κάποια συγκεκριμένη αιτία, είναι ο αιτιολογικός πόνος και αν βρεθεί η αιτία και εξαλειφθεί τότε εξαλείφεται και ο πόνος, εκτός εάν έχει γίνει κεντρικός πόνος (νωτιαίο μυελό, μεσεγκέφαλο).

● **Ο ιδιοπαθής πόνος:**

Είναι κάθε πόνος που συνεχίζει να υπάρχει χωρίς να υφίσταται ή να βρίσκεται εμφανής αιτία όπως π.χ. συμβαίνει στην ιδιοπαθή κεφαλαλγία<sup>7</sup>.

**Εκτίμηση του πόνου**

Η εκτίμηση του πόνου μπορεί να γίνει με διαβαθμισμένες κλίμακες έντασης του πόνου, όπως είναι η κλίμακα Mc Gill και η οπτική αναλογική μέθοδος<sup>5</sup> και το ημερολόγιο πόνου.

Η οπτική αναλογική μέθοδος είναι πιο αγαπητή στους αρρώστους. Κατ' αυτή χρησιμοποιείται μια ευθεία γραμμή σε λευκό χαρτί μήκους 10 εκ που στο αριστερό άκρο γράφει «καθόλου πόνος» και στο δεξιό άκρο «ανυπόφορος πόνος». Ζητείται από τον ασθενή να σημειώσει με μολύβι σε ποιο σημείο της γραμμής αντιστοιχεί ο πόνος<sup>5</sup>.

Στο ημερολόγιο πόνου ο ασθενής σημειώνει κατά την διάρκεια του 24ωρου πότε πόνεσε, πότε ανακουφίστηκε ή αυξήθηκε ο πόνος, πώς μεταβάλλεται με την θεραπευτική αγωγή που λαμβάνει και ότι άλλο θεωρεί ότι επηρεάζει τον πόνο του. Πρέπει να συμπληρώνεται συνεχώς και σχολαστικά και μόνο τότε παρέχει πολύτιμες πληροφορίες. Συνήθως όμως οι περισσότεροι ασθενείς δεν πειθαρχούν<sup>17</sup>.

Στην εκτίμηση του χρόνιου πόνου προστίθεται και το ιστορικό πόνου ή ερωτηματολόγιο.

Τα δεδομένα στο ερωτηματολόγιο μπορεί να είναι:

- Δημογραφικά στοιχεία.
- Παράγοντες που αυξάνουν ή μειώνουν τον πόνο.
- Ιστορικό πόνου.
- Μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση του πόνου.

Είναι πιο αντικειμενική εκτίμηση, αλλά απαιτεί χρόνο και δυνατότητα επικοινωνίας με τον ασθενή.

Η ανακούφιση του πόνου αποτελεί μια σημαντική νοσηλευτική πράξη.

Σκοποί της φροντίδας του πόνου είναι:

- Ανακούφιση του πόνου.
- Αντιμετώπιση των συνεπειών του πόνου.
- Διδασκαλία του ασθενούς και της οικογένειας, όταν ο ασθενής θα συνεχίσει την αναλγητική θεραπεία στο σπίτι<sup>5</sup>.

**Τι προκαλεί τον πόνο;**

Τα δυναμικά αίτια του πόνου είναι πολυάριθμα. Ο οξύς πόνος συνήθως έχει άμεση συσχέτιση με ένα επιβλαβές ερέθισμα ή κάκωση που είναι ή άμεση αιτία του. Παράδειγμα τέτοιου πόνου είναι ο πόνος που αισθάνεται κανείς μετά από έγκαυμα ή μετά από χειρουργική επέμβαση<sup>3</sup>.

Σε πολλές περιπτώσεις η υποκειμενική αιτία αποκρύπτεται μόνο από εκτεταμένο έλεγχο από πολλαπλές ιατρικές ειδικότητες<sup>3</sup>.

Ο πόνος είναι το κυρίαρχο πρόβλημα σε ασθενείς με καρκίνο, πλησιάζει το 25% -30% των ασθενών με πρόσφατο διαγνωσθέν καρκίνο<sup>9</sup>.

Συχνά αίτια πόνου:

- Καρκίνος
- Μυοσκελετικός πόνος
  - Οστεοαρθρίτις
  - Ρευματοειδής αρθρίτις
  - Χαμηλή οσφυαλγία
  - Αποτυχημένη χειρουργική επέμβαση στη μέση
  - Κατάγματα και οστεοπόρωση
- Νευροπαθητικός πόνος εξαιτίας:
  - Διαβητικής νευροπάθειας
  - Περιφερικές αγγειοπάθειες και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
  - Ερπητική λοίμωξη
  - Τραύμα

Ο πόνος μπορεί να διακριθεί σε κατηγορίες αναλόγως του εμπλεκόμενου μηχανισμού (πόνος από διέγερση αλγοϋποδοχέων και νευροπαθητικός πόνος) και περαιτέρω αναλόγως του σημείου του σώματος που επηρεάζεται από αυτόν.

Ο πόνος που δημιουργείται από τον *ερεθισμό των αλγοϋποδοχέων* μπορεί να διακριθεί περαιτέρω αναλόγως του σημείου του σώματος όπου εμφανίζεται στις παρακάτω κατηγορίες:

- Σωματικό άλγος
- Δερματικό άλγος
- Σπλαχνικό άλγος
- Νευροπαθητικό άλγος

Ο *νευροπαθητικός* πόνος μπορεί να οφείλεται σε:

- Περιφερική νευροπάθεια
- Εγκλωβισμός νεύρου
- Πόνος σε μέλος φάντασμα
- Χρόνιο κεντρικό νευροπαθητικό άλγος

Οποιοσδήποτε και να είναι ο τύπος του πόνου, το γεγονός παραμένει ότι τον αισθάνεσθε. Μπορεί να

διαρκεί μόνο λίγο ή να επιμένει για μήνες ή και περισσότερο. Η εμπειρία του πόνου μπορεί να υπερβαίνει την σωματική αίσθηση του άλγους<sup>3</sup>.

Ο πόνος είναι ένα πολυπρόσωπο φαινόμενο που περιλαμβάνει βιολογικές, ψυχολογικές, και κοινωνικές συνέπειες<sup>10</sup>.

### Πρόληψη του πόνου

Μεγάλο ποσοστό των αρρώστων με χρόνιο πόνο προέρχεται από οξύ πόνο (Ο.Π.) διαφόρου αιτιολογίας, που δεν αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά.

Δύο είναι τα συνήθη λάθη στην ανακούφιση του Ο.Π. που συμβάλλουν στην δημιουργία χρόνιων επώδυνων συνδρόμων:

- A) Ότι η αναλγησία που συνήθως προσφέρεται στη διάρκεια του Ο.Π δεν είναι επαρκής σε διάρκεια και ένταση με αποτέλεσμα πολλοί άρρωστοι να αποκτούν τραυματικές εμπειρίες.
- B) Παρόλο ότι πρόκειται για συνεχή Ο.Π. τα αναλγητικά αντί να χορηγούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα, ανάλογα με την διάρκεια της δόσης τους, αναγράφονται με την οδηγία «επί ανάγκης» («ή επί πόνου») με αποτέλεσμα μόλις ξαναρχίσει ο πόνος, ο άρρωστος να αγωνίζεται να πείσει την αδερφή ότι υποφέρει. Έτσι κάθε φορά που πονά αναγκάζεται να χρησιμοποιεί μια ορισμένη συμπεριφορά, που περιγράφεται ως συμπεριφορά πόνου για να επιτύχει την ανακούφιση.

Ο άρρωστος μας αποκτά πολλές τραυματικές εμπειρίες, και συχνά μια συμπεριφορά πόνου μέσω της οποίας μαθαίνει να επιζητά δευτερογενή οφέλη όπως το ενδιαφέρον και την περιποίηση από το περιβάλλον του ή την αποφυγή δυσάρεστων καθηκόντων ή της εργασίας. Έτσι εδραιώνεται ως χρόνιο επίμονο σύνδρομο.

Η σωστή βέβαια τακτική για την ανακούφιση από τον Ο.Π και την πρόληψη του χρόνιου πόνου (Χ.Π.) είναι, αφού εκτιμηθεί η δόση και η διάρκεια του αναλγητικού, να χορηγούνται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα, π.χ. ανά 24ωρο, έτσι ώστε η αναλγησία να είναι επαρκής. Μετά τα πρώτα επώδυνα 24ωρα, αντικαθιστούμε τα ισχυρά αναλγητικά (ναρκωτικά) με ηπιότερα αναλγητικά αλλά πάντοτε σε επαρκή δόση και σε τακτά διαστήματα<sup>6</sup>.

### Μέθοδοι αντιμετώπισης του πόνου

Το 1985 στο 5<sup>ο</sup> Παγκόσμιο Συνέδριο Πόνου ο Melzack τόνισε ότι ο γιατρός μπορεί να μη θεωρηθεί υπεύθυνος για την αδυναμία του να ανακουφίσει

τον πόνο, όταν δεν έχει εντοπισθεί επαρκώς η κύρια αιτία του αλλά δεν δικαιολογείται για την αποτυχία του σε περιπτώσεις που δεν είναι γνωστή η αιτία, έχουν εξαντληθεί τα περιθώρια αντιμετώπισης της νόσου αλλά υπάρχουν δυνατότητες ανακούφισης του πόνου<sup>5</sup>.

Οι άρρωστοι πρέπει να αντιμετωπίζονται από ομάδα εξειδικευμένων γιατρών. Η στρατηγική που θα ακολουθηθεί για την αντιμετώπιση του, επώδυνου συνδρόμου, περιλαμβάνει τουλάχιστον μια από τις παρακάτω μεθόδους:

- VII. Φάρμακα όπως αναλγητικά, αντικαταθληπτικά.
- VIII. Περιοχικές τεχνικές αποκλεισμού νεύρων μόνιμου ή παροδικού χαρακτήρα.
- IX. Ψυχολογικές μεθόδους υποστήριξης, μετατροπής της συμπεριφοράς.
- X. Αναλγησία από νευροδιέγερση με χρήση νευροερεθιστικών, βελονισμού.
- XI. Νευροχειρουργικές μεθόδους διακοπής νευρικών οδών.
- XII. Κινησιοθεραπεία, φυσιοθεραπεία.

*Χορήγηση φαρμάκων, κυρίως αναλγητικών, από το στόμα και όχι με ενέσεις*

Είναι επιτακτικό ο άρρωστος που υφίσταται την τάλαιπωρία του επώδυνου συνδρόμου, να μην έχει και την ενόχληση των ενέσεων, δεδομένου μάλιστα ότι όλα τα αναλγητικά μπορούν να χορηγούνται από το στόμα. Επί πλέον οι ενέσεις έχουν αρνητικό αποτέλεσμα, θυμίζουν στον πάσχοντα ότι είναι άρρωστος και τον καθιστούν εξάρτημα του προσώπου που του κάνει τις ενέσεις.

Η αναλγησία πρέπει να είναι επαρκής σε ένταση και διάρκεια ώστε να καλύπτει πλήρως την ένταση και την διάρκεια του πόνου του συγκεκριμένου αρρώστου. Προτιμότερο είναι τα αναλγητικά με μεγάλη διάρκεια δράσεως ώστε με 3-4 δόσεις να καλύπτεται ολόκληρο το 24ωρο. Τα μεσοδιαστήματα με πόνο ενεργοποιούν τον φαύλο κύκλο, πόνος-σπασμός-περισσότερος σπασμός κ.ο.κ. με αποτέλεσμα να γίνεται δυσκολότερη η αντιμετώπιση του αρρώστου. Γι αυτό η χορήγηση των αναλγητικών δεν πρέπει να γίνεται «επί πόνου» αλλά σε τακτά χρονικά διαστήματα.

### Αντιμετώπιση των ψυχολογικών διαταραχών

Ο Χ.Π. προκαλεί στον πάσχοντα ανησυχία και κατάθλιψη για την κατάσταση του. Είναι αναμφισβήτητη η συμμετοχή του ψυχολογικού παράγοντα



στην δημιουργία πολλών επώδυνων συνδρόμων. Ετσι στα εξειδικευμένα κέντρα πόνου θεωρείται πρωταρχικής σημασίας η ψυχολογική αξιολόγηση κάθε αρρώστου.

### Πρώιμη αντιμετώπιση του Χ.Π

Η αντιμετώπιση αρρώστων με πρόβλημα Χ.Π. πρέπει να αρχίζει κατά το δυνατόν νωρίς ώστε να μην αθροίζονται στον πάσχοντα τραυματικές εμπειρίες με τον συνοδό ψυχολογικό και σωματικό αντίκτυπο, που θα εδραιώσουν το επώδυνο σύνδρομο.

### Συλλογική και εξειδικευμένη αντιμετώπιση

Συνιστάται από ομάδα γιατρών με ειδικότητες σχετιζόμενες με το επώδυνο σύνδρομο. Η διαπίστωση της παραπάνω ανάγκης οδήγησε στην δημιουργία των κέντρων πόνου (Pain Centers) που με συνεχώς αυξανόμενες εμπειρίες αντιμετωπίζουν αρρώστους με Χ.Π<sup>6</sup>.

### Ο πάσχων ασθενής

Διάφορες παθήσεις προκαλούν διάφορες εκδηλώσεις και οι ασθενείς αντιδρούν ποικιλοτρόπως. Παρόμοια διαφέρει και ο βαθμός του πόνου. Κάθε άνθρωπος αποτελεί μοναδική προσωπικότητα, ο πόνος όμως είναι κατ'εξοχήν εξατομικευμένος, ανεξαρτήτως της σοβαρότητας της νόσου. Κανείς ασθενής δεν έχει τις ίδιες εμπειρίες με τους άλλους<sup>4</sup>.

Ο πόνος είναι η δεύτερη κυρίαρχη αιτία απουσίας από την εργασία με κυρίαρχη πρώτη αιτία το γνωστό κρουολόγημα. Επίσης αποτελεί δεύτερη αιτία για ένα άτομο να έχει ανάγκη άμεσης ιατρικής φροντίδας.<sup>11</sup>

Αφενός ο πόνος ως σημαντικός αμυντικός μηχανισμός, λειτουργεί σαν σηματοδότης κινδύνου του οργανισμού. Αφετέρου ο πόνος είναι ταπεινωτικός και γίνεται απάνθρωπος. Απειλεί την αυτονομία του ατόμου- καταστρέφει κάθε έννοια αυτοεκτίμησης- συνοδεύεται από συναίσθημα απελπισίας, εξάρτησης, αχρηστοζωίας και μοναξιάς. Και το μέγιστο, καταστρέφει τη θέληση για ζωή.

Επειδή ο πόνος είναι υποκειμενικός δεν υπάρχουν αντικειμενικά δεδομένα να συγκεντρωθούν, εκτός από την αναφορά του ίδιου του αρρώστου που πονάει. Οι ασθενείς μπορεί να αρνούνται ότι πονούν για διάφορους λόγους, που μπορεί να είναι:

1. Άρνηση. Αρνούμενοι ότι πονούν αρνούνται την αρρώστια τους.
2. Εγκατάλειψη. Πολλοί ασθενείς πιστεύουν ότι ο

πόνος είναι αναπόφευκτος π.χ. (ηλικιωμένοι, και καρκινοπαθείς ασθενείς).

3. Επιθυμία να ευχαριστήσουν. Μερικοί άρρωστοι νομίζουν ότι ο «καλός» άρρωστος δεν πρέπει να παραπονιέται. Οι ασθενείς γενικά συμπαθούν τους γιατρούς και δεν τους αρέσει να τους απογοητεύουν λέγοντας τους ότι δεν κάνουν καλή δουλειά με τον έλεγχο του πόνου τους.

4. Φόβος εθισμού<sup>12</sup>.

Ο πόνος είναι μία καταστροφική κατάσταση και μπορεί να έχει σημαντικά αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών<sup>13</sup>.

Ο πόνος είναι το πιο συνηθισμένο από τα φυσικά συμπτώματα για το οποίο οι άνθρωποι παραπονούνται. Στην κουλτούρα μας αποδεχόμαστε ότι πονάμε αλλά φοβόμαστε να το αντιμετωπίσουμε<sup>14</sup>.

### Πόνος και Νοσηλευτική αντιμετώπιση

Δυστυχώς ο πόνος εξακολουθεί να αποτελεί ένα συχνό δυσεπίλυτο κλινικό πρόβλημα που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι νοσηλευτές ανεξαρτήτως χώρου νοσηλευτικής άσκησης<sup>1</sup>. Οι κυριότερες προϋποθέσεις για την ικανοποιητική ανακούφιση του πόνου θεωρούνται η εκπαίδευση των επιστημόνων υγείας, η διαθεσιμότητα των αναλγητικών φαρμάκων και η εθνική πολιτική<sup>15</sup>.

Πριν τη δεκαετία του 70 οι νοσηλευτές όπως και οι άλλοι επιστήμονες υγείας δεν αναγνώριζαν την υπευθυνότητα τους στην αντιμετώπιση του πόνου αλλά μόνο στον έλεγχο της έκφρασης του. Και αυτό εξηγείται από την ελλιπή εκπαίδευση τους καθώς και στις λανθασμένες αντιλήψεις και τους μύθους που επικρατούσαν αναφορικά με τον πόνο<sup>1</sup>. Η κατάλληλη αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου είναι μια πολύπλευρη πρόκληση, η οποία απαιτεί συνεργασία διεπιστημονικής ομάδας σε οργανωμένα κέντρα. Ανεξάρτητα από τον χώρο όπου βρίσκονται οι αλγούντες πάσχοντες οι νοσηλευτές κατέχουν τον πλέον ζωτικό ρόλο στην ανακούφιση του, γιατί δαπανούν περισσότερο χρόνο από κάθε άλλη ομάδα επιστημών υγείας κοντά στον ασθενή<sup>15</sup>.

Τα άτομα με πόνο παρουσιάζουν τεράστια ποικιλία και διαφοροποίηση συμπεριφορών και βιώνουν πληθώρα βιολογικών και ψυχοκοινωνικών προβλημάτων. Οι νοσηλευτές αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των διεπιστημονικών ομάδων προσέγγισης και αντιμετώπισης του πόνου. Ο νοσηλευτής μέσα στην διεπιστημονική ομάδα, αποτελεί ξεχωριστή αυτοδύναμη επαγγελματική μονάδα η οποία θα μπορούσε να περιγραφεί ως μοναδικότητα στην αντίληψη και την παρουσία του δίπλα στον ασθενή, και στην ικανότητα

του να επικοινωνεί με τον ασθενή αλλά και με τους άλλους επαγγελματίες υγείας<sup>16</sup>.

Επιπλέον διαθέτει την ικανότητα να ενδιαφέρεται αλλά και να συνηγορεί υπέρ του ασθενούς, να προτείνει να αναθεωρεί, να διαισθάνεται και να προγραμματίζει, έχοντας ως πρωταρχικό σκοπό να καλύψει τις ανάγκες του ασθενούς ολιστικά και να αντιμετωπίζει τον πόνο του, καθώς και τις επιπτώσεις του στο ίδιο άτομο και το συγγενικό περιβάλλον του<sup>4</sup>.

Οι νοσηλευτές έχουν ανάγκη εξοπλισμού για αυτή την λεπτή αρμοδιότητα. Τι όμως μπορεί να εξοπλίσει τον νοσηλευτή; Ασφαλώς όχι μόνο η επιστήμη ούτε μόνο η τεχνολογία ούτε μόνο η καλή διάθεση, την οποία πιθανώς να έχει. Απαιτούνται πολλοί παράγοντες, γι αυτό το λόγο η νοσηλευτική φροντίδα είναι τόσο σύνθετη και δημιουργική. Η γενική και επαγγελματική εκπαίδευση βοηθούν τους νοσηλευτές να αναπτύξουν ικανότητες και δεξιότητες για τη νοσηλεία του ασθενούς<sup>4</sup>.

Σχεδιάζοντας ένα πλάνο θεραπείας για τον πόνο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μοναδικότητα του κάθε ασθενούς από διαφορετική εθνικότητα και κουλτούρα. Η κουλτούρα έχει ζωτικής σημασίας επίδραση στις συνήθειες και στα πιστεύω ώστε να αποδέχονται τις παρεμβάσεις φροντίδας.

Πως λοιπόν, οι νοσηλευτές κατορθώνουν να αντιμετωπίζουν θετικά τον πόνο; Μπορούν να εργάζονται δημιουργικά σε συνεχή ατμόσφαιρα πόνου; Μόνο όταν ο Νοσηλευτής θεωρεί τον πόνο με την ευρύτερη έννοια στην ανθρώπινη ζωή, μπορεί να τον αντιμετωπίσει αποτελεσματικά και να ανακουφίσει και βοηθήσει το νοσηλευόμενο άνθρωπο, ο οποίος πονάει και υποφέρει<sup>4</sup>.

Όταν ένα άτομο αναφέρει ότι πονά, είναι πολύ σημαντικό πριν από κάθε ενέργεια να γίνεται μια γρήγορη εκτίμηση. Να συγκεντρώνονται τα δεδομένα για την ένταση, την εντόπιση, τη διάρκεια(συνεχής ή διακοπτόμενος), την πρώτη εμφάνιση, την πιθανή αιτία του πόνου και τους ανακουφιστικούς παράγοντες.

Η ένταση του πόνου πρέπει να εκτιμάται τουλάχιστο μια φορά σε κάθε ωράριο (πρωινό, απογευματινό, νυκτερινό)<sup>5</sup>.

Η ανακούφιση από τον πόνο γίνεται με φαρμακευτική και μη φαρμακευτική αγωγή. Το άγχος είναι ένας παράγοντας που μπορεί να αυξήσει ή να ελαττώσει τον πόνο. Η μείωση του είναι σημαντική για την ανακούφιση από τον πόνο. Η εμπιστοσύνη στη σχέση νοσηλευτή-αρρώστου βοηθά στην ανακούφιση από τον πόνο. Όταν ο άρρωστος γνωρίζει πως ο νοσηλευτής πιστεύει ότι πραγματικά πονάει, αισθάνεται ανακούφιση που μπορεί να εκφράσει

τον πόνο του σε κάποιον. Ο πόνος είναι υποκειμενικό συναίσθημα κατά το οποίο το άτομο εκδηλώνει δυσφορία προφορική, μη προφορική ή και τα δυο μαζί. Η αντίδραση του ατόμου στο πόνο επηρεάζεται από παράγοντες, όπως είναι εμπειρίες ζωής, άγχος, προηγούμενη εμπειρία πόνου, κοινωνικό-πολιτισμικοί παράγοντες, κόπωση, επίδραση του περιβάλλοντος του νοσοκομείου, στρεσογόνοι παράγοντες, ηλικία, επίπεδο μόρφωσης και οικογενειακό περιβάλλον<sup>5</sup>.

Έχει υποστηριχθεί ότι όταν οι εμπειρίες και οι προσωπικές γνώσεις των επαγγελματιών υγείας γίνονται αντικείμενο συζήτησης και μελέτης όλων των μελών της ομάδας υγείας, βελτιώνεται ο σχεδιασμός της φροντίδας του ασθενούς, ενώ ταυτόχρονα κατανοείται η περιπλοκότητα του. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων για την ανακούφιση του πόνου αυξάνεται με την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας για το πώς αντιδρά στην καθημερινή τους συμπεριφορά στα βιώματα και τη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών. Πάνω σε αυτή τη βάση πιστεύεται ότι η διοργάνωση ομάδων εργασίας και σεμιναρίων με θέμα τη βελτίωση των μεθόδων αντιμετώπισης του πόνου, με συμμετοχή επαγγελματιών υγείας που βίωσαν την εμπειρία του πόνου ως ασθενείς, μπορεί να συμβάλει στην εμπάθυνση των επαγγελματιών υγείας στην ουσία του προβλήματος και στην ανάληψη αποτελεσματικότερης δράσης εκ μέρους τους<sup>15</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πατηράκη-Κουρμπάνη Ε. Το Θεωρητικό πλαίσιο του πόνου μια θεωρητική αποτίμηση, Νοσηλευτική 2000, τόμος 39, 1: 24-32.
2. Γούδας ΑΚ, Φίλος ΚΣ. Θεραπεία πόνου, Από το εργαστήριο στην κλινική πράξη, Θεωρητικές εξελίξεις τα τελευταία 150 χρόνια, Ιατρική 68, 1995, 376-386.
3. [www.jasen-cilag.gr/disease.jhtml?itemname=painabout@product=none](http://www.jasen-cilag.gr/disease.jhtml?itemname=painabout&product=none).
4. Λανάρα ΒΑ. Ηρωισμός και Νοσηλευτική, Φιλοσοφική Μελέτη, Αθήνα 1971, 115-127.
5. Κουργκουλή Ε κ.α., Νοσηλευτική θεωρία, εργαστήριο Ο.Ε.Δ.Β, Αθήνα 2007, σσ 104-106.
6. Χαντζής Γ, Αθανασιάδης Χρ. Η αντιμετώπιση και η πρόληψη του χρόνιου πόνου, Ελληνική Αναισθησιολογία 1987, τόμος 21, 1: 20-27.
7. Παπαδόπουλος Γ, Φίλος Κ, Ιατρού Χ. κ.α. Περιεργητική Ιατρική, Εκδόσεις Γέφυρα, Ιωαννίνα 2004, σσ 311-340.
8. Τσιτόπουλος Φ. Φυσιολογία της ενεργοποίησης του πόνου, μηχανισμοί πόνου, ΓΑΛΗΝΟΣ 1984, τόμος 26 τεύχος 2 σελ. 312-320
9. Pharo GH, Zhou L. Controlling Cancer Pain with Pharmacotherapy, Jaoa December 2007, supplement 7, vol

- 107, No 12 ES 22-32.
10. Menefee LA, Monti DA. Managing Cancer pain with non pharmacologic and Coplementery therapies, J Am Osteopath Assoc December 2007, supplement 7, vol 107, No 12 ES 15-20.
  11. Rasor J, Harris G. Using opioids for patients with moderate to severe pain, J Am Osteopath Assoc, September 2007, supplement 5, vol 107, No 7 ES 4-9.
  12. Κοτριώτσιου Ε, Θεοδοσοπούλου Ε, Λεμονίδου Χ. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου, Νοσηλευτική 1999, τόμος 38, 4:335-339.
  13. Athanasidis C., Christodouloupoulou A., Karokis A., Pain as an outcome measure in various anesthesia and analgesia techniques, Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(2):161-168.
  14. Eric wilkes, F.R.C.P., "Advanced Malignant Disease, Pain, Physical Deteroration, and Death, University of Sheffield Medical School, Sheffield, England, 149-159.
  15. Λεμονίδου Χ, Πατηράκη-Κουρμπάνη Ε. Γνώσεις νοσηλευτών για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου, Νοσηλευτική Ιανουάριος-Μάρτιος 2002, τόμος 41, 1: 28-33.
  16. Πεδιαδιτάκη Ο, Τσίκουλας Ι, Κουτσαφτίκη Ν. Διερεύνηση της επίδρασης των προσωπικών εμπειριών πόνου των επαγγελματιών υγείας στην αντιμετώπιση του πόνου των ασθενών, Νοσηλευτική Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2007, τόμος 46, 3:400-405.
  17. Schaefer Barbara Bitros, Advocating for Management of Cancer Pain, J Am Osteopath Assoc, December 2007, supplement 7, vol 107, No 12 ES 4-8.
  18. Μπαλαμούτσος ΝΓ. Στοιχεία περιεγχειρητικής Ιατρικής, Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2002 σσ 375-378.

# Παροχή άνεσης στους ασθενείς με συμπτώματα εκτός πόνου: Ευρύτερη προσέγγιση

Κ Γιακουμιδάκης<sup>1</sup>, Α Μόνιου<sup>2</sup>

## SUMMARY

**ΓΙΑΚΟΥΜΙΔΑΚΗΣ Κ, ΜΟΝΙΟΥ Α. Promoting comfort in patients with symptoms other than pain**

**Introduction:** Palliative care is an approach that improves the quality of life for patients, facing the problems associated with a life-threatening illness. It is given by a team of healthcare providers, in every stage of the disease, regardless of the diagnosis and the prognosis of the disease. The aim of this review was the recognition of methods that can manage the patients' symptoms, except of pain and simultaneously the demonstration of the important role that registered nurses can play, in relation with the patient comfort and the relief of the symptoms. Review of bibliography: The symptoms of patients with advanced illness are not limited to pain. Physical and psychological symptoms, such as anxiety, depression, fatigue, nausea and vomiting, anorexia and cachexia, constipation, xerostomia, delirium, create the emotion of suffering. Despite of the important difficulties in the implementation of palliative care, that can be raised by the education of clinical therapists, the application of evidenced based pharmacological and non pharmacological interventions, has as a result the patient's comfort and the effective symptom management. In conclusion, the holistic approach of the patients and the recognition of their needs for palliative care drive to interventions which provide effective management, indentifying the critical nursing role, in order to provide palliative care to the patient and his family. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 280-290, 2009.*

**Key words:** Palliative care, nursing care, symptom management, pharmacological and non pharmacological interventions

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Ανακουφιστική φροντίδα είναι η προσέγγιση που στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αντιμετωπίζοντας προβλήματα, τα οποία σχετίζονται με μια απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Παρέχεται σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου, ανεξάρτητα από τη διάγνωση και την πρόγνωση, από ομάδα επιστημόνων υγείας, σημαντικά μέλη της οποίας είναι οι νοσηλευτές. Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής εργασίας ήταν να αναγνωρίσει τις μεθόδους διαχείρισης των συμπτωμάτων, εκτός πόνου, ασθενών που χρήζουν ανακουφιστικής φροντίδας και ταυτόχρονα να καταδείξει το σημαντικό ρόλο, που οι νοσηλευτές μπορούν να διαδραματίσουν, σχετικά με την παροχή άνεσης και την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας: Τα

<sup>1</sup>Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, Υποψήφιος Διδάκτορας Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Χειρουργικής Νοσηλευτικής Ειδικότητας, <sup>2</sup>Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»



συμπτώματα των ασθενών με προχωρημένη νόσο, δεν περιορίζονται στον πόνο. Σωματικά και ψυχολογικά συμπτώματα, όπως άγχος και ανησυχία, καταθλιπτικό συναίσθημα, κόπωση, ναυτία και έμετος, ανορεξία και καχεξία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, παραλήρημα δημιουργούν το αίσθημα του «υποφέρειν». Παρά τις σημαντικές δυσκολίες στην εφαρμογή της ανακουφιστικής φροντίδας, οι οποίες αίρονται κυρίως μέσω της εκπαίδευσης των θεραπειών, η εφαρμογή φαρμακολογικών και μη παρεμβάσεων, που προκύπτουν από τη διεθνή βιβλιογραφία, έχει ως αποτέλεσμα την παροχή άνεσης προς τους ασθενείς και την αποτελεσματική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Συμπερασματικά, η ολιστική προσέγγιση των ασθενών και η αναγνώριση των αναγκών τους για ανακουφιστική φροντίδα, οδηγεί σε παρεμβάσεις που προσφέρουν αποτελεσματική αντιμετώπιση, αναδεικνύοντας τον κρίσιμο ρόλο που μπορούν οι νοσηλεύτες να διαδραματίσουν στην παροχή ανακουφιστικής φροντίδας στον ασθενή και την οικογένειά του. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 280-290, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Ανακουφιστική φροντίδα, νοσηλευτική φροντίδα, έλεγχος συμπτωμάτων, φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από κάποια προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο, είναι δυνατό να εμφανίσουν συμπτώματα, που δεν μπορούν να ελεγχθούν ικανοποιητικά. Τα συμπτώματα αυτά φαίνεται πως επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών και την ικανότητα της οικογένειάς τους να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις της νόσου και να σταθεί με αξιοπρέπεια απέναντι στον επικείμενο θάνατο<sup>1</sup>.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)<sup>2</sup>, με τον όρο ανακουφιστική φροντίδα εννοούμε την προσέγγιση, η οποία βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους, αντιμετωπίζοντας προβλήματα, τα οποία σχετίζονται με μια απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Τα προβλήματα αυτά αντιμετωπίζονται μέσω της άμεσης αναγνώρισης, της σωστής αξιολόγησης και της αντιμετώπισης του πόνου, αλλά και άλλων συμπτωμάτων, οργανικών, ψυχοκοινωνικών και πνευματικών.

Η ανακουφιστική φροντίδα:

- Ανακουφίζει από τον πόνο και άλλα συμπτώματα
- Επιβεβαιώνει την αξία της ζωής και αναγνωρίζει το θάνατο ως μια φυσιολογική διεργασία
- Δε στοχεύει ούτε στην επιτάχυνση, ούτε στην επιβράδυνση του θανάτου
- Ενοποιεί τις ψυχολογικές και πνευματικές διαστάσεις της φροντίδας
- Προσφέρει ένα υποστηρικτικό δίκτυο, το οποίο βοηθά τον ασθενή να αναπτύξει κατά το δυνατό ενεργητικό ρόλο
- Προσφέρει ένα υποστηρικτικό δίκτυο, το οποίο

βοηθά την οικογένεια να αντιμετωπίσει την ασθένεια του δικού της ανθρώπου και τον επακόλουθο θάνατο

- Ασκείται από ομάδα θεραπειών που στοχεύουν στην αναγνώριση των αναγκών του ασθενή και της οικογένειάς του
- Ενισχύει την ποιότητα ζωής και ενδέχεται να επιδρά θετικά στην πορεία της νόσου
- Είναι εφαρμόσιμη από τα αρχικά στάδια της νόσου, σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στην παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης, όπως η χημειοθεραπεία ή η ακτινοθεραπεία
- Περιλαμβάνει παρεμβάσεις, οι οποίες οδηγούν σε βαθύτερη κατανόηση και καλύτερη διαχείριση των κλινικών συμπτωμάτων

Συνοψίζοντας, η ανακουφιστική φροντίδα αποτελεί ταυτόχρονα φιλοσοφία, αλλά και ένα οργανωμένο και πλήρως δομημένο σύστημα παροχής φροντίδας, το οποίο στοχεύει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου και των άλλων συμπτωμάτων, ενσωματώνοντας παράλληλα τις έννοιες της ψυχοκοινωνικής και πνευματικής φροντίδας, σύμφωνα με τις ανάγκες, τις αξίες, τα πιστεύω, αλλά και το πολιτισμικό υπόβαθρο του ασθενή και της οικογένειάς του<sup>3</sup>.

## ΧΩΡΟΙ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Ασθενείς με σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή νόσους, με συνοδό σοβαρή συμπτωματολογία, απαντώνται σε όλους τους χώρους παροχής φροντίδας. Αυτό σημαίνει ότι η παροχή ανακουφιστικής φροντίδας προς τον ασθενή μπορεί να λάβει χώρα στο νοσοκομείο,

τον ξενώνα, στο άσυλο, στα κέντρα αποκατάστασης, αλλά και στο σπίτι. Μάλιστα, η μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών περνούν τον τελευταίο χρόνο της ζωής τους στο σπίτι, αντιμετωπίζοντας παράλληλα σημαντικές δυσκολίες στη δυνατότητα κάλυψης των αναγκών τους για ανακουφιστική φροντίδα και αντιμετώπιση<sup>4-7</sup>.

Το γεγονός αυτό ενδεχομένως να εξηγεί τον λόγο για τον οποίο, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν να πεθάνουν στο σπίτι τους και όχι στο νοσοκομείο, μόλις το 18,3%, στο Ηνωμένο Βασίλειο, καταφέρνει να το επιτύχει<sup>8</sup>.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι, υπηρεσίες Ανακουφιστικής Φροντίδας παρέχονται από μια ομάδα επιστημόνων και επαγγελματιών υγείας, που συνεργάζονται μεταξύ τους, ανταποκρινόμενοι στους επιμέρους ρόλους τους. Η ομάδα αυτή μπορεί να περιλαμβάνει ιατρούς, νοσηλευτές, κοινωνικούς λειτουργούς, φυσικοθεραπευτές, φαρμακοποιούς και διατροφολόγους – διαιτολόγους<sup>9</sup>.

## ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΝΑΓΚΗ ΠΑΡΟΧΗΣ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Αποδέκτες ανακουφιστικής φροντίδας είναι οι ασθενείς με μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή ή χρόνια με προοδευτικά αυξανόμενο βαθμό βαρύτητας ασθένεια, οι οποίοι μπορεί να ωφεληθούν από αυτή, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία που έχει ως στόχο την παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η ανακουφιστική φροντίδα παρέχεται σε οποιοδήποτε στάδιο, ανεξάρτητα από τη διάγνωση και την πρόγνωση της νόσου.

Μια σειρά από νοσήματα μπορεί να χρήζουν ανακουφιστικής φροντίδας και αντιμετώπισης, όπως ο καρκίνος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η άνοια, η ηπατική ανεπάρκεια, η προχωρημένη HIV λοίμωξη, διάφορες νευρολογικές διαταραχές, όπως πολλαπλή σκλήρυνση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσος του Parkinson, νόσος κινητικού νευρώνα κλπ<sup>10</sup>.

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα συμπτώματα των ασθενών με νοσήματα, η αντιμετώπιση των οποίων χρήζει παροχής ανακουφιστικής φροντίδας, δεν περιορίζονται στον πόνο. Αντιθέτως ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων δημιουργεί το αίσθημα του «υποφέρειν» στους ασθενείς που πάσχουν από ασθένειες τελικού σταδίου<sup>11</sup>. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συχνά σοβαρά φυσικά συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται με τη συναισθηματική τους κατάσταση και

την αίσθηση κοινωνικής απομόνωσης ή πνευματικής εγκατάλειψης την οποία βιώνουν<sup>12</sup>.

Τα φυσικά και ψυχολογικά συμπτώματα (Πίνακας 1), που οι ασθενείς εμφανίζουν, εκτός του πόνου, είναι το άγχος και η ανησυχία, το καταθλιπτικό συναίσθημα, η ανορεξία, η καχεξία, η δυσκοιλιότητα, η διάρροια, η ναυτία και ο έμετος, τα οιδήματα, το παραλήρημα, η ξηροστομία, η έλλειψη ύπνου και η κόπωση. Τα συμπτώματα αυτά, στο τελικό στάδιο της νόσου, συχνά συνοδεύονται από διανοητική σύγχυση, κατακράτηση ή ακράτεια ούρων και εμφάνιση αναπνευστικού ρόγχου<sup>10,11,13</sup>.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

Από διάφορες μελέτες έχουν προκύψει στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό των συμπτωμάτων, εκτός πόνου, των ασθενών που γίνονται αποδέκτες ανακουφιστικής φροντίδας. Οι Yamagishi A, et al<sup>14</sup> μελέτησαν τον επιπολασμό και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Επιπλέον, συσχέτισαν τα συμπτώματα αυτά με μεταβλητές, όπως η ηλικία και το φύλο.

Σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη τα πιο συχνά απαντώμενα προβλήματα των ασθενών αυτών, εκτός του πόνου, ήταν η κόπωση (23%), η συμπτωματολογία από τη στοματική κοιλότητα (21%), η έλλειψη ύπνου (19%), η ανορεξία (17%), η δυσκοιλιότητα (16%), η βυθιότητα (15%) το καταθλιπτικό συναίσθημα (15%), η δύσπνοια (13%), οι αιμωδίες (12%), η ναυτία (9%) και ο πυρετός (6,8%). Επιπλέον, οι ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική μεγαλύτερη ένταση ναυτία, ενώ οι άνδρες ασθενείς συμπτωματολογία κόπωσης, αιμωδιών, δύσπνοιας, ανορεξίας, βυθιότητας και δυσκοιλιότητας σε εντονότερο βαθμό σε σχέση με τις γυναίκες.

Οι Vainio A., et al<sup>15</sup> μελέτησαν τον επιπολασμό

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συμπτώματα, εκτός πόνου, ασθενών που χρήζουν υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας

|                            |                                |
|----------------------------|--------------------------------|
| • Άγχος & Ανησυχία         | • Κόπωση                       |
| • Καταθλιπτικό συναίσθημα  | • Έλλειψη ύπνου                |
| • Ανορεξία & Καχεξία       | • Διανοητική σύγχυση           |
| • Δυσκοιλιότητα & Διάρροια | • Κατακράτηση ή ακράτεια ούρων |
| • Ναυτία & Έμετος          | • Οιδήματα                     |
| • Παραλήρημα               | • Αναπνευστικός ρόγχος         |
| • Ξηροστομία               |                                |

των συμπτωμάτων ασθενών με προχωρημένου σταδίου κακοήθεια, αναφέροντας ναυτία στο 42% των γυναικολογικών καρκίνων και στο 36% του καρκίνου του στομάχου, καθώς και δύσπνοια στο 46% των περιπτώσεων του καρκίνου του πνεύμονα. Άλλοι ερευνητές κάνουν λόγο για συμπτωματολογία, όπως ελαττωμένη δραστηριότητα (74%), δυσκοιλιότητα (23%), ναυτία (23%), αλλαγή διάθεσης (22%) και ξηροστομία (20%)<sup>16</sup>.

Άλλες πηγές<sup>4,17</sup> αναφέρουν ότι, κατά τον τελευταίο χρόνο της ζωής τους, οι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν μια σειρά από συμπτώματα, όπως αναπνευστικά προβλήματα (47%), ναυτία και έμετο (51%), υπνηλία (51%), διανοητική σύγχυση (33%), καταθλιπτικό συναίσθημα (38%), ανορεξία (71%), δυσκοιλιότητα (47%), ακράτεια ούρων (37%), ακράτεια κοπράνων και εντερικές διαταραχές (25%) και δυσάρεστη οσμή (19%).

Γενικότερα, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι τα πιο συχνά εμφανιζόμενα συμπτώματα, εκτός πόνου, σε ασθενείς που χρήζουν παροχής υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας (Πίνακας 2) είναι:

- Η κόπωση, η οποία εμφανίζεται έως και ως το 96% των ασθενών που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία<sup>18</sup>
- Η ανορεξία και η καχεξία, που εμφανίζονται στο 80% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο<sup>18</sup>
- Η δύσπνοια, που εμφανίζεται στο 21-79% των ασθενών με καρκίνο και στο 11-62% των ασθενών με AIDS<sup>19</sup>
- Η ναυτία και ο έμετος, που εμφανίζονται στο 40-70% των ασθενών<sup>20</sup>
- Η δυσκοιλιότητα, που εμφανίζεται στο 40% των ασθενών<sup>20</sup>
- Το παραλήρημα, που εμφανίζεται στο 28-48% των ασθενών, ενώ υπολογίζεται πως εκδηλώνεται από το 85-90% των ασθενών ώρες ή λίγες ημέρες πριν από το θάνατο<sup>19</sup>.

## ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΕΚΤΟΣ ΠΟΝΟΥ

Από όλους τους επαγγελματίες υγείας, οι νοσηλευτές είναι εκείνοι που αφιερώνουν τον περισσότερο χρόνο δίπλα στον ασθενή και την οικογένειά του, λειτουργώντας ως κλινικοί θεραπευτές, συνήγοροι και εκπαιδευτές αυτών<sup>21</sup>. Επιπροσθέτως, οι νοσηλευτές που παρέχουν κατ' οίκον φροντίδα είναι διαθέσιμοι εικοσιτέσσερις ώρες το εικοσιτετράωρο και επτά ημέρες την εβδομάδα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο<sup>22</sup>.

Η προσέγγιση των ασθενών που χρήζουν υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας εστιάζεται στην υποστήριξη του ατόμου ως ολότητας και στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων προβλημάτων. Η νοσηλευτική φροντίδα επίσης εστιάζεται στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, βοηθώντας τόσο τον ασθενή, όσο και την οικογένειά του να διατηρήσουν την αξιοπρέπειά τους μέχρι το τέλος.

Είναι πολύ σημαντικό, οι επαγγελματίες υγείας να αναγνωρίσουν το δικαίωμα των ασθενών στην επιλογή της θεραπείας τους μέσω ρεαλιστικής γνώσης των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, ώστε να μπορέσουν να αποφασίσουν. Οι προσδοκίες του ασθενή και της οικογένειάς του, οι στόχοι της παρεχόμενης φροντίδας, το επιθυμητό επίπεδο ποιότητας ζωής, η κατανόηση της νόσου και της πρόγνωσής της, καθώς επίσης και οι προτιμήσεις του ασθενή πρέπει να αξιολογούνται διαρκώς και να αποτελούν τη βάση της θεραπευτικής αντιμετώπισης<sup>23</sup>.

Ο ασφαλέστερος τρόπος για την ολιστική προσέγγιση του ασθενή με απειλητική για τη ζωή ασθένεια και ανάλογης βαρύτητας συμπτωματολογία είναι η εφαρμογή της συστηματικής, δυναμικής και διαπροσωπικής μεθόδου της Νοσηλευτικής Διεργασίας, η οποία αποτελείται από πέντε στάδια: αξιολόγηση, διάγνωση, σχεδιασμός, εφαρμογή και εκτίμηση των αποτελεσμάτων<sup>24</sup>.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Επιπολασμός συμπτωμάτων, εκτός πόνου, σε ασθενείς που χρήζουν παροχής υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας

| ΣΥΜΠΤΩΜΑ             | ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ   |
|----------------------|---|
| Κόπωση               | 96%   |
| Ανορεξία και Καχεξία | 80%   |
| Δύσπνοια             | 21-79% ασθενών με προχωρημένο καρκίνο<br>11-62% ασθενών με AIDS |
| Ναυτία και Έμετος    | 40 – 70%  |
| Δυσκοιλιότητα        | 40%   |
| Παραλήρημα           | 28-48%  |
|                      | 85-90% λίγες ημέρες ή ώρες από το θάνατο                        |



Στο στάδιο της Αξιολόγησης, ο νοσηλευτής αξιολογεί τον ασθενή εξατομικευμένα, μέσω της λήψης ενός λεπτομερούς νοσηλευτικού ιστορικού και της αντικειμενικής εξέτασης<sup>25</sup>. Μέσω του ιστορικού και της αντικειμενικής εξέτασης, συλλέγονται σημαντικά δεδομένα, όπως:

- Ιστορικό της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των συμπτωμάτων που οδήγησαν τον ασθενή στην αναζήτηση φροντίδας υγείας
- Άλλες συνυπάρχουσες νόσοι
- Τρέχοντα σωματικά ή ψυχολογικά προβλήματα
- Κατανόηση του θεραπευτικού σχεδίου
- Προσδοκίες από το θεραπευτικό σχέδιο
- Λειτουργικοί περιορισμοί λόγω της ασθένειας ή της θεραπείας
- Επιπτώσεις της νόσου στον τρόπο ζωής
- Αξιόπιστα συστήματα υποστήριξης ή άτομα που ασχολούνται με τη φροντίδα του ασθενή
- Στρατηγικές αντιμετώπισης του προβλήματος και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους
- Κατάσταση της θρέψης & ενυδάτωσης του ασθενή
- Αξιολόγηση εργαστηριακών δεδομένων

Έχοντας αξιολογήσει τον ασθενή και εκτιμήσει τις ανάγκες του, το επόμενο βήμα είναι ο καθορισμός και η αναγνώριση των προβλημάτων που αντιμετωπίζει, ο καθορισμός δηλαδή Νοσηλευτικών Διαγνώσεων. Ακολούθως, πραγματοποιείται μια αναλυτική και συστηματική προσέγγιση στη διαδικασία αντιμετώπισής τους<sup>26</sup>, μέσω του σχεδιασμού και της εφαρμογής των κατάλληλων Νοσηλευτικών Παρεμβάσεων.

Τέλος, δεδομένου ότι ο σχεδιασμός της παρεχόμενης ανακουφιστικής φροντίδας ξεκινά από τη στιγμή της διάγνωσης της απειλητικής για τη ζωή του ασθενή νόσου, συνεχίζεται μέχρι την ίαση ή το θάνατό του και προβλέπει την κάλυψη των αναγκών των μελών της οικογένειας που βιώνει την απώλεια, απαιτείται η συνεχής αναθεώρηση της αποτελεσματικότητάς του. Συνεπώς, το τελευταίο βήμα για την ολιστική προσέγγιση των ασθενών αυτών είναι η εκτίμηση του αποτελέσματος των παρεμβάσεων που προηγήθηκαν.

## ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ – ΠΑΡΟΧΗ ΑΝΕΣΗΣ

Η συμπτωματολογία των ασθενών με προχωρημένη νόσο, οι οποίοι χρήζουν παροχής υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας, περιλαμβάνει συμπτώματα φυσικά ή σωματικά, αλλά και ψυχολογικά.

## 1. Φυσικά – Σωματικά Συμπτώματα

### Ανορεξία και καχεξία

Μιλώντας για ανορεξία εννοούμε το σύμπτωμα, το οποίο αναφέρεται στην ελάττωση της επιθυμίας για κατανάλωση τροφής, ενώ η καχεξία αναφέρεται στην απώλεια σωματικού βάρους. Τα δύο αυτά συμπτώματα μπορεί να αποτελέσουν προεξάρχοντα ευρήματα για πολλές σοβαρές παθολογικές καταστάσεις, όπως καρκίνος, σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια ηπατική νόσος, χρόνια νεφρική νόσος και διάφορες λοιμώξεις<sup>10</sup>.

Οι θεραπεύσιμες αιτίες ανορεξίας και καχεξίας, όπως ο πόνος, το καταθλιπτικό συναίσθημα, η δυσλειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα μπορούν να αναγνωριστούν και να αντιμετωπιστούν με την εφαρμογή φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών μέτρων.

Φαρμακολογικά μέτρα για την αντιμετώπιση της ανορεξίας και της καχεξίας αποτελούν η χορήγηση προγεστερόνης και κορτικοστεροειδών. Μια μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση 160-800mg οξικής μεγαστρόλης αυξάνει σημαντικά την όρεξη και την κατανάλωση τροφής<sup>27</sup>. Άλλες μελέτες έχουν πάντως δείξει ότι ενώ η χορήγηση μεγαστρόλης προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους, η αύξηση αυτή οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αύξηση του λιπώδους ιστού και όχι της μυϊκής μάζας<sup>28,29</sup>. Η χορήγηση προγεστεροειδών πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, λόγω του ότι μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως θρομβοεμβολικά επεισόδια, περιφερικά οίδημα, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, υπογοναδισμό, και επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει προσωρινή βελτίωση της όρεξης και της κατανάλωσης τροφής. Λόγω των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγησή τους πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς με σοβαρή συμπτωματολογία ή σε εκείνους που έχουν όφελος εξαιτίας των αντιεμετικών και αναλγητικών ιδιοτήτων των στεροειδών<sup>10</sup>.

Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες με θετικό αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της ανορεξίας και της καχεξίας είναι η μιρταζαπίνη σε περιπτώσεις ασθενών με κατάθλιψη, η θαλιδομίδη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ή AIDS, η δροναμπινόλη σε ασθενείς με AIDS και ορισμένα στεροειδή αναβολικά σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή AIDS<sup>18,30,31</sup>.

Στα μη φαρμακολογικά μέτρα για την αντιμετώπιση της ανορεξίας και της καχεξίας περιλαμβάνονται μία σειρά από παρεμβάσεις<sup>10,32</sup>, όπως:

- Δημιουργία ευχάριστου περιβάλλοντος και απομάκρυνση των ενοχλητικών οσμών

- Φροντίδα της στοματικής υγιεινής πριν και μετά τα γεύματα
- Χορήγηση εύγευστων γευμάτων, βάσει των διατροφικών προτιμήσεων του ασθενή.
- Χορήγηση μικρών και συχνών γευμάτων, τα οποία είναι περισσότερο ελκυστικά και λιγότερο κουραστικά για τον ασθενή
- Εξασφάλιση ανάπαυσης του ασθενή πριν και μετά τα γεύματα
- Εφαρμογή τεχνητής εντερικής (μέσω σωλήνα) ή παρεντερικής διατροφής, όπου ενδείκνυται.

### Ναυτία και Έμετος

Ναυτία είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει το υποκειμενικό σύμπτωμα, που προηγείται του εμέτου, αν και συχνά εμφανίζεται χωρίς την επέλευση αυτού. Έμετος είναι η ακούσια αντανακλαστική λειτουργία, με την οποία το περιεχόμενο του στομάχου, του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας κενώνεται προς τον οισοφάγο, τη στοματική ή τη ρινική κοιλότητα, με τη συμμετοχή του μυϊκού κοιλιακού τοιχώματος και την ταυτόχρονη χαλάρωση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, του στομάχου και του πυλωρού<sup>33,34</sup>.

Πιθανές αιτίες αποτελούν διάφορα φάρμακα, η απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, η ουραιμία, η ψυχολογική καταπόνηση, η παθολογική διέγερση του λαβυρίνθου, καθώς επίσης και παρουσία δυσάρεστων θεαμάτων, τροφών ή γεύσεων<sup>10,33</sup>.

Τόσο η ναυτία, όσο και ο έμετος έχουν σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, η έκπτωση της οποίας είναι αποτέλεσμα τόσο των ιδίων των συμπτωμάτων, όσο και του περιορισμού της καθημερινής δραστηριότητας που προκαλούν<sup>35,36</sup>.

Η αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου περιλαμβάνει την εφαρμογή φαρμακολογικής και μη φαρμακολογικής θεραπευτικής προσέγγισης. Η φαρμακολογική προσέγγιση περιλαμβάνει τη χορήγηση παραγόντων<sup>10,36,37</sup>, όπως:

- Ανταγωνιστές των υποδοχέων σεροτονίνης (ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων), που αποτελούν τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιεμετικά φάρμακα, όπως η ονδασετρόνη, η γκρανιστρόνη, η τροπισεντρόνη, η δολασετρόνη και η αζασετρόνη
- Δοπαμινεργικοί ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένων των φαινοθειαζινών (προχλορπεραζίνη, προμεθαζίνη) και των βουτυριφαρινών (δροπεριδόλη, αλοπεριδόλη)
- Μετοκλοπραμίδη, η οποία αυξάνει την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και εμφανίζει αντιεμετική δράση. Στις ανεπιθύμητες ενέργειές της περιλαμβάνονται η εξωπυραμιδική συνδρομή, οι δυστονικές αντιδράσεις, η ακαθησία και η κατα-

στολή, ενώ η ενδοφλέβια χορήγησή της προκαλεί υπόταση και ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία

- Κορτικοστεροειδή, όπως η δεξαμεθαζόνη και η μεθυλπρεδνισολόνη, που μπορούν να προκαλέσουν αντιεμετική δράση, είτε μόνα τους, είτε σε συνδυασμό με άλλους αντιεμετικούς παράγοντες
- Βενζοδιαζεπίνες, που χαρακτηρίζονται από περιορισμένη αντιεμετική δράση, αλλά αποδεικνύονται χρήσιμες λόγω της αγχολυτικής και κατασταλτικής δράσης τους για τον έλεγχο της αντανάκλαστικής έμεσης.

Η μη φαρμακολογική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου περιλαμβάνει μια σειρά από παρεμβάσεις, όπως βελονισμός, μασάζ, υποδόριος ηλεκτρικός μυϊκός ερεθισμός, μουσικοθεραπεία, τεχνικές απόσπασης της προσοχής, τεχνικές χαλάρωσης, ύπνωσης και αλλαγής των διατροφικών συνθηκών<sup>10,38</sup>. Αν και οι μέθοδοι αυτές απασχολούν αρκετούς ερευνητές, δεν είναι σήμερα αρκετά δημοφιλείς στην κλινική πράξη<sup>39</sup>.

Σχετικά με την αλλαγή των διατροφικών συνθηκών συνιστάται για την πρόληψη των συμπτωμάτων ναυτίας και εμέτου, ο ασθενής να καταναλώνει μικρά και συχνά γεύματα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, ξηρές τροφές, να αποφεύγει την πρόσληψη υγρών μαζί με το φαγητό, καθώς και να αποφεύγει την κατάκλιση για μία ώρα μετά το γεύμα<sup>25</sup>.

### Δυσκοιλιότητα

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί ένα συχνό σύμπτωμα για τον ασθενή με κάποια σοβαρή υποκείμενη νόσο. Πρόκειται για τη διαταραχή των συνθηκών του εντέρου, που χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη προσπάθεια για κένωση και από κατά αραιά χρονικά διαστήματα έξοδο μικρών και σκληρών κοπράνων<sup>33</sup>.

Οι κυριότερες αιτίες της δυσκοιλιότητας είναι η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η ανεπαρκής κατανάλωση νερού και τροφής πλούσιας σε φυτικές ίνες, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η κατάθλιψη, αλλά και διάφορα φάρμακα, όπως τα οπιοειδή. Υπολογίζεται πως το 95% των ασθενών που λαμβάνουν οπιοειδή εμφανίζουν δυσκοιλιότητα<sup>20,33</sup>.

Επιπρόσθετες αιτίες δυσκοιλιότητας, σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, μπορούν να αποτελέσουν η άμεση διήθηση του εντέρου από τον όγκο, η εντερική απόφραξη, η συμπίεση της σπονδυλικής στήλης και η υπερασβεστιαμία<sup>10,13</sup>.

Η αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας μπορεί να είναι είτε φαρμακολογική, είτε μη φαρμακολογική. Η φαρμακολογική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση υπακτικών, είτε από το στόμα, είτε από το ορθό. Τα χορηγούμενα υπακτικά από το ορθό χρησιμοποιούνται σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά

ποτέ δεν πρέπει να συγχωρηθούν με υπακτικά από το στόμα<sup>40</sup>.

Τα υπακτικά που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη διακρίνονται σε πέντε μεγάλες κατηγορίες<sup>41</sup>:

- Στα αυξάνοντα τον όγκο των κοπράνων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν διάφοροι φυσικοί πολυσακχαρίτες, όπως πίτουρο σιτηρών, υδρόφιλα κολλοειδή από σπόρους ορισμένων φυτών (ψύλλιο).
- Στα μαλακτικά των κοπράνων. Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής καθαρτικών είναι η παραφίνη ή παραφινέλαιο.
- Στα αλατούχα και ωσμωτικώς δρώντα. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται τα άλατα του μαγνησίου, διάφορα τρυγικά άλατα, αλλά και ορισμένοι ημισυνθετικοί πολυσακχαρίτες, όπως η λακτουλόζη και η λακτιτόλη.
- Στα διεγείροντα την εντερική κινητικότητα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν καθαρτικά, όπως η δισακοδύλη, η σέννα, το καστορέλαιο και το πικιοθειϊκό νάτριο
- Στον συνδυασμό υπακτικών
- Επιπλέον, στη φαρμακολογική αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας, που οφείλεται στη χορήγηση οπιοειδών, συμπεριλαμβάνεται και η χορήγηση ανταγωνιστών οπιοειδών, όπως η ναλοξόνη και η μεθυλνατρεξόνη<sup>10,42</sup>.

Η μη φαρμακολογική αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας περιλαμβάνει την εκπαίδευση του ασθενή και της οικογένειάς του στις αιτίες του συμπτώματος, την εξάλειψη των παραγόντων που προκαλούν δυσκοιλιότητα, στην ενθάρρυνση της κατανάλωσης ύδατος και τροφής πλούσιας σε φυτικές ίνες, καθώς επίσης και σωματικών δραστηριοτήτων, που διεγείρουν τον εντερικό περισταλτισμό και ισχυροποιούν τους κοιλιακούς μύς, διευκολύνοντας τις κενώσεις. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, διότι η αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών αντενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εντερική απόφραξη, όπως είναι εκείνοι με ιστορικό εντερικής απόφραξης<sup>20,43</sup>.

### Δύσπνοια

Δύσπνοια είναι το υποκειμενικό σύμπτωμα της αναπνευστικής δυσχέρειας<sup>44</sup>, που αποτελεί συχνότατο εύρημα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, χαρακτηριζόμενο από σημαντική προγνωστική αξία<sup>45</sup>.

Δεδομένα όπως η συχνότητα των αναπνοών και το επίπεδο οξυγόνωσης του οργανισμού δεν είναι ενδεικτικά της σοβαρότητας της δύσπνοιας, δηλαδή η δύσπνοια θα πρέπει να διακρίνεται, τόσο από την ταχύπνοια, όσο και από την υποξία. Αρκεί να σκεφτούμε το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με περιορισμό της ροής αέρα από χρόνια βρογχίτιδα εμφανίζουν

αρκετά σοβαρή υποξία, ενώ ταυτόχρονα έχουν πολύ μικρό βαθμό δύσπνοιας («κυανωτικοί εισπνέοντες»). Από την άλλη πλευρά, μερικοί ασθενείς με εμφύσημα διατηρούν τα αέρια αίματος εντός των φυσιολογικών επιπέδων, καταβάλλοντας ηρωικές αναπνευστικές προσπάθειες, όντας έντονα δυσπνοϊκοί («ροδόχροοι εκπνέοντες»)<sup>10,46</sup>.

Η αντιμετώπιση της δύσπνοιας πρέπει να είναι αιτιολογική, όπου αυτό είναι εφικτό. Οι αιτίες που μπορούν να προκαλέσουν δύσπνοια στην προχωρημένη καρκινική νόσο είναι πολλές και μπορεί να οφείλονται στον καρκίνο (λχ πλευριτική συλλογή υγρού, απόφραξη κύριου βρόγχου, καρκίνος πνεύμονα, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτης), στη θεραπεία του (λχ χημειοθεραπεία, ακτινική ίνωση), μπορεί να σχετίζονται με την κακοήθεια (λχ αναιμία, ατελεκτασία, πνευμονία, πνευμονική εμβολή) ή να είναι αποτέλεσμα συννοσηρότητας (λχ χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, βρογχικό άσθμα, καρδιακή ανεπάρκεια)<sup>47</sup>.

Η φαρμακολογική αντιμετώπιση της δύσπνοιας περιλαμβάνει τη χορήγηση οξυγόνου, οπιοειδών, κορτικοστεροειδών και βενζοδιαζεπινών<sup>10,13,19,48</sup>.

Το οξυγόνο είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική νόσο και υποξία, ενώ σε μη υποξαιμικούς δυσπνοϊκούς ασθενείς το όφελος της οξυγονοθεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί<sup>49,50</sup>.

Τα οπιοειδή προκαλούν ελάττωση της ανταπόκρισης του αναπνευστικού κέντρου στην υποξία και την υπερκαπνία και επιπλέον ελαττώνουν την ανησυχία του ασθενή και κατ'επέκταση το υποκειμενικό αίσθημα της δυσχέρειας στην αναπνοή, χωρίς να ελαττώνουν την αναπνευστική συχνότητα ή τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης στο αρτηριακό αίμα. Επιπλέον, προκαλώντας αγγειδιαστολή των πνευμονικών και περιφερικών αγγείων, οδηγούν σε ελάττωση του προφόρτιου και μεταφόρτιου της καρδιάς<sup>19</sup>.

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι ιδιαίτερος αποτελεσματικά στη διαχείριση της δύσπνοιας σε ασθενείς με καρκίνο και αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια<sup>10</sup> (ICSI, 2008). Οι Congleton & Muers<sup>51</sup> σε μια μελέτη με ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, εκ των οποίων ένα μεγάλο ποσοστό είχε αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια, έδειξαν ότι η χρήση βρογχοδιασταλτικών κορτικοστεροειδών προσέφερε σημαντική ανακούφιση του συμπτώματος της δύσπνοιας.

Οι βενζοδιαζεπίνες, όπως η λοραζεπάμη, είναι χρήσιμες όταν το άγχος και η ανησυχία του ασθενή αποτελούν τους κύριους εκλυτικούς παράγοντες στην εμφάνιση δύσπνοιας. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανή αναπνευστική καταστολή, λόγω της πιθανής συνεργικής δράσης ανάμεσα στα οπιοειδή και τις βενζοδιαζεπίνες<sup>19</sup>.



Η μη φαρμακολογική διαχείριση του συμπτώματος της δύσπνοιας περιλαμβάνει την εφαρμογή μιας σειράς από μέτρα, όπως η αλλαγή θέσης του ασθενή και η ανύψωση του κεφαλικού μέρους στις 60 μοίρες, η παροχή άνετου περιβάλλοντος και αισθήματος εμπιστοσύνης στον ασθενή και την οικογένειά του, η εξασφάλιση ήρεμου περιβάλλοντος, η εφαρμογή ασκήσεων που υποβοηθούν την αναπνοή, το βήχα και την απομάκρυνση των εκκρίσεων, η αναπνευστική φυσιοθεραπεία και παροχέτευση των εκκρίσεων, η αναρρόφηση για την απομάκρυνση των εκκρίσεων και την κάθαρση των αεροφόρων οδών, ο έλεγχος του φόβου και της ανησυχίας του, αλλά και του πόνου, η εφαρμογή τεχνικών χαλάρωσης, αλλά και η εκπαίδευση του ασθενή και της οικογένειάς του<sup>10,13,52</sup>.

### Κόπωση

Κόπωση είναι το υποκειμενικό σύμπτωμα της μειωμένης ενεργητικότητας του ατόμου για φυσικές ή/και πνευματικές δραστηριότητες<sup>10,53</sup>. Αποτελεί κοινό σύμπτωμα, το οποίο εμφανίζεται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου<sup>54,55</sup>.

Μια πληθώρα αιτιών μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση κόπωσης, όπως ο πόνος, η αναιμία, η λοίμωξη, η δυσθρεψία, η συννοσηρότητα, το άγχος και η κατάθλιψη, ενδοκρινικές διαταραχές, μεταβολικές διαταραχές, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η αφυδάτωση<sup>18</sup>.

Η αντιμετώπιση της κόπωσης πρέπει να είναι αιτιολογική, διακρίνεται σε φαρμακολογική και μη φαρμακολογική<sup>10,18</sup> και φαίνεται στον Πίνακα 3.

### Παραλήρημα

Το παραλήρημα αποτελεί κλινικό σύνδρομο και όχι νοσολογική οντότητα, με πληθώρα αιτιών όπως βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος, φάρμακα, διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών, υποξία και διάφορες άλλες μεταβολικές διαταραχές. Εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα άνοια<sup>10</sup>. Αποτελεί μία από τις πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο<sup>56,57</sup>.

Κλινικές εκδηλώσεις του παραληρήματος αποτελούν ορισμένα πρόδρομα συμπτώματα, όπως ανησυχία, άγχος, διαταραχές ύπνου, καθώς και άλλα συμπτώματα, όπως μειωμένη προσοχή, διέγερση, αποπροσανατολισμός στο χρόνο, στο χώρο και στα πρόσωπα, αμφιθυμία, διαταραχές μνήμης, ασυνάρτητος λόγος, διαταραγμένη σκέψη κλπ<sup>19</sup>.

Επιπλέον, η εμφάνιση παραληρήματος έχει συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα θνητότητας, τα οποία κυμαίνονται από 22-76% σχετικά με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ενώ η θνητότητα εντός ενός έτους

αγγίζει το 40%<sup>58</sup>.

Η θεραπευτική διαχείριση του παραληρήματος μπορεί να είναι είτε φαρμακολογική, είτε μη φαρμακολογική. Η φαρμακολογική θεραπεία εκλογής για το παραλήρημα είναι η χορήγηση αλοπεριδόλης. Οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να είναι αποτελεσματικές όχι ως μονοθεραπεία, αλλά ως συμπληρωματική θεραπεία, εάν η αλοπεριδόλη από μόνη της δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική.

Στις μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις<sup>19</sup> για τα διαχειρίσιμα συμπτώματα του παραληρήματος περιλαμβάνονται:

- Συνεχής προσανατολισμός του ασθενή στο χώρο, το χρόνο και τα πρόσωπα
- Διατήρηση φυσικής δραστηριότητας για τον ασθενή και ενθάρρυνση της αυτοφροντίδας, στο βαθμό που είναι εφικτή
- Διατήρηση υπομονετικής και ήρεμης προσέγγισης κατά την επικοινωνία
- Περιορισμός των ερωτήσεων προς τον ασθενή σε εκείνες που μπορούν να απαντηθούν με ένα ναι ή ένα όχι
- Διατήρηση ήσυχου, ήρεμου και καθαρού περιβάλλοντος με την κατάλληλη θερμοκρασία και επαρκή φωτισμό. Το περιβάλλον αυτό βοηθά τον ασθενή να επικεντρωθεί στην προσπάθεια για επικοινωνία
- Εξασφάλιση του γεγονότος ότι οι ασθενείς φοράνε τα γυαλιά τους, ή τα ακουστικά τους βοηθήματα είναι σωστά τοποθετημένα, ανοικτά και έχουν καινούργιες μπαταρίες
- Εκπαίδευση οικογένειας και υποστηρικτικού δικτύου

### Ξηροστομία

Η Ξηροστομία, η υπερβολική δηλαδή ξηρότητα του βλεννογόνου του στόματος, αποτελεί συχνό σύμπτωμα των ασθενών με προχωρημένη νόσο και συχνά οφείλεται στη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία.

Η ενθάρρυνση της συχνής λήψης ύδατος, ο έλεγχος της εφαρμοζόμενης φαρμακευτικής αγωγής, η χρησιμοποίηση λιπαντικών και ενυδατικών διαλυμάτων, η χορήγηση υγροποιημένου οξυγόνου, εάν οι ασθενείς βρίσκεται υπό οξυγονοθεραπεία, η διέγερση των σιελογόνων αδένων με τη χρησιμοποίηση τσιχλών που δεν περιέχουν ζάχαρη, αποτελούν ορισμένα μέτρα για την παροχή άνεσης στους ασθενείς με Ξηροστομία<sup>25,59</sup>.

## 2. Ψυχολογικά Συμπτώματα

### Άγχος – Ανησυχία και καταθλιπτικό συναίσθημα

Το άγχος και το καταθλιπτικό συναίσθημα αποτελούν συχνά συμπτώματα του ασθενή με προχωρημένη νόσο, που επιδρούν σημαντικά στην έκπτωση της

ποιότητας ζωής του. Το άγχος και η ανησυχία του ασθενή μπορούν να αποτελέσουν την αιτία εμφάνισης διαφόρων φυσικών συμπτωμάτων, όπως ναυτία, δύσπνοια, πόνος και διαταραχές ύπνου, αλλά και το αποτέλεσμα των συμπτωμάτων αυτών<sup>10</sup>.

Η φαρμακολογική διαχείριση του άγχους και του καταθλιπτικού συναισθήματος μπορεί να γίνει με τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών, όπως η λοραζεπάμη και η οξαζεπάμη, εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ψυχοκινητικών διεγερτικών, όπως η μεθυλοφαινυδάτη. Σε ασθενείς τελικού σταδίου, αλλά με προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο των λίγων εβδομάδων συνιστάται η χορήγηση ψυχοκινητικών διεγερτικών, η οποία συνοδεύεται από τη χορήγηση ενός εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης<sup>48,60</sup>.

Η μη φαρμακολογική διαχείριση του άγχους και του καταθλιπτικού συναισθήματος είναι επωφελής και δε θα πρέπει σε καμία περίπτωση να παραβλέπεται η αξία της. Περιλαμβάνει τις παρακάτω παρεμβάσεις<sup>25,61</sup>:

- Δημιουργία ειλικρινούς σχέσης αμοιβαίας εμπιστοσύνης με τον ασθενή και την οικογένειά του
- Ενθάρρυνση του ασθενή να αναγνωρίσει και να εκφράσει τα συναισθήματά του, τους φόβους και τις ανησυχίες του
- Εξασφάλιση του δικαιώματος του ασθενή για λήψη αποφάσεων σχετικά με την κατάστασή του
- Δημιουργία ενός ασφαλούς και ήρεμου περιβάλλοντος
- Εκπαίδευση ασθενή και οικογένειας για την αναπλήρωση πιθανού ελλείμματος γνώσης

## ΕΜΠΟΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Τα εμπόδια που συναντούν τα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας για την εφαρμογή υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας είναι πάρα πολλά. Οι δυσκολίες στην εφαρμογή των απαραίτητων ανακουφιστικών παρεμβάσεων, προβλήματα που προκύπτουν από διάφορους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, η δυσκολία στην αρμονική συνεργασία ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας, αλλά και η έλλειψη εκπαίδευσης, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που μπορούν να εξηγήσουν για ποιο λόγο οι υπηρεσίες ανακουφιστικής φροντίδας δεν είναι εύκολα διαθέσιμες και όποτε εφαρμόζονται δεν χαρακτηρίζονται από επάρκεια και αποτελεσματικότητα<sup>62-64</sup>.

Από τα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών προκύπτει πως η εφαρμογή εκπαιδευτικών προγραμμάτων ανακουφιστικής φροντίδας σε νοσηλευτές συμβάλλει αποφασιστικά στην αύξηση των γνώσεων

και δεξιοτήτων τους σχετικά με την παροχή υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας, με αποτέλεσμα την αποτελεσματικότερη αναγνώριση και διαχείριση των αναγκών των ασθενών<sup>21,65</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανακουφιστική φροντίδα εξαπλώνεται πέρα από το παραδοσιακό μοντέλο «ασθένεια που τροποποιείται μέσω της ιατρικής θεραπείας» και περιλαμβάνει στόχους, που σχετίζονται με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενή και της οικογένειάς του, της λειτουργικότητάς του και την παροχή δυνατότητας λήψης αποφάσεων.

Οι νοσηλευτές αποτελούν σημαντικά μέλη της διεπιστημονικής ομάδας που ασχολείται με την παροχή υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας, λόγω της συνεχούς παρουσίας τους δίπλα στον ασθενή και την οικογένειά του και καλούνται να εφαρμόσουν αποτελεσματικές και στηριζόμενες στη μαρτυρία (evidence based nursing) παρεμβάσεις για την παροχή άνεσης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο και πληθώρα προβλημάτων, όπως άγχος και ανησυχία, καταθλιπτικό συναίσθημα, ναυτία και έμετος, δυσκοιλιότητα, κόπωση, ανορεξία και καχεξία, παραλήρημα και ξηροστομία.

Η εκπαίδευση των νοσηλευτών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια αναβάθμισης των παρεχόμενων υπηρεσιών και άρσης των δυσκολιών εφαρμογής της ανακουφιστικής φροντίδας, ώστε να μπορέσουν οι αποδέκτες της, δηλαδή οι ασθενείς, να καλύψουν πλήρως τις ανάγκες και επιθυμίες τους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Higginson I. Palliative and terminal health care needs assessment. 2nd ed. Oxford, Radcliffe Medical Press, 1997
2. World Health Organization. WHO definition of palliative care. WHO web site. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Assessed November 20, 2008.
3. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008, 148 (2):147-159.
4. Cartwright A. The relationship between general practitioners, hospital consultants and community nurses when caring for people in the last year of their lives. *Fam Pract* 1991, 8(4): 350-355.
5. Seale C. Community nurses and the care of the dying. *Soc Sci Med* 1992, 34 (4): 375-382.
6. Wilkes LM, Beale B, Hall E, et al. Community nurses' descriptions of stress when caring in the home. *Int J Palliat Nurs* 1998, 4(1): 14-20.



7. Rose J, Glass N. Nurses and palliation in the community: the current discourse. *Int J Palliat Nurs* 2006, 12(12): 588-594.
8. Higginson I. Priorities and preferences end of life care in England, Wales and Scotland. National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services, London, 2003: 1-8.
9. Galmin R. Ανακουφιστική φροντίδα: παρελθόν, παρόν και μέλλον. Στο: Kinghorn S, Galmin R. (eds). Ανακουφιστική Νοσηλευτική: εξασφαλίζοντας ελπίδα και ποιότητα ζωής. 1η εκδ, Αθήνα, Εκδόσεις Βήτα, 2004, σελ: 15-27.
10. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health care guidelines: Palliative care. May 2008, 2nd ed. ICSI web site. Available at: [http://www.icsi.org/palliative\\_care/palliative\\_care\\_11918.html](http://www.icsi.org/palliative_care/palliative_care_11918.html). Assessed November 20, 2008.
11. Ferris FD, Von Gunten CF, Emanuel LL. Ensuring competency in end-of-life care: controlling symptoms. *BMC Palliat Care* 2002, 1(1):5.
12. Stiefel F, Guex P. Palliative and supportive care: at the frontier of medical omnipotence. *Rev Med Suisse Romande* 1997, 117(3):191-195.
13. Atkinson J, Virdee A. Παροχή άνεσης στους αρρώστους με συμπτώματα εκτός του πόνου. Στο: Kinghorn S, Galmin R. (eds). Ανακουφιστική Νοσηλευτική: εξασφαλίζοντας ελπίδα και ποιότητα ζωής. 1η εκδ, Αθήνα, Εκδόσεις Βήτα, 2004, σελ: 67-94.
14. Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, et al. Symptom prevalence and longitudinal follow-up in cancer outpatients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2008, article in press.
15. Vainio A, Avinon A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptoms prevalence group. *J Pain Symptom Manage* 1996, 12(1): 3-10.
16. Meuser T, Pietrack C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*. 2001, 93(3):247-257.
17. Seale C. A comparison of hospice and conventional care. *Soc Sci Med* 1991, 32 (2): 147-152.
18. Del Fabro E, Dalal S, Bruera E. Symptom control in Palliative Care – Part II: Cachexia/Anorexia and Fatigue. *J Palliat Med* 2006, 9(2): 409-421.
19. Del Fabbro E, Dalal S, Bruera E. Symptom control in Palliative Care – Part III: Dysnea and Delirium. *J Palliat Med* 2006, 9(2): 422-436.
20. Dalal S, Del Fabbro E, Bruera E. Symptom control in Palliative Care – Part III: Dysnea and Delirium. *J Palliat Med* 2006, 9(2): 391-408.
21. Paice JA, Ferrell BR, Coyle N, et al. Global efforts to improve palliative care : the International Education Consortium Training Programme. *J Adv Nurs* 2007, 61(2): 173-180.
22. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on cancer services: Improving Supportive and Palliative Care for adults with cancer – The manual. Institute for Clinical Excellence Web Site. Available at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/csgspmanual.pdf>. Assessed November 20, 2008.
23. Kass-Bartelmes BL, Hughes R. Advance care planning: preferences for care at the end of life. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2004, 18 (1): 87-109.
24. Taylor C, Lillis C, Lemone P. Εισαγωγή στη Νοσηλευτική Διεργασία. Στο: Taylor C, Lillis C, Lemone P (eds). Θεμελιώδεις Αρχές της Νοσηλευτικής: η επιστήμη και η τέχνη της Νοσηλευτικής Φροντίδας. 3η εκδ. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 2002: 246-255.
25. Lemone P, Bruke K. Νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με καρκίνο. Στο: Lemone P, Bruke K. (eds). Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική: κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς. 3η εκδ. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Λαγός, 2006: 349-412.
26. Fallon M, Hanks G. Control of symptoms in advanced cancer. *Ann Acad Med Singapore* 1994, 23(2): 171-177.
27. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 1993, 11(4): 762-767
28. Bossola M, Taza L, Guingi S, et al. Anorexia in hemodialysis patient: an update. *Kidney Int* 2006, 70 (3): 417-422.
29. Mulligan K, Zackin R, Von Roenn JH, et al. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with b human immunodeficiency virus-associated weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(2): 563-570.
30. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, et al. An open-label, crossover trial of mitrazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002, 23(5): 442-447.
31. Wilner LS, Arnold RM. Fast fact and concept #093: cannabinoids in the treatment of symptoms in cancer and AIDS. 2nd ed. End of Life / Palliative Education Research Center Web Site. Available at: [http://www.eperc.mcw.edu/fastFact/ff\\_93.htm](http://www.eperc.mcw.edu/fastFact/ff_93.htm). Assessed November 20, 2008.
32. Lemone P, Bruke K. Νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με διαταραχές θρέψης. Στο: Lemone P, Bruke K. (eds). Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική: κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς. 3η εκδ. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Λαγός, 2006: 667-690.
33. Epstein O, Perkin DG, DeBono DP, et al. Η Κοιλιά. Στο: Epstein O, Perkin DG, DeBono DP, et al (eds). Κλινική Εξέταση. 1η έκδ. Αθήνα, εκδόσεις Λίτσα, 2000: 175-214.
34. Davis MP, Walsh D. Treatment of nausea and vomiting

- in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2000, 8(6): 444-452.
35. Grunberg SM, Srivastava A, Grunberg KJ, et al. Intensity of chemotherapy-induced emesis and overall survival as determinants of a global utility score. *Support Care Cancer* 2002, 10(8): 624-629.
  36. Κατσαραγάκης Σ, Πατηράκη Ε. Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από χημειοθεραπεία. Στο: Μπεσιμπέας Σ, Πατηράκη Ε. (συγγρ). Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Νοσηλευτικής Ψυχοκοινωνικής Ογκολογίας. 1η έκδ, Αθήνα, Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία, 2006: 116-136.
  37. Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting and retching: complex problems in palliative care. *CA Cancer J Clin* 2001, 51: 232-248.
  38. Bender CM, McDaniel RW, Murphy-Ende K, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nurs* 2002, 6(2): 94-102.
  39. Fallon M, O' Neill B. ABC of palliative care: constipation and diarrhoea. *BMJ* 1997, 315(7118): 1293-1296.
  40. Δανιηλίδης Ι, Οικονομόπουλος Π., Νταιλιάνας Α. και συν. Φάρμακα παθήσεων πεπτικού συστήματος. Στο: Εθνικό Συνταγολόγιο, Αθήνα, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, 2003, σελ: 37-80.
  41. Choi YS, Billings JA: Opioid antagonists: A review on their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 2002, 24(1): 71-90.
  42. Lemone P, Bruke K. Νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με διαταραχές του εντέρου. Στο: Lemone P, Bruke K. (eds). Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική: κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς. 3η έκδ. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Λαγός, 2006: 793-900.
  43. Wasserman K, Casaburi R. Dyspnea and physiological and pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Med* 1988, 39: 503-515.
  44. Vigano A, Donaldson N, Higginson IJ, et al. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study. *Cancer* 2004, 101(5): 1090-1098.
  45. Epstein O, Perkin DG, DeBono DP, et al. Αναπνευστικό Σύστημα. Στο: Epstein O, Perkin DG, DeBono DP, et al (eds). Κλινική Εξέταση. 1η έκδ. Αθήνα, εκδόσεις Λίτσας, 2000: 99-130.
  46. Twycross R. Symptom management in advanced cancer. 2nd ed. Oxford, Radcliffe Medical Press, 1997.
  47. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidenced-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008, 148(2): 141-146.
  48. Budgeon DJ, Lertzman M. Dysnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1998, 16(4): 212-219.
  49. Bruera E, Sweeney C, Willey J, et al. A randomised controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med* 2003, 17(8): 659-663.
  50. Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness and response to bronchodilator therapy. *Respir Med* 1995, 89(4): 291-296.
  51. Lemone P, Bruke K. Νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με διαταραχές του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Στο: Lemone P, Bruke K. (eds). Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική: κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς. 3η έκδ. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Λαγός, 2006: 1379-1515.
  52. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002, 38(1): 27-43.
  53. Portenoy RK. Cancer-related fatigue: an immense problem. *Oncologist* 2000, 5(5): 350-352.
  54. Jenkins CA, Schulz M, Hanson J, et al. Demographic, symptom and medication profiles of cancer patients seen by a palliative care consult team in a tertiary referral hospital. *J Pain Symptom Manage* 2000, 19(3): 174-184.
  55. Bruera E, Miller L, McCallion J, et al. Cognitive failure in patients with terminal cancer. A prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992, 7(4): 192-195.
  56. Breitbart W, Bruera E, Chochinov H, et al. Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995, 10(2): 131-141.
  57. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006, 354(11): 1157-1165.
  58. Davies A. The management of xerostomia: a review. *Eur J Cancer Care* 1997, 6(3): 209-214.
  59. Block SD. Assessing and managing depression in the terminally ill patient. *Ann Intern Med* 2000, 132(3): 209-218.
  60. Block SD. Psychological issues in end-of-life care. *J Palliat Med* 2006, 9(3): 751-772.
  61. McMillan SC, Tittle M, Hagan S, et al. Knowledge and attitudes of nurses in veterans hospitals about pain management in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2000, 27(9): 1415-1423.
  62. White KR, Coyne PJ, Patel UB. Are nurses adequately prepared for end-of- life care? *J Nurs Scholarsh* 2001, 33(2): 147-151.
  63. Ferrell BR, Virani R, Smith S, et al. The role of oncology nursing to ensure quality care for cancer survivors: a report commissioned by the National Cancer Policy Board and Institute of Medicine. *Oncol Nurs Forum* 2003, 30(1): E1-E11.
  64. Shipman C, Burt J, Ream E, et al. Improving district nurses' confidence and knowledge in the principles and practice of palliative care. *J Adv Nurs* 2008, 63(5): 494-505.

# Ψυχικές και πνευματικές ανάγκες ασθενή τελικού σταδίου

Ε Μαλλισόβα<sup>1</sup>, Ι Κάλλας<sup>2</sup>

## SUMMARY

**MALISSOVA E, KALLAS I. *Psychical and mental diseases at the final stage.*** Actually, mental causes are closely related to the demonstration of a bodily disease. Especially with regard to chronic diseases, e.g. neoplastic disease, cancer, the psychological factor is there, as long as the therapist is well aware of the proper technique and has the persistence and desire to investigate. He will locate the psychological cause and connect it with trauma or anticipations of the past, disappointments, denial of the reality by the person in question, unconscious desires. The therapist will use psychotherapeutic procedures in order to define the complex mechanisms that connect older psychological trauma to the current ones. The therapy of the psyche is far-reaching, because it deals with the investigation of causes of psychological pain, and not the symptoms. Death lingers behind each change that occurs in our lives, our careers, and our relationships. And us, from fear for this change, we resist, we defend ourselves, finally denying life itself, along with the natural circle of development and wear that characterises it. Even the inevitable bodily death must not be dealt with as the end, but as a passage to a new beginning. The inner fear of death may lead us to a form of serenity, as long as we explore each fear, even the darkest one. Nevertheless, we need a whole different set of ideas, and a different kind or relationship between the therapist and the patient. We can be aided by the great thinkers that looked death in the eye quite honestly. Everybody is meant to experience the joy of life and the fear of mortality. We are to abandon the relics of the model alleging that patients are fatally suffering and need a distant, perfect, full-proof therapist. Everyone, including therapists and patients, face the same fear, the trauma of mortality, the worm into the seed of existence. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 291-301, 2009.**

**Key words:** death, fear, loss, anxiety, suicide.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπάρχει μια στενή σχέση ανάμεσα στα ψυχικά αίτια και την εκδήλωση μιας σωματικής νόσου. Ειδικότερα, σε χρόνιες νόσους π.χ. όπως η νεοπλασία, ο καρκίνος, ο ψυχολογικός παράγοντας είναι παρών, φθάνει ο θεραπευτής να ξέρει την τεχνική και να έχει την επιμονή και την επιθυμία να ψάξει. Θα βρει το ψυχικό αίτιο και θα το συνδέσει με τραύματα ή προσδοκίες του παρελθόντος, με διαφεύσεις, με μια απάρνηση της πραγματικότητας από το υποκείμενο άτομο, με ασυνείδητες επιθυμίες. Θα βρει, με ψυχοθεραπευτικές διαδικασίες, τους πολύπλοκους

<sup>1</sup>Νοσηλεύτρια – Προϊσταμένη Τακτικών Εξωτερικών Ιατρείων, <sup>2</sup>Νοσηλεύτης, Εξωτερικό Ψυχιατρικό Ιατρείο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

μηχανισμούς σύνδεσης των παλαιότερων ψυχικών τραυμάτων με τα τωρινά. Η θεραπεία της ψυχής είναι μακρόπνοη, διότι ασχολείται με την αναζήτηση της αιτιολογίας του ψυχικού πόνου και όχι με το σύμπτωμα. Ο θάνατος διαφαίνεται πίσω από κάθε αλλαγή στη ζωή μας, στην καριέρα μας, στις σχέσεις μας. Κι εμείς, από φόβο γι'αυτή την αλλαγή, αντιστεκόμαστε, θωρακιζόμαστε, απαρνούμενοι τελικά την ίδια τη ζωή, με το φυσικό κύκλο ανάπτυξης και φθοράς που τη χαρακτηρίζει.

Ακόμα και ο αναπόφευκτος σωματικός θάνατος δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται ως το τέλος, αλλά σαν ένα πέρασμα προς μια καινούργια αρχή. Ο βαθύτερος φόβος μας για το θάνατο μπορεί να μας οδηγήσει σε μια μορφή γαλήνης, αρκεί να εξερευνήσουμε κάθε φόβο, ακόμα και τον πιο σκοτεινό. Χρειαζόμαστε όμως μια διαφορετική δέσμη ιδεών κι ένα διαφορετικό είδος σχέσης θεραπευτή και θεραπευόμενου. Μας βοηθούν οι μεγάλοι στοχαστές που κοίταξαν κατάματα το θάνατο με ειλικρίνεια. Όλοι είναι πεπρωμένοι να βιώσουν και τη δυσφορία της ζωής και το φόβο της θνητότητας. Πρέπει να εγκαταλείψουμε τα απομεινάρια του μοντέλου που υποστηρίζει ότι οι ασθενείς υποφέρουν μοιραία κι έχουν ανάγκη από έναν αποστασιοποιημένο, άψογο, στεγανοποιημένο θεραπευτή. Όλοι, θεραπευτές και ασθενείς, αντιμετωπίζουμε τον ίδιο τρόπο, το τραύμα της θνητότητας, το σκουλήκι στο κουκούτσι της ύπαρξης. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 291-301, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Θάνατος, φόβος, απώλεια, άγχος, αυτοκτονία.

#### ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Συχνά ο ψυχικός πόνος του αρρώστου φέρνει σε αμηχανία το προσωπικό υγείας που δεν γνωρίζει πώς να ανταποκριθεί σ'αυτόν. Αισθήματα θυμού, θλίψης, άγχους, κατάθλιψης είναι απόλυτα φυσιολογικά και αποτελούν μέρος μιας ευρύτερης ψυχικής διεργασίας θρήνου που στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως «διεργασία προπαρασκευαστικού θρήνου» (process of anticipatory grief). Ο όρος όμως αυτός έχει συχνά αμφισβητηθεί, καθώς δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα που είναι πολύπλοκη. Το άτομο δεν θρηνεί μονάχα «προπαρασκευαστικά» τις απώλειες που επίκεινται στο άμεσο μέλλον (π.χ. την επιδείνωση της υγείας του, τον αποχωρισμό από αγαπημένα πρόσωπα κλπ.), αλλά θρηνεί απώλειες που βιώνει μέσα στο παρόν (π.χ. την αυξανόμενη αδυναμία του, την απομάκρυνση του προσωπικού ή άλλου ατόμου κλπ.), καθώς και απώλειες που αναφέρονται στο παρελθόν του (π.χ. ένα όνειρο που ποτέ δεν πρόλαβε να υλοποιήσει κλπ.) (Don Miguel Ruiz)<sup>1</sup>.

Αυτή η διεργασία θρήνου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και σημαντική, επειδή επιτρέπει στο άτομο να προετοιμαστεί ψυχικά για τον επικείμενο θάνατό του.

Τα μέλη του προσωπικού υγείας παρέχουν ουσιαστική στήριξη στον άρρωστο που πεθαίνει, όταν αναγνωρίζουν τη διεργασία θρήνου και ενθαρρύνουν την έκφραση των συχνά οδυνηρών συναισθημάτων, σκέψεων και προβληματισμών που ενδεχόμενα τη συνοδεύουν, χωρίς να κρίνουν, να συμβουλεύουν ή

να επιβάλλουν τις προσωπικές τους απόψεις. Πολύς φορές επικρατεί η εσφαλμένη αντίληψη ότι κάθε συζήτηση η οποία φέρνει στην επιφάνεια το άγχος, την κατάθλιψη, την οργή ή άλλα συναισθήματα είναι ανεπιθύμητη και αρνητική για τον ασθενή. Στην περίπτωση αυτή γίνεται μια συστηματική προσπάθεια να αποφευχθούν παρόμοιες συζητήσεις και να απωθηθούν τα συναισθήματα του αρρώστου. Κάτω από παρόμοιες συνθήκες, το προσωπικό υγείας δεν εξυπηρετεί τον άρρωστο, αλλά προστατεύει τον εαυτό του από την προσωπική δυσφορία που του προκαλεί η ψυχική κατάσταση του ασθενή. Στην πραγματικότητα, ο μόνος τρόπος για να μπορέσει ο άρρωστος να ανακουφιστεί από τον ψυχικό πόνο που βιώνει είναι να αναγνωρίσει και να συμφιλιωθεί με τα συναισθήματά του, εκφράζοντάς τα σε κάποιον που είναι πρόθυμος να τον ακούσει και ενδιαφέρεται να τον καταλάβει.

Στο τελικό στάδιο, το άγχος και οι φόβοι του αρρώστου σε σχέση με το θάνατο αυξάνονται. Το αδιαφοροποίητο και διάχυτο συναίσθημα άγχους συχνά κρύβει ένα σύνολο συγκεκριμένων φόβων που συνδέονται με το θάνατο και διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Το προσωπικό υγείας μπορεί να βοηθήσει τον άρρωστο να εντοπίσει, να εκφράσει, να επεξεργαστεί και να αποδεχθεί τους φόβους του, ώστε να μπορέσει να τους ελέγξει αποτελεσματικότερα. Πολλοί επιστήμονες έχουν επιδιώξει να ταξινομήσουν αυτούς τους φόβους (Elis. Kubler-Ross)<sup>2</sup>. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται οι φόβοι που είναι άμεσα



συνδεδεμένοι με την περίοδο που οδηγεί στο θάνατο (process of dying), ενώ στη δεύτερη κατηγορία οι φόβοι αφορούν κυρίως το γεγονός του θανάτου και την κατάσταση του νεκρού (state of being dead).

Ο φόβος της ταπείνωσης και της απώλειας της αξιοπρέπειας χαρακτηρίζουν το άτομο που ανησυχεί μήπως παραμορφωθεί ή μήπως υποστεί πρόσθετες αναπηρίες που θα επηρεάσουν τη λειτουργικότητά του και κυρίως την εικόνα που έχει για τον εαυτό του, την αυτοεκτίμησή του και τον αυτοσεβασμό του.

Ο φόβος της εξάρτησης είναι ιδιαίτερα έντονος για το άτομο που έχει μάθει να είναι αυτόνομο και αυτόρκες στη ζωή του. Αντιμέτωπο με την απώλεια αυτοελέγχου και τον περιορισμό των ικανοτήτων και δραστηριοτήτων του, το άτομο φοβάται μην εξαρτηθεί και γίνει «βάρος» για τους άλλους.

Ο φόβος του πόνου, της δύσπνοιας ή της οποιασδήποτε άλλης οργανικής δυσφορίας αυξάνεται όταν ο ασθενής πιστεύει ότι δεν υπάρχουν τα μέσα ή τα χρονικά περιθώρια που θα του επιτρέψουν να ανακουφιστεί.

Ο φόβος της απόρριψης, της εγκατάλειψης και της μοναξιάς είναι ιδιαίτερα συχνός όταν το προσωπικό υγείας αποσύρεται, γιατί νιώθει ότι δεν έχει πλέον «τίποτα» να προσφέρει στον ασθενή και οι συγγενείς απομακρύνονται ή τον «ξεγράφουν» πρόωρα, επειδή υποφέρουν όταν βλέπουν τον αγαπημένο τους να πεθαίνει.

Ο φόβος του αποχωρισμού εκφράζεται συχνά μέσα από τον έντονο προβληματισμό του ατόμου σχετικά με το τι θα απογίνουν οι συγγενείς του, πώς θα τα βγάλουν πέρα, ιδιαίτερα μάλιστα εάν ο ασθενής αποτελούσε σημαντικό συναισθηματικό και οικονομικό στήριγμα για τα μέλη της οικογένειας ή συνέβαλε στη συνοχή της.

Ο φόβος για τη μετά θάνατο ζωή ή άλλη κατάσταση. Μπροστά στο «άγνωστο» που είναι ο θάνατος, κάθε άνθρωπος δίνει τη δική του ερμηνεία. Έτσι μερικοί ασθενείς μπορεί να φοβούνται τη «θεία δίκη» που τους περιμένει στη μετέπειτα ζωή, άλλοι μπορεί να φοβούνται πνεύματα ή μεταφυσικές δυνάμεις και ορισμένοι να πανικοβάλλονται στη σκέψη ότι μετά το θάνατο δεν υπάρχει τίποτα.

Ο φόβος μπροστά στην οριστικότητα του θανάτου συνοδεύεται από υπαρξιακά ερωτήματα και ανησυχίες: «Τι θα απογίνουν όλα τα ανεκπλήρωτα σχέδια και οι στόχοι που έχω βάλει στη ζωή μου;», «Θα χάσω την ταυτότητά μου;», «Υπάρχει ζωή μετά το θάνατο;», «Κι όλα τα αγαπημένα μου πρόσωπα δεν θα τα ξαναδώ ποτέ;».

Ο φόβος για την τύχη του σώματος, η ταφή και η αποσύνθεσή του, η εικόνα του φέρετρου κάτω από

το χώμα, είναι ζητήματα που προκαλούν έντονο φόβο σε μερικά άτομα.

Χωρίς αμφιβολία, η ταξινόμηση αυτή δεν εξαντλεί όλους τους φόβους που μπορεί να βιώσει ένα άτομο σε σχέση με το θάνατο. Κάθε ασθενής βιώνει έναν ή περισσότερους φόβους, σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό, στις διάφορες φάσεις της αρρώστιας του. Συνήθως οι προβληματισμοί και οι ανησυχίες του επικεντρώνονται περισσότερο στο «πώς» θα πεθάνει, γεγονός που επιτρέπει στο ευαίσθητοποιημένο προσωπικό υγείας να συμβάλλει στην απομυθοποίηση ή μείωση των φόβων που συνδέονται με την πορεία του αρρώστου προς το θάνατο.

Η ψυχολογική φροντίδα που παρέχεται στον άρρωστο είναι επίσης σημαντικό να ανταποκρίνεται στις βασικές ανάγκες του για ασφάλεια, αυτονομία και αυτοελεγχο, μέσα από τις οποίες μπορεί να διατηρήσει μια θετική εικόνα για τον εαυτό του και αξιοπρέπεια εν όψει του επικείμενου θανάτου.

Η *αίσθηση ασφάλειας* καλλιεργείται όταν το προσωπικό υγείας βρίσκεται στη διάθεση του αρρώστου όχι μόνο με τη φυσική του παρουσία, αλλά και με το ουσιαστικό ενδιαφέρον και την εξατομικευμένη φροντίδα που παρέχει τόσο στον ίδιο, όσο και στο άμεσο περιβάλλον του. Παράλληλα θεωρείται αναγκαίο να προγραμματίζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ρουτίνας, έτσι ώστε να υπάρχει μια σταθερότητα στη διαδοχή των γεγονότων. Μ' αυτόν τον τρόπο δίνεται στον άρρωστο η δυνατότητα να προβλέψει όσα πρόκειται να συμβούν και να προσαρμοστεί σε συνθήκες που προϋποθέτουν μειωμένες απαιτήσεις.

Η *καλλιέργεια της αυτονομίας* και του *αυτοελέγχου* επιτυγχάνεται με πολλαπλούς τρόπους μεταξύ των οποίων είναι: (α) η ενημέρωση του αρρώστου που επιθυμεί να γνωρίζει την κατάσταση και εξέλιξη της υγείας του και την αγωγή που του παρέχεται, (β) η προετοιμασία του για ενδεχόμενες σωματικές αλλαγές ή άλλες ιατρονοσηλευτικές διαδικασίες που πρόκειται να υποστεί, (γ) η προώθηση της αυτοφροντίδας – στο μέτρο που είναι εφικτό – (π.χ. διατροφή, καθαριότητα, υγεία κλπ.) και της ενασχόλησης του αρρώστου με πράγματα που τον ενδιαφέρουν, και (δ) η δυνατότητά του να αποφασίζει για θέματα που αφορούν την υγεία του και τη φροντίδα που δέχεται, αλλά και τις συνθήκες μέσα στις οποίες επιθυμεί να ζήσει τις τελευταίες μέρες της ζωής του (Δ. Παπαδάτου, Φ. Αναγνωστόπουλος)<sup>3</sup>.

#### ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Έχει παρατηρηθεί ότι όταν το άτομο πλησιάζει προς το θάνατο, αρχίζει να αποσύρεται συναισθημα-

τικά και να αποδεσμεύεται σταδιακά από τις σχέσεις του με αγαπημένα πρόσωπα. Κι ενώ έχει ανάγκη να νιώθει τους άλλους γύρω του, μειώνει την επικοινωνία μαζί τους, κοιμάται περισσότερο, δεν μιλάει πολύ και περιορίζει την επαφή του διατηρώντας μονάχα ελάχιστες στενές σχέσεις. Συχνά οι συγγενείς παρερμηνεύουν αυτή την εσωστρέφεια και νομίζουν ότι «δεν τους θέλει», δεν τους αγαπά πλέον ή τους απορρίπτει. Σύμφωνα με την Kóbler-Ross<sup>4</sup>, αυτή η προοδευτική συναισθηματική και κοινωνική απόσυρση αποτελεί φυσιολογική αντίδραση του αρρώστου που συνειδητοποιεί το γεγονός ότι πρόκειται να πεθάνει και προετοιμάζεται γι' αυτό, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τον ψυχικό πόνο που του προκαλεί ο επικείμενος αποχωρισμός από πολλά πρόσωπα που έπαιξαν σημαντικό ρόλο στη ζωή του. Αυτή η απόσυρση όμως δεν φτάνει απαραίτητα στην πλήρη διακοπή της επικοινωνίας του αρρώστου με το περιβάλλον. Άτομα που πραγματικά αποδέχονται το θάνατό τους περιορίζουν τις σχέσεις τους, αλλά επιδιώκουν παράλληλα μια βαθιά επικοινωνία με λίγα αγαπημένα πρόσωπα. Συγχρόνως εκπέμπουν μια εσωτερική ηρεμία, δεν διατηρούν ψεύτικες ελπίδες και επικεντρώνονται στο παρόν, αντί να τους απασχολεί το μέλλον. Η ανάγκη της συναισθηματικής απόσυρσης συνυπάρχει με την ανάγκη κάθε αρρώστου να ανήκει σε ένα περιβάλλον που τον αποδέχεται μέχρι την τελευταία στιγμή της ζωής του.

Παρ' όλα αυτά, μερικές φορές ο άρρωστος ωθείται σε κοινωνική απομόνωση, καθώς δεν υπάρχει κανείς στο περιβάλλον πρόθυμος να τον ακούσει ή να επικοινωνήσει μαζί του με ειλικρίνεια, ή όλοι προσποιούνται ότι το πρόβλημα της υγείας του δεν είναι σοβαρό. Σ' αυτήν την περίπτωση νιώθει εγκαταλελειμμένος από τους συγγενείς και τα μέλη του προσωπικού υγείας που αποσύρονται επειδή η κατάσταση του αρρώστου τους δημιουργεί έντονο άγχος. Μέσα σ' αυτές τις συνθήκες ο ασθενής που πεθαίνει βιώνει έναν «κοινωνικό θάνατο» ο οποίος μερικές φορές είναι οδυνηρότερος από τον επικείμενο βιολογικό.

Δυστυχώς, το σύστημα υγείας αλλά και ευρύτερα η σύγχρονη κοινωνία συχνά αντιμετωπίζουν τον άρρωστο που πεθαίνει με φόβο, αποστροφή, περιθωριοποιώντας τον μέσα στον ίδιο το χώρο που τον νοσηλεύει. Παράλληλα, οι πόρτες των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας παραμένουν τις περισσότερες φορές κλειστές στους συγγενείς, με αποτέλεσμα ο άρρωστος να νιώθει ότι εγκαταλείπεται τις τελευταίες ημέρες ή ώρες της ζωής του στα χέρια εξειδικευμένου προσωπικού που τον γνωρίζει ελάχιστα ή καθόλου.

Άλλες βασικές κοινωνικές ανάγκες του ασθενή που πεθαίνει περιλαμβάνουν τη διευθέτηση εκκρεμών

υποθέσεων οι οποίες πηγάζουν από το ρόλο και τη θέση του στην οικογένεια, στο χώρο εργασίας και στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο. Η συζήτηση γύρω από προβληματισμούς του σχετικά με το πώς θα τα βγάλει πέρα η οικογένεια μετά το θάνατό του, πώς θα ολοκληρωθεί ένα σημαντικό έργο που έχει αρχίσει, ποιος θα αναλάβει την επιχείρηση κλπ., μπορεί να αποβεί ουσιαστική, όταν του παρέχει τη στήριξη και τη δυνατότητα να υλοποιήσει μερικές επιθυμίες του. Τα μέλη του προσωπικού υγείας μπορούν να διαμορφώσουν το κατάλληλο κλίμα που θα επιτρέψει στον άρρωστο να εκφράσει τις αγωνίες του, ενώ ταυτόχρονα μεσολαβούν ή λειτουργούν εκ μέρους του, ώστε να καλυφθούν μερικές από τις κοινωνικές του ανάγκες.

### ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Όταν ο άρρωστος συνειδητοποιεί ότι πεθαίνει, συχνά βιώνει μια βαθιά υπαρξιακή κρίση. Στην προσπάθειά του να επιλύσει την κρίση και να μειώσει το έντονο άγχος που του προκαλεί, επιδιώκει να δώσει νόημα στη ζωή και στο θάνατό του. Αντιμέτωπος με μια πραγματικότητα που μοιάζει παράλογη, άδικη ή δύσκολη, αναρωτιέται διαρκώς «γιατί» (π.χ. «γιατί εγώ;», «γιατί τώρα;», «γιατί να υποφέρω;», «γιατί να πεθάνω;», «γιατί να γεννηθώ;»). Κάθε «γιατί» αποτελεί έκφραση ενός βαθύτερου εσωτερικού τραύματος, καθώς θέτει σε αμφισβήτηση ολόκληρο το σύστημα των πεποιθήσεων του ατόμου και το νόημα της ύπαρξής του. Ανακινεί μια ψυχική διεργασία θρήνου, παρόμοια με εκείνη που βιώνει κανείς όταν χάνει κάποιο αγαπημένο του πρόσωπο. Όμως στην προκειμένη περίπτωση ο άρρωστος θρηνεί διότι νιώθει ότι χάνει τον ίδιο του τον εαυτό, το σκοπό και το νόημα της ζωής του. Ο θρήνος αυτός πηγάζει από την αναγνώριση του ατόμου ότι είναι ευάλωτο, τρωτό και θνητό. Ταυτόχρονα όμως, με τη συνειδητοποίηση ότι η ζωή του φθάνει σε ένα τέλος, αναζητά τρόπους για να υπερβεί αυτό το τέλος. Αυτήν την υπέρβαση επιδιώκει μέσα από την ικανοποίηση τριών βασικών πνευματικών αναγκών που βιώνει στο τελικό στάδιο της ζωής του (Abr. Maslow)<sup>5</sup>. Αυτές είναι οι ακόλουθες:

(α) *Ανάγκη να δώσει νόημα στη ζωή του.* Στην ανάγκη αυτή το άτομο ανταποκρίνεται ολοκληρώνοντας την ανασκόπηση της ζωής του. Σ' ένα συμβολικό επίπεδο «ξαναγράφει» την ιστορία της ζωής του, ερμηνεύοντας το παρελθόν υπό το πρίσμα μιας νέας οπτικής, όπου θετικές και ιδιαίτερα αρνητικές εμπειρίες αποκτούν νέο νόημα. Η ανασκόπηση ζωής του επιτρέπει να νιώσει ότι ήταν «σημαντικός», ότι η ζωή του είχε «αξία» και ότι συνέβαλε σε ένα ευρύτερο

κοινωνικό σύνολο, υπερβαίνοντας τα όρια της ατομικής του ύπαρξης. Ταυτόχρονα του επιτρέπει να αντλήσει δύναμη από μια προσωπική κοσμοθεωρία, από την πίστη του στη θρησκεία, από κοινωνικοπολιτισμικές επιρροές κλπ. Είναι λοιπόν ιδιαίτερα σημαντικό το προσωπικό υγείας να στηρίζει τον άρρωστο στην πνευματική αυτή διεργασία, χωρίς να του επιβάλλει θεωρίες, απόψεις ή προσωπικές πεποιθήσεις.

Η διεργασία της απόδοσης νοήματος είναι δυνατό να αποτελέσει πολύ κρίσιμη εμπειρία για μερικούς ασθενείς που βρίσκουν, στα πλαίσιά της, μια αίσθηση πληρότητας και εσωτερικής ηρεμίας εν όψει του επικείμενου θανάτου. Ο άρρωστος που αποδίδει νόημα και σκοπό στη ζωή του βιώνει λιγότερο άγχος θανάτου.

Άλλοτε πάλι η ανασκόπηση ζωής φέρνει στην επιφάνεια πίκρα, θυμό, ενοχές για ορισμένες αποφάσεις και πράξεις, απογοήτευση για τις χαμένες ευκαιρίες και τους στόχους που δεν ολοκληρώθηκαν ή για τις συγκρούσεις που παρέμειναν άλυτες. Όταν το άτομο δεν είναι σε θέση να αποδεχθεί αυτές τις εμπειρίες δίνοντάς τους για νέα ερμηνεία, τότε μπορεί να οδηγηθεί στο συμπέρασμα ότι όλα ήταν μάταια και η ζωή του δεν είχε νόημα, με αποτέλεσμα να βιώνει έντονη κατάθλιψη και απελπισία.

(β) *Ανάγκη να έχει έναν «καλό» θάνατο.* «Καλός» είναι εκείνος ο θάνατος τον οποίο ορίζει ο ίδιος ο ασθενής. Θεωρεί «καλό» ή «κατάλληλο» το θάνατο, όταν μπορεί να ζήσει τις τελευταίες μέρες της ζωής του μέσα σε συνθήκες που είναι σύμφωνες με τις αξίες, πεποιθήσεις και τον τρόπο που πάντα αντιμετώπιζε τις προκλήσεις της ζωής. Για μερικούς αρρώστους ο θάνατος είναι «αξιοπρεπής», όταν επέρχεται στο χώρο του σπιτιού, για άλλους όταν συμβαίνει στο χώρο του νοσοκομείου, για ορισμένους όταν περιβάλλονται από συγκεκριμένα αγαπημένα πρόσωπα κλπ. Και ενώ πολλοί επιστήμονες επισημαίνουν πόσο σημαντικό είναι το κάθε άτομο να επιλέγει πώς θα ζήσει τις τελευταίες ημέρες της ζωής του (Elis. Kubler-Ross)<sup>6</sup>. Πολλές φορές, οι επιλογές και αποφάσεις του αρρώστου μπορεί να είναι περιορισμένες, ανάλογα με την κλινική και βιολογική πραγματικότητα που διακρίνει την πορεία της συγκεκριμένης ασθένειας από την οποία πεθαίνει.

(γ) *Ανάγκη για ελπίδα... πέρα από το θάνατο.* Σημαντική πνευματική ανάγκη κάθε αρρώστου που βρίσκεται στο τελικό στάδιο της ζωής του είναι να βρει ή να διατηρήσει ζωντανή την ελπίδα ότι υπάρχει ζωή μετά το θάνατο ή, ακόμα και όταν δεν πιστεύει στη μετά θάνατο ζωή, ότι αφήνει κάτι πίσω του που θα εξακολουθεί να υπάρχει όταν εκείνος δεν θα ζει (π.χ. απογόνους, έργα, επιτεύγματα, αντικείμενα κλπ.). Για

πολλούς ασθενείς η πίστη στο Θεό και στη μετά θάνατο ζωή αποτελεί πηγή ανακούφισης, καθώς μειώνει το άγχος τους σχετικά με το θάνατο και παρέχει μια αίσθηση ασφάλειας μπροστά στο μεγάλο «Άγνωστο» που είναι ο θάνατος. Η ανάγκη όμως για ελπίδα είναι εξίσου έντονη και στους ασθενείς που δεν πιστεύουν στη μετά θάνατο ζωή. Την ελπίδα αυτή αντλούν από την ίδια τη ζωή τους, από τα έργα και τις πράξεις τους. Έτσι διατηρούν ένα αίσθημα «κοινωνικής αθανασίας». Για άλλους πάλι ασθενείς, η συμμετοχή σε πειραματικά θεραπευτικά πρωτόκολλα συμβολίζει ένα είδος «ιατρικής αθανασίας», καθώς συμβάλλει στην προώθηση της ιατρικής γνώσης και προσφοράς στους συνανθρώπους τους.

Είναι πολύ σημαντικό να αντιμετωπίζεται κάθε άρρωστος μέχρι την τελευταία στιγμή της ζωής του ως άτομο που ΖΕΙ... ένα άτομο που σε καμία περίπτωση δεν βρίσκεται στο περιθώριο της ζωής επειδή πεθαίνει, ένα άτομο που έχει ανάγκες, ελπίδες και δεν παύει ποτέ να επιδιώκει να δώσει νόημα στις εμπειρίες και στη ζωή του.

Εκείνοι οι άνθρωποι που χρειάζονται βοήθεια, και τη χρειάζονται απεγνωσμένα, είναι αυτοί που είναι μωδιασμένοι από το σοκ, αυτοί που δεν είναι προετοιμασμένοι για τις ανεμοθύελλες της ζωής, αυτοί που υπήρξαν παραχαϊδεμένοι και τους ήρθαν όλα βολικά και εύκολα, αυτοί που προέρχονται από οικογένειες που τους προστάτευαν από κάθε δυσκολία. Αυτοί οι άνθρωποι έχουν μεγαλώσει σε θερμοκήπιο.

*«Αν εμπόδιζες τις ανεμοθύελλες να περνούν μέσα από τα φαράγγια, δεν θα είχες ποτέ την ευκαιρία να θαυμάσεις την ομορφιά των σμιλευμάτων τους».*

Αυτό είναι, πιστεύω, το νόημα του πόνου: όλες οι δυσκολίες, όλες οι δοκιμασίες και τα βάσανα, οι εφιάλτες και οι απώλειες αντιμετωπίζονται από τους περισσότερους ανθρώπους σαν κατάρες ή θεϊκές τιμωρίες, σαν κάτι αρνητικό. Αν ξέραμε μονάχα πως τίποτα από όσα μας συμβαίνουν δεν είναι αρνητικό! Τίποτα απολύτως. Οι δοκιμασίες, τα βάσανα, οι μεγάλες απώλειες, όσα μας κάνουν να λέμε «Αμφιβάλλω αν θα μπορέσω να το ξεπεράσω», δεν είναι παρά δώρα για μας. Η όλη διαδικασία μοιάζει με το ασάλι που για να πάρει το σωστό του σχήμα πρέπει προηγουμένως να πυρωθεί στη φωτιά.

Η κάθε δοκιμασία είναι επίσης και μια ευκαιρία, μια ευκαιρία για ωριμότητα. Ο μόνος σκοπός της ύπαρξης στον πλανήτη Γη είναι η επίτευξη ωριμότητας. Αυτό όμως δεν πρόκειται να συμβεί αν κάθεται σε έναν ανθισμένο κήπο και κάποιος άλλος σου φέρνει υπέροχο φαγητό σε ασημένιο δίσκο. Θα ωριμάσεις εάν αρρωστήσεις, πονέσεις, βιώσεις απώλειες. Χωρίς να σκύψεις το κεφάλι, πρέπει να αντικρίσεις τον πόνο και



να τον αποδεχτείς; όχι σαν κατάρα ή τιμωρία, αλλά σαν ένα δώρο με πολύ συγκεκριμένο σκοπό.

Το δυσκολότερο μάθημα στη ζωή είναι η άνευ όρων αγάπη. Είναι πραγματικά δύσκολο να τη διδαχθεί κανείς. Κάποιοι από εσάς ίσως γνωρίζετε τη Βιρτζίνια Σάτιρ, που περιέγραψε τόσο όμορφα την άνευ όρων αγάπη. Λέει:

Θέλω να σ'αγαπώ χωρίς να σε πνίγω,  
να σ'εκτιμώ χωρίς να σ'επικρίνω,  
να σ'ακολουθώ χωρίς να επεμβαίνω,  
να σε προσκαλώ χωρίς να απαιτώ,  
να σε αφήνω χωρίς ενοχές,  
να σε κρίνω χωρίς μομφές,  
και να σε βοηθώ χωρίς προσβολές.  
Αν μπορώ να έχω τα ίδια και από σένα,  
μπορούμε στ'αλήθεια να συναντηθούμε  
και να ωφεληθούμε.

Οι άνθρωποι έχουν δύο μόνο φυσικούς φόβους: την πτώση από μεγάλο ύψος και τους ξαφνικούς δυνατούς θορύβους. Αν ανεβάσουμε ένα μικρό παιδί σε μια ψηλή εξέδρα – οποιοδήποτε παιδί – δεν θα κατέβει, γιατί διαθέτει έναν έμφυτο φόβο για το ύψος.

Αυτές είναι οι φυσικές φοβίες του ύψους και των δυνατών θορύβων. Μας έχουν δοθεί προκειμένου να προστατευτούμε σωματικά – μας βοηθούν να επιβιώσουμε, στην κυριολεξία.

Ποιους άλλους φόβους βιώνουμε; Το φόβο του θανάτου; Την αποτυχία; Τους αναπνευστήρες; Τη μοναξιά; Την απόρριψη; Την υψοφοβία; Το άγνωστο; Τη γνώμη των γειτόνων; Τα φίδια; Τα ποντίκια; Τις αράχνες; Την αγοραφοβία;

Καταλήγουμε να έχουμε ένα εκατομμύριο αφύσικους φόβους που μας κάνουν δυστυχημένους, και μεταφέρουμε τις φοβίες μας στα παιδιά και στα εγγόνια μας. Όπως έχει καταγραφεί στη Βίβλο τόσο όμορφα, «Αμαρτία γονέων παιδεύουσι τέκνα». Αυτό είναι το αυθεντικό νόημα της αμαρτίας.

Είναι πραγματικά ασύλληπτος ο αριθμός των ανθρώπων που σπαταλούν το 90% της ενέργειάς τους βασίζοντας τις καθημερινές επιλογές τους στο φόβο. Αυτό είναι το μεγαλύτερο πρόβλημα. Αν στη ζωή μας

δεν υπάρχουν άλλοι φόβοι πέρα από τους φυσικούς, τότε κατευθυνόμαστε προς μια ζωή πληρότητας. Μερικές φορές οι άνθρωποι παίρνουν αλλόκοτες αποφάσεις, αποφάσεις που βασίζονται σε υποσυνείδητους φόβους. Ο φόβος του τι σκέφτονται οι γείτονες έχει σκοτώσει περισσότερα παιδιά από οποιαδήποτε άλλη αιτία. Ο φόβος του να μη σε αγαπούν, ο φόβος της απόρριψης, ο φόβος μήπως δεν φέρεσαι σωστά, έχουν προκαλέσει τις περισσότερες παιδικές αυτοκτονίες στον κόσμο. Σκεφτείτε μόνοι σας πόσα «εάν» ακολουθούν τη δήλωση «Σ'αγαπώ»;

Η πληρότητα στη ζωή είναι για εκείνους που δεν φοβούνται τι θα πουν οι γείτονες, για τους ανθρώπους που δεν φοβούνται μήπως δεν είναι αγαπητοί.

Η θλίψη είναι φυσικό συναίσθημα, και ένα από τα μεγαλύτερα δώρα που δέχεται ο άνθρωπος προκειμένου να αντιμετωπίσει τις απώλειες που θα βιώσει. Σε πόσους από εσάς επέτρεπαν να κλαίτε, όταν ήσασταν μικροί; Αν αφήναμε τα παιδιά ελεύθερα να θρηνήσουν καθέναν από τους χιλιάδες μικρούς θανάτους στη ζωή τους, θα είχαμε ενήλικες που δεν βιώνουν την αυτολύπηση. Πολλές φορές δεν επιτρέπουμε στα παιδιά να θρηνήσουν. Τι μας έλεγαν όταν κλαίγαμε; «Οι άντρες δεν κλαίνε», «Είσαι ένα κλαψιάρικο μωρό», «Αν ξανακλάψεις, θα πας στο δωμάτιό σου», «Θεέ μου, νάτα πάλι τα κλάματα!» «Αν δεν σταματήσεις να κλαιφουρίζεις, θα σε κάνω εγώ να κλάψεις στ'αλήθεια!» Δημιουργούμε αργότερα τρομερό πρόβλημα με οτιδήποτε σχετίζεται με τη θλίψη και πολύ συχνά θα καταφεύγουμε στην αυτολύπηση.

Αν έχουμε το θάρρος να έρθουμε σε επαφή με το θυμό που καταπιέζουμε μέσα μας από την εποχή που ήμασταν παιδί θα έρθουμε σε επαφή με ένα συναίσθημα καταπιεσμένο, το οποίο ονομάζουμε οργή, μίσος και εκδικητικότητα. Είναι το χειρότερο είδος εκκρεμότητας που μπορεί να μεταφέρει κάποιος και μπορεί να εκδηλωθεί και σωματικά. Αν αυτά τα καταπιεσμένα συναισθήματα παραμείνουν μέσα μας για καιρό, θα μας επηρεάσουν σωματικά και θα επιβαρύνουν την υγεία μας.

Το μίσος, που στην ουσία είναι διαστρεβλωμένος

#### Φόβοι καταληκτικού ασθενούς

##### Φόβοι που αφορούν την περίοδο που οδηγεί στο θάνατο (process of dying)

- Φόβος ταπείνωσης και απώλειας αξιοπρέπειας
- Φόβος εξάρτησης
- Φόβος πόνου
- Φόβος εγκατάλειψης, απόρριψης και μοναξιάς
- Φόβος αποχωρισμού από αγαπημένα πρόσωπα

##### Φόβοι που αφορούν το γεγονός του θανάτου και την κατάσταση του νεκρού (state of being dead)

- Φόβος οριστικότητας του θανάτου
- Φόβος για την τύχη του σώματος μετά το θάνατο
- Φόβος για τη μετά θάνατο ζωή ή άλλη κατάσταση



θυμός, δημιουργεί πολλά προβλήματα στη σωματική υγεία.

Τα καταπιεσμένα αρνητικά συναισθήματα είναι οι πραγματικοί δολοφόνοι στην κοινωνία μας.

Ο μόνος τρόπος για να αλλάξουμε, είναι να τακτοποιήσουμε τις εκκρεμότητές μας. Πρέπει να καταλάβουμε πως δεν μπορούμε να θεραπεύσουμε τον κόσμο, αν δεν θεραπεύσουμε πρώτα τον εαυτό μας.

## Η Αυτοκτονία ως Ελεύθερη Επιλογή

Ας πούμε ότι κάποιος θέλει να δώσει τέλος στη ζωή του. Όταν πάρει αυτή την απόφαση, πρέπει να αποδεχθεί τις συνέπειες μιας τέτοιας επιλογής. Αυτό σημαίνει πως πρόκειται να φορτώσει ένα τεράστιο βάρος ενοχής στους συγγενείς του, με ερωτήματα του τύπου: «Γιατί συνέβη;», «Τι έκανα λάθος;», «Γιατί δεν έδωσα σημασία στα προειδοποιητικά σινιάλα;» που κάνουν αυτή την κατάσταση εφιαλτική. Και είναι εκείνος που αποφασίζει ότι αυτοί πρέπει να ζήσουν έναν τέτοιο εφιάλη. Αυτό είναι το δικό του... βάρος, που πρέπει να το κουβαλήσει στον άλλο κόσμο.

Τι κάνουμε αν κάποιος πολύ άρρωστος μας πει πως δεν θέλει πια να ζει; Υπάρχουν κάποιιοι πολύ βασικοί παγκόσμιοι νόμοι. Το ου φρονεύσεις είναι ένας απόλυτα παγκόσμιος νόμος και ισχύει για το σύνολο του ανθρώπινου είδους. Δεν συναντάται μόνο στη δική μας θρησκεία, αλλά και σε όλες τις άλλες. Ανεξάρτητα από τους λόγους, αν κάποιος σας ζητά να τον σκοτώσετε, πρέπει πρώτα να ανακαλύψετε γιατί δεν θέλει πια να ζει. Πόσοι από εσάς φροντίζετε ανθρώπους που δεν θέλουν να ζουν και είναι καρφωμένοι σε μια καρέκλα, αγνοημένοι, κοιτάζοντας το κενό, ενώ κανένας δεν τους φιλάει και δεν τους αγγίζει;

Πόσοι από εσάς θα θέλατε να ζείτε έτσι; Κανένας, φυσικά. Αν γνωρίσετε... αν ταυτιστείτε με αυτό το πρόσωπο που μοιάζει να λέει «Δεν θέλω να ζήσω έτσι», αναρωτηθείτε: «Τι μπορώ να κάνω για να αλλάξω λίγο τα πράγματα, ώστε να μην επιβιώνει απλά, αλλά να ζήσει πραγματικά μέχρι τη στιγμή που θα πεθάνει;». Και τότε περνάτε στην εφαρμογή αυτών των αλλαγών.

Αν λοιπόν κάποιος σας ζητά να τον σώσετε – με αυτή την έννοια της λέξης – δώστε του με αγάπη να καταλάβει πως ό,τι και αν πρόκειται να μάθει από την οδύνη του, είναι το δικό του μάθημα προκειμένου να περάσει τις εξετάσεις του στη ζωή. Αν τον διευκολύνετε, του κλέβετε την ευκαιρία να κάνει ένα σημαντικό άλμα προόδου.

Αληθινή αγάπη είναι να μπορείς να πεις: «Όχι, ευχαριστώ. Αυτά είναι όσα μπορώ να κάνω για σένα. Τα υπόλοιπα θα πρέπει να τα κάνεις μόνος σου».

Όσον αφορά στην ευθανασία: 150% ΟΧΙ. Ποτέ δεν ξέρετε γιατί ο κάθε άνθρωπος πρέπει να περάσει από αυτή τη δοκιμασία.

Η απαλλαγή από τις εκκρεμότητες οδηγεί στην πνευματική εξέλιξη.

Ο θάνατος και η οδύνη των άλλων αποτελεί μοναδική ευκαιρία – για εκείνους και για μας. Απλά πρέπει να μάθουμε να είμαστε παρόντες.

«Δουλεύοντας με ετοιμοθάνατους ασθενείς και ασθενείς με AIDS, μαθαίνουμε κάποια πράγματα που είναι πολύ σημαντικά – όχι μόνο για τους ετοιμοθάνατους, αλλά και για τους ζωντανούς. Το πρώτο και σπουδαιότερο είναι η αγάπη: αληθινή αγάπη, χωρίς περιορισμούς, που πρέπει να μεταδοθεί και σε άλλους. Για τους γιατρούς, και όσους εργάζονται στον τομέα της περίθαλψης, υπάρχει η χρυσή ευκαιρία να αποτελέσουν ταυτόχρονα και δασκάλους, που βοηθούν τους ασθενείς τους να ζήσουν νιώθοντας ευφορία και πληρότητα. Οι θεραπευτές μπορούν να δείξουν στους ασθενείς πώς να κινηθούν προς αυτή την κατεύθυνση. Δεν είναι απαραίτητο να πάσχει κάποιος από ανίατη ασθένεια για να κοιτάξει τη ζωή του και να συνειδητοποιήσει ότι η αγάπη και οι ανθρώπινες σχέσεις έχουν μεγαλύτερη σημασία από την επαγγελματική καταξίωση» (Elis. Kubler-Ross)<sup>6</sup>.

## Ο ΑΙΩΝΙΟΣ ΦΟΒΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΘΑΝΑΤΟ

Η τρομακτική σκέψη του αναπόφευκτου θανάτου μας εμποδίζει να απολαύσουμε τη ζωή μας και δεν αφήνει καμία ηδονή αδιατάρακτη. Επειδή καμιά δραστηριότητα δεν μπορεί να ικανοποιήσει τη λαχτάρα μας για αιώνια ζωή, οποιαδήποτε δραστηριότητα είναι εγγενώς μη ικανοποιητική (Irvin D. Yalom)<sup>7</sup>. Ο Επίκουρος έγραψε ότι πολλοί άνθρωποι αναπτύσσουν ένα μίσος για τη ζωή – σε σημείο να φτάνουν, κατά έναν ειρωνικό τρόπο, ακόμα και στην αυτοκτονία.

Ο Επίκουρος τόνιζε ότι οι ανησυχίες μας για το θάνατο στους περισσότερους ανθρώπους δεν είναι συνειδητές, αλλά μπορούμε να τις συναγάγουμε από μεταμφιεσμένες εκδηλώσεις, όπως, για παράδειγμα, την ακραία θρησκευτικότητα, την ολοκληρωτική ανάλωση στη συγκέντρωση πλούτου και την τυφλή αρπακτικότητα για εξουσία και τιμές, πράγματα που προσφέρουν μια επίπλαστη εκδοχή αθανασίας.

Ο Σωκράτης είχε βρει παρηγοριά στην πίστη του, στην αθανασία της ψυχής και στην προσδοκία ότι μετά το θάνατο η ψυχή του θα απολάμβανε αιώνια μια κοινότητα ανθρώπων με παρόμοιο τρόπο σκέψης, με τους οποίους θα μοιραζόταν την αναζήτηση της σοφίας. Ένα μεγάλο μέρος της θέσης του Σωκράτη υιοθετήθηκε και διατηρήθηκε από τους νεοπλατω-

νικούς και επρόκειτο στο μέλλον να ασκήσει πολύ σημαντική επιρροή στη χριστιανική κατασκευή για τη μετά θάνατον ζωή.

### Το υπέρτατο τίποτα του θανάτου

Ο θάνατος δεν είναι τίποτα για μας, γιατί η ψυχή είναι θνητή και τη στιγμή του θανάτου διασκορπίζεται. Επομένως, έλεγε ο Επίκουρος, «γιατί να φοβόμαστε το θάνατο, αφού δεν υπάρχει ποτέ περίπτωση να τον αντιληφθούμε;».

### Το επιχείρημα της συμμετρίας

Το τρίτο επιχείρημα του Επίκουρου υποστηρίζει ότι η κατάσταση της μη ύπαρξης μετά το θάνατο είναι η ίδια κατάσταση στην οποία βρισκόμασταν πριν από τη γέννησή μας.

«Το λίκνο αιωρείται πάνω από μια άβυσσο, κι η κοινή λογική μας λέει ότι η ύπαρξή μας δεν είναι παρά μια σύντομη αναλαμπή φωτός ανάμεσα σε δύο αιωνιότητες σκότους».

### Κυματισμοί

Η λέξη *κυματισμοί* αναφέρεται στο γεγονός ότι ο καθένας από μας παράγει – συχνά χωρίς συνειδητή πρόθεση ή χωρίς να το αντιλαμβανόμαστε – ομόκεντρους κύκλους επιρροής, οι οποίοι μπορεί να επηρεάζουν άλλους ανθρώπους για πολλά χρόνια, ακόμα και για πολλές γενιές.

Οι κυματισμοί δεν σημαίνουν απαραίτητα ότι αφήνουμε πίσω μας την εικόνα μας ή το όνομά μας.

Άλλα γεγονότα που προκαλούν κυματισμούς είναι:

- Η άνοδος σε μια εξέχουσα θέση μέσα από την πολιτική, την καλλιτεχνική ή την οικονομική επιτυχία.
- Η αποτύπωση του ονόματός μας σε κτίρια, ιδρύματα και υποτροφίες.
- Η συνεισφορά μας στις βασικές επιστήμες, πάνω στις οποίες θα χτίσουν άλλοι επιστήμονες.
- Η επιστροφή στη φύση μέσα από τα διασκορπισμένα μας μόρια που μπορούν να χρησιμεύσουν σαν δομικά υλικά για μελλοντικούς ζωντανούς οργανισμούς.

### Κυματισμοί και παροδικότητα

«Γιατί η σκέψη της παροδικότητας της ομορφιάς να παρεμποδίζει τη χαρά που νιώθουμε μπροστά της. Ένα λουλούδι που ανθίζει μόνο για μια νύχτα, δεν μας

φαίνεται γι' αυτό λιγότερο όμορφο».

Η ιδέα των κυματισμών καταπραΰνει την οδύνη της παροδικότητας υπενθυμίζοντάς μας ότι κάτι δικό μας διαρκεί, ακόμα κι αν εμείς δεν το γνωρίζουμε ή δεν το αντιλαμβανόμαστε.

### Να ξαναζείς μια πανομοιότυπη ζωή πάλι και πάλι στους αιώνες των αιώνων

Στο Τάδε έφη Ζαρατούστρα ο Νίτσε μία θεωρεί την «πιο μεγαλόπνοη σκέψη του» – την ιδέα της αιώνιας επανάληψης. Τι θα συνέβαινε αν επρόκειτο να ξαναζούμε πάλι και πάλι για μια αιωνιότητα μια πανομοιότυπη ζωή – πώς θα μας άλλαζε αυτό το ενδεχόμενο;

«Η αιώνια κλεψύδρα της ύπαρξης γυρίζει πάνω-κάτω ξανά και ξανά κι εσύ μαζί της, ένας κόκκος άμμου!». Αν η σκέψη αυτή μας κυριέψει, μπορεί να μας αλλάξει αυθωρεί ή να μας διαλύσει.

Η ιδέα ότι θα ξαναζείς πανομοιότυπη τη ζωή σου λειτουργεί συχνά σαν ένα διανοητικό πείραμα. Τη μοναδική μας ζωή, πρέπει να τη ζήσουμε καλά και ολοκληρωμένα, συσσωρεύοντας όσο το δυνατόν λιγότερες πράξεις για τις οποίες να μετανιώνουμε. Με άλλα λόγια, «δημιούργησε το πεπρωμένο που μπορείς να αγαπήσεις».

Αν κάνουμε το πείραμα αυτό κι η σκέψη μας φανεί οδυνηρή ή ακόμα και ανυπόφορη, τότε υπάρχει μια προφανής εξήγηση: δεν πιστεύουμε ότι έχουμε ζήσει καλά τη ζωή μας. Τότε θέτουμε ερωτήματα όπως: «Από ποια άποψη δεν έχουμε ζήσει καλά;», «Για ποια πράγματα μετανιώνουμε στη ζωή μας;», «Τι μπορούμε να κάνουμε τώρα στη ζωή μας, έτσι ώστε σε ένα ή σε πέντε χρόνια από τώρα κοιτάζοντας προς τα πίσω να μη νιώθουμε παρόμοια απελπισία για τις νέες αιτίες πικρίας που έχουμε συσσωρεύσει; Μ'άλλα λόγια, μπορούμε να βρούμε έναν τρόπο να ζήσουμε, χωρίς να συνεχίζουμε να συσσωρεύουμε αιτίες πικρίας;».

Το διανοητικό πείραμα του Νίτσε παρέχει στον κλινικό ένα πανίσχυρο εργαλείο, για να βοηθήσει τους ανθρώπους, των οποίων το άγχος θανάτου πηγάζει από την αίσθηση ότι δεν κατόρθωσαν να ζήσουν ολοκληρωμένα τη ζωή τους.

Ο Νίτσε υποστήριξε δύο γρανιτένιες προτάσεις: «Γίνε αυτός που είσαι» και «Ό,τι δεν με σκοτώνει, με κάνει πιο δυνατό».

### «Γίνε αυτός που είσαι»

Μας λέει, πραγματώσε τον εαυτό σου, πραγματοποίησε τις δυνατότητές σου, ζήσε με τόλμη και

με πληρότητα. Τότε και μόνο τότε, πέθανε χωρίς να μετανιώνεις για τίποτα.

**«Ό,τι δεν σε σκοτώνει, σε κάνει πιο δυνατό»**

Οι δυσμενείς εμπειρίες μπορούν να μας αφήσουν πιο δυνατούς και πιο ικανούς να προσαρμοστούμε στις δυσμενείς συνθήκες.

**«Ορισμένοι άνθρωποι αρνούνται το δάνειο της ζωής, για να αποφύγουν το χρέος του θανάτου»**

Οι περισσότεροι από μας έχουμε γνωρίσει ανθρώπους που μουδιάζουν οι ίδιοι τον εαυτό τους και αποφεύγουν να μπουν στη ζωή και να την απολαύσουν, επειδή τους τρομοκρατεί η ιδέα μήπως χάσουν πάρα πολλά.

*«Είναι σαν να πηγαίνεις κρουαζιέρα στη θάλασσα και να αρνείσαι να κάνεις φιλίες ή να ασχοληθείς με μερικές ενδιαφέρουσες δραστηριότητες, για να αποφύγεις την οδύνη του αναπόφευκτου του ταξιδιού».*

Ο Όττο Ρανκ υποστήριξε ότι υπάρχει μια χρήσιμη δυναμική, μια συνεχιζόμενη ένταση ανάμεσα στο «άγχος ζωής» και στο «άγχος θανάτου». Αναδυόμενος, επεκτεινόμενος και ξεχωρίζοντας από τη φύση, ο άνθρωπος έρχεται αντιμέτωπος με το άγχος ζωής, με μια τρομακτική μοναξιά, ένα αίσθημα ευαλωτότητας, μια απώλεια της θεμελιώδους σύνδεσης μ'ένα ευρύτερο όλον. Όταν αυτό το άγχος ζωής γίνεται αφόρητο, τι κάνουμε; Παίρνουμε μια άλλη κατεύθυνση: βαδίζουμε προς τα πίσω. Υποχωρούμε από τη διαχωρισμένη ύπαρξη και βρίσκουμε ανακούφιση στη συγχώνευση – δηλαδή στο να γίνουμε ένα και να παραδίνουμε τον εαυτό μας στον άλλον.

Ωστόσο, παρά την ανακούφιση και τη ζεστασιά που προσφέρει, η λύση της συγχώνευσης είναι ασταθής: τελικά ο άνθρωπος κάνει πίσω, μπροστά στην απώλεια του μοναδικού εαυτού και στην αίσθηση της απόλυτης στασιμότητας. Έτσι, η συγχώνευση γεννά το «άγχος θανάτου».

**ΤΑ ΤΡΙΑ ΔΟΚΙΜΙΑ ΤΟΥ ΣΟΠΕΝΑΟΥΕΡ: ΑΥΤΟ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ Ο ΑΝΘΡΩΠΟΣ, ΑΥΤΟ ΠΟΥ ΚΑΤΕΧΕΙ Ο ΑΝΘΡΩΠΟΣ, ΑΥΤΟ ΠΟΥ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ Ο ΑΝΘΡΩΠΟΣ**

Ούτε ο πλούτος, ούτε τα υλικά αγαθά, ούτε η κοινωνική θέση, ούτε η καλή φήμη φέρνουν την ευτυχία. Αν και οι σκέψεις αυτές δεν αφορούν συγκεκριμένα τα υπαρξιακά θέματα, παρ'όλα αυτά μας βοηθούν να μετακινηθούμε από ένα επιφανειακό επίπεδο προς

βαθύτερα ζητήματα.

1. *Αυτό που κατέχουμε.* Όσο περισσότερα κατέχουμε, τόσο πολλαπλασιάζονται οι απαιτήσεις μας. Ο πλούτος είναι σαν το νερό της θάλασσας: όσο περισσότερο πίνουμε, τόσο πιο πολύ διψάμε. Στο τέλος δεν κατέχουμε εμείς τα αγαθά μας – μας κατέχουν εκείνα.

2. *Αυτό που αντιπροσωπεύουμε στα μάτια των άλλων.* Η φήμη είναι το ίδιο εφήμερη όσο και τα υλικά πλούτη. Η γνώμη των άλλων είναι ένα φάντασμα που μπορεί ανά πάσα στιγμή να αλλάξει όψη. Οι γνώμες κρέμονται από μια κλωστή και μας υποδουλώνουν στο τι νομίζουν οι άλλοι, ή, ακόμη χειρότερα, στο τι φαίνεται να νομίζουν – γιατί ποτέ δεν μπορούμε να μάθουμε τι σκέφτονται πραγματικά.

3. *Αυτό που είμαστε.* Μόνο αυτό που είμαστε έχει πραγματική αξία. Μια καλή συνείδηση, λέει ο Σοπενάουερ, αξίζει περισσότερο από μια καλή φήμη. Η ψυχική μας γαλήνη πηγάζει από τη γνώση ότι αυτό που μας αναστατώνει δεν είναι τα πράγματα, αλλά η ερμηνεία μας για τα πράγματα.

Η ποιότητα της ζωής μας προσδιορίζεται από το πώς ερμηνεύουμε τις εμπειρίες μας, όχι από τις ίδιες τις εμπειρίες (Π. Σακελλαρόπουλος)<sup>8</sup>.

## **ΠΩΣ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΞΕΠΕΡΑΣΟΥΜΕ ΤΟΝ ΤΡΟΜΟ ΤΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΥΝΔΕΣΜΟ**

Όταν στο τέλος γνωρίζουμε ότι πεθαίνουμε, κι ότι όλα τ'άλλα ζωντανά πλάσματα πεθαίνουνε μαζί μας, αρχίζουμε να έχουμε μια καυτή, σχεδόν σπαρακτική αίσθηση του πόσο εφήμερη και πόσο πολύτιμη είναι η κάθε στιγμή και το κάθε πλάσμα, κι απ'αυτό μπορεί να βλαστήσει μια βαθιά, καθαρή, απεριόριστη συμπόνια για όλα τα όντα.

## **ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ**

Εμείς τα ανθρώπινα όντα είμαστε από τη φύση μας πλασμένα για να συνδεόμαστε με τους άλλους.

Ο θάνατος όμως είναι μοναχικός, το πιο μοναχικό γεγονός της ζωής. Ο θάνατος όχι μόνο μας αποχωρίζει από τους άλλους αλλά και μας εκθέτει σε μια δεύτερη, ακόμα πιο τρομακτική μορφή μοναξιάς: τον αποχωρισμό από τον ίδιο τον κόσμο.

Έτσι η υπαρξιακή απομόνωση αναφέρεται στην απώλεια όχι μόνο της βιολογικής μας ζωής αλλά και του ίδιου μας του πλούσιου και θαυμαστά λεπτομερούς κόσμου, ο οποίος δεν υπάρχει με τον ίδιο τρόπο στο



νου κανενός άλλου ανθρώπου.

Αλλά η *υπαρξιακή απομόνωση* είναι λιγότερο συνηθισμένη στα πρώτα στάδια της ζωής. Οι άνθρωποι τη βιώνουν πολύ έντονα, όταν είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και πιο κοντά στο θάνατο. «*Μόνος σου πρέπει να την περπατήσεις αυτή τη μοναχική κοιλάδα*».

Δεν μπορούμε να συνδεθούμε μ'έναν ετοιμοθάνατο ούτε να του προσφέρουμε παρά μόνο αν είμαστε πρόθυμοι να έρθουμε αντιμέτωποι με τους δικούς μας αντίστοιχους φόβους και να ενωθούμε με τον άλλον σε κοινό έδαφος.

Αυτή η προθυμία να βιώσουμε τη δική μας οδύνη σε συμφωνία με τον άλλον έχει αποτέλεσμα μέρος των ιαματικών παραδόσεων, κοσμικών και θρησκευτικών, εδώ και αιώνες.

## Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ

Η μεγαλύτερη υπηρεσία που μπορούμε να προσφέρουμε σ'έναν άνθρωπο, ο οποίος έρχεται αντιμέτωπος με το θάνατο, είναι να τους παρέχουμε και μόνη την παρουσία μας.

Ένα πολύ ισχυρό *συγκαλυμμένο μήνυμα*: «*Όσο μεγάλο τρόπο και να νιώσεις, εγώ ποτέ δεν θα σε αποφύγω ούτε θα σε εγκαταλείψω*».

Το μάθημα εδώ είναι απλό: το *σημαντικότερο απ'όλα είναι ο ανθρώπινος σύνδεσμος*. Είτε είστε μέλος της οικογένειας, είτε φίλος, είτε θεραπευτής, κάντε το. Πλησιάστε το άλλον, με όποιον τρόπο σας φαίνεται ο κατάλληλος. Μιλήστε μέσα από την καρδιά σας. Αποκαλύψτε τους δικούς σας φόβους. Αυτοσχεδιάστε. Κρατήστε τον άνθρωπο που υποφέρει, με όποιον τρόπο του δίνει ανακούφιση.

Και μόνη η παρουσία σας είναι το μεγαλύτερο δώρο που μπορείτε να προσφέρετε σε όποιον βρίσκεται κοντά στο θάνατο (ή σε κάποιον υγιή που βρίσκεται σε πανικό θανάτου) (Κ. Μυστακίδου)<sup>9</sup>.

## ΑΝΑΚΑΛΥΠΤΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΜΑΣ ΤΗΣ ΣΟΦΙΑ

«*Αν πρόκειται να πεθάνουμε, τότε γιατί ή πώς πρέπει να ζήσουμε;*» Η δουλειά μας δεν είναι να παρέχουμε απαντήσεις, αλλά να βρίσκουμε τον τρόπο να βοηθήσουμε τους άλλους να ανακαλύψουν τις δικές τους απαντήσεις.

Το άγχος θανάτου πολλών ανθρώπων κινητοποιείται επειδή δεν πραγματώσαν ποτέ τις δυνατότητές τους.

Αν γυρίσεις το βλέμμα στο παρελθόν, νιώθεις πικρία για όλα όσα δεν πραγματοποιήσες. Αν στρέψεις το βλέμμα στο μέλλον, αντιλαμβάνεσαι ότι έχεις τη δυνατότητα είτε να συσσωρεύσεις περισσότερη πικρία

είτε να ζήσεις σχετικά ελεύθερος από αυτήν.

«*Πως μπορείς να ζήσεις από εδώ κι εμπρός, χωρίς να κατασκευάσεις κι άλλες αιτίες πικρίας; Τι πρέπει να αλλάξεις στη ζωή σου;*»

Είναι βέβαιο ότι όλοι μας θα ξυπνήσουμε και θα αντιληφθούμε τη θνητότητά μας.

Τι νιώθει κανείς, όταν έχει μια τέτοια εμπειρία; Αποφασίζει να παραμείνει για μερικά χρόνια στην ηλικία των 39 ετών;

Ο καλύτερος τρόπος για να εκτιμήσουμε τη ζωή, για να νιώσουμε συμπόνια για τους άλλους, για να αγαπήσουμε οτιδήποτε πολύ βαθιά, είναι να έχουμε επήγνωση ότι οι εμπειρίες αυτές είναι προορισμένες να χαθούν.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Είναι βλαβερό να κοιτάξεις είτε τον ήλιο, είτε το θάνατο καταπρόσωπο. Δεν θα συμβουλευάμε κανέναν να καρφώσει το βλέμμα του στον ήλιο, αλλά η ευθεία ματιά στο θάνατο είναι άλλο ζήτημα. Μια πλήρης και σταθερή ματιά στο θάνατο είναι το μήνυμα.

Η ιστορία είναι γεμάτη παραδείγματα των ποικιλόμορφων τρόπων, με τους οποίους αρνούμαστε το θάνατο. Ο Σωκράτης, για παράδειγμα, ο άνθρωπος που πίστευε με τόση αφοσίωση στη συνεχή και ολοκληρωτική διερεύνηση της ζωής μας, βάδισε στο θάνατό του λέγοντας ότι ήταν ευγνώμων που απελευθερωνόταν από «την ανοησία του σώματος» και ήταν βέβαιος ότι θα περνούσε όλη την αιωνιότητα κάνοντας φιλοσοφικές συζητήσεις με ομοϊδεάτες αθανάτους.

Πρέπει να αντιμετωπίζουμε το θάνατο όπως αντιμετωπίζουμε τους άλλους μας φόβους. Πρέπει να αναλογιζόμαστε το έσχατο τέλος μας, να εξοικειωνόμαστε μ'αυτό, να το ανατέμνουμε και να το αναλύουμε, να το σκεφτόμαστε λογικά, και να εγκαταλείψουμε τις παιδικές διαστρεβλώσεις του θανάτου.

Ας μην καταλήξουμε ότι ο θάνατος είναι πολύ οδυνηρός για να τον αντέξουμε, ότι η σκέψη του θα μας καταστρέψει, ότι πρέπει να αρνηθούμε την παροδικότητά μας, μήπως τυχόν η αλήθεια στερήσει νόημα από τη ζωή μας. Μια τέτοια άρνηση έχει πάντα ένα τίμημα – στενεύει την ψυχική μας ζωή, θολώνει τη ματιά μας, αμβλύνει τον ορθολογισμό μας. Στο τέλος μας προλαβαίνει η αυταπάτη.

Το άγχος θα συνοδεύει πάντα τις επαφές μας με το θέμα του θανάτου. Όταν κοιτάξουμε το θάνατο καταπρόσωπο με την καθοδήγηση κάποιου, τότε όχι μόνο καταπραύνεται ο τρόμος μας, αλλά η ζωή μας γίνεται πιο συγκλονιστική, πιο πολύτιμη, πιο ζωτική. Μια τέτοια προσέγγιση στο θάνατο μας οδηγεί σε μια

εκπαίδευση για τη ζωή (Irvin D. Yalom)<sup>10</sup>.

Αν συλλάβουμε, την ανθρώπινη μοίρα μας – το πεπρωμένο της ύπαρξής μας, το σύντομο χρόνο μας στο φως – θα φτάσουμε όχι μόνο να γευτούμε πόσο πολύτιμο είναι το κάθε λεπτό και πόσο απολαυστικό είναι και μόνο το γεγονός ότι ζούμε, αλλά και να αυξήσουμε τη συμπόνια μας για τον εαυτό μας και για όλα τα ανθρώπινα πλάσματα.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Miquel Ruiz D: Αγάπη – Η υπέρτατη επίτευξη. Εκδόσεις ΕΣΟΠΤΡΟΝ, Αθήνα 2001, σσ. 92-98.
2. Kubler-Ross E: Θάνατος – Το τελικό στάδιο της εξέλιξης. Εκδόσεις ΕΣΟΠΤΡΟΝ, Αθήνα, 3η έκδοση 2005, σσ. 104-108.
3. Παπαδάτου Δ, Αναγνωστόπουλος Φ: Η ψυχολογία στο χώρο της υγείας. Εκδόσεις ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΓΡΑΜΜΑΤΑ, Αθήνα 1999, σσ. 151-160.
4. Kubler-Ross E: Θάνατος – Μια αλλαγή ζωτικής σημασίας. Εκδόσεις ΕΣΟΠΤΡΟΝ, Αθήνα 2001, σσ. 26-64.
5. Maslow A: Θρησκείες, αξίες, και εκστατικές εμπειρίες. Εκδόσεις ΔΙΟΔΟΣ, Αθήνα 2007, σσ. 78-96.
6. Kubler-Ross E: Ο Τροχός της ζωής. Εκδόσεις ΔΙΟΔΟΣ, Αθήνα 1998, σσ. 291-298.
7. Yalom ID: Στον κήπο του Επίκουρου. Εκδόσεις ΑΓΡΑ, Αθήνα 2008, σσ. 87-99.
8. Σακελλαρόπουλος Π: Ψυχοσωματική Ιατρική. Εκδόσεις ΠΑΠΑΖΗΣΗ, Αθήνα 2007, σ. 131.
9. Μυστακίδου Κ: Ολιστική αγωγή ασθενών με χρόνιες και καταληκτικές παθήσεις. Έκδοση Μονάδας Ανακούφισης Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής 2005, σ. 169.
10. Yalom ID: Στον κήπο του Επίκουρου. Εκδόσεις ΑΓΡΑ, Αθήνα 2008, σ. 287.

# Δικαιώματα ασθενών που πεθαίνουν

Σ Κωστούρου<sup>1</sup>, Ε Αδάμου<sup>2</sup>

## SUMMARY

**KOSTOUROU S, ADAMOY E. Rights of terminally ill Patients.** Death is a sad event and unavoidable. Every year millions of people who suffer from chronic illnesses and others in the ICUs die. Dying with respect and dignity, autonomy, informed consent, making decisions, refusal of treatment are the most important legal rights of terminally ill patients that are ignored many times from Health-Care workers and families. Advance technology, lack of communication and emotional overwhelming are the most common sources of the problem. Advance directives are designated in order to offer end-of life care based on the desires of patients. As Health-care workers we are obligated by the law to protect the patients' rights and also offer palliative care. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 302-308, 2009.**

**Key words:** rights, ethics, terminally ill patients, end-of-life care, cancer, ICU.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο θάνατος είναι ένα θλιβερό γεγονός αλλά και αναπόφευκτος. Κάθε χρόνο εκατομμύρια άνθρωποι που είτε υποφέρουν από χρόνιες νόσους είτε νοσηλεύονται στις εντατικές μονάδες πεθαίνουν. Πεθαίνοντας με σεβασμό και αξιοπρέπεια, αυτονομία, πληροφορημένη συναίνεση, η λήψη αποφάσεων, η άρνηση της θεραπείας είναι τα πιο σημαντικά νόμιμα δικαιώματα τα οποία συχνά καταπατώνται από το προσωπικό υγείας και τις οικογένειες. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας, η έλλειψη επικοινωνίας και η συναισθηματική φόρτιση είναι οι πιο κοινές αιτίες του προβλήματος. Οι «εκ των προτέρων κατευθύνσεις» έχουν σχεδιαστεί με σκοπό να προσφέρουν φροντίδα στο τέλος της ζωής βασισμένη στις επιθυμίες του αρρώστου. Σαν προσωπικό υγείας είμαστε υποχρεωμένοι από το νόμο να προστατέψουμε τα δικαιώματα των αρρώστων και επίσης να προσφέρουμε ανακουφιστική φροντίδα. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 302-308, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** δικαιώματα, ηθική, ασθενείς τελικού σταδίου, φροντίδα στο τέλος της ζωής, καρκίνος, ΜΕΘ.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θάνατος αποτελεί φυσικό γεγονός στη πορεία

<sup>1</sup>Νοσηλεύτρια ΠΕ, Υποψήφια Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια, Μέλος Επιτροπής Ελέγχου Λοιμώξεων, <sup>2</sup>Νοσηλεύτρια ΤΕ, Υποψήφια Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια, Προϊσταμένη Επίβλεψης Νοσηλευτικού Άξονα Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»

της ζωής. Το 2005 σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου οργανισμού υγείας εκτιμάται ότι πέθαναν 7,6 εκατομμύρια άνθρωποι μόνο από καρκίνο.<sup>1</sup> Στις εντατικές μονάδες (ΜΕΘ) ένα ποσοστό περίπου 20 % των ασθενών που εισάγονται τελικά πεθαίνει, το ποσοστό αυτό βέβαια μπορεί να είναι και μεγαλύτερο ανάλογα με τη ΜΕΘ.<sup>2,3</sup> Αν υπολογίσουμε τώρα ότι

για κάθε άνθρωπο που πρόκειται να πεθάνει κατά μέσο όρο 5 ακόμα άνθρωποι, συγγενείς και φίλοι του εμπλέκονται και επηρεάζονται άμεσα, τότε γίνεται κατανοητό το πόσο πολλούς ανθρώπους αφορά ο θάνατος.<sup>4</sup> Συνεπώς ως προσωπικό υγείας δεν μπορούμε να αποφεύγουμε να ασχοληθούμε με το γεγονός του θανάτου και να μην κάνουμε ότι είναι δυνατόν για την ανακούφιση, την παροχή βοήθειας και την προστασία των δικαιωμάτων αυτών των ανθρώπων.

## ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΕΘΑΙΝΟΥΝ

Τα δικαιώματα των ασθενών που πεθαίνουν, για διάφορους λόγους, συχνά καταπατώνται. Ένας σημαντικός λόγος είναι, ότι οι ασθενείς αυτοί αδυνατούν να προστατέψουν οι ίδιοι τα δικαιώματά τους, είτε γιατί είναι συναισθηματικά φορτισμένοι, είτε γιατί καθώς η νόσος εξελίσσεται, χάνουν την νοητική τους ικανότητα. Σήμερα στην πλειοψηφία τους οι άνθρωποι, εν αντιθέσει με το παρελθόν, πεθαίνουν στα νοσοκομεία μακριά από τον προστατευτικό κλοιό των δικών τους. Κατά το παρελθόν η απουσία των τεχνολογικών μέσων υποβοήθησης και διατήρησης της ζωής, και η γεωγραφική εγγύτητα των οικογενειών είχαν σαν αποτέλεσμα πολλοί άνθρωποι να πεθαίνουν στο σπίτι τους κοντά στα οικεία τους πρόσωπα. Ενδεικτικά γύρω στο 1900 το 85% των ανθρώπων πέθαινε στο σπίτι του ενώ στα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 50 %. Επιπλέον οι ασθενείς τελικού σταδίου συχνά είναι άτομα μεγάλης ηλικίας, πολλές φορές μόνα και γι αυτό είναι επιπλέον ευάλωτα.<sup>3,4,5</sup>

Άλλος λόγος ιδιαίτερα σημαντικός, είναι η έλλειψη ανοιχτής επικοινωνίας. Ο θάνατος αποτελεί δυσάρεστο συμβάν, συγκινησιακά φορτισμένο και για αυτό το λόγο οι πιο πολλοί άνθρωποι μεταξύ αυτών και οι επαγγελματίες υγείας αποφεύγουν να μιλήσουν ανοιχτά γι αυτόν. Συχνά αποκρύπτεται η αλήθεια από τον άρρωστο, σε μια προσπάθεια προστασίας είτε του αρρώστου, προκειμένου να διατηρήσει την ελπίδα του, είτε του προσωπικού υγείας το οποίο εξαιτίας δικών του άλυτων βιωμάτων δεν μπορεί να διαχειριστεί το θέμα του θανάτου. Η έλλειψη επικοινωνίας, οδηγεί σε παρανοήσεις σχετικά με το τι ακριβώς ο ασθενής επιθυμεί για το θεραπευτικό του πλάνο και σε προβλήματα καταπάτησης των δικαιωμάτων του.<sup>5,6</sup>

Τέλος ιδιαίτερα σημαντικός λόγος, είναι η ραγδαία ανάπτυξη της ιατρικής τεχνολογίας κατά την δεκαετία του 1960 και μέχρι σήμερα. Η νέα τεχνολογία, σε συνδυασμό με την ανακάλυψη νέων φαρμάκων, οδήγησε σε ριζικές αλλαγές στο χάρτη της υγείας.

Έχουμε αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, μείωση της παιδικής θνησιμότητας και αυτά αποτελούν τη θετική επίδραση της αλλά παράλληλα έχουμε και την εμφάνιση προβλημάτων πρωτόγνωρων. Στις μέρες μας ο θάνατος έχει να κάνει και με την επιλογή. Μπορούμε να επιλέξουμε να επέμβουμε δραστικά και να μεταβάλλουμε την φυσική πορεία αρκετών νοσημάτων προσφέροντας θεραπεία ή παράταση της ζωής και αναβολή του θανάτου. Πολλοί άνθρωποι που πρώτα θα πέθαιναν, χάρη στη χρήση τεχνολογίας υποβοήθησης της ζωής επιβιώνουν. Τέτοιες επιθετικές παρεμβάσεις που μπορούν να εφαρμοστούν, είναι ο μηχανικός αερισμός, η συνεχής αιμοκάθαρση, η τεχνητή ενυδάτωση και διατροφή, η χορήγηση ινóτροπων φαρμάκων, η χορήγηση αντινεοπλασματικών φαρμάκων κ.α.<sup>2</sup> Η επιβίωση όμως δεν είναι το μόνο ζητούμενο και σίγουρα δεν είναι το μόνο που ένας άρρωστος επιθυμεί. Η τεχνολογία και οι δυνατότητες που αυτή προσφέρει δεν λειτουργούν πάντα λυτρωτικά, ο θάνατος μέσα στη μοναξιά, σε ένα περιβάλλον τεχνολογικά εξοπλισμένο όπως αυτό των ΜΕΘ, εγείρει μεγαλύτερους φόβους από τον θάνατο αυτόν καθ' αυτόν.<sup>6</sup> Συχνά οι παρενέργειες θεραπειών όπως αυτές της χημειοθεραπείας βιώνονται χειρότερα από την ίδια την επιβάρυνση της νόσου.<sup>7</sup> Όταν το αποτέλεσμα των αποφάσεων των ειδικών είναι η θεραπεία, δεν τίθεται ηθικό δίλημμα, ο άρρωστος προσεγγίζει τους χώρους παροχής υγείας γι' αυτόν ακριβώς το λόγο. Στην περίπτωση όμως της παράταση μιας μαρτυρικής ζωής, αναδύονται προβλήματα διασφάλισης των δικαιωμάτων των αρρώστων σχετικά με την καταπάτηση των δικαιωμάτων τους για αυτονομία και για θάνατο με αξιοπρέπεια. Η παράταση της ζωής στα άτομα με νόσο τελικού σταδίου τις περισσότερες φορές σημαίνει απλώς παράταση της πορείας νόσου, χωρίς βελτίωση της ποιότητας της ζωής των αρρώστων που υποφέρουν. Έχουν ανακύψει αρκετά ηθικά διλήμματα με τη χρήση της τεχνολογίας. Ποιος είναι αυτός που παίρνει την απόφαση αναβολής ή επίστευσης του θανάτου για έναν άλλον άνθρωπο; Έχουμε το δικαίωμα να παρατείνουμε τη ζωή σε ασθενείς με μη αναστρέψιμη νόσο; Μέχρι ποιο σημείο μπορούμε να εφαρμόζουμε επιθετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις; Μέχρι ποιο σημείο έχουμε το δικαίωμα να παρατείνουμε μια μαρτυρική ζωή, παίρνοντας σημαντικές αποφάσεις ερήμην του άμεσα ενδιαφερομένου, του αρρώστου που υποφέρει; Κάπου στην διαδρομή της θεραπευτικής πορείας ιδιαίτερα στο χώρο της ΜΕΘ τα όρια της αρχής του «ωφελείν και μη βλάπτειν» γίνονται δυσδιάκριτα. Σε μεγάλη έρευνα που πραγματοποίησε ο οργανισμός American Association of Critical-Care Nurses στην οποία συμμετείχαν 1409



μέλη του, φάνηκε ότι συχνά οι αποφάσεις βασίζονται στις ανάγκες του προσωπικού υγείας παρά σε αυτές των αρρώστων, αυτό δεν συνιστά καταπάτηση των δικαιωμάτων των αρρώστων;<sup>6,8,9</sup>

## ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΕΘΑΙΝΟΥΝ

Το 1948 ο WHO με τη Διεθνή Διακήρυξη των Ανθρώπινων Δικαιωμάτων διακήρυξε για όλους τους ανθρώπους το δικαίωμα στην αξιοπρέπεια και στα ίσα δικαιώματα και πάνω σε αυτή τη βάση θεωρούνται και τα δικαιώματα των αρρώστων. Οι κώδικες της Ιατρικής και Νοσηλευτικής Δεοντολογίας καθορίζουν με σαφήνεια ποιες είναι οι υποχρεώσεις μας προκειμένου να διασφαλιστούν τα δικαιώματα των αρρώστων. Όταν τα δικαιώματα των αρρώστων αφορούν άτομα που βρίσκονται στο τελικό στάδιο νόσου τότε αποκτούν ιδιαίτερη βαρύτητα, γιατί συχνά οι ασθενείς αυτοί δεν είναι σε θέση να προστατέψουν οι ίδιοι τον εαυτό τους από αυθαιρεσίες και να διεκδικήσουν τα δικαιώματά τους ως ελεύθεροι άνθρωποι.

**Το δικαίωμα «στον καλό θάνατο»** έτσι όπως αυτός ορίζεται από τον ασθενή. Η έννοια «του καλού θανάτου» έχει διαφορετικό περιεχόμενο για κάθε άνθρωπο ανάλογα με τις προσωπικές αξίες και αντιλήψεις του και το γενικότερο πλαίσιο κουλτούρας του. Έρευνες έχουν δείξει ότι ο άρρωστος αντιλαμβάνεται την έννοια του καλού θανάτου διαφορετικά από την οικογένεια του και το προσωπικό υγείας. Στοιχεία που ο άρρωστος θεωρεί σημαντικά είναι:<sup>7,8,10,11,16</sup>

- η ανακούφιση από συμπτώματα
- η συμμετοχή στη λήψη αποφάσεων
- η ενημέρωση και πλήρη διαφάνεια
- ο θάνατος σε οικείο περιβάλλον
- η παρουσία των αγαπημένων του προσώπων
- η παροχή βοήθειας σε άτομα που υποφέρουν με παρόμοιο πρόβλημα υγείας

Τα παραπάνω αποτελούν στοιχεία που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής σε αυτό το τελικό στάδιο. Το προσωπικό υγείας οφείλει να γνωρίζει τις επιθυμίες του ατόμου και να προσπαθεί να τις ικανοποιήσει. Έρευνες έχουν δείξει ότι αυτό που κυρίως φοβάται ο ασθενής και οι οικείοι του δεν είναι ο θάνατος αλλά ο «κακός θάνατος». Ως κακό θάνατο θεωρούν:<sup>2,3</sup>

- τον θάνατο μέσα στους πόνους
- την επιβάρυνση της οικογένειας
- το να μη τους δοθεί η ευκαιρία να αποχαιρετήσουν τους δικούς τους
- το να μη τους δοθεί η ευκαιρία να διευθετήσουν διάφορες εκκρεμότητες

Αποφεύγοντας να μιλήσουμε ανοιχτά για τον θάνατο ή καθησυχάζοντας εύκολα τον ασθενή δίνοντας

ψεύτικες ελπίδες βάζουμε φραγμούς στην αληθινή επικοινωνία και στερούμε την ευκαιρία από τον ασθενή να εκφράσει τις ανησυχίες του και να επιλύσει οτιδήποτε τον απασχολεί.<sup>5</sup>

Ο θάνατος μέσα στους πόνους, είναι αυτό που κυρίως φοβούνται οι άρρωστοι και συμβαίνει συχνά στους καρκινοπαθείς. Έρευνα που έγινε στην Αμερική σε δείγμα 9000 ασθενών, έδειξε ότι σε ένα ποσοστό 40% οι ασθενείς τις τελευταίες 3 ημέρες της ζωής τους βιώνουν πόνο μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας.<sup>9</sup> Για την αντιμετώπιση του πόνου χορηγούνται κυρίως ναρκωτικά αναλγητικά φάρμακα, τα οποία συχνά δεν δίδονται σε επαρκή δοσολογία, γιατί το προσωπικό υγείας φοβάται λανθασμένα ότι ο άρρωστος θα εθιστεί σε αυτά ή ότι θα κατηγορηθεί για πρόκληση ευθανασίας εξαιτίας υπερβολικής δόσης. Ο άρρωστος όμως τελικού σταδίου, έχει χρόνο ζωής που κυμαίνεται από ώρες, ημέρες έως μερικές εβδομάδες δεν υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης εθισμού άρα γιατί να πεθάνει υποφέροντας. Η εκτίμηση του πόνου σε ασθενείς τελικού σταδίου γίνεται με βάση τις κλίμακες αξιολόγησης του πόνου εκτός από την περίπτωση αρρώστων που δεν επικοινωνούν όπου βασίζεται σε άλλες ενδείξεις όπως στις εκφράσεις του προσώπου, στη στάση του σώματος στα βρογχιτά κλπ. Ο πόνος είναι πολυδιάστατο φαινόμενο, έρευνες έχουν δείξει ότι η αίσθηση της μοναξιάς, η κατάθλιψη και οι πνευματικές ανησυχίες του ατόμου επιτείνουν την ένταση του συνεπώς χρειάζεται ολιστική προσέγγιση κατά την θεραπευτική αντιμετώπιση του. Σε κάθε περίπτωση ο άρρωστος είναι «ο ειδικός» και μόνο αυτός ξέρει αν ανακουφίζεται ή όχι από τις παρεμβάσεις μας.<sup>5,7,15</sup>

**Το δικαίωμα να αντιμετωπίζεται με σεβασμό:** Ο σεβασμός στην προσωπικότητα του ατόμου επιβάλλει να αποδεχόμαστε τον άρρωστο στην ολότητα του και να τον φροντίζουμε σαν να είναι ο εαυτός μας, επιβάλλει να γίνονται σεβαστές οι επιθυμίες του, οι αξίες και τα πιστεύω του. Το προσωπικό υγείας και αυτό έχει τη δική του κουλτούρα και υπάρχει κίνδυνος να κρίνει τον άρρωστο υπό το πρίσμα των δικών του αρχών. Σήμερα οι κοινωνίες μας είναι πολυπολιτισμικές συχνά καλούμαστε να προσφέρουμε φροντίδα σε άτομα διαφόρων εθνοτήτων με διαφορετική κουλτούρα από μας. Το να γνωρίζει επακριβώς το προσωπικό υγείας τις ιδιαίτερες αξίες που πηγάζουν από την κουλτούρα του κάθε ατόμου είναι ανέφικτο, η γνώση όμως των βασικών στοιχείων και αρχών της κουλτούρας του πληθυσμού που κατά πλειοψηφία καλείται να φροντίσει, είναι απαραίτητη για να είμαστε αποτελεσματικοί στην παροχή φροντίδας τελικού σταδίου και να διασφαλίζουμε το δικαίωμα των αρρώστων για σεβασμό στην προσωπικότητα του ατόμου.<sup>5,13,14,15</sup>



Ο σεβασμός στην αξία του ατόμου δεν έχει την ίδια βαρύτητα σε όλες τις χώρες. Σε χώρες δυτικής κουλτούρας όπως οι ΗΠΑ, η Αγγλία, η Αυστραλία ο σεβασμός στην αξία ατόμου είναι έννοια ιδιαίτερα σημαντική. Σε ανατολικές χώρες όμως όπως π.χ. στη Κίνα η έννοια της αξίας και του σεβασμού στο άτομο είναι υποδεέστερη από αυτήν του συνόλου, της οικογένειας, της κοινότητας.<sup>16</sup>

**Το δικαίωμα στον θάνατο με αξιοπρέπεια.** Η αξιοπρέπεια του ατόμου πηγάζει από τη λογική του, την πνευματική του ακεραιότητα, την ικανότητα της σύνθεσης των δεδομένων και λήψης λογικών αποφάσεων. Η ικανότητα αυτή διακρίνει τον άνθρωπο από τα υπόλοιπα έμβια όντα. Η αξιοπρέπεια στην περίπτωση αυτή δεν παρέχεται, τη φέρει το ίδιο το άτομο στις αξίες του, στη δύναμη του μυαλού του, ανεξαρτήτως αν πεθαίνει σε αναξιοπρεπείς ή μη συνθήκες. Από την άλλη, ένας άρρωστος μπορεί να πεθαίνει σε αξιοπρεπείς συνθήκες, αναξιοπρεπώς, έχοντας χάσει δηλαδή την πνευματική του ικανότητα και τον έλεγχο του εαυτού του. Το δικαίωμα στο θάνατο με αξιοπρέπεια σημαίνει ότι οφείλουμε να προστατεύουμε τη φυσική και ψυχο-πνευματική ακεραιότητα του αρρώστου, από παράγοντες που την απειλούν όπως το συνεχές υποφέρειν (suffering) από συμπτώματα που απαντώνται συχνά, όπως ο πόνος, η αϋπνία, η κούραση, η κατάθλιψη. Απαιτούνται εξατομικευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Επιπλέον μπορούμε να φροντίσουμε ώστε ο άρρωστος να ζει κατά το δυνατόν σε αξιοπρεπείς συνθήκες. Μέτρα που βοηθούν στην διασφάλιση του δικαιώματος για θάνατο με αξιοπρέπεια είναι:

- η παροχή φροντίδας που προάγει την άνεση του ασθενούς, η ανακούφιση από συμπτώματα.
- η νοσηλεία σε ήσυχο θάλαμο που επιτρέπει την ελεύθερη έκφραση συναισθημάτων του ασθενή και των οικείων του.
- η δυνατότητα ελεύθερου επισκεπτηρίου στα αγαπημένα πρόσωπα του ασθενή για να μη νοιώθει μοναξιά και να αισθάνεται ασφάλεια.
- η διατήρηση μόνο των απαραίτητων θεραπευτικών μέσων και το κλείσιμο όλων των alarms γιατί αποτελούν πηγή ανησυχίας.
- η δυνατότητα παρουσίας πνευματικού για την έκφραση των πνευματικών αναζητήσεων
- η δυνατότητα ψυχολογικής υποστήριξης από ειδικούς

Η διαχείριση των συμπτωμάτων η σωματική ευεξία, ο σεβασμός στις πνευματικές και ψυχολογικές ανάγκες του ατόμου αποτελούν ανάγκη και δικαίωμα για τη εξασφάλιση θανάτου με αξιοπρέπεια.<sup>5,17,18,19</sup>

**Το δικαίωμα στην ίση και βέλτιστη παροχή φρο-**

**ντίδας.** Κάθε άρρωστος έχει δικαίωμα με βάση την αρχή της ισότητας, στην δίκαιη παροχή φροντίδας. Όλοι οι άρρωστοι ανεξαρτήτως φύλου, εθνικότητας, χρώματος, κοινωνικοοικονομικής κατάστασης κ.λ. πρέπει να μπορούν να έχουν ίση πρόσβαση σε υπηρεσίες και να δέχονται την απαιτούμενη φροντίδα. Συχνά η αποτυχία θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς βιώνεται ως προσωπική ήττα από τη θεραπευτική ομάδα, με αποτέλεσμα το αίσθημα της ενοχής και αποτυχίας, να οδηγεί σε αποφυγή του αρρώστου και αναβολή των επισκέψεων στο δωμάτιο του. Ο άνθρωπος όμως εξακολουθεί να ζει και βιώνει αυτήν την απόρριψη. Η αίσθηση εγκατάλειψης επιτείνει το αίσθημα του υποφέρειν.<sup>5</sup>

Η αποτυχία θεραπείας της νόσου δεν αναιρεί το δικαίωμα του ασθενούς στην ίση παροχή φροντίδας, αυτό δεν σημαίνει ότι πρέπει να εξακολουθούμε να επιλέγουμε τις πιο επιθετικές παρεμβάσεις αλλά ότι το θεραπευτικό πλάνο πρέπει να τροποποιείται και να ακολουθεί τις ανάγκες του αρρώστου. Το όριο μεταστροφής του θεραπευτικού πλάνου από τη θεραπεία διάσωσης, όταν αυτή φαίνεται να είναι μάταιη, προς στην ανακουφιστική φροντίδα είναι κρίσιμο. Ιδιαίτερα στις ΜΕΘ όπου είναι περιβάλλον που χρησιμοποιείται η τεχνολογία σε υψηλό βαθμό, η κλινική εγρήγορση προκειμένου να γίνει αυτή η μεταστροφή, γλιτώνει τους ασθενείς από μάταιες θεραπευτικές διαδικασίες οι οποίες συχνά είναι επώδυνες και ακόμα συμβάλει στη μείωση του κόστους και στην καλλίτερη διαχείριση των κρεβατιών της ΜΕΘ όπου συχνά παρατηρείται έλλειψη.<sup>3,5,8,13</sup>

Η διασφάλιση του δικαιώματος στην ίση παροχή φροντίδας είναι υποχρέωση, σύμφωνα με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας Ν3418/28-11-2005(ΦΕΚ Α/287) στο άρθρο 29 ορίζεται το εξής: «Ο Ιατρός, σε περίπτωση ανίατης ασθένειας που βρίσκεται στο τελικό στάδιο, ακόμη κι αν εξαντληθούν όλα τα ιατρικά θεραπευτικά περιθώρια, οφείλει να φροντίζει για την ανακούφιση των ψυχοσωματικών πόνων του ασθενή. Του προσφέρει παρηγορητική αγωγή και συνεργάζεται με τους οικείους του ασθενή προς αυτή την κατεύθυνση. Σε κάθε περίπτωση συμπαρίσταται στον ασθενή μέχρι το τέλος της ζωής του και φροντίζει ώστε να διατηρεί την αξιοπρέπεια του μέχρι το σημείο αυτό».<sup>13</sup>

**Το δικαίωμα στην αυτονομία.** Κάθε άνθρωπος είναι μια ιδιαίτερη προσωπικότητα. Το δικαίωμα στην αυτονομία εκφράζει, την δυνατότητα του ατόμου να επιλέγει ελεύθερα μεταξύ διαφορετικών εναλλακτικών προτάσεων και να διαμορφώνει τη ζωή του όπως αυτό επιθυμεί. Επιτρέπει στον άρρωστο να κάνει τις επιλογές του, να δεχτεί ή να αρνηθεί τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, να πεθάνει στο νοσοκομείο ή στο σπίτι

να διαμορφώσει τη ζωή του σε αυτό το τελικό στάδιο όπως το ίδιο επιθυμεί. Σε θεωρητικό επίπεδο, γιατί στη χώρα μας η απουσία οργανωμένης και εξειδικευμένης παροχής φροντίδας στην κοινότητα, δημιουργεί ανασφάλεια και για αυτό το λόγο πολλοί άνθρωποι παραμένουν και πεθαίνουν στο νοσοκομείο παρά τις επιθυμίες τους για το αντίθετο. Σε χώρες όμως με ανεπτυγμένο το σύστημα πρωτοβάθμιας φροντίδας, όπως η Αγγλία, η ποιοτική παροχή φροντίδας τελικού σταδίου στο σπίτι είναι εφικτή.

Το δικαίωμα στην αυτονομία αναγνωρίζει ότι κάθε άνθρωπος έχει το δικό του σύστημα αξιών τη δική του κουλτούρα και κανείς δεν μπορεί να επιβάλει στον άλλον τις δικές του αξίες ακόμα και αν είναι ο ειδικός.<sup>10,20</sup>

**Το δικαίωμα στην ενημέρωση.** Οι άρρωστοι έχουν το δικαίωμα να συμμετέχουν στη λήψη αποφάσεων που αφορούν την υγεία τους. Η έννοια της «πληροφορημένης συναίνεσης» είναι κεντρική στην παροχή φροντίδας και σημαίνει ότι πριν από οποιαδήποτε ιατρική πράξη, πρέπει να προηγηθεί ενημέρωση του ασθενούς και η λήψη συναίνεσης. Αν ο ασθενής δεν διαθέτει ικανότητα λήψης απόφασης, η συναίνεση για την εκτέλεση οποιασδήποτε ιατρικής πράξης, δίδεται από τους οικείους του ή από τον δικαστικό συμπαραστάτη, εφόσον αυτός έχει ορισθεί. Σε αρκετές χώρες όπως η δική μας, όπου ο θεσμός της οικογένειας είναι αρκετά ισχυρός, η ενημέρωση και λήψη πληροφορημένης συναίνεσης, αφορά κυρίως την οικογένεια, γιατί υπάρχει μια τάση προστασίας του ασθενούς από τα δυσάρεστα νέα. Επιπλέον το προσωπικό υγείας φαίνεται να μην έχει καταλήξει ξεκάθαρα στον αν είναι ωφέλιμη για τον ασθενή η πλήρης διαφάνεια στην ενημέρωση. Σύμφωνα όμως με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας Ν3418/28-11-2005(ΦΕΚ Α/287) στο άρθρο 11 ορίζεται το εξής: «Ο Ιατρός έχει καθήκον αλήθειας προς τον ασθενή...» «Ο Ιατρός σέβεται την επιθυμία των ατόμων τα οποία επιλέγουν να μην ενημερωθούν. Στις περιπτώσεις αυτές ο ασθενής έχει το δικαίωμα να ζητήσει να ενημερώνεται άλλο ή άλλα πρόσωπα...»<sup>13</sup>

Η ενημέρωση του ασθενούς και η διασαφήνιση όλων των αποριών, συνεπώς είναι υποχρέωση του θεράποντα. Η ενημέρωση ως αφορά την πρόγνωση είναι και αρκετά δύσκολη είναι αναγκαία. Η αυθαίρετη και παράνομη στέρηση της αλήθειας σε αυτούς τους άρρωστους σημαίνει και στέρηση ευκαιριών. Αν ένας ο ασθενής γνωρίζει ότι είχε μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης ενδεχομένως θα συναινέσει για διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις ή θα φροντίσει για την έγκαιρη επίλυση σημαντικών θεμάτων για αυτόν για τα οποία δεν θα έχει δεύτερη ευκαιρία.<sup>5,21</sup>

Η έννοια της πληροφορημένης συναίνεσης, έχει ιδιαίτερη αξία στις δυτικές κυρίως κοινωνίες. Επιτρέπει στον άρρωστο, τη διατήρηση ως ένα βαθμό του ελέγχου για τη ζωή του και για θέματα που τον αφορούν. Οι ασθενείς και οι οικείοι τους, έχουν το δικαίωμα της ενημέρωσης, σε γλώσσα απλή και κατανοητή για οτιδήποτε αφορά τη διάγνωση, τη θεραπεία, τις πιθανές επιπλοκές την πρόγνωση. Η χρήση επιστημονικής ορολογίας πρέπει να αποφεύγεται και οι όποιες οδηγίες πρέπει να δίνονται και γραπτά για να μπορούν να ανατρέχουν και να διευκρινίζουν τις όποιες απορίες, γιατί λόγω της συναισθηματικής φόρτισης η πληροφορία που μεταδίδεται δεν γίνεται πάντα αντιληπτή. Ο σεβασμός στην αυτονομία του ατόμου, επιβάλει να ρωτάται πρώτα ο ασθενής αν και μέχρι ποιο σημείο θέλει να μάθει την αλήθεια και αν δεν επιθυμεί να ορίζει ο ίδιος το άτομο που επιθυμεί να ενημερώνεται αντί για αυτόν, για τα οποία δεν θα έχει δεύτερη ευκαιρία δράσης.<sup>20,22</sup>

#### **Το δικαίωμα πρόσβασης στον ιατρικό φάκελο.**

Ο ασθενής ή ο νόμιμος εκπρόσωπος σύμφωνα με το άρθρο 14 του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας Ν3418/28-11-2005(ΦΕΚ Α/287) έχει το δικαίωμα λήψης αντιγράφων του ιατρικού φακέλου του ασθενούς.<sup>13</sup>

#### **Το δικαίωμα συμμετοχής στη λήψη απόφασης**

Ο καθορισμός και η εφαρμογή του θεραπευτικού πλάνου απαιτεί την συναίνεση του ασθενή ή του εκπροσώπου του. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, ο ασθενής είναι δυνατόν να χάσει την νοητική του ικανότητα στην περίπτωση αυτή, την ευθύνη λήψης απόφασης την φέρει ο εκπρόσωπος που έχει ορίσει ο ασθενής ή το κράτος. Σύμφωνα με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας Ν3418/28-11-2005(ΦΕΚ Α/287) στο άρθρο 29 ορίζεται το εξής: «Ο Ιατρός λαμβάνει υπόψη τις επιθυμίες που έχει εκφράσει ο ασθενής, ακόμα και αν, κατά τον χρόνο της επέμβασης, ο ασθενής δεν είναι σε θέση να τις επαναλάβει».<sup>13,20,21,22</sup>

Σε πολλές χώρες η συζήτηση για θέματα που αφορούν αποφάσεις σχετικά με τις θεραπευτικές επιλογές γίνονται αρκετά νωρίς πριν ο ασθενής εισέλθει στο τελικό στάδιο, όταν ακόμη είναι σε θέση να αποφασίσει ο ίδιος για τη ζωή του. Ο ασθενής ενημερώνεται για την πιθανή έκβαση της υγείας του και καλείται να σκεφτεί και να αποφασίσει ο ίδιος εκ των προτέρων για το τι επιθυμεί να γίνει στο μέλλον (advance directives) όταν η θεραπεία θα είναι μάταιη. Οι επιθυμίες του ασθενούς καταγράφονται και στη συνέχεια ο ίδιος τις υπογράφει. Αν στη διάρκεια της θεραπείας που θα ακολουθήσει αλλάξει γνώμη, διατηρεί το δικαίωμα τροποποίησης των θεραπευτικών κατευθύνσεων που είχε ορίσει. Οι συζητήσεις για τη φροντίδα τελικού σταδίου είναι δύσκολες και συναισθηματικά φορτι-

σμένες, είναι όμως πολύτιμες γιατί διασφαλίζονται τα δικαιώματα του ασθενούς. Το προσωπικό υγείας μαθαίνει τις επιθυμίες και τις απόψεις του αρρώστου και διευθετούνται θέματα που διαφορετικά με την αποσιώπηση του επικείμενου θανάτου δεν θα ήταν εφικτό. Στα πλαίσια αυτής της ενημέρωσης ο ασθενής μπορεί να υπογράψει οδηγία μη εφαρμογής μέσω διασώσης (Do not resuscitate order / DNR) δηλαδή μη εφαρμογής καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης σε περίπτωση ανακοπής. Έτσι με απόφαση του ίδιου και χωρίς να φέρουν το βάρος αυτής της απόφασης οι οικείοι του δίνεται ένα τέλος στην ανώφελη αναβολή του θανάτου και στο υποφέρειν. Συχνά δε για τη λήψη απόφασης προκύπτουν προβλήματα έλλειψης ομοφωνίας μεταξύ των μελών της οικογένειας τα οποία με αυτόν τον τρόπο αποφεύγονται.<sup>6,23</sup> Την απόφαση για DNR μπορεί να τη λάβει και ο ίδιος ο γιατρός για ασθενή που προσέρχεται στα επείγοντα όταν όλα τα κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν το μάταιο της εφαρμογής θεραπείας υποστήριξης.<sup>2</sup>

**Το δικαίωμα άρνησης αποδοχής της θεραπείας.** Σύμφωνα με τον νόμο ο ασθενής έχει το δικαίωμα να αρνηθεί να λάβει την θεραπεία που του προτείνεται αφού πρώτα ενημερωθεί για τις συνέπειες αυτής της άρνησης.<sup>13</sup>

Συχνά είτε οι ασθενείς τελικού σταδίου είτε οι συγγενείς τους επιθυμούν να βάλουν τέλος σε αυτήν την πορεία του υποφέρειν. Όταν το αίτημα είναι από την πλευρά του αρρώστου, η θεραπευτική ομάδα οφείλει να διερευνήσει για την ύπαρξη κατάθλιψης ή άλλων δυσάρεστων συμπτωμάτων, όπως ο πόνος γιατί συνδέονται με ανάπτυξη αυτοκτονικού ιδεασμού. Η ύπαρξη κατάθλιψης συχνά υποεκτιμάται και δεν θεραπεύεται γιατί όλοι αναμένουμε οι ασθενείς αυτοί να νοιώθουν θλίψη σαν αποτέλεσμα όλων των απωλειών που βιώνουν. Στη χώρα μας η ευθανασία είτε ως ενεργητική πράξη είτε ως υποβοήθηση σε αυτοκτονία δεν επιτρέπεται νομικά. Σύμφωνα με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας Ν3418/28-11-2005(ΦΕΚ Α/287) στο άρθρο 29 αναφέρεται ότι: «Ο Ιατρός οφείλει να γνωρίζει ότι η επιθυμία του ασθενή να πεθάνει, όταν αυτός βρίσκεται στο τελικό στάδιο, δεν συνιστά νομική δικαιολόγηση για τη διενέργεια πράξεων οι οποίες στοχεύουν στην επίσπευση του θανάτου». Δεν επιτρέπεται επίσης η απόσυρση της θεραπευτικής υποστήριξης υποβοήθησης της ζωής ακόμα και αν όλες οι ενδείξεις, δείχνουν το μάταιο της συνέχισης των επιθετικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Μόνο στην περίπτωση που υπάρχουν εκ των προτέρων δηλούμενες επιθυμίες του ασθενή για απόσυρση της υποβοήθησης υποστήριξης της ζωής, η θεραπευτική ομάδα έχοντας τα δεδομένα που τεκμηριώνουν το

μάταιο της συνέχισης της υποστήριξης και βασιζόμενη στο δικαίωμα του ασθενούς για αυτονομία μπορεί να προβεί στις παραπάνω ενέργειες.<sup>3,26,27,28</sup>

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι ασθενείς σε τελικό στάδιο νόσου και οι οικογένειες τους αποτελούν ένα αρκετά ευάλωτο τμήμα του πληθυσμού, τα δικαιώματα των οποίων συχνά καταστρατηγούνται. Η φροντίδα που παρέχεται στο τελικό στάδιο, επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και τη διαδικασία αποδοχής του θανάτου και στη συνέχεια την ομαλή επανένταξη της οικογένειας. Η προστασία των δικαιωμάτων των αρρώστων που πεθαίνουν, συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους και αποτελεί αναγκαιότητα αν θέλουμε να θεωρούμαστε πολιτισμένοι.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.who.org. Cancer control. Knowledge into action. WHO Guide for effective programmes 2007.
2. 11<sup>ο</sup> Θεματικό Συνέδριο. Εντατική θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Κλινικές περιπτώσεις & Σπάνια νοσήματα Αθήνα 2008:234-246,288-297.
3. Faber-Langendoen K, Lanken P. Dying patients in the intensive care unit: Foregoing treatment, maintaining care. *Ann Intern Med.* 2000, 133:886-893.
4. Singer P, Bowman K. Quality end-of-life care: a global perspective. *BMC Palliative Care* 202, 1:4.
5. Παπαδάτου Δ, Αναγνωστόπουλος Φ. Η Ψυχολογία στο χώρο της υγείας. Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα. Αθήνα 1999: 96-108, 135-172.
6. Ιωαννίδου Ε, Γαλανάκης Ε. Ο πρόσφατος κώδικας ιατρικής δεοντολογίας, η ενημέρωση του ασθενούς με κακοήθεια και η εμπλοκή της ελληνικής οικογένειας. *Arch Hell Med* 2008,25(2):224-230.
7. Corner J, Bailey C. Νοσηλευτική Ογκολογία. Το πλαίσιο της φροντίδας. Επιμέλεια Ελισσάβετ Πατηράκη-Κουρμπάνη. Εκδόσεις Πασχαλίδης. Αθήνα 2006:205-222, 351-355.
8. Stewart A, et al. The Concept of Quality of life of Dying Persons in the context of Health Care System. *J pain and Symptom Manage*1999, 17: 93-108.
9. Pantilat S, Isaac M. End-of-life Care for the Hospitalized Patient. *Med Clin N Am* 2008 92: 349-370.
10. Steinhauer K et al. In search of a Good Death: Observations of Patients, Families, and Providers. *Ann Intern Med.* 2000,132: 825-832
11. European Society for Medical Oncology. A good death for cancer patients: still a dream? 2006,17:733-734.
12. Wlody G. Nursing management and organizational ethics in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007.35(suppl.): s29-s35.

13. Εφημερίς της Κυβέρνησης.2005 Αρ.Φύλλου 287, τεύχος 1.
14. www.cancer.org. The patients Bills of rights/ Making treatment decisions.
15. Beckstrand R, Callister L, Kirchhoff K. Providing a "good death": Critical care nurses' suggestions for improving end-of-life care.
16. Crawley et al. Strategies for Culturally Effective End-of-life Care. *Ann Intern Med.*2002, 136: 673-679.
17. McClain C, Rosenfeld B, Breitbart W. Effect of spiritual well-being on end-of-life despair in terminally-ill cancer patients. *Lancet* 2003, 361:1603-07.
18. Chochinov H et al. Dignity therapy: A Novel Psychotherapeutic intervention for patients near the end of life. *J Clin Oncol* 2005, 23: 5520--5525.
19. Allmark P. Death with dignity. *J Med Ethics* 2002,28: 255-257
20. Crane M, Wittink M, Doukas D. Respecting end-of-life treatments preferences. *Am Fam Physician* 2005, 73:1263-1270.
21. Teno J et al. Patient -focused, Family-Centered End-of-life Medical Care: views of the guidelines and bereaved family members. *J Pain Symptom Manage* 2001, 22:738-751.
22. Harris J. Consent and end of life decisions. *J Med Ethics* 2003, 29: 10-15.
23. Demme R et al. Ethical issues in palliative care. *Anesthesiology Clin N Am.*2006, 24:129-144.
24. Bowman K. Communication, negotiation, and mediation: dealing with conflict in end-of-life decisions. *Journal of Palliative care* 16 supplement /2000, S17- S23.
25. Derse A. Ethics and the law in emergency medicine. *Emerg Med Clin N Am.*2006, 24:547-555.
26. Block S. Assessing and managing depression in the terminally ill patients. *Ann Intern Med* 2000, 132: 209-218.
27. Emanuel E. Depression, Euthanasia, and improving end-of-life care. *J Clin Oncol.*2005, 23(27):6456-6458.
28. Wilson et al. Attitudes of terminally ill patients toward Euthanasia and Physician-Assisted Suicide. *Arch Intern Med.* 2000, 160: 2454-2460.



# Ανακουφιστική φροντίδα και μαθήματα ζωής

A-M Τερζή

## SUMMARY

**TERZI A-M. Palliative Care and Life Lessons.** *It is difficult to relate to death before life forces us to do so. However, death belongs to the essence of life. We have asked from people who are dying to become our teachers because we are unable to experiment with death or to experience death before it's time. We must rely on the guidance of those who have been confronted by illnesses that are a threat to their lives. People make enormous changes before their life line has been cut. There is a large amount of literature that spreads the knowledge and the lessons taught at the end of life to those who still have time to make changes in their life. One of the most extraordinary lessons that are taught by our teachers is that life does not end with the diagnosis of a terminal illness; it virtually just then begins. The fundamental lesson taught by terminal patients is to live each day to its limit. One of the most remarkable and prominent professionals of palliative and psychotherapeutic care of patients with terminal illnesses is Ms. Elisabeth Kubler Ross. By presenting part of her written work I have attempted to summarize the main lessons that are obtained by the carers of dying patients, as shown from her experience. They are lessons that were discovered late by dying patients; hence they found time to teach us- who still have time- about their value. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 309-314, 2009.***

**Key words:** Death, loss, lessons, palliative care.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι δύσκολο να σχετιστούμε με το θάνατο πριν η ζωή μας αναγκάσει να το κάνουμε, όμως ο θάνατος ανήκει στην πεμπτουσία της ζωής. Έχουμε ζητήσει από τους ανθρώπους που πεθαίνουν να γίνουν οι δάσκαλοί μας, επειδή δεν μπορούμε να πειραματιστούμε με το θάνατο ή να τον βιώσουμε πριν έρθει η ώρα του. Θα πρέπει να βασιστούμε στην καθοδήγηση εκείνων που έχουν έρθει αντιμέτωποι με ασθένειες που απειλούν τη ζωή. Οι άνθρωποι κάνουν τεράστιες αλλαγές πριν κοπεί το νήμα της ζωής τους. Υπάρχει πλούσια βιβλιογραφία που μεταφέρει τη γνώση και τα μαθήματα από το τέλος της ζωής σε ανθρώπους που έχουν ακόμα πολύ χρόνο για να κάνουν αλλαγές στη ζωή τους και να τις ακολουθήσουν. Ένα από τα πιο εκπληκτικά μαθήματα που μας προσφέρουν οι δάσκαλοί μας είναι ότι η ζωή δεν τελειώνει με τη διάγνωση μια καταληκτικής νόσου- ουσιαστικά τότε μόλις αρχίζει. Το βασικότερο μάθημα που μας διδάσκουν οι άνθρωποι που πεθαίνουν είναι να ζούμε την κάθε μέρα στα όριά της. Από τους πιο αξιόλογους και διακεκριμένους στο χώρο της ανακουφιστικής και ψυχοθεραπευ-

τικής υποστήριξης και φροντίδας ασθενών με καταληκτικές νόσους είναι η Κα Elisabeth Kubler Ross. Παρουσιάζοντας ένα μέρος από το γραπτό της έργο έχω προσπαθήσει να συνοψίσω τα κυριότερα μαθήματα που η εμπειρία της έδειξε ότι αποκομίζουν οι φροντιστές των ασθενών αυτών. Πρόκειται για κάποια μαθήματα τα οποία, αν και έμαθαν αργά, οι ασθενείς πρόλαβαν να διδάξουν την πολυτιμότητα αυτών σε εμάς που έχουμε το χρόνο να τα διδαχτούμε. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 309-314, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Θάνατος, απώλεια, μαθήματα, ανακουφιστική φροντίδα.

Όλοι μας, σε αυτό το διάστημα που αποκαλούμε ζωή, έχουμε κάποια μαθήματα να πάρουμε. Αυτό το αντιλαμβάνεται κανείς καλύτερα όταν δουλεύει με ανθρώπους που διανύουν τις τελευταίες στιγμές της ζωής τους. Οι άνθρωποι αυτοί μαθαίνουν πολλά στο τέλος της ζωής τους, συνήθως όταν είναι πλέον πολύ αργά για να τα εφαρμόσουν. Εμείς όμως ως επαγγελματίες υγείας, που βρισκόμαστε κοντά στους ασθενείς αυτούς καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας τους αυτής, έχουμε τη μοναδική ευκαιρία να διευρύνουμε τις δικές μας αξίες, και να πάρουμε τα δικά μας μαθήματα ζωής.

Τα μαθήματα ζωής δεν είναι όλα ευχάριστα, όλοι όμως αντιλαμβανόμαστε ότι εμπλουτίζουν τον ιστό της ζωής. Γιατί λοιπόν να περιμένει κανείς το τέλος της ζωής του για να μάθει αυτά που μπορεί να μάθει σήμερα; Μέσα από τη διαδρομή των μαθημάτων των ασθενών, μπορούμε να επωφεληθούμε και να αποκομίσουμε μαθήματα για τις ύστατες αλήθειες γύρω από τη ζωή μας, τα μυστικά της ίδιας της ζωής.

Έχουμε βρεθεί πάνω σ' αυτή τη γη για να μάθει ο καθένας μας τα δικά του μαθήματα. Δεν μπορεί κανείς άλλος να πει ποια είναι τα δικά μας μαθήματα, καθώς η πορεία της ανακάλυψής τους είναι κομμάτι του προσωπικού μας ταξιδιού. Η ζωή μας παραδίδει μαθήματα, οικουμενικής αλήθειας που μας διδάσκουν τα θεμελιώδη στοιχεία της αγάπης, του φόβου, της δύναμης, της απώλειας, της ευτυχίας, των σχέσεων και της αυθεντικότητας. Δεν είναι η πολυπλοκότητα της ζωής που μας κάνει δυστυχισμένους σήμερα. Αυτό που μας φέρνει δυστυχία είναι η απώλεια της θεμελιακής της απλότητας.

**Τα βασικότερα μαθήματα ζωής που παίρνουν οι ασθενείς είναι:**

#### **Το μάθημα της Αυθεντικότητας**

Ένα ουσιαστικό μάθημα της ζωής είναι να ανακαλύψουμε τους αυθεντικούς εαυτούς μας και να διακρίνουμε την αυθεντικότητα στους άλλους. Όταν βλέπουμε ανθρώπους να παλεύουν με τις αρρώστιες, αντιλαμβανόμαστε καθαρά ότι για να δούμε ποιοι είμαστε πραγματικά είμαστε πρέπει να αποβάλουμε

οτιδήποτε δεν είναι αυθεντικά δικό μας. Όταν κοιτάμε ανθρώπους που πεθαίνουν, δε βλέπουμε τα ελαττώματά, τα λάθη ή τις αρρώστιες που βλέπαμε πριν. Εκείνη τη στιγμή βλέπουμε μόνο εκείνους, επειδή στο τέλος της ζωής γίνονται γνήσιοι, πιο ειλικρινείς, πιο ο εαυτός τους- ακριβώς όπως τα παιδιά και τα βρέφη.

Δυστυχώς, τα εγγενή μας δώρα είναι συχνά κρυμμένα πίσω από τις μάσκες και τους ρόλους που έχουμε υιοθετήσει. Οι ρόλοι- όπως αυτός του γονέα, του υπαλλήλου, του επαναστάτη, ή του στοργικού παιδιού- μπορεί να γίνουν οι «βράχοι» που θάβουν τους αληθινούς εαυτούς μας. Άλλοτε συνειδητά και άλλοτε ασυνείδητα, καθώς αλλάζουν οι περιστάσεις και οι νέες συνθήκες μας στεναχωρούν, υιοθετούμε νέους ρόλους.

Η ουσία του ποιοι είμαστε επιβάλλει να τιμάμε την πληρότητα της ανθρώπινης μας υπόστασης, στην οποία ανήκουν και τα σκοτεινά κομμάτια της ύπαρξής μας, τα κομμάτια που συχνά προσπαθούμε να κρύψουμε. Το ιδανικότερο είδος τελειοποίησης του ποιοι είμαστε επιβάλλει να είμαστε ειλικρινείς για τις ατέλειές μας.

#### **Το μάθημα της Αγάπης**

Ορισμένοι αφιερώνουν όλη τους τη ζωή αναζητώντας την αγάπη. Φοβόμαστε πως δε θα την αποκτήσουμε ποτέ, πως όταν τη βρούμε, θα τη χάσουμε ή την παίρνουμε ως δεδομένη. Οι περισσότεροι από εμάς επιθυμούν μία άνευ όρων αγάπη, την αγάπη που υπάρχει εξαιτίας αυτού που είμαστε παρά αυτού που κάνουμε ή δεν κάνουμε. Είναι θλιβερό ότι το μεγαλύτερο μέρος της αγάπης που βιώνουμε είναι ασφυκτικά γεμάτο με όρους. Μας αγαπούν για τα πράγματα που κάνουμε για τους άλλους, για τα χρήματα που κερδίζουμε, για το πόσο αστείο είμαστε, για το πώς συντηρούμε το σπίτι μας κ.λπ.

Δυσκολευόμαστε να αγαπήσουμε τους ανθρώπους ακριβώς όπως είναι, σαν να ψάχνουμε προφάσεις για να μην αγαπήσουμε τους άλλους. Την ευτυχία στην αγάπη μπορούμε να τη βρούμε μόνο όταν χαλαρώνουμε τους όρους που θέτουμε στην μεταξύ μας αγάπη.

Η ζωή έχει τα σκαμπανεβάσματά της. Δεν μπορούμε να λύσουμε όλα τα προβλήματα των αγαπημένων μας, μπορούμε όμως, συνήθως, να είμαστε εκεί για κάποιον. Το να είμαστε εκεί σημαίνει τα πάντα, στην αγάπη, στη ζωή και στο θάνατο. Στην περίπτωση των επαγγελματιών υγείας όπου αυτοί συχνά είναι κοντά στα αγαπημένα πρόσωπα άλλων, η παρουσία τους και μόνο ακόμα και εάν δε γνωρίζουν το όνομα του προσώπου στο οποίο συμπαρίστανται, είναι μια πανίσχυρη πράξη αγάπης.

### **Το μάθημα των Σχέσεων**

Η ιδέα ότι οι σχέσεις είναι μεγάλες ευκαιρίες για μάθηση μπορεί στην αρχή να μας φαίνεται παράξενη. Μπορεί όμως να είναι και οι πιο σπουδαίες ευκαιρίες που είχαμε ποτέ για να μάθουμε, να αναπτυχθούμε, να αγαπήσουμε και να αγαπηθούμε.

Συνήθως πιστεύουμε ότι σχετιζόμαστε με λίγους ανθρώπους, κυρίως με αυτούς που είναι σύντροφοί μας και κάποιοι σημαντικοί άλλοι. Η αλήθεια είναι ότι έχουμε σχέσεις με κάθε άνθρωπο με τον οποίο συναντιόμαστε. Εμείς είμαστε ο κοινός παρανομαστής σε κάθε μια από τις σχέσεις αυτές, από τις πιο στενές και έντονες μέχρι τις πιο απόμακρες και τυπικές. Κάθε σχέση είναι σημαντική· ακόμα και η πιο τετριμμένη επαφή με έναν άγνωστο περαστικό μπορεί να μας διδάξει πολλά για τον εαυτό μας.

Δεν υποτίθεται ότι όλες οι σχέσεις μας θα κρατήσουν αιώνια· ορισμένες είναι φτιαγμένες για να τελειώσουν. Ορισμένες σχέσεις ολοκληρώνονται μόνο όταν ένα πρόσωπο πεθάνει· άλλες ολοκληρώνονται κατά τη διάρκεια της ζωής μας. Πρέπει να βλέπουμε τις σχέσεις μέσα από το πρίσμα του πόσο ολοκληρωμένες ή ανολοκλήρωτες είναι και του πώς μπορούμε να τις ολοκληρώσουμε με τον καλύτερο τρόπο.

### **Το μάθημα της Απώλειας**

Ζώντας την εμπειρία της απώλειας, ζούμε ταυτόχρονα και την εμπειρία αυτών που αγαπάμε. Ερχόμαστε στον κόσμο αυτόν υποφέροντας από την απώλεια του τόπου της μήτρας. Ζούμε τους πρώτους μας έρωτες, μόνο και μόνο για να τους χάσουμε. Στα χρόνια που έρχονται χάνουμε δασκάλους, φίλους, χάνουμε και τα παιδικά μας όνειρα. Η προσπάθειά μας να βρούμε κάπου τη μονιμότητα είναι αδιέξοδη και τελικά μαθαίνουμε ότι η προσπάθειά μας να κρατήσουμε τα πάντα, όπως και η προσπάθειά μας να αποτρέψουμε την απώλεια, δε μας δίνει ασφάλεια.

Δε μας αρέσει να βλέπουμε τη ζωή έτσι, αλλά μας αρέσει να προσποιούμαστε ότι η ζωή μας, όπως και τα πράγματα που αυτή περιλαμβάνει, θα κρατήσουν αιώνια. Είναι εκπληκτικό να βλέπει κανείς τις προ-

σποίσεις στις οποίες εμμένουν πολλές οικογένειες που έχουν ανθρώπους με καταληκτικές ασθένειες. Δε θέλουν να μιλούν για τις απώλειες τις οποίες βιώνουν και σίγουρα δε θέλουν να κάνουν καμιά νύξη γι' αυτό στα αγαπημένα τους πρόσωπα που πεθαίνουν. Εκτός από αυτούς όμως, και το προσωπικό του νοσοκομείου προτιμά να μη λέει τίποτα στους ασθενείς του. Γελιόμαστε αν νομίζουμε πως οι άνθρωποι που πλησιάζουν το τέλος της ζωής τους δε συνειδητοποιούν αυτή την κατάσταση και αν νομίζουμε πως αυτό ουσιαστικά τους βοηθά.

Είναι γνωστά τα στάδια της απώλειας: η άρνηση, ο θυμός, η διαπραγματεύση, η κατάθλιψη και τέλος, η αποδοχή. Δεν περνάμε όλοι από τα πέντε αυτά στάδια κάθε φορά που βιώνουμε μία απώλεια και οι αντιδράσεις μας δεν εκδηλώνονται πάντα με αυτή τη σειρά. Επίσης, μερικές φορές περνάμε από το ίδιο στάδιο. Ότι και να νιώθουμε χάνοντας ένα πρόσωπο ή κάποιο αντικείμενο, είναι ακριβώς αυτό που έπρεπε να νιώθουμε. Τις απώλειες τις νιώθουμε έτσι ακριβώς όπως είναι. Μας αφήνουν με μια αίσθηση κενότητας, αβοήθητους, ακινητοποιημένους, παραλυμένους, ανάξιους, θυμωμένους, θλιμμένους, και φοβισμένους.

Ίσως η μόνη βεβαιότητα σχετικά με την απώλεια είναι ότι ο χρόνος μας θεραπεύει. Δυστυχώς, η θεραπεία δεν είναι πάντα άμεση· η όλη διαδικασία έχει σκαμπανεβάσματα-ανεβαίνουμε αργά στην πληρότητα και μετά βυθιζόμαστε στην απόγνωση· κάποια στιγμή φαίνεται να παλινδρομούμε και ξαφνικά κινούμαστε εμπρός· μετά νιώθουμε πως είμαστε και πάλι στην αρχή.

Ένας από τους σκοπούς που υπηρετεί η απώλεια στη ζωή μας είναι ότι μας ενώνει. Μας βοηθά να κατανοούμε βαθύτερα ο ένας τον άλλον. Μας συνδέει μεταξύ μας με έναν μοναδικό τρόπο, που κανένα άλλο μάθημα ζωής δεν μπορεί να μας προσφέρει. Όταν είμαστε δεμένοι στην εμπειρία της απώλειας, νοιαζόμαστε ο ένας τον άλλον και βιώνουμε ο ένας τον άλλον με έναν νέο και πολύ έντονο τρόπο.

Η απώλεια είναι κάτι περίπλοκο και κανείς δεν μπορεί να προβλέψει την αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει. Η θλίψη είναι προσωπική και τα συναισθήματα μπορεί να είναι αντικρουόμενα, ετεροχρονισμένα και κατακλυσμικά. Μία απώλεια, ή ακόμα και μία πιθανή απώλεια, αγγίζει πολλές ζωές: την οικογένεια, τους φίλους, τους συναδέλφους και τους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν τον ασθενή. Όλοι πονάνε, όλοι νιώθουν την απώλεια.

### **Το μάθημα της Δύναμης**

Η προσωπική μας ικανότητα για δράση είναι το εγγενές μας δώρο και η πραγματική μας δύναμη.

Δυστυχώς, πολύ συχνά το ξεχνάμε, με πολλούς και διάφορους τρόπους και χωρίς να το συνειδητοποιούμε. Ο σκοπός της δύναμής μας είναι να μας βοηθήσει να κάνουμε αυτό που θέλουμε, να γίνουμε όλα εκείνα που μπορούμε να γίνουμε. Δεν μας έχει δοθεί μόνο για να κάνουμε αυτά που «πρέπει» να κάνουμε. Αυτό είναι ότι χειρότερο για τη ζωή μας, Πρέπει να εκπληρώσουμε τους εαυτούς μας.

Η προσωπική δύναμη ανοίγει χώρο στη ζωή μας- και στις ζωές εκείνων που μας περιβάλουν- για να εισχωρήσουν η ακεραιότητα και η ευγένεια ψυχής. Η δύναμη αυτή σημαίνει ότι στηρίζουμε τους άλλους στην προσπάθειά τους να δυναμώσουν- ότι είμαστε αρκετά δυνατοί για να δίνουμε πίστη και αξία και όχι να παίρνουμε.

Είμαστε άνθρωποι όμως που συχνά χάνουμε το δρόμο μας. Επανεξετάζουμε τα λάθη και τις ελλείψεις μας και μετά δενόμαστε άρρηκτα μαζί τους. Έτσι ξεκινάμε το παιχνίδι του «παραπάνω», πιστεύοντας ότι το αύριο θα έχει περισσότερες δυνατότητες ευτυχίας ή δύναμης από το σήμερα. Οι άνθρωποι που βρίσκονται κοντά στο θάνατο δεν μπορούν να συνεχίσουν να παίζουν το παιχνίδι του παραπάνω, επειδή γι' αυτούς το αύριο δεν υπάρχει με σιγουριά. Ανακαλύπτουν τη δύναμη που υπάρχει στο σήμερα και στο σήμερα υπάρχει το «αρκετά».

Η αληθινή δύναμη, η ευτυχία και η ευημερία βρίσκονται στην υψηλή τέχνη της ευγνωμοσύνης. Ευγνωμοσύνη για αυτά που έχουμε, για τα πράγματα έτσι όπως ακριβώς είναι, για αυτό που είμαστε, για τη μοναδικότητά μας. Έχουμε τόση δύναμη μέσα μας αλλά και τόση άγνοια για το πώς να τη χρησιμοποιούμε.

### **Το μάθημα της Ενοχής**

Η ψυχολογία της ενοχής έχει τις ρίζες της στην αυτοκριτική, στην αίσθηση ότι κάτι δεν έχουμε κάνει σωστά. Είναι ένας θυμός που στρέφεται εσωτερικά και εκδηλώνεται όταν παραβιάζουμε το σύστημα των πεποιθήσεών μας. Σε κάποιο βαθμό η ενοχή είναι χρήσιμη, καθώς η κοινωνία θα ήταν ένα χάος χωρίς αυτήν. Μας υπενθυμίζει ότι δεν ακολουθούμε το σύστημα των πεποιθήσεών μας, ότι είμαστε έξω από τα όρια της ακεραιότητάς μας.

Η ενοχή μας κρατά δέσμιους των πιο σκοτεινών κομματιών του εαυτού μας. Μας συνδέει με την αδυναμία, την ντροπή και τη μνησικακία μας. Τα πιο ταπεινά κομμάτια του εαυτού μας τρέφονται από την ενοχή, ενώ η αδράνεια την τροφοδοτεί. Όταν νιώθουμε ένοχοι, τότε γινόμαστε κοντόφθαλμοι και παραδίδουμε τον έλεγχο στις ευτελείς μας σκέψεις. Μετά από λίγο αρχίζει η ντροπή. Το φάρμακο είναι να ενεργήσουμε και να μοιραστούμε αυτό το συναίσθημα.

Ντροπή και ενοχή είναι άρρηκτα δεμένες μεταξύ τους. Η ντροπή πηγάζει από παλιές ενοχές και ενώ η ενοχή αφορά σε πράγματα που έχουμε κάνει, η ντροπή αφορά στην εικόνα που έχουμε για τον εαυτό μας. Η ενοχή που επιτίθεται στη συνειδησή μας γίνεται η ντροπή που βιαιοπραγεί στην ψυχή μας.

Πολλά πνευματικά συστήματα πεποιθήσεων αντιλαμβάνονται την ενοχή ως μέρος ενός κατώτερου συστήματος σκέψης. Η πρώτη και ενστικτώδης μας αντίδραση είναι να απαλλαγούμε από τα ένοχα συναισθήματα, επειδή αυτά είναι πολύ επώδυνα. Αυτό το κάνουμε ασυνείδητα, προβάλλοντας τα συναισθήματα αυτά σε κάποιον άλλον. Όταν όμως κρυβόμαστε πίσω από αυτή την προβολή, μένουμε κολλημένοι σε έναν φαύλο κύκλο ένοχων συναισθημάτων, από τον οποίο δεν μπορούμε να ξεφύγουμε ποτέ.

Η ενοχή είναι κάτι που πρέπει επιτακτικά να επεξεργαστούμε και να μοιραστούμε. Εάν αυτό το μοίρασμα γίνει με εφελτήριο τις καλές προθέσεις, τότε η ενοχή θα απελευθερωθεί.

### **Το μάθημα του Χρόνου**

Τις ζωές μας τις κυβερνά ο χρόνος. Ζούμε μέσα στο χρόνο, από το χρόνο. Και φυσικά πεθαίνουμε μέσα στο χρόνο. Πιστεύουμε ότι ο χρόνος μας ανήκει, ότι μπορούμε να τον φυλάμε ή να τον χάνουμε. Δεν μπορούμε να αγοράσουμε το χρόνο, συζητάμε όμως πώς να το ξοδέψουμε. Και πιστεύουμε ότι για τα πάντα υπάρχει ο «κατάλληλος χρόνος».

Στο χρόνο, όλα αλλάζουν. Αλλάζουμε εσωτερικά, αλλάζουμε εξωτερικά. Οι ζωές μας αλλάζουν συνεχώς, όμως τις περισσότερες φορές δε μας αρέσει η αλλαγή. Ακόμα κι αν είμαστε προετοιμασμένοι για την αλλαγή, πολλές φορές της αντιστεκόμαστε.

Πόσα χρόνια θα θέλαμε να ζήσουμε; Εάν μας έδιναν την ευκαιρία να ζήσουμε μέχρι τα διακόσια, ή να ζούμε για πάντα, πόσοι από εμάς θα την έπαιρναν; Αυτή η σκέψη μας βοηθά να καταλάβουμε το νόημα του χρόνου της ζωής μας. Δε θέλουμε να ζούμε πέρα από τα όρια της εποχής μας: πόσο κενοί θα νιώθαμε εάν συνεχίζαμε να ζούμε σε έναν κόσμο όπου τα πράγματα θα εξελίσσονταν χωρίς να είμαστε σε θέση να τα αντιληφθούμε, σε έναν κόσμο που όλα τα αγαπημένα μας πρόσωπα θα είχαν χαθεί.

### **Το μάθημα του Φόβου**

Ο φόβος είναι ένα σύστημα προειδοποίησης, που σε ένα αρχέγονο επίπεδο μας εξυπηρετεί σωστά και αποτελεσματικά. Εύκολα όμως μπορούμε να νιώσουμε φόβο, χωρίς να υπάρχει ορατός κίνδυνος. Η αίσθηση τότε του φόβου μπορεί να φαίνεται αληθινή, όμως ο ίδιος ο φόβος δεν έχει πραγματική βάση.



Εάν μπορέσουμε να βρούμε μία διέξοδο από τους φόβους μας, εάν μπορούμε να εκμεταλλευτούμε τις τόσες ευκαιρίες που μας δίνονται, θα μπορούμε να ζήσουμε τη ζωή που ονειρευόμαστε, απαλλαγμένοι από κρίσεις, χωρίς το φόβο της αποδοκιμασίας των άλλων, χωρίς κρατήματα και αναστολές.

Οι φόβοι μας δε σταματούν το θάνατο, σταματούν τη ζωή. Περισσότερο απ' όσο παραδεχόμαστε και περισσότερο ακόμα κι απ' όσο γνωρίζουμε, αναλώνουμε τη ζωή μας παλεύοντας με τους φόβους και τις επιπτώσεις. Ο φόβος είναι μία σκιά που καλύπτει τα πάντα: την αγάπη μας, τα αληθινά μας συναισθήματα, την ευτυχία μας, ακόμα και την ίδια μας την υπόσταση.

Πόσα όμως απ' όλα αυτά που φοβόμαστε πρόκειται να μας συμβούν; Η αλήθεια είναι ότι ουσιαστικά δεν υπάρχει μεγάλη συνάφεια μεταξύ αυτών που φοβόμαστε και αυτών που μας συμβαίνουν. Παρ' όλα αυτά, ο φόβος κυβερνά τις ζωές μας. Η μεγαλύτερη πρόκληση είναι να προσπαθήσουμε να ξεπεράσουμε τους φόβους μας. Μας παρουσιάζονται τόσες πολλές ευκαιρίες και πρέπει να μάθουμε να τις εκμεταλλευόμαστε στο έπακρο.

Όλα τελικά καταλήγουν στο φόβο του θανάτου, που βάσιμα αποτελεί την αιτία του μεγαλύτερου μέρους της δυστυχίας μας. Από τη στιγμή που κάθε φόβος έχει τη ρίζα του στο φόβο του θανάτου, εάν μάθουμε να χαλαρώνουμε απέναντι στο φόβο που περιβάλλει το θάνατο, θα μπορούμε να αντιμετωπίσουμε οτιδήποτε άλλο με μεγαλύτερη ευκολία. Οι άνθρωποι που πεθαίνουν αντιμετωπίζουν τον υπέρτατο φόβο, το φόβο του θανάτου. Έρχονται αντιμέτωποι με το φόβο αυτό και συνειδητοποιούν ότι δεν τους συνθλίβει, ότι δεν έχει πλέον δύναμη επάνω τους. Οι άνθρωποι που πεθαίνουν μαθαίνουν ότι ο φόβος δεν έχει καμία σημασία· όμως για τους υπόλοιπους συνεχίζει να είναι πολύ πραγματικός. Οι ασθενείς που βρίσκονται στη μεθόριο της ζωής λένε ότι νιώθουν απίστευτη ευτυχία, όταν συνειδητοποιούν ότι δεν έχουν πλέον να φοβηθούν τίποτα, ότι δεν έχουν τίποτα να χάσουν.

### **Το μάθημα του Θυμού**

Ο θυμός είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο, το οποίο, υπό κανονικές συνθήκες, χρειάζεται από μερικά δευτερόλεπτα μέχρι το πολύ λίγα λεπτά για να εξωτερικευτεί. Συχνά καταλήγουμε να εκφράζουμε περισσότερο θυμό απ' όσο ταιριάζει στην κατάσταση ή δεν εκδηλώνουμε καθόλου θυμό. Ο καταπιεσμένος θυμός δεν εξατμίζεται έτσι απλά, αλλά γίνεται μία υπόθεση που εκκρεμεί. Ο θυμός δεν είναι το τρομερό εκείνο τέρας που καταβροχθίζει τις ζωές μας. Είναι ένα απλό συναίσθημα. Δεν είναι παραγωγικό να τον

υπεραναλύουμε ή να αναρωτιόμαστε εάν είναι βάσιμος, κατάλληλος ή εγγυημένος. Είναι ένα συναίσθημα που πρέπει να το βιώσουμε και όχι να το κρίνουμε. Όπως όλα μας τα συναισθήματα, ο θυμός είναι μία μορφή επικοινωνίας, μας φέρνει ένα μήνυμα.

Εκτός από το θυμό μας προς τους άλλους, θυμώνουμε και με τον ίδιο μας τον εαυτό, γινόμαστε έξαλλοι με τα πράγματα που κάναμε ή δεν κάναμε, θυμώνουμε επειδή νιώθουμε πως έχουμε προδώσει τους εαυτούς μας. Όταν στρέφουμε το θυμό μας προς τα μέσα, αυτός συνήθως εκδηλώνεται με συναισθήματα κατάθλιψης ή ενοχής. Ο θυμός που κρατάμε μέσα μας αλλάζει την εντύπωση που έχουμε για το παρελθόν και παραμορφώνει την εικόνα της σημερινής πραγματικότητας. Όλος αυτό ο θυμός γίνεται μια εκκρεμής υπόθεση, που δεν αφορά μόνο τους άλλους, αλλά και τους εαυτούς μας.

### **Το μάθημα του Παιχνιδιού**

Οι άνθρωποι που αντιμετωπίζουν το θάνατο διακρίνουν πολύ ξεκάθαρα την ανάγκη τους για παιχνίδι. Ακούγοντας τις συζητήσεις τους με τα αγαπημένα τους πρόσωπα, είναι φανερό ότι αυτό που μετράει γι' αυτούς τώρα που η ζωή τους πλησιάζει στο τέλος είναι οι στιγμές του ελεύθερου χρόνου που μοιράστηκαν μαζί τους, οι στιγμές της χαράς και του παιχνιδιού. Το πρώτο πράγμα για το οποίο μετανιώνουν οι άνθρωποι όταν αναπολούν τη ζωή τους είναι το «Μακάρι να μην είχα πάρει τη ζωή τόσο σοβαρά».

Βρισκόμαστε εδώ για να χαιρόμαστε και να παίζουμε σε όλη τη διάρκεια της ζωής μας. Το παιχνίδι δεν είναι μόνο ένας τρόπος να περνάμε την ώρα τους τα παιδιά, είναι η ίδια η ζωική μας δύναμη. Το παιχνίδι συντηρεί τη νεανικότητα της καρδιάς μας, βάζει πάθος στο έργο μας και βοηθά τις σχέσεις μας να προκόψουν.

### **Το μάθημα της Υπομονής**

Η υπομονή είναι ένα από τα πιο δύσκολα και ίσως το πιο ματαιωτικό μάθημα που πρέπει να πάρουμε. Στο σύγχρονο κόσμο που ζούμε, οι άνθρωποι δεν έχουν συνηθίσει να ζουν με στερήσεις και ελλείψεις. Ζητάμε αποτελέσματα και ικανοποίηση, εδώ και τώρα. Φιλοσοφικά, η υπομονή είναι σαν ένας μυσ που πρέπει να χρησιμοποιούμε τακτικά, που πρέπει να τον γυμνάζουμε και να τον εμπιστευόμαστε. Εάν δεν ασκούμε το μυ μας αυτόν σε μικρές, καθημερινές καταστάσεις, δεν θα έχουμε έναν δυνατό μυ να μας στηρίξει στις πιο μεγάλες προκλήσεις της ζωής.

Το πρώτο βήμα που πρέπει να κάνουμε για την κατάκτηση της υπομονής είναι να εγκαταλείψουμε τις προσπάθειες να διορθώνουμε ή να αλλάζουμε τα

πράγματα- να αποκτήσουμε, δηλαδή, την επίγνωση ότι ορισμένα πράγματα είναι όπως είναι για κάποιο λόγο, ακόμα κι αν έχουμε διαφορετική άποψη ή δεν μπορούμε να δούμε το λόγο για τον οποίο είναι έτσι.

### **Το μάθημα της Συγχώρεσης**

Οι άνθρωποι που πεθαίνουν μπορούν να μας διδάξουν πολλά για την αληθινή συγχώρεση. Ο δρόμος της συγχώρεσης έχει πολλά εμπόδια, όπως η επιθυμία για εκδίκηση, ή η αίσθηση πως, όταν συγχωρούμε, είναι σαν να παραβλέπουμε τη συμπεριφορά που μας πλήγωσε.

Συγχώρεση δε σημαίνει πως αφήνουμε τους άλλους να μας πατάνε. Είναι μια πράξη φιλανθρωπίας, με την καλύτερη έννοια της λέξης. Συγχωρούμε για να θεραπεύουμε τον εαυτό μας. Δεν είναι εύκολο να συγχωρούμε. Μερικές φορές είναι πιο εύκολο να αγνοήσουμε την κατάσταση. Κάποιες φορές, ίσως νιώθουμε την παρόρμηση να συγχωρέσουμε, όμως το αναβάλλουμε, αφήνοντας παθητικά το βάρος να σταλάζει μέσα στη ζωή μας. Πολλές φορές χρειάζεται να απειληθεί η ζωή μας για να συνειδητοποιήσουμε ότι δε θέλουμε να ζούμε με τον τρόπο αυτόν και ότι δεν έχουμε μια αιωνιότητα για να ξεκαθαρίσουμε τα πράγματα.

### **Το μάθημα της Ευτυχίας**

Η ευτυχία δεν εξαρτάται από το τι συμβαίνει, αλλά από το πώς χειριζόμαστε αυτό που συμβαίνει. Η ευτυχία μας καθορίζεται από το πώς ερμηνεύουμε, αντιλαμβανόμαστε και ενσωματώνουμε τα συμβάντα στη δική μας ψυχονοητική κατάσταση. Το πώς αντιλαμβανόμαστε τα πράγματα καθορίζεται από την κατεύθυνση της δικής μας πιστής επιλογής. Εδώ ακριβώς έρχεται η ισορροπία, η ισορροπία από τα

μαθήματα που μαθαίνουμε και από την ανάμνηση της αλήθειας για την κάθε κατάσταση.

Νομίζουμε ότι θα είμαστε ευτυχισμένοι όταν απαλλαγούμε από τα προβλήματα ή ξεπεράσουμε τις δυσάρεστες περιόδους της ζωής μας. Θέλουμε να ζούμε ισορροπημένα, οι σκέψεις όμως που κάνουμε για την ισορροπία δεν είναι τόσο ισορροπημένες. Δεν υπάρχει καλό χωρίς κακό, αυγή χωρίς σούρουπο, ούτε τελειότητα χωρίς την ατέλεια. Και εμείς ζούμε ανάμεσα σ' αυτά τα αντίθετα, σ' αυτές τις αντιφάσεις και τα παράδοξα.

### **ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Όταν δουλέψει κάποιος με ανθρώπους που πεθαίνουν και με ανθρώπους που ζουν, τότε αντιλαμβάνεται ξεκάθαρα ότι οι περισσότεροι από εμάς δεχόμαστε τις προκλήσεις των ίδιων μαθημάτων: του φόβου, της ενοχής, του θυμού, της συγχώρεσης, της παράδοσης, του χρόνου, της υπομονής, της αγάπης, των σχέσεων, του παιχνιδιού, της απώλειας, της δύναμης, της αυθεντικότητας και της ευτυχίας.

Η μαθητεία αυτή μοιάζει κάπως με την πορεία της ωριμότητας. Δε γινόμαστε ξαφνικά πιο ευτυχισμένοι, πιο πλούσιοι, ή δυνατοί, όμως αντιλαμβανόμαστε καλύτερα τον κόσμο που μας περιβάλλει και είμαστε σε αρμονία με τον εαυτό μας. Τα μαθήματα της ζωής δεν αφορούν στην τελειοποίηση της ζωής μας, αλλά στο να βλέπουμε τη ζωή μας έτσι όπως είναι προορισμένη να είναι.

### **ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Kubler- Ross E. Μαθήματα Ζωής. Εκδόσεις EUROPUBLI, Αθήνα 2008. σσ. ΙΧ-221.

## ΝΕΟΤΕΡΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Γ Μουσούρης\*

### Διάγνωση Διαβήτη – Στόχοι ρύθμισης (θεραπευτικός αλγόριθμος)

Χ Βασιλόπουλος<sup>1</sup>, Ν Μπουντουβής<sup>2</sup>

#### SUMMARY

**VASILOPOULOS CH, BOUNTOUVIS N. Diagnosis Of Diabetes – Therapeutic Targets (Treatment Algorithm).** Diabetes Mellitus is a chronic illness that requires continuing medical care and patient self-management education to prevent acute and to reduce the risk of long-term complications. Diabetes care is complex and requires that many issues, beyond glycemic control, be addressed. There is a long presymptomatic phase before the diagnosis of DM2 is usually made and relatively simple tests are available to detect preclinical disease. During the last decade, ADA and WHO commonly revised the criteria for the diagnosis of diabetes or detection of patients at high risk for diabetes. Additionally, the duration of glycemic burden is a strong predictor of adverse outcomes. Effective interventions exist to prevent progression of pre-diabetes to diabetes and to reduce risk of complications. The development of new classes of blood glucose-lowering medications has increased the number of treatment options available for DM2. However, whether used alone or in combination, the increased number of choices available has heightened practitioners', as well as patients', confusion regarding the most appropriate means of treatment. The algorithm serves to lighten the therapeutic pathway and clear this field of uncertainty. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 315-324, 2009.*

**Key words:** Type 2 diabetes, pre-diabetes, therapeutic targets, algorithm.

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος, η οποία απαιτεί συνεχή ιατρική φροντίδα και εκπαίδευση του ασθενούς για την αποτροπή του κινδύνου οξέων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Η φροντίδα των διαβητικών ασθενών είναι σύνθετη και απαιτεί την αντιμετώπιση

<sup>1</sup>Αν. Διευθυντής, <sup>2</sup>Ειδικευόμενος ιατρός, Ενδοκρινολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

\*Διευθυντής, Γ' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

πολλών παραμέτρων, εκτός από τη γλυκαιμική ρύθμιση. Υπάρχει μια μακρά προσυμπτωματική φάση πριν συνήθως γίνει η διάγνωση ΣΔ2 και σχετικά απλές δοκιμασίες είναι διαθέσιμες για την ανίχνευση προκλινικής νόσου. Την τελευταία δεκαετία, με κοινή απόφαση της ADA και της WHO, αναθεωρήθηκαν τα κριτήρια για τη διάγνωση τόσο του ΣΔ όσο και των ατόμων με υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ. Επιπρόσθετα, η διάρκεια του γλυκαιμικού φορτίου είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης δυσμενών εκβάσεων. Υπάρχουν αποτελεσματικές παρεμβάσεις για την αποτροπή της εξέλιξης του προ-διαβήτη σε διαβήτη και τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών. Η ανάπτυξη νέων αντιδιαβητικών παραγόντων έχει αυξήσει τον αριθμό των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για το ΣΔ2. Ωστόσο, είτε χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό, ο μεγάλος αριθμός των διαθέσιμων επιλογών έχει αναδείξει τη σύγχυση θεραπειών, αλλά και ασθενών, σχετικά με τον αποτελεσματικότερο τρόπο αντιμετώπισης. Ο αλγόριθμος επιχειρεί να φωτίσει το θεραπευτικό μονοπάτι και να ξεκαθαρίσει αυτό το τοπίο αβεβαιότητας. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 315-324, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, προδιαβήτης, θεραπευτικοί στόχοι, αλγόριθμος

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη περιλαμβάνει τέσσερις κλινικές κατηγορίες :

- Τύπου 1 διαβήτη (ΣΔ1), αποτέλεσμα αυτοάνοσου καταστροφής των β - κυττάρων, η οποία συνήθως οδηγεί σε απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης
- Τύπου 2 διαβήτη (ΣΔ2), αποτέλεσμα προοδευτικής ανεπάρκειας στην έκκριση ινσουλίνης και αντίστασης στην ινσουλίνη
- Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη που προκαλούνται από διάφορα αίτια, λ.χ. γενετικές διαταραχές στη λειτουργία των β – κυττάρων (π.χ. MODY), γενετικές διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης, νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (κυστική ίνωση) και διαβήτη προκαλούμενος από φάρμακα - χημικές ουσίες (όπως στη θεραπεία του AIDS ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων)
- Διαβήτη κύησης (διαβήτη που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης)

Κάποιοι ασθενείς δε μπορούν σαφώς να κατηγοριοποιηθούν ως τύπου 1 ή 2. Η έναρξη, η κλινική συμπτωματολογία και η εξέλιξη της νόσου ποικίλλουν και στους δυο τύπους. Η ηλικία δεν πρέπει να αποτελεί απόλυτο κριτήριο ταξινόμησης, αφού τόσο νεαρά σε ηλικία άτομα μπορεί να εμφανίσουν μη-ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (ΣΔ2 ή MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young), όσο και ενήλικες μπορεί να παρουσιάσουν όψιμο διαβήτη αυτοάνοσης αιτιολογίας με γρήγορη εξέλιξη και αστοχία στα αντιδιαβητικά δισκία (LADA – Latent Autoimmune Diabetes in the Adult ή «τύπου 1,5»). Ενίοτε επίσης, ασθενείς, οι οποίοι έχουν ΣΔ2, μπορεί να παρουσιάσουν με κετοξέωση. Αντίθετα, ασθενείς με

ΣΔ1 μπορεί να έχουν αργή εξέλιξη της νόσου, παρά το ότι έχουν στοιχεία αυτοανοσίας. Η αληθής διάγνωση γίνεται πιο ξεκάθαρη με την πάροδο του χρόνου.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο ΣΔ2 συχνά περνά απαρατήρητος μέχρι την εμφάνιση επιπλοκών και περίπου 1/3 όλων των ατόμων με διαβήτη είναι αδιάγνωστοι. Παρόλο που η αποτελεσματικότητα της έγκαιρης διάγνωσης προδιαβήτη και διαβήτη, μέσω μαζικού προληπτικού ελέγχου ασυμπτωματικών ατόμων, δεν έχει σαφώς αποδειχθεί, αμφότερες οι καταστάσεις είναι συχνές, αυξάνουν σε επίπτωση και προκαλούν σημαντική επιβάρυνση στη δημόσια υγεία.

## Συστάσεις

- Η γλυκόζη νηστείας είναι η προτιμώμενη δοκιμασία για τη διάγνωση διαβήτη σε παιδιά και ενήλικες.
- Η χρήση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A1c) για τη διάγνωση του διαβήτη δε συνιστάται.

Τα κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη σε μη εγκυμονούντες ενήλικες φαίνονται στον Πίνακα 1. Παρά το ότι η δοκιμασία φόρτισης με 75 γρ. γλυκόζης (OGTT – Oral Glucose Tolerance Test) είναι πιο ευαίσθητη και ελαφρώς πιο ειδική από την γλυκόζη νηστείας στη διάγνωση του διαβήτη, έχει φτωχή επαναληψιμότητα και είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στην πράξη. Λόγω καλύτερης αποδοχής από τους ασθενείς, αλλά και χαμηλότερου κόστους, η γλυκόζη νηστείας είναι η διαγνωστική δοκιμασία εκλογής, παρόλο που είναι λιγότερο ευαίσθητη μέθοδος.



**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Διαγνωστικά κριτήρια σακχαρώδη διαβήτη

**1. Γλυκόζη νηστείας  $\geq 126$  mg/dl\***

(Νηστεία ορίζεται ως η μη λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες.)

ή

**2. Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία γλυκόζη πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl**

(Τυχαία ορίζεται ως οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας ανεξαρτήτως της ώρας από το τελευταίο γεύμα. Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν πολυουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους.)

ή

**3. 2ωρη γλυκόζη πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl στη δοκιμασία φόρτισης με 75 γραμμάρια γλυκόζης (OGTT).\***

\*Απουσία συμπτωματικής υπεργλυκαιμίας, αυτά τα κριτήρια χρήζουν επιβεβαίωσης με επανάληψη της δοκιμασίας σε μια διαφορετική ημέρα.

Η πλειοψηφία των ατόμων που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη με το OGTT, αλλά όχι με τη γλυκόζη νηστείας, θα έχουν A1c αρκετά κάτω από 7%. Έτσι, αν και δε συνιστάται για κλινική χρήση ρουτίνας, το OGTT μπορεί να είναι χρήσιμο για περαιτέρω διερεύνηση ασθενών, στους οποίους υπάρχει ισχυρή υποψία διαβήτη, αλλά που έχουν φυσιολογική ή αυξημένη (αλλά  $< 126$  mg/dl) γλυκόζη νηστείας.

**Διάγνωση προ-διαβήτη**

Υπεργλυκαιμία, η οποία δεν πληροί επαρκώς τα διαγνωστικά κριτήρια διαβήτη, κατηγοριοποιείται είτε ως διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG – Impaired Fasting Glucose) είτε ως διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη (IGT – Impaired Glucose Tolerance), ανάλογα με το εάν διαπιστώνεται από τη δοκιμασία γλυκόζης νηστείας ή το OGTT (βλ. Πίνακα 2).

Η διαταραχή γλυκόζης νηστείας και η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη έχουν επίσημα οριστεί ως «προ-διαβήτης». Και οι δυο κατηγορίες προ-διαβήτη απο-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Διαγνωστικά κριτήρια προ-διαβήτη

1. Διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (IFG – Impaired Fasting Glucose)

**Γλυκόζη νηστείας = 100 – 125 mg/dl**

ή

2. Διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη (IGT – Impaired Glucose Tolerance)

**2ωρη γλυκόζη πλάσματος = 140 – 199 mg/dl**

τελούν παράγοντες κινδύνου για μελλοντικό διαβήτη και για καρδιαγγειακή νόσο (KAN).

**Έλεγχος προ-διαβήτη και διαβήτη σε ασυμπτωματικούς ενήλικες**

Ο έλεγχος για την ανίχνευση προ-διαβήτη και ΣΔ2 σε ασυμπτωματικά άτομα θα πρέπει να εξετάζεται σε ενήλικες που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ( $BMI > 25$  kg/m<sup>2</sup>) και έχουν έναν ή περισσότερους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για διαβήτη (Πίνακας 3). Σε άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου, η εξέταση θα πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 45 ετών.

Εάν οι δοκιμασίες είναι φυσιολογικές, θα πρέπει να γίνεται επανάληψη τουλάχιστον ανά τρία χρόνια. Το σκεπτικό της τριετίας είναι ότι ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα επαναλαμβάνονται προτού περάσει σημαντικό χρονικό διάστημα, ενώ είναι μικρή η πιθανότητα ένα άτομο να αναπτύξει σημαντικές διαβητικές επιπλοκές μέσα σε διάστημα τριών ετών, αν το

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Έλεγχος προ-διαβήτη & διαβήτη σε ασυμπτωματικούς ενήλικες

- Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε ΟΛΟΥΣ τους υπέρβαρους ενήλικες ( $BMI > 25$  kg/m<sup>2</sup>) που έχουν πρόσθετους παράγοντες κινδύνου:
  - Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας
  - Συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με διαβήτη
  - Μέλη πληθυσμιακής ομάδας υψηλού ρίσκου
  - Γυναίκες που γέννησαν παιδί με μακροσωμία ή που είχαν διαγνωστεί με διαβήτη κύησης
  - Υπέρταση (140/90 mmHg ή υπό αντιυπερτασική αγωγή)
  - HDL χοληστερόλη  $< 35$  mg/dl και/ή τριγλυκερίδια  $> 250$  mg/dl
  - Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ)
  - IGT ή IFG σε προηγούμενο έλεγχο
  - Άλλες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με ινσουλινοαντίσταση (π.χ., σοβαρή παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)
  - Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Σε απουσία των παραπάνω κριτηρίων, ο έλεγχος για προ-διαβήτη και διαβήτη πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 45 ετών.
- Αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τουλάχιστον 3 χρόνια ή συχνότερα αναλόγως των αρχικών αποτελεσμάτων και του συνολικού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

αποτελεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό.

Για τη διάγνωση προ-διαβήτη ή διαβήτη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε η δοκιμασία γλυκόζης νηστείας ή το 2ωρο OGTT είτε και τα δύο. Το OGTT μπορεί να γίνει σε ασθενείς με IFG για να καθοριστεί καλύτερα ο κίνδυνος διαβήτη. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι δύο δοκιμασίες (γλυκόζη νηστείας και OGTT) δεν ανιχνεύουν απαραίτητα τα ίδια προ-διαβητικά άτομα. Σε μια συγκριτική μελέτη 20.000 ατόμων, διαπιστώθηκε ότι από όσους είχαν γλυκόζη νηστείας >126 mg/dl, το 31% είχε μη διαβητικές τιμές 2ώρου μετά φόρτιση. Από όσους είχαν τιμές 2ώρου μετά φόρτιση >200 mg/dl, το 32% είχε μη διαβητικές τιμές νηστείας (<126 mg/dl). Από το σύνολο αυτών που ήταν διαβητικοί με το ένα ή με το άλλο κριτήριο, μόνο 53% ήταν και με τα δύο. Φαίνεται πως το βασικότερο στοιχείο που διαφοροποιεί τα αποτελέσματα είναι η παχυσαρκία. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων για πρωτοπαθή πρόληψη ΣΔ2 έχει φανεί μεταξύ ατόμων με IGT.

Σε όσους διαπιστωθεί προ-διαβήτης, θα πρέπει να γίνει διερεύνηση και, εφόσον διαπιστωθούν, θεραπεία και άλλων παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ.

#### Έλεγχος για ΣΔ2 σε παιδιά και εφήβους

Η επίπτωση ΣΔ2 στην παιδική και εφηβική ηλικία έχει αυξηθεί δραματικά την τελευταία δεκαετία, παρόλο που η νόσος παραμένει σχετικά σπάνια στο γενικό πληθυσμό. Οι συστάσεις για έλεγχο ΣΔ2 σε παιδιά και

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Έλεγχος για ΣΔ2 σε ασυμπτωματικά παιδιά & εφήβους

##### **ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

- Υπέρβαρα παιδιά (BMI > 85<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο, βάρος για ύψος > 85<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση, ή βάρος > 120% του ιδανικού για το ύψος)

##### **και 2 από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:**

- Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 σε 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού συγγενή
- Φυλή/εθνικότητα (π.χ. Αφρικανοί, ιθαγενείς Αμερικανοί, Λατινοαμερικανοί κλπ)
- Σημεία αντίστασης στην ινσουλίνη ή καταστάσεις που σχετίζονται με ινσουλινοαντίσταση (π.χ. μελανίζουσα ακάνθωση, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή ΣΠΩ)
- Ιστορικό διαβήτη της μητέρας ή διαβήτη κύησης

**ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ:** 10 ετών ή στην αρχή της εφηβείας, αν αυτή συμβεί σε πιο μικρή ηλικία

**ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ:** κάθε 2 χρόνια

**ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ:** προτιμάται η γλυκόζη νηστείας

εφήβους συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

#### Έλεγχος για ΣΔ1

Γενικά, άτομα με ΣΔ1 παρουσιάζονται με οξεία συμπτωματολογία και ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται νωρίς μετά την έναρξη της υπεργλυκαιμίας. Στην παρούσα φάση, δε συνιστάται ευρύτερος κλινικός έλεγχος ασυμπτωματικών ατόμων για την παρουσία αυτοαντισωμάτων σχετικών με ΣΔ1 ως μέσο εντόπισης ατόμων σε κίνδυνο, τόσο διότι δεν έχουν προτυποποιηθεί οι ανοσολογικές δοκιμασίες όσο και διότι δεν έχει βρεθεί κάποια αποτελεσματική παρέμβαση για την πρόληψη της εξέλιξης του ΣΔ1.

#### Πρόληψη / Καθυστέρηση ΣΔ2

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι, σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη (αυτούς με IGT ή IFG&IGT), μπορούν να γίνουν παρεμβάσεις που να μειώσουν σημαντικά το ρυθμό εκδήλωσης του διαβήτη.

Σε άτομα με προ-διαβήτη (IGT και/ή IFG), συνιστάται μείωση του σωματικού βάρους κατά 5-10% με δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες και πτωχή σε λιπαρά, καθώς και ήπια - μέτρια αύξηση της σωματικής δραστηριότητας (λ.χ. περπάτημα περίπου 30 λεπτά ημερησίως). Αυτές οι παρεμβάσεις έχουν φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές (περίπου 58% μείωση μετά από 3 χρόνια). Σχετικά με το πιο δύσκολο ζήτημα της φαρμακευτικής αγωγής, η *μετφορμίνη είναι το μόνο φάρμακο που μπορεί να χορηγηθεί για πρόληψη*. Δε συνιστάται η χρήση άλλων φαρμάκων λόγω κόστους, ανεπιθύμητων ενεργειών και ανεπαρκούς διατήρησης του αποτελέσματος. Η μετφορμίνη συνιστάται μόνο σε πολύ υψηλού κινδύνου άτομα (συνδυασμός IGT και IFG και με τουλάχιστον έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου). Στοιχεία από το πρόγραμμα πρόληψης διαβήτη (DPP - Diabetes Prevention Program) έδειξαν ότι η θεραπεία με μετφορμίνη είχε τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε άτομα με BMI τουλάχιστον 35kg/m<sup>2</sup> και ηλικία κάτω των 60 ετών.

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αναγνώριση της σημασίας της επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων στη μείωση της νοσηρότητας έχει αναγάγει την αποτελεσματική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας ως πρώτη προτεραιότητα. Η διατήρηση των επιπέδων σακχάρου όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο εύρος των μη διαβητικών ατόμων

έχει αποδειχθεί ότι ασκεί ευεργετική επίδραση στις μικροαγγειακές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων της αμφιβληστροειδοπάθειας, της νεφροπάθειας και της νευροπάθειας στα πλαίσια ΣΔ1. Σε ασθενείς με ΣΔ2, πιο εντατικές θεραπευτικές στρατηγικές έχει δείξει ότι μειώνουν τις μικροαγγειακές επιπλοκές. Ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος, ο οποίος ελαττώνει τα επίπεδα της A1c, έχει φανεί επίσης να έχει ευεργετική επίδραση στην ΚΑΝ σε ΣΔ1. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν αποτύχει να δείξουν αντίστοιχο όφελος της εντατικοποιημένης θεραπείας στα καρδιαγγειακά συμβλήματα σε ασθενείς με ΣΔ2.

### Γλυκαιμικοί στόχοι

Κλινικές μελέτες, όπως η DCCT (Diabetes Control & Complications Trial) σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και η UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) σε διαβητικούς τύπου 2 έχουν βοηθήσει στην καθιέρωση γλυκαιμικών στόχων, οι οποίοι συμβάλλουν σε βελτιωμένες μακροπρόθεσμες εκβάσεις.

Η πιο πρόσφατη σύσταση γλυκαιμικών στόχων, που επελέγη από την ADA με βάση την πρακτικότητα αλλά και την αποδεδειγμένη ελάττωση των επιπλοκών, είναι γενικά επίπεδο A1c μικρότερο από 7%. Ο πιο πρόσφατος γλυκαιμικός στόχος που ορίστηκε από την IDF (International Diabetes Federation), είναι A1c < 6,5%.

Αρκετές κλινικές δοκιμές στόχευσαν σε επίπεδα A1c ≤ 6,5%. Τα αποτελέσματα της μελέτης ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), που είχε ως πρωτεύοντα σκοπό την ελάττωση της ΚΑΝ με παρεμβάσεις που στόχευαν σε A1c < 6,0% έναντι παρεμβάσεων που στόχευαν σε A1c < 7,9%, έδειξαν αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα στην ομάδα εντατικότερης θεραπείας. Άλλες μελέτες, όπως η

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), δεν έδειξαν αντίστοιχη αύξηση του παραπάνω κινδύνου. Ωστόσο, καμία από τις μελέτες δεν έδειξε όφελος του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου σε ό,τι αφορά στις πρωτεύουσες καρδιαγγειακές εκβάσεις.

Η σύσταση είναι ότι επίπεδα A1c ≥ 7% θα πρέπει να αποτελούν σημείο δράσης για έναρξη ή τροποποίηση της θεραπείας, με στόχο την επίτευξη επιπέδων A1c < 7%. Ο έλεγχος της A1c θα πρέπει να γίνεται ανά 3μηνο μέχρι να επιτευχθούν επίπεδα < 7% και στη συνέχεια τουλάχιστον ανά 6μηνο.

Τα μέτρα ελέγχου της γλυκαιμικής ρύθμισης, στα οποία στοχεύουμε αρχικά, είναι τα επίπεδα σακχάρου νηστείας και τα προγευματικά. Τα επίπεδα γλυκόζης, τα οποία συμβάλουν στο μακροπρόθεσμο γλυκαιμικό έλεγχο, στο εύρος - στόχο των μη διαβητικών ασθενών, όπως εκτιμώνται από την A1c, είναι σάκχαρο νηστείας και προγευματικό μεταξύ 70 και 130 mg/dL (βλ. Πίνακα 5). Εάν η A1c παραμένει ≥ 7%, παρά τα ικανοποιητικά προγευματικά σάκχαρα, θα πρέπει να ελέγχεται η μεταγευματική γλυκόζη, συνήθως 90-120 λεπτά μετά το γεύμα. Θα πρέπει να είναι < 180 mg/dL για να επιτευχθεί ο στόχος της A1c. Σε αρκετές μελέτες, έχει υποστηριχθεί ότι σάκχαρο αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα > 140 mg/dl είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΚΑΝ ανεξάρτητα από την τιμή της A1c.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο παραπάνω στόχος μπορεί να μην είναι πρακτικός για κάποιους ασθενείς, θα πρέπει οι θεραπευτικές αποφάσεις να βασίζονται στα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους από ένα πιο εντατικοποιημένο σχήμα. Παράγοντες, όπως το προσδόκιμο επιβίωσης, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας και η παρουσία ΚΑΝ, θα πρέπει να εξετάζονται σε κάθε ασθενή προτού εντατικοποιηθεί το θεραπευτικό σχήμα.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Γλυκαιμικοί στόχοι σε ενήλικες με διαβήτη

|   |                  |
|---|------------------|
| Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (A1C)                                     | < 7,0%           |
| Γλυκόζη νηστείας & προγευματική                                       | 70 – 130mg/dl    |
| Μέγιστη μεταγευματική γλυκόζη 1 – 2 ώρες μετά την έναρξη του γεύματος | < 180mg/dl (ADA) |
| ή   |                  |
| 2 ώρες μετά την έναρξη του γεύματος                                   | < 140mg/dl (WHO) |

### Αρχές επιλογής αντιδιαβητικών παρεμβάσεων

Η επιλογή αντιδιαβητικών παρεμβάσεων υποδεικνύεται κυρίως από την αποτελεσματικότητά τους στην ελάττωση των επιπέδων σακχάρου, με πρωταρχικό κριτήριο τη μείωση και διατήρηση των επιπέδων της A1c, αλλά και από τις μη – γλυκαιμικές δράσεις (λ.χ. στο σωματικό βάρος, στην αρτηριακή πίεση, στο λιπιδαιμικό προφίλ), την ασφάλεια, την ανοχή, την ευκολία στη χρήση και το κόστος. Μια σημαντική παρέμβαση, η οποία αυξάνει την πιθανότητα ενός ασθενούς να έχει καλύτερο μακροπρόθεσμο έλεγχο του διαβήτη, είναι η *έγκαιρη διάγνωση*, όταν δηλ. οι



μεταβολικές διαταραχές είναι λιγότερο σοβαρές. Χαμηλότερα επίπεδα γλυκαιμίας, κατά τη φάση έναρξης της αγωγής, σχετίζονται με χαμηλή A1C με την πάροδο του χρόνου και λιγότερες επιπλοκές.

### Παρέμβαση στον τρόπο ζωής – υγιεινοδιαιτητικοί παράγοντες

Οι μείζονες περιβαλλοντικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ΣΔ2 είναι η υπερθερμιδική διατροφή και ο καθιστικός τρόπος ζωής που συντελούν στην παχυσαρκία. Οι παρεμβάσεις που αναστρέφουν ή βελτιώνουν αυτούς τους παράγοντες ασκούν ευεργετική επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με εγκατεστημένο ΣΔ2. Ακόμη και ήπια απώλεια βάρους, της τάξης των 4kg, συχνά βελτιώνει την υπεργλυκαιμία. Συνεπώς, η απώλεια βάρους και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας πρέπει να αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της αντιμετώπισης του διαβήτη, από τα αρχικά κιόλας στάδια. Δυστυχώς, ο υψηλός ρυθμός ανάκτησης βάρους έχει περιορίσει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων, υποδηλώνοντας ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών θα χρειαστεί την προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής κατά την πορεία του διαβήτη.

### Φάρμακα

Τα χαρακτηριστικά των διαθέσιμων αντιδιαβητικών παραγόντων, όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Όταν τα επίπεδα του σακχάρου είναι υψηλά (A1C > 8,5%), συνιστώνται κατηγορίες με μεγαλύτερη και ταχύτερη επίδραση στη μείωση του σακχάρου ή ενδεχομένως και πρώιμη έναρξη συνδυασμένης θεραπείας. Ωστόσο, ασθενείς με πρόσφατη έναρξη διαβήτη συχνά απαντούν επαρκώς σε λιγότερο εντατικές παρεμβάσεις σε σχέση με αυτούς με μακροχρόνια νόσο. Όταν τα γλυκαιμικά επίπεδα είναι πιο κοντά στο στόχο (A1C < 7,5%), μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση παραγόντων με ασθενέστερη υπογλυκαιμική δράση και/ή βραδύτερη έναρξη δράσης.

### Έναρξη αντιδιαβητικής θεραπείας και περαιτέρω παρεμβάσεις

Με εξαίρεση σπάνιες περιπτώσεις, όπως τη διαβητική κετοξέωση ή τους ασθενείς που είναι εξαιρετικά καταβολικοί ή υπερωσμωτικοί ή που αδυνατούν να ενυδατωθούν επαρκώς, η νοσηλεία δεν είναι απαραίτητη για την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας. Ο ασθενής είναι ο παίκτης κλειδί στην ομάδα φροντίδας του διαβήτη και θα πρέπει να εκπαιδεύεται

να προσαρμόζει την αγωγή του για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων αλλά και την πρόληψη και αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας.

Αρκετοί ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με μονοθεραπεία, ωστόσο η προοδευτική φύση της νόσου θα απαιτήσει τη χρήση συνδυασμένης θεραπείας σε αρκετούς, αν όχι σε όλους, τους ασθενείς με την πάροδο του χρόνου.

Ο αυτοέλεγχος του σακχάρου αίματος είναι σημαντικό στοιχείο στην αναπροσαρμογή ή την προσθήκη νέων παραγόντων και ιδιαίτερα στην τιτλοποίηση των δόσεων ινσουλίνης. Η ανάγκη αλλά και ο αριθμός των απαιτούμενων μετρήσεων εξαρτώνται από τον τύπο των χορηγούμενων φαρμάκων. Οι από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες που δεν συμπεριλαμβάνουν σουλφονουλουργίες ή γλινίδες, και συνεπώς είναι απίθανο να προκαλέσουν υπογλυκαιμία, συνήθως δεν απαιτούν τόσο συχνό αυτοέλεγχο. Ωστόσο, αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί το κατά πόσο επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι και για να τροποποιούνται τα θεραπευτικά σχήματα χωρίς να χρειάζεται ο ασθενής να προσφεύγει σε εργαστηριακό (χρονοβόρο και πιο δαπανηρό) έλεγχο.

Στην προσπάθεια να επιτύχουμε το γλυκαιμικό στόχο με σχήματα που συμπεριλαμβάνουν σουλφονουλουργίες ή ινσουλίνη, μπορεί να συμβούν επεισόδια υπογλυκαιμίας, με επίπεδα γλυκόζης 55-70 mg/dL. Αυτά τα επεισόδια είναι γενικά καλά ανεκτά, αντιμετωπίζονται εύκολα με από του στόματος χορήγηση υδατανθράκων, όπως δισκία γλυκόζης ή 120-180 ml φρουτοχυμού, ενώ σπάνια εξελίσσονται σε πιο σοβαρή υπογλυκαιμία.

### Αλγόριθμος

Ο αλγόριθμος (Εικόνα 1) λαμβάνει υπόψιν τα χαρακτηριστικά κάθε ξεχωριστής παρέμβασης, τις συνέργειες, αλλά και το κόστος. Ο στόχος είναι η επίτευξη και η διατήρηση επιπέδων A1C < 7% και η αλλαγή των παρεμβάσεων με ρυθμό τέτοιο όσο το επιτρέπει η τιτλοποίηση της δόσης των φαρμάκων όταν δεν επιτυγχάνονται οι γλυκαιμικοί στόχοι. Τα ανάλογα αμυλίνης, οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης, οι γλινίδες και οι αναστολείς DPP-4 δεν συμπεριλαμβάνονται στα 2 διαζώματα του αλγόριθμου, εξαιτίας της χαμηλότερης ή ισοδύναμης αποτελεσματικότητας στην ελάττωση των επιπέδων σακχάρου σε σύγκριση με τους παράγοντες του 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> διαζώματος, αλλά και λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων ή του αυξημένου σχετικού κόστους. Ωστόσο, μπορεί να αποτελούν λύση σε επιλεγμένους ασθενείς.



**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.** Σύνοψη αντιδιαβητικών παρεμβάσεων

| Παρέμβαση   | Αναμενόμενη μείωση στην A1C ως μονοθεραπεία (%) | Πλεονεκτήματα  | Μειονεκτήματα  |
|---|---|--|--|
| Διάζωμα 1: καλά τεκμηριωμένες θεραπείες           |   |  |  |
| Βήμα 1 <sup>ο</sup> : αρχική θεραπεία             |   |  |  |
| Μείωση βάρους και αύξηση σωματικής δραστηριότητας | 1,0 – 2,0                                       | Πολλαπλά οφέλη   | Ανεπαρκή για τους περισσότερους μετά από 1 χρόνο                                   |
| Μετφορμίνη  | 1,0 – 2,0                                       | Ουδέτερη στο βάρος   | ΑΕ από ΓΕΣ, αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια                                   |
| Βήμα 2 <sup>ο</sup> : πρόσθετη αγωγή              |   |  |  |
| Ινσουλίνη   | 1,5 – 3,5                                       | Χωρίς ανώτατο όριο δόσης, γρήγορο αποτέλεσμα, βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ | 1 – 4 ενέσεις ημερησίως, συχνή παρακολούθηση, ↑ βάρους, υπογλυκαιμία               |
| Σουλφονουρίες                                     | 1,0 – 2,0                                       | Γρήγορο αποτέλεσμα   | ↑ βάρους, υπογλυκαιμία   |
| Διάζωμα 2: λιγότερο καλά τεκμηριωμένες θεραπείες  |   |  |  |
| Γλιταζόνες  | 0,5 – 1,4                                       | Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, πιθανή ↓ ΕΜ (πιογλιταζόνη)                   | Κατακράτηση υγρών, ΣΚΑ, ↑ βάρους, κατάγματα, κόστος, πιθανή ↑ ΕΜ (ροσιγλιταζόνη)   |
| GLP-1 αγωνιστές                                   | 0,5 – 1,0                                       | ↓ βάρους   | Ενέσιμοι, ΑΕ από ΓΕΣ, κόστος, όχι τεκμηριωμένη ασφάλεια                            |
| Άλλες θεραπείες                                   |   |  |  |
| Ακαρβόζη  | 0,5 – 0,8                                       | Ουδέτερη στο βάρος   | Συχνές ΑΕ από ΓΕΣ, χορήγηση 3 φορές ημερησίως, κόστος                              |
| Γλινίδες  | 0,5 – 1,5                                       | Γρήγορο αποτέλεσμα   | ↑ βάρους, υπογλυκαιμία, χορήγηση 3 φορές ημερησίως, κόστος                         |
| Pramlintide                                       | 0,5 – 1,0                                       | ↓ βάρους   | Ενέσιμο, χορήγηση 3 φορές ημερησίως, ΑΕ από ΓΕΣ, όχι τεκμηριωμένη ασφάλεια, κόστος |
| DPP-4 αναστολείς                                  | 0,5 – 0,8                                       | Ουδέτεροι στο βάρος  | όχι τεκμηριωμένη ασφάλεια, κόστος  |

ΣΚΑ: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΕ: ανεπιθύμητες ενέργειες, ΓΕΣ: γαστρεντερικό σύστημα, ΕΜ: έμφραγμα μυοκαρδίου



**Εικόνα 1.** Αλγόριθμος για την Αντιμετώπιση ΣΔ2

Ενίσχυση των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων σε κάθε επίσκεψη και έλεγχος A1C κάθε 3 μήνες μέχρι A1C < 7% και έπειτα τουλάχιστον κάθε 6 μήνες. Οι παρεμβάσεις πρέπει να τροποποιούνται αν A1C ≥ 7%.

aΔ&Α: δίαιτα και άσκηση, bΣουλφονουλουρίες εκτός γλιβενκλαμίδης και χλωροπροπamide, cΣΚΑ: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, dΑνεπαρκής κλινική χρήση για εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια

### Διάζωμα 1<sup>ο</sup>: καλά τεκμηριωμένες θεραπείες

Αντιπροσωπεύουν τις πιο εδραιωμένες αλλά και αποτελεσματικότερες θεραπευτικές στρατηγικές για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων. Το 1<sup>ο</sup> διάζωμα του αλγορίθμου είναι και η προτιμώτερη οδός θεραπείας για τους περισσότερους ασθενείς με ΣΔ2.

### Βήμα 1<sup>ο</sup>: υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και μετφορμίνη

Βάση της αναγνωρισμένης βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης ωφέλειας από την απώλεια βάρους και την αυξημένη σωματική δραστηριότητα, η παρέμβαση στον τρόπο ζωής θα πρέπει να θεωρείται ως το πρώτο βήμα στη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων

### ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Τιτλοποίηση μετφορμίνης

1. Έναρξη με χαμηλής δόσης μετφορμίνη (500mg) άπαξ ή δις ημερησίως με τα γεύματα ή 850 άπαξ ημερησίως.
2. Μετά 5-7 ημέρες, αν δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΓΕΣ, αυξάνεται η δόση σε 850mg, ή δύο δισκία των 500mg, δις ημερησίως.
3. Αν, καθώς αυξάνεται η δόση, εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΓΕΣ, προτείνεται ελάττωση στην προηγούμενη δοσολογία και ενδεχομένως νέα αύξηση σε απώτερο χρόνο.
4. Η μέγιστη αποτελεσματική δόση είναι έως 1000mg, δις ημερησίως, αλλά συνήθως δεν ξεπερνά τα 850mg, δις ημερησίως. Μετρίως μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έχει παρατηρηθεί με δόσεις έως και 2500mg ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΓΕΣ μπορεί να περιορίσουν τη δόση που δύναται να χορηγηθεί.

ασθενών με ΣΔ2, για τη βελτίωση των επιπέδων σακχάρου, της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων και για την απώλεια βάρους, ή τουλάχιστον την αποτροπή πρόσληψης βάρους, *ακόμη και αν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή.*

Οφείλουμε να παραδεχτούμε ότι, στο περισσότερα άτομα με ΣΔ2, η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση αποτυγχάνει να διατηρήσει τους μεταβολικούς στόχους είτε εξαιτίας της αδυναμίας απώλεια βάρους είτε της ανάκτησης βάρους, αλλά και λόγω του προοδευτικού χαρακτήρα της νόσου ή ενός συνδυασμού των παραπάνω παραγόντων. Συνεπώς συνιστάται ότι *η θεραπεία με μετφορμίνη θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάγνωση.* Η μετφορμίνη συνιστάται ως πρώτη φαρμακευτική θεραπεία, απουσία ειδικών αντενδείξεων, λόγω της επίδρασης στο γλυκαιμικό έλεγχο, της απουσίας πρόσληψης βάρους ή υπογλυκαιμίας, του χαμηλού γενικότερα επιπέδου ανεπιθυμητών ενεργειών, του υψηλού ποσοστού αποδοχής και του σχετικά χαμηλού κόστους. Η τιτλοποίηση θα πρέπει να γίνεται στη μέγιστη αποτελεσματική δόση σε μια περίοδο 1-2 μηνών, εφόσον είναι ανεκτή (βλ. Πίνακα 7). Η πρώιμη προσθήκη και άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων θα πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση εμμένουσας, συμπτωματικής υπεργλυκαιμίας.

### **Βήμα 2°: προσθήκη δεύτερου φαρμάκου**

Εάν οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και η μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης αποτύχουν να διατηρήσουν τους γλυκαιμικούς στόχους, ένα δεύτερο αντιδιαβητικό φάρμακο θα πρέπει να προστίθεται, εντός 2 - 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας ή οποιαδήποτε στιγμή δεν επιτυγχάνεται η A1C -στόχος. Ένα διαφορετικό φάρμακο μπορεί επίσης να είναι απαραίτητο αν η μετφορμίνη αντενδείκνυται ή δεν είναι καλώς ανεκτή. Σχετικά με το ποιο φάρμακο θα προστεθεί στη μετφορμίνη, η επιλογή είναι είτε ινσουλίνη είτε σουλφονυλουρία. Τα επίπεδα της A1C θα καθορίσουν, εν μέρει, την επιλογή, με ειδική αναφορά στην ινσουλίνη, η οποία είναι αποτελεσματικότερη σε ασθενείς με A1C > 8,5% ή με έντονο καταβολισμό.

### **Βήμα 3°: περαιτέρω παρεμβάσεις – τροποποιήσεις**

Εάν οι παραπάνω μέθοδοι δεν οδηγήσουν σε επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων, το επόμενο βήμα θα πρέπει να είναι η έναρξη ή εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας. Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθε-

ραπεία συνήθως συνίσταται σε επιπρόσθετες ενέσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν μια ταχείας δράσης ινσουλίνη, η οποία χορηγείται πριν από τα γεύματα για να μειώσει τις αιχμές μεταγευματικής γλυκόζης, ή χορήγηση μείγματος ινσουλίνης. Όταν γίνει έναρξη των ενέσεων ινσουλίνης, συνήθως διακόπτουμε, άμεσα ή σταδιακά - στο βαθμό που εξαντλούνται τα β-κύτταρα, τους ινσουλινοεκκριτικούς παράγοντες (σουλφονυλουρίες ή γλινίδες).

Παρόλο που μπορεί να εξεταστεί η προσθήκη ενός τρίτου από-του-στόματος αντιδιαβητικού παράγοντα, ιδιαίτερα εάν τα επίπεδα της A1C είναι κοντά στο στόχο (<8%), αυτή η προσέγγιση συνήθως δεν προτιμάται διότι είναι λιγότερο αποτελεσματική και, ενδεχομένως, πιο δαπανηρή συγκριτικά με την έναρξη ή την εντατικοποίηση της ινσουλίνης.

### **Διάζωμα 2°: λιγότερο καλά τεκμηριωμένες θεραπείες**

Όταν η υπογλυκαιμία είναι ιδιαίτερα ανεπιθύμητη (λ.χ. ασθενείς με επικίνδυνες εργασίες), μπορεί να εξεταστεί η προσθήκη εξενατίδης ή πιογλιταζόνης. Η ροσιγλιταζόνη δε συνιστάται. Εάν η απώλεια βάρους είναι σημαντική παράμετρος και η A1C είναι κοντά στο στόχο (<8%), η εξενατίδη αποτελεί μια επιλογή. Εάν αυτές οι παρεμβάσεις δεν είναι αποτελεσματικές ή δεν είναι καλά ανεκτές, μπορεί να προστεθεί σουλφονυλουρία. Εναλλακτικά, οι παραπάνω φαρμακευτικοί παράγοντες μπορεί να διακοπούν και να χορηγηθεί βασική ινσουλίνη.

### **Σκεπτικό επιλογής ειδικών συνδυασμών**

Με την πάροδο του χρόνου, περισσότερα από ένα φάρμακα μπορεί να απαιτηθούν για την πλειονότητα των ασθενών. Η επιλογή ενός συγκεκριμένου φαρμάκου θα πρέπει να γίνει με κριτήριο την αποτελεσματικότητα στη μείωση των επιπέδων σακχάρου, αλλά και τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά τους, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6. Ωστόσο, όταν γίνεται προσθήκη ενός δεύτερου αντιδιαβητικού φαρμάκου, η συνέργεια ενός συγκεκριμένου συνδυασμού και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να εξετάζονται. Γενικά, αντιδιαβητικά φάρμακα με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης θα έχουν τη μεγαλύτερη συνέργεια. Η ινσουλίνη, σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι ένας ιδιαίτερα αποτελεσματικός τρόπος γλυκαιμικού ελέγχου με, ταυτόχρονα, περιορισμένη πρόσληψη βάρους.

Στα πλαίσια αρρυθμισμού σακχαρώδη διαβήτη με έντονο καταβολισμό (ΣΑΝ > 250mg/dL, τυχαίες

μετρήσεις σακχάρου σταθερά  $>300\text{mg/dL}$ ,  $A1C >10\%$  ή παρουσία κετονουρίας με πολουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους), η χορήγηση ινσουλίνης σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις είναι η θεραπεία εκλογής. Κάποιοι ασθενείς με τα παραπάνω χαρακτηριστικά μπορεί να έχουν μη αναγνωρισμένο ΣΔ1. Άλλοι θα έχουν ΣΔ2 με σοβαρή έλλειψη ινσουλίνης. Η ινσουλίνη μπορεί να τιτλοποιηθεί γρήγορα και σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα επιστροφής των επιπέδων σακχάρου στα επίπεδα - στόχο. Αφού τα συμπτώματα ανακουφιστούν και ελαττωθούν τα επίπεδα γλυκόζης, μπορούν να προστεθούν από-του-στόματος αντιδιαβητικά δισκία, ενώ μπορεί να είναι δυνατή η απόσυρση της ινσουλίνης, εάν κάτι τέτοιο είναι επιθυμητό.

### Συμπεράσματα

Ο ΣΔ2 έχει πάρει διαστάσεις επιδημίας. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις του μεταφράζονται σε αβάσταχτο ανθρώπινο πόνο και οικονομικό κόστος.

Ωστόσο, μεγάλο ποσοστό της νοσηρότητας, που σχετίζεται με μακροπρόθεσμες μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές, μπορεί σημαντικά να ελαττωθεί από παρεμβάσεις που επιτυγχάνουν επίπεδα γλυκόζης κοντά στο εύρος των μη διαβητικών ατόμων. Παρόλο, όμως, που πολλές κατηγορίες φαρμάκων, όπως επίσης και οι συνδυασμοί τους, έχουν δείξει να ελαττώνουν τα επίπεδα γλυκόζης, η σύγχρονη αντιμετώπιση φαίνεται να έχει αποτύχει στην επίτευξη και διατήρηση τέτοιου γλυκαιμικού ελέγχου η οποία θα μπορεί να παρέχει και βέλτιστη κατάσταση υγείας σε διαβητικούς ασθενείς.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008, 31: S12 – S54
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2009, 32: 1-11



# Νεότερα σχήματα ινσουλίνης

Α Βεζαλής<sup>1</sup>, Γ Ιωαννίδης<sup>2</sup>

## SUMMARY

**VEZALIS A, IOANNIDIS G. Newer insulin therapy regimens.** *The worldwide prevalence of DM risen dramatically over the past decades. Although insulin therapy for type 2 diabetes mellitus is perceived to be challenging to initiate and intensify, it forms a vital part of treatment as the diseases progresses. A positive attitude toward insulin therapy can be achieved through patient education and management of insulin therapy that focuses on disease pathophysiology and active involvement in treatment that enables them to manage concerns such as possible hypoglycemia, weight gain and injection anxiety. Insulin analogues, available nowadays, have more physiologic time-action profiles and are more convenient compared to older human insulins. With titration algorithms, intensification of an insulin regimen to improve glycemic control is relatively straightforward, simple, effective and well tolerated. With modern treatment options, insulin therapy need no longer be feared by patients with type 2 diabetes mellitus. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 325-333, 2009.***

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, insulin, insulin treatment complications, glycemic control, insulin initiation.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο επιπλοσμος του σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζει δραματική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες. Αν και η ινσουλινοθεραπεία στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αντιλαμβάνεται ως πρόκληση κατά την έναρξη και εντατικοποίηση της, εντούτοις αποτελεί βασικό μέρος της θεραπείας όσο η νόσος προχωρεί. Αναπόσπαστο κομμάτι της ινσουλινοθεραπείας αποτελεί η εκπαίδευση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην χρήση της ινσουλίνης αφενός και στην αντιμετώπιση και πρόληψη των επιπλοκών της ινσουλινοθεραπείας αφετέρου. Τα ανάλογα ινσουλίνης που κυκλοφορούν τα τελευταία έτη και στη χώρα μας αποτελούν ίσως την καλύτερη θεραπευτική επιλογή συγκριτικά με τις συμβατικές ινσουλίνες, αν αναλογιστεί κανείς τον τρόπο δράσης τους. Με την χρήση αλγορίθμων έναρξης και εντατικοποίησης της ινσουλινοθεραπείας, η επίτευξη ευγλυκαιμίας αποτελεί πλέον στόχο εύκολα κατορθωτό. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 325-333, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, τύποι ινσουλίνης, επιπλοκές ινσουλινοθεραπείας, τρόποι χορήγησης ινσουλίνης, σχήματα ινσουλινοθεραπείας.

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος Ιατρός, <sup>2</sup>Αν. Διευθυντής, Ενδοκρινολογικό Τμήμας ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί κλινική οντότητα που στις μέρες μας έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας. Συμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) έως το 2025 αναμένεται να νοσήσουν περίπου 350.000.000 παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ αποτελεί την 6<sup>η</sup> αιτία θανάτου<sup>1</sup>, ενώ συνοδεύεται από επιπλοκές που επιβαρύνουν δραματικά το κόστος περίθαλψης και θεραπείας των ασθενών. Συμφωνα με τον Polonski και συν.<sup>2</sup>, η νόσος είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και χαρακτηρίζεται από παθογενεντική και κλινική ετερογένεια. Η προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι αυτή όμως που χαρακτηρίζει ουσιαστικά τη νόσο και εκφράζεται τόσο με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης όσο και αντίσταση των ιστών στην δράση αυτής. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρατηρείται απουσία πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης, καθυστερημένη και μειονεκτική έκκριση δευτερης φάσης σε απάντηση γεύματος και τέλος μεταβολές στις βραδείες αιχμές και ταχείες ώσεις έκκρισης ινσουλίνης. Η σημαντικότητα της ινσουλίνης διαπιστώνεται από την πολυσχιδή δράση της σε όλα τα επίπεδα της μεταβολικής διεργασίας (Πίνακας 1). Για την διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων, βασική προϋπόθεση αποτελεί η παρουσία ινσουλίνης σε τέτοια επίπεδα, ώστε αφενός να εξασφαλίζει παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ σύμφωνα με τις ανάγκες του οργανισμού και αφετέρου να ευοδώνει την κατανάλωσή της από τους περιφερειακούς ιστούς και ιδιαιτέρως από τον λιπώδη και μυϊκό ιστό, οι οποίοι κατ'έξοχήν αποσύρουν και χρησιμοποιούν τεράστια ποσά γλυκόζης. Η χρήση της ινσουλινοθεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προϋποθέτει την γνώση των σκευασμάτων

ινσουλίνης που κυκλοφορούν, τον τρόπο χορήγησης τους και τις επιπλοκές της ινσουλινοθεραπείας. Τέλος το πιο σημαντικό είναι να γνωρίζει ο θεράπων ιατρός και να γνωστοποιεί στον ασθενή τους στόχους και τα διάφορα σχήματα της ινσουλινοθεραπείας.

## ΤΥΠΟΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Οι διάφορες μορφές της ινσουλίνης διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις συμβατικές (ανθρώπινες-βιοσυνθετικές) και τα ανάλογα ινσουλίνης. Οι συμβατικές ινσουλίνες χωρίζονται στη σειρά τους σε αυτές με βραχεία και ενδιάμεση δράση. Τα σκευάσματα ανθρώπινης ινσουλίνης βραχείας δράσης (Actrapid, HumulinR) έχουν διαυγές διάλυμα και συνήθως χορηγούνται 15 με 30 λεπτά προ των γευμάτων υποδορίως. Η έναρξη της δράσης τους είναι ταχεία, 30 έως 60 λεπτά μετά την υποδόρια χορήγηση, το μέγιστο της δράσης είναι 2 με 4 ώρες μετά και η συνολική διάρκεια φθάνει τις 8 ώρες. Η ανθρώπινη ινσουλίνη μπορεί να έχει ταχύτερη έναρξη και βραχύτερη διάρκεια δράσης. Όταν χορηγηθεί ενδοφλεβίως η διαλυτή αυτή μορφή της ινσουλίνης έχει πολύ σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής 5 μόνον λεπτών και η δράση της εξαφανίζεται μέσα σε 30 λεπτά. Χορηγούμενες υποδορίως, οι ινσουλίνες ενδιάμεσης διάρκειας (Protaphane, Humulin NPH) έχουν έναρξη δράσης 1-2 ώρες μετά τη χορήγηση, η μέγιστη δράση τους είναι 4-12 ώρες και η διάρκειά τους περίπου 16-24 ώρες. Δεν χορηγούνται ενδοφλεβίως. Άλλη κατηγορία αποτελούν οι λεγόμενες διφασικές που είναι έτοιμα μείγματα σε σταθερά ποσοστά πρόσμιξης συμβατικών ινσουλινών (ανθρώπινη βιοσυνθετική διαλυτή και ισοφανική). Πρόκειται για ινσουλίνη η οποία περιέχει ένα συνδυασμό ταχείας δράσης και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης σε συγκεκριμένες αναλογίες. Αυτά τα προϊόντα μειώνουν στο ελάχιστο

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Δράσεις της ινσουλίνης στον μεταβολισμό

|               | Υδατάνθρακες   | Λίπος  | Πρωτεΐνες  |
|---------------|--|--|--|
| Ήπαρ          | ↑ Γλυκόλυσης<br>↑ Σύνθεσης γλυκογόνου<br>Αναστολή γλυκογονόλυσης<br>Αναστολή νεογλυκ-σης | ↑ Σύνθεσης ΕΛΟ και<br>τριγλυκ-διων<br>Αναστολή σύνθεσης ΚΣ | ↑ Μεταφοράς αμινοξέων<br>↑ Σύνθεσης λευκωμάτων<br>Αναστολή της πρωτεόλυσης |
| Λιπώδης ιστός | ↑ Μεταφοράς γλυκόζης<br>↑ Μεταφοράς γλυκογόνου<br>↑ Σύνθεσης γλυκερόλης                  | ↑ Σύνθεσης ΕΛΟ και<br>τριγλυκ-διων<br>Αναστολή λιπόλυσης   | ↑ Μεταφοράς αμινοξέων<br>↑ Σύνθεσης λευκωμάτων                             |
| Μυϊκός ιστός  | ↑ Μεταφοράς γλυκόζης<br>↑ Σύνθεσης γλυκογόνου<br>↑ Γλυκόλυσης                            | -  | ↑ Μεταφοράς αμινοξέων<br>↑ Σύνθεσης λευκωμάτων<br>Αναστολή της πρωτεόλυσης |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Επιλογή θέσης για την ένεση ινσουλίνης



τη δυσκολία που προκύπτει για τους ασθενείς όταν αναμιγνύουν την ινσουλίνη. Τα προϊόντα βγαίνουν σε αρκετούς διαφορετικούς προαναμεμιγμένους συνδυασμούς οι οποίοι περιέχουν 30-50% ταχείας δράσης ινσουλίνη και 70-50% ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη, με την αναλογία 30% ταχείας δράσης και 70% ενδιάμεσης δράσης να χρησιμοποιείται συχνότερα. Έχουν έναρξη δράσης μέσα σε 30 λεπτά, μέγιστη δράση 2-8 ώρες και διάρκεια περίπου 24 ώρες.

Μετά την ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA οι ερευνητές απέκτησαν την δυνατότητα παρέμβασης στην δομή των πολυπεπτιδίων και των πρωτεϊνών. Τα ανάλογα ινσουλίνης προκύπτουν από τροποποιήσεις του μορίου της ανθρώπινης ινσουλίνης. Διακρίνονται σε παρατεταμένης (insulin Glargin, insulin Detemir) και ταχείας δράσης (insulin Lispro, insulin Aspart, insulin glulisine). Η ινσουλίνη glargine {A21(Gly)-B 31,32(Arg)<sub>2</sub>, Lantus, Sanofi-Aventis} είναι το πρώτο ανάλογο βασικής ινσουλίνης παρατεταμένης δράσης που παρασκευάζεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA με την βοήθεια μη παθογόνου στελέχους του μικροβίου E.Coli. Στο μόριο της ινσουλίνης glargine υπάρχουν δύο αλλαγές σε σχέση με το μόριο της ανθρώπινης ινσουλίνης. Η πρώτη αφορά σε προσθήκη στο C-ακρο της Β αλυσίδας του μορίου της ινσουλίνης δύο μορίων αργινίνης που είναι θετικά φορτισμένα. Αυτή η προσθήκη μεταβάλλει το ισοηλεκτρικό σημείο από pH 5,4 σε 6,7 κάνοντας το μόριο της glargine πιο αδιάλυτο στο φυσιολογικό pH του ανθρώπινου υποδόριου ιστού. Κατά την παρασκευή της glargine το pH του διαλύματος είναι 4,0. Η δεύτερη αλλαγή αφορά στην αντικατάσταση στη θέση 21 της αλυσίδας Α του μορίου της ασπαραγίνης με γλυκίνη, που σταθεροποιεί ακόμα περισσότερο το μόριο της. Κατά την ένεση της glargine στο υποδόριο ιστό, όπου το pH είναι 7,4, προκαλείται καθίζηση του μορίου που

επιβραδύνει την απορρόφηση της και οδηγεί σε παράταση της δράσης της. Τέλος μία επιπρόσθετη αλλαγή είναι η προσθήκη ενός επιπλέον μορίου φαινόλης στο εξαμερές της ινσουλίνης glargine που συμβάλλει περαιτέρω στη σταθεροποίηση και παράταση της δράσης. Η δράση της ινσουλίνης γλαργίνης αρχίζει 60 λεπτά μετά την ένεση της, φτάνει στη μέγιστη ένταση της στις 5 ώρες και διατηρείται τουλάχιστον 24 ώρες<sup>4</sup>. Το βασικό χαρακτηριστικό της είναι ότι οι διακυμάνσεις στη δράση της είναι σχετικά μικρές και επομένως σε αντίθεση με τις συνήθεις ινσουλίνες μέσης δράσης δεν υπάρχει αξιόλογη κορύφωσή της<sup>5</sup>. Μειονέκτημα της είναι η αδυναμία ανάμιξης με άλλες ινσουλίνες και η αυξημένη συχνότητα ερεθισμού στο σημείο της ένεσης. Η ινσουλίνη Detemir (levemir, NovoNordisk) είναι αλλό ένα παράδειγμα ανάλογου ινσουλίνης παρατεταμένης δράσης. Ο τρόπος παράτασης της δράσης της βασίζεται στη σύνδεση του μορίου της ινσουλίνης με μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα τα οποία συνδέονται με αλβουμίνη. Η σύνδεση με την αλβουμίνη γίνεται τόσο με ιονικές όσο και με μη ιονικές αλληλεπιδράσεις. Η ακυλίωση (προσθήκη μυριστικού οξέως) στο μόριο της ινσουλίνης detemir γίνεται στη θέση 29 της Β αλυσίδας (λυσίνη), ενώ έχει απομακρυνθεί το αμινοξύ θρεονίνη στη θέση Β30<sup>6</sup>. Η ινσουλίνη detemir παρουσιάζει μικρότερη σύνδεση με τον υποδοχέα της ινσουλίνης και για αυτό χρειάζονται περισσότερες μονάδες. Η φαρμακοκινητική του συγκεκριμένου μορίου ινσουλίνης είναι ανάλογη με αυτή της glargine, αν και θα πρέπει να επισημανθεί ότι ενίοτε μπορεί να παρατηρηθεί όψιμη αιχμή, φαινόμενο που είναι δόσοεξαρτώμενο (> 0,6iu/kg), αρκετές δε φορές χρειάζεται και δεύτερη ένεση για την επίτευξη 24ωρης διάρκειας. Στην μελέτη του Rosenstock et al<sup>7</sup> συγκρινόμενες οι ινσουλίνες glargine και detemir είχαν εφάμιλλα αποτελέσματα όσον αφορά στον πρωταρχικό στόχο που ήταν η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (< 7%), ενώ όσον αφορά στην μείωση της νυκτερινής υπογλυκαιμίας στις δύο ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν δεν υπήρχε στατιστική διαφορά μεταξύ τους. Επιπλέον στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν ινσουλίνη detemir παρατηρήθηκε λιγότερη πρόσληψη βάρους συγκριτικά με αυτή της glargine (-0,9kg, P=0.012).

Τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης επιτυγχάνουν καλύτερο έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και προσφέρουν μεγαλύτερη ευελιξία στα σχήματα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας. Το δυνητικό τους μειονέκτημα είναι η σχετικά βραχεία υπογλυκαιμική τους δράση σε σύγκριση με τα κλασικά σκευάσματα ταχείας δράσης ινσουλίνης. Είναι γνωστό ότι η διαλυτή ανθρώπινη ινσουλίνη ταχείας δράσης



παρουσιάζει σχετική καθυστέρηση δράσης, λόγω του σχηματισμού εξαμερών ινσουλίνης, που επιβραδύνουν την απορρόφηση της ινσουλίνης που χορηγείται υποδοριώς. Το πρώτο ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης (Humalog, lispro) δημιουργήθηκε με την αντιμετάθεση δύο αμινοξέων (προλίνη B29 και λυσίνη B28)<sup>8</sup>. Χαρακτηρίζεται από ταχύτερη διάσπαση των εξαμερών ινσουλίνης και κατά συνέπεια, ταχεία απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό. Η δράση της αρχίζει σε 15-30 λεπτά, είναι μέγιστη σε 1 ½ -2 ώρες και διαρκεί 4 ώρες. Η ινσουλίνη Lispro κυκλοφορεί και στη χώρα μας, τόσο σε φιαλίδια όσο και σε φυσίγγια (cartridges) για τα ειδικά συστήματα χορήγησης (πένες ινσουλίνης). Η αντικατάσταση της προλίνης με ασπαρτικό οξύ στη θέση 28 της Β αλυσίδας του μορίου της ινσουλίνης (NovoRapid, ασπαρτική ινσουλίνη) μειώνει την τάση του μορίου της ινσουλίνης για σχηματισμό πολυμερών, ευοδώνοντας έτσι την ταχύτερη απορρόφηση της υποδοριώς χορηγουμένης ινσουλίνης. Η δράση της ασπαρτικής ινσουλίνης αρχίζει στα 20 λεπτά από τη χορήγησή της, μεγιστοποιείται 1-3 ώρες μετά την ένεση και διαρκεί συνολικά 3-5 ώρες. Το πιο καινούργιο ανάλογο ινσουλίνης (Apidra, ινσουλίνη γλουλυσίνη) δημιουργήθηκε με την αντικατάσταση δύο αμινοξέων από τις θέσεις 3 και 29 της ανθρώπινης ινσουλίνης (B3 λυσίνη B29 γλουταμικό οξύ). Η δράση της γλουλυσίνης ινσουλίνης αρχίζει στα 5 λεπτά από τη χορήγησή της, μεγιστοποιείται 1-3 ώρες μετά την ένεση και διαρκεί συνολικά 2,5 ώρες. Σε πρακτικό επίπεδο η χρήση αυτών των αναλόγων διευκολύνει των άρρωστο με την εννοια ότι δεν απαιτείται να περιμένει μισή ώρα από την ένεση της ινσουλίνης μέχρι την έναρξη της λήψης του γεύματος. Συγκρινόμενες σε παλαιότερες μελέτες<sup>10</sup> τα ανάλογα ταχείας δράσης με τις αντίστοιχες συμβατικές έδειξαν μικρή βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης και κυρίως μείωση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα κατά τη νύχτα<sup>11</sup>. Τα τελευταία χρόνια στην χώρα μας κυκλοφορούν και σκεύασμα με μίγματα διφασικών αναλόγων (Novomix 30/70, Humalog mix 25/75, Humalog mix 50/50).

### ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η χορήγηση της ινσουλίνης γίνεται υποδοριώς, πλην των περιπτώσεων κατά την οποία ο ασθενής λαμβάνει στάγδην ενδοφλεβίως διάλυμα συμβατικής ταχείας ινσουλίνης, π.χ διαβητική κετοξέωση. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η ένεση γίνεται είτε με σύριγγα μιας χρήσης με λεπτή βελόνα (31G), είτε με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα στυλό ινσουλίνης. Συγκριτικά με τα προηγούμενα χρόνια, η τεχνολογία σήμερα έχει προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα. Αυτό έγκειται

στο γεγονός ότι στο εμπόριο κυκλοφορούν πλέον και έτοιμα προγεμισμένα στυλό ινσουλίνης. Επιπλέον οι βελόνες που χρησιμοποιούνται σήμερα έχουν μικρότερη διάμετρο, ενώ παράλληλα είναι επικαλυμμένες με στρώση σιλικόνης που κάνει την ένεση ινσουλίνης απλή διαδικασία. Σημαντικό όμως ο ασθενής να έχει διδαχθεί την τεχνική ένεσης. Έτσι σε ασθενείς με BMI < 25 η δημιουργία πτυχής δέρματος με τον αντίχειρα και τον δείκτη αποτελεί προϋπόθεση. Επιπλέον και ανάλογα με το μήκος της βελόνας που χρησιμοποιείται, η γωνία της ένεσης τροποποιείται (90° και 45° για τις βελόνες με μήκος 6mm και 8mm αντίστοιχα). Σε ασθενείς με BMI > 25 η ένεση ινσουλίνης υπό γωνία με χρήση πτυχής δέρματος είναι σπανίως απαραίτητη.

Οι καλύτερες θέσεις για την ένεση ινσουλίνης είναι περιοχές του σώματος που έχουν υποδόριο λίπος και είναι εύκολα προσπελάσιμες (Πίνακας 2). Έτσι η απορρόφηση από το κοιλιακό τοίχωμα είναι η καλύτερη. Κατά σειρά, βραδύτερη απορρόφηση παρατηρείται στον δελτοειδή, στον μηρό και στον γλουτό. Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την ταχύτητα απορρόφησης είναι η σωματική δομή. Ταχύτερη στους υπέρβαρους η παχύσαρκους, βραδύτερη στους λεπτόσωμους. Τα παραπάνω προϋποθέτουν η ένεση να γίνεται στο υποδόριο λίπος. Αντιθέτως όταν γίνεται ενδομυϊκώς δυνατόν να παρατηρηθεί ταχύτερη απορρόφηση. Παρόμοια αποτελέσματα έχει η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, η εντριβή στο σημείο της ένεσης καθώς και η άσκηση αμέσως μετά την ένεση. Στον αντίποδα το κάπνισμα και η αφυδάτωση, εξαιτίας της σύσπασης των αγγείων της μικροκυκλοφορίας, δυνατόν να επιβραδύνουν τον ρυθμό απορρόφησης.

### ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Όπως σε κάθε θεραπευτική αγωγή, έτσι και στην θεραπεία με ινσουλίνη, δύναται να παρατηρηθούν επιπλοκές που για λόγους πρακτικούς, αλλά και για σφαιρική κάλυψη του προβλήματος, θα ομαδοποιηθούν σε δυο κατηγορίες: τις ήπιες και τις σοβαρές.

Στην κατηγορία των ήπιων επιπλοκών περιλαμβάνονται καταστάσεις, τις οποίες θα χαρακτηρίζαμε ως ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι μικρής διάρκειας και σπανίως απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Η αίσθηση του πόνου είναι ζήτημα περισσότερο ψυχολογικό. Η τεχνολογία προσφέρει τόσο λεπτές και "κοφτερές" βελόνες, και η ένεση στη πράξη είναι ανώδυνη. Αρκετά συχνά όμως, υπάρχουν παράπονα. Το τρύπημα γίνεται σε διαφορετική κάθε φορά περιοχή, η είσοδος της βελόνας γίνεται ταχέως και όχι σιγά-σιγά. Πολύ συχνά, μετά την απόσυρση της βελόνας, 'αναβλύζει' μικρή



ποσότητα ινσουλίνης. Η διαρροή αυτής της ινσουλίνης προκαλεί απώλεια που μπορεί να φθάσει μέχρι και το 18% της εκάστοτε δόσης ινσουλίνης που χορηγείται. Πράγματι σε μελέτες στο παρελθόν διαπιστώθηκε ότι η απώλεια αυτή μπορεί να παρατηρηθεί στο 68% των ασθενών που κάνουν ινσουλίνη. Για την αντιμετώπισή του ο διαβητικός ασθενής θα πρέπει ενημερωθεί. Η πρόταση είναι να δημιουργήσει, με τον αντίχειρα και το δείκτη του αριστερού του χεριού, πτυχή δέρματος όπου θα γίνει η ένεση, η βελόνα να είναι 6 mm και η είσοδος να γίνει υπό γωνία 90°, να πιέσει το έμβολο της πέννας αργά και σταθερά. Όταν ενεθεί όλη η ποσότητα της ινσουλίνης, να αποσύρει κατά το ήμισυ τη βελόνα ελευθερώνοντας παράλληλα τη πτυχή του δέρματος και μετρώντας 8-10 δευτερόλεπτα μετά να αποσύρει πλήρως τη βελόνα. Πολλές φορές, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται πέννες με Cartidges ή σύριγγες προγεμισμένες, είναι δυνατόν να αποφραχθεί ο αυλός της χρησιμοποιημένης βελόνας. Αυτό συμβαίνει συχνότερα, όταν χρησιμοποιείται ινσουλίνη μέσης ή μακράς διάρκειας χρήσης. Οφείλεται στη συσώρευση και συγκόλληση των κρυστάλλων της ινσουλίνης και εξαρτάται από τη ταχύτητα έγχυσης της δόσης. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος, όταν η ίδια βελόνα χρησιμοποιείται πολλές φορές. Η εμφάνιση ερυθρότητας στο σημείο της ένεσης, αρκετά συχνά συνοδεύεται από κνησμό. Πρόκειται για αλλεργική αντίδραση στην ινσουλίνη ή στο έκδοχο. Είναι ήπιας μορφής, ελάχιστα ενοχλητική, παρέρχεται συνήθως ύστερα από μικρό χρονικό διάστημα και δεν είναι αναγκαία η διακοπή της θεραπείας. Μία άλλη αιτία, η οποία είναι δυνατόν να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση με τη μορφή της ερυθρότητας, είναι το νικέλιο, υλικό το οποίο χρησιμοποιείται για τη κατασκευή των βελόνων των συριγγών ή των πεννών. Οι βελόνες βέβαια επικαλύπτονται από ένα λεπτό στρώμα της σιλικόνης, η επαναλαμβανόμενη όμως χρήση της ίδιας βελόνας για την ένεση την καταστρέφει και η πιθανότητα της αλλεργικής αντίδρασης, με αιτία το νικέλιο, αυξάνεται.

Στην κατηγορία των σοβαρών επιπλοκών περιλαμβάνονται η υπογλυκαιμία, η λιποδυστροφία και η γενικευμένη αλλεργική αντίδραση. Η υπογλυκαιμία αν και τις περισσότερες φορές οφείλεται κατά κύριο λόγο στην παράλειψη του γεύματος είτε στην έγχυση μεγαλύτερης ποσότητας ινσουλίνης, εντούτοις αποτελεί σοβαρό πρόβλημα, ιδίως όταν η στάθμη του σακχάρου του αίματος κατέλθει σε τέτοιο βαθμό που μπορεί να επηρεάσει το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς. Η εκπαίδευση του ασθενούς στην αποφυγή η/και αποτροπή της υπογλυκαιμίας είναι πρωτίστης

σημασίας. Ο ασθενής θα πρέπει να αναγνωρίζει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και το στενό οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο για την χορήγηση ενέσιμης γλυκαγόνης όταν αυτό καταστεί αναγκαίο.

Η λιποδυστροφία αφορά στην εμφάνιση ενός τοπικού φαινομένου που περιορίζεται στα σημεία που γίνεται η ένεση. Διαχωρίζεται σε λιποατροφία και λιπουπερτροφία.

Με τον όρο 'λιποατροφία' περιγράφεται η απώλεια του υποδορίου λίπους, η οποία συμβαίνει συχνά στο σημείο της ένεσης. Εμφανίζεται συχνότερα σε διαβητικά άτομα νέας ηλικίας και γένους θηλυκού. Η αιτιολογία δεν είναι γνωστή. Πιθανολογείται, ότι πρόκειται για ανοσολογική απάντηση στις μη πλήρως κεκαθαρμένες ινσουλίνες. Σε βιοψία δέρματος από την περιοχή της ατροφίας, βρέθηκε στο τοίχωμα των αγγείων εναπόθεση ανοσολογικών στοιχείων. Ένα ακόμα ενισχυτικό στοιχείο της υπόθεσης είναι, ότι στον ορρό των διαβητικών παρατηρούνται υψηλότεροι τίτλοι IgG αντισωμάτων. Με τον όρο 'λιποϋπερτροφία', περιγράφεται η 'ύβωση', η οποία δημιουργείται στην περιοχή της ένεσης από αύξηση του υποδόριου λίπους. Οφείλεται στην λιπογενετική δράση της ινσουλίνης, δημιουργείται από την επιμονή του διαβητικού να κάνει την ένεση της ινσουλίνης στο ίδιο πάντοτε σημείο και είναι συχνότερη στους άρρενες διαβητικούς. Αυτή η τακτική είναι εσφαλμένη διότι έτσι επιβραδύνεται η απορρόφηση της ινσουλίνης με συνέπεια την δημιουργία προβλημάτων που αφορούν στην ποιότητα ρύθμισης. Η γενικευμένη αλλεργική αντίδραση παρατηρείται στην εποχή μας ευτυχώς σπάνια με συχνότητα περίπου 1%. Συχνότερα εμφανίζεται στους διαβητικούς που κάνουν διακεκομμένη θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη. Οι εκδηλώσεις εμφανίζονται μια με δύο εβδομάδες μετά την επανάληψη της αγωγής, με άμεση τοπική αντίδραση 30-60 λεπτά μετά την ένεση. Στις μισές των περιπτώσεων γενικεύεται και συνοδεύεται από αγγειονευρωτικό οίδημα η/και αναφυλακτικό shock. Η αντίδραση αφορά στο μόριο της ινσουλίνης και είναι ταυτόσημο με αυτό της πενικιλίνης. Μακροπρόθεσμα ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης είναι η απευαισθητοποίηση.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Πολλοί είναι οι παράγοντες που θα πρέπει να λάβει κανείς υπόψιν όσον αφορά την χρονική στιγμή έναρξης και την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη σε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Όπως είναι ευλογα αντιληπτό η απόφαση αυτή

είναι εύκολο να τεθεί σε ασθενή που δεν μπορεί να πετύχει σωστή γλυκαιμική ρύθμιση υπό αγωγή με αρκετά αντιδιαβητικά σκεύασμα και ως εκ τούτου παρουσιάζει συμπτώματα απορρύθμισης όπως πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις τα δεδομένα θα πρέπει να εξατομικεύονται. Ως γνωστό ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία εξελισσόμενη νόσος (Πίνακας 3) που σηματοδοτείται από προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Οι στόχοι που συνιστά η Αμερικανική Ενωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων (AACE) και η Αμερικανική Διαβητολογική Ενωση είναι επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ( $HbA_{1c}$ )  $< 6,5\%$  και  $< 7\%$  αντίστοιχα<sup>12,13</sup>. Όπως γίνεται αντιληπτό οι παραπάνω στόχοι ευκολά μπορούν να επιτευχθούν αρχικά με την άσκηση και στη συνέχεια με την προσθήκη αντιδιαβητικών δισκίων. Κατά την φυσική πορεία της νόσου η αστοχία των λαμβανόμενων αντιδιαβητικών δισκίων, παρά την μεγιστοποίηση των δόσεων είναι αναμενόμενη. Η εμμονή επομένως του θεραπευτή σε αυτά θα έχει ως αποτέλεσμα την απουσία επίτευξης των προαναφερόμενων στόχων. Στα παραπάνω θα πρέπει να προστεθεί ότι οι επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ξεκινούν πρώιμα, ακόμα και πριν την διάγνωση του (Πίνακας 4). Τα προηγούμενα χρόνια η μελέτη DCCT έδειξε ξεκάθαρα ότι η μείωση της  $HbA_{1c}$  κατά 1.8% είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της επίπτωσης αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 63%, της νεφροπάθειας κατά 54%, της νευροπάθειας κατά 60% και των καρδιαγγειακών επιπλοκών κατά 41%<sup>14</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε άλλη μία μεγάλη μελέτη, η UKPDS, που έδειξε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 16%,

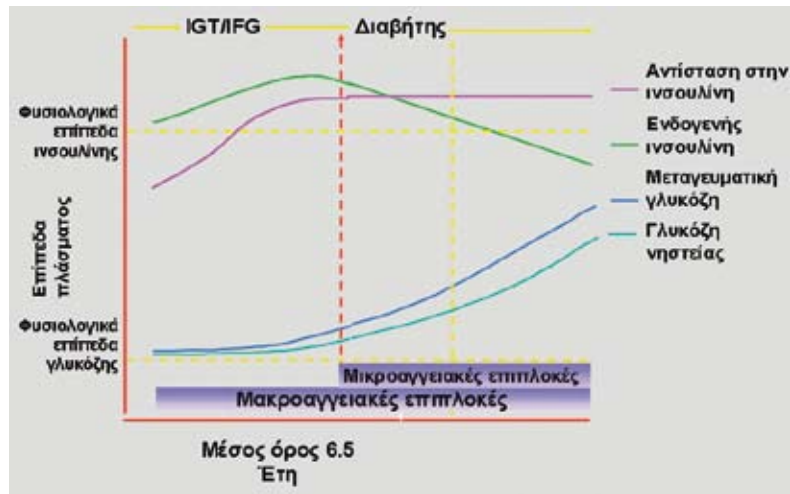
της νεφροπάθειας κατά 24-33% και της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 17-21% μετά από πτώση της  $HbA_{1c}$  κατά 1%<sup>15</sup>. Τα συμπεράσματα της 10-χρονης παρακολούθησης των ασθενών που επέτυχαν τους στόχους μετά την διακοπή της μελέτης αυτής το 1997, έδειξε διατήρηση του ευεργητικού αποτελέσματος, όσον αφορά τις επιπλοκές του ΣΔ, που είχε η σωστή και εντατική ρύθμιση του.

Κατά την επιλογή του κατάλληλου σχήματος ινσουλινοθεραπείας, παράγοντες που ενδεχομένως να παίζουν αποφασιστικό ρόλο είναι η ηλικία του ασθενούς και η τιμή της  $HbA_{1c}$ . Όπως γίνεται αντιληπτό, το να βάλει κανείς ένα φιλόδοξο στόχο μείωσης της  $HbA_{1c}$  στα επιθυμητά όρια σε έναν υπερηλίκια ασθενή με εφαρμογή εντατικοποιημένου σχήματος χορήγησης ινσουλίνης με βασική και γευματική ινσουλίνη αποτελεί ίσως απόπειρα. Σε ασθενείς τέτοιας κατηγορίας η ενδεδειγμένη αγωγή αποτελεί η χορήγηση βασικής ινσουλίνης κατά την κατάκλιση σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία (εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις) η ακόμα καλύτερα η χορήγηση μίγματος ινσουλίνης πρωί- απόγευμα. Στο προσφάτο παρελθόν η χορήγηση μίας δόσης κατά το δείπνο μίγματος αναλόγων ινσουλίνης επέτυχε μείωση της τιμής  $HbA_{1c}$  κατά 1.4% και 2.8% με δύο δόσεις<sup>16</sup>. Όσον αφορά την τιμή της  $HbA_{1c}$ , η μελέτη των Monnier et al (17) έδειξε ξεκάθαρα το ποσοστό συμμετοχής της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στα επίπεδα της  $HbA_{1c}$  (Πίνακας 5). Αν υπολογίσει κανείς ότι στις περισσότερες κλινικές μελέτες<sup>17,18,19,20</sup> η μέγιστη λαμβανόμενη βασική ινσουλίνη σε ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για διαστήματα 28 εβδομάδων επέφερε μείωση της  $HbA_{1c}$  από 1,5 έως και 1,8%, το

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** ΣΔ 2: Αντιμετωπίζοντας ένα μεταβαλλόμενο στόχο



**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Εναρξη επιπλοκών ΣΔ τύπου 2 πριν την διάγνωση



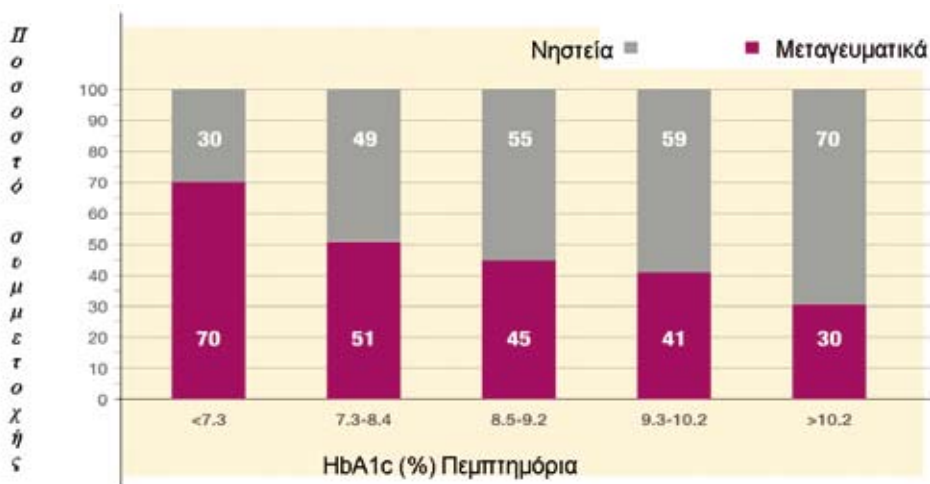
συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι η χορήγηση βασικής ινσουλίνης μπορεί να γίνει σε ασθενείς με επίπεδα  $HbA_{1c} < 8,5\%$  ώστε να είναι εφικτός ο στόχος που θέτουν η AACE και η ADA. Το ενδεχόμενο όμως τότε της υπογλυκαιμίας είναι πιθανή. Πιο σημαντικά ίσως να είναι τα συμπεράσματα της μελέτης 4-T<sup>21</sup> σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, που έδειξε ότι η προσθήκη ενός σκευάσματος αναλόγου ινσουλίνης σε μετρορμίνη και σουλφονουριία μπορεί να μειώσει τη  $HbA_{1c}$  από 0.8 έως 1.4%, και να διατηρήσει αυτές τις τιμές για ένα έτος. Επιπλέον οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν σχήματα με διφασική ή γευματική ινσουλίνη μείωσαν τη  $HbA_{1c}$  σε μεγαλύτερη έκταση από εκείνα με βασι-

κή, αλλά με μεγαλύτερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και περισσότερη αύξηση βάρους. Τα αποτελέσματα του πρώτου έτους της μελέτης 4-T υποδεικνύουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς πιθανώς θα χρειαστούν περισσότερες του ενός είδους ινσουλίνες για να επιτύχουν τους γλυκαιμικούς στόχους μακροπρόθεσμα.

**ΣΧΗΜΑΤΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας διακρίνονται σε 2 κατηγορίες: α) Συμβατικά σχήματα ινσουλινοθεραπείας (1-2 ενέσεις/ημέρα) και β) Εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας (3-4 ενέσεις/ημέρα).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Θεραπευτικοί στόχοι: Η σημασία της μεταγευματικής γλυκόζης (PPG)





## 1. Συμβατική ινσουλινοθεραπεία

### Μία ένεση ημερησίως

Η χορήγηση μιας βασικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία είναι κατάλληλη για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά όχι για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η ένεση γίνεται το βράδυ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Lantus ή η Levemir. Η αρχική δόση έναρξης μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: 10 iu η 0,2iu/kg ΣΒ κατά την κατάκλιση, με τιτλοποίηση της δόσης ανά τρεις ημέρες με βάση τις πρωινές τιμές του σακχάρου.

### Δύο ενέσεις ημερησίως

Αυτό το σχήμα περιλαμβάνει 2 ενέσεις, πρωί – βράδυ, πριν τα γεύματα. Συνήθως χρησιμοποιούνται μίγματα ανθρώπινης ινσουλίνης (π.χ Humulin M3, Mixtard 30) ή μίγματα αναλόγων ινσουλίνης (π.χ Humalog Mix 25, Humalog Mix50, Novomix 30) και η κατανομή είναι 2/3 το πρωί και 1/3 της συνολικής δόσης το βράδυ. Τα μίγματα περιέχουν ενδιάμεσης δράσης και ταχείας δράσης ινσουλίνης σε προκαθορισμένες αναλογίες. Τα συμβατικά σχήματα ινσουλινοθεραπείας, δεν είναι ευέλικτα και απαιτούν σταθερότητα στις ώρες των γευμάτων, στις ποσότητες αυτών και προγραμματισμό στο χρόνο άσκησης, για επίτευξη ενός καλού γλυκαιμικού ελέγχου.

## 2. Εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία (Basal – bolus)

Η άριστη ρύθμιση του σακχάρου επιτυγχάνεται με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία.

### Τρεις ενέσεις ημερησίως

Αυτό το σχήμα περιλαμβάνει 2 μίγματα ινσουλίνης ή μίγματα αναλόγων ινσουλίνης πρωί – βράδυ και μία γευματική ταχείας δράσης ινσουλίνη το μεσημέρι.

Π.χ Humalog Mix 25 ή 50 πρωί – βράδυ και Humalog το μεσημέρι ή Novomix 30 πρωί – βράδυ και Novorapid το μεσημέρι. Η ποσότητα της λαμβανόμενης ινσουλίνης υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο- 0,6-1,1 iu/kg ΣΒ, εκ των οποίων το 75% της ποσότητας θα διαιρεθεί κατά 2/3 και 1/3 στα μίγματα ινσουλίνης και το υπόλοιπο 25 % στην μεσημεριανή ταχείας δράσης ινσουλίνη.

### Τέσσερις ενέσεις ημερησίως

Το κλασικό εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας περιλαμβάνει μία ένεση βασικής ινσουλίνης και τρεις ενέσεις γευματικής ινσουλίνης. Π.χ Lantus ως βασική ινσουλίνη με τρεις Humalog ή Novorapid ή Apidra ως γευματικές ινσουλίνες ή Protaphane ως βασική ινσουλίνη με τρεις Actrapid ως

γευματική ινσουλίνη. Το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, με το συνδυασμό βασικής – γευματικής ινσουλίνης, μιμείται τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης. Αυτό το σχήμα εξασφαλίζει τη βασική ινσουλιναιμία του οργανισμού (βασική ινσουλίνη) και καλύπτει τα γεύματα (γευματική ινσουλίνη), παρέχοντας ευελιξία στο χρόνο λήψης γευμάτων, στην ποσότητα αυτών, στο χρόνο της άσκησης και στη διόρθωση τυχαιών αυξημένων τιμών σακχάρου (διορθωτική ινσουλίνη). Η υπολογιζόμενη ινσουλίνη για το ΣΒ ακολουθεί τον προηγούμενο τύπο, με την διαφορά ότι για την βασική ινσουλίνη χρησιμοποιείται το 50% αυτής και το υπόλοιπο διαιρείται ισόποσα στα γεύματα.

Ο υπολογισμός της γευματικής ινσουλίνης (bolus), γίνεται με βάση το γεύμα που πρόκειται να καταναλωθεί και προϋποθέτει άριστη εκπαίδευση πάνω στις ομάδες τροφίμων και ιδιαίτερα στα ισοδύναμα υδατανθράκων. Για τον υπολογισμό της αναλογίας ινσουλίνης: υδατανθράκων χρησιμοποιείται ο ακόλουθος κανόνας: - Κανόνας 500 για ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης ή ο κανόνας 450 για ανθρωπίνη διαλυτή ινσουλίνη ταχείας δράσης

**Κανόνας 500:** 500 χ Συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης (βασικό + bolus) = α γρ υδατανθράκων που «καίγονται» από 1 μονάδα αναλόγου ινσουλίνης ταχείας δράσης.

Εάν οι συνολικές μονάδες ινσουλίνης (ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης) που κάνει ένας ασθενής είναι 50 (μονάδες βασικού ρυθμού + bolus) τότε: 500 χ 50 = 10 γρ υδατανθράκων «καίγονται» από 1 μονάδα ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης ή 15 γρ υδατανθράκων «καίγονται» από 1,5 μονάδα ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης.

Η αναλογία ινσουλίνης: υδατανθράκων είναι 1,5μονάδα: 15γρ υδατανθράκων. ή 1,5 μονάδα: 1 ισοδύναμο υδατανθράκων. 1 ισοδύναμο υδατανθράκων αντιστοιχεί σε 15 γρ. υδατάνθρακες.

Για τον υπολογισμό της απαραίτητης διορθωτικής δόσης ινσουλίνης χρησιμοποιείται ο ακόλουθος κανόνας- Κανόνας 1800 για ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης ή Κανόνας 1500 για ανθρωπίνη διαλυτή ινσουλίνη ταχείας δράσης. Συγκεκριμένα: 1800 χ Συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης (βασικό + bolus) = α mg% μειώνονται από 1 μονάδα αναλόγου ινσουλίνης ταχείας δράσης. Εάν οι συνολικές μονάδες ινσουλίνης (ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης) που κάνει ένας ασθενής είναι 50 (μονάδες βασικού ρυθμού + bolus) τότε: 1800 χ 50 = 36γρ mg%, Δηλ. 1 μονάδα ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης κατεβάζει το σάκχαρο κατά 36 mg.



**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. *Diabetes Statistics*. October 1995 (updated 1997). NIDDK publication NIH 96-3926. Harris MI. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. 1995:1-13.
2. Polonski KS. The B-cell in diabetes. From molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995; 44, 705-717.
3. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 1992;15(3):318-68.
4. Heinemann L, Linkeshova R, Rave K et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23: 644-649
5. Buse J. Insulin Glargine. First responsibilities: understanding the data and ensuring safety. *Diabetes Care* 2000; 23: 576-578.
6. Kurtzhals P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(Suppl 2):S23-8.
7. Rosenstock J et al Insulin detemir added to oral anti-diabetic drugs in type 2 diabetes provides glycemic control comparable to insulin glargine with less weight gain. *Diabetes* 2006;55 (Suppl) A132
8. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-183
9. Home P, Lidholm A, Ris A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of longterm blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17: 762-770.
10. Heller S, Colagiuri S, Vaaler S et al. Reduced hypoglycaemia with insulin aspart in type 1 diabetes: a doubleblind, randomised, cross-over trial. *Diabetes* 2001; 50, (suppl. 2): A137.
11. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003287.
12. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control.
13. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control, 2001. *Endocr Pract*. 2002;8(suppl 1):5-11.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
16. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005;28:260-265.
17. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-3086.
18. Hermansen K, Davies M, Derezinski T et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1269-1274.
19. Standl E, Maxeiner S, Raptis S. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Horm Metab Res*. 2006;38:172-177.
20. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res*. 2006;37: 495-501
21. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1716-30

# Νεότερα αντιδιαβητικά δισκία

Μ Σχινά

## SUMMARY

**SCHINA MJ. Newer Antidiabetic Drugs.** The therapeutic management of diabetes is based on the use of insulin and oral antidiabetic agents. Newer antidiabetic drugs, with unique mechanisms of action, have recently been approved for the treatment of diabetes. They include exenatide, a Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) agonist, sitagliptin and vildagliptin belonging in the class of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, and pramlintide, an amylin agonist. HGLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors are called “incretin mimetics”, because of their mechanism of action. Incretins are hormones released from the gut after a meal that stimulate insulin secretion by the beta cell. There are two major incretins, GLP-1 and GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide). Exenatide is a synthetic peptide similar to GLP-1 that binds to GLP-1 receptor in the gut and potentiates insulin secretion, decreases glucagon secretion and gastric emptying time. GLP-1 and GIP are degraded by DPP-4. Sitagliptin and vildagliptin are DPP-4 inhibitors that enhance the effect of incretin hormones by decreasing their metabolism. They are oral agents, approved for the treatment of diabetes type 2, as monotherapy or adjunctive therapy in combination with metformin, sulfonylureas or thiazolidinediones. Pramlintide is an analogue of the neuroendocrine hormone amylin that decreases post-prandial glucagon secretion and slows gastric emptying. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 334-339, 2009.**

**Key words:** Type 2 Diabetes, Incretin, Exenatide, Sitagliptin, Vildagliptin

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη είναι η ινσουλίνη και τα αντιδιαβητικά δισκία. Πρόσφατα έχουν εγκριθεί και κυκλοφορήσει νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης, όπως οι αγωνιστές του GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1 agonists), με μοναδικό επί του παρόντος εκπρόσωπο την εξενατίδη, οι αναστολείς της DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors), με εκπροσώπους τη σιταγλιπτίνη και βιλνταγλιπτίνη και οι αγωνιστές της αμυλίνης, με εκπρόσωπο την πραμλιντίδη. Οι αγωνιστές του GLP-1 και οι αναστολείς της DPP-4 χαρακτηρίζονται ως «μιμητικά των ινκρετινών» λόγω του μηχανισμού δράσης των. Οι ινκρετίνες είναι ορμόνες, που παράγονται από το έντερο μετά τη λήψη τροφής και ενισχύουν την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο. Οι δύο κύριες ινκρετίνες είναι το GLP-1 και το GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide). Το πεπτιδίο εξενατίδη (exenatide), συντίθεται στο εργαστήριο και το 50% των αμινοξέων του είναι όμοιο με τα αμινοξέα του GLP-1. Χορηγείται υποδόρια, δύο φορές την ημέρα, αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης μετά το γεύμα και ελαττώνοντας τα μεταγευματικά

επίπεδα γλυκόζης. Η αναστολή της δράσης της DPP-4 ενισχύει τις φυσιολογικές δράσεις των ινκρετινών οδηγώντας σε βελτίωση της λειτουργίας των νησιδίων του παγκρέατος. Οι αναστολείς αυτού του ενζύμου, αποτελούν φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα και χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση της δράσεως του ενδογενούς GLP-1 και GIP που έχει σαν αποτέλεσμα την παράταση της δράσεως της ινσουλίνης και την καταστολή της απελευθέρωσης γλυκαγόνης, γεγονός που οδηγούν σε ελάττωση της υπεργλυκαιμίας. Δύο είναι οι αναστολείς της DPP-4 που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη: η σιταγλιπτίνη (sitagliptin, Januvia) και η βιλνταγλιπτίνη (vildagliptin, Galvus). Και οι δύο προορίζονται για την αντιμετώπιση ασθενών με ΣΔ2 που βρίσκονται υπό αγωγή με δίαιτα, μετφορμίνη, γλιταζόνες ή σουλφονουριές. Τέλος οι αγωνιστές της αμυλίνης με εκπρόσωπο τηνπραμλιντίδη χορηγούνται υποδορίως πριν τα γεύματα επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση και μειώνοντας την παραγωγή γλυκαγόνης.

**Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 334-339, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, Ινκρετίνες, Εξενατίδη, Σιταγλιπτίνη, Βιλνταγλιπτίνη

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια πολυπαράγοντική νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία ως αποτέλεσμα διαταραχής της έκκρισης ή/και της δράσης της ινσουλίνης και σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές όπως μικροαγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και μακροαγγειοπάθεια (έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειακή νόσος και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Η ταξινόμηση του ΣΔ περιλαμβάνει τέσσερις τύπους: 1. ΣΔ τύπου 1 (ΣΔ1) 2. ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2) 3. Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ 4. ΣΔ της κύησης.

Ο ΣΔ1 εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά και εφήβους και αφορά το 5–10% όλων των περιπτώσεων παγκοσμίως. Υποδιαιρείται σε αυτοάνοσο τύπου 1 Διαβήτη (type 1a) και ιδιοπαθή τύπου 1 Διαβήτη (type 1b). Το διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο είναι η παρουσία ή όχι αυτοαντισωμάτων. Ο ΣΔ1 οφείλεται σε αυτοάνοσης αιτιολογίας καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος που οδηγεί σε ελάχιστη ή καθόλου έκκριση ινσουλίνης.

Ο ΣΔ2 εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και αφορά το 90–95% των περιπτώσεων. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος. Ωστόσο είναι γνωστό ότι ο ΣΔ2 έχει ισχυρή γενετική προδιάθεση και σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η προχωρημένη ηλικία, η έλλειψη φυσικής άσκησης, προηγούμενο ιστορικό διαβήτη της κύησης, οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης, παθολογική γλυκόζη νηστείας, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Οι στόχοι της θεραπείας στο ΣΔ περιλαμβάνουν αλλαγή του τρόπου ζωής με δίαιτα και άσκηση, φαρμακευτική αγωγή και θεραπεία των επιπλοκών.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο ΣΔ είναι η ινσουλίνη, η εξενατίδη και ηπραμλιντίδη που χορηγούνται παρεντερικώς και τα αντιδιαβητικά δισκία, που ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους και περιγράφονται συνοπτικά στον πίνακα 1.

Από τα ανωτέρω περιγραφέντα αντιδιαβητικά φάρμακα, αυτά που έχουν κυκλοφορήσει πρόσφατα και χαρακτηρίζονται ως νεότερα αντιδιαβητικά, είναι η κατηγορία των GLP-1 αγωνιστών (Glucagon-like Peptide-1 agonists), με μοναδικό επί του παρόντος εκπρόσωπο την εξενατίδη (exenatide), η κατηγορία των αναστολέων της DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors), με εκπροσώπους τη σιταγλιπτίνη (sitagliptin) και τη βιλνταγλιπτίνη (vildagliptin) και τέλος οι αγωνιστές αμυλίνης (amylin agonists), με εκπρόσωπο τηνπραμλιντίδη (pramlintide). Οι αγωνιστές του GLP-1 και οι αναστολείς της DPP-4 χαρακτηρίζονται ως «μιμητικά των ινκρετινών» λόγω του μηχανισμού δράσης των.

## ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ

### 1. Μιμητικά των ινκρετινών

Οι ινκρετίνες είναι ορμόνες, που παράγονται από το έντερο μετά τη λήψη τροφής και ενισχύουν την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο. Αυτή η λειτουργική σύνδεση μεταξύ εντέρου και παγκρεατικών νησιδίων καλείται «εντε-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Βασικά χαρακτηριστικά διαφόρων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων. Τροποποιημένος από ADA/EASD 2008

| Κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων | Κύριος μηχανισμός δράσης  | Αναμενόμενη μείωση HbA1c% σε μονοθεραπεία | Πλεονεκτήματα   | Μειονεκτήματα   |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| Μετφορμίνη                         | Μειώνει την ηπατική νεογλυκογένεση  | 1.0 – 2.0                                 | Δεν επηρεάζει το βάρος                                      | Ανεπιθύμητες ενέργειες από ΓΕΣ, αντένδειξη σε νεφρική ανεπάρκεια  |
| Σουλφονουρίες                      | Αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας   | 1.0 – 2.0                                 | Ταχεία και αποτελεσματική δράση                             | Αύξηση βάρους, υπογλυκαιμία   |
| Θειαζολιδινεδιόνες                 | Αυξάνουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες και μειώνουν τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό | 0.5-1.4                                   | Βελτίωση λιπιδίων, πιθανή μείωση εμφραγμάτων (πιογλιταζόνη) | Κατακράτηση υγρών, καρδιακή ανεπάρκεια, αύξηση βάρους, κατάγματα οστών, πιθανή αύξηση εμφραγμάτων (ροζιγλιταζόνη) |
| Γλινίδες                           | Αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας   | 0.5-1.5                                   | Ταχεία και αποτελεσματική δράση                             | Αύξηση βάρους, τρία δισκία ημερησίως, υπογλυκαιμία  |
| Αναστολείς α-γλυκοσιδασών          | Καθυστερούν την απορρόφηση υδατανθράκων από το έντερο   | 0.5-0.8                                   | Δεν επηρεάζουν το βάρος                                     | Ανεπιθύμητες ενέργειες από ΓΕΣ, τρία δισκία ημερησίως   |
| Αγωνιστές GLP-1                    | Αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης παρουσία γλυκόζης και μειώνουν την έκκριση γλυκαγόνης             | 0.5-1.0                                   | Απώλεια βάρους  | Δυο ενέσεις ημερησίως, ανεπιθύμητες ενέργειες από ΓΕΣ, ανεπαρκή δεδομένα ασφαλείας σε μακρόχρονη χορήγηση         |
| Αναστολείς DPP-4                   | Αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης παρουσία γλυκόζης και μειώνουν την έκκριση γλυκαγόνης             | 0.5-0.8                                   | Δεν επηρεάζουν το βάρος                                     | Ανεπαρκή δεδομένα ασφαλείας σε μακρόχρονη χορήγηση  |
| Πραμλιντιδη                        | Μείωση παραγωγής γλυκαγόνης, επιβράδυνση γαστρικής κένωσης  | 0.5-1.0                                   | Απώλεια βάρους  | Τρεις ενέσεις ημερησίως, ανεπιθύμητες ενέργειες από ΓΕΣ, ανεπαρκή δεδομένα ασφαλείας σε μακρόχρονη χορήγηση       |

ροπαγκρεατικός άξονας», στη λειτουργία του οποίου αποδίδεται έως και το 50% της ινσουλίνης που παράγεται μεταγευματικά. Οι δύο κύριες ινκρετίνες είναι το GLP-1 (Glucagone-like Peptide-1) και το GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide). Το GLP-1, εκκρίνεται από το έντερο μεταγευματικά, συνδέεται με τον ειδικό υποδοχέα του επί της μεμβράνης του β-κυττάρου επάγει το ένζυμο αδενυλ-κυκλάση και έτσι προάγει τη σύνθεση του κυκλικού AMP, μέσω του οποίου επαυξάνει σημαντικά τη δράση της γλυκόζης,

ως ερεθίσματος για την έκκριση ινσουλίνης. Στη δράση κυρίως του GLP-1 οφείλεται η σημαντικά μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης όταν όμοια συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα επιτυγχάνεται με χορήγηση γλυκόζης από το στόματος ή γλυκόζης με ενδοφλέβια έγχυση. Το φαινόμενο αυτό της επαύξησης της έκκρισης ινσουλίνης μετά την από του στόματος χορήγηση γλυκόζης, καλείται «φαινόμενο ινκρετίνης», τούτο δε κατά κύριο λόγο οφείλεται στη δράση του GLP-1.

Το GLP-1 θεωρείται ότι επιπλέον διεγείρει τη νε-



ογένεση, την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των β-κυττάρων, καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, με συνέπεια ελάττωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, μειώνει την όρεξη και καθυστερεί την γαστρική κένωση. Στο ΣΔ2 το φαινόμενο της ινκρετίνης είναι σημαντικά μειωμένο και η χορήγηση GLP-1 θεωρήθηκε μια λογική θεραπευτική παρέμβαση. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν όντως πάρα πολύ ικανοποιητικό, πλην όμως, επειδή το GLP-1 αδρανοποιείται ταχύτατα από το ένζυμο Dipeptidyl Peptidase - 4 (DPP-4), μόνο η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση είναι αποτελεσματική, γεγονός που αποκλείει την χρήση του GLP-1 ως θεραπευτικού μέσου στην πράξη.

### A. Εξενατίδη

Το πεπτιδίο εξενατίδη (exenatide), απομονώθηκε αρχικά στον σίελο της σαύρας Gila Monster και εν συνεχεία συντίθεται πλέον στο εργαστήριο. Το 50% των αμινοξέων του είναι όμοιο με τα αμινοξέα του GLP-1. Οι αλληλουχίες αμινοξέων που ευθύνονται για την σύνδεση με τον υποδοχέα του GLP-1 είναι όμοιες με εκείνες του GLP-1, πλην όμως οι αλληλουχίες που συνδέονται με τη δράση της DPP-4 και την ταχύτατη απενεργοποίηση του GLP-1 είναι διαφορετικές, με αποτέλεσμα να μην απενεργοποιείται η εξενατίδη από την DPP-4 και ως εκ τούτου να έχει μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής στην κυκλοφορία. Το γεγονός τούτο την καθιστά κατάλληλη για κλινική χρήση. Χορηγούμενη υποδόρια καθυστερεί τη γαστρική κένωση και ενισχύει τον κορεσμό, αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης μετά το γεύμα και ελαττώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Είναι απίθανο να προκαλέσει υπογλυκαιμία μεταξύ των γευμάτων, γιατί χρειάζεται την ύπαρξη γλυκόζης για να δράσει. Στα πειραματικά ζωικά πρότυπα υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει τη δημιουργία νέων β-κυττάρων, μέσω διαφοροποίησης πρόδρομων κυττάρων του παγκρεατικού πόρου, κατεύθυνση προς την οποία στρέφεται εντατικά η έρευνα, λόγω της προφανούς μεγάλης της σημασίας. Η εξενατίδη κυκλοφορεί με το όνομα Byetta υπό μορφή προγεμισμένων για μηνιαία χρήση πενών των 5 ή 10 μg. Χορηγείται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση ασθενών με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι βρίσκονται υπό αγωγή με σουλφονουλιδίες, μετφορμίνη ή συνδυασμό τους και δεν έχουν επιτύχει ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση.

Θεωρείται ότι μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης έως 50 ml/λεπτό. Ενίεται υποδόρια μέχρι μία ώρα πριν το πρόγευμα και το δείπνο και ποτέ μετά το φαγητό, με δόση ενάρξεως τα 5μg δις ημερησίως, η οποία μπορεί

να αυξηθεί στα 10 μg μετά ένα μήνα αναλόγως της γλυκαιμικής ρυθμίσεως και της ανοχής. Η δοσολογία είναι σταθερή για όλους τους ασθενείς και δεν αναπροσαρμόζεται περισσότερο (π.χ. όπως η δόση της ινσουλίνης με βάση τις τιμές αυτοελέγχου σακχάρου αίματος, το είδος του γεύματος, την άσκηση κλπ). Μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους, μικρής ή μέτριας βαρύτητας υπογλυκαιμία (όταν χορηγείται με σουλφονουλιδίες) και ναυτία. Για τη μείωση της πιθανότητας υπογλυκαιμίας, πρέπει να ξεετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των σουλφονουλιδίων όταν συγχρηγείται εξενατίδη. Άλλες, λιγότερο συχνές, ανεπιθύμητες ενέργειες είναι έμετος, διάρροια, δυσπεπτικά ενοχλήματα, ζάλη, κεφαλαλγία. Η ιδιότητα να καθυστερεί τη γαστρική κένωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, γιατί μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση της απορρόφησης άλλων από το στόματος χορηγούμενων φαρμάκων, γεγονός που έχει σημασία για όσα φάρμακα χρειάζεται να απορροφηθούν ταχέως ή συγκεκριμένη ώρα από το πεπτικό σύστημα. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι σε πρόσφατες μελέτες επισημαίνεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αγωνιστές του GLP-1. Τα ευρήματα αυτά αφορούν ελάχιστες σπάνιες περιπτώσεις και δεν είναι δυνατή η διεκρίνιση αν πρόκειται για αιτιολογική συσχέτιση ή απλή σύμπτωση.

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ2 σε συνδυασμό με Μετφορμίνη ή Σουλφονουλιδία ή άλλες σε σύγκριση με ινσουλίνη Glargine ή διφασική ινσουλίνη Aspart έδωσαν πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ο συνδυασμός με τα αντιδιαβητικά δισκία μείωσε τη HbA1c σχεδόν κατά 1%. Επιπλέον πλεονεκτήματα της εξενατίδης, σε σύγκριση με την ινσουλίνη, ήταν η μείωση του σωματικού βάρους, καθώς και το ότι δεν απαιτούνται αναπροσαρμογές της δόσης.

Με βάση τα δεδομένα των κλινικών μελετών η Εξενατίδη έχει σαφώς θέση στην κλινική πράξη για ορισμένους διαβητικούς και για συγκεκριμένους λόγους:

1. Προάγει την έκκριση ινσουλίνης με σαφώς ινσουλινεξαρτώμενο τρόπο, αποκαθιστώντας συγχρόνως την πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης, η σημασία της οποίας για τη ρύθμιση της γλυκόζης είναι δεδομένη
2. Βελτιώνει σημαντικά τη μεταγευματική γλυκόζη
3. Μειώνει την αυξημένη στο διαβήτη έκκριση γλυκαγόνης, με αποτέλεσμα μείωση της νεογλυκογένεσης και γλυκογονόλυσης
4. Η έκκριση της ινσουλίνης γίνεται μόνο όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι αυξημένη και σταματά όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης φθάσει

στο φυσιολογικό, δηλαδή ενισχύει τον φυσιολογικό τρόπο έκκρισης της ινσουλίνης

5. Μειώνει το σωματικό βάρος

Ένα άλλο συνθετικό πεπτιδίο, η Λιραγλουτιδίνη, είναι ανθεκτικό στη DPP-4, μιμείται τη δράση του GLP-1, μελετάται σε φάσεως III κλινικές μελέτες και φαίνεται ότι σύντομα θα μπορέσει να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στην κλινική πράξη.

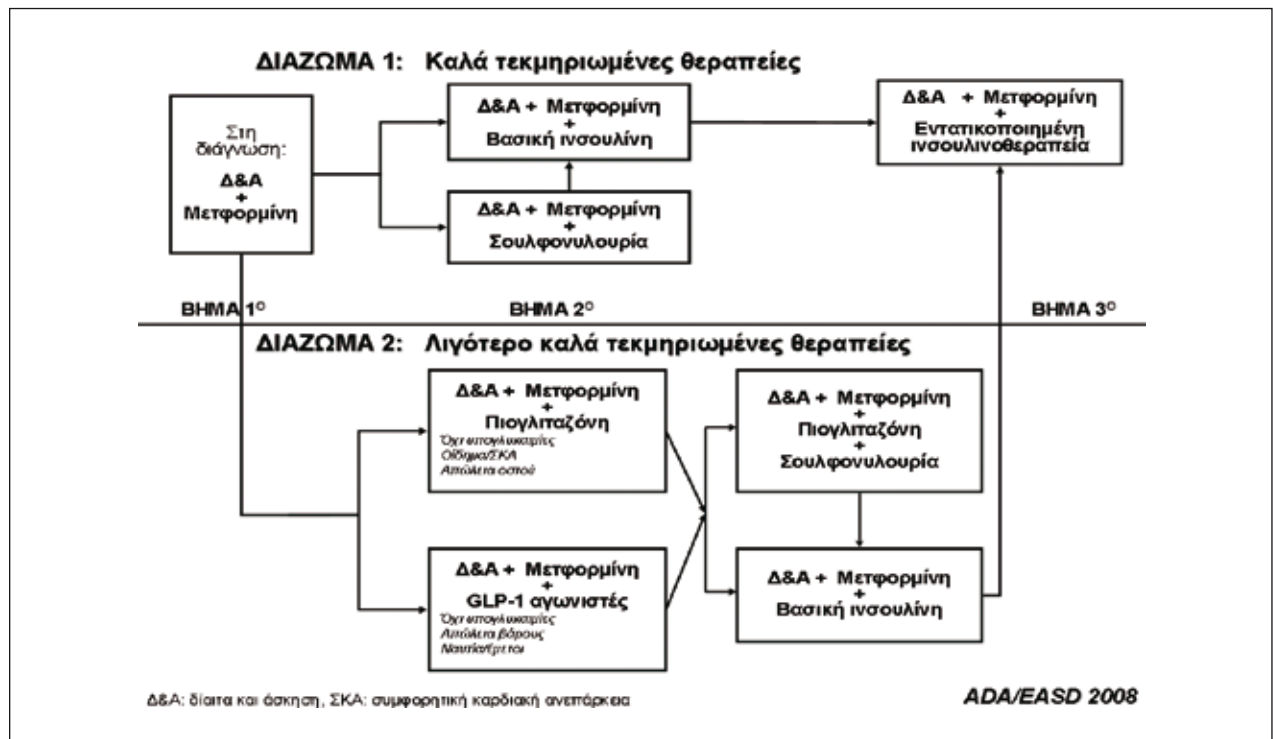
**B. Αναστολείς του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4 (DPP-4)**

Το ένζυμο διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4 (DPP-4) είναι μια πρωτεάση σερίνης που κατανέμεται ευρέως σε όλο τον οργανισμό και αδρανοποιεί το GLP-1 και το GIP, αποκόπτοντας ένα διπεπτιδίο από το αμινικό τους άκρο. Έχει αποδειχθεί ότι οι επιδράσεις του DPP-4 στα GLP-1 και GIP παίζουν σημαντικό ρόλο στη δράση των ινκρετινών και την ομοίωσταση της γλυκόζης. Η αναστολή της δράσης της DPP-4 ενισχύει τις φυσιολογικές δράσεις των ινκρετινών οδηγώντας σε βελτίωση της λειτουργίας των νησιδίων του παγκρέατος. Οι αναστολείς αυτού του ενζύμου, αποτελούν φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα και χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση

της δράσεως του ενδογενούς GLP-1 και GIP που έχει σαν αποτέλεσμα την παράταση της δράσεως της ινσουλίνης και την καταστολή της απελευθέρωσης γλυκαγόνης, γεγονός που οδηγούν σε ελάττωση της υπεργλυκαιμίας. Δύο είναι οι αναστολείς της DPP-4 που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη: η σιταγλιπτίνη (sitagliptin, Januvia) και η βιλνταγλιπτίνη (vildagliptin, Galvus). Και οι δύο προορίζονται για την αντιμετώπιση ασθενών με ΣΔ2 που βρίσκονται υπό αγωγή με δίαιτα, μετφορμίνη, γλιταζόνες ή σουλφονουρίες.

Η σιταγλιπτίνη κυκλοφόρησε στην Αμερική τον Οκτώβριο του 2006 για χρήση τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή γλιταζόνες. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 8-14 ώρες και καθαίρεται από τους νεφρούς. Χορηγείται συνήθως άπαξ ή δις ημερησίως και θεωρείται ότι προκαλεί αναστολή της δραστηριότητας της DPP-4 στο πλάσμα επί εικοσιτετράωρο, προκαλώντας αύξηση του μεταγευματικά δραστικού GLP-1 στο πλάσμα, και μείωση των επιπέδων γλυκόζης, χωρίς να προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η βιλνταγλιπτίνη, ένας άλλος αναστολέας της DPP-4, κυκλοφόρησε στην Ευρώπη το Φεβρουάριο του 2008. Εμφανίζει ταχεία απορρόφηση μετά από χορήγηση από το στόμα και δοσοεξαρτώμενη,



Σχήμα 1. Νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του ΣΔ.

εκλεκτική και ταχεία αναστολή της DPP-4. Απεκκρίνεται κατά 85% από τα ούρα. Έχει επίσης ιδιαίτερα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και δεν εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Επιτυγχάνει μείωση της HbA1c κατά 0,8-1,8% σε μονοθεραπεία και έχει δοκιμαστεί σε μελέτες συγχρηγήσης με πιογλιταζόνη, με καλά αποτελέσματα. Κυκλοφορεί σε δισκία των 50 mg και η συνιστώμενη δοσολογία είναι δυο δισκία ημερησίως σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή γλιταζόνες και ένα δισκίο ημερησίως σε συνδυασμό με σουλφονουλιδίες. Κυκλοφορεί επίσης σταθερός συνδυασμός βιλνταγλιπτίνης με μετφορμίνη (Eucreas) σε δύο δοσολογίες 50/850 mg και 50/1000 mg για μεγαλύτερη ευελιξία. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης σε ζωικά πειραματικά μοντέλα έχει οδηγήσει σε αύξηση της μάζας των β κυττάρων του παγκρέατος.

Γενικά τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής φαίνεται ότι οδηγούν σε μείωση της HbA1c κατά 0,6-0,9 %, δεν επηρεάζουν το σωματικό βάρος και είναι καλά ανεκτές, χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμία. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τις ουσίες αυτές προέρχονται από το πεπτικό σύστημα και είναι κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία και έμετος.

## 2. Αγωνιστές αμυλίνης

Η πραμλιντίδη (pramlintide) είναι ένα συνθετικό ανάλογο της ορμόνης των β κυττάρων, αμυλίνης. Χορηγείται υποδορίως πριν από τα γεύματα και δρα προκαλώντας καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης, εξαρτώμενη από τη γλυκόζη αναστολή της παραγωγής γλυκαγόνης και κυρίως μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας. Επιτυγχάνει μείωση της HbA1c κατά 0,5-0,7 %. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από το πεπτικό σύστημα, αλλά βελτιώνονται με την

πάροδο του χρόνου. Προκαλεί μείωση του σωματικού βάρους, που εν μέρει μπορεί να οφείλεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό σύστημα. Προς το παρόν η πραμλιντίδη έχει εγκριθεί στην Αμερική για χρήση μόνο μαζί με ινσουλίνη.

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔ2, περιλαμβάνονται και τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα της κατηγορίας των μιμητικών της ινκρετίνης, τα οποία και κατατάσσονται στις λιγότερο καλά τεκμηριωμένες θεραπείες, κυρίως λόγω της πρόσφατης κυκλοφορίας τους και ως εκ τούτου περιορισμένης εφαρμογής και κλινικής αξιολόγησής τους. (Σχήμα 1)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2008. *Diabetes Care* 2008;31 (Suppl 1);S12-S54
2. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nature Endocrinol Metab* 2005;1;22-31
3. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;(2): CD006739
4. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298;194-206.
5. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes*, 2004;53 (Suppl 3);S233-238
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008

# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Συντονιστής: ΕΙ Διαμαντόπουλος

## Εισαγωγή

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου, τόσο στις ΗΠΑ και την Ευρώπη όσο και στην Ελλάδα, καθώς και τη συχνότερη αιτία αναπηρίας. Το 15-30% των ασθενών εμφανίζει μόνιμη αναπηρία, ενώ το 20% χρειάζεται νοσηλευτική φροντίδα έξι μήνες μετά το επεισόδιο<sup>(1)</sup>.

Πάνω από το 80% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) είναι ισχαιμικής αιτιολογίας, ενώ το 10%-20% των εγκεφαλικών εμφράκτων αποδίδεται στην αθηρωματική νόσο των καρωτιδών. Το γεγονός ότι οι 200.000 από τις 700.000 περιπτώσεις ΑΕΕ, που καταγράφονται ετησίως στις ΗΠΑ, οφείλονται σε υποτροπή της εγκεφαλοαγγειακής νόσου, επιβάλλει την εφαρμογή μέτρων δευτερογενούς πρόληψης που αφορούν στους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και την αντιμετώπιση της αθηρορωματικής καρωτιδικής νόσου<sup>(1)</sup>.

### Φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ

Η πρωταρχική θεραπευτική προσέγγιση της καρωτιδικής στένωσης στοχεύει στη σταθεροποίηση ή αναχαίτιση της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας με την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου. Η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης συνδέονται στενά με την ανάπτυξη της καρωτιδικής στένωσης και τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ.

Η παρέμβαση στις συνήθειες ζωής, όπως η διακοπή του καπνίσματος, η μείωση του σωματικού βάρους, η άσκηση και ο περιορισμός του αλκοόλ πρέπει να αποτελούν τη συνήθη πρακτική στην αντιμετώπιση των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ. Η χορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης για τη

ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στατινών για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων της NCEP-ATP III συνιστάται σε όλους του ασθενείς, οι οποίοι ταυτόχρονα θα πρέπει να βρίσκονται υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη.

### Επεμβατική αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου

Σε ασθενείς με παροδικό ή μόνιμο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τεκμηριωμένη καρωτιδική στένωση πρέπει να εκτιμάται η δυνατότητα επεμβατικής αντιμετώπισης της στένωσης με ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική με ενδοαυλική τοποθέτηση νάρθηκα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (πίνακας)<sup>(2)</sup>.

### Ενδαρτηρεκτομή

Η αξία της ενδαρτηρεκτομής σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση των καρωτιδών πάνω από 70% έχει τεκμηριωθεί από τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, τη North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)<sup>(3)</sup>, τη European Carotid Surgery Trial (ECST)<sup>(4)</sup> και τη Veterans Affairs Cooperative Study Program<sup>(5)</sup>.

Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε εντυπωσιακή σχετική και απόλυτη μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη χειρουργική αντιμετώπιση της καρωτιδικής στένωσης<sup>(6)</sup>. Στη NASCET, η διετής συχνότητα ομότιμου ΑΕΕ ήταν 26% στην ομάδα φαρμακευτικής αντιμετώπισης και 9% στην ομάδα ενδαρτηρεκτομής, με αποτέλεσμα τη σχετική μείωση του κινδύνου κατά 65% και την απόλυτη μείωση κατά 17%<sup>(3)</sup>.

Η ωφέλεια της ενδαρτηρεκτομής που προέκυψε στη μελέτη NASCET ήταν σαφώς μικρότερη σε ασθενείς με μέτριου βαθμού (50%-69%) συμπτωματική καρωτιδική στένωση<sup>(7)</sup>, ενώ στην ECST δεν διαπιστώ-

Διευθυντής, Δ' Παθολογικού Τμήματος & Αγγειοπαθολογικής Μονάδας Γ. Ν. Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Αν. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών



θηκε κανένα σημαντικό όφελος από τη χειρουργική αντιμετώπιση<sup>(8)</sup>. Στη NASCET, ο πενταετής κίνδυνος θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ομότιμου ΑΕΕ ήταν 22.2% στην ομάδα υπό φαρμακευτική αγωγή και 15.7% σε εκείνη που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά ( $p=0.0045$ ). Η ωφέλεια της ενδαρτηρεκτομής σε μέτρια καρωτιδική στένωση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με σοβαρότερη στένωση, ηλικίας άνω των 75 ετών, τους άνδρες και σε εκείνους με πρόσφατο (εντός 3 μηνών) μόνιμο ΑΕΕ<sup>(7)</sup>. Επομένως, κατά τη λήψη της θεραπευτικής απόφασης σε ασθενείς με καρωτιδική στένωση 50%-69% πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φύλο και η ηλικία του ασθενή, η παρουσία άλλων παθολογικών καταστάσεων καθώς και η εμπειρία του χειρουργού, δεδομένου ότι η απόλυτη ωφέλεια της χειρουργικής αντιμετώπισης είναι μικρότερη σε σχέση με τους ασθενείς με σοβαρή στένωση<sup>(9)</sup>. Όσον αφορά σε ασθενείς με συμπτωματική καρωτιδική στένωση μικρότερη του 50%, οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική ωφέλεια από τη χειρουργική αντιμετώπιση. Στη μελέτη NASCET, στους ασθενείς με στένωση κάτω του 50% δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου για ομότιμο ΑΕΕ μεταξύ εκείνων που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή και εκείνων που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή<sup>(7)</sup>.

Η ασυμπτωματική στένωση των καρωτιδών αποτελεί προφανή παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ. Η ετήσια συχνότητα ομόπλευρου ΑΕΕ σε άτομα με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση μεγαλύτερη από 50% κυμαίνεται από 1% έως 3% σε μελέτες παρατήρησης και σε στένωση της τάξης του 60-99% περί το 3,2% όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη NASCET<sup>(10,11)</sup>. Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο αποτελεί ακόμη και σήμερα θέμα επιστημονικής αντιπαράθεσης. Η μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη συγκριτική μελέτη, η ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), που περιελάμβανε ασθενείς ηλικίας κάτω των 80 ετών με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση πάνω από 60%, διεκόπη μετά 2.7 έτη παρακολούθησης λόγω της σημαντικής ωφέλειας που διαπιστώθηκε στην ομάδα χειρουργικής αντιμετώπισης<sup>(12)</sup>. Ο κίνδυνος ομότιμου ΑΕΕ ή οποιουδήποτε περιεγχειρητικού ΑΕΕ ή θανάτου ήταν 5% κατά τη διάρκεια της 5ετούς παρακολούθησης στην ομάδα της ενδαρτηρεκτομής και 11% στην ομάδα που έλαβε φαρμακευτική αγωγή, ενώ ο απόλυτος ετήσιος κίνδυνος ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν 1% και 2% αντίστοιχα. Με βάση τα δεδομένα αυτά καθίσταται σαφές ότι συχνότητα περιεγχειρητικών επιπλοκών πάνω από 3% περιορίζει την ωφέλεια που απορρέει από την χειρουργική αντιμετώπιση<sup>(13)</sup>. Επομένως, η απόφαση ενδαρτηρεκτομής στους ασυμπτωματικούς

ασθενείς εξαρτάται σημαντικά από την εμπειρία που διαθέτει το χειρουργικό κέντρο<sup>(14)</sup>.

### Αγγειοπλαστική με ενδοπρόθεση (stent)

Η τεχνική της ενδαγγειακής παρέμβασης με ενδοαυλική τοποθέτηση νάρθηκα (ενδοπρόθεσης) για την αποκατάσταση της καρωτιδικής στένωσης αναπτύχθηκε ραγδαία την τελευταία δεκαετία, όπως και οι άλλες μη αιματηρές επεμβατικές τεχνικές. Σε σύγκριση με την ενδαρτηρεκτομή δεν απαιτεί ολική αναισθησία και χειρουργική τομή με κίνδυνο τον τραυματισμό νεύρων ή επιπλοκών του τραύματος. Επίσης, έχει μικρότερο οικονομικό κόστος λόγω της βραχύτερης νοσηλείας. Εντούτοις, συνοδεύεται από κίνδυνο ΑΕΕ και τοπικών επιπλοκών, ενώ η μακροχρόνια αποτελεσματικότητά της δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Η συχνότητα του ΑΕΕ σε 20 δημοσιευμένες σειρές, που περιλάμβαναν πάνω από 24.000 ασθενείς, κυμαίνεται τις πρώτες 30 ημέρες από 1% μέχρι 8%. Η μέχρι σήμερα συσσωρευμένη σχετική εμπειρία και η ευρεία χρήση προστατευτικών συσκευών που παγιδεύουν αθηροθρομβωτικό υλικό έτσι ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος εμβολισμού ενδοκρανιακών αρτηριών (embolic protection devices, EPDs) είχε σαν αποτέλεσμα την προοδευτική μείωση της συχνότητας ισχαιμικού ΑΕΕ. Η μέση συχνότητα ΑΕΕ τις πρώτες 30 ημέρες στο σύνολο των μελετών είναι 3% και η συνολική νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα 4%. Εντούτοις, η έκβαση θα πρέπει να εκτιμάται με προσοχή, γιατί η συχνότητα ποικίλει ανάλογα με το χρόνο της παρέμβασης, τη χρήση προστατευτικών συσκευών, τη νευρολογική εκτίμηση και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Τέλος, το ποσοστό πρώιμης επαναστένωσης φαίνεται να είναι χαμηλό (1%-8%), αν και αναφέρεται στις μισές μόνο κλινικές μελέτες<sup>(15)</sup>.

Πάνω από δώδεκα τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης της ενδαγγειακής παρέμβασης και της ενδαρτηρεκτομής έχουν σχεδιαστεί από το 1998 μέχρι πρόσφατα. Τα αποτελέσματα ποικίλουν, εξαρτώμενα από τον μελετηθέντα πληθυσμό και τη χρησιμοποιηθείσα τεχνολογία. Η μεγαλύτερη και πλέον πρόσφατη συγκριτική μελέτη, η Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) θεωρείται σημείο αναφοράς, δεδομένου ότι παρέχει αποτελέσματα διετίας με τη μοιόμορφη χρήση προστατευτικής συσκευής<sup>(16)</sup>. Στη μελέτη αυτή, 334 ασθενείς υψηλού κινδύνου για ενδαρτηρεκτομή τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες αντιμετώπισης, με ενδαγγειακή παρέμβαση ή ενδαρτηρεκτομή. Παράγοντες κινδύνου θεωρήθηκαν η σημαντική καρδιακή νόσος, η σοβαρή πνευμονοπάθεια, η ετερόπλευρος καρωτιδική

---

## Συστάσεις για την επεμβατική προσέγγιση ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ από αθηρωματική νόσο των μεγάλων αρτηριών

### Εξωκρανιακή καρωτιδική νόσος

---

- Σε ασθενείς με παροδική ή μόνιμο ισχαιμικό ΑΕΕ εντός των τελευταίων 6 μηνών και σοβαρή (70%-99%) σύστοιχη καρωτιδική στένωση συνιστάται ενδαρτηρεκτομή από χειρουργό με περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα <6%.
  - Σε ασθενείς με πρόσφατο παροδικό ή ισχαιμικό ΑΕΕ και μέτρια (50%-69%) σύστοιχη καρωτιδική στένωση, συνιστάται ενδαρτηρεκτομή εξαρτώμενη από την ηλικία, το φύλο, τις συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις και τη σοβαρότητα των αρχικών συμπτωμάτων.
  - Ενδαρτηρεκτομή δεν ενδείκνυται σε βαθμό στένωσης <50%.
  - Η διενέργεια της ενδαρτηρεκτομής συνιστάται εντός δύο εβδομάδων από την εκδήλωση του ΑΕΕ.
  - Σε ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική στένωση (>70%), στους οποίους η χειρουργική προσπέλαση είναι δύσκολη, συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις αυξάνουν το χειρουργικό κίνδυνο ή σε ειδικές περιπτώσεις, όπως στένωση μετά ακτινοβολία ή επαναστένωση μετά ενδαρτηρεκτομή, η ενδοαυλική τοποθέτηση νάρθηκα δεν είναι κατώτερη και θα πρέπει να εκτιμάται σοβαρά η διενέργειά της.
  - Η ενδοαυλική παρέμβαση είναι επιτρεπτή όταν εκτελείται από εξειδικευμένους και έμπειρους ιατρούς με τεκμηριωμένη περιεπεμβατική νοσηρότητα και θνησιμότητα από 4% μέχρι 6%, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στις κλινικές μελέτες με ενδαρτηρεκτομή.
  - Σε ασθενείς με συμπτωματική απόφραξη της έσω καρωτιδας, η χειρουργική παράκαμψη έσω/έξω καρωτιδας δεν συνιστάται ως επέμβαση ρουτίνας.
  - Ενδοκρανιακή αγγειακή νόσος
  - Η χρησιμότητα της ενδαγγειακής παρέμβασης (αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent) δεν είναι τεκμηριωμένη σε ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντικές ενδοκρανιακές στενώσεις, οι οποίοι έχουν συμπτώματα παρά τη φαρμακευτική αγωγή (αντιθρομβωτικά, στατίνες, και αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου) και χρήζει διερεύνησης.
- 

απόφραξη, η ετερόπλευρος πάρεση του λαρυγγικού νεύρου, η προηγούμενη ριζική χειρουργική επέμβαση στον τράχηλο ή ακτινοθεραπεία της περιοχής του τραχήλου, η επαναστένωση μετά ενδαρτηρεκτομή και η ηλικία άνω των 80 ετών. Η συχνότητα ανεπιθύμητων συμβαμάτων, όπως ΑΕΕ, θάνατος ή έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν στην ομάδα της ενδοαυλικής παρέμβασης 4.4% και της ενδαρτηρεκτομής 9.8% ( $p=0.6$ ) τον πρώτο μήνα και 12% και 20% ( $p=0.5$ ) αντίστοιχα, το πρώτο έτος. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά η ενδοαυλική αποκατάσταση της καρωτιδικής στένωσης με τη χρήση ενδοπρόθεσης συνιστάται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ενδαρτηρεκτομή, σύμφωνα με τις οδηγίες των American Heart Association και American Stroke Association Council on Stroke<sup>(2)</sup>.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update. *Circulation* 2006;113: e85-151.
2. Sacco R L, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation*. 2006;113: e409-e449.
3. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: *N Engl J Med*. 1991;325:445– 453.
4. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis: *Lancet*. 1991; 337:1235–1243.
5. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis: Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266:3289 –3294.
6. Rothwell PM, Gutnikov SA, Eliasziw M, et al. Overall results of a pooled analysis of individual patient data from trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2001;32:327.
7. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415–25.
8. MRC European Carotid Surgery Trialists. Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid

- Surgery Trial (ECST) *Lancet*. 1998; 351:1379–1387.
9. Sacco RL. Extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med* 2001; 345:1113-1118.
  10. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, et al. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-90.
  11. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1693-700.
  12. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273: 1421-8.
  13. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, et al. Multicenter review of preoperative risk factors for endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1998;29:750-3.
  14. Goldstein LB, Moore WS, Robertson JT, et al. Complication rates for carotid endarterectomy: a call to action. *Stroke* 1997;28:889-90.
  15. Goodney PP, Schermerhorn ML, Powell RJ. Current status of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2006;43:406-11.
  16. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501.

# Αποκατάσταση καρωτιδικών στενώσεων με τη χρήση ενδοαυλικών ενδοπροθέσεων (Stents)

ΔΝ Φαρσάρης<sup>1</sup>, Β Αναγνωστάκου<sup>2</sup>, Θ Κρατημένος<sup>1</sup>,  
Π Πιπερόπουλος<sup>3</sup>

## SUMMARY

**FARSARIS DN, ANAGNOSTAKOU V, KRATIMENOS TH, PIPEROPOULOS P. Endovascular treatment of carotid artery stenosis with deployment of metallic stents.** One of the major causes of death is ischemic stroke and the majority of these events are due to carotid disease. Even though endarterectomy remains the procedure of choice for the treatment of carotid stenoses, endovascular procedures seems to emerge as a great alternative. Four large multicentral prospective randomized studies established the criteria for treating carotid stenosis and found that symptomatic patients with 70-99% stenosis and asymptomatic patients with over 60% stenosis should be treated. The introduction of embolic protection devices the year 2000 made carotid artery stenting an even safer procedure, while the use of stents is nowadays considered appropriate for specific groups of patients. High-risk symptomatic patients with a stenosis over 70%, restenosis after endarterectomy or prior radiation of the neck are good candidates for the procedure. The deployment of stents in the internal carotid artery should be considered as an alternative therapy of carotid artery stenosis and the therapy of choice in a particular group of patients. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 344-350, 2009.*

**Key words:** Carotid stenosis, stent, endovascular procedures.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών οφείλονται στη καρωτιδική νόσο. Παρά το ότι η μέθοδος εκλογής αντιμετώπισης της συγκεκριμένης νόσου παραμένει η ενδαρτηρεκτομή, η ενδοαυλική αποκατάσταση με χρήση stent φαίνεται να κερδίζει τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο έδαφος ως εναλλακτική θεραπεία. Τέσσερις σημαντικές πολυκεντρικές μελέτες της δεκαετίας του 90 έθεσαν τα κριτήρια αποκατάστασης των καρωτιδικών στενώσεων και κατέληξαν στο ότι στενώσεις της τάξης του 70-99% σε συμπτωματικούς ασθενείς και πάνω από 60% σε ασυμπτωματικούς πρέπει να αντιμετωπίζονται. Η εισαγωγή το 2000 των εμβολικών συστημάτων προστασίας κατέστησε την χρήση των stents ακόμα πιο ασφαλή, ενώ η χρήση τους κρίνεται κατάλληλη για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Συμπτωματικοί ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου με στένωση πάνω από 70%, ασθενείς με επεναστένωση μετά ενδαρτηρεκτομή ή προηγούμενη ακτινοβολία τραχήλου είναι κατάλληλοι υποψήφιοι της μεθόδου. Η τοποθέτηση stent στην έσω καρωτίδα πρέπει να θεωρηθεί ότι καταλαμβάνει μέρα με την μέρα όλο και σημαντικότερη θέση στην φαρμάκτα του

<sup>1</sup>Επιμελητής Β', <sup>2</sup>Ειδικευόμενος Ιατρός, <sup>3</sup>Διευθυντής, Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»



κλινικού ιατρού για την αντιμετώπιση των καρωτιδικών στενώσεων υπό την προϋπόθεση όμως πως γίνεται ορθή επιλογή ασθενών και ότι η μέθοδος εκτελείται από έμπειρα χέρια σε κατάλληλα οργανωμένα κέντρα.. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 344-350, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Καρωτιδική στένωση, stent, ενδοαυλική αποκατάσταση.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον δυτικό κόσμο το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί την πρώτη αιτία νοσηρότητας και την τρίτη αιτία θανάτου (1). Δύο τρίτα των ΑΕΕ περίπου οφείλονται στην καρωτική νόσο, ενώ υπάρχει άμεση συσχέτιση ανάμεσα στον βαθμό των καρωτιδικών στενώσεων και τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ (2,3). Στένωση της έσω καρωτιδας αρτηρίας μπορεί να ευθύνεται για το 10%-20% όλων των ΑΕΕ ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων (ΤΙΑs), ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτιδας είναι περίπου 2% ανά έτος (4). Η ενδαρτηρεκτομή ως μέθοδος αποκατάστασης των καρωτιδικών στενώσεων έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στην μείωση των ΑΕΕ στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρού βαθμού συμπτωματική καρωτιδική νόσο (2), αλλά και σε αυτούς με σοβαρή ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση (5) Παρά το ότι η ενδαρτηρεκτομή των καρωτιδων αρτηριών παραμένει η "gold standard" μέθοδος αποκατάστασης των καρωτιδικών στενώσεων τα τελευταία χρόνια η αγγειοπλαστική της καρωτιδας με τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης εφαρμόζεται ως εναλλακτική θεραπεία (6, 7). Ο στόχος και των δύο αυτών θεραπευτικών μεθόδων είναι κοινός και αποσκοπεί στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων από εξωκράνια αίτια, όμως η διαδερμική αγγειοπλαστική προσφέρεται ως λιγότερο τραυματική τεχνική για την επίτευξη του ανωτέρω στόχο.

## ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΩΝ ΣΤΕΝΩΣΕΩΝ

Τέσσερις πολύ σημαντικές πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι οποίες ολοκληρώθηκαν την δεκαετία του 90 επηρέασαν σημαντικά τον τρόπο αντιμετώπισης της νόσου, η NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)(8,9) και η ECST (European Carotid Surgery Trial) (10, 11) οι οποίες αφορούσαν σε συμπτωματικούς ασθενείς και η ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)(12) και ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) (13) οι οποίες περιλάμβαναν ασυμπτωματικούς ασθενείς. Κατέληξαν στο ότι ενδείκνυται η αποκατάσταση καρωτιδικών

στενώσεων της τάξης του 70-99% σε συμπτωματικούς ασθενείς ή 50-69% σε συμπτωματικούς επιλεγμένους, ενώ ασυμπτωματικοί ασθενείς με στένωση πάνω από 60% πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά.

Συμφώνα με την ΑΗΑ (American Heart Association) έχουν δημιουργηθεί συγκεκριμένα guidelines για την αποκατάσταση των καρωτιδικών στενέσεων εκ των οποίων αποδεδειγμένες ενδείξεις αποκατάστασης καρωτιδικών στενώσεων είναι οι παρακάτω:

Συμπτωματικοί ασθενείς:

- 1) Ένα ή δύο ΤΙΑs τους τελευταίους έξι μήνες με αγγειογραφική στένωση > 70%
- 2) Ήπιο ΑΕΕ τους τελευταίους έξι μήνες με αγγειογραφική στένωση > 70%
- 3) ΤΙΑs ή ήπιο ΑΕΕ τους τελευταίους τρεις μήνες, με αγγειογραφική στένωση 50-70%

Ασυμπτωματικοί ασθενείς

- 1) Στένωση διχασμού καρωτιδων > 60% (14)

Οι παραπάνω μελέτες έθεσαν τα κριτήρια επιλογής των ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για αποκατάσταση καρωτιδικών βλαβών όχι όμως και τα κριτήρια επιλογής της κατάλληλης μεθόδου.

## ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟ STENTING

Η χρήση των ενδοαυλικών ενδοπροθέσεων για την αποκατάσταση καρωτιδικών στενώσεων ξεκίνησε στις ΗΠΑ το 1994 ως μία λιγότερο επεμβατική μέθοδος (15) η οποία έχει ως πλεονέκτημα την αποφυγή αρκετών περιεγχειρητικών επιπλοκών της ενδαρτηρεκτομής (16). Η εισαγωγή το 2000 των εμβολικών συστημάτων προστασίας κατέστησε το καρωτιδικό stenting μια ακόμα πιο ασφαλή διαδικασία. Πολλές από τις σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές του καρωτιδικού stenting οφείλονται σε έμβολα προερχόμενα από αθηρωματικές πλάκες του αορτικού τόξου ή των καρωτιδων. Συσκευές οι οποίες συλλαμβάνουν τα εμβολικά υλικά κατά την τοποθέτηση του stent έχουν σημαντικά βελτιώσει την ασφάλεια της μεθόδου. (17-21).

Ποιοι όμως ασθενείς είναι κατάλληλοι για να αντιμετωπιστούν με τη χρήση ενδοαυλικών ενδοπροθέσεων ; Αυτό αποτελεί ερώτημα το οποίο σειρά από κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν προσπαθήσει και προσπαθούν να απαντήσουν. Ένα από τα κύρια κριτήρια επιλογής αποτελεί ο βαθμός επικινδυνότη-

τας μιας χειρουργικής επέμβασης για συγκεκριμένο άρρωστο.

### **A) ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ – ΜΕΣΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Η πρώτη μελέτη που συνέκρινε την ενδοαυλική με την χειρουργική μέθοδο ήταν η CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) (22). Οι ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου εξαιρέθηκαν και τα αποτελέσματα έδειξαν μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο μεθόδους όσον αφορά τα εγκεφαλικά επεισόδια η το θάνατο σε διάστημα 30 ημερών, ούτε και στο follow-up των 3 ετών. Κατά την διενέργεια της μελέτης δεν ήταν διαθέσιμα τα εμβολικά συστήματα προστασίας και τα αποτελέσματα αφορούν σε παρεμβάσεις οι οποίες έγιναν χωρίς αυτά. Το ποσοστό επαναστένωσης βέβαια ήταν υψηλότερο στην ομάδα της ενδοαυλικής αποκατάστασης, όμως οι χειρουργημένοι ασθενείς εμφάνισαν υψηλά ποσοστά τραχηλικών αιματωμάτων και τρώσης κρανιακών νεύρων. Ανάλογη μελέτη είναι η SPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy) όπου η υπεροχή της χρήσης stent να μην αποδείχθηκε όμως σε 2 έτη follow-up το ποσοστό εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν ίδιο για τις δύο μεθόδους (23) και η CREST (The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting trial) αποτελέσματα της οποίας αναμένονται, αν και τα αρχικά ποσοστά εγκεφαλικού, θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι ενθαρρυντικά συμβαδίζοντας με τα αντίστοιχα της ενδαρτηρεκτομής όπως αναφέρονται στη βιβλιογραφία (24,25).

### **B) ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Η μελέτη SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection of Patients with High Risk for Endarterectomy) αποτελεί τη βασική μελέτη σύγκρισης των δύο μεθόδων σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Η μελέτη περιλάμβανε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $\geq 50\%$  καθώς και ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση  $\geq 80\%$  (26). Στις 30 μέρες τα ποσοστά εμφράγματος, θανάτου, και εγκεφαλικού ήταν μεγαλύτερα για την ομάδα που υποβλήθηκε σε ενδαρτηρεκτομή, ενώ στα τρία χρόνια η επίπτωση θανάτου, ΑΕΕ, και ανάγκης επαναστηραγοποίησης το αγγείου ήταν προς όφελος της ενδοαυλικής μεθόδου χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. (24).

### **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ STENTING**

Υπάρχουν μια σειρά από καταστάσεις στις οποίες

η αντιμετώπιση της καρωτιδικής στένωση με τη χρήση ενδοαυλικής ενδοπρόθεσης έχει καλές ενδείξεις. Πρόκειται για καταστάσεις που χαρακτηρίζουν έναν ασθενή ως υψηλού κινδύνου για χειρουργική αποκατάσταση, που αφορούν ανατομικές δυσκολίες ή ιδιαιτερότητες του ασθενούς. Τέτοιες καταστάσεις αποτελούν:

- 1) Μετακτινικές στενώσεις από προηγούμενα ακτινοβολία του τραχήλου. Προηγούμενες τέτοιες θεραπείες αυξάνουν σημαντικά τις χειρουργικές δυσκολίες
- 2) Επαναστένωσης μετά από ενδαρτηρεκτομή, καθώς μια νέα χειρουργική επέμβαση είναι πρόκληση ακόμα και για τον πιο έμπειρο χειρουργό και ο περιεγχειρητικός κίνδυνος ιδιαίτερα υψηλός. Για τους συγκεκριμένους ασθενείς η αντιμετώπιση με χρήση ενδοαυλικής ενδοπρόθεσης αποτελεί την καλύτερη παρέμβαση.
- 3) Ύπαρξη τραχειοστομίας
- 4) Υψηλές αυχενικές βλάβες που καθιστούν την χειρουργική προσπέλαση δυσχερή
- 5) Διαδοχικές βλάβες ή βλάβες στο εγγύς τμήμα της κοινής καρωτίδας. Αυξάνουν την περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα
- 6) Ασθενείς με σημαντική καρδιοαναπνευστική νόσο, όπως καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου NYHA III/IV, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $< 30\%$ , ασταθής στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου. Στις περιπτώσεις αυτές η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης έχει μικρότερο κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών, ενώ υπάρχει η δυνατότητα ταυτόχρονης διενέργειας αγγειοπλαστικής στεφανιαίων.
- 7) Ασθενείς με απόφραξη της ετερόπλευρης καρωτίδας ή ανεπάρκεια του κύκλου του Willis ή σημαντική εγκεφαλική ισχαιμία, μιας και δεν απαιτείται αποκλεισμός του αγγείου και ο κίνδυνος νευρολογικών επιπλοκών είναι χαμηλότερος.
- 8) Υψηλός καρωτιδικός διαχασμός όπου η χειρουργική προσπέλαση καθίσταται δύσκολη
- 9) Επιπρόσθετη στένωση στο σύστοιχο καρωτιδικό σιφώνιο
- 10) Κοντός, παχύς λαιμός, σπονδυλική δυσμορφία λόγω συγγενούς ή επίκτητης ανωμαλίας
- 11) Αδυναμία λήψης γενικής αναισθησίας
- 12) Ασθενείς με κακή γενική ή διανοητική κατάσταση (27-34)

### **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ STENTING**

Όπως συμβαίνει σε κάθε είδους παρέμβαση, έτσι και στην συγκεκριμένη διαδικασία υπάρχουν καταστάσεις απαγορευτικές οι οποίες αφορούν είτε σε ανατομικές δυσκολίες του αγγείου, είτε στη μορφο-

λογία της στένωσης και της αθηρωματικής πλάκας ή ακόμα και στις ιδιαιτερότητες του αρρώστου. Τέτοιες καταστάσεις αποτελούν οι παρακάτω:

- 1) Σοβαρή ελίκωση, αποτιάνωση και αθηρωμάτωση των κλάδων του αορτικού τόξου διότι είναι δυσχερής η προσπέλαση
- 2) Κινητός θρόμβος στην πλευρά της βλάβης
- 3) Δυσανεξία στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
- 4) Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η οποία αποκλείει την ασφαλή χρήση σκιαγραφικού μέσου
- 5) ΑΕΕ που έχει συμβεί μέσα στις τελευταίες τρεις βδομάδες
- 6) Πρόσφατος ενδοαυλικός θρόμβος ή πολύ ανώμαλη, ασταθής πλάκα
- 7) Ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης στο σκιαγραφικό (33-34)

### ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ STENTING

Επιπλοκές που αφορούν το τεχνικό κομμάτι της διαδικασίας είναι ο διαχωρισμός του αγγείου, η ρήξη και η μετακίνηση του stent. Απαντώνται σε όλες τις ενδοαυλικές προσπέλασης αγγείου και εξαρτώνται κατά πολύ από την επιδεξιότητα και την εμπειρία του επεμβατικού ακτινολόγου. Κατά το φούσκωμα του μπαλονιού λόγω ερεθισμού του καρωτιδικού βολβού μπορεί να εμφανιστεί έντονη βραδυκαρδία ως και καρδιακή παύση η οποία αντιμετωπίζεται με την ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης.

Στις πρώτες ώρες μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας πιθανές επιπλοκές αποτελούν η οξεία θρόμβωση του αγγείου και η καθυστερημένη έναρξη βραδυκαρδίας και υπότασης. Στην περίπτωση της θρόμβωσης μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια ουροκινάση, ενώ για την αντιμετώπιση της βραδυκαρδίας χορηγείται ντοπαμίνη.

Στις αψώτερες επιπλοκές περιλαμβάνονται η επανααστένωση και η παραμόρφωση του stent.

### ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ STENTING

Η αποκατάσταση των καρωτιδικών στενώσεων με χρήση stent έχει κάποια σαφή πλεονεκτήματα. Οι επιπλοκές του ανοικτού χειρουργείου μειώνονται μιας και η τομή στην πλάγια τραχηλική χώρα που μπορεί να οδηγήσει σε κάκωση κρανιακών νευρών, δημιουργία αιματώματος και μόλυνσης δεν υφίσταται. Αποφεύγεται η χρήση γενική αναισθησία η οποία σε βαριά πάσχοντες ή αναπνευστικούς αρρώστους είναι επικίνδυνη ή ακόμα και απαγορευτική. Επιπλέον το κόστος είναι χαμηλότερο καθώς η παραμονή στο

νοσοκομείο και η νοσηλεία του αρρώστου είναι βραχύτερη και η ανάρρωση ταχύτερη (35) (36-38). Υπάρχει δυνατότητα αντιμετώπισης στενότερων αρτηριών, δυσπρόσιτων στη χειρουργική προσπέλαση. Είναι διαδικασία λιγότερο χρονοβόρα, λιγότερο επεμβατική, λιγότερο επώδυνη. Τέλος το αποτέλεσμα δεν σχετίζεται με τις λοιπές συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις του ασθενούς. (39).

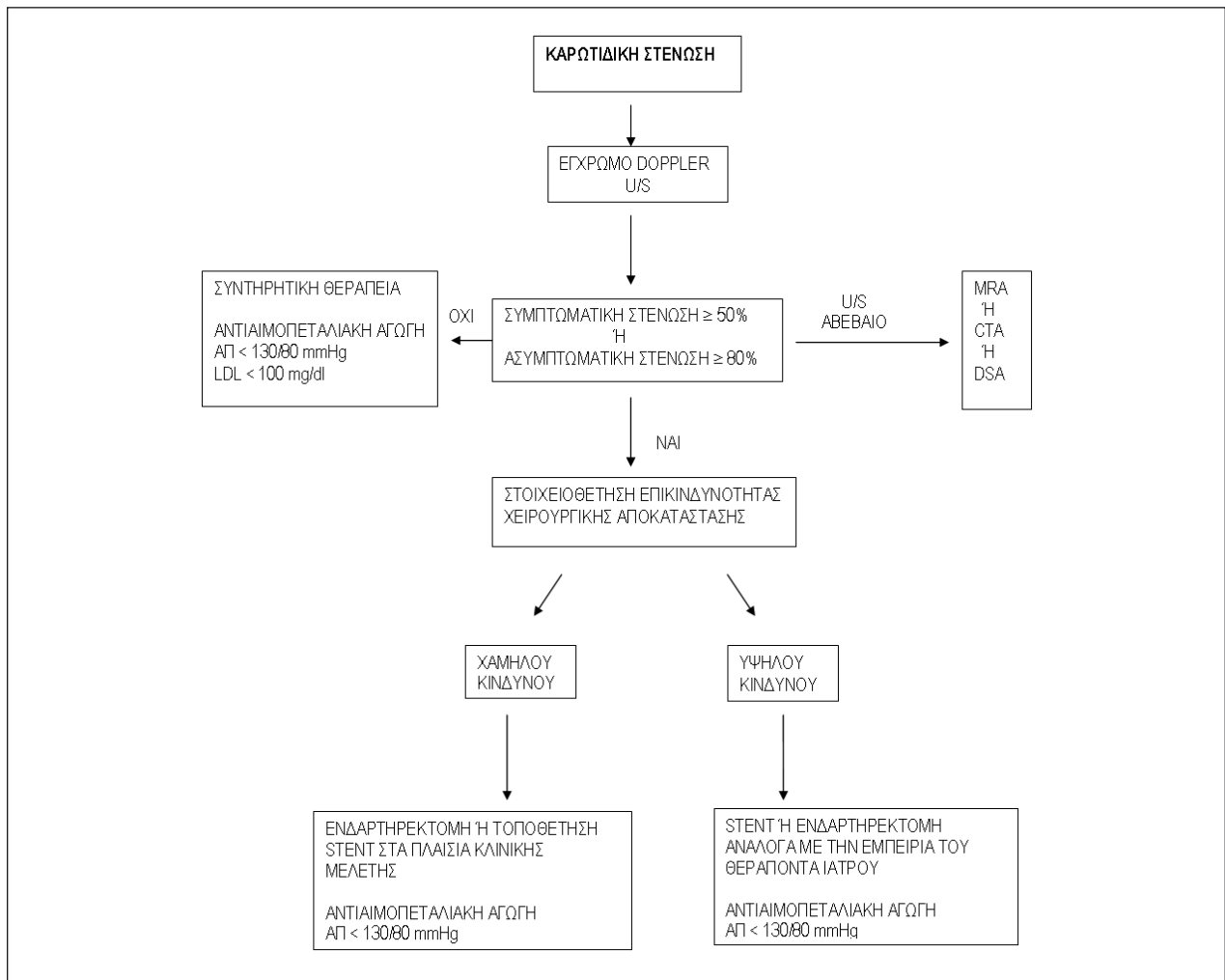
Βέβαια η εμπειρία στην ενδοαυλική αντιμετώπιση υπολείπεται σαφώς της χειρουργικής αποκατάστασης και οι έμπειροι χειριστές της μεθόδου είναι λιγότεροι. Επιπλέον ο κίνδυνος της μεθόδου αυξάνει σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο και ιδιαίτερα αποτιανωμένο ή ελικωμένο αορτικό τόξο. Δεν συνίσταται σε ηλικιωμένους ασθενείς πάνω από 80 έτη, όπως και στις περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εμβολικό σύστημα προστασίας. Τέλος μπορεί να παρουσιαστούν επιπλοκές από την παρακέντηση της μηριαίας αρτηρίας ή να μην είναι δυνατή η επιτυχής παρακέντηση αυτής λόγω απόφραξης η σημαντικής στένωσής της, ενώ είναι αδύνατη η εκτέλεσή της σε ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη ή σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. (39-40)

### ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το καρωτιδικό stenting αποτελεί πολύ καλή αποδεκτή εναλλακτική μέθοδος της ενδαρτηρεκτομής για την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων όμως η σωστή επιλογή ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντική (41-47) (Σχήμα 1). Η ενδοαυλική αποκατάσταση με χρήση εμβολικών συστημάτων προστασία καθίσταται κατάλληλη, αν όχι και ανώτερη από την ενδαρτηρεκτομή, για συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση πάνω από 70% και υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο, ενώ ενδοαυλική αποκατάσταση σε ασυμπτωματικούς με στένωση πάνω από 80% η συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση από 50% ως 70% και υψηλό χειρουργικό κίνδυνο είναι προτιμότερο να πραγματοποιείται στα πλαίσια κλινικών μελετών (39). Η ενδοαυλική προσπέλαση όσον αφορά τους περιεγχειρητικούς κινδύνους δεν είναι κατώτερη της ενδαρτηρεκτομής (48) και για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ίσως αποτελεί και την καταλληλότερη επιλογή μεθόδου αποκατάστασης των καρωτιδικών στενώσεων όπως αυτών με επεναστένωση μετά ενδαρτηρεκτομή. (31,49), προηγούμενη ακτινοβολία τραχήλου ή εκτεταμένες προηγηθείσες επεμβάσεις της περιοχής (33).

### ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τόσο η ενδαρτηρεκτομή όσο και η ενδοαυλική αποκατάσταση των καρωτιδικών στενώσεων με χρήση



Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης καρωτιδικής στένωσης

stent αποτελούν πολύτιμες τεχνικές αντιμετώπισης. Για τον κλινικό που έρχεται αντιμέτωπος με τον ασθενή που έχει ένδειξη αποκατάστασης είναι σημαντική η αντικειμενική, ενδεδειγμένη και ελεύθερη προκαταλήψεων κατανόηση των σχετικών κινδύνων και πλεονεκτημάτων της κάθε μεθόδου και έπειτα η επιλογή αυτής που είναι πιο συμφέρουσας για την υγεία του αρρώστου. Καθώς τα υλικά και οι ενδοαυλικές τεχνικές θα βελτιώνονται και η εμπειρία των επεμβατιστών συνεχώς θα αυξάνει, οι θεραπευτικές αποφάσεις θα αναδιαμορφώνονται και όλο και περισσότερα νέα δεδομένα θα προκύπτουν. Η χειρουργική ενδαρτηρεκτομή και η ενδοαυλική χρήση ενδοπροθέσεων αποτελούν συμπληρωματικές και όχι ανταγωνιστικές τεχνικές, πράγμα το οποίο αν γίνει αντιληπτό θα διευρύνει τους θεραπευτικούς ορίζοντες στην αντιμετώπιση των καρωτιδικών στενώσεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heart disease and stroke statistics-2006 update. Dallas Tex: American Heart Association, 2006.
2. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet 2003; 361:107-16.
3. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. N Engl J Med 2000; 342:1693-700.
4. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism



- Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006;113:e873-923.
5. Halliday A, Mansfield A, Marro J et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1491-502.
  6. Roubin GS, New G, Iyer SS et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation* 2001; 103:532-7.
  7. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S et al. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997; 95:376-81.
  8. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339:1415-1425.
  9. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991; 325: 445-453.
  10. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337:1235-1243.
  11. MRC European Carotid Surgery Trialists. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998; 351: 1379-1387.
  12. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273:1421-1428.
  13. Halliday A, Mansfield A, Marro J et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363:1491-1502.
  14. Biller J, Feinberg WM, Whittemore AD et al. Guidelines for Carotid Endarterectomy : A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998; 97:501-509.
  15. Yadav JS, Roubin GS, King P et al. Angioplasty and stenting for restenosis after carotid endarterectomy: initial experience. *Stroke* 1996; 27:2075-1079.
  16. Roubin GS, New G, Iyer SS et al. Immediate and Late Clinical Outcomes of Carotid Artery Stenting in Patients With Symptomatic and Asymptomatic Carotid Artery Stenosis : A 5-Year Prospective Analysis. *Circulation* 2001; 103:532-537.
  17. Angelini A, Reimers B, Della Barbera M et al. Cerebral protection during carotid artery stenting: collection and histopathologic analysis of embolized debris. *Stroke*. 2002; 33:456-461.
  18. Castellan L, Causin F, Danieli D et al. Carotid stenting with filter protection: correlation of ACT values with angiographic and histopathologic findings. *J Neuroradiol*. 2003; 30:103-108.
  19. Jaeger HJ, Mathias KD, Hauth E et al. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *Am J Neuroradiol*. 2002; 23:200-207.
  20. Kastrup A, Groschel K, Krapf H et al. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003; 34:813-819.
  21. Villalobos HJ, Harrigan MR, Lau T et al. Advancements in carotid stenting leading to reductions in perioperative morbidity among patients 80 years and older. *Neurosurgery* 2006; 58:233-240.
  22. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1729-1737.
  23. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H et al. 30 Day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:1239-1247.
  24. Samuelson RM, Yamamoto J, Levy EI et al. The argument to support broader application of extracranial carotid artery stent technology. *Circulation* 2007; 116:1602-1610.
  25. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:577-617.
  26. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351:1493-1501.
  27. CMS decision memo for carotid artery stenting. December 2005.
  28. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P et al. Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients *N Engl J Med* 2008; 358:1572-9.
  29. Lal BK, Hobson RW 2nd, Goldstein J et al. In-stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: Life table analysis and clinical relevance. *J Vasc Surg* 2003, 38: 1162-9.

30. Lal BK, Hobson RW 2nd. Treatment of carotid artery disease: stenting or surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007 7(1):49-53.
31. de Borst GJ, Ackerstaff RG, de Vries JP et al. Carotid angioplasty and stenting for postendarterectomy stenosis: Long term follow-up. *J Vasc Surg* 2007; 45:118-23.
32. Skelly CL, Gallagher K, Fairman RM et al. Risk factors for restenosis after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2006; 44:1010-5.
33. Narins CR, Illig KA. Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: A systematic review. *J Vasc Surg* 2006, 44:661-72.
34. Landis GS, Faries PL. A critical look at high-risk in choosing the proper interventions for patients with carotid bifurcation disease. *Semin Vasc Surg* 2007; 20:199-204.
35. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355:1660-71.
36. Assadian A, Senekowitsch C, Assadian O et al. Perioperative morbidity and mortality of carotid artery surgery under loco-regional anaesthesia. *Vasa* 2005; 34:41-5.
37. Sternbach Y, Illig KA, Zhang R et al. Hemodynamics benefits of regional anaesthesia for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2002; 35:333-9.
38. Watts K, Lin PH, Bush RL et al. The impact of anaesthetic modality on the outcome of carotid endarterectomy. *Am J Surg* 2004; 188:741-7.
39. Marco Roffi, Jay S. Yadav. Carotid stenting. *Circulation* 2006; 114:e1-e4.
40. Saw J, Gurm HS, Fathi RB et al. Effects of chronic kidney disease on outcomes after carotid artery stenting. *Am J Cardiol* 2004; 94:1093-6.
41. Setacci C, Chisci E, Setacci F et al. Grading Carotid Intra-stent Restenosis: A 6-Year Follow-Up Study. *Stroke* 2008; 39:1189-1196.
42. American College of Cardiology Foundation; American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 126 –170.
43. Higashida RT, Meyers PM, Phatouros CC et al. Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional; Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology. Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement. *Stroke* 2004; 35:e112–134.
44. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004; 351:1493–1501.
45. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S et al. ARChER Trial Collaborators. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: The ARChER results. *J Vasc Surg*. 2006; 44:258 –268.
46. Hobson RW II. Carotid stenting: should it replace endarterectomy in higher-risk patients? *Semin Vasc Surg*. 2006; 19:83–86.
47. Bergeron P, Roux M, Khanoyan P et al. Long-term results of carotid stenting are competitive with surgery. *J Vasc Surg*. 2005; 41:213–221.
48. Thomas DJ. Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high risk patients. Reflections from SAPPHERE *Stroke* 2005; 36:912-913.
49. Lal BK, Hobson RW 2nd. Management of carotid restenosis. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47:153-60.

# Καρωτιδική στένωση: Χειρουργική αντιμετώπιση

Α Πορτινός

## SUMMARY

**PORTINOS A. Surgical Repair of Carotid of Carotid Artery Stenosis.** Carotid disease and its consequences to cerebral function preoccupy the international scientific community for over 60 years. Only in the last 20 years prospective studies have been published concerning the indications of carotid artery stenosis repair, proving the benefit of carotid endarterectomy in reducing the incidence of ischemic cerebral attacks. Nowadays, carotid endarterectomy, the first established surgical treatment for carotid artery stenosis, remains universally the gold standard therapy of carotid stenosis. Various methods have been used to recognise cerebral ischemia during carotid artery reconstruction (endarterectomy), so that the prompt placement of intraluminal shunt protects cerebrum. Except for ischemic cerebral attacks, carotid artery reconstruction can be escorted by complications either local, from the incision area (carotid artery, cranial nerves), or systemic such as hyperfusion syndrome. The follow up of the reconstructed carotid artery is essential in order to recognise any future formation of restenosis. The timing after endarterectomy where restenosis is being established and its characteristics determine the way of repair. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 351-355, 2009.**

**Key words:** Carotid artery, ischemic stroke, carotid stenosis, carotid endarterectomy.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρωτιδική νόσος και οι επιπτώσεις της στην εγκεφαλική λειτουργία απασχολούν την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα εδώ και περίπου 60 έτη. Μόλις τα τελευταία 20 χρόνια άρχισαν να δημοσιεύονται οι πρώτες προοπττικές μελέτες που αποτέλεσαν σταθμό στο χώρο των ενδείξεων αντιμετώπισης της καρωτιδικής στένωσης, αποδεικνύοντας το σημαντικό όφελος της ενδαρτηρεκτομής της καρωτίδος στη μείωση της επίπτωσης ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών. Η ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδος, αποτελεί την πρωτοεφαρμοσθείσα χειρουργική θεραπεία της καρωτιδικής στένωσης, και παραμένει μέχρι τις ημέρες μας η θεραπεία αναφοράς. Η τυχόν ανάπτυξη εγκεφαλικής ισχαιμίας στην διάρκεια της ενδαρτηρεκτομής έχει οδηγήσει στην διεγχειρητική εφαρμογή διαφόρων μεθόδων προκειμένου αυτή να αναγνωρίζεται και εγκαίρως να εφαρμόζεται το ενδοαυλικό shunt ώστε να προστατεύεται ο εγκέφαλος. Παραταύτα, το ίδιο το ενδοαυλικό shunt δεν φειδεται επιπλοκών. Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ως επέμβαση, εκτός από τις εγκεφαλικές επιπλοκές που μπορεί να επιφέρει, μπορεί να συνοδευτεί από επιπλοκές που αφορούν την ίδια την καρωτίδα, τα γειτνιάζοντα κρανιακά νεύρα, ή συστηματικότερες όπως

την εμφάνιση του συνδρόμου υπεραϊμάτωσης. Η παρακολούθηση της ενδαρτηρεκτομηθείας καρωτίδας είναι σημαντική προκειμένου να αναγνωριστεί η τυχόν ανάπτυξη επαναστένωσης. Η χρονική φάση ανάπτυξης επαναστένωσης καθώς και οι χαρακτήρες της, όσον αφορά τη συμπτωματοκότητά της ή μη, καθορίζουν και τον τρόπο αντιμετώπισής της. **Νοσσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 351-355, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Καρωτίδα αρτηρία, ισχαιμικό εγκεφαλικό, καρωτιδική στένωση, καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή.

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ο DeBakey και συν. διενήργησαν την πρώτη ενδαρτηρεκτομή καρωτίδος στο Houston το 1953 την οποία όμως δημοσίευσαν πολύ αργότερα. Η πρώτη όμως δημοσιευμένη επιτυχής αντιμετώπιση καρωτιδικής στένωσης, σε ασθενή με παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, διενεργήθηκε στο Λονδίνο από τον Eascott το 1954 υπό συνθήκες υποθερμίας και με απευθείας τελικο-τελική αναστόμωση της κοινής στην έσω καρωτίδα.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το 50% των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών οφείλεται σε νόσο της εξωκρανιακής μοίρας των καρωτίδων<sup>1</sup>. Ετησίως στις ΗΠΑ, πλέον των 500.000 ασθενών θα πάθουν αγγειακό εγκεφαλικό, ενώ η εγκεφαλική ισχαιμία κατέχει την 3<sup>η</sup> θέση ως αιτία θανάτου.

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ

Οι κλασικές ενδείξεις καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής (ΚΕ) αφορούν:

**A) Σημαντικού βαθμού ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση.** Δεδομένου ότι ο κίνδυνος εμφάνισης stroke σε στενώσεις >75% είναι περίπου 3-5% κατ' έτος, η προφυλακτική ενδαρτηρεκτομή έχει θέση ιδίως σε ασθενείς με καλό προσδόκιμο επιβίωσης. Δυο σημαντικές προοπτικές μελέτες, η Veterans Affairs (VA) Cooperative Study<sup>2</sup> και η Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)<sup>3,4</sup> ανέδειξαν το όφελος από την ΚΕ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικές στενώσεις (80-99%). Η επιτροπή για την American Heart Association Stroke Council έχει συστήσει ως αποδεκτό όριο περιεγχειρητικής θνησιμότητας και θνητότητας για ένα κέντρο το ποσοστό του 3%.

**B) Σοβαρού βαθμού συμπτωματική (Παροδικά Ισχαιμικά Επεισόδια ή μόνιμες βλάβες, διεθνώς TIA ή stroke) καρωτιδική στένωση.** Δυο προοπτικές μελέτες αναφοράς έχουν καθορίσει τις ενδείξεις ενδαρτηρεκτομής σε συμπτωματικούς ασθενείς: η European Carotid

Surgery Trial (ECST) Collaborative Group<sup>5</sup> και η North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)<sup>6</sup>. Ο κίνδυνος εμφάνισης stroke σε ασθενή με μη αντιμετωπισθέντα TIAs είναι τουλάχιστο 10% για τον πρώτο χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων και συνεχίζει με ένα ρυθμό 6% κατ' έτος, μειούμενος μετά την 3ετία. Έτσι συμπτωματικοί ασθενείς με στένωση >70% έχουν απόλυτη ένδειξη ενδαρτηρεκτομής, ενώ και κάποιοι συμπτωματικοί ασθενείς με στένωση 50-69% μπορεί να ωφεληθούν από αυτή. Ο κίνδυνος εμφάνισης stroke στο σύστοιχο με την ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας ημισφαίριο, πέφτει σε ποσοστό < 2% κατ' έτος. Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της ESVS (European Society of Vascular Surgery) η περιεγχειρητική θνησιμότητα και θνητότητα στην καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή σε συμπτωματικούς ασθενείς πρέπει να είναι <6%.

## ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗ

Η ΚΕ δύναται να διενεργηθεί υπό συνθήκες γενικής και περιοχικής ή τοπικής αναισθησίας ανάλογα με την επιλογή του χειρουργού και του αναισθησιολόγου. Το πρώτιστης σημασίας κριτήριο αυτής της επιλογής αφορά την προστασία του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της κυκλοφορίας στην καρωτίδα προκειμένου να διενεργηθεί η ενδαρτηρεκτομή.

Για τον ασθενή που χειρουργείται υπό γενική αναισθησία διάφορες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να αναγνωρισουν μια ανεπαρκή εγκεφαλική αιμάτωση κατά τη φάση αποκλεισμού της καρωτίδος (βλέπε παρακάτω). Τα πλεονεκτήματα της γενικής αναισθησίας έγκεινται στο ότι: α) ο αναισθησιολόγος έχει καλύτερο έλεγχο του αεραγωγού και του αερισμού του ασθενούς, β) τα αλογονούχα αναισθητικά παράγωγα μπορούν να αυξήσουν την εγκεφαλική αιματική ροή μειώνοντας ταυτόχρονα τον μεταβολισμό του και γ) ο κατεσταλμένος ασθενής μπορεί ευκολότερα να υποβληθεί σε μια ακριβείας επέμβαση χωρίς να μετακινεί το χειρουργικό πεδίο ή να δυσκολεύει τη χειρουργική ομάδα.



Από την άλλη πλευρά, η *περιοχική ή τοπική αναισθησία*, με τον ασθενή να διατηρεί επίπεδο συνείδησης, παρέχει μια ευαίσθητη και ειδική μέθοδο ελέγχου επαρκούς εγκεφαλικής αιμάτωσης. Διαταραχές στο λόγο, στη διανοητική κατάσταση και στην κινητικότητα των άκρων μετά τον αποκλεισμό της καρωτίδος καταδεικνύουν την ανεπαρκή εγκεφαλική αιμάτωση και την ανάγκη χρήσης ενδοαυλικού shunt. Είναι απαραίτητη η άμεση μετεγχειρητική παρακολούθηση αυτής της ομάδας ασθενών σε ένα χώρο ανάνηψης<sup>7</sup>. Αιμοδυναμικές επιπλοκές του τύπου της υπέρτασης ή υπότασης ή εμφάνισης αρρυθμιών είναι πολύ συχνές, γι' αυτό η αιματηρή μέτρηση πίεσης είναι απαραίτητη για τις επόμενες 4 ώρες. Εφόσον ο ασθενής παραμείνει αιμοδυναμικά σταθερός το ανωτέρω χρονικό διάστημα μπορεί να μεταφερθεί στο τμήμα.

### ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗΣ

Η αναγνώριση διεγχειρητικά των ασθενών που αναπτύσσουν εγκεφαλική ισχαιμία αποσκοπεί στην προστασία του εγκεφάλου με τη χρησιμοποίηση του ενδοαυλικού shunt. Παραταύτα, τα περισσότερα περιεγχειρητικά strokes είναι θρομβοεμβολικής προέλευσης και όχι αποτέλεσμα απευθείας ισχαιμικής βλάβης του εγκεφάλου. Παρότι η πρωτογενής εγκεφαλική ισχαιμία δεν είναι η συχνότερη αιτία του περιεγχειρητικού stroke, είναι επιβεβλημένο να προλαμβάνεται η θρομβοεμβολική προέλευση αυτής κατά την ενδαρτηρεκτομή ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος για stroke.

Αν εξαιρέσει λοιπόν κανείς την ΚΕ υπό περιοχική ή τοπική αναισθησία όπου ο έλεγχος της εγκεφαλικής ισχαιμίας είναι άμεσος, σε όλες τις άλλες περιπτώσεις που η ενδαρτηρεκτομή διενεργείται υπό γενική αναισθησία, έλεγχος της εγκεφαλικής ισχαιμίας διενεργείται με έμμεσο τρόπο με διάφορες μεθόδους, οι κυριότερες των οποίων είναι:

- α) **Διεγχειρητική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στην έσω καρωτίδα.** Όταν μετά τον αποκλεισμό της κοινής και έξω καρωτίδας η αρτηριακή πίεση στο κολόβωμα της έσω καρωτίδας είναι < 25-50 mm Hg τότε υφίσταται ένδειξη τοποθέτησης ενδοαυλικού shunt για την προστασία του εγκεφάλου<sup>8</sup>.
- β) **Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά.** Η αρχή τους στηρίζεται στη σχέση μεταξύ εγκεφαλικής αιματικής ροής, μεταβολισμού στον εγκέφαλο και ηλεκτρικών απαντήσεων του νευρικού συστήματος σε αισθητικά ερεθίσματα. Είναι πολύ πιο ευαίσθητη και πιο ειδική της προηγούμενης στην αναγνώριση της εγκεφαλικής ισχαιμίας και κατά συνέπεια πιο

αξιόπιστη στην ένδειξη τοποθέτησης shunt<sup>9</sup>.

γ) **Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.** Η μείωση του ύψους των κυμάτων υψηλής συχνότητας καθώς και η μείωση του εύρους τους κατά τον αποκλεισμό της καρωτίδος (αντιστοιχεί σε μείωση της παροχής αίματος στον εγκέφαλο σε επίπεδα < 18ml/100gr/min) αποτελούν ένδειξη τοποθέτησης ενδοαυλικού shunt για την εγκεφαλική προστασία<sup>10</sup>.

δ) **Διακρανιακό Doppler.** Η εφαρμογή του στηρίζεται στη συνεχή διεγχειρητική καταγραφή της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία με την τοποθέτηση ενός πομποδέκτη υπερήχων (2 MHz) στο κροταφικό οστό. Πτώση της αιματικής αυτής ροής κατά τον αποκλεισμό της καρωτίδος σε επίπεδα < 40 cm/sec αποτελεί ένδειξη τοποθέτησης ενδοαυλικού shunt. Αν και έχει υψηλή ευαισθησία, η ειδικότητα της μεθόδου είναι χαμηλή<sup>11</sup>. Παρόλα αυτά είναι η μόνη μεταξύ των προηγούμενων μεθόδων που μπορεί να αναγνωρίσει και εμβολικής φύσεως συμβάματα κατά τη διάρκεια της ενδαρτηρεκτομής<sup>12</sup>.

Ο συνδυασμός του διακρανιακού Doppler με την εφαρμογή προκλητών σωματοαισθητικών δυναμικών θεωρείται ο ιδανικότερος για την διεγχειρητική αναγνώριση της εγκεφαλικής ισχαιμίας.

### ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΟ SHUNT

Ο μόνος τρόπος προστασίας της εγκεφαλικής ισχαιμίας κατά τη διάρκεια της ενδαρτηρεκτομής είναι η τοποθέτηση ενδοαυλικού shunt. Δηλαδή η τοποθέτηση ενός πλαστικού εύκαμπτου σωλήνα από την κοινή προς την έσω καρωτίδα, που τροφοδοτεί αίμα στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια ενδαρτηρεκτομής στην περιοχή της στένωσης παρακάμπτοντας την περιοχή της ενδαρτηρεκτομής. Παρόλα αυτά οι αγγειοχειρουργοί διεθνώς σήμερα χωρίζονται σε αυτούς που το χρησιμοποιούν πάντα, αυτούς που δεν το χρησιμοποιούν ποτέ και αυτούς που το χρησιμοποιούν εκλεκτικά<sup>13</sup>.

Αν και η χρήση του shunt παρέχει αποδεδειγμένα προστασία στην εγκεφαλική ισχαιμία, δεν φείδεται μειονεκτημάτων:

- α) η λειτουργία του ελέγχεται δύσκολα μετά την τοποθέτησή του
- β) υφίσταται κίνδυνος πρόκλησης εμβολής ή διαχωρισμού της καρωτίδας
- γ) μπορεί να τραυματίσει το ενδοθήλιο και να προκαλέσει θρόμβωση
- δ) η τοποθέτησή του είναι προβληματική σε μικρής διαμέτρου έσω καρωτίδες (κυρίως γυναίκες), όταν ο καρωτιδικός διχασμός είναι ψηλός ή όταν η αθη-

ρωματική πλάκα επεκτείνεται περιφερικά)  
ε) δυσχεραίνει τεχνικά την επέμβαση

### ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗΣ

Τα κύρια αίτια εμφάνισης επιπλοκών μετά από ΚΕ και κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης είναι: η θρόμβωση, η εμβολή και η αιμορραγία. Σπανιότερα αίτια αποτελούν: ο διαχωρισμός, η μηχανική κάκωση νεύρων και το σύνδρομο υψηλής παροχής μετά ενδαρτηρεκτομή.

Συνολικά οι μετεγχειρητικές επιπλοκές της ΚΕ συνοψίζονται ως εξής:

#### A. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

1. Διεγχειρητικό stroke
2. Άμεσο μετεγχειρητικό επεισόδιο (μετά παρέλευση λίγων ωρών)
3. Όψιμο μετεγχειρητικό επεισόδιο (μετά την 3<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα)

#### B. ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

1. Θρόμβωση της καρωτίδος
2. Περιφερική εμβολή
3. Διαχωρισμός
4. Ενδοκρανιακή αιμορραγία
5. Τοπικό αιμάτωμα

#### Γ. ΜΗ ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

1. Διαταραχές της αρτηριακής πίεσης
2. Καρδιακές επιπλοκές
3. Κακώσεις νεύρων (πνευμονογαστρικό, παλίνδρομο λαρυγγικό, υπογλώσσιο, άνω λαρυγγικό, επιχείλιος κλάδος κάτω γνάθου)
4. Φλεγμονή και Ψευδοανεύρυσμα

#### Δ. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΨΗΛΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΜΕΤΑ ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗ

Το σύνδρομο υψηλής παροχής μετά ΚΕ (διεθνώς hyperfusion syndrome) αποτελεί μια απρόβλεπτη επιπλοκή, λόγω υπεραιμίας που προκαλείται στον εγκέφαλο μετά από ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδος. Δύναται να διαδράμει στην ήπια μορφή του (ομόπλευρη κεφαλαλγία, τύπου ημικρανίας, μετωποβρεγματικά ή περιοφθαλμικά) σε συχνότητα μέχρι 15% ή στη βαριά μορφή του (εντονότερη συμπτωματολογία, εμφάνιση εγκεφαλικής αιμορραγίας, σοβαρή επιδείνωση της εγκεφαλικής λειτουργίας) σε συχνότητα περίπου 1%<sup>14</sup>.

### ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗ

Ένας για τους λόγους που πρέπει να παρακολουθούνται οι υποβληθέντες σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδος είναι η πιθανότητα επαναστένωσης αυτής. Όταν η επαναστένωση αναπτυχθεί σε χρονικό διάστημα εντός 2 ετών από την ενδαρτηρεκτομή (πρώιμη), τότε η αιτία ανάπτυξης της είναι κατά κύριο λόγο η ανάπτυξη υπερπλασίας του ενδοθηλίου<sup>15</sup>. Σε επαναστένωση εμφανιζόμενη μετά την πάροδο 2ετίας (όψιμη) η κύρια αιτία θεωρείται η εκ νέου ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Ο τρόπος παρακολούθησης μιας επαναστένωσης, καθώς και το πότε και με ποιο τρόπο πρέπει να αντιμετωπιστεί μια επαναστένωση καθορίζεται ουσιαστικά από τρεις παραμέτρους:

α) το κατά πόσο είναι συμπτωματική. Δηλαδή αν αυτή καθαυτή η επαναστένωση είναι η αιτία πρόκλησης επεισοδίων TIAs ή strokes και όχι κάποια άλλη πιθανή εστία (π.χ. καρδιά) και β) το βαθμό της επαναστένωσης της ενδαρτηρεκτομηθείσας καρωτίδος και γ) το χρονικό διάστημα που έχει παρελθεί από την προηγηθείσα ενδαρτηρεκτομή (πρώιμη ή όψιμη).

Για τις ασυμπτωματικές επαναστενώσεις: Οι ήπιες (<50% υπερηχογραφικά) χρήζουν ετήσιου υπερηχογραφικού follow up. Οι μέτριες (50-79% υπερηχογραφικά) 6μηνου υπερηχογραφικού follow up. Οι σοβαρές (80-99% υπερηχογραφικά) χρήζουν περαιτέρω έλεγχο με μαγνητική ή ψηφιακή αγγειογραφία. Εφόσον και αγγειογραφικά επιβεβαιωθεί το σοβαρό αυτό ποσοστό επαναστένωσης η συνήθης πρακτική είναι η αντιμετώπισή τους (είτε με αγγειοπλαστική<sup>16,17</sup> είτε με επανεπέμβαση<sup>16</sup>).

Για τις συμπτωματικές επαναστενώσεις: Στις ήπιες (<60% υπερηχογραφικά) που αποδεδειγμένα έχει αποκλειστεί άλλη πιθανή αιτία για την νευρολογική συμπτωματολογία συνιστάται αντιπηκτική θεραπεία ή ενίσχυση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Για τις σοβαρές (60-99% υπερηχογραφικά) εφόσον επιβεβαιωθούν αγγειογραφικά και αποκλειστεί η ύπαρξη άλλης αιτίας της νευρολογικής συνδρομής συνιστάται αντιμετώπιση της επαναστένωσης.

Οι πρώιμες (εντός 2ετίας, από ενδοθηλιακή υπερπλασία) ασυμπτωματικές σοβαρές (80-99%) επαναστενώσεις προτιμάται να αντιμετωπίζονται με αγγειοπλαστική(stenting)<sup>18,19</sup>, ενώ οι όψιμες (πέραν της 2ετίας, αθηρωσκληρωτικής αιτιολογίας) με επανεπέμβαση (διευρυντική αγγειοπλαστική με εμβάλωμα ή ενδαρτηρεκτομή με εμβάλωμα ή αντικατάσταση με μόσχευμα)<sup>20</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dawson DL, Zierler RE, Strandness DE Jr, et al. The role of duplex scanning and arteriography before carotid endarterectomy: a prospective study. *J Vasc Surg.* 1993; 18(4):673-80; discussion 680-3.
2. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 328(4):221-7.
3. Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis, *JAMA* 1995; 273:1421-1428
4. Moore WS, Young B, Baker WH, et al. Surgical results: a justification of the surgeon selection process for the ACAS trial. The ACAS Investigators. *J Vasc Surg.* 1996; 23(2):323-8.
5. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1991; 337(8752):1235-43.
6. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al.: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339(20):1415-1425
7. Gough MJ. GALA Trial Collaborators. The GALA Trial - A Summary of the Findings. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008; 36(5):505-6.
8. Jacob T, Hingorani A, Ascher E. Carotid Artery Stump Pressure (CASP) in 1135 consecutive endarterectomies under local anesthesia: an old method that survived the test of times. *J Cardiovasc Surg (Torino)*2007;48(6):677-81
9. Friedell ML, Clark JM, Graham DA, et al. Cerebral oximetry does not correlate with electroencephalography and somatosensory evoked potentials in determining the need for shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2008; 48(3):601-6. Epub 2008 Jul 18.
10. Falkensammer J, Oldenburg WA, Hendrzak AJ, et al. Evaluation of subclinical cerebral injury and neuropsychologic function in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(4):497-504. Epub 2008 May 27.
11. Horn J, Naylor AR, Laman DM, et al. Identification of patients at risk for ischaemic cerebral complications after carotid endarterectomy with TCD monitoring. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 30(3):270-4.
12. Ogasawara K, Suga Y, Sasaki M, et al, Ogawa A. Intraoperative microemboli and low middle cerebral artery blood flow velocity are additive in predicting development of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy. *Stroke.* 2008; 39(11):3088-91.
13. Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, et al. Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis. *Neurosurgery.* 2007;61(6):1170-6; discussion 1176-7.
14. Dieter RS. Postcarotid endarterectomy hyperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke.* 2005;36(4):706-7.
15. de Borst GJ, Zanen P, de Vries JP, et al. Durability of surgery for restenosis after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2008 Feb; 47(2):363-71. Epub 2007 Dec 26.
16. Bowser AN, Bandyk DF, Evans A, et al. Outcome of carotid stent-assisted angioplasty versus open surgical repair of recurrent carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2003; 38(3):432-8.
17. de Borst GJ, Ackerstaff RG, de Vries JP, et al. Carotid angioplasty and stenting for postendarterectomy stenosis: long-term follow up. *J Vasc Surg.* 2007; 45(1):118-23.
18. Lal BK. Recurrent carotid stenosis after CEA and CAS: diagnosis and management. *Semin Vasc Surg.* 2007; 20(4):259-66.
19. Lal BK, Hobson RW 2nd. Management of carotid restenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2006; 47(2):153-60.
20. CaRESS Steering Committee. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg.* 2005;42(2):213-9.

## ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

Συντονίστρια: **ΕΙ Κούτρα**

### Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο γίνεται εμφανής η ανάγκη της παρουσίας του νευρολόγου στα τμήματα των Επειγόντων Περιστατικών των νοσοκομείων (ΤΕΠ).

Η ανάπτυξη Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και η δυνατότητα αντιμετώπισης οξέων προβλημάτων που πριν μερικές δεκαετίες απέβαιναν μοιραία για τον ασθενή, η ανάπτυξη θεραπευτικών τεχνικών όπως η θρομβόλυση στα οξέα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (ΟΙΕΕ) ή η αντιμετώπιση της νευρογενούς οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας κάνουν περισσότερο έντονη την ανάγκη της παρουσίας του νευρολόγου στην ομάδα

της επείγουσας φροντίδας τόσο για την αξιολόγηση των περιστατικών όσο και για την προτεινόμενη θεραπεία.

Τα περιστατικά που μπορεί να παρουσιαστούν σαν οξέα νευρολογικά προβλήματα στα ΤΕΠ είναι το Status Epilepticus, το οξύ ΑΕΕ, το κώμα και η οξεία νευρογενής αναπνευστική ανεπάρκεια ενώ άλλα όπως ο ίλιγγος, η οξεία κεφαλαλγία, η οξεία συγχυτικοδιεγερτική κατάσταση κ.ά. παρουσιάζουν διαγνωστικό πρόβλημα άλλοτε ήσσονος σημασίας και άλλοτε αποτελούν εκδήλωση σοβαρής διαταραχής που μπορεί να αποτελεί απειλή για τη ζωή του αρρώστου.

Ο περιορισμένος χρόνος ενός Συμποσίου στα πλαίσια Συνεδρίου με γενικότερα θέματα δεν επιτρέπει την

ανάπτυξη όλων των «νευρολογικών» προβλημάτων που θα μπορούσαν να εμφανισθούν στα ΤΕΠ. Για το λόγο αυτό επιλέξαμε να αναπτύξουμε εκείνα που θεωρήσαμε σαν συχνότερα εμφανιζόμενα σε ένα Γενικό Νοσοκομείο και πιο απειλητικά για τη ζωή του αρρώστου με τις πιο πρόσφατες απόψεις επί των διαγνωστικών, διαφοροδιαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων για την αντιμετώπιση τους:

- Status Epilepticus  
Εισηγητής: Παναγιώτης Ε. Αγγελιδάκης  
Επιμελητής Α΄ Νευρολογικού Τμήματος
- Οξεία νευρομυϊκή διαταραχή με αναπνευστική ανεπάρκεια  
Εισηγητής: Δημήτρης Ξ. Καρακάλος  
Αν. Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος
- Οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
Εισηγητής: Αντώνης Γ. Ταβερναράκης  
Αν. Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος
- Οξεία κεφαλαλγία  
Εισηγητής: Δημήτρης Σ. Κραβαρίτης  
Αν. Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος



# Status epilepticus

ΠΕ Αγγελιδάκης

## SUMMARY

**AGGELIDAKIS PE. Status Epilepticus.** Status epilepticus is a neurological emergency that requires prompt diagnosis and treatment, as delay is associated with a higher likelihood of poor response to treatment and worse outcome. Overall, mortality is 17% to 26%. Lorazepam has been well established as a first-line therapy. Subsequent steps are less established, for refractory status epilepticus pentobarbital remaining the gold standard. If a patient does not awaken after treatment, urgent continuous electroencephalogram should be obtained to rule out nonconvulsive seizure activity. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 357-362, 2009.*

**Key words:** Status epilepticus, epilepsy, seizure, nonconvulsive status epilepticus.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Status epilepticus είναι μια επείγουσα νευρολογική κατάσταση που απαιτεί άμεση διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Η θνησιμότητα κυμαίνεται από 17% έως 26%. Η καθυστερημένη ιατρική παρέμβαση έχει σαν αποτέλεσμα επιδείνωση της πρόγνωσης. Η λοραζεπάμη θεωρείται η πρώτη θεραπευτική επιλογή μας. Τα επόμενα βήματα θεραπευτικής αντιμετώπισης δεν είναι τόσο ευδιάκριτα. Η πεντοβαρβιτάλη παραμένει θεραπεία εκλογής για το ανθεκτικό status epilepticus. Εάν ο ασθενής δεν αναλαμβάνει μετά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, θα πρέπει να τεθεί σε συνεχή ηλεκτροεγκεφαλογραφική παρακολούθηση για να αποκλιστεί status epilepticus χωρίς σπασμούς. *Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 357-362, 2009.*

**Λέξεις κλειδιά:** Status epilepticus, επιληψία, κρίση, status epilepticus χωρίς σπασμούς.

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ – ΟΡΙΣΜΟΣ

Το status epilepticus αποτελεί μια από τις πιο δραματικές κλινικές εικόνες, δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή. Οι πρώτες περιγραφές του καταγράφονται στην ιατρική βιβλιογραφία σε Βαβυλωνιακό κείμενο που χρονολογείται στην 1<sup>η</sup> χιλιετία π.Χ. Ο Ιπποκράτης στο κεφάλαιο *Περί Επιδημιών*, περιγράφει με θαυμαστή ακρίβεια περίπτωση status epilepticus. Ο Thomas Willis το 1667 και ο Morgagni το 1761 αναφέρουν περιπτώσεις ασθενών που απεβίωσαν από

status epilepticus. Η πρώτη συστηματική μελέτη status epilepticus αποδίδεται στον Calmeil, το 1824, από παρουσίαση περιστατικών από την Salpêtrière και το άσυλο του Charenton. Η εισαγωγή της ηλεκτρο-εγκεφαλογραφίας στη μελέτη της επιληψίας, τεχνική που πρωτοεφαρμόστηκε στον άνθρωπο από τον Γερμανό ψυχίατρο, Berger, το 1929, συνέτεινε στην αναγνώριση ως status epilepticus κλινικών εικόνων, οι οποίες επειδή δεν εμφανίζονται με σπασμούς και κώμα δεν χαρακτηρίζονταν ως status epilepticus (1).

Η πρώτη προσπάθεια ακριβούς ορισμού του status epilepticus πραγματοποιήθηκε το 1962 στο 10<sup>ο</sup> «Ευρωπαϊκό Συνέδριο Επιληπτολογίας και Κλινικής

Νευροφυσιολογίας», που αναφερόταν σε επιληπτικές κρίσεις οι οποίες είναι παρατεταμένες ή επαναλαμβανόμενες τόσο συχνά έτσι ώστε να δημιουργούν μια μόνιμη και διαρκή επιληπτική κατάσταση. Σύμφωνα δε με την Διεθνή Ταξινόμηση των Επιληπτικών Κρίσεων ως *status epilepticus* χαρακτηρίζεται κάθε κρίση που διαρκεί περισσότερο από 30 min. ή επαναλαμβανόμενες κρίσεις στα μεσοδιαστήματα των οποίων ο ασθενής δεν αναλαμβάνει επίπεδο συνείδησης (2). Η επιλογή αυτής της χρονικής διάρκειας οριοθετήθηκε βάσει του ελάχιστου χρόνου όπου παρατηρήθηκε νευρωνική βλάβη στα πειραματικά μοντέλα (1983).

Μεταγενέστερα (1999), οι Lownstein et al (3), στηριζόμενοι στην υπόθεση της πειραματικής νευρωνικής βλάβης, υποστήριξαν ότι ο προσδιορισμός του *status epilepticus* είναι αβάσιμος, όσον αφορά την πολύπλοκη λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου και πρότειναν ότι δε θα πρέπει να περιμένουμε περισσότερο από 10 min. για να εφαρμόσουμε θεραπευτικό πρωτόκολλο *status epilepticus*.

Οι Treiman et al (4) καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι για πρακτικούς λόγους ως *status epilepticus* θα πρέπει να θεωρείται μία κρίση που επιμένει για περισσότερο από 5 min., επειδή ελάχιστες κρίσεις διαρκούν περισσότερο.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το *status epilepticus* παραμένει μια ιδιαίτερος σοβαρή και επικίνδυνη για την ζωή επείγουσα κατάσταση. Οι De Lorenzo et al (5) υπολογίζουν ότι προσβάλλει περίπου 150.000 ασθενείς ετησίως στις Ην. Πολ. Αμερικής.

Οι ασθενείς με γνωστή επιληψία αποτελούν μόνο το 1/3 αυτής της ομάδας και η απότομη απόσυρση της αντιεπιληπτικής αγωγής είναι η κυριότερη αιτία. Οι υπόλοιποι είναι κυρίως ενήλικες ασθενείς που εκδηλώνουν *status epilepticus* συνεπεία οξείας νευρολογικής συνδρομής ή συστηματικής νόσου.

Παλαιότερες μελέτες υπολογίζουν τη θνητότητα από *status epilepticus* σε 32-50%, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες εμφανίζουν πτώση της θνητότητας σε 3-35%, όπου ο θάνατος αποδίδεται κυρίως σε υποκείμενη νόσο παρά στις ίδιες τις ανθεκτικές κρίσεις (6).

Η μειωμένη θνητότητα συνδέεται ευθέως με την παιδική ηλικία, την αιτιολογία από απόσυρση αντιεπιληπτικής αγωγής ή με την κατάχρηση αλκοόλ. Η θνητότητα επιβαρύνεται κυρίως από ανοξαιμικά και ισχαιμικά συμβάματα, όπως επίσης και από τη μεγάλη διάρκεια (1-4 ώρες) του *status epilepticus*.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Το 1967 πρώτος ο Gastaut (2) διέκρινε δύο μεγάλες κατηγορίες *Status Epilepticus* βασιζόμενος αποκλειστικά στη σημειολογία των κρίσεων.

Η πρώτη κατηγορία συνιστά το γενικευμένο *status epilepticus* και

υποδιαιρείται σε:

- 1) γενικευμένο τονικοκλονικό *status epilepticus* και
- 2) *status epilepticus* χωρίς σπασμούς,

Η δεύτερη κατηγορία συνιστά το εστιακό *status epilepticus* και υποδιαιρείται σε:

- 1) απλό εστιακό *status epilepticus* και
- 2) σύμπλοκο εστιακό *status epilepticus*.

Στην κλινική πράξη είναι συχνά αδύνατον να ξεχωρίσουμε το γενικευμένο τονικοκλονικό *status epilepticus* από το *status epilepticus* εστιακής έναρξης με αμφοτερόπλευρη διασπορά.

Μέχρι τώρα έχουν γίνει διάφορες προτάσεις ταξινόμησης του *status epilepticus*, επειδή οποιαδήποτε ταξινόμηση που βασίζεται στον τύπο των κρίσεων δεν μπορεί να συμπεριλάβει την ευρεία ποικιλία της φαινομενολογίας των επιληπτικών επεισοδίων, ιδιαίτερα όσον αφορά το *status epilepticus* χωρίς σπασμούς (7).

- A. Γενικευμένο τονικοκλονικό *status epilepticus*. Είναι η πιο συχνή μορφή, κατά την οποία η μία τονικοκλονική κρίση διαδέχεται την άλλη χωρίς στα μεσοδιαστήματα ο ασθενής να ανακτά επαφή με το περιβάλλον(8).
- B. Εστιακό κινητικό *status epilepticus*. Συνίσταται από συνεχείς ρυθμικές ή όχι, συμμετρικές ή ασύμμετρες, βραχείας διάρκειας συσπάσεις μυϊκών ομάδων των άνω ή και των κάτω άκρων, του κορμού και του προσώπου. Το επίπεδο συνείδησης διατηρείται, αν και κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν κατά τη διάρκεια αυτών των επεισοδίων και αφαιρέσεις. Μερικές φορές εξελίσσεται σε γενικευμένο τονικοκλονικό *status epilepticus*.
- Γ. Ο όρος «*status epilepticus* χωρίς σπασμούς» είναι μία ευρεία έννοια που χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα πλούσιο φάσμα ηλεκτρο-εγκεφαλογραφικής παρατεταμένης δραστηριότητας χωρίς κινητικά φαινόμενα στο οποίο κυριαρχεί κλινικά η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Οι ΗΕΓ καταγραφές χαρακτηρίζονται από τυπικές αιχμές / βραδέα κύματα με συχνότητα 3-3,5 Hz, ρυθμικά, γενικευμένης κατανομής, σύγχρονα και συμμετρικά. Άλλοτε μπορεί να παρατηρηθούν άτυπα συμπλέγματα αιχμών /βραδέων κυμάτων με συχνότητα <3Hz, ασυμμετρία, ή ρυθμική δρα-

στηριότητα με αιχμές υψηλού δυναμικού διαλείποντως. Αυτές οι εκφορτίσεις μπορεί να καταγράφονται σταθερά ή επαναληπτικά με βραχείες παύσεις. Προϊόντος του χρόνου διαφοροποιούνται σε μορφολογία, ύψος δυναμικού και συχνότητα, με περιόδους φυσιολογικού διαγράμματος.

Όταν απουσιάζουν παθογνωμονικά χαρακτηριστικά, η ταχεία χορήγηση I.V. διαζεπάμης επιβεβαιώνει την κριτική φύση της κατάστασης.

Στο *status epilepticus* χωρίς σπασμούς ανήκουν:

- Αφαιρετικό *status epilepticus*:

Συμβαίνει σε ποσοστό 10-20% των περιστατικών ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας. Μπορεί να συνοδεύεται από τις των βλεφάρων ή μυοκλονίες. Ορισμένες φορές τερματίζεται με μια τονικοκλονική κρίση, που όμως αν δεν αντιμετωπισθεί, οδηγεί συχνά σε τονικοκλονικό *status*.

- Εστιακό *status epilepticus* με σύμπλοκη σημειολογία:

Ο ασθενής ευρίσκεται σε παρατεταμένη, συγχυτική κατάσταση. Σπανιότατα μεσολαβούν διαστήματα ανάκτησης του επιπέδου συνείδησης, συνήθως μικρής διάρκειας, που δύσκολα γίνονται αντιληπτά. Παλαιότερα ονομαζόταν «λυκοφωτική κατάσταση», ψυχοκινητικό *status epilepticus* ή κροταφικό *status*.

Είναι συνήθως κροταφικής προέλευσης, αλλά μπορεί να είναι και μετωπιαίας.

Κατά τη διάρκειά του ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει διαταραχές της συμπεριφοράς, του αυτονόμου, έως και stupor. Σε αντίθεση με το αφαιρετικό *status* σπάνια τερματίζεται με τονικοκλονική κρίση και δε συνοδεύεται από μυοκλονίες των βλεφάρων. Θεωρείται καλής προγνώσεως, αλλά θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρές διαταραχές μνήμης.

#### Δ. Συνεχής μερική επιληψία (*Epilepsia Partialis Continua of Kozhevnikov*):

Η έναρξή της μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι πιο πιθανή προ των δεκαέξι ετών, στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Η επίπτωση είναι πολύ μικρή, πιθανά μικρότερη από ένα νέο περιστατικό ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Η Συνεχής μερική επιληψία μπορεί να είναι συνέπεια μίας ευρείας ποικιλίας ετερογενών νευρολογικών παθολογικών καταστάσεων, όπως εστιακές βλάβες εγκεφάλου, εγκεφαλοπάθειες, ή και φαρμακευτικής αιτιολογίας. Κλινικά εκδηλώνεται με την αιφνίδια εμφάνιση ήπιων συσπάσεων κλονικών, ρυθμικών ή άρρυθμων, συνήθως μικρών ομάδων μυών, χωρίς σωματοτοπική επέκταση ή σχέση, που μπορεί να διαρκούν ώρες, ημέρες, εβδομάδες ή σπάνια και μήνες (9).

#### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ STATUS EPILEPTICUS

Στις περισσότερες περιπτώσεις το *status epilepticus* είναι το αποτέλεσμα μη ελεγχόμενης επιληψίας. Η κακή φαρμακευτική ρύθμιση, η μη συμμόρφωση του ασθενούς στις οδηγίες του ιατρού του, η περίοδος διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής, η φαρμακοανθεκτικότητα και τέλος η κατάχρηση του αλκοόλ είναι οι συνήθεις αιτίες που προκαλούν *status epilepticus*. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις περιλαμβάνονται νευρολογικές παθήσεις και παθολογικές καταστάσεις ποικίλης αρχής που μπορούν να προκαλέσουν *status epilepticus* (10).

• Νευρολογικές παθήσεις που μπορούν να προκαλέσουν *status epilepticus*:

- Λοιμώδες νόσημα Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (εγκεφαλίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, εγκεφαλικό απόστημα)
- Αγγειακού τύπου βλάβη (ισχαιμικό ή αιμορραγικό επεισόδιο, υπαραχνοειδής αιμορραγία, ενδοκιλιακό αιμάτωμα)
- Κρανιοεγκεφαλική κάκωση, εγκεφαλική θλάση και υποσκληρίδιο αιμάτωμα.
- Όγκος εγκεφάλου
- Απομυελινωτικές παθήσεις.

• Παθολογικές καταστάσεις ποικίλης αρχής που μπορούν να προκαλέσουν *status epilepticus*:

- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (πτώση του νατρίου, του ασβεστίου, του μαγνησίου ή του φωσφόρου)
- Γλυκαιμικές διαταραχές (υπογλυκαιμία ή και υπεργλυκαιμία με υπερωσμωτική κατάσταση)
- Έλλειψη πυριδοξίνης
- Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, εκλαμψία, Posterior Reversible encephalopathy
- Ηπατική, Νεφρική ανεπάρκεια
- Πολυσυστηματικό νόσημα (SLE)
- Σηπτική κατάσταση

• Φάρμακα που σχετίζονται με ελάττωση του αντιεπιληπτικού ουδού:

- Αντικαταθλιπτικά, με κύριους εκπρόσωπους τη μαπροτιλίνη, βουπροπιόνη και τα τρικυκλικά.
  - Αντιβιοτικά: ιμιπενέμη, πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες, ισονιαζίδη και μετρονιδαζόλη.
  - Αντιισταμινικά, συμπεριλαμβανομένης της διφαινυδραμίνης.
  - Νευροληπτικά, ειδικά κλοζαπίνη και χλωροπρωμαζίνη.
- Λίθιο, θεοφυλλίνη, μη οπιούχα ναρκωτικά, όπως η προποξυφαίνη, μεπεριδίνη και η φεντανύλη, η λιδοκαΐνη, η μπρακλοφαΐνη και η φλουμαζενίλη, που είναι ανταγωνιστές των βενζοδιαζεπινών.



## ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ STATUS EPILEPTICUS

Σε πειραματικά μοντέλα η πρόκληση ηλεκτρογενώς επιληπτικής κατάστασης οδηγεί σε μακρόχρονη αυτόματη εμφάνιση επιληψίας(11). Στον άνθρωπο ως δείκτης νευρωνικής βλάβης έχει χρησιμοποιηθεί η νευροενολάση, γλυκολυτικό ένζυμο που ανευρίσκεται κυρίως εντός των νευρώνων. Μετά από *status epilepticus* χωρίς σπασμούς καταγράφονται αυξημένα επίπεδα στον ορό του αίματος αυτών των ασθενών. Απεικονιστικές μελέτες με MRI αναφέρουν την ανάπτυξη οξείας εξοίδησης του ιππόκαμπου, που όψιμα εξελίσσεται σε ατροφία, εικόνα συμβατή με *mesial temporal sclerosis*.

Άλλοι συγγραφείς σημειώνουν σημαντική απώλεια πυραμιδικών κυττάρων. Οι χρόνιες συνέπειες της απώλειας νευρωνικών κυττάρων αλλοιώνουν το φυσιολογικό συναπτικό δίκτυο, με αποτέλεσμα εστιακή η διάχυτη φλοιϊκή βλάβη. Σε αυτές αποδίδονται γνωσιακές μεταβολές. Αν αυτές αφορούν νευρωνική απώλεια κυττάρων ιππόκαμπου ερμηνεύουν τα ελλείμματα μνήμης που παρατηρούνται κάποιες φορές.

Ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στις συνέπειες του *status epilepticus*. Είναι οι περιοχές που έχουν υψηλή δραστηριότητα υποδοχέων διεγερτικών αμινοξέων. Τέτοιες περιοχές είναι ο ιππόκαμπος, τα πυραμιδικά κύτταρα της παρεγκεφαλίδας, η αμυγδαλή, ο θάλαμος και η μέση φλοιώδης στοιβάδα. Βλάβες σε αυτές τις περιοχές μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη δυσλειτουργία της μνήμης, της ισορροπίας, του συναισθήματος και σε γενικευμένη έκπτωση της γνωστικής ικανότητας.

Παρατεταμένες κρίσεις αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικής βλάβης από την άθροιση ενδοκυτταρίως ιόντων Ca με συνέπεια την αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης, την εξάντληση των ενεργειακών εφεδρειών, και το σχηματισμό νέων συναπτικών δικτύων, επιληπτογόνων.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ STATUS EPILEPTICUS

Το *status epilepticus* παθοφυσιολογικώς εκφράζεται με συμπαθητική υπερδραστηριότητα, δηλαδή, με αύξηση των κατεχολαμινών που κυκλοφορούν στη συστηματική κυκλοφορία, με άμεσες συνέπειες την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και τη διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας.

Αυτή η συμπαθητική υπερδραστηριότητα προκαλεί την παρασυμπαθητική

Απάντηση (12). Έτσι αρχίζει ένας φαύλος κύκλος που καθιστά επιτακτική την πρώιμη αναγνώριση του *status epilepticus* και την άμεση αντιμετώπισή του.

Το *status epilepticus* οδηγεί σε μεταβολική οξέωση, υπερθερμία, ραβδομυόλυση, κακώσεις με αυξημένη πιθανότητα κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και καταγμάτων. Η απώλεια των αντανακλαστικών προστασιών των αεροφόρων οδών είναι συνήθεις στους ασθενείς αυτούς και οδηγεί με βεβαιότητα στην πνευμονία από εισρόφηση. Η συμπαθητική υπερδραστηριότητα αυξάνει την πνευμονική αρτηριακή πίεση με συνέπεια το νευρογενές πνευμονικό οίδημα.

Οι μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ένα *status epilepticus* είναι:

- Υπερκαλιαιμία, που οφείλεται δευτεροπαθώς στη μεταβολική οξέωση και τη μυϊκή νέκρωση.
- Αρχικώς υπεργλυκαιμία, οφειλομένη στην έκκριση κατεχολαμινών. Το παρατεταμένο *status epilepticus* θα προκαλέσει την αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης με πιθανό αποτέλεσμα την υπογλυκαιμία.
- Η αύξηση της CPK από την ραβδομυόλυση μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Μελέτη του ENY, σε ασθενείς με *status epilepticus*, που δεν οφειλόταν σε λοιμώδες αίτιο, έδειξε πλειοκυττάρωση στο 22.5% των ασθενών, ενώ μια ελαφρά αύξηση του λευκώματος πιθανά αντανακλά διάσπαση του αιματεγκεφαλικού φραγμού.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ STATUS EPILEPTICUS

Η ταχύτητα θεραπευτικής δράσης είναι το κλειδί στην αντιμετώπιση του *status epilepticus*. Για πρακτικούς σκοπούς η θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν υπάρχει επιληπτική δραστηριότητα μεγαλύτερη των 5 λεπτών. Αρχικά θα πρέπει να υποστηρίζονται οι βασικές ζωτικές λειτουργίες. Χορήγηση οξυγόνου, παρακολούθηση ζωτικών λειτουργιών και διατήρηση της βατότητας των ανώτερων αεροφόρων οδών είναι το πρωταρχικό μας μέλημα.

Η ανάγκη για διαθεσιμότητα ενδοφλέβιας οδού είναι άμεση, ενώ η διορθική χορήγηση βενζοδιαζεπινών είναι μια εναλλακτική λύση, αν καθυστερεί η τοποθέτηση της γραμμής (13).

Πρέπει να ληφθεί άμεσα stick σακχάρου και να χορηγηθούν 100 mg θειαμίνης και 50 ml 50% γλυκόζης εάν τα επίπεδα του σακχάρου του ορού του αίματος του ασθενούς είναι άγνωστα ή χαμηλά. Εάν οι κρίσεις οφείλονται σε μεταβολική διαταραχή η διόρθωσή της είναι πρωταρχικής σημασίας παρά η χορήγηση αντιεπιληπτικής φαρμακευτικής αγωγής.

Εμπύρετο, υποξία ή υπόταση θα πρέπει να αντιμετωπιστούν διότι επιδεινώνουν τις κρίσεις και την επικείμενη νευρωνική βλάβη. Ιστορικό επιληψίας, κατάχρησης αλκοόλ, πιθανής υποκείμενης νευρολογικής συνδρομής, μαρτυρίας της έναρξης του *status*



epilepticus, απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου, χρήση φαρμάκων που ελαττώνουν τον αντιεπιληπτικό ουδό θα πρέπει να ελεγχθούν μόλις ο ασθενής πρωτοαντιμετωπιστεί.

#### Θεραπευτικό πρωτόκολλο:

Στην διάρκεια του πρώτου πεντάλεπτου θα πρέπει να τεθεί η διάγνωση, να χορηγηθεί οξυγόνο, να τεθούν δύο ενδοφλέβιες γραμμές, ΗΚΓ, να σταλούν αιματολογικές εξετάσεις που θα περιλαμβάνουν και τροπονίνη, αέρια αίματος, CPK, επίπεδα τοξικών ουσιών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Στο δεύτερο πεντάλεπτο θα πρέπει να χορηγηθούν I.V. 100mg θειαμίνης και 50ml ορού 50% γλυκόζης, εκτός αν είναι γνωστά τα επίπεδα σακχάρου του ορού του αίματος του ασθενούς, και 4 mg λοραζεπάμης που μπορούν να επαναχορηγηθούν, αν δεν διακοπούν οι σπασμοί, στο επόμενο πεντάλεπτο.

Αν δεν υπάρχει η δυνατότητα I.V. χορήγησης μπορούν να χορηγηθούν 20 mg διαζεπάμης διορθικά.

Όταν οι κρίσεις επιμένουν στο πρώτο εικοσάλεπτο θα χορηγηθούν βαλπροϊκό οξύ 30 mg/kg ή φαινυτοϊνη 20 mg/kg με ρυθμό έγχυσης 150 mg/min υπό ΗΚΓ παρακολούθηση και έλεγχο της Α.Π.

Οι περισσότεροι συγγραφείς ορίζουν ως ανθεκτικό status epilepticus αυτό που διαρκεί πέραν της εφαρμογής της πρώτης και της δεύτερης γραμμής θεραπευτικής αγωγής. Η πιθανότητα ανθεκτικού status epilepticus αυξάνει όσο καθυστερεί η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής.

Εάν οι κρίσεις επιμένουν, θα πρέπει να επιλέξουμε μια από τις παρακάτω δυνατότητες: 1) Συνεχή I.V. έγχυση μιδαζολάμης, φόρτιση μέχρι 2 mg/kg με ρυθμό 2,5 mg/kg/h. 2) Συνεχή I.V. έγχυση προπροφόλης με ρυθμό 2mg/kg/h μέχρι μέγιστης φόρτισης 10mg/kg

Όταν οι κρίσεις επιμένουν πέραν της πρώτης ώρας, παρά τα μέτρα που έχουμε λάβει επιβάλλεται η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, υπό γενική αναισθησία και συνεχής χορήγηση πεντοβαρβιτάλης με φόρτιση 5mg/kg με στόχο να καταργηθεί η επιληπτική δραστηριότητα στις ΗΕΓ καταγραφές.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση θεωρείται επιτυχής εάν η κινητική και ΗΕΓ δραστηριότητα σταματήσει εντός είκοσι λεπτών από την έναρξη της φαρμακευτικής αντιμετώπισης και δεν υποτροπιάσει εντός του επομένου δωδεκαώρου. Σε όλους τους ασθενείς που έχει εφαρμοστεί συνεχής έγχυση φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να συνεχιστεί για 12 με 24 ώρες μετά την διακοπή των κρίσεων οπότε και προοδευτικά θα διακοπή. Ο κίνδυνος υποτροπής εξαρτάται από την πρωτογενή αιτία του status epilepticus και ανέρχεται

σε 25% για τους ασθενείς με επιληψία, ενώ είναι 100% για τους ασθενείς που το status epilepticus οφείλεται σε προοδευτική συμπτωματική νόσο.

#### Σχόλια θεραπευτικού πρωτοκόλλου.

##### Οι Επόμενοι στόχοι.

Αν και η ενδοφλέβια χορήγηση λοραζεπάμης είναι αποδεδειγμένα μια εξαιρετική πρώτη γραμμή θεραπευτική αγωγή, τα επόμενα στάδια δεν είναι τόσο ευδιάκριτα. Το πρόσφατα διαθέσιμο αντιεπιληπτικό φαρμακευτικό σκεύασμα λεβεπιρασετάμη είναι υπό διερεύνηση, ενώ η ρινική χορήγηση μιδαζολάμης φαίνεται να προσφέρει καλά αποτελέσματα στην πρωτογενή αντιμετώπιση του status epilepticus εκτός νοσοκομείου ελαττώνοντας τους χρόνους παροχής φαρμακευτικής βοήθειας και την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικού status epilepticus. Η εκπαίδευση για την επίπτωση των υποκλινικών κρίσεων και του status epilepticus χωρίς σπασμούς είναι σημαντική. Η διάγνωση συνήθως καθυστερεί με αποτέλεσμα την επιδείνωση της πρόγνωσης. Η εξοικείωση με τις διαγνωστικές δυσχέρειες της ερμηνείας του ΗΕΓ και η ανασκόπηση ταυτόχρονης video-καταγραφής και κρίσεων προσφέρει πολλά στην ικανότητα μας να διακρίνουμε κριτικές καταστάσεις, εγκεφαλοπαθητικές ή τεχνικά σφάλματα.

Το status epilepticus χωρίς σπασμούς παραμένει μια υποδιαγνωσμένη οντότητα. Θα πρέπει να το υποπτευόμαστε για οποιονδήποτε ασθενή υπάρχει ανεξήγητη βλάβη του επιπέδου συνειδήσεως ή διακύμανση της εγρήγορης. Ειδικά αν υπάρχει ιστορικό κρίσεων, παραγόντων κινδύνου επιληψίας ή μετά από status epilepticus με σπασμούς που ο ασθενής δεν αναλαμβάνει.

Οι επόμενοι στόχοι στην ανάπτυξη αποτελεσματικότερης θεραπείας του status epilepticus είναι η νευροπροφύλαξη. Νευροπροστατευτικοί παράγοντες είναι η υποθερμία, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων γλουταμικού, οι αναστολείς των διαύλων Ca, αντιοξειδωτικές ενώσεις και η ερυθροποιητίνη. Οι σύγχρονες τεχνικές, όπως η MRI με ακολουθίες διάχυσης, η λειτουργική MRI και η MRI φασματοσκοπία αναμένεται να προσθέσουν πληροφορίες στην καλύτερη αντιμετώπιση του status epilepticus.

Οι δυνατότητες της τεχνολογίας μας επιτρέπουν τώρα την μελέτη της εγκεφαλικής αιματικής ροής, τον εγκεφαλικό μεταβολισμό και της συνεχούς παρακολούθησης της ενδοκράνιας πίεσης. Περιμένουμε η βοήθεια τους να μας οδηγήσει σε αποτελεσματικότερη θεραπεία του status epilepticus.

**ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Νικ. Μπαλάκα : Κλινικά και Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά παρατηρήσεις επί 38 περιπτώσεων καταστάσεως επιληπτικής επαλληλίας. Διατριβή επί Διδακτορία. Αθήνα 1973.
2. Gastaut H. Classification of status epilepticus. *Adv Neurol* 1983;34:15-35.
3. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-122.
4. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792-8.
5. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, et al. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:316-25.
6. DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, et al. Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 1992;33(Suppl 4):S15-25.
7. Walker M, Cross H, Smith S et al : Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research. Foundation Workshop Reports . *Epileptic Disord* 2005; 7 (3): 253-96.
8. Τριανταφύλλου Ν. Ι.: Τα επείγοντα επιληπτικά περιστατικά και η αντιμετώπιση τους. Η Επιληψία και η Θεραπεία της. Η γωνιά του βιβλίου. Αθήνα 2006.
9. Panayiotopoulos CP: Epilepsia partialis continua of Kozhevnikov. The Epilepsies. Bladon Medical Publishing. Oxfordshire 2005.
10. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):483-8.
11. Lothman EW, Bertram EH, Bekenstein JW, et al. Self-sustaining limbic status epilepticus induced by 'continuous' hippocampal stimulation: electrographic and behavioral characteristics *Epilepsy Res* 1989;3:107-19.
12. Simon RP. Physiologic consequences of status epilepticus. *Epilepsia* 1985;26(Suppl 1): S58-66.
13. Hiba A, Lawrence J. Treatment of status epilepticus. *Semin Neurol* 2008; 28 :432-354.

# Νευρομυϊκές διαταραχές και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια

Δ Καράκαλος

## SUMMARY

**KARAKALOS D. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure.** Patients with neuromuscular diseases, frequently experience acute respiratory failure. The most common causes are Guillain-Barri syndrome and Myasthenia Gravis. Clinical examination is of vital importance, in order to look for the earliest signs of respiratory muscle weakness and of the upper airway compromise. These patients may require admission in an Intensive Care Unit, endotracheal intubation and mechanical ventilatory support. The decision of the appropriate timing of intubation, of patients with neuromuscular weakness, should be based primarily on the rate of respiratory decline and Pulmonary Function Tests, including monitoring of Vital Capacity(VC), maximum inspiratory pressure(PImax) and maximum expiratory pressure(PEmax). It is prudent to intubate these patients electively, before they encounter aspiration or frank respiratory failure. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 363-370, 2009.**

**Key words:** Neuromuscular disease, acute respiratory failure, GBS, MG, Pulmonary Function Tests, VC, PImax, PEmax, elective intubation.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με νευρομυϊκές παθήσεις, παρουσιάζουν συχνά οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Τα κοινότερα αίτια είναι το σύνδρομο Guillain-Barri και η Βαριά Μυασθένεια (Myasthenia Gravis). Ο ρόλος της κλινικής εξέτασης είναι σημαντικός, για την αναζήτηση των πρωιμότερων σημείων της αδυναμίας των αναπνευστικών μυών και της δυσλειτουργίας των ανώτερων αεραγωγών. Αυτοί οι ασθενείς, μπορεί να χρειασθούν εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η απόφαση για τον κατάλληλο χρόνο της διασωλήνωσης, των ασθενών με νευρομυϊκή αδυναμία, πρέπει να βασίζεται κατά κύριο λόγο στο ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και στις Λειτουργικές Δοκιμασίες του Πνεύμονα. Αυτές περιλαμβάνουν την παρακολούθηση της ζωτικής χωρητικότητας (VC), της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (PImax) και της μέγιστης εκπνευστικής πίεσης (PEmax). Είναι συνετό οι ασθενείς να διασωληνώνονται επιλεκτικά, πριν εμφανίσουν εισρόφιση ή σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 363-370, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Νευρομυϊκές παθήσεις, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο Guillain-Barri, Βαριά Μυασθένεια (Myasthenia Gravis), Λειτουργικές Δοκιμασίες του Πνεύμονα, ζωτική χωρητικότητα (VC), μέγιστη εισπνευστική πίεση(PImax), μέγιστη εκπνευστική πίεση(PEmax), επιλεκτική διασωλήνωση.

Αρκετές νευρομυϊκές παθήσεις, με οξεία, ταχέως επιδεινούμενη μυϊκή αδυναμία, μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε αυτές τις παθήσεις περιλαμβάνονται: το σύνδρομο Guillain-Barré (GBS), η βαριά μυασθένεια (MG), το σύνδρομο Lambert Eaton (LEMS), η αλλαντίαση, οι τοξικές νευροπάθειες π.χ. από οργανοφωσφορικά ή από βαρέα μέταλλα, η πολιομυελίτις, η πολιομυοσίτις και η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (ALS). *Οι νευρομυϊκές παθήσεις, που οδηγούν συχνότερα σε αναπνευστική ανεπάρκεια και εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), είναι το σύνδρομο Guillain-Barré και η Βαριά Μυασθένεια.* (1).

**Διάγνωση των αιτίων, που προκαλούν οξεία νευρομυϊκή αναπνευστική ανεπάρκεια**

#### **Προσβολή των κινητικών νευρώνων του νωτιαίου μυελού**

Οι κοινότερες παθήσεις από βλάβη του κινητικού νευρώνα, που μπορεί να προκαλέσουν νευρομυϊκή αναπνευστική ανεπάρκεια είναι η πολιομυελίτις και η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση. Η πολιομυελίτις, μάλιστα, συνδέεται ιστορικά με το μηχανικό αερισμό και την ανάπτυξη των ΜΕΘ. Η επιδημία της νόσου, στο τέλος της δεκαετίας του '40 και τις αρχές του '50, οδήγησε στην ανάπτυξη των αναπνευστήρων θετικής πίεσης. (2)

**Πολιομυελίτις** οφείλεται σε πικορναϊό. Λίγες ημέρες μετά από μικρό πυρετό και μυαλγίες, εμφανίζονται σημεία άσηπτης μηνιγγίτιδας και παραλύσεις. Η παράλυση είναι χαλαρή, ασύμμετρη, με ευρεία κατανομή και τάση να επικρατεί στα κάτω άκρα, τον κορμό και τα κατώτερα κρανιακά νεύρα. Η αναπνευστική δυσλειτουργία μπορεί να προσβληθεί με διάφορους τρόπους. Από άμεση προσβολή των αναπνευστικών κινητικών πυρήνων, με αποτέλεσμα την παράλυση του διαφράγματος ή άλλων αναπνευστικών μυών. Επίσης, η προσβολή των πυρήνων των κατώτερων κρανιακών νευρών, έχει σαν αποτέλεσμα την απόφραξη των ανωτέρων αεραγωγών, κατακράτηση των εκκρίσεων και εισρόφηση. Μπορεί ακόμα, να προσβληθεί άμεσα το προμηκικό καρδιαναπνευστικό κέντρο, με συνέπεια την εμφάνιση ανώμαλης αναπνοής, άπνοιας και δυσαυτονομίας. Στη διάγνωση, εκτός από την κλινική εικόνα συμβάλλουν η εξέταση του ENY (δείχνει πλειοκυττάρωση και αύξηση της πρωτεΐνης) και το ηλεκτρονευρογράφημα/ηλεκτρομυογράφημα (ΗΝ/ΜΓ), που παρουσιάζει διάσπαρτα δυναμικά απονεύρωσης και φυσιολογικές αισθητικές ταχύτητες αγωγής. (3)

**Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (ALS)**, είναι μια

προοδευτικά εξελισσόμενη, εκφυλιστική νόσος του κινητικού νευρώνα, άγνωστης αιτιολογίας, με μέση επιβίωση 3-4 χρόνια. Κλινικά, η κοινότερη αρχική εμφάνιση είναι η ασύμμετρη μυϊκή αδυναμία και ατροφία των περιφερικών μυών των άκρων (80%). Η προσβολή των προμηκικών μυών, είναι το επόμενο πιο συχνό αρχικό σύμπτωμα (20%). Με την εξέλιξη της νόσου, επιπροστίθενται και σημεία προσβολής του ανώτερου κινητικού νευρώνα (σπαστικότητα και αύξηση των αντ/σεων), ενώ απουσιάζουν οι αισθητικές διαταραχές. Επίσης, οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά κράμπες και δεσμιδώσεις των μυών. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως σε κλινικά κριτήρια και επιβεβαιώνεται ηλεκτροδιαγνωστικά με τη διαπίστωση της διάσπαρτης απονεύρωσης των σκελετικών μυών. Η αναπνευστική ανεπάρκεια οφείλεται στη χρόνια προοδευτική απονεύρωση των αναπνευστικών μυών. Αρχικά υπάρχει δύσπνοια στην προσπάθεια και αργότερα και σε ηρεμία. Συχνά υπάρχει υπερκαπνία, παράλληλα με την εμφάνιση επιπλοκών, όπως η εισρόφηση και η πνευμονία. Η αδυναμία των αναπνευστικών μυών, ως αρχικό σύμπτωμα της ALS, είναι σπάνια (1-3% όλων των περιπτώσεων ALS). (4) Άνω του 90% των ασθενών με ALS καταλήγουν από αναπνευστική ανεπάρκεια, αλλά όχι από οξεία αναπνευστική έκπτωση. (5)

#### **Περιφερική Νευροπάθεια**

Κλινικά, η διάγνωση της περιφερικής νευροπάθειας, γίνεται με τη διαπίστωση της προοδευτικά επιδεινούμενης, συνήθως ανιούσας παράλυσης, που συνδυάζεται με παραισθησίες, αισθητικές διαταραχές και μείωση ή κατάργηση των οστεοτενόντιων αντανάκλασεων. Το κοινότερο αίτιο περιφερικής νευροπάθειας, που προκαλεί αναπνευστική παράλυση, είναι το GBS. Άλλες περιφερικές νευροπάθειες που πρέπει να αποκλεισθούν είναι: η νευροπάθεια της οξείας διαλείπουσας πορφυρίας, οι τοξικές νευροπάθειες από οργανοφωσφορικά ή από βαρέα μέταλλα (αρσενικό, θάλλιο), νευροπάθειες στο πλαίσιο αγγειίτιδας (συστηματικός ερυθματώδης λύκος, οζώδης πολυαρθρίτις), νευροπάθεια της διφθερίτιδας.

**Το σύνδρομο Guillain-Barré (GBS)** αφορά μία ομάδα νοσημάτων των περιφερικών νευρών, ανοσολογικής αρχής. Η κοινότερη μορφή του συνδρόμου (75% των περιπτώσεων), χαρακτηρίζεται από την εστιακή απομυελίνωση των ριζών, των περιφερικών και των κρανιακών νευρών και ορίζεται ως Οξεία Φλεγμονώδης Απομυελινωτική Πολυνευροπάθεια (ΑΙΔΡ). Έχει ετήσια επίπτωση 0,6 -1,9 /100000 κατοίκους. (6) Στα 2/3 των ασθενών, 1 έως 3 εβδομάδες πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων, προηγείται λοίμωξη του αναπνευστικού, γριππώδης συνδρομή ή διαρροϊκό



σύνδρομο. Οι συχνότερα ανευρισκόμενοι λοιμώδεις παράγοντες είναι: CMV (13%), EBV(10%), Mycoplasma pneumoniae (5%), Campilobacter jejuni(13-72%).(7) Η διάγνωση βασίζεται σε μία ομάδα κλινικών κριτηρίων. Κύρια χαρακτηριστικά αποτελούν η προοδευτικά εξελισσόμενη κινητική αδυναμία των άκρων και η κατάργηση των αντανάκλασεων. Η αδυναμία είναι συμμετρική και έχει ανιούσα πορεία από τα κάτω άκρα, στην πλειονότητα των ασθενών. Μπορεί να υπάρχουν ήπιες αισθητικές διαταραχές (δυσαισθησίες στο 50%). Σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών, (φθάνει μέχρι 65%), υπάρχει συμμετοχή του αυτονόμου, και εκδηλώνεται με αρρυθμίες, ορθοστατική υπόταση και υπέρταση.(6) Η προσβολή των κρανιακών νεύρων είναι συχνή(70%) και αφορά την πάρεση του προσωπικού νεύρου, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, και παρέσεις των στοματοφαρυγγικών μυών.(8) Η νόσος έχει μονοφασική πορεία και η εξέλιξη της μέχρι το μέγιστο έλλειμμα, δεν υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες (90% των ασθενών). Εξέλιξη πέραν των 2 μηνών σχετίζεται με Χρόνια Φλεγμονώδη Απομυελινωτική Πολυνευροπάθεια (CIDP). Μετά από φάση σταθεροποίησης 2-4 εβδομάδων αρχίζει η περίοδος αποκατάστασης. Η εξέταση του ENY δείχνει τον χαρακτηριστικό λευκωματοκυτταρικό διχασμό, (αύξηση του ολικού λευκώματος με φυσιολογικά κύτταρα), μετά την πρώτη εβδομάδα. Στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο διαπιστώνονται χαρακτηριστικά απομυελίνωσης. Η διάγνωση τίθεται σε αμφισβήτηση όταν υπάρχουν εκδηλώσεις όπως: παραμονή ασυμμετρίας των παρέσεων για μακρό διάστημα, ύπαρξη επιπέδου υπαισθησίας, εμμένουσες ή εξ αρχής εγκατασταθείσες ορθοκυστικές διαταραχές, αύξηση των μονοκυττάρων η παρουσία πολυμορφοπυρήνων στο ENY.(8)

**Οξεία διαλείπουσα πορφυρία** Πρόκειται για κληρονομικό νόσημα. Μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό επικρατητικό τύπο κληρονομικότητας. Πρίν από την εμφάνιση της νευροπάθειας προηγείται, συνήθως, κρίση οξέος κοιλιακού πόνου, εμετοί και ψυχωσικές εκδηλώσεις. Η αδυναμία είναι ανιούσα από τα κάτω άκρα ή ξεκινάει κεντομελικά από τα άνω και επεκτείνεται στον κορμό και τα κάτω άκρα. Τα αντανάκλαστα είναι καταργημένα, μπορεί να συνυπάρχει πάρεση του προσωπικού νεύρου και παραισθησίες. Στα ούρα ανευρίσκεται αυξημένο ουροχολινογόνο και δ-αμινολεβουλινικό οξύ.(9)

**Πολυνευροπάθεια αγγειίτιδας** Σπάνια, μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια, όταν συνυπάρχει συστηματική νόσος με δερματική, νεφρική και πνευμονική προσβολή. Κλινικά έχει την εικόνα της πολλαπλής, επικαλυπτό-μενης, πολυνευροπάθειας. Οι αδυναμικές εκδηλώσεις, στην έναρξη της νόσου, είναι

ασύμμετρες και εξελίσσονται γρήγορα σε γενικευμένη αδυναμία. Συνοδεύονται από αισθητικές διαταραχές και καυστικό δυσαισθητικό πόνο. Η ΤΚΕ είναι αυξημένη. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία νεύρου.(10)

**Νευροπάθεια από αρσενικό** Πρέπει να είναι αρκετά σοβαρή, ώστε να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια. Είναι αισθητικοκινητικού τύπου πολυνευροπάθεια. Συχνά υπάρχουν ή προηγούνται συμπτώματα και σημεία εγκεφαλοπάθειας και συστηματικού νοσήματος. Στο αρχικό στάδιο, η κλινική εικόνα καμιά φορά μοιάζει με το GBS. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος μπορεί να δείξει αποκλεισμό αγωγιμότητας και μείωση ταχυτήτων, πριν από την εμφάνιση της τυπικής εικόνας της αξονικής εκφύλισης. Στην εξέταση ούρων ανευρίσκεται αυξημένο επίπεδο αρσενικού.(11)

### Διαταραχές της Νευρομυϊκής Σύναψης

Εκτός από τη βαριά μυασθένεια, άλλα αίτια διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης είναι η αλλαντίαση, το σύνδρομο Lambert Eaton (LEMS), ο φαρμακευτικός αποκλεισμός της ΝΜΣ.

**Η βαριά μυασθένεια (Myasthenia Gravis-MG),** είναι μία σπάνια αυτοάνοση διαταραχή της νευρομυϊκής μεταβίβασης, που προκαλείται από αντισώματα κατά των μετασυναπτικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 20/100 000. (12)Στις νεότερες ηλικίες, <40 ετών, επικρατεί στις γυναίκες (Γ:Α=7:3) και στις μεγαλύτερες ηλικίες, >50ετών, στους άνδρες (Α:Γ=3:2). Κλινικά, χαρακτηρίζεται από τη διακύμανση της έντασης της μυϊκής αδυναμίας στη διάρκεια της ημέρας και την επιδείνωση της αδυναμίας μετά από κόπωση. Η διπλωπία και η βλεφαρόπτωση αποτελούν το πρώτο σύμπτωμα στην πλειονότητα των ασθενών. Η πορεία της νόσου ποικίλλει, όμως το 85-90% των ασθενών με οφθαλμική μορφή θα αναπτύξουν προμηκικές εκδηλώσεις, (που εκδηλώνονται με δυσφαγία και δυσαρθρία) ή γενικευμένη αδυναμία, μέσα σε 3 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η διάγνωση υποστηρίζεται από: 1. φαρμακολογική δοκιμασία, με εδροφώνιο (test Tensilon), που προκαλεί βελτίωση της ισχύος του αδύναμου μύος, 2. ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες, με επαναληπτικό ερεθισμό του νεύρου (RNS) ή με μυογράφημα μεμονωμένης μυϊκής ίνας (SFEMG), που αποκαλύπτουν την παθολογική νευρομυϊκή μεταβίβαση, 3. ορολογικές δοκιμασίες, που δείχνουν την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων της ακετυλο-χολίνης ή της ειδικής μυϊκής κίνησης της τυροσίνης (antiMuSK). (13) Η μυασθενική κρίση με αναπνευστική ανεπάρκεια είναι σχετικά σπάνια, με ετήσια επίπτωση 2,5% στους μυασθενικούς ασθενείς και περίπου 1/10 εκατ. στο σύνολο του πληθυσμού.(14) Παράγοντες που

μπορεί να προκαλέσουν μυασθενική κρίση είναι: η συστηματική λοίμωξη, η βαριά χειρουργική επέμβαση, η έντονη ψυχική καταπόνηση, η ανεπαρκής μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία – συνήθως με κορτιζόνη ή η ταχεία μείωσή της και η λήψη φαρμάκων που αντεδεικνύονται.(15)

**Αλλαντίαση** Οφείλεται στην τοξίνη του κλωστηριδίου της αλλαντίασης. Η τοξίνη δεσμεύει τους διαύλους του ασβεστίου της προσυναπτικής μεμβράνης και με αυτόν τον τρόπο εμποδίζει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στους περιφερικούς χολινεργικούς νευρώνες. Κλινικά, προηγούνται συνήθως τα συμπτώματα από το αυτόνομο Ν.Σ. : θάμβος όρασης, μυδρίαση, ξηροστομία, ναυτία, εμετός, κοιλιακοί πόνοι, δυσκοιλιότητα και ακολουθούν οι παρέσεις, με κατιούσα πορεία. Αρχικά παραλύουν τα κρανιακά νεύρα με αποτέλεσμα την εμφάνιση βλεφαρόπτωσης, διπλωπίας, δυσφαγίας, δυσφωνίας και τελικά τα άκρα και οι αναπνευστικοί μύς. Ηλεκτροφυσιολογικά, σε επαναληπτικό ερεθισμό, παρατηρείται μετά από άσκηση ή τετανικό ερέθισμα, μεγάλη αύξηση, του αρχικά χαμηλού, μυϊκού δυναμικού. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την καλλιέργεια του κλωστηριδίου στη μολυσμένη τροφή ή στα κόπρανα του ασθενή.(16)

**Σύνδρομο Lambert Eaton (LEMS)** Σπάνια προκαλεί αναπνευστική παράλυση, συνήθως όταν συνυπάρχει προοδευτικά επιδεινούμενη αδυναμία. Η αδυναμία είναι μεγαλύτερη στα κάτω άκρα, σε σχέση με τα άνω και επικρατεί κεντρομελικά. Συνοδεύεται από μείωση ή κατάργηση των αντανακλάσεων. Χαρακτηριστικά, η μυϊκή ισχύς και τα αντανακλαστικά, ευοδώνονται μετά από άσκηση. Στο 80% των ασθενών υπάρχει συνοδός δυσαυτονομία (π.χ. ξηροστομία, ορθοστατική υπόταση, παθολογικό αντ/κό της κόρης στο φώς και ανικανότητα). Συνδυάζεται με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.(17)

**Φαρμακευτικός αποκλεισμός της ΝΜΣ** Εκδηλώνεται ως χολινεργική κρίση, σε μυασθενικούς, μετά από υπερβολική λήψη αντιχολινεστερασικών φαρμάκων ή ως μυασθενική κρίση, σε ασθενείς με γνωστή ή με υποκλινική μυασθένεια, που συνδυάζεται με λήψη διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων. Σε αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνονται οι αμινογλυκοσίδες, οι β-αποκλειστές, η λιδοκαΐνη, η κινίνη, οι φαινοθειαζίδες, το λίθιο, η φαινυτοΐνη.(18)

### Μυοπάθειες

Οι περισσότερες μυοπάθειες δεν προκαλούν κλινικά σημαντική αναπνευστική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μια μακροχρόνια πορεία με κεντρομελική αδυναμία και αρχίζουν προοδευτικά να εμφανίζουν εκδηλώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας με τη μορφή

του νυκτερινού υπαερισμού. Η επιπλοκή με λοίμωξη του αναπνευστικού προκαλεί οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Τέτοια εξέλιξη παρατηρείται στο προχωρημένο στάδιο της μυϊκής δυστροφίας, στη μυοπάθεια από ανεπάρκεια της όξινης μαλτάσης και σε βαριά πολυμυοσίτιδα

### Μυοπάθεια από ανεπάρκεια της όξινης μαλτάσης

Είναι μία αυτοσωματική υπολειμματική, κληρονομική μεταβολική μυοπάθεια, που προκαλείται από το έλλειμμα της όξινης μαλτάσης των λυσοσωμάτων. Κλινικά, στη μορφή των ενηλίκων, εμφανίζεται με κεντρομελική αδυναμία, (παρόμοια με τη ζωνιαία μορφή μυϊκής δυστροφίας ή με την πολυμυοσίτιδα), μυϊκή ατροφία των παρασπονδυλικών κυρίως μυών, καρδιομεγαλία, ηπατομεγαλία. Η προσβολή των αναπνευστικών μυών είναι συχνή (16% – 33%) και εκδηλώνεται με δύσπνοια, κεφαλαλγία, νυκτερινές αφυπνίσεις και υπερβολική πρωϊνή υπνηλία. Η προσβολή του διαφράγματος είναι ιδιαίτερα σοβαρή. Στο ΗΜΓ διαπιστώνονται μυοτονικές εκφορτίσεις και στη βιοψία του μύος ανευρίσκονται κενोटόπια και εναποθέσεις γλυκογόνου.(19)

**Δερματο- και Πολυμυοσίτις** Είναι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες. Προσβάλλουν συχνότερα τις γυναίκες. Οι ασθενείς εμφανίζουν κεντρομελική, συμμετρική αδυναμία των άνω και κάτω άκρων και αδυναμία των καμπτήρων του αυχένα, με βραδεία μακροχρόνια επιδείνωση. Υπάρχουν συχνά μυϊκοί πόνοι και ευαισθησία στην πίεση. Στο 1/3 των ασθενών αναφέρεται δυσφαγία, λόγω της προσβολής των στοματοφαρυγγικών μυών και του οισοφάγου Η αισθητικότητας και τα αντανακλαστικά διατηρούνται. Στη δερματομυοσίτιδα, η μυϊκή αδυναμία συνοδεύεται, συνήθως, από χαρακτηριστικό εξάνθημα (στο πρόσωπο, τον τράχηλο και την πρόσθια επιφάνεια του θώρακα – σαν V, ή τύπου ηλιοτροπίου στα βλεφαρα, με περικογχικό οίδημα. Διάμεση πνευμονοπάθεια παρατηρείται στο 10% των ασθενών με δερματο/ πολυμυοσίτιδα και στους μισούς από αυτούς ανευρίσκονται αντι-Jo-1 αντισώματα. Το επίπεδο της CK αυξάνεται από 5 μέχρι 50 φορές. Το ΗΜΓ είναι μυοπαθητικό, με αυτόματη δραστηριότητα στην οξεία φάση. Η βιοψία του μύος δείχνει σημεία φλεγμονής και νέκρωσης.(20)

### Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της οξείας νευρομυϊκής αναπνευστικής ανεπάρκειας

Στην εμφάνιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, στους ασθενείς με νευρομυϊκή διαταραχή, συμμετέχουν τουλάχιστον τέσσερις παράγοντες:α) **δυσλειτουργία των ανωτέρων αναπνευστικών οδών**, λόγω αδυναμίας των μυών του προσώπου και των

στοματοφαρυγγικών μυών, που συμμετέχουν στην κατάποση και την απομάκρυνση των εκκρίσεων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, την αδυναμία προστασίας του τραχειοβρογχικού δένδρου και τον κίνδυνο επανειλημμένων εισροφίσεων. Επίσης, λόγω αδυναμίας της γλώσσας και των οπισθοφαρυγγικών μυών μπορεί να προκληθεί μερική μηχανική απόφραξη των αεραγωγών, β) **αδυναμία των εισπνευστικών μυών** (κυρίως του διαφράγματος και των έξω μεσοπλευρίων μυών). Προκαλείται ανεπαρκής έκπτυξη του πνεύμονα, μικροατελεκτασίες και διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιματώσεως, εξαιτίας της διαφυγής (shunt) στο ατελεκτασικό τμήμα του πνεύμονα, με συνέπεια τον υποαερισμό και ακολούθως την υποξυγοναιμία. Συγχρόνως, η αύξηση του ρυθμού και του έργου της αναπνοής, που γίνεται αντισταθμιστικά, οδηγεί σε περαιτέρω κόπωση των αναπνευστικών μυών και αναπνευστική ανεπάρκεια. γ) η **αδυναμία των εκπνευστικών μυών** (έσω μεσοπλευρίων, κοιλιακών) επηρεάζει τη ικανότητα έκλυσης του βήχα και της απομάκρυνσης των εκκρίσεων, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην εμφάνιση των μικροατελεκτασιών και τον αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης και πνευμονίας δ) **εμφάνιση επιπλοκών** όπως η πνευμονία και η πνευμονική εμβολή, αυξάνουν τις ανάγκες αερισμού, στο ήδη ανεπαρκές αναπνευστικό σύστημα.(21)

### Κλινική αξιολόγηση της αναπνευστικής δυσλειτουργίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να εξετάζονται συχνά, για την αποκάλυψη των πρώιμων σημείων επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, και το ενδεχόμενο διασωλήνωσης.

Γενικά προειδοποιητικά σημεία επιδείνωσης, σε ασθενείς με οξεία νευρο-μυϊκή αναπνευστική ανεπάρκεια, είναι: η συνεχώς επιδεινούμενη γενικευμένη αδυναμία, οι προμηκικές εκδηλώσεις (δυσφαγία, δυσφωνία, κατάργηση του φαρυγγικού αντανακλαστικού), η δύσπνοια και ο ασθενικός βήχας, με αδυναμία πρόωθησης των εκκρίσεων.

Κλινικά σημεία της αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι η δύσπνοια με ελάχιστη άσκηση ή κατά την ανάπαυση. Οι ασθενείς, δεν μπορούν να δημιουργήσουν μεγάλο όγκο εισπνεόμενου αέρα, λόγω της πάρεσης των αναπνευστικών μυών και παραπονούνται για το δυσάρεστο αίσθημα της αδυναμίας να αναπνεύσουν. Η ταχύπνοια, με μικρό βάθος αναπνοής και η ταχυκαρδία αποτελούν σταθερή εκδήλωση ανεπάρκειας του διαφράγματος.(22) Η ταχύπνοια επιδεινώνεται περισσότερο στην ύπτια θέση, παρά στην καθιστή ή την όρθια θέση. Συχνά συνοδεύεται με εφίδρωση

στο πρόσωπο. Η ταχύπνοια και η εφίδρωση θεωρείται ότι αποτελούν αδρενεργική απάντηση στο αυξημένο έργο της αναπνοής. Χαρακτηριστική είναι η ορθόπνοια, λόγω του προστιθέμενου βάρους του κοιλιακού περιεχομένου, στο ήδη αδύναμο διάφραγμα. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν αδύναμη, διακοπτόμενη ομιλία με συχνές παύσεις. Άλλο σημείο αδυναμίας του διαφράγματος είναι η παράδοξη κοιλιακή αναπνοή και η χρησιμοποίηση των επικουρικών μυών της αναπνοής. Η σύσπαση των στερνοκλειδομαστοειδών μυών προηγείται κατά πολύ της κλινικής εμφάνισης της παράδοξης αναπνοής. Σημειώνεται, ότι οι ασθενείς με διαταραχή της λειτουργίας του διαφράγματος, εμφανίζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπαερισμού στη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα την περαιτέρω επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας τη νύχτα.(2)

Η αξιολόγηση των αποθεμάτων του αερισμού, στο κρεβάτι του ασθενή, μπορεί να γίνει με το χειρισμό της « μέτρησης με μία αναπνοή». Ζητάμε από τον ασθενή να πάρει μία βαθιά αναπνοή και να μετρήσει μέχρι το 20. Η αδυναμία εκτέλεσης αυτής της δοκιμασίας σχετίζεται με βαριά διαταραχή της ζωτικής χωρητικότητας, (VC 15- 18 mg/Kg ή λιγώτερο).(23) Επίσης, η αυξανόμενη συχνότητα βήχα, μετά από την κατάποση μικρής ποσότητας νερού, είναι ενδεικτικό σημείο προμηκικής δυσλειτουργίας.(24)

### Λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα και κριτήρια διασωλήνωσης

Οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, που οφείλεται σε οξεία νευρομυϊκή διαταραχή, παράλληλα με τις κλινικές εκδηλώσεις της αναπνευστικής ανεπάρκειας, πρέπει να παρακολουθούνται και με επαναλαμβανόμενες λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα και με μετρήσεις των αερίων του αρτηριακού αίματος.

Τα αέρια του αρτηριακού αίματος είναι χρήσιμα, αλλά θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή. Συνήθως υπάρχει μια ελαφρά πτώση της PO<sub>2</sub>, που ακολουθείται από ήπια υπερκαπνία, η οποία αρχικά αντισταθμίζεται. Αργότερα, επέρχεται ταχεία επιδείνωση με σοβαρή υπερκαπνία και άπνοια. Επομένως, η σοβαρή υπερκαπνία είναι όψιμο σημείο και αφορά το τελικό στάδιο της αναπνευστικής ανεπάρκειας, όταν δεν υπάρχει πλέον δυνατότητα αντιστάθμισης της αναπνευστικής έκπτωσης. Τότε, απαιτείται άμεση αντιμετώπιση, με επείγουσα διασωλήνωση. Με τις λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού αξιολογούνται η ζωτική χωρητικότητα (Vital Capacity – VC), η μέγιστη εισπνευστική πίεση (P<sub>Imax</sub>) και η



μέγιστη εκπνευστική πίεση (PE<sub>max</sub>). Υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της ζωτικής χωρητικότητας και της παθοφυσιολογίας της αναπνευστικής λειτουργίας. Η φυσιολογική ζωτική χωρητικότητα είναι περίπου 70 mL/Kg, (μετράται ο όγκος μιάς δυνατής εκπνοής, μετά από βαθιά εισπνοή) Πτώση της VC σε 30 mL/Kg συνδυάζεται με ασθενικό βήχα, συγκέντρωση στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων, ατελεκτασίες και τελικά υποξαιμία. Η πειραιτέρω πτώση της VC σε 15 mL/Kg (αντιστοιχεί σε περίπου 1 L), θεωρείται ότι αποτελεί ένδειξη για ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Η τιμή της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (PI<sub>max</sub>), είναι φυσιολογικά < -70 cm H<sub>2</sub>O και σχετίζεται με την ισχύ του διαφράγματος και των άλλων εισπνευστικών μυών. Αντανακλά την ικανότητα διατήρησης της φυσιολογικής έκπτυξης του πνεύμονα και την αποτροπή ατελεκτασιών. Η μέγιστη εκπνευστική πίεση (PE<sub>max</sub>), είναι φυσιολογικά > 100 cm H<sub>2</sub>O και μετράει την ισχύ των εκπνευστικών μυών. Σχετίζεται με τη δύναμη του βήχα και την ικανότητα προώθησης των εκκρίσεων από τους αεραγωγούς.

Η μείωση άνω του 30% των: VC, PI<sub>max</sub>, PE<sub>max</sub> ή VC < 20, PI<sub>max</sub> > -30, PE<sub>max</sub> < 40 (κανόνας του 20 / 30 / 40), αποτελούν κριτήρια διασωλήνωσης των ασθενών με νευρομυϊκή αναπνευστική ανεπάρκεια.(24,25,1). Επίσης, λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες, όπως η προμηκική δυσλειτουργία, ο ρυθμός με τον οποίο επιδεινώνεται η αναπνευστική λειτουργία και το αίσθημα άνεσης του ασθενή.

Πρακτικά, η απόφαση για μεταφορά των ασθενών με GBS ή MG σε ΜΕΘ και η προετοιμασία για διασωλήνωση, βασίζεται στα κλινικά σημεία της κόπωσης των αναπνευστικών μυών σε συνδυασμό με τη συχνή μέτρηση των VC, PI<sub>max</sub> και PE<sub>max</sub>. Πρέπει να σημειωθεί, ότι είναι προτιμότερο οι ασθενείς να υποβάλλονται σε εκλεκτική διασωλήνωση και όχι επείγοντως κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής κρίσης. Με την πρώιμη, εκλεκτική διασωλήνωση αποτρέπεται το ενδεχόμενο καρδιοαναπνευστικής ανακοπής και το γεγονός ότι ή η επείγουσα διασωλήνωση συνοδεύεται με μεγαλύτερη πνευμονική νοσηρότητα.

### Σύνδρομο Guillain-Barré και Βαριά Μυασθένεια

Περίπου το 10% των ασθενών με GBS παρουσιάζουν αναπνευστική ανεπάρκεια στην έναρξη, και 30% θα χρειασθεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στην πορεία της νόσου.(25) Κλινικά χαρακτηριστικά της οξείας νευρομυϊκής αναπνευστικής ανεπάρκειας, όπως προαναφέρθηκε, είναι η ταχύπνοια, η ταχυκαρδία, ο ιδρώτας, η παράδοση αναπνοή και η χρησιμοποίηση

των επικουρικών μυών της αναπνοής. Η απόφαση για το πότε θα πρέπει να γίνει η διασωλήνωση, είναι μερικές φορές δύσκολη. Χρειάζεται να γίνει μία κλινική επιλογή, μεταξύ δύο άκρων. Είτε θα πρέπει η διασωλήνωση να γίνει πρώιμα, με κίνδυνο να προκαλέσει βλάβη της τραχείας και του πνεύμονα, είτε να γίνει αργότερα, μετά από προσεκτική παρακολούθηση, που όμως μπορεί να οδηγήσει σε επείγουσα διασωλήνωση. Από τους Ropper and Kehne, έχουν προταθεί τα παρακάτω κριτήρια για τη διασωλήνωση των ασθενών με GBS: α) παρουσία κλινικών σημείων κόπωσης ή β) σοβαρής στοματοφαρυγγικής παράλυσης, που οδηγεί σε εισρόφηση, γ) πτώσης της VC < 15mL/Kg ή δ) πτώση της VC εντός 4-6 ωρών. Οι ασθενείς με ταχεία, επιπόλαιη αναπνοή, πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, γιατί έχουν αυξημένη πιθανότητα διασωλήνωσης, μέσα στις επόμενες 8 ώρες.(24) Σύμφωνα με τον Lawn(24), η πιθανότητα εκτέλεσης ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, σχετίζεται με την ταχεία εξέλιξη της νόσου, την ύπαρξη προμηκικής δυσλειτουργίας, την αμφοτερόπλευρη πάρεση του προσωπικού νεύρου και τη δυσλειτουργία του αυτονόμου. Σε μία άλλη μελέτη, (722 ασθενείς με GBS, από τους οποίους 313 χρειάθηκαν μηχανικό αερισμό), καθορίστηκαν 6 παράγοντες, που μπορούν να προβλέψουν την ανάγκη μηχανικού αερισμού. Αυτοί είναι: 1) χρόνος από την έναρξη της νόσου μέχρι την προσέλευση του ασθενούς < 7 ημέρες, 2) αδυναμία βήξιματος, 3) αδυναμία ορθοστάτησης, 4) αδυναμία κάμψης των χεριών ή 5) του αυχένα, και 6) αυξημένα ηπατικά ένζυμα.(27) Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των παραμέτρων των λειτουργικών πνευμονικών δοκιμασιών, (κάθε 4 ώρες τις πρώτες ημέρες, μέχρι τη σταθεροποίηση του ασθενούς) αποτελούν σημαντική συνιστώσα της αξιολόγησης και της περαιτέρω αντιμετώπισης των ασθενών. Η πτώση της VC κατά 50% από την αρχική τιμή της, συνδέεται με μηχανικό αερισμό εντός 36 ωρών και πτώση σε απόλυτη τιμή κάτω από 1L, με μηχανικό αερισμό εντός 18 ωρών. (28) Από πολλούς κλινικούς, ακολουθείται ο «κανόνας του 20/30/40», ως ένδειξη της επικείμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας. Χρησιμοποιείται ως ένα από τα κριτήρια για τη μεταφορά σε ΜΕΘ και την προετοιμασία για επιλεκτική διασωλήνωση.(24) Η διενέργεια επείγουσας διασωλήνωσης ("crash intubation"), σε ασθενείς με GBS, στο στάδιο της σοβαρής υπερκαπνίας, αυξάνει την πνευμονική νοσηρότητα. Σε κάθε περίπτωση, στους ασθενείς με σοβαρό GBS και αναπνευστική ανεπάρκεια, προτιμάται η εκτέλεση επιλεκτικής διασωλήνωσης και η υποστήριξη με υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό.(29) Επιπλέον, η δυσαυτονομία σε αυτούς τους ασθενείς, αποτελεί εν



δυνάμει αίτιο καρδιακής αρρυθμίας και ανακοπής στο Τμήμα Επειγόντων. Κατά τους χειρισμούς της διασωλήνωσης, μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική υποτασική απάντηση στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα (προποφόλη, βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, ετομιδάτη). Οι καρδιακές αρρυθμίες, ειδικά οι μεσολαβούμενες από το πνευμονογαστρικό, είναι συχνές. Στους ασθενείς δεν πρέπει να χορηγείται Succinylcholine, γιατί μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία, με συνέπεια την εμφάνιση αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής.(2)

Το ποσοστό των ασθενών με βαριά μυασθένεια, που εμφανίζουν μυασθενική κρίση και χρειάζονται διασωλήνωση, κυμαίνεται από 15-30%.(30) Συχνότερος παράγοντας πρόκλησης της μυασθενικής κρίσης(38%), είναι οι λοιμώξεις, όπως η πνευμονία από εισρόφηση, η βρογχίτις και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Άλλοι παράγοντες είναι η έναρξη θεραπείας με κορτικοειδή ή η γρήγορη απόσυρση τους, οι χειρουργικές επεμβάσεις και η απόφραξη των ανωτέρων αεραγωγών.(31) Οι ασθενείς εμφανίζουν τα προαναφερθέντα κλινικά σημεία της αναπνευστικής ανεπάρκειας, με ταχεία επιπόλαιη αναπνοή και προμηκικές εκδηλώσεις, με ανάρροια υγρών και πνίξιμο με τις τροφές. Στη MG, περισσότερο από κάθε άλλη κατάσταση που προκαλεί οξεία διαταραχή της αναπνοής, η κόπωση μπορεί να επιδεινώσει την αναπνευστική λειτουργία και να οδηγήσει σε πλήρη αναπνευστική ανεπάρκεια μέσα σε λίγα λεπτά της ώρας. Όταν η VC πέσει στα 15mL/Kg η διασωλήνωση είναι αναγκαία. Όμως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση της. Σύμφωνα με τον Rieder οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της VC, αποτελούν φτωχό δείκτη της ανάγκης για διασωλήνωση, λόγω των διακυμάνσεων της μυϊκής ισχύος, που παρατηρείται στη νόσο.(32) Δεδομένης της έλλειψης συστηματικών μελετών για την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, σε ασθενείς με MG και της κυμαινόμενης φύσης της αδυναμίας, είναι δύσκολο να καθορισθούν προβλεπτικοί παράγοντες για την ανάγκη μηχανικού αερισμού. Πρακτικά, ακολουθείται η ίδια αξιολόγηση των κλινικών σημείων και των παρακλινικών δοκιμασιών, για την ανάγκη επιλεκτικής, πρώιμης διασωλήνωσης και μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, όπως και στο GBS.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hughes RAC, Bihari D: Acute neuromuscular respiratory paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:334-343
- Borel OC: Airway management and mechanical ventilation. In: *Neurological therapeutics. Principles and practice*, JH Noseworth, ed. Martin Dunitz, London 2003
- Kelly JB, Luce MJ: The diagnosis and management of neuromuscular diseases causing respiratory failure. *Chest* 1991;99:1485-94
- Shoosmith CL, Findlater K, Rowe A et al: prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:629-631
- Ganzini L, Johnston WS, Silveira MJ: the final month of life in patient with ALS. *Neurology* 2002;59:428-431
- Bella I, Chad AD: Neuromuscular disorders and acute respiratory failure. In: *Neurologic Clinics*, 1998 16:(2), 391-417
- Ropper AH: Campylobacter diarrhea and Guillain-Barri syndrome. *Arch Neurol* 1988;45:655
- Van der Mechi FGA: The Guillain-Barri syndrome. *Bailliere's Clinical Neurology* 1994;3(1):73-94
- Windebank AJ, Bonkovsky HL: Porphyric Neuropathy. In: *Peripheral Neuropathy*. Dyck PJ, Thomas PK, et al. (eds) Philadelphia, Saunders, 1993
- Kissel JT, Mendell JR: Vasculitic neuropathy. In: *Neurologic Clinics* 1992;10:761,
- Donofrio PD, Wilbourn AJ, Albers JW: Acute arsenic intoxication presenting as Guillain-Barri syndrome. *Muscle Nerve* 1987;10:114
- Phillips LH: The epidemiology of myasthenia gravis. A United States perspective. *Ann NY Acad Sci* 2003;998:407-412
- Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 2006;16:459-467
- Berrouschoot J, Baumann I, Kalischewski P et al: Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997;25:1228-1235
- Thomas CE, Mayers SA, Gungor BS: Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48(5):1253-1260
- Solbrig VM, Healy FJ, Jay AC: Infections of the nervous system. Bacterial infections. In: *Neurology in clinical practice*. Bradley GW et al., ed. Butterworth-Heinemann, Woburn MA, USA, 2000
- McEvoy MK: Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurologic Clinics* 1994;12(2):387-399
- Sanders BD, Howard Jr FJ: Disorders of neuromuscular transmission. In: *Neurology in clinical practice*. Bradley GW et al., ed. Butterworth-Heinemann, Woburn MA, USA, 2000
- Rosenow EC, Engel AG: Acid maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. *Am J Med* 1978;64:485-491
- Amato AA, Barohn RJ: Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 1997;15:615-648
- Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Crit Care Clin* 2002;18(4):915-92
- Borel CO, Tilford C, Nichols DG, et al: Diaphragmatic

- performance during recovery from acute ventilatory failure in GBS and myasthenia gravis *Chest* 1991;99:444-451
23. Henderson GV: Acute respiratory failure in neurological disease. In: *Neurological therapeutics. Principles and practice*, JH Noseworth, ed. Martin Dunitz, London 2003
24. Lawn DN, Fletcher DD, Henderson RD et al: Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barri syndrome *Arch Neurol* 2001;58:893-898
25. Green DM: weakness in the ICU- Guillain-Barri syndrome, myasthenia gravis and critical illness polyneuropathy/myopathy. *The Neurologist* 2005;11:338-347
26. Ropper AH: The Guillain-Barri syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1130-6
27. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F et al. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barri syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:278-283
28. Chevolet JC, Deleamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barri syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:814-818
29. Wijdicks FME et al: Emergency intubation for respiratory failure in Guillain-Barri syndrome. *Arch Neurol* 2003;60:947-948
30. Marinelli WA, Leatherman JW: Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:915-929
31. Thomas CE, Mayers SA, Gungor Y, et al: Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48:1253-1260
32. Rieder P et al: the repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Intensive Care Med* 1995;21:663-668

# Οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Α Ταβερναράκης

## SUMMARY

**TAVERNARAKIS A. Acute cerebral episode.** *The main purpose of the management of the cerebrovascular attacks in the acute phase in the emergency unit is to support the diagnosis, approach the mechanism and the cause of the attack (on which depend the prognosis and the therapy), to predict and face efficiently the immediate complications, either general or neurological that may affect the overall prognosis, concerning the patient's life or the neurological deficits, and finally, begin as soon as possible the appropriate treatment. The presence of specific units with specialized staff for the management of strokes (stroke units) is considered very helpful. During the last years, the improvement of the overall prognosis is due to the better management in these units of the immediate complications, caused by all the conditions that aggravate the ischemic lesions (disturbances in blood oxygen concentration, infections, hypotension, heart dysfunction, volume or electrolyte imbalance). Moreover, the more and more frequent use of intravenous thrombolysis, even if it concerns a small proportion of patients (because of the time limit of 3 hours from the onset of the symptoms), is a useful tool at our disposition. The correct management of neurological complications, like cerebral oedema, haemorrhagic conversion or epileptic seizures is of major importance. Intubation should be performed in relatively young patients after an overall evaluation of the patient's general prognosis. The surgical management in the acute phase concerns very specific cases (extensive infarcts of the middle cerebral artery, cerebellar infarct or cerebral lobar hematoma in patients > 60-65 years old). Antiplatelet or anticoagulation therapy doesn't have, for the time being, other indications than prevention of the early relapses, when there are no contraindications. The cerebrovascular episode is an extremely emergent medical condition, and the health system should adapt itself, so to offer these patients the best chances of survival and recovery. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 371-383, 2009.***

**Key words:** Acute ischemic attack, acute cerebrovascular episode, stroke.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Βασικός σκοπός της αντιμετώπισης των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΑΕΕ), στην οξεία φάση στην Μονάδα Επειγόντων Περιστατικών είναι να επιβεβαιώσουμε την διάγνωση, προσδιορίσουμε τον μηχανισμό και την αίτια (από τούς οποίους εξαρτάται η πρόγνωση και η θεραπεία), να προβλέψουμε και να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά τις άμεσες επιπλοκές, γενικές ή νευρολογικές οι οποίες μπορούν να υπονομεύσουν την γενική πρόγνωση τόσο όσον αφορά την ζωή όσο και τις υπολειμματικές βλάβες και τέλος να αρχίσουμε το δυνατόν συ-

ντομότερο την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Θετική κρίνεται η παρουσία στα νοσοκομεία ειδικών μονάδων με εξειδικευμένο προσωπικό για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ (STROKE UNITS). Η βελτίωση της γενικής πρόγνωσης τα τελευταία έτη οφείλεται στην καλύτερη αντιμετώπιση στις μονάδες αυτές των άμεσων επιπλοκών κυρίως όλων των καταστάσεων που επιδεινώνουν τις ισχαιμικές βλάβες (διαταραχές οξυγόνωσης, λοιμώξεις, υπόταση, καρδιακή δυσλειτουργία, διαταραχές ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών). Επίσης η όλο και πιο διαδεδομένη θεραπεία με ενδοφλέβια θρομβόλυση, έστω και αν αφορά ένα μικρό ποσοστό ασθενών (λόγω του περιορισμένου χρόνου των 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων) είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στην διάθεση μας. Μεγάλης σημασίας είναι η σωστή αντιμετώπιση των νευρολογικών επιπλοκών όπως το εγκεφαλικό οίδημα, ή αιμορραγική μετατροπή και οι επιληπτικές κρίσεις. Η διασωλήνωση με μηχανική αναπνοή πρέπει να γίνεται σε σχετικά νέους σε ηλικία ασθενείς εφ' όσον συνεκτιμηθεί η συνολική πρόγνωση του ασθενή. Η χειρουργική αντιμετώπιση στην οξεία φάση αφορά πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις (εκτεταμένο έμφρακτο μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και παρεγκεφαλίδας ή ενδοεγκεφαλικό λοβώδες αιμάτωμα σε ασθενείς < 60-65 ετών). Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής δεν έχει προς το παρόν ένδειξη παρά μόνο για την πρόληψη των πρώιμων υποτροπών, εφ' όσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Το ΑΕΕ αποτελεί μία εξαιρετικά επείγουσα ιατρική κατάσταση και το σύστημα υγείας πρέπει να προσαρμοσθεί ούτως ώστε να προσφέρει στους ασθενείς τις καλύτερες δυνατότητες επιβίωσης και αποκατάστασης. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 371-383, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία εγκεφαλική αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία.

## ΟΡΙΣΜΟΣ

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται ως η απώλεια εγκεφαλικής λειτουργίας αιφνίδιας εγκατάστασης αγγειακής αιτιολογίας. Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΑΙΕΕ) είναι αποτέλεσμα μιας μείωσης ή διακοπής της εγκεφαλικής αιματικής ροής λόγω μεγάλης στένωσης ή απόφραξης μιας εγκεφαλικής αρτηρίας. Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Αιμορραγικό Επεισόδιο (ΑΑΕΕ) είναι αποτέλεσμα μιας αιμορραγίας στο εγκεφαλικό παρέγχυμα (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) ή στους υπαραχνοειδείς χώρους (υπαραχνοειδής αιμορραγία).

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα ΑΕΕ αποτελούν στο δυτικό κόσμο την τρίτη αίτια θανάτου μετά τον καρκίνο και τις καρδιαγγειακές παθήσεις και κατά συνέπεια ένα από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας(1). Σε παγκόσμιο επίπεδο τα ΑΕΕ αποτελούν το 10% των θανάτων μετά τις καρδιακές παθήσεις 13%, τον καρκίνο 12%. (το υπόλοιπο 65% όλες οι άλλες αιτίες θανάτου) (2)

Στις ηλικίες > 55 ετών τα ΑΙΕΕ αποτελούν το 80% του συνόλου (από 25% ΑΙΕΕ λόγω εμβολογόνου καρδιοπάθειας, αθηρωματικής νόσου, νόσου μικρών

αγγείων και 5% λόγω λοιπών αιτιών), τα ΑΑΕΕ το 20% (ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες 12%, υπαραχνοειδείς αιμορραγίες 8%). Στις ηλικίες μεταξύ 15-45 ετών τα ΑΙΕΕ το 50% (εμβολογόνες καρδιοπάθειες 25%, αθήρωμα 5%, νόσος μικρών αγγείων 5%, λοιπές αιτίες 15%) και τα ΑΑΕΕ το υπόλοιπο 50%. (από 25% ενδοεγκεφαλικές και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες).(2) ΕΙΚΟΝΑ (1,2).

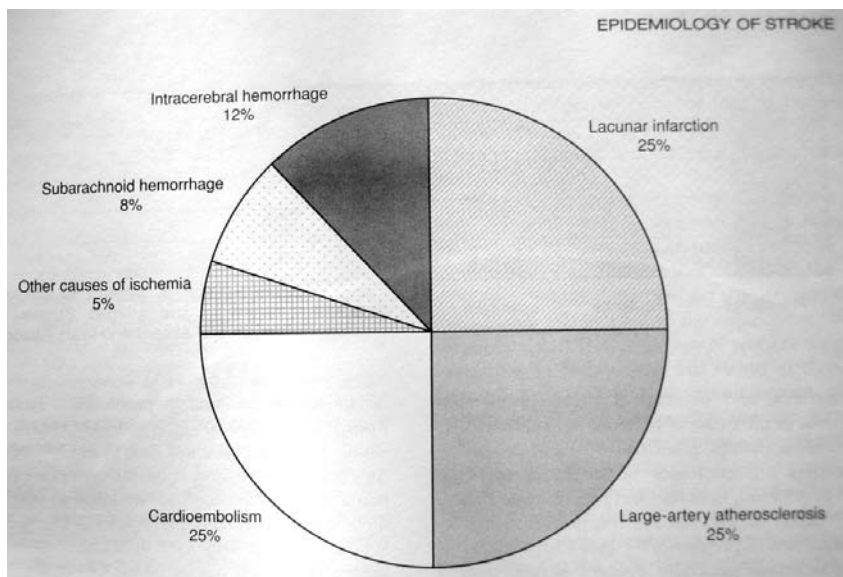
Η Επίπτωση στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό είναι περίπου 300-400 περιστατικά με ΑΕΕ / 100000 / έτος.(1) Υπάρχουν μεγάλες διαφορές από χώρα σε χώρα με μεγαλύτερα ποσοστά στις ανατολικές χώρες λόγω του διαφορετικού βιοτικού επιπέδου και τρόπου ζωής. Επίσης η επίπτωση μεταβάλλεται με την ηλικία, στις ηλικίες < 50 ετών είναι μόλις 5-30 περιπτώσεις / 100000 / έτος.(1)

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

### ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Τα ΑΙΕΕ διακρίνονται σε ΠΑΡΟΔΙΚΑ ΑΙΕΕ (ΠΙΕΕ) και ΜΟΝΙΜΑ ΑΙΕΕ. Το ΠΙΕΕ ορίζεται ως το επεισόδιο του οποίου η νευρολογική εικόνα αποκαθίσταται πλήρως εντός 24 ωρών. Δεδομένου ότι στην μεγάλη τους πλειοψηφία τα ΠΙΕΕ διαρκούν < 1 ώρα και λόγω της προοπτικής της θρομβόλυσης, ως ΠΙΕΕ θεωρούμε το





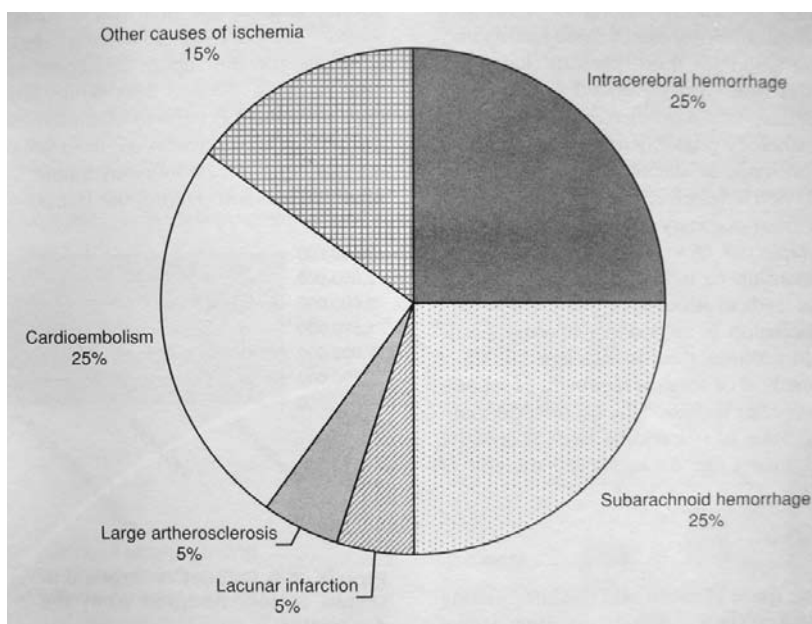
**Εικόνα 1.** Αιτίες ΑΕΕ σε ασθενείς > 55. Πηγή: CEREBROVASCULAR DISEASES P. ADAMS 2006.

επεισόδιο εκείνο στο οποίο την στιγμή της εξέτασης υπάρχει πλήρης αποδρομή των συμπτωμάτων.(3)

Χαρακτηριστικό των ΑΕΕ είναι η αιφνίδια εγκατάσταση της κλινικής εικόνας. Αναλόγως της έκτασης και της εντόπισης του ισχαιμικού εμφράκτου μπορεί να έχουμε τις παρακάτω εκδηλώσεις. Η συχνότερη εντόπιση των ισχαιμικών εμφρακτων είναι το πεδίο της Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας. (4)

● ΠΡΟΣΘΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ (ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ)

- Κεφαλαλγία
- Διαταραχές επιπέδου συνείδησης
- Ημιπάρεση ομότιμος ή επικρατούσα άνω άκρο-πρόσωπο η κάτω άκρο
- Ημιπαισθησία
- Ημιανοψία ομότιμος η τεταρτοκυκλική
- Αμαύρωση



**Εικόνα 2.** Αιτίες ΑΕΕ σε ασθενείς ηλικίας 15-45 ετών.

- Αφασικές διαταραχές (Εκπομπής-BROKA, Αντίληψης - WERNICKE)
- Αγνωσία
- Σύγχυση
- Επιληπτικές Κρίσεις
- ΟΠΙΣΘΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ (ΣΠΟΝΔΥΛΟΒΑΣΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ)
  - Κεφαλαλγία
  - Διαταραχές επιπέδου συνείδησης
  - Διπλωπία
  - Δυσκαταποσία, Δυσαρθρία
  - Ίλιγγος, έμετοι
  - Παρεγκεφαλιδικές διαταραχές
  - Παράλυση Εγκεφαλικών συζυγίων με αντίπλευρη προσβολή μακρών ινών.
  - Διαταραχές οφθαλμοκινητικότητας
  - Ημιανοψία ομώνυμη, ινιακή τύφλωση

#### ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

##### ● ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ (4)

Η τυπική κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια εγκαταστάση κεφαλαλγίας με εμέτους, διαταραχών του επιπέδου συνείδησης (από υπνηλία έως κώμα), και εστιακή νευρολογική σημειολογία, Η κεφαλαλγία όμως δεν παρατηρείται σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων ενώ οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης λείπουν στις αιμορραγίες μικρού μεγέθους. Για τον λόγο αυτόν η Διαφορική Διάγνωση με βάση την κλινική εικόνα μεταξύ ΑΙΕΕ και ΑΑΕΕ είναι πολύ δύσκολη. Σε 10-20% των περιπτώσεων παρατηρούνται Επιληπτικές Κρίσεις. Η Μηνιγγιτιδική συνδρομή παρατηρείται σε περιπτώσεις στις οποίες συνυπάρχει και υπαραχνοειδής αιμορραγία.

##### ● ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ (4)

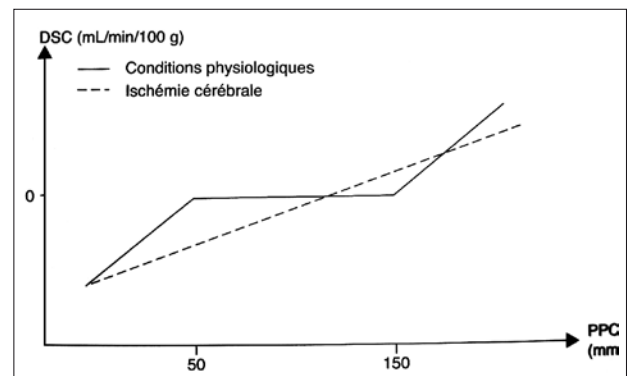
Η έναρξη είναι αιφνίδια με κύριο χαρακτηριστικό έντονη κεφαλαλγία και διαταραχές επιπέδου συνείδησης. Συνυπάρχει μηνιγγιτιδική συνδρομή (αυχενική δυσκαμψία). Σε 1/3 των περιπτώσεων προηγείται κάποια φυσική προσπάθεια (βήχας, έντονη φυσική προσπάθεια, εντερική κένωση, ερωτική επαφή..). Συνήθως δεν υπάρχουν εστιακές εκδηλώσεις. Όταν υπάρχουν μπορεί να έχουν σχέση με το σημείο έναρξης της αιμορραγίας (προσβολή κοινού κινητικού μετά ρήξη ανευρύσματος προσθίας αναστομωτικής αρτηρίας), με το ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα σε περιπτώσεις μηνιγγοεγκεφαλικής αιμορραγίας, η με ισχαιμικά έμφρακτα λόγω σπασμού αρτηρίας.

#### ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

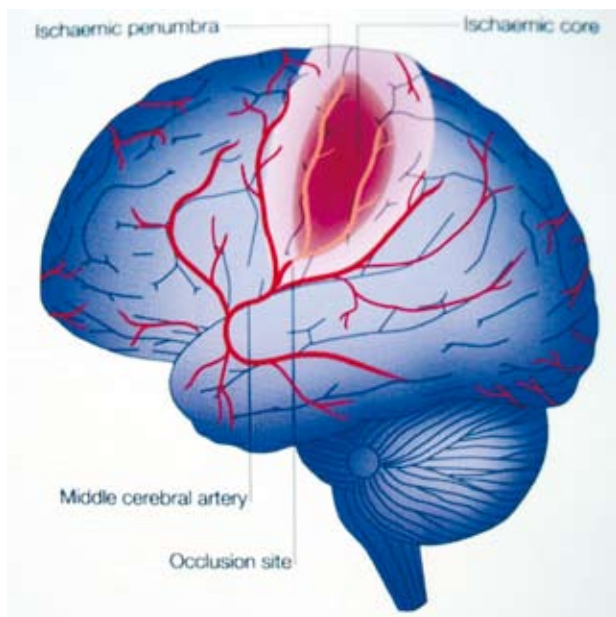
Η Εγκεφαλική Ροή αντιπροσωπεύει το 15% της καρδιακής ροής, δηλαδή 750ml/min ή 50ml/min/100gr εγκεφαλικού ιστού. (5) Η Εγκεφαλική ροή παραμένει σταθερή παρά τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης (ΑΥΤΟΡΥΘΜΙΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ). Με ακραίες τιμές αρτηριακής πίεσης μεταξύ 50-60 έως 220-250mmHg η εγκεφαλική ροή παραμένει σταθερή. (ΕΙΚΟΝΑ 3). Βεβαίως τα όρια αυτά μετατοπίζονται προς τα πάνω με την ηλικία και στους υπερτασικούς. Σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως στην ισχαιμία η αυτορρυθμιση δεν λειτουργεί και άρα στην περιοχή αυτή η εγκεφαλική ροή εξαρτάται παθητικώς από την συστηματική αρτηριακή πίεση.

#### ΠΕΡΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ (PENUBRA)

Στην περιοχή της ισχαιμικής νέκρωσης ο εγκεφαλικός ιστός είναι νεκρός και μη λειτουργικός (εγκεφαλική ροή < 10ml/min)(5). Αντιθέτως στην περιοχή της περισχαιμικής περιοχής (PENUMBRA) ο εγκεφαλικός ιστός είναι μη λειτουργικός αλλά ακόμα εν ζωή (εγκεφαλική ροή > 10, < 22 ml/min) ΕΙΚΟΝΑ (4). Στην περιοχή αυτή λόγω καταστροφής των χημειοουδοχέων των αρτηριών η αυτορρυθμιση δεν λειτουργεί (5). Βασικός σκοπός της θεραπείας στην οξεία φάση του ΑΕΕ είναι η δημιουργία όλων των κατάλληλων συνθηκών ούτως ώστε να περιοσθεί η περιοχή της PENUMBRA. Πρέπει με κάθε μέσο να περιορίσουμε την εξέλιξη της περισχαιμικής περιοχής προς την νέκρωση. Αυτό ισχύει τόσο στα ΑΙΕΕ όσο και στα ΑΑΕΕ. Η διάσωση της περιοχής



**Εικόνα 3.** Εγκεφαλική ροή σταθερή μεταξύ 2 ακραίων τιμών αρτηριακής πίεσης (συνεχόμενη γραμμή), σε φυσιολογικές συνθήκες. Εγκεφαλική ροή ανάλογη της αρτηριακής πίεσης (διακεκομμένη γραμμή) σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας. Πηγή: (emc elsevier neurologie) (5).



**Εικόνα 4.** ΑΙΕΕ στο κέντρο η νεκρωμένη περιοχή (core), και γύρω από αυτήν η περιισχαιμική περιοχή (penumbra).

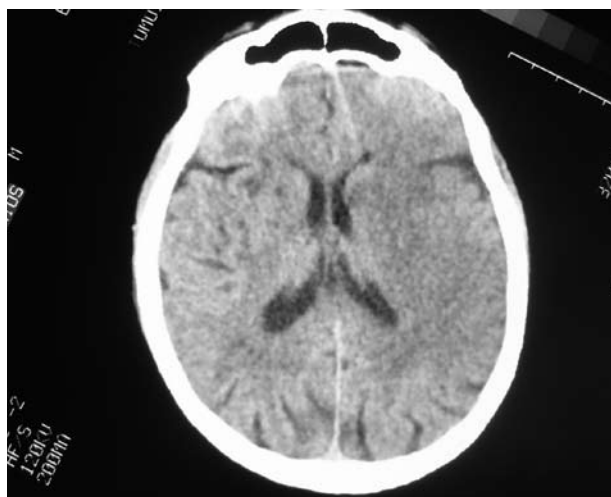


**Εικόνα 5.** Αξονική τομογραφία εγκεφάλου αιμορραγία στα βασικά γάγγλια αριστερά.

αυτής εξασφαλίζεται με τα γενικά μέτρα τα οποία περιγράφουμε παρακάτω.

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ

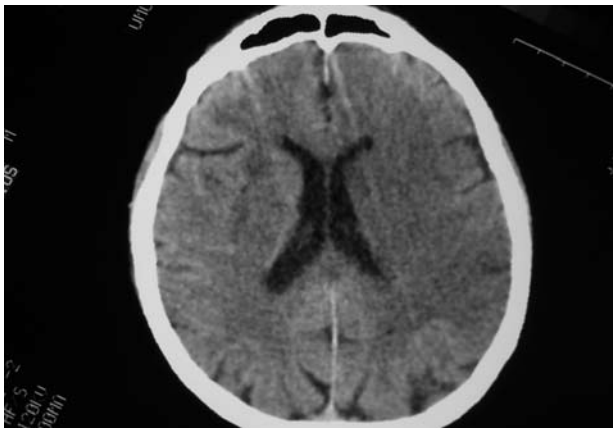
Η διάγνωση του ΑΕΕ τίθεται από την κλινική εικόνα σε μεγάλο ποσοστό αλλά επιβεβαιώνεται από τις παρακλινικές εξετάσεις. Η εξέταση κλειδί είναι η ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ. Κάθε ασθενής με κλινική εικόνα ύποπτη για ΑΕΕ πρέπει το συντομότερο δυνατόν να υποβάλλεται σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου. (6) Η αξονική μάζ επιτρέπει την διαφορική διάγνωση μεταξύ ισχαιμικού (ΑΙΕΕ) και αιμορραγικού (ΑΑΕΕ) επεισοδίου. (ΕΙΚΟΝΑ 5). Στις πρώτες ώρες του ΑΙΕΕ η αξονική τομογραφία είναι φυσιολογική ή δείχνει άμεσα σημεία που υποδηλούν την ισχαιμώσα περιοχή (ασάφεια αυλάκων, μη ευκρίνεια φαιάς-λευκής ουσίας, ασάφεια ορίων φακοειδούς πυρήνα) (ΕΙΚΟΝΑ 6) Στις περιπτώσεις ΑΙΕΕ η αξονική τομογραφία πρέπει να επαναλαμβάνεται 24 ώρες αργότερα. (ΕΙΚΟΝΑ 7α, 7β). Η Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου όμως δεν μάζ δίνει πληροφορίες όσον αφορά την ισχαιμώσα περιοχή (PENUMBRA) και αν υπάρχει ή όχι απόφραξη αρτηρίας. Για τον λόγο αυτό και ιδίως σε άτομα τα οποία θα μπορούσαν να είναι υποψήφια για αγωγή με θρομβόλυση η ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ (MRI) είναι απαραίτητη στις υγειονομικές μονάδες όπου η MRI είναι διαθέσιμη. (7), (8). Η MRI πρέπει να συμπεριλαμβάνει τις ακολουθίες T1, T2, Perfusion, Diffusion, όπως επίσης και ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (MRA) Ο συνδυασμός των



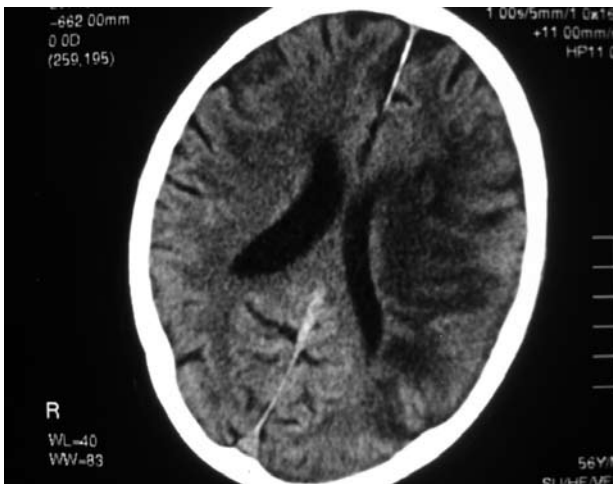
**Εικόνα 6.** Αξονική τομογραφία εγκεφάλου 3 ώρες μετά την εγκατάσταση ΑΙΕΕ: Το εμφρακτο δεν έχει απεικονισθεί αλλά βρεματικά αριστερά έμμεσα στοιχεία ισχαιμίας (απουσία αυλάκων, μη ευκρίνια λευκής φαιάς ουσίας). Πηγή: cerebrovascular diseases p. adams 2006.

εξετάσεων αυτών μάζ επιτρέπει να έχουμε πληροφορίες για την έκταση της νεκρωτικής και της περιισχαιμικής (PENUMBRA) περιοχής. (ΕΙΚΟΝΑ 8). Αντιθέτως στα ΑΑΕΕ η MRI δεν έχει ένδειξη τις πρώτες ημέρες. Εκτός από την απεικόνιση του εγκεφάλου σε όλους τους ασθενείς πρέπει να πραγματοποιούνται: ΗΚΓ, Γενική αίματος,



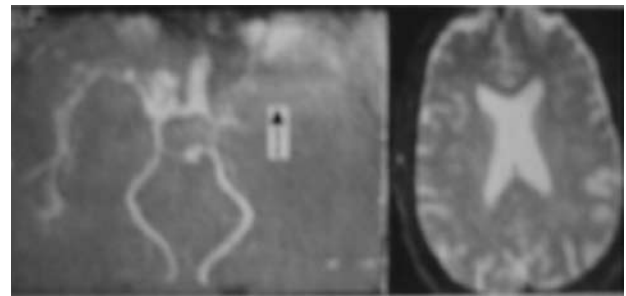


**Εικόνα 7α.** ΑΙΕΕ λίγες ώρες μετά την έναρξη. Αξονική τομογραφία εγκεφαλου: Δεν απεικονίζεται εμφρακτο.

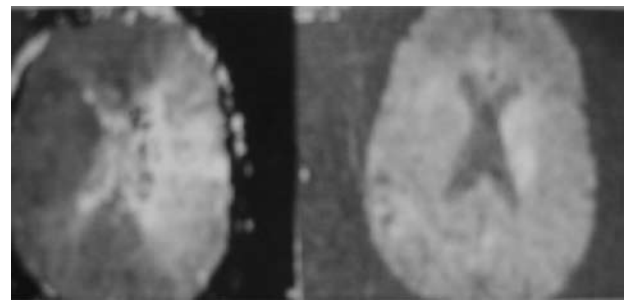


**Εικόνα 7β.** Ίδιος ασθενής αξονική τομογραφία 5 ημέρες αργότερα εκτεταμένο εμφρακτο αρδευτικό πεδίο μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

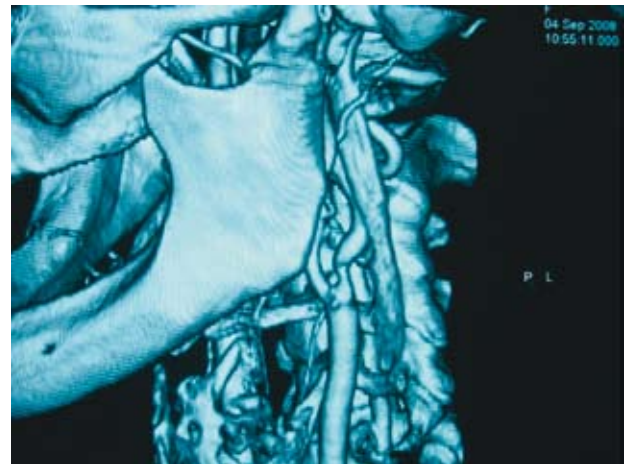
Χρόνος προθρομβίνης, ηλεκτρολύτες, σάγγαρο αίματος, ηπατική και νεφρική λειτουργία. (9) Επίσης απαραίτητη είναι η πραγματοποίηση ενός TRIPLEX αγγείων τραχήλου (10) και διαθωρακικού υπέρηχου καρδιάς και σε επιλεγμένους ασθενείς το διοισοφάγειο υπέρηχο-καρδιάς (9). Σε περιπτώσεις παθολογικού TRIPLEX καρωτίδων έχει ένδειξη η πραγματοποίηση Αξονικής Αγγειογραφίας. (ΕΙΚΟΝΑ 9) Η Ψηφιακή Ενδαρτηριακή Αγγειογραφία ενδείκνυται στην οξεία φάση μόνο στα ΑΑΕΕ και κυρίως σε νέα άτομα με Υπαραχνοειδή Αιμορραγία. Η Οσφυονωτιαία Παρακέντηση (Ο.Ν.Π.) ενδείκνυται σε περιπτώσεις στις οποίες το ΑΙΕΕ εγκαθίσταται με πυρετική κίνηση. Σε σπάνιες περιπτώσεις η μέτρηση φαρμακευτικών ουσιών είναι απαραίτητη.



**Εικόνα 8α.** (Αριστερα) MRA απόφραξη μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. (δεξιά) MRI T2 φυσιολογική.



**Εικόνα 8β.** Αριστερά. MRI PERFUSION εκτεταμένη παθολογική περιοχή (νεκρωτική περιοχή + penumbra). Δεξιά. MRI DIFFUSION (νεκρωτική περιοχή).



**Εικόνα 9.** Αξονική αγγειογραφία στένωση της έσω καρωτίδας 1 cm απο τον διχασμό.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

### Α: ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΑΙΕΕ)

Είναι αποδεκτό διεθνώς ότι τα αποτελέσματα



όσον αφορά την θνησιμότητα και την υπολειπόμενη αναπηρία, είναι καλύτερα όταν οι ασθενείς νοσηλεύονται σε ειδικές μονάδες για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ. (STROKE UNITS) (9). Εκτός από την περίσωση της PENUMBRA, σκοπός της θεραπείας είναι επίσης και η πρόληψη των πρώιμων υποτροπών.

#### • ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Με τον όρο «ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ» εννοούμε όλες εκείνες τις ενέργειες με τις οποίες ελέγχουμε τα συστηματικά προβλήματα τα οποία θα μπορούσαν να έχουν επίπτωση στην αποκατάσταση του Αγγειακού Εγκεφαλικού Ισχαιμικού Επεισοδίου. Ως γνωστόν το 50% των ασθενών με ΑΙΕΕ θα παρουσιάσουν συστηματικά προβλήματα, τα οποία θα επιδεινώσουν την πρόγνωση όσον αφορά την ζωή του ασθενή και τις υπολειμματικές βλάβες.

1. Όλοι οι ασθενείς με ΑΕΕ εφ' όσον παρουσιάζουν έστω και ήπιο νευρολογικό έλλειμμα, πρέπει να είναι κάτω από συνεχή παρακολούθηση των διαφόρων παραμέτρων (νευρολογική εικόνα, αρτηριακή πίεση, θερμοκρασία, σφυγμός, κορεσμός οξυγόνου) (9).

#### 2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Στην οξεία φάση του ΑΙΕΕ παρατηρείται μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση αυτή είναι μια φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού και έχει ως σκοπό την διατήρηση της εγκεφαλικής ροής στην ισχαιμύσα περιοχή. Ως γνωστόν στην ισχαιμύσα περιοχή η αυτορρύθμιση του εγκεφάλου (ικανότητα του εγκεφάλου να διατηρεί σταθερή την εγκεφαλική ροή παρά τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης) είναι διαταραγμένη. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος στην περιισχαιμική περιοχή (PENUMBRA) η εγκεφαλική ροή είναι ανάλογη της αρτηριακής πίεσης. Για να διατηρηθεί λοιπόν ικανοποιητική εγκεφαλική ροή στην PENUMBRA ο οργανισμός αντιδρά με αύξηση της αρτηριακής πίεσης. (ΕΙΚΟΝΑ 3). Η μείωση έστω και ήπια της εγκεφαλικής ροής στην περιισχαιμική περιοχή έχει καταστροφικές συνέπειες, προκαλώντας την οριστική νέκρωση της περιοχής και κατά συνέπεια την αύξηση των υπολειμματικών βλαβών. Σήμερα είναι αποδεκτό από όλους;

#### **ΚΑΤΑ ΓΕΝΙΚΟ ΚΑΝΟΝΑ ΔΕΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΥΜΕ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΑΙΕΕ. (2-5 ΠΡΩΤΕΣ ΗΜΕΡΕΣ).**

Μόνο σε περιπτώσεις, κατά ορισμένους συγγραφείς, στις οποίες έχουμε πολύ υψηλές τιμές (συστολική > 220mm Hg, διαστολική > 130 mmHg) θα ήταν

δικαιολογημένο να δώσουμε αντιυπερτασική αγωγή (9), (11), (12), (13). Η μείωση όμως πρέπει να είναι προοδευτική, να αποφεύγεται δηλαδή η απότομη και μεγάλη μείωση. Γι αυτό τον λόγο δεν χρησιμοποιούμε φάρμακα γρήγορης δράσης. Σε περιπτώσεις όπου η ενδοφλέβια χορήγηση είναι αναγκαία χρησιμοποιούμε nicardipine ή labetamol (trandate). Εξαιρούνται του κανόνος ασθενείς με υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και διαχωρισμό αορτής. Επίσης ασθενείς υποψήφιοι για θρομβόλυση στους οποίους η αρτηριακή πίεση πρέπει να είναι < 185 mm/Hg. (11),

Η Αρτηριακή υπόταση είναι σπάνια σε ασθενείς με ΑΙΕΕ και εμφανίζεται σε περιπτώσεις υποογκαιμίας, διαχωρισμού αορτής, απώλεια αίματος και βαρείας καρδιακής ανεπάρκειας συνεπεία εμφράγματος η καρδιακής αρρυθμίας. Αρτηριακή πίεση με τιμές συστολικής < 100mm/Hg, και διαστολικής < 70mm/Hg αυξάνει την θνησιμότητα και την πιθανότητα πτωχής νευρολογικής αποκατάστασης. Η αρτηριακή υπόταση πρέπει να αποκαθίσταται άμεσα με αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας, χορήγηση υγρών (φυσιολογικός ορός), αγγειοσυσπαστικά φάρμακα (π.χ. dopamine) ή ακόμα και μεγαλομοριακά διαλύματα. (14)

#### 3. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ-ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η διατήρηση μιας αποτελεσματικής αναπνευστικής λειτουργίας και καλής οξυγόνωσης είναι απαραίτητες για την επιβίωση της περιισχαιμικής περιοχής. Πρέπει πάση θυσία να αποφεύγουμε την υπερκαπνία. Σε όλους τους ασθενείς με κορεσμό οξυγόνου < 95% πρέπει λοιπόν να χορηγείται οξυγόνο (2-4 lt) μέσω ρινικού σωλήνα. Σε ασθενείς με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης το οξυγόνο χορηγείται με μηχανικό αερισμό. Οι ενδείξεις για διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό είναι: αναπνευστική δυσχέρεια (ταχύπνοια, δύσπνοια, διαταραχή αερίων αίματος), κωματώδης κατάσταση, επιληπτική κατάσταση. Φυσικά για την ένδειξη της διασωλήνωσης πρέπει να συνεκτιμηθούν η ηλικία του ασθενή η έκταση του εμφράκτου και γενικότερα η συνολική πρόγνωση (9).

#### 4. ΠΥΡΕΤΟΣ-ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ο πυρετός επιδεινώνει τις ισχαιμικές βλάβες(9),(15). Είτε είναι κεντρικής αιτιολογίας είτε οφείλεται σε λοιμώξεις πρέπει πάντα να αντιμετωπίζεται. Σε οποιαδήποτε αύξηση της θερμοκρασίας > 37,5°C χορηγούμε PARACETAMOL. Ταυτόχρονα αναζητείται η πιθανή αιτία του πυρετού (εισρόφηση, ουρολοίμωξη) και δίνεται αγωγή με αντιβιοτικά. Ο ουροκαθετήρας πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατόν (φυσικά σε ασθενείς με διαταραχές συνείδησης είναι απαραίτητος). Ο ρινογαστρικός σωλήνας

είναι απαραίτητος σε περιπτώσεις δυσκαταποσίας ή διαταραχών του επιπέδου συνείδησης. Κατά γενικό κανόνα η χορήγηση αντιβιοτικών προληπτικά σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς δεν συνιστάται.

#### 5. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Στην οξεία φάση του ΑΙΕΕ αρκετά συχνά έχουμε καρδιολογικές επιπλοκές, όπως Κολπική Μαρμαρυγή, Έμφραγμα μυοκαρδίου, Καρδιακή ανεπάρκεια, Κοιλιακή μαρμαρυγή ακόμα και ανακοπή.(9),(16). Όλοι οι ασθενείς με ΑΙΕΕ πρέπει να είναι υπό συνεχή καρδιολογική παρακολούθηση (Monitoring) για την άμεση αντιμετώπιση όλων των προβλημάτων. Μια άριστη καρδιακή λειτουργία εξασφαλίζει καλή εγκεφαλική ροή απαραίτητη για την ελαχιστοποίηση των υπολειμματικών βλαβών.

#### 6. ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (μέχρι 60%), χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, με ΑΙΕΕ παρουσιάζει υπεργλυκαιμία στην οξεία φάση. (14) Η υπεργλυκαιμία θεωρείται παράγων κακής πρόγνωσης και πρέπει με κάθε τρόπο να αποφεύγεται. Η γλυκαιμία πρέπει να ελέγχεται συνεχώς και αν οι τιμές είναι μεγαλύτερες από 180 mg% επιβάλλεται αγωγή με ινσουλίνη. (9),(14).

Δεν χρησιμοποιούμε ποτέ ορό με γλυκόζη, αλλά φυσιολογικό (0,9%).

Επίσης πρέπει να αποφεύγουμε την υπογλυκαιμία. Αν η γλυκόζη αίματος < 50mg% η χορήγηση γλυκόζης ενδοφλεβίως επιβάλλεται.

#### 7. ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ-ΥΓΡΩΝ

Το ισοζύγιο υγρών και οι ηλεκτρολύτες πρέπει να είναι υπό συνεχή παρακολούθηση. Πολλοί ασθενείς κυρίως με βαρύ ΑΙΕΕ έρχονται στο νοσοκομείο αφυδατωμένοι. Οποιαδήποτε παθολογία πρέπει να αποκαθίσταται άμεσα.(9), (17).

#### 8. ΠΡΟΛΗΨΗ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΒΙΤΙΔΑΣ-ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Οι θρομβοφλεβίτιδες είναι πολύ συχνές σε ασθενείς με ΑΙΕΕ λόγω ακινησίας και παρατηρούνται συνήθως στο παράλυτο άκρο. Σημειώνουμε ότι το 10% των θανάτων στην οξεία φάση οφείλεται σε πνευμονική εμβολή.

Σε όλους τους ασθενείς με ΑΙΕΕ που είναι κατάκοιτοι πρέπει να χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε δόσεις προφύλαξης. Η θεραπεία αυτή δεν αυξάνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής του ισχαιμικού εμφράκτου, η εξωεγκεφαλικής αιμορραγίας.(18). Η παρουσία αιμορραγικής μετατροπής δεν επιβάλλει την διακοπή της αγωγής.

#### 9. ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Οι ασθενείς με βαρείας μορφής ΑΙΕΕ σε ποσοστό 3% εμφανίζουν έλκος από στρες. Προληπτικά σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να χορηγείται αντιελκωτική αγωγή.(9),(14).

#### • ΕΙΔΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Με τον όρο «ΕΙΔΙΚΗ ΑΓΩΓΗ» εννοούμε τις θεραπείες με τις οποίες προσπαθούμε να αποκαταστήσουμε την κυκλοφορία στην ισχαιμούσα περιοχή (θρομβόλυση) ή να αποτρέψουμε τις πρώιμες υποτροπές (αντιπηκτική η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή) ή να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά τις νευρολογικές επιπλοκές (εγκεφαλικό οίδημα, αιμορραγική μετατροπή, επιληπτικές κρίσεις). (14).

#### 1. ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ (ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ)

(9),(11),(14),(19),(20),(21)

Είναι βάσει των μελετών αποδεκτό ότι η θρομβόλυση με rtPA (Tissue Plasminogen Activator) σε δόσεις 0,9 mg/kg ενδοφλεβίως -μέγιστο δόσης 90 mg, το 10% της δόσης σε bolus το υπόλοιπο σε έγχυση για 60' - πρέπει να χορηγείται μέσα σε 3 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, σε ασθενείς με ΑΙΕΕ. Οι μελέτες (κυρίως η NINDS rtPA Stroke Study 1996) έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την μείωση της θνησιμότητας και της υπολειμματικής αναπηρίας σε ασθενείς με ΑΙΕΕ οι οποίοι έλαβαν θρομβόλυση εντός των 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Βασική προϋπόθεση για την θρομβόλυση είναι ότι πρέπει να γίνεται πάντα είτε σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) είτε σε ειδική μονάδα αντιμετώπισης ΑΙΕΕ με εξειδικευμένο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό (STROKE UNIT) στις οποίες οι ασθενείς είναι υπό συνεχή παρακολούθηση όλων των παραμέτρων (monitoring).

Ο μεγάλος κίνδυνος της θρομβόλυσης είναι η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Στη μελέτη NINDS το 6.4% των ασθενών με θρομβόλυση έναντι το 0,6% των ασθενών με placebo παρουσίασαν αιμορραγία). Για να μειώσουμε το περισσότερο δυνατό τον κίνδυνο της αιμορραγίας πρέπει να τηρούνται τα κάτωθι κριτήρια:

1. Ασθενείς με νευρολογική κλινική εικόνα ΑΙΕΕ και αξονική τομογραφία εγκεφάλου αρνητική για αιμορραγικό επεισόδιο.
2. Ηλικία > 18 < 80 ετών.
3. Χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων < 3 ώρες
4. Η νευρολογική κλινική εικόνα να μην είναι ήπια ή

ταχέως βελτιούμενη ή προσποιούμενη υπαραχνοειδή αιμορραγία.

5. Όχι επιληπτική κρίση με μετακριτική πάρεση στην έναρξη.
6. Η παρουσία των κάτωθι καταστάσεων ΔΕΝ επιτρέπει την θρομβόλυση
  - a. ΑΙΕΕ, Κράνιο Εγκεφαλική Κάκωση, Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου στους προηγούμενους 3 μήνες.
  - b. Ιστορικό ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.
  - c. Αιμορραγία πεπτικού ή ουροποιητικού συστήματος στις προηγούμενες 21 ημέρες
  - d. Χειρουργική επέμβαση ή βαρύς τραυματισμός στις προηγούμενες 14 ημέρες.
  - e. Ενεργός αιμορραγία ή οξύ τραύμα (κάταγμα) στην εξέταση.
  - f. Παρακέντηση αρτηρίας, Οσφυονωτιαία παρακέντηση, στις προηγούμενες 7 ημέρες.
  - g. INR > 1.7, Αιμοπετάλια < 100000, γλυκόζη αίματος < 50mg% ή > 400mg%,
7. Πριν τήν έναρξη τής θεραπείας η Αρτηριακή Πίεση απαραίτητως < 185 συστολική και < 110mmHg διαστολική.
8. Απουσία στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου σημείων εκτεταμένου ισχαιμικού εμφράκτου (> 1/3 εγκεφαλικού ημισφαιρίου)

Ασθενείς με επιληψία στην έναρξη θα μπορούσαν να λάβουν θρομβόλυση αν η νευρολογική σημειολογία αποδοθεί στο ΑΙΕΕ και όχι σε μετακριτική πάρεση.

Πριν την απόφαση της θεραπείας με θρομβόλυση κρίνεται απαραίτητη η ενημέρωση του ασθενή αν είναι δυνατόν, και τού περιβάλλοντος του όσον αφορά το όφελος και τους κινδύνους της συγκεκριμένης αγωγής.

Για την απόφαση της θεραπείας με θρομβόλυση δεν είναι απαραίτητο η διενέργεια άλλων παρακλινικών εξετάσεων όπως Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου με ακολουθίες perfusion-diffusion ή Μαγνητική Αγγειογραφία δεδομένου ότι ο περιορισμένος χρόνος των 3 ωρών που έχουμε στην διάθεση μας δεν μας το επιτρέπει. Αντιθέτως σε ασθενείς με ΑΙΕΕ και με χρόνο > 3 < 6 ωρών η πραγματοποίηση αυτών των εξετάσεων μας επιτρέπει να πραγματοποιήσουμε θρομβόλυση σε μερικές επιλεγμένες περιπτώσεις. Σε καμία περίπτωση όμως η θρομβόλυση πέραν του χρονικού ορίου των 3 ωρών τουλάχιστον μέχρι σήμερα δεν ενδείκνυται ως γενικότερη πρακτική.

Έχουν γίνει πολλές μελέτες για θρομβόλυση με άλλες θρομβολυτικές ουσίες π.χ. streptokinase, desmoteplase, urokinase, reteplase...αλλά επί τού παρόντος χωρίς καλά αποτελέσματα.

## 2. ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

Η Ενδαρτηριακή θρομβόλυση, (9),(22), με Pro-urokinase, urokinase ή rtPA μπορεί να γίνει σε περιπτώσεις οξείας απόφραξης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στην έκφυσή της ή της βασικής αρτηρίας, αλλά σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις (ΑΙΕΕ εντός 6 ωρών από την έναρξη, ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για ενδοφλέβια θρομβόλυση, τεκμηριωμένη απόφραξη της αρτηρίας με ψηφιακή αγγειογραφία ή μαγνητική αγγειογραφία, εξειδικευμένη μονάδα). Τα αποτελέσματα όταν τηρούνται αυστηρά οι προποθέσεις, μπορεί να είναι ενθαρυντικά κυρίως στις περιπτώσεις απόφραξης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

## 3. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Όλες οι μέχρι τώρα μελέτες για την χρήση αντιπηκτικής αγωγής στην οξεία φάση τού ΑΙΕΕ (εντός 24-48 ωρών από την έναρξη) με σκοπό την μείωση των υπολειμματικών βλαβών ή την μείωση των υποτροπών δεν είχαν θετικά αποτελέσματα (23). Το οποιοδήποτε όφελος αντισταθμίζεται από μία ισόποση αύξηση ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών. Άρα η χρήση αντιπηκτικής αγωγής στην οξεία φάση δεν ενδείκνυται αν και το θέμα αυτό είναι ακόμα υπό συζήτηση. Η χρήση της συγκεκριμένης αγωγής δικαιολογείται μόνο στις κάτωθι ειδικές περιπτώσεις με σκοπό την αποφυγή πρώιμων υποτροπών(9)

- α. Όταν το ΑΙΕΕ αποδίδεται σε εμβολογόνο καρδιοπάθεια υψηλού κινδύνου εμβολής όπως μεταλλική προσθετική βαλβίδα, ενδοκαρδιακοί θρόμβοι, κολπική μαρμαρυγή σε έδαφος στένωσης μιτροειδούς με διάταση τού αριστερού κόλπου.
- β. Όταν το ΑΙΕΕ αποδίδεται σε διαχωρισμό των αγγείων τραχήλου.
- γ. Όταν το ΑΙΕΕ αποδίδεται σε μεγάλη στένωση της έσω καρωτίδας και ιδίως πριν την προγραμματισμένη ενδαρτηριεκτομή.  
Αντένδειξη στις ως άνω περιπτώσεις αποτελεί η παρουσία εκτεταμένου εμφράκτου (> 50% τού αρδευτικού πεδίου της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.), ανεξέλεγκτη αρτηριακή υπέρταση και η παρουσία πολλαπλών μικροισχαιμικών βλαβών στον εγκέφαλο.

## 4. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

Σε ασθενείς με ΑΙΕΕ οι οποίοι δεν πληρούν τα κριτήρια για ενδοφλέβια θρομβόλυση πρέπει να χορηγείται Ασπιρίνη σε δόσεις 160-325mg μέσα στις 48 ώρες από



την έναρξη των συμπτωμάτων. Το όφελος από αυτή την θεραπεία είναι σαφώς μεγαλύτερο από τον κίνδυνο της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.(11),(14),(24). Η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως clopidigrel η dipyridamole δεν ενδείκνυται, δεν υπάρχουν μελέτες με τα φάρμακα αυτά στην οξεία φάση των ΑΙΕΕ. Επίσης η χρήση άλλων παραγόντων όπως glucoprotein-IIb-IIIa inhibitors δεν ενδείκνυται.

## 5. ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι νευροπροστατευτικοί παράγοντες όπως NXY-059, magnesium sulfate, citocoline δεν έχουν προς το παρόν αποδείξει την χρησιμότητά τους στην οξεία φάση των ΑΙΕΕ. Μέχρι σήμερα κανένα από τα ερευνητικά προγράμματα δεν ανέδειξε κάποιο θετικό αποτέλεσμα.(9),(14).

## 6. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ-ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Το εγκεφαλικό οίδημα είναι η κυριότερη αιτία επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης και θανάτου σε ασθενείς με εκτεταμένα έμφρακτα τόσο στα ημισφαίρια όσο στον οπίσθιο βόθρο. Το 10-20% των ασθενών με ΑΙΕΕ θα αναπτύξουν εγκεφαλικό οίδημα υπεύθυνο επιδείνωσης της κλινικής εικόνας και πιθανώς θανάτου λόγω εγχολεασμού (κακόηθες έμφρακτο). Στα εκτεταμένα αυτά έμφρακτα το οίδημα εμφανίζεται μεταξύ της δεύτερης και πέμπτης ημέρας (το 1/3 των ασθενών την δεύτερη ημέρα) (9), (14), (25).

Βασικός σκοπός της αγωγής είναι να μειώσουμε την ενδοκράνια υπέρταση διατηρώντας όμως σε καλά επίπεδα την εγκεφαλική ροή.

### ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (9), (14),(26)

- Ήπιος περιορισμός υγρών
- Αντιμετώπιση όλων των παραγόντων που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν την ενδοκράνια υπέρταση (πυρετός, υποξία, υπερκαπνία).
- Ανύψωση της κεφαλής σε γωνία μέχρι 30°
- Αποφυγή επώδυνων ερεθισμάτων, χορήγηση αναλγητικών
- Διατήρηση καλής αρτηριακής πίεσης.
- Glycerol (4X 250 ml κάθε 30-60') ή Mannitol (25-50 gr κάθε 3-6 ώρες) για 2-3 ημέρες.
- Μηχανική υποστήριξη σε μερικούς ασθενείς.
- Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χορηγούνται.
- Η υποθερμία (θερμοκρασία 32-33°) δεν έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της.

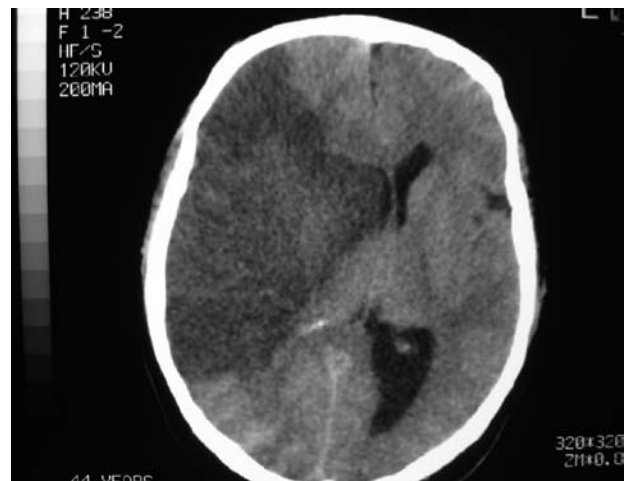
## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Σε ασθενείς μέχρι 60 ετών, με εκτεταμένο έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας το οποίο προκαλεί πιεστικά φαινόμενα με μετατόπιση της μέσης γραμμής. (ΕΙΚΟΝΑ 10). Στόχος της πρακτικής αυτής είναι η αποφυγή της απειλής του θανάτου.
- Ασθενείς με εκτεταμένο έμφρακτο της παρεγκεφαλίδας και πιεστικά φαινόμενα στο εγκεφαλικό στέλεχος (< 60 ετών) είναι υποψήφιοι είτε κοιλιοστομίας (κοιλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη), είτε αποσυμπιεστικής κρανιοτομής.

Και στις 2 αυτές περιπτώσεις η χειρουργική επέμβαση πρέπει να γίνεται πριν την εμφάνιση σημείων εγχολεασμού.

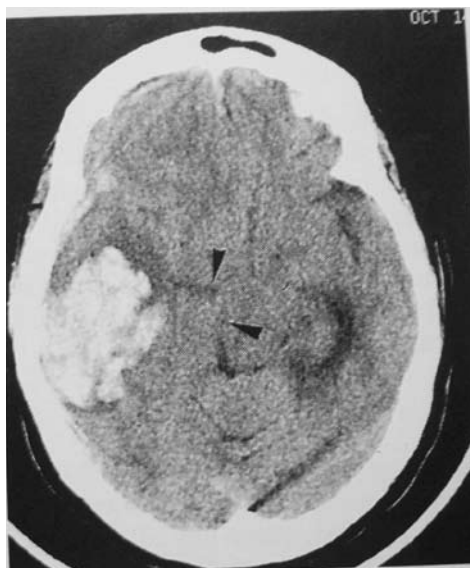
## 7. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

Η αυτόματη αιμορραγική μετατροπή είναι αρκετά συχνή και παρατηρείται μέσα στις πρώτες 15 ημέρες από την έναρξη(11), (14). Η έντασή της ποικίλλει από την παρουσία ολίγων πετεχειών εντός της ισχαιμύσας περιοχής έως ένα πραγματικό ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα (ΕΙΚΟΝΑ 11). Στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων το φαινόμενο αυτό δεν έχει επιπτώσεις στην κλινική εικόνα και άρα δεν απαιτείται ειδική αντιμετώπιση. Αντιθέτως η αιμορραγική μετατροπή δευτερογενής σε λήψη αντιπηκτικής αγωγής ή θρομβόλυσης έχει καταστροφικές συνέπειες. Οι ασθενείς με τον μεγαλύτερο κίνδυνο είναι αυτοί με τά εκτεταμένα έμφρακτα. Για το λόγο αυτό στις περιπτώσεις αυτές αντεδεικνύεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ή θρομβόλυσης.



**Εικόνα 10.** Εκτεταμένο έμφρακτο μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με πιεστικά φαινόμενα.





**Εικόνα 11.** Αξονική τομογραφία αιμορραγικό εμφρακτο.

• **ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ**

Επιληπτικές κρίσεις παρατηρούνται μόνο στο 5% των ΑΙΕΕ στην οξεία φάση, ως εκ τούτου η προληπτική αντιεπιληπτική αγωγή δεν απαιτείται. Φυσικά σε περιπτώσεις κρίσεων η αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση με ενδοφλέβια χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων (9), (14).

**A1: ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΠΑΡΟΔΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΠΙΕΕ)**

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για το ΠΙΕΕ. όσον αφορά την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών στην οξεία φάση στην μονάδα επειγόντων. Το ΠΙΕΕ πρέπει να θεωρείται ως μία εξαιρετικά επείγουσα κατάσταση. Τα Μόνιμα ΑΙΕΕ σε ένα ποσοστό 10-30% έχουν στο ιστορικό ΠΙΕΕ. Το 10% των ασθενών με ΠΙΕΕ θα παρουσιάσει Μόνιμο ΑΙΕΕ εντός 3 μηνών. Το 50% των περιπτώσεων αυτών θα παρουσιάσει το Μόνιμο ΑΙΕΕ εντός 48 ωρών. Τα ποσοστά αυτά αυξάνουν με την παρουσία ορισμένων παραγόντων όπως, ηλικία > 60 ετών, διάρκεια του ΠΙΕΕ > 10 λεπτών, παρουσία κινητικών ή αφασικών διαταραχών, σακχαρώδης διαβήτη, στένωση καρωτίδας > 50%, κολπική μαρμαρυγή. (3), (27).

Όλοι λοιπόν οι ασθενείς με ΠΙΕΕ στην μονάδα επειγόντων πρέπει να υποβάλλονται αυθημερόν στις εξής εξετάσεις: Αξονική τομογραφία εγκεφάλου, αιματολογικό έλεγχο, ΗΚΓ, Υπέρηχο καρδιάς, TRIPLEX Καρωτίδων. Βασικός σκοπός είναι η γρήγορη αιτιολογική διάγνωση

(νόσος μικρών αγγείων, αθηρωμάτωση, εμβολογόνος καρδιοπάθεια, διαχωρισμός, σπάνιες αιτίες) και ως εκ τούτου η κατάλληλη αιτιολογική θεραπεία αν αυτό είναι δυνατόν. Επίσης άμεση έναρξη αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής με σκοπό την αποφυγή πρώιμων υποτροπών. Αντιαιμοπεταλιακή (ΑΣΠΙΡΙΝΗ 100-325 mg / ημέρα) σε όλες τις περιπτώσεις, εκτός από εκείνες στις οποίες η αντιπηκτική αγωγή επιβάλλεται άμεσα (εμβολογόνος καρδιοπάθεια, διαχωρισμός αγγείων τραχήλου, σύνδρομο καρδιολιπινών). Επιβάλλεται επίσης η άμεση ρύθμιση όλων των παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή πίεση, σάκχαρο αίματος, αιματολογικές διαταραχές...).

**A2: ΦΛΕΒΙΚΑ ΕΜΦΡΑΚΤΑ (ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ)**

Τα έμφρακτα λόγω φλεβοθρόμβωσης εγκεφάλου είναι πολύ σπάνια. Αποτελούν το 1% του συνόλου των ΑΕΕ. Παρατηρούνται κυρίως στις γυναίκες νεαρής ηλικίας. Οι αιτίες είναι κυρίως τα συστηματικά νοσήματα, οι αιματολογικές διαταραχές, οι λοιμώξεις των γειτονικών ιστών και οι κακοήθειες. Κύριο χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας είναι η έντονη κεφαλαλγία συνοδευόμενη από εστιακές νευρολογικές εκδηλώσεις, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Συνυπάρχει οίδημα οπτικών θηλών άμφω. Η σαφής και γρήγορη διάγνωση απαιτεί μετά την Αξονική τομογραφία την διενέργεια Μαγνητικής Αγγειογραφίας Εγκεφάλου με φλεβικούς χρόνους.

Η αντιμετώπιση των περιστατικών αυτών δεν διαφέρει από αυτήν των ΑΙΕΕ όσον αφορά τα γενικά μέτρα. Το εγκεφαλικό οίδημα αντιμετωπίζεται όπως το οίδημα που παρατηρείται στα ΑΙΕΕ. Βασικό χαρακτηριστικό της θεραπείας της φλεβοθρόμβωσης εγκεφάλου είναι η αντιπηκτική αγωγή η έναρξη της οποίας πρέπει να είναι άμεση. Η αντιπηκτική αγωγή δίδεται ακόμα και σε περιπτώσεις αιμορραγικών εμφρακτών. Χρησιμοποιούμε ηπαρίνη ενδοφλεβίως με συνεχή παρακολούθηση του ΡΤΤ (επιθυμητός χρόνος 2x του φυσιολογικού). Κρίνεται αναγκαία η μεταφορά των ασθενών αυτών σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Σε γενικές γραμμές η πρόγνωση είναι καλή σε 75% των περιπτώσεων και για τον λόγο αυτόν η γρήγορη διάγνωση και η άμεση θεραπεία στην μονάδα επειγόντων είναι απαραίτητη. (4), (28).

**B. ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΑΑΕΕ)**

• **ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ**

Όπως και στα ΑΙΕΕ βασικός σκοπός στην αντιμετώπιση των ΑΑΕΕ είναι να εξασφαλίσουμε την

ζωή των ασθενών και να δημιουργήσουμε όλες τις κατάλληλες συνθήκες ούτως ώστε να περιορίσουμε τις υπολειμματικές βλάβες. Άρα όπως και στα ΑΙΕΕ πρέπει να καταπολεμηθούν όλες εκείνες οι καταστάσεις οι οποίες επιδεινώνουν την εγκεφαλική ισχαιμία. Τα Γενικά μέτρα είναι λοιπόν όμοια με αυτά που έχουμε ήδη περιγράψει στα ΑΙΕΕ με τις εξής διαφορές:

#### • ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Όπως και στο ισχαιμικό επεισόδιο γύρω από την αιμορραγία αναπτύσσεται μία ισχαιμούσα περιοχή στην οποία η αυτορρυθμική εγκεφάλου δεν λειτουργεί. Άρα μία πτώση της αρτηριακής πίεσης, μέσω της μείωσης της εγκεφαλικής ροής, θα επιφέρει μη αναστρέψιμες βλάβες στην ισχαιμούσα περιοχή. Αντιθέτως μία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μέσω της αύξησης του αιματικού εγκεφαλικού όγκου, μπορεί να επιδεινώσει το εγκεφαλικό οίδημα και την ενδοκράνια πίεση. Επίσης η αρτηριακή υπέρταση θεωρείται παράγων κινδύνου για υποτροπή της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Σε τι επίπεδα λοιπόν θέλουμε την αρτηριακή πίεση; Οι γνώμες των συγγραφέων ποικίλλουν. Οι περισσότεροι πάντως συμφωνούν ότι: αντιμετωπίζουμε την αρτηριακή πίεση μόνον όταν οι τιμές είναι  $> \text{ή} = 180 / 105 \text{ mmHg}$ , σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Ο ίδιος κανόνας ισχύει και στην υπαραχνοειδή αιμορραγία.(11)

#### • ΠΡΟΛΗΨΗ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΒΙΤΙΔΑΣ-ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Όπως και στα ΑΙΕΕ στους κατακεκλιμένους ασθενείς είναι απαραίτητη η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους προς αποφυγή φλεβοθρομβώσεων. Επειδή όμως τις πρώτες 48 ώρες υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της αιμορραγίας, η ως άνω θεραπεία σε ασθενείς με ΑΑΕ χορηγείται μετά τις 48 πρώτες ώρες. Μετά τις 48 ώρες ο κίνδυνος επιδείνωσης είναι απειροελάχιστος. (11)

#### • ΕΙΔΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στο κεφάλαιο αυτό δεν θα επεκταθούμε δεδομένου ότι αποτελεί αντικείμενο άλλης ειδικότητας. (ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ). Θα αναφέρουμε μόνο μερικούς γενικούς κανόνες. (4)

Κατά γενικό κανόνα στις ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες προτιμάται η συντηρητική αγωγή. Η χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται στα λοβώδη αιματώματα και στα αιματώματα του οπίσθιου βόθρου, όταν είναι εκτεταμένα και απειλείται η ζωή του ασθενή,

εφ' όσον υπάρχει προσδόκιμο ζωής και ποιότητας αυτής. Η κοιλιακή παράκαμψη ενδείκνυται σε περιπτώσεις υδροκεφαλίας. Σε όλους τους βιώσιμους ασθενείς η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας είναι απαραίτητη.(4)

Στις υπαραχνοειδείς αιμορραγίες είναι απαραίτητη η αγωγή για την πρόληψη του αρτηριακού σπασμού (με αναστολείς ασβεστίου). Η άμεση διενέργεια ψηφιακής αγγειογραφίας (ακόμα και την πρώτη ημέρα), σε σχετικά νεαρής ηλικίας και βιώσιμους ασθενείς είναι απαραίτητη. Σε περιπτώσεις ανάδειξης ανευρύσματος η αντιμετώπιση με χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική ακτινολογία (εμβολισμός) επιβάλλεται.(4)

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lemesle-Martin M, Benatru I, Rouaud O, et al. Epidemiologie des accidents vasculaires cerebraux: son impact dans la pratique medicale EMC Elsevier 17-046-A-10 2006
2. Harold P, Adams JR. Epidemiology of Stroke. Principles Of Cerebrovascular Disease, McGraw-Hill Companies 2007
3. Lavallee P, Amarenco P. Accident ischémique cerebral et retinien transitoire EMC Elsevier 17-046-A-15 2005
4. Cambier J, Masson M, Dehen H, Pathologie vasculaire cerebral Abreges Neurologie Masson Paris 2004
5. Deplanque D. Physiopathologie de l'ischémie cerebral EMC Elsevier 17-045-A-80
6. Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. J Neurosurg Psychiatry 2003; 74:77-81
7. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet 2007; 369:293-298
8. Kane I, Carpenter T, Chappell F, et al: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores and radiologic outcomes. Stroke 2007; 38: 3158-3164.
9. The European Stroke Organisation (Eso) Executive Committee and the Eso Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient Ischaemic attack 2008. Cerebrovascular Dis. 2008; 25:457-507
10. Allendoerfer J, Goertler M, Von Reutern G: Prognostic relevance of ultra early Doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. Lancet Neurology 2005; 5:835-840
11. Leys D, Pruno JP: Strategie pratique en urgence face a un accident vasculaire cerebral EMC Elsevier 17-46-A-

- 50 2002
12. Leys, Parnetti L, Pruno JP: Hypertension arterielle et cerveau EMC Elsevier 17-045-A-70. 1999
  13. Castillo J, Leira R, Garcia MM, et al: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004 ; 35: 520-526
  14. Arquizan C, Mas JL: Prise en charge de l'infarctus cerebral aigu. EMC Elsevier 10-046-B-60 1999.
  15. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol. Scand* 1999 ; 100: 385-390
  16. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM et al: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.
  17. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R et al: Influence of raised plasma osmolarity on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-2048
  18. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3: 1187-1194
  19. Albers W, Amarenco P, Easton D et al: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119;300-320
  20. Adams H, Faha JR, Alberts M et al: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38:1655-1711
  21. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Rt-pa Stroke Study Group: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587
  22. Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke The PROACT II STUDY *JAMA* 1999;282:2003-2011.
  23. Gubitz G, Sandrercocock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000024.
  24. CAST Collaborative Group: CAST randomized placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997 ; 349: 1641-1649.
  25. Qureshi AL, Suarez JL, Yahia AM, et al: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit. Care Med* 2003;31:272-277
  26. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064
  27. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. *Lancet Neurol.* 2005;5:323-331.
  28. Crassard I, Ameri A, Rougemont D, et al: THROMBOSES VEINEUSES CEREBRALES EMC Elsevier 2003 17-046-R-10.

# Εκτίμηση της οξείας κεφαλαλγίας στο τμήμα των επειγόντων

Δ Κραβαρίτης<sup>1</sup>

## SUMMARY

**KRAVARITIS D. Emergency department evaluation of acute headache.** Headache is a common complaint in the ED. It is imperative for the physician evaluation patients in the emergency setting to have a good understanding of the many disorders that may have headache as a feature. It is of utmost importance to first identify or eliminate the secondary causes of headache through history taking and physical examinations as described in this contribution. If a secondary cause of headache is identified, appropriate steps aimed at treating the underlying illness must be addressed. If the presenting complaint is the result of a primary headache disorder, treatment options as treated here should be employed, and referrals for follow-up care should be given to avoid repeated ED visits. The majority of patients presenting to the ED suffer from an acute exacerbation of one of the primary headache disorders, but care must be taken to rule out more grave causes of headache, especially in patients who have new or uncommon symptoms. It is therefore argued that detailed diagnosis should always be established before initiation of specific therapy. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 384-399, 2009.*

**Key words:** headache, ED, primary headache, secondary headache, diagnosis, specific therapy.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και η κεφαλαλγία είναι ένα κοινό παράπονο που παρουσιάζεται στα ΤΕΠ, συχνά μπορεί να θεωρηθεί περισσότερο σαν ενόχληση από ότι ένα πραγματικό ιατρικό επείγον περιστατικό. Είναι απαραίτητο για τον γιατρό που αξιολογεί τους ασθενείς στο περιβάλλον των ΤΕΠ να έχει μια καλή κατανόηση των πολλών διαταραχών οι οποίες μπορεί να παρουσιάζουν τον πονοκέφαλο ως χαρακτηριστικό σύμπτωμα. Έχει πολύ μεγάλη σημασία πρώτα να προσδιορίζεται ή να αποκλείεται η δευτεροπαθής αιτία της κεφαλαλγίας μέσω του ιστορικού και της εξέτασης όπως περιγράφεται στο κεφάλαιο αυτό. Εάν μια δευτεροπαθής αιτία του πονοκεφάλου ταυτιστεί πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα προς την αντιμετώπιση της υποκείμενης ασθένειας. Εάν το παρουσιαζόμενο παράπονο είναι αποτέλεσμα μιας πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, οι επιλογές θεραπείας όπως περιγράφονται εδώ θα πρέπει να εφαρμοστούν και συστάσεις για παρακολούθηση και φροντίδα θα πρέπει να δίνονται ώστε να αποφεύγονται οι επανειλημμένες επισκέψεις στα ΤΕΠ. Αν και η πλειοψηφία των ασθενών που παρουσιάζονται στα ΤΕΠ πάσχουν από οξείες καταστάσεις πρωτοπαθών κεφαλαλγιών, θα πρέπει να φροντίζουμε ώστε να



αποκλειστούν οι πιο σοβαρές αιτίες της κεφαλαλγίας ειδικώς σε ασθενείς που έχουν νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα. Η διάγνωση πρέπει πάντα να γίνεται πριν από την έναρξη θεραπείας.  
**Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 384-399, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Κεφαλαλγία, ΤΕΠ, πρωτοπαθής αιτία της κεφαλαλγίας, δευτεροπαθής αιτία της κεφαλαλγίας, διάγνωση, θεραπεία.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η **κεφαλαλγία ή πονοκέφαλος** είναι ένας εξαιρετικά κοινός λόγος προσέλευσης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) η οποία ευθύνεται από το 1-16% όλων των επισκέψεων στα τμήματα αυτά.<sup>1,2,3,4</sup> Γνωστή ήδη από την εποχή του εκ Καππαδοκίας Αρεταίου (2<sup>ος</sup> αιώνας μ.Χ) ο οποίος διαίρεσε τις κεφαλαλγίες σε α) χρόνια, συχνή, έντονη, β) σπάνια μέσης έντασης κεφαλαλγία. Ο Thomaw Willy το 1672 περιγράφει τις κεφαλαλγίες ως γενικές ή ειδικές, ή διαλειπούσες, ευκαιριακές ή συνήθεις. Ενώ ο Christian Baur το 1787 διαιρεί τις κεφαλαλγίες σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς.<sup>5,6</sup> Το 1988 προσδιορίζεται η πρώτη κατάταξη κεφαλαλγιών από την Διεθνή Εταιρεία Κεφαλαλγίας.<sup>7</sup> Αν και υπάρχουν περισσότερες από 300 ιατρικές περιπτώσεις που μπορούν να προκαλέσουν πονοκέφαλο, ευτυχώς η πλειοψηφία των διαταραχών αυτών είναι καλοήθης. Επειδή η κεφαλαλγία μπορεί να αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα σοβαρών ιατρικών περιπτώσεων, και οι σοβαρές καταστάσεις είναι πολύ συνηθισμένες στα επείγοντα περιστατικά, είναι σημαντικό να έχουμε μια πιο συστηματική προσέγγιση στη διαφορική διάγνωση της κεφαλαλγίας.

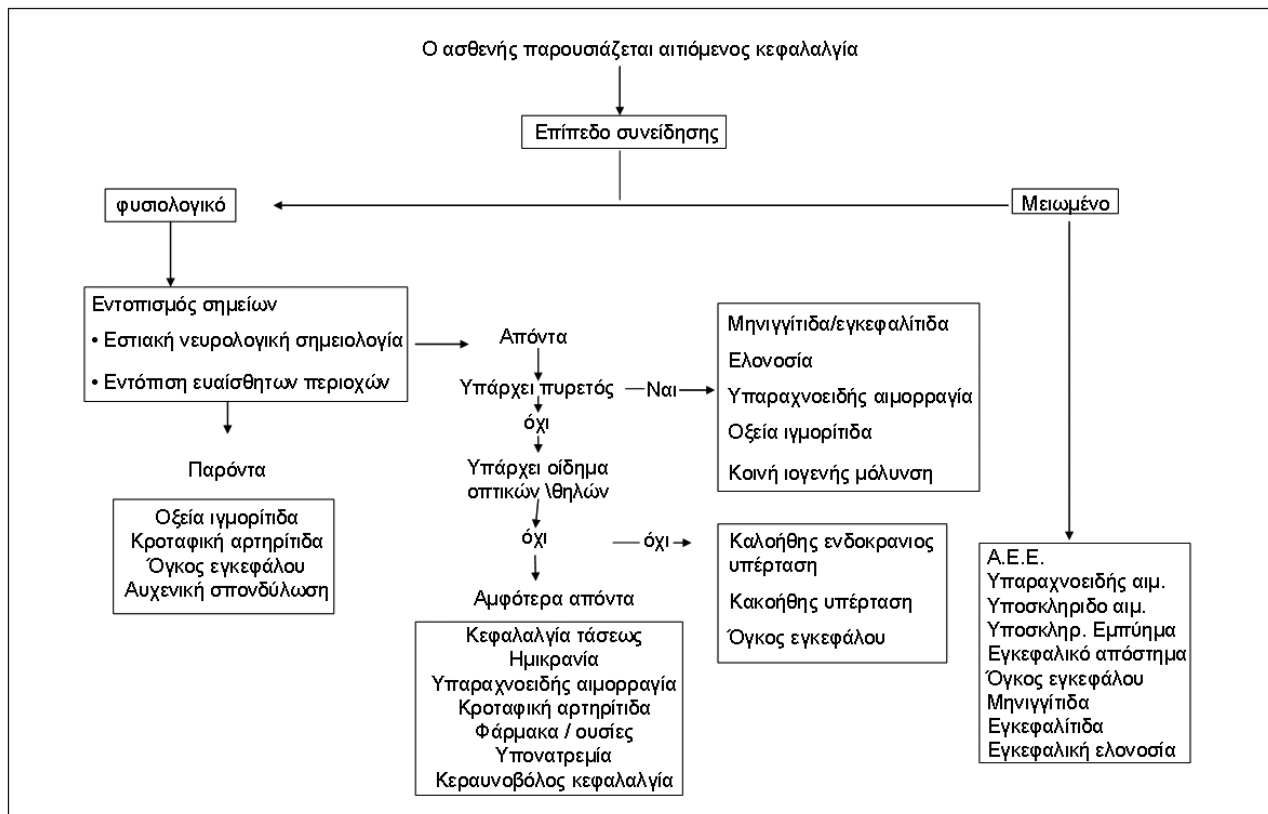
## ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Στα ΤΕΠ όταν αξιολογείται ένας ασθενής ο οποίος έχει κεφαλαλγία η πρώτη ενέργεια είναι να προσδιορίσουμε ή να αποκλείσουμε δευτερεύουσες αιτίες κεφαλαλγίας με βάση το **ιστορικό**, την εξέταση **γενικής ιατρικής** και τη **νευρολογική εξέταση**<sup>8,9</sup> (Σχήμα 1). Το κύριο μέλημα του γιατρού είναι να καθορίσει κατά πόσον ο ασθενής έχει οργανική και εν δυνάμει επικίνδυνη για τη ζωή του αιτία πονοκεφάλου. Η ταξινόμηση των κεφαλαλγιών σε **πρωτοπαθείς** ή **δευτεροπαθείς** μπορεί να διευκολύνει την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση των.<sup>10</sup> Όταν ύποπτα ή επικίνδυνα σημεία είναι παρόντα ο διαγνωστικός έλεγχος γίνεται απαραίτητος. Τα επικίνδυνα σημεία (Red Flags) (σχήμα 2) των πιθανών δευτεροπαθών κεφαλαλγιών περιλαμβάνουν την αιφνίδια εμφάνιση της κεφαλαλγίας, την εμφάνιση της σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών, την αύξηση συχνότητας της υπάρχουσας ήδη

κεφαλαλγίας, την εμφάνιση της για πρώτη φορά σε άτομα υψηλού κινδύνου (HIV ή όγκο), κεφαλαλγία με εκδηλώσεις συστηματικής νόσου, εστιακά νευρολογικά σημεία ή συμπτώματα (όπως πυρετό, αυχεν. Δυσκαμψία), εξανθήματα, οίδημα οπτικής θηλής και κεφαλαλγία η οποία εμφανίζεται μετά από κρανιοκάκωση.<sup>11</sup> Εφ' όσον οι δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες αποκλεισθούν σκοπός μας είναι να διαγνώσουμε μία ή περισσότερες από μια συγκεκριμένες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες.

Οι ασθενείς προσέρχονται στα επείγοντα περιστατικά για μια σειρά από λόγους. Αν και πολλοί από αυτούς πιστεύουν ότι οι πονοκέφαλοί τους προέρχονται από σοβαρότατες ασθένειες, ή ημικρανία και η κεφαλαλγία τάσεως καλύπτουν περίπου το 25-55% των περιπτώσεων των ασθενών, οι σχετιζόμενοι με συστηματική ασθένεια αφορούν το 33-39% και οι κεφαλαλγίες που είναι απότοκες σοβαρών νευρολογικών νοσημάτων (υπαραρχνοειδής αιμορραγία, όγκος εγκεφάλου, Μηνιγγίτιδα/εγκεφαλίτιδα ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) εμφανίζονται στο 1-16% των ασθενών.<sup>12,13,14</sup>

Αρχικά κάνουμε μία προσέγγιση με σκοπό τη διάκριση μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών κεφαλαλγιών μέσω ιστορικού και γενικής εξέτασης του ασθενούς: τα «προειδοποιητικά στοιχεία» σημειώνονται και τα διαγνωστικά ενδεχόμενα συζητούνται. Καθώς πολλοί ασθενείς αιτιόμενοι κεφαλαλγία έχουν συχνά εντελώς φυσιολογική γενική και νευρολογική εξέταση, ένα **πλήρες ιστορικό** είναι το μοναδικό και το πιο σημαντικό στοιχείο για τη σωστή διάγνωση. Στα ΤΕΠ, όπου ο χρόνος είναι περιορισμένος πολλά θέματα «κλειδιά» σε σχέση με την κεφαλαλγία πρέπει να απαντηθούν. Αρχίζουμε συζητώντας τα **τρία σύνδρομα κεφαλαλγίας** που συχνότερα κάνουν τους ασθενείς να προσέρχονται στα ΤΕΠ.<sup>15</sup> Κατόπιν προσδιορίζουμε τα ζωτικής σημασίας **στοιχεία του ιστορικού** (οργανώνοντας τη συζήτηση γύρω από μία σειρά σημαντικών ερωτημάτων κλειδιών). Τελικά συζητάμε τη **διάγνωση** ειδικών δευτεροπαθών κεφαλαλγιών και την **αντιμετώπιση** των συνηθισμένων πρωτοπαθών κεφαλαλγιών στα επείγοντα.<sup>16, 17</sup>



Σχήμα 1.

## ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Γιατί αυτός ο πονοκέφαλος σε έφερε στα επείγοντα;

Τα άτομα που πάσχουν από κεφαλαγία, τυπικά παρουσιάζονται στα ΤΕΠ για έναν από τους εξής τρεις λόγους (σχήμα 3). Μπορεί να έχουν ένα πολύ σοβαρό πονοκέφαλο όπου δεν μοιάζει με κανέναν από τους προηγούμενους [**το σύνδρομο του πρώτου ή χειρότε-**

**ρου πονοκεφάλου**]. Μπορεί να έχουν πονοκέφαλο που να συνοδεύεται από νέα στοιχεία ή στοιχεία που τους φοβίζουν όπως αλλαγή στη νοητική τους κατάσταση,

### Σχήμα 2. Επικίνδυνα σημεία “Red Flags”

- Έναρξη κεφαλαλγίας μετά το 50<sup>ο</sup> έτος ηλικίας
- Αιφνίδια έναρξη
- Αύξηση συχνότητας ή σοβαρότητας σε προϋπάρχουσα κεφαλαγία
- Πρώτο επεισόδιο σε άτομα υψηλού κινδύνου
- Κεφαλαγία + (πυρετός, αυχενική δυσκαμψία, εξάνθημα)
- Εστιακή νευρολογική σημειολογία
- Οίδημα οπτικής θηλής
- Κρανιοκάκωση

### Σχήμα 3. Ιστορικό κεφαλαλγίας

- I Αίτια επίσκεψης στο ΤΕΠ:
  - Σύνδρομο του πρώτου ή χειρότερου πονοκέφαλου
  - Σύνδρομο συνοδών φοβικών συμπτωμάτων
  - Σύνδρομο απελπισίας
- II Εντόπιση/αντανάκλαση του πόνου.
- III Ποιότητα του πόνου.
- IV Τρόπος έναρξης.
- V Προεξάρχοντα προβλήματα υγείας:
  - Εξεργασίες
  - HIV(-)
  - Γριπώδης συνδρομή
  - Παχύσαρκες νέες γυναίκες
- VI Συνοδάσυμπτώματα
  - Δακρύρροια, ρινόρροια
  - Εφίδρωση μετώπου και προσώπου
  - Ασάθεια, μονόπλευρη αδυναμία, διπλωπία
  - Ναυτία έμετος.

πυρετό ή εστιακά νευρολογικά ευρήματα [**φοβικά σύνδρομα συνοδών συμπτωμάτων**]. Μπορεί να υπόφεραν από κάτι επιπρόσθετο που τους δημιουργεί υπερένταση και δεν ανταποκρίνεται σε θεραπείες που μπορούν να βρουν στο σπίτι τους [**σύνδρομο απελπισίας**]. Αν και η σοβαρή ασθένεια είναι πιθανή σε όλες αυτές τις περιπτώσεις πιθανότερο γίνεται όταν εμφανίζουν το σύνδρομο του πρώτου ή χειρότερου πονοκεφάλου και λιγότερο σε καταστάσεις που τους φοβίζουν.<sup>8</sup> Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου του πρώτου ή χειρότερου πόνου, συμπεριλαμβάνει την υπαραχνοειδή αιμορραγία (SAH), αποπληξία της υπόφυσης, και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Το σύνδρομο των συνοδών φοβικών φαινομένων μπορεί να κρύβει όγκο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Εάν ο ασθενής περιγράφει ένα 15ετές ιστορικό σχεδόν καθημερινών κεφαλαλγιών που γίνονται ανυπόφοροι (όχι επειδή υπάρχει μια αλλαγή στο πρότυπο της κεφαλαλγίας ή τα συνοδά συμπτώματα) μια σοβαρή ασθένεια είναι απίθανο να υπάρχει. Εάν μία χρόνια ασθένεια έχει πρόσφατα επιδεινωθεί ή οξύς πονοκέφαλος εμφανίζεται εκτός από τον χρόνο, τότε είναι πολύ πιθανή μια οξεία διαταραχή.

**Πότε αυτό το είδος κεφαλαλγίας άρχισε; / είχες πριν παρόμοιους πονοκεφάλους;**

Οι κεφαλαλγίες που αρχίζουν μετά τα 55 είναι πιο πιθανόν να οφείλονται σε σοβαρή αιτία, όπως ένας όγκος, μεγαλοκυτταρική αρτηρίτιδα ή βλάβη αγγείων του εγκεφάλου. Το να γνωρίζουμε την **ηλικία έναρξης των κεφαλαλγιών** μπορεί να μας βοηθήσει στη διάγνωση.<sup>18</sup> Η ημικρανία αρχίζει πριν τα 30, η αθροιστική κεφαλαλγία μεταξύ 20-50 ετών, ενώ η κεφαλαλγία τάσεως αρχίζει πριν τα 50. Το 40% των πασχόντων από κεφαλαλγία τάσεως αναφέρουν την έναρξη των πριν την ηλικία των 20 ετών. **Γενικά εάν ένας ασθενής έχει μακρύ ιστορικό παρομοίων κρίσεων, μία σοβαρή αιτία είναι λιγότερο πιθανή.**<sup>19,11</sup> Εάν ένας ασθενής αναφέρει αρκετές ίδιες κρίσεις τις οποίες έχει αντιμετωπίσει στο σπίτι, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε γιατί αυτή ειδικά η συγκεκριμένη τον ανάγκασε να επισκεφθεί τα ΤΕΠ.

**Πώς άρχισε η κεφαλαλγία;**

**Ο τρόπος έναρξης** της κεφαλαλγίας μπορεί να μας δώσει χρήσιμα διαγνωστικά κριτήρια. Η κεφαλαλγία που ξυπνάει τον ασθενή από τον ύπνο για πρώτη φορά μπορεί να υποδηλώσει οργανική αιτιολογία όπως σε βλάβη αγγείων του εγκεφάλου, όγκο ή λοίμωξη αν και μπορούν να προκαλέσουν νυκτερινή αφύπνιση τόσο

η ημικρανία όσο και η αθροιστική κεφαλαλγία.<sup>20,21</sup>

Ο προσδιορισμός γύρω από το **αιφνίδιο της εμφάνισης** της είναι επίσης βασικό βοήθημα. Οι κεφαλαλγίες με παροξισμική έναρξη που κρατούν αρκετά (περισσότερο από μερικά λεπτά) θέτουν την υποψία πιθανής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας.<sup>20,10</sup> Οι πόνοι που συσχετίζονται με την σεξουαλική δραστηριότητα μπορεί να αρχίσουν σαν αμβλείς που γρήγορα εντείνονται κατά τη διάρκεια του οργασμού ή πιθανώς μετατρέπονται σε έναν εκρηκτικό πονοκέφαλο. Όταν αυτές οι κεφαλαλγίες παρουσιάζονται ξαφνικά, πρέπει να αποκλίσουμε την ρήξη ανeurίσματος.<sup>22,23</sup> Οι καλοήθεις κεφαλαλγίες της σωματικής άσκησης έχουν μέτρια σοβαρότητα και ακολουθούν εντατική φυσική δραστηριότητα όπως είναι η άρση βαρών.

Είναι χρήσιμο να διερευνήσουμε τα **γεγονότα που σχετίζονται με την εμφάνιση των κεφαλαλγιών.**<sup>24</sup> Αυτές που ακολουθούν μία κρανιοκάκωση οφείλονται στη διάσπαση ή υποδηλούν ενδοκρανιακή αιμορραγία (δηλαδή υποσκληρίδιο επισκληρίδιο αιμάτωμα, μετατραυματική ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία). Πάντως τόσο η ημικρανία όσο και η αθροιστική κεφαλαλγία είναι πιθανόν να πυροδοτηθούν από τραύματα της κεφαλής. Κεφαλαλγίες εμφανιζόμενες στο τέλος της κύησης μπορεί να οφείλονται σε θρόμβωση φλοιικών φλεβών ή οβελιαίων κόλπων.<sup>25</sup> Κεφαλαλγίες που ενεργοποιούνται από ψυχική ένταση, κόπωση, κατάθλιψη ή πείνα προέρχονται από ημικρανικού ή συσφιητικού τύπου κεφαλαλγίες. Πυρετός που συνδέεται με την εμφάνιση πονοκεφάλου υποδεικνύει λοιμώδη αιτιολογία. Πόνος που ακολουθεί τη λήψη φαρμάκων, αλκοόλ, νιτριδικών ή καφεΐνης υποδηλώνει τοξική ή μεταβολική προέλευση.<sup>26,10</sup>

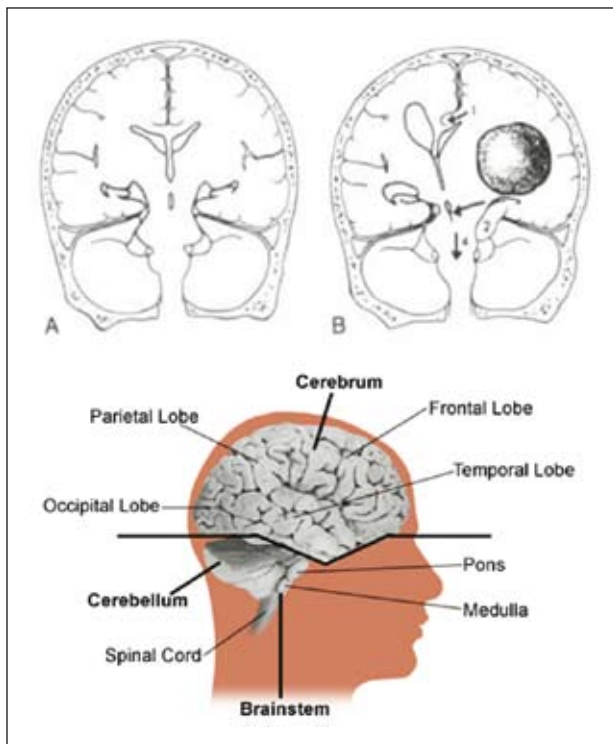
**Που πονάει το κεφάλι σου;**

**Ο εντοπισμός του μέγιστου πόνου και ο τρόπος που διαχέεται** μπορεί να μας δώσει διαγνωστικά στοιχεία. Μπορεί να είναι εντοπισμένος ή διάχυτος σταθερό ημικρανικός ή να μετακινείται ως προς την πλευρά. Μπορεί να περιγραφεί σαν μια «επιφανειακή ενόχληση» ή μια «δυσφορία» που εδρεύει βαθειά στο κεφάλι.<sup>27,28</sup>

Η παρουσία μονόπλευρης κεφαλαλγίας συχνά υποδηλώνει μία υποκείμενη αγγειακή βλάβη. Οι ημικρανίες συνήθως είναι μονόπλευρες και μετωποκροταφικές αλλά μπορεί να γίνουν διάχυτες.<sup>29</sup> Περίπου το 20% των ασθενών με ημικρανίες αναφέρουν αμφοτερόπλευρη εντόπιση. Στην πλειοψηφία των πασχόντων το άλγος αλλάζει πλευρές τυχαία από κρίση σε κρίση (αν και υπάρχει συνήθως μία προδιάθεση για μία συγκεκριμένη πλευρά).

Ο εντοπισμένος πόνος μπορεί επίσης να εμφανίζεται σε οργανική βλάβη. Οι ευαίσθητες στον πόνο δομές στον υπερσκληνίδιο χώρο νευρούνται από το τριδύμο νεύρο.<sup>30,31</sup> Οι υποσκληνιδιακές περιοχές (σχήμα 4) παίρνουν πληροφορίες από τις ανώτερες αυχενικές ρίζες, γλωσσοφαρυγγικό και πνευμονογαστικό. Εξ' αιτίας αυτού του είδους νεύρωσης οι βλάβες που εντοπίζονται κάτω από το σκληνίδιο προκαλούν ινιακό πόνο ενώ οι βλάβες πάνω από το σκληνίδιο<sup>32</sup> προκαλούν πόνο στη μετωπιαία και κροταφική χώρα. Όταν το άλγος περιορίζεται αυστηρά στη περιοχή γύρω από τους οφθαλμικούς κόγχους ή παθολογία των οφθαλμών πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν.<sup>33</sup> Βλάβες του δρεπάνου ή της μέσης γραμμής της ενδοκρανιακής δομής μπορούν να προκαλέσουν οφθαλμικό πόνο. Ο πόνος που εντοπίζεται στο αυτί μπορεί να προκληθεί από τοπική παθολογία από όγκο της γεφυροπαρεγκεφαλιδικής γωνίας ή βλάβες των παραρρινίων κόλπων.

Η νευραλγία τριδύμου μπορεί να προκαλέσει πόνο σε οποιαδήποτε περιοχή του προσώπου η οποία νευρούται από το τριδύμο νεύρο. Στη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα ο πόνος συχνότερα εντοπίζεται στον κρόταφο αλλά μπορεί να εμφανισθεί και οπουδήποτε.<sup>34,20</sup> Σχεδόν το 50% των ασθενών που έχει όγκο εγκεφάλου παραπονείται για πονοκεφάλους



Σχήμα 4.

και στο 80% των ασθενών είναι ομόπλευρος ως προς τη βλάβη. Κεφαλαλγίες σχετιζόμενες με βλάβες αγγείων του εγκεφάλου μπορεί να είναι γενικευμένες ή μονόπλευρες (ομόπλευρα με τη βλάβη στο ήμισυ των περιπτώσεων).<sup>35,26</sup> Η απόφραξη καρωτίδας ή μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει ομόπλευρο πόνο πίσω ή πάνω από τον οφθαλμικό κόγχο.<sup>36</sup> Η απόφραξη της βασικής αρτηρίας προκαλεί ινιακή ή μετωπιαία κεφαλαλγία ενώ πόνος πίσω από το αυτί μπορεί να ακολουθήσει απόφραξη της σπονδυλικής αρτηρίας.<sup>20,37</sup>

### Ποιος είναι ο χαρακτήρας του πόνου;

Είναι ουσιαστικό να έχουμε μια περιγραφή του πόνου κατά προτίμηση με τις λέξεις του ίδιου του ασθενή. Καλύτερα να αρχίσουμε με μία ανοιχτή ερώτηση: εάν λοιπόν ο ασθενής έχει δυσκολία μπορεί να βοηθήσει το να του δώσουμε εναλλακτικούς περιγραφικούς όρους όπως κάψιμο, παλμός, σφυγμός, πιεστικός, σαν μαχαιριά, διαπεραστικός, σαν σουβλιά, αιχμηρός προκειμένου να λάβουμε μια χρήσιμη απάντηση.

Τα χαρακτηριστικά του πόνου που σχετίζεται με όγκο εγκεφάλου είναι ένας αμβλύς πόνος που δεν μοιάζει με τους πόνους της κεφαλαλγίας τάσεως.<sup>31, 38</sup> Ο πόνος που ακολουθεί τη ρήξη ενός ανευρίσματος ή μιας αρτηροφλεβώδους δυσπλασίας συνήθως περιγράφεται ως συνεχής και έντονος ή πόνος σφυγμικός. Κεφαλαλγία εμφανίζεται συχνά με βλάβες των αγγείων του εγκεφάλου· οι ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων κρίσεων κεφαλαλγίας με παλμικό χαρακτήρα είναι πολύ πιθανό να αναφέρουν αίσθηση παλμών μετά από ένα συμβάν αγγειακού επεισοδίου. Ο πόνος της γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδας είναι συνήθως «αμβλύς» και «σαν σουβλιά» αν και μπορεί να δίνει μερικές φορές την αίσθηση παλμού.<sup>39, 31</sup>

Η νευραλγία τριδύμου παρουσιάζεται με πόνους παροξισμικούς βραχείας διάρκειας ως ηλεκτρική εκκένωση.<sup>26</sup>

### Έχεις τρέχοντα ή πρόσφατα προβλήματα υγείας;

Συγκεκριμένα στοιχεία του ιατρικού ή κοινωνικού ιστορικού υποδεικνύουν συγκεκριμένες αιτιολογίες κεφαλαλγίας. Σε έναν ασθενή με γνωστό καρκίνο, οι εγκεφαλικές μεταστάσεις ή οι λοιμώξεις που σχετίζονται με την ανοσοκαταστολή είναι πιο πιθανές. Σε ασθενείς που είναι οροθετικοί στον ιό HIV οι ευκαιρικές λοιμώξεις όπως η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα ή η τοξοπλάσωση εγκεφάλου καθώς και το πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ θα πρέπει να λαμβάνονται υπ'



όψιν.<sup>40,3,41</sup> Τα άτομα που έχουν πρόσφατα περάσει μεγάλο χρονικό διάστημα στα δάση ή σε εκείνα που έχουν ένα προϋπάρχον εξάνθημα ή γριπώδη συνδρομή ή νόσος Lyme ή άλλες Tic-Borne ασθένειες επίσης πρέπει να εξετάζονται σαν ενδεχόμενο. Η παχυσαρκία σε νέα γυναίκα δείχνει την πιθανότητα του ψευδοόγκου εγκεφάλου.<sup>42</sup>

### Τι άλλα συμπτώματα αισθάνεσαι μαζί με τον πονοκέφαλο σου;

Μερικές φορές τα συμπτώματα που σχετίζονται με την κεφαλαλγία παρά με τον ίδιο τον πόνο, προτρέπουν τον ασθενή να ψάξει για ιατρική βοήθεια. Σχετικά συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται **πριν ή συγχρόνως ή μετά τον πονοκέφαλο**. Η χρονική τους σχέση θα πρέπει να ελέγχεται. Νευρολογική εστιακή σημειολογία μπορεί να συνοδεύει τις κεφαλαλγίες οργανικών ασθενειών.<sup>43</sup> Τα συμπτώματα είναι συνήθως ομόπλευρα προς τη βλάβη. Ενδοκράνιος όγκος συχνά συνοδεύεται με ναυτία και έμετο ή έμετο χωρίς ναυτία (ρουκετοειδής έμετος) στο 50% των περιπτώσεων. Εμετός μπορεί επίσης να παρουσιάζεται σε άλλες οργανικές παθήσεις όπως είναι η μηνιγγίτιδα, αγγειακή βλάβη εγκεφάλου ή ενδοκράνιος αιμορραγία. Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μπορεί να συνδέεται με εντοπισμένη ευαισθησία στην επιδερμίδα του κρανίου, γενική καταβολή, μυαλγία, αρθραλγία, ρευματική πολυμυαλγία, δεκαδική πυρετική κίνηση ή άλλα συστηματικά συμπτώματα. Οι μετατραυματικές κεφαλαλγίες μπορεί να συνδέονται με μη συγκεκριμένη light-headedness, κακουχία ή διαταραχές μνήμης. Μπορεί επίσης να σχετίζεται με πολλαπλά συμπτώματα όπως η φωτοφοβία ή φωνοφοβία ή οσμοφοβία και η ναυτία (με ή χωρίς εμετό).<sup>18</sup> Οπτικά σκοτώματα μπορούν να περιγραφούν και σε αυξημένη ενδοκρανική πίεση συνέπεια μάζας ή ψευδοόγκου. Η ναυτία μπορεί να εμφανισθεί στο 40% των πασχόντων αν και ο εμετός είναι σπάνιος.<sup>22,4</sup> «Μορφασμοί» στο πρόσωπο παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του παροξυσμικού πόνου στη νευραλγία τριδύμου εξ' ότι tic douloureux ή επώδυνο Tic.

### ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Μετά την ολοκλήρωση του ιστορικού, ο ασθενής πρέπει να εξετάζεται πλήρως (σχήμα 5). Τα ζωτικά σημεία πρέπει να ελέγχονται, να ακολουθεί εξέταση της καρδιάς και των πνευμόνων με ακρόαση της καρδιάς και των σπονδυλικών αρτηριών για φύσημα. Η κεφαλή και ο αυχένας πρέπει να ψηλαφώνται για σημεία «πυροδότησης», ευαίσθητες περιοχές, ύπαρ-

### Σχήμα 5.

#### Γενική εξέταση

Ζωτικά σημεία  
Βυθοσκόπηση  
Καρδιολογική και αγγειολογική εκτίμηση  
Ψηλάφηση κεφαλής και προσώπου

#### Νευρολογική εξέταση

Νοητική κατάσταση  
Επίπεδο συνείδησης  
Κρανιακά νεύρα  
Κινητικότητα  
Τενόντια αντανάκλαστικά  
Αισθητικότητα  
Παρεγκεφαλιδική λειτουργία  
Παρουσία παθολογικών αντανάκλαστικών  
Σημεία μηνιγγισμού

ξη μαζών, μώλωπες και επιφανειακές αλλοιώσεις στο δέρμα ή σκλήρυνση επιφανειακών αγγείων. Οι παλμοί της κεφαλής και του αυχένα εξετάζονται για ανωμαλίες ειδικά στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας στους οποίους πρέπει να τίθεται η υποψία κροταφικής αρτηριίτιδας.<sup>5, 18</sup>

Οι οφθαλμοί εξετάζονται για ένεση επιπεφυκότων ή θόλωση της κόρης, που μπορεί να είναι παρούσα σε περίπτωση γλαυκώματος. Οι ακουστικοί πόροι ελέγχονται για ύπαρξη αίματος (συνεπεία τραύματος), μόλυνσης, χολοστεατώματος ή φλύκταινες. Υγρό που τρέχει από τη μύτη ή τα αυτιά θέτει την υποψία διαρροής ENY.<sup>45</sup>

Battle's σημεία ή Raccoon eyes δείχνουν ρωγμώδες κάταγμα της βάσης του κρανίου.

Μία πλήρης νευρολογική εξέταση είναι απαραίτητη και τα ευρήματα πρέπει να τεκμηριώνονται. Η εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο της νοητικής κατάστασης, του επιπέδου συνείδησης, των κρανιακών νεύρων, του φωτοκινητικού αντανάκλαστικού, έλεγχο της κινητικότητας και των τενόντιων αντανάκλαστικών, της αισθητικότητας, της παρουσίας παθολογικών αντανάκλαστικών (Babinski), παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας, της βάδισης και σημεία μηνιγγισμού (Kerning-Brundzinski). Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στον έλεγχο διαταραχών που σχετίζονται με τα II, III, IV, VI νεύρα. Τα νευρολογικά εστιακά ευρήματα θα πρέπει να μας προτρέψουν σε επιπρόσθετη αξιολόγηση. Μεταξύ των άλλων, αυτά τα ευρήματα περιλαμβάνουν μονόπλευρη απώλεια της αίσθησης, μονόπλευρη αδυναμία και αύξηση των ΟΤΑ και οίδημα οπτικής θηλής.

Ο έλεγχος του βυθού θα πρέπει να γίνεται χω-

ρίς μυδρίαση γιατί μπορεί να καλύψει τη διαστολή της κόρης συνεπεία εγκεφαλικού εγχολεασμού. Το οίδημα της οπτικής θηλής υποδηλώνει αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και αποτελεί βασικό κριτήριο για διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου προς αποκλεισμό ύπαρξης όγκου. Έλεγχος του οπτικού πεδίου πρέπει να πραγματοποιηθεί ώστε να αποκαλυφθούν πιθανά ελλείμματα. Η μετωπιαία κεφαλαλγία σε συνάρτηση με αμφικροταφικό έλλειμμα στο επίπεδο μας υποδεικνύει μάζα της υπόφυσης.

Διευρυμένα τυφλά σημεία (enlarged blind spots) μπορεί να παρατηρηθούν σε γλαύκωμα, βλάβη του οπτικού νεύρου, όγκο ή ημικρανία. Οφθαλμοπληγία μπορεί να εμφανισθεί συνεπεία αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης, παρουσίας όγκου, συμπίεσης από ανεύρυσμα ή αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας (AVM'S). Σύνδρομο Horner μπορεί να εμφανισθεί με αθροιστική κεφαλαλγία, παροξυσμικές ημικρανίες ή ενδοκρανιακή ή καρωτιδική βλάβη. Εστιακά νευρολογικά ελλείμματα υποδηλώνουν βλάβη της εγκεφαλικής δομής και απαιτείται νευροαπεικονιστικός έλεγχος. Επίσης ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο όταν κανείς υποψιάζεται μία ενδοεγκεφαλική μόλυνση ή μέτρηση ΤΚΕ όταν είναι πιθανή κροταφική αρτηριίτιδα. Συνήθως αυτή είναι αυξημένη πάνω από 50mm/h.

Χρειάζεται ανάλυση του ENY σε ασθενείς που έχουν προειδοποιητικά σημεία παρά την φυσιολογική απεικόνιση.

Εργαστηριακός έλεγχος κατά την αξιολόγηση οξέων περιστατικών κεφαλαλγίας δεν πρέπει να γίνεται τυχαία και αδικαιολόγητα. Σε μερικές περιπτώσεις η παραπομπή σε έναν ειδικό που ασχολείται με τις κεφαλαλγίες μπορεί να είναι απαραίτητη.

## ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Για να μπορέσει κανείς να παρέχει ποιοτική φροντίδα (και αναλογικά οικονομική), χρειάζεται να γνωρίζει πότε να συστηθεί αξονική ή μαγνητική τομογραφία κατά την αξιολόγηση ενός ενήλικα με οξεία κεφαλαλγία. Οι παράγοντες που πρέπει να εξετάσει κανείς για το πόσο θα παραγγείλει CT ή MRI περιλαμβάνουν την ανάγκη να εντοπισθεί οξεία αιμορραγία (σ' αυτή την περίπτωση προτιμάει κανείς CT) την ανάγκη να αξιολογηθεί ο οπίσθιος βόθρος (προτιμότερη η MRI), την γενική διαθεσιμότητα (η CT είναι εύκολα διαθέσιμη) και το κόστος (η CT λιγότερο ακριβή). Αποκλείοντας αυτούς τους παράγοντες η MRI είναι πιο ευαίσθητη σε σχέση με τη CT στον προσδιορισμό της ενδοκρανιακής παθολογίας.

## ΟΣΦΥΝΩΤΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ

Η CT εγκεφάλου χωρίς έγχυση σκιαγραφικού, ακολουθούμενη από ΟΝΠ αν η τομογραφία είναι αρνητική, προτιμάται προς αποκλεισμό υπαραχνοειδούς αιμορραγίας μέσα στις πρώτες 48 ώρες. Μία αρνητική ΟΝΠ δεν αποκλείει πλήρως την υπαραχνοειδή αιμορραγία γιατί μπορεί να χρειασθούν ώρες για να εισέλθει το αίμα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά την αιμορραγία. Εάν υπάρχει υποψία για μία σχετικά πρόσφατη αιμορραγία στο ENY, θα πρέπει να αξιολογείται μία πιθανή ξανθοχρωμία, η οποία είναι κίτρινος αποχρωματισμός που εντοπίζεται στη φασματοφωτομετρία. Η ξανθοχρωμία μπορεί να είναι παρούσα τουλάχιστον για μια εβδομάδα μετά την υπαραχνοειδή αιμορραγία.<sup>46, 47</sup>

Η ΟΝΠ είναι χρήσιμη για να εκτιμηθεί το ENY: για αίμα, μόλυνση και για κυτταρικές ανωμαλίες. Είναι επίσης σημαντικό για την τεκμηρίωση αυξημένης πίεσης του υγρού που μπορεί να συνδέεται με την κεφαλαλγία. Επίσης κεφαλαλγίες συνδέονται με χαμηλή πίεση του ENY (λιγότερη από 90mm/H2O) και αυξημένη πίεση (μεγαλύτερη από 200-250mm/H2O). Οι κεφαλαλγίες συνεπεία χαμηλής πίεσης υγρού περιλαμβάνουν τις αιτίες που προκαλούνται από μετατραυματική ροή ENY(π.χ. από ΟΝΠ ή τραύμα του ΚΝΣ). Οι κεφαλαλγίες που σχετίζονται με την αύξηση της πίεσης του ENY, περιλαμβάνουν εκείνες που σχετίζονται με ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση και βλάβες που καταλαμβάνουν περιοχή του ΚΝΣ (δηλ. όγκο, αποστήματα, αιμορραγία).

Το Εθνικό Ίδρυμα κεφαλαλγίας αναφέρει ότι το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δεν προσδιορίζει ικανοποιητικά τους διάφορους τύπους της κεφαλαλγίας ή κεφαλαλγίες προερχόμενες από δομικές αλλοιώσεις. Επομένως η καθημερινή χρήση του ΗΕΓ στην αξιολόγηση των κεφαλαλγιών δεν δικαιολογείται.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΝ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΩΝ

Μετά την ολοκλήρωση του διαγνωστικού ελέγχου οι δευτεροπαθείς αιτίες πονοκεφάλου μπορούν να προσδιοριστούν ή να αποκλεισθούν. (σχήμα 6)

### Εξεργασίες

Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες προέρχονται από βαθύτερες οργανικές αιτίες που εκτείνονται από τις ιγμορίτιδες έως την υπαραχνοειδή αιμορραγία. Εξεργασίες του Κ.Ν.Σ προκαλούν πόνο μέσω αρκετών μηχανισμών. Η άμεση μετάδοση στις ευαίσθητες

**Σχήμα 6.** Αιτία κυριότερων δευτεροπαθών κεφαλαλγιών

- Εγκεφαλικά αποστήματα
- Υπαραχνοειδής αιμορραγία
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Μηνιγγίτιδες
- AIDS
- Κροταφική ή γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα MCA

στον πόνο κρανιακές δομές συμπεριλαμβανομένων των μεγαλύτερων αγγείων του εγκεφάλου και των μηνίγγων, μπορούν να δώσουν έναυσμα στο άλγος.<sup>48, 49, 50</sup> Διαφορετικά οι μάζες μπορούν να παράγουν πόνο εμμέσως προκαλώντας έλξη στις ευαίσθητες στον πόνο δομές ή μέσω αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης. Το είδος πόνου που παράγεται από όγκους είναι αρκετά μεταβαλλόμενο και αυτό εξαρτάται εν μέρει από το σημείο που βρίσκεται η μάζα και από τις δομές οι οποίες εμπλέκονται. Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση παράγει πόνο σε όλη τη μετωπιαία χώρα ή ινιακά (αμφινιακά) και μερικές φορές συνοδεύεται από ναυτία και εμετό, ή περιστασιακά από ρουκετοειδή εμετό ή από ρουκετοειδή εμετό και μόνο.<sup>48,51,52</sup> Ο πόνος που οφείλεται σε όγκους εγκεφάλου συχνά αλλά όχι απόλυτα εμφανίζεται στην ίδια πλευρά του όγκου. Οι όγκοι του εγώ περιγράφονται με κεφαλαλγία πιο έντονη κατά την πρωινή έγερση ή ξυπνάνε τον ασθενή από τον ύπνο. Πάντως ή κλασική τριάδα του πονοκεφάλου του όγκου δηλαδή, διαταραχή ύπνου, έντονος πόνος και ναυτία με εμετό, παρατηρείται μόνο σε 1/3 των ασθενών που έχουν όγκο στον εγκέφαλο.<sup>53</sup> Η τυπική κλινική κατάσταση είναι ένας αργός προοδευτικά αυξανόμενος πονοκέφαλος που μπορεί να συνοδεύεται από προοδευτικά εμφανιζόμενη νευρολογική εστιακή σημειολογία. Οι πιο συχνοί τύποι πρωτοπαθών όγκων είναι τα γλοιώματα, τα μηνιγγιώματα και τα αδενώματα της υπόφυσης. Οι πιο συχνές αιτίες μετάστασης στον εγκέφαλο είναι ο καρκίνος του πνεύμονος και του στήθους και ακολουθούν κακοήγη μελανώματα και καρκίνος του νεφρού και του γαστρεντερικού σωλήνα.

Τα υποσκληρίδια αιματώματα επίσης δρουν ως μαζικές βλάβες και τυπικά παρουσιάζονται με συμπτώματα κεφαλαλγίας όμοια προς αυτά του όγκου. Όμως, σε αντίθεση με τους όγκους σπάνια συσχετίζονται με εστιακά νευρολογικά ελλείματα γιατί τα αιματώματα συγκεντρώνονται εκτός παρεγχύματος. Τα υποσκληρίδια αιματώματα μπορεί να εμφανισθούν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα μετά από τραύμα της κεφαλής και συχνά ιστορικό κρανιοκάκωσης δεν προκύπτει. Η κλινική διάγνωση βασίζεται στη παρουσία πονοκεφάλου και σε μια φανερή μεταβολή

νοητικής κατάστασης ή μία αυξομείωση του επιπέδου συνείδησης. Ασθενείς 3<sup>ης</sup> ηλικίας εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποσκληριδίων αιματωμάτων αφού η παρουσία της εγκεφαλικής ατροφίας αυξάνει την πιθανότητα ρήξης φλεβών μετά από τραύμα.

**Εγκεφαλικά αποστήματα**

Τα εγκεφαλικά αποστήματα εμφανίζονται όταν λοιμώδεις παράγοντες εγκατασταθούν εντός του παρεγχύματος μέσω τραύματος ή σε επέκταση από κοντινό σημείο ή μεταφέρονται αιματογενώς από μία απομακρυσμένη περιοχή.<sup>54</sup> Η πλειοψηφία των αποστημάτων προκύπτει από μολύνσεις των παραρρινίων κόλπων, ώτα, πνεύμονες και τη στοματική κοιλότητα στην καρδιά οφείλεται ένα μικρότερο ποσοστό των περιπτώσεων. Όπως οι άλλες μαζικές βλάβες τα εγκεφαλικά αποστήματα προκαλούν κεφαλαλγία με συμπίεση και έλξη στις ευαίσθητες στον πόνο δομές των μηνίγγων και με αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.

Κλινικά, παρουσιάζουν μαζί με την κεφαλαλγία, εμετό, διαταραχή επιπέδου συνείδησης και εστιακή νευρολογική σημειολογία. Οι κεφαλαλγίες είναι η συνήθης πρώτη κλινική εκδήλωση των αποστημάτων. Στις οξείες περιπτώσεις ο πονοκέφαλος είναι σοβαρός και σταθερός τα χρόνια αποστήματα προκαλούν κεφαλαλγίες επιδεινούμενες με τη δραστηριότητα (βήχα, σκύψιμο, μυϊκή ένταση), η οποία αυξάνει την ενδοκράνια πίεση. Τα παρεγκεφαλικά αποστήματα προκαλούν πόνο σε ινίο και αυχένα. Τα μετωπιαία αποστήματα τα οποία τυπικά προέρχονται από τους κόλπους, προκαλούν μετωπιαία κεφαλαλγία ενώ τα προερχόμενα από μολύνσεις στο αυτί προκαλούν ωταλγία και κροταφικό πόνο. Εάν είναι αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς μπορεί να περιγραφούν πονοκέφαλοι ύπουλης εμφάνισης.

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με CT εγκεφάλου. Αιμοκαλλιέργειες, ΟΝΠ και οι αιματολογικές εξετάσεις ρουτίνας συνήθως δεν βοηθούν.

**Υπαραχνοειδής αιμορραγία**

Η μη τραυματική SAH συνήθως είναι αποτέλεσμα ρήξης των σακκοειδών ανευρυσμάτων αλλά μπορεί και να προέρχονται από αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία.<sup>55,27,16</sup> Η κεφαλαλγία της SAH κλασικά περιγράφεται ως «ο χειρότερος πονοκέφαλος της ζωής μου». Οι κεφαλαλγίες είναι συνήθως βασανιστικά σοβαρές αποκορυφώνονται αιφνίδια και μειώνονται εντός ωρών ή ημερών. Συνήθως αντανακλούν προς την ινιακή περιοχή και τον αυχένα. Μία άσηπτη μηνιγγιτική αντίδραση που ακολουθεί τη ρήξη μπορεί να



προκαλέσει πόνο στη μέση και ριζιτικό πόνο στα άκρα επίσης. Οι μονόπλευροι πόνοι εμφανίζονται περίπου στο 1/3 των ανευρυσματικών περιπτώσεων, συνήθως εμφανίζονται σε ανευρύσματα καρωτίδας, οπίσθιας αναστομωτικής και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Αυτές οι μονόπλευρες κεφαλαλγίες είναι συνήθως οπισθοβολβικές στην ίδια πλευρά με το ραγέν ανεύρυσμα· συνδέονται δε με διαταραχή επιπέδου συνείδησης περίπου στο 50% των ασθενών. Αλλά συσχετιζόμενα με την κεφαλαλγία χαρακτηριστικά είναι ναυτία, εμετό, οπτικές διαταραχές, αυχενική δυσκαμψία και σπανίως δεκαδική πυρετική κίνηση.<sup>56,57</sup> Η πλειοψηφία των ασθενών με SAH έχει φυσιολογική κινητικότητα και γενικά νευρολογική εξέταση αν και τα εστιακά σημεία μπορεί να αποδεικνύουν την πλευρά του ραγέντος ανευρύσματος: αμφοτερόπλευρη αδυναμία κάτω άκρων από ρήξη πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας· ημιπάρεση από ρήξη ανευρύσματος μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας· και βλάβη του 3<sup>ου</sup> v. από ρήξη ανευρύσματος οπίσθιας αναστομωτικής αρτηρίας περίπου το 50% των ασθενών που έχουν SAH βιώνουν μια προειδοποίηση ή μια μικρή αιμορραγία πριν την καταστροφική αιμορραγία. Αυτή η προειδοποιητική αιμορραγία συνήθως εμφανίζεται ημέρες ή μήνες πριν το μείζον γεγονός; τείνει να εξαφανισθεί σε 1-2 ημέρες αλλά μπορεί να κρατήσει μέχρι και 2 εβδομάδες και συνοδεύονται από ναυτία και εμετό σε περίπου το 20% των ασθενών, με δυσκαμψία ή άλγος στον αυχένα στο 30%, οπτικές διαταραχές το 15% και κινητικές ή αισθητικές διαταραχές στο 15-20%. Οι προειδοποιητικοί πονοκέφαλοι της επερχόμενης αιμορραγίας είναι τόσο άτυπες και προκαλούν αίσθηση κινδύνου που το 40% έως 75% των ασθενών αναζητούν ιατρική βοήθεια. Είναι πάρα πολύ συνηθισμένο πάντως αυτοί οι πονοκέφαλοι να διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως ημικρανία, ιγμορίτιδα ή κεφαλαλγία τάσεως και οι ασθενείς αποχωρούν από τα επείγοντα χωρίς να γίνεται η κατάλληλη αξιολόγηση.

Υπαραχνοειδή αιμορραγία θα πρέπει να υποψιαζόμαστε σε έναν ασθενή που παρουσιάζεται στα ΤΕΠ με σοβαρή ασυνήθη ή υποχωρούσα κεφαλαλγία που χαρακτηρίζεται από απότομο εμφάνιση και βασανιστική σοβαρότητα. Ασθενείς με προϋπάρχουσα κεφαλαλγία που όμως περιγράφουν μια νέα ποιότητα ή ένα νέο είδος πονοκεφάλου θα πρέπει επίσης να τίθεται η υποψία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Ο περαιτέρω έλεγχος περιλαμβάνει αξονική τομογραφία εγκεφάλου, η οποία αποκαλύπτει τη παρουσία αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο περίπου στο 90% των περιπτώσεων. Εάν η αρχική CT είναι αρνητική, θα πρέπει να γίνεται οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Η παρουσία αίματος ή ξανθοχρωμίας στην

ΟΝΠ επιβεβαιώνει τη διάγνωση και η αγγειογραφία εγκεφάλου θα πρέπει να προγραμματίζεται στη συνέχεια.

### Κεφαλαλγία και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Κεφαλαλγίες μπορεί να συνοδεύουν ή να ακολουθούν ένα οξύ ΑΕΕ και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προηγηθούν· μπορεί δε να συνδέονται με παροδικά ΑΕΕ, μεγάλες αποφράξεις αγγείων εγκεφάλου, ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες και κενοτοπιώδη έμφρακτα. Η φύση και η εντόπιση του πόνου ποικίλλει βάση του είδους και της εντόπισης του αγγείου που εμπλέκεται.<sup>58,37,59,52,20</sup>

Κεφαλαλγίες που συσχετίζονται με ΑΕΕ είναι πιο κοινές σε αποφράξεις των μεγάλων αγγείων, εμφανίζεται λιγότερο συχνά με τα εμβολικά συμβάντα και είναι σπάνια με τα κενοτοπιώδη έμφρακτα. Γενικά, το σημείο του πόνου έχει μικρή κλινική σημασία στα ΑΕΕ. Ο πονοκέφαλος του ισχαιμικού είναι συνήθως ήπιος έως μέτριος έντασης και παρουσιάζεται στο 50% των περιπτώσεων.

Κεφαλαλγία αναφέρεται και στο 23-68% των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών. Οι ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες μπορεί να προκαλέσουν από μέτριες έως σοβαρές κεφαλαλγίες, η εντόπιση των οποίων ποικίλει ανάλογα με την πλευρά του αιματώματος.<sup>59</sup>

### Μηνιγγίτιδες

Θα πρέπει να υποψιαζόμαστε μηνιγγίτιδα (δηλαδή ερεθισμό των μηνίγγων ως επακόλουθο μιας οξείας μολυσματικής διαδικασίας) σε οποιοδήποτε ασθενή παρουσιάζεται με κεφαλαλγία και πυρετό ή αυχενική δυσκαμψία.<sup>60,40,38</sup> Οι ασθενείς χαρακτηριστικά περιγράφουν έναν σφυγμικό γενικευμένο πονοκέφαλο που μπορεί να συνδέεται με ναυτία, εμετό, φωτοφοβία, και σφύξιμο στον αυχένα. Ο ερεθισμός των μηνίγγων επίσης μπορεί να προκαλέσει πόνο με την κίνηση των ματιών. Αλλά κλινικά της βακτηριακής μηνιγγίτιδας εξαρτώνται από παράγοντες όπως είναι η ηλικία του ασθενούς και η συνυπάρχουσα κακή διατροφή, AIDS, η ανοσοκαταστολή από άλλες αιτίες.<sup>60</sup> Πνευμονιόκοκκος, μηνιγγιόκοκκος και listeria μονοκυτογενής είναι οι πιο συνηθισμένες αιτίες της μηνν. των ενηλίκων. Στους ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο επίκτητης ανοσοκαταστολής (AIDS) ή λαμβάνουν στεροειδή ή έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή πιο συνήθως αιτιολογία είναι ο κρυπτόκοκκος ή η φυματίωση.<sup>40,38</sup>



## AIDS

Κεφαλαλγία είναι ένα συνηθισμένο παράπονο αυτών που πάσχουν από AIDS· εμφανίζεται στο 11-55% των ασθενών. Η άσηπτη μηνιγγίτιδα που σχετίζεται με λεμφοκυτταρικά συναντάται σε ασθενείς τη στιγμή της ορομετατροπής.<sup>40,38</sup> Κατά τη διάρκεια της οξείας μόλυνσης από HIV, οι ασθενείς μπορεί να περιγράψουν κεφαλαλγία με συνύπαρξη πυρετού, λεμφαδενοπάθεια, ευερέθιστο φάρυγγα, μυαλγίες. Μεταξύ του 60% και 100% αυτών των ασθενών περιγράφουν κεφαλαλγία με φωτοφοβία. Σε ασθενείς που έχουν AIDS και πονοκέφαλο και οι οποίοι παρουσιάζονται στα επείγοντα περιστατικά, οι σοβαρές αιτίες είναι συνήθεις.

Σε 49 ασθενείς HIV θετικούς που αξιολογήθηκαν σε ένα τμήμα επείγοντων περιστατικών ή σε μία κλινική για AIDS βρέθηκε ότι το 82% αυτών παρουσίαζε κεφαλαλγία συνεπεία δευτεροπαθούς εντόπισης στον εγκέφαλο.

Το τοξόπλασμα *gondii* συνήθως παράγει βλάβες που οδηγούν σε πονοκεφάλους. Η τοξοπλάσμωση τυπικά παράγει πολλαπλά εγκεφαλικά αποστήματα, αμφοτερόπλευρα με επίμονες κεφαλαλγίες. Ανάλογα με το σημείο των αποστημάτων ποικίλει και η εστιακή σημειολογία. Η διάγνωση της τοξοπλάσμωσης τίθεται με CT, MRI, ή με βιοψία εγκεφάλου. Άλλες βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι το λέμφωμα κυττάρων β και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. Η μηνιγγίτιδα από κρυπτόκοκκο είναι μια κοινή αιτία κεφαλαλγίας σε ασθενείς με AIDS. Χαρακτηρίζεται δε από πυρετό, κεφαλαλγία και ναυτία. Η παρουσία του μηνιγγιδισμού ή διαταραχής επιπέδου συνείδησης δεν είναι συχνά φαινόμενα. Ασθενείς που έχουν HIV και που παρουσιάζονται στα ΤΕΠ με επίμονο κεφαλαλγία συνήθως χρειάζονται απεικόνισης και εάν είναι αρνητική, τότε είναι αναγκαία η ΟΝΠ.

### Γιγαντο-κυτταρική αρτηρίτιδα (κροταφική αρτηρίτιδα)

Η γιγαντο-κυτταρική αρτηρίτιδα είναι μία συστηματική αρτηριακή αγγειίτιδα που είναι σπάνια πριν από την ηλικία των 50 και δραματικά αυξάνει σε επίπτωση στη συνέχεια.<sup>52,43,31</sup> Υποψιαζόμαστε MCA σε οποιαδήποτε ασθενή 3<sup>ης</sup> ηλικίας παρουσιάζει ένα καινούργιο επεισόδιο κεφαλαλγίας ή αλλαγή σε ένα δεδομένο πρότυπο κεφαλαλγίας· ο πόνος είναι τυπικά κροταφικός αλλά μπορεί να εμφανισθεί οπουδήποτε στο κεφάλι, μπορεί δε να περιγραφεί ως συνεχής, διαλείπων, παλμικός, σταθερός, αιχμηρός ή οδονηρός. Πολλοί ασθενείς παραπονούνται για ευαισθησία στην επιδερμίδα της κεφαλής και αναφέρουν ότι ο πόνος

είναι βασανιστικός με την τοπική πίεση στο σημείο αυτό.

Συστηματικές επιπλοκές συνδεδεμένες με την MCA συμπεριλαμβάνουν μυαλγίες και αρθραλγίες. Όταν εμφανίζονται χωρίς κροταφική αρτηρίτιδα, το σύνδρομο ονομάζεται ρευματική πολυμυαλγία. Επίσης συνοδεύεται από δυσφορία, απώλεια βάρους και ανορεξία. Jaw claudication, όταν είναι παρούσα, είναι παθογνωμονική της διαταραχής.

Χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση προκαλεί απώλεια όρασης στο 7-60% των ασθενών· συνήθως εμφανίζεται στον έναν οφθαλμό και συνήθως παράγεται συνεπεία ισχαιμικής νευροπάθειας. Είναι λιγότερο κοινό η απώλεια όρασης να προκληθεί από οπίσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια, απόφραξη κεντρικής αμφιβληστροειδούς ή από έμφρακτο των ινιακών λοβών άμφω. Η τύφλωση είναι συχνά αιφνίδια και μη αναστρέψιμη αλλά μπορεί να προηγηθούν επεισόδια παροδικής απώλειας όρασης.

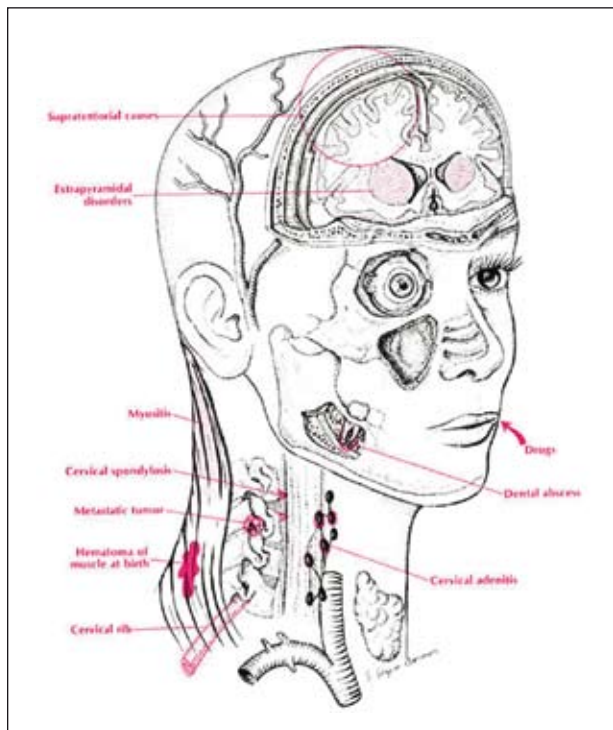
Η γενική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει ευαίσθητες ή σκληρές επιφανειακές αρτηρίες με μειωμένο ή απόντα παλμό. Ο έλεγχος οπτικής οξύτητας και του οπτικού πεδίου θα πρέπει να γίνει καθώς επίσης και μία προσεκτική εξέταση του βυθού.<sup>44,56,43,31</sup> Η πιο κοινή παθολογική εργαστηριακή εξέταση είναι η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) ενώ άλλα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν ήπια έως μέτρια αναιμία, αύξηση της αντιδρώσας πρωτεΐνης, και διαταραχές ηπατικής λειτουργίας.

Αν και η καθοριστική διάγνωση της MCA βασίζεται στην θετική απάντηση, η βιοψία της κροταφικής αρτηρίας, η αντιμετώπιση θα πρέπει να αρχίσει αμέσως, βασισμένη στην κλινική υπόθεση και στα αποτελέσματα του ΤΚΕ. Οι αρχικές δόσεις της πρεδνιζόνης κυμαίνονται από 60-80 mg ημερησίως. Μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας, η δόση πρεδνιζόνης μπορεί να ελαττωθεί σταδιακά με την προσεκτική παρακολούθηση της ΤΚΕ. Μετά την διακοπή της θεραπείας η ΤΚΕ χρήζει περιοδικής παρακολούθησης.

### Κεφαλαλγίες που σχετίζονται με διαταραχές του κρανίου, αυχένα, οφθαλμών, ωτών και ρινός (σχήμα 7)

Ο ασθενής με οξεία παραρρινοκολπίτιδα μπορεί να παρουσιάσει κεφαλαλγία συνδεδεμένη με πυώδεις ρινικές εκκρίσεις. Ο τύπος του πόνου εξαρτάται από τη μόλυνση της ρινός. Οπισθορινικό άλγος και μία αίσθηση ρινικής απόφραξης συνδέεται με ρινοφαραγγική κακοήθεια και εάν υπάρξει υποψία θα χρειασθεί ΩΡΛ εξέταση.<sup>61,62,63,64,65,66</sup>

Ο ερεθισμός των οφθαλμών προκαλεί πόνο γύρω



Σχήμα 7.

από τους οφθαλμικούς κόγχους. Ο οφθαλμικός πόνος σε συνδυασμό με την conela νέφωση των scleral injection και τη μειωμένη όραση δείχνει οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας και χρειάζεται άμεση θεραπεία ώστε να αποτραπεί η τύφλωση.

Ο πόνος του οξέος γλαυκώματος είναι συνεχής και χαρακτηριστικά συνδέεται με οπτικές διαταραχές με μονόπλευρη διαστολή της κόρης, φωτοφοβία και μια αξιοσημείωτη αύξηση πίεσης ενδοφθαλμικής.

Ο μονόπλευρος κογχικός πόνος με το σύνδρομο Horner παρατηρείται σε διαχωρισμό της καρωτίδας. Έχει συνήθως αιφνίδια έναρξη, ποικίλει σε ένταση και διαρκεί από ώρες έως ημέρες. Αν και πολύ συχνά εμφανίζει σημεία αγγειακής ισχαιμίας εγκεφάλου όπως ομόπλευρη στιγμιαία αμαύρωση ή ετερόπλευρη εστιακή σημειολογία, σπανίως δεν παρουσιάζονται.

Η κεφαλαλγία και η πτώση βλεφάρου επίσης συνοδεύουν ανευρύσματα της οπίσθιας αναστομωτικής αρτηρίας. Εδώ η διαφορική διάγνωση γίνεται με τη συνύπαρξη διαστολής της κόρης καθώς και άλλα σημεία της 3<sup>ης</sup> κраниακής συζυγίας.

Η μόλυνση των οδόντων ή του βλενογόνου του στόματος μπορεί επίσης να προκαλέσει πόνο στις γεινιάζουσες περιοχές του προσώπου και στο στόμα, είναι δε πιθανόν να δημιουργήσουν πόνο στο κεφάλι και το πρόσωπο, αν και οι οδοντικές βλάβες δεν είναι κοινή

αιτία πονοκεφάλου.<sup>65</sup> Όταν οξύς πόνος εμφανίζεται στα δόντια ή στη γνάθο οι ασθενείς συχνά παραπονοούνται για εντοπισμένο πόνο ο οποίος διαχέεται σε γειτονικές περιοχές προκαλώντας έτσι πονοκέφαλο.

Διαταραχές της γναθοκροταφικής άρθρωσης προκαλούν κεφαλαλγία και πόνο στο πρόσωπο ως αποτέλεσμα φλεγμονής εντός της ίδιας της άρθρωσης με συνοδό μυϊκό πόνο στο πρόσωπο. Ο πόνος συνήθως εμφανίζεται στη σιαγόνα, την περιοχή έμπροσθεν του ώτους και τους μασητήρες μύες. Επιτείνεται καταλυτικά από την κίνηση και το σφίξιμο των σιαγώνων και δημιουργεί μείωση της κίνησης της σιαγώνος καθώς επίσης θόρυβο κατά τη κίνηση της (clicking) .

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στο τμήμα αυτό θα ασχοληθούμε με την θεραπεία των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών. Η αντιμετώπιση των δευτεροπαθών προσδιορίζεται από την αιτιολογία της κεφαλαλγίας. Οι πιο βαριές και σοβαρές μορφές κεφαλαλγίας, ευτυχώς, συνιστούν το 1% των ασθενών αυτών.<sup>67,68,41</sup>

Εφόσον οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζονται στα ΤΕΠ με κύριο παράπονο τον πονοκέφαλο, δεν αισθάνονται καλά και μπορεί να είναι ανήσυχoi, υπάρχει αρχικός πειρασμός να χορηγηθούν φάρμακα.

Είναι μεγάλη ανάγκη να γίνεται η σωστή διάγνωση πριν την έναρξη της όποιουσ θεραπείας.

Εστιάζουμε στην αντιμετώπιση της ημικρανίας και σε μικρότερη έκταση στην κεφαλαλγία τάσεως. Για τις υπόλοιπες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες δεν υπάρχουν σχετικές νέες θεραπευτικές επιλογές.

Η αντιμετώπιση της ημικρανίας ξεκινά από την στιγμή που γίνεται η διάγνωση, η οποία αναλύεται στον ασθενή. ταυτόχρονα προσδιορίζεται μία θεραπευτική στρατηγική που λαμβάνει υπ' όψιν της:

- Την συχνότητα των ημικρανικών επεισοδίων,
- Την σοβαρότητα της λειτουργικής έκπτωσης που προκαλούν αυτά τα επεισόδια,
- Την γενικότερη ποιότητα ζωής, που διαμορφώνεται για τους πάσχοντες, και
- Την συνύπαρξη άλλων παθήσεων.

Η φαρμακοθεραπεία πάντως είναι απαραίτητη στην μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων και μπορεί να εστιάζεται: α) στην οξεία φάση (αποτρεπτική των επεισοδίων) και β) πρόληψη των επεισοδίων.

### Αντιμετώπιση της οξείας φάσης

Πολλές θεραπείες είναι σήμερα διαθέσιμες για την αντιμετώπιση της φάσης αυτής. Η εξέλιξη των θεραπειών αυτών κατά την διάρκεια των τελευταίων

δεκαπέντε ετών, αποτελεί μεγάλη εξέλιξη στην αντιμετώπιση της ημικρανίας.<sup>69, 70</sup>

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ημικρανικών επεισοδίων μπορεί να χωριστεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- α) Μη ειδική (αναλγητικά σκευάσματα με παυσίπονες ιδιότητες που δεν είναι ειδικά για την ημικρανία, δηλαδή απλά αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη)
- β) Ειδικές φαρμακευτικές ουσίες (φάρμακα με ειδική δράση κατά της ημικρανίας αλλά χωρίς γενικότερες αναλγητικές ιδιότητες: εργοταμινικά και τριπτάνες).

Η επιλογή του σκευάσματος εξαρτάται από:

- Την βαρύτητα των κεφαλαλγιών,
- Τα συνοδά συμπτώματα,
- Την συνύπαρξη άλλων παθήσεων,
- Την ανταπόκριση του ασθενούς σε παλαιότερες θεραπείες.

Η χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση των επεισοδίων ενδείκνυται ακόμη και όταν ο ασθενής χρησιμοποιεί προφυλακτική θεραπεία.

Κάποιοι ασθενείς επίσης χρειάζονται φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων συμπτωμάτων (αντιεμετικά σε μια παρατεταμένη περίοδο εμετών, ηρεμιστικά). Εάν υποψιαστούμε αφυδάτωση, ή ενυδάτωση με υγρά i.v. μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη. Εφ' όσον οι ασθενείς είναι συχνά φωτοφοβικοί και φωνοφοβικοί το να τους βάζουμε σε σκοτεινό και ήσυχο δωμάτιο θα τους κάνει να νιώσουν πιο άνετα.

Ανεπαρκή δοσολογικά σχήματα και αναποτελεσματική οδός χορήγησης έχουν σαν αποτέλεσμα φτωχή θεραπευτική ανταπόκριση.

Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς προτιμούν τη λήψη φαρμάκων από το στόμα (να σημειώσουμε η εκδήλωση εμετών αποτελεί αντένδειξη για αυτή την οδό χορήγησης). Η χορήγηση φαρμάκων ενδορινικά, από το ορθό, ή παρεντερικά είναι προτιμότερη σε ασθενείς με ναυτία ή εμετούς.

Αν και οι ναρκωτικές ουσίες συχνά χρησιμοποιούνται στα ΤΕΠ θα πρέπει να τις κρατάμε για ασθενείς με αντενδείξεις, παρενέργειες ή έλλειψη ανταπόκρισης σε άλλα φάρμακα. Τα ενέσιμα ναρκωτικά είναι δύσκολα στη δοσολογία και έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα. Επιπλέον τα ναρκωτικά μπορεί να προκαλέσουν καταστολή, ορθοστατική υπόταση παρατείνοντας την παραμονή του ασθενούς στα ΤΕΠ. Επίσης είναι σημαντικό να ερωτούνται για τη χρήση μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Οι εθιστικές ιδιότητες της επουταζμπιτάμης, ενός βαρβιτουρικού με βραχεία διάρκεια δράσης, είναι καλά τεκμηριωμένη. Το ίδιο

ισχύει για τα οπιοειδή (κωδεΐνη).

Φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν μεγάλες πιθανότητες ανάπτυξης κατάχρησης από τους ασθενείς πρέπει να αποφεύγονται. Η χρήση τους έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση όχι μόνο αυξημένης συχνότητας επεισοδίων κεφαλαλγίας και προοδευτικής αύξησης της δοσολογίας, αλλά και σχετικής αναποτελεσματικότητας της προφυλακτικής θεραπείας και των ειδικών φαρμάκων αντιμετώπισης των οξέων επεισοδίων όπως οι τριπτάνες. Η καφεΐνη αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας ημικρανίας.

### Έναρξη αγωγής

Μία θεραπευτική προσέγγιση είναι η έναρξη αγωγής από τη βάση της θεραπευτικής πυραμίδας με τη χρήση απλών αναλγητικών. Εάν η θεραπεία αποτύχει, μπορεί να κλιμακώνεται περαιτέρω σε συνδυασμούς αναλγητικών ή οπιοειδή ή τριπτάνες «κλιμακωτή θεραπευτική προσέγγιση κατά τα επεισόδια» (Σχήμα 6).

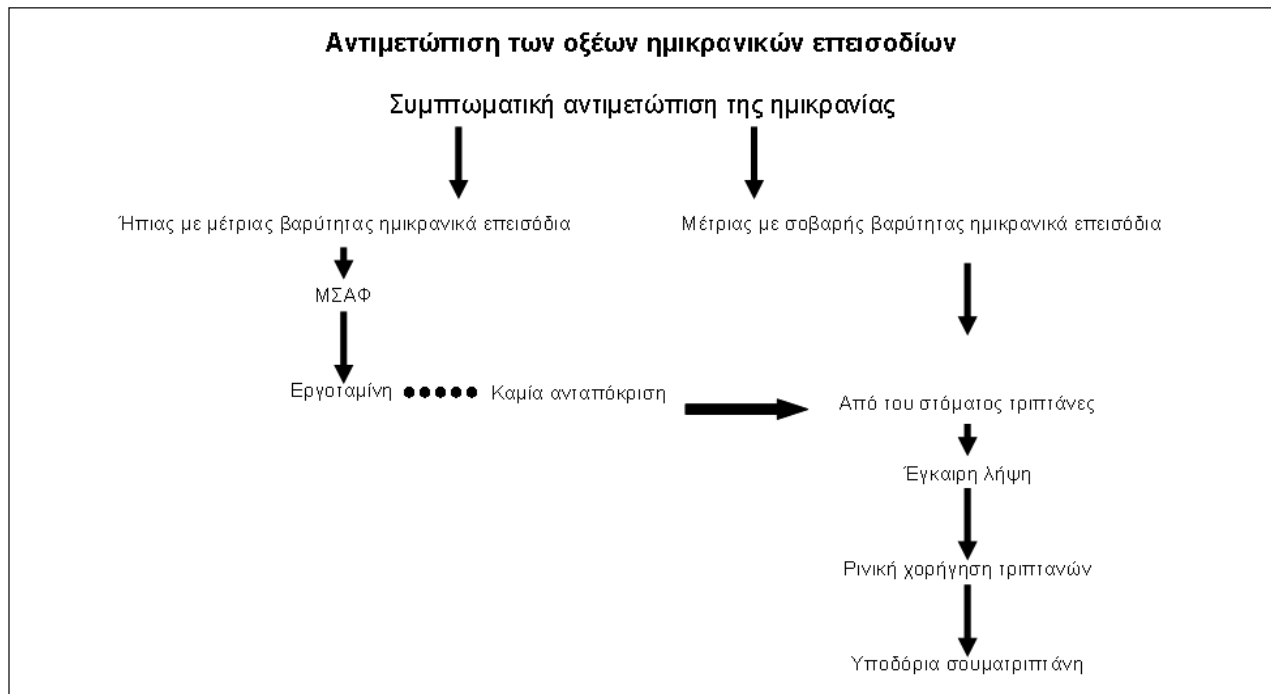
Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μικρές ή μετρίου βαθμού βαρύτητας επεισόδια μπορούν να αντιμετωπισθούν αρχικά με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες χορηγούμενο από το στόμα κατά προτίμηση σε συνδυασμό με μετακλοπραμίδη ή δομπεριδόνη. Όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν είναι το ίδιο χρήσιμα στην αντιμετώπιση της ημικρανίας. Κυρίως χρησιμοποιούνται ακετυλοσαλικυλικό οξύ, νατριούχος ναπροξένη. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν επεισόδια έως μέτριας βαρύτητας και δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανέχονται τα ΜΣΑΦ πρέπει να αντιμετωπίζονται με πιο εξειδικευμένα φάρμακα.<sup>71, 68</sup>

Τα εργοταμινικά σκευάσματα είναι τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα εξειδικευμένα φάρμακα σε πολλές χώρες. Τα διαθέσιμα εργοταμινικά σκευάσματα είναι συνδυασμοί εργοταμινικής ή διυδροεργοταμινής με καφεΐνη ή άλλα αναλγητικά και βαρβιτουρικά. Κυρίως χρησιμοποιείται η διυδροεργοταμίνη.

Αντενδείκνυται σε αγγειακές βλάβες, ανεξέλεγκτη υπέρταση και εγκυμοσύνη. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, εμετό γαστρεντερικές διαταραχές και μυϊκές κράμπες. Επιπρόσθετα η χρόνια χρήση εργοταμινών μπορεί να προκαλέσει διαλείπουσα ακροκυάνωση των κάτω άκρων, εξελκώσεις του ορθού και περιτοναϊκή μυοκαρδιακή ίνωση. Η αποτελεσματικότητά τους είναι ανάμεσα σε εκείνη των ΜΣΑΦ και των τριπτάνων.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα πιο βαριά επεισόδια λαμβάνουν συγκεκριμένα και ειδικά φάρμακα που έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα όπως οι τριπτάνες: Έχουν δείξει μεγαλύτερη αποτελεσμα-





Σχήμα 8.

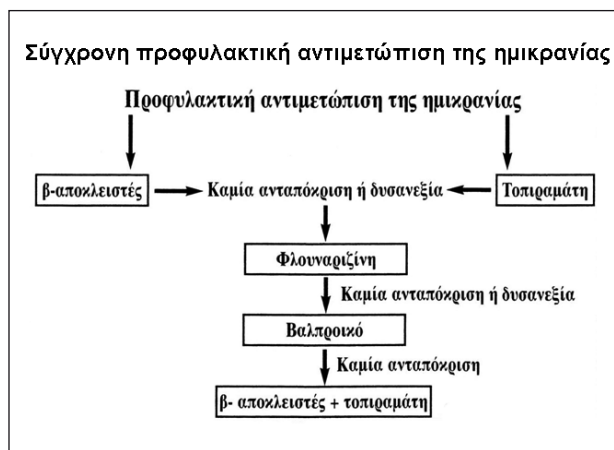
τικότητα και άριστη ανοχή για την αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων. Διατίθενται επτά διαφορετικές τριπτάνες (πιν.1). Όλες έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης και σχεδόν ταυτόσημα φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά και αποδίδουν καλά στην αντιμετώπιση των πιο κοινών επεισοδίων ημικρανίας. Και οι επτά τριπτάνες είναι διαθέσιμες για χορήγηση από το στόμα. Επιπρόσθετα εξαιτίας του συμπληρωματικού μηχανισμού δράσης τους, μπορεί να δοκιμαστεί και ο

συνδιασμός ΜΣΑΦ και τριπτάνης. Οι περισσότερες από τις τριπτάνες αντιμετωπίζουν όχι μόνο το άλγος αλλά επίσης ανακουφίζουν από την ναυτία και τους εμετούς. Η Σουματριπτάνη η οποία χορηγείται υποδόρια είναι αποτελεσματική στο 87% των ασθενών. Οι τριπτάνες επίσημα αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, ανεξέλεγκτη υπέρταση, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, σε εγκύους ή σε ασθενείς που πάσχουν από ημικρανία της βασικής αρτηρίας ή ημιπληγική ημικρανία. Αν και είναι ασφαλές να χορηγείται κατά την διάρκεια της ημικρανικής αύρας δεν είναι αποτελεσματική. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικό εργαλείο ( ημικρανία με αύρα ή αγγειακό με κεφαλαλγία;) -θα πρέπει μόνο να χρησιμοποιούνται μετά την διάγνωση εφόσον οι κεφαλαλγίες που συνδέονται με τις μηνιγγίτιδες, υπαραχνοειδή αιμορραγία και κροταφική αρτηρίτιδα απαντούν στις τριπτάνες.

### Προφυλακτική θεραπεία

Τουλάχιστον 25% των ασθενών που επισκέπτονται τον γιατρό εξαιτίας ημικρανικών επεισοδίων χρειάζονται προληπτική ή προφυλακτική θεραπεία.<sup>72, 69</sup> Προφυλακτική θεραπεία ενδείκνυται όταν κυρίως εκδηλώνονται:

Α) υποτροπιάζοντα επεισόδια ημικρανίας



Σχήμα 9.



- B) δύο ή περισσότερα επεισόδια το μήνα  
 Γ) αποτυχία, αντένδειξη στη χρήση ή σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων (Σχήμα 7).<sup>73, 69</sup>

Οι κύριες ομάδες για την πρόληψη της ημικρανίας περιλαμβάνουν συγκεκριμένους β αδρενεργικούς αποκλειστές και αντιεπιληπτικά φάρμακα ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και αντικαταθλιπτικά (Σχήμα 9).

#### Μακροχρόνια παρακολούθηση: «follow up»

Η χρήση των τμημάτων επειγόντων περιστατικών για την αντιμετώπιση πρωτοπαθών κεφαλαλγιών είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και ακριβή. Ασθενείς που παρουσιάζονται στα ΤΕΠ για θεραπεία θα πρέπει να παραπέμπονται σε γιατρό παθολόγο πρωτογενούς φροντίδας για επαρκή φροντίδα παρακολούθησης. Οι ασθενείς οι οποίοι συχνά χρειάζονται επισκέψεις στα ΤΕΠ θα πρέπει να παραπέμπονται σε έναν ειδικό στους πονοκεφάλους ούτως ώστε να τους δίνεται ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα φροντίδας που διερευνά προφυλάξεις καθώς επίσης θεραπείες αποτρεπτικές που βασίζονται στην αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών και στο σπίτι. Η επανειλημμένη επίσκεψη στα ΤΕΠ για τις κεφαλαλγίες είναι στην πραγματικότητα μια αποτυχία της διαχείρισης του ασθενή έξω από το σύστημα παροχής υγείας. Κάθε προσπάθεια θα πρέπει να καταβάλλεται ούτως ώστε να παρέχεται αποτελεσματική θεραπεία σε αυτούς που έχουν ημικρανική και θροιστική κεφαλαλγία στο σπίτι, ή στο γενικό ιατρείο.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dhorest V, Anwar R, Herring G. A retrospective assessment of emergency department patients with complaint of headache. *Headache* 1979; 19:37-42.
- Dickman RL, Masten T. The management of non-traumatic headache in a university hospital emergency room. *Headache* 1979; 19:391-396.
- Leight MJ. Non-traumatic headache in the emergency department. *Am J Emerg Med* 1980; 9:404-409.
- Manzoni G, Terzano MG, Bono G et al: Cluster headache-clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983; 3:21-30.
- Blau JN. Migraine. Theories on pathogenesis. *Lancet* 1992; 339:1202-1207.
- Adams CBT, Kaye AH, Teddy PJ. The treatment of trigeminal neuralgia by posterior fossa microsurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:1020-1026.
- Lipton RB, Maytal J, Winner P. Epidemiology and classification of headaches. In Winner P, Rothner AD (eds): *Headache in children adolescents*, Hamilton, London, BC Decker, 2001, p. 1-19.
- Edmeads J. Headache in cerebrovascular disease. In Rose CF (ed): *Headache. Handbook of Clinical Neurology. Volume 4*, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1986.
- Fodden DI, Peatfield RC, Milson PL. Beware the patient with the headache in the accident and emergency department. *Arch Emerg Med* 6:7-12, 1989.
- Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 11:129, 1991.
- Lipton RB, Stewart WF. Epidemiology and comorbidity of migraine. In Goadsby PJ, Silberstein SD (eds): *Headache*, Boston, Butterworth-Heinemann, 1997, pp 75-95.
- Newman LC, Lipton RB. Paroxysmal hemicranias. In Goadsby PJ, Silberstein SP (eds): *Headache*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1997.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8:1-96.
- Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Epidemiology of migraine. *Curr Pain Headache Reports* 2001; 5:189-94.
- Anderson CD, Frank RD. Migraine and tension headache: Is there a physiological difference? *Headache* 1981; 21:63-71.
- Silberstein SD. Evaluation and emergency treatment of headache. *Headache* 1992; 32:369-404.
- Newman LC, Lipton RB, Solomon S. Headache history and neurologic examination. In T Tollison CD, Kunkel RS, (eds): *Headache diagnosis and treatment*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993, pp 23-30.
- Davidoff RA. Migraine: Manifestations, pathogenesis and management. Philadelphia, FA Davis Company, 1995.
- Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:23-32.
- Portenoy RK, Abissi CJ, Lipton RB et al: Headache in cerebrovascular disease. *Stroke* 1984; 15:1009-1012.
- Raskin NH. *Headache*. New York, Churchill Livingstone Inc, 1988.
- Kudrow L. *Cluster headache: Mechanisms and management*. London, Oxford University Press, 1980.
- Moscowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(Suppl 3):516-520.
- Solomon S. Migraine variants. *Curr Pain Headache Reports* 2001; 5:165-169.
- Blau JN, Dexter SL. The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia* 1981; 1:143-148.
- Olesen J. Headache Classification Committee of the

- International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(suppl 7):1-96.
27. Fontanorosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med* 1989; 18:1199-1205.
  28. Paulsen GW, Klawans HL. Benign orgasmic cephalgia. *Headache* 1974; 13:181-187.
  29. Martin EA. Headache during sexual intercourse (coital cephalgia). A report of six cases. *Ir J Med Sci* 1974; 148:342-345.
  30. Fromm GH. Trigeminal neuralgia and related disorders. *Neurol Clin* 1988; 7:305-319.
  31. Solomon S, Guglielmo-Cappa K. The headache of temporal arteritis. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:163-165.
  32. Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 1934; 24:447-457.
  33. Drummond PD, Lance JW. Contribution of the extracranial circulation to the pathophysiology of headache. In Olesen J, Edvinsson L (eds): *Basic Mechanisms of Headache*. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp 321-330
  34. Jannetta PJ. Structural mechanisms of trigeminal neuralgia: Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1967; 26:159-163.
  35. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123:1784-812.
  36. Raskin NH, Schwartz RK. Ice pick-like pain. *Neurology* 1980; 30:203-205.
  37. Edmeads J. Headache in cerebrovascular disease. In Rose CF (ed): *Headache. Handbook of Clinical Neurology*. Volume 4, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1986.
  38. Rarnadan NW. Unusual causes of headache. *Neurology* 1997; 48:1494-1499.
  39. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ et al. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): A case control study. *Neurology* 1991; 41:239-244.
  40. Lipton RB, Ferraru ER, Wiess G et al. Headache and HIV-1 related disorders. *Headache* 1991; 31:518-521.
  41. Harris N. Paroxysmal and postural headaches from intraventricular cysts and tumours. *Lancet* 1944; 2:654-660.
  42. Pannullo SC, Reich JB, Krol G et al: MRI changes in intracranial hypotension. *Neurology* 1993; 43:919-926.
  43. Healey LA, Wilske KR. Manifestations of giant cell arteritis. *Med Clin North Am* 1977; 61:261-270.
  44. Horton BT. Complications of temporal arteritis. *BMJ* 1966; 1:105-106.
  45. Coffey RJ, Rhoton AL. Pain sensitive cranial structures. In Dalessio DJ, (ed): *Wolff's Headache and other Head pain*. Oxford University Press, New York, 1987, pp 34-50.
  46. Vijayan N, Dreyfus PM. Posttraumatic dysautonomic cephalalgia. *Arch Neurol* 1975; 32:649-654.
  47. Gomez-Aranda F, Canadillas F, Marti-Masso JF et al: Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis: A report of 50 cases, *Brain* 1997; 120:1105-1109.
  48. Forsyth PA, Posner IB: Headaches in patients with brain tumors: A study of 111 patients. *Neurology* 1993; 43:1678-1683.
  49. Kunkle EC, Ray BS, Wolff HC. Studies on headache: The mechanisms and significance of the headache associated with brain tumors. *Bull N Y Acad Med* 1942; 18:400-422.
  50. Rushton JG, Rooke ED. Brain tumor headache. *Headache* 1962; 2:142-152.
  51. Forsyth PA, Posner JB. Intracranial neoplasms. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): *The Headaches*. New York, Raven Press, 1993, pp 705-714.
  52. Lipton RB, Pfeffer D, Newman LC et al: Headaches in the elderly. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8:87-97.
  53. Posner JB, Chernick NL. Intracranial metastasis from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978; 19:579-592.
  54. Chun CH, Johnson JD, Hofstetter M et al. Brain abscess: A study of 45 consecutive cases. *Medicine* 1986; 65: 425-431.
  55. Bonita R, Thomson S. Subarachnoid hemorrhage: Epidemiology, diagnosis, management and outcome. *Stroke* 1985; 16: 591-594.
  56. Duffy GB. The warning leak in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Med J Aust* 1983; 28:514-516.
  57. Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1987; 66:35-39.
  58. Rascol A, Cambier J, Guiraud B et al. Accidents ischémiques cérébraux au cours de crises migraineuses *Rev Neurol* 1979; 135:867.
  59. Gorelick PB. Ischemic stroke and intracranial hematoma. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): *The Headaches*. New York, Raven Press, 1993, pp 639-645.
  60. Francke E. The many causes of meningitis. *Postgrad Med* 1987; 82:175-188.
  61. Joseph DJ, Renner G. Head pain from diseases of the ear, nose and throat. *Neurol Clin* 1983; 1:399-414.
  62. Saunte C, Soyka D. Headache related to ear, nose and sinus disorders. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): *The Headaches*. New York, Raven Press, 1993, pp 753-757.
  63. Tomsak R. Ophthalmologic aspects of headache. *Med Clin North Am* 1991; 75:693-706.
  64. Headache Classification Committee of the IHS. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(suppl 7):1-96.
  65. Graff-Radford SB, Forssell H. Oromandibular treatment. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds). *The Headaches*. New York, Raven Press, 1993, pp 527-530.
  66. Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of

- migraine. *Brain* 1984; 107:1123-1142.
67. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M et al. The interrelation of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology* 2001; 56:436-441.
68. Schulman EA, Silberstein SD. Symptomatic and prophylactic treatment of migraine and tension-type headache. *Neurology* 1992; 42(suppl 2):16-20.
69. Kudrow L. *Cluster Headache: Mechanisms and Management*. Oxford, England, Oxford University Press, 1980.
70. Ferrari MD, Haan J, Blokland JAK et al: Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan. *Arch Neurol* 1995; 52:135-141.
71. Kunkle EC, Pfeiffer JB, Wilhoit WM et al. Recurrent brief headaches in "cluster" pattern. *NC Med J* 1954; 15:510-518.
72. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS et al. Migraine prophylaxis: A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44:486-491.
73. Lashley KS. Pattern of cerebral integration indicated by the scoto-mas of migraine. *Arch Neural Psychiatry* 1941; 46:331-340.

## ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Συντονιστής: Χ Χαρίτος

### Εισαγωγή

Η ειδικότητα της καρδιοχειρουργικής έχει ηλικία που μόλις και υπερβαίνει σήμερα τα 50 χρόνια. Και αυτό γιατί πρακτικά η ιστορία της Καρδιοχειρουργικής αρχίζει το 1953, με την εισαγωγή της μηχανής της εξωσωματικής κυκλοφορίας στην κλινική πράξη. Μέχρι τότε για τους πολλούς ίσχυε η ρήση του Theodor Billroth διατυπωμένη στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνας: θα πρέπει να θεωρείται τρελός όποιος βάλει ράμματα στην καρδιά. Από τότε η Καρδιοχειρουργική, σε στενή πάντοτε συνεργασία με την βιοτεχνολογία επιτέλεσε εντυπωσιακά άλματα, με δυνατότητες να αντιμετωπίζει με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα εξαιρετικά σύμπλοκες και βαρύτερες περιπτώσεις.

Σήμερα η Καρδιοχειρουργική έχει περάσει από τον ενθουσιασμό της νεανικής ηλικίας στην ωριμότητα του ενηλίκου. Μπορεί πλέον να κάνει ένα απολογισμό του έργου της και να στοχεύει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της. Είναι βέβαιο πως η ταχύτητα και η πολυμορφία με την οποία κυκλοφορούν και συσσωρεύονται στις μέρες μας οι γνώσεις και οι πληροφορίες δυσχεραίνουν την ενσωμάτωσή τους και τελικά την κλινική τους εφαρμογή. Αναγκαστικά, λοιπόν, αναπτύχθηκαν μέσα στους κόλπους της Καρδιοχειρουργικής τομείς και υποειδικότητες. Εξέλιξη με θετικά, αλλά και αρνητικά επακόλουθα. Σε δύο σημεία σήμερα υπάρχει γενικευμένη συναίνεση: Το καρδιοχειρουργικό τραύμα, είτε σαν χειρουργική τομή, είτε σαν επακόλουθο της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι εξαιρετικά βαρύ. Σε πολύ βαρύτερη κατάσταση είναι επίσης και το σύνολο των ασθενών που οδηγείται σήμερα στο χειρουργείο. Προχωρημένη ηλικία, συνοδές παθήσεις, βαριά καρδιοπάθεια. Η ελαχιστοποίηση του καρδιακού τραύματος έτσι ώστε αυτό να γίνεται όσο το δυνατόν πιο ανεκτό στον βαρέως πάσχοντα πληθυσμό, αποτελεί σήμερα την αγωνία, τον αγώνα και την προσπάθεια της Καρδιοχειρουργικής.

Διευθυντής, Β' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

### Χειρουργική της στεφανιαίας νόσου

Σε πολλές χώρες διαπιστώνεται σαφής κάμψη στην επίπτωση και τον επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου. Ταυτόχρονα η επεμβατική καρδιολογία, ιδιαίτερα με τα νεότερα, φαρμακολογικά επικαλυμμένα stents, αντιμετωπίζει αποτελεσματικά ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών. Παρόλα αυτά, στα περισσότερα καρδιοχειρουργικά κέντρα η αορτοστεφανιαία παράκαμψη εξακολουθεί να αποτελεί την πιο συχνά εκτελούμενη επέμβαση. Η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου χωρίς την χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ήταν ασφαλώς σταθμός στην χειρουργική των στεφανιαίων αρτηριών. Όμως, είτε γιατί η κλασική επέμβαση έχει πλέον γίνει απόλυτα ασφαλής, με ελάχιστη περιεγχειρητική θνησιμότητα και νοσηρότητα, είτε γιατί η νέα μέθοδος δύσκολα ενσωματώνεται, δεν παρατηρήθηκε καθολική στροφή στην νέα τεχνική. Είναι βέβαιο πως σε ιδιαίτερες ομάδες ασθενών η αορτοστεφανιαία παράκαμψη χωρίς την εξωσωματική κυκλοφορία έχει απόλυτη υπεροχή. Στο προσκήνιο έχουν εμφανισθεί οι τεχνικές που περιορίζουν την έκταση των χειρουργικών τομών και η ρομποτική επαναιμάτωση.

### Χειρουργική των βαλβιδοπαθειών

Την ρευματική βαλβιδοπάθεια των προηγούμενων δεκαετιών αντικατέστησε σήμερα η εκφυλιστική στένωση της αορτικής βαλβίδος της προχωρημένης ηλικίας. Ο μοναδικός τρόπος αντιμετώπισης της νόσου είναι η αντικατάσταση της πασχούσης βαλβίδος. Ένα σημαντικό ποσοστό 30-50% των ασθενών με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση δεν οδηγείται από τον θεράποντα ιατρό στην επέμβαση γιατί αξιολογείται αρνητικά η ωφέλεια ως προς το κόστος. Η διαδερμική τοποθέτηση της βαλβίδος αποτελεί εντυπωσιακή εξέλιξη στην αντιμετώπιση της νόσου. Με διαφορετική θεώρηση αντιμετωπίζεται σήμερα και η ανεπάρκεια



της μιτροειδούς βαλβίδος, με πρωϊμότερη επέμβαση και διατήρηση του βαλβιδικού μηχανισμού. Σε εξέλιξη επίσης, βρίσκονται συσκευές διαδερμικής διορθώσεως της ανεπαρκούς μιτροειδούς βαλβίδος.

### Χειρουργική της αορτής

Η σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων και του διαχωρισμού της αορτής γίνεται με τεχνικές που απαιτούν για ικανό χρόνο πλήρη διακοπή της κυκλοφορίας και παρατεταμένη ισχαιμία ζωτικών οργάνων. Παρά τις εντατικές προσπάθειες βελτιώσεως των τεχνικών αυτών, η κλασική χειρουργική της αορτής εξακολουθεί να εμφανίζει τα υψηλότερα ποσοστά περιεγχειρητικής θνησιμότητας και επιπλοκών. Σήμερα αξιολογείται επισταμένα η ενδοαυλική αντιμετώπιση των παθήσεων αυτών με stents που συνεχώς εξελίσσονται και βελτιώνονται. Στην χειρουργική της κατιούσης αορτής τα stents πιθανότατα αποτελούν πλέον τη θεραπευτική διέξοδο, ενώ η τοποθέτησή τους προτείνεται σε συνδυασμό με περιορισμένες χειρουργικές τεχνικές για την ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Η δημιουργία υβριδικών αιθουσών όπου να είναι ασφαλής και εφικτή η ταυτόχρονη χειρουργική και ακτινολογική προσπέλαση και αντιμετώπιση του ασθενούς αποτελεί πρωταρχικό μέλημα όλων των καρδιοχειρουργικών μονάδων που επιδιώκουν την πρωτοπορία στο χώρο.

### Χειρουργική της καρδιακής ανεπάρκειας

Ο αριθμός των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνει συνεχώς. Κλασικές επεμβάσεις προσφέρουν δυνατότητες επιβραδύνσεως ή και αναστολής της καταστροφικής πορείας του συνδρόμου. Στα τελικά στάδια η καρδιακή μεταμόσχευση εξακολουθεί να αποτελεί το σημείο αναφοράς. Προοδευτικά, όμως, ιδιαίτερα στις μεγαλύτερες ηλικίες και λόγω των εγγενών προβλημάτων της μεταμοσχεύσεως και της ελλείψεως μοσχευμάτων, αυτή εκτοπίζεται από την εμφύτευση των συσκευών υποστηρίξεως των κοιλιών. Οι συσκευές αυτές εμφανίζουν σήμερα

εντυπωσιακή βιοσυμβατότητα. Μικρού όγκου, αθόρυβες, πλήρως και ευχερώς εμφυτεύσιμες, χωρίς ιδιαίτερες αιμορραγικές ή θρομβογόνες αντιδράσεις, επιτρέπουν πλέον τη μόνιμη εμφύτευσή τους, σαν δια βίου θεραπεία.

### Χειρουργική των αρρυθμιών

Με αυξανόμενο ενδιαφέρον αντιμετωπίζεται σήμερα η κολπική μαρμαρυγή, η παρουσία της οποίας επηρεάζει αρνητικά τόσο το προσδόκιμο, όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Έχουν αναπτυχθεί πολλές τεχνικές καταλύσεως των παθολογικών δεματίων με κατάλληλες συσκευές, που συνήθως εφαρμόζονται στη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων για την αντιμετώπιση συνυπαρχουσών καρδιακών παθήσεων. Τα αποτελέσματα των επεμβάσεων αυτών είναι θετικότατα, γεγονός που υποχρεώνει και επιβάλλει την κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής στους περισσότερους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακές επεμβάσεις.

### Χειρουργική των συγγενών καρδιοπαθειών

Ο περιορισμός των γεννήσεων, ο προγεννητικός έλεγχος και η πρόληψη έχουν ελαττώσει σημαντικά τον αριθμό των νεογνών με συγγενείς καρδιοπάθειες. Αντίθετα, έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες που έχουν υποβληθεί στην παιδική ηλικία σε διορθωτικές επεμβάσεις και φθάνουν στην ενηλικίωση. Σε πολλούς από τους ασθενείς αυτούς παρατηρούνται προβλήματα, όπως η απόφραξη ή η λειτουργική στένωση συνθετικών ή βιολογικών μοσχευμάτων, προβλήματα που απαιτούν νέες και σύμπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις.

Στο σεμινάριο αυτό κρίθηκε σκόπιμο να παρουσιασθούν από την καρδιοχειρουργική σκοπιά, που ίσως παραβλέπεται, οι εξελίξεις, τα αποτελέσματα και οι προοπτικές σε δύο τομείς στους οποίους με ιδιαίτερη επιμονή θέλουν να αναπτυχθούν και διάφορες άλλες ομάδες, στην αντιμετώπιση των παθήσεων της αορτής και της αορτικής βαλβίδος.

# Πέρα απο την κλασσική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας

Μ Αργυρίου, Τ Σακελλαρίδης

## SUMMARY

**ARGYRIOU M, SAKELLARIDIS T. Beyond The Aortic Valve Replacemet.** Aortic valve replacement is the most common procedure for dealing with aortic valve problems. Beyond the classical replacement, there are several other techniques for solving aortic valve problems. These techniques, such as aortic valve repair, Ross procedure and percutaneous aortic valve replacement, are described in the following text. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 402-405, 2009.*

**Key words:** Aortic valve, replacement, repair, percutaneous replacement, Ross procedure.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί την κυριότερη επέμβαση για τις παθήσεις της. Πέρα όμως της κλασσικής αντικατάστασης υπάρχουν και άλλες μέθοδοι για την αντιμετώπιση της παθολογίας της αορτικής βαλβίδας. Αυτές οι μέθοδοι, όπως η πλαστική της αορτικής βαλβίδας, η επέμβαση Ross και η διαδερμική αντικατάσταση παρατίθενται στο κείμενο. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 402-405, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Αορτική βαλβίδα, αντικατάσταση, πλαστική, διαδερμική αντικατάσταση, επέμβαση Ross.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αορτική βαλβίδα αποτελεί την συχνότερα προσβαλλόμενη βαλβίδα σε σχέση με τις υπόλοιπες καρδιακές βαλβίδες. Μπορεί να εμφανίσει στένωση της βαλβίδας, ανεπάρκεια αυτής ή μικτή βλάβη. Στους ενήλικες οι παθήσεις της αορτικής βαλβίδας συνήθως αντιμετωπίζονται με αντικατάσταση αυτής χρησιμοποιώντας είτε μηχανική είτε βιολογική βαλβίδα αναλόγως της ηλικίας του ασθενούς και της γενικότερης κατάστασής του (π.χ. γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που επιθυμεί να μείνει έγκυος). Η διενέργεια βαλβιδοτομής υπό εξωσωματική κυκλοφορία επι-

χειρείται μόνο στη συγγενή βαλβιδική στένωση της αορτής και εφόσον ο ασθενής είναι ηλικίας μικρότερης των 20 ετών.

Οι επεμβάσεις στην αορτική βαλβίδα ξεκινούν ουσιαστικά από την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας από τον John Gibbon το 1953<sup>1</sup> Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί σήμερα επέμβαση ρουτίνας στην καρδιοχειρουργική ενώ συνοδεύεται από εξαιρετικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα και μακρόχρονη επιβίωση (95% δεκαετής επιβίωση).<sup>2-3</sup> Ωστόσο είναι αναπόφευκτες μερικές σοβαρές περιεγχειρητικές επιπλοκές που είναι απότοκοι κυρίως της αναγκαία εφαρμοζόμενης εξωσωματικής κυκλοφορίας, με υψηλή χειρουργική θνητότητα και νοσηρότητα, καθώς και υψηλό κόστος νοσηλείας.<sup>4,5</sup>

Επιμελητής Α', Β' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Η κλασική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας γίνεται πάντα με εξωσωματική κυκλοφορία και πλήρη καρδιοπληγική αναστολή, υπό ελαφρά έως μέτρια υποθερμία. Εκτέμνεται η πάσχουσα βαλβίδα και στη θέση της εμφυτεύεται η προεπιλεγείσα προσθετική μηχανική ή βιολογική συρράπτοντας τον δακτύλιο της προσθετικής βαλβίδας στον ανατομικό δακτύλιο του ασθενούς.

Υπάρχουν όμως καταστάσεις όπου δύναται να μη γίνει κλασική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Οι υπάρχουσες αυτές μέθοδοι περιγράφονται παρακάτω.

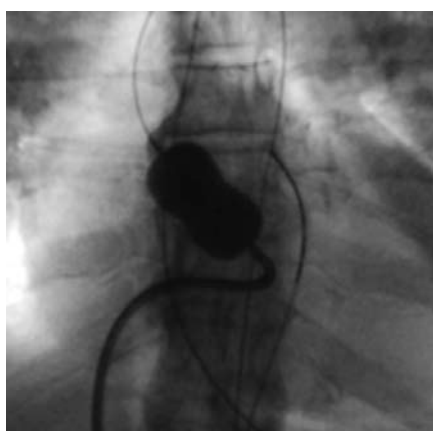
### ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Τα τελευταία χρόνια ωστόσο όπως σε όλες τις χειρουργικές ειδικότητες έτσι και στην καρδιοχειρουργική γίνεται μία προσπάθεια εφαρμογής ελάχιστα επεμβατικών χειρουργικών τεχνικών (minimally invasive surgery). Στα πλαίσια αυτά η νέα και πολλά υποσχόμενη τεχνική της διαδερμικής αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης των καρδιακών βαλβίδων φαίνεται ότι σύντομα θα διεκδικήσει τη θέση της στη θεραπεία των βαλβιδοπαθειών.

Πριν την διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είναι σκόπιμο να αναφέρουμε την διαδερμική βαλβιδοπλαστική με διάταση ενός μπαλονιού (εικ. 1) (percutaneous balloon aortic valvuloplasty).

Κατά τη λεγόμενη διαδερμική αντικατάσταση βαλβίδας, η ειδική προσθετική βαλβίδα, που είναι αναδιπλωμένη, ενσωματώνεται σε εκπτυσσόμενο νάρθηκα (stent) και αφού προωθηθεί με ενδοαρτηριακό καθετήρα στην κατάλληλη θέση, απελευθερώνεται.

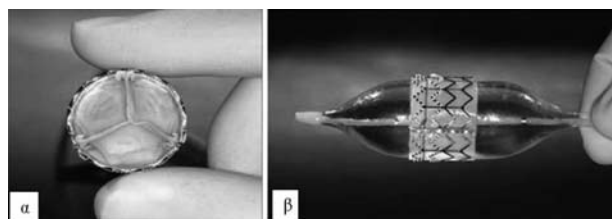
Το 1986, οι Cribier και συνεργάτες περιέγραψαν



**Εικόνα 1.** Διαδερμική βαλβιδοπλαστική με διάταση ενός μπαλονιού στο ύψος της αορτικής βαλβίδας.

την παραπάνω μέθοδο και λίγα χρόνια αργότερα, το 1992, οι Andersen και συν. δοκίμασαν πειραματικά με επιτυχία την εμφύτευση μιας τέτοιας βαλβίδας στην αορτική θέση σε χοίρους.<sup>6,7</sup> Η πρώτη αντικατάσταση πάσχουσας αορτικής βαλβίδας επιχειρήθηκε 16 χρόνια μετά πάλι από τον Cribier και συν. το 2002.<sup>8</sup> Στην περίπτωση αυτή, η προσθετική βαλβίδα αποτελείται από το γνωστό ατσάλινο πτυσσόμενο νάρθηκα, στο εσωτερικό του οποίου συρράπτονται τρία «φύλλα» χοίρειου περικαρδίου (εικ. 2). Η πρόθεση καθοδηγείται με διαδερμικό καθετήρα στην επιθυμητή θέση είτε ορθόδρομα (μηριαία φλέβα-κάτω κοίλη-δεξιός κόλπος-διάτρηση μεσοκοιλιακού διαφράγματος-αριστερός κόλπος-αριστερή κοιλία) είτε ανάδρομα (μηριαία αρτηρία-κατιούσα θωρακική αορτή-αορτικό τόξο-ανιούσα αορτή).<sup>9</sup> Όταν ο φέρον νάρθηκας φθάσει στο επιθυμητό ύψος, που είναι ο αορτικός δακτύλιος, εκπτύσσεται αεροθάλαμος (μπαλονάκι) εσωτερικά του νάρθηκα, εκπτύσσοντας έτσι και τη βαλβίδα. Ταυτόχρονα, τα ελεύθερα άκρα του πλέγματος του νάρθηκα αγκιστρώνονται, τα μεν κεντρικά στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, τα δε περιφερικά στη βάση των κόλπων του Valsalva, καθλώνοντας σταθερά με τον τρόπο αυτό την πρόθεση (εικ. 3).

Ωστόσο η τεχνική παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες παρά την φαινομενικά απλή περιγραφή. Όπως καλά γνωρίζουμε στην στένωση της αορτικής βαλβίδας συνήθως υπάρχει εκσεσημασμένη ασβέστωση του αορτικού δακτυλίου. Έτσι η διάνοιξη του δακτυλίου κατά την έκπτυξη του αεροθαλάμου είναι εργώδης, ασύμμετρη και ενδεχομένως ατελής. Παρά τη μέγιστη έκπτυξη, μπορεί η τελική διάμετρος του δακτυλίου να είναι μικρή και να παραμείνει τελικά υψηλή κλίση πίεσης, μεταξύ αριστεράς κοιλίας και αορτής γεγονός αρνητικό για την υποστρόφη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Δεύτερον, η ασυμμετρία του δακτυλίου και η ύπαρξη πλακών δεν επιτρέπει την τέλεια

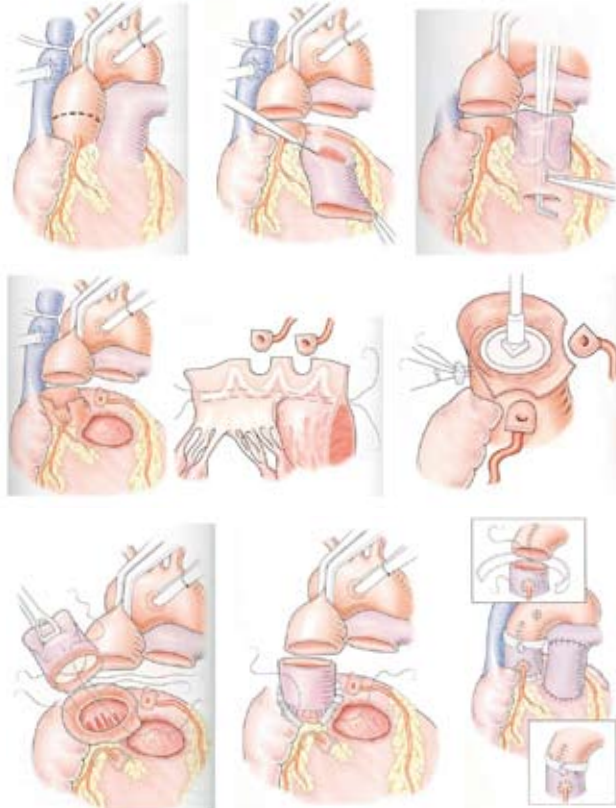


**Εικόνα 2.** (α) Η Cribier-Edwards διαδερμική αορτική βιολογική βαλβίδα έχει τρία φύλλα χοίρειου περικαρδίου, που συρράπτονται και ενσωματώνονται σ' ένα ανοξειδωτο ατσάλινο νάρθηκα. Η βαλβίδα είναι ορατή μέσα από το νάρθηκα. (β) Ο βαλβιδικός νάρθηκας εκπτύσσεται με τη βοήθεια ενός μπαλονιού, που εισάγεται μέσα στο stent.<sup>11</sup>





Σχηματικά η διενέργεια της επέμβασης Ross



**Εικόνα 3.** Η πρώτη προσπάθεια εμφύτευσης διαδερμικής αορτικής βαλβίδας στον αορτικό δακτύλιο σε ασθενή. (α) Μέγιστη έκπτυξη του μπαλονιού για καθήλωση της πρόθεσης (PHV) στο ύψος του δακτυλίου. (β) Η διαδερμική βαλβίδα έχει καθηλωθεί. (γ) Σημειώνεται μικρή παραβαλβιδική διαφυγή (βέλος). Σημειώνονται ακόμη τα στόμια της αριστερής (LCA) και της δεξιάς (RCA) στεφανιαίας αρτηρίας και η εγγύητά τους με το άνω όριο της πρόθεσης.<sup>10</sup>

αγκίστρωση του νάρθηκα σ' όλη την περιφέρεια του ανατομικού δακτυλίου, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη παραβαλβιδικών διαφυγών (εικ. 2). Ακόμη, είναι αυτονόητος και ο κίνδυνος της αποκόλλησης υλικού και η εμβολή του σε ζωτικά όργανα προκαλώντας περιφερικές εμβολές (εγκέφαλος, νεφροί κ.λπ.).<sup>9</sup> Όλοι οι παραπάνω κίνδυνοι περιορίζουν, τουλάχιστον μέχρι

σήμερα, τις ενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου για τη στενωτική αορτική βαλβίδα σε όλους τους ασθενείς. Ουσιαστικά, πρόκειται για μέθοδο που ενδείκνυται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με αποτιτανωμένες αορτικές βαλβίδες και πληθώρα συνοδών προβλημάτων, για τους οποίους η χειρουργική επέμβαση κρίνεται ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου.<sup>9,12</sup> Πράγματι, η έστω περιορισμένη εμπειρία στον τομέα αυτό σε τέτοιους ασθενείς ανέδειξε ως επιπλοκές την εμφάνιση αορτικής ανεπάρκειας λόγω μη καλής εναπόθεσης της βαλβίδας, παραβαλβιδικών διαφυγών ή και αιφνίδιων θανάτων λόγω μετακίνησης της βαλβίδας από την επιθυμητή θέση.<sup>12</sup> Στην πλειοψηφία όμως των ασθενών παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά σαφής αιμοδυναμική και κλινική βελτίωση, παρά την προηγούμενη εξαιρετικά βαριά κατάστασή τους.<sup>12</sup>

### ΕΠΕΜΒΑΣΗ ROSS

Η εγχείρηση Ross περιλαμβάνει την αντικατάσταση της προσβεβλημένης αορτικής βαλβίδας με την πνευμονική βαλβίδα του ίδιου ασθενούς (αυτομόσχευμα) και την τοποθέτηση βιολογικού μοσχεύματος (ομοιομόσχευμα) στη θέση της πνευμονικής βαλβίδας.<sup>13</sup> Η τεχνική Ross παρουσιάζει δυνητικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τις υπόλοιπες μορφές αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας (μηχανική ή βιολογική πρόθεση). Αποτελεί μία σύνθετη επέμβαση σε δύο βαλβίδες ωστόσο τα οφέλη που θεωρητικά προσφέρει είναι η άριστη αιμοδυναμική απόδοση, η δυνατότητα οριστικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας, τα χαμηλότερα ποσοστά ενδοκαρδίτιδας μετεγχειρητικά προσθετικής βαλβίδας καθώς και η αποφυγή λήψης αντιπηκτικής αγωγής από τον ασθενή πλεονέκτημα ιδιαίτερα σημαντικό για γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία ή ακόμη σε ασθενείς που βρίσκονται σε έντονη σωματική δραστηριότητα όπως αθλητές. Σημαντική συμβολή στην ανάπτυξη της μεθόδου αποτέλεσε η τελειοποίηση των μεθόδων επεξεργασίας και διάθεσης των ομοιομοσχευμάτων (τεχνικές διατήρησης βαθιάς ψύξης στους  $-180^{\circ}\text{C}$ , σε υγρό άζωτο [cryopreservation]), καθώς και των τεχνικών καρδιοπροστασίας. Το γεγονός αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την εξάπλωση της τεχνικής την δεκαετία του 90.

Φυσικά αποτελεί μία επέμβαση τεχνικά δύσκολη και με απαιτήσεις, μετατρέπει την επέμβαση μιας βαλβίδας σε επέμβαση δύο βαλβίδων και σε μακροχρόνιο follow-up παρατηρείται στένωση του RVOT.<sup>14-16</sup> Συχνή επιπλοκή της επέμβασης Ross είναι η εκφύλιση του πνευμονικού αλλομοσχεύματος. Τα τελευταία δεδομένα από το Ross Registry καταδεικνύουν μία άμεση διε- και



μετεγχειρητική θνητότητα 4,1%, ενώ το 30% περίπου των ασθενών θα εμφανίσουν αιμοδυναμικά σημαντική στένωση του RVOT ή της πνευμονικής αρτηρίας.

### ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Η διόρθωση της αορτικής βαλβίδας μπορεί να επιχειρηθεί στις καταστάσεις που περιγράφονται παρακάτω:

- i. Πρόπτωση μιας ή περισσότερων γλωχίνων.
- ii. Στένωση αορτικής βαλβίδας από σύμπτυση των γλωχίνων.
- iii. Διάταση του βαλβιδικού δακτυλίου.
- iv. Διάταση του sinotubular junction.
- v. Ανεύρυσμα στο ύψος των κόλπων του Valsalva.
- vi. Ανεύρυσμα ανιούσης αορτής.
- vii. Οξύς αορτικός διαχωρισμός τύπου A που περιλαμβάνει και τις γλωχίνες.
- viii. Διάτρηση (fenestration) μιας ή περισσότερων γλωχίνων.

Στις περιπτώσεις της διάτασης του βαλβιδικού δακτυλίου δύναται να τοποθετηθεί μία κυκλωτή ραφή κατά μήκος του δακτυλίου με σκοπό την συρρίκνωση του. Στην περίπτωση της διάτρηση των γλωχίνων ενδέχεται είτε να συγκλεισθεί με άμεση ραφή είτε με τοποθέτηση patch περικαρδίου επί της γλωχίνας και συρραφή της επί αυτής. Εάν υπάρχει πρόπτωση μιας ή περισσότερων γλωχίνων δύναται να γίνει σφηνοειδής εκτομή στην μεσότητα της γλωχίνας και άμεση συρραφή των δύο τμημάτων της. Μια άλλη τεχνική είναι η τεχνική Cabrol stitch, δηλαδή η τοποθέτηση στις κομμισούρες ραφές όπως φαίνεται στο σχήμα.

Μια ακόμα τεχνική αποτελεί η πτύχωση των γλωχίνων (Plication) με συνεχή ραφή κατά μήκος των ελεύθερων άκρων των γλωχίνων με Gore-Tex 6/0.

Φυσικά πολλοί λίγοι είναι οι υποψήφιοι για να υποβληθούν σε πλαστική της αορτικής βαλβίδας. Τα αποτελέσματα των ανωτέρω επεμβάσεων είναι αρκετά καλά με αποκατάσταση της αορτικής ανεπάρκειας και ελάχιστη θνητότητα στα διεθνή κέντρα, με σημαντικό-τερο πλεονέκτημα την μη λήψη αντιπηκτικών.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gibon J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954, 37:171
2. Ikonomidis JS, Kratz JM, Crumbley AJ 3rd, et al. Twenty year experience with St Jude medical mechanical valve prosthesis *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 126:2022–2031
3. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, et al. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35:747–756
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003, 24:1231–1243
5. Bur LH, Jamieson WR, Munro AI, et al. Porcine bioprostheses in the elderly: Clinical performance by age groups and valve positions. *Ann Thorac Surg* 1995, 60(Suppl 2):S264–S269
6. Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet* 1986, i:63–67
7. Anderson HR, Knudsen L, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves: Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992, 13:704–708
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002, 106:3006–3008
9. Webb J, Chandavimol M, Thomson C, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006, 113:842–850
10. Lutter G, Ardehali R, Cremer J, et al. Percutaneous valve replacement: Current state and future prospects. *Ann Thorac Surg* 2004, 78:2199–2206
11. Beekman RH. Transcatheter cardiac valve replacement and repair. *Congenit Heart Dis* 2006, 1:2–9
12. Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, et al. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implementation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2004, 110:1473–1476.
13. Ross DN: Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967; 2: 956-958.
14. Kouchoukos NT, Da'vila-Roma'n VG, Spray TL, et al: Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 1-6.
15. Sievers H-H, Dahmen G, Graf B, et al: Midterm results of the Ross procedure preserving the patient's aortic root. *Circulation* 2003; 108 [Suppl II]: II-55-60.
16. Carr-White GS, Kilner PJ, Hon JKF, et al: Incidence, location, pathology and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation. *Circulation* 2001; 104 [Suppl]: I-16-20)

# Ενδοαυλική αντιμετώπιση των παθήσεων της αορτής

Π Δεδελιάς

## SUMMARY

**DEDEILIAS P. Endovascular Treatment Of Aortic Diseases.** Thoracic aorta pathology has become one of the major causes of death in Western Communities. The natural history of degenerative thoracic aortic disease is progressive and leads to dilation, dissection and rupture. Medical therapy alone can only delay, but not avoid, aneurysm expansion and rupture: 5-year mortality is 16% for aneurysms smaller than 6 cm in diameter and 31% for aneurysms larger than 6 cm in diameter. Surgical resection is the only treatment available but in elderly people is associated with significant mortality and morbidity. The endovascular treatment with stent graft placement has over the last five years become a successful alternative treatment especially in high risk patients (e.g. severe trauma patients, elderly patients with comorbidities). The feasibility of the available endovascular stent grafts is limited to diseases of the thoracic and abdominal parts of the aorta while exceptionally they have been used for arch repair with additional brachiocephalic branch transposition. Data on midterm and long-term results as well as technical evolution in better coverage of aortic wall and better and smaller delivery system are demanded for further expansion of indications. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 406-411, 2009.**

**Key words:** Endovascular therapy, stent-graft, aorta, frozen trunk.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι παθήσεις της αορτής και η θεραπεία τους απασχολούν όλο και περισσότερο τις δυτικές κοινωνίες. Οι παθήσεις της ανιούσας αορτής και του τόξου αντιμετωπίζονται χειρουργικά, με τη βοήθεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, της βαθιάς υποθερμίας και της εγκεφαλοπροστασίας με εξαιρετική σχετικά επιτυχία. Για τις παθήσεις όμως της θωρακικής αορτής η χειρουργική αντιμετώπιση, παρόλες τις βελτιώσεις, συνοδεύεται από μεγάλη θνητότητα (>10%) και νοσηρότητα (>20%). Η ενδοαυλική αντιμετώπιση κερδίζει έδαφος στην αντιμετώπιση κυρίως των παθήσεων της κατιούσης θωρακικής αορτής (εκφυλιστικά ανευρύσματα, τραυματική ρήξη ισθμού, διαχωρισμοί τύπου Β, αυτόματη ρήξη έλκους, στένωση ισθμού αορτής, ψευδοανευρύσματα) λόγω της συγκριτικά μικρότερης νοσηρότητας και θνητότητας που προσφέρει και λόγω του γεγονότος ότι είναι τεχνικά εφικτή η εφαρμογή της στη θωρακική αορτή σε αντίθεση με το τόξο ή την ανιούσα. Η τρίτη γενιά των προσφερόμενων μοσχευμάτων θα λύσει αρκετά από τα προβλήματα που συνοδεύουν τη μέθοδο αυτή όπως διαφυγές και ευκολότερη προώθηση από

μικρότερους προωθητικούς αυλούς αλλά προς το παρόν για τις ενδείξεις χρειάζεται επιφύλαξη και προσεκτική μελέτη της κάθε περίπτωσης χωριστά. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 406-411, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Ενδοαυλική θεραπεία, ανευρύσματα, παθολογία αορτής, διαχωρισμός αορτής

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα (έμφραγμα μυοκαρδίου, ρήξη ανευρύματος, εγκεφαλικό επεισόδιο) αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο και το ποσοστό που καταλαμβάνουν στις αιτίες θανάτου είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα της δεύτερης και τρίτης αιτίας θανάτου (καρκίνος, τροχαία). Οι παθήσεις της αορτής και οι επιπλοκές τους αποτελούν όλο και περισσότερο τον σύγχρονο ιατρικό κόσμο. Η αύξηση της διαγνωστικής της παθολογίας της αορτής (αξονική, υπερηχογράφημα), καθώς και η γήρανση του πληθυσμού έχουν επιφέρει αύξηση του ποσοστού που καταλαμβάνει η νόσος της αορτής στο σύνολο των παθήσεων που αντιμετωπίζουμε σε χρόνια ή επείγουσα βάση.

Η φυσική εξέλιξη της εκφυλιστικής νόσου της αορτής είναι προοδευτική και οδηγεί σε διάταση του τοιχώματος και ενδεχομένως σε διαχωρισμό ή ελεύθερη ρήξη. Η επιθετική προληπτική ιατρική αντιμετώπιση με ρύθμιση της υπέρτασης, αποφυγή σωματικής καταπόνησης και προσεκτική παρακολούθηση με ακτινολογικό έλεγχο μπορεί να καθυστερήσει αλλά όχι να αποτρέψει την αύξηση του μεγέθους της αορτής και το ενδεχόμενο ρήξης. Η πενταετής θνητότητα για ανευρύσματα διαμέτρου <6 cm είναι 16% και για ανευρύσματα >6 cm αγγίζει το 31%<sup>[1-3]</sup>.

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι ενδείξεις της ενδοαυλικής θεραπείας των παθήσεων της αορτής δεν είναι απολύτως ξεκαθαρισμένη. Στη βιβλιογραφία διαπιστώνουμε ότι είναι ένα από τα πιο πολυσυζητημένα θέματα των τελευταίων 10 ετών και σε γενικές γραμμές τα ενδοαυτικά μόσχευματα έχουν χρησιμοποιηθεί σε όλες τις παθήσεις της αορτής όπως: **1)** οξείς ή χρόνιους διαχωρισμούς, **2)** αθηροσκληρωτικά ανευρύσματα, **3)** ψευδοανευρύσματα, **4)** διατριπαινόντα έλκη της αορτής, **5)** διατοιχωματικά αιματώματα, **6)** μετατραυματικά ανευρύσματα, **7)** ρήξεις ισθμού αορτής, **8)** ανευρύσματα σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan<sup>[4-12]</sup>.

Από όλες τις ανωτέρω ενδείξεις εκείνη που φαίνεται να είναι ισχυρότερη είναι η **τραυματική**

**ρήξη του ισθμού της αορτής.** Αυτό συμβαίνει για δύο κυρίως λόγους: **(1)** η περιοχή της αορτής που πάσχει είναι περιορισμένη και το ενδοαυλικό μόσχευμα έρχεται σε επαφή – στηρίζεται σε μια κατά τα άλλα υγιή αορτή. **(2)** Δίνει λύση σε ένα απειλητικό για τη ζωή του ασθενούς πρόβλημα ο οποίος όμως συνήθως δεν είναι ικανός να δεχθεί τη σχετικά μείζονα χειρουργική αποκατάσταση λόγω των συνοδών του κακώσεων. Έτσι υποβαθμίζεται ο βαθμός τραύματος και προσφέρεται καλύτερη δυνατότητα αντιμετώπισης των συνοδών κακώσεων (κρανιοκεφαλικών, θώρακος, κοιλίας κλπ.).

Η ανοικτή χειρουργική αντιμετώπιση της τραυματικής ρήξης του ισθμού της αορτής συνοδεύεται παρά τις βελτιώσεις με τη χρήση μερικής εξωσωματικής από θνητότητα 3-5% και παραπληγία 3-5%. Σε αντιδιαστολή η ενδοαυλική αντιμετώπιση συνοδεύεται από 0-3% θνητότητα σχετιζόμενη με τη ρήξη, καθώς και 0-2% ποσοστό παραπληγίας<sup>[10-15]</sup>.

Μετά τη ρήξη του ισθμού της αορτής η δεύτερη περιοχή που ενδείκνυται για ενδοαυλική θεραπεία είναι το άπω αορτικό τόξο (περιφερικότερα της έκφυσης της αριστερής κοινής καρωτίδας) και κυρίως η κατιούσα θωρακική αορτή, μετά την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας. Σε περιπτώσεις που η αριστερή υποκλειδίου κινδυνεύει να αποκλειστεί από το ενδοαυλικό μόσχευμα πρέπει να γίνει καρωτιδο-υποκλειδίο bypass πριν ή μετά την τοποθέτηση του ενδομοσχεύματος της αορτής.

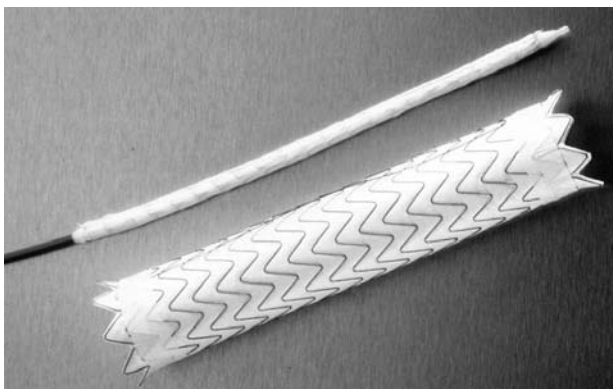
**Ο αορτικός διαχωρισμός** αποτελεί τη συχνότερη απειλητική για τη ζωή νόσο της αορτής με ποσοστό εμφάνισης 5-10 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο πληθυσμό/έτος. Χωρίς αντιμετώπιση το 50% των ασθενών με οξύ διαχωρισμό της ανιούσας (Τύπου A) καταλήγουν τις πρώτες 24 ώρες και το 60% των ασθενών με οξύ περιφερικό διαχωρισμό (Τύπου B) χάνουν τη ζωή τους μέσα σε διάστημα ενός μηνός από την έναρξη. Μόνο 10% των ασθενών με εγγύς διαχωρισμό και το 40% εκείνων με περιφερικό διαχωρισμό θα είναι ζωντανοί σε 1 χρόνο. Οι ασθενείς με χρόνια διαχωρισμό της αορτής Τύπου B κινδυνεύουν σε ποσοστό 20% από ρήξη και απαιτούν αντιμετώπιση<sup>[16]</sup>.

Η ένδειξη ενδοαυλικής αντιμετώπισης εδώ βρίσκει

πρόσφορο έδαφος γιατί τα χειρουργικά αποτελέσματα της αντιμετώπισης της θωρακικής αορτής είναι τα χειρότερα συγκριτικά με τα άλλα τμήματα της αορτής. Αν και στη διεθνή βιβλιογραφία σε κέντρα αναφοράς του εξωτερικού αναφέρεται βελτίωση των αποτελεσμάτων της θνητότητας και της παραπληγίας των 30 ημερών σε ποσοστά 5% αντιστοίχως η μέση ενδονοσοκομειακή θνητότητα όλων των παθήσεων της **θωρακικής αορτής** παραμένει σε επίπεδα περί το 15% και της παραπληγίας επίσης<sup>[17-18]</sup>. Όσον αφορά δε την οξεία παθολογία της θωρακικής αορτής, η νοσοκομειακή θνητότητα με χειρουργική θεραπεία ξεπερνά το 20% και η σοβαρή νοσηρότητα (παραπληγία, εγκεφαλικό, νεφρική ανεπάρκεια) πλησιάζει το 30%, δεδομένα που επαληθεύονται και από την εμπειρία του «Ευαγγελισμού». Τα ανωτέρω ποσοστά είχαν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι για το διαχωρισμό Τύπου Β η φυσική εξέλιξη της νόσου είναι προτιμητέα από τη χειρουργική αντιμετώπιση και επέμβαση επιβάλλεται μόνο σε περιπτώσεις που απειλείται ρήξη, δηλαδή σε μέγεθος εξωτερικού αυλού > 7 cm ή σε περιπτώσεις ισχαιμία κάτω άκρων ή ενδεχομένως και ενδοκοιλιακών οργάνων.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Τα πρώτα ενδοαυλικά μοσχεύματα που προτάθηκαν ήταν χειροποίητα και τα αποτελέσματα όχι ικανοποιητικά<sup>[5]</sup>. Η πρόοδος όμως της τεχνολογίας προσέφερε τη δυνατότητα καλύτερων μοσχευμάτων με ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>[4,19]</sup>. Τα συνήθη μοσχεύματα που χρησιμοποιούμε σήμερα αποτελούνται από ένα σωληνωτό μόσχευμα που εσωτερικά καλύπτεται από ένα πλέγμα νιτινόλης



**Εικόνα 1.** Τυπικό ενδοαυλικό μόσχευμα θωρακικής αορτής όπως ευρίσκεται τυλιγμένο γύρω από τον στυλεό προώθησης, καθώς και εκπτυγμένο.

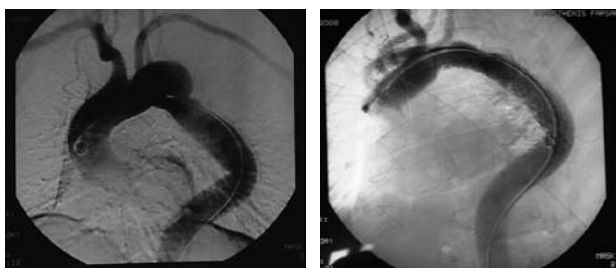
αυτόματης έκπτυξης. Το πλέγμα καλύπτει κυκλωτερώς, εσωτερικά, όλο το μόσχευμα και υπάρχει και μια περιοχή στο άνω μέρος που μένει ακάλυπτη για τη στήριξη του στο ενδοθήλιο της αορτής ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει τη διέλευση του αίματος προς την υποκλείδιο αρτηρία (Εικόνα 1). Η προοδευτική έκπτυξη του μοσχεύματος συμβαίνει κατά το 90-95% άμεσα ενώ η πλήρης έκπτυξη του ολοκληρώνεται σε περίπου 24 ώρες. Ο στόχος της μεθόδου αυτής είναι ο αποκλεισμός της πύλης εισόδου του ψευδοαυλού και η προοδευτική ελάττωση, θρόμβωση ή και εξαφάνιση του περιφερικού ψευδοαυλού.

Μεγάλες εταιρείες προσφέρουν ποικιλία μοσχευμάτων και μεγεθών τόσο σε μήκος όσο και σε διάμετρο (Talent-Medtronic, Boston Scientifics, Gore-TAG, e-vita-jostra) και πλέον δεν μεσολαβεί χρόνος μεταξύ του οξέως αορτικού συμβάματος και της διάθεσης του μοσχεύματος. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα μοσχεύματα έχουν διάμετρο περί τα 40 mm και μήκος 12-15 cm.

Μια ιδιαίτερη κατηγορία μοσχευμάτων είναι τα «**υβριδικά**», εκείνα δηλαδή που αποτελούνται από ένα εσωτερικά ενισχυμένο με πλέγμα μόσχευμα που είναι προσκολλημένο σε ένα άλλο απλό (Εικόνα 2). Τα μοσχεύματα αυτά είναι σχεδιασμένα για να χρησιμοποιούνται διεγχειρητικά: προηγείται εμφύτευση του ενισχυμένου τμήματος στην κατιούσα θωρακική αορτή και στη συνέχεια το ακάλυπτο τμήμα χρησιμοποιείται για την αντικατάσταση του αορτικού τόξου είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλο ειδικού τύπου μόσχευμα με κλάδους. Τα υβριδικά μοσχεύματα (e-vita open, Jostra) έχουν χρησιμοποιηθεί κατά τα τελευταία 3-4 χρόνια για την ολική αντικατάσταση ανιούσας-τόξου και ταυτοχρόνως ενίσχυσης της κατιούσας θωρακικής αορτής σε εκτεταμένες παθήσεις-ανευρύσματα της αορτής<sup>[20-23]</sup>. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγουμε τη διπλή επέμβαση (Εικόνα 3).

Μια τρίτη κατηγορία μοσχευμάτων που καλούνται επίσης υβριδικά είναι εκείνα που προσφέρουν έτοιμους ενισχυμένους κλάδους για την αντιμετώπιση των διαχωρισμένων κλάδων της αορτής. Χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για την αντιμετώπιση σύνθετων προβλημάτων της κοιλιακής αορτής και έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις και για διαχωριστικά Τύπου Α σε ασθενείς που ήταν αδύνατη η χειρουργική αντιμετώπιση. Στο αορτικό τόξο και την ανιούσα αορτή τόσο τα καλά χειρουργικά αποτελέσματα όσο και οι ανατομικές ιδιαιτερότητες (καμπύλη αορτικού τόξου με σχετικά ανώμαλο αυλό, έκφυση βραγχοκεφαλικών κλάδων) έχουν κατα-





**Εικόνα 2.** Υβριδικό μόσχευμα για την αντιμετώπιση εκτεταμένων ανευρυσμάτων της ανιούσης, του τόξου και του αρχικού τμήματος της κατιούσης θωρακικής αορτής, που τοποθετείται διεγχειρητικά.



**Εικόνα 3.** Ανεύρυσμα τόξου που αντιμετωπίστηκε με ολική αντικατάσταση τόξου με τη χρήση υβριδικού μοσχεύματος E-vita.

στήσει ισχνές τις ενδείξεις ενδοαυλικής θεραπείας<sup>[12]</sup>. Τέλος, σε περιορισμένη κλίμακα έχει εφαρμοστεί και η ολική αντιμετάθεση των βραγχιοκεφαλικών κλάδων χωρίς τη χρήση εξωσωματικής και σε δεύτερο χρόνο η ενδοαυλική αντιμετώπιση ανευρυσμάτων του τόξου<sup>[23]</sup>. Για τις τελευταίες περιπτώσεις δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα λόγω της έλλειψης ικανού αριθμού περιπτώσεων καθώς και συγκριτικών κλινικών μελετών.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ενδοαυλική αντιμετώπιση των παθήσεων της αορτής έγινε αποδεκτή με ενθουσιασμό λόγω της ευκολίας που προσφέρει και της φαινομενικά μικρότερης νοσηρότητας. Με την πάροδο του χρόνου όμως φάνηκε ότι δεν αποτελούν την τελική μέθοδο θεραπείας της πάσχουσας αορτής γιατί ακριβώς δεν

θεραπεύουν τη νόσο αλλά απλώς αντιμετωπίζουν ένα οξύ σύμβαμα το οποίο θα επανεμφανιστεί στην ίδια ή σε άλλη περιοχή της αορτής εφόσον η νόσος που το προκάλεσε υφίσταται και μάλιστα είναι εξελικτική<sup>[4,24,25]</sup>.

Έτσι με την ενδοαυλική αντιμετώπιση διαπιστώνουμε σε αθροιστικά αποτελέσματα μεγάλων σειρών:

1. Ενδοδιαφυγές σε ποσοστό 11-46% που απαιτούν επανεπέμβαση με άλλο stent graft ή χειρουργική επέμβαση.
2. Θνητότητα σχετιζόμενη με την αγγειακή νόσο σε ποσοστό 5-11%.
3. Εγκεφαλικό: 3,7-13,3%.
4. Παραπληγία: 3,6-4,4% (ανάλογα με την έκταση της επικαλυμμένης αορτής και του ενδεχόμενου προϋπάρχουσας επέμβασης στην κοιλιακή).
5. Αγγειακά προβλήματα στη μηριαία προσπέλαση: 3-8,9%.
6. Επικάλυψη αριστεράς υποκλειδίου που χρειάστηκε επείγουσα παράκαμψη με καρωτιδο-υποκλείδιο μόσχευμα: 4-15%.
7. Νεφρική ανεπάρκεια: 1-5,5%.
8. Μετανάστευση μοσχεύματος: 2-7%.
9. Αλλοίωση μοσχεύματος και ρήξη: 1-3% (σε παλαιότερα πρώτης γενεάς μοσχεύματα που τώρα έχει σχεδόν εξαλειφθεί).

Από όλες τις μεγάλες σειρές και τα Review Articles της βιβλιογραφίας επισημαίνεται η έλλειψη ικανού κλινικού και αγγειογραφικού follow-up για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα φαίνεται όμως ότι για την τραυματική ρήξη του ισθμού της αορτής η ενδοαυλική θεραπεία έχει επικρατήσει. Για όλες τις άλλες περιπτώσεις η ένδειξη είναι σχετική και πρέπει κάθε περίπτωση να αντιμετωπίζεται ξεχωριστά λαμβάνοντας υπόψη τη νόσο που αντιμετωπίζουμε, την ηλικία του ασθενούς, το μέγεθος του ανευρύσματος, τις προϋπάρχουσες αγγειακές επεμβάσεις και τις δυνατότητες αντιμετώπισης των ενδεχόμενων επιπλοκών.

### ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΙΝΟΝΤΑΙ;

Τα εργαστήρια επεμβατικής ακτινολογίας είναι ο πλέον ακατάλληλος χώρος για τη διενέργεια των επεμβάσεων αυτών. Προσέφεραν λύση την προηγούμενη δεκαετία λόγω έλλειψης απεικονιστικών μεθόδων στις χειρουργικές αίθουσες. Σήμερα όμως στην Ευρώπη και την Αμερική και σταδιακά και στη χώρα μας δημιουργούνται υβριδικά χειρουργεία που είναι χειρουργικές αίθουσες με απεικονιστικές δυνατότητες, C-arm υψηλής ευκρίνειας, διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, καθώς και επεμβατικές δυνατότητες.

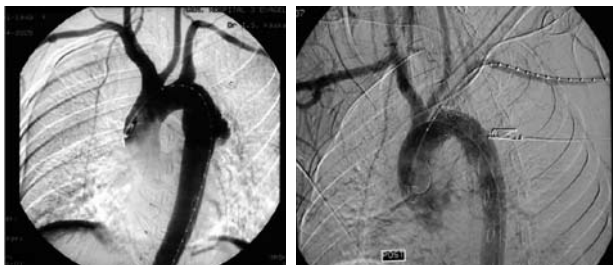
Όλες οι επεμβάσεις αυτές εκτελούνται υπό γενική αναισθησία με υπεύθυνο εκπαιδευόμενο team αποτελούμενο από την ειδική χειρουργική ομάδα, αναισθησιολόγο, επεμβατικό ακτινολόγο, νοσηλεύτη, διαθέσιμη μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας με τεχνικό σε επιφυλακή και νοσηλευτές<sup>[26]</sup>.

### Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΥ»

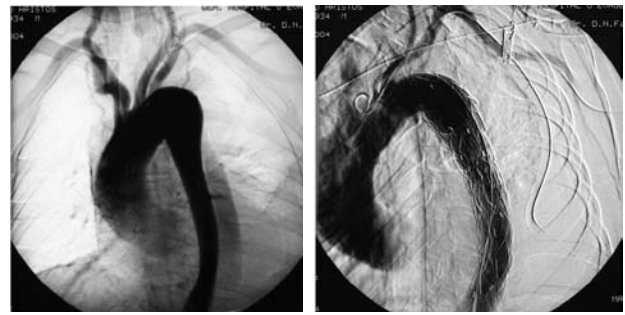
Το νοσοκομείο μας ακολούθησε από πολύ νωρίς την ενδοαυλική τοποθέτηση μοσχευμάτων στην πάσχουσα αορτή και σε ορισμένες περιπτώσεις στάθηκε και πρωτοποριακά στις τεχνικές αυτές. Δημιουργήθηκε μια από τις πρώτες σειρές στον κόσμο με ενδοαυλική αντιμετώπιση της ρήξης της αορτής<sup>[27]</sup>. Μέχρι σήμερα έχουν θεραπευτεί με ενδοαυλική πρόθεση περισσότεροι από 35 ασθενείς με τραυματική ρήξη ισθμού αορτής με μηδενική θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη ρήξη του ισθμού (Εικόνα 4).

Ταυτόχρονα έχουν αντιμετωπισθεί όλες οι επείγουσες καταστάσεις της κατιούσας αορτής όπως, ελεύθερη ρήξη έλκους (Εικόνα 5), διαχωρισμός Τύπου Β σε ασθενή με σύνδρομο Marfan (Εικόνα 6), ολική ναρθηκοποίηση της αορτής σε ασθενή με μεταμόσχευση νεφρού και διαδοχικές ρήξεις της αορτής (Εικόνα 7) και πολλές περιπτώσεις διαχωρισμού Τύπου Β. Κατ'έκτίμηση οι επείγουσες και χρόνιες περιπτώσεις των παθήσεων της αορτής που έχουν αντιμετωπιστεί στον «Ευαγγελισμό» πλησιάζουν τις 100 με αποτελέσματα συγκρίσιμα με εκείνα των μεγάλων κέντρων του εξωτερικού. Οι επεμβάσεις έχουν λάβει χώρα στο Τμήμα της Επεμβατικής Ακτινολογίας του νοσοκομείου, έχει έρθει η ώρα όμως να μεταφερθούν σε νέο υβριδικό χειρουργείο όπου θα μπορούν να διεξαχθούν ασφαλέστερα και να αντιμετωπιστούν και οι τυχόν επιπλοκές.

Συμπερασματικά, η ενδοαυλική θεραπεία έχει θέση στη σύγχρονη αντιμετώπιση των παθήσεων



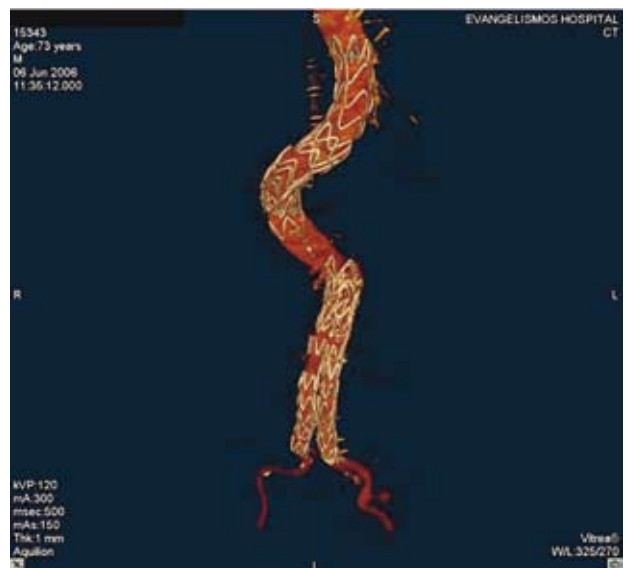
**Εικόνα 4.** Ρήξη ισθμού αορτής και αντιμετώπιση με ενδοαυλικό μόσχευμα.



**Εικόνα 5.** Ελεύθερη ρήξη έλκους κατιούσας θωρακικής αορτής και ενδοαυλική αντιμετώπιση.



**Εικόνα 6.** Διαχωρισμός Τύπου Β σε ασθενή με σύνδρομο Marfan και ενδοαυλική θεραπεία.



**Εικόνα 7.** Σχεδόν ολική ναρθηκοποίηση αορτής (full metal jacket) σε ασθενή με προηγούμενη μεταμόσχευση νεφρού και διαδοχικές ρήξεις της αορτής.

της αορτής και έχει επιφέρει αξιόπιστα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των προβλημάτων κυρίως της κατιούσης θωρακικής αορτής. Η βελτίωση των τεχνικών δυνατοτήτων και οι μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες αναμένεται να διευκρινίσουν ακόμη περισσότερο τις ενδείξεις και να διαγράψουν ένα ελπιδοφόρο μέλλον για τη μέθοδο αυτή.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Juvonen T, Ergin MA, Galla JD, et al. Prospective study of the natural history of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1533-45.
2. Griep RE, Ergin MA, Galla JD, et al. Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1927-30.
3. Umama JP, Lai DT, Mitchell RS, et al. Is medical therapy still the optimal treatment strategy for patients with acute Type B aortic dissections? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:896-910.
4. Fattori R, Nienaber CA, Rousseau H, et al. Results of endovascular repair of the thoracic aorta with the Talent Thoracic stent graft: The Talent Thoracic Retrospective Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:332-9.
5. Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1994; 331:1729-34.
6. Nienaber CA, Fattori R, Lund G, et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. *N Engl J Med* 1999; 340:1539-45.
7. Buffolo E, da Fonseca JH, de Souza JA, et al. Revolutionary treatment of aneurysms and dissections of descending aorta: the endovascular approach. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1815-7.
8. Rousseau H, Soula P, Perreault P, et al. Delayed treatment of traumatic rupture of the thoracic aorta with endoluminal covered stent. *Circulation* 1999; 99:498-5.
9. Kaya A, Heijmen RH, Overtom TT, et al. Thoracic stent grafting for acute aortic pathology. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:560-6.
10. Marcheix B, Dambrin C, Bolduc JP, et al. Endovascular repair of traumatic rupture of the aortic isthmus: midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:1037-41.
11. Duebener LF, Lorenzen P, Richardt G, et al. Emergency endovascular stent-grafting for life-threatening acute Type B aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1261-7.
12. Ricotta JJ 2nd, Oderich GS. Fenestrated and branched stent grafts. *Perspect Vasc Endovasc Ther* 2008; 20:174-89.
13. Pacini D, Angeli E, Fattori R, et al. Traumatic rupture of the thoracic aorta: ten years of delayed management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:880-4.
14. Thompson CS, Rodriguez JA, Ramaiah VG, et al. Acute traumatic rupture of the thoracic aorta treated with endoluminal stent grafts. *J Trauma* 2002; 52:1173-7.
15. Ferrari E, Tozzi P, von Segesser LK. Thoracic aorta emergencies: is the endovascular treatment the new gold standard? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 730-6.
16. Hinchliffe R, Halawa M, Holt P, et al. Aortic dissection and its endovascular management. *J Cardiovasc Surg* 2008; 49:449-60.
17. STS Database: [www.sts.org/documents/otherprocedures](http://www.sts.org/documents/otherprocedures) accessed 2008.
18. Coselli JS, LeMaire SA, Conklin LD, et al. Left heart bypass during descending thoracic aortic aneurysm repair does not reduce the incidence of paraplegia. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1298-303.
19. Dake MD, Kato N, Mitchell RS, et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med* 1999; 340:1546-52.
20. Greenberg RK, Haddad F, Svensson L, et al. Hybrid approaches to thoracic aortic aneurysms. The role of endovascular elephant trunk completion. *Circulation* 2005; 112:2619-26.
21. Xu DS, Fan ZM, Li Y, et al. Endovascular repair after stent elephant trunk procedure for extensive thoracic aortic aneurysm. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7:1189-90.
22. Di Bartolomeo R, Pacini D, Armario A, et al. Complex repair of the thoracic aorta with the E-vita open prosthesis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008; 49:825-8.
23. Grolitzer M, Weiss G, Thalmann M, et al. Combined surgical and endovascular repair of complex aortic pathologies with a new hybrid prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1971-6.
24. Gleason TG. Thoracic aortic stent grafting: Is it ready for prime time? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 113:16-8.
25. Greenberg RK, Lu Q, Roselli EE, et al. Contemporary analysis of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair: a comparison of endovascular and open techniques. *Circulation* 2008; 118:808-17.
26. Kouchoukos NT, Bavaria JE, Coselli JS et al. Task force on endovascular surgery. Guidelines for credentialing of practitioners to perform endovascular stent-grafting of the thoracic aorta. The Society of Thoracic Surgeons. [www.sts.org](http://www.sts.org), accessed 2007.
27. Dedeilias PG, Schoretzanitis P, Kaskarelis J, et al. Acute descending thoracic aorta pathology: endovascular treatment with use of stent-grafts. 16th World Congress of Cardiothoracic Surgery, 17-20 Sept. 2006, Ottawa-Canada.

## ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

Συντονιστής: Β Χατζηκωνσταντίνου\*

### Νεφρογενής συστηματική ίνωση

Θ Αποστόλου

#### SUMMARY

**APOSTOULOU T. Nephrogenic systemic fibrosis** Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) is a scleroderma-like condition that primarily involves the skin but may also affect organs such as the liver, lung, heart and muscle and can lead to immobility and death. The disease occurs after exposure to gadolinium-based contrast. The mechanism by which this occurs is not well understood. It is speculated that a reduction in renal clearance of gadolinium increases its biological half-life and dissociation into an ionic state. This may lead to increased tissue exposure to gadolinium, resulting in an inflammatory reaction and fibrosis. Ever radiology examination with this contrast carries a 2.4% risk of appearance of this entity in patients with chronic kidney disease of advanced stage. Clinically presents as a progressive skin thickening that can involve entire body apart the face and usually occurs between 2 weeks to some months after exposure to gadolinium. Often it is accompanied by pain, muscle weakness, aggressive loss of mobility, with contractions of the joints and necessity of immobilization and in one third of the cases can lead to a dismal outcome. There is no specific therapy so that prevention is the only cure of the disease. Identifying patients at risk, i.e. chronic kidney disease patients stage 4-5, patients with acute kidney failure and patients with a positive past history, and apply alternative diagnostic radiology procedures is the best preventive measure for avoiding the disease. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 412-415, 2009.*

**Key words:** Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, contrast nephropathy, MRI.

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεφρογενής συστηματική ίνωση (ΝΣΙ) είναι μια νόσος που προσβάλλει κατεχοχίην το δέρμα με ομοιότητα σκληροδέρματος, χωρίς όμως να φείδεται σε κάποιες περιπτώσεις και άλλων οργάνων όπως το ήπαρ, τον πνεύμονα, την καρδιά και τους μυς. Η νόσος εμφανίζεται μετά από

Αν. Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

\*Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»



έκθεση σε σκιαγραφικά με βάση το Γαντολίνιο. Ο μηχανισμός εμφάνισης αυτής της νόσου δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Πιθανολογείται ότι η μειωμένη νεφρική κάθαρση του Γαντολίνιου στους συγκεκριμένους ασθενείς, αυξάνει την βιολογική μέση ζωή της ουσίας και την διάσπασή της σε ιονική κατάσταση, αυξάνοντας έτσι την έκθεση των ιστών στο φάρμακο, με συνέπεια την φλεγμονώδη αντίδραση και την ίνωση. Κάθε ακτινολογική εξέταση με το συγκεκριμένο σκιαγραφικό σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο, έχει 2,4% κίνδυνο εμφάνισης της. Πρόκειται για προοδευτική πάχυνση δέρματος που είναι δυνατόν να συμπεριλαμβάνει όλο τον κορμό και τα άκρα, φειδεται του προσώπου και εμφανίζεται μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έκθεση στο σκιαγραφικό ενώ σπάνια μπορεί να έχει κεραυνοβόλο παρουσίαση (5% των περιπτώσεων). Συχνά συνοδεύεται από έντονα οστικά άλγη, μυϊκή αδυναμία, επιταχυνόμενη απώλεια κινητικότητας με συσπάσεις αρθρώσεων και ανάγκη κλινοστατισμού ενώ υπάρχει και αυξημένη θνητότητα. Προληπτικά θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός των ασθενών που είναι υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ιστορικό της νόσου, ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, οξεία ή χρόνια, σε περιτοναϊκή κάθαρση, ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο. Σε τέτοιους ασθενείς, να προτιμάται εναλλακτική μέθοδος διαγνωστικών χειρισμών. Δεν υπάρχει προς το παρόν συγκεκριμένη θεραπεία του νοσήματος. **Νοσok. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 412-415, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Νεφρογενής συστηματική ίνωση, Γαντολίνιο, τοξικότητα από σκιαγραφικά, Μαγνητική τομογραφία.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρογενής συστηματική ίνωση (ΝΣΙ) είναι μια νόσος που προσβάλλει κατεξοχήν το δέρμα με ομοιότητα σκληροδέρματος, χωρίς όμως να φειδεται σε κάποιες περιπτώσεις και άλλων οργάνων όπως το ήπαρ, τον πνεύμονα, την καρδιά και τους μυς. Κατά τις πρώτες αναφορές, όπου κυριαρχούσε η δερματική προσβολή, είχε ονομασθεί νεφρογενής ινωποιητική δερματοπάθεια, μετά όμως από αύξηση των αναφορών σε ασθενείς και με άλλες συστηματικές εκδηλώσεις προτιμήθηκε ο πρώτος όρος. Μέχρι τώρα πάνω από 200 περιστατικά ΝΣΙ έχουν αναφερθεί, στην πλειοψηφία τους σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια.

Οι περισσότερες μέχρι τώρα μελέτες έχουν συνδέσει την παρουσία της νόσου σε έκθεση σκιαγραφικών με βάση το Γαντολίνιο. Ο Grobner ήταν ο πρώτος που υπέθεσε αυτήν την συσχέτιση. Ακολούθως, μια σειρά από άλλες αναφορές ενίσχυσαν αυτήν την θεώρηση. Η παρουσία της εναπόθεσης Γαντολίνιου στους ιστούς σε αρκετούς ασθενείς ενισχύει την υπόθεση αυτή. Φαίνεται ότι το Γαντολίνιο μπορεί να παραμείνει στους ιστούς για διάστημα από 4-11 μήνες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ).

## Παθογένεια

Η νόσος εμφανίζεται μετά από έκθεση σε σκιαγραφικά με βάση το Γαντολίνιο που έχει μοριακή μάζα

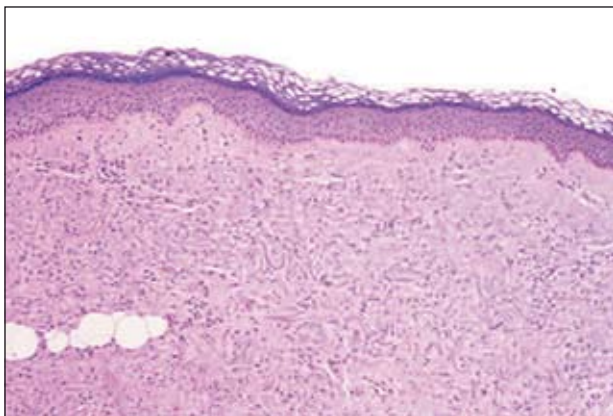
περίπου 550 Da, κατανέμεται στον εξωκυττάριο χώρο (Vd-0,6/Kg), δεν μεταβολίζεται και δεν συνδέεται με πρωτεΐνες. Η απέκκριση του γίνεται χωρίς αλλαγές από τους νεφρούς (όχι σωληναριακή έκκριση). Πάνω από το 90% της ουσίας απομακρύνεται σε 1 ημέρα. Έχει ημίσεια ζωή 1,3-1,6 ώρες και η απομάκρυνσή του επιμηκύνεται σε νεφρική ανεπάρκεια.

Ο μηχανισμός εμφάνισης αυτής της νόσου δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Πιθανολογείται ότι η μειωμένη νεφρική κάθαρση του Γαντολίνιου στους συγκεκριμένους ασθενείς, αυξάνει την βιολογική μέση ζωή της ουσίας και την διάσπασή της σε ιονική κατάσταση, αυξάνοντας έτσι την έκθεση των ιστών στο φάρμακο, με συνέπεια την φλεγμονώδη αντίδραση και την ίνωση. Δεν είναι ξεκάθαρο ακόμη πως αυτό οδηγεί στην συστηματική ίνωση, αλλά η διαθεσιμότητα της ουσίας στους ιστούς διευκολύνεται από αγγειακά τραύματα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Πάντως, δύο είναι κυρίως οι συντελεστές της παθογένειας της ΝΣΙ. Η ενεργοποίηση της οδού του αυξητικού παράγοντα TGF-β και η αύξηση των κυκλοφορούντων ινωδοκυττάρων που φαίνεται ότι είναι και υπαίτια για την ιστική ίνωση και όχι τα τοπικά δενδριτικά κύτταρα των ιστών που έχουν προσληφθεί. Και με τους δύο αυτούς μηχανισμούς, το αρχικό γεγονός φαίνεται ότι είναι η τοξική ιστική εναπόθεση του Γαντολίνιου. Το ελεύθερο Γαντολίνιο (Gd<sup>3+</sup>) δεν είναι εύκολα διαλυτό, είναι πολύ τοξικό και είναι δυνατόν να σχηματίζει σύμπλοκα με διάφορα ανιόντα που είναι αυξημένα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Για να χρησιμοποιηθεί σε ανθρώπους, το Gd<sup>3+</sup> δεσμεύεται

με μεγάλα οργανικά μόρια (χηλικός παράγων) που προλαμβάνει την διάσπασή του. Το Γαντολίνιο είναι δυνατόν να διασπαστεί όταν βρίσκεται σε παρατεταμένη έκθεση στους ιστούς, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το μόριο αυτό παρουσιάζει αρκετές τοξικές ιδιότητες in vivo, όπως καθίζηση σε διάφορους ιστούς και διαταραχή της σύνδεσης και μεταφοράς Ca στα νεύρα και στα μυϊκά κύτταρα ενώ επεμβαίνει στις φυσιολογικές ενδοκυττάρειες ενζυμικές δραστηριότητες και στις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ όταν βρίσκεται ελεύθερο παίρνει την θέση ενδογενών μετάλλων όπως ο χαλκός και ο ψευδάργυρος. Ειδικότερα, ανιόντα όπως τα φωσφορικά, τα οποία τείνουν να αυξάνονται σε νεφρική ανεπάρκεια, ίσως αποτελούν έναν συνοδό παράγοντα ανάπτυξης ΝΣΙ καθιζάνοντας στους ιστούς μαζί με το ελεύθερο Γαντολίνιο.

### Επίπτωση

Η ΝΣΙ εμφανίζεται σπάνια, 4.3 περιπτώσεις/1000 patient-years. Κάθε ακτινολογική εξέταση με το συγκεκριμένο σκιαγραφικό σε ασθενείς με ΧΝΝ, έχει 2,4% κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Η συσχέτιση με έκθεση στο Γαντολίνιο έχει στατιστική σημαντικότητα ( $P < 0.001$ ). Μέχρι τώρα στις ΗΠΑ έχει επιτραπεί η χρήση 5 σκιαγραφικών φαρμάκων για την χρήση τους σε μαγνητικές τομογραφίες: gadodiamide (Omniscan, GE Healthcare, Princeton, NJ, USA), gadopentetate dimeglumine, (Magnevist, Berlex Imaging, Montville, NJ, USA), gadoversetamide (OptiMARK, Mallinckrodt, St. Louis, MO, USA), gadoteridol (ProHance, Bracco Diagnos-



**Εικόνα 1.** Η βιοψία δέρματος, που θα πρέπει να εκτείνεται σε αρκετό βάθος, εμφανίζει αυξημένο αριθμό κυττάρων με μορφολογία ινδοβλαστών στο δέρμα με επέκταση στις περιτονίες κάτω από τα υποδόρια διαφράγματα. Το δέρμα παρουσιάζει άτακτα στρώματα κολλαγόνου και μεγάλη αύξηση βελονοειδών ινδοκυττάρων.

tics, Princeton, NJ, USA) and gadobenate dimeglumine (MultiHance, Bracco Diagnostics). Τα περισσότερα κυκλοφορούν και στην Ελλάδα.

**Διάγνωση.** Η διάγνωση θα τεθεί από το ιστορικό έκθεσης στο σκιαγραφικό σε ασθενή με σοβαρή νεφρική νόσο, οξεία ή χρόνια, βιοψία, που πρέπει να γίνεται καλύτερα σε αρκετό βάθος δέρματος, μια και τα τυπικά ευρήματα εκτείνονται στο υποδόριο λίπος, στις δέσμες και στους μυς. Σε μη θετικότητα της βιοψίας και σε έντονη υποψία απαιτείται επανάληψη της. Η βιοψία δέρματος δείχνει την πάχυνση του, άφθονες δεσμίδες κολλαγόνου στο δέρμα στο υποδόριο και στα διαφραγμάτια με επέκταση και στις περιτονίες και μυς ενώ χαρακτηριστικά εμφανίζεται έντονη συστράτευση και πολλαπλασιασμός των κυκλοφορούντων ινδοκυττάρων ενώ τα περισσότερα από αυτά ανοσοιστοχημικά είναι CD34 θετικά (Εικόνα 1).

### Κλινική συμπτωματολογία- πορεία νόσου

Χαρακτηριστικά πρόκειται για προοδευτική πάχυνση δέρματος που είναι δυνατόν να συμπεριλαμβάνει όλο τον κορμό και τα άκρα. Συνήθως φειδεται του προσώπου και εμφανίζεται μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έκθεση στο σκιαγραφικό ενώ σπάνια μπορεί να έχει κεραυνοβόλο παρουσίαση (5% των περιπτώσεων). Συχνά συνοδεύεται από έντονα οστικά άλγη, μυϊκή αδυναμία, επιταχυνόμενη απώλεια κινητικότητας με συσπάσεις αρθρώσεων και ανάγκη κλινοστατισμού ενώ υπάρχει και αυξημένη θνητότητα. Άλλα συνήθη συμπτώματα αποτελούν ο κνησμός, καύσος, και οξύς πόνος σε περιοχές που έχουν προσβληθεί, δυσκαμψία, πάχυνση και τράβηγμα του δέρματος πάνω από τα άκρα και αδυναμία βάδισης ή έκτασης των άκρων [Εικόνα 2]. Η κατανομή είναι συμμετρική, συνήθως μεταξύ



**Εικόνα 2.** Χαρακτηριστική βλάβη δέρματος νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης στο αντιβράχιο.

αστραγάλων και μηρών, και ακολουθούν βλάβες στους καρπούς και άνω άκρα. Παρουσιάζει κλινική ομοιότητα με το σκληρόδερμα, την ηωσινοφιλική fasciitis ενώ έχει ιστοπαθολογική ομοιότητα με σκληρομυξοίδημα, σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας.

Όλα τα περιστατικά μέχρι τώρα έχουν εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες, από 8-87 έτη με μέση ηλικία τα 46 χρόνια. Μέχρι τώρα δεν υπάρχει σύνδεση με φύλο ή φυλή και έχει παγκόσμια εμφάνιση. Χαρακτηριστικά, υπάρχει πάντα υπόβαθρο σοβαρής νεφρικής νόσου οποιασδήποτε αιτιολογίας και διάρκειας. Η βαρύτητα είναι μεγαλύτερη σε προχωρημένη νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Το 90% των ασθενών που έχουν παρουσιασθεί αυτά τα περιστατικά είχαν τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (ΤΣΧΝΝ) και υποβάλλονταν σε κάθαρση. Συχνά συνοδεύονταν και από άλλη νοσηρότητα, όπως παρουσία θρομβωτικών επεισοδίων και υπερπηκτικότητας, αγγειακή βλάβη, αγγειακές επεμβάσεις, χρόνια ηπατική νόσο (όπως κίρρωση ήπατος, HBV, HCV ηπατίτιδες), ηπατονεφρικό σύνδρομο, μεταμόσχευση ήπατος και ασβεστοποιοί ουραιμική αρτηριολιοπάθεια. Η ΝΣΙ έχει συνήθως μια χρόνια και μη αναστρέψιμη πορεία. Το ένα τρίτο των ασθενών δεν θα βελτιωθεί και θα παραμείνει σταθερό, ένα τρίτο είναι δυνατόν να παρουσιάσει μια μικρή βελτίωση ενώ το υπόλοιπο τρίτο των ασθενών θα καταλήξει. Η εμφάνιση σοβαρής και ταχείας προόδου της νόσου αποτελεί σημείο κακής πρόγνωσης και θανάτου

### Θεραπεία

Δεν υπάρχει μέχρι τώρα αποδεκτή θεραπεία για την νόσο, πέρα από την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Διάφορες αγωγές, όπως πλασμαφαίρεση, φαρμακευτική ανοσοκαταστολή κ.α. έχουν δοκιμασθεί αλλά καμία δεν είχε σημαντικά αποτελέσματα. Μελέτες πάνω στην παθογένεια της φαίνεται ότι όσες επιτρέψουν κάποιες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Εντατική φυσιοθεραπεία είναι απαραίτητη για την αποφυγή μόνιμης ανικανότητας και κινητικών δυσλειτουργιών και αρθρικών συσπάσεων.

### Πρόληψη

Αυτή αποτελεί την καλύτερη θεραπεία της νόσου. Θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός των ασθενών που είναι υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ιστορικό της νόσου, ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, οξεία ή χρόνια, σε περιτοναϊκή κάθαρση, ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο. Σε τέτοιους ασθενείς, να προτιμάται εναλλακτική μέθοδος διαγνωστικών χειρισμών. Εάν η εκτέλεση MRI είναι απαραίτητη συνιστάται η χρήση σκιαγραφικού που δεν περιέχει

gadodiamide (μη γραμμικός χηλικός παράγων-non-linear chelate?), χρήση της χαμηλότερης δοσολογίας (<2 mmol/kg), εφαρμογή αιμοκάθαρσης (ΑΜΚ) μετά την έκθεση και 1 μέρα μετά την έκθεση και σε ΣΦΠΚ αύξηση των αλλαγών για 48 ώρες. Στην χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3-4 (σπειραματική διήθηση < 30 και > 15 ml/min) υπάρχουν ερωτηματικά για την αντιμετώπισή τους μετά από έκθεση σε Γαντολίνιο

### ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Clin Radiol* 2006; 61: 905-906.
2. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK *et al.* Gadolinium-based MRcontrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242: 647-649
3. Chewing RH, Murphy KJ. Gadolinium-based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis in patients with renal insufficiency. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 331-333.
4. Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-1108.
5. Broome DR, Girguis MS, Baron PW *et al.* Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 586-592.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents – St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MorbMortal Wkly Rep* 2007; 56: 137-141.
7. Issa N, Poggio ED, Fatica RA *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis and its association with gadolinium exposure during MRI. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 95-97.
8. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 27-30.
9. Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: an overview. *J Am Coll Radiol* 2008; 5: 23-28
10. Juluru K, Vogel-Claussen J, Macura KJ, *et al* MR Imaging in Patients at Risk for Developing Nephrogenic Systemic Fibrosis: Protocols, Practices, and Imaging Techniques to Maximize Patient Safety Radiographics. E-pub ahead of print 2008..
11. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, *et al* Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 E-pub Advance access October 24,2008.



# ABO ασυμβατότητα και μεταμόσχευση νεφρού

Θ Αποστόλου

## SUMMARY

**APOSTOLOU T. ABO incompatible renal transplant.** *The increasing list for cadaveric kidney transplants and the long waiting time in this, has made living-donor kidney transplants a perfect alternative. In addition to providing more organs, living-donor kidney transplants provide several advantages over cadaveric donor kidneys, including a shorter waiting time, a lower rate of delayed graft function and improved long-term graft survival. However in a percentage of 10-30%, an otherwise acceptable living donor is ABO blood group incompatible with the recipient. In the past such a transplant was contraindicated due to high rates of rejection. In the late 1990s this improved with several groups demonstrating that ABO incompatible kidney transplantation can be performed with success. At the beginning performing "smart" incompatible kidney transplants, and later performing pre-prepared transplants with plasmapheresis, splenectomy and later anti-CD20 monoclonal antibodies to avoid splenectomy. Following the antibody titers, such transplants were made possible with compatible results to well-matched kidneys. In this way, this successful alternative made possible a better approach to the solution of the problem of shortage of kidneys. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 416-418, 2009.***

**Key words:** ABO incompatible kidney transplant, plasmapheresis, splenectomy, anti-CD20 monoclonal antibody.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναμονή στη λίστα προς μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη είναι ακόμη πολύ μεγάλη και αυτό σημαίνει μεγαλύτερη θνητότητα και νοσηρότητα. Έτσι οι μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη είναι μια σχεδόν αναγκαστική επιλογή για όσους έχουν την δυνατότητα για αυτό. Υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα με την μεταμόσχευση από ζώντες δότες, όπως μικρότερη αναμονή σε λίστα για μεταμόσχευση, καλή νεφρική λειτουργία και μεγαλύτερη νεφρική επιβίωση. Παρόλα αυτά, σε ένα ποσοστό περίπου 10% -30% είναι δυνατόν να υπάρχει ένας συγγενής δότης σε άριστη κατά τα άλλα κατάσταση αλλά να παρουσιάζει ABO ασυμβατότητα. Παλαιότερα μια τέτοια μεταμόσχευση ήταν αντένδειξη λόγω οξείας απόρριψης. Από τα τέλη της δεκαετίας του '90 όμως, υπήρξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας «έξυπνες» ABO ασυμβατότητες. Με την πάροδο του χρόνου και με καλύτερα εργαλεία παρέμβασης και παρακολούθησης όπως προετοιμασία με πλασμαφαίρεση πριν την μεταμόσχευση για την μείωση των αντισωμάτων, στην



αρχή η σπληνεκτομή και αργότερα η χρήση αντι-CD20 μονοκλωνικών αντισωμάτων (χιμαιρικά μονοκλωνικά αντισώματα κατά των κυττάρων B), στη θέση της σπληνεκτομής, η πιθανότητα απόρριψης μειώθηκε, παρακολουθώντας τον τίτλο των αντισωμάτων και παρεμβαίνοντας πριν την εκδήλωσή της. Η αυξανόμενη αυτή επιτυχία ABO ασύμβατων μεταμοσχεύσεων, έκανε αυτήν την επιλογή ελκυστική και αρκετά τώρα κέντρα πραγματοποιούν τέτοιες μεταμοσχεύσεις. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 416-418, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** ABO ασυμβατότητα και νεφρική μεταμόσχευση, σπληνεκτομή, πλασμαφαίρεση, μονοκλωνικά αντισώματα, αντι-CD20 αντισώματα.

Τα τελευταία χρόνια ο αριθμός των νεφρικών μεταμοσχεύσεων έχει αυξηθεί σημαντικά, διεθνώς αλλά και στη χώρα μας. Ένα μεγάλο μέρος αυτής της αύξησης οφείλεται στην αύξηση μεταμοσχεύσεων από ζώντες δότες ιδιαίτερα στις ΗΠΑ όπου ποσοστό πολύ κοντά στο 50% των μεταμοσχεύσεων νεφρού είναι από τέτοιους δότες και μάλιστα όχι από συγγενή δότη. Υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα με την μεταμόσχευση από ζώντες δότες, όπως μικρότερη αναμονή σε λίστα για μεταμόσχευση ή και καθόλου (πρώιμη μεταμόσχευση-pre-emptive), καλή νεφρική λειτουργία άμεσα μετεγχειρητικά και μεγαλύτερη νεφρική επιβίωση. Παρόλα αυτά, σε ένα ποσοστό περίπου 10% -30% είναι δυνατόν να υπάρχει ένας συγγενής δότης σε άριστη κατά τα άλλα κατάσταση αλλά να παρουσιάζει ABO ασυμβατότητα. Όταν συμβαίνει αυτό, ο ασθενής με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας έχει 3 επιλογές να κάνει. [1] να τοποθετηθεί στη λίστα προς μεταμόσχευση (EOM) και να περιμένει για μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη, [2] να τοποθετηθεί σε λίστα ανταλλαγής νεφρικών μοσχευμάτων κατά ζεύγη (στην πατρίδα μας δεν υπάρχει τέτοιο πρόγραμμα) και [3] να δεχθεί το συγκεκριμένο ABO ασύμβατο μόσχευμα.

Η αναμονή στη λίστα προς μεταμόσχευση νεφρού είναι ακόμη πολύ μεγάλη (στην Ελλάδα περίπου 4-6 χρόνια) για όλες τις ομάδες αίματος, ιδιαίτερα 0 ή B. Η αναμονή όμως σε λίστα μεταμόσχευσης σημαίνει μεγαλύτερη θνητότητα και νοσηρότητα όσο περνούν τα χρόνια, έτσι ώστε μετά από 4 χρόνια αναμονής είναι δυνατόν να έχουν αποβιώσει πάνω από 20-30% των ασθενών που βρίσκονται σε αναμονή μεταμόσχευσης.

Η δεύτερη επιλογή που ήδη γίνεται περιορισμένα στο εξωτερικό, είναι η κατά ζεύγη ανταλλαγή νεφρών. Δηλαδή, όταν ένα ζεύγος ζωντανού δότη-λήπτη βρίσκεται ABO ασύμβατο, είναι δυνατόν να γίνουν 2 νεφρικές μεταμοσχεύσεις ABO συμβατές μέσω απευθείας ανταλλαγής με ένα άλλο ABO ασύμβατο ζεύγος (άμεση ανταλλαγή, πχ δότης ομάδας αίματος A-λήπτης ομάδας αίματος B κατά ζεύγη ανταλλαγή με

δότη ομάδας B-λήπτη ομάδος A). Παρόλο που ίσως να υπάρξουν κάποιες ανισότητες στην ανταλλαγή, όπως νέος δότης έναντι ηλικιωμένου δότη, ή όχι άριστη HLA συμβατότητα σε ένα ζεύγος, κατά κανόνα θεωρείται ισότιμη και αποδεκτή ανταλλαγή, ιδιαίτερα σε ανθρώπους όπου ο αλτρουισμός είναι καλλιεργημένος. Ένα πλεονέκτημα αυτών των ανταλλαγών είναι ότι δεν επηρεάζουν την λίστα των αποβιώσαντων νεφρικών μεταμοσχεύσεων. Εναλλακτικά, υπάρχει η έμμεση ανταλλαγή, δηλαδή ζων δότης ανταλλάσει το νεφρικό του μόσχευμα με ένα από την λίστα των αποβιώσαντων η οποία επηρεάζει όμως την σειρά αυτής της λίστας. Γενικά αυτές οι μεταμοσχεύσεις είναι ακόμη περιορισμένες αλλά αρκετοί πιστεύουν ότι θα πρέπει να εξαπλωθούν περισσότερο στο μέλλον με καλύτερη οργάνωση.

Κατά την τρίτη επιλογή, πραγματοποιείται η νεφρική μεταμόσχευση παρά την ασυμβατότητα ομάδας. Παλαιότερα, τέτοια ασυμβατότητα αποτελούσε πλήρη αντένδειξη για μεταμόσχευση μια και μπορούσε να οδηγήσει στην άμεση εγχειρητική-μετεγχειρητική απόρριψη. Από τα τέλη της δεκαετίας του '90 υπήρξαν όμως ενθαρρυντικά αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας ABO ασυμβατότητες με λιγότερες πιθανότητες απόρριψης, όπως A2 δότες προς B ή O λήπτες (νεφρός από ομάδα A2 έχει μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης βλάβης για κάθε επίπεδο αντι A αντισωμάτων). Η χρησιμοποιούσαν πλασμαφαίρεση πριν την μεταμόσχευση για την μείωση των αντισωμάτων.

Στην Ιαπωνία, λόγω ανυπαρξίας λίστας μεταμοσχεύσεων από αποβιώσαντες δότες, αυτού του είδους η νεφρική μεταμόσχευση είναι αρκετά συχνή για αρκετούς ασθενείς. Έτσι αναγκαστικά πραγματοποίησαν αρκετές ABO ασύμβατες νεφρικές μεταμοσχεύσεις, στην αρχή πραγματοποιώντας συνδυασμό πλασμαφαίρεσης, σπληνεκτομής και καλή παρακολούθηση του τίτλου των αντισωμάτων μετά την μεταμόσχευση, επεμβαίνοντας ξανά με πλασμαφαίρεση όταν οι τίτλοι των αντισωμάτων ήταν υψηλοί. Το σπουδαίο ήταν ότι έτσι έγινε αντιληπτό ότι η οξεία χυμική απόρριψη είναι δυνατόν να θεραπευτεί με πλασμαφαίρεση. Έτσι,

με την πάροδο του χρόνου και με καλύτερα εργαλεία παρέμβασης και παρακολούθησης πολλές πια τέτοιες μεταμοσχεύσεις έχουν γίνει. Στην διάρκεια αυτών των εξελίξεων, η χρήση αντι-CD20 μονοκλωνικών αντισωμάτων (χημειρικά μονοκλωνικά αντισώματα κατά των κυττάρων B), απέτρεψε πια την σπληνεκτομή ενώ μελετώντας αυτές τις μεταμοσχεύσεις κατανοήσαμε ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος απόρριψης βρίσκεται στα πρώιμα στάδια και στον πρώτο χρόνο, αλλά και αυτές οι απορρίψεις, παρακολουθώντας τον τίτλο των αντισωμάτων, είναι δυνατόν να προληφθούν ή/και να θεραπευτούν άμεσα, προσφέροντας παρόμοιες επιβιώσεις με τις αντίστοιχες συμβατές νεφρικές μεταμοσχεύσεις. Μετά τον πρώτο χρόνο, οι απορρίψεις μειώνονται στο ελάχιστο (φαινόμενο προσαρμογής-adaptation).

Η αυξανόμενη αυτή επιτυχία ABO ασύμβατων μεταμοσχεύσεων, έκανε αυτήν την επιλογή περισσότερο ελκυστική και αρκετά τώρα κέντρα πραγματοποιούν τέτοιες μεταμοσχεύσεις. Έτσι, οι ασθενείς όπου ο μοναδικός τους δότης είναι ασύμβατος κατά την ομάδα αίματος έχουν τώρα και αυτή την επιλογή σε κέντρα που έχουν αποκτήσει εμπειρία.

## ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Segal DM, Dean GP, Gloor MJ. ABO incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:635-640.
2. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K et al. Long term results of ABO incompatible kidney transplantation: A single center experience. *Transplantation* 1998;65:224.
3. Huh KH, Kim MS, Ju MK, et al. Exchange living-donor kidney transplantation: merits and limitations. *Transplantation*. 2007;84 (12 Suppl):S8-9.
4. Ishikawa N, Yagisawa T, Sakuma Y, et al Transplantation of ABO-incompatible and living unrelated donor-recipient combinations. *Transplant Proc.* 2008;40:2292-3.
5. Sonnenday CI, Warren DS, Cooper M et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin and anti-CD20 allow ABO incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004;4:561.
6. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S4-7.
7. Park WD, Grande JP, Ninova D et al. Accomodation in ABO incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 2003;3:952.

# Θεραπευτικά διλήμματα στις σπειραματονεφρίτιδες νεότερα δεδομένα και προτάσεις

N Νικολοπούλου

## SUMMARY

**NIKOLOPOULOU N. Treatment Dilemmas in Glomerulonephritis.** Numerous inflammatory and non-inflammatory diseases affect the glomerulus and lead to alterations in glomerular permeability structure and function. Many glomerular diseases come under the generic title of "glomerulonephritis" (GN) which implies that there is an immune pathogenesis but also metabolic or hereditary diseases. Patient having GN cannot be diagnosed without histologic examination. Thus GN is classified by the different patterns of histologic injury, despite the similar clinical manifestations. There will be discussion of the treatments, particularly the new ones, concerning the most common idiopathic GN, as well as the treatment dilemmas, because the use of the drugs is, in some cases, controversial. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 419-426, 2009.**

**Key words:** Treatment, idiopathic GN (MGN, MCO, FSGS, IgAN).

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πολλά φλεγμονώδη και μη φλεγμονώδη νοσήματα προσβάλλουν το σπείραμα του νεφρού και οδηγούν σε διαταραχές και αλλαγές στην διαπερατότητα, δομή και λειτουργία του. Υπό το γενικό τίτλο «σπειραματονεφρίτιδες» (Σ.Ν.) περιλαμβάνονται και νοσήματα με ανοσολογική παθογένεια, αλλά και μεταβολικά ή κληρονομικά. Η επιβεβαίωση και η κατάταξή τους είναι κυρίως ιστολογική. Η διαφορά αυτή στην αιτία και την παθογένεια των ΣΝ καθιστά δύσκολη τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους, μολονότι η κλινική εικόνα τους σε πολλές ΣΝ είναι παρόμοια. Αναπτύσσονται τα θεραπευτικά σχήματα κι ιδίως τα νεώτερα, στην αντιμετώπιση των συχνότερων ιδιοπαθών ΣΝ, καθώς και τα διλήμματα που προέρχονται από την επίτευξη των στόχων της θεραπείας και τις παρενέργειες των φαρμάκων. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 419-426, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Θεραπεία, σπειραματονεφρίτιδα (NEA), ETΣ, IMΣ, IgAN.

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Πολλά φλεγμονώδη και μη φλεγμονώδη νοσήματα προσβάλλουν το σπείραμα του νεφρού και οδηγούν σε διαταραχές και αλλαγές στην διαπερατότητα, δομή και λειτουργία του. Υπό το γενικό τίτλο «σπειραματονεφρίτιδες (Σ.Ν.) περιλαμβάνονται και νοσήματα με ανοσολογική παθογένεια (ΣΕΛ ΡΑ), ενώ προσβολή του σπειράματος μπορεί να προέρχεται και από άλλη αιτία, όπως διαβητική νεφροπάθεια αμυλοειδωση ή/και κληρονομικά νοσήματα, όπως σ. Alport.

Οι σπειραματονεφρίτιδες μπορεί να είναι πρωτοπαθείς, με κλινικές εκδηλώσεις μόνο από το νεφρό, ή δευτεροπαθείς, ως εκδήλωση πολυσυστηματικού νοσήματος, συχνότερα συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) ή αγγειίτιδας. Έτσι, ασθενείς με ΣΝ διερευνώνται κλινικά και εργαστηριακά, αλλά τελική διάγνωση, χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση της βλάβης, δεν είναι δυνατή. Για το λόγο αυτό, η κατάταξη των ΣΝ, ιδίως των πρωτοπαθών βασίζεται στην ιστολογική τους ταξινόμηση.

Η βασική ιστολογική κατάταξη των ΣΝ αφορά στην εξέταση με φωτομικροσκόπιο, ανοσοφθορισμό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας I).

Τα κλινικά σύνδρομα που εκδηλώνονται οι ΣΝ παρτίθενται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας II).

Οι θεραπευτικές αντιπαραθέσεις, τάσεις και δι-

λήμματα που θα αναφερθούν στη συνέχεια, αφορούν τις πλέον συχνές πρωτοπαθείς ΣΝ, δηλαδή τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων, την εστιακή, τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, την μεμβρανώδη νεφροπάθεια και την IgAN. Η θεραπευτική αντιμετώπιση αφορά αφενός στην αντιμετώπιση του κλινικού συνδρόμου – π.χ. του νεφρωσικού συνδρόμου – και αφετέρου στην αιτιολογική παθογενετική αντιμετώπιση.

**ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ**

Η Ιδιοπαθής Μεμβρανώδη Σπειραματοπάθεια (ΙΜΣ) είναι η πλέον κοινή σπειραματοπάθεια με νεφρωσικό σύνδρομο στους ενήλικες. Συνήθως εκδηλώνεται αιφνίδια με νεφρωσικό σύνδρομο και όσο βαρύτερη είναι η λευκωματουρία, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, ο έλεγχος του νεφρωσικού συνδρόμου συνδέεται με την αργότερη εξέλιξη της νεφρικής νόσου και κατ' επέκταση την καλύτερη νεφρική επιβίωση. Ειδικότερα, ασθενείς με ΙΜΣ και νεφρωσικό σύνδρομο έχουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, λόγω θρομβοεμβολικών επεισοδίων και καρδιοαγγειακών επιπλοκών. Θεραπεία πρώτης γραμμής για το νεφρωσικό σύνδρομο – παραδεκτή στη διεθνή βιβλιογραφία – δεν υπάρχει. Η συμπληρωματική και υποστηρικτική θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου περιλαμβάνει και τη χρήση ACEi ή/και ARB, μαζί με υπολιπιδαιμικούς

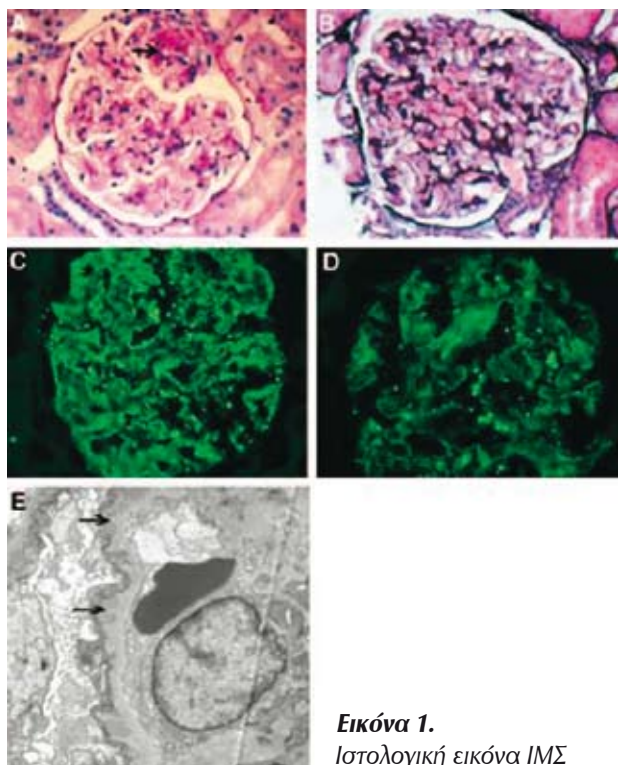
**ΠΙΝΑΚΑΣ I.**

| A/A | ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ      |
|-----|---|
| 1   | Νόσος Επιθηλιακών Κυττάρων ( Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων ) |
| 2   | Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση                     |
| 3   | Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια                                   |
| 4   | Διάχυτη Υπερπλαστική ΣΝ                                   |
| 5   | Μεμβρανο-υπερπλαστική ΣΝ                                  |
| 6   | Τμηματική Υπερπλαστική και Νεκρωτική ΣΝ                   |
| 7   | Μηνοειδών Σχηματισμών ΣΝ                                  |
| 8   | Μεσαγγειακή Υπερπλαστική ΣΝ (IgA)                         |
| 9   | Ανωμαλίες Βασικής Μembrάνης (αντί-GBM)                    |
| 10  | Εστιακή Γενικευμένη Σπειραματοσκλήρυνση                   |

**ΠΙΝΑΚΑΣ II.**

| A/A | ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ                                    |
|-----|---|
| 1   | Νεφρωσικό Σύνδρομο                                  |
| 2   | Οξύ Νεφρικό Σύνδρομο                                |
| 3   | Ταχέως Εξελισσόμενη ΣΝ                              |
| 4   | Ασυμπτωματική Αιματουρία/ Λευκωματουρία             |
| 5   | Χρόνιο Νεφρικό Σύνδρομο (Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια) |





**Εικόνα 1.**  
Ιστολογική εικόνα ΙΜΣ

παράγοντες. Σε ασθενείς με μικρό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, έλεγχος του νεφρωσικού συνδρόμου και παρακολούθηση είναι αρκετό. Ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου είναι υποψήφιοι για θεραπεία με ανοσοκαταστολή, με σκοπό τον έλεγχο ή/και την μείωση της λευκωματουρίας. Αυτό γιατί υπάρχουν αποδεδειγμένες κλινικές ενδείξεις ότι αυξημένα επίπεδα λευκωματουρίας προδικάζουν ταχύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως και η εκτεταμένη σωληναροδιάμεση βλάβη, με αποτέλεσμα την νεφρική ανεπάρκεια. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας με υπολιπιδαιμικούς παράγοντες δεν είναι απόλυτα επιτυχής, εάν δεν ελεγχθεί και το νεφρωσικό σύνδρομο.

Πριν όμως ενταχθεί ο ασθενής με ΙΜΣ σε θεραπεία πρέπει να έχουμε υπόψη την φυσική ιστορία της νόσου, δηλαδή το γεγονός ότι 20%-30% των ασθενών έχουν παροδικές υφέσεις, 30%-40% επιμένουσα λευ-

κωματουρία και 20%-30% προοδευτική επιδείνωση σε νεφρική ανεπάρκεια. Επί πλέον, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την πρόβλεψη, όπως η ηλικία, το φύλο, η ιστολογική εικόνα, ο βαθμός της λευκωματουρίας, η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης). Λαμβάνοντας υπόψη το βαθμό της λευκωματουρίας και την νεφρική λειτουργία, οι ασθενείς μπορεί να ανήκουν σε τρεις κατηγορίες « κινδύνου» εξέλιξης της νόσου, όπως αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας III)

Η στρατηγική της θεραπευτικής αντιμετώπισης ΙΜΣ επομένως περιλαμβάνει: (1) Μη ειδική θεραπεία μείωσης της λευκωματουρίας, (2) Ειδική ανοσοκαταστολή (3) Θεραπεία δευτεροπαθών επιπλοκών (4) Προφυλακτική θεραπεία.

Ο θεραπευτικός αλγόριθμος που συνδυάζει τους παράγοντες κινδύνου και τις χρησιμοποιούμενες στη βιβλιογραφία ανοσοκατασταλτικές θεραπείες παρατίθεται ακολούθως (Πίνακας IV).

Η συντηρητική θεραπεία, όπως και σε όλες τις σπειραματονεφρίτιδες με νεφρωσικό σύνδρομο, περιλαμβάνει (α) διαιτητική πρόσληψη υψηλής ποιότητας πρωτεΐνης (0,8 g/kg ιδεώδους σωματικού βάρους ανά 24h), (β) τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ ≤ 125/ 75 mmHg), (γ) της υπερλιπιδαιμίας και (δ) του οιδήματος.

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία περιλαμβάνει σε διάφορα σχήματα και συνδυασμούς κορτικοειδή, κυτταροτοξικά, κυκλοσπορίνη (CSA) μουκοφαινολικό (MMF), ACTH, Rituximab σε διαφορετικό χρονικό διάστημα, (συνήθως 6 μηνών – 2 ετών).

Τα κορτικοειδή από μόνα τους δεν φαίνονται να είναι αποτελεσματικά. Ο συνδυασμός κορτικοειδών με κυτταροτοξικά (κυκλοφωσφαμίδη) στις διάφορες μελέτες έχουν δώσει αμφίβολα αποτελέσματα, αλλά εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται.

Η κυκλοσπορίνη (CSA) – από μόνη της (για 2 έτη) ή αρχικά σε συνδυασμό με κορτικοειδή (για 6 μήνες) – έδωσε σε διάφορες μελέτες ποσοστό ανταπόκρισης 50%, αλλά και υποτροπής μετά τη διακοπή της.

Η MMF θεραπεία δόθηκε από διάφορους ερευνητές, αρχικά σε ασθενείς ανθεκτικούς στα κορτικοειδή ή/και σε κορτικοεξαρτημένους, με σχετικά καλά αποτελέσματα, αλλά οι μελέτες δεν είναι όλες καλώς

**ΠΙΝΑΚΑΣ III.**

| ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΙΜΣ |                    |                    |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| ΚΙΝΔΥΝΟΣ                             | ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ | ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ/ 24h |
| Χαμηλός                              | Φυσιολογική        | Λεύκωμα <4g        |
| Μέσος                                | Φυσιολογική        | Λεύκωμα ≥4g & ≤8g  |
| Υψηλός                               | Επηρεασμένη        | Λεύκωμα > 8g/24h   |

ΠΙΝΑΚΑΣ IV.

| <b>Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια<br/>Θεραπευτικές Προτάσεις βάσει της Βαρύτητας Κινδύνου των Ασθενών</b>   |
|---|
| <b>(1) Χαμηλού Κινδύνου</b>   |
| <p>Συντηρητική Θεραπεία ACEi ή/και ARB<br/>           Έλεγχος Υπερλιπιδαιμίας<br/>           Δίαιτα με λεύκωμα 0,8g/kg ΙΒΣ και 2-3g Na<br/>           Α.Π. &lt; 125-75 mmHg<br/>           Διακοπή Καπνίσματος<br/>           Μείωση Σωματικού Βάρους (σε παχύσαρκους)<br/>           Συνέχιση Παρακολούθησης</p> |
| <b>(2) Μέσου Κινδύνου</b>   |
| <p>Συντηρητική Θεραπεία 6 Μηνών (με παρακολούθηση, αν χρειαστεί)<br/>           Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία<br/>           Κυκλοσπορίνη, Tacrolimus, MMF, Συνδυασμός Κυτταροτοξικών με Κορτικοειδή, Rituximab</p>  |
| <b>(3) Υψηλού Κινδύνου</b>  |
| <p>Συντηρητική Θεραπεία &lt; 6 Μηνών<br/>           Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία (εάν λευκωματουρία <math>\geq</math> 8g/24h ή μειώνεται η νεφρική λειτουργία)<br/>           Κυκλοσπορίνη, MMF, Συνδυασμός Κυτταροτοξικών με Κορτικοειδή, Rituximab</p>  |

τεκμηριωμένες και οι ασθενείς υποτροπίασαν μετά τη διακοπή.

Οι θεραπείες με CSA ή/και MMF έχουν δοθεί στις περισσότερες μελέτες σε ασθενείς που παρουσιάζουν βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο και μειώνουν τη νεφρική λειτουργία. Τα αποτελέσματα, όπου υπάρχουν, είναι παροδικά με σημαντικό ποσοστό υποτροπής.

Νεώτερες θεραπείες στην ΙΜΣ είναι η ACTH και το Rituximab, όμως προς το παρόν έχουν εφαρμοστεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών.

Ειδικότερα, ACTH – συνθετική αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη – έχει δοθεί για ένα έτος με καλά αποτελέσματα και κυρίως με ελάχιστες ανεπιθύμητες, συγκριτικά με τα κορτικοειδή ή/και τα κυτταροστατικά. Ακόμη όμως βρίσκεται στο στάδιο της μελέτης και διάφορα πρωτόκολλα που την περιλαμβάνουν είναι σε εξέλιξη.

Το Rituximab, τέλος, είναι η νεώτερη θεραπεία που έχει δοθεί. Πειραματικά δεδομένα στην ΙΜΣ υποδεικνύουν ότι ενεργοποίηση των B – κυττάρων προκαλεί εναπόθεση Ig στη βασική μεμβράνη του σπειράματος, που, στη συνέχεια, προκαλεί βλάβη στη μεμβράνη με επακόλουθο τη λευκωματουρία. Στους ανθρώπους, υπάρχει απόδειξη ότι απ' ευθείας θεραπεία εναντίων των B – κυττάρων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη που ελαττώνει – αλλά όχι εκλεκτικά – τη λειτουργία των B – κυττάρων) είναι αποτελεσματική στη ΙΜΣ. Η υπόθεση αυτή οδήγησε στη χρησιμοποίηση θεραπείας που στοχεύει εκλεκτικά στα B – κύτταρα και εμποδίζει την παραγωγή παθογενετικών αντισωμάτων, προκαλώντας βελτίωση ή/και κάθαρση (resolution)

της ιστολογικής βλάβης του σπειράματος. Αυτό το είδος της θεραπείας κατέστη δυνατό με το Rituximab, χημειοκίνητο mAb ακριβώς ενάντια στην επιφανειακή πρωτεΐνη CD20, που εκφράζεται στα B – λεμφοκύτταρα, αλλά όχι στα stem cells.

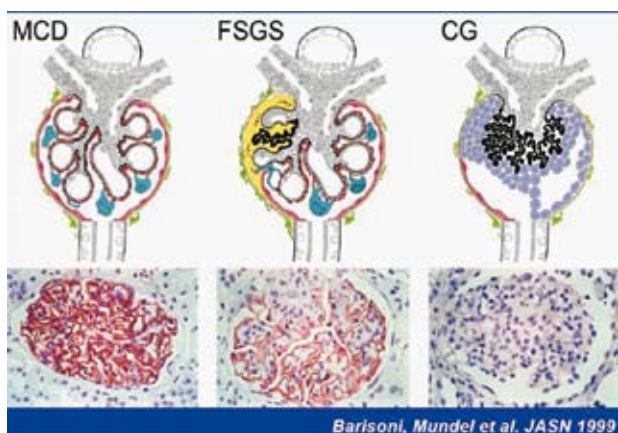
Η χρήση του Rituximab είναι πρόσφατη – των τελευταίων 2 ή/ και 3 ετών – ενώ διάφορα πρωτόκολλα ευρίσκονται σε εξέλιξη στη διεθνή βιβλιογραφία. Πάντως, η χορήγηση του, για παράδειγμα, σε διάστημα 4 εβδομάδων, με μία δόση των 375 mg/m<sup>2</sup> ανά εβδομάδα και επιπλέον παρακολούθηση για ένα έτος έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, χωρίς σοβαρές παρενέργειες και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, το κόστος του είναι υψηλό και συνεπώς η χορήγηση του πρέπει να είναι καλώς τεκμηριωμένη.

#### **ΝΟΣΟΣ ΕΛΑΧΙΣΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

Η Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (NEA) και η Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (ΕΤΣ) είναι η αιτία του νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά κάτω των 10 ετών σε ποσοστό 90%, 50% - 70% στα μεγαλύτερα και 20% - 35% στους ενήλικες.

Η σχέση μεταξύ των δύο νόσων, ιδιαίτερα εάν έχουν τον ίδιο παθογενετικό μηχανισμό, δεν έχει διευκρινιστεί. Συνήθως εξετάζονται μαζί επειδή χαρακτηρίζονται από απουσία ανοσοεναποθέσεων, έχουν όμοια κλινική εικόνα και αρχικά, τουλάχιστον την ίδια θεραπεία.

Η NEA χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την απουσία



**Εικόνα 2.** Ιστολογική εικόνα των NEA (MCD) και ETΣ (FSGS) και Collapsing (CG)

ευρημάτων. Εκτός από επιπέδωση των ποδοκυττάρων (που είναι επιθηλιακά κύτταρα), χωρίς ευρήματα στον ανοσοφθορισμό. Η παρουσία IgA ή IgM δηλώνει άλλους ιστολογικούς τύπους και δε συζητείται.

Η ETΣ χαρακτηρίζεται ιστολογικά από κατά τόπους τμηματική σκλήρυνση των σπειραμάτων και αρχικά στην παραμυελώδη περιοχή, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια της διάγνωσης, εάν δεν υπάρχει παραμυελώδης περιοχή στο δείγμα της βιοψίας και να θεωρηθεί NEA. Η ETΣ μπορεί να είναι οικογενής ή ιδιοπαθής και ιστολογικά υπάρχουν παραλλαγές όπως η tip lesion, Collapsing (CG), που η ανταπόκρισή τους στη θεραπεία με στεροειδή και η πρόγνωσή τους κυμαίνεται μεταξύ NEA και κλασσικής ETΣ. Η αντιμετώπιση του νεφρωσικού συνδρόμου είναι ίδια, όπως αναφέρεται και στην μεμβρανώδη νεφροπάθεια.

Όσον αφορά τη NEA, η κλασσική θεραπεία είναι τα κορτικοειδή, ώστε οι ασθενείς να διακρίνονται σε (1) ανταποκρινόμενους στη θεραπεία (2) μη ανταποκρινόμενους ή ανθεκτικούς στη θεραπεία (γ) κορτικοεξαρτώμενους και (4) ταχέως υποτροπιάζοντες. Προβληματισμός στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή υπάρχει στη βιβλιογραφία, γιατί ποικίλλει ο ορισμός της «εξάρτησης» και της «υποτροπής», όπως δίστανται οι απόψεις και στη δοσολογία. Επίσης, παρατηρούνται διαφοροποιήσεις που αφορούν στο χρόνο διακοπής της θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθούν, εάν είναι δυνατό, οι παρενέργειες της. Οι ενήλικες που δεν ανταποκρίνονται στα στεροειδή ή υποτροπιάζουν συχνά είναι 20% - 25% των ασθενών με NEA. Ο προβληματισμός αυτός, ιδίως στους ενήλικες, οδήγησε στην θεραπευτική αντιμετώπιση της NEA με κυτταροστατικά φάρμακα, όπως κυκλοφωσφαμίδη,

ή κυκλοσπορίνη ή και MMF. Στους ενήλικες που δεν ανταποκρίνονται στην κυκλοφωσφαμίδη ή υποτροπιάζουν, η θεραπεία με κυκλοσπορίνη (2-4 mg/kg ΒΣ ημερησίως) είναι κατά 50% - 70% αποτελεσματική, αλλά ένα ποσοστό υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της σε διάστημα 2 ετών. Υποσχέσεις φαίνεται να δίνει το Rituximab και στους ανθεκτικούς στα κορτικοειδή ασθενείς με NEA, μολοντί ο ρόλος των Β - κυττάρων στην παθογένεια της NEA δεν έχει προσδιορισθεί. Μη ανταπόκριση σε καμία θεραπεία ενίοτε επιβάλλει νέα βιοψία, προκειμένου να διευκρινιστεί εάν πρόκειται για NEA ή ETΣ.

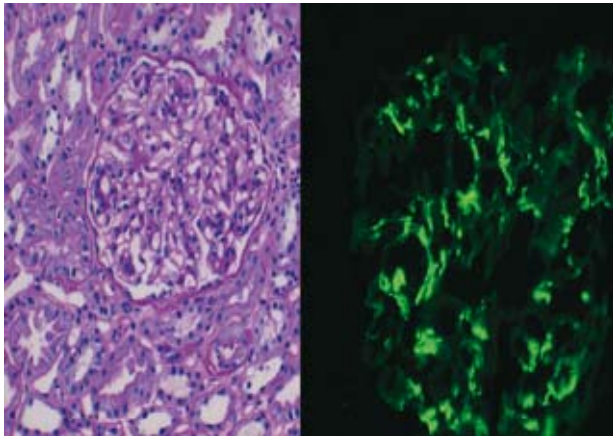
Στην ETΣ οι στόχοι της θεραπείας αφορούν αφενός στη μείωση της λευκωματουρίας, αφετέρου στην αποφυγή ή τουλάχιστον στην επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η πρόγνωση και η ανταπόκριση στη θεραπεία εξαρτώνται και από τους επιμέρους ιστολογικούς τύπους της ETΣ (κυτταρικός, collapsing, tip lesion κ.ά.), αν και δεν διαφέρει η θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η νεφρική λειτουργία στην έναρξη της νόσου, η υπέρταση αν υπάρχει, η λευκωματουρία έχουν επίσης προγνωστικούς ρόλους. Η ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή κυμαίνεται σε ποσοστό 40%-60% στη διεθνή βιβλιογραφία, όταν δίδονται πλέον των 16 εβδομάδων. Επειδή η ETΣ οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία πρέπει να δίδεται πριν να είναι πολύ αργά.

Εάν τα κορτικοειδή αποτύχουν, τότε δοκιμάζονται μόνοι ή/και σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή αλκυλιούντες παράγοντες κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, MMF, Sirolimus και τελευταία Rituximab. Από τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι σε ασθενείς με ETΣ ανθεκτικούς στα κορτικοειδή ή ταχέως υποτροπιάζοντες, η κυκλοσπορίνη για 18-24 μήνες προσφέρει ανταπόκριση σε ποσοστό 60% - 70%, ενώ το MMF για 8 μήνες μόνο και σε ποσοστό 30% και χωρίς πλήρη ύφεση. Το Sirolimus επιτυγχάνει μετά από 6 μηνών θεραπεία ύφεση σε ποσοστό μόνον 20%. Φαίνεται, επομένως, η υποσχόμενη θεραπεία στην ETΣ να είναι ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης με κορτικοστεροειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα (18-24 μηνών). Ωστόσο, όπως αναφέρει ο A. Meyrier, η θεραπεία της ETΣ αποτελεί εκλογή ανάμεσα στο «διάβολο» (νεφρωσικό σύνδρομο) και «την βαθιά γαλάζια θάλασσα» (τοξικότητα φαρμάκων).

## Η IGA ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (IGAN)

Η IgAN, μολοντί είναι μία από τις πλέον συχνές ΣΝ στις ανεπτυγμένες χώρες - 30% - 40% των νεφρικών βιοψιών στην Ασία, 15%-20% στην Ευρώπη και 5%-10%





**Εικόνα 3.** Ιστολογική εικόνα IgAN

στην Αμερική – η γνώση της παθογένειάς της παραμένει περιορισμένη, πολλές δε παθογενετικές ανωμαλίες συνδέονται με τη νόσο. Αποτελεί ανοσοσυμπλεγματική νόσο με ανοσοσυμπλεγματικές εναποθέσεις IgA στα σπειράματα. Έχουν διαπιστωθεί γενετικές ανωμαλίες ρενίνης – αγγειοτενσίνης και άλλων διαμεσολαβητών αγγειακής και φλεγμονώδους απάντησης, όπως και στην γαλακτοζυλίωση της σύνθεσης του μορίου της IgA, που μπορεί να τροποποιεί την σύνδεση της IgA με τα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος. Ωστόσο, παραμένει αδιευκρίνιστος ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το ανοσοσύμπλεγμα που περιέχει IgA, οδηγεί

τελικά σε υπερπλασία και σκλήρυνση του σπειράματος. Επομένως, ένα πρόβλημα στην θεραπευτική αντιμετώπιση της IgAN είναι η δυσκολία προσπέλασης του παθογενετικού μηχανισμού, ενώ η μεγάλη ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων της νόσου αποτελεί ένα άλλο « πρόβλημα».

Η διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας είναι ο κυριότερος στόχος της θεραπείας. Το ποσοστό ασθενών που καταλήγει με νεφρική ανεπάρκεια κυμαίνεται περί το 10% στη δεκαετία και ανέρχεται σε 25% - 30% στην εικοσαετία. Εάν δε ληφθεί υπόψη, ότι οι περισσότεροι ασθενείς με IgAN είναι νέοι, στην πρώτη κλινική εμφάνιση της νόσου, η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας είναι σημαντική. Υποστηρίζεται ότι « λανθάνουσα IgAN» υπάρχει σε 100.000rpm, αλλά μετά από ενεργοποίηση (trigger) μέσω κάποιου αντιγόνου εκδηλώνεται σε 9500 rpm. Ως αντιγόνα έχουν ενοχοποιηθεί διάφορα όπως *s.aureus*, ιός *coxsackie B*, *haemophilus influenza*, μυκόπλασμα πνευμονίας κ.ά. Παθογενετικά, η προ-φλεγμονώδης, προ- υπερπλαστική προ- αποπτωτική, προ- ινωτική κατάσταση οδηγείται σε βλάβη μεαγγειακών και ποδοκυττάρων που αλλάζουν την διαβατότητά τους, τη σπειραματική πίεση τη διαμεσοσωληναριακή ίνωση και τη σπειραματοσκλήρυνση. Τελικό αποτέλεσμα της ιστολογικής βλάβης θα είναι η αιματουρία, η λευκωματουρία και η μείωση της GFR.

Η κλινική εικόνα της IgAN ποικίλει από μικροαιματουρία, επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας, με

#### ΠΙΝΑΚΑΣ IV.

| <b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ της IgAN κατά APPEL -2008</b>   |
|---|
| <p><i>Όλοι οι Ασθενείς :</i><br/>           Λαμβάνουν ACEi ή ARB ή ACEi/ARB<br/>           Υπόκεινται σε υπολευκωματούχο δίαιτα<br/>           Πρέπει να έχουν Α.Π.&lt;130/80<br/>           Αμυγδαλεκτομή σε ασθενείς με συχνές αμυγδαλίτιδες<br/>           Fish Oils προαιρετικά</p>                                 |
| <p><i>Ήπια Νόσος (κ.φ. GRF, λευκωματουρία &lt; 1g/24h)</i><br/>           "καλή βιοψία"<br/>           όχι άλλη θεραπεία<br/>           παρακολούθηση (νεφρικής λειτουργίας, λευκωματουρίας)</p>  |
| <p><i>Μέση ή Σοβαρή Νόσος</i><br/>           ( GRF ↓ ή λεύκωμα ούρων&gt;1g/24h ή βιοψία σημαντικής ενεργότητας ή κίνδυνος επιδείνωσης, Crescentic ΣΝ)<br/>           Στεροειδή X για 6 μήνες<br/>           Cyt +Στεροειδή ή πιθανόν MMF<br/>           ↑Κρεατινίνης, χρόνιες βλάβες στη βιοψία: όχι ανοσοκαταστολή</p> |



μικρή ή καθόλου λευκωματουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σημειώνεται ότι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται σε οξεία σωληναριακή νέκρωση, η οποία είναι καλής πρόγνωσης και αυτοπεριοριζόμενη ή ταχέως σε εξελισσόμενη ΣΝ από μηνοειδείς σχηματισμούς, γεγονός που απαιτεί ειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Επομένως, ακόμα και σε διαγνωσμένη IgAN, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια απαιτεί την εκ νέου ιστολογική διάκριση.

Επειδή, τα επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας συνδέονται με λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ιδίως αμυγδαλίτιδα, η αμυγδαλεκτομή συνιστάται μόνον αν υπάρχουν επανειλημμένα επεισόδια αυτής, αλλιώς είναι χωρίς αποτέλεσμα.

Εάν υπάρχει νεφρωσικό σύνδρομο ακολουθείται από συντηρητικές οδηγίες, όπως αυτές περιγράφηκαν στην ΙΜΣ. Έμφαση, λόγω και του πιθανού παθογενετικού ρόλου του, δίδεται στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (<130/80) με τη λήψη ACEi ή/και ARB.

Η χρησιμοποίηση fish – oils έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, άλλωστε είναι και χωρίς παρενέργειες. Υποστηρικτική θεραπεία εκτός από fish – oils θεωρείται και η χορήγηση αντιπηκτικών του τύπου της βαρφαρίνης ή αντιαιμοπεταλιακών.

Η χρήση ανοσοκατασταλτικών δεν έχει επιβεβαιωθεί, εκτός από τη ταχέως εξελισσόμενη IgAN που απαιτούνται κορτικοειδή και κυκλοσφραμίδης. Κορτικοειδή χορηγούνται και όταν η IgAN εκδηλώνεται με βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο και ιστολογικά όταν υπάρχει νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων.

Εκτός από κορτικοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί και MMF με μείωση της λευκωματουρίας, χωρίς σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Οι τελευταίες (2008) οδηγίες του Columbia University προτείνουν την θεραπεία Appel για την IgAN, όπως φαίνεται στον ακόλουθο (Πίνακα VI)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 728–735
2. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 1578–1583
3. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124
4. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–269
5. Xie Y, Nishi S, Ueno M et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1861–1867
6. Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 225–243
7. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157–163
8. Goumenos DS, Davlouros P, El Nahas AM et al. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy – a ten-year follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C58–C68
9. Tumlin JA, Hennigar RA. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Semin Nephro* 2004; 24: 256–268
10. Frisch G, Lin J, Rosenstock J et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 2139–2145
11. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl.* 1999;70:3-16
12. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):503-12
13. Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(7):1316-20
14. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):445-53
15. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006;69(11):1934-8
16. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int.* 2006;69(11):1939-44
17. Ronald J, Hogg MD. Treatment of Frequently Relapsing/Steroid Dependent Minimal Change Disease ASN Renal Week 2007
18. Alain Y, Meyrier MD. Evaluation and Treatment Approach to Steroid-Resistant Primary FSGS in Adults ASN Renal Week 2007
19. Ahmed MS, Wong CF. Rituximab and nephrotic syndrome: a new therapeutic hope? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):11-7
20. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis.* 1987;10(3):157-71
21. Cattran DC, Wang MM, Appel G. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 2004;62(6):405-11
22. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, et al. Steroid-resistant

- idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(8):2183-93
23. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med*. 2006; 4;354(18):1961-3
  24. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, et al. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis--a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(5):1351-60
  25. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int*. 2006;69(5):920-6
  26. Cattran DC: Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1983–1994
  27. Cattran D: Management of membranous nephropathy: When and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188– 1194
  28. Glassock RJ: The treatment of idiopathic membranous nephropathy: A dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 562–566
  29. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3127–3132
  30. Praga M, Barrio V, Juarez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924–930
  31. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233–240
  32. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):905-19
  33. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2008 Jan;73(1):117-25
  34. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851–1857
  35. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484–1490

## ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ

Συντονιστής: Γ Τάσης\*

### Τι νεότερο στην επεμβατική πνευμονολογία

Β Φιλαδιτάκη

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επεμβατική πνευμονολογία είναι ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο της πνευμονολογίας που αφορά **ενδοσκοπικές τεχνικές** για την διάγνωση, θεραπεία, και ανακούφιση καλοήθων και κακοήθων νοσημάτων των αεραγωγών, του υπεζωκότα και σε περιορισμένες περιπτώσεις και του πνευμονικού παρεγχύματος (π.χ. εμφύσημα, απόστημα, μονήρεις όζοι).

Η εξέλιξη της τεχνολογίας στον τομέα της ιατρικής τα τελευταία 20 χρόνια οδήγησε την βιομηχανία στην ενσωμάτωση ή την προσαρμογή αυτών των τεχνολογιών στο εύκαμπτο βρογχοσκόπιο και ταυτόχρονα στην επανεμφάνιση της χρήσης του ακάμπτου βρογχοσκοπίου το οποίο είχε εγκαταλειφθεί στα τέλη της δεκαετίας του '60 μετά την ανακάλυψη του εύκαμπτου. Η χρήση ακάμπτου βρογχοσκοπίου και μέσω αυτού του εύκαμπτου διευκολύνει την χρήση αυτών των τεχνικών αλλά ταυτόχρονα προσφέρει ασφάλεια αερισμού και πιθανών επιπλοκών (αιμορραγία κ.λπ.).

#### 1. Θεραπευτική βρογχοσκόπηση

Η θεραπευτική βρογχοσκόπηση ήταν το έναυσμα για την ανάπτυξη της επεμβατικής πνευμονολογίας η οποία ξεκίνησε με την εφαρμογή των Laser και των ενδοβρογχικών stents για την διάνοιξη των αεραγωγών στην αρχή της δεκαετίας του 1990. Η κύρια ένδειξη της θεραπευτικής βρογχοσκόπησης είναι η διάνοιξη των κεντρικών αεραγωγών δηλαδή της τραχείας

των δύο κυρίων βρόγχων και του διαμέσου βρόγχου οι οποίοι κυρίως ευθύνονται για το σύμπτωμα της δύσπνοιας και της επακολουθούσας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι αποφράξεις λοβαίων βρόγχων οδηγούν συνηθέστερα σε μετααποφρακτικές λοιμώξεις (πνευμονίες ή αποστήματα) και σπανίως σε δύσπνοια εκτός εάν συνυπάρχει διάχυτη πνευμονική νόσος π.χ. εμφύσημα η πνευμονική ίνωση.

Τα αίτια απόφραξης κεντρικών αεραγωγών είναι νεοπλασμάτα του πνεύμονα καλοήθη ή κακοήθη (πρωτοπαθή ή μεταστατικά) αλλά και μη νεοπλασματικά νοσήματα π.χ. Σαρκοείδωση, Αμυλοείδωση, Υποτροπιάζουσα Πολυχονδρίτις, Wegener's κοκκιωματώση, επιπλοκές φυματίωσης, ιστοπλάσματος, κοκκιδιομύκωσης, στενώσεις μετά από διασωλήνωση, μετά από μεταμόσχευση πνεύμονος, ή αρκετά συχνά μετά από χρόνια παραμονή και οργάνωση ξένων σωμάτων.

Είναι γνωστό ότι η στένωση των κεντρικών αεραγωγών δεν προκαλεί δύσπνοια παρά μόνον όταν υπερβεί ένα κριτικό όριο που είναι 5-8 mm ή όταν κάποια επιπλοκή επισυμβεί π.χ. αιμορραγία, βλενώδεις εκκρίσεις ή λοίμωξη οπότε επιδεινώνουν την προϋπάρχουσα απόφραξη και μπορούν να οδηγήσουν τον ασθενή επειγόντως στο Νοσοκομείο.

Τα πιο συχνά συμπτώματα απόφραξης αεραγωγών είναι ο βήχας και η δύσπνοια ενώ η αιμόπτυση συνήθως υπερέχει σε κακοήθη νεοπλασμάτα.

Η διάγνωση τίθεται εύκολα μετά από την λήψη ιστορικού και την κλινική εξέταση η οποία χαρακτηρίζεται από τον ετερόπλευρο εισπνευστικό συριγμό και stridor στην απόφραξη της τραχείας.

Τα όργανα και οι τεχνικές τις οποίες μπορούμε να

\*Διευθυντής, Πνευμονολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»  
Αν. Διευθύντρια, Πνευμονολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

χρησιμοποιήσουμε για την διάνοιξη των κεντρικών αεραγωγών είναι πολλές και περιγράφονται στον πίνακα 2.

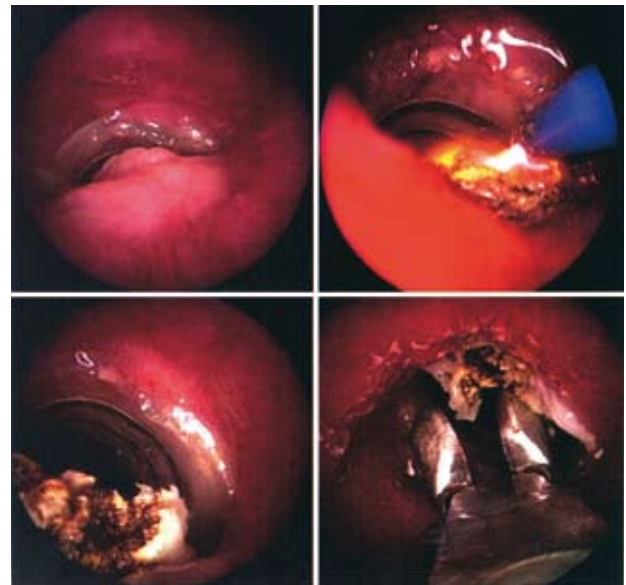
Η επιλογή μιας τεχνικής ή συνδυασμού δύο ή περισσότερων προϋποθέτει μία στρατηγική αντιμετώπισης η οποία σχετίζεται με όλες τις παραμέτρους που περιγράφονται στους πίνακες 3 και 4.

Έτσι εάν η βλάβη είναι ενδοαυλική και υπάρχει ανάγκη επείγουσας ανακούφισης χρησιμοποιείται μία από τις θερμικές τεχνικές ή συνδυασμός (Nd: Yg Laser, Electrocautery, Argon Plasma coagulation) (ΕΙΚΟΝΑ 1).

Εάν η βλάβη είναι ενδοαυλική αλλά δεν υπάρχει ανάγκη επείγουσας ανακούφισης η κρυοθεραπεία είναι ενδεικνυόμενη διότι δεν καταστρέφει τα χόνδρινα ημικρίκια.

Εάν η βλάβη είναι εξωαυλική τότε θα τοποθετηθεί stent (μεταλλικό για κακοήθη νεοπλασμάτα, σιλικονούχο για καλοήθη νοσήματα). Τα μεταλλικά τοποθετούνται με το εύκαμπτο ή άκαμπτο βρογχοσκόπιο, δεν μετακινούνται και δεν εμποδίζουν την βλεννοκροσσώτη κάθαρση (ΕΙΚΟΝΑ 2). Όμως έχουν σε μακροχρόνια βάση πολλές επιπλοκές και αντενδείκνυται σε καλοήθη νοσήματα. Εάν είναι μικτή η βλάβη τότε θα γίνει συνδυασμός, αφαίρεσης της ενδοαυλικής βλάβης και τοποθέτηση stent για περαιτέρω διάνοιξη και σταθεροποίηση του αυλού (ΕΙΚΟΝΑ 3).

Το άκαμπτο βρογχοσκόπιο είναι απόλυτα χρήσιμο



**Εικόνα 1.** Αφαίρεση κοκκιωματώδους ιστού με τη βοήθεια argon plasma.

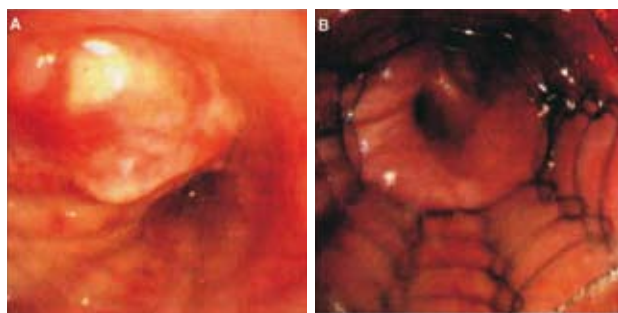
σε βλάβες της τραχείας γιατί εξασφαλίζει καλό αερισμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα και για διάνοιξη και αφαίρεση του όγκου με την άκρη του οργάνου και ταυτόχρονα αιμόσταση ενώ είναι απαραίτητο για την τοποθέτηση σιλικονούχου stent.

## ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ

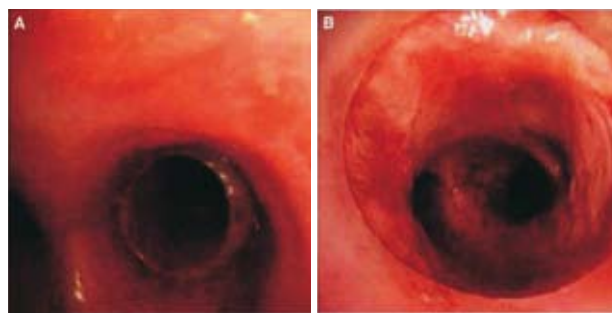
### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Τεχνικές Επεμβατικής Πνευμονολογίας

| Εύκαμπτο                        | Άκαμπτο                 | Τεχνικοί αεραγωγοί      | Τεχνικές Υπεζωκοτικής κοιλότητας |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Διαγνωστικές                    | Θεραπευτικές            | - Διαδερμική            | - Διαθωρακικό Υπέρηχο            |
| Ενδοβρογχική βιοψία             | Διάταση                 | Τραχειοστομία           | - Παρακέντηση και                |
| Διαβρογχική Πνευμονική βιοψία   | Μηχανική αφαίρεση       | - Περιορισμένη          | μανομετρία.                      |
| Αυτοφθορίζουσα βρογχ/ση         | Ενδοβρογχικές θερμικές  | τραχειοστομία           | - Τοποθέτηση σωλήνα              |
| Υπερηχοβρογχοσκόπηση            | θεραπείες               | - Τοποθέτηση            | - Πλευροσκόπηση – βιοψία         |
| Υπο Ακτινοσκοπική ή             | (Laser, APC,            | διατραχειακού οξυγόνου. | και πλευρόδεση                   |
| CT καθοδήγηση                   | Ηλεκτροκαυτηρία)        |                         | - Τοποθέτηση μονήρου             |
|                                 | Κρυοθεραπεία            |                         | υποδερματικού καθετήρα           |
| Θεραπευτικές                    | Βραχυθεραπεία           |                         | (tunneled pleural                |
| Διάταση με μπαλόνι              | Φωτοδυναμική            |                         | catheters).                      |
| Ενδοβρογχικές θερμικές          | θεραπεία                |                         |                                  |
| θεραπείες:                      | Τοποθέτηση μεταλλικών   |                         |                                  |
| - Laser, Ηλεκτροκαυτηρία, Argon | και σιλικονούχων stents |                         |                                  |
| Plasma Coagulation (APC)        | Τοποθέτηση γ stent      |                         |                                  |
| Φωτοδυναμική θεραπεία           | Τοποθέτηση              |                         |                                  |
| Ενδοβρογχική κρυοθεραπεία       | Montgomery              |                         |                                  |
| Τοποθέτηση μεταλλικού stent     |                         |                         |                                  |





**Εικόνα 2.** Α) Πλήρης απόφραξη του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου από πλακώδες καρκίνωμα. Β) Μηχανική αφαίρεση και τοποθέτηση μεταλλικού stent.



**Εικόνα 3.** Τοποθέτηση σιλικονούχου stent στον δεξιό στελεχιαίο βρόγχο, α) εγγύς άκρο και β) περιφερικό άκρο στον διάμεσο βρόγχο.

Η φωτοδυναμική θεραπεία αφορά πρωτοπαθή ca πνεύμονα **περιορισμένης** έκτασης, (μόνο ενδοτοιχωματικά) σε άτομα που δεν επιδέχονται χειρουργικής παρέμβασης. Η βραχυθεραπεία αφορά πρωτοπαθή ca πνεύμονα με ενδοβρογχική και εξωβρογχική εντόπιση σε ασθενείς που δεν επιδέχονται χειρουργικής

αντιμετώπισης ενώ η χημειο και ακτινοθεραπεία ήταν ατελέσφορες.

Η εξωτερική ακτινοβολία ήταν η μέθοδος επιλογής στο παρελθόν για την διάνοιξη κεντρικής απόφραξης από καρκίνο πνεύμονα. Ο βαθμός επιτυχίας με την έννοια του επαναερισμού του ατελεκτασικού πνεύμονος ήταν

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Σύγκριση των βρογχοσκοπικών επεμβατικών τεχνικών

| Τεχνικές                 | Μηχανισμός  | Αποτέλεσμα                            | Πλεονεκτήματα  | Μειονεκτήματα   | Διάνοιξη % ασθενών | Ανακούφιση % ασθενών |
|--------------------------|---|---------------------------------------|--|---|--------------------|----------------------|
| Nd: VAG Laser            | Θερμική ενέργεια φως Laser  | Αιμοπηξία και εξάχνωση                | Άριστη αφαίρεση όγκου  | ακριβή  | 83-93%             | 63-94%               |
| Ηλεκτροκαυτηρία          | Θερμική ενέργεια ηλεκτρικό ρεύμα  | Αιμοπηξία πιο επιφανειακή δράση       | Ασφαλής-φθηνή μέθοδος  | Συχνός καθαρισμός του καθετήρα                                | 88-89%             | 70-97%               |
| Argon Plasma Coagulation | Θερμική Ενέργεια παραγόμενη από Αλληλεπίδραση Αερίου Argon και ρεύματος   | Επιφανειακή αιμοπηξία                 | Όχι ανεπιθύμητη ιστική βλάβη   | Αναποτελεσματική για αφαίρεση όγκου                           | 91%                | 108% αιμόπτυση       |
| Φωτοδυναμική             | I.V. ένεση Φωτοευαίσθητης Ουσίας και Καταστροφή των καρκινικών κυττάρων που έχουν ενσωματώσει την ουσία με ειδικό φως | Καθυστερήση Καταστροφή (24-48h)       | Μακροχρόνια αποτελέσματα   | Ακριβή Φωτοευαίσθησία πολλαπλές βρογχοσκοπήσεις               | 46-67%             | 100%                 |
| Βραχυθεραπεία            | Άμεση ακτινοβολία μέσα στον αυλό  | Καθυστερημένη και σε βάθος καταστροφή | Μακροχρόνια αποτελέσματα   | Υψηλό ποσοστό επιπλοκών                                       | 78-85%             | 69-70%               |
| Κρυοθεραπεία             | Καταστροφή του ιστού με κύκλους εναλλαγής βαθιάς ψύξης και απόψυξης   | Καθυστερημένη δράση 1-2 εβδ.          | Αποτελεσματική ασφαλής, καλή για απομάκρυνση ξένων σωμάτων και θρόμβων | Ακατάλληλη σε οξεία απόφραξη ανάγκη πολλαπλών βρογχοσκοπήσεων | 77-79%             | 70-93%               |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Επιλογές στρατηγικής

1. Τύπος και αίτιο της επιπλοκής (ενδοβρογχική – εξω-βρογχική ή μικτή βλάβη – καλοήθης – κακοήθης).
2. Ανάγκη επείγουσας παρέμβασης
3. Πρόγνωση και ποιότητα ζωής
4. Άλλες συντηρητικές εναλλακτικές παρεμβάσεις
5. Βρογχοσκοπικές εναλλακτικές τεχνικές
6. Κίνδυνος από την τεχνική
7. Κόστος

21-23%. Σήμερα με την εφαρμογή των επεμβατικών τεχνικών ο βαθμός επιτυχίας φθάνει στο 90%.

**2. Διαγνωστική βρογχοσκόπηση**

Στην διαγνωστική βρογχοσκόπηση η οποία περιλαμβάνει εκτός από την ενδοβρογχική βιοψία, την πνευμονική διαβρογχική βιοψία (Transbronchial Lung Biopsy), και την διαβρογχική παρακέντηση είτε λεμφαδένων είτε ενδοπνευμονικών όγκων (Transbronchial Needle Aspiration Biopsy or Cytology) έχουν συμπεριληφθεί δύο νέες τεχνικές 1<sup>ον</sup> η Αυτοφθορίζουσα βρογχοσκόπηση και 2<sup>ον</sup> η βρογχοσκόπηση με ενδοβρογχικό υπέρηχο.

Η χρήση αυτών των δύο οργάνων μπορεί να χρησιμοποιηθεί από έναν απλό βρογχοσκόπο χωρίς ιδιαίτερη γνώση επεμβατικών τεχνικών όμως το υψηλό κόστος και η επίπονη εκμάθηση των τεχνικών οδηγεί αναγκαστικά τις τεχνικές στα χέρια πνευμονολόγων που είναι περισσότερο αφοσιωμένοι στον τομέα της επεμβατικής πνευμονολογίας.

Το αυτοφθορίζον βρογχοσκόπιο εκπέμπει ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος και ταυτόχρονα συγκεντρώνει το ανακλώμενο από τους ιστούς φως το οποίο προβάλλει σε μια οθόνη. Το πράσινο φως αντιπροσωπεύει έναν φυσιολογικό αυτοφθορισμό ενώ το κοκκινοκαφέ χρώμα σηματοδοτεί μειωμένο αυτοφθορισμό.

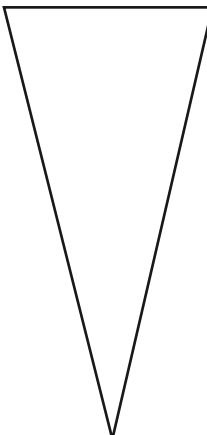
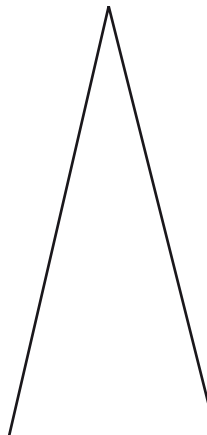
Αυτό είναι ενδεικτικό προκαρκινικών ή πρώιμα καρκινικών βλαβών που αποδίδεται σε πάχυνση του επιθηλίου η νεοαγγείωσης του όγκου. ΕΙΚΟΝΑ (4).

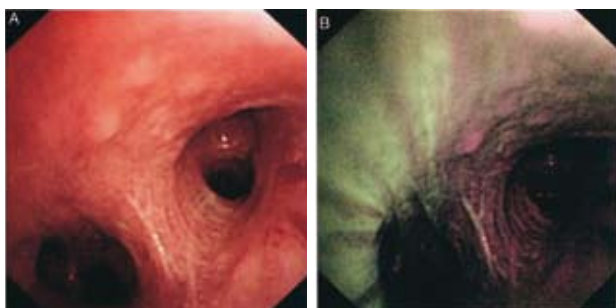
Η υπεροχή του αυτοφθορίζοντος βρογχοσκοπίου έναντι των βρογχοσκοπίων με λευκό φως έχει τεκμηριωθεί με πολλές μελέτες ωστόσο δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής γενικού ελέγχου (screening) για τον καρκίνο του πνεύμονα, αφού ο in situ ενδοβρογχικός καρκίνος αποτελεί μάλλον την σπάνια περίπτωση ενώ αντίθετα αυξάνεται η συχνότητα του περιφερικού αδενοκαρκινώματος που δεν μπορεί να διαγνωσθεί με αυτοφθορισμό.

Το ενδοβρογχικό υπέρηχο (EBUS) χρησιμοποιεί έναν πολύ λεπτό καθετήρα μέσω του κοινού βρογχοσκοπίου ο οποίος είναι πηγή υπερήχων και στρεφόμενος συνεχώς 360<sup>ο</sup> έρχεται σε πλήρη επαφή με το βρογχικό τοίχωμα μέσω μπαλονιού πληρωμένου με νερό και δίνει ηχητική εικόνα για το τοίχωμα του βρόγχου και για τις δομές που έρχονται σε επαφή με το τοίχωμα σε βάθος μέχρι 4 cm (ΕΙΚΟΝΑ 5).

Έτσι η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται για την διάγνωση αλλά και το βάθος ενός τοιχωματικού ή εξωτοιχωματικού νεοπλάσματος, την ύπαρξη αγγείων και λεμφαδένων εξωαυτικά αφού δίνουν διαφορετικά ηχητικά σήματα, την εντόπιση περιφερικών βλαβών και την λήψη βιοψίας με την καθοδήγηση του υπερήχου. (ΕΙΚΟΝΑ 5) Το μειονέκτημα σ' αυτό τον τύπο υπερήχων είναι ότι δεν είναι δυνατή η λήψη βιοψίας την ίδια

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Επεμβατικές τεχνικές σε σχέση με το άμεσο ή μακροχρόνιο αποτέλεσμα.

|                                     | Άμεσο Αποτέλεσμα  | Μακροχρόνια   |
|-------------------------------------|---|---|
| Μηχανική απομάκρυνση                |  |  |
| Μπαλόνι                             |   |   |
| Nd YRG Laser                        |   |   |
| Stent                               |   |   |
| Φωτοδυναμική θεραπεία βραχυθεραπεία |   |   |

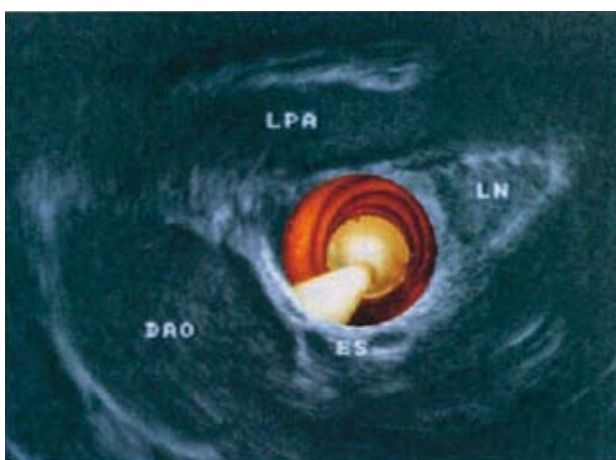


**Εικόνα 4.**

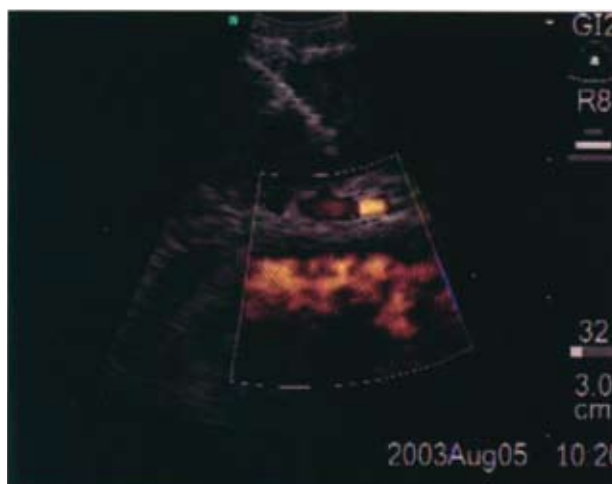
ώρα που απεικονίζεται η βλάβη γιατί πρέπει να βγει ο καθετήρας των υπερήχων και να μπει η λαβίδα.

Η ενσωμάτωση υπερήχων σε νέου τύπου βρογχοσκόπιο επιτρέπει την λήψη βιοψίας στον ίδιο χρόνο (ΕΙΚΟΝΑ 6). Το βρογχοσκόπιο αυτό είναι ευρύτερο και πιο δύσκαμπτο επιτρέπει την λήψη βιοψίας πρακτικά από όλες σχεδόν τις λεμφαδενικές ομάδες του μεσοθωρακίου και των πυλών. Δεν υπολείπεται σε διαγνωστική αξία από την μεσοθωρακοσκόπηση αντίθετα υπερέχει γιατί μπορεί να πάρει δείγμα βιοψίας από περιοχές που δεν είναι προσεγγίσιμες με το μεσοθωρακοσκόπιο όπως οι λεμφαδένες πίσω από την κύρια τρόπιδα, οι παραοισοφαγικοί και του κατωτέρου πνευμονικού συνδέσμου.

Ο συνδυασμός υπερηχοβρογχοσκοπίου και υπερηχοοισοφαγοσκοπίου μελλοντικά θα υποκαταστήσει την μεσοθωρακοσκόπηση στην σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα.



**Εικόνα 5.** Ενδοβρογχικό υπέρηχο με ηχοβολέα περιβαλλόμενο από μπαλόνι γεμάτο νερό. Η ηχητική εικόνα περιλαμβάνει μεγάλα αγγεία (κατειούσα αορτή, αριστερή πνευμονική αρτηρία), οισοφάγο και λεμφαδένες.



**Εικόνα 6.** Λήψη διαβρογχικής βιοψίας, στον ίδιο χρόνο από λεμφαδένα (10R) με ενσωματωμένο υπέρηχο βρογχοσκόπιο.

### 3. Υπεζωκοτικές επεμβατικές τεχνικές

Οι παθήσεις του υπεζωκότα με συχνότερη την πλευρίτιδα, αποτελούν ένα συχνό διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα στην τρέχουσα πνευμονολογία. Δυστυχώς σε μεγάλο ποσοστό η τοποθέτηση ενός θωρακικού σωλήνα παραπέμπεται σε θωρακοχειρουργούς ή επεμβατικούς ακτινολόγους.

Οι τεχνικές επεμβάσεις στην υπεζωκοτική κοιλότητα θα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο γνώσης και χειρισμού από τον επεμβατικό πνευμονολόγο. Έτσι το πρώτο διαγνωστικό όργανο πρέπει να είναι το διαθωρακικό υπέρηχο που είναι απαραίτητο για την εκτίμηση της ποσότητας, της εντόπισης, της εγκύστωσης, της πάχυνσης, των πιθανών μαζών του υπεζωκότα αλλά και της θέσης εισόδου της βελόνας ή του καθετήρα.

Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τον μικρότερο αριθμό επιπλοκών από παρακεντήσεις με την χρήση καθοδήγησης υπερήχων.

Η τοποθέτηση θωρακικών σωλήνων μεγάλου και μικρού αυλού, rigtails, αλλά και μακροχρονίως εμφυτευομένων σωλήνων αποτελούν σε πολλά κέντρα αντικείμενο ενασχόλησης των επεμβατικών πνευμονολόγων.

Η μη χειρουργική (medical) πλευροσκόπηση αποτελεί μια τεχνική για την εκτίμηση της πλευρικής κοιλότητας, την πλήρη παροχέτευση υγρού, την λήψη βιοψίας και την πλευροδεσία με ταλκ, καθώς επιτελείται με τοπική αναισθησία μόνο και ήπια καταστολή με άκαμπτο ή ημιεύκαμπτο πλευροσκόπιο και αποτελεί



εναλλακτική μέθοδο προς την κλειστή βιοψία ή την βίντεο θωρακοσκόπηση (ΕΙΚΟΝΑ 7).

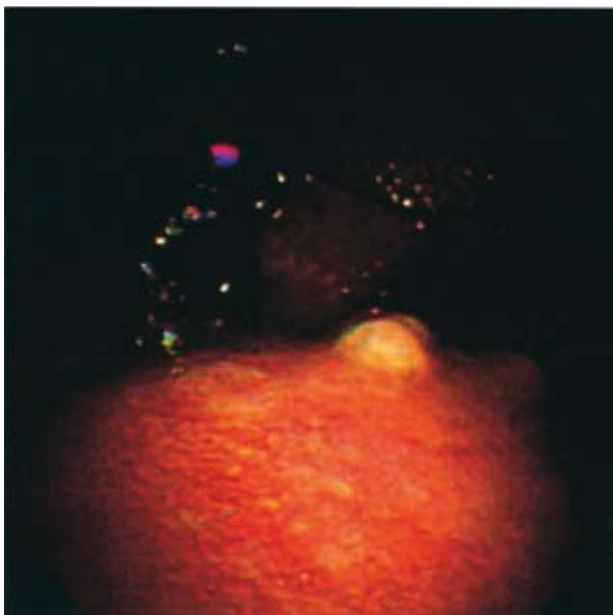
Υπερέχει της κλειστής βιοψίας σε διαγνωστική αξία ενώ η video θωρακοσκόπηση που θεωρείται (μέθοδος αναφοράς gold-standard) χρησιμοποιεί χειρουργείο και γενική αναισθησία. Είναι λύση εκλογής όμως για επιπεπλεγμένες περιπτώσεις και όπου απαιτείται βιοψία πνεύμονος.

#### 4. Τεχνικές παράκαμψης ανωτέρων αεραγωγών

Η χειρουργική τραχειοστομία αποτελούσε το “gold standard” μέχρι το 1985 οπότε οι Ciaglia και συνεπινόησαν την διαδερμική τραχειοστομία η οποία εφαρμόζεται κυρίως στους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας σε περιπτώσεις μακροχρόνιου μηχανικού αερισμού, ανακούφιση από απόφραξη ανωτέρων αεραγωγών, επιτυχέστερη κάθαρση εκκρίσεων σε ασθενείς με νευρομυϊκές παθήσεις κ.ά. Η διαδερμική τραχειοστομία χρησιμοποιεί την τεχνική seldinger εισάγοντας διαδοχικούς διατείνοντες καθετήρες μέχρι να δημιουργήσει δίοδο για τον σωλήνα της τραχειοστομίας.

Πολλοί επεμβατιστές χρησιμοποιούν το βρογχοσκόπιο ταυτόχρονα για να επιβεβαιώσουν την σωστή τοποθέτηση του σύρματος και των διατακτικών καθετήρων.

Οι επιπλοκές από την διαδερμική τραχειοστομία



**Εικόνα 7.** Εικόνα θωρακοσκόπησης.

είναι λιγώτερες συγκριτικά με την χειρουργική.

Άλλα πλεονεκτήματα είναι το χαμηλότερο κόστος και η μη μεταφορά του πολύ βαριά αρρώστου έξω από την ΜΕΘ. Οι καλοήθεις στενώσεις της τραχείας εφ’ όσον είναι περιορισμένης έκτασης αποτελούν αντικείμενο χειρουργικής αντιμετώπισης. Εάν όμως είναι μεγάλοι μήκους ή οι ασθενείς δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική παρέμβαση τότε η επεμβατική πνευμονολογία με την χρήση διατακτικών μέσων όπως (μπαλόνι, άκαμπτο βρογχοσκόπιο κ.ά.) καθώς και Laser ή Ηλεκτροκαυτηρία για διάνοιξη και στην συνέχεια τοποθέτηση σιλικονούχου stent ή σωλήνα Montgomery μπορεί να προσφέρει ανακούφιση σε πρώτο χρόνο και επανεκτίμηση σε δεύτερο.

Τέλος η τοποθέτηση διατραχειακού οξυγόνου αποτελεί μια επεμβατική τεχνική και μια ανακουφιστική λύση για ανθρώπους που έχουν χρόνιες πνευμονοπάθειες και έχουν ανάγκη υψηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου, και επιθυμούν μία ενεργή κοινωνική ζωή.

#### Νεότερες εξελίξεις

##### Θεραπευτικές

Ο μικροκόπτης (microdebrider) αποτελεί ένα χειρουργικό εργαλείο που χρησιμοποιείται από χειρουργούς ωτορινολαρυγγολόγους και ορθοπαιδικούς και μπορεί να έχει θεραπευτική χρήση στους κεντρικούς αεραγωγούς.

Αποτελείται από μια ηλεκτρικά περιστρεφόμενη λεπίδα μέσα σε έναν κενό μεταλλικό σωλήνα που συνδέεται με αναρρόφηση.

Όταν έρχεται σε επαφή με ιστό ταυτόχρονα κόβει και απορροφά τα ξέσματα. Σε μελέτη 23 ασθενών με καλοήθη και κακοήθη προβλήματα τραχείας απεδείχθη αποτελεσματική μέθοδος ταχείας και ασφαλούς διάνοιξης χωρίς επιπλοκές.

Μια άλλη μέθοδος είναι η χρήση θερμικών (Radiofrequency Ablation) ραδιοκυμάτων για την εξαφάνιση πνευμονικών όγκων πρωτοπαθών ή μεταστατικών μέσω διαθωρακικών καθετήρων υπό CT καθοδήγηση.

Η εφαρμογή αυτή χρησιμοποιείται παραδοσιακά από επεμβατικούς ακτινολόγους. Η δυναμική εφαρμογή της μεθόδου αφορά:

1<sup>ον</sup>) στην απομάκρυνση μεταλλικών stents με την θερμική καταστροφή των κοκκιωμάτων τα οποία αναπτύσσονται γύρω από το μεταλλικό πλέγμα και αποτελούν το σοβαρότερο εμπόδιο στην απομάκρυνσή τους. 2<sup>ον</sup>) Στην καταστροφή ενδοπνευμονικών όζων και μαζών και 3<sup>ον</sup>) Στην πιθανή αντιμετώπιση του δύσκολου άσθματος. Η τελευταία εφαρμογή, λόγω της μεγάλης συχνότητας της νόσου έχει τραβήξει το ενδιαφέρον των πνευμονολόγων καθώς ένα τμήμα



ασθενών δεν ανταποκρίνεται στην συμβατική φαρμακευτική θεραπεία.

Η υπόθεση στηρίζεται στην συμμετοχή των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων στην απόφραξη τόσο σε χρόνια βάση όσο και στις παροξύνσεις. Με την τεχνική αυτή μειώνεται ο όγκος των λείων μυϊκών ινών που συσπώνται με την ελεγχόμενης χαμηλής ενέργειας θερμική καταστροφή με ραδιοκύματα.

Δύο μελέτες έδειξαν καλά αποτελέσματα με σημαντική μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, βελτίωση της μεγίστης ροής και βελτίωση του αριθμού των ημερών χωρίς συμπτώματα.

Τέλος μια άλλη υποσχόμενη εφαρμογή της θεραπευτικής βρογχοσκόπησης σε μια συχνή νόσο όπως το εμφύσημα είναι η βρογχοσκοπική μείωση του πνευμονικού όγκου με την χρήση βαλβιδων μιας δίοδου. Η μελέτη NET.T. (National Emphysema Treatment Trial) έδειξε ότι η χειρουργική αφαίρεση πνευμονικού όγκου σε ορισμένες περιπτώσεις ετερογενούς εμφυσήματος των άνω λοβών βελτιώνει πολλές λειτουργικές παραμέτρους των ασθενών αυτών

Η τοποθέτηση ενδοβρογχικών βαλβιδων στους άνω λοβούς που εμποδίζουν την είσοδο του αέρα αλλά επιτρέπουν την έξοδο οδηγεί σε ατελεκτασία (collapse) τους άνω λοβούς και θα μπορούσε να μιμηθεί τα αποτελέσματα της χειρουργικής αφαίρεσης χωρίς τον κίνδυνο μιας χειρουργικής επέμβασης (ΕΙΚΟΝΑ 8).

Τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης μελέτης πρόκειται να ανακοινωθούν σύντομα. Διάφορες άλλες τεχνικές βρογχοσκοπικής μείωσης πνευμονικού όγκου είναι υπό διερεύνηση. Για το ομοιογενές εμφύσημα διάφορες



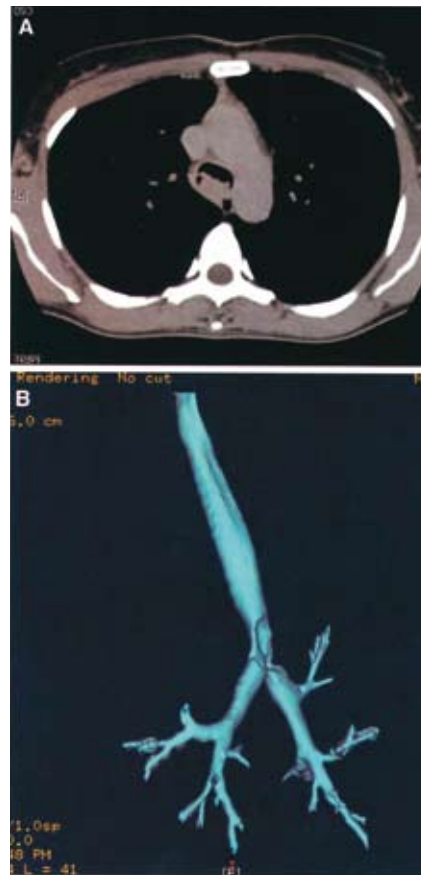
**Εικόνα 8.** Ενδοβρογχικές βαλβίδες σε ασθενή με ετερογενές εμφύσημα.

τεχνικές παράκαμψης (bypass) του παγιδευμένου αέρα με βρογχοσκοπικές τεχνικές δοκιμάζονται.

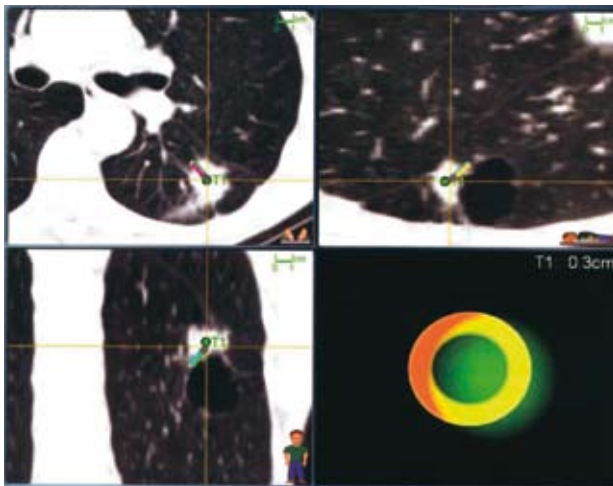
### ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στην Διάγνωση

Μια επαναστατική εξέλιξη στην απεικόνιση των αεραγωγών αποτελεί η ανακάλυψη της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας πολλαπλών τομών (Multi detector helical CT scanners) η οποία με ανασύνθεση δισδιάστατη ή τρισδιάστατη μπορεί να απεικονίσει το βρογχικό δένδρο μέχρι τους τμηματικούς βρόγχους και να μας δώσει πληροφορίες για το εύρος και την έκταση μιας βλάβης (ΕΙΚΟΝΑ 9) αλλά και περιφερικά αυτής.

Η πλοήγηση της βρογχοσκόπησης με ηλεκτρομαγνητική καθοδήγηση (Navigational bronchoscopy by electromagnetic guidance) (super Dimension: Plymouth, MN) αποτελεί μια σημαντική εξέλιξη για την προσέγγιση μικρών περιφερικών όζων διαμέτρου > 5-8 mm.



**Εικόνα 9.** Ελικοειδής αξονική τομογραφία με ανασύνθεση της εικόνας και απεικόνιση απόφραξης κατωτέρου τμήματος τραχείας.



**Εικόνα 10.** Προσέγγιση περιφερικής βλάβης με ηλεκτρομαγνητική καθοδήγηση.

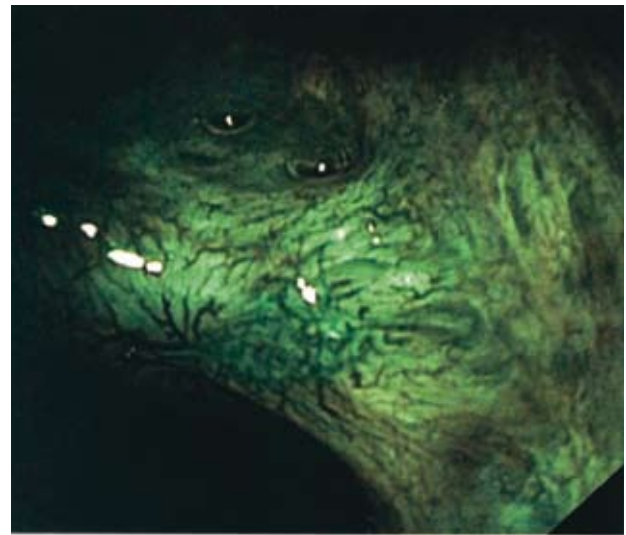
Ο ασθενής τοποθετείται πάνω σε ένα ηλεκτρομαγνητικό πεδίο και ένας καθετήρας με μικροαισθητήρα εισάγεται μέσω του βρογχοσκοπίου στους αεραγωγούς. Ανατομικά σημεία αναφοράς όπως είναι η πρωτεύουσα και οι δευτερεύουσες τροπίδες καθώς και η περιφερική βλάβη ταυτοποιούνται προηγουμένως σε μια αξονική τομογραφία του ασθενούς και αυτές οι ανατομικές θέσεις αναφοράς δίνονται (loaded), στο σύστημα.

Ακολούθως ο μικροαισθητήρας ταυτοποιεί στην συνέχεια ενδοβρογχικά αυτές τις θέσεις αναφοράς βάσει της αξονικής τομογραφίας και προσεγγίζει την βλάβη με ακρίβεια χιλιοστών και από εκεί λαμβάνεται βιοψία (ΕΙΚΟΝΑ 10).

Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου είναι ~ 69% για βλάβες διαμέτρου από 12-106 mm και σε απόσταση ~19.6 mm από τον υπεζωκότα.

Η βελτίωση της ακρίβειας της βρογχοσκοπικής εικόνας αποτελεί έναν συνεχή στόχο της βιομηχανίας ενδοσκοπίων. Μια νέα γενιά υψηλής ευκρίνειας βρογχοσκοπίων είναι καθ' οδόν, με μελέτες οι οποίες καθορίζουν τον διαγνωστικό τους ρόλο.

Σ' αυτήν την αναδυόμενη γενεά βρογχοσκοπίων συμπεριλαμβάνεται το βρογχοσκόπιο που φέρει φίλτρα



**Εικόνα 11.** Βρογχοσκοπική εικόνα NBI (narrow band imaging) σε σοβαρή δυσπλασία. Αύξηση δικτύου μικροκυκλοφορίας.

που στενεύουν την δέσμη του λευκού φωτός στην δέση κόκκινου/πράσινου/μπλε, έτσι ώστε να φωτίζονται και να αποκαλύπτονται λεπτομέρειες που αφορούν το δίκτυο της μικροκυκλοφορίας (ΕΙΚΟΝΑ 11).

Η αγγειογένεση στο βρογχικό επιθήλιο αποτελεί χαρακτηριστικό της πρώιμης καρκινογένεσης και των προκαρκινικών βλαβών.

Τέλος η OCT (Optical coherence tomography) είναι μια νέα τεχνολογική καινοτομία η οποία φέρνει την ακρίβεια του παθολογοανατομικού μικροσκοπίου μέσα στο βρογχοσκόπιο. Μελλοντική κλινική εφαρμογή της τεχνικής σε αρχόμενες υποβλεννογόνιες βλάβες δεν θα καθιστά αναγκαία την λήψη βιοψίας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Interventional Pulmonology J. Beamis, Jr. P. Mathur Mc Graw Hill 1999.
2. Interventional Bronchoscopy Ct Bellinger Pn Mathur Karger 2000.
3. Interventional Pulmonology State Of The Art M. Wahidi Felix Herth And Armin Ernst Chest 2007 131: 261-274

# Τι νεότερο στη ΧΑΠ: Διάγνωση και θεραπεία

Ε Μπαλής

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) προκαλεί ετησίως 2.75 εκατομμύρια θανάτους και αντιστοιχεί στην τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως (1). Το 2020 προβλέπεται να αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο (2). Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 έχει ξεκινήσει η συστηματική μελέτη και ανάλυση των παραγόντων κινδύνου, της παθογένεσης, της διάγνωσης και θεραπείας των ασθενών με ΧΑΠ (3).

Η ΧΑΠ αποτελεί μία σύνθετη ασθένεια, που περιλαμβάνει το εμφύσημα του πνευμονικού παρεγχύματος, τη φλεγμονή των κεντρικών αεραγωγών με συνοδό διαταραχή της βλενοκροσσωτής κάθαρσης, τη βρογχιολίτιδα και δομικές αλλαγές των μικρών αεραγωγών (4). Όλοι οι προαναφερόμενοι παράγοντες συμβάλουν στον χρόνια περιορισμό της ροής του αέρα που αποτελεί το χαρακτηριστικό της νόσου. Είναι επίσης γνωστό ότι ενώ η ΧΑΠ σχετίζεται με την χρήση του καπνού μόνο το 20% των καπνιστών αναπτύσσουν τη νόσο (3).

Όπως είναι φανερό η ΧΑΠ αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο, με μεγάλο κόστος για το κοινωνικό σύνολο, που βρίσκεται υπό συνεχή διερεύνηση ώστε να βελτιωθεί η έγκαιρη διάγνωση, η θεραπεία και τέλος η πρόληψη της.

## ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η πρώτη τροποποίηση αφορά τον ορισμό της νόσου, όπου για πρώτη φορά αναφέρεται ότι η ΧΑΠ αποτελεί νόσο που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί, η οποία όμως προκαλεί εξωπνευμονικές εκδηλώσεις που συμβάλουν στην νοσηρότητα του ασθενούς (3). Η χρήση στον ορισμό της φράσης ότι η **ΧΑΠ μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί** έγινε με τις συστάσεις της Αμερικάνικης και Ευρωπαϊκής πνευμονολογικής εταιρείας (ATS/ERS) περισσότερο για

να δώσει μια θετική προοπτική στους ασθενείς και να ωθήσει την κοινότητα σε ανάπτυξη προγραμμάτων πρόληψης.

Πρόσφατη τροποποίηση έχει πραγματοποιηθεί και στην ταξινόμηση της νόσου όπου τα στάδια είναι τέσσερα: ήπια, μέτρια, σοβαρή και πολύ σοβαρή όπως φαίνεται και στον πίνακα (1). Έχει αφαιρεθεί ή κατηγορία (0) σε κίνδυνο, που αφορούσε ασθενείς με χρόνια βήχια και παραγωγή πτυέλων αλλά με φυσιολογική σπιρομέτρηση, εφόσον δεν αποδείχθηκε ότι όλοι αυτοί οι ασθενείς μεταπίπτουν στο στάδιο I. Εν αντιθέσει με τα προηγούμενα συνεχίζει να τονίζεται στις οδηγίες ότι ο χρόνιος βήχας και η παραγωγή πτυέλων δεν αποτελούν φυσιολογική κατάσταση.

Η πρώιμη διάγνωση της ΧΑΠ βασίζεται σε μια πολυπαραγοντική ανίχνευση :

- Των παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, ρύπανση, γενετικοί παράγοντες)
- Των πρώιμων συμπτωμάτων (βήχας, απόχρεμψη, δύσπνοια)
- Των πρώιμων κλινικών σημείων (ελάττωση ΑΨ, επιπρόσθετοι ήχοι)
- Των πρώιμων ακτινολογικών ευρημάτων
- Επιπροσθέτως χρησιμοποιούνται ειδικά ερωτηματολόγια (5,6)

και φυσικά η σπιρομέτρηση που εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια μέθοδο διάγνωσης και παρακολούθησης της ΧΑΠ.

Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής και όπως αυτός εκφράζεται από τη μελέτη του λόγου  $FEV_1/FVC$  συνεχίζει να βελτιώνεται για την καλύτερη διάγνωση της ΧΑΠ. Σε αυτά τα πλαίσια προτείνεται και η εκτίμηση του λόγου  $FEV_1/SVC$  (slow Vital capacity) διότι πολλές φορές η FVC μπορεί να είναι υπερεκτιμημένη. Επίσης ο λόγος  $FEV_1/FEV_6$  προτείνεται στις νέες μελέτες μόνο όταν η  $FEV_1$  μετά τη βρογχοδιαστολή είναι χαμηλή (7). Τέλος η πληθυσμογραφία μας δίνει περισσότερες δυνατότητες μελέτης και της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC), όσο και της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC), του υπολειπόμενου όγκου (RV) και των αντιστάσεων των αεραγωγών. Τελευταία ο Tantucci και οι συν. του προτείνουν τη χρήση του λόγου

PhD, Πνευμονολόγος – Εντατικολόγος, Επιμελητής Β', Πνευμονολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»



IC / TLC αφού πρώτα προσδιόρισαν προβλεπόμενες εξισώσεις για τιμές αναφοράς στην IC σε ενήλικες από 65-85 ετών (8). Επίσης η ίδια ομάδα πρότεινε τη χρήση της IC για την πρόβλεψη της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ (9).

Στη διάγνωση και σταδιοποίηση της ΧΑΠ εκτός από τη σπιρομέτρηση τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται και διάφοροι κλινικοί δείκτες που βασίζονται και σε ερωτηματολόγια των ασθενών σχετικά με τις παροξύνσεις και τα επίμονα συμπτώματα. Ένας κλινικός δείκτης με υψηλή προβλεψιμότητα για την βαρύτητα της νόσου αλλά αρκετά σύνθετος είναι ο δείκτης BODE (10). Τελευταία ο Briggs και οι συνεργάτες του προτείνουν ένα νέο απλούστερο προγνωστικό δείκτη τον CPI που προβλέπει τη θνητότητα, τις παροξύνσεις αλλά και τις νοσηλείες των ασθενών με ΧΑΠ (11).

Εκτός από τους δείκτες του λειτουργικού ελέγχου καθώς και τους κλινικούς δείκτες οι επιστήμονες εξετάζουν και βιολογικούς δείκτες που σχετίζονται με την χρόνια φλεγμονή. Ενδεικτικά σε ότι αφορά τους βιολογικούς δείκτες ο προσδιορισμός της αντιρονεκτίν (ειδικής πρωτεΐνης με αντιφλεγμονώδη και αντιθηρωματική δράση) βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ και συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με το σωματικό βάρος, την υπερδιάταση και την συστηματική φλεγμονή(12). Επίσης η corepctin δύναται να καθορισθεί ως προγνωστικός παράγοντας που συνδέεται με παρατεταμένη νοσηλεία των ασθενών (13).

Τέλος σε εξέλιξη βρίσκονται εργασίες για την ανίχνευση γονιδίων που επηρεάζουν την πορεία της νόσου. Επί παραδείγματι η μείωση της έκφρασης της ιντερλευκίνης 1(η οποία ελέγχεται από γονίδια λεκτίνης) σε καπνιστές αυξάνει την ευαισθησία στις λοιμώξεις του αναπνευστικού (14). Παρόλο ότι υπάρχουν σαφείς ενδείξεις γονιδιακής συμμετοχής στη ΧΑΠ δεν υπάρχει μέχρι στιγμής σύνδεση της παθογένειας της νόσου με ειδικά γονίδια.

## ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης (LABAs, τιοτρόπιο) και τα εισπνεόμενα κορτικοειδή

(ICS) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπεία της ΧΑΠ. Η αγωγή που προτείνεται ανάλογα με τη σταδιοποίηση της νόσου φαίνεται στον πίνακα 2.

Ο σταθερός συνδυασμός φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης σχετίστηκε με βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και της πνευμονικής υπερδιάτασης καθώς επίσης αύξησε την ικανότητα για άσκηση (15). Επίσης επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη TORCH ότι ο συνδυασμός φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων, των νοσηλείων και βελτιώνει την ποιότητα ζωής (16). Το τιοτρόπιο φάνηκε ανώτερο του ιπρατρόπιου στον έλεγχο των αναπνευστικών συμπτωμάτων και των εξάρσεων καθώς και στην βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και της ποιότητας της ζωής (17). Σε σύγκριση με το συνδυασμό φλουτικαζόνης-σαλμετερόλης εμφανίστηκε ισάξιο στον έλεγχο των παροξυσμών(18). Τέλος ο συνδυασμός του τιοτρόπιου με LABAs/ICS παρουσίασε βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, της ποιότητας ζωής και μείωσε τον αριθμό των νοσηλείων χωρίς να επηρεάσει ιδιαίτερα τη συχνότητα των εξάρσεων της νόσου (19).

Η χρήση των εισπνεόμενων στεροειδών στη σταθερή ΧΑΠ συνιστάται όταν η  $FEV_1$  είναι μικρότερη από 50% της προβλεπόμενης τιμής και παρατηρούνται επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις. Τα εισπνεόμενα στεροειδή θα πρέπει πάντα να χορηγούνται με βρογχοδιασταλτικά και ποτέ ως μονοθεραπεία (3). Στη μελέτη TORCH σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια των εισπνεόμενων στεροειδών ήταν η εμφάνιση πνευμονίας. Τέλος η συστηματική χορήγηση στεροειδών από το στόμα δεν έχει κανένα όφελος στη θεραπεία της σταθεροποιημένης ΧΑΠ. Τα στεροειδή έχουν θέση στις παροξύνσεις της νόσου σε δόση 30-40 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως και όχι για μεγαλύτερο διάστημα πέραν των 10 ημερών.

Ενδιαφέρον έχει προκαλέσει τον τελευταίο καιρό η παραγωγή εκλεκτικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-4 που αποτελεί τον κύριο υπότυπο φωσφοδιεστεράσης που απαντά στη φλεγμονή (20). Από αυτούς τους αναστολείς η ροφλουμιλάστη προκαλεί βελτίωση του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής και

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Σπιρομετρική ταξινόμηση της Βαρύτητας της ΧΑΠ βασισμένη στην μετα- βρογχοδιαστολή  $FEV_1$

|                        |   |
|------------------------|---|
| Στάδιο I : Ήπιο        | $FEV_1 / FVC < 0.70$ & $FEV_1 \geq 80\%$ αναμενόμενου   |
| Στάδιο II: Μέτριο      | $FEV_1 / FVC < 0.70$ & $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ αναμενόμενου  |
| Στάδιο III: Σοβαρό     | $FEV_1 / FVC < 0.70$ & $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ αναμενόμενου  |
| Στάδιο IV: Πολύ Σοβαρό | $FEV_1 / FVC < 0.70$ & $FEV_1 < 30\%$ αναμενόμενου ή $FEV_1 < 50\%$ αναμενόμενου με συνοδό χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια |



**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Θεραπεία σε κάθε στάδιο της ΧΑΠ

| I ήπια   | II Μέτρια   | III Σοβαρή  | IV Πολύ Σοβαρή  |
|--|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/ FVC &lt; 0.70</li> <li>• FEV<sub>1</sub> ≥ 80% αναμενόμενου</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/ FVC &lt; 0.70</li> <li>• 50% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 80% αναμενόμενου</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/ FVC &lt; 0.70</li> <li>• 30% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 50% αναμενόμενου</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0.70</li> <li>FEV<sub>1</sub> &lt; 30% αναμενόμενου ή FEV<sub>1</sub> &lt; 50% αναμενόμενου με συνοδό χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια</li> </ul> |
| <p>Ενεργητική μείωση των παραγόντων κινδύνου: αντιγριπικός εμβολιασμός</p> <p>Προσθήκη βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης όποτε είναι απαραίτητο</p> | <p>Προσθήκη συστηματικά θεραπευίας με βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης και προγράμματα αποκατάστασης (όπου χρειάζεται)</p>                 | <p>Προσθήκη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε επαναλαμβανόμενες εξάρσεις</p>  | <p>Οξυγονοθεραπεία σε ΧΑΑ</p> <p>Πιθανή χειρουργική αντιμετώπιση</p>  |

μείωση των παροξύνσεων ειδικά στα στάδια III και IV κατά GOLD (21).

Τέλος το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΧΑΠ και ενέχεται με την ενεργητική όσο και την παθητική του μορφή στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Η Βαρενικλίνη, αγωνιστής του νικοτινικού ακετυλχολινεργικού υποδοχέα αποτελεί ένα νέο όπλο στη διακοπή του καπνίσματος. Όλες οι μελέτες τα τελευταία χρόνια αλλά και η πρακτική εφαρμογή του φαρμάκου δείχνουν ότι η τρίμηνη χορήγηση του σχετίζεται με υψηλά ποσοστά διακοπής και αποχής από το κάπνισμα τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά το πέρας της θεραπείας (22).

Η παθογένεια της ΧΑΠ περιλαμβάνει πολλές οδούς και παρόλο που τα τελευταία χρόνια σημειώθηκαν σημαντικά βήματα στη θεραπεία της, υπάρχει ακόμη αρκετός δρόμος μέχρι την πλήρη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Σε όλη αυτή την πορεία η πρώιμη διάγνωση παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. The World Health Report 2004: Changing History. www.who.int/whr/2004/en/ Date last accessed: January 21,2008.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
4. Agustí AG. COPD a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005; 99: 670-682
5. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration*. 2006;73(3):296-305.
6. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, et al. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest*. 2006;129(6):1531-9.
7. Nathell L, Nathell M, Malmberg P, et al. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. *Respir Res*. 2007 4;8:89.
8. Tantucci C, Pinelli V, Cossi S, et al; The SARA Study Group. Reference values and repeatability of inspiratory capacity for men and women aged 65-85. *Respir Med*. 2006; 100(5):871-7.
9. Tantucci C, Donati P, Nicosia F, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008; 102(4):613-9.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012.
11. Briggs A, Spencer M, Wang H, et al. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2008 14;168(1):71-9.
12. Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest*. 2007;132(1):135-40.
13. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007; 131(4):1058-67.
14. Carolan BJ, Harvey BG, De BP, et al. Decreased expression of intelectin 1 in the human airway epithelium of smokers compared to nonsmokers. *J Immunol*. 2008;181(8):5760-7.
15. O'Donnell DE, Scirba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest*. 2006;130(3):647-

- 56.
16. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89.
17. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax.* 2006;61(10):854-62.
18. Perng DW, Wu CC, Su KC, et al. Additive benefits of tiotropium in COPD patients treated with long-acting beta agonists and corticosteroids. *Respirology.* 2006;11(5):598-602.
19. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146(8):545-55.
20. Fan Chung K. Phosphodiesterase inhibitors in airways disease. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533(1-3):110-7.
21. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(2):154-61.
22. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3).

## ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

Συντονίστρια: **Μ Παραρά**

### Εισαγωγή

Η μεταγγισιοθεραπεία ή αλλιώς ιατρική των μεταγγίσεων είναι ένας κλινικοεργαστηριακός κλάδος της ιατρικής, για την άσκηση του οποίου απαιτούνται θεωρητικές γνώσεις αλλά και ευχέρεια στην χρήση μηχανημάτων και τεχνικών.

Τα τελευταία χρόνια η αναζήτηση της «ασφαλέστερης μετάγγισης» απαλλαγμένης από τους κινδύνους μετάδοσης νοσήματος στον μεταγγιζόμενο ασθενή, οδήγησε στην ανάπτυξη νέων τεχνολογιών.<sup>1</sup> Μεγάλη πρόοδος έχει επιτευχθεί στην αδρανοποίηση γνωστών και αγνώστων παθογόνων στα μεταγγιζόμενα προϊόντα αίματος. Ο υποχρεωτικός –βάσει Νομοθεσίας- έλεγχος στην χώρα μας στο μεταγγιζόμενο αίμα αφορά τους ιούς HIV, HBV, HCV, HTLV και την ωχρά σπειροχαίτη.

Ο έλεγχος της παρουσίας νέων ιών, μικροβίων ή παρασίτων, με διαρκώς πιο βελτιωμένες τεχνικές, όπως οι μοριακές, δεν μηδενίζουν τον κίνδυνο μετάδοσης νοσήματος. Εξ' άλλου δεν υπάρχουν ακόμη αντιδραστήρια για τον έλεγχο των ιών H5N1, Chikungunya, δυτικού Νείλου και άλλων βακτηριδίων ή παρασίτων που μεταδίδονται με την μετάγγιση.<sup>2</sup>

Η χρησιμοποίηση ριβοφλαβίνης ή ψωραλενίων και ακτινοβολίας επιτυγχάνει την αδρανοποίηση ιών, βακτηριδίων, παρασίτων, T-λεμφοκυττάρων στις μεταγγιζόμενες μονάδες πλάσματος και αιμοπεταλίων.<sup>3</sup> Ήδη υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα με επιτυχή αποτελέσματα, τα οποία συγκρίνονται με την κλασική αδρανοποίηση των προϊόντων αίματος με ακτινοβολία.

Το θέμα της αδρανοποίησης γνωστών και αγνώστων παθογόνων στα μεταγγιζόμενα προϊόντα αίματος, επιλέχθηκε να αναπτυχθεί στο πλαίσιο του Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου της Ε.Ε.Π.Ν.Ε. ως ένα από τα νεότερα επιτεύγματα στο πεδίο των μεταγγίσεων.

Η αναζήτηση και ο καθορισμός των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων με <sup>4</sup> μοριακές τεχνικές είναι ένα άλλο μεγάλο κεφάλαιο νέων γνώσεων στην ανοσοαιματολογία.

Οι χρησιμοποιούμενες κλασικές ορολογικές μέθοδοι συχνά αποτυγχάνουν στον καθορισμό της ομάδος αίματος ABO και Rhesus, αλλά και άλλων αντιγονικών συστημάτων.<sup>5</sup> Αυτό το πρόβλημα παρατηρείται σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς, στην αναζήτηση ομοζυγών του αντιγόνου D του συστήματος Rhesus, σε ασθενείς με θετική άμεση δοκιμασία Coombs, στην διακρίβωση ποικιλιών Rhesus κ.α.

Στο Τμήμα Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» έχουν αναπτυχθεί μοριακές τεχνικές αναζήτησης και ταυτοποίησης αδιευκρίνιστων ομάδων αίματος με τις κλασικές ορολογικές τεχνικές.<sup>6</sup>

Στόχος μας είναι η ελαχιστοποίηση ασυμβατότητας κατά την μετάγγιση και ο ακριβέστερος καθορισμός των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. *Transfusion*. 2007 Dec;47(12):2338-47.
2. Bryant JB, Klein HG. Pathogen inactivation: the definitive safeguard for the blood supply. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:719-33
3. Fast LD, Dileone G, Li J et al. Functional inactivation of white blood cells by Mirasol treatment. *Transfusion*. 2006;46(4):642-8.
4. Daniels G, van der Schoot CE, Olsson ML. Report of the First International Workshop on molecular blood group genotyping. *Vox Sang*. 2005;88(2):136-42.
5. Hillyer CD, Shaz BH, Winkler AM et al. Integrating molecular technologies for red blood cell typing and compatibility testing into blood centers and transfusion services. *Transfus Med Rev*. 2008 Apr;22(2):117-32.
6. Avent ND, Martinez A, Flegel WA et al. The BloodGen project: toward mass- scale comprehensive genotyping of blood donors in the European Union and beyond. *Transfusion* 2007;47(suppl 1):40-46

# Αδρανοποίηση παθογόνων στα προϊόντα αίματος

Π Κουτσογιάννη

## SUMMARY

**KOUTSOGIANNI P. Pathogen Inactivation Of Blood Components.** During the last 20 years many blood safety interventions have been introduced in developed countries and the risk of transfusion transmitted infections is extremely low. However, the risk of bacterial contamination remains and a variety of other agents including emerging viruses and protozoa threaten the patients. Pathogen reduction of pooled plasma products has eliminated the risk of transfusion transmitted infections. There are now available methods that damage nucleic acids, inactivate pathogens contaminating blood components and can be used for cellular blood products. Pathogen inactivated platelets and plasma are used in Europe, but not in North America. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 440-447, 2009.**

**Key words:** Pathogen inactivation, Pathogen reduction, Blood supply safety.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία 20 χρόνια στις ανεπτυγμένες χώρες έχουν υπάρξει πολλές παρεμβάσεις που αφορούν την ασφάλεια του αίματος και ο κίνδυνος μετάδοσης λοιμώξεων μέσω των μεταγγίσεων είναι εξαιρετικά χαμηλός. Ωστόσο ο κίνδυνος βακτηριακής επιμόλυνσης παραμένει και μια πληθώρα άλλων παραγόντων, που περιλαμβάνουν αναδυόμενα παθογόνα και πρωτόζωα, απειλούν τους ασθενείς. Η αδρανοποίηση των παθογόνων σε δεξαμενές πλάσματος έχει εξαλείψει τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων. Υπάρχουν πλέον μέθοδοι που καταστρέφουν τα νουκλεϊνικά οξέα, αδρανοποιούν τα παθογόνα στα προϊόντα αίματος και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κυτταρικά προϊόντα αίματος. Πλάσμα και αιμοπετάλια που έχουν αδρανοποιηθεί χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη, αλλά όχι στη Βόρεια Αμερική. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 440-447, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Αδρανοποίηση παθογόνων, Ασφάλεια αίματος.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κύριο μέλημα της ιατρικής των μεταγγίσεων ήταν πάντα η ασφάλεια του μεταγγιζόμενου αίματος. Τα

μέτρα που λαμβάνονται σήμερα για την προστασία των ασθενών από λοιμώξεις που είναι συνέπεια μετάγγισης, είναι η προσεκτική επιλογή των αιμοδοτών και ο έλεγχος για λοιμώδεις παράγοντες. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, στις περισσότερες χώρες ο έλεγχος αφορά τους ιούς HIV, HBV, HCV και το τρεπτόνημα το ωχρόν, αίτιο της σύφιλης.



Άλλοι παράγοντες όπως τα πλασμώδια(ελονοσία), το τρυπανόσωμα cruzi (v.Chagas) και ο ιός του Δυτικού Νείλου(WNV) ελέγχονται σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές. Άλλοι παράγοντες, όπως οι ιοί EBV και CMV, ελέγχονται όταν τα προϊόντα προορίζονται για χρήση από συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Μερικοί παράγοντες, αν και αναγνωρίζεται η δυνατότητά τους να προκαλέσουν συμπτώματα στους λήπτες, όπως οι ιοί HTLV-I/II και τα Gram θετικά και αρνητικά βακτήρια, ελέγχονται σποραδικά στις διάφορες χώρες. Ακόμα υπάρχουν παθογόνα για τα οποία δεν υπάρχουν μέθοδοι ελέγχου, όπως τα prions που προκαλούν την νόσο variant Creutzfeld-Jacob (1).

Παρά την συνεχή βελτίωση των τεχνικών ελέγχου το πρόβλημα του «παραθύρου», δηλαδή του διαστήματος που μεσολαβεί από την χρονική στιγμή που μολύνεται ο δότης μέχρι την στιγμή που τα διαγνωστικά τεστ είναι ικανά να ανιχνεύσουν τον λοιμογόνο παράγοντα, παραμένει. Τα διαγνωστικά τεστ δεν είναι αξιόπιστα κατά την περίοδο πριν την ορομετατροπή, ενώ ακόμη και τα τεστ που ελέγχουν άμεσα τον ιό, όπως το HbsAg, έχουν ουδό ευαισθησίας με αποτέλεσμα μολυσμένα προϊόντα να διαφεύγουν του ελέγχου. Οι νεότερες τεχνικές και ιδιαίτερα οι μοριακές τεχνικές μείωσαν το «παραθύρο» αλλά δεν το μηδένισαν. Πριν από την εφαρμογή των μοριακών τεχνικών (NAT) στον έλεγχο του αίματος, στις ΗΠΑ η συχνότητα μετάδοσης ιών μέσω μετάγγισης ήταν 1:100.000 για τον HCV, 1:63.000 για τον HBV και 1:680.000 για τον HIV. Όπως φαίνεται και στον πίνακα 1 μετά την εφαρμογή των τεχνικών NAT, ο υπολειπόμενος κίνδυνος, αν και διαφέρει μεταξύ των χωρών, είναι πολύ μικρός και ανέρχεται για τους ιούς HIV και HCV σε 1 ανά μερικά εκατομμύρια. (2)

Η βακτηριακή επιμόλυνση, είναι στις προηγμένες χώρες, η πλέον σημαντική παρενέργεια των μεταγγίσεων. Όσον αφορά τα αιμοπετάλια, λόγω της αποθήκευσής τους σε θερμοκρασία περιβάλλοντος συμβαίνει με συχνότητα 1:2000-1:4000, ενώ σήψη επιπλέκει περίπου 1:50.000 μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Ο έλεγχος βασίζεται συνήθως σε καλλιέργειες που είναι χρονοβόρες και συχνά τα αποτελέσματα γίνονται γνωστά αφού έχουν μεταγγισθεί τα αιμοπετάλια(3).

Τη μεγαλύτερη ανησυχία των ειδικών αποτελεί η σιωπηλή εμφάνιση ενός νέου παράγοντα, όπως ο HIV, του οποίου η αναγνώριση και η ανάπτυξη μεθόδου ελέγχου θα καθυστερήσει και εν τω μεταξύ οι ασυμπτωματικοί φορείς θα συνεχίσουν να αιμοδοτούν, με συνέπεια η λοίμωξη να εξαπλώνεται μέσω των μεταγγίσεων. Πρόσφατα παραδείγματα αποτελούν η επιδημία του WNV στις ΗΠΑ και του πυρετού Chikungunya στο νησί της Ρεουνιόν στον Ινδικό Ωκεανό, που είχαν επίδραση στην ασφάλεια των μεταγγίσεων.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες όμως η κατάσταση είναι διαφορετική. Περίπου 13 εκατομμύρια μονάδων αίματος παγκοσμίως δεν ελέγχονται για HCV, HBV και HIV, κυρίως σε χώρες όπου υπάρχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά φορέων.

Ο τρόπος που προσπαθούμε να αποτρέψουμε τις λοιμώξεις μετά μετάγγιση παρουσιάζει μειονεκτήματα διότι:

- Μπορεί να εφαρμοσθεί μόνον για τα γνωστά παθογόνα
- Δεν εξετάζει ή δεν μπορεί να αποτρέψει όλες τις μεταδιδόμενες με τη μετάγγιση λοιμώξεις
- Σε περιπτώσεις εμφάνισης νέου παράγοντα είναι δυνατόν ασθενείς να νοσήσουν πριν ληφθούν μέτρα για τον περιορισμό της μετάδοσης του λοιμογόνου παράγοντα
- Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για τον έλεγχο των βακτηριακά επιμολυσμένων προϊόντων είναι ανεπαρκείς
- Πολλοί αιμοδοτές που δεν αποτελούν κίνδυνο για τους ασθενείς αποκλείονται προσωρινά ή μόνιμα λόγω ανακριβειών των τεστ που χρησιμοποιούνται ή λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού που έχουν τεθεί(4).

Η διεθνής κοινότητα θα πρέπει να επιλέξει είτε να περιμένει να εμφανισθεί το πρόβλημα και μετά να εφαρμόσει ελέγχους με κίνδυνο να προσβληθούν στο μεταξύ αρκετά άτομα, είτε να αρχίσει ελέγχους για όλα τα πιθανά μεταδιδόμενα παθογόνα με εξαιρετικά υψηλό χρηματικό κόστος(5).

Οι τεχνικές αδρανοποίησης των παθογόνων προσφέρουν μια εναλλακτική λύση.Ο όρος «αδρανοποι-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Υπολειπόμενος κίνδυνος μετάδοσης μετα NAT

| ΙΟΣ | ΓΑΛΛΙΑ       | ΓΕΡΜΑΝΙΑ     | ΑΓΓΛΙΑ      | ΗΠΑ         |
|-----|--------------|--------------|-------------|-------------|
| HIV | 1:3.150.000  | 1:10.753.696 | 1:5.200.000 | 1:2.135.000 |
| HCV | 1:10.000.000 | 1:1.157.414  | 1:2.700.000 | 1:1.935.000 |
| HBV | 1:640.000    | 1:1.582.571  | 1:120.000   | 1:205.000   |

ηση» παθογόνων χρησιμοποιείται ευρύτατα, αλλά ουσιαστικά πρόκειται για «μείωση» παθογόνων. Τα μέτρα εξάλειψης των παθογόνων εκτιμώνται από την ικανότητα της μεθόδου να προκαλέσει λογαριθμική μείωση του παράγοντα σε καλλιέργειες, ενώ είναι δύσκολο να αποδειχθεί η απουσία μετάδοσης με κλινικές μελέτες. Η αδρανοποίηση παθογόνων σε αναφέρεται σε μια μεθοδολογία αλλά σε διαφορετικές μεθόδους φυσικές, χημικές ή φωτοχημικές(3).

#### ΑΡΧΕΣ ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ

Ήδη από το 1948, εφαρμόζονται τεχνικές παστερίωσης για την αδρανοποίηση ιών στην παρασκευή λευκωματίνης από το πλάσμα. Οι σύγχρονες τεχνικές αδρανοποίησης δρουν άμεσα στα παθογόνα είτε στοχεύοντας τις λιπιδιακές τους μεμβράνες είτε επεμβαίνοντας στα νουκλεϊνικά τους οξέα. Η αδρανοποίηση έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για πολλά παθογόνα όπως βακτήρια, πρωτόζωα και ιούς. Αλλά δεν υπάρχει μια μόνη μέθοδος που θα καταστρέψει όλα τα παθογόνα στο ολικό αίμα ή σε όλα τα προϊόντα αίματος διατηρώντας παράλληλα την λειτουργικότητά τους. Ακόμη δεν υπάρχει μέθοδος που να δρα στα βακτηρικά σπόρια, στις ενδοτοξίνες ή στα prions, το αίτιο της νόσου variant Creutzfeld-Jacob(6).

Σύμφωνα με το FDA, οι ιδανικοί μέθοδοι αδρανοποίησης θα πρέπει:

- να απομακρύνουν ή να αδρανοποιούν όλα τα είδη των μικροοργανισμών χωρίς να εισάγουν νεοαυτιγόνα ή να μειώνουν την λειτουργικότητα ή τη διάρκεια ζωής ενός προϊόντος.
- δεν θα πρέπει να παραμένουν υπολείμματα των ουσιών που χρησιμοποιούνται για την αδρανοποίηση ή προϊόντα διάσπασης τους.
- Ο συνολικός κίνδυνος από τα αδρανοποιημένα προϊόντα θα πρέπει να είναι μικρότερος από τον κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων μέσω μετάγγισης του αρχικού προϊόντος και αυτό να αποδεικνύεται από καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.
- το κόστος θα πρέπει πάντα να υπολογίζεται για κάθε νέα μεθοδολογία που εφαρμόζεται(7).

Πολλές μέθοδοι έχουν περιγραφεί και βρίσκονται σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και εφαρμογής. Διαφέρουν ως προς τα βιολογικά και χημικά χαρακτηριστικά, τους μεταβολίτες, το είδος και την ικανότητα λογαριθμικής μείωσης των παθογόνων που έχουν. Θα περιγραφούν στη συνέχεια οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ή πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στο εγγύς μέλλον.

#### SOLVENT-DETERGENT(S-D)

Η μέθοδος δρα καταστρέφοντας τη μεμβράνη του περιβλήματος των ιών και βακτηρίων. Χρησιμοποιούνται μείγματα οργανικών διαλυτών και μη-ιονικών απορρυπαντικών, με πλέον συχνά χρησιμοποιούμενο τον συνδυασμό tri-(n-butyl)-phosphate (TNBP) και Triton X-100 που θα πρέπει να απομακρυνθεί μετά την κατεργασία των προϊόντων. Η μεθοδολογία χρησιμοποιείται από το 1984 στην παρασκευή συμπυκνωμένων παραγόντων πήξεως και από το 1987 εφαρμόστηκε σε δεξαμενές πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος. Η μέθοδος είναι αποτελεσματική για ιούς με περίβλημα λιπιδίων όπως οι HIV, HBV, HCV, EBV, CMV, ενώ δεν είναι αποτελεσματική για τους HAV, Parvo-B19, και HEV. Η συγκέντρωση των παραγόντων της πήξεως στο πλάσμα που έχει υποστεί επεξεργασία (SD-FFP) θεωρείται ικανοποιητική, αν και μειώνονται η πρωτεΐνη S και α2-αντιπλάσμινη.

Κατά την χρονική περίοδο 1991-1995 χρησιμοποιήθηκαν 2x 10<sup>6</sup> μονάδες SD-FFP χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Η μεθοδολογία έχει έγκριση για εφαρμογή στις ΗΠΑ και Ευρώπη. Η αναφορά όμως θρομβώσεων και θανάτων σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος που έλαβαν SD-FFP είχε σαν αποτέλεσμα την απόσυρση του προϊόντος από τις ΗΠΑ το 2002.

Η SD μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στην Ευρώπη διαφέρει σε μερικά σημεία από αυτή που χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ, δεν έχει παρουσιάσει ανάλογα προβλήματα και χρησιμοποιείται ευρέως σε αρκετές χώρες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αδρανοποίηση του πλάσματος και των προϊόντων του, ενώ καταστρέφει την μεμβράνη των κυττάρων και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αιμοπετάλια και ερυθρά(8).

#### ΚΥΑΝΟΥΝ ΤΟΥ ΜΕΘΥΛΕΝΙΟΥ (MB)

Το Κυανούν του μεθυλενίου (methylene blue-MB) παρήχθη το 1876 από τον Caro και χρησιμοποιήθηκε για την αδρανοποίηση παθογόνων στο πλάσμα το 1991. Ο τρόπος δράσης του εξαρτάται από την συγκέντρωση Mg<sup>2+</sup> και μπορεί να συνδεθεί εξωτερικά με την έλικα του DNA ή να παρεμβληθεί μεταξύ των δύο τμημάτων της διπλής έλικας του DNA. Η έκθεση του MB σε φώς στα 620-670nm προκαλεί φωτοδυναμικές αλληλεπιδράσεις. Ακόμη είναι δυνατόν να συνδεθεί με τις πρωτεΐνες του πυρήνα των ιών, ενώ προκαλεί βλάβες σε βακτήρια και στις πρωτεΐνες των ερυθροκυτταρικών μεμβρανών. Η υπολειπόμενη χρωστική είναι δυνατόν να μειωθεί περαιτέρω με φίλτράρισμα.

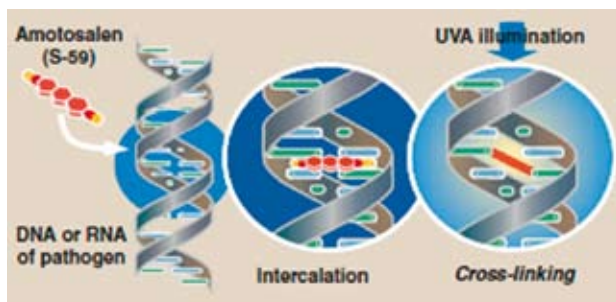
Αυτή η μεθοδολογία έχει αποδειχθεί ότι αδρανοποιεί τους περισσότερους ιούς με περίβλημα, ενώ οι ιοί χωρίς περίβλημα και ειδικά ο HAV όπως και τα βακτήρια και πρωτόζωα δεν απομακρύνονται ικανοποιητικά. Η κατεργασία του πλάσματος με MB έχει σαν αποτέλεσμα απώλεια κατά 10% αρκετών παραγόντων πήξεως και ειδικότερα του FVIII και του ινωδογόνου(9).

Εφαρμόζεται σε μεμονωμένες μονάδες και πλάσμα που έχει υποστεί επεξεργασία με κυανού του μεθυλενίου χρησιμοποιείται στην Ευρώπη από το 1992 ενώ μέχρι το 2000 είχαν μεταγγισθεί 2 εκατομμύρια μονάδες πλάσματος χωρίς μείζονες παρενέργειες. Στο Βέλγιο και στην Μ. Βρετανία χρησιμοποιείται, αλλά δεν έχει λάβει έγκριση για την Γερμανία λόγω πιθανών παρενεργειών. Από την χρήση του έχουν παρατηρηθεί διάρροια, έμετος και γαστρίτιδα(3).

### AMOTOSALEN

Το amotosalen(γνωστό και ως S-59) είναι ένα συνθετικό ψωραλένιο που δημιουργήθηκε ειδικά για την αδρανοποίηση παθογόνων στα προϊόντα αίματος. Τα ψωραλένια είναι φυσικά μόρια που υπάρχουν σε φυτά και έχουν την ικανότητα να διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες και τα καψίδια των ιών. Το S-59 όταν εκτεθεί σε φως συνδέεται με το DNA ή RNA, σχηματίζει δεσμούς και αναστέλλει την ικανότητα πολλαπλασιασμού τους με συνέπεια τον θάνατο του παθογόνου. Έχει δράση σε ιούς με ή χωρίς περίβλημα, πρωτόζωα, Gram (+) και Gram (-) βακτήρια και λευκοκύτταρα που περιέχονται στα προϊόντα αίματος.

Το S-59 χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με UV-A για την αδρανοποίηση παθογόνων σε αιμοπετάλια και πλάσμα. Μετά την φωτοενεργοποίηση παράγονται υποπροϊόντα του S-59 που πρέπει να απομακρυνθούν. Η εταιρεία Cerus έχει αναπτύξει το ανάλογο σύστημα γνωστό ως INTERCEPT Blood System που παρουσιάζεται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1.

Έχουν δημοσιευθεί πολλές in vitro και in vivo μελέτες που αφορούν την επίδραση αυτής της τεχνικής αδρανοποίησης στα αιμοπετάλια. Έχει παρατηρηθεί μείωση κατά 8-10% του αριθμού των αιμοπεταλίων που περιέχονται στους ασκούς όπως και μικρή πτώση του pH (10). Ακόμη παρατηρήθηκε μείωση της γλυκόζης και αύξηση της LDH κατά την αποθήκευση των αιμοπεταλίων(11). Έχουν δημοσιευθεί δύο μεγάλες in vivo μελέτες, η euroSPRITE (S-59 Platelet Recovery In Thrombocytopenia) στην Ευρώπη και η SPRINT (S-59 Platelet Recovery In Thrombocytopenia) στις ΗΠΑ με παρόμοια αποτελέσματα. Η μελέτη SPRINT αφορούσε 645 θρομβοπενικούς ογκολογικούς ασθενείς στους οποίους δόθηκαν είτε αιμοπετάλια αφαίρεσης που είχαν επεξεργαστεί με S-59 + UV-A είτε κανονικά αιμοπετάλια και εκτιμήθηκε η ασφάλεια και η αιμοστατική τους ικανότητα. Η μελέτη euroSPRITE αφορούσε 103 ασθενείς και σχεδιάστηκε ανάλογα. Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς που έλαβαν αδρανοποιημένα αιμοπετάλια χρειάστηκαν περισσότερες μονάδες και η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων των ασθενών μετά την μετάγγιση ήταν μικρότερη. Όσον αφορά την εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων, οι δυο τύποι αιμοπεταλίων αποδείχθηκαν ισοδύναμα αποτελεσματικοί και στις δύο μελέτες. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες ή εμφάνιση νεοαντιγόνων(12,13).

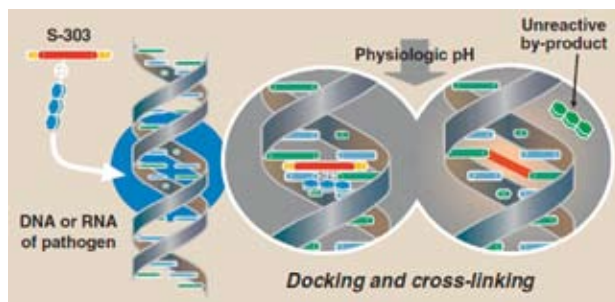
Όσον αφορά την εφαρμογή αυτής της μεθόδου αδρανοποίησης στο FFP, μελέτες φάσης III έδειξαν ότι η ποσότητα των παραγόντων της πήξεως μειώθηκε οριακά(14). Σε κλινικές μελέτες όμως, που αφορούσαν ασθενείς με συγγενείς και επίκτητες ελλείψεις παραγόντων πήξεως και ασθενείς με Θρομβωτική Πορφύρα αυτός ο τύπος πλάσματος παρουσίασε ικανοποιητική λειτουργικότητα(15).

### S-303

Το S-303(Helix) ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται FRALE(Frangible Anchor Linker Effectors). Είναι μια ουσία που συνδέεται με το DNA ή το RNA και σχηματίζει δεσμούς. Η ενεργοποίηση και σύνδεση του μεταξύ των ελίκων συμβαίνει όταν το S-303 μεταφέρεται από χαμηλό pH στο ουδέτερο pH του αίματος με αποτέλεσμα υδρόλυση και σχηματισμό του S-300 που άμεσα μεταβολίζεται και απεκκρίνεται(Εικόνα 2). Ακολουθεί ένα στάδιο απομάκρυνσης του μη-συνδεδεμένου προϊόντος αποδόμησης, ενώ το υπόλοιπο συνδεδεμένο προϊόν αποδόμησης βρίσκεται στα ερυθρά, χωρίς να επηρεάζει τη λειτουργία τους. Εκτός από τα νουκλεϊνικά οξέα, το S-303 συνδέεται με μεμβράνες και άλλες πρωτεΐνες(3).

Έχει χρησιμοποιηθεί για την αδρανοποίηση παθο-





Εικόνα 2.

γόνων στα ερυθρά και είναι αποτελεσματικό σε ιούς, βακτήρια και πρωτόζωα και τοξικολογικές μελέτες έχουν αποδείξει την ασφάλειά του. Σε *in vitro* μελέτες τα επεξεργασμένα με S-303 ερυθρά δεν παρουσίασαν ουσιαστικές διαφορές με τα ερυθρά ελέγχου όσον αφορά την Hb πλάσματος, το ATP, το 2,3-DPG, τη γλυκόζη και το γαλακτικό οξύ.

Οι αρχικές κλινικές μελέτες ήταν ενθαρρυντικές, αλλά σε μελέτες φάσης III μερικοί ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα έναντι των επεξεργασμένων με S-303 ερυθρών και οι μελέτες διεκόπησαν (16). Έχουν γίνει πλέον αλλαγές στην μεθοδολογία και το S-303 ελέγχεται εκ νέου σε κλινικές μελέτες.

### PEN 110

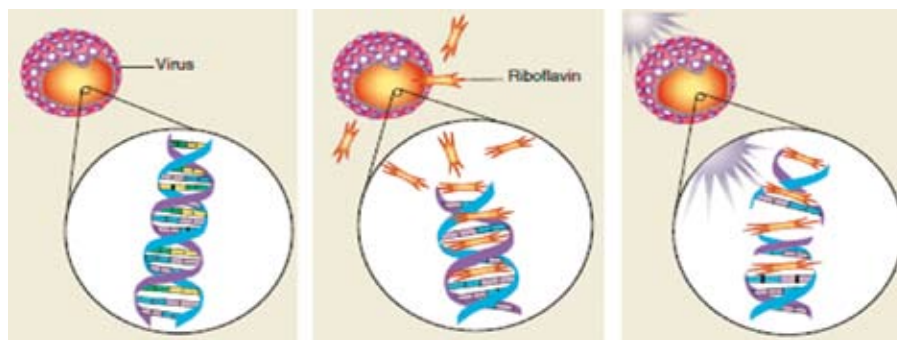
Το PEN 110 είναι ένα πολύ μικρό μόριο που συνδέεται με τα νουκλεϊνικά οξέα. Η ενεργή του μορφή μπορεί να ανοίξει τον ιμιδαζολικό δακτύλιο της γουανίνης και έτσι το νουκλεϊνικό οξύ γίνεται ανενεργό. Έχει χρησιμοποιηθεί για την αδρανοποίηση παθογόνων στα ερυθρά. Η μεθοδολογία που ονομάζεται INACTINE προσθέτει PEN 110 σε συγκέντρωση 0.1% (vol/vol), τα ερυθρά επωάζονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 6 ώρες και στη συνέχεια το PEN 110

απομακρύνεται με πλύσιμο με NaCl. Το PEN 110 έχει αποδειχθεί ικανό να αδρανοποιεί ιούς και βακτήρια. Η ικανότητα αδρανοποίησης σε υψηλές συγκεντρώσεις βακτηρίων δεν έχει αποδειχθεί και χρειάζονται περισσότερες μελέτες.

Σε κλινικές μελέτες τα ερυθρά που έχουν επεξεργασθεί με PEN 110 παρουσιάζουν μειωμένη ATP, ενώ όσον αφορά την αιμόλυση, το 2,3-DPG και την κατανάλωση γλυκόζης δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές από τα μη-επεξεργασμένα ερυθρά. Σε δυο μελέτες ελέγχθηκε *in vivo* η χρήση των PEN 110 ερυθρών. Στην πρώτη μελέτη επαναμεταγγίσθηκαν επεξεργασμένα ερυθρά σε υγιείς ενήλικες. Τα ερυθρά μετά την επεξεργασία αποθηκεύτηκαν για 42 ή 35 ημέρες, ραδιοσημάνθηκαν και μεταγγίσθηκαν. Ελέγχθηκε η επιβίωση τους στις 24 ώρες που δεν παρουσίασε διαφορά από τα μη-επεξεργασμένα ερυθρά ελέγχου(17). Στη δεύτερη μελέτη μετά από επεξεργασία και αποθήκευση 28 ημερών και ραδιοσημάνση τα ερυθρά μεταγγίσθηκαν σε υγιείς ενήλικες. Η επιβίωση των PEN 110-ερυθρών στις 24 ώρες ήταν παρόμοια των ερυθρών ελέγχου(18). Δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη νεοαντιγόνων για το σύντομο χρονικό διάστημα πραγματοποίησης(28 και 56 ημέρες) των μελετών. Αντίθετα μια μελέτη φάσης III που θα εκτιμούσε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των PEN 110-ερυθρών σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία σταμάτησε λόγω ανάπτυξης ανοσολογική αντίδρασης στα επεξεργασμένα ερυθρά(19).

### ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ

Η Ριβοφλαβίνη ή βιταμίνη B2 είναι γνωστή από 70ετία και αποδειχθεί από πολλές μελέτες ότι είναι ασφαλής ένωση. Η ριβοφλαβίνη αντιδρά με το φως και παράγονται ρίζες υπεροξειδίων O<sub>2</sub> και HO<sub>2</sub> που καταστρέφουν τα νουκλεϊνικά οξέα, όπως φαίνεται στην εικόνα 3. Ο συνδυασμός ριβοφλαβίνης και φωτός



Εικόνα 3.



έχει χρησιμοποιηθεί για την αδρανοποίηση παθογόνων σε αιμοπετάλια και πλάσμα, ενώ όσον αφορά τα ερυθρά συνεχίζεται η έρευνα.

Οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί, αφορούν κυρίως την επεξεργασία αιμοπεταλίων με συνδυασμό ριβοφλαβίνης και UV. Στις μελέτες παρατηρήθηκε μείωση του pO<sub>2</sub>, της γλυκόζης, της p-σελεκτίνης, του γαλακτικού οξέος και του pH. Αν και παρατηρούνται αλλαγές, οι τιμές παραμένουν εντός των αποδεκτών ορίων, ώστε τα αιμοπετάλια να είναι λειτουργικά(20).

Αν και η ριβοφλαβίνη θεωρείται ασφαλής, δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλή τα φωτο-προϊόντα που παράγονται διότι δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα τοξικολογικών μελετών για το σύστημα Mirasol PRT που χρησιμοποιεί αυτή την μεθοδολογία. Η τοξικότητα εκτιμήθηκε in vitro και in vivo σε μελέτες σε ζώα και δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα σχετιζόμενη με την επεξεργασία(21).

Η ριβοφλαβίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την αδρανοποίηση ιών όπως του HIV, του WNV και του Parvo B19 αλλά και αρκετών gram (+) και gram (-) βακτηρίων.

### GVHD ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Όλες οι τεχνικές αδρανοποίησης που επιδρούν στα νουκλεϊνικά οξέα, αν και δεν σχεδιάστηκαν με αυτό το σκοπό, αδρανοποιούν επίσης και τα λευκοκύτταρα που μπορούν να προκαλέσουν GVHD μετά μεταγγιση (TA-GVHD). Η λευκαφαίρεση των προϊόντων αίματος δεν προστατεύει τους ασθενείς από το TA-GVHD, το οποίο στο 90% των περιπτώσεων είναι θανατηφόρο. Για την πρόληψη του θα πρέπει να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξη GVHD και να λαμβάνουν προϊόντα αίματος που θα έχουν γ-ακτινοβοληθεί ώστε τα T-λεμφοκύτταρα που περιέχονται να μην είναι ενεργά.

Μελέτες σε ποντίκια απέδειξαν ότι η χρήση amotosalen ή PEN 110 ή ριβοφλαβίνης για την αδρανοποίηση

των προϊόντων αίματος αποτρέπει την εμφάνιση GVHD(8). Έτσι θεωρητικά η αδρανοποίηση θα μπορούσε να αντικαταστήσει την ακτινοβολήση και να υπάρξει καθολική προστασία των ασθενών από τον κίνδυνο εμφάνισης GVHD.

### ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Οι τεχνικές αδρανοποίησης που περιγράφηκαν και άλλες που βρίσκονται σε πρώιμα στάδια μελετών, αποδεικνύουν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για απόλυτα ασφαλείς μεταγγίσεις. Στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι τεχνικές αδρανοποίησης και τα προϊόντα αίματος στα οποία μπορούν να εφαρμοσθούν.

Από τις τεχνικές αδρανοποίησης στην κλινική πράξη εφαρμόζονται αυτές που χρησιμοποιούν Solvent –Detergent, Methylene Blue, S-59 και ριβοφλαβίνη. Το πλάσμα είναι το προϊόν για το οποίο υπάρχει η μεγαλύτερη εμπειρία. Η εφαρμογή της τεχνικής Solvent –Detergent(SD) σε δεξαμενές πλάσματος έχει αποδειχθεί ασφαλής, εφαρμόζεται χρόνια και έχει λάβει έγκριση στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Κυκλοφορούν τρία βιο-φαρμακευτικά προϊόντα, το ευρωπαϊκό (Octaplas), το νοτιοαφρικανικό (Bioplasma FDP) και το αμερικανικό (PLAS+SD) που όμως έχει αποσυρθεί από την αγορά. Η εμπειρία από την εφαρμογή της μεθόδου SD σε μεμονωμένες μονάδες πλάσματος είναι μικρή.

Η εφαρμογή της μεθόδου Methylene Blue (MB) από την εταιρεία Maco Pharma (Theraflex-MB plasma) σε μονάδες πλάσματος έχει έγκριση στην Ευρώπη και εφαρμόζεται σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες, μεταξύ των οποίων και σε μικρή κλίμακα σε ένα Κέντρο στη χώρα μας.

Το σύστημα INTERCEPT από την εταιρεία Cerus που χρησιμοποιεί S-59 και UVA έχει έγκριση στην Ευρώπη για εφαρμογή σε αιμοπετάλια από το 2002 και στο πλάσμα από το 2006. Παρόμοια το σύστημα Mirasol PRT της εταιρείας Gambro που χρησιμοποιεί

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Τεχνικές αδρανοποίησης και προϊόντα που εφαρμόζονται

|   | ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ                                    | ΠΛΑΣΜΑ               | ΑΜΠ                  | ΕΡΥΘΡΑ                 |
|---|---|----------------------|----------------------|------------------------|
| ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ        | SOLVENT-DETERGENT<br>METHYLENE BLUE                       | ΝΑΙ<br>ΝΑΙ           | ΟΧΙ<br>ΟΧΙ           | ΟΧΙ<br>ΟΧΙ             |
| ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΝΟΥΚΛΕΙΝΙΚΑ ΟΞΕΑ | AMOTOSALEN(S59)<br>ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ<br>FRALE(S303)<br>INACTINE | ΝΑΙ<br>ΝΑΙ<br>?<br>? | ΝΑΙ<br>ΝΑΙ<br>?<br>? | ΟΧΙ<br>?<br>ΝΑΙ<br>ΝΑΙ |

ριβοφλαβίνη, έχει λάβει έγκριση στην Ευρώπη για τα αιμοπετάλια από τον Οκτώβριο 2007 και για το πλάσμα από τον Αύγουστο 2008 (22).

Εκτός από τις τεχνικές που εφαρμόζονται στη βιομηχανία πλάσματος, όσες αφορούν μεμονωμένες μονάδες πλάσματος και αιμοπεταλίων δεν έχουν λάβει έγκριση για χρήση στη Βόρεια Αμερική. Επίσης δεν υπάρχει προς το παρόν εγκεκριμένη μέθοδος για την αδρανοποίηση παθογόνων στα ερυθρά. Οι λόγοι της καθυστέρησης εφαρμογής των τεχνικών αδρανοποίησης είναι:

- Η μεγάλη ασφάλεια των προϊόντων αίματος
- Η απουσία μιας μεθόδου που να εφαρμόζεται σε ολικό αίμα ή σε όλα τα προϊόντα
- Η επιτυχημένη αντιμετώπιση των αναδυόμενων παθογόνων με την ανάπτυξη νέων τεχνικών ελέγχου
- Η ανικανότητα των τεχνικών αδρανοποίησης που υπάρχουν να αδρανοποιήσουν όλα τα παθογόνα
- Η ανησυχία για τους πιθανούς απώτερους κινδύνους από τις υπολειπόμενες χημικές ουσίες στα προϊόντα μετά τη διαδικασία αδρανοποίησης
- Δεν έχει αποδειχθεί η αποδοτικότητα των μεθόδων συγκρινόμενη με την αποδοτικότητα μέτρων για την μείωση άλλων κινδύνων των μεταγγίσεων(3).

#### ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ

Οι Καναδικές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας οργάνωσαν τον Μάρτιο του 2007 μια διάσκεψη ειδικών με θέμα «Αδρανοποίηση παθογόνων: Λήψη αποφάσεων για νέες τεχνολογίες» ώστε να διατυπωθούν συστάσεις και να υπάρξει βοήθεια στην λήψη αποφάσεων(23).

Λόγω των πολύ χαμηλών ποσοστών των μεταδιδόμενων με το αίμα λοιμώξεων, οι ειδικοί δεν συνιστούν την άμεση εφαρμογή της αδρανοποίησης λόγω των πιθανών κινδύνων που αυτή θα προκαλέσει. Η ύπαρξη όμως των αναδυόμενων παθογόνων επιβάλλει την εφαρμογή της, όταν υπάρξει μια εφικτή και ασφαλής μέθοδος που θα αδρανοποιεί τα περισσότερα παθογόνα.

Πιστεύουν ότι τα ίδια κριτήρια ασφάλειας, δυνατότητας εφαρμογής και αποτελεσματικότητας θα πρέπει να εφαρμοσθούν για όλα τα προϊόντα. Ιδανική θα ήταν η μέθοδος που θα μπορούσε να εφαρμοσθεί σε όλα τα προϊόντα. Μέχρι όμως να υπάρξει δεν θα πρέπει να καθυστερήσει η εφαρμογή μεθόδου που θα πληροί τα κριτήρια και θα εφαρμόζεται σε ένα μόνον προϊόν.

Τα κριτήρια ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των μεθόδων τίθενται από τις εποπτευόμενες αρχές των χώρων. Θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία, οι μελέτες να

δημοσιεύονται ώστε να μπορούν να κριθούν και να δοθεί ιδιαίτερη σημασία στην τοξικότητα. Ακόμη συνιστούν να σχεδιασθούν μεγάλες μελέτες που να εξετάζουν την ασφάλεια των αδρανοποιημένων προϊόντων και μετά την έγκριση των μεθόδων, κατά την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη, διότι όσο πιο σπάνια είναι μια παρενέργεια, τόσο μεγαλύτερο πρέπει να είναι το δείγμα της μελέτης για να την αναδείξει.

Εάν αποφασισθεί η εφαρμογή μιας μεθόδου αδρανοποίησης, θα πρέπει να υπάρξει πιλοτική πριν από την καθολική εφαρμογή ώστε να λυθούν τα πιθανά προβλήματα και να συνοδεύεται από μελέτες κόστους-οφέλους.

Οι μέθοδοι αδρανοποίησης παθογόνων αποτελούν μια σημαντική προοπτική για την βελτίωση της ασφάλειας των μεταγγίσεων αλλά θα πρέπει να εφαρμοσθούν, αφού εξασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wendel S. Transfusion Transmitted infectious diseases. A global perspective. *Transfusion Today*; 2006, 66:4.
2. Lin L. and Corash L. Moving towards universal pathogen inactivation to safeguard against transfusion transmitted infections due to established and emerging pathogens. *Transfusion Today*; 2006, 66:14-15.
3. Klein H. Pathogen inactivation technology: cleansing the blood supply. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257: 224-237
4. McCullough J. Pathogen inactivation. A new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *Am J Clin Pathol* 2007;128:945-955
5. Webert KE, Cserti CM, Hannon J et al. Proceedings of a Consensus Conference: pathogen inactivation-making decisions about new technologies. *Transfus Med Rev.* 2008;22(1):1-34.
6. Staropoli Al. An inside look at pathogen-inactivation methods. *AABB news* 27/8/2008.
7. Epstein J, Vossal J. FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology. *Transfusion* 2003; 43:1347-50.
8. Pelletier JP, Transue S, Snyder EL. Pathogen inactivation techniques. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(1):205-42
9. Williamson LM, Cardigan R, Prowse CV. Methylene blue treated fresh-frozen plasma: what is its contribution to blood safety? *Transfusion* 2003; 43: 1322-9.
10. Moog R, Fröhlich A, Mayaudon V et al. In vitro evaluation of COM.TEC apheresis platelet concentrates using a preparation set and pathogen inactivation over a storage period of five days. *Journal of Clinical Apheresis* 2004; 19: 185-191.

11. Jansen GA, van Vliet HH, Vermeij H et al. Functional characteristics of photochemically treated platelets. *Transfusion* 2004; 44: 313–319.
12. McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood* 2004; 104: 1534–1541.
13. van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Blood* 2003; 101(6): 2426–2433.
14. Pinkoski T, et al. The INTERCEPT Blood System for plasma: process validation studies of coagulation factor activity and yield in two European blood centers. Abstract presented at American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, CA; December 4–7, 2004.
15. Corash L. Helinx technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in labile blood components: from theory to clinical application. *Transfusion and Apheresis Science* 2001; 25: 179–181.
16. Conlan MG et al. Antibody formation to S-303 treated RBCs in the setting of chronic RBC transfusion. Abstract No. 382. *Blood* 2004; 104: 112a.
17. Snyder E et al. Pathogen inactivated red blood cells using INACTINE technology demonstrates 24 hours post transfusion recovery equal to untreated red cells after 42 days of storage. Presented at the American Society of Hematology, 43rd Annual Meeting, Orlando, FL; December 2001.
18. AuBuchon JP, Pickard CA, Herschel LH et al. Production of pathogen-inactivated RBC concentrates using PEN110 chemistry: a phase I clinical study. *Transfusion* 2002; 42: 146–152.
19. Zavizion B, Serebryanik D, Chapman J et al. Inactivation of Gram-negative and Gram-positive bacteria in red cell concentrates using INACTINE PEN110 chemistry. *Vox Sanguinis* 2004; 87: 143–149.
20. Li J, de Korte D, Woolum MD et al. Pathogen reduction of buffy coat platelet concentrates using riboflavin and light: comparisons with pathogen-reduction technology-treated apheresis platelet products. *Vox Sanguinis* 2004; 87: 82–90.
21. Reddy HL, Dayan AD, Cavagnaro J et al. Toxicity testing of a novel Riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Transfusion Medicine Reviews*, 2008; Vol 22, No 2:133-153.
22. Solheim B. Pathogen reduction of blood components. *Transfusion and Apheresis Science*, 2008; 39: 75–82.
23. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007; 47: 2338-2347.

# Τυποποίηση αδιευκρίνιστων ομάδων με μοριακό έλεγχο

Ε Θεοχάρη

## SUMMARY

**THEOCHARI H. Molecular Typing Of Samples With Serologic Blood Grouping Discrepancies.** Blood group antigens are inherited, polymorphic, structural characteristics located on proteins, glycoproteins, or glycolipids on the outside surface of the red blood cell (RBC) membrane. The classical method of testing for blood group antigens and antibodies is hemagglutination. However hemagglutination has certain limitations: it is difficult to type RBCs from a patient who has recently received a transfusion or those that are coated with IgG and in cases of ABO or RhD discrepancies. In these cases, among others, we are facing serologic blood grouping discrepancies and the understanding of the molecular bases associated with many blood group antigens and phenotypes enables us to consider the identification of blood group antigens and antibodies using molecular approaches. Single nucleotide polymorphism detection is the most common molecular method for blood group genotyping, as the majority of the blood groups are the result of point mutations. In principle two PCR approaches are possible: a) Allele-specific amplification by a primer specific at its 3' end for a polymorphic nucleotide in combination with a consensus primer and b) Amplification of the region encompassing the SNP by consensus primers. On the other hand, several techniques do not aim for specific nucleotide polymorphisms but allow screening for aberrations occurring in longer stretches of a nucleotide sequence: DGGE, heteroduplex analysis and conventional sequencing have usually been utilized. Significant technical advances have been achieved in the implementation of high-throughput techniques in molecular genotyping with the use of DNA-array based approaches. Hemagglutination is the gold standard technique to type RBCs for the presence or absence of blood group antigens. PCR-based assays, used as an adjunct to hemagglutination, will be a powerful tool that could radically change approaches used to support patients in their transfusion needs. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 448-453, 2009.**

**Key words:** Blood group antigens, hemagglutination, discrepancies, molecular genotyping, PCR, SNPs.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αντιγόνα των ομάδων αίματος είναι κληρονομούμενα, πολυμορφικά, δομικά χαρακτηριστικά τα οποία βρίσκονται σε πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες ή γλυκολιπίδια της εξωτερικής επιφάνειας της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η κλασική μέθοδος ανίχνευσης τόσο των αντιγόνων των ομάδων αίματος όσο και των αντισωμάτων έναντι αυτών είναι η αιμοσυγκόλληση. Σαν



τεχνική έχει περιορισμούς καθώς υπάρχουν περιπτώσεις που αποτυγχάνει να δώσει σαφή και ξεκάθαρα αποτελέσματα όπως π.χ σε πολυμεταγγιζόμενους ή πρόσφατα μεταγγισμένους ασθενείς, σε ασθενείς με DAT(+), σε περιπτώσεις παραλλαγών του ABO ή RhD συστήματος κ.α. Στην εργαστηριακή ορολογία οι παραπάνω περιπτώσεις θεωρούνται ως αδιευκρίνιστες, με τις κλασικές μεθόδους, ομάδες αίματος κάτι που οδηγεί σε ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο, στο επίπεδο του DNA πια, δηλ. στην αναζήτηση του γονότυπου και όχι του φαινότυπου. Οι μοριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την τυποποίηση των αδιευκρίνιστων ομάδων αίματος βασίζονται κυρίως στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Καθώς η πλειονότητα των αντιγόνων των ομάδων αίματος είναι αποτέλεσμα σημειακών μεταλλάξεων, η ανίχνευση γνωστών σημειακών πολυμορφισμών αποτελεί τη συχνότερη μέθοδο επιλογής α) με SSP- PCR και β) με ενίσχυση όλης της περιοχής που περιλαμβάνει το SNP. Αρκετές τεχνικές δεν έχουν σαν στόχο συγκεκριμένους νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς αντίθετα επιτρέπουν τον έλεγχο εκτενέστερων παραλλαγών της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας. Οι σπουδαιότερες απ'αυτές είναι α) DGGE, β) ανάλυση ετεροδιμερών και γ) sequencing. Σημαντικές εξελίξεις έχουν επιτευχθεί στην προσπάθεια ανάπτυξης τεχνικών μεγάλης απόδοσης στη μοριακή γονοτύπηση ομάδων αίματος, κυρίως με την εισαγωγή των μικροσυστοιχιών. Η αιμοσυγκόλληση αποτελεί τη σταθερή και πλέον αποδεκτή τεχνική για την τυποποίηση ερυθρών που φέρουν ή δεν φέρουν συγκεκριμένα αντιγόνα στην επιφάνεια τους και εξακολουθεί να εξελίσσεται και να προτείνονται νέοι τρόποι για την ευκολότερη εφαρμογή της. Οι τεχνικές που βασίζονται στη PCR χρησιμοποιούνται σαν συμπληρωματικές της αιμοσυγκόλλησης και σίγουρα υπόσχονται να αποτελέσουν ένα δυναμικό εργαλείο στην υποστήριξη των ασθενών και των αναγκών τους στη μετάγγιση. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 448-453, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Αντιγόνα ομάδων αίματος, ορολογικός προσδιορισμός, αδιευκρίνιστες ομάδες, μοριακή τυποποίηση, SNP, PCR.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι εξελίξεις στην κλινική ανοσοαιματολογία όπως και σε άλλους τομείς της επιστήμης εμφανίζονται με εκπληκτική συχνότητα. Κάθε καινοτόμος εφαρμογή ή εξέλιξη ξεκινά από μία ανακάλυψη που ακολουθείται από αντίστοιχη αποδοχή σαν καθιερωμένη πρακτική. Η περίοδος που μεσολαβεί από την ανακάλυψη έως την εφαρμογή ποικίλει, εξαρτώμενη από μια σειρά παραγόντων όπως η κλινική αναγκαιότητα, οι περιορισμοί που υπάρχουν στις ήδη καθιερωμένες πρακτικές και η αύξηση της ασφάλειας.

Το τέλος του περασμένου αιώνα μπορεί να θεωρηθεί σταυροδρόμι για την εισαγωγή μοριακών μεθόδων στην ανοσοαιματολογία. Ως μοριακή ανοσοαιματολογία αναφέρεται το σύνολο των μεθόδων καθορισμού των γονιδίων των υπεύθυνων για τα αντιγόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το 2006 και 2007, περισσότερες από 80 δημοσιεύσεις σχετικές με τα αντιγόνα των ομάδων αίματος έγιναν μόνο στο περιοδικό TRANSFUSION. Τα δύο τρίτα αυτών των δημοσιεύσεων αναφέρονταν σε μοριακές τεχνικές. Το Σεπτέμβριο του 2006 διοργανώθηκε από το FDA ένα Workshop με αντικείμενο

τις Μοριακές Μεθόδους στην Ανοσοαιματολογία. Τα παραπάνω σαφώς δείχνουν μια στροφή σε κλινικές εφαρμογές της μοριακής ανοσοαιματολογίας η οποία βρίσκεται σε πλήρη άνθηση.<sup>1</sup>

## ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ - ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Τα αντιγόνα των ομάδων αίματος είναι κληρονομούμενα, πολυμορφικά, δομικά χαρακτηριστικά τα οποία βρίσκονται σε πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες ή γλυκολιπίδια της εξωτερικής επιφάνειας της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Έτσι, ερυθρά αιμοσφαίρια που φέρουν ένα συγκεκριμένο αντιγόνο μπορούν, εάν εισέλθουν στην κυκλοφορία του ατόμου-δέκτη που δεν έχει αυτό το αντιγόνο να προκαλέσουν ανοσολογική απόκριση. Είναι αυτό το αντίσωμα που προκαλεί προβλήματα ασυμβατότητας στη μετάγγιση, ασυμβατότητα μητέρας-εμβρύου και αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.<sup>2</sup> Η Διεθνής Οργάνωση για την Μετάγγιση Αίματος (International Society of Blood Transfusion- ISBT) αναγνωρίζει 285 αντιγόνα ομάδων αίματος, 245 από τα οποία κατατάσσονται σε 29 συστήματα

ομάδων αίματος.<sup>3</sup> Για να χαρακτηριστεί ένα σύστημα ομάδων αίματος θα πρέπει τα αντίστοιχα γονίδια να κληρονομούνται ξεχωριστά από άλλα γονίδια όπως επίσης και να κατέχουν μοναδική και συγκεκριμένη χρωμοσωμική θέση. Συνεπώς τα αντιγόνα των συστημάτων των ομάδων αίματος κωδικοποιούνται είτε από ένα πολυμορφικό γονίδιο είτε από παρακείμενα ομόλογα γονίδια τα οποία συνήθως προέρχονται από κοινό πρόγονο.<sup>4</sup>

Η κλασική μέθοδος ανίχνευσης τόσο των αντιγόνων των ομάδων αίματος όσο και των αντισωμάτων έναντι αυτών είναι η αιμοσυγκόλληση<sup>2,7</sup>: Όταν ένας ορός που περιέχει ένα γνωστό αντίσωμα προστεθεί σε ένα εναιώρημα ερυθρών τότε αν τα ερυθρά εκφράζουν το αντίστοιχο αντιγόνο συγκολλώνται ενώ αν δεν παρατηρείται συγκόλληση συμπεραίνουμε ότι από τα ερυθρά λείπει το αντιγόνο. Η αιμοσυγκόλληση αποτέλεσε τη βάση για διάφορες αυτοματοποιημένες και πιο φιλικές μεθόδους μαζικότερου προσδιορισμού αντιγόνων ομάδων αίματος όπως το τεστ γέλης.<sup>5</sup> Σαν τεχνική θεωρείται απλή, άμεση, χαμηλού κόστους και όταν εφαρμόζεται με το σωστό τρόπο έχει ειδικότητα και ευαισθησία που είναι επαρκής για να καλύψει το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Ωστόσο, σαν τεχνική έχει περιορισμούς καθώς υπάρχουν περιπτώσεις που αποτυγχάνει να δώσει σαφή και ξεκάθαρα αποτελέσματα<sup>6,7,8</sup>:

- Σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα μεταγγιστεί ή σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς
- Σε ασθενείς στους οποίους έχει πραγματοποιηθεί αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Σε ασθενείς με φυσικό χιμαιρισμό
- Σε ασθενείς των οποίων τα ερυθρά είναι καλυμένα με ανοσοσφαιρίνη (DAT +)
- Σε περιπτώσεις παραλλαγών του ABO ή RhD συστήματος
- Σε περιπτώσεις που η έκφραση ενός αντιγόνου έχει εξασθενήσει λόγω διαφόρων παθολογικών καταστάσεων ή εγκυμοσύνης
- Στον προσδιορισμό της ομοζυγωτίας ή ετεροζυγωτίας ενός αλληλομόρφου
- Στην εντόπιση εμβρύων που διατρέχουν κίνδυνο HDN
- Σε περιπτώσεις που το αντίσωμα (ο αντιορός) είναι ασθενές ή μη διαθέσιμο
- Στην εργαστηριακή ορολογία οι παραπάνω περιπτώσεις θεωρούνται ως αδιευκρίνιστες, με τις κλασικές μεθόδους, ομάδες αίματος κάτι που οδηγεί σε ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο, στο επίπεδο του DNA πια, δηλ. στην αναζήτηση του γονότυπου και όχι του φαινότυπου.

## ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Σχεδόν όλα τα γονίδια που κωδικοποιούν για τα 29 συστήματα ομάδων αίματος έχουν κλωνοποιηθεί και έχει προσδιοριστεί η αλληλουχία τους. Πρόσφατα έχει προσδιοριστεί η μοριακή βάση τόσο του RAPH όσο και του καινούργιου GIL συστήματος και μόνο για το P1 αντιγόνο η γενετική πληροφορία δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί<sup>9</sup>. Οι πιο πρόσφατες πληροφορίες σχετικά με τα διάφορα αλληλόμορφα μπορούν να αναζητηθούν στη βάση δεδομένων για τις μεταλλάξεις των γονιδίων των υπεύθυνων για τα αντιγόνα των ομάδων αίματος (<http://www.bioc.aecom.yu.edu/bgmnt/index.htm>).

Υπάρχουν πολλοί μοριακοί μηχανισμοί που μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία των αντιγόνων αίματος και των διάφορων φαινοτύπων και αυτοί είναι οι εξής<sup>7</sup>:

1. Γονιδιακή σύγκλιση ή φαινόμενα ανασυνδυασμού, τα οποία έχουν αναγνωριστεί σε διάφορες ομάδες αίματος και ιδιαίτερα σε αυτές που κωδικοποιούνται από συστοιχία γονιδίων (π.χ MNS, Rh)
2. Διπλασιασμός εξωνίου (Gerbich)
3. Έλλειψη γονιδίου, εξωνίου, νουκλεοτιδίου ή νουκλεοτιδίων (ABO, MNS, Rh, Kell, Duffy, Dombrock, Gerbich κ.α)
4. Προσθήκη νουκλεοτιδίου ή νουκλεοτιδίων (Rh, Colton)
5. Αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου-Single Nucleotide Polymorphism (τα περισσότερα αλληλόμορφα όλων των συστημάτων ομάδων αίματος προκύπτουν με αυτό τον τρόπο)

Καθώς πλέον όλη αυτή η γνώση έχει συσσωρευτεί έχει γίνει εφικτός ο προσδιορισμός του γονότυπου ενός ατόμου προκειμένου να προβλεφθεί ο ορολογικός του φαινότυπος.

## ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΑΔΙΕΥΚΡΙΣΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Οι μοριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την τυποποίηση των αδιευκρίνιστων ομάδων αίματος βασίζονται κυρίως στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Η τυποποίηση του DNA με PCR απαιτεί προετοιμασία του δείγματος και απομόνωση του νουκλεϊκού οξέος, ενίσχυση των επιθυμητών αλληλουχιών DNA και ειδική ανίχνευση των τμημάτων αυτών.<sup>10</sup>

### A. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΓΝΩΣΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ

Καθώς η πλειονότητα των αντιγόνων των ομάδων αίματος είναι αποτέλεσμα σημειακών μεταλλάξεων,

η ανίχνευση γνωστών σημειακών πολυμορφισμών αποτελεί τη συχνότερη μέθοδο επιλογής.

Επί της αρχής, δύο προσεγγίσεις με PCR είναι δυνατές:

α. PCR με τη χρήση εκκινητών ειδικών στο 3' άκρο τους ως προς το πολυμορφικό νουκλεοτίδιο (SSP-PCR). Η μέθοδος είναι γνωστή και ως ενίσχυση με τη χρήση εκκινητών ειδικών για την αλληλουχία (allele specific primer amplification-ASPA) <sup>9,10,11</sup>

β. Ενίσχυση ολόκληρης της περιοχής που περιλαμβάνει το νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (SNP) με τη βοήθεια κατάλληλων εκκινητών <sup>9,12</sup>

#### α. SSP- PCR<sup>9</sup>

Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και είναι γρήγορη στην εφαρμογή. Το μεγαλύτερο μειονέκτημά της είναι ότι δεν είναι πάντα δυνατόν να σχεδιαστούν τελείως συμπληρωματικοί εκκινητές ως προς την αλληλουχία ενώ είναι εφικτό αλλά επίπονο σαν διαδικασία να πραγματοποιηθούν ταυτόχρονα πολλαπλές PCR στο ίδιο σωληνάριο (ταυτόχρονος έλεγχος για διαφορετικές θέσεις του ίδιου ή διαφορετικών αλληλομόρφων - multiplex PCR).

1. Η πιο απλή προσέγγιση για την ανίχνευση του προϊόντος της PCR είναι η ηλεκτροφόρηση σε γέλη όπου τα προϊόντα διαχωρίζονται με βάση το μέγεθός τους. Το μέγεθος του προϊόντος της PCR χρησιμεύει σαν ένα επιπλέον control.
2. Η ανίχνευση των προϊόντων μπορεί να γίνει και με τη μέθοδο ELISA, στην περίπτωση αυτή όμως δεν υπάρχει η δυνατότητα ελέγχου του μεγέθους του προϊόντος.
3. Η άμεση ανίχνευση του προϊόντος της PCR η οποία βασίζεται στο φθορισμό είναι ένα κλειστό σύστημα και συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με PCR πραγματικού χρόνου (real-time PCR). Η τεχνική αυτή είναι κατάλληλη για τυποποιήσεις μεγάλου αριθμού δειγμάτων για πολλές διαφορετικές γενετικές θέσεις. Η ανίχνευση με βάση το φθορισμό μπορεί να γίνει με τη μέθοδο TaqMan, FRET, molecular beacon, SYBRGreen (αποτελούν διαφορετικές μορφές φθορίζοντων ιχνηθετών) .

#### β. Ενίσχυση όλης της περιοχής που περιλαμβάνει το SNP<sup>9,10,12</sup>

Πολλές τεχνικές γονοτύπησης βασίζονται σε αυτή την προσέγγιση καθώς η δημιουργία μιας τέτοιας PCR είναι πιο εύκολη και επιπλέον είναι πιο εύκολο να πραγματοποιηθεί multiplex PCR. Η προσέγγιση αυτή είναι κατάλληλη για ταυτόχρονη γονοτύπη-

ση πολλών διαφορετικών συστημάτων ομάδων αίματος.

1. Ανίχνευση με υβριδοποίηση σε ειδικούς ιχνηθέτες. Σε ένα κλειστό σύστημα οι ίδιοι φθορίζοντες ιχνηθέτες που αναφέρονται παραπάνω μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο που σε αυτή την κατηγορία ο νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός τοποθετείται κυρίως στη μέση του ιχνηθέτη. Η ειδικότητα μπορεί να αυξηθεί με τη δημιουργία καμπυλών τήξης. Για τις διάφορες προσεγγίσεις υπάρχουν ειδικά softwares. Μία από τις πιθανές εφαρμογές είναι και αυτή των μικροσυστοιχιών στην οποία πολλοί διαφορετικοί ειδικοί ιχνηθέτες προσδένονται σταθερά πάνω σε διάφορες επιφάνειες π.χ γυαλί (αναλύεται παρακάτω).
2. Μέθοδοι μικρής έκτασης προσδιορισμού της αλληλουχίας του DNA (minisequencing). Η αρχή της μεθόδου είναι ότι στις περισσότερες περιπτώσεις προστίθεται στο προϊόν της PCR ένας κοινός εκκινητής, σε συνέχεια της θέσης του νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού,. Η επιμήκυνση του εκκινητή είναι διαφορετική για τα διαφορετικά αλληλόμορφα. Κάτι τέτοιο μπορεί να ανιχνευτεί με διάφορες τεχνικές όπως με την επιμήκυνση κατά μία βάση (single base extension – SBE) κατά την οποία ο εκκινητής επιμηκύνεται με φθορίζοντα νουκλεοτίδια ή τη μέθοδο του pyrosequencing κατά την οποία μετριέται χημειοφωταύγεια κατά την απελευθέρωση πυροφωσφορικού. Οι τεχνικές αυτές είναι κατάλληλες για γονοτύπηση μεγάλου αριθμού δοτών για περιορισμένο αριθμό συστημάτων ομάδων αίματος.
3. PCR σε συνδυασμό με κατεργασία με ένζυμα περιορισμού (PCR-RFLP). Η πέψη του προϊόντος της PCR με ένζυμα περιορισμού και η ανάλυση των τμημάτων διαφορετικού μήκους που προκύπτουν, με ηλεκτροφόρηση, μπορεί να αποκαλύψει νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς στις θέσεις δράσης των ενζύμων.
4. Αλυσιδωτή αντίδραση λιγάσης (oligonucleotide ligase assay-OLA). Η αλυσιδωτή αντίδραση λιγάσης περιλαμβάνει κυκλική, εξαρτώμενη από την αλληλουχία ένωση δύο ολιγονουκλεοτιδίων και συχνά χρησιμοποιείται σαν δεύτερο βήμα μετά την ενίσχυση με PCR. Ο συνδυασμός ενός ολιγονουκλεοτιδίου σημασμένου με βιοτίνη με ένα ολιγονουκλεοτίδιο σημασμένο με διγοξυγενίνη επιτρέπει την ανίχνευση του προϊόντος με ELISA. Εναλλακτικά πραγματοποιείται πρώτα η αλυσιδωτή αντίδραση λιγάσης και στη συνέχεια PCR που ακολουθείται με ανάλυση των προϊόντων με capillary ηλεκτροφόρηση.



## **B. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΓΝΩΣΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΣΗΜΕΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ**

Όλες οι μέθοδοι που προαναφέρθηκαν στοχεύουν στην ανίχνευση διακριτών γνωστών πολυμορφισμών και πολύ σπάνια θα ανιχνεύσουν άλλες διαταραχές της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας κατά τύχη. Αρκετές τεχνικές δεν έχουν σαν στόχο συγκεκριμένους νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς αντίθετα επιτρέπουν τον έλεγχο εκτενέστερων παραλλαγών της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας. Έτσι, για παράδειγμα, σποραδικές, χωρίς νόημα, μεταλλάξεις μπορεί να μην διαφύγουν της ανίχνευσης, κάτι το οποίο αυξάνει την ειδικότητα του τεστ. Αυτές οι επιπλέον πληροφορίες θα πρέπει να αξιολογηθούν σε σχέση με την αυξανόμενη πολυπλοκότητα των τεχνικών αυτών. Επιπλέον η εφαρμογή τους στη ρουτίνα μπορεί να περιπλέξει τα πράγματα με την ανίχνευση συχνών, εντούτοις κλινικά μη σημαντικών, σιωπηρών μεταλλάξεων ή μεταλλάξεων σε εσώνια. Οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες τεχνικές αυτής της κατηγορίας είναι οι ακόλουθες<sup>10,12</sup>:

1. Ηλεκτροφόρηση σε πηκτή με κλίση αποδιατακτικού (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis-DGGE) Στην DGGE τα δίκλινα προϊόντα της PCR ηλεκτροφορούνται σε μία κλίση αποδιατακτικού μέσου αυξανόμενης συγκέντρωσης. Σε κάποια χαρακτηριστική συγκέντρωση, τμήμα του δίκλωνου DNA αρχίζει να αποδιατάσσεται κάτι το οποίο συνεπάγεται ελάττωση της κινητικότητας και χαρακτηριστική της αλληλουχίας θέση. Η ηλεκτροφόρηση διαρκεί συνήθως 24 ώρες και οι συνθήκες του μέσου πρέπει να έχουν προσεκτικά προσαρμοστεί στα χαρακτηριστικά του ηλεκτροφορούμενου προϊόντος.
2. Ανάλυση ετεροδιμερών (heteroduplex analysis). Ετεροδιμερή που περιέχουν λάθος ταίριασμα σε μία μόνο βάση μπορούν να διαχωριστούν από ομοδιμερή ή άλλα ετεροδιμερή με ηλεκτροφόρηση σε gel χωρίς τη χρήση αποδιατακτικού μέσου. Τεχνητά τμήματα DNA με μικρές ελλείψεις μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση ετεροδιμερών σχεδόν για κάθε αλληλόμορφο.
3. Προσδιορισμός της αλληλουχίας του DNA (sequencing). Αποτελεί τη πιο αποτελεσματική μέθοδο για την ανάλυση μιας επιθυμητής αλληλουχίας και η αυτοματοποίησή της την έχει κάνει λιγότερο επίπονη και πλέον προσιτή.

## **Γ. ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΟΣ: BIOCHIPS**

Παρόλο που όλες οι προαναφερθείσες τεχνικές συντέλεσαν σημαντικά στην πρόοδο για την ανίχνευση

και ταυτοποίηση διαφόρων αλληλομόρφων, αποτελούν μέθοδο επιλογής για έλεγχο μικρού αριθμού δειγμάτων και για περιορισμένα συστήματα ομάδων αίματος κάθε φορά. Κάτι τέτοιο είναι αποτέλεσμα της πολυπλοκότητας, του μεγάλου χρόνου και κόπου που απαιτούν και του γεγονότος ότι έχουν μικρή απόδοση καθώς κάθε έλεγχος που πραγματοποιείται αφορά ξεχωριστά στο κάθε δείγμα.<sup>13</sup>

Σημαντικές εξελίξεις έχουν επιτευχθεί στην προσπάθεια ανάπτυξης τεχνικών μεγάλης απόδοσης στη μοριακή γονοτύπηση ομάδων αίματος, κυρίως με την εισαγωγή των μικροσυστοιχιών.<sup>14</sup>

Κάθε μικροσυστοιχία αποτελείται από μια συλλογή μικροποσοτήτων ιχνηθετών που βρίσκονται μόνιμα προσδεμένοι σε σταθερή επιφάνεια (π.χ γυαλί) και οι οποίοι είναι συμπληρωματικοί ως προς τις επιθυμητές αλληλουχίες DNA που έχουν πολλαπλασιαστεί με τη χρήση κατάλληλων εκκινητών και multiplex PCR. Τα προϊόντα της PCR έχουν σημανθεί κατάλληλα με φθορίζουσες χρωστικές οι οποίες θα επιτρέψουν την μέτρηση σήματος στις θέσεις στις οποίες θα πραγματοποιηθεί υβριδοποίηση με τους συμπληρωματικούς ιχνηθέτες, κατόπιν επώασης. Τα τελικά αποτελέσματα λαμβάνονται με τη χρήση ειδικών σαρωτών που αναλύουν την εικόνα και μετρούν τον φθορισμό ενώ ειδικά υπολογιστικά προγράμματα μετατρέπουν τα λαμβανόμενα σήματα σε τελικά αποτελέσματα (π.χ συγκεκριμένοι γονότυποι για τα διάφορα συστήματα ομάδων αίματος που ελέγχονται).<sup>15</sup>

Οι δύο πιο ολοκληρωμένες εφαρμογές μικροσυστοιχιών σχετικά με τα αντιγόνα των ομάδων αίματος είναι το Bloodchip<sup>14</sup>, αποτέλεσμα του προγράμματος BloodGen, το οποίο έχει τη δυνατότητα ανίχνευσης 106 SNPs σε αλληλόμορφα των συστημάτων ABO, RHD, RHCE, KEL, FY, JK, DI, CO, MNS, DO και το σύστημα Beadchip<sup>13,16</sup> στο οποίο μπορεί να γίνει ανίχνευση διαφορετικών αλληλομόρφων των συστημάτων RH, KEL, FY, DO, MNS, JK, LU, DI, LW, CO, SC καθώς και της HbS<sup>13</sup>. Χαρακτηριστικό της εξαιρετικά μεγάλης απόδοσης αυτών των τεχνικών είναι το γεγονός πως το σύστημα Beadchip μπορεί να τυποποιήσει 96 δείγματα DNA σε περίπου 4 ώρες!

Εύκολα μπορεί κάποιος να αντιληφθεί πως οι παραπάνω τεχνολογίες δεν αποτελούν μέθοδο επιλογής για μεμονωμένα δείγματα στα οποία παρουσιάζεται πρόβλημα σαφούς καθορισμού φαινότυπου με τον ορολογικό προσδιορισμό, αλλά έρχονται να υποστηρίξουν μία νέα τάση στη μεταγίγιση αίματος που ζητά πλήρη γονοτυπικό προσδιορισμό τόσο του ασθενή που πρόκειται να μεταγίγιστεί όσο και κάθε μονάδας αίματος που «εισέρχεται» στο εργαστήριο της Αιμοδοσίας προκειμένου να επιτυγχάνεται αν όχι



η απόλυτη τουλάχιστον ή μέγιστη συμβατότητα σε όσο το δυνατόν περισσότερα συστήματα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΧΟΛΙΑ

Για να εφαρμοστούν οι μοριακές τεχνικές στη κλινική πράξη απαιτούνται γνώσεις σε πολλά πεδία όπως για παράδειγμα γνώσεις μοριακών τεχνικών, της δομής των γονιδίων, της μοριακής βάσης των ομάδων αίματος, τεχνικών αιμοσυγκόλλησης, της έκφρασης των αντιγόνων των ομάδων αίματος, των παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την ερμηνεία του γονότυπου όπως επίσης και μιας γενικότερης ικανότητας συσχέτισμού των αποτελεσμάτων ορολογικού προσδιορισμού και μοριακής τυποποίησης με το κλινικό πρόβλημα το οποίο πρέπει να αντιμετωπιστεί.<sup>2</sup>

Οι μοριακές μέθοδοι δεν είναι αλάνθαστες, η φυσική επιλογή δεν σταματά, επομένως συνεχώς θα εμφανίζονται νέες μεταλλάξεις, όλα τα γονίδια για τα αντιγόνα των ομάδων αίματος δεν έχουν κλωνοποιηθεί και άρα θα συνεχίσουν να υπάρχουν προβλήματα για τα εργαστήρια αναφοράς, ίσως όμως όχι τόσο πολλά.<sup>5</sup> Η σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπ' όψιν αλλά μπορεί τελικά να αποδειχθεί καλύτερη από αυτή που αναμένεται, κάτι το οποίο έχει συμβεί και με άλλες ανοσοαιματολογικές εξελίξεις, στο παρελθόν.<sup>1</sup>

Μπορεί να είναι στενάχωρη η σκέψη πως κάποια στιγμή στο μέλλον ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται στους ορολογικούς προσδιορισμούς ίσως θεωρηθεί πρωτόγονος. Η αντικατάσταση του από τις νεωτεριστικές μοριακές μεθόδους μπορεί για αρκετά χρόνια ακόμα να θεωρείται δύσκολη και περίπλοκη από μια μερίδα πιο σκεπτικιστικών επιστημόνων.<sup>1</sup> Προς το παρόν η αιμοσυγκόλληση αποτελεί τη σταθερή και πλέον αποδεκτή τεχνική για την τυποποίηση ερυθρών που φέρουν ή δεν φέρουν συγκεκριμένα αντιγόνα στην επιφάνεια τους και εξακολουθεί να εξελίσσεται και να προτείνονται νέοι τρόποι για την ευκολότερη εφαρμογή της.<sup>17</sup> Οι τεχνικές που βασίζονται στη PCR χρησιμοποιούνται σαν συμπληρωματικές της αιμοσυγκόλλησης και σίγουρα υπόσχονται να αποτελέσουν ένα δυναμικό εργαλείο στην υποστήριξη των ασθενών και των αναγκών τους στη μετάγγιση.<sup>2</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Denomme GA, Flegel WA. Applying molecular immunohematology discoveries to standards of practice in blood banks: now is the time. *Transfusion* 2008; 48:2461-2475.
- Reid ME. Overview of molecular methods in immunohematology. *Transfusion* 2007; 47(suppl.): 10S-16S
- Daniels G, Bromilow I. *Essential Guide to Blood Groups*. Blackwell Publishing 2007.
- Helmut Schenkel-Bruner. *Human Blood Groups, Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity*, Second completely revised edition. SpringerWienNewYork.
- Anstee DJ. Goodbye to agglutination and all that? *Transfusion* 2005;45:652-653.
- Garratty G. Where are we, and where are we going with DNA-based approaches in immunohematology? Is serology finished? *Transfusion* 2007; 47(suppl.): 1S-2S.
- Reid ME. Applications of DNA-based assays in blood group antigen and antibody identification. *Transfusion* 2003; 43:1748-1757.
- Olsson ML, Irshaid NM, Hosseini-Maaf B et al. Genomic analysis of clinical samples with serologic ABO blood grouping discrepancies: identification of 15 novel A and B alleles. *Blood* 2001; 98:1585-1593.
- van der Schott CE. Molecular diagnostics in immunohematology. *Vox Sanguinis* 2004; 87(Suppl. 2):189S-192S.
- Flegel WA, Wagner FF, Möller TH et al. Rh phenotype prediction by DNA typing and its application to practice. *Transfusion Medicine* 1998; 8:281-302.
- Prager M. Molecular genetic blood group typing by the use of PCR-SSP technique. *Transfusion* 2007; 47(suppl.):54S-59S.
- Σκορίλας Α. Στοιχεία Κλινικής και Μοριακής Διαγνωστικής. ΕΚΠΑ, Τμήμα Βιολογίας, 2006.
- Hashmi G, Shariff T, Seul M et al. A flexible array format for large-scale, rapid blood group DNA typing. *Transfusion* 2005; 45:680-688.
- Avent ND, Martinez A, Flegel WA et al. The BloodGen project: Towards mass-scale comprehensive genotyping of blood donors in the European Union and beyond. *Transfusion* 2007; 47(suppl.): 40S-46S.
- Karpasitou K, Drago F, Crespiatico L et al. Blood group genotyping for Jk(a)/Jk(b), Fy(a)/Fy(b), S/s, K/k, Kp(a)/Kp(b), Js(a)/Js(b), Co(a)/Co(b), and Lu(a)/Lu(b) with microarray beads. *Transfusion* 2008; 48:505-512.
- Hashmi G. Red blood cell antigen phenotype by DNA analysis. *Transfusion* 2007; 47(suppl.): 60S- 63S.
- www.wi.mit.edu/CMT/intromicroarraytech.phf. Jennifer A. Love. Introduction to Microarray Technology Whitehead Institute Center for Microarray Technology.
- Bouix O, Ferrera V, Delamaire M et al. Erythrocyte-magnetized technology: an original and innovative method for blood group serology. *Transfusion* 2008; 48:1878-1885.

## ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Α Μανώλης\*

### Νεότερες εξελίξεις στα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος

#### Δ Σταλίκας

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νεώτερες εξελίξεις σχετικά με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος αφορούν κυρίως τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση τόσο όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία με τη χρήση νέων αντιθρομβωτικών παραγόντων (fondaparinux, bivalirudin), όσο και την επιλογή της στρατηγικής αντιμετώπισης (συντηρητική-φαρμακευτική αγωγή ή επεμβατική παρέμβαση με στεφανιογραφία και διαδερμική αγγειοπλαστική). Τα ευρήματα από τις πρόσφατες μελέτες οδήγησαν στη δημοσίευση νέων κατευθυντήριων οδηγιών τόσο από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία όσο και από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας. Στις νέες οδηγίες περιλαμβάνονται και οι εξελίξεις σχετικά με τη διάγνωση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος καθώς και η αντιμετώπιση ειδικών κατηγοριών ασθενών (γυναίκες, ηλικιωμένοι, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια).

#### ΕΠΙΔΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Πάνω από 1.4 εκ εισαγωγές για οξέα στεφανιαία σύνδρομα συμβαίνουν στις ΗΠΑ κάθε χρόνο(3) από τις οποίες 70% αφορούν είτε την ασταθή στηθάγχη είτε

το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος(NSTEMI). Οι υπόλοιπες κατατάσσονται στην κατηγορία των εμφραγμάτων με ανάσπαση του ST (STEMI). Ένα παγκόσμιο registry έδειξε βελτίωση της βμηνης επιβίωσης στους ασθενείς με NSTEMI μεταξύ 1999 και 2006 (4). Περίπου 50% της μείωσης των θανάτων απο στεφανιαία νόσο έχει αποδοθεί στην μείωση των παραγόντων κινδύνου όπως στην επίτευξη χαμηλότερων τιμών χοληστερόλης(5,6), την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης(5,6) και τη διακοπή του καπνίσματος (6,7) ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αποδίδεται στη βελτίωση των θεραπειών. Επίσης μέρος της μείωσης των ποσοστών των θανατηφόρων περιπτώσεων οφείλεται στην αύξηση της ευαισθησίας αναγνώρισης της μυοκαρδιακής νέκρωσης (και μ'αυτό τον τρόπο διάγνωση μικρότερων NSTEMIs) με την εισαγωγή των ευαίσθητων καρδιακών δεικτών της τροπονίνης(8), τον δείκτη που χρησιμοποιείται περισσότερο για τη διάγνωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης(9).

#### 2007 ΚΑΤΕΥΘΗΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Το 2007 τόσο το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας/Αμερικάνικη Καρδιολογική Ένωση όσο και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία εξέδωσαν καινούργιες κατευθυντήριες οδηγίες για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST συμπεριλαμβάνοντας νέα δεδομένα σε σύγκριση με τις οδηγίες του 2002.

Επιμελητής Α', Α' Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»  
\*Καθηγητής Καρδιολογίας, Διευθυντής, Α' Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** *Major Changes in the 2007 ACC/AHA UA/NSTEMI Guidelines*

**Pre-hospital management/emergency department**

Utilize 166 or ambulance (I-B), advise aspirin (IIa-B), nitroglycerin (IIa-C), perform & evaluate 12-lead ECGs (IIa-B)  
Coronary computed tomographic angiography in selected, lower-risk patients (IIa-B)

**Anti-ischemic/analgesics**

Avoid IV nitrates (III-C), ACE-I (III-B),  $\beta$ -blockers (III-A) in patients with hemodynamic instability  
ARBs may be substituted for ACE-I (I-A)  
Avoid NSAIDs (other than aspirin) during hospitalization (III-C)

**Antiplatelet therapy**

Drugs to minimize the risk of recurrent GI bleeding should be prescribed (I-B) in those with a prior history of GI bleeding  
May omit GPI in an invasive approach with bivalirudin and clopidogrel  $\geq 6$  h before PCI (IIa-B)

**Anticoagulant therapy**

Invasive strategy: fondaparinux or bivalirudin may be used as alternatives to UFH, enoxaparin (I-B)  
Conservative strategy: fondaparinux is acceptable (I-B), and preferred if an increased bleeding risk (I-B)  
Additional considerations for antithrombotic agents  
Conservative strategy (low risk): discontinue GPI (immediately), UFH (by 48 h), enoxaparin/ fondaparinux (by discharge or day 8) (I-A)  
CABG: Discontinue clopidogrel (5 to 7 days), short-acting GPIs (4 h), enoxaparin (12 to 24 h), fondaparinux (24 h), bivalirudin (3 h) before CABG (I-B)  
Urgent CABG: experienced surgeons may operate <5 days of clopidogrel if the incremental bleeding risk is acceptable (I-C)

**Initial management strategy**

Initial invasive strategy is favored if high-risk scores (I-A) or chronic kidney disease (IIb-C) are present  
Noninvasive assessment of LV function is recommended in patients managed conservatively (I-B)

**Revascularization**

PCI should not be performed in stable patients with persistently occluded infarct-related arteries after NSTEMI (III-B)  
PCI of left main stenosis >50% may be performed in patients not eligible for CABG (IIa-B)

**Long-term medical therapy**

Lower-dose aspirin (75 to 162 mg) if no stenting (I-A), increased bleeding risk (IIa-C), and after an initial period after stenting (BMS 1 month [I-A], sirolimus-DES 3 months [I-B], paclitaxel-DES 6 months [I-B])  
Extended duration of clopidogrel to ideally 1 year after BMS and minimum of 12 months after DES (I-B)  
Aldosterone antagonists in addition to ACE-I in patients with LVEF <0.40 and either heart failure or diabetes (I-A)

**Secondary prevention**

Fasting lipids should be assessed within 24 h of hospitalization (I-C)  
Lipid-lowering: initiate before discharge, target LDL-C <100 mg/dl (I-A), optional target LDL-C <70 mg/dl (IIa-A)  
Target blood pressure in patients with diabetes or chronic kidney disease was lowered to <130/80 mm Hg (I-A)  
Annual influenza vaccine for all patients (I-B)  
Screen for and refer/treat for depression (IIa-B)  
Do not initiate hormone therapy with estrogen plus progestin or estrogen alone in postmenopausal women after NSTEMI-ACS for secondary prevention of coronary events (III-A)  
Do not use antioxidant vitamins or folic acid (with or without vitamins B6 and B12) for secondary prevention (III-A)

*Full-size table* The numeral designates the class recommendation grade, and the capital letter designates the level of evidence (e.g., IIa-B = class grade IIa recommendation with Level of Evidence: B). Data were adapted from Anderson et al. (1).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Unique Recommendations in the ESC NSTEMI-ACS Guideline**1. Bleeding complications**

Consider the patient's bleeding risk when selecting the anti-thrombotic agents, dose, duration, and type of vascular access (I-B)

Interrupt/neutralize antithrombotic therapies to control major bleeding (I-C)

Continue antithrombotic treatments in the setting of minor bleeding (I-C)

Withhold transfusions in hemodynamically stable patients with hematocrit >25% (I-C)

**2. Thrombocytopenia**

Interrupt suspected therapies if the platelet count is <100,000/ $\mu$ l (I-C)

Platelet counts <10,000/ $\mu$ l induced by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors requires platelet transfusions with or without fibrinogen supplementation with fresh frozen plasma or cryoprecipitate in the case of bleeding (I-C)

Substitute a direct thrombin inhibitor for heparin in the case of HIT (I-C)

Recognize that HIT can be prevented by using fondaparinux or bivalirudin (I-B)

**3. Anemia**

Consider baseline hemoglobin in the assessment of initial risk since it is an independent marker of ischemia and bleeding (I-B)

Avoid worsening of anemia by bleeding using all necessary measures (I-B)

Consider transfusions only in the case of compromised hemodynamic status (I-C)

Full-size table

**ACC/AHA KATEΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

Η πιο σημαντική αλλαγή αφορά τη σύσταση σε κατηγορία (class I) των νέων αντιθρομβωτικών παραγόντων όπως του fondaparinux και της bivalirudin μαζί με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) και την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) (Πίνακας 1). Ακόμη δίνεται μεγαλύτερη έμφαση σε πιο επιθετικά μέτρα δευτερογενούς πρόληψης (στόχος LDL-C <70mg/dl, ΑΠ <130/80mmHg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο).

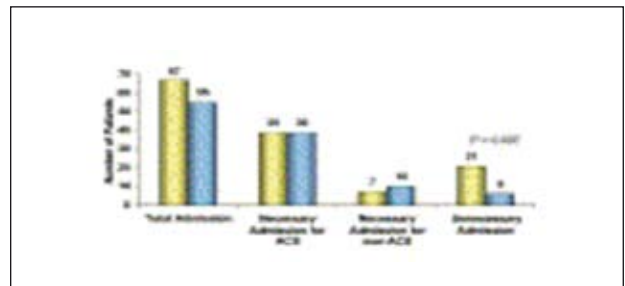
**ESC 2007 KATEΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

Τα νέα δεδομένα των Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών είναι παρόμοια με του ACC/AHA (σύσταση για το fondaparinux και τη bivalirudin, πιο επιθετική δευτερογενή πρόληψη). Επίσης προστέθησαν πιο λεπτομερείς συστάσεις για την αντιμετώπιση των

αιμορραγικών επιπλοκών, της θρομβοπενίας και της αναιμίας (πίνακας 2).

**ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΥΡΩΠΑΙΚΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ**

Οι συγκεκριμένες οδηγίες είναι αξιοσημείωτα παρόμοιες. Ωστόσο, διαφέρουν σχετικά με τις συστάσεις και το επίπεδο απόδειξης για τη χρήση τριών από τους 4 αντιθρομβωτικούς παράγοντες(11) (πίνακας 3), καθώς και για τη δόση εφόδου της κλοπιδογρέλης. Το ACC/AHA δίνει μεγαλύτερο επίπεδο απόδειξης στην μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη(UFH) και την ενοξαπαρίνη (Class Ia) αλλά μικρότερο επίπεδο απόδειξης για το fondaparinux στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά (Class Ib). Στις μη επείγουσες περιπτώσεις οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας δείχνουν προτίμηση στο fondaparinux σε σχέση με την ενοξαπαρίνη(Class Ia). Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται από την αρχή επεμβατικά οι οδηγίες του ACC/AHA περιλαμβάνουν το fondaparinux ως έναν από τους 4 πιθανούς αντιθρομβωτικούς παράγοντες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν (Class Ib) ενώ οι Ευρωπαϊκές οδηγίες δεν το περιλαμβάνουν. Επιπλέον, οι Ευρωπαϊκές οδηγίες προτείνουν τη χρήση δόσης φόρτισης 600mg κλοπιδογρέλης για την πιο ταχεία αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στους ασθενείς που θα οδηγηθούν σε επεμβατική αντιμετώπιση(Class IIa-B) ενώ οι οδηγίες του ACC/AHA υποστηρίζουν ότι αθροιστικά η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δόσεων φόρτισης κλοπιδογρέλης >300mg δεν έχουν καθιερωθεί. Με δεδομένη την αντιπαράθεση σχετικά με την ιδανική δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης, τα αποτελέσματα της συνεχιζόμενης μελέτης CURRENT-OASIS-7 που συγκρίνει τις δόσεις φόρτισης των 300 και 600mg στους ασθενείς με ΟΣΣ που αντιμετωπίζονται επεμβατικά αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον.

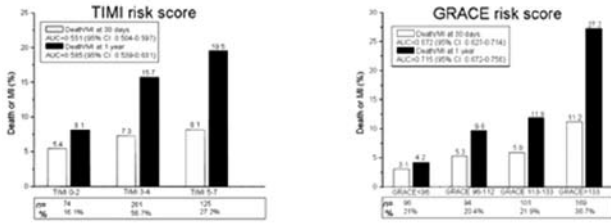


**Σχήμα 1.** Use of MDCT May Reduce Unnecessary Admissions (16)



**ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

**Διαγνωστικά μέσα**



Οι συνθέστερα χρησιμοποιούμενοι πίνακες διαστρωμάτωσης κινδύνου ασθενών με ΟΣΣ χωρίς ανόσπωση του ST είναι οι πίνακες βαθμολόγησης κινδύνου (risk score) TIMI και GRACE.

Νέες παρατηρήσεις έδειξαν ότι τόσο οι καθιερωμένες όσο και οι νεώτερες μη επεμβατικές μέθοδοι είναι χρήσιμες στην εκτίμηση του κινδύνου στα NSTEMI-ΟΣΣ. Εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ακόμη και στους ασθενείς με αρνητική τροπονίνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης του μακροχρόνιου κινδύνου(12) και αυτό το νέο εύρημα οδήγησε στην αναβάθμιση της εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας από Class IIa σε Class I στις νέες οδηγίες του ACC/AHA(1). Η καρδιακή υπερηχογραφία μπορεί να καταδείξει την διάταση του αριστερού κόλπου(13), τη λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς(14) και τη διαστολική δυσλειτουργία(15) ευρήματα καθένα από τα οποία συσχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση. Στο άλλο άκρο του φάσματος κινδύνου, η φυσιολογική αξονική στεφανιογραφία (CTA) μπορεί συνοπτικά να αναγνωρίσει τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τις μη απαραίτητες εισαγωγές (Σχ.1) και περιορίζοντας τις ημέρες νοσηλείας(16). Έτσι, οι νέες οδηγίες του ACC/AHA προτείνουν τη CTA σε επιλεγμένους ασθενείς (Class IIa-B)(1).

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς με NSTEMI-ΟΣΣ(17). Η AHA εξέδωσε επιστημονική ανακοίνωση για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στους ασθενείς με ΟΣΣ(18) περιλαμβάνοντας τις ακόλουθες κύριες συστάσεις: 1) Μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος σε όλους τους ασθενείς με υποψία ΟΣΣ. 2) Στενή παρακολούθηση της γλυκόζης και αυστηρό έλεγχο των επιπέδων ακόμα και με την ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης σε ασθενείς με Glu>180mg/dl στη στεφανιαία μονάδα. 3) Διατήρηση της γλυκόζης<180mg/dl

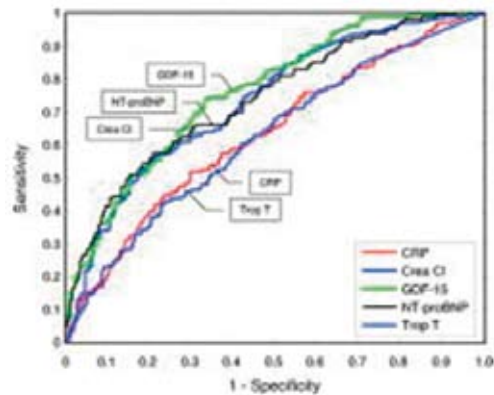
με υποδόρια ινσουλίνη σε ασθενείς εκτός στεφανιαίας μονάδας και 4) Προσδιορισμός της βαρύτητας της μεταβολικής διαταραχής μετά την έξοδο τους από το Νοσοκομείο σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη που εμφάνισαν υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Η νεφρική δυσλειτουργία που αποτελεί επιπλοκή σχετιζόμενη με τον σακχαρώδη διαβήτη και την υπέρταση έχει βρεθεί ότι αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους ασθενείς μετά από ΟΣΣ (19). Ακόμη, η παρουσία μη στεφανιαίας αγγειακής νόσου είτε εκδηλώνεται με φύσημα καρωτίδος(20), εγκεφαλικό επεισόδειο(21) ή περιφερική αρτηριακή νόσο(21) συσχετίζονται με διπλασιασμό του κινδύνου θανάτου στους 6 έως 12 μήνες. Αυτά τα ευρήματα ενισχύουν την άποψη μιάς περισσότερο συνολικής προσέγγισης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

**ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

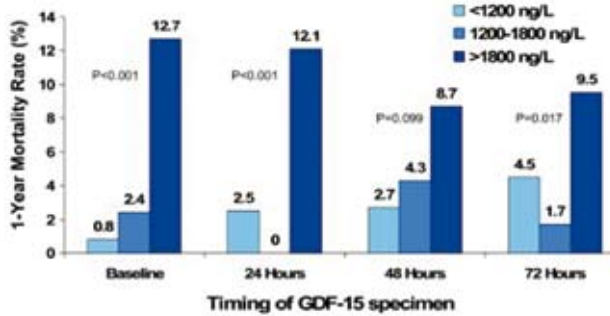
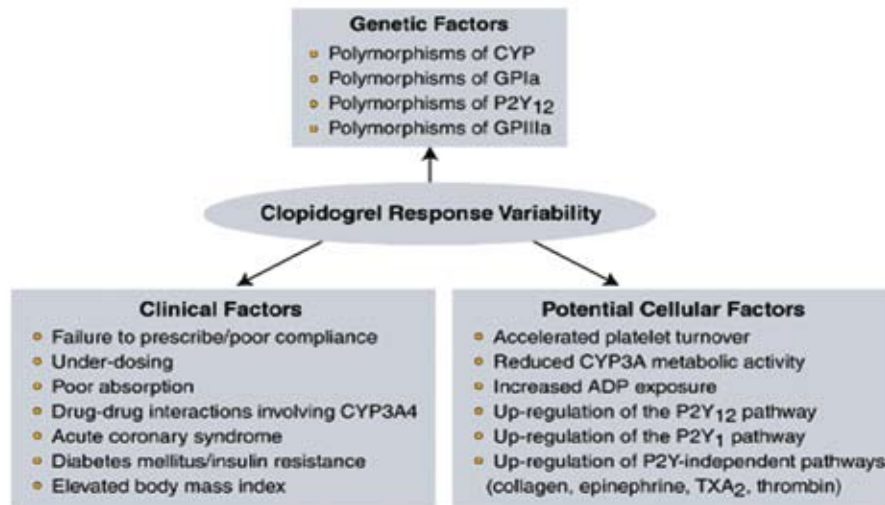
Από τους βιοχημικούς δείκτες εκτός των μυοκαρδιακών ενζύμων (με προεξάρχουσα την τροπονίνη) που αντιστοιχούν στη νέκρωση των μυοκυττάρων, χρήσιμη θεωρείται η υψηλής ευαισθησίας CRP(hs-CRP) καθώς και τα επίπεδα της πρωτεΐνης H-FABP (Heart- type fatty acid binding protein) και του BNP και NTpro-BNP που παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες για τη μακροπρόθεσμη θνητότητα και την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας αντίστοιχα.

Ένας από τους υποσχόμενους νέους βιοχημικούς δείκτες είναι ο αυξητικός παράγοντας growth differentiation factor(GDF-15), μια κυτοκίνη που απελευ-

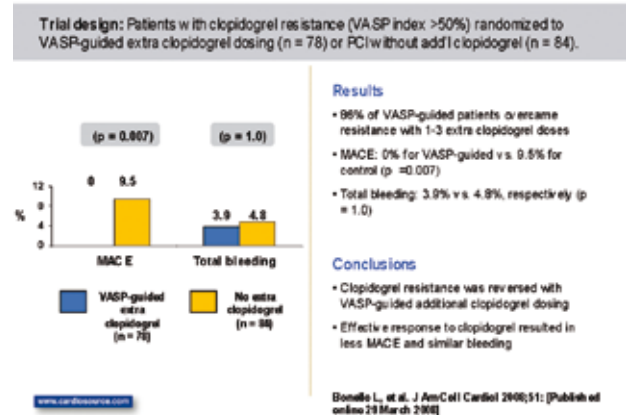


**Σχήμα 2.** Mortality at 1 year was highest for the patients in the upper tertile (>1,800 ng/dl) of GDF-15 measured at all time points. Data from Wollert et al. (12).

### Clopidogrel Response Variability



### Adjusted Clopidogrel Loading Dose According to VASP Phosphorylation Index Decrease Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Clopidogrel Resistance



θερώνεται κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του GDF-15 βρέθηκε να αποτελούν ισχυρό ανεξάρτητο δείκτη θνητότητας σε χρονικό ορίζοντα 1-ετους(Σχ.2) παρέχοντας επιπλέον προγνωστικές πληροφορίες σε σχέση με τους υπάρχοντες βιοχημικούς δείκτες και τα κλινικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με NSTEMI-ΟΣΣ(12).

Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδα **νεοπτερίνης** (δείκτης ενεργοποίησης μονοκυττάρων) 4 μήνες μετά από ΟΣΣ βρέθηκε να αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θανάτου και σύνθετου σημείου θανάτου ή μείζονος στεφανιαίου συμβάματος μέχρι και χρονική περίοδο 2 ετών(22). Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της νεοπτερίνης και εξασθένιση του κινδύνου σε ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη 80mg συγκριτικά με πραβαστατίνη 40mg υποδηλώνοντας ότι αυξημένη δόση στατίνης μπορεί να μειώσει την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων μετά από ΟΣΣ και ίσως αυτή η δράση να είναι υπεύθυνη εν μέρει για το αυξημένο κλινικό όφελος. Αυξημένα επίπεδα **της μυελουπερο-**

**ξιδάσης**, μιας αιμοπρωτεΐνης που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια αποκοκκίωσης των μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων συσχετιζόταν με διπλάσιο κίνδυνο μη θανατηφόρου εμφράγματος ή υποτροπιάζοντος ΟΣΣ σε ασθενείς που παρουσιάζονται με NSTEMI-ΟΣΣ (23). Επίσης, **οι χημοκίνες ligand-5 και -18** (πρόκειται για μεσολαβητές της συσσώρευσης των μονοκυττάρων που επάγονται με την ισχαιμία) αυξάνουν παροδικά στην ασταθή στηθάγχη και σχετίζονται με συμπτώματα εμμένουσας στηθάγχης(24). Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας **οστεοπροτεγερίνης (osteoprotegerin)** (ρυθμιστής του ανοσολογικού συστήματος και της φλεγμονής) συσχετιζόταν με μακροχρόνια θνησιμότητα και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια(25). Αυξημένες

συγκεντρώσεις της **αγγειογενίνης (angiogenin)**(26) (μιτογόνο των ενδοθηλιακών κυττάρων και ενεργοποιητής των μεταλλοπρωτεϊνών και των οδών ενεργοποίησης μέσω πλασμινογόνου της πλασμίνης) και κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων(27) βρέθηκαν σε ασθενείς με ΟΣΣ και συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο. Έρευνα σχετικά με την **myeloid-related protein 8/14** έδειξε ότι ο δείκτης αυτός μπορεί να επιτρέπει την ανακάλυψη της ευένδωτης αθηρωματικής πλάκας(28) και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα μακροχρόνιου κινδύνου για θάνατο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου(29). Τα παραπάνω ευρήματα υπογραμμίζουν τον σημαντικό ρόλο των λευκοκυττάρων και της φλεγμονής στη παθογένηση των ΟΣΣ.

Νέες παρατηρήσεις σχετικά με αιμοπεταλικούς και γενετικούς δείκτες περιγράφηκαν τον τελευταίο χρόνο. Συγκεντρώσεις πλάσματος της **SCUBE1** (νέα αιμοπεταλιακή πρωτεΐνη) ενώ βρισκόταν στο ελάχιστο επίπεδο σε υγιείς και ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, τετραπλασιαζόταν μέσα σε 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του ΟΣΣ εύρημα ενδεικτικό του ρόλου της ως δείκτη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων(30). Από τους γενετικούς δείκτες σε ασθενείς με ΟΣΣ περιλαμβάνονται η συσχέτιση ενός πολυμορφισμού του γονιδίου της **kinesin-like protein 6** (που ρυθμίζει την ενδοκυττάρια μεταφορά πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων, μεμβράνη οργανιδίων και mRNA microtubules) με υψηλότερα ποσοστά επεισοδίων αλλά καλύτερη ανταπόκριση στις στατίνες ανεξάρτητα με τη δράση στα λιπίδια και την CRP(31). Ένας δεύτερος πολυμορφισμός(GJA4) που επηρεάζει τη συγκόλληση των μακροφάγων συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα μετά από ΟΣΣ(32). Μετά από αυτά, οι ερευνητές βρίσκονται μπροστά στην πρόκληση να αναγνωρίσουν ένα μικρό μενού από δείκτες που θα μπορούν να συνδυαστούν με απεικονιστικές μεθόδους(33) ώστε να βελτιώσουν την πρόγνωση θανάτου και καρδιαγγειακών εσποπλοκών με ένα αποδοτικό (cost effective) τρόπο(34).

### ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η έρευνα τον τελευταίο χρόνο έχει επικεντρωθεί στην διαφορετική ανταπόκριση των ασθενών στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές που επιτυγχάνουν μεγαλύτερο βαθμό αναστολής των αιμοπεταλίων, ταχύτερα και με ασφάλεια.

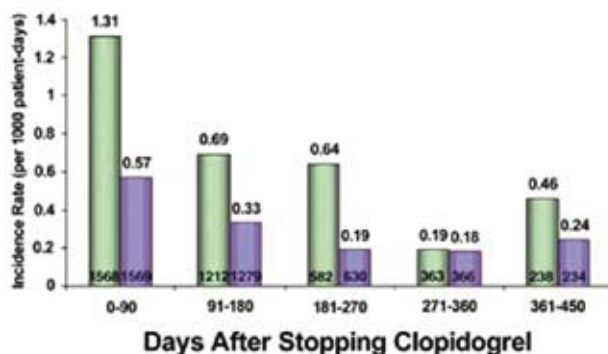
Συγχωρήγηση άλλων φαρμάκων (π.χ. λήψη ομεπρασζόλης(35) και γενετικοί πολυμορφισμοί των ισομορφών του κυτοχρώματος P450 (36) σε συνδυασμό με τα διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών μπορεί να επηρεάσουν τον βαθμό αναστολής των αιμοπετα-

λίων από την κλοπιδογρέλη είτε παρεμποδί-ζοντας την απορρόφηση του φαρμάκου είτε ελλατώνοντας το μεταβολισμό του πρόδρομου φαρμάκου σε ενεργό μορφή. Μια απλή και αποτελεσματική προσέγγιση στο να ελλατωθούν οι hyporesponders είναι η χορήγηση μεγαλύτερης δόσης εφόδου(π.χ >600mg) σε όλους τους ασθενείς συμπεριλαμβάνοντας επαναφόρτιση με 600mg στους ασθενείς που ελάμβαν τη συνήθη δόση συντήρησης των 75 mg κλοπιδογρέλης(37),

Ωστόσο, μια περισσότερο υποσχόμενη μέθοδο φαίνεται να είναι η ενσωμάτωση της μέτρησης της αναστολής των αιμοπεταλίων μετά τη φόρτιση με κλοπιδογρέλη, χρησιμοποιώντας τον δείκτη VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation) ακολουθούμενη από dose titration σε επίπεδο στόχου της αντιαιμοπεταλικής δραστηριότητας. Μια τέτοια προσέγγιση μειώνει τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI πολλοί από τους οποίους προσήλθαν με NSTEMI-ΟΣΣ. Ωστόσο η μέθοδος VASP γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια και η ανάπτυξη point-of-care συσκευών αποτελεί αντικείμενο συνεχιζόμενων ερευνών(39).

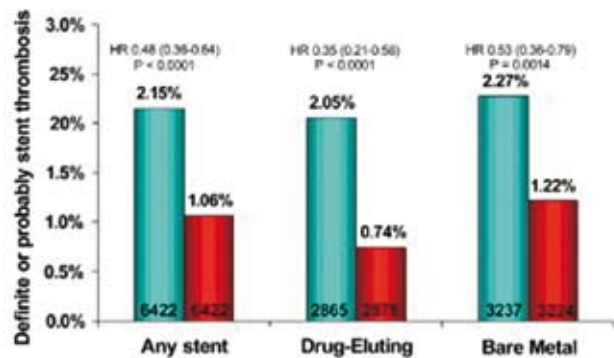
Μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με κλοπιδογρέλη χωρίς διακοπή φαίνεται να είναι σημαντική στην μείωση της θνησιμότητας στα ΟΣΣ. Τα ποσοστά θανάτου και εμφράγματος ήταν αυξημένα τόσο στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά, όσο και μετά από τοποθέτηση stents κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών μετά από την διακοπή της κλοπιδογρέλης(40)(Σχ.3)

Νέα, ισχυρότερα και με ταχύτερη δράση αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι στον ορίζοντα. Η **πρασουγρέλη (prasugrel)** μια νέα θειενοπυριδίνη που επιτυγχάνει μεγαλύτερη αιμοπεταλιακή αναστολή σε σχέση με την κλοπιδογρέλη(41), μείωσε σημαντικά το



**Σχήμα 3.** Incidence of Death or AMI After Stopping Treatment With Clopidogrel **Green bars** = medically treated patients; **purple bars** = PCI-treated patients.





**Figure 3.** Stent Thrombosis at 1 Year With Prasugrel Versus Clopidogrel Rates of Academic Research consortium definite or probable stent thrombosis at 1 year in the TRITON-TIMI 38 trial. **Blue bars** = clopidogrel; **red bars** = prasugrel. Adapted from Wiviott et al. (43).

σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού κατά 19% στους 15 μήνες σε 13608 ασθενείς με μέτριο-υψηλό κίνδυνο ΟΣΣ που προγραμματίστηκαν για επεμβατική αντιμετώπιση(PCI) στη μελέτη TRITON-TIMI 38 (42). Επιπλέον, η πρασουγρέλη μείωσε σημαντικά το έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 24%, την ανάγκη για επείγουσα επαναγγείωση κατά 34% και τη θρόμβωση των stents κατά 52% (43)(Σχ.3)

Το όφελος της πρασουγρέλης διαφάνηκε τόσο στις πρώτες 3 ημέρες καθώς επίσης και στην μετέπειτα παρακολούθηση(44). Ωστόσο, η μείωση των ισχαιμικών επιπλοκών επιτεύχθηκε με κόστος την σημαντική αύξηση των αιμορραγιών (Hazard Ratio1,32) συμπεριλαμβάνοντας την απόλυτη αύξηση κατά 0,5% και 0,3% στα ποσοστά των επικίνδυνων για τη ζωή και των θανατηφόρων αιμορραγιών αντίστοιχα(42).

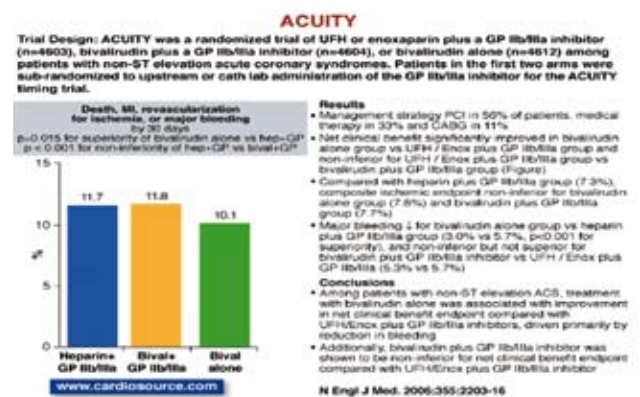
Μία νέα αντιαιμοπεταλική ουσία η **AZD6140** πρόκειται για έναν ισχυρό ανταγωνιστή του αναστολέα P2Y12 που διαφέρει από την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη στο γεγονός ότι η δράση της είναι αναστρέψιμη(45). Στη μελέτη DISPERSE-2 η AZD6140 έδειξε ευνοϊκή τάση στη μείωση των εμφραγμάτων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, παρόμοια ποσοστά μείζωνων αιμορραγιών αλλά μια μικρή αύξηση των ελάσσωνων αιμορραγιών(46). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου θα εκτιμηθεί περαιτέρω σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη με 18000 ασθενείς (μελέτη PLATO) που βρίσκεται σε εξέλιξη και συμμετέχει και η κλινική μας.

Η ηπικτική δραστηριότητα της θρομβίνης συμπεριλαμβάνει τη σύνδεση της άλφα-θρομβίνης στους υποδοχείς

των αιμοπεταλίων PAR1 και PAR4. Ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα PAR-1 (protease-activated reseptor), ο παράγων **SCH53048** μελετήθηκε σε 1.030 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μη επείγουσα PCI ή σε στεφανιογραφία με προοπτική PCI σε μελέτη φάσης II με placebo- ομάδα ελέγχου(47). Το φάρμακο έδειξε >80% ταχεία αναστολή του αγωνιστή του υποδοχέα θρομβίνης που επάγει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων χωρίς αύξηση των αιμορραγιών κατά TIMI. Δύο μεγάλες μελέτες με τον ανταγωνιστή του PAR-1 υποδοχέα είναι σε εξέλιξη.

### ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

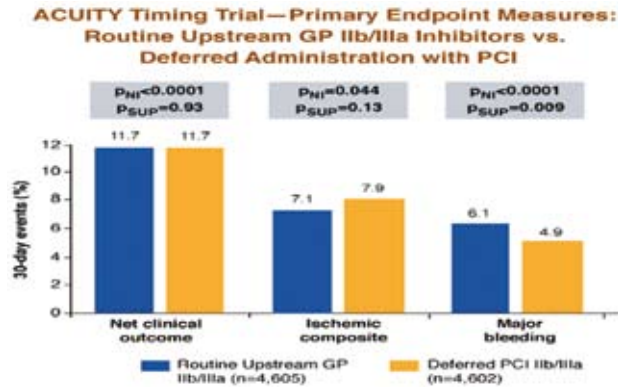
Η **bivalirudin** είναι ένας νεώτερος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Στη μελέτη ACUITY μελετήθηκαν 13.819 ασθενείς με ΟΣΣ που υπεβλήθησαν σε πρώιμη επεμβατική αντιμετώπιση. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες αντιθρομβωτικής θεραπείας και έλαβαν είτε α) μονοθεραπεία με bivalirudin β) bivalirudin + IIb/IIIa ή γ) ηπαρίνη(UCH or LMWH)+ IIb/IIIa. Η μελέτη έδειξε ότι η μονοθεραπεία με bivalirudin μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, ανάγκη για άμεση επαναιμάτωση και μείζωνα αιμορραγία) σε σύγκριση με καθένα από τα άλλα δύο θεραπευτικά σχήματα στο χρονικό διάστημα των 30 ημερών(Εικ.) Αυτή η διαφορά οφείλεται κυρίως στο χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγιών. Η συχνότητα των ισχαιμικών επιπλοκών(θανάτου, εμφράγματος, ανάγκη άμεσης επαναιμάτωσης) ήταν παρόμοια και στις 3 ομάδες.



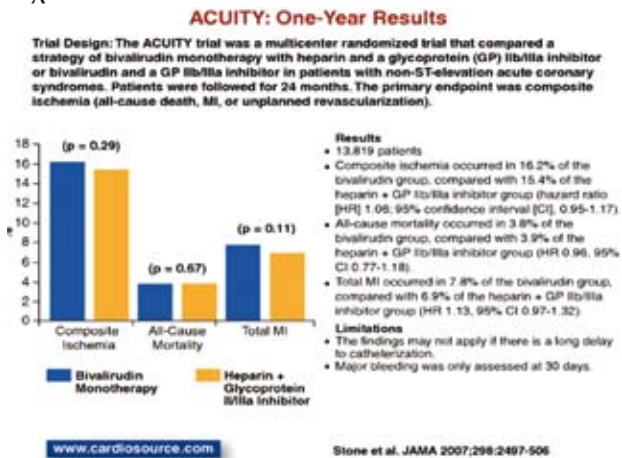
Από τη μελέτη αυτή αναδείχθηκε ως ιδανικός χρόνος έναρξης χορήγησης του αναστολέα των υποδοχέων IIb/IIIa το χρονικό διάστημα αμέσως πριν την είσοδο του ασθενούς στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και όχι κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο. Ετσι, η καθυστερημένη έναρξη IIb/IIIa είχε ως αποτέλεσμα



οι ασθενείς να εμφανίσουν λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς όμως να παρουσιάσουν αύξηση των ισχαιμικών συμβαμάτων(Σχ).



Η μακροχρόνια παρακολούθηση για ένα έτος έδειξε παρόμοια αποτελέσματα στις 3 ομάδες όσον αφορά ισχαιμία (16,2%,15,4%,16%), θνησιμότητα 3,8%,3,9%,3.9%) και έμφραγμα μυοκαρδίου(7,8% 6,9%) (Σχ.)

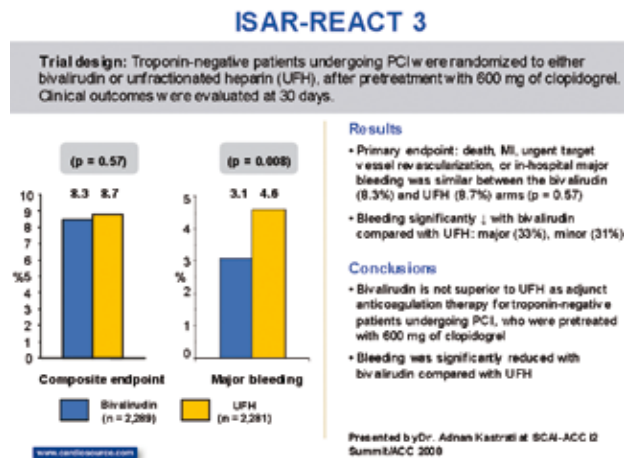


Η στρατηγική επιλογή αλλαγής(switching) σε bivalirudin, είτε πριν(48) είτε κατά την στιγμή της PCI(49) φάνηκε να είναι ασφαλέστερη και παράλληλα το ίδιο αποτελεσματική με την UFH/Εnox+IIbIIIa ανεξαρτήτως αν είχε προηγηθεί ή όχι έναρξη αντιπηκτικής αγωγής πριν την τυχαιοποίηση.

Στη μελέτη ISAR-REACT 3(50), 4.570 ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη και αρνητική τροπονίνη που είχαν λάβει 600mg κλοπιδογρελη οδηγήθηκαν σε επεμβατική αντιμετώπιση αφού πρώτα τυχαιοποιήθηκαν στη χορήγηση bivalirudin (0,75mg/kg και μετά έγχυση1,75mg/kg) ή μονοθεραπεία με UFH(140U/kg bolus).

Σχετικά με το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θανάτου,εμφράγματος, επείγουσας επαναγα-

γείωσης, μείζωνος αιμορραγίας) δεν υπήρχε διαφορά στις δύο ομάδες(8,3% bivalirudin vs 8,7% UFH). Ωστόσο παρατηρήθηκε στην ομάδα της bivalirudin σημαντική μείωση των μείζωνων αιμοραγιών κατά 33%) και των ελλάσωνων κατά (31%) σε σχέση με την UFH. (Σχ.). Όλα τα ευρήματα συνηγορούν οτι η bivalirudin προκαλεί λιγότερες αιμορραγίες ενώ εμφανίζει παρόμοιες ισχαιμικές επιπλοκές σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αντιθρομβωτικά.



Το Fondaparinux είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης που προκαλεί ταχεία αναστολή του παράγοντα Xa της πήξης. Η μελέτη OASIS-5 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του fondaparinux έναντι της ενοξαπαρίνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΟΣΣ χωρίς ανάρση του ST. Στη μελέτη συμμετείχαν 20.078 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του fondaparinux (2,5mg/d) και της Enox (1mg/Kgr/d) για χρονικό διάστημα 6 ημερών. Το τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμένος κίνδυνος θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ανθεκτικής στηθάγχης και οι σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές σε διάστημα 9 και 180 ημερών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Η συχνότητα εμφάνισης του τελικού σημείου της μελέτης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων (5.8% στην ομάδα του Fonda vs 5,7% στην ομάδα της Enox P:NS). Ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών σε διάστημα 9 ημερών ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα του Fondaparinux (2.2% vs 4,1%)(Σχ.) Ο συνδυασμένος κίνδυνος θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, στηθάγχης και σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών σε διάστημα 9 ημερών ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του Fondaparinux (7.3% vs 9%,  $P < 0,001$ ). Η θνητότητα στην ομάδα του fondaparinux ήταν σημαντικά μικρότερη τόσο στις 30 ημέρες (2,9% vs 3,5%,  $P 0,02$ ) όσο και στις 180 ημέρες (5.8% vs 6,5%  $P 0,05$ ). (Σχ.)

Σε ασθενείς με ΟΣΣ χωρίς ανάρπωση του ST, το fondaparinux είναι εξίσου αποτελεσματικό με την ενοξαπαρίνη στη μείωση των ισχαιμικών καρδιακών συμβαμάτων αλλά παράλληλα μειώνει σημαντικά τις σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές και βελτιώνει τη μακροπρόθεσμη θνητότητα και νοσηρότητα. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν αναλύσεις δύο υποομάδων της μελέτης OASIS-5 που αφορούν ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI και σε αυτούς με νεφρική ανεπάρκεια. Μεταξύ 6.238 ασθενών που υπεβλήθησαν σε PCI, το fondaparinux εμφάνισε παρόμοια ποσοστά ισχαιμικών επιπλοκών στις 9 ημέρες (6,3% vs 6,2%), σημαντική μείωση μείζονων αιμορραγιών κατά 54% αλλά >2πλάσια αύξηση της θρόμβωσης των καθετήρων (0.9% vs 0,4%)(51).

Στην υποομάδα των ασθενών της μελέτης OASIS-5 με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (GFR<58ml/min/1,73m<sup>2</sup>), το σύνθετο τελικό σημείο\* ήταν μικρότερο στην ομάδα του fondaparinux σε σχέση με την ενοξαπαρίνη (8,8% vs 12,5%) ενώ και το ποσοστό των αιμορραγιών ήταν μικρότερο (2,8% vs 6,4%).

\*Composite outcome(death/MI/refractory ischemia/major bleeding) at nine days in patients with various degrees of renal dysfunction.

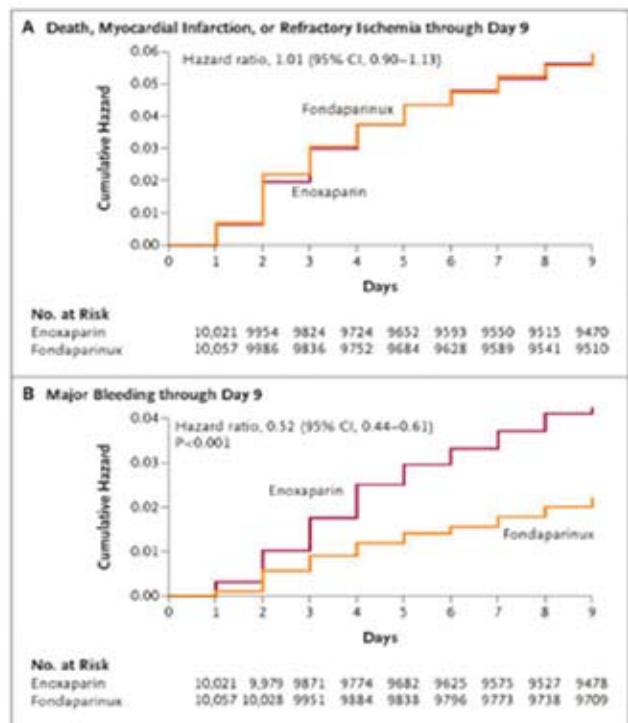
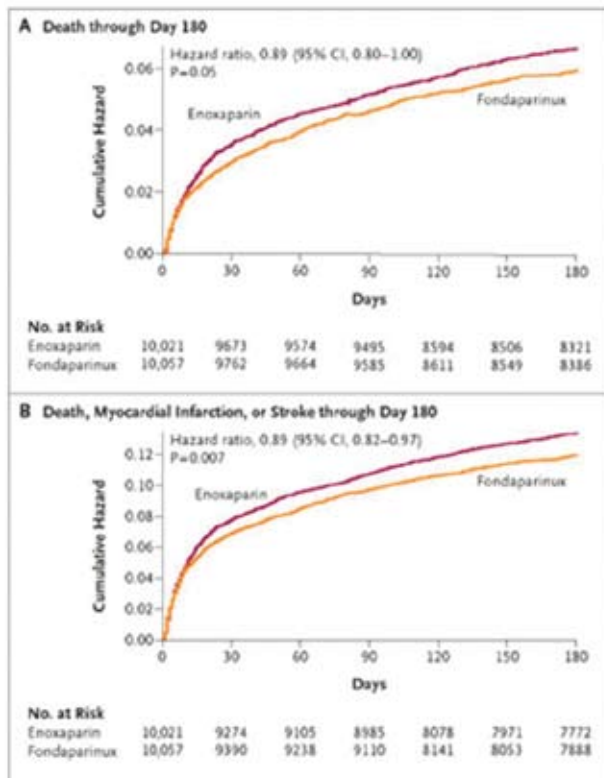
| GFR(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Enoxaparin(%) | Fondaparinux (%) | HR   |
|---------------------------------|---------------|------------------|------|
| <58                             | 12,5          | 8,8              | 0,69 |
| 58-71                           | 7,1           | 8,1              | 0,84 |
| 71-86                           | 7,1           | 6,3              | 0,89 |
| >86                             | 7,0           | 6,2              | 0,89 |

Όπως η bivalirudin, έτσι και το fondaparinux φαίνεται να συσχετίζεται με λιγότερα αιμορραγικά συμβαματα σε σχέση με την ηπαρίνη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται αρχικά συντηρητικά και ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για αιμορραγικές εκδηλώσεις (ACC/AHA ClassIb, ESC Class Ia)(1,2).

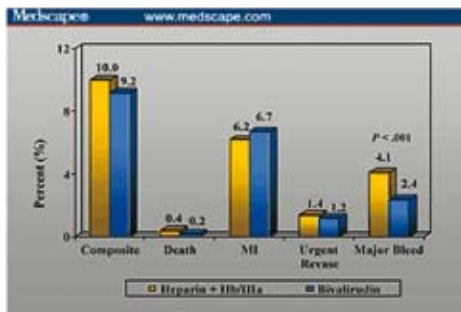
Νέα από του στόματος αντιθρομβωτικά φάρμακα με ταχεία και αναστρέψιμη δράση που αναστέλλουν τους παράγοντες Xa ή IIa βρίσκονται σε μελέτες φάσης I όπως το **antidote-controlled modulator of factor IXa activity**(54) και το **anti-von Willebrand factor aptamer**(55).

### ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η σύγχρονη έρευνα επικεντρώνεται στη διερεύνηση της συσχέτισης των αιμορραγιών με την θνητότητα,



στις στρατηγικές στη μείωση των αιμορραγιών καθώς και στα κλινικά διλήματα που αντιμετωπίζουν οι κλινικοί ιατροί στον συνδυασμό των διαφόρων αντιθρομβωτικών παραγόντων(1,2,56). Νέες αναλύσεις της μελέτης REPLACE-2 (57) (μια μελέτη 6.010 ασθενών που υπεβλήθησαν σε εκλεκτική ή επείγουσα PCI συγκρίνοντας 2 αντιθρομβωτικούς παράγοντες) και 4 μελέτες με την abciximab(58) έδειξαν ότι η μείζων αιμορραγία ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενη με τη θνησιμότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Ωστόσο, η καθιέρωση αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ αιμορραγιών και ισχαιμικών επιπλοκών συμπεριλαμβανομένου του θανάτου μπορεί να είναι παραπλανητική εξαιτίας πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων άλλων κλινικών χαρακτηριστικών και συμβαμάτων (πχ. θρομβοπενίας(59), μετααγγίσεις(60)) που έχουν τη τάση να συμβαίνουν στους συγκεκριμένους ασθενείς. Πράγματι, μια εκτεταμένη ανάλυση 40.087 ασθενών με OEM, στην GRACE registry κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αν και η αιμορραγία συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση, σε μερικούς ασθενείς, ήταν συχνότερα απλώς δείκτης ασθενών υψηλού κινδύνου για δυσμενή κατάληξη(61).



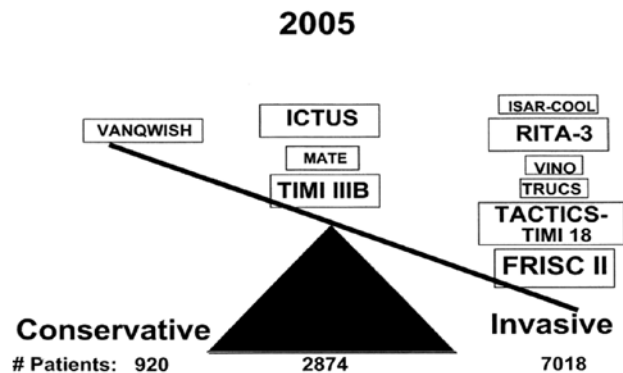
Στις προσπάθειες για μείωση των αιμορραγικών εκδηλώσεων συμπεριλαμβάνονται :1) Προσαρμογή των αντιπηκτικών με βάση το βάρος του σώματος(62), 2) τροποποίηση της δόσης στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια(63) και όταν χρησιμοποιούνται αναστολείς IIb/IIIa(64) και 3) την επιλογή του fondaparinux (συντηρητική αντιμετώπιση) ή bivalirudin χωρίς IIb/IIIa (επεμβατική αντιμετώπιση) σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία(1,2).

Επειδή η διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη είναι ένδειξη Class Ia στους ασθενείς με ΟΣΣ χωρίς ανάρπασμα του ST(1,2) και η διάρκεια θεραπείας έχει επεκταθεί τουλάχιστον για 1 χρόνο για τους ασθενείς με επικαλυμμένα stents(65) και μετά από NSTEMI(1,2), έχει αποκτήσει μεγάλη

σημασία τα μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας της διπλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα γουαρφαρίνη. Τα δεδομένα προέρχονται από 2 registries, την GRACE(66) και την CRUSADE(67) που περιέλαβαν ασθενείς που εξήλθαν από το Νοσοκομείο με τριπλή αντιπηκτική αγωγή. Αναλύσεις που έγιναν και συνέκριναν τη μονή με τη διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή σε ασθενείς που ελάμβαναν γουαρφαρίνη δεν έδειξαν διαφορές στην έκβαση. Ωστόσο ο αριθμός των ασθενών σε αυτές τις αναδρομικές registry αναλύσεις δεν ήταν μεγάλος και δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες.

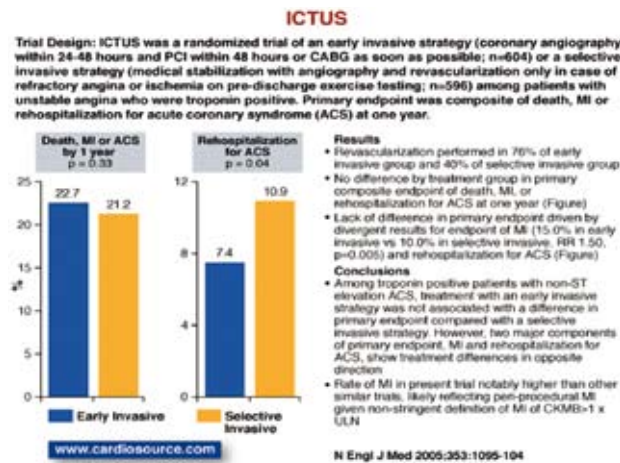
### NSTEMI ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ Ή ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σχετικά με τη δέουσα θεραπευτική στρατηγική που πρέπει να εφαρμόζεται στους ασθενείς με ΟΣΣ χωρίς ανάρπασμα του ST πρέπει να αναφερθεί ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η επεμβατική στρατηγική υπερτερεί της συντηρητικής θεραπείας(φαρμακευτική αγωγή) ιδιαίτερα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.



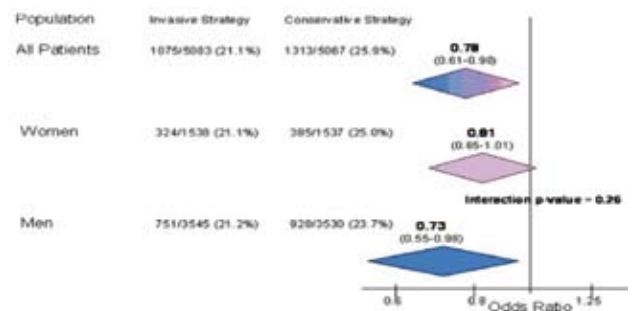
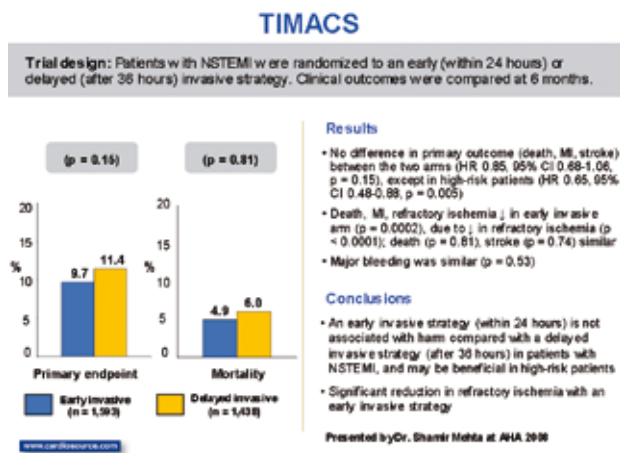
Αξίζει όμως να τονιστεί ότι οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια (VANQWISH, FRISC-II, TRUCS, TIKI III B, MATE, TACTICS-TIMI 18, VINO, RITA-3, SYNERGY, ISAR-COOL, ICTUS) είχαν ανομοιογενείς πληθυσμούς ασθενών, οι οποίοι και έλαβαν διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα(διπλή ή τριπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή) και οδηγήθηκαν σε παρέμβαση σε ποικίλα ποσοστά και αριθμούς. Χαρακτηριστικά, σε πρόσφατη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της τετραετούς παρακολούθησης της μελέτης ICTUS αναφέρει ότι η καρδιαγγειακή θνητότητα τόσο της πρώιμης επεμβατικής στρατηγικής όσο και της εκλεκτικά εφαρμοζόμενης επεμβατικής μεθόδου ήταν παρόμοια.





Το ίδιο, ως προς τη θνητότητα συνέβαινε και στη 4ετή ή 5ετή παρακολούθηση μελετών που είχαν δείξει αρχικά υπεροχή της πρώιμης επεμβατικής στρατηγικής (FRISC II, TIMI18, RITA3). Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός των διαφορετικών ποσοστών που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο στις διάφορες ομάδες των ασθενών των μελετών αυτών (π.χ. ICTUS 44% vs 40%).

Σε μία πρόσφατη μελέτη την TIMACS (AHA 2008) έγινε προσπάθεια να καθορισθεί ο βέλτιστος χρόνος επεμβατικής παρέμβασης σε ασθενείς με NSTEMI. Συνολικά 3.031 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα πρώιμο σκέλος επεμβατικής αντιμετώπισης (μέσα σε 24h) και ένα ώψιμο σκέλος >36h μετά την εμφάνιση των ασθενών στο Νοσοκομείο. Τελικά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα δύο σκέλη της μελέτης όσον αφορά τη μείωση του σύνθετου τελικού σημείου (θανάτου, εμφράγματος, εγκεφαλικού) εκτός στους ασθενείς υψηλού κινδύνου με Grace score > 140. Ωστόσο παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ανθεκτικής ισχαιμίας χωρίς καμία διαφορά στο ποσοστό των αιμορραγιών.



Σχήμα 4. Death, MI, or Rehospitalization in NSTE-ACS Trials of an Invasive versus Conservative Treatment Strategy.

Σημαντικό ρόλο στην απόφαση για τη μία ή την άλλη θεραπευτική προσέγγιση διαδραματίζει η έγκαιρη και ορθή διαστρωμάτωση κινδύνου έτσι ώστε ο υψηλού κινδύνου ασθενής να οδηγηθεί άμεσα στο εργαστήριο, ο ενδιάμεσου κινδύνου στο επόμενο χρονικό διάστημα (έως 72h) και ο χαμηλού κινδύνου αρχικά σε αναίμακτο έλεγχο ισχαιμίας και αναλόγως του αποτελέσματος σε αγγειογραφικό έλεγχο ή όχι.

Νέες αναλύσεις σε υποομάδες κλειδιά, έδειξαν όφελος της πρώιμης επεμβατικής αντιμετώπισης μεταξύ γυναικών, ηλικιωμένων και ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, που ιστορικά αποτελούν ομάδες που είναι λιγότερο πιθανόν να υποβληθούν σε στεφανιογραφία. Σε μια μετανάλυση 8 μελετών που περιελάμβαναν 3.075 γυναίκες και 7.075 άνδρες η πρώιμη επεμβατική στρατηγική μείωσε το σύνθετο σημείο θανάτου, εμφράγματος ή υποτροπιάζοντος ΟΣΣ κατά 19% στις γυναίκες και 27% στους άνδρες (Σχ. 4) (68).

Μεταξύ γυναικών που είχαν θετική ενζυμική κίνηση η επεμβατική αντιμετώπιση μείωσε την πιθανότητα συμβάματος κατά 33% ενώ στις γυναίκες με αρνητική ενζυμική κίνηση υπήρξε μείωση μόνο 6% (interaction p=0,08). Σε 1.936 ηλικιωμένους ασθενείς (> 75 ετών) σε μία Γερμανική καταγραφή (registry), η επεμβατική αντιμετώπιση μείωσε σημαντικά την νοσοκομιακή θνησιμότητα κατά 45% και το σύνθετο σημείο θανάτου και μη θανατηφόρου εμφράγματος κατά 49% με τάση όμως για περισσότερες αιμορραγίες (8,8% vs 5,8%) (69). Δεδομένα από 5 μελέτες που περιελάμβαναν 1.453 ασθενείς με NSTEMI και μέτρια έως σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο (stage 3 -5), η πρώιμη επεμβατική στρατηγική μείωσε σημαντικά τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο κατά 24% και έδειξε τάση ευνοϊκής επίδρασης στη θνησιμότητα κάθε αιτίας (RR:0,76), μη θανατηφόρου εμφράγματος (RR:0,78) και του σύνθετου σημείου θανάτου ή εμφράγματος (RR:0,79).

Παράλληλα με τις αναλύσεις που έδειξαν όφελος στην πρώιμη επεμβατική αντιμετώπιση στις ομάδες



υψηλού κινδύνου, ανάλυση από την CRUCADE registry για την τάση χρήσης PCI, CABG ή φαρμακευτική αγωγή στα NSTEMI ΟΣΣ έδειξε σημαντική αύξηση της επεμβατικής αντιμετώπισης από 38% σε 53% από το 2002 έως το 2005. Επίσης, αναλύσεις από τη μελέτη SYNERGY έδειξαν μείωση των ποσοστών θανάτου ή εμφράγματος καθώς το χρονικό διάστημα από την εμφάνιση μέχρι την αγγειογραφία μειώθηκε, με την adjusted odds ratio 0,56 για αγγειογραφία που διενεργείται < 6 ώρες σε σχέση με τους ασθενείς που υποβάλλονται καθυστερημένα ή καθόλου σε στεφανιογραφικό έλεγχο(71). Το όφελος της πρώιμης επεμβατικής αντιμετώπισης συγκριτικά με την όψιμη παρέμενε ακόμη και όταν η αγγειογραφία γινόταν και μέχρι 30 ώρες. Δεδομένα, από την Canadian ACS registry έδειξε ότι ο κύριος λόγος που οι ασθενείς δεν οδηγήθηκαν σε στεφανιογραφία ήταν λόγω της ιατρικής εντύπωσης ότι οι ασθενείς δεν ανήκαν σε ομάδα υψηλού κινδύνου παρότι το 59% ήταν μέσου υψηλού κινδύνου σύμφωνα με το TIMI risk score(72).

## REFERENCES

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine, *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(7):e1-e157.
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Eur Heart J* 2007; 28:1598–1660.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
4. Fox KA, Steg PG, Eagle KA et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006, *JAMA* 2007; 297:1892–1900.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000, *N Engl J Med* 2007; 356:2388–2398.
6. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT et al. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors?: Evidence from a prospective population-based study, *Circulation* 2008;117:598–604.
7. Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N et al. Effect of the Italian smoking ban on population rates of acute coronary events, *Circulation* 2008;117:1183–1188.
8. Melanson SE, Tanasijevic MJ, Jarolim P. Cardiac troponin assays: a view from the clinical chemistry laboratory, *Circulation* 2007;116:e501–e504.
9. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction, *Circulation* 2007;116:2634–2653.
10. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:944–955.
11. Eikelboom J, Guyatt G, Hirsh J. Guidelines for anti-coagulant use in acute coronary syndromes, *Lancet* 2008;371:1559–1561.
12. Kontos M, Jamal S, Tatum J. et al. Predictive power of systolic function and congestive heart failure in patients with patients admitted for chest pain without ST elevation in the troponin era, *Am Heart J* 2008;156:329–335.
13. Ariyaratnam V, Malinski M, Zieroth S et al. Risk stratification for recurrent heart failure in patients post-myocardial infarction with electrocardiographic and echocardiographic left atrial abnormality, *Am J Cardiol* 2008;101:1373–1378.
14. Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M et al. Functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: contribution to congestive heart failure, *Eur Heart J* 2007;28:2866–2872.
15. Bennett KM, Hernandez AF, Chen AY et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Am J Cardiol* 2007;99:1351–1356.
16. Chang S, Choi S, Choi E et al. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain, *Am Heart J* 2008;156:375–383.
17. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, *JAMA* 2007;298:765–775.
18. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, *Circulation* 2008;117:1610–1619.
19. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome, *Am Heart J* 2008;155:725–731.
20. Pickett CA, Jackson JL, Hemann B.A. et al. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis, *Lancet*

- 2008;371:1587–1594.
21. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events), *Am J Cardiol* 2007;100:1–6.
  22. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome, *Circulation* 2007;115:3071–3078.
  23. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18, *Eur Heart J* 2008;29:1096–1102.
  24. Kraaijeveld AO, de Jager SC, de Jager WJ et al. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris and are transiently raised during severe ischemic symptoms, *Circulation* 2007;116:1931–1941.
  25. Omland T, Ueland T, Jansson AM et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:627–633.
  26. Tello-Montoliu A, Marin F, Patel J et al. Plasma angiogenin levels in acute coronary syndromes: implications for prognosis, *Eur Heart J* 2007;28:3006–3011.
  27. Boos CJ, Soor SK, Kang D et al. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes, *Eur Heart J* 2007;28:1092–1101.
  28. Altwegg LA, Neidhart M, Hersberger M et al. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes, *Eur Heart J* 2007;28:941–948.
  29. Morrow DA, Wang Y, Croce K et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial, *Am Heart J* 2008;155: 49–55.
  30. Dai DF, Thajeb P, Tu CF et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2173–2180.
  31. Iakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM et al. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:449–455.
  32. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S et al. Connexin37 (GJA4) genotype predicts survival after an acute coronary syndrome, *Am Heart J* 2007;154:561–566.
  33. Chen WQ, Zhang M, Ji XP et al. Usefulness of high-frequency vascular ultrasound imaging and serum inflammatory markers to predict plaque rupture in patients with stable and unstable angina pectoris, *Am J Cardiol* 2007;100:1341–1346.
  34. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes, *N Engl J Med* 2008;358:2107–2116.
  35. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256–260.
  36. Frere C, Cuisset T, Morange PE et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome, *Am J Cardiol* 2008;101:1088–1093.
  37. Di Sciascio G. ARMYDA-RELOAD. Presented at: ACC08. March 29, 2008; Chicago, IL.
  38. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1404–1411.
  39. Buch AN, Singh S, Roy P et al. Measuring aspirin resistance, clopidogrel responsiveness, and postprocedural markers of myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention, *Am J Cardiol* 2007;99:1518–1522.
  40. Ho PM, Peterson ED, Wang L et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome, *JAMA* 2008;299:532–539.
  41. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial, *Circulation* 2007;116:2923–2932.
  42. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
  43. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial, *Lancet* 2008;371:1353–1363.
  44. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interven-

- tion: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028–2033.
45. Storey RF, Husted S, Harrington RA et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852–1856.
  46. Cannon CP, Husted S, Harrington RA et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial, *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.
  47. Moliterno DJ, Jennings L, Becker RC et al. Results of a multinational randomized, double-blind, placebo-controlled study of a novel thrombin receptor antagonist SCH 530348 in percutaneous coronary intervention. Paper presented at: Annual Meeting of the American College of Cardiology; March 24, 2007; New Orleans, LA.
  48. White HD, Chew DP, Hoekstra JW et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1734–1741.
  49. Gibson CM, Ten Y, Murphy SA et al. Association of pre-randomization anticoagulant switching with bleeding in the setting of percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 analysis), *Am J Cardiol* 2007;99:1687–1690.
  50. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J et al. and ISAR-REACT 3 Trial Investigators, Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention, *N Engl J Med* 2008;359:688–696.
  51. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial, *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1742–1751.
  52. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
  53. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW et al. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances, *Circulation* 2007;116:552–560.
  54. Chan MY, Cohen MG, Dyke CK et al. Phase 1b randomized study of antidote-controlled modulation of factor IXa activity in patients with stable coronary artery disease, *Circulation* 2008;117:2865–2874.
  55. Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM et al. First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers, *Circulation* 2007;116:2678–2686.
  56. Schneider DJ, Sobel BE., Conundrums in the combined use of anticoagulants and antiplatelet drugs, *Circulation* 2007;116:305–315.
  57. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial, *Am J Cardiol* 2007;100:1364–1369.
  58. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:690–697.
  59. Yeh RW, Wiviott SD, Giugliano RP et al. Effect of thrombocytopenia on outcomes following treatment with either enoxaparin or unfractionated heparin in patients presenting with acute coronary syndromes, *Am J Cardiol* 2007;100:1734–1738.
  60. Alexander KP, Chen AY, Wang TY et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Am Heart J* 2008;155:1047–1053.
  61. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction?, *Circulation* 2007;116:2793–2801.
  62. Melloni C, Alexander KP, Chen AY et al. Unfractionated heparin dosing and risk of major bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Am Heart J* 2008;156:209–215.
  63. Melloni C, Peterson ED, Chen AY et al. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *J Am Coll Cardiol* 2008;51:991–996.
  64. Brieger D, Van de Werf F, Avezum A et al. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), *Am Heart J* 2007;153:960–969.
  65. Grines CL, Bonow RO, Casey Jr DE et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians, *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734–739.
  66. Nguyen MC, Lim YL, Walton A et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and



- effective to use just one antiplatelet agent?, *Eur Heart J* 2007;28:1717–1722.
67. Wang TY, Robinson LA, Ou FS et al. Discharge anti-thrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry, *Am Heart J* 2008;155:361–368.
  68. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis, *JAMA* 2008;300:71–80.
  69. Bauer T, Koeth O, Junger C et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction, *Eur Heart J* 2007;28:2873–2878.
  70. Gogo Jr PB, Dauerman HL, Mulgund J et al. Changes in patterns of coronary revascularization strategies for patients with acute coronary syndromes (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative), *Am J Cardiol* 2007;99:1222–1226.
  71. Tricoci P, Lokhnygina Y, Berdan LG et al. Time to coronary angiography and outcomes among patients with high-risk non ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial, *Circulation* 2007;116:2669–2677.
  72. Lee CH, Tan M, Yan AT et al. Use of cardiac catheterization for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk: reasons why physicians choose not to refer their patients, *Arch Intern Med* 2008;168:291–296.
  73. Yan AT, Yan RT, Tan M et al. Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome, *Am Heart J* 2007;154:1108–1115.
  74. Devlin G, Gore JM, Elliott J et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events, *Eur Heart J* 2008;29:1275–1282.
  75. Wong CK, Newby LK, Bhapker MV et al. Use of evidence-based medicine for acute coronary syndromes in the elderly and very elderly: insights from the Sibrifiban vs aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events postacute cOroNary sYndromes trials, *Am Heart J* 2007;154:313–321.
  76. Roe MT, Chen AY, DeLong E et al. Patterns of transfer for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome from community to tertiary care hospitals, *Am Heart J* 2008;156:185–192.
  77. Ho PM, Luther SA, Masoudi FA et al. Inpatient and follow-up cardiology care and mortality for acute coronary syndrome patients in the Veterans Health Administration, *Am Heart J* 2007;154:489–494.
  78. Glickman SW, Boulding W, Staelin R et al. A framework for quality improvement: an analysis of factors responsible for improvement at hospitals participating in the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative, *Am Heart J* 2007;154:1206–1220.
  79. Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM et al. Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries, *Circulation* 2008;117:1261–1268.



# Τι νεότερο στις αρρυθμίες

AM Σιδέρης

## SUMMARY

**SIDERIS AM. What's new in arrhythmias.** In this review, issues regarding the genetics, mechanisms, risk stratification, new tests and therapeutics reported in 2007 and 2008, are addressed. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 469-474, 2009.**

**Key words:** arrhythmias.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βασική και κλινική έρευνα των αρρυθμιών έχει κάνει πολλά βήματα μπροστά, νέοι δρόμοι ανακαλύπτονται και παλιά μονοπάτια επανεξετάζονται. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 469-474, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Αρρυθμίες.

Σε άρθρο του Circulation του 1959 με τίτλο: What's New in Arrhythmias? Το πρώτο θέμα που συζητείται είναι: πολλαπλοί ήχοι κατά τη διάρκεια κοιλιακής ταχυκαρδίας. Μια νέα ακροαστική βοήθεια στην παρακλινία διάγνωση (1). Πενήντα χρόνια μετά τη δημοσίευση αυτού του άρθρου, οι σύγχρονοι συζητητές μιλούν για ρομποτική ιατρική, γενετική ανάλυση, κατάλυση κοιλιακής μαρμαρυγής με κρυοθερμία κλπ. Η πρόοδος στην ιατρική επιστήμη είναι αδιάλειπτη και ο μοχλός κίνησης προς το μέλλον ίσως μπορεί να συνοψισθεί στη φράση του Isaac Newton: Αν μπορώ να βλέπω πιο μπροστά από οποιονδήποτε άλλον, αυτό οφείλεται μόνο στο γεγονός ότι στέκομαι στους ώμους γιγάντων.

Κατά τη διάρκεια των ετών 2007 και 2008, υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις στον τομέα των αρρυθμιών και βέβαια δεν είναι δυνατό να περιληφθούν όλες στο περιεχόμενο αυτού του άρθρου.

## Υπερκοιλιακές αρρυθμίες

Υπομελέτη των SPORTIF III και V έδειξε ότι χρήση δακτυλίτιδας, σε ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη θνητότητα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν αυτόν τον παράγοντα (6.5% vs 4.1%  $p < 0.001$ ). Οι ερευνητές απέδωσαν την αύξηση της θνητότητας στη θετική ινότροπη δράση της δακτυλίτιδας (2).

Στη μελέτη AF-CHF έγινε σύγκριση μεταξύ της θεραπείας ελέγχου ρυθμού και αυτής του ελέγχου συχνότητας, σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (KM) και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην έκβαση (3).

Υπομελέτη της ACTIVE W έδειξε ότι οι ασθενείς με παροξυσμική KM που λαμβάνουν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ή από του στόματος αντιπηκτικά έχουν παρόμοιο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε σχέση με ασθενείς με εμμένουσα KM. Ο κίνδυνος

αυτός ελαττώνεται με τα από του στόματος αντιπηκτικά (4).

Το ρομποτικό σύστημα απόμακρης καθοδήγησης ανοίγει νέες προοπτικές στη κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής και πτερυγισμού όπως έδειξε πολυκεντρική μελέτη, σε μικρό αριθμό ασθενών. Η χρήση του ειδικού καθετήρα με το σύστημα απόμακρης καθοδήγησης απεδείχθη εφικτή στην κλινική πράξη με αποτελέσματα παρόμοια με αυτά της συμβατικής μεθόδου. Το πρώτο έτος παρακολούθησης 85% των ασθενών παρέμειναν χωρίς κολπική αρρυθμία (5).

Δύο αρρυθμιολογικά κέντρα παρουσίασαν την αρχική τους εμπειρία στη χρήση καθετήρα με έγχυση προς απομόνωση των πνευμονικών φλεβών, μέσω μαγνητικής, από απόσταση καθοδήγησης. Η τεχνική, σε συνδυασμό με την ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση, αποδείχθηκε ασφαλής, αποτελεσματική και είχε υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Επετεύχθη αρτιότητα και συνέχεια στη γραμμή των βλαβών του μιτροειδικού ισθμού και σπανίως χρειάστηκε η προσφυγή σε χειροκίνητη καθοδήγηση (6,7).

Η «κρυοκατάλυση» με μπαλλόνι αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο θεραπείας της ΚΜ (8). Επίσης αισιόδοξες είναι οι προοπτικές της κατάλυσης της ΚΜ με υψηλής έντασης εστιασμένους υπερήχους, μέσω καθοδηγούμενου καθετήρα με μπαλλόνι(9). Νεότερες μέθοδοι απομόνωσης των πνευμονικών φλεβών εφαρμόζονται με τη χρήση πολυηλεκτροδίων. Υπάρχει αισιόδοξία ότι η στρατηγική αυτή θα συντομεύσει τόσο το χρόνο διενέργειας της κατάλυσης όσο και το χρόνο ακτινοσκόπησης(10,11).

Η μελέτη SAFARI είναι η μεγαλύτερη μελέτη προφύλαξης από ΚΜ με βηματοδοτικούς αλγόριθμους. Η βηματοδοτική θεραπεία πρόληψης αποδείχθηκε ασφαλής και συνδυάστηκε τόσο με μικρότερα ποσοστά μόνιμης ΚΜ όσο και με μικρότερα μαρμαρυγικά φορτία, σε σύγκριση με τη συμβατική βηματοδότηση(12).

Η ελαχιστοποίηση της κοιλιακής βηματοδότησης ελαττώνει κατά 40% την εμφάνιση εμμένουσας ΚΜ, σε σύγκριση με την συμβατική βηματοδότηση σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου(13).

Οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ΚΜ έχουν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν μόνιμη ΚΜ αν υποβληθούν σε κατάλυση παρά αν λάβουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες ( $p=0.029$ ). Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξε η ομάδα του Pappone (14).

Η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών υπερτερεί της κατάλυσης του κολποκοιλιακού κόμβου σε συνδυασμό με εμφύτευση αμφικοιλιακού συστήματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της πρώτης ομάδας είχαν καλύτερη βαθμολογία σε ερωτηματο-

λόγιο καρδιακής ανεπάρκειας, μεγαλύτερη απόσταση βάρδησης στα 6 λεπτά και υψηλότερο ΚΕ. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απομόνωση πνευμονικών φλεβών σε ποσοστό 88% δεν παρουσίασαν ΚΜ στους 6 μήνες, υπό αντιαρρυθμική αγωγή. Το ανάλογο ποσοστό, χωρίς αντιαρρυθμική αγωγή ήταν 77% (15).

Σε τυχαιοποιημένη σύγκριση αποδείχθηκε ότι, η απομόνωση των αρρυθμογενών πνευμονικών φλεβών ήταν εξίσου αποτελεσματική με την εμπειρική απομόνωση όλων των φλεβών στην επίτευξη μακροπρόθεσμου ελέγχου της ΚΜ(16).

Η υβριδική στρατηγική κατάλυσης της ΚΜ, που περιλαμβάνει κατάλυση των κατακερματισμένων ή ταχέων ηλεκτρογραμμάτων και στους δύο κόλπους σε συνδυασμό με απομόνωση του άντρου των πνευμονικών φλεβών είναι αποτελεσματικότερη από την περιμετρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών ή την απομόνωση μόνο του άντρου, σε ασθενείς με μεγάλης διάρκειας μόνιμης ΚΜ(17).

Ενας τύπος δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου κληρονομείται κατά τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη στον HCN4 πόρο ιοντικών καναλιών. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη πρόγνωση είναι καλή και δεν υπάρχει ανάγκη βηματοδότησης(18).

Η οικογενής μορφή ΚΜ είναι σχετικά σπάνια και αφορά το 5% των περιπτώσεων συνολικά ενώ επί μονήρους (lone) ΚΜ το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 15%. Τα γενετικά ελαττώματα της οικογενούς ΚΜ έχουν πρόσφατα αναγνωρισθεί. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ΚΜ είναι επίκτητες και σχετίζονται με δομικές διαταραχές. Ωστόσο, δεν αναπτύσσουν όλοι οι ασθενείς με την ίδια καρδιακή παθολογία ΚΜ, γεγονός που δείχνει ότι γενετικοί παράγοντες προδιαθέτουν στην εμφάνιση της επίκτητης κολπικής μαρμαρυγής. Ασθενείς της Δανικής μελέτης SAFIR (Signal Averaged ECG as a prognostic factor in atrial Fibrillation) υποβλήθηκαν σε γενετική ανάλυση. Αποκαλύφθηκε ότι μετάλλαξη του KCNE5 συνδέεται με τη μη οικογενή ή επίκτητη μορφή ΚΜ. Ο αρρυθμιολογικός μηχανισμός πιθανότατα είναι η αύξηση της λειτουργικότητας του βραδέος ρεύματος  $K^+$  (19).

Μετάλλαξη του γονιδίου της λαμίνης συνδυάστηκε με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και με διαταραχές της αγωγής σε οικογένειες χωρίς άλλη καρδιακή βλάβη(20).

### Κοιλιακές αρρυθμίες

Παρά τα αισιόδοξα αρχικά μηνύματα από μελέτες γύρω από την εναλλαγή του T κύματος σαν χρήσιμο προγνωστικό δείκτη μελλοντικών αρρυθμικών συμ-

βαμάτων, πρόσφατες μελέτες συνηγορούν υπέρ του αντιθέτου. Σε ασθενείς που έλαβαν απινιδωτή με κριτήρια της μελέτης MADIT-II ο κίνδυνος συμβαμάτων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών δεν διαφέρει ανάλογα με το αποτέλεσμα της δοκιμασίας εναλλαγής του T κύματος (20). Προοπτική επίσης μελέτη στον πληθυσμό της μελέτης SCD-HeFT έδειξε ότι, η δοκιμασία εναλλαγής του κύματος T δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αρρυθμικών συμβαμάτων ή θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας(22).

Μία ομάδα εκλεγμένη από το Heart Rhythm UK εξέδωσε οδηγίες γύρω από το γενετικό έλεγχο σε σύνδρομο οικογενούς αιφνιδίου θανάτου. Μεταξύ των οδηγιών, συνιστάται η κλινική εκτίμηση των συγγενών όταν το άτομο που κατέληξε ήταν <40 ετών και ο θάνατος υπήρξε ανεξήγητος, ενώ απαραίτητη είναι η γενετική ανάλυση στα άτομα με κλινικές διαταραχές. Επί πλέον κρίνεται απαραίτητη η λήψη υλικού κατάλληλου για ανάλυση DNA, κατά την μεταθανάτια εξέταση(23).

Η υποστροφή της υπερτροφίας στο ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της αντιυπερτασικής θεραπείας έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του αιφνιδίου θανάτου. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας έγινε εμφανής στη μελέτη LIFE με χορήγηση ραμιπριλίας(24).

Η προοπτική μελέτη TOVA, αντίθετα με την επικρατούσα αποψη, έδειξε ότι ο κίνδυνος εκφόρτισης του απινιδωτή για θεραπεία VT/VF δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της οδήγησης και ότι ο απόλυτος κίνδυνος ήταν εξαιρετικά μικρός. Παροδική αύξηση του κινδύνου παρατηρείται την πρώτη μισή ώρα μετά την οδήγηση(25).

Ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, χωρίς ή με ήπια συμπτώματα, που εμφανίζουν ίνωση στη CMR έχουν μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης κοιλιακών ταχυαρρυθμιών(26).

Η έγχυση κυττάρων μυελού των οστών χρησιμοποιείται στη θεραπεία ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Σύμφωνα με τα ευρήματα πρόσφατης μελέτης η μέθοδος αυτή δεν αυξάνει την επίπτωση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών ούτε τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου(27).

Η ηλεκτρική θύελλα αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα και συνδέεται με αυξημένη θνητότητα. Το συμπέρασμα αυτό συνάγεται από υπομελέτη της MADIT-II(28).

Τα ετήσια ποσοστά των πρόσφορων εκφορτίσεων του απινιδωτή, μετά διαφραγματική κατάλυση με οινόπνευμα, είναι χαμηλά και μικρότερα από εκείνα που αναφέρονται στη πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου

καρδιακού θανάτου στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Επομένως, η κατάλυση με οινόπνευμα δεν ασκεί προαρρυθμική επίδραση(29).

Ο κατάλληλος προγραμματισμός διάγνωσης και θεραπείας των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, του απινιδωτή, ελαττώνει τον αριθμό των εκφορτίσεων και της νοσηρότητας που αυτά συνεπάγονται. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν οι ερευνητές της μελέτης PREPARE(30).

Η δοκιμασία του απινιδωτικού ουδού κατά την εμφύτευση απινιδωτή δεν προβλέπει τη μακροπρόθεσμη θνητότητα ή την αποτελεσματικότητα του shock. Το αποτέλεσμα αυτό προέκυψε από ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη SCD-HeFT(31).

Η προγνωστική σημασία των απινιδωτικών εκφορτίσεων μελετήθηκε σε ασθενείς της μελέτης SCD-HeFT. Οι ασθενείς που έλαβαν shock (πρόσφορο ή απρόσφορο) είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς shock. Η κοινότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν shock ήταν η προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια(32).

Οι εμφυτεύσιμοι απινιδωτές αναμφίβολα ελαττώνουν τη θνητότητα σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία, τόσο στη πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου, σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου εμφάνισης κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με απινιδωτή δοκιμάζονται από πολλαπλά αρρυθμικά επεισόδια. Η αζιμιλιδίδη, όπως δείχθηκε στη μελέτη SHIELD, σημαντικά τον αριθμό επισκέψεων στα επείγοντα και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο σε ασθενείς με απινιδωτή και αυξημένου κινδύνου για αρρυθμίες(33).

Ο Reddy και συν πρόσφατα πραγματοποίησαν την πρώτη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη προφυλακτικής κατάλυσης με καθετήρα, με σκοπό να ελαττώσουν τις απινιδώσεις, σε ασθενείς με απινιδωτές για δευτερογενή πρόληψη. Οι ασθενείς αυτοί είχαν ΚΤ/ΚΜ συνοδευόμενη από αιμοδυναμική επιβάρυνση ή μη προκλητή αρρυθμία, με αποτέλεσμα η στρατηγική της κατάλυσης να αποσκοπεί στην αναγνώριση του αρρυθμογενετικού υποστρώματος και της ουλής. Με τη χρήση πολλών ηλεκτροφυσιολογικών τεχνικών, οι εκφορτίσεις των απινιδωτών ελαττώθηκαν κατά 75%(34).

Η κατάλυση αρρυθμιών από τους κόλπους του Valsalva αποτελεί πεδίο συνεχώς διευρυνόμενο(35).

Η ρανολαζίνη είναι πρόσφατα χρησιμοποιούμενο αντιστηθαγχικό φάρμακο. Έχει ιδιότητες αναστολέα μίας βραδέως φθίνουσας συνιστώσας του ρεύματος Na<sup>+</sup>, το όψιμο ρεύμα Na (INaL). Τό ρεύμα αυτό εκπολώνει το μυοκύτταρο καθ' όλη τη διάρκεια της ηλεκτρικής συστολής και εξυπηρετεί τη φόρτιση των



μυοκυττάρων με Na. Σε περιβάλλον υπερύθμισης του ανταλλακτήρα Na<sup>+</sup>-Ca υπάρχει πιθανότητα να είναι ο μεσολαβητής αρρυθμιών μηχανισμού σκανδάλης. Η ρανολαζίνη απεδείχθη ότι ασκεί αντι-αρρυθμική δράση την πρώτη εβδομάδα μετά το έμφραγμα(36).

Η δρονεδαρόνη είναι ένας από τους νεώτερους αντιαρρυθμικούς παράγοντες και έχει ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές της αμιοδαρόνης. Η έλλειψη ιωδίου στο μόριο της θεωρείται πλεονέκτημα έναντι της αμιοδαρόνης καθώς αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με το ιώδιο. Για το λόγο αυτό θεωρήθηκε κατάλληλη στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, μία μεγάλη πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη διακόπηκε πρόωρα καθώς η χορήγηση της σε ασθενείς με βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία, συνδυάστηκε με αυξημένη πρώιμη θνητότητα που αποδόθηκε σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας(37).

Η γενετική των αρρυθμιών αποτελεί πεδίο συνεχώς εξελισσόμενο στο οποίο οι νεώτερες ανακαλύψεις, κυρίως των μεταλλάξεων, συνδέονται με μη πλήρως κατανοητές κλινικές οντότητες. Σε μία τρίτης γενιάς οικογένεια με σύνδρομο παρατεταμένου QT και οικογενή ΚΜ, αναγνωρίστηκε μετάλλαξη του SCN5A(38).

Μία μετάλλαξη στο KCNE3, προκαλεί σύνδρομο παρατεταμένου QT, μέσω ελάττωσης του επαναπολωτικού ρεύματος καλίου(39).

Οι άνδρες με σύνδρομο Brugada έχουν χειρότερη πρόγνωση από τις γυναίκες. Η παρουσία διαταραχών της αγωγής είναι δείκτης κινδύνου στον γυναικείο πληθυσμό(40).

Στο σύνδρομο Brugada δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά, εργαστηριακά, ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά που να συνδυάζονται με ηλεκτρική θύελλα ή VF. Η συνεχής έγχυση ισοπροτερενόλης, σαν θεραπεία της οξείας φάσης ομαλοποιεί την ανάρταση του ST και καταστέλλει τα αρρυθμολογικά επεισόδια. Από του στόματος παράγοντες όπως η ντενοπαμίνη, κινιδίνη, ισοπροτερενόλη, σιλοσταζόλη και βεμπριπίλη αντικαθιστούν επιτυχώς την έγχυση ισοπροτερενόλης, σαν χρόνια θεραπεία(41).

Η μετάλλαξη των τύπου 2 υποδοχέων της ρυανοδίνης (RYR2) σχετίζεται με κατεχολαμινεργική πολυμορφική ταχυκαρδία. Πρόσφατα περιγράφηκε ένας διαφορετικός φαινότυπος σε μέλη οικογενείας, τα οποία εκτός από σχετιζόμενες με την κόπωση κοιλιακές αρρυθμίες, παρουσίαζαν δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου και του κοιλιακού κόμβου, κολπική μαρμαρυγή και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια(42).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blumargt HL, Harvey WP, Logue RB, et al. What's New in Arrhythmias? *Circulation* 1959;20:286-297.
2. Gjesdal K, Feyzi J, Olsson SB. Digitalis: a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data. *Heart* 2008;94:191-196.
3. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
4. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. for the ACTIVE W Investigators. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anti-coagulation or Combined Antiplatelet Therapy An ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156-61.
5. Saliba W, Reddy VY, Wazni U, et al. Atrial Fibrillation Ablation Using a Robotic Catheter Remote Control System Initial Human Experience and Long-Term Follow-Up Results. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2407-11.
6. Santinelli V, Radinovic A, Vicedomini G, et al. Irrigated-tip magnetic ablation. The first human experience in patients undergoing remote ablation for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29 Suppl:399.
7. Chun KJ, Koektuerk B, Schmidt B, et al. Initial experience using the novel 3.5 mm magnetic irrigated tip catheter for magnetically navigated remote pulmonary vein isolation. *Eur Heart J* 2008;29 Suppl:399.
8. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al. Circumferential Pulmonary Vein Isolation With the Cryoballoon Technique Results From a Prospective 3-Center Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:273-8.
9. Schmidt B, Antz M, Ernst S, et al. Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: First-in-man study with a steerable balloon catheter. *Heart Rhythm* 2007;4:575-584.
10. Boersma LVA, Wijffels M, Oral H, et al. Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm* 2008;5:1635-1642.
11. Mansour M, Forleo G, Pappalardo A, et al. Initial experience with the Mesh catheter for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:1510-1516.
12. Gold MR, Adler S, Fauchier L, et al. The Impact of Atrial Prevention Pacing on Atrial Fibrillation Burden: Primary Results of the Study for Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) Trial. *Heart Rhythm* 2008 (in press).
13. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357:1000-1008.
14. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, et al. Atrial fibrillation progression and management: A 5-year prospective follow-up study. *Heart Rhythm* 2008;5:1501-1507.
15. Khan MN, Jais P, Cummings, et al. PABA-CHF Investigators.



- Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-85.
16. Dixit S, Gerstenfeld EP, Ratcliffe SJ, et al. Single procedure efficacy of isolating all versus arrhythmogenic pulmonary veins on long-term control of atrial fibrillation: A prospective randomized study. *Heart Rhythm* 2008;5:174-181.
  17. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, et al. Ablation for long-standing permanent atrial fibrillation: Results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm* 2008;5:1658-1664.
  18. Nof E, Luria D, Brass D, et al. Point Mutation in the HCN4 Cardiac Ion Channel Pore Affecting Synthesis, Trafficking, and Functional Expression Is Associated With Familial Asymptomatic Sinus Bradycardia. *Circulation*. 2007;116:463-470.
  19. Ravn LS, Aizawa Y, Pollevick GD, et al. Gain of function in IKs secondary to a mutation in KCNE5 associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:427-435.
  20. van Tintelen JP, Hofstra RM, Katerberg H, et al. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J* 2007 Dec;154(6):1130-9.
  21. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer G, et al. On behalf of the MASTER Trial Investigators Does Microvolt T-Wave Alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Prophylactic Defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1607-15.
  22. Gold MR, Costantini O, Poole JE, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation* 2008;118:2022-8.
  23. Heart Rhythm UK Familial Sudden Death Syndromes Statement Development Group. Clinical indications for genetic testing in familial sudden cardiac death syndromes: an HRS position statement. *Heart* 2008;94:502-507.
  24. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of ECG left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE study. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):700-5.
  25. Albert CM, Rosenthal L, Calkins H, et al. Driving and Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks for Ventricular Arrhythmias Results From the TOVA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2233-40.
  26. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369-74.
  27. Beeres, MD S, Zeppenfeld K, Bax JJ, et al. Electrophysiological and arrhythmogenic effects of intramyocardial bone marrow cell injection in patients with chronic ischemic heart disease. *Heart Rhythm* 2007;4:257-265.
  28. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: A MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007;4:1395-1.
  29. Cuoco FA, Spencer III WH, Fernandes VL, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Primary Prevention of Sudden Death After Alcohol Septal Ablation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1718-23.
  30. Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, et al. Strategic Programming of Detection and Therapy Parameters in Implantable Cardioverter-Defibrillators Reduces Shocks in Primary Prevention Patients Results From the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:541-50.
  31. No Benefit From Defibrillation Threshold Testing in the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) Blat JA, Poole JE, Johnson WG, et al. for the SCD-HeFT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:551-6.
  32. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009-17.
  33. Dorian P, Al-Khalid HR, Hohnloser S, et al. Azimilide Reduces Emergency Department Visits and Hospitalizations in Patients With an Implantable Cardioverter-Defibrillator in a Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1076-83.
  34. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657-2665.
  35. Yamada T, Murakami Y, Yoshida N, et al. Preferential conduction across the ventricular outflow septum in ventricular arrhythmias originating from the aortic sinus cusp. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:884-89.
  36. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:1647-1652.
  37. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *New Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
  38. Benito B, Brugada R, Brugada A, et al. A mutation in the sodium channel responsible for the association of long-QT syndrome and familial atrial fibrillation. *Eur*

- Heart J 2008;29 Suppl:739.
39. Ohno S, Toyoda F, Zankov D, et al. Novel KCNE3 mutation reduced repolarizing potassium current and caused long QT syndrome. Eur Heart J 2008;29 Suppl:161.
40. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender Differences in Clinical Manifestations of Brugada Syndrome J Am Coll Cardiol 2008;52:1567–73
41. Ohgo T, Okamura H, Nod T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. Heart Rhythm 2007;4:695–700
42. Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, et al. Clinical manifestations of ryanodine receptor mutation Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. Circulation 2007 116;14:1569-76.

## Τι νεότερο στη νόσο των καρωτίδων

Αδ Πολυδώρου<sup>1</sup>, Α Πολυδώρου<sup>2</sup>

Τα Α.Ε.Ε σύμφωνα με την μελέτη Rochester αυξάνουν με την ηλικία και με υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών<sup>1,2</sup>. Είναι η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στον κόσμο προκαλώντας περισσότερους από 4.6 εκατομύρια θανάτους τον χρόνο. Το ένα τρίτο των ασθενών που έχουν υποστεί ΑΕΕ πεθαίνουν εντός 6 μηνών και σημαντικός αριθμός ασθενών που έχουν υποστεί ΑΕΕ μένουν ανάπηροι. Είναι η κυριότερη αιτία αναπηρίας και υπάρχουν στον κόσμο περίπου 30 εκατομύρια ανάπηροι μετά από Α.Ε.Ε.

Οι στενώσεις των καρωτίδων ευθύνονται δια το 20%-30% των Α.Ε.Ε. ισχαιμικής αιτιολογίας και η αντιμετώπιση της νόσου είναι επιτακτική αν λάβουμε υπόψη ότι μέσα σε δύο χρόνια, σε συμπτωματική σοβαρού βαθμού στένωση καρωτίδας 70-80% υπάρχει κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Α.Ε.Ε) με αναπηρία 20%, σε στένωση καρωτίδας 80-90% περί το 29% και σε στένωση > 90% υπάρχει κίνδυνος που υπερβαίνει το 34%.

Στην Ελλάδα κάθε χρόνο 28.180 περίπου άτομα νοσηλεύονται με βλάβες στο αγγειακό σύστημα και αποτελούν τεράστιο κοινωνικό πρόβλημα για την υγεία, αν σκεφτούμε ότι κατέχουν την πρώτη (έμφραγμα του μυοκαρδίου) και τρίτη (ΑΕΕ) αιτία θανάτου. Από αυτούς 7.381 ασθενείς δηλαδή ένα σημαντικό ποσοστό 26.3% ανήκουν στον ενεργό πληθυσμό.

Από τα επιδημιολογικά δεδομένα για την αθηρωθρόμβωση και τα Α.Ε.Ε παρατηρούμε ότι στη χώρα μας νοσηλεύονται κάθε χρόνο 28.000 πάσχοντες από αθηρωθρομβωτική νόσο. Από αυτούς 26.3% ανοίκουν στον ενεργό πληθυσμό.

Η Ελλάδα είναι η τέταρτη χώρα στην Ευρώπη σε θανάτους μετά από Α.Ε.Ε κάθε χρόνο μετά την Βουλγαρία, Κροατία και την Πορτογαλία<sup>3</sup>.

Ο Ιπποκράτης και ο Γαληνός περιέγραψαν την ημιπληγία σαν αποτέλεσμα βλάβης στο αντίθετο ημισφαίριο και φαίνεται ότι τους προβλημάτισαν τα αίτια και η θεραπεία της νόσου. Σήμερα η θεραπεία

των καρωτίδων είναι φαρμακευτική (ασπιρίνη, και κλοπιδογρέλη)<sup>4,5</sup>, χειρουργική (ενδαρτηρεκτομή) και αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent με σύγχρονη εγκεφαλική προστασία.

Η διόρθωση των παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, βάρος, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, διαβήτης) είναι ουσιαστική δια την προστασία από Α.Ε.Ε. Οι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες φαίνεται να επιβραδύνουν την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας των καρωτίδων, η αποτελεσματικότητα τους όμως όσο αφορά την ελάττωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση<sup>6,7</sup>.

Οι διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες που δημοσιεύτηκαν έδειξαν ότι η ενδαρτηρεκτομή αποτελεί καλύτερη θεραπεία σε σύγκριση με την φαρμακευτική αγωγή για συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση<sup>8,9,10</sup>. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων πολυκεντρικών μελετών παρατηρείται ότι σε συμπτωματικούς ασθενείς με στενώσεις >70% με την ενδαρτηρεκτομή επιτυγχάνεται απόλυτη μείωση του κινδύνου για Α.Ε.Ε και θάνατο πάνω από 11% και διατηρείται 5-8 χρόνια. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με στενώσεις 50-70% υπάρχει μικρότερη μείωση του κινδύνου για Α.Ε.Ε και θάνατο η οποία διατηρείται 5 χρόνια μετά την επέμβαση.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική νόσο (στενώσεις >60%) το κέρδος σε απόλυτο κίνδυνο μετά από ενδαρτηρεκτομή ήταν μέτριο με 1.2% ετήσια μείωση του κινδύνου για Α.Ε.Ε. και σε άλλες μελέτες δεν αναφέρεται καθόλου μείωση των Α.Ε.Ε μετά από ενδαρτηρεκτομή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Από τις πολυκεντρικές μελέτες προκύπτει ότι η ενδαρτηρεκτομή έχει καλά αποτελέσματα. Παρά ταύτα ο κίνδυνος Α.Ε.Ε και θανάτου είναι υπολογίσιμος<sup>8,9,10,11</sup>.

- 7,5% στη μελέτη ECST
- 5.8% στη μελέτη NASCET
- 14,3% σε πλήρη απόφραξη της ετερόπλευρης καρωτίδας στη μελέτη NASCET
- 2,3% στη μελέτη ACAS
- 5.8% στη μελέτη Cavatas

<sup>1</sup>Ειδ. Καρδιολόγος, <sup>2</sup>Διευθυντής Αιμοδυναμικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Παρόλο που η ενδαρτηρεκτομή αποτελεί την μέθοδο επιλογής δια την θεραπεία των καρωτίδων και αποκαλείται «ΧΡΥΣΟ ΠΡΟΤΥΠΟ», έχει τους περιορισμούς της ιδιαίτερα όσον αφορά τους ασθενείς υψηλού κινδύνου στους οποίους η αγγειοπλαστική φαίνεται να αποτελεί καλύτερη επιλογή<sup>12</sup>.

Η αξία της αγγειοπλαστικής έχει επιβεβαιωθεί όσον αφορά τα στεφανιαία αγγεία, τις νεφρικές αρτηρίες και τα περιφερικά αγγεία. Όσον αφορά την αγγειοπλαστική των καρωτίδων η μέθοδος συνεχώς αναπτύσσεται και δοκιμάζονται νέοι οδηγοί καθετήρες, προστατευτικά συστήματα εγκεφάλου και ενδοπροθέσεις (stents).

Ο Mathias<sup>13</sup> σχεδίασε τη θεραπεία της στένωσης των υπεραορτικών αγγείων για πρώτη φορά χρησιμοποιώντας την μέθοδο της αγγειοπλαστικής το 1977 και το 1980 πραγματοποιήθηκε από τον Kerber<sup>14</sup> η πρώτη αγγειοπλαστική για την θεραπεία της στένωσης των καρωτίδων. Από τότε έχουμε πολλές ανακοινώσεις με μεγάλους αριθμούς επεμβάσεων καρωτίδων και έχουν γίνει ομοφωνίες<sup>14,15,17,18,19</sup> (consensus) η οποίες αφορούν τις ενδείξεις αλλά και την ίδια την τεχνική. Νέες πολυκεντρικές μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική καρωτίδων δίνουν απάντηση σε πολλά ερωτήματα στα οποία δεν είχε δοθεί μέχρι πριν λίγα χρόνια απάντηση<sup>20,21,22</sup>. Όπως :

- Ποια η απόλυτη ένδειξη για αγγειοπλαστική και ποια για ενδαρτηρεκτομή;
- Ποια τεχνική θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην αγγειοπλαστική;
- Η Αγγειοπλαστική πρέπει να γίνεται πάντοτε με προστατευτικό σύστημα εγκεφάλου; Αν ναι, με ποιο προστατευτικό σύστημα και για ποια περίπτωση. Αν η απάντηση είναι όχι σε ποιες περιπτώσεις μπορούμε να παρεμβαίνουμε με ασφάλεια χωρίς εγκεφαλική προστασία;
- Ποια ενδοπρόθεση πρέπει να χρησιμοποιείται και σε ποιές περιπτώσεις ;
- Ποιος ο ρόλος των διαφόρων φαρμακευτικών παραγόντων και των ανταγωνιστών του υποδοχέα GPIIb/IIIa;
- Ποιος πρέπει να κάνει την Αγγειοπλαστική καρωτίδων;

Τα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής των καρωτίδων είναι σχεδόν τα ίδια με τα αποτελέσματα της ενδαρτηρεκτομής. Βάσει των οδηγιών που έχουν σταχυολογηθεί από το Ad Hoc Committee της ΑΗΑ, η θεραπεία των καρωτίδων με αγγειοπλαστική πρέπει να γίνεται σε ασθενείς που οι βλάβες των καρωτίδων δεν είναι προσπελάσιμες χειρουργικά ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που πρέπει να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική και σε άλλα αγγεία πολλές φορές κατά τον ίδιο χρόνο. Η αγγειοπλαστική πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα με πολυεξειδικευμένες ομάδες που να είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν τις διάφορες επιπλοκές ή προβλήματα που μπορεί να προκύψουν κατά την διάρκεια της επέμβασης.

Η νέα ομοφωνία<sup>23</sup> των ειδικών του Αμερικάνικου Κολεγίου της Καρδιολογίας που δημοσιεύθηκε το 2007 φαίνεται να ξεκαθαρίζει ακόμη περισσότερο το θέμα των ενδείξεων της αγγειοπλαστικής των καρωτίδων με αποτέλεσμα η καμπύλη της ενδοαγγειακής θεραπείας να συναντήσει φέτος την καμπύλη της ενδαρτηρεκτομής.

Πέρασαν 54 χρόνια από την πρώτη ενδαρτηρεκτομή της έσω καρωτίδας από τον Καθηγητή Eascot στο St Mary's του Λονδίνου το 1985 και 29 χρόνια από την εφαρμογή της πρώτης αγγειοπλαστικής (Mathias 1977, Kerber 1980) και με την ολοκλήρωση μεγάλων πολυκεντρικών μελετών ο επεμβατικός γνωρίζει σήμερα ποιους ασθενείς θα υποβάλει σε θεραπεία με αγγειοπλαστική με μπαλόνι και ποιους θα παραπέμψει για χειρουργική επέμβαση. Η Αχιλλεος πτέρνα της θεραπείας των καρωτίδων με αγγειοπλαστική, η εμβολή κατά την διάρκεια της επέμβασης και η επαναστένωση παραμένουν σε υψηλά ποσοστά παρά την εμπειρία και τον μεγάλο αριθμό πολυκεντρικών μελετών.

Η εμβολή κατά την διάρκεια της επέμβασης αντιμετωπίζεται σήμερα με επιτυχία με την χρήση των συσκευών εγκεφαλικής προστασίας και η επαναστένωση έχει περιοριστεί κάτω του ποσοστού των 10% λόγω της χρήσης σε κάθε αγγειοπλαστική καρωτίδων των ειδικών δια τις καρωτίδες ενδοπροθέσεων (stents). Δια την αποκάλυψη της επαναστένωσης χρειάζεται τακτική παρακολούθηση με υπερήχους καθότι η επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική στις καρωτίδες σπάνια είναι συμπτωματική. Οι Cristiaans et al<sup>24</sup> αναφέρουν ότι μόνο 7% των ασθενών που εμφανίζουν επαναστένωση καρωτίδων παρουσιάζουν συμπτώματα.

Ο Raidel<sup>25</sup> αναφέρει ότι η καλύτερη μέθοδος αντιμετώπισης της επαναστένωσης των καρωτίδων μετά από αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent είναι η χειρουργική αντιμετώπιση με εκτομή του stent και τοποθέτηση patch η μοσχεύματος.

Ο Raidel<sup>25</sup> αναφέρει ότι η καλύτερη μέθοδος αντιμετώπισης της επαναστένωσης των καρωτίδων μετά από αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent είναι η χειρουργική αντιμετώπιση με εκτομή του stent και τοποθέτηση patch η μοσχεύματος.

### Προστατευτικά συστήματα εγκεφάλου & stents

Το εμβολικό ΑΕΕ αποτελεί τον μεγαλύτερο κίνδυνο κατά την αγγειοπλαστική των καρωτίδων και την μεγαλύτερη επιφύλαξη δια την ανάπτυξη της μεθόδου.

Η εγκεφαλική εμβολή μπορεί να οφείλεται στην

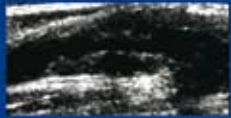


■ Υπόηχος πλάκα - τύπου 1. Η φωτεινή περιοχή καταλαμβάνει μικρότερο από το 15% της πλάκας. Εάν η ινώδης κάψα δεν είναι ορατή, η πλάκα φαίνεται σαν μια μαύρη περιοχή στο έγχρωμο υπέρηχο.



**Εικόνα 1α.** Αναίμακτη παρατήρηση με υπερήχους της αθηρωματικής πλάκας των καρωτίδων.

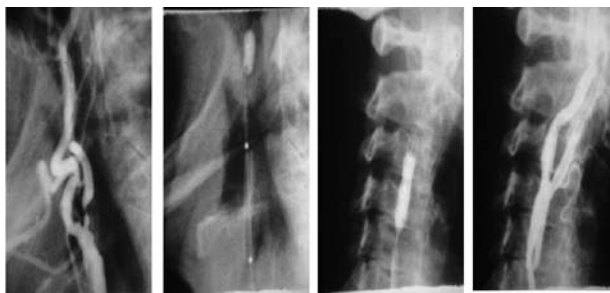
■ Κυρίως υπόηχος πλάκα Τύπου 2. Η φωτεινή περιοχή των υπερήχων καταλαμβάνει το 15 έως και 50% της πλάκας



**Εικόνα 1β.** Αναίμακτη παρατήρηση με υπερήχους της αθηρωματικής πλάκας των καρωτίδων.

ίδια την τεχνική, στην σοβαρότητα και την έκταση της στένωσης και στην σύσταση της πλάκας. Οι περισσότερες νευρολογικές επιπλοκές οφείλονται σε εγκεφαλική εμβολή από τον κατακερματισμό της πλάκας ή την αποκόλληση των θρόμβων κατά τους διάφορους χειρισμούς κατά την επέμβαση. Γενικά παρατηρήθηκε ότι οι υπόηχες πλάκες στο υπέρηχο καρωτίδων και οι στενώσεις πάνω από 90% διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμβολής κατά την αγγειοπλαστική<sup>18</sup> (εικ. 1α & 1β).

Ο Theron<sup>21</sup> και μετέπειτα ο Kachel<sup>22</sup> περιέγραψαν πρώτοι την τεχνική δια την προστασία του εγκεφάλου κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής. Σήμερα δοκιμάζονται και βελτιώνονται συνεχώς νέα συστήματα εγκεφαλικής προστασίας ικανά



**Εικόνα 2.** Αγγειοπλαστική της δεξιάς έσω καρωτίδας σε ασθενή 69 ετών με παροδικό ΑΕΕ και στεφανιαία νόσο. Αιμοδυναμικό Τμήμα Γενικό Νοσοκομείο «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» Δ/ντής: Αντώνιος Α. Πολυδώρου.



**Εικόνα 3.**



**Εικόνα 4.**

να περάσουν στην έσω καρωτίδα, πάνω σε οδηγά σύρματα με την ίδια τεχνική που εφαρμόζεται και στα στεφανιαία αγγεία και πιστεύουμε ότι με αυτό τον τρόπο θα περιορισθούν τα Α.Ε.Ε. Η αγγειοπλαστική καρωτίδων αυξήθηκε σε αριθμό κατακόρυφα όταν η τεχνολογική εξέλιξη μας επέτρεψε την χρήση των συσκευών εγκεφαλικής προστασίας. Η χρήση αυτών των συσκευών τα τελευταία δέκα χρόνια μείωσε την συχνότητα ΑΕΕ και θανάτων κατά την διάρκεια της επέμβασης, με αποτέλεσμα η αγγειοπλαστική να διεκδικεί πλέον ιδιαίτερη θέση



Εικόνα 5.



Εικόνα 6.

στην θεραπεία της στένωσης των καρωτίδων. Ο Kastrup<sup>23</sup> και οι συνεργάτες του σε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά την συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ και θανάτου κατά και μετά την επέμβαση αγγειοπλαστικής στις καρωτίδες σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς μας αναφέρουν, 1.8% ΑΕΕ επεισόδιο και θάνατο σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική με χρήση εγκεφαλικής προστασίας και 5.5% σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική καρωτίδων χωρίς εγκεφαλική προστασία<sup>23</sup>.

Παρόμοια αποτελέσματα για την χρήση των συσκευών εγκεφαλικής προστασίας αναφέρονται και στις μελέτες των M. Henry και A. Polydorou<sup>26,27,28</sup>.

Η χρήση των συσκευών εγκεφαλικής προστασίας αύξησε τις ενδείξεις για την αγγειοπλαστική των καρωτίδων πέραν των ασθενών υψηλού κινδύνου για ενδαρτηρεκτομή. εικ. 2.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

1. Συστήματα αποκλεισμού της έξω καρωτίδας με μπαλόνι (*GuardWire Medtronic, TriActiv ProGuard*). (εικ.3)
2. Συστήματα φίλτρων (*FilterWire EZ Boston Scientific, EmboShield AbbottVascular, AngioGuard XP Cordis, SpiderFX ev3, RX Accunet Guitand, Fibernet Lumen Biomedical*) (εικ.4)
3. Συστήματα αναστροφής ροής (*Parodi Anti-Embolization Catheter Gore, Moma Invatec*) σχήδιο1. εικ.5

Ανεξάρτητα από το τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα έχει επικρατήσει η τοποθέτηση ενδοπροθέσης (stent) σε κάθε αγγειοπλαστική καρωτίδας, διότι μειώνει τον κίνδυνο των επιπλοκών και το ποσοστό της επαναστένωσης που αποτελεί και την Αχίλλειο πτέρνα της αγγειοπλαστικής όλων των αγγείων<sup>29,30</sup>. Η συχνότητα τοποθέτησης ενδοπροθέσεων (stents) αυξάνει παγκοσμίως και σε ρυθμό 18%-47% κάθε χρόνο και έχει περάσει από την αρχικά αμφισβητούμενη θέση στην εναλλακτική θεραπεία της καρωτιδικής στένωσης<sup>31,32</sup>. Τα τελευταία χρόνια έγιναν μεγάλες τεχνικές βελτιώσεις στις ενδοπροθέσεις έτσι ώστε να έχουν πολύ καλή ακτινική δύναμη η οποία να ασκείται στην στεφάνη της ενδοπροθέσης, να έχουν ευκαμψία, ικανότητα να διαμορφώνονται στο σχήμα και το μέγεθος του καρωτιδικού βολβού και στις διαστάσεις της έξω καρωτίδας, να έχουν επαρκή ακτινοσκοπιότητα, ειδικό σχήμα που να αφήνει ελεύθερη τη ροή του αίματος στην έξω καρωτίδα και να είναι κατασκευασμένα από μη θρομβογενές υλικό. Χρησιμοποιούμε σήμερα αυτοεκπτυσσόμενες ενδοπροθέσεις από Νιτινόλη (εικ. 6) τα οποία είναι Laser cut ή πλεγμένα stents γεωμετρικά ανοικτών ή κλειστών κυψελίδων, σωληνοειδή ή κυλινδρικά για να επικάθονται με ακρίβεια στο τοίχωμα της έξω και κοινής καρωτίδας και να μη αφήνουν περιθώρια σχηματισμού θρόμβων μεταξύ του τοιχώματος της καρωτίδας και του stent.Μια



Σχήμα 1.

δεύτερη κατηγορία ενδοπρόθεσης είναι το WALLSTENT κατασκευασμένο από υλικό χρωμίου – κοβαλτίου σε σχήμα σωληνωτού stent με ίδιες κεντρικές και περιφερικές διαμέτρους κατασκευασμένο με πλέξη και με κλειστές κυψελίδες.

Η εγκεφαλική προστασία και οι ενδοπροθέσεις ενισχύουν ακόμη περισσότερο την εφαρμογή της αγγειοπλαστικής δια τη θεραπεία της στένωσης των καρωτίδων. Η αγγειοπλαστική δεν πρέπει να γίνεται επέμβαση ρουτίνας, ακόμη και στις σοβαρού βαθμού στενώσεις των καρωτίδων και οπωσδήποτε δεν πρέπει να επιχειρείται σε μικρού και μέσου βαθμού στενώσεις και να επιχειρείται επίσης με μεγάλη προσοχή σε επιλεγμένες σοβαρού βαθμού ασυμπτωματικές στενώσεις.

Από την μελέτη της διεθνούς εμπειρίας και των αποτελεσμάτων από το αιμοδυναμικό του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά “Άγιος Παντελεήμων” και πρόσφατα του Γενικού Νοσ. Ευαγγελισμός πιστεύουμε ότι η θεραπεία της στένωσης των καρωτίδων με ενδοπρόθεση και εγκεφαλική προστασία σε προσεκτικά επιλεγμένους συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση > 70% έχει ευεργετικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο περιεγχειρητικό κίνδυνο, υπερήλικες >79 χρονών, ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, με σοβαρά καρδιοαναπνευστικά νοσήματα, επαναστένωση μετά από ενδαρτηρεκτομή, ετερόπλευρη απόφραξη έως καρωτίδας, στένωση μετά από ακτινοβολία, ασθενείς με συνυπάρχουσες βλάβες σε άλλα υπεραορτικά αγγεία, ασθενείς με ακινητοποιημένο αυχένα, βραχύσωμους και υπέρβαρους ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση.

Πιστεύουμε ότι εκτός από την χρήση των συστημάτων εγκεφαλικής προστασίας και της συστηματικής, ορθής επιλογής του τύπου της ενδοπρόθεσης η εκπαίδευση και η ικανότητα του επεμβατικού<sup>23</sup>, ο πλήρης εξοπλισμός του εργαστηρίου και η συνεργασία του καρδιολόγου με τον αγγειοχειρουργό, τον ακτινολόγο και τον νευρολόγο είναι βασική προϋπόθεση δια την ασφαλή έκβαση της αγγειοπλαστικής των καρωτίδων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS et al. Temporal patterns of stroke onset. The Framingham Study. *Stroke*. 1995; 26(8):1343-1347.
2. Matsumoto N, Whisnant JP, Kurland LT et al: Natural History of Stroke in Rochester, Minnesota, 1955 Through 1969: An Extension of a Previous Study, 1945 Through 1954. *Stroke*. 1973; 4(1):20-9.
3. Brainin M, Bornstein N, Boysen G et al. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol*. 2000; 7(1):5-10.
4. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354(16):1706-17.
5. Steering Committee of CAPRIE Group. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Strokes (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329–1339.
6. Donnan GA, Davis SM. Stroke and cholesterol: weakness of risk versus strength of therapy. *Stroke*. 2004; 35(6):1526.
7. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR et al: Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004; 63(10):1868-1875.
8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325(7):445-453.
9. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273(18):1421-1428.
10. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379–1387.
11. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1729–1737.
12. SAPHIRE 3-Year Results Suggest Parity for Carotid Stenting and Endarterectomy in High-Risk Patients April 10 2008 issue of the *New England Journal of Medicine*.
13. Mathias K. Ein neues Kathetersystem zur perkutanen transluminalen Angioplastie von Karotisstenosen. *Fortschr Med*. 1977; 95:1007–1011. *MA*. 1995; 273:1421–1428.
14. Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1980; 1(4):348-349.
15. Veith FJ, Amor M, Ohki T et al. Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. *J Vasc Surg*. 2001; 33: S111–S116.
16. Carotid Endarterectomy and Angioplasty-Karolinska Stroke Update Consensus Statement 2004. The Consensus Statement was adopted by the 5th Karolinska Stroke Update meeting on November 15, 2004.
17. Bettmann MA, Katzen BT, Whisnant J et al. Carotid stenting and angioplasty: a statement for healthcare professionals from the Councils on Cardiovascular Radiology, Stroke, Cardiothoracic and Vascular Surgery, Epidemiology and Prevention, and Clinical Cardiology, American Heart Association. *Stroke* 1998; 29: 336–338.



18. Barr JD, Connors JJ 3rd, Sacks D et al. Quality improvement guidelines for the performance of cervical carotid angioplasty and stent placement. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; 14:S321-35.
19. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert Consensus Document on Carotid Stenting: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting) *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(1):126-170.
20. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB et al. Carotid Plaque Echolucency Increases the Risk of Stroke in Carotid Stenting The Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) Study. *Circulation* 2004; 110:756-762.
21. Theron J, Courtheoux P, Alachkar F et al. New triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990; 11:869-874.
22. Kachel R. Results of balloon angioplasty in the carotid arteries. *J Endovasc Surg.* 1996; 3:22-30.
23. Kastrup A, Grøpschel K, Krapf H et al. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003; 34:813-819.
24. Christiaans MH, Ernst JM, Suttorp MJ et al. Restenosis after angioplasty and stenting; a follow up study with duplex ultrasonography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:141-144.
25. D. Raitel. Complications of carotid artery stenting; *J Cardiovasc Surg* 2005; 45:261-265.
26. Henry M, Polydorou A, Klonaris C et al. Carotid angioplasty and stenting under protection. State of the art. *Minerva Cardiol.* 2007; 55(1):19-56.
27. Henry M, Henry I, Polydorou A et al. Guardwire system. Carotid angioplasty and stenting under cerebral protection with the Percusurge. *J Interv Cardiol.* 2004; 17(4):233-243.
28. Henry M, Polydorou A, Henry I et al. Carotid angioplasty and stenting under protection. Techniques, results and limitations. *J. Cardiovasc Surg (torino)*, 2006; 47(5):519-546.
29. Rodriguez and Leon. Current Status of Carotid Angioplasty and Stenting *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2004; 16:111-119.
30. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ et al. International Carotid Stenting Study: Protocol for a Randomised Clinical Trial Comparing Carotid Stenting with Endarterectomy in Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 18:69-74
31. Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR et al. Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2004; 39(5):958-965.
32. CaRESS Steering Committee. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg.* 2005; 42(2):213-219.
33. Cremonesi A, Setacci C, Bignamini A et al. Carotid artery stenting: first consensus document of the ICCS-SPREAD Joint Committee. *Stroke* 2006; 37:2400-2409.



## ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Β Βλασοπούλου\*

### Η καλή ρύθμιση του Σακχαρώδη Διαβήτη μειώνει τον καρδιακό κίνδυνο;

Γ Ιωαννίδης

#### SUMMARY

**IOANNIDES G. Intensive glycemc control and cardiovascular risk in type 2 diabetes.** Diabetes Mellitus is associated with increase in mortality largely as a consequence of cardiovascular disease. Although many studies show that there is a strong correlation between hyperglycemia and a risk of cardiovascular events there is less evidence that the reduction of hyperglycemia correlates with decrease in cardiovascular risk. Three high randomized controlled trials the ACCORD, the ADVANCE, and the VADT have shown that among patients with type 2 DM and with known coronary disease, significant decrease in mortality and no mortality cardiovascular events had patients with A1C between 7% and 8%. Decrease of A1C more than 7% correlate with significant reduce of mortality and no mortality cardiovascular events only in patients with type 2 DM without coronary disease. Given these data the consensus of treatment of type 2 DM is highly likely to change. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 481-487, 2009.**

**Key words:** Type 2 Diabetes Mellitus, cardiovascular mortality.

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα, αποτέλεσμα κυρίως της καρδιαγγειακής νόσου. Αν και τα ευρήματα πλήθους μελετών δείχνουν την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ υπεργλυκαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι πολύ λιγότερες οι ενδείξεις ότι η μείωση της υπεργλυκαιμίας συνδέεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τρεις πρόσφατες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες η ACCORD, η ADVANCE, και η VADT έδειξαν ότι μεταξύ ατόμων με ΣΔ 2 και με γνωστή στεφανιαία νόσο, σημαντικά λιγότερα θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα είχαν αυτοί που με την θεραπευτική ρύθμιση είχαν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (A1C) μεταξύ 7% και 8%. Χαμηλότερα του 7% επίπεδα A1C συνδέονταν με σημαντικά λιγότερα

*θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα στα άτομα με ΣΔ 2 χωρίς στεφανιαία νόσο. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται ότι γρήγορα θα αλλάξουν τις οδηγίες για θεραπευτικούς στόχους στον ΣΔ 2. Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 481-487, 2009.*

**Λέξεις κλειδιά:** Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ 2) είναι η συνηθέστερη μορφή του διαβητικού συνδρόμου αφού αφορά περίπου το 90% του διαβητικού πληθυσμού και διακρίνεται σε ΣΔ 2 με ή χωρίς παχυσαρκία. Η παχυσαρκία είναι από τα χαρακτηριστικότερα ευρήματα στον ΣΔ 2 και συναντάται σε ποσοστό πάνω από 85% των περιπτώσεων ΣΔ 2. Η εμφάνιση του ΣΔ 2 γίνεται χωρίς ουσιαστικά οξεία συμπτώματα. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι το 50% των διαβητικών τύπου 2 στις Η.Π.Α (δηλαδή περίπου 8 εκατομμύρια άτομα) αγνοούν τη νόσο τους.

Ο ΣΔ2 χαρακτηρίζεται από αυξημένη επίπτωση της μακροαγγειοπάθειας, όρος με τον οποίο εκφράζονται οι μη ειδικές αρτηριοσκληρωτικές βλάβες των μέσου και μεγάλου μεγέθους αγγείων, σε αντίθεση με τον όρο διαβητική μικροαγγειοπάθεια που αναφέρεται σε βλάβες των μικρών αγγείων και που είναι ειδικές για το διαβήτη. Η μακροαγγειοπάθεια εκδηλώνεται κυρίως ως καρδιαγγειακή νόσος που περιλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο, τη προσβολή των εγκεφαλικών αγγείων και τη περιφερική αγγειακή νόσο.

Μακροχρόνιες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες παρακολούθησης, έδειξαν ότι στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και ειδικά με ΣΔ 2 υπάρχει αυξημένη θνητότητα που αποδίδεται στην μεγάλη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι η μελέτη της Joslin Clinic έδειξε ότι στο ΣΔ υπάρχει κατά 2 – 4 φορές στους άνδρες και κατά 3 - 4 φορές στις γυναίκες αύξηση της θνησιμότητας από μακροαγγειοπάθεια κυρίως δε από στεφανιαία νόσο(1). Σε άλλη μελέτη μεταξύ 3822 διαβητικών ατόμων που απεβίωσαν, σε διάστημα μιας τριακονταετίας, κατά την νοσηλεία τους σε νοσοκομεία του Όλσο διαπιστώθηκε ότι η στεφανιαία νόσος ήταν η κύρια αιτία θανάτου. Ο σχετικός δε κίνδυνος για θάνατο από στεφανιαία νόσο στα άτομα αυτά, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ήταν μεγαλύτερος κατά 4.3 στους άνδρες και 8.6 στις γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 70 ετών, ενώ για ηλικίες μεγαλύτερες των 70 ετών ήταν μεγαλύτερος κατά 2.4 και 2.8 στους άνδρες και στις γυναίκες αντίστοιχα. Στην Paris Prospective Study μετά από 11.2 έτη παρακολούθησης ο κίνδυνος θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο σε σχέση με μη διαβητικό πληθυσμό ήταν τριπλάσιος στους γνωστούς διαβητικούς, 2.1 φορές μεγαλύτερος στους νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς

και 1.9 φορές μεγαλύτερος στα άτομα με διαταραχή ανοχή γλυκόζης (2).

Η Framingham Study (3), μετά από 18ετη παρακολούθηση της επίπτωσης καινούργιων περιστατικών στεφανιαίας νόσου, έδειξε να υπάρχει ετησίως, αυξημένη επίπτωση της στεφανιαίας νόσου κατά 1.6 και 2.1 φορές αντίστοιχα σε άνδρες και γυναίκες με ΣΔ 2 σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ενώ η επίπτωση των οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου (OEM) ήταν κατά 1,5 και 2.6 συχνότερη αντίστοιχα σε άνδρες και γυναίκες με ΣΔ 2. Δεδομένα του National Institute of Heart των ΗΠΑ δείχνουν ετήσιο επιπολασμό θανατηφόρων και μη θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων σε άτομα με ΣΔ 2 περί τα 3% για ηλικίες 18-44 ετών και 20% για ηλικίες μεγαλύτερες των 65 ετών. Σχετικά πρόσφατες μελέτες (4) όπου διερευνήθηκε σε άτομα με ΣΔ 2 ο μακροχρόνιος επιπολασμός OEM, σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου, διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με ΣΔ 2 χωρίς ιστορικό EM παρουσιάζουν τον ίδιο επιπολασμό, θανατηφόρων ή μη, στεφανιαίων επεισοδίων με μη διαβητικά άτομα με ιστορικό EM. Αυτός είναι και ο λόγος που η Αμερικανική Διαβητολογική Ένωση (ADA) έχει προτείνει ο ΣΔ 2 να χαρακτηρίζεται ως ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου, ασχέτως της μη ύπαρξης γνωστής στεφανιαίας νόσου και η αντιμετώπισή του να είναι η ίδια με αυτή της δευτερογενούς πρόληψης στεφανιαίας νόσου σε μη διαβητικό πληθυσμό.

Αν και τα άτομα με ΣΔ2 εμφανίζουν σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό σε μεγαλύτερη συχνότητα τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κεντρική παχυσαρκία), στους παράγοντες αυτούς αποδίδονται λιγότεροι από το ήμισυ των θανάτων. Φαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία αποτελεί έναν ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπεργλυκαιμία μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την αθηρωματική εξέλιξη στα μεγάλα αγγεία θεωρούνται ότι είναι:

- α) η αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης-C,
- β) η ενεργοποίηση του μεταβολικού κύκλου των πολυολών,
- γ) η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών.

### Αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης-C

Η χρόνια δραστηριοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης-C, λόγω της υπεργλυκαιμίας, οδηγεί σε μείωση μέχρι και 50% της heparin sulfate proteoglycan (HSPG). Η HSPG όπως έχει δειχθεί, έχει σαφείς αντιαθηρωματικές δραστηριότητες, αφού θεωρείται βασικό συστατικό της βασικής μεμβράνης τόσο των μικρών όσο και των μεγάλων αγγείων, υπεύθυνη κυρίως για τη δομική ακεραιότητα του ενδοθηλίου, μέσω του οποίου μεταφέρονται λιποπρωτεΐνες και άλλα μακρομόρια(5).

### Ενεργοποίηση του μεταβολικού κύκλου των πολυολών

Η ενεργοποίηση του μεταβολικού κύκλου των πολυολών έχει σαν αποτέλεσμα την ενδοκυτταρική κατανάλωση του συμπαραγόντα της αναγωγής της αλδόζης (NADPH) με αποτέλεσμα τη μείωση της αντιοξειδωτικής κυτταρικής ικανότητας και αύξηση της παραγωγής των ελευθέρων ριζών.. Οι ελεύθερες ρίζες είναι κυτταροτοξικές και πολύ ισχυρές οξειδωτικές ουσίες (οξειδώνουν κυρίως τα λιπίδια σχηματίζοντας υπεροξειδία των λιπιδίων), και έχουν ουσιώδη συμμετοχή στην αρχική φάση της αθηρωμάτωσης(6).

### Ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών

Τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης (Advance Glycosylation End Products – Aes -) σε συνδυασμό με τις ελεύθερες ρίζες εμπλέκονται στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση(7).

### ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του Σ.Δ έχει ως άμεσο

στόχο την αποτροπή των οξειών επιπλοκών καθώς και την απάλειψη των συμπτωμάτων της υπεργλυκαιμίας. Απώτερος όμως στόχος της θεραπευτικής αγωγής είναι επίτευξη στόχων σακχαραιμικής ρύθμισης (πίνακας 1) που θα αποτρέψουν ή θα καθυστερήσουν την εμφάνιση και επιδείνωση των χρόνιων επιπλοκών μικρο και μακροαγγειοπάθειας οι οποίες αποτελούν τα σημαντικότερα αίτια αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας που παρατηρείται στον ΣΔ.

Οι μελέτες που εξετάζουν τη σχέση χρόνιων επιπλοκών και ρύθμισης της νόσου είναι πολλές με καθοριστικές τη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη για τον ΣΔ 1 την - DCCT - (Diabetes Control and Complication Trial) και την άλλη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη για το ΣΔ 2 τη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Οι μελέτες αυτές ουσιαστικά καθόρισαν τη βασική στρατηγική της ρύθμισης του ΣΔ.

Η - DCCT έδειξε ότι η εντατικοποιημένη θεραπεία με την οποία επιτυγχάνεται καλλίτερη ρύθμιση (μείωση της A1C κατά 2%) είχε ευνοϊκό αποτέλεσμα τόσο στην εμφάνιση (πρωτογενής πρόληψη) όσο και στη επιδείνωση (δευτερογενής παρέμβαση) των χρόνιων επιπλοκών μικροαγγειοπάθειας. Όσον αφορά τον κίνδυνο μακροαγγειοπάθειας αυτός παρουσίαζε μεν μείωση αλλά δεν έφθανε στο επίπεδο σημαντικότητας (8).

Στη μελέτη αυτή δείχτηκε να υπάρχει μια συνεχής σχέση μεταξύ της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A1C) και των χρόνιων επιπλοκών μικροαγγειοπάθειας. Για μείωση της A1C κατά 10% η μείωση της αμφιβληστροειδοπάθειας έφθανε το 40 – 50% αν και η απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν μεγαλύτερος για A1C < 7,5%.

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτη UKPDS που έδειξαν ότι η εντατικοποιημένη θεραπεία στον ΣΔ 2 (μείωση της A1C κατά 2%) μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μικροαγγειοπάθειας. Ως προς την μακροαγγειοπάθεια διαπιστώθηκε μείωση παρ' ότι

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης στο ΣΔ.

| Γλυκόζη (mg/dl) | Μη Διαβητικοί | αποδεκτή | Ανεπαρκής που προϋποθέτει παρέμβαση |
|-----------------|---------------|----------|-------------------------------------|
| Νηστείας        | <110          | 80-120   | <80<br>>140                         |
| Μεταγευματική   | 70 - 135      | 136-160  | >160                                |
| Προ κατάκλιση   | <120          | 100-140  | <100<br>>160                        |
| HbA1c (%)       | <6            | <7       | >8                                  |

η μείωση αυτή δεν ήταν σημαντική (αν και έφθασε στα όρια της σημαντικότητας). Η μελέτη αυτή έδειξε να υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ μείωσης επιπλοκών και μείωσης A1C με κάθε 1.0% μείωση της A1C να σχετίζεται με 25% μείωση του κινδύνου μικροαγγειακών επιπλοκών.

Αν και όπως προαναφέρθηκε υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου δεν υπάρχουν αρκετά και σαφή δεδομένα που να δείχνουν ότι η μείωση της υπεργλυκαιμίας σχετίζεται με σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (9).

Οι ασθενείς με ΣΔ 2 της μελέτης UKPDS παρά τη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης από 8% στο 7% δεν παρουσίασαν σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αν και η υποομάδα που έλαβε μετφορμίνη παρουσίασαν σημαντική μείωση του καρδιαγγειακών συμβαμάτων(10).

Αυτό το οξύμωρο το να θεωρείται η υπεργλυκαιμία υπεύθυνη για την πρόκληση αθηρωματικών βλαβών η διόρθωσή της όμως να μην τις επηρεάζει καθοριστικά, οδήγησε στην αναζήτηση άλλων παραγόντων που θα μπορούσαν παράλληλα με την υπεργλυκαιμία να προκαλούν αθηρωματικές βλάβες και των οποίων η παρουσία και μετά την διόρθωση της υπεργλυκαιμίας θα συνέχιζε να προάγει την αθηρωματική διαδικασία.

Το 1988 ο Reaven περιέγραψε σύνδρομο στο οποίο συνυπάρχει ΣΔ 2 μαζί με ιδιοπαθή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL-χολ) που συνδέεται με το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη και το χαρακτήρισε ως σύνδρομο X. Το σύνδρομο αυτό, που αργότερα ονομάστηκε μεταβολικό ή πολυμεταβολικό σύνδρομο, στη σημερινή του μορφή περιλαμβάνει: υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχή ανοχής υδατανθράκων (ΣΔ 2 ή διαταραχή ανοχής γλυκόζης), δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL-χολ, αύξηση των μικρών πυκνών LDL), κεντρική παχυσαρκία και υπερπηκτικότητα.

Ο ΣΔ 2 έχει επιτυχώς χαρακτηριστεί ως η ορατή κορυφή του παγόβουνου ενός συμπλέγματος παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειοπάθεια. Χρειάζεται λοιπόν μεγάλη προσοχή ώστε η αντιμετώπιση του διαβήτη να γίνεται χωρίς να επηρεάζονται δυσμενώς οι άλλοι παράγοντες κινδύνου. Αυτό επιτυγχάνεται όταν η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας γίνεται μέσω της καταπολέμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, έχει ευνοϊκή επίδραση όχι μόνο στη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας αλλά και στους άλλους συντελεστές του μεταβολικού συνδρόμου αφού όπως προαναφέρθηκε, αυτή θεωρείται

το κύριο γενεσιουργό αίτιο όχι μόνο του ΣΔ 2 αλλά και των άλλων παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειοπάθειας (υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία).

Τα τελευταία χρόνια παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης τα DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complication Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν η μείωση της υπεργλυκαιμίας με A1C περί το 7% που παρουσίασαν ασθενείς με ΣΔ 1 συσχετιζέτο με μακροχρόνια μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (στατιστικά σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νόσου κατά 42% και θανάτων από Αγγειακά Εγκεφαλικά Επισόδια (ΑΕΕ) ή ΕΜ κατά 57%), εύρημα που έγιναν εμφανή αρκετά χρόνια μετά την περίοδο της καλής ρύθμισης(11).

Στη πρόσφατη μελέτη UKPDS - ten years later μελετήθηκαν τα άτομα της UKPDS δέκα χρόνια μετά το τέλος της μελέτης ως προς την επίπτωση των επιπλοκών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι παρά την μη ύπαρξη διαφοράς ως προς τα επίπεδα της A1C μεταξύ των δύο ομάδων (με εντατικοποιημένη ή συμβατική θεραπευτική αγωγή), στη ομάδα της εντατικοποιημένης ρύθμισης υπήρχε μια συνεχής μείωση του κινδύνου για επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας, καθώς και μείωση των εμφραγμάτων μυοκαρδίου και θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο που έφθαναν σε επίπεδα σημαντικότητας(12).

Επίσης η πολυκεντρική μελέτη DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion Acute Myocardial Infarction) έδειξε ότι διαβητικοί ασθενείς που μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου τέθηκαν για ένα τρίμηνο σε εντατικοποιημένη αγωγή παρουσίασαν σημαντική μείωση της θνησιμότητας στο έτος.(13)

Τα αποτελέσματα των τελευταίων αυτών μελετών έδειξαν ότι τόσο στον ΣΔ 1 όσο και στον ΣΔ 2 ο γρήγορος και αποτελεσματικός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας έχει σαν αποτέλεσμα ένα μακροχρόνια σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, επιπλέον της τεκμηριωμένης μείωσης του κινδύνου για επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας(11, 12).

Στον ΣΔ 1 η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται αποκλειστικά στη χορήγηση ινσουλίνης μακράς δράσης και ταχείας δράσης προγευματικά, σε μονάδες που καθορίζονται από τους λαμβανόμενους υδατάνθρακες και της τιμής της γλυκόζης στον αυτοέλεγχο που γίνεται προγευματικά, με στόχο τιμή A1C < 7%(14).

Στον ΣΔ 2 δεν υπάρχει κοινά αποδεκτή φαρμακευτική προσέγγιση, ούτε γενικά αποδεκτός στόχος με τις διάφορες διαβητολογικές εταιρείες να υποστηρίζουν στόχο A1C άλλες ≤ 7% και άλλες στόχο ≤ 6.5%(14) (πίνακας 2),



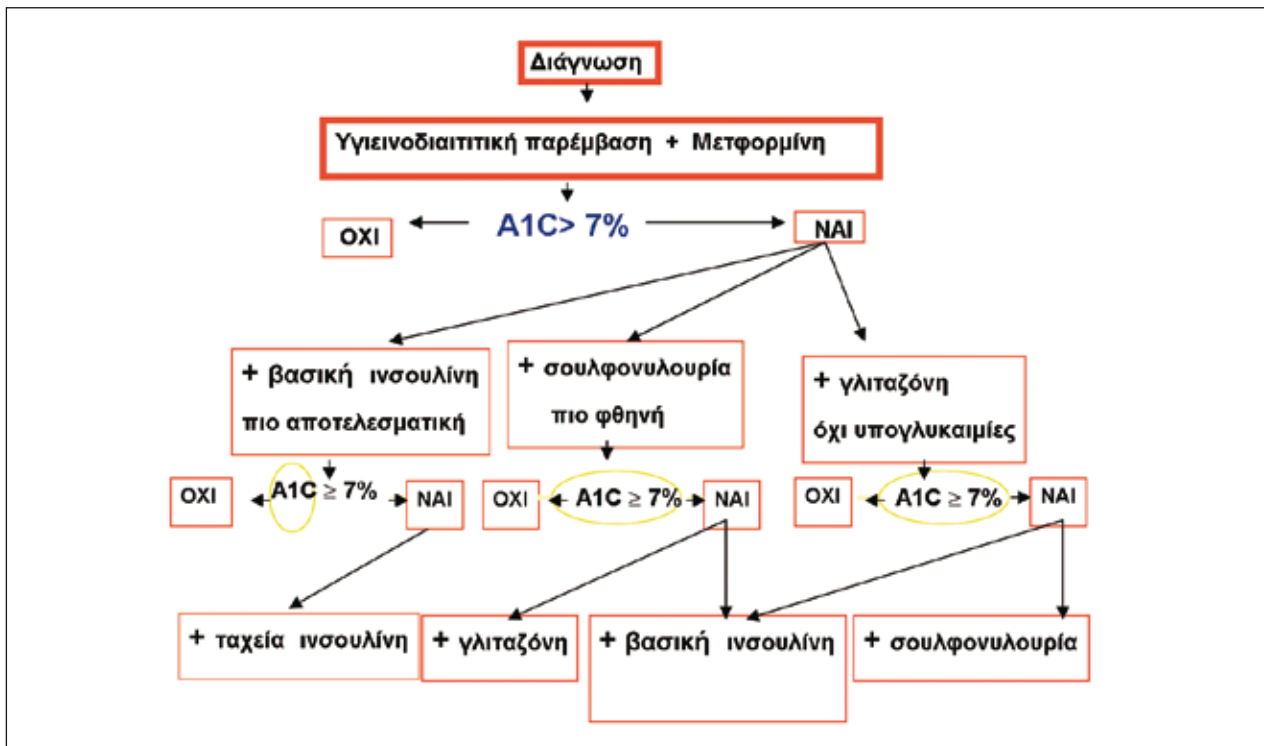
**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Θεραπευτικοί στόχοι στον ΣΔ 2.

| ΕΝΩΣΕΙΣ   | A1C (%) | FPG (mg/dl) | PPG (mg/dl) |
|-----------|---------|-------------|-------------|
| ADA       | <7      | <120        | —           |
| EASD- IDF | ≤ 6.5   | ≤ 108       | ≤ 135       |
| AACE      | ≤ 6.5   | ≤ 108       | ≤ 140       |

Το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν τους στόχους ρύθμισης είναι απογοητευτικό, όπως έδειξαν και οι μακροχρόνιες μελέτες UKPDS και STENO 2 (15), παρά το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση του ΣΔ 2 υπάρχουν πολλές και διαφορετικές φαρμακευτικές προσεγγίσεις.

Με στόχο την αύξηση του ποσοστού των ασθενών με ΣΔ 2 που πετυχαίνουν τους θεραπευτικούς στόχους, μέσω βελτίωσης του αποτελέσματος των θεραπευτικών σχημάτων, η Αμερικανική σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή διαβητολογική ένωση θέσπισαν το 2006 ένα θεραπευτικό αλγόριθμο (σχήμα 1). Ο αλγόριθμος αυτός δίνει έμφαση στην έναρξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης με τροποποίηση του τρόπου ζωής (δίαιτα – άσκηση) ταυτόχρονα με χορήγηση μετφορμίνης και στη γρήγορη, εντός τριμήνου, αλλαγή του

θεραπευτικού σχήματος με συνδυασμό αντιδιαβητικών φαρμάκων αν δεν έχει επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος. Ο συνδυασμός αντιδιαβητικών φαρμάκων έχει σαν αποτέλεσμα καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με λιγότερες παρενέργειες όπως αύξηση του βάρους ή γαστρεντερολογικές διαταραχές. Επίσης προτείνεται και έγκαιρη έναρξη χορήγησης ινσουλίνης σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία για γρήγορη επίτευξη του θεραπευτικού στόχου. Τον Νοέμβριο του 2008 οι δύο ενώσεις παρουσίασαν ένα νέο τροποποιημένο θεραπευτικό αλγόριθμο, ο οποίος χρησιμοποιεί στο δεύτερο βήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ 2 και τις δύο καινούργιες αντιδιαβητικές ουσίες το ανάλογο της GLP-1 και τους αναστολείς του ενζύμου DPP-4 που κυκλοφόρησαν σχετικά πρόσφατα. Ο τροποποιημένος αυτός αλγόριθμος δίνει μεγάλη βα-



Σχήμα 1.

ρύτητα για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων στον ΣΔ 2, στην χορήγηση της μετφορμίνης, βασικής ινσουλίνης και σουλφονουλουριών, ενώ θεωρεί ότι έχουν υποδεέστερο ρόλο η πιογλυταζόνη (τη ροζιγλυταζόνη την εξαιρεί τελείως), το ανάλογο της GLP-1 και οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4.

Παρότι φαίνεται ότι η καρδιαγγειακή νόσος σε άτομα με ΣΔ 2 σχετίζεται σαφώς με τον βαθμό της υπεργλυκαιμίας όπως αυτή εκφράζεται από τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, και η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, έστω και αν αυτή η μείωση γίνεται εμφανής μετά από αρκετό χρονικό διάστημα παραμένει αναπάντητο ένα βασικό ερώτημα: μέχρι ποιου σημείου μειώνοντας την A1C, συνεχίζεται η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης τι γίνεται ως προς την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όταν πετύχουμε περί τα φυσιολογικά επίπεδα A1C. Τρεις πρόσφατες μελέτες προσπαθούν να δώσουν απάντηση σε αυτά τα ερωτήματα, η μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Clinical Trial), η μελέτη ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), και η μελέτη VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial).

Η μελέτη ACCORD σχεδιάστηκε ειδικά να διευκρινίσει εάν ομάδα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας ατόμων με ΣΔ 2 που κατορθώνουν με επιθετική θεραπευτική στρατηγική να πετύχουν σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα A1C (<6%), είχαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με αντίστοιχη ομάδα που είχαν A1C μεταξύ 7% – 8%.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι, η ομάδα που πέτυχε με εντατικοποιημένη θεραπευτική αγωγή άριστη ρύθμιση με A1C περί τα φυσιολογικά όρια ( $\leq 6\%$ ), συγκριτικά με την ομάδα με λιγότερο καλή ρύθμιση (A1C μεταξύ 7% – 8%), όχι μόνο παρουσίασε μείωση των θανάτων από καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά αντίθετα έδειξαν σημαντική αύξηση των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία. Το εύρημα αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να διακοπεί η μελέτη αυτή 17 μήνες πριν το σχεδιασμένο τέλος της (16). Περαιτέρω ανάλυση της μελέτης έδειξε ότι από τους ασθενείς με ΣΔ 2 που πέτυχαν A1C  $\leq 6\%$  αυτοί που δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή/και με A1C κατά την έναρξη της μελέτης < 8% είχε σημαντικά λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα συγκριτικά με την υποομάδα με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο κατά την έναρξη της μελέτης (17).

Η μελέτη ADVANCE σχεδιάστηκε να εξετάσει εάν ομάδα ατόμων με

ΣΔ 2 που με εντατικοποιημένη αντιδιαβητική αγω-

γή πετυχαίνουν επίπεδα A1C  $\leq 6.5\%$ , είχαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με αντίστοιχη ομάδα με μέση A1C 7.3%.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η ομάδα που πέτυχε με εντατικοποιημένη θεραπευτική αγωγή A1C  $\leq 6.5\%$  συγκριτικά με την ομάδα που είχε μέση A1C 7.3% είχε σημαντική μείωση σε επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας, ενώ δεν παρουσίασε σημαντική μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (17).

Η τελευταία από τις τρεις μεγάλες μελέτες η VADT ανακοινώθηκε τον Ιούνιο 2008 στο συνέδριο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Ένωσης και αφορούσε την μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε Αμερικανούς βετεράνους που με εντατικοποιημένη αντιδιαβητική αγωγή βελτίωσαν τα επίπεδα της A1C από 9.5% σε 6.9%. Τα αποτελέσματα συμφωνούσαν με τα αποτελέσματα των δυο προηγούμενων μελετών αφού έδειξαν ότι υπήρξε μια μικρού βαθμού μείωση που δεν διέφερε από την μείωση κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που είχε αντίστοιχη ομάδα βετεράνων που βελτίωσαν την A1C από 9.5% σε 8.4% (19).

Αυτά που μπορεί να πιθανολογήσει κανείς από τις μελέτες αυτές είναι ότι στο ΣΔ 2 επίπεδα A1C περί τα 7% είναι ο καλλίτερος στόχος ρύθμισης για μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι και για την μείωση του κινδύνου μικροαγγειοπάθειας. Προσπάθεια για επίτευξη επιπέδων A1C περί το 6% δεν φαίνεται να παρέχει μεγαλύτερου βαθμού μείωση του κινδύνου, πιθανώς δε να αυξάνει τον κίνδυνο, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα και άτομα με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο. Επιθετική αγωγή με στόχο επίτευξη A1C  $\leq 6\%$  θα πρέπει να επιδιώκεται ίσως μόνο σε σχετικά νέα άτομα χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marks HH, Kral LP: Onset, course, prognosis, and mortality in Diabetes Mellitus. In Joplin's Diabetes Mellitus. Marble A, White P, Brandely RF, Krall LP, Eds. Lea and Feabiger, Philadelphia 1971 pp:209 - 245
2. Eschwege E, Ducimetiere P, Thibault N et al.: Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris prospective study, ten years later. *Horm. Metab. Res.* 1985, 15: 41 – 45
3. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979, 59: 8 – 13
4. Wingard DL, Barcex, Comons E: Heart Disease and diabetes. In Harris M, ed. *Diabetes in America 2<sup>nd</sup> ed.* Bethesda. National Institutes of Health 1995: 429 – 456
5. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA et al: Expression

- of transforming growth factor B is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1993; 90, 1814 – 1818
6. Nagasaka Y, Eujii S, Kaneco T: Effects of high glucose and sorbitol path way on lipid peroxidation. *Horm. Met. Res.* 1989; 21: 275 – 276
  7. Brownlee M,; Glycation and Diabetic complication. *Diabetes*, 1994, 43: 813 – 835
  8. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*: 1993, 329:977–986
  9. UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998: 352:837–853
  10. UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*: 1998 352:854–865
  11. DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000: 342:381–389
  12. Holman R, Sanjoy K, Bethel A. et al: 10 Year Follow - up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 1577–89
  13. Melmberg K, Ryden L, Efendic S et al.; Randomized trial of insulin – glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infraction (DIGAMI) study effect on mortality at 1 year. *J Am Coll. Cardiol.* 1995;26: 57 – 65
  14. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2008; 28(supl) s4 – s56
  15. Gaede P, Veedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N.EJM* 2003;348: 383 – 393
  16. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
  17. Cefallu W: Glycemic Targets and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2008;358:2633-2635
  18. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
  19. Medscape: CORRECTION: VA Diabetes Trial Shows That Intesive Glucose Has Little Effect on Cardiovascular Risk June 2008

# Ποιοί ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 θα πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο για στεφανιαία νόσο;

Σ Κουλούρης

## SUMMARY

**KOULOOURIS S. Coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Who is the appropriate candidate for screening test?** Coronary artery disease is responsible for 65-80% of deaths in diabetic patients, while type 2 diabetes mellitus is one of the most important risk factors for the development of atherosclerosis. Early diagnosis of coronary artery disease, prior to the development of any symptoms, could potentially lead to early therapeutic interventions, therefore to improved quality of life, and increased survival in diabetic patients. However, current evidence is not supportive of a massive screening strategy for silent ischemia in type 2 diabetes, since even the presence of other cardiovascular risk factors has proven to be of low predictive value. Moreover, since all current guidelines suggest an intensive treatment of risk factors, the “treat without test” policy may be the appropriate one for this particular population. Based on the above, the American Diabetes Association suggest further testing only for those with typical or atypical cardiac symptoms or with an abnormal resting electrocardiogram. For asymptomatic patients coronary calcium score, as assessed with computed tomography, could possibly used as a first choice screening test in the individual patient with high clinical suspicion of myocardial ischemia. The results of ongoing multi-center trials will help us to clarify the efficacy of newer revascularization techniques in diabetic patients. This will permit the selection of those high-risk patients who could possibly benefit from an early diagnosis and an interventional therapeutic approach. Beyond that, further research for the development of new risk prediction models incorporating data from the modern diagnostic techniques, is an important and promising task. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 488-494, 2009.*

**Key words:** Atherosclerosis, early diagnosis, diabetes mellitus, myocardial ischemia.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στεφανιαία νόσος ευθύνεται για το 65-80% των θανάτων στους διαβητικούς ασθενείς, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου. Η πρώιμη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων, θα οδηγούσε ενδεχομένως σε βελτίωση της ποιότητας ζωής και σε αύξηση της επιβίωσης των πασχόντων από σακχαρώδη διαβήτη. Εντούτοις, τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής δεν ευνοούν μια στρατηγική μαζικού



προσυμπτωματικού ελέγχου των διαβητικών για σιωπηρή μυοκαρδιακή ισχαιμία καθώς ακόμα και η παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου στερείται προβλεπτικής αξίας. Πάντως, η επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, που απαιτείται έτσι κι αλλιώς σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, κάνει αμφίβολη την αξία μιας πρώιμης διάγνωσης στο βαθμό που δεν θα μετέβαλλε σημαντικά τη συνολική θεραπευτική μας στρατηγική. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία προτείνει περαιτέρω καρδιολογικό έλεγχο μόνο για τους ασθενείς με τυπικά ή άτυπα συμπτώματα και παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Για τους ασυμπτωματικούς, ο βαθμός ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών με τη χρήση αξονικής τομογραφίας θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί σαν πρώτη εξέταση για την εκτίμηση του αθηρωματικού φορτίου μόνο εφόσον συνυπάρχει ισχυρή κλινική υποψία στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα πολυκεντρικών μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη, αναμένεται να μας βοηθήσουν στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας νεότερων επεμβατικών τεχνικών επαναιμάτωσης σε διαβητικούς ασθενείς. Αυτό θα μας επιτρέψει να απαντήσουμε στο ερώτημα ποιοι τελικά υψηλού κινδύνου ασθενείς ωφελούνται πραγματικά από μια πρώιμη διάγνωση και μια θεραπευτική αντιμετώπιση που δεν θα βασίζεται μόνο στη φαρμακευτική αγωγή. Παράλληλα υπάρχει επιτακτική ανάγκη περαιτέρω έρευνας για την διαμόρφωση και αξιολόγηση νέων προβλεπτικών μοντέλων για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, που θα ενσωματώνουν τις νεότερες τεχνικές πρώιμης διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 488-494, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Αθηροσκλήρυνση, προσυμπτωματική διάγνωση, διαβήτη, ισχαιμία μυοκαρδίου.

## 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια σύμπλοκη χρόνια μεταβολική διαταραχή ο επιπολασμός της οποίας αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς σε παγκόσμια κλίμακα. Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ υπολογίζεται σήμερα διεθνώς στα 171 εκατομμύρια ενώ αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2030<sup>1</sup>. Η σημασία του ΣΔ, ιδιαίτερα του ΣΔ τύπου 2, έγκειται στο γεγονός ότι αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας για το σύγχρονο κόσμο, πράγμα που αποδίδεται κυρίως στις καρδιαγγειακές του επιπλοκές. Πράγματι, η στενή σχέση μεταξύ ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου έχει σήμερα σαφώς αποδειχτεί. Η στεφανιαία νόσος ευθύνεται για το 65-80% των θανάτων στους διαβητικούς ασθενείς<sup>2</sup> ενώ ο ΣΔ αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου. Συχνά μάλιστα συνυπάρχει με άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η κοιλιακή παχυσαρκία συνθέτοντας έτσι το λεγόμενο μεταβολικό σύνδρομο<sup>3</sup>. Σε σύγκριση με το μη-διαβητικό πληθυσμό, οι διαβητικοί έχουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο, ενώ στις διαβητικές γυναίκες ο κίνδυνος αυτός φαίνεται πως είναι έως και 9 φορές μεγαλύτερος<sup>4</sup>. Η ίδια η αθηρωματική νόσος εξάλλου, φαίνεται πως έχει

ιδιαίτερα δυσμενή χαρακτηριστικά στους διαβητικούς ασθενείς δεδομένου ότι αναπτύσσεται πρωϊμότερα και σε μεγαλύτερη έκταση με αποτέλεσμα να αφορά συχνότερα και τις τρεις μείζονες στεφανιαίες αρτηρίες, η προσβολή των οποίων είναι συχνά διάχυτη (τόσο στα εγγύς όσο και στα άπω τμήματά τους)<sup>5,6</sup>. Αλλά και οι επεμβάσεις επαναγγείωσης δεν έχουν το ίδιο καλά αποτελέσματα όπως στο μη διαβητικό πληθυσμό, αφού οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν πιο συχνά επαναστένωση μετά από διάνοιξη των αρτηριών με μπαλόνι και stent, ενώ αυτοί που υποβάλλονται σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης εμφανίζουν περισσότερες επιπλοκές κατά την περι-εγχειρητική περίοδο και αυξημένα ποσοστά απόφραξης των μοσχευμάτων<sup>7,8</sup>. Τέλος μια άλλη σημαντική ιδιαιτερότητα της σχέσης του ΣΔ με την στεφανιαία αθηρωματική νόσο αποτελεί ο υψηλός επιπολασμός της σιωπηρής καρδιακής ισχαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς. Η συμπτωματική στεφανιαία νόσος φαίνεται πως αποτελεί μόνο την «κορυφή του παγόβουνου» του αθηρωματικού φορτίου στο ΣΔ, ενώ η σιωπηρή κλινικά αθηρωμάτωση φαίνεται πως αφορά ένα πολύ μεγάλο ποσοστό διαβητικών ασθενών<sup>9,10,11</sup>. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι όλα τα παραπάνω ισχύουν όχι μόνο για τον κλινικά έκδηλο ΣΔ αλλά και για το μεταβολικό σύνδρομο που αποτελεί στην ουσία μια προ-διαβητική κατάσταση. Πράγματι, δεδομένα από

τη μελέτη του Framingham έδειξαν ότι τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είχαν διπλάσια πιθανότητα σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα να έχουν θετική μια τουλάχιστον εξέταση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης (όπως το υπερηχογράφημα των καρωτίδων ή της καρδιάς και ο δείκτης σφυρών-βραχίονα)<sup>12</sup>. Εξάλλου και τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν όπως και οι διαβητικοί, σημαντικά αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό<sup>13</sup>. Φαίνεται λοιπόν πως ο ΣΔ μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ακόμα και πριν ο ίδιος εκδηλωθεί κλινικά.

Με βάση όλα τα παραπάνω δεδομένα, προκύπτει εύλογα το ερώτημα του πως θα μπορούσε κανείς να διαγνώσει τη στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς ασθενείς όσο το δυνατόν πρωϊμότερα, με στόχο την έγκαιρη παρέμβαση και τη μείωση των κλινικών της συνεπειών (οξεία στεφανιαία σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος).

## 2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΩΙΜΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Για την πρώιμη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς ασθενείς έχουν μελετηθεί σε άλλοτε άλλο βαθμό όλες οι γνωστές απεικονιστικές και λειτουργικές δοκιμασίες. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το υπερηχοκαρδιογράφημα ηρεμίας δίνουν ελάχιστες πληροφορίες για την παρουσία σιωπηλής ισχαιμίας και για το λόγο αυτό η διαγνωστική τους αξία είναι πολύ περιορισμένη ακόμα και στον μη-διαβητικό πληθυσμό. Η ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα, παρότι άμεσα διαθέσιμη και φθηνή μέθοδος, έχει αμφισβητηθεί σαν μέθοδο πρώιμης διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου<sup>14</sup>. Ειδικότερα για τους διαβητικούς, τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα. Η αξία πάντως της κλασικής αυτής μεθόδου διάγνωσης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη μάλιστα σε 2854 διαβητικούς άνδρες έδειξε ότι όχι μόνον η παθολογική απάντηση στην κόπωση, αλλά και παρουσία μη διαγνωστικών διαταραχών συνδέονταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου στη διάρκεια των 16 χρόνων παρακολούθησης<sup>15</sup>. Πάντως δεν θα πρέπει να μας διαφεύγει και το γεγονός ότι λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων (διαβητική νευροπάθεια, περιφερική αγγειοπάθεια, παχυσαρκία) οι διαβητικοί ασθενείς αδυνατούν πολλές φορές κάνουν μια πλήρη δοκιμασία κοπώσεως.

Οι φαρμακολογικές δοκιμασίες φόρτισης με συνοδό λήψη είτε σπινθηρογραφικών (Single – photon emission

computed tomography-SPECT) είτε υπερηχογραφικών (stress echo) εικόνων έχουν σημαντικά υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια. Επιπλέον, παθολογικά αποτελέσματα των δοκιμασιών αυτών σε ασυπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιακών συμβαμάτων στο μέλλον. Σε μια συστηματική ανασκόπηση, οι Shaw και Iskandrian<sup>16</sup> έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς με προκλητή ισχαιμία στο SPECT είχαν 10% ετήσια επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακού θανάτου ενώ οι μη-διαβητικοί με ισχαιμία είχαν ετήσια επίπτωση 6%. Εξάλλου, και μεταξύ των διαβητικών το SPECT μπορεί να διακρίνει την ομάδα εκείνη που λόγω προκλητής ισχαιμίας έχει και σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο μέλλον σε σχέση με τους διαβητικούς που έχουν φυσιολογική τη δοκιμασία<sup>17</sup>. Εκτός όμως από το παθολογικό της εξέτασης και ο αριθμός των ελλειμμάτων πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου σχετίζεται με την πρόγνωση. Οι Rajagoralan και συν.<sup>18</sup> διέκριναν έναν πληθυσμό διαβητικών σε 3 κατηγορίες (υψηλού, μέτριου και χαμηλού κινδύνου) ανάλογα με τον αριθμό των ελλειμμάτων στο SPECT. Η ετήσια θνητότητα των ατόμων αυτών ήταν αντίστοιχα 5.9%, 5% και 3.6%. Πέραν όμως της αδιαμφισβήτητης προγνωστικής του αξίας, η ίδια η διαγνωστική ακρίβεια του SPECT στους διαβητικούς δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Μόνο μια μελέτη έχει συγκρίνει δεδομένα SPECT με αυτά της στεφανιογραφίας σε 138 διαβητικούς ασθενείς και έδειξε μια μέση ευαισθησία της μεθόδου 86-90% και μια μέση ειδικότητα 50%<sup>19</sup>. Τέλος, και το αρνητικό αποτέλεσμα της εξέτασης φαίνεται πως εξασφαλίζει τους διαβητικούς ασθενείς λιγότερο σε σχέση με τους μη-διαβητικούς για την απουσία σοβαρής στεφανιαίας νόσου, καθώς φαίνεται πως η ισχύς μιας αρνητικής δοκιμασίας έχει περιορισμένη διάρκεια που φθάνει μόλις τα 2 χρόνια<sup>20</sup>.

Παρόμοια είναι η διαγνωστική αξία και του stress echo με ή χωρίς της χρήση παραγόντων αντίθεσης (contrast echo). Δύο μελέτες που εξέτασαν τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου σε σύγκριση με αγγειογραφικά ευρήματα έδειξαν ευαισθησία 80% και ειδικότητα 54-85%<sup>21,22</sup>. Η προγνωστική αξία της μεθόδου έχει επίσης μελετηθεί αν και όχι επαρκώς. Οι Elhendy και συν.<sup>23</sup> πάντως έδειξαν ότι διαβητικοί ασθενείς με προκλητή ισχαιμία σε δύο ή τρεις περιοχές του μυοκαρδίου παρουσίασαν θνητότητα 32.8% στα 5 χρόνια παρακολούθησης.

Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι η προσυμπτωματική διάγνωση της στεφανιαίας νόσου με βάση λειτουργικές δοκιμασίες πρόκλησης ισχαιμίας έχει σαν στόχο να ανιχνεύσει τις αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις (>50%) των στεφανιαίων αρτηριών. Εντούτοις, οι

λειτουργικές δοκιμασίες δεν προσφέρουν ανατομικά δεδομένα τα οποία είναι ιδιαίτερης σημασίας αφού πολλά οξέα στεφανιαία σύνδρομα οφείλονται σε ρήξη αθηρωματικών πλακών που δεν προκαλούν αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις.

Οι σημαντικότερες από τις απεικονιστικές μεθόδους της αθηροσκλήρωσης που έχουν μελετηθεί σε διαβητικούς ασθενείς είναι: το υπερηχογράφημα των καρωτίδων, ο υπολογισμός του βαθμού ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών με την αξονική τομογραφία (Coronary Calcium Score-CAC) και η αξονική στεφανιογραφία πολλαπλών τομών (Multi-slice computed tomography- MSCT).

Το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα της καρωτίδας (intima-media thickness-IMT) μετράται εύκολα με υπερηχογραφική απεικόνιση του αγγείου. Πολλά επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι το IMT είναι αξιόπιστος δείκτης ασυμπτωματικής αθηροσκλήρωσης τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους διαβητικούς ασθενείς και μάλιστα οι διαβητικοί έχουν γενικά υψηλότερο IMT σε σχέση με τους μη-διαβητικούς<sup>24</sup>. Στην Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS) οι διαβητικοί χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο είχαν παρόμοιο μέσο IMT κοινής και έσω καρωτίδας με τους στεφανιαίους μη-διαβητικούς ασθενείς. Στην ίδια μελέτη, το IMT αυξήθηκε στη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης κατά 25% περισσότερο στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη-διαβητικούς<sup>25</sup>. Δυο προοπτικές μελέτες εξάλλου, έχουν έδειξαν ότι το IMT είναι ανεξάρτητος δείκτης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>26,27</sup>, αλλά οι Flosom και συν<sup>28</sup> έδειξαν σε μια ομάδα 1500 διαβητικών ασθενών ότι μόνο σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου το IMT διατηρούσε κάποια προγνωστική αξία. Τέλος, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι δεν υπάρχει ούτε ενιαίο πρωτόκολλο ούτε σαφώς καθορισμένα φυσιολογικά όρια στις μετρήσεις του IMT η ακρίβεια των οποίων εξαρτάται άμεσα από τον εξεταστή.

Το υψηλό CCA score όπως έχει προταθεί από τον Agaston και συν<sup>29</sup> και έχει ευρέως υιοθετηθεί στην κλινική πράξη, αποτελεί ένδειξη αποφρακτικής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Οι μη-στεφανιαίοι διαβητικοί ασθενείς έχουν σαφώς υψηλότερα CAC scores σε σχέση με τους μη-διαβητικούς<sup>30,31</sup>. Τα υψηλά αυτά scores σχετίζονται σαφώς και με αυξημένη θνησιμότητα των διαβητικών ατόμων<sup>32</sup>. Εντούτοις, υπάρχουν και μελέτες που έχουν δώσει αντίθετα αποτελέσματα όπως αυτή του Qu και συν.<sup>33</sup> ο οποίος δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ CAC score και της συχνότητας στεφανιαίων συμβαμάτων κατά την παρακολούθηση 269 διαβητικών ασθενών για 6 χρόνια.

Η αξονική στεφανιογραφία τέλος είναι μια απεικονιστική μέθοδος που έχει γνωρίσει αλματώδη εξέλιξη και ευρεία εφαρμογή τα τελευταία χρόνια. Η ευαισθησία της κυμαίνεται από 83-99% και η ειδικότητά της από 93-98%<sup>34</sup>. Εξαιρετικά υψηλή είναι η αρνητική προγνωστική της αξία (99%), πράγμα που σημαίνει ότι η μέθοδος είναι κυρίως κατάλληλη για αποκλεισμό της στεφανιαίας νόσου<sup>35</sup>. Η μέθοδος φαίνεται πολλά υποσχόμενη για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου και στους ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς. Οι μελέτες πάντως που έχουν γίνει μέχρι στιγμής πάνω στο θέμα αυτό είναι λίγες. Όλες αυτές οι μελέτες έχουν αναδείξει την παρουσία στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε πολύ υψηλό ποσοστό ασυμπτωματικών διαβητικών ατόμων (μέχρι και 80%), ενώ η αποφρακτική νόσος κυμαίνεται μεταξύ 26-40%<sup>36,37</sup>. Πάντως χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αναδειχθεί η αξία της μεθόδου στον πληθυσμό αυτό, ενώ η υψηλή δόση ακτινοβολίας καθώς και το υψηλό κόστος πιθανά να μην επιτρέψουν τελικά την εφαρμογή της για καθαρά προσυμπτωματικό έλεγχο.

### 3. ΠΟΙΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΟ ΟΦΕΛΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;

Η χρησιμότητα μιας οποιασδήποτε μεθόδου πρώιμης διάγνωσης εξαρτάται από 3 παραμέτρους: α) τη διαθεσιμότητα και το κόστος της, β) τη θετική και αρνητική προγνωστική της αξία και γ) την επίδραση που έχει το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας στη λήψη κλινικών αποφάσεων με σκοπό την τροποποίηση της φυσικής ιστορίας της νόσου.

Θα πρέπει εξ αρχής να σημειώσουμε ότι η σχέση μεταξύ κόστους-οφέλους από την εφαρμογή μιας ή και διαδοχικών δοκιμασιών προσυμπτωματικής διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΣΔ δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Αναμφίβολα, ορισμένες από αυτές τις δοκιμασίες (MSCT, SPECT) είναι υψηλού κόστους. Οι Diamond και συν<sup>38</sup> υπολογίζουν το ετήσιο κόστος υποβολής σε SPECT όλων των διαβητικών που δεν έχουν συμπτωματική στεφανιαία νόσο σε 11.3 δισεκατομμύρια δολάρια. Οι ίδιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η χρήση λιγότερο ακριβών δοκιμασιών (πχ CAC) θα επέφερε σημαντική μείωση του κόστους κατά 8.8 δισεκατομμύρια δολάρια αλλά θα είχε και σαν συνέπεια να προβλεφθούν 8.400 λιγότερα καρδιαγγειακά συμβαμάτα ανά έτος. Η σύγκριση από την ίδια ερευνητική ομάδα δυο στρατηγικών πρόληψης της στεφανιαίας νόσου σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς (θεραπεία με στατίνη χωρίς να προηγηθεί κανένας έλεγχος ή SPECT και θεραπεία ανάλογα με



το αποτέλεσμα της εξέτασης) έδειξε ότι η θεραπεία με στατίνη είχε σημαντική καλύτερη σχέση κόστους – οφέλους. Με δεδομένο ότι ο ΣΔ έχει χαρακτηριστεί σαν «ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου» καθώς όλες οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν επιθετική αντιμετώπιση των λοιπών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς ασθενείς, η προσέγγιση της θεραπείας χωρίς να έχει προηγηθεί καμιά διαγνωστική προσέγγιση φαίνεται λογική.

Εντούτοις, τα δεδομένα είναι ακόμα πολύ λίγα για να υποστηριχτεί με ασφάλεια μια τέτοια άποψη. Όπως αναφέρουν οι Fandini και συν<sup>39</sup>, μια επιθετική παρέμβαση σε όλους τους παράγοντες κινδύνου που εκτός από τις στατίνες θα περιλαμβάνει συνδυασμούς φαρμάκων και παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, δεν φαίνεται να αποτελεί ούτε φθηνή αλλά και ούτε εύκολη να εφαρμοστεί πρακτική μέθοδο αντιμετώπισης. Εξάλλου, η χρήση μιας επαρκώς ευαίσθητης και ειδικής διαγνωστικής δοκιμασίας θα μπορούσε να ξεχωρίσει εκείνη την ομάδα των ασυμπτωματικών διαβητικών με εκτεταμένη στεφανιαία νόσο και αναμενόμενο σημαντικό όφελος από μια έγκαιρη επέμβαση επαναγγείωσης<sup>40</sup>.

Ο αντίλογος στην προκειμένη περίπτωση προκύπτει από τα δεδομένα της πρόσφατης μελέτης COURAGE, που έδειξε ότι σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη (το 1/3 αυτών ήταν διαβητικοί) η αγγειοπλαστική δεν έδειξε καμιά υπεροχή έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας όσον αφορά την επιβίωση στα χρόνια παρακολούθησης<sup>41</sup>. Πάντως η μελέτη αυτή δεν σχεδιάστηκε ειδικά για διαβητικούς ασθενείς, ενώ η μελέτη BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) που συγκρίνει την επιθετική φαρμακευτική αγωγή με τις επεμβάσεις επαναγγείωσης αποκλειστικά σε ασθενείς με ΣΔ αναμένεται να δώσει μια καλύτερη απάντηση στο συγκεκριμένο ερώτημα<sup>42</sup>.

#### 4. ΠΟΙΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΤΕΛΙΚΑ ΝΑ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ;

Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία εξέδωσε τις πρώτες οδηγίες πάνω στο θέμα αυτό το 1998 (Πίνακας 1)<sup>43</sup>. Στον κατάλογο των προϋποθέσεων συμπεριλαμβάνονταν και η παρουσία τουλάχιστον 2 παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Όμως μερικά χρόνια αργότερα, τόσο η μελέτη DIAD<sup>44</sup>, η μεγαλύτερη μελέτη ανίχνευσης της σιωπηρής ισχαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ, όσο και η μελέτη της Mayo Clinic<sup>45</sup>, έδειξαν σαφώς ότι η παρουσία παραγόντων κινδύνου δε μπορεί να προβλέψει την ύπαρξη σιωπηρής ισχαιμίας. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία σε μερική αναθεώρηση

των απόψεών της το 2007<sup>46</sup>. Δηλώνει λοιπόν πως ενώ οι ασυμπτωματικοί στεφανιαίοι ασθενείς με ΣΔ είναι τουλάχιστον μέτριου κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η κατά ρουτίνα χρήση εξετάσεων για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς αυτούς δεν συνιστάται. Μόνο η κλινική υποψία για το ότι ένας διαβητικός ασθενής έχει υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση τέτοιων συμβαμάτων θα μπορούσε να καθοδηγήσει την περαιτέρω διαγνωστική διαδικασία. Στην περίπτωση λήψης μιας τέτοιας απόφασης με καθαρά κλινικά κριτήρια, η εκτίμηση του βαθμού ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών με τη χρήση αξονικής τομογραφίας (CCA) αποτελεί ίσως την εξέταση πρώτης επιλογής. Σε ασθενείς με υψηλό αθηρωματικό φορτίο στην αξονική τομογραφία, ο έλεγχος θα μπορούσε στη συνέχεια να προχωρήσει με μια λειτουργική δοκιμασία εκτίμησης του βαθμού μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Τέλος, σε ένα νεότερο κείμενο που δημοσιεύτηκε το 2008 και που αφορά τις τρέχουσες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία του ΣΔ και των επιπλοκών του, η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία τονίζει ξανά πως η ο προσυμπτωματικός έλεγχος για σιωπηρή ισχαιμία των διαβητικών ασθενών αποτελεί ακόμα θέμα ανοικτό σε συζήτηση και αμφιλεγόμενο. Ομοφωνία για υποβολή σε περαιτέρω καρδιολογικό έλεγχο υφίσταται μόνο για τους ασθενείς με τυπικά ή και

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τον Καρδιολογικό Έλεγχο των Ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη

|   |
|---|
| ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ 1998<br>Ενδείξεις Καρδιολογικού Ελέγχου σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη |
| Τυπικά ή Ατυπα Καρδιακά Συμπτώματα  |
| Ηλεκτροκαρδιογράφημα Ηρεμίας Ενδεικτικό Ισχαιμίας ή Εμφράγματος   |
| Περιφερική ή Καρωτιδική Αποφρακτική Νόσος   |
| Καθιστική Ζωή, Ηλικία >35 ετών και Εναρξη Εντονης Ασκήσης   |
| Δuo ή Περισσότεροι από τους Παρακάτω Παράγοντες Κινδύνου:   |
| 1. Ολική Χοληστερόλη >240 mg/dl, LDL χοληστερόλη >160 mg/dl ή HDL χοληστερόλη <35 mg/dl                     |
| 2. Αρτηριακή Πίεση >140/90 mm Hg  |
| 3. Κάπνισμα   |
| 4. Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου   |
| 5. Θετική Εξέταση για Μικρο/Μακρολευκωματουρία  |



άτυπα συμπτώματα καθώς και για αυτούς που έχουν παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας<sup>47</sup>.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί τη σημαντικότερη επιπλοκή του ΣΔ και την κύρια αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών. Με δεδομένη την ταχεία εξέλιξη της νόσου, η πρόωμη διάγνωση των καρδιαγγειακών της επιπλοκών θα οδηγούσε ενδεχομένως σε βελτίωση της ποιότητας ζωής και σε αύξηση της επιβίωσης των πασχόντων. Εντούτοις, τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής δεν ευνοούν μια στρατηγική μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου για σιωπηρή μυοκαρδιακή ισχαιμία των ασθενών με ΣΔ. Επιπλέον, η επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, που απαιτείται έτσι κι αλλιώς, κάνει αμφίβολη την αξία μιας πρόωμης διάγνωσης στο βαθμό που δεν θα μετέβαλλε σημαντικά τη συνολική θεραπευτική μας στρατηγική. Τα αποτελέσματα πολυκεντρικών μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη, θα μας βοηθήσουν στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας νεότερων επεμβατικών τεχνικών επαναιμάτωσης σε διαβητικούς ασθενείς. Αυτό θα μας επιτρέψει να απαντήσουμε στο ερώτημα ποιοι τελικά υψηλού κινδύνου ασθενείς ωφελούνται πραγματικά από μια πρόωμη διάγνωση και μια θεραπευτική αντιμετώπιση που δεν θα βασίζεται μόνο στη φαρμακευτική αγωγή. Παράλληλα, χρειάζεται να μελετηθεί η συμβολή στον προσυμπτωματικό έλεγχο νεότερων διαγνωστικών μεθόδων όπως τεχνικών απεικόνισης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, νέων βιο-δεικτών ισχαιμίας και γενετικών τεστ ανίχνευσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τέλος, απαιτείται να αναπτυχθούν νέα και πιο αποτελεσματικά μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου με δεδομένα όχι από τους ασθενείς των κλινικών μελετών αλλά από τον γενικό πληθυσμό, τα οποία στη συνέχεια να ελεγχθούν για την προβλεπτική τους αξία στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΔ.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53
2. Bonow RO, Bohannon N, Hazzard W. Risk stratification in coronary artery disease and special populations (review). *Am J Med* 1996;101: 17S-22S
3. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long-term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population-based cohort study. *BMJ* 2006;332:878-82
4. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110:1100-7
5. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. Part II. *Circulation* 2003;108:1655-61
6. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32
7. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293:1501-1508
8. Coal C, Sabate M. Revascularization in high risk patients: diabetes mellitus. *Minerva Cardioangiol* 2007;55:557-77
9. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *B Med J* 1990; 301: 92-5
10. Sukhija R, Dhanwal D, Gambhir DS, et al. Silent myocardial ischaemia in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation with autonomic dysfunction. *Indian Heart J*;2000;52:540-6
11. Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, et al. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J* 1992;123: 46-53
12. Ingelsson E, Sullivan L, Murabito J, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2007;56:1718-1726
13. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716
14. Bodegard J, Erikssen G, Bjornholt JV, et al. Reasons for terminating an exercise test provide independent prognostic information: 2014 apparently healthy men followed for 26 years. *Eur Heart J* 2005;26:1394-1401
15. Lyerly GW, Sui X, Church TS, et al. Maximal exercise electrocardiography responses and coronary heart disease mortality among men with diabetes mellitus. *Circulation* 2008;117:2734-2742
16. Shaw JL, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT (review). *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85
17. Faglia E, Favales F, Calia P, et al. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (Mi SAD). Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002;25:2032-6
18. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43-49
19. Kang X, Berman DS, Lewin HC, et al. Incremental

- prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999;138:1025-1032
20. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans. What is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329-1340
  21. Elhendy A, van Domburg RT, Poldermans D, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care* 1998;21:1797-1802
  22. Hennessy TG, Codd MB, Kane G, et al. Evaluation of patients with diabetes mellitus for coronary artery disease using dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 1997; 8:171-174
  23. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DM, et al. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1551-57
  24. Mohan V, Ravikumar R, Shanthi Rani S, et al. Intimal medial thickness of the carotid artery in South Indian diabetic and non-diabetic subjects: The Chennai Urban Population Study (CUPS). *Diabetologia* 2000;43:494-499
  25. Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, et al. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1035-1041
  26. Bernard S, Sirusclat A, Targe F, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28:1158-1162
  27. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000;23:1310-1315
  28. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2777-2784
  29. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832
  30. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1008-1012
  31. Reaven PD, Sacks J, Investigators for the VADT. Coronary artery and abdominal aortic calcification are associated with cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:379-385
  32. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-69
  33. Qu W, Le TT, Azen SP et al. Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:905-910
  34. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471-78
  35. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-557
  36. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, et al. Non-invasive assessment of plaque characteristics with multi-slice computed tomography coronary angiography in symptomatic diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1113-9
  37. Rivera JJ, Khurram N, Choi EK, et al. Detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals with diabetes mellitus using non-invasive cardiac angiography. *Atherosclerosis* 2008 Aug 5. [Epub ahead of print]
  38. Diamond GA, Kaul S, Shah PK. Screen testing. Cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1915-17
  39. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Tiengo A et al. Why to screen heart disease in diabetes. *Atherosclerosis* 2008 Sep 27. [Epub ahead of print]
  40. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:I311-6
  41. BodenW, O'Rourke R, Teo K, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16
  42. Barsness GW, Gersh BJ, Brooks MM, et al. Rationale for the revascularization arm of the Bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. *Am J Cardiol* 2006;97:31G-40G
  43. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-1559
  44. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61
  45. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43-9
  46. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-36
  47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1): S12-S54

## ΣΤΟ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Συντονίστρια: **A. Μελπίδου**

### Εισαγωγή

Τα Εργαστήρια Κλινικής Χημείας-Βιοχημικά Εργαστήρια θεωρούνται συχνά σαν «εργοστασιακές μονάδες» όπου ένας μεγάλος αριθμός αποτελεσμάτων παράγεται καθημερινά με αυτοματοποιημένες μεθόδους. Πράγματι, σύμφωνα με τα στοιχεία του γραφείου Στατιστικής Υπηρεσίας του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», στο Βιοχημικό Εργαστήριο του νοσοκομείου πραγματοποιήθηκαν κατά το πρώτο εξάμηνο του 2008 συνολικά (εσωτερικοί και εξωτερικοί ασθενείς) 2.206.539 εξετάσεις. Δεδομένου ότι σήμερα τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αναλύσεων έχουν κυρίαρχο ρόλο στο 60% με 70% των διαγνωστικών αποφάσεων (1) καθώς και στην παρακολούθηση και θεραπεία του ασθενούς, ο τεράστιος αυτός αριθμός αποτελεσμάτων υποδεικνύει την μεγάλη συμβολή και υποστήριξη του Βιοχημικού Εργαστηρίου στον κλινικό γιατρό.

Ο αριθμός αυτός δηλώνει επίσης ότι το Βιοχημικό Εργαστήριο του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» είναι το μεγαλύτερο σε παραγωγικότητα εργαστήριο νοσοκομείου της χώρας. Το γεγονός όμως αυτό αποτελεί την μισή αλήθεια. Η άλλη μισή βρίσκεται στο ότι το Βιοχημικό Εργαστήριο του νοσοκομείου μας είναι σε θέση να διασφαλίσει την ποιότητα των αποτελεσμάτων τα οποία παράγει.

Ήδη από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα ο γνωστός Sir William Osler υποστήριζε ότι ένα καλό εργαστήριο με επαρκή εξοπλισμό και καλά εκπαιδευμένο προσωπικό είναι τόσο χρήσιμο στον παθολόγο, όσο το νυστέρι στον χειρουργό. (2)

Το Βιοχημικό Εργαστήριο του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» έχει μακρά ιστορία στην παρακολούθηση και εφαρμογή των προϊόντων της εξέλιξης τόσο της χημείας των εργαστηριακών αναλύσεων, όσο και της ανάπτυξης των εργαστηριακών οργάνων. Από τον δοκιμαστικό σωλήνα και το απλό φωτόμετρο, το Βιοχημικό Εργα-

στήριο διαθέτει σήμερα πολύπλοκα αυτοματοποιημένα αναλυτικά συστήματα ικανά να ανταποκριθούν στις αυξημένες απαιτήσεις (σε ποσότητα αλλά και σε εύρος εξετάσεων) του ιατρικού προσωπικού του μεγαλύτερου νοσοκομείου της χώρας, καθώς επίσης και αναλυτικά συστήματα μικρότερης δυναμικότητας αλλά μεγαλύτερης εξειδίκευσης για την εφαρμογή και ανάπτυξη πιο ειδικών αναλύσεων. Επιπλέον τα αναλυτικά αυτά συστήματα συνδυάζονται με πληροφοριακό σύστημα (LIS) για την επεξεργασία και αποθήκευση των αποτελεσμάτων.

Το εύρος των εξετάσεων που εκτελούνται στο Βιοχημικό Εργαστήριο ανέρχεται σε 142 παραμέτρους. Οι αναλυτικές μέθοδοι ποσοτικού προσδιορισμού των παραμέτρων αυτών, οι οποίες εφαρμόζονται στα ανωτέρω συστήματα του εργαστηρίου, διαθέτουν βέλτιστα χαρακτηριστικά ποιότητας όσον αφορά στην γραμμικότητα, στην πιστότητα, στην ακρίβεια, στην ειδικότητα, στο όριο ανίχνευσης, στον χρόνο ολοκλήρωσης της εξέτασης κ.α.(3).

Στο πλαίσιο της προσπάθειας εφαρμογής ενός συστήματος ολικής ποιότητας (4), εκτός της επιλογής βέλτιστων αναλυτικών μεθόδων, καθημερινά λειτουργεί, ελέγχεται και αξιολογείται Εσωτερικό Πρόγραμμα Ελέγχου της ποιότητας για όλες τις εξετάσεις με γνωστά δείγματα ελέγχου (εντός και εκτός των τιμών αναφοράς). Παράλληλα λειτουργεί και Εξωτερικό Πρόγραμμα Ελέγχου της ποιότητας με άγνωστα δείγματα ελέγχου.

Η επιλογή κατάλληλων αναλυτικών μεθόδων, σε συνδυασμό με την στενή παρακολούθηση της καλής λειτουργίας των αναλυτών καθώς και ο έλεγχος των αποτελεσμάτων από το επιστημονικό προσωπικό εκπληρώνουν τον σκοπό του Εργαστηρίου που δεν είναι άλλος, παρά η παραγωγή αξιόπιστων εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε όσο το δυνατόν πιο σύντομο χρονικό διάστημα.



Επιπλέον, με το κατάλληλα εκπαιδευμένο επιστημονικό προσωπικό, το Βιοχημικό Εργαστήριο του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» βρίσκεται σήμερα στην πρωτοπορία στην χώρα μας, όσον αφορά στην εισαγωγή και ανάπτυξη μεθόδων προσδιορισμού νέων εργαστηριακών παραμέτρων. Αρκετές νέες εξετάσεις (βιοδείκτες) που αφορούν διάφορους τομείς της κλινικής πρακτικής έχουν εισαχθεί τελευταίως (παρά τις χρονοβόρες γραφειοκρατικές δυσκολίες) στην λίστα των αναλύσεων που εκτελεί το Βιοχημικό Εργαστήριο. Συνοπτικά αναφέρονται οι εξής:

-Οστικοί δείκτες:

- 1) 25-OH Βιταμίνη D (25-OH VIT D)
- 2) β-CrossLaps (Διασταυρούμενα καρβοξυτελοπεπτίδια του κολλαγόνου)

Οι δείκτες αυτοί αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για την πρόγνωση, διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπείας των μεταβολικών οστικών διαταραχών και κυρίως της οστεοπόρωσης.

-Δείκτες οξειδωτικού stress:

- 1) PEROX (Δραστικές οξυγονούχες ενώσεις)
- 2) OLAB (Αντισώματα έναντι οξειδωμένων LDL)
- 3) oxLDL (Οξειδωμένες LDL)

-Δείκτες ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας: IMANOX

Διάφορες ειδικές πρωτεΐνες όπως:

-Πρωτεΐνη S100B: Χρήσιμος δείκτης για την παρακολούθηση της θεραπείας του κακοήθους μελανώματος και την έγκαιρη διάγνωση ύπαρξης πιθανών μεταστάσεων καθώς επίσης και για την πρόγνωση της πορείας ασθενών με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

-Προκαλσιτονίνη (PCT): Εξαιρετικά εξειδικευμένος δείκτης βακτηριακής λοίμωξης και σήψης, ιδανικός βιοδείκτης για την διαφοροδιάγνωση ιογενούς από βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

-Ενδοθελίνη-1 (ET-1): Αυξάνεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως αγγειίτιδες διαφόρων τύπων, πνευμονική υπέρταση, συστηματικές φλεγμονώδεις νόσους κ.α.

Υπάρχει επίσης η δυνατότητα (κατόπιν συννενοήσεως) προσδιορισμού και άλλων πρωτεϊνών-βιοδεικτών όπως: λεπτίνη, αδιπονεκτίνη κ.α.

Παράλληλα, το Τμήμα της Μέτρησης και Παρακολούθησης Θεραπευτικών Φαρμάκων (Therapeutic Drug Monitoring) του Βιοχημικού Εργαστηρίου έχει πλήρως εκσυγχρονισθεί, έχει προστεθεί δε στο panel των μετρούμενων φαρμάκων, ο προσδιορισμός των επιπέδων των κατωτέρω ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων :

- 1) Everolimus (Certican)
- 2) Sirolimus (Rapamune)
- 3) Mycophenolate Mofetil (CellCept)

Επισημαίνεται ότι στο προσεχές μέλλον θα εγκατασταθεί προαναλυτικό σύστημα που θα μειώσει τα ανθρώπινα λάθη και θα προωθήσει με ταχύτητα και ασφάλεια τα δείγματα προς τους αυτόματους αναλυτές.

Τέλος οι καρδιακοί και καρκινικοί δείκτες είναι τομείς στους οποίους το Βιοχημικό εργαστήριο έχει δώσει ιδιαίτερη σημασία στην ανάπτυξη τους. Για τον λόγο αυτό ακολουθούν δύο διεξοδικές αναπτύξεις των εξής θεμάτων:

- A) Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, απόπτωσης: Κινάση θυμιδίνης, Κυτταροκερατίνες.
- B) Νέοι βιοχημικοί δείκτες στην Καρδιολογία.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Department of Health Pathology Modernisation Team. Modernizing pathology services. <http://www.dh.gov.uk/>
2. Cushing H. The life of Sir William Osler. Oxford University Press, 1926:367pp.
3. ISO GUIDE 43-1, Development and Operation of Laboratory Proficiency testing, Second Edition, 1997.
4. Fraser CG. General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics. Scand. J Clin Lab Invest 1999; 59:487-490.



# Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, απόπτωσης: Κινάση Θυμιδίνης, Κυτταροκερατίνες

Α Κυρίου - Μάλλη

## SUMMARY

**KYRIOU-MALLIS L. Proliferation Markers, Apoptosis Markers: Thymidine Kinase, Cytokeratins.** In the present study the terms of cell turn-over, cell proliferation and the modes of cell death (necrosis, apoptosis, mitotic catastrophe, senescence) are summarized in regard to recent data. On the other hand certain circulating biological markers associated with the referred functions are presented. These molecules are measurable in blood serum in the Biochemical Laboratory, so as to help the clinician to deal with patients suffering from neoplastic diseases. Namely cytokeatins and thymidine kinase are reviewed as tumour markers, as well as markers of apoptosis and proliferation, respectively. Moreover the potential usefulness of cytokeatins as pharmacodynamic biological markers following chemotherapy which induces either apoptosis or necrosis is presented. *Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 497-506, 2009.*

**Key words:** Cell turn-over, cell proliferation, cell death, necrosis, apoptosis, proliferation markers, apoptosis markers, Cytokeratins, Thymidine kinase, pharmacodynamic biological markers.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία αφ' ενός γίνεται περιληπτική αναφορά στους όρους της κυτταρικής ανακύκλωσης (*cell turn-over*), του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (*cell proliferation*) και των μορφών του κυτταρικού θανάτου (νέκρωση, απόπτωση, μιτωτική καταστροφή, γήρανση) με βάση την σύγχρονη βιβλιογραφία, αφ' ετέρου δε παρουσίαση ορισμένων κυκλοφορούντων βιολογικών δεικτών που σχετίζονται με τις παραπάνω κυτταρικές λειτουργίες και είναι εφικτό να μετρηθούν σε ορό στο Βιοχημικό Εργαστήριο, ώστε να χρησιμεύσουν ως πρόσθετο εργαλείο για τον κλινικό ιατρό στην αντιμετώπιση κύρια των ασθενών με νεοπλασίες. Συγκεκριμένα γίνεται λεπτομερής ανασκόπηση των κυτταροκερατινών (CKs) και της κινάσης της θυμιδίνης (TK) αναφορικά με την βιολογική λειτουργία των μορίων αυτών και του ρόλου τους σαν δεικτών καρκίνου, αλλά και σαν δεικτών απόπτωσης και κυτταρικού πολλαπλασιασμού αντίστοιχα. Επί πλέον παρουσιάζεται και η χρησιμότητα των CKs σαν φαρμακοδυναμικών βιολογικών δεικτών

σε χορηγούμενες χημειοθεραπείες, οι οποίες οδηγούν σε κυτταρική νέκρωση είτε απόπτωση.  
**Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 497-506, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Κυτταρική ανακύκλωση, κυτταρικός πολλαπλασιασμός, κυτταρικός θάνατος, νέκρωση, απόπτωση, δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, δείκτες κυτταρικής απόπτωσης, κυτταροκερατίνες, κινάση θυμιδίνης, φαρμακοδυναμικοί βιολογικοί δείκτες.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και ο κυτταρικός θάνατος φαίνεται ότι είναι λειτουργίες που συζεύγγονται στενά μεταξύ τους και αντισταθμίζουν η μία την άλλη. Μάλιστα προτείνεται ότι κατά την οργανογένεση συνδέονται με τρεις τρόπους: μέσω αύξησης, διατήρησης και μείωσης του αριθμού κυττάρων (sculpting)<sup>1</sup>. Θεωρείται δε ότι η ελλατωματική ρύθμιση των δυο αυτών λειτουργιών βρίσκεται πίσω από την αιτία και εξέλιξη των ανθρωπίνων ασθενειών, περιλαμβανομένου και του καρκίνου. Ο κυτταρικός θάνατος είναι τόσο σημαντικός, όσο και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός στην κυτταρική ανακύκλωση και η επιρρέπεια στον κυτταρικό θάνατο επηρεάζεται από μια σειρά παραμέτρων που μεταβάλλονται με τον χρόνο και κατά προέκταση σχετίζεται με την γήρανση και την μακροβιότητα.<sup>2</sup>

Κυτταρική ανακύκλωση είναι ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και κυτταρικός πολλαπλασιασμός.

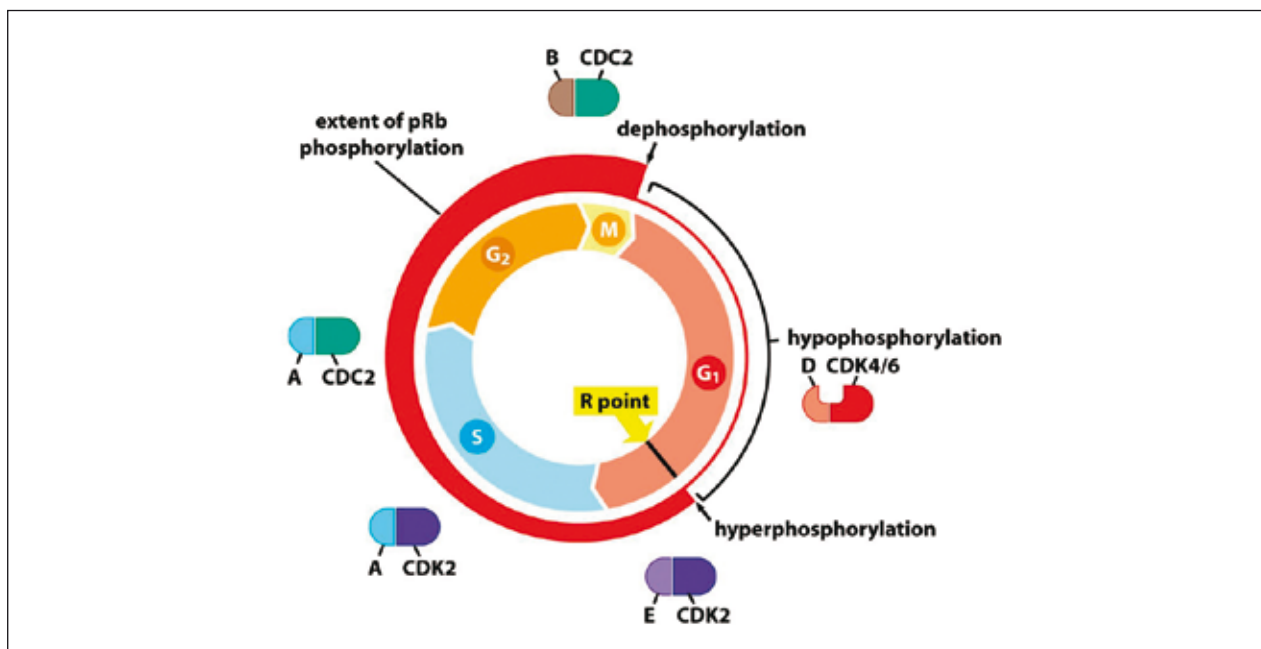
Η μετάβαση ενός κυττάρου από τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου, δηλ. τις σταδιακά οργανωμένες λειτουργίες για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό [ $G_1$  ( $G_0$ ),  $S$ ,  $G_2$ ,  $M$ ] ελέγχεται από πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος, όπως οι κυκλίνες και οι κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (Cdks). Το βασικό σημείο ελέγχου της αύξησης στον κυτταρικό κύκλο τοποθετείται στο τέλος της  $G_1$  φάσης (Restriction Point–σημείο περιορισμού R). Στο σημείο R το κύτταρο είτε δεσμεύεται στο να ολοκληρώσει τον κυτταρικό κύκλο αύξησης-διαίρεσης, είτε παραμένει στην  $G_1$  και πιθανόν υποχωρεί στην κατάσταση ηρεμίας  $G_0$ . Τον ρόλο κλειδί εδώ παίζει η πρωτεΐνη Rb του ρετινοβλαστώματος (pRb) και ο βαθμός φωσφορυλίωσής της. Υποφωσφορυλίωσή της διακόπτει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ευνοεί την διαφοροποίηση (Εικόνα 1). Το «κύκλωμα» της pRb θεωρείται ότι διαχειρίζεται τις **σχέσεις μεταξύ κυττάρου και εξωτερικού περιβάλλοντος**. Μερικά από τα αίτια που επιφέρουν απώλεια της ρυθμιστικής λειτουργίας της pRb είναι μετάλλαξη του γονιδίου της, σύνδεσή της με ιϊκή ογκοπρωτεΐνη, δράση

κυτταρικών ογκοπρωτεϊνών, όπως η myc που δρα ανασταλτικά στην διαφοροποίηση, ενώ συγχρόνως προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Σημειώνεται ότι στα καρκινικά κύτταρα ο κρίσιμος έλεγχος του σημείου R απουσιάζει ή αδρανεύει. Ο δε βαθμός διαφοροποίησης των καρκινικών κυττάρων σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την επιθετικότητα τους.<sup>3a</sup> Στην πραγματικότητα η pRb μοιράζεται την σημαντική της θέση στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου με την πρωτεΐνη p53. Το «κύκλωμα» της πρωτεΐνης p53 παρακολουθεί την **εσωτερική καλή κατάσταση του κυττάρου** και επιτρέπει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση μόνον εφόσον όλα τα ζωτικά λειτουργικά συστήματα του κυττάρου είναι εντάξει. Υπό συνθήκες δράσης γενοτοξικών παράγοντων, ακτινοβολίας UV, υποξίας κ.α., η p53, λειτουργώντας σαν μεταγραφικός παράγων, επιβάλλει την **αντιστρεπτή** διακοπή της προόδου του κυτταρικού κύκλου με αύξηση της συγκέντρωσης της, επαγωγή της p21<sup>Cip1</sup> και εν τέλει επιτρέπει την επιδιόρθωση των γενετικών βλαβών που προκλήθηκαν.

Μεταξύ των δεικτών κυτταρικού πολλαπλασιασμού συγκαταλέγονται οι κυκλίνες E, η κυκλίνη D, οι αναστολείς κυκλινών p27 και p21, η τοποϊσομεράση IIa και η κινάση της θυμιδίνης (TK). Τα μόρια αυτά ανιχνεύονται συνήθως ανοσοϊστοχημικά ή σε κυτοσόλιο στερεών όγκων, και μόνο η TK είναι μετρήσιμη και σε ορό.<sup>4</sup> Το ισοένζυμο 1 της κινάσης της θυμιδίνης (TK<sub>1</sub>) συνδέεται με τον κυτταρικό κύκλο, αυξανόμενο απότομα κατά το τέλος της G1-φάσης και την αρχή της S-φάσης, ενώ μειώνεται στην G2 και δεν ανιχνεύεται στην M-φάση. Στο Βιοχημικό εργαστήριο είναι δυνατόν να μετρηθεί σε ορό με ανοσοχημικό αναλυτή χημειοφωταύγειας.

Ο κυτταρικός θάνατος μπορεί να συμβεί με δύο τρόπους: είτε με **νέκρωση**, είτε με **αυτοκτονία** (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος ή απόπτωση, αυτοφαγία). Η νέκρωση αφορά ομάδα κυττάρων, ενώ η απόπτωση αφορά ανεξάρτητα κύτταρα.<sup>5</sup>

Η μιτωτική καταστροφή θεωρείται ότι είναι ο κυτταρικός θάνατος ο προερχόμενος από ανώμαλη μίτωση. Το φαινόμενο αυτό επάγουν διάφορες τάξεις κυτταροτοξικών παραγόντων ή και ανώμαλη



**Εικόνα 1.** Ο βαθμός φωσφορυλίωσης της pRb κατά την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.

*The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

επανείσοδος των καρκινικών κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο μετά από παρατεταμένη αναστολή ανάπτυξης. Τα κύτταρα που αποτυγχάνουν να εκτελέσουν το αποπτωτικό τους πρόγραμμα σε απόκριση μιτωτικής ανεπάρκειας αποκτούν ανευπλοϊδία και γενετική αστάθεια. Επομένως η μιτωτική καταστροφή πιθανόν να λειτουργεί σαν εργαλείο αποτροπής της ανευπλοϊδίας, η οποία μοιάζει να συμμετέχει στην ογκογένεση.<sup>6,7</sup>

Υπάρχει επίσης η δυνατότητα μετάβασης στην κατάσταση της μη διαίρεσης-γήρανσης (senescent state), δηλ. οι μορφολογικές και λειτουργικές ιδιότητες ενός κυττάρου μεταβάλλονται μέχρι να φθάσει στην κατάσταση γήρανσης. Κατά την φάση αυτή πλέον τα κύτταρα δεν μπορούν να υποστούν απόπτωση, αλλά στρέφονται προς νέκρωση, σε περίπτωση βλάβης του DNA.<sup>8</sup>

Υπενθυμίζεται ότι κατά την νέκρωση η κυτταρική μεμβράνη χάνει την ακεραιότητά της και το περιεχόμενο του κυττάρου απελευθερώνεται προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση στην περιβάλλουσα περιοχή. Αντίθετα, κατά την απόπτωση το περιεχόμενο του κυττάρου παραμένει «καλά πακεταρισμένο» στα αποπτωτικά σώματα και δεν αναπτύσσεται φλεγμονή.

Τα αντικαρκινικά φάρμακα μπορούν να επιφέρουν διάφορες μορφές κυτταρικού θανάτου,

όπως η νέκρωση, η μιτωτική καταστροφή και η απόπτωση (παρεμβαίνοντας στην DNA-σύνθεση και κυτταροδιαίρεση), αλλά και διακοπή κυτταρικής αύξησης και γήρανση (senescence).<sup>7,9</sup>

Η απόπτωση είναι ένα σύνθετο πρόγραμμα **μη αντιστρεπτής** απόκρισης του κυττάρου που διαμεσολαβείται είτε μέσω της πρωτεΐνης p53 (**ενδογενές** ή ενεργοποιούμενο λόγω στρες αποπτωτικό πρόγραμμα), είτε μέσω σημάτων από το εξωτερικό περιβάλλον του κυττάρου μέσω των υποδοχέων θανάτου TNF-α, TRAIL, FasL (**εξωγενές** ή ενεργοποιούμενο μέσω υποδοχέων αποπτωτικό πρόγραμμα).

Κατά την απόπτωση ενεργοποιείται ένας καταρράκτης κασπασών, μέσω διάνοιξης ενός καναλιού στην έξω μιτοχονδριακή μεμβράνη, απ'όπου απελευθερώνονται διάφορες προ-αποπτωτικές πρωτεΐνες, όπως το κυτόχρωμα C. Η διάνοιξη αυτή του μιτοχονδρίου καθορίζεται από μια μεγάλη οικογένεια πρωτεϊνών που ονομάζονται Bcl-2 σχετιζόμενες πρωτεΐνες με άλλοτε προ-(Bax, Bad, Bak, Bid) και άλλοτε αντι-αποπτωτική (Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>) δράση. Τελικά η όλη διαδικασία καταλήγει στην καταστροφή του κυττάρου μέσα σε μια ώρα.<sup>3p</sup>

Η λειτουργία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) είναι απαραίτητη στην καταστροφή κυττάρων που αποτελούν απειλή για

την ακεραιότητα του οργανισμού, όπως πχ.:

1. τα μολυσμένα από ιούς κύτταρα (επαγωγή απόπτωσης τους από τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα –CTLs),
2. κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (CTLs) (τα CTLs επάγουν την απόπτωση αλληλούς και κατά των ιδίων, ελλατωματικός δε μηχανισμός απόπτωσης τους σχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα, όπως LE, RhA),
3. κύτταρα με βλάβες στο DNA, όπου ενεργοποιείται η παραγωγή της πρωτεΐνης p53, ισχυρού επαγωγέα της απόπτωσης,
4. καρκινικά κύτταρα, όπου η ακτινοβολία και τα χημειοθεραπευτικά επιφέρουν απόπτωση σε ορισμένους τύπους κυττάρων.<sup>10,11</sup>

Πάντως, ενώ από την μια πλευρά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος απελευθερώνουν συνδέτες θανάτου (FasL) ώστε να κινητοποιήσουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, από την άλλη πλευρά και τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν συνδέτες θανάτου ώστε να καταστρέψουν όσα κύτταρα του ανοσοποιητικού τα πλησιάζουν επικίνδυνα και απειλούν την επιβίωσή τους.<sup>3β</sup>

Η απώλεια/καταστολή των αποπτωτικών λειτουργιών θεωρείται «σφραγίδα» του ανθρώπινου καρκίνου και επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να επιβιώσουν παρά την επίδραση φυσιολογικών στρες, όπως η ανοξία, βλάβες του DNA, απώλεια πρόσφυσης (anchorage) σε γειτονικά κύτταρα κ.α.<sup>3β</sup> Υπό το πρίσμα αυτό η επιλεκτική ενεργοποίηση απόπτωσης στα καρκινικά κύτταρα είναι ο επιθυμητός τελικός στόχος πολλών στοχευμένων χημειοθεραπειών κατά του καρκίνου (πχ. Gleevec-*imatinib mesylate*, Herceptin-*trastuzumab*, Iressa-*gefitinib*).<sup>12</sup>

Επομένως σήμερα, πέραν της κλασσικής αξιοποίησης των δεικτών καρκίνου στον μαζικό προληπτικό έλεγχο (screening), την διάγνωση, την πρόγνωση και κύρια την παρακολούθηση των καρκινοπαθών, επείγει η εφαρμογή έγκυρων **φαρμακοδυναμικών-βιολογικών δεικτών** απόπτωσης σε κλινικές μελέτες αντίστοιχα στοχευμένων αντικαρκινικών θεραπειών. Η συν-εξέλιξη των στοχευμένων θεραπειών και των αντίστοιχα σχετιζομένων βιολογικών δεικτών είναι ουσιαστικής σημασίας.<sup>12</sup>

Η βέλτιστη προσέγγιση της πρόδου της απόπτωσης των κυττάρων του όγκου σε ασθενείς προ και μετά την θεραπευτική παρέμβαση θα ήταν οι διαδοχικές βιοψίες του όγκου, μεθοδολογία πρακτικά μη εφαρμόσιμη. Συνεπώς το ενδιαφέρον στρέφεται προς λιγώτερο επεμβατικές μεθόδους,

όπως οι απεικονιστικές, καθώς και προς την ανίχνευση βιολογικών δεικτών σε βιολογικά υγρά. Ιδανικός βιολογικός δείκτης δεν υφίσταται, όμως μια ομάδα (panel) δεικτών, είτε μέσω ανεξάρτητων μετρήσεων, είτε μέσω σύγχρονων πολλαπλών μετρήσεων (multiplex measurements) φαίνεται ως η πιθανότερη λύση. Οι ιστικοί βιολογικοί δείκτες παραμένουν δείκτες πρόγνωσης και πρόβλεψης της απόκρισης στην θεραπεία, παρά σαν γνήσιοι φαρμακοδυναμικοί-βιολογικοί δείκτες, οι οποίοι **μεταβάλλονται** σε απόκριση στην θεραπεία.<sup>12</sup>

Οι συνθέστεροι δείκτες απόπτωσης των οποίων η μέτρηση είναι εφικτή στον ορό (με άλλοτε άλλο βαθμό δυσκολίας) είναι οι κυτταροκερατίνες (CKs), το νουκλεοσωμικό DNA (nDNA)<sup>13</sup>, το κυτόχρωμα C, sFasL, Apo-1/Fas καθώς και κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs). Οι κυτταροκερατίνες είναι μετρήσιμες σε ανοσοχημικούς αναλυτές στο Βιοχημικό Εργαστήριο. Έχουν δε το πλεονέκτημα ότι, επειδή αποτελούν 5% των ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών, μέσω της μέτρησής τους είναι δυνατόν να ανιχνευθεί μικρός αριθμός αποπτωτικών κυττάρων.<sup>12</sup>

### Κυτταροκερατίνες (CKs)

Η οικογένεια των γονιδίων των κερατινών είναι μέχρι στιγμής η πολυπληθέστερη στο ανθρώπινο είδος και αποτελείται από 54 διακριτά λειτουργικά γονίδια. Οι κερατίνες (K) ή κυτταροκερατίνες (CK) ανήκουν στις πρωτεΐνες των ενδιάμεσων νηματιών (IF), οι οποίες αποτελούν το περίτεχνο κυτταροσκελετικό σύστημα του κυτταροπλάσματος της πλειονότητας κυττάρων. Η οικογένεια των κερατινών περιλαμβάνει δύο μεγάλες κατηγορίες: τις κερατίνες τύπου I (K9-K10, K12-K28, K31-K40) και τύπου II (K1-K8, K71-K86). Στο ανθρώπινο γονιδίωμα συναθροίζονται σε δυο διαφορετικούς χρωμοσωμικούς τόπους, οι τύπου I κερατίνες στο χρωμόσωμα 17q21.2 (εκτός της K18) και οι τύπου II στο χρωμόσωμα 12q13.13 (συμπεριλαμβανομένης της K18).<sup>14</sup>

Οι πρωτεΐνες IF εκφράζονται με μεγάλη εξειδίκευση ανά τύπο κυττάρου, οι δε κυτταροκερατίνες αντιπροσωπεύουν την τυπική κατηγορία πρωτεϊνών IF των **επιθηλιακών κυττάρων**. Οι κυτταροκερατίνες παίζουν μείζονα ρυθμιστικό ρόλο στην αρτιότητα και μηχανική σταθερότητα των επιθηλιακών κυττάρων και ιστών.<sup>14</sup> Χαρακτηριστικά των κυτταροκερατινών είναι η ετερογένεια της αλληλουχίας τους και ο σχηματισμός τετραμερών ετεροπολυμερών που περιέχουν δύο όζινες (τύπος I) και δύο βασικές (τύπος II) κερατίνες. Οι συνδυασμοί αυτοί είναι ειδικοί



για κάθε τύπο επιθηλίου, αναλόγως του εντοπισμού του, δηλαδή εξαρτώνται από τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Στο κυτταρόπλασμα των **μη πολύστιβων (απλών) επιθηλίων των εσωτερικών παρεγχυματικών οργάνων**, τα οποία υφίστανται μικρό μηχανικό στρες, ελάχιστα μέλη της οικογένειας των κερατινών σχηματίζουν ένα χαλαρό δίκτυο αποτελούμενο κυρίως από K8/18 και K8/K19. Πέρα από το μηχανικό τους ρόλο, όλο και περισσότερα δεδομένα συγκλίνουν στην απόδοση και ρυθμιστικών ρόλων στις κερατίνες, οι οποίοι αφορούν κυτταρικές λειτουργίες όπως η απόπτωση, η κυτταρική ανάπτυξη, η ιστική πολικότητα, η απόκριση σε τραύμα και η αναδιαμόρφωση ιστού. Φαίνεται δηλ. πως οι κερατίνες συνιστούν ένα ιδιαίτερα δυναμικό ενδοκυτταρικό δίκτυο.<sup>14</sup> Πιθανόν δε να κατευθύνουν τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες και επομένως να διαμορφώνουν μονοπάτια μετάδοσης σήματος<sup>15</sup> ενδοκυτταρικά. Μάλιστα σύμφωνα με τους Marceau N et al οι κερατίνες K8 και K18 παρέχουν στο κύτταρο αντίσταση σε μηχανικό και τοξικό στρες, καθώς και σε απόπτωση διαμεσολαβούμενη από το Fas.<sup>16</sup>

Τα κύτταρα των επιθηλιακών όγκων, συμπεριλαμβανομένων και των μεταστάσεων, διατηρούν το αρχικό προφίλ των κυτταροκερατινών της φυσιολογικής επιθηλιακής τους προέλευσης. Με βάση το χαρακτηριστικό αυτό, ο προσδιορισμός των κυτταροκερατινών χρησιμοποιείται ευρύτατα στην τυποποίηση κυττάρων και όγκων. Σημειώνεται ότι το κυτταροκερατινικό προφίλ είναι πολύτιμο σε καρκινώματα με ιστολογία χαμηλής διαφοροποίησης, σ'εκείνα με διασπορά σε περισσότερα όργανα και ιδιαίτερα σε μεταστάσεις αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας. Οι κυτταροκερατίνες CK8, CK18 και CK19 είναι εκείνες που κυρίως απαντώνται σε καρκινώματα.

Ενώ στον κυτταροσκελετό οι κυτταροκερατίνες εμφανίζουν πολύ μικρή διαλυτότητα, στο αίμα κυκλοφορούν σαν διαλυτά, μερικώς αποικοδομημένα σύμπλοκα, μετά από πρωτεόλυση, και με τη μορφή αυτή χρησιμεύουν σαν δείκτες καρκίνου. Οι διεργασίες που προκαλούν την απελευθέρωση των κυτταροκερατινικών θραυσμάτων στην κυκλοφορία δεν είναι

ακόμη ξεκάθαρες, φαίνεται όμως πως περιλαμβάνουν πρωτεόλυση των κυτταροκερατινών σε θνήσκοντα κύτταρα, ανώμαλη μίτωση, εκροή από πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, απόπτωση και/ή νεοαγγείωση.<sup>17</sup>

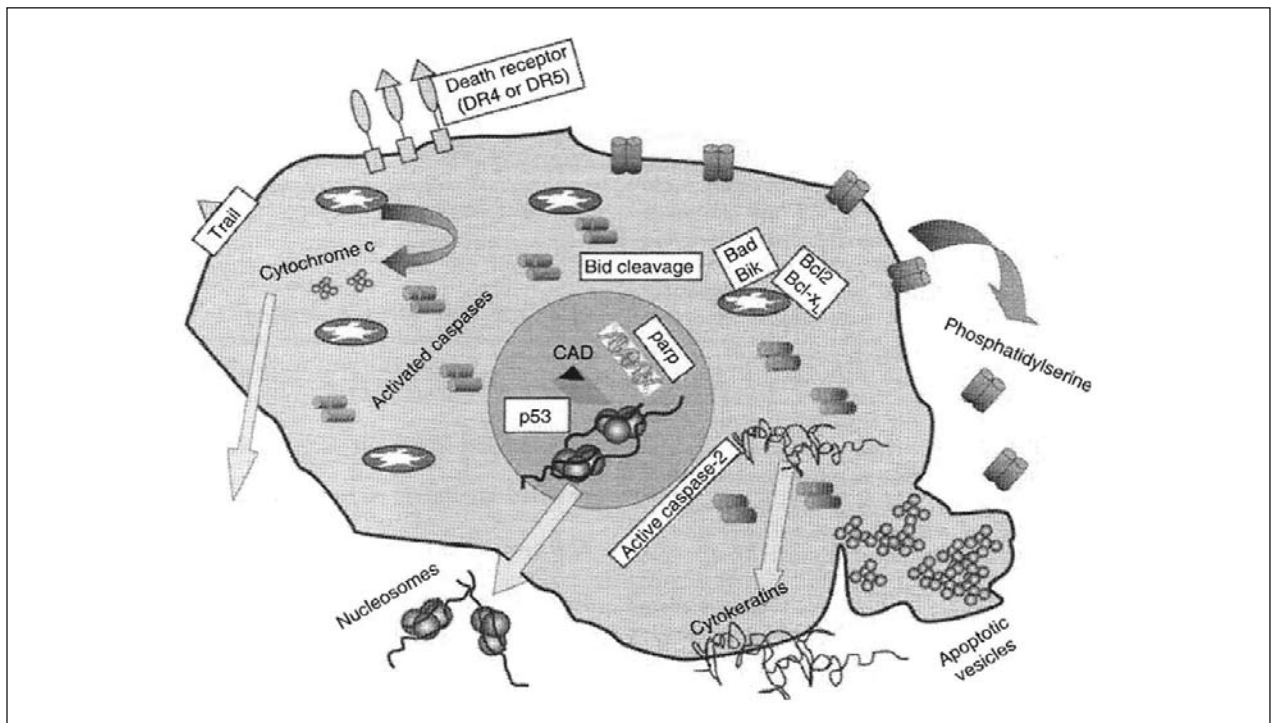
Οι κυριότεροι κυτταροκερατινικοί δείκτες σήμερα είναι οι: TPAm (CK8, CK18, CK19), TPS (ίχνηCK8, CK18), TPA<sub>CK</sub> (CK8, CK18, ίχνη CK19) και CYFRA 21.1 (CK19) και προσδιορίζονται ανοσοχημικά σε ορό και άλλα βιολογικά υγρά.<sup>18,19</sup>

Η πρώτη αναφορά σχετικά με το αντιγόνο TPA (Tissue Polypeptide Antigen-Πολυπεπτιδικό αντιγόνο ιστών) έγινε από τον Björklund το 1957, που θεωρείται και ο πατέρας του πρώτου τεστ TPA με πολυκλωνικό αντίσωμα, προερχόμενο από ανοσοποίηση με κυτοσόλιο από "pooled" καρκινικά κύτταρα. Το 1984 δειχθηκε ότι το TPA σχετίζεται στενά με τις κυτταροκερατίνες<sup>20</sup> και το 1990 ότι αποτελεί προϊόν αποικοδόμησης των CK8,18,19. Θεωρήθηκε μάλιστα ότι η προέλευση αυτών των κυτταροκερατινών στην κυκλοφορία προέρχεται είτε από επιδιόρθωση ιστού (φλεγμονή), είτε από υψηλό ρυθμό κυτταρικής ανακύκλωσης (καρκίνος).<sup>21</sup>

Αντίθετα κατά τους Björklund και την ομάδα του, οι δείκτες TPA και TPS (Tissue polypeptide specific antigen-ειδικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο ιστών) θεωρήθηκαν εξ αρχής δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού (proliferation markers).<sup>22,23</sup> Η κύρια διαφορά μεταξύ TPA και TPS είναι η αντιγονικότητα. Το TPA διαθέτει 35 επίτοπους, μόνο δύο εκ των οποίων σχετίζονται με την **αυξητική/κυτταροδιαιρετική** δραστηριότητα των κυττάρων, και μάλιστα εξ αυτών των δύο, μόνον ο επίτοπος M<sub>3</sub> είναι αυτός που χαρακτηρίζει το TPS. Το 1996 αναγνωρίσθηκε ότι το αντιγόνο που ανιχνεύει η εξέταση TPS αντιστοιχεί στην κυτταροκερατίνη 18 και ο επίτοπος M3 αντιστοιχεί στο καρβοξυ-τελικό άκρο της (θραύσμα 13-kDa).<sup>24</sup> Η αιτία της παρουσίας των κυτταροκερατινών 8,18,19 στον ορό έχει αποτελέσει πεδίο πολυετούς συζήτησης. Άλλοι μεν υποστήριξαν την σύνθεσή τους κατά την S- και G<sub>2</sub>-φάση του κυτταρικού κύκλου και απελευθέρωσή τους αμέσως μετά την μίτωση (δείκτες κυτταρικού πολλαπλασια-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**<sup>3β</sup>

| Έναυσμα για νέκρωση              | Έναυσμα για απόπτωση                 |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| ο μηχανικός τραυματισμός         | προγραμματισμένος σχηματισμός ιστού, |
| η έκθεση σε τοξικά χημικά        | η διατήρηση του κυτταρικού πληθυσμού |
| η υποξία, η ανοξία               | η υποξία                             |
| οι μεταβολές pH και θερμοκρασίας | η γονιδιωματική βλάβη                |
| η απουσία θρεπτικών ουσιών       | μια μεταβολική διαταραχή,            |
| το μεταβολικό στρες.             |                                      |



**Εικόνα 2.** Απεικόνιση της συγκέντρωσης πρωτεϊνών σαν επακόλουθο της επαγωγής της απόπτωσης κυττάρου.

(Ward et al "Biomarkers of apoptosis" Br J Cancer 2008; 99: 841-846)

σμού).<sup>25,26</sup> Άλλοι δε πρότειναν ότι απελευθερώνονται από το μεγάλο κλάσμα των νεκρών και θνησκόντων κυττάρων στους αναπτυσσόμενους όγκους.<sup>18,27</sup>

Ούτως ή άλλως τόσο το TPA, όσο και το TPS θεωρούνται χρήσιμοι δείκτες στην παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής μιας κακοήθειας και στην έγκαιρη αναγνώριση των υποτροπών και των μεταστάσεων. Στα πλαίσια αυτά, η πιο εντυπωσιακή εφαρμογή του TPA δείχνει να είναι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως (ΚΟΚ), όπου είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος δείκτης πέρα από την διάγνωση και πρόγνωση του ΚΟΚ, κυρίως στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και στο follow-up, μετρούμενος σε ορό και σε ούρα ασθενών.<sup>17</sup> Χρησιμοποιείται επίσης κύρια στην παρακολούθηση ασθενών με κακοήθειες μαστού, ωθηκών (βλεννώδες καρκίνωμα), πνεύμονος, στομάχου και κολορθικού καρκίνου.<sup>28</sup> Ακόμη και σε ασθενείς με σάρκωμα ή και λέμφωμα έχουν καταγραφεί αυξημένα επίπεδα του TPA.<sup>17,26</sup>

Η μέτρηση του TPS εφαρμόζεται κύρια στον καρκίνο του μαστού (όπου σημειώνεται και υπερέκφραση της κυτταροκερατίνης CK18), αλλά και σε καρκίνους ωθηκών, ουροδόχου κύστης, παγκρέατος και καρκίνους κεφαλής-τραχήλου και προστάτου. Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, εκτός του follow-up, οι δείκτες TPA

και TPS παρέχουν πρώιμη προγνωστική πληροφορία αξιοποιήσιμη είτε στην μεταβολή ενός θεραπευτικού σχήματος, είτε για τον τερματισμό του.<sup>17,29</sup>

Ο δείκτης CYFRA 21.1 (Cytokeratin FRAGMENT) θεωρείται δείκτης πρώτης επιλογής σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, αν και αδυνατεί να αποτελέσει διαγνωστικό εργαλείο ή δοκιμασία αδρού ελέγχου στο είδος αυτής της κακοήθειας. Εν τούτοις βοηθά τον κλινικό στην ταξινόμηση των ασθενών πριν τη θεραπεία, στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία και στην έγκαιρη διάγνωση των υποτροπών. Αξίζει να προστεθεί ότι η CK19 (που ανιχνεύει το CYFRA 21.1) υπερεκφράζεται σε όλους τους τύπους καρκίνου του πνεύμονα. Ο συνδυασμός CYFRA 21.1 και TPA αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία για το μεγαλοκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Έχει επίσης επιδείξει σημαντική ευαισθησία σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής/τραχήλου, ουροδόχου κύστεως και ωθηκών (βλεννώδους τύπου).<sup>17,30,31,32</sup>

Επισημαίνεται ότι ενώ κανένας κυτταροκερατινικός δείκτης δεν μπορεί να υποκαταστήσει τον άλλο, η συνδυασμένη χρήση τους, παράλληλα με κάποιον άλλον «ιστοειδικό» δείκτη προτείνεται σαν η καλύτερη λύση.

Μία σημαντική δυσκολία στην αξιολόγηση των δει-

κτών αυτών είναι η μεγάλη ευαισθησία τους σε αρκετά καλοήγη νοσήματα, σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η ηπατίτιδα και η νόσος του Crohn.<sup>26</sup>

Η εξέταση TPA αρχικά χρησιμοποιούσε πολυκλωνικό αντίσωμα και από το 1994 και μετά τρία μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των CK8, CK18, CK19 (RIA). Από το 1998 κυκλοφορεί το μη-ραδιοϊσοτοπικό τεστ TPA-m (επίσης με 3 μονοκλωνικά αντισώματα) μετρούμενο σε ανοσοχημικό αναλυτή χημειοφωταύγειας. Το TPS χρησιμοποιεί μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του επίτοπου M3 στο καρβοξυτελικό άκρο της CK18 (Elisa).

Νεώτερα δεδομένα έχουν δείξει ότι κατά την απόπτωση παράγονται διαλυτά ανέπαφα μόρια CK8<sup>33</sup> και θραύσματα (fragments) CK18 και CK19 (τύπου I CKs), λόγω πρωτεόλυσης από τις κασπάσες.<sup>34,35</sup> Κατά την απόπτωση η CK18 τέμνεται σε ειδικά σημεία από τις κασπάσες και έχει μάλιστα παρασκευασθεί και ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα (M30) έναντι του θραύσματος της CK18 που προέρχεται από την δράση των κασπασών.<sup>17,36</sup> Έτσι, μέσω της ανάλυσης των διαφόρων θραυσμάτων της CK18 στον ορό (τεστ M-65 Elisa και τεστ M30-Apoptosense), είναι εφικτή η εκτίμηση του τύπου του κυτταρικού θανάτου που επάγεται από την χημειοθεραπεία, η διάκριση

δηλ. μεταξύ νέκρωσης ή απόπτωσης αντίστοιχα. Υπό αυτήν την έννοια οι αυξήσεις των μορφών της CK18 αποτελούν υποψήφιους δείκτες εκτίμησης της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας.<sup>9,37,38</sup> Μάλιστα πρόσφατα δεδομένα σε ασθενείς με καρκίνο μαστού υποδηλώνουν ότι η πρώιμη απόκριση κυτταρικού θανάτου, όπως προσδιορίζεται από τους προαναφερθέντες νέους βιοδείκτες της CK18, αποτελεί ένα σημαντικό καθοριστή της έκβασης μιας θεραπείας.<sup>38</sup> (Πίνακας 2)

### Κινάση της θυμιδίνης (TK).

Η TK έχει ρόλο-κλειδί στην DNA-σύνθεση και επομένως στην κυτταροδιαίρεση. Καταλύει την μετατροπή της θυμιδίνης (dT) σε μονοφωσφορική θυμιδίνη (dTMP), η οποία μετά από περαιτέρω φωσφορυλίωση (dTTP) θα ενσωματωθεί στο DNA μέσω της DNA-πολυμεράσης **ενόψει κυτταροδιαίρεσης**. Ανευρίσκεται στα περισσότερα ζώντα κύτταρα. Στα θηλαστικά έχουν αναφερθεί δύο ισοένζυμα, το κυτταροπλασματικό TK1 και το μιτοχονδριακό TK2. Η TK1 είναι ένα ένζυμο διασώσεως (salvage enzyme) που συνδέεται με τον κυτταρικό κύκλο, αυξανόμενη απότομα κατά το τέλος της G1-φάσης και την αρχή της S-φάσης, ενώ μειώνεται

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Αυξημένα επίπεδα CK18 σε ορό ασθενών κατά την διάρκεια θεραπείας με διάφορους παράγοντες.

| ΘΕΡΑΠΕΙΑ                             | ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ CK18 (%) ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ |                    |
|--------------------------------------|---|--------------------|
|                                      | Caspase cleaved *                           | Total *            |
| <b>Docetaxel</b><br>(Μαστός) α       | 19.8 (P = 0.0089)                           | 16.5 (NS)          |
| <b>Docetaxel</b><br>(Προστάτης) β    | 18.7 (P < 0.0001)                           | 21.4 (P < 0.0002)  |
| <b>Vinorelbine</b><br>(Προστάτης) β  | 7.2 (P < 0.001)                             | 6.7 (P < 0.011)    |
| <b>Estramustine</b><br>(Προστάτης) β | -1 (NS)                                     | 8.2 (P < 0.0001)   |
| <b>CEF</b> (Μαστός) γ                | 12.9 (P < 0.00001)                          | 32.7 (P < 0.00001) |

\*: αυξημένα διάμεσα επίπεδα CK18-Asp<sup>396</sup> και total CK18 (Μετρημένα με τα τεστ M30- Apoptosense και M65 Elisa).

α: αύξηση πάνω από τα προθεραπευτικά επίπεδα σε 72 ώρες.

β: αύξηση πάνω από τα προθεραπευτικά επίπεδα σε 48 ώρες.

γ: αύξηση πάνω από τα προθεραπευτικά επίπεδα σε 24 ώρες.

Docetaxel: Ταξάνη

Vinorelbine: αλκαλοειδές της vinca

Estramustine: αντιμεταβολίτης

CEF: cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil



στην G2 και δεν ανιχνεύεται στην M-φάση. Σημειώνεται ότι υπό κανονικές συνθήκες η dTMP συντίθεται μέσω μεθυλίωσης της μονοφωσφορικής δεοξουριδίνης (dU) από την **θυμιδυλική συνθετάση** και αρκεί για τις ανάγκες της **επιδιόρθωσης του DNA**.<sup>39,40,41</sup>

Το γονίδιο της TK1 έχει κλωνοποιηθεί και η αντίστοιχη μονομερής πρωτεΐνική της υπομονάδα έχει MB 25kD. Το ένζυμο ευρίσκεται υπό ομοδιμερή ή ομοτετραμερή μορφή.<sup>42</sup> Η TK1 ευρίσκεται υπό αυστηρή ρύθμιση σε μεταγραφικό και μετα-μεταγραφικό επίπεδο. Αντίθετα η έκφραση και δραστηριότητα της TK2 είναι σταθερή και ανεξάρτητη από τον κυτταρικό κύκλο.

Έχουν ταυτοποιηθεί γονίδια ιο-ειδικών κινασών θυμιδίνης στους ιούς Herpes simplex, Varicella zoster και Epstein-Barr. Το γεγονός αυτό εκμεταλλεύονται ωρισμένα αντι-ιοκά φάρμακα (AZT, acyclovir, ganciclovir).

Σε φυσιολογικά άτομα τα επίπεδα της TK στον ορό ή στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά. Όμως θνήσκοντα ή νεκρά κακοήγη κύτταρα απελευθερώνουν το ένζυμο στην κυκλοφορία. Γενικά τα επίπεδα της TK του ορού αυξάνονται σε νοσήματα που επιδρούν στον μεταβολισμό του DNA: σε **κακοήγη νοσήματα** (κυρίως του αιμοποιητικού), σε **μεταβολικές διαταραχές** που παρεμβαίνουν στην de novo σύνθεση του θυμιδυλικού (κακοήθης αναιμία, θεραπεία με μεθοτρεξάτη) και σε ωρισμένες **ιογενείς λοιμώξεις** (πολλοί ιοί επάγουν την TK των προσβεβλημένων κυττάρων του ξενιστή).

Η εξέταση TK σε ορό εμφανίσθηκε στην δεκαετία του '60 σαν ραδιοϊσοτοπική, ενώ πρόσφατα αναπτύχθηκε ένα τεστ dot-blot με ηλεκτροχημειοφωταύγεια που προσδιορίζει μάζα του TK1 ορού καθώς και νέα μέθοδος (συνδυασμός ενζυμικής μεθόδου και ανοσοχημειοφωταύγειας) που προσδιορίζει ποσοτικά την δραστηριότητα της TK1 ορού.

Η TK θεωρείται ισχυρό προγνωστικό εργαλείο για πολλούς τύπους κακοήθειας. Αύξηση των επιπέδων της TK ορού σχετίζεται με ποικίλες κακοήθειες του αιμοποιητικού (AML, ALL, MDS, HD, NHL, CLL, MM, CML, MDS) για τις οποίες χαρακτηρίζεται αξιόλογη διαγνωστική και προγνωστική παράμετρος.<sup>41a, 41d(III)</sup> Τα επίπεδα της TK1 στο περιφερικό αίμα φαίνεται πως είναι χρήσιμος ανεξάρτητος βιοχημικός δείκτης για την αναγνώριση ασθενών με Non-Hodgkin λέμφωμα (NHL) που ανήκουν σε υπο-ομάδα με πτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία και που συνεπώς χρειάζονται νέα θεραπευτική προσέγγιση.<sup>43</sup> Στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) η TK προσφέρει προγνωστικές πληροφορίες ανεξάρτητες του συστήματος διαβάθμισης Binet.<sup>44</sup> Σημαντική είναι η χρησιμότητά της στην αντιμετώπιση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (πρόγνωση έκβασης μεμονωμένων περιστα-

τικών, πρόβλεψη έκτασης νόσου, επιτήρηση).<sup>41d(III),45</sup> Στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η TK1 ορού φαίνεται να έχει προγνωστική αξία και να είναι αξιόπιστος δείκτης παρακολούθησης μετεγχειρητικά.<sup>46</sup> Αναφορικά με τον καρκίνο προστάτη, ο συνδυασμός s-TK με το PSA έχει αναφερθεί ότι μπορεί να διακρίνει μεταξύ εντοπισμένης νόσου και μετάστασης στο 90% των μελετηθέντων ασθενών.<sup>41d(III),47</sup> Στον καρκίνο μαστού υψηλά επίπεδα του δείκτη s-TK συσχετίζονται με πρώιμα στάδια μετάστασης.<sup>41d(III), 48</sup> Σε ασθενείς δε με υποτροπή καρκίνου μαστού τα υψηλά επίπεδα δραστηριότητας της TK σε κυτταρόλιο (ανεξάρτητα θετικότητας σε υποδοχείς οιστρογόνων ή προγεστερόνης) σχετίζονται με κακή αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ταμοξιφαίνη.<sup>49</sup> Τέλος τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης υποδηλώνουν ότι η TK1 ορού μπορεί μετεγχειρητικά να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη διάγνωσης και πρόγνωσης σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστεως.<sup>50</sup>

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jaklevic B and Su TT: Cell turn over: flexible coupling meets the needs of development. *Current Biology* 2003, 13: 805-807.
2. Salvioli S, Capri M, Tieri P et al: Different types of cell death in organismal aging and longevity: status of the art and possible systems biology approach. *Curr Pharm* 2008;14(3):226-36.
3. Weinberg RA: a. Chapter 8 pRb and Control of the Cell Cycle. b. Chapter 9 p53 and Apoptosis: Master Guardian and Executioner. In: *The Biology of Cancer*, Weinberg RA, ed. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, NY USA 2007.
4. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F et al: Proliferative markers as prognostic and predictive tools in breast cancer: where are we now? *Annals of Oncology* 2005; 16:1723-39.
5. Pardee BA: *Regulatory Molecular Biology. Cell Cycle* 2006; 5(8):846-52.
6. Castedo M, Perfettini JL, Roumier T et al: Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene* 2004; 23(16):2825-37.
7. Mansilla S, Bataller M, Portugal J: Mitotic catastrophe as a consequence of chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6(6): 589-602.
8. Zanich T: Interaction between cell death and cell proliferation in cancer. *JIFCC* 2005;16(2).
9. Kramer G, Erdal H, Mertens H et al: Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Res* 2004; 64: 1751-1756.
10. Apoptosis. Εύρεση στον δικτυακό τόπο: <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/C/Cellular>



- Respiration.html
11. Johnstone RW, Ruefli AA, Loewe SW: Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell* 2002;108: 153-64.
  12. Ward TH, Cummings J, Dean E et al: Biomarkers of apoptosis. *Br J Cancer* 2008; 99: 841-846.
  13. Holdenrieder S, Stieber P, von Pawel J et al: Circulating nucleosomes predict the response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5981-87.
  14. Moll R, Divo M, Langbein L: The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008; 129: 705-733.
  15. Oshima R.G: Intermediate filaments: a historical perspective. *Exp Cell Res.* 2007; 313(10): 1981-1994.
  16. Marceau N, Loranger A, Gilbert S et al: Keratin mediated resistance to stress and apoptosis in simple epithelial cells in relation to health and disease. *Biochem Cell Biol* 2001; 79: 543-55.
  17. Barak V, Goike H, Panaretakis K et al: Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clinical Biochemistry* 2004;37: 529-40.
  18. Bodenmöller H, Donie M, Kaufmann D et al: The tumor markers TPA, TPS, TPS(CYK) and CYFRA 21.1 react different with the keratins 8, 18 and 19. *Int J Biol Markers* 1994; 9:70-74.
  19. Van Dalen A: Significance of cytokeratin markers TPA, TPA(CYK), TPS and CYFRA 21.1 in metastatic disease. *Anticancer Res.*1996;16:2345-2350.
  20. Weber K, Osborn M, Moll R et al: Tissue polypeptide antigen (TPA) is related to the non epidermal keratins 8,18 and 19, typical of simple and non squamous epithelia: a re-evaluation of a human tumor marker. *EMBO J* 1984; 3: 2707-14.
  21. Mellerick DM, Osborn M & Weber K: On the nature of serological tissue polypeptide antigen (TPA); monoclonal keratin 8, 18 and 19 antibodies react differently with TPA prepared from human cultured carcinoma cells and TPA in human serum *Oncogene* 1990; 5:1007-1017.
  22. Björklund B: On the nature and clinical use of Tissue Polypeptide Antigen. *Tumor Diagnostik Ther* 1980;1: 9-20.
  23. Björklund B: Tumour markers TPA, TPA-S and cytokeratins. A working hypothesis. *Tumordiagn Ther* 1992; 13:78-80.
  24. Rydlander L, Ziegler E, Bergman T et al: Molecular characterization of a tissue-polypeptide-specific-antigen epitope and its relationship to human cytokeratin 18. *Eur J Biochem* 1996; 241: 309-314.
  25. Björklund B, Björklund V: Specificity and basis of the tissue polypeptide antigen. *Cancer Detect Prev* 1983; 6: 41-51.
  26. Marrink J: TP(A) or not TP(S): what's the question? *Tumour Marker Update* 1993; 5(4):71-73.
  27. Sundström BE, Stigbrand TI: Cytokeratins and tissue polypeptide antigen. *Int J Biol Markers* 1994; 9(2): 102-8.
  28. Fernandes LC, Kim SB, Saad SS et al: Value of carcinoembryonic antigen and cytokeratins for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(24): 3891-4.
  29. van Dalen A, van der Linde DL, Heering KJ et al: How can treatment response be measured in breast cancer patients?: *Anticancer Res* 1993; 13: 1901-4.
  30. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U et al: Comparison of CYFRA 21.1, TPA and TPS as tumour markers in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31 689-694.
  31. Rastel D: Measurement of cytokeratin 19 fragments in serum: clinical application of a tumour marker called CYFRA 21.1. *Tumour marker update*; 1995;7:55-63.
  32. Kandiloros D, Eleftheriadou A, Chalastras T et al: Prospective study of a panel of tumor markers as prognostic factors in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Med Oncol.* 2006; 23(4):463-70.
  33. Ishii T, Bando S, Fujita J et al: A full-length cytokeratin 8 is released and circulates in patients with non-small cell lung cancer. *Tumour Biol* 2008; 29(1):57-62.
  34. Omary MB, Ku NO, Liao J et al: Keratin modifications and solubility properties in the epithelial cells and in vitro. *Subcell Biochem* 1998; 31:105-40.
  35. Sheard MA, Vojtesek B, Simickova M et al: Release of cytokeratin-18 and -19 fragments (TPS and CYFRA21-1) into the extracellular space during apoptosis. *J Cell Biochem* 2002; 85(4): 670-77.
  36. Leers MP, Kölgen W, Björklund V et al: Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. *J Pathol* 1999; 187: 567-72.
  37. Linder S: Cytokeratin markers come of age. *Tumour Biol* 2007; 28(4):189-95.
  38. Olofsson MH, Ueno T, Pan Y et al: Cytokeratin-18 is a useful serum biomarker for early determination of response of breast carcinomas to chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3198-3206.
  39. Bradshaw HD Jr, Deininger PL: Human thymidine gene: molecular cloning and nucleotide sequence of a cDNA expressible in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 1984; 4: 2316-20.
  40. Sherley JL, Kelly TJ: Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle. *J Biol Chem* 1988; 263: 8350-8.
  41. a.Thymidine kinase, a new cancer diagnostic marker. εύρεση στο δικτυακό τόπο: <http://www.celticbio.com/thy.doc> b. Tumor markers. εύρεση στο δικτυακό τόπο: [http://training.seer.cancer.gov/module\\_diagnostic/unit03\\_tumor\\_markers.html](http://training.seer.cancer.gov/module_diagnostic/unit03_tumor_markers.html) c.Thymidine kinase. εύρεση στο δικτυακό τόπο: [http://www.wikipedia.org/wiki/thymidine\\_kinase](http://www.wikipedia.org/wiki/thymidine_kinase) d.Gronowitz S, Fischer LN,

- Köllander CFR: Thymidine kinase: Biochemical background and clinical applications. I. Background and use in gene therapy. II. The quantitative assay for TK and its clinical use. III. Use of TK assay in serum, plasma and other body fluids. έρεση στο δικτυακό τόπο: <http://www.biovica.com/thymidine1.htm>
42. Öhrvik A, Lindh M, Einarsson R et al: Sensitive nonradiometric method for determining Thymidine Kinase 1 activity. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1597-1606.
  43. Ellims PH, Gan ET, Medley G et al: Prognostic relevance of Thymidine Kinase Isozymes in adult Non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1981; 58(5): 926-30.
  44. Seiler T, Döhner H, Stilgenbauer S: Risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33(2):186-194.
  45. Gronowitz JS, Seinholtz L, Clas F et al: Serum deoxythymidine kinase in small cell carcinoma of the lung: Relation to clinical features, prognosis and other biochemical markers *Cancer* 1986; 58:111-18.
  46. Li HX, Lei DS, Wang XQ et al: Serum thymidine kinase 1 is a prognostic and monitoring factor in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2005; 13(1): 145-9.
  47. Letocha H, Eklöv S, Gronowitz S et al: Deoxythymidine kinase in the staging of prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1996; 29: 15-19.
  48. He Q, Fornander T, Johansson H et al: Thymidine kinase 1 in serum predicts increased risk of distant or locoregional recurrence following surgery in patients with early breast cancer. *Anticancer Res* 2006; 26(6C): 4753-9.
  49. Foekens JA, Romain S, Look MP et al: Thymidine Kinase and Thymidylate Synthase in advanced breast cancer: response to tamoxifen and chemotherapy *Cancer Res* 2001; 61:1421-25.
  50. Zhang J, Jia Q, Zou S et al: Thymidine kinase 1: a proliferation marker for determining prognosis and monitoring the surgical outcome of primary bladder cancer. *Oncol Rep* 2006; 15(2): 455-61.

# Νέοι βιοχημικοί δείκτες στην Καρδιολογία

I Βαγιωνάς<sup>1</sup>, Κ Καζάνης<sup>2</sup>

## SUMMARY

**VAGIONAS J, KAZANIS K. New biomarkers in Cardiology.** Some of cardiac markers, as cTn-T / cTn-I, CK-MB, NTproBNP / BNP, have an established clinical role, they are approved and recommended by scientific professional organizations, NABC, AHA / ACC, ECS, FDA. New markers of cardiac ischemia (IMA) and necrosis (hscTn-T) may speed up diagnosis, prognosis and treatment. They may also enable faster rule-out procedures. Markers of inflammation and platelet activation, MPO, sCD40L, have a complementary role in risk stratification of major cardiac events in patients with ACS and may have therapeutic implications. Natriuretic peptides assumed new roles, as markers of ischemia and risk in ACS and stable angina. Multiple biomarkers (hsCRP, proBNP, IMA, cTn-T) of various patho-physiologic pathways (Inflammation, Hemodynamic stress, Ischemia and Necrosis), are closely associated with the risk for adverse events in patients with non-ST elevated acute coronary syndromes. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 507-512, 2009.**

**Key words:** Cardiac Biomarkers, troponins, natriuretic peptides.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μερικοί καρδιακοί δείκτες, όπως οι cTn-T, cTn-I, CK-MB, και NTproBNP / BNP, έχουν αναγνωρισμένο κλινικό ρόλο και συνιστώνται από τους επαγγελματικούς επιστημονικούς οργανισμούς, NABC, AHA / ACC, ECS, FDA. Νέοι βιοχημικοί δείκτες της καρδιακής ισχαιμίας IMA (Ischemia Modified Albumin) και της νέκρωσης hs cTn-T (High sensitive Troponin-T), θα βοηθήσουν στην ταχύτερη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία. Επίσης θα καταστήσουν τις διαδικασίες εξόδου από το Νοσοκομείο ταχύτερες για τους ασθενείς που νοσηλεύονται με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Δείκτες των οποίων τα επίπεδα εξαρτώνται από την φλεγμονή και την διέγερση των αιμοπεταλίων, όπως MPO, sCD40L, έχουν ένα συμπληρωματικό ρόλο στην διαβάθμιση του κινδύνου των καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μπορούν δε να έχουν εφαρμογές στη θεραπεία. Για τα Νατριουρετικά πεπτιδία (proBNP / BNP), νέοι ρόλοι έχουν αναγνωρισθεί σαν δείκτες ισχαιμίας και διαβάθμισης του κινδύνου στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και την ασταθή στηθάγχη. Ομάδες βιοχημικών καρδιακών δεικτών όπως π.χ. hsCRP, proBNP, IMA, cTn-T, που εκφράζουν ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (φλεγμονή, αιμοδυναμικό στρες, ισχαιμία και νέκρωση), έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια στη διαβάθμιση του κινδύνου καρδιακών επεισοδίων, απ'ότι καθένας από τους δείκτες αυτούς μόνος του, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 507-512, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Βιοχημικοί καρδιακοί δείκτες, τροπονίνες, νατριουρετικά πεπτιδία.

<sup>1</sup>Χημικός, Βιοχημικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», <sup>2</sup>Χημικός

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έγκαιρη διάγνωση του οξέως στεφανιαίου συνδρόμου στις καρδιολογικές κλινικές και κυρίως στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, είναι καθοριστικής σημασίας για την ζωή των ασθενών. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ACS (Acute coronary syndrome), περιλαμβάνει μια ομάδα ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων, που μπορεί να αντιστοιχούν,

- 1) σε έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρταση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών (STE MI),
- 2) σε έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρταση του διαστήματος ST, NSTEMI (non ST Elevations Myocardial Infarction) και
- 3) σε ασταθή στηθάγχη.

Η αιτία όλων των ανωτέρω ACS, είναι η μερική ή ολική απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας από θρόμβους που προήλθαν από την ρήξη ευπαθών αθηρωματικών πλακών των στεφανιαίων αγγείων, με συνέπεια τον περιορισμό της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία.

Περιπτώσεις με πλήρη απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας συνήθως εμφανίζονται ως STEMI (ST Elevations Myocardial Infarction) και οδηγούν ένα μικρό ή μεγάλο τμήμα του καρδιακού μυός σε ισχαιμία – νέκρωση, ή επιφέρουν αιφνίδιο θάνατο.

Περιπτώσεις με μικρή εξέγκωση αθηρωματικής πλάκας και παροδικό σχηματισμό θρόμβου, οδηγούν

σε ισχαιμία και ασταθή στηθάγχη, ενώ πίο εκτεταμένη θρόμβωση, σε έμφραγμα χωρίς ανάρταση του ST (NSTEMI) ή μικροεμφράγματα.<sup>1</sup>

Εάν η διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου επιβεβαιωθεί έγκαιρα, πολλοί (85-90%) από τους ασθενείς αυτούς θα επιβιώσουν, υποβαλλόμενοι σε φαρμακευτική θεραπεία, σε αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή σε τοποθέτηση stent στο σημείο της απόφραξης του αγγείου.<sup>2,3</sup>

Το κρίσιμο σημείο στην αρχική εκτίμηση των ασθενών, είναι να αξιολογηθεί η πιθανότητα τα κλινικά ευρήματα να οφείλονται σε ισχαιμία του μυοκαρδίου. Τα ευρήματα όμως αυτά, σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, ποικίλουν κατά περίπτωση ασθενούς. Σημαντικές αποκλείσεις έχουμε σε ασθενείς με ηλικία άνω των 70 ετών, διαβητικούς κ.α.

Έτσι η Τεκμηριωμένη Ιατρική (Evidence Based Medicine), με τις εργαστηριακές αναλύσεις έρχεται να συμπληρώσει ή και να επιβεβαιώσει την απόφαση του ιατρού, συμβάλλοντας αποφασιστικά στην ελάττωση του κινδύνου του λάθους στην διάγνωση. Σύμφωνα με τις οδηγίες των επιστημονικών ενώσεων ACC (American College of Cardiology) και ESC (European Society of Cardiology), το έμφραγμα του μυοκαρδίου διαγιγνώσκεται όταν τα επίπεδα των *τροπονινών* στο αίμα υπερβαίνουν τα επίπεδα του 99% του υγιούς πληθυσμού, εφόσον η μέθοδος στα επίπεδα αυτά έχει CV (coefficient of variation) max 10%.<sup>4</sup>

Άλλοι βιοχημικοί καρδιακοί δείκτες, η αξία των οποίων έχει αναγνωρισθεί από τις διεθνείς επιστη-

### ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

| Δημιουργία Πλακών | Ασταθείς & ερεθισμένες πλάκες | Διάρρηξη πλακών | Θρόμβωση | Ισχαιμία | Νέκρωση   | Αιμοδυναμικό στρες |
|-------------------|-------------------------------|-----------------|----------|----------|-----------|--------------------|
| LDL-C (apoB)      | MMP-9                         | sCD40L          | PAI-I    | IMA      | cTn-T     | NT-proBNP          |
| OXLDL             | MPO                           | PLGF            | sCD40L   | FFAu     | cTn-I     | BNP                |
| CRP               | ICAM                          | PAPP-A          | VwF      | Choline  | CK-MB     |                    |
| IL-6              | VCAM                          | VCAM            | D-dimer  | ProBNP   | CK-MBmass |                    |
| IL-10             | Hcy                           |                 |          | BNP      | Myoglobin |                    |
| Fbg               |                               |                 |          |          | H-FABP    |                    |
| TNFa              |                               |                 |          |          | GPBB      |                    |

\*MMP-9(metalloproteinase-9)\*MPO(myeloperoxidase)\*ICAM(intercellular adhesion molecule)\*VCAM(vascular cell adhesion molecule)\*sCD40L(soluble CD40 ligand)\*PLGF(placental growth factor)\*PAPP-A(pregnancy associated protein-A)

\*PAI-I(plasminogen activator inhibitor)\*VwF(von Willebrand factor)\*IMA(ischemia modified albumin)\*FFAu(free fatty acids unbound)\*h-FABP(human fatty acid binding protein)\*GPBB(glycogen phosphorylase isoenzymeBB).



μονικές ενώσεις, είναι ο CK-MBmass, ο οποίος και χρησιμοποιείται όταν το τεστ της τροπονίνης δεν είναι διαθέσιμο ή και συμπληρωματικά προς αυτό, καθώς και στην ανίχνευση του επανεμφράγματος, ενώ η Myoglobin για την γρηγορότερη εκτίμηση του rule-out σε ασθενείς που νοσηλεύονται με έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>5</sup>

Ωστόσο, η ανάγκη για περισσότερη και καλύτερη υποστήριξη του έργου των ιατρών, οδήγησε τους εργαστηριακούς επιστήμονες στην ανακάλυψη και μελέτη πλήθους νέων δεικτών χρήσιμων στην ταχύτερη διάγνωση του εμφράγματος, την διαβάθμιση του, την πρόβλεψη της πορείας του, αλλά και την πρόγνωση της έλευσης του.

Αυτοί οι δείκτες σχετίζονται με τις ασταθείς ή διαρρηχθείσες πλάκες, την θρόμβωση και την ισχαιμία, δηλαδή καταστάσεις που στην παθογενετική διαδικασία προηγούνται της νέκρωσης του μυοκαρδίου.

Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται οι περισσότεροι σημαντικοί από αυτούς τους Νέους Δείκτες.<sup>6</sup>

## ΝΕΟΙ ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΡΟΛΟ

Οι **καρδιακές τροπονίνες (cTn-T, cTn-I)**, παραμένουν η χρυσή επιλογή για την ανίχνευση του τραυματισμού των καρδιακών μυικών κυττάρων και την διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI). Ο προσδιορισμός των επιπέδων των τροπονινών στο αίμα, έχει διαγνωστική και προγνωστική αξία στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχει άνοδος των ST (NSTEASC). Η υπεροχή των τροπονινών ευρίσκεται κυρίως στην εξαιρετική εξειδίκευση για τον τραυματισμό των καρδιακών μυών, αλλά η έγκαιρη διαγνωστική αξία αυτών (περίπου 50% τις πρώτες λίγες ώρες) δεν θεωρείται επαρκής.

Σε περιπτώσεις οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (AMI), τα επίπεδα της cTn-T στον ορό του αίματος αυξάνονται περίπου 3-4 ώρες μετά το επεισόδιο και παραμένουν υψηλά για περίπου 14 ημέρες.<sup>7,8</sup>

Η cTn-T είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης πρόγνωσης με τον οποίο μπορεί να προβλεφθεί η βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη και ακόμη η μακροπρόθεσμη έκβαση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS).<sup>9,10,11,12,13</sup>

Επιπροσθέτως, εκτεταμένες μελέτες πολλών κέντρων επάνω σε χιλιάδες ασθενείς έδειξαν ότι η cTn-T είναι χρήσιμη στην αναγνώριση των ασθενών που οφελούνται από τις αντιθρομβωτικές θεραπείες με GP IIb / IIIa αναστολείς και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη.<sup>14,15</sup>

Ωστόσο, τραυματισμός των κυττάρων του μυο-

καρδίου που οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα cTn-T στο αίμα, μπορεί να συμβεί και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>16</sup> καρδιοπάθεια,<sup>17</sup> μυοκαρδίτις, νεφρική ανεπάρκεια,<sup>18</sup> πνευμονική εμβολή,<sup>19</sup> Σόκ,<sup>20</sup>

Χειρουργική επέμβαση στην καρδιά, PTCA, Χρήση καρδιοτοξικών φαρμάκων,<sup>21</sup> Μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση, Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας στο σηπτικό σόκ κ.λ.

Σε πολλές από τις παραπάνω περιπτώσεις και ιδιαίτερα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένα επίπεδα cTn-T στο αίμα προδικάζουν μια κακή πρόγνωση.<sup>22</sup>

*Συμπερασματικά, αυξημένα επίπεδα τροπονινών στο αίμα, καταδεικνύουν τραυματισμό του μυοκαρδίου. Ο όρος, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), είθισται να χρησιμοποιείται, όταν υπάρχει καρδιακή βλάβη που συνδέεται με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Εάν λοιπόν, οι λοιπές κλινικές ενδείξεις αποκλείουν έναν ισχαιμικό μηχανισμό, άλλες αιτίες του τραυματισμού της καρδιάς πρέπει να αναζητηθούν.*

Το αντιδραστήριο της cTn-T, το οποίο χρησιμοποιείται στο Βιοχημικό εργαστήριο του «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΥ» εμπεριέχει δύο μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία αναγνωρίζουν δύο επιτόπους στις θέσεις 125-147, οι οποίοι ευρίσκονται στο κεντρικό τμήμα της εκ 288 αμινοξέων πρωτεΐνης cTn-T. Το αντιδραστήριο αυτό μπορεί να μετρήσει περιεκτικότητα σε cTn-T έως 0,01 ng/ml, (χαμηλό όριο ανίχνευσης), που είναι και το άνω όριο cTn-T για το 99% του υγιούς πληθυσμού.

Ωστόσο, το κριτήριο για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, των επιστημονικών ενώσεων ESC / ACC για CV <= 10%, πληρούται μόνο στα επίπεδα του 0,03 ng/ml.

Συνεπώς, αρνητικές τιμές cTn-T με cut-off τα 0,03 ng/ml, ουδόλως σημαίνουν απουσία εμφράγματος. Το μειονέκτημα αυτό έρχεται σύντομα να αντιμετωπίσει η hs TnT (high sensitive Troponin T). Με το αντιδραστήριο αυτό βρέθηκε ότι το 99% των υγιών ατόμων, έχουν τιμή τροπονίνης 0,013 ng/ml και η μέθοδος έχει στα επίπεδα αυτά CV = 10%, ωστόσο το αντιδραστήριο της hsTnT δεν έχει ακόμη τις εγκρίσεις που απαιτούνται από τους διεθνείς οργανισμούς για κλινική χρήση. Τέλος, η τροπονίνη T είναι περισσότερο σταθερή και αξιόπιστη από την τροπονίνη I, σε συνθήκες ορισμένων φαρμακευτικών αγωγών και άλλων παραγόντων που παρεμβαίνουν. Έτσι με την τροπονίνη T ευκολότερα μπορούν να ξεχωρίσουν ορισμένοι ασθενείς με MI, που χρειάζονται πιο εντατική θεραπεία.

Το CK-MB mass είναι ένας άλλος δείκτης η αξία του οποίου έχει αναγνωρισθεί στην ανίχνευση του καρδιακού εμφράγματος, ιδιαίτερα του NSTEMI. *Οι τιμές*

του CK-MB, ανεβαίνουν πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα 3-8 ώρες μετά το καρδιακό έμφραγμα και παραμένουν υψηλές για περίπου 36 ώρες. Νέα αύξηση της τιμής του CK-MB μετά τις 36 ώρες υποδηλώνει επανέμφραγμα (reinfraction),<sup>23</sup> ενώ ένα peak του CK-MB μετά 12 έως 18 ώρες από την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου, υποδηλώνει επαναιμάτωση. Η ευαισθησία του CK-MB είναι σημαντικά κατώτερη των τροπονινών και εκτιμάται ότι στο 30% περίπου των NSTEMI (non ST Elevations Acute Coronary Syndrome) θα είχε τεθεί λανθασμένα η διάγνωση της ασταθούς στηθάγχης αντί του NSTEMI, εάν η διάγνωση εστιάζετο μόνο στις τιμές του CK-MB και όχι και στα επίπεδα των τροπονινών.

Η Μυοσφαιρίνη (Myoglobin) είναι επίσης ένας χρήσιμος καρδιακός δείκτης. Οι τιμές της myoglobin στο αίμα *ανέρχονται 2-4 ώρες μετά την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων του MI*, κορυφώνονται 4-12 ώρες αργότερα, για να επανέλθουν κατόπιν ταχύτατα στα φυσιολογικά επίπεδα, αφού ο βιολογικός χρόνος ημιζωής αυτής της αιμοπρωτεΐνης είναι μόλις 15 min.<sup>24</sup> Το μειονέκτημα του δείκτη αυτού είναι η μη εξειδίκευση του στον τραυματισμό του καρδιακού μυός, αφού κάθε μυϊκός τραυματισμός σε οποιονδήποτε σημείο του σώματος επιφέρει αύξηση των επιπέδων της myoglobin στο αίμα. Σε συνδιασμό με άλλους καρδιακούς δείκτες π.χ. τροπονίνες και CK-MB, είναι χρήσιμος στον αποκλεισμό του MI, όταν 6 ώρες μετά την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων του MI και 4 ώρες μετά, η myoglobin ευρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια. Ακόμη χρήσιμη είναι για την ταχύτερη εκτίμηση του rule-out σε νοσηλευόμενους ασθενείς με MI. *Ταχεία αύξηση των επιπέδων της myoglobin σε ασθενείς με MI*, που υποβάλλονται σε θρομβολυτική αγωγή, εκλαμβάνεται σαν ένδειξη της επιτυχούς έκβασης της θεραπείας.

## ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Τα NT-proBNP / BNP, natriuretic peptides, μπορούν να αντικαταστήσουν τους δείκτες ισχαιμίας, καθώς αυτά αυξάνονται ενωρίς κατά την ισχαιμία σε πάρα πολλούς ασθενείς (περίπου 70% ευαισθησία – NSTEMI). Έχουν επίσης προγνωστική αξία στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (πρόγνωση θανάτου βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα), στην καρδιακή ανεπάρκεια και σε επανάληψη εμφράγματος.<sup>25</sup>

Στο FDA, το proBNP πιστοποιήθηκε σαν ένας προγνωστικός δείκτης καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με σταθερή πάθηση στεφανιαίας αρτηρίας και αυξημένου κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας.

Το Αιμοδυναμικό στρες και η λειτουργία της καρδιάς

σαν αντλίας, βιοχημικά περιγράφονται καλύτερα με την μέτρηση του proBNP. Αυτά τα πεπτιδία θεωρούνται πολύτιμα στις κάτωθι κλινικές εφαρμογές:

1) *Απόφαση εξόδου από το νοσοκομείο (rouling out) σε ασθενείς με μη βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια,*

2) *Διάγνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων των roule out και απόφαση εισαγωγής στο νοσοκομείο (roule in) σε οξεία συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, στο Ιατρείο Εφημερίας*

3) *Εκτίμηση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας*<sup>26</sup>

4) *Πρόγνωση θανάτου και χειροτέρευση (αποσταθεροποίηση) στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι ο ισχυρότερος όλων των προγνωστικών δεικτών και υποκατάστατο του end point.*

5) *Διαχείριση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) και βελτιστοποίηση αυτής (δόσεις, αριθμός φαρμάκων κλπ).*

Η **IMA (Ischemia Modified Albumin)**, είναι ο νεώτερος δείκτης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Σε συνθήκες ισχαιμίας, η αλβουμίνη που μπορεί να συνδεθεί με το κοβάλτιο μειούται, καθώς ένα μέρος αυτής μετατρέπεται σε IMA (Ischemia Modified Albumin). Η ποσότης αυτή προσδιορίζεται με το ACB test και οι τιμές της αυξάνονται *την στιγμή του αποφρακτικού επεισοδίου* και μειώνονται πάλι 6 ώρες αργότερα. Η IMA είναι το ταχύτερο τεστ στην ανίχνευση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου με μια ευαισθησία (82%) για τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και με μια αρνητική προγνωστική αξία (NPV) περίπου (96%).<sup>27,28</sup>

Η **MPO (Myeloperoxidase-Μυελοπεροξειδάση)**, είναι ένας πολλά υποσχόμενος δείκτης για τις ασταθείς πλάκες. Αυτή είναι μια αιμοπρωτεΐνη που αποθηκεύεται επί των ουδετερόφιλων και μακροφάγων κυττάρων τα οποία ενεργοποιούνται στην πορεία προς το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, διηθούν την πλάκα και την καθιστούν ασταθή. Έχει βρεθεί ισχυρή σχέση μεταξύ υψηλών τιμών MPO και θανάτων ή συχνότητας εμφραγμάτων. Υψηλές τιμές MPO εμφανίζονται μόλις 4 ώρες μετά ένα υψηλού ρίσκου ACS, πρίν ακόμη ανιχνευθούν υψηλές τιμές τροπονίνης ή παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα.<sup>29</sup>

Η **Hcy (Homocysteine-Ομοκυστεΐνη)**, είναι ένα θειομένο αμινοξύ που παράγεται από την απομεθυλίωση της μεθειονίνης.<sup>30</sup> Η συνολική Ομοκυστεΐνη (tHcy) είναι το άθροισμα όλων των μορφών της ομοκυστεΐνης, συμπεριλαμβανομένων όλων των οξειδωμένων, των συνδεδεμένων και των ελεύθερων μορφών της.

Αυξημένη ποσότης ομοκυστεΐνης στο αίμα προσβάλλει τα αγγεία λόγω της ερεθιστικής φύσης της και συμβάλλει στην διέγερση των αθηρωματικών πλακών,

έτσι περιστασιακά προκαλείται απόφραξη της ροής του αίματος στα καρδιακά αγγεία.

H soluble CD40–ligand (sCD40-ligand) σηματοδοτεί την διάρρηξη των πλακών. Είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη 18 kDa, που ευρίσκεται στην επιφάνεια πολλών κυττάρων, αλλά απελευθερώνεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Ο δείκτης αυτός αυξάνεται σε ασθενείς με ACS και συσχετίζεται με ηυξημένα επίπεδα κινδύνου θανάτου ή εμφράγματος, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της cTn & CRP.

H PAPP-A, είναι ένας άλλος δείκτης της ρήξης των πλακών. Είναι η πρωτεΐνη του πλάσματος, που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη. Αυτή η πρωτεΐνη αυξάνεται στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ανεξαρτήτως των δεικτών νέκρωσης, έτσι είναι δυνατόν να διαγνωσθούν ασθενείς υψηλού κινδύνου με ασταθή στηθάγχη χωρίς τραυματισμένο μυοκάρδιο. *Η εμφάνιση υψηλών τιμών στην πρωτεΐνη PAPP-A αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιακά ισχαιμικά επεισόδια.*

Τα (FFAu) free fatty acids-unbound, είναι ένας άλλος δείκτης ισχαιμίας που βασίζεται στην αύξηση της συγκέντρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, μη συνδεδεμένων. Αυτή η αύξηση των FFAu οφείλεται στην έντονη λιπόλυση που οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών. Στους ασθενείς με AMI τα FFAu ευρέθησαν ανεβασμένα σε όλες τις περιπτώσεις κατά την διαπίστωση του επεισοδίου, ενώ οι τροπονίνες μόνο στο 22% των περιπτώσεων. *Τα FFAu φαίνεται να είναι δείκτης ισχαιμίας του καρδιακού μύς και δείκτης κινδύνου στην καρδιακή νέκρωση.*

H Χολίνη είναι ένα άλλο τεστ του ολικού αίματος για την καρδιακή ισχαιμία, η οποία κύρια παράγεται από την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων της επιφανείας των κυττάρων. Χολίνη που μετρήθηκε στην εισαγωγή έχει υψηλή προγνωστική αξία για τον καρδιακό θάνατο, το καρδιακό κράτημα και την καρδιακή ανεπάρκεια. *Η χολίνη ολικού αίματος δεν είναι δείκτης νέκρωσης του μυοκαρδίου, αλλά αναγνωρίζει ασθενείς με υψηλού κινδύνου ασταθή στηθάγχη, χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου (ευαισθησία 86,4%, ειδικότητα 86,6%). Η χολίνη μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην διαβάθμιση του κινδύνου στους ασθενείς με ACS, ιδιαίτερα σε εκείνους που έχουν αρνητικές τιμές τροπονίνης.*

Ο δείκτης h-FABP (Heart fatty acid binding protein) είναι μια πρωτεΐνη του κυτοσολίου με χαμηλό M.B. (14.5 kDa), που εμφανίζεται με ηυξημένες τιμές όταν στην νέκρωση του καρδιακού μύ εμπλέκεται η ισχαιμία. Αυτός είναι ένας από τους ταχύτερους δείκτες με 10 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση στον καρδιακό μύ απ' ό,τι στους μύες του σκελετού (καλύτερη εξειδίκευση απ' ό,τι στην myoglobin). Η μέση ευαισθησία

της h-FABP είναι 94% στις πρώτες 4,5 ώρες από το ισχαιμικό επεισόδιο.

Το ένζυμο GPBB (glycogen phosphorylase isoenzyme BB), είναι επίσης όμοιος έγκαιρος δείκτης της νέκρωσης. Καταλύει την γλυκογονόλυση και δίδει *αυξημένες τιμές μετά από 2-4 ώρες* από τα συμπτώματα του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Η διαγνωστική του *ευαισθησία είναι 95,5-100% και η ειδικότητα 94-96% μέσα στις πρώτες 6 ώρες* από τα συμπτώματα του ACS.

Ομάδες καρδιακών δεικτών, όπως οι hsCRP, proBNP, IMA, cTn-T, που αντιστοιχούν στους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως φλεγμονή, αιμοδυναμικό στρες, ισχαιμία και νέκρωση, λειτουργούν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες αυξημένου κινδύνου για τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση ST.<sup>31,32</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μανώλης Α.Σ.: Οξέα στεφανιαία σύνδρομα, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2007, 24(B):185-186
2. Τζέης Σ.: Οξέα στεφανιαία σύνδρομα κλινική εικόνα και διάγνωση, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2007, 24(B):188-192
3. Κουλούρης Σ.: Παρεμβατική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2007, 24(B):199-204
4. Alpert JS, Thygesen K.: Myocardial infraction redefined- A consensus document of the joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infraction, JACC 2000; 36:959-969.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al.: ACC / AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infraction; Executive summary and recommendations, Circulation 2000; 102: 1193-1209.
6. Wieslaw Piechota: Present and prospective biomarkers in cardiology. IVD Forum, Snt Petersburg, June 2007.
7. Katus HA, Remppis A, Looser S, et al: Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infraction in patients. Mol Cell Cardiol 1989; 21(7): 1349-1353.
8. Katus HA, Scheffold T, Remppis A et al: Proteins of the troponin complex, Laboratory Medicine 1992;23(5): 311-317.
9. Hamm CV, Ravkilde J, Gerhardt W, et al: The prognostic value of serum troponin-T in unstable angina: N Engl, J. Med 1992;327(3):146-150.
10. Ohmann EM, et al: Risk stratification with admission cardiac troponin T levels in acute myocardial ischemia. N.Engl J Med 1996; 335: 1333-1334.
11. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, et al: Cardiac troponin T and cardiac troponin I ; relative values in



- short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998; 44(3): 494-501.
12. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, et al: Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 979-986.
  13. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al: Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 2047-2052.
  14. Lindahl B, Venge P, Wallentin L: Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):43-48.
  15. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, et al: Effects on mortality of long term treatment with l.m.w. heparin in relation to troponin T level and ECG findings – a FRISC 2 substudy. *Eur Heart J* 2000 ; 21 (Suppl.) 521.
  16. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N et al: Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T patients with chronic heart failure *Am J Cardiol* 1999; 84: 608-611.
  17. Sato Y, Kataoka K, Matsumori A et al: Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart* 1997; 78: 505-508.
  18. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, et al: Cardiac troponin T predicts mortality in patients with renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964-1969.
  19. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al: Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
  20. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, et al: Cardiac Troponin I & T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-657.
  21. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, et al: Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res* 1998; 58: 195-197.
  22. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, et al: Cardiac troponin T predicts Long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001; 47: 412-417.
  23. Apple FS: Diagnostic markers for detection of acute myocardial infarction and reperfusion. *Laboratory Medicine* 1992; 23: 297-322.
  24. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al: Early detection of acute myocardial infarction; additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation *Br Heart J.* 1990; 63: 335-338.
  25. Mueller T, et al: Head-to head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic and structural heart disease *Clin Chim Acta* 2004; 341: 41-48.
  26. Seino Y, et al: Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care; a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295-300.
  27. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al: Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 2003; 49(4): 581-585.
  28. Sinha MK, Roy D, Gaze D, et al: The role of Ischemia Modified Albumin (IMA), a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29-34.
  29. Falk RJ, Jennette JC: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1651-1657.
  30. Eikelboom JW, et al: Homocysteine. *Ann Intern Med*; 1999 ;131; 363-375.
  31. Apple FS, Pearce L.A, Chung A, et al: Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2007; 53(5): 874-881.
  32. Kazanis K, Manolis A S, Dionyssiou-Asteriou A, et al: Ischemia Modified Albumin and High-Sensitivity C-Reactive Protein in coronary atherosclerosis. *J Clin Lipid* 2008; 2(supp.): S60-S61.



## ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Συντονιστής: ΕΠ Κοκκινάκης

### Εισαγωγή

Με τον όρο **οστεοπόρωση** εννοούμε την ελάττωση οστικής μάζας λόγω διαταραχής της μικροαρχιτεκτονικής του οστού με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η οστεοπόρωση αποτελεί ένα μείζον ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα. Είναι γνωστό το τεράστιο οικονομικό πρόβλημα που δημιουργείται στους πάσχοντες από το νόσημα. Δεδομένα από τον National Osteoporosis Foundation δείχνουν ότι το κόστος θεραπείας για 2.000.000 περίπου οστεοπορωτικά κατάγματα στην ΕΕ και ΗΠΑ ετησίως ξεπερνά τα 2 δισ.\$ με ρυθμό συνεχούς αύξησης. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αξίζει να αναφερθεί στο σημείο αυτό ότι ο ρυθμός αύξησης του κόστους στην Ευρωπαϊκή Ένωση για την θεραπεία της οστεοπόρωσης για την τριετία 1999-2002 αυξήθηκε κατά ποσοστό 33%.

#### Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση:

1. Φύλο
2. Ανεπάρκεια παραγωγής οιστρογόνων
3. Πρώιμη εμμηνόπαυση
4. Χαμηλό σωματικό βάρος σε σχέση με το ύψος
5. Γήρας
6. Κάπνισμα, καφεΐνη, οινόπνευμα
7. Δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο ιδιαίτερα κατά την περίοδο της ανάπτυξης
8. Δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνες
9. Καθιστική ζωή
10. Καυκάσια φυλή
11. Φάρμακα (κορτιζόνη, θυροξίνη, ηπαρίνη, αντιεπιληπτικά κ.α.)
12. Νοσήματα όπως Ρευματοειδής αρθρίτιδα, υπερθυρεοειδισμός, νεοπλασμάτα, ΧΝΑ κτλ.

Η **διάγνωση της οστεοπόρωσης** περιλαμβάνει την καλή λήψη ιστορικού (κληρονομικού και ατομικού), την αντικειμενική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο.

- A. Ακτινολογικός έλεγχος επιλεγμένων περιοχών του σκελετού, κυρίως της ΟΜΣΣ
- B. Απορροφησιομετρία φωτονίων DPA
- Γ. Απορροφησιομετρία με την μέθοδο DEXA διπλής δέσμης και υψηλής ενέργειας φωτονίων
- Δ. Έλεγχος οστικής πυκνότητας στις περιοχές πτέρνας και δακτύλων με υπερήχους
- E. Διάγνωση της οστεοπόρωσης με τη μέθοδο pQCT - αξονική τομογραφία
- Z. Μαγνητικός συντονισμός
- H. Σπινθηρογράφημα οστών

Οι βιοχημικοί δείκτες οστικής εναλλαγής περιλαμβάνουν τους δείκτες οστικής παραγωγής (bone formation) στο αίμα και συγκεκριμένα την ολική αλκαλική φωσφατάση (SAP), το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης (BAP), την οστεοκαλσίνη (BGP), το N-τελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I (PINP), και τέλος το C-τελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I (PICP).

Οι δείκτες οστικής απορρόφησης (bone resorption) στο αίμα περιλαμβάνουν το N-τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I (NTX), το C-τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I (CTX), και το ανθεκτικό στο τρυγικό άλας κλάσμα όξινης φωσφατάσης (TRAP 5b). Η οστική απορρόφηση στα ούρα εκφράζεται με τους κάτωθι λόγους:

1. Ασβέστιο/Κρεατινίνη, (Ca/Cr)
2. Υδροξυπρολίνη/Κρεατινίνη, (OHP/Cr)
3. Πυριδινολίνη /Κρεατινίνη, (PYD/Cr)
4. Δεοξυπυριδινολίνη/Κρεατινίνη, (DPD/Cr)
5. NTX /Κρεατινίνη, (NTX/Cr)

6. CTX/Κρεατινίνη, (CTX/Cr), κατά προτίμηση σε πρωινό δείγμα ούρων 2ώρου μετά από ολονύκτια νηστεία.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

1. Οιστρογόνα
2. Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογόνων (Selective Estrogen Receptor Modulators)
3. Τιβολόνη
4. Καλσιτονίνη
5. Διφωσφονικά
6. Ρανελικό στρόντιο
7. Τεριπαρατίδη
8. Ιπριφλαβόνη

9. Αναβολικά στεροειδή
10. Βιταμίνη D
11. Ασβέστιο
12. Θειαζίδες
13. Νεώτερα φάρμακα για την θεραπεία της οστεοπόρωσης:
  - *Denosumab*- ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ευρίσκεται στη φάση δοκιμών II, χορηγείται ανά 6 μήνες υποδορίως.
  - Ανταγωνιστές του υποδοχέα "αισθητήρα" ασβεστίου (CaSR)
  - Σκληροσίνη
  - Ανταγωνιστές ιντεγκρίνης (*Vitronectin receptor*)
  - Αναστολείς καθεψίνης-K (οι μελέτες ευρίσκονται σε φάση III).

# Ρανελικό Στρόντιο

Ν Κουλλαπής<sup>1</sup>, Ε Κοκκινάκης<sup>2</sup>

## SUMMARY

**KOULLAPIS N, KOKKINAKIS E. What's new in osteoporosis during the last 2 years: Strontium Ranelate.** Postmenopausal osteoporosis is a major worldwide health problem. Osteoporosis results from a decrease in bone strength yielding increased susceptibility to fractures. Hip and spine fractures are a major cause of morbidity and mortality; therefore the prevention and effective treatment of this disease are of paramount importance. Most agents used for the treatment of osteoporosis are either inhibitors of bone resorption or promoters of bone formation. Strontium ranelate is a new drug for the treatment of postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. It stimulates bone formation through its positive action on osteoblast differentiation and function, and decreases bone resorption by inhibiting osteoclast differentiation. According to recent studies it appears to have different mechanisms of action. The efficacy in reducing vertebral fractures, non-vertebral including hip fractures, and the safety of strontium ranelate has been initially demonstrated over 3 years in the SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) and TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) studies and confirmed recently over up to 5 years. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 515-520, 2009.**

**Key words:** Strontium ranelate, postmenopausal osteoporosis, vertebral fractures, non-vertebral fractures.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Η οστεοπόρωση είναι αποτέλεσμα την μειωμένης οστικής αντοχής με συνέπεια την αυξημένη ευπάθεια σε κατάγματα. Τα κατάγματα ισχίου και τα σπονδυλικά κατάγματα είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, επομένως η πρόληψη και η αποτελεσματική θεραπεία αυτής της νόσου είναι μείζονος σημασίας. Τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης αναστέλλουν την οστική απορρόφηση ή επάγουν την οστική παραγωγή. Το ρανελικό στρόντιο είναι ένα νέο φάρμακο για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με διπλό μηχανισμό δράσης. Διεγείρει την οστική παραγωγή προάγοντας την διαφοροποίηση και τη δράση των οστεοβλαστών και μειώνει την οστική απορρόφηση αναστέλλοντας την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Συμφωνα με πρόσφατες μελέτες φαίνεται να ασκεί την δράση του μέσω διαφόρων μηχανισμών. Η αποτελεσματικότητα στη μείωση των σπονδυλικών και των μη-σπονδυλικών καταγμάτων συμπεριλαμβανομένων και των

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος Ιατρός, <sup>2</sup>Αν. Διευθυντής, Γ' Παθολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

καταγμάτων ισχίου καθώς και η ασφάλεια του ρανελικού στρόντιου διαπιστώθηκε αρχικά για 3 χρόνια στις μελέτες SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) και TROPOS (*Treatment Of Peripheral Osteoporosis*) και επιβεβαιώθηκε πρόσφατα μέχρι και 5 χρόνια. **Νοσσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 515-520, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Ρανελικό στρόντιο, μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, σπονδυλικά κατάγματα, μη-σπονδυλικά κατάγματα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Με την αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού η οστεοπόρωση γίνεται ολοένα και σημαντικότερο πρόβλημα υγείας καθώς τα οστεοπορωτικά κατάγματα αποτελούν κύρια αιτία ανικανότητας. Η οστεοπόρωση είναι μια χρόνια νόσος του οστίτη ιστού. Ορίζεται ως μείωση της οστικής μάζας, η οποία συνοδεύεται από ρήξη της μικροαρχιτεκτονικής δομής των οστών, με αποτέλεσμα την αυξημένη ευθραστότητα και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων.

Η αντοχή του οστού προσδιορίζεται από τη σύνθεση και τη δομή του υλικού του. Παρ' ότι η οστική πυκνότητα εξακολουθεί να είναι σημαντικός παράγοντας οστικής αντοχής, έχει αποδειχτεί ότι η αύξηση της οστικής πυκνότητας ευθύνεται μόνο για ένα μέρος της οστικής αντοχής. Άλλοι καθοριστικοί παράγοντες όπως η γεωμετρία του οστού, οι ιδιότητες του υλικού του οστού και η μικροαρχιτεκτονική δομή (ενδογενής ποιότητα) προσδίδουν στο οστό αντοχή και στη ελαστική παραμόρφωση. Έτσι τα χαρακτηριστικά ενός ανθεκτικού οστού είναι η φυσιολογική οστική πυκνότητα, οι ανέπαφες δοκιδωτές πλάκες, το φυσιολογικό πλάτος των δοκίδων, η φυσιολογική συνοχή των δοκίδων και το πάχος του τοιχώματος του φλοιού,

Ο οστίτης ιστός είναι ένας ζωντανός ιστός που ανανεώνεται συνεχώς, μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται οστική ανακατασκευή. Η οστική ανακατασκευή επιτυγχάνεται με τη συνεχή διαδικασία οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής με στόχο την επισκευή των μικροβλαβών και την προσαρμογή του οστού στις εξωτερικές δυνάμεις στις οποίες υποκειται. Οι οστεοκλάστες (κυτταρα οστικής απορρόφησης) και οι οστεοβλάστες (κυτταρα οστικής παραγωγής) σχηματίζονται από τη διαφοροποίηση των προ-οστεοκλαστών και προ-οστεοβλαστών στο μυελό των οστών. Οι οστεοκλάστες απομακρύνουν το παλαιό οστό και δημιουργούν μια κοιλότητα, όπου οι οστεοβλάστες εναποθέτουν νέο οστό. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η απορρόφηση ακολουθείται πάντοτε από παραγωγή έτσι ώστε στον υγιή ενήλικα να υπάρχει μια ισορροπία οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής. Η σχέση αυτή στον οστικό μετα-

βολισμό είναι γνωστή ως σύζευξη=coupling.

Η κορυφαία οστική μάζα είναι το μέγιστο ποσό οστικής μάζας που επιτυγχάνεται κατά την ωριμότητα του σκελετού. Είναι πιθανόν ότι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την κορυφαία οστική μάζα. Όμως, και διατροφικοί παράγοντες όπως το ασβέστιο και η άσκηση, ιδίως κατά τη νεαρή ηλικία, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία μεγάλης κορυφαίας οστικής μάζας: Όσο περισσότερη οστική μάζα έχει επιτευχθεί, τόσο μεγαλύτερο απόθεμα υπάρχει για το υπόλοιπο της ζωής μας. *Ο σκελετός φθάνει την κορυφαία οστική μάζα γυρω στα 30 χρόνια. Ακολουθεί ένας φυσιολογικός ρυθμός απώλειας οστού στους ενήλικες. Σε φυσιολογικές γυναίκες, ο ρυθμός απώλειας της οστικής μάζας πριν από την εμμηνόπαυση είναι περίπου 1% το χρόνο, ενώ αμέσως μετά από αυτήν αυξάνεται περισσότερο (περίπου 3-6% το χρόνο, μέση τιμή 2%). Ο γρήγορος αυτός ρυθμός απώλειας κρατά για περίπου πέντε με δέκα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και επανέρχεται σε αργότερους ρυθμούς (περίπου 1 - 2% το χρόνο) στα περισσότερα ηλικιωμένα άτομα. Στους άνδρες, ο ρυθμός απώλειας είναι σταθερός και ανεξαρτήτως ηλικίας κυμαίνεται μεταξύ 0.8-1% το χρόνο.*

Η πιο συνηθισμένη μορφή οστεοπόρωσης είναι η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στα πρώτα χρόνια μετά την έναρξη της εμμηνόπαυσης αυξάνεται ραγδαίως ο ρυθμός απώλειας της οστικής μάζας λόγω της μεγάλης μείωσης παραγωγής οιστρογόνων. Ακόμα λόγω του υψηλού ρυθμού ανακατασκευής, οι επιμέρους κοιλότητες απορρόφησης προκαλούν απώλεια των δοκιδωτων πλακών και της σύνδεσης τους (συνεκτικότητα), με αποτέλεσμα τη λέπτυνση και διάτρηση των δοκίδων. Το οστό γίνεται εύθραυστο και με προδιάθεση για μικρές βλάβες/φθορές, που αυξάνουν τον κίνδυνο καταγμάτων. Έτσι, τα σπονδυλικά κατάγματα σημειώνονται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας πάνω από 60 έτων. Τα περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα προκαλούνται χωρίς τραυματισμό, μετά από κάποια καθημερινή δραστηριότητα, όπως σκύψιμο, σήκωμα βάρους ή τέντωμα του σώματος. Για αυτό το λόγο ονομάζονται και «σιωπηλά κατάγματα». Τα σπονδυλικά κατάγματα προκαλούν σοβαρές



συνέπειες: μακροχρόνιο πόνο, δυσμορφίες, απώλεια ύψους, ανικανότητα και έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Επιπρόσθετα μετά την ηλικία των 75 έτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου. Τα κατάγματα ισχίου συνδέονται με μεγάλη θνησιμότητα 15-30% και προκαλούν σημαντικού βαθμού αναπηρία(ΣΧΗΜΑ 1).<sup>1</sup>

## ΤΟ ΡΑΝΕΛΙΚΟ ΣΤΡΟΝΤΙΟ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ:

Ο απώτερος στόχος στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι η αύξηση της οστικής μάζας, η βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής δομής του οστού και τέλος η αύξηση της οστικής αντοχής.

Τα τελευταία χρόνια το ρανελικό στρόντιο αποτελεί μια νέα θεραπευτική επιλογή για τη θεραπεία και πρόληψη της οστεοπόρωσης. Μπορούμε να πούμε ότι ανήκει σε μια νέα θεραπευτική κατηγορία αφού είναι ο μόνος αντιοστεοπορωτικός παράγοντας που δρά και στις δύο φάσεις της οστικής ανακατασκευής. Αποδείχθηκε ότι επιδρά τόσο στους οστεοκλάστες, αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση (όπως δρουν τα διφωσφωνικά), όσο και στους οστεοβλάστες προάγοντας την οστική παραγωγή (όπως δρα για παράδειγμα η τεριπατίδη).

Τί είναι όμως ακριβώς το στρόντιο; Είναι το χημικό στοιχείο 38 του περιοδικού πίνακα. Η ονομασία του προέρχεται από την ονομασία της πόλης Strontian της Σκωτίας όπου αναγνωρίστηκε ως νέο στοιχείο από τον A. Crawford σε ορυχεία το 1790. Απομονώθηκε ως μέταλλο από τον Sir Humphry Davy (Αγγλία, 1808) με ηλεκτρολυτική μέθοδο. Ανήκει στην ίδια ομάδα με το ασβέστιο και το μαγνήσιο και έτσι έχει τις ίδιες χημικές ιδιότητες με αυτά τα πιο ευρέως γνωστά στοιχεία. Μια συνηθισμένη διαίτα περιέχει 1-3 mg στρόντιου / ημερησίως. Τροφές που υπερτερούν σε περιεκτικότητα στρόντιου είναι: τα σιτηρά, τα όσπρια, τα λαχανικά και τα μπαχαρικά. Λόγω των ιδιοτήτων του να συγκεντρώνεται στα οστά χρησιμοποιήθηκε τη δεκαετία του 1950 στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και πιο πρόσφατα το ραδιενεργό στρόντιο-89 για οστικές κακοήθειες. Γρήγορα όμως εγκαταλήφθηκε για την θεραπεία της οστεοπόρωσης καθώς παρατηρήθηκαν οστικά ελλείμματα και οστεομαλακία σε άτομα που ελάμβαναν στρόντιο. Αυτό ήταν αποτέλεσμα της μεγάλης δόσης και ελαττωμένης διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D. Τα τελευταία όμως χρόνια το στρόντιο με μια νέα μορφή- ρανελικό στρόντιο φαίνεται να έχει πολύ καλά αποτελέσματα

στην θεραπεία της οστεοπόρωσης. Το ρανελικό στρόντιο αποτελείται από 2 άτομα σταθερού στρόντιου και 1 μόριο ρανελικού οξέος (οργανικό μόριο-φορέα) Η μέτρηση της συγκέντρωσης του στρόντιου σε βιοψίες οστών της λαγόνιας ακρολοφίας σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με 2 g/ημέρα strontium ranelate για έως και 60 μήνες, καταδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις του στρόντιου στα οστά μπορεί να φτάσουν στα μέγιστα σταθερά επίπεδα μετά από περίπου 3 χρόνια θεραπείας.

## Μηχανισμός δράσης του ρανελικού στρόντιου:

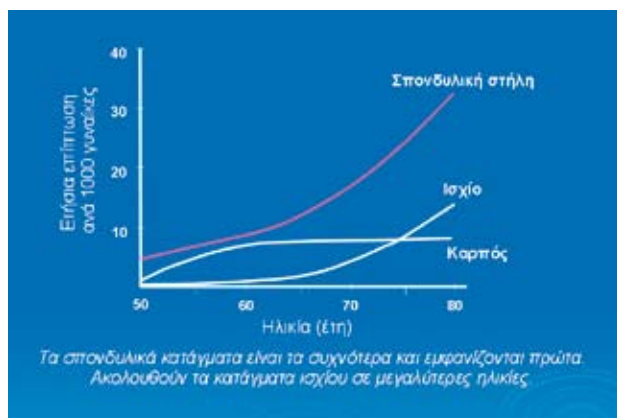
Το ρανελικό στρόντιο είναι ο μόνος αντιοστεοπορωτικός παράγοντας που δρά και στις δύο φάσεις της οστικής ανακατασκευής. Οι συνήθεις θεραπευτικές αγωγές κατά της οστεοπόρωσης δρουν εναντίον της οστικής απορρόφησης, αναστέλλοντας ισχυρά την ανακατασκευή των οστών. Οι αγωγές αυτές αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, αλλά ταυτόχρονα και την οστική παραγωγή. Το ρανελικό στρόντιο διαθέτει εντελώς πρωτοποριακό διπλό τρόπο δράσης. Ταυτόχρονα **αυξάνει την παραγωγή οστού και μειώνει την οστική απορρόφηση προκαλώντας έτσι αύξηση της οστικής πυκνότητας από τον τρίτο κιάλας μήνα αγωγής**. Αυτό έχει αποδειχθεί σε προκλινικές, αλλά και κλινικές μελέτες.<sup>2</sup> Συγκεκριμένα το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης (δείκτης οστικής παραγωγής) μετά την αγωγή με ρανελικό στρόντιο αυξάνεται ενώ ταυτόχρονα μειώνονται τα s-CTX (δείκτης οστικής απορρόφησης).<sup>3</sup>

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του ρανελικού στρόντιου δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένος. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα για το μηχανισμό δράσης του ρανελικού στρόντιου προχωράει και φαίνεται ότι ξεκαθαρίζουν κάπως τα πράγματα. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι το ρανελικό στρόντιο δρα μέσω διαφορετικών μηχανισμών στα οστικά κύτταρα. Το σύστημα OPG/RANK-L/RANK είναι ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού των οστών. Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί ο ρόλος της οστεοπροτεγερίνης (OPG)-πρωτεΐνης που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες, η οποία αναστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Επίσης ο RANK-L και ο υποδοχέας του, RANK (receptor activator of NFkB ligand) είναι γνωστό ότι ευθύνονται για την απώλεια οστού στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συγκεκριμένα σημειώνεται παραγωγή οστού από τους οστεοβλάστες, οι οποίοι εκφράζουν τον παράγοντα RANK-L (RANK-Ligand) στην επιφάνεια των κυττάρων τους. Ο RANK-L είναι συνδετικό μόριο που αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα RANK στην επιφάνεια

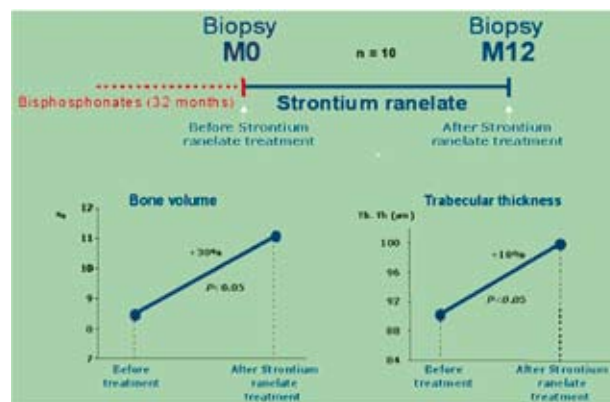
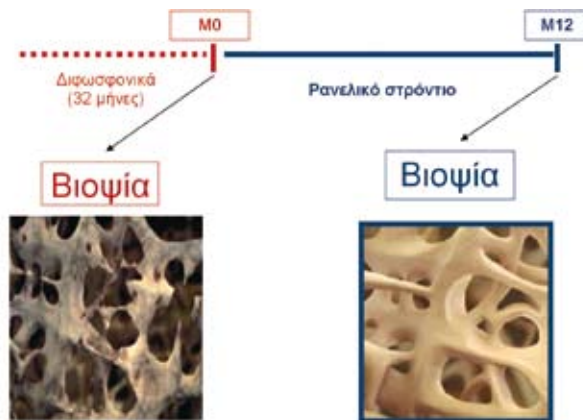
των οστεοκλαστών. Η αλληλεπίδραση μεταξύ RANK και RANK-L προάγει την ωρίμανση των οστεοκλαστών, δηλαδή προάγει την οστική απορρόφηση. Η OPG είναι πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες, η οποία εμποδίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ RANK και RANK-L και επιδρά, έτσι, ως φυσιολογικός ρυθμιστής του μεταβολισμού των οστών. Η OPG διαδραματίζει σαφώς ρόλο-κλειδί στο μεταβολισμό των οστών, καθώς αναστέλλει τη διαφοροποίηση και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Ο ρόλος του συστήματος OPG/RANK-L/RANK στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση είναι κρίσιμος και βρίσκεται υπό συνεχή διερεύνηση. Η παραγωγή OPG μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και στην προκαλούμενη από τα γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση. Επομένως για να επιτυγχάνεται ισχυρή προστασία του οστού πρέπει να διεγείρεται η σύνθεση της OPG. Επίσης δεδομένα του Moffet και των συνεργατών του οι δείχνουν ότι η παρουσία του πολυμορφισμού Lys3Asn στο γονίδιο της OPG σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD) και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων καθώς η δραστηριότητα της OPG είναι μειωμένη.<sup>4</sup>

Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι το ρανελικό στρόντιο αυξάνει την έκφραση της OPG, που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες προκαλώντας έτσι μείωση της οστεοκλαστογένεσης. Ταυτόχρονα μειώνει την έκφραση του RANK-L του μορίου που είναι απαραίτητο να συνδεθεί με τον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών για να ωριμάσουν οι τελευταίοι.<sup>5</sup>

Επιπλέον ένας άλλος μηχανισμός δράσης του ρανελικού στρόντιου είναι υπό μελέτη. Το ρανελικό στρόντιο είναι αγωνιστής του calcium-sensing receptor (CaSR), ενός G-protein υποδοχέα που εκφράζεται στους



**Σχήμα 1.** Συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου και καρπού σε γυναίκες άνω των 50 ετών.

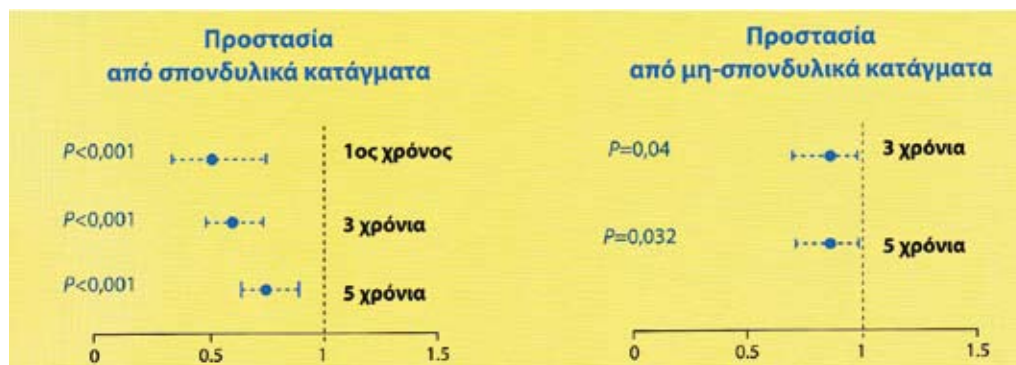


**Σχήμα 2.** Αύξηση του όγκου του οστού κατά 30% και αύξηση του πάχους των δοκίδων κατά 10% μετά από 1 χρόνο με ρανελικό στρόντιο ακόμα και όταν καταστέλλεται ο μεταβολισμός του οστού.

οστεοβλάστες, η ενεργοποίηση του οποίου προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και αυξάνει την οστική παραγωγή.<sup>6,7</sup>

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το ρανελικό στρόντιο δρα και μέσω του συστήματος κυκλοξυγενάσης 2/προσταγλανδίνης 2 (COX-2/PGE2). Σε καλλιέργειες αρχέγονων μεσεκχυματικών κυττάρων διαπιστώθηκε ότι επάγει την COX-2 αυξάνοντας έτσι την παραγωγή PGE2 και ότι παράλληλα αυξάνει τη διαφοροποίηση και την δραστηριότητα των οστεοβλαστών. Η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών πιστοποιήθηκε από την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και την αυξημένη οστεοκαλσίνη (δείκτες οστικής εναλλαγής).<sup>8</sup>

Τέλος το ρανελικό στρόντιο βελτιώνει σημαντικά την μικροαρχιτεκτονική του οστού. Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, το ρανελικό στρόντιο αυξάνει τον αριθμό των δοκίδων, μειώνει την απόσταση μεταξύ των δοκίδων, μετατρέπει τις δοκίδες από ραβδόμορφες σε πιο πεπλατυσμένες και αυξάνει το πάχος του



**Σχήμα 3.** Άμεση και σταθερή μείωση του κινδύνου κατά των σπονδυλικών καταγμάτων (SOTI-TROPOS).

τοιχώματος του φλοιού.<sup>9</sup> Σε ανάλυση συζευγμένων βιοψιών από ασθενείς πριν και μετά από 1 χρόνο αγωγής με ρανελικό στρόντιο, βρέθηκε ότι ξεκινάει εκ νέου η διαδικασία παραγωγής οστού, ακόμα και όταν ο μεταβολισμός είναι κατεσταλμένος λόγω μακροχρόνιας αγωγής με διφωσφονικά. Παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου του οστού κατά 30% και αύξηση του πάχους των δοκίδων κατά 10% (ΣΧΗΜΑ 2).<sup>10</sup> Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τον πρωτοποριακό τρόπο δράσης του ρανελικού στρόντιου.

#### Αποτελεσματικότητα του ρανελικού στρόντιου:

Έχει ένδειξη στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης καθώς αποδείχθηκε σε 2 μεγάλες κλινικές μελέτες: [SOTI] (the Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention και TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis Study) ότι μειώνει το κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η μελέτη SOTI απέδειξε την αποτελεσματικότητα του στρόντιου κατά των σπονδυλικών καταγμάτων.<sup>3</sup> Δεν υπάρχουν δεδομένα άμεσης σύγκρισης του ρανελικού στρόντιου με άλλα θεραπευτικά σχήματα για την οστεοπόρωση, αλλά όπως διαπιστώνεται και από τις μελέτες για τα άλλα φάρμακα κατά της οστεοπόρωσης το ρανελικό στρόντιο μειώνει σε παρόμοιο βαθμό τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.

- Ρανελικό στρόντιο: Μείωση κινδύνου εκδήλωσης νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς με προϋπάρχον κάταγμα κατά 49% ήδη από τον πρώτο χρόνο και κατά 41% στα 3 χρόνια, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η αποτελεσματικότητα διατηρείται μακροπρόθεσμα και εξασφαλίζει μακράς διάρκειας αντικαταγματική προστασία από σπονδυλικά κατάγματα στα 5

χρόνια (ΣΧΗΜΑ 3).<sup>11</sup>

- Αλενδρονάτη: μείωση κινδύνου νέου σπονδυλικού καταγματος κατά 47%.<sup>12</sup>
- Ρισεδρονάτη: μείωση κινδύνου νέου σπονδυλικού καταγματος κατά 49% στα 3 χρόνια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.<sup>13</sup>
- Ραλοξιφαίνη: μείωση κινδύνου νέου σπονδυλικού καταγματος κατά 30% έως 50% σε ασθενείς που ελάμβαναν 60 ή 120 mg ραλοξιφαίνης για 3 χρόνια.<sup>14</sup>
- Παραθορμόνη (PTH 1-34): μείωση κινδύνου νέου σπονδυλικού καταγματος κατά 65% και 69% % σε ασθενείς που ελάμβαναν 20 και 40 μg τεριπαρατίδης.<sup>15</sup>

Επίσης όσο αφορά τα μη-σπονδυλικά κατάγματα και συγκεκριμένα αυτά του ισχίου διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα του ρανελικού στρόντιου στη μελέτη TROPOS. Διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού των ασθενών που υφίστανται καταγμα ισχίου κατά 36% στα 3 χρόνια αγωγής. Επιπρόσθετα σε γυναίκες πάνω από 74 ετών με T score αυχένα μηριαίου κάτω από -2,4 (που αντιμετωπίζουν δηλαδή υψηλό κίνδυνο καταγματος) η συνέχιση της αγωγής με ρανελικό στρόντιο μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου κατά 43% μακροχρόνια στα 5 χρόνια.<sup>16</sup>

Υπάρχει βελτίωση στην οστική πυκνότητα των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή με στρόντιο. Σε διάστημα 3 ετών αγωγής με ρανελικό στρόντιο παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά 12,7% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά 7,2% στον αυχένα του μηριαίου οστού.<sup>3,17</sup>

#### Χορήγηση και ασφάλεια του ρανελικού στρόντιου:

Το ρανελικό στρόντιο πρέπει να λαμβάνεται ως εξής: το περιεχόμενο ενός φακελίσκου 2 g λαμβάνε-



ται διαλυμένο στο νερό πριν την βραδινή κατάκλιση. Πρέπει να λαμβάνεται 2 ώρες μετά το φαγητό, την κατανάλωση γάλακτος ή γαλακτομικών προσόντων ή τη λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου για να επιτυγχάνεται καλύτερη εντερική απορρόφηση. Επίσης οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβεστίου εάν η διατροφική πρόσληψη σε αυτά είναι ελλιπής.

Η χορήγηση ρανελικού στρόντιου γίνεται πολύ καλά ανεκτή. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους, σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή με ηπατική ανεπάρκεια καθώς δεν μεταβολίζεται από το ήπαρ. Οι πιο συχνές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν διάρροια και ναυτία συνήθως κατά την έναρξη της αγωγής πολύ πιο σπάνια παρατηρήθηκαν κεφαλαλγία και δερματίτιδα. Επίσης μικρή αύξηση της ετήσιας συχνότητας φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων παρατηρήθηκε στα 3 χρόνια σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (0,9% vs 0,6%).<sup>3</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το ρανελικό στρόντιο ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης διότι διαπιστώθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου. Αυτή η αποτελεσματικότητα απορρέει από το μοναδικό τρόπο δράσης του. Στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, η ασθενής θα χρειασθεί να λάβει αγωγή για τουλάχιστον 10 έως 30 χρόνια ανάλογα με την ηλικία διάγνωσης της νόσου. Τα δεδομένα όμως που υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ρανελικού στρόντιου βασίζονται σε μελέτες που διάρκησαν 3 ή 5 έτη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010-2018
2. Marie PJ, Amman P, Boivin G et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 121-129
3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-468
4. Moffet SP, Oakley JL, Cauley JA et al. Osteoprotegerin Lys3Asn Polymorphism and the Risk of Fracture in Older Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2202-2008
5. Brennan TC, Rybchyn MS, Conigrave AD et al. Strontium ranelate effect on proliferation and OPG expression in osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: S129.
6. Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol.* 2007;74: 438-447
7. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone* 2008; 42:1131-1136.
8. Choudhary S, Halbout P, Alander C et al. Strontium ranelate promotes osteoblastis differentiation and mineralization of murine bone marrow stroma cells: involvement of prostaglandins. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1002-1010
9. Ammann P, Shen V, Robin B et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-2020.
10. Busse B, Priemil M, Jobke B et al. Effects of strontium ranelate therapy after long-term biphosphanate treatment. Histophotometric and  $\mu$ KXFRF/EDX analysis of paired iliac crest bone biopsies in 15 patients. *J Bone Miner Res* 2007; 18 (suppl1): S484-485
11. Reginster JY, Meunier PJ, Roux C et al. Strontium ranelate: an anti-osteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral anti-fracture efficacy over 5 years in post menopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17: S11-12.
12. Black DM, Cummings SR, Carpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
13. Reginster JY, Minne HW, Sorencen OH et al. Randomised Trial of the effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with established Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91
14. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645
15. Neer RM, Amaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344:1434-1441
16. Tournis S, Economopoulos D, Lyritis GP. Strontium ranelate: a novel treatment in postmenopausal osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 403-407.
17. Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis. *Rheumatology* 2008; 47: 20-22



# Βιταμίνη D-διφωσφονικά νεότερης γενιάς

Ι Βάσσης<sup>1</sup>, Ε Κοκκινάκης<sup>2</sup>

## SUMMARY

**VASSIS J, KOKKINAKIS E. Vit D-new Generation Biphosphonates.** Osteoporosis is a common skeletal disease characterized by reduced bone strength and increased risk for fractures. Fragility fractures are associated with serious clinical consequences, including chronic pain, skeletal deformities, loss of independence, and increased mortality. Although osteoporosis is underdiagnosed and undertreated, many who are treated take medication incorrectly or do not continue it long enough to benefit. Measures to prevent osteoporosis include a healthy lifestyle, with regular physical activity, adequate intake of calcium and vitamin D, and avoidance of cigarette smoking and excess alcohol. Fortunately, osteoporotic fractures are preventable. Several guidelines for the prevention, screening, diagnosis, and management for osteoporosis have been established including the new generation of the antiresorptive drugs: biphosphonates. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 521-528, 2009.**

**Key words:** Osteoporosis, prevention, treatment, fractures, vit D, biphosphonates.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οστεοπόρωση είναι μια συνηθισμένη οστική νόσος που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της ποιότητας των οστών με συνέπεια τα αυτόματα κατάγματα. Τα τελευταία έχουν επιδράσεις τόσο στην παραμόρφωση του σκελετού, τον χρόνιο πόνο αλλά και σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα. Η οστεοπόρωση είτε μένει αδιάγνωστη και δεν θεραπεύεται είτε σε κάποιες περιπτώσεις θεραπεύεται με μη σωστή χρήση των φαρμάκων η ακόμη και ελαττωμένη διάρκεια στην χορήγηση τους με αποτέλεσμα ατελή θεραπεία. Γενικά μέτρα πρόληψης της οστεοπόρωσης όπως η κατάλληλη επιλογή διατροφής και άσκησης με προσθήκη ασβεστίου και βιταμίνης D, η διακοπή του καπνίσματος και της περίσσειας αλκοόλ είναι ασφαλώς σημαντικά. Σίγουρα τα οστεοπορωτικά κατάγματα μπορούν να προληφθούν και για τον λόγο αυτό γίνονται συνεχώς πρόοδοι για πιο αποτελεσματικά φαρμακευτικά σκευάσματα με μακροχρόνια και ασφαλή χορήγηση. Μια μεγάλη κατηγορία εξ'αυτών είναι και τα διφωσφονικά νεότερης γενιάς. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 521-528, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Οστεοπόρωση, πρόληψη, θεραπεία, κατάγματα, βιταμίνη D, διφωσφονικά.

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος Ιατρός, Ενδοκρινολογικό Τμήμα ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός", <sup>2</sup> Αν. Διευθυντής, Γ' Παθολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

## BITAMINH D

### I. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Η βιταμίνη D δεν είναι στην ουσία μια πραγματική βιταμίνη, γιατί ως θρεπτικό συμπλήρωμα δεν χρειάζεται σε ανθρώπους οι οποίοι έχουν επαρκή έκθεση στον ήλιο. Όταν κάποιος εκτεθεί σε υπεριώδη ακτινοβολία, το πρόδρομο μόριο της βιταμίνης D, 7-δευδροχοληστερόλη, υφίσταται φωτοχημική επεξεργασία για να παραχθεί το προϊόν, προ-βιταμίνη D, που είναι ένα θερμικά ασταθές μόριο, και που σε διάρκεια 48 ωρών με μια θερμοεξαρτώμενη μοριακή αναδιοργάνωση θα δημιουργήσει την παραγωγή της βιταμίνης D<sup>1</sup>. Εναλλακτικά, το θερμικά ασταθές προϊόν μπορεί να ισομεριστεί σε δύο βιολογικά αδρανή προϊόντα, την λουμινοστερόλη και την ταχυστερόλη. Αυτή η εναλλακτική λύση φωτισομερίωσης εμποδίζει την παραγωγή υπερβολικών ποσοτήτων βιταμίνης D με την παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο. Ο βαθμός μελάγχρωσης του δέρματος, η οποία αυξάνει σε απάντηση προς την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, ρυθμίζει επίσης τη μετατροπή της 7-δευδροχοληστερόλης σε βιταμίνη D ως 1μπλοκάρισμα της διεύθυνσης της υπεριώδους ακτινοβολίας.

Η εναλλακτική πηγή βιταμίνης D είναι η διατροφή. Οι ηλικιωμένοι, και όσοι ζουν στα βόρεια κλίματα πιθανόν αποκτούν το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης D από διαιτητικές πηγές.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D κυριαρχεί σε αυτούς<sup>2</sup> και έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στην οστεοπενία και τον κίνδυνο κατάγματος. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η έλλειψη βιταμίνης D στο ανθρώπινο σώμα, βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή προσβολή, καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>3</sup>. Οι κυριότερες διατροφικές πηγές βιταμίνης D είναι τα εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, ενώ άλλες διαιτητικές πηγές περιλαμβάνουν τον κρόκο, τα ιχθυέλαια, το συκώτι και τα εμπλουτισμένα δημητριακά προϊόντα<sup>4</sup>. Η βιταμίνη D που προέρχεται από φυτικές πηγές είναι με τη μορφή της βιταμίνης D<sub>2</sub>, ενώ αυτή που προέρχεται από ζωικές πηγές είναι υπό τη μορφή της βιταμίνης D<sub>3</sub>. Οι δύο αυτές μορφές είναι ισοδύναμες βιολογικά<sup>5</sup> και ενεργοποιούνται εξίσου αποτελεσματικά από υδροξυλάση στον άνθρωπο.

### ΟΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

#### Υποδοχείς βιταμίνης D και Μηχανισμός δράσης της<sup>6</sup>

Η 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ασκεί τις βιολογικές λειτουργίες του συνδεδεμένη με ένα πυρηνικό υποδοχέα, ο οποίος στη

συνέχεια ρυθμίζει τη μεταγραφή του DNA σε RNA. Η συγγένεια των υποδοχέων για την 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> είναι περίπου τρεις τάξεις μεγέθους υψηλότερη από ότι για άλλους μεταβολίτες της βιταμίνης D. Αν και η 25(OH)D<sub>3</sub> είναι λιγότερο ισχυρή σε μοριακή βάση, η συγκέντρωσή της στον ορό είναι περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη από αυτή της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ωστόσο, η ελεύθερη συγκέντρωση είναι μόνο δύο φορές μεγαλύτερη από εκείνη της 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ως εκ τούτου, υπό κανονικές συνθήκες, είναι απίθανο ότι η 25 (OH) D<sub>3</sub> συνεισφέρει σημαντικά στην ομοιοστασία του ασβεστίου.

#### Μηχανισμός δράσης

- Σύνδεση με τη δεσμευτική πρωτεΐνη της Vit D (DBP) και μεταφορά της στην κυκλοφορία
- Σύνδεση με τον πυρηνικό υποδοχέα VDR (Vitamin D Receptor), ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των στεροειδών/θυρεοειδικών πυρηνικών υποδοχέων και, σχηματίζοντας διμερή με τον RXR (Retinoid X Receptor), επάγει ή αναστέλλει τη γονιδιακή έκφραση, μέσω των VDREs (Vitamin D – Responsive Elements) με τη συναγωνιστική ή την ανασταλτική δράση άλλων παραγόντων (co-activators ή co-repressors)

Ο πολυμορφισμός των VDRs μπορεί να σχετίζεται με χαμηλή BMD (BsmI) αλλά και διαφορετική δράση στα όργανα στόχους (*TaqI*, *FokI*). Η λειτουργική σημασία των Single-nucleotide polymorphisms (SNP) δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Φαίνεται ότι τα ανάλογα VitD ενδεχομένως εκμεταλλεύονται την ποικιλομορφία στη σύνδεση και δράση των VDRs.

*Τα άτομα που κινδυνεύουν περισσότερο από έλλειψη βιταμίνης D είναι:*

- Τα βρέφη που η διατροφή τους βασίζεται αποκλειστικά στο μητρικό θηλασμό.
- Τα βρέφη που λαμβάνουν καθημερινά λιγότερο από 2 φλιτζάνια γάλατος ενισχυμένου σε βιταμίνη D.
- Άνθρωποι με σκούρο χρώμα δέρματος.
- Όσοι έχουν πολύ περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία.
- Ασθενείς με παθήσεις που χαρακτηρίζονται από σύνδρομο δυσαπορρόφησης: Παγκρεατίτιδα, κυστική ίνωση, κοιλιοκάκη. Επίσης ασθενείς που λόγω κάποιας νόσου, έχουν υποβληθεί σε μερική εντερεκτομή ή άλλες γαστρεντερικές εγχειρήσεις (π.χ γαστρικό by-pass).
- Ασθενείς με ηπατικές ή νεφρικές παθήσεις ή ασθένειες του μεταβολισμού με έλλειψη κάποιου ενζύμου.
- Παχύσαρκοι
- Άνθρωποι που ζουν στο βόρειο ημισφαίριο κατά

τους χειμερινούς μήνες

Για τους λόγους αυτούς έχει γίνει πρόσφατη επίσημη πρόταση μέσω του NOF(National Osteoporosis Foundation) σχετικά με την πρόσληψη vitD και Ca.

### NOF: CALCIUM AND VITAMIN D RECOMMENDATIONS

#### ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΙ

##### ΑΣΒΕΣΤΙΟ(ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ)

##### Vitamin D (ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ)

|             |          |        |
|-------------|----------|--------|
| 1 - 3 ΕΤΩΝ: | 500 mg,  | 400 IU |
| 4 - 8 ΕΤΩΝ: | 800 mg,  | 400 IU |
| 9-18 ΕΤΩΝ:  | 1,300 mg | 400 IU |

#### ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΡΕΣ

##### ΑΣΒΕΣΤΙΟ(ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ)

##### Vitamin D (ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ)

|                  |          |             |
|------------------|----------|-------------|
| 19 ΕΩΣ 49 ΕΤΩΝ   | 1,000 mg | 400-800 IU  |
| 50 ΕΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΩ: | 1,200 mg | 800-1000 IU |

#### ΕΓΚΥΕΣ ΚΑΙ ΣΕ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

##### 18 ΕΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΤΩ

ΑΣΒΕΣΤΙΟ(ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ): 1,300 mg Vitamin D (ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ): 400-800 IU

##### 19 ΕΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΩ

ΑΣΒΕΣΤΙΟ (ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ): 1,000 mg Vitamin D (ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ): 400-800 IU

Ο έλεγχος για έλλειψη –ανεπάρκεια της vitD γίνεται με την μέτρηση της 25(OH)D και όχι της 1,25-διυδροξυvit D. Αποτελεσματική προστασία στα οστά φαίνεται να έχουν τιμές 25(OH)D >75 nmol/L ή >30 ng/mL.

Τα κυκλοφορούντα σκευάσματα της vitD και των αναλόγων της στην χώρα μας είναι τα παρακάτω<sup>7</sup>: Ergocalciferol (D<sub>2</sub>): Sterogyl or.dr. & Ostelin inj. Sol. Calcifediol [25(OH)D]: Dedrogyl or.dr.

Cholecalciferol (D<sub>3</sub>): σε συνδυασμό με ασβέστιο (π.χ. Ideos, Calcioral D<sub>3</sub>, Calvidin, natecal-D3, κλπ) συνήθως 400IU D<sub>3</sub> /δισκίο

Calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]: Calcitriol caps 0,25 & 0,5μg Alfacalcidol [1α(OH)D<sub>1</sub>]: One-Alpha caps 0,25 & 0,5μg και or.sol. & inj. sol.

Υπάρχουν ποικίλες μελέτες που σχετίζουν την επαρκή πρόσληψη αναλόγων της vitD με ελάττωση του κινδύνου των μη σπονδυλικών καταγμάτων, των καταγμάτων ισχίου καθώς και την αύξηση της οστικής πυκνότητας.

Από τα νεώτερα βιβλιογραφικά δεδομένα η vitD:

- σε συνδυασμό με σωστή πρόσληψη ασβεστίου ελαττώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων<sup>8</sup>.

- μεγαλύτερες δόσεις VitD είναι ποιο αποτελεσματικές. Η VitD σε δόση 700-800 IU/d μείωσε το σχετικό κίνδυνο κατάγματος ισχίου κατά 26% και όλων των μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 23% σε σχέση με το placebo, ενώ η χορήγηση 400 IU/d δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά<sup>9</sup>.
- η χορήγηση VitD δεν επιδρά στην ελάττωση των καταγμάτων ισχίου καθώς και των σπονδυλικών παρά μόνο αν υπάρχει ταυτόχρονα η αναγκαία πρόσληψη ασβεστίου<sup>10,11</sup>.
- ανεπάρκεια 25(OH)D και 1,25-dihydroxyvitamin D δύναται να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, θάνατο από καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>12</sup>.
- ανεπάρκεια 25(OH)D μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση Σ.Δ2 όπως π.χ με διαταραχή ανοχής γλυκόζης μπορεί να καθυστερήσουν την εξέλιξη προσλαμβάνοντας ικανές ποσότητες συμπληρωμάτων vitD και ασβεστίου<sup>13</sup>
- ανεπάρκεια 25(OH)D σχετίζεται με την περιοδική νόσο και αυξημένη επίπτωση σε διάφορα είδη καρκίνου<sup>14</sup>.

### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

- αυξημένος ρυθμός οστικής απώλειας περί/μετεμμηνοπαυσιακά (αυξημένοι δείκτες οστικού μεταβολισμού)
- BMD : T-score < -2.5 (απουσία παραγόντων κινδύνου)
- BMD : T-score < -1,5 (>1 παράγοντες κινδύνου) ηλικία > 70 έτη & παράγοντες κινδύνου

### ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΝΕΟΤΕΡΗΣ ΓΕΝΙΑΣ

#### Α. ΓΕΝΙΚΑ

Ο ακρογωνιαίος λίθος στην θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης εδώ και χρόνια είναι τα διφωσφονικά. Παλαιότερης γενιάς διφωσφονικά όπως η ετινδρονάτη (ostopor) τείνουν να αντικατασταθούν από νεότερης γενιάς (αμινοδιφωσφονικά) καθώς παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντικαταγματική δράση και καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών που παίρνει μεγάλο ρόλο στην θεραπεία. Τα νεώτερα αυτά αμινοδιφωσφονικά είναι η αλενδρονάτη, η ριζενδρονάτη, η ιβανδρονάτη και το ζολενδρονικό οξύ.

Τα διφωσφονικά αναστέλλουν την αυξημένη αποδόμηση και απώλεια

ασβεστίου από τα οστά (αναστέλλουν την οστική απορρόφηση). Αν και υπάρχουν ομοιότητες με το

πυροφωσφορικό άλας, ο δεσμός φωσφόρος – οξυγόνο – φωσφόρος αντικαταστάθηκε από το δεσμό φωσφόρος – άνθρακας – φωσφόρος και προστέθηκαν δύο πλευρικές αλυσίδες, η R1 και η R2. Η αλληλουχία φωσφόρος – άνθρακας – φωσφόρος, δρα ως οστικό άγκιστρο αναγκαίο για την σύνδεση με τον υδροξυαπατίτη των οστών. Η αλυσίδα R1 όταν περιλαμβάνει ένα υδροξύλιο βελτιώνει τη σύνδεση με τον υδροξυαπατίτη. Δεσμεύοντας τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, τους καθιστούν ανθεκτικούς στην ενζυματική αποδόμηση που προκαλούν οι οστεοκλάστες. Η αλυσίδα R2 είναι αυτή που καθορίζει την αποτελεσματικότητα του μορίου<sup>15</sup>.

Η ισχύς σύνδεσης με τον υδροξυαπατίτη είναι περίπου 1000 για την αλνδρονάτη, 10000 για την ιβανδρονάτη και την ριζενδρονάτη και >10000 για την ζολενδρονάτη<sup>18</sup>.

Οι μεταβολές που επιφέρονται στους οστεοκλάστες σχετίζονται με την λειτουργία τους την διαφοροποίηση αλλά και την απορροφητική ικανότητά τους και έχουν σαν τελικό στόχο την απόπτωσή τους, επιβραδύνοντας τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής. Με αυτό τον τρόπο αυξάνει η οστική μάζα και αντοχή και κατά συνέπεια ελαττώνονται τα οστεοπορωτικά κατάγματα

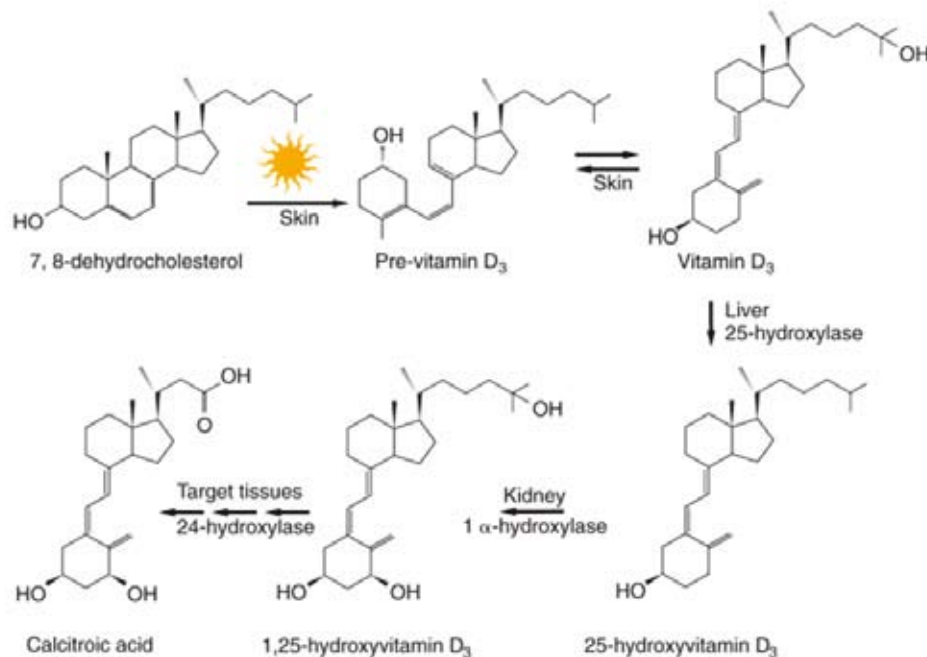
Ο μηχανισμός της αντιοστεοκλαστικής δράσης των αμινοδιφωσφονικών φαίνεται ότι αφορά στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού<sup>16</sup>. Πιθανώς, ανα-

στέλλουν είτε την παραγωγή του φαρνεσυλίου και του γερανυλγερανυλίου, είτε την εισαγωγή τους στο μόριο των πρωτεϊνών, δηλαδή αναστέλλουν την πρενυλίωση των G πρωτεϊνών Ras, Rho, Rac και Rab.<sup>15</sup> Τα πρενυλιωμένα αυτά ένζυμα ρυθμίζουν σημαντικές λειτουργίες των οστεοκλαστών, όπως είναι η μορφολογία των κυττάρων, η πτύχωση των μεμβρανών και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση). Με τον τρόπο αυτό ο οστεοκλάστης οδηγείται σε κατάσταση μη λειτουργικότητας, με τελικό στάδιο τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση)<sup>17</sup>. Η χορήγηση τους ενδείκνυται σε ασθενείς με οστεοπενία ή οστεοπόρωση ενώ είναι κατάλληλα τόσο για γυναίκες όσο και για άντρες. Τα διφωσφονικά χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία άλλων ασθενειών, όπως η οστική νόσος του Paget.

## ΜΕΘΟΔΟΙ-ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Η ανάγκη για καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στην μακροχρόνια αντιοστεοπορωτική θεραπεία οδήγησε στην παρατήρηση η χορήγηση αλνδρονάτης σε εβδομαδιαία βάση (σε δόση αθροιστική της καθημερινής) επέτρεπε τη συσσώρευση του φαρμάκου στην οστική επιφάνεια στα ίδια τελικά επίπεδα με την καθημερινή χορήγηση.<sup>19</sup>

Έτσι σήμερα τα νεότερης γενιάς διφωσφονικά από του στόματος μπορεί να χορηγούνται είτε σε εβδομα-



Σχήμα 1.



διαία χορήγηση, είτε σε μηνιαία, σε δόσεις μεγαλύτερες του αθροίσματος της καθημερινής<sup>20</sup>, ενώ σε ενδοφλέβια χορήγηση κάθε τρίμηνο ή ανά έτος.<sup>21,22</sup>

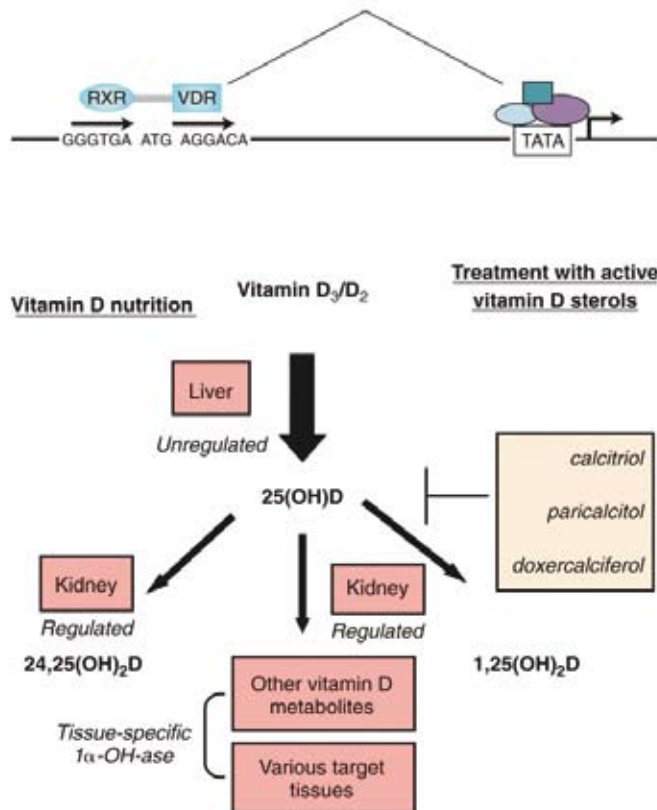
Στον πίνακα 1 φαίνεται η δοσολογία, ο τρόπος χορήγησης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κυκλοφορούντων στην χώρα μας διφωσφονικών ενώ παρατίθεται και η επίσημη (FDA) ένδειξη τους.

Όσον αφορά την λήψη των από του στόματος διφωσφονικών πρέπει να γίνει ιδιαίτερη μνεία στον τρόπο λήψης από τους ασθενείς. Συγκεκριμένα τα δισκία πρέπει πάντα να λαμβάνονται μία ώρα πριν από το πρωινό γεύμα (χωρίς προηγουμένως να έχουν ληφθεί τροφή ή υγρά), με ένα γεμάτο ποτήρι νερό και ο ασθενής δεν πρέπει να ξαπλώσει για μία ώρα μετά τη λήψη του δισκίου. Στην ενδοφλέβια χορήγηση απαραίτητη είναι η προηγούμενη ενυδάτωση του ασθενούς και η επαρκής κάλυψη

Η πιο σοβαρή όχι όμως ιδιαίτερα συχνή (1/100000 οστεοπορωτικών ασθενών)<sup>26</sup> ανεπιθύμητη παρενέργεια των διφωσφονικών είναι η οστεονέκρωση της γνάθου (ειδικότερα σε ασθενείς με κακοήθειες)<sup>23,24,25</sup>. Για τον λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα.

πριν από την έναρξη της χρήσης των Διφωσφονικών

- πλήρης οδοντιατρική, στοματολογική και ακτινογραφική αξιολόγηση του ασθενούς
- ολοκλήρωση όλων των απαραίτητων οδοντιατρικών εργασιών (εμφράξεις, Ε.Θ., κλπ) και επεμβάσεων (εξαγωγές κλπ).
- έλεγχος εφαρμογής τεχνητών οδοντοστοιχιών – αναγόμωση με μαλακά υλικά.
- εκπαίδευση του ασθενούς (σωστή στοματική υγιεινή – αναφορά συμπτωμάτων στον ιατρό)
- μετά την έναρξη της χρήσης των Διφωσφονικών
- τακτικός έλεγχος της στοματικής κοιλότητας.
- διατήρηση εξαιρετικής στοματικής υγιεινής – προσεκτικός περιοδοντικός καθαρισμός
- τακτικός έλεγχος και αναπροσαρμογή των τεχνητών οδοντοστοιχιών
- αποφυγή κάθε είδους χειρουργικών επεμβάσεων στο στόμα (π.χ. σε περίπτωση εμφάνισης οδοντικής λοίμωξης, αποστήματα).



Σχήμα 2.

| Διφωσφονικό  | ένδειξη  | Οδός χορήγησης             | δοσολογία   | Ανεπιθύμητες ενέργειες                                     |
|--------------|--|----------------------------|---|--|
| Αλενδρονάτη  | Θεραπεία οστεοπόρωσης- πρόληψη σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου  | Από το στόμα               | 10 mg /μέρα ή 70 mg /εβδ.   | Από το γαστρεντερικό κυρίως                                |
| Ριζενδρονάτη | Θεραπεία οστεοπόρωσης- πρόληψη σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου σε γυναίκες και άντρες   | Από το στόμα               | 5 mg /μέρα ή 35 mg /εβδ. ή 75 mgx2 μέρες/μήνα ή 150 mg/μήνα (U.S.A) | Από το γαστρεντερικό κυρίως                                |
| Ιβανδρονάτη  | Θεραπεία οστεοπόρωσης- πρόληψη σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου σε γυναίκες και άντρες   | Από το στόμα ή ενδοφλεβίως | 3 gr i.v ή 150 mg/μήνα  | Από το γαστρεντερικό κυρίως                                |
| Ζολενδρονικό | Θεραπεία οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά και στους άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, περιλαμβανομένων αυτών με ένα πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας. | ενδοφλεβίως                | 5 mg/έτος   | -παροδική υπασβεστιαμία<br>-γριππώδες σύνδρομο<br>-πυρετός |

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σκοπός της χρήσης διφωσφονικών είναι

- η μείωση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής.
- η αύξηση της οστικής μάζας και η διατήρηση της ποιότητας του οστού.
- η ελάττωση της συχνότητας των καταγμάτων.

Πλήθος μελετών κατακλύζουν τον ιατρικό κόσμο τα τελευταία έτη υποστηρίζοντας τον παραπάνω σκοπό.

Σχετικά με τη μείωση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής υπάρχουν μελέτες που δεν αναδεικνύουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αλενδρονάτης και ριζενδρονάτης (FACT STUDY),<sup>27</sup> ούτε μεταξύ αλενδρονάτης και ιβανδρονάτης (MOTION STUDY),<sup>28</sup> αλλά και άλλες<sup>30,31,32</sup> που δείχνουν ότι όλα τα διφωσφονικά ελαττώνουν τους δείκτες οστικής απορρόφησης (πχ CTX ορού) και οστικής παραγωγής (πχ P1NP ορού) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (π.χ μελέτη MOBILE για ιβανδρονάτη)<sup>29</sup>.

Η αύξηση της οστικής μάζας επιτυγχάνεται από όλα τα χρησιμοποιούμενα διφωσφονικά χωρίς σημαντικές στατιστικές διαφορές. Συγκεκριμένα μετά 2ετή διαλείπουσα χορήγηση: για την αλενδρονάτη η αύξηση της οστικής μάζας για

την ΟΜΣΣ ήταν 6,8% και 4,1% στο ισχίο.<sup>33</sup> για την ριζενδρονάτη η αύξηση της οστικής μάζας για την ΟΜΣΣ ήταν 4,7% και 3% στο ισχίο<sup>34</sup>. για την ιβανδρονάτη η αύξηση της οστικής μάζας για την ΟΜΣΣ ήταν 6,6% και 4,2% στο ισχίο<sup>29</sup>. για το ζολενδρονικό η αύξηση της οστικής μάζας στο ισχίο ήταν 4,7%<sup>35</sup>.

Στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων το ζολενδρονικό είχε τα μεγαλύτερα ποσοστά (70% μείωση)<sup>36</sup> και η ιβανδρονάτη (ημερήσια χορήγηση 62% μείωση, διαλείπουσα χορήγηση 50% μείωση), ενώ για την αλενδρονάτη (FIT 1,2 STUDIES) και την ριζενδρονάτη (VERT STUDY) στηριζόμαστε μόνο σε μελέτες συνεχούς και όχι διαλείπουσας χορήγησης που επίσης δείχνουν μείωση του κινδύνου εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων.<sup>37,38,39</sup>

Σημαντικά όμως οφέλη στην ποιότητα ζωής των ασθενών με οστεοπόρωση αποτελεί και η μείωση των μη-σπονδυλικών καταγμάτων (ισχίου, Colles, κατάγματα πυέλου) που επιτυγχάνεται με την χρήση των διφωσφονικών. Μια μεγάλη πρόσφατη μελέτη (VIBE study) 64,000 ατόμων που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά σύγκρινε την αλενδρονάτη την ρισενδρονάτη και την

ιβανδρονάτη ως προς την συχνότητα των καταγμάτων σε οποιαδήποτε θέση. Η στατιστική σύγκριση δεν απέδωσε διαφορές μεταξύ των τριών φαρμάκων.<sup>40</sup>

Στην ελάττωση των καταγμάτων ισχίου σχεδόν όλα τα χορηγούμενα διφωσφονικά (πλην της ιβανδρονάτης) έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από το εικονικό φάρμακο όπως φαίνεται στον πίνακα<sup>36,41</sup> που ακολουθεί:

| ΜΕΙΩΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΙΣΧΙΟΥ |                      |
|--------------------------|----------------------|
| ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ              | 37-55%               |
| ΡΙΣΕΝΔΡΟΝΑΤΗ             | 26%                  |
| ΙΒΑΝΔΡΟΝΑΤΗ              | Δεν υπάρχουν μελέτες |
| ΖΟΛΕΝΔΡΟΝΙΚΟ             | 30-41%               |

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα διφωσφονικά σίγουρα μέχρι σήμερα αποτελούν την πρώτη επιλογή στην θεραπεία και πρόληψη της οστεοπόρωσης. Η χορήγηση τους είναι ασφαλής εάν βέβαια τηρηθούν οι ενδείξεις και τα πλεονεκτήματά τους μεγάλα. Πλήθος μελετών για νέες θεραπείες της οστεοπόρωσης υπάρχει στην ιατρική βιβλιοθήκη στο διαδίκτυο. Το Denosumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL), αναστολείς καθεψίνης, η Bazedoxifene (νέο SERM), αναστολείς της integrin, αναστολείς του receptor activator of NF-Kappa B, αναστολείς της c-src kinase κ.α.

Μέχρι να ολοκληρωθούν οι κλινικές δοκιμές οι οποίες πρέπει να έχουν διάρκεια 18-24 μήνες και να υπάρξουν μελέτες 5-ετείς για την εκτίμηση της ασφάλειας αλλά και της μακροχρόνιας διατήρησης του αντικαταγματικού αποτελέσματος των φαρμάκων τα διφωσφονικά θα αποτελούν αναπόσπαστο εργαλείο στα χέρια των ειδικών για την οστεοπόρωση.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 289:8-28.
- Thomas M, Demay M. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(3):611-627.
- Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2008;10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
- Hamrick I, Counts SH. Vitamin and mineral supplements. *Prim Care* 2008; 35(4):729-47.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):677-81.
- Carlberg C, Seuter S. The vitamin D receptor. *Dermatol Clin* 2007;25(4):515-23.
- ΕΟΦ 2003.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis, *Lancet* 2007;370:657-666.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257-2264.
- Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3
- Boonen S, Lips P, Bouillon R et al. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1415-23.
- Pilz S, März W, Wellnitz B et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3927-35.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2017-29.
- Michaud DS, Liu Y, Meyer M et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008 Jun;9(6):550-8.
- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:367-401.
- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000 Apr;21(2):115-37.
- Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. Academic Press, San Diego, 2000.
- Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:654-61.
- Bone HG, Adami S, Rizzoli R et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther*. 2000;22(1):15-28.
- Papapoulos, Schimmer. Changes in bone remodelling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:853-8.
- Croom KF, Scott LJ. Intravenous ibandronate: in the treatment of osteoporosis. *Drugs*. 2006;66(12):1593-601; discussion 1602-3.
- Chen T, Berenson J, Vescio R et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J Clin Pharmacol*. 2002

- Nov;42(11):1228-36.
23. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
  24. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-93.
  25. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006 Jun;7(6):508-14.
  26. Khan A. Osteonecrosis of the jaw: new developments in an old disease. *J Rheumatol* 2008;35(4):547-9.
  27. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Mineral Res* 2005;20(1):141-51.
  28. Miller PD, Epstein S, Sedarati F et al. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res* 2008;24:207-13.
  29. Reginster JY. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):654-61.
  30. Bonnick S. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7): 2631-7.
  31. Byrjalsen I. Bone turnover and bone collagen maturation in osteoporosis: effects of antiresorptive therapies. *Osteoporos Int* 2008;19(3):339-48.
  32. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799-1809.
  33. Rizzoli R. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):1988-96.
  34. Harris ST. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):757-64.
  35. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799-809.
  36. Black DM. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
  37. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3109-15.
  38. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
  39. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344-52.
  40. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):399-428.
  41. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P et al. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: Evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2008;62(1):164-5.



## ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Συντονιστής: Ι Αποστολίδης\*

### Μεταμοσχεύσεις με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας

Ι Μπαλαδάκης

#### SUMMARY

**BALTADAKIS I. Stem Cell Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning Regimens.** The recognition of the role of donor immune system in disease control has led in the design of allogeneic stem cell transplants with reduced intensity conditioning regimens. The underlying principle in reduced intensity transplantation is replacement of the cytotoxic activity of conditioning by the immune effect of the graft. By use of reduced intensity conditioning regimens, allogeneic stem cell transplantation has become feasible in older patients or patients with comorbidities, which are not eligible for conventional myeloablative therapy. The optimal source of the graft is peripheral blood either from related or volunteer donors. Engraftment is also achieved by the infusion of unrelated umbilical cord blood. Hematologic malignancies are the main indication of reduced intensity stem cell transplants, while their application in solid tumors remains experimental. Outcomes are superior in indolent malignancies which are susceptible to the immunologic graft-versus-tumor effect, such as chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, and mantle cell lymphoma. Encouraging results have been reported in Hodgkin's lymphoma patients with relapse after autologous transplant. Reduced intensity transplantation in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia is associated with significant reduction in transplant-related mortality, albeit at the price of increased risk of relapse. Tandem autologous and reduced intensity allogeneic stem cell transplantation has been studied mainly in multiple myeloma, but has not proved superior to autologous transplant. Critical unresolved issues in reduced intensity transplantation include the close association of immune antitumor effect with graft-versus-host disease, delayed immune reconstitution, and higher incidence of relapse. The role of reduced intensity conditioning needs to be defined by disease-specific, prospective, randomized trials with direct comparison to myeloablative regimens.. **Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 529-536, 2009.**

**Key words:** Reduced intensity conditioning, Non-myeloablative conditioning, Allogeneic stem cell transplantation.

\* Επιμελητής Α', Αιματολογικό Τμήμα-Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»  
Επιμελητής Α', Αιματολογικό Τμήμα-Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναγνώριση του ρόλου του ανοσιακού συστήματος του δότη στον έλεγχο της νόσου οδήγησε στο σχεδιασμό μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών κυττάρων με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας. Βασική αρχή αυτών των μεταμοσχεύσεων είναι η αναπλήρωση της κυτταροτοξικής δράσης του σχήματος προετοιμασίας με την ανοσολογική δράση του μοσχεύματος. Τα μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας καθιστούν εφικτή την αλλογενή μεταμόσχευση σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και σε ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας, που δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μυελοαφανιστική θεραπεία. Ως πηγή του μοσχεύματος προτιμάται το περιφερικό αίμα από συμβατό συγγενή ή εθελοντή δότη, αλλά είναι εφικτή η εγκατάσταση του μοσχεύματος και με τη χρήση μη συγγενικού ομφαλοπλακουντιακού αίματος. Η κύρια θεραπευτική ένδειξη των αλλογενών μεταμοσχεύσεων με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας είναι οι αιματολογικές κακοήθειες, ενώ η εφαρμογή τους στους συμπαγείς όγκους παραμένει σε πειραματικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά σε μη επιθετικά νοσήματα που παρουσιάζουν ευαισθησία στην ανοσολογική δράση του μοσχεύματος, όπως στη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, στα οζώδη λεμφώματα και στο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin που παρουσιάζουν υποτροπή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση. Η χρήση μειωμένης έντασης σχημάτων προετοιμασίας στις μεταμοσχεύσεις ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία μυελογενή λευχαιμία συμβάλλει στη σημαντικά στη μείωση της θνητότητας από τη μεταμόσχευση, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής. Η διαδοχική αυτόλογη και αλλογενής μεταμόσχευση με μειωμένης έντασης σχήμα προετοιμασίας έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στο πολλαπλό μυέλωμα, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι υπερέχει έναντι της αυτόλογης μεταμόσχευσης. Σημαντικά προβλήματα προς επίλυση στις μεταμοσχεύσεις με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας είναι η στενή συσχέτιση της αντινεοπλασματικής δράσης με την εμφάνιση νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), η καθυστερημένη ανοσιακή αποκατάσταση και η υψηλή συχνότητα υποτροπής. Η θέση των μειωμένης έντασης σχημάτων προετοιμασίας χρειάζεται να καθορισθεί κατά νόσημα με προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες σε σύγκριση με τα μυελοαφανιστικά σχήματα. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 529-536, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας, Μη μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας, Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπευτική αρχή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ) έχει τροποποιηθεί σημαντικά μέσα στην τελευταία δεκαετία. Η μεταμόσχευση εφαρμόστηκε αρχικά ως μέθοδος διάσωσης του μυελού των οστών ώστε να καταστεί δυνατή η χορήγηση υψηλής δόσης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας με σκοπό την εκρίζωση της λευχαιμίας. Ωστόσο, η θεωρία ότι το αλλογενές μόσχευμα αποτελεί απλά κυτταρικό αντίδοτο στη μυελοαφανιστική θεραπεία έχει αποδειχθεί πλέον ότι είναι ανεπαρκής για την ερμηνεία του θεραπευτικού μηχανισμού της μεταμόσχευσης. Η βασική παρατήρηση που συντέλεσε στην αλλαγή του θεραπευτικού προτύπου της αλλογενούς μεταμόσχευσης ήταν η αναγνώριση ότι σε

πολλές περιπτώσεις οι μακρές υφέσεις οφείλονται όχι τόσο στην ένταση του σχήματος προετοιμασίας, αλλά στο διαρκή έλεγχο της κακοήθειας από το ανοσιακό σύστημα του δότη. Η αρχή αυτή οδήγησε στο σχεδιασμό μεταμοσχεύσεων με σταδιακή ελάττωση της έντασης του σχήματος προετοιμασίας, στις οποίες η μειωμένη δόση αντισταθμίζεται από την εκμετάλλευση της ανοσολογικής δράσης του μοσχεύματος. Τα σχήματα που έχουν δοκιμασθεί στις μεταμοσχεύσεις αυτές χαρακτηρίζονται είτε ως μη μυελοαφανιστικά είτε ως μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας.

Ένας από τους κύριους περιορισμούς στην εφαρμογή της αλλογενούς μεταμόσχευσης είναι η μη αιματολογική τοξικότητα των σχημάτων προετοιμασίας υψηλής δόσης, που είναι απαγορευτική σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών. Η διάμεση δε ηλικία εμφάνι-

σης των περισσότερων νοσημάτων που έχουν ένδειξη μεταμόσχευσης υπερβαίνει το όριο αυτό. Το βασικό πλεονέκτημα, λοιπόν, των σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης έντασης είναι ότι καθιστούν εφικτή τη μεταμόσχευση σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας καθώς και σε ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας. Σύμφωνα με τα στοιχεία του CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) για την περίοδο 2005-2006, στο 40% περίπου των αλλογενών μεταμοσχεύσεων χρησιμοποιούνται πλέον μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας.

### Μη μυελοαφανιστικά ή μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας

Διάφορα μη μυελοαφανιστικά ή μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας έχουν μελετηθεί σε αιματολογικές και μη αιματολογικές κακοήθειες. Κατά κανόνα περιλαμβάνουν ένα ανάλογο πουρίνης (κυρίως φλουνταραμπίνη), σε συνδυασμό με έναν αλκυλιούντα παράγοντα (βουσουλφάνη σε δόση  $\leq 8$  mg/kg ή μελφαλάνη 100-140 mg/kg) ή με χαμηλή δόση ολοσωματικής ακτινοβολίας (TBI, 200 cGy)<sup>1</sup>. Κοινή συνιστώσα όλων των σχημάτων είναι η ανοσοκαταστολή, δηλαδή η καταστολή της ανοσιακής αντίδρασης του ξενιστή έναντι του μοσχεύματος (host-versus-graft, HVG), που είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί η εγκατάσταση του μοσχεύματος. Τα μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας έχουν επίσης σε κάποιο βαθμό κυτταροτοξική δράση έναντι του όγκου, σε αντίθεση με τα μη μυελοαφανιστικά που προκαλούν σχεδόν αποκλειστικά ανοσοκαταστολή. Δεδομένου ότι ακόμη και χαμηλής έντασης σχήματα προετοιμασίας μπορούν να οδηγήσουν τελικά στην εκρίζωση της αιμοποίησης του λήπτη, ο όρος «μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας (ΜΕΣΠ)» χρησιμοποιείται γενικά για το χαρακτηρισμό των μεταμοσχεύσεων αυτού του τύπου<sup>2</sup>. Σε ορισμένα σχήματα προετοιμασίας το σκέλος της ανοσοκαταστολής ενισχύεται με την προσθήκη αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης (ATG) ή του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του CD52 (alemtuzumab, CAMPATH-1H). Οι παράγοντες αυτοί, ιδιαίτερα το CAMPATH-1H, παραμένουν σε δραστικά επίπεδα για αρκετές ημέρες μετά τη μεταμόσχευση προκαλώντας έτσι λύση των λεμφοκυττάρων του μοσχεύματος in vivo και σημαντική μείωση της συχνότητας της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft-versus-host disease, GVHD). Για την πρόληψη της GVHD αλλά και τη διευκόλυνση της εγκατάστασης του μοσχεύματος, χορηγείται πάντοτε ανοσοκατασταλτική αγωγή μετά τη μεταμόσχευση με αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή tacrolimus), κατά κανόνα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή mycophenolate mofetil.

### Ο μηχανισμός της ανοσολογικής δράσης του μοσχεύματος

Διάφορες παρατηρήσεις οδήγησαν στην αναγνώριση της σημασίας των ανοσολογικά δραστικών κυττάρων που περιέχονται στο μόσχευμα, τόσο για την επιτυχή εγκατάσταση του μοσχεύματος όσο και για τον έλεγχο της κακοήθειας. Η πιο άμεση απόδειξη της αντινεοπλασματικής δράσης του μοσχεύματος (graft-versus-tumor effect, GVT) είναι η δυνατότητα επίτευξης ύφεσης με εγχύσεις λεμφοκυττάρων του δότη (donor lymphocyte infusions, DLI) σε υποτροπή της λευχαιμίας μετά τη μεταμόσχευση<sup>3</sup>. Στις μεταμοσχεύσεις με συμβατικά σχήματα προετοιμασίας έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η εμφάνιση της GVHD συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής της λευχαιμίας. Αντίθετα, η συχνότητα της υποτροπής είναι μεγαλύτερη στις μεταμοσχεύσεις από μονογενή δίδυμο αδελφό ή όταν γίνεται αφαίρεση των T-λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα<sup>4</sup>. Η αφαίρεση των T-κυττάρων συνεπάγεται εξάλλου μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας και απόρριψης του μοσχεύματος. Εφόσον, λοιπόν, τα ανοσιακά κύτταρα του δότη είναι ικανά να ευοδώσουν την εγκατάσταση του μοσχεύματος και να προκαλούν ύφεση της κακοήθειας, καθίσταται δυνατή η μείωση της έντασης του σχήματος προετοιμασίας με σκοπό τη βελτίωση της τοξικότητας.

Στις μεταμοσχεύσεις με μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας επικρατεί άμεσα η αιμοποίηση του δότη, επιτυγχάνεται δηλαδή πλήρης χιμαιρισμός. Αντίθετα, στις μεταμοσχεύσεις με ΜΕΣΠ μεσολαβεί συνήθως μια περίοδος μεικτού χιμαιρισμού<sup>5</sup>. Η επίτευξη πλήρους χιμαιρισμού δότη μπορεί να ενισχυθεί με τη χορήγηση DLI, υποδηλώνοντας έτσι ότι η δράση του μοσχεύματος έναντι της αιμοποίησης του ξενιστή αποτελεί βασικό μηχανισμό στις μεταμοσχεύσεις αυτές<sup>6</sup>. Η ανοσολογική δράση του μοσχεύματος έναντι της αιμοποίησης και έναντι της κακοήθειας φαίνεται ότι αναπτύσσονται ταυτόχρονα, οφείλονται δε κατά κανόνα στην αναγνώριση από τα T-λεμφοκύτταρα ελασσόνων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας που εκφράζονται στα αιμοποιητικά κύτταρα. Από τη διαφορική έκφραση των αντιγόνων αυτών στα αιμοποιητικά και στα επιθηλιακά κύτταρα καθορίζεται εάν η GVT δράση συνδυάζεται με την εμφάνιση της GVHD ή εάν είναι ανεξάρτητη από αυτήν<sup>2</sup>. Η συσχέτιση μεταξύ της GVHD και της αντινεοπλασματικής δράσης διαπιστώνεται από αρκετές μελέτες<sup>7,8</sup>. Υπάρχουν ακόμη ενδείξεις ότι η GVT είναι ισχυρότερη στις μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς δότες λόγω συχνότερων αντιγονικών διαφορών<sup>9</sup>. Σπανιότερα η GVT προκαλείται από ενεργοποίηση των T-κυττάρων έναντι αντιγόνων με

ειδική έκφραση στα κύτταρα του όγκου, όπως της πρωτεΐνης BCR-ABL και της πρωτεΐνης 3<sup>2</sup>.

Βασικό μειονέκτημα της GVT είναι ότι για την ανάπτυξη της απαιτείται αξιόλογο χρονικό διάστημα (1-12 μηνών) από τη μεταμόσχευση ή τη χορήγηση DLI. Σε επιθετικές κακοήθειες με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού η εκδήλωση της GVT αναιρείται από την εξέλιξη της νόσου. Τα νεοπλασματικά νοσήματα διαφέρουν επίσης ως προς την ευαισθησία τους στην GVT, ανάλογα με το βαθμό έκφρασης επιφανειακών αντιγόνων και συνδιεγερτικών μορίων<sup>2</sup>. Κατά συνέπεια, η ανοσολογική δράση του μοσχεύματος είναι ισχυρή σε ορισμένες κακοήθειες, ιδιαίτερα σε νοσήματα με βραδεία εξέλιξη, ενώ είναι εξαιρετικά ασθενής σε άλλες.

### Είδη δοτών και πηγές του μοσχεύματος

Στις μεταμοσχεύσεις με ΜΕΣΠ το μόσχευμα είναι δυνατό να προέρχεται από οικογενειακούς δότες, συμβατούς μη συγγενείς δότες ή από μη συγγενικό ομφαλοπλακουντιακό αίμα.

Η προτιμητέα πηγή μοσχεύματος είναι το περιφερικό αίμα μετά από κινητοποίηση με αυξητικό παράγοντα των κοκκιοκυττάρων (G-CSF). Το περιφερικό αίμα περιέχει δεκαπλάσιο αριθμό T-λεμφοκυττάρων συγκριτικά με το μυελό των οστών, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξάλειψη των υπολειμματικών ανοσολογικά δραστικών κυττάρων του λήπτη και στην εκρίζωση της κακοήθειας. Με τη χορήγηση κινητοποιημένου περιφερικού αίματος από συμβατό αδελφό δότη μετά από μη μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας με χαμηλή δόση TBI και φλουνταραμπίνη, η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος είναι 3%<sup>1</sup>. Παρά την απουσία συγκριτικής μελέτης, η χρήση του μυελού των οστών θεωρείται ότι ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας του μοσχεύματος, ιδιαίτερα στις μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς δότες, λόγω του χαμηλότερου αριθμού T-κυττάρων<sup>10</sup>. Ωστόσο, εκπληκτικά επιτυχής εγκατάσταση του μοσχεύματος παρατηρείται στις μεταμοσχεύσεις μη συγγενικού ομφαλοπλακουντιακού αίματος με μη μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας, παρά τον πολύ χαμηλό αριθμό T-λεμφοκυττάρων στα μοσχεύματα αυτά<sup>11</sup>. Με δεδομένο ότι στις μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος υπάρχει κατά κανόνα ασυμβατότητα σε αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC), φαίνεται ότι από τον περιορισμένο αριθμό T-κυττάρων αναπτύσσεται ισχυρή ανοσολογική δράση του μοσχεύματος έναντι της αιμοποίησης του λήπτη.

Στις μεταμοσχεύσεις με ΜΕΣΠ γίνονται συμπλη-

ρωματικά εγχύσεις λεμφοκυττάρων του δότη όταν δεν επιτυγχάνεται πλήρης χιμαιρισμός με τη διακοπή της ανοσοκαταστολής ή όταν εμφανίζεται υποτροπή της νόσου. Η αποτελεσματικότητα των DLI εξαρτάται από το βαθμό του χιμαιρισμού κατά τη φάση της έγχυσης. Εάν η αναλογία των T-κυττάρων προέλευσης δότη είναι μικρότερη από 10-20%, η διάσωση του μοσχεύματος με τις DLI είναι απίθανη και πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα δεύτερης μεταμόσχευσης με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας<sup>12</sup>.

### Επιπλοκές μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ

#### Τοξικότητα σχήματος προετοιμασίας

Το σημαντικότερο πλεονέκτημα των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ είναι η μείωση της πρώιμης τοξικότητας που σχετίζεται με το σχήμα προετοιμασίας. Η στοματίτιδα απουσιάζει ή είναι ήπια, η δε φλεβοαποφρακτική νόσος (veno-occlusive disease, VOD) του ήπατος εμφανίζεται σπάνια. Η συχνότητα του συνδρόμου ιδιοπαθούς πνευμονίας είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τις μεταμοσχεύσεις με μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας. Έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση του χρόνου νοσηλείας, της διάρκειας της ουδετεροπενίας και των αναγκών μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, ιδιαίτερα με το συνδυασμό φλουνταραμπίνης και χαμηλής δόσης TBI<sup>1</sup>.

#### GVHD και ανοσιακή αποκατάσταση

Κατά τη φάση ανάπτυξης των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ, αναμενόταν ότι ο κίνδυνος της GVHD θα εμφάνιζε σημαντική μείωση λόγω της χαμηλής ιστικής τοξικότητας του σχήματος προετοιμασίας, η οποία πυροδοτεί την αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή μέσω απελευθέρωσης κυτταροκινών. Παρότι αρχικές μελέτες έδειξαν ελαττωμένη συχνότητα οξείας GVHD<sup>13</sup>, η συνολική επίπτωση οξείας και χρόνιας GVHD είναι τελικά παρόμοια με τις συμβατικές μεταμοσχεύσεις, αλλά υπάρχει διαφορά ως προς το χρόνο εμφάνισης της GVHD<sup>2</sup>. Στις μεταμοσχεύσεις με ΜΕΣΠ η έναρξη της οξείας GVHD μπορεί να καθυστερήσει αρκετές βδομάδες ή μήνες, έχει περιγραφεί δε σύνδρομο οξείας GVHD με όψιμη εμφάνιση μετά την ημέρα 100<sup>1</sup>. Η αναμενόμενη συχνότητα της οξείας GVHD βαθμού II-IV είναι 50% και της οξείας GVHD βαθμού III/IV 10-15%<sup>1</sup>. Σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα οξείας GVHD παρατηρείται με τη χρήση CAMPATH-1H στο σχήμα προετοιμασίας (βαθμού II-IV: 5% και 21% σε μεταμοσχεύσεις από συμβατούς αδελφούς ή μη συγγενείς δότες αντίστοιχα)<sup>14,15</sup>. Η συχνή, όμως, χορήγηση



DLI στις περιπτώσεις αυτές αυξάνει τη συνολική επίπτωση της GVHD<sup>6</sup>. Η οξεία GVHD βαθμού II-IV δεν επηρεάζει τη συχνότητα υποτροπής ή εξέλιξης της νόσου, αλλά συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα από τη μεταμόσχευση και μικρότερη επιβίωση. Αντίθετα, η χρόνια GVHD έχει συσχετισθεί με μειωμένη συχνότητα υποτροπής και μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου<sup>8</sup>. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι ενώ η οξεία GVHD επιδρά μόνο στη θνητότητα, η ανάπτυξη χρόνιας GVHD μπορεί να συνδέεται με την GVT δράση.

Η περίοδος της ανοσοανεπάρκειας που ακολουθεί τις μεταμοσχεύσεις με ΜΕΣΠ είναι ανάλογη με αυτήν των συμβατικών μεταμοσχεύσεων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να θεραπεύονται για λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό, μικρόβια και μύκητες. Η ανοσοανεπάρκεια αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα στις μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος<sup>2</sup>.

### Η επίδραση της συνοδού νοσηρότητας στην έκβαση της μεταμόσχευσης

Πέρα από τα φυσιολογικά αποτελέσματα της γήρανσης, η νοσηρότητα και η θνητότητα από τη μεταμόσχευση οφείλεται κατά μεγάλο βαθμό σε προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας των ασθενών, οι οποίοι είναι μεγάλης ηλικίας ή πολυθεραπευμένοι. Ο Δείκτης Συνοδού Νοσηρότητας κατά Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI) μπορεί να προβλέψει τη μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα (non-relapse mortality, NRM) και την επιβίωση μετά από μεταμόσχευση είτε με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας είτε με ΜΕΣΠ. Παρότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ έχουν υψηλότερο CCI και είναι μεγαλύτερης ηλικίας, παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη NRM από τους ασθενείς που μεταμοσχεύονται με μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας<sup>16,17</sup>. Πρόσφατα, αναπτύχθηκε ένας Ειδικός Δείκτης Συνοδού Νοσηρότητας για Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index, HCT-CI), που περιλαμβάνει τις συνοδές καταστάσεις νοσηρότητας που είναι περισσότερο σχετικές με τη μεταμόσχευση. Ο δείκτης αυτός εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία από τον CCI στην πρόβλεψη της NRM και της επιβίωσης. Ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία μυελογενή λευχαιμία που είχαν HCT-CI  $\geq 2$  και μεταμοσχεύθηκαν με ΜΕΣΠ, παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη NRM και ανώτερη επιβίωση συγκριτικά με παρόμοιους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας<sup>18</sup>. Η εκτίμηση

της συνοδού νοσηρότητας με βάση τον HCT-CI είναι πιθανό ότι θα συμβάλει στον καθορισμό της πλέον κατάλληλης έντασης του σχήματος προετοιμασίας ειδικά για κάθε ασθενή.

### Αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ

Τα ΜΕΣΠ δεν έχουν ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα ως κυτταροτοξική θεραπεία και πρέπει κατά κανόνα να χρησιμοποιούνται εφόσον έχει επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος της νόσου. Καθοριστικοί παράγοντες της έκβασης είναι το είδος και η φάση του νοσήματος, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς της μεταμόσχευσης. Οι κακοήθειες που παρουσιάζουν ταχύ ρυθμό πολλαπλασιασμού δεν υπόκεινται εύκολα στον έλεγχο του ανοσιακού συστήματος με τη μεταμόσχευση. Η εκτεταμένη νόσος είναι επίσης περισσότερο ανθεκτική σε σχέση με την υπολειμματική νόσο<sup>2</sup>.

Οι αιματολογικές κακοήθειες είναι ο κύριος θεραπευτικός στόχος των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ. Η ύπαρξη GVT δράσης έχει διαπιστωθεί και σε περιπτώσεις συμπαγών όγκων, ιδιαίτερα στον *καρκίνο νεφρού*. Παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, το όφελος των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ σε ασθενείς με καρκίνο νεφρού είναι περιορισμένο. Αυτό οφείλεται στη μεγάλη διακύμανση του ποσοστού των υφέσεων (8-57%) που είναι κατά κανόνα μερικές, στη νοσηρότητα από τις επιπλοκές της μεταμόσχευσης και στην αναγκαστική επιλογή ασθενών που βρίσκονται σε πολύ προχωρημένη φάση της νόσου. Παρά την ευαισθησία του σε ανοσολογικούς χειρισμούς, το *μελάνωμα* έχει αποδειχθεί εξαιρετικά ανθεκτικό στη μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ<sup>1,2</sup>.

Ιδιαίτερα ικανοποιητικά είναι αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ σε χημειοανθεκτική *χρόνια λεμφογενή λευχαιμία*, στα *οζώδη λεμφώματα* και στο *λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα*<sup>19-21</sup>. Λόγω της ευαισθησίας των νοσημάτων αυτών στη GVT δράση, επιτυγχάνονται υφέσεις σε ποσοστό μέχρι 85% και επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) 50-70% στα 2-4 έτη, ενώ η NRM δεν υπερβαίνει το 15-20%. Στα *επιθητικά μη Hodgkin λεμφώματα* τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ, που γίνονται συνήθως σε φάση υποτροπής μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση, είναι αισθητά κατώτερα (PFS: 38% και NRM: 37%, στα 4 έτη)<sup>20</sup>. Αξιόλογη GVT δράση έχει διαπιστωθεί πρόσφατα στο *λέμφωμα Hodgkin* μετά από μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ και σε συνδυασμό με χορήγηση DLI επί υποτροπής. Τα ποσοστά 4ετούς ολικής επιβίωσης, PFS και NRM ήταν αντίστοιχα 59%, 39% και 24% σε

ομάδα ασθενών που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση<sup>22</sup>. Με δεδομένη την υψηλή θνητότητα της αλλογενούς μεταμόσχευσης με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας, η μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ έχει θέση σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin σε υποτροπή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση.

Η μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) προσφέρει σημαντική ελάττωση της ΝΡΜ, με κόστος όμως την υψηλότερη συχνότητα υποτροπής συγκριτικά με τη συμβατική αλλογενή μεταμόσχευση. Η μακρά επιβίωση χωρίς νόσο ανέρχεται σε 30-50% και είναι καλύτερη όταν η μεταμόσχευση γίνεται σε φάση πλήρους ύφεσης<sup>2</sup>. Σε αναδρομική μελέτη του EBMT (European Blood and Marrow Transplantation group), αναλύθηκαν συγκριτικά τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ ή με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας σε ασθενείς με ΟΜΛ ηλικίας  $\geq 50$  ετών. Στις μεταμοσχεύσεις με ΜΕΣΠ διαπιστώθηκε σημαντικά χαμηλότερη ΝΡΜ (18% έναντι 32%), αλλά η συχνότητα της υποτροπής ήταν μεγαλύτερη (41% έναντι 24%) και η επιβίωση χωρίς νόσο δεν διέφερε τελικά μεταξύ των δύο μεθόδων (40% έναντι 44%)<sup>23</sup>. Σε φάση εξέλιξης βρίσκονται προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης των αποτελεσμάτων μεταξύ των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ ή με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας σε ασθενείς με ΜΔΣ ή ΟΜΛ σε πλήρη ύφεση.

Η εμπειρία από τις μεταμοσχεύσεις με ΜΕΣΠ στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) είναι περιορισμένη παρά την υποδειγματική ευαισθησία της νόσου στην GVT δράση<sup>24,25</sup>. Η υστέρηση αυτή οφείλεται στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με imatinib mesylate και νεότερους αναστολείς τυροσινικής κινάσης. Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των μεταμοσχευόμενων ασθενών με ΧΜΛ παρουσιάζει ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή και προχωρημένη φάση νόσου, η χρήση ΜΕΣΠ δεν δύναται να υποστηριχθεί παρά μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών.

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛ) είναι πολύ λιγότερο επιδεκτική στην GVT δράση σε σχέση με άλλα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα. Κατά συνέπεια, η μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ δεν διαφαίνεται ότι έχει θέση στη θεραπεία της ΟΛ λόγω της καθοριστικής σημασίας της έντασης της δόσης του σχήματος προετοιμασίας στην έκβαση. Εξαίρεση ενδέχεται να αποτελεί η Philadelphia-θετική ΟΛ, καθότι ο έλεγχος της νόσου με τους αναστολείς τυροσινικής κινάσης δημιουργεί δυνητικά περιθώριο για την ανάπτυξη GVT δράσης<sup>2</sup>.

Η μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ έχει μελετηθεί και στο πολλαπλό μυέλωμα, που έχει αποδειχθεί ότι παρου-

σιάζει ευαισθησία στην GVT δράση. Η ανταπόκριση της νόσου στη μεταμόσχευση φαίνεται ότι εξαρτάται από τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών<sup>26,27</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαδοχική (tandem) αυτόλογη και αλλογενής μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ, που αποσκοπεί στην ελάττωση του φορτίου της νόσου για τη διευκόλυνση της GVT δράσης<sup>28</sup>. Η μέθοδος αυτή δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα ότι υπερέρχει της αυτόλογης μεταμόσχευσης, συνοδεύεται δε από αυξημένη ΝΡΜ λόγω της GVHD και των λοιμώξεων<sup>28-30</sup>.

### Μελλοντικές προοπτικές των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ

Η χρήση ΜΕΣΠ συμβάλλει στην ελάττωση της τοξικότητας του σχήματος προετοιμασίας και καθιστά δυνατή την εφαρμογή της αλλογενούς μεταμόσχευσης σε ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία, προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας ή προηγούμενη αυτόλογη μεταμόσχευση. Σημαντικά μειονεκτήματα της μεθόδου παραμένουν η GVHD, η ανοσοανεπάρκεια και η υψηλή συχνότητα υποτροπής σε ορισμένα νοσήματα.

Βασική επιδίωξη είναι η αύξηση της αντινεοπλασματικής δράσης των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ, που απαιτεί την ανάπτυξη τεχνικών για την ενίσχυση της GVT σε συνδυασμό με την ελαχιστοποίηση του κινδύνου της GVHD. Προς την κατεύθυνση αυτή μελετάται η ανοσοθεραπεία με εμβόλια έναντι καρκινικών αντιγόνων, με ενεργοποιημένα ειδικά T-λεμφοκύτταρα ή με αλλοδραστικά NK κύτταρα. Επίσης, οι νεότεροι βιολογικοί παράγοντες (μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς τυροσινικών κινάσεων, αναστολείς πρωτεασώματος, ανοσοτροποποιητικά φάρμακα), χορηγούμενοι πριν ή μετά τη μεταμόσχευση, μπορούν να προκαλέσουν ελάττωση του φορτίου της νόσου και να έχουν συνεργική δράση με την GVT.

Απαιτούνται, τέλος, προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες, ειδικά για κάθε νόσημα, με σκοπό τη συγκριτική αξιολόγηση των ΜΕΣΠ έναντι των μυελοαφανιστικών σχημάτων προετοιμασίας και τον καθορισμό του ρόλου των μεταμοσχεύσεων με ΜΕΣΠ στους ασθενείς νεότερης ηλικίας.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sandmaier BM, Mackinnon S, Childs RW. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation: current perspectives. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:87-97.
2. Antin JH. Reduced-intensity stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:47-54.

3. Kolb H, Mittermuller J, Clemm C, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462-2465.
4. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-562.
5. Baron F, Sandmaier BM. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Leukemia* 2006;20:1690-1700.
6. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004;103:1548-1556.
7. Schetelig J, Thiede C, Bornhauser M, et al. Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2747-2753.
8. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2005;23:1993-2003.
9. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006;24:444-453.
10. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003;102:2021-2030.
11. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood* 2003;102:1915-1919.
12. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:473-485.
13. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:756-762.
14. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:2419-2425.
15. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood* 2002;99:1071-1078.
16. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplant comorbidities. *Blood* 2004;104:961-968.
17. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared to myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA matched related donors. *Blood* 2004;104:1550-1558.
18. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919.
19. Sorrow ML, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:3819-3829.
20. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. Reduced intensity allogeneic transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: extended follow-up of an alemtuzumab-containing regimen. *Blood* 2005;106:120a-121a. Abstract 401.
21. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:3535-3542.
22. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005;365:1934-1941.
23. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005;19:2304-2312.
24. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;106:2969-2976.
25. Scott BL, Sandmaier BM. Reduced-intensity allogeneic bone marrow transplantation: Outcomes with myeloid malignancies. *Hematology Am Soc Hematology Educ Program* 2006:381-389.
26. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative condition-

- ing regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001;97:2574-2579.
27. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105:4532-4539.
28. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3447-3454.
29. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110-1120.
30. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in highrisk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3474-3480.



# Μεταμοσχεύσεις Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος

Δ Καρακάσης<sup>1</sup>, Ι Μπαλταδάκης<sup>2</sup>, Α Μανάκα<sup>3</sup>

## SUMMARY

**KARAKASIS D, BALTADAKIS I, MANAKA A. Stem cell transplantation with umbilical cord blood.**

*This article reviews the current data on the use of umbilical cord blood (UCB) in allogeneic stem cell transplants (SCT). More specifically, it discusses:*

- 1. The pros and cons of SCT with UCB.*
- 2. The significance of cell dose and HLA compatibility between the UCB unit(s) and the recipient in the outcome of the SCT.*
- 3. The criteria of selection of UCB unit(s).*
- 4. The clinical experience with UCB-SCT in both children and adults.*

*Finally, a brief report of the results of UCB-SCT of the Bone Marrow Transplantation Unit of Evangelismos Hospital is presented. Nosokomiaka Chronika, 71, Supplement, 537-543, 2009.*

**Key words:** Allogeneic stem cell transplantation, hematopoietic stem cells, umbilical cord blood

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εργασία ανασκοπεί τα σύγχρονα δεδομένα της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων από αίμα ομφαλίου λώρου και πλακούντα (ΟΠΑ). Συγκεκριμένα, αναφέρεται στα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των αιμοποιητικών κυττάρων του ΟΠΑ, στη σημασία της δόσης των χορηγούμενων κυττάρων και της ιστοσυμβατότητας δότη-λήπτη για την έκβαση της μεταμόσχευσης, στα κριτήρια επιλογής των μονάδων ΟΠΑ, στην κλινική εμπειρία από τη μεταμόσχευση ΟΠΑ σε παιδιά και ενήλικες. Επίσης, γίνεται ιδιαίτερη μνεία στην, κατά τα τελευταία έτη, χρήση δύο μονάδων ΟΠΑ για την αύξηση της δόσης των χορηγούμενων κυττάρων, γεγονός που επέτρεψε τη μεταμόσχευση και ενηλίκων ασθενών και είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της χρήσης τους. Τέλος, ανακοινώνονται τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων με ΟΠΑ της Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του Θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός», όπου κατά τα τελευταία τρία χρόνια η χρήση ΟΠΑ έχει αυξηθεί σημαντικά. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, Συμπλήρωμα, 537-543, 2009.**

**Λέξεις κλειδιά:** Αλλογενής μεταμόσχευση, αιμοποιητικά κύτταρα, αίμα ομφαλίου λώρου και πλακούντα, ομφαλοπλακουντιακό αίμα.

<sup>1</sup>Αν. Διευθυντής, Αιματολογικό Τμήμα-Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

<sup>2</sup>Επιμελητής Α' Αιματολογικό Τμήμα-Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

<sup>3</sup>Ειδικευόμενη Ιατρός, Αιματολογικό Τμήμα-Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων χρησιμοποιείται ολοένα συχνότερα ως θεραπευτική μέθοδος για την αντιμετώπιση κληρονομικών ή επίκτητων αιματολογικών νοσημάτων. Η εφαρμογή της περιορίζεται όμως από την πιθανότητα ύπαρξης HLA-συμβατού δότη. Μόνο το 30% των ασθενών, που έχουν ανάγκη αλλογενούς μεταμόσχευσης, διαθέτει απόλυτα συμβατό αδελφό δότη. Η ανεύρεση μη συγγενή δότη με αποδεκτή συμβατότητα από την Παγκόσμια Δεξαμενή Δοτών Μυελού των Οστών (που περιλαμβάνει σήμερα πάνω από 10 εκατομμύρια εθελοντές δότες) είναι δυνατή στο 50-75% των περιπτώσεων, ανάλογα με την εθνικότητα και τη φυλετική καταγωγή των ασθενών. Ωστόσο, ο χρόνος που απαιτείται (3-4 μήνες) για την ανεύρεση κατάλληλου και διαθέσιμου δότη έχει ως αποτέλεσμα να μεταμοσχεύεται τελικά μόνο το ένα τρίτο από τους ασθενείς, για τους οποίους γίνεται αναζήτηση δότη. Η πλειονότητα των ασθενών στερείται της δυνατότητας της μεταμόσχευσης, λόγω εξέλιξης της νόσου, επιδείνωσης της γενικής κατάστασης ή θανάτου κατά το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την ανεύρεση του δότη. Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα έχει καταστεί σήμερα η κύρια εναλλακτική πηγή μοσχεύματος για τους ασθενείς που χρειάζονται έγκαιρα μεταμόσχευση<sup>1,2</sup>.

Η πρώτη μεταμόσχευση ομφαλοπλακουντιακού αίματος, που προερχόταν από HLA-συμβατό αδελφό δότη, έγινε από τη Gluckman και τους συνεργάτες της το 1989 σε παιδί με βαριά αναιμία Fanconi<sup>3</sup>. Η ίδρυση Τραπεζών Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος (που σήμερα διαθέτουν συνολικά 350.000-400.000 μονάδες UCB) κατέστησε δυνατή την πραγματοποίηση πάνω από 6.000 μεταμοσχεύσεων με ομφαλοπλακουντιακό αίμα από μη συγγενείς δότες. Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠΑ) χρησιμοποιείται σήμερα σε περισσότερες από τις μισές μεταμοσχεύσεις σε παιδιά στις Η.Π.Α. και το ποσοστό στους ενήλικες προσεγγίζει το 20%<sup>2</sup>.

## Πλεονεκτήματα του ΟΠΑ

Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα ως πηγή μοσχεύματος παρουσιάζει αξιολογικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με το μυελό των οστών ή το περιφερικό αίμα:

1. άμεση διαθεσιμότητα των κρυοσυντηρημένων και HLA-τυποποιημένων μονάδων ΟΠΑ,
2. λιγότερο αυστηρά κριτήρια συμβατότητας με ανεκτές διαφορές ενός ή δύο HLA-A, -B, ή -DR αντιγόνων,
3. μικρότερη συχνότητα και βαρύτητα οξείας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD),

4. χαμηλότερο κίνδυνο μετάδοσης ιών (όπως κυτταρομεγαλοϊού και ιού Epstein-Barr),
5. συλλογή χωρίς κίνδυνο για τη μητέρα και το νεογνό,
6. καλύτερη αντιπροσώπευση των εθνικών μειονοτήτων και μεγαλύτερη δεξαμενή σπανίων HLA απλοτύπων,
7. μικρότερη απώλεια δοτών, γιατί οι αποθηκευμένες μονάδες ΟΠΑ μπορούν να διατηρηθούν για περισσότερο χρόνο από το μέσο όρο του χρόνου που παραμένουν διαθέσιμοι οι εθελοντές στις δεξαμενές δοτών.

## Μειονεκτήματα του ΟΠΑ

Τα κυριότερα μειονεκτήματα που περιορίζουν τη χρήση του ΟΠΑ είναι:

1. ο χαμηλός αριθμός αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που περιέχονται στις συλλεγόμενες μονάδες ΟΠΑ, με συνέπεια καθυστέρηση στην αποκατάσταση της αιμοποίησης και αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας μοσχεύματος, ιδίως σε ενήλικες ασθενείς, και
2. η αδυναμία χορήγησης συμπληρωματικού μοσχεύματος ή έγχυσης λεμφοκυττάρων δότη (DLI) σε ασθενείς με ανεπάρκεια μοσχεύματος ή υποτροπή της νόσου μετά τη μεταμόσχευση.

## Κλινική εμπειρία μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ

### Μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ από συγγενείς δότες

Μεταμοσχεύσεις συγγενικού ΟΠΑ έχουν γίνει σχεδόν αποκλειστικά σε παιδιά. Σε μεταμοσχεύσεις από απόλυτα ιστοσυμβατό αδελφό δότη, η χρήση ΟΠΑ είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χρήση μυελού των οστών. Σύμφωνα με συγκριτική μελέτη του Eurocord και του IBMTR, η μεταμόσχευση ΟΠΑ χαρακτηρίζεται από βραδύτερη αποκατάσταση των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων και μικρότερη συχνότητα εμφάνισης οξείας και χρόνιας GVHD σε σχέση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Είναι αξιοσημείωτο ότι η θνητότητα από υποτροπή, η θνητότητα από τη μεταμόσχευση και η ολική επιβίωση δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων<sup>4</sup>. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, συστήνεται η συλλογή και η κρυοκατάψυξη του ΟΠΑ στις οικογένειες με παιδί που πάσχει από κληρονομικό ή αιματολογικό νόσημα<sup>1</sup>.

### Μεταμοσχεύσεις μη συγγενικού ΟΠΑ σε παιδιά

Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών έχουν δείξει

ότι το ΟΠΑ αποτελεί αξιόλογη πηγή μοσχεύματος για παιδιά με κληρονομικά, μεταβολικά ή κακοήθη αιματολογικά νοσήματα που χρειάζονται μεταμόσχευση και δεν διαθέτουν ιστοσυμβατό αδελφό δότη<sup>5,6</sup>. Ειδικότερα έχει αναλυθεί η εμπειρία σε οξείες λευχαιμίες<sup>1,7</sup>, πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες<sup>1</sup>, αιμοσφαιρινοπάθειες<sup>8</sup>, σύνδρομο Hurler<sup>9</sup> και νόσο του Krabbe<sup>10</sup>.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ και μυελού των οστών από μη συγγενείς δότες έχει μεγάλη σημασία, επειδή για αρκετούς ασθενείς υπάρχουν τόσο κατάλληλοι εθελοντές δότες όσο και μονάδες ομφαλοπλακουντιακού αίματος με επαρκή αριθμό κυττάρων. Δεν έχει γίνει τυχαίοποιημένη μελέτη, αλλά υπάρχουν τρεις αναδρομικές μελέτες που συγκρίνουν την έκβαση των μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ και μυελού των οστών από μη συγγενείς δότες. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η μεταμόσχευση ΟΠΑ είναι εφικτή σε συντομότερο χρόνο σε σχέση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών από εθελοντή δότη, παρουσιάζει δε βραδύτερη αποκατάσταση της αιμοποίησης και παρόμοια ή μικρότερη συχνότητα οξείας GVHD. Η συχνότητα υποτροπής και η ολική επιβίωση δεν διαφέρουν επίσης σημαντικά μεταξύ των μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ και μυελού των οστών<sup>11,12,13</sup>. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη του CIBMTR, αναλύθηκαν τα αποτελέσματα σε 503 παιδιά (κάτω των 16 ετών) με οξεία λευχαιμία που μεταμοσχεύθηκαν με ΟΠΑ με διαφορά 0, 1 ή 2 από τα 6 αντιγόνα HLA-A, -B (ορολογική τυποποίηση) και -DRB1 (τυποποίηση σε επίπεδο αλληλίου). Τα αποτελέσματα αυτά συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα 282 μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών από μη συγγενείς δότες, με συμβατότητα που είχε ελεγχθεί σε επίπεδο αλληλίου τόσο για τα τάξης I (HLA-A, -B, -C) όσο και για τα τάξης II (HLA-DRB1) αντιγόνα σύμφωνα με τη σύγχρονη πρακτική επιλογής μη συγγενούς δότη. Σε αναφορά με τις μεταμοσχεύσεις συμβατού μυελού των οστών (συμβατότητα 8/8 αλληλίων), η επιβίωση χωρίς λευχαιμία (leukemia-free survival, LFS) ήταν συγκρίσιμη στις μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ με διαφορά 1-2 αντιγόνων και πιθανώς ανώτερη στις μεταμοσχεύσεις HLA-συμβατού ΟΠΑ (συμβατότητα 6/6 αντιγόνων HLA)<sup>14</sup>. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη χρήση του ΟΠΑ (HLA-συμβατού ή με διαφορά 1 ή 2 αντιγόνων) σε παιδιά με οξεία λευχαιμία που χρειάζονται μεταμόσχευση.

### Μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος σε ενήλικες

Σε σύγκριση με τις δημοσιευμένες μελέτες σε παιδιά, τα δεδομένα από μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ σε ενήλικες

ασθενείς είναι περιορισμένα. Υπολογίζεται ότι έχουν γίνει πάνω από 2.000 μεταμοσχεύσεις σε ενήλικες μέσω του διεθνούς συνεργατικού δικτύου των μεγάλων Τραπεζών ΟΠΑ (Netcord). Τα διαθέσιμα, όμως, αποτελέσματα προέρχονται από μικρές σειρές ασθενών. Οι έξι κυριότερες μελέτες που έχουν ανακοινωθεί χαρακτηρίζονται από ετερογενείς ομάδες ασθενών, ιδίως ως προς τη νόσο και τη φάση της νόσου κατά τη μεταμόσχευση<sup>15-20</sup>. Τα νοσήματα για τα οποία μεταμοσχεύθηκαν οι ασθενείς αυτοί ήταν κατά κανόνα αιματολογικές κακοήθειες. Η διάμεση ηλικία κατά τη μεταμόσχευση διέφερε από 29 έως 48 έτη, με εύρος 15-58 έτη. Το διάμεσο σωματικό βάρος (ΣΒ) των ασθενών κυμαινόταν από 51-70 kg. Τα σχήματα προετοιμασίας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μυελοαφανιστικά με βάση την ολοσωματική ακτινοβολία (TBI) ή τη βουσουλφάνη. Για την πρόληψη της GVHD χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη μόνη ή σε συνδυασμό με στεροειδή ή μεθοτρεξάτη. Πρέπει να σημειωθεί ότι στις 4 από τις 6 σειρές ασθενών, η διάμεση δόση εμπύρηνων κυττάρων ήταν μικρότερη από 2x10<sup>7</sup>/kg ΣΒ του ασθενούς. Σε όλες τις σειρές, χορηγούνταν συνήθως G-CSF μετά τη μεταμόσχευση για την επιτάχυνση της αποκατάστασης της αιμοποίησης. Η πιθανότητα εγκατάστασης της μυελικής σειράς του μοσχεύματος ήταν 72-100% μέχρι την ημέρα 60. Η πιθανότητα εγκατάστασης των αιμοπεταλίων ήταν 65-90% μέχρι την ημέρα 180. Ο διάμεσος χρόνος για την αποκατάσταση ουδετεροφίλων >500/μL ήταν περίπου 1 μήνας και για την αποκατάσταση αιμοπεταλίων >20.000/μL 2-4 μήνες. Η συχνότητα εμφάνισης βαριάς οξείας GVHD (βαθμού III-IV) ήταν χαμηλή (περίπου 20%), δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ασθενών μεταμοσχεύθηκε με ασύμβατες μονάδες ΟΠΑ (διαφορά ενός ή περισσότερων HLA-A, -B ή -DR αντιγόνων). Η HLA-τυποποίηση ήταν κατά κανόνα ορολογική για τα HLA-A και -B και μοριακή για το HLA-DR. Η θνητότητα από τη μεταμόσχευση (transplant-related mortality, TRM) ήταν υψηλή στις περισσότερες σειρές (50%). Η επιβίωση χωρίς νόσο (disease-free survival, DFS) είχε μεγάλη διακύμανση (15-76% σε 1-3 έτη) λόγω της ετερογένειας των πιθανών προγνωστικών παραγόντων μεταξύ των διαφόρων σειρών (επιλογή ασθενών και μονάδων ΟΠΑ, νόσος και φάση νόσου, μεταμοσχευτικό κέντρο και χρονική περίοδος μεταμόσχευσης).

Σε αντίθεση με τις μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ σε παιδιά, σε ενήλικες ασθενείς έχει διαπιστωθεί αυξημένη επίπτωση πρώιμων λοιμώξεων (κυρίως μικροβιακών και λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό). Οι λοιμώξεις αυτές αποδίδονται στην παρατεταμένη ουδετεροπενία και λεμφοπενία λόγω χορήγησης μικρών σχετικά δόσεων εμπύρηνων και CD34<sup>+</sup> κυττάρων. Στους ενήλικες

επίσης, η αποκατάσταση των Τ-λεμφοκυττάρων μετά από μεταμόσχευση ΟΠΑ καθυστερεί πέραν του έτους. Σε πιο όψιμες φάσεις μετά τη μεταμόσχευση, η συχνότητα των λοιμώξεων είναι παρόμοια με αυτήν των μεταμοσχεύσεων από εθελοντές μη συγγενείς δότες<sup>21</sup>.

Δύο αναδρομικές μελέτες αρχείου έχουν συγκρίνει τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ με τις μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών από μη συγγενείς δότες σε ενήλικες ασθενείς με λευχαιμία. Η ερευνητική ομάδα του IBMTR συνέκρινε την έκβαση των μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ και μυελού των οστών από μη συγγενείς δότες σε ενήλικες ασθενείς με οξεία λευχαιμία, χρόνια μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Η μελέτη περιέλαβε ασθενείς που έλαβαν ΟΠΑ με διαφορά 1 (n=34) ή 2 (n=116) αντιγόνων HLA, καθώς και ασθενείς που έλαβαν μυελό με διαφορά 1 αντιγόνου HLA (n=83) ή HLA-συμβατό μυελό (n=367)<sup>22</sup>. Η Ευρωπαϊκή μελέτη (Eurocord και EBMT) περιέλαβε συνολικά 682 ασθενείς με οξεία λευχαιμία. Ενενήντα οκτώ ασθενείς (n= 98) έλαβαν ΟΠΑ (με διαφορά αντιγόνων στο 94% των περιπτώσεων) και 584 ασθενείς έλαβαν HLA-συμβατό μυελό των οστών από μη συγγενείς δότες<sup>23</sup>. Και στις δύο μελέτες, η αποκατάσταση της αιμοποίησης ήταν βραδύτερη στις μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ σε σχέση με το συμβατό μυελό των οστών. Στην πρώτη μελέτη, τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ ήταν εφάμιλλα των μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών με διαφορά 1 αντιγόνου HLA, αλλά κατώτερα των μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών από συμβατό μη συγγενή δότη. Στη δεύτερη μελέτη δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ΟΠΑ και συμβατού μυελού των οστών ως προς τη θνητότητα από τη μεταμόσχευση, τη συχνότητα της υποτροπής και την επιβίωση χωρίς νόσο (DFS). Οι διαφορές μεταξύ των δύο αυτών μελετών ως προς τη χρονική περίοδο των μεταμοσχεύσεων, τα κριτήρια επιλογής και τα σωματικά βάρη των ασθενών ευθύνονται πιθανώς για τα ελαφρά αποκλίνοντα αποτελέσματα.

### Η σημασία της δόσης των κυττάρων και της HLA συμβατότητας

Η εγκατάσταση του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση ΟΠΑ είναι πάντοτε καθυστερημένη σε σχέση με το μυελό των οστών ή το περιφερικό αίμα. Ο διάμεσος χρόνος αποκατάστασης των ουδετεροφίλων (σε αριθμό >500/μL) κυμαίνεται από 20 έως 30 ημέρες στις περισσότερες σειρές ασθενών<sup>5,6,22,23</sup>. Η δόση των κυττάρων, που περιορίζεται από τον όγκο του αίματος που συλλέγεται, είναι ο σπουδαιότερος παράγοντας

που επηρεάζει την ταχύτητα και τη συχνότητα της αποκατάστασης της αιμοποίησης. Ο ελάχιστος αριθμός εμπύρηνων κυττάρων που θεωρείται απαραίτητος για μεταμόσχευση σε κακοήθη νοσήματα είναι  $3 \times 10^7/\text{kg}$  ΣΒ κατά την κρυοκατάψυξη και  $2 \times 10^7/\text{kg}$  ΣΒ κατά την έγχυση του ΟΠΑ<sup>24</sup>. Η δόση των CD34<sup>+</sup> κυττάρων επίσης έχει συσχετισθεί με ταχύτερη αποκατάσταση των ουδετεροφίλων, εφόσον είναι ίση ή μεγαλύτερη των  $1,7 \times 10^5/\text{kg}$  ΣΒ<sup>25</sup>. Οι ασθενείς με μη κακοήθη νοσήματα έχουν μικρότερη πιθανότητα εγκατάστασης του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση ΟΠΑ, λόγω της απουσίας ανοσοκαταστολής από προηγούμενη θεραπεία. Για τους ασθενείς αυτούς συστήνεται μεγαλύτερη δόση εμπύρηνων κυττάρων, δηλαδή  $4,9 \times 10^7/\text{kg}$  ΣΒ κατά την κρυοκατάψυξη και  $3,5 \times 10^7/\text{kg}$  ΣΒ κατά την έγχυση του ΟΠΑ<sup>24</sup>.

Παρά τη δυνατότητα αποκατάστασης της αιμοποίησης με μοσχεύματα ΟΠΑ με διαφορές 2-3 αντιγόνων, η HLA συμβατότητα είναι ο δεύτερος παράγοντας που επηρεάζει τη συχνότητα εγκατάστασης του μοσχεύματος. Η πιθανότητα εγκατάστασης του μοσχεύματος είναι μεγαλύτερη στις μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ με συμβατότητα 6/6 αντιγόνων (83-100%)<sup>6,26</sup> και σαφώς μικρότερη με συμβατότητα 3/6 αντιγόνων (53%)<sup>26</sup>. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η δυσμενής επίδραση της HLA ασυμβατότητας αναιρείται εν μέρει από την αύξηση της δόσης των κυττάρων<sup>14,24</sup>.

Παρά την ύπαρξη μεγαλύτερων αντιγονικών διαφορών, η συχνότητα της οξείας GVHD είναι μικρότερη στις μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ συγκριτικά με τις μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών<sup>22,23</sup>. Ο χαμηλός κίνδυνος ανάπτυξης GVHD αποδίδεται στην αωρότητα των Τ-λεμφοκυττάρων του ΟΠΑ σε συνδυασμό με την παρουσία κυττάρων που καταστέλλουν την αλλοδραστική ανοσιακή απάντηση (Τ-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα και τροφοβλάστες). Ο βαθμός της HLA ασυμβατότητας δεν επιδρά γενικά στη συχνότητα εμφάνισης και τη βαρύτητα της GVHD<sup>25,26</sup>. Απεναντίας, ο μεγαλύτερος αριθμός αντιγονικών διαφορών συσχετίζεται με μικρότερη συχνότητα υποτροπής λόγω ισχυρότερης αντιλευχαιμικής δράσης του μοσχεύματος (GVL)<sup>14,24,26</sup>. Με τη μοριακή τυποποίηση υψηλής ευκρίνειας (high-resolution) των αλληλίων HLA τάξης I και II (HLA-A, -B, -C, -DRB1, και -DQB1) αναδεικνύονται πολλές επιπλέον ασυμβατότητες στην πλειοψηφία των μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ, αλλά δεν έχει διαπιστωθεί συσχέτιση του αριθμού των διαφορών αλληλίων με την εγκατάσταση του μοσχεύματος, την οξεία GVHD, την TRM και την επιβίωση<sup>27</sup>.



## Αύξηση της δόσης κυττάρων και διπλές μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ

Η προσπάθεια αύξησης της χορηγούμενης δόσης κυττάρων, ιδιαίτερα σε ενήλικες ασθενείς, οδήγησε σε μελέτες φάσης I για τον έλεγχο της ασφάλειας της συνδυασμένης χορήγησης δύο μερικά συμβατών μονάδων ΟΠΑ<sup>28</sup>. Παρά τον αρχικό προβληματισμό για ενδεχόμενη διασταυρούμενη ανοσολογική απόρριψη μεταξύ των δύο διαφορετικών μονάδων ΟΠΑ, παρατηρήθηκε σταθερή εγκατάσταση του μοσχεύματος μετά από τη διπλή μεταμόσχευση. Από την ομάδα της Minnesota έχουν γίνει πάνω από 200 διπλές μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ, με μυελοαφανιστικό ή μη μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας, και έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεθόδου που καθιστά εφικτή τη μεταμόσχευση ΟΠΑ στην πλειοψηφία (άνω του 90%) των ενηλίκων ασθενών<sup>29</sup>. Στις διπλές μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας (κυκλοφωσφαμίδη 120 mg/kg, φλουνταραμπίνη 75 mg/m<sup>2</sup> και ολοσωματική ακτινοβολία 1320 cGy), έχει διαπιστωθεί συχνότητα εγκατάστασης του μοσχεύματος 91% μέχρι την ημέρα 42, συχνότητα εμφάνισης οξείας GVHD 57% στις 100 ημέρες και TRM 18% στους 6 μήνες. Η ολική επιβίωση και η DFS ήταν σημαντικά υψηλές (57% και 55% στα 2 έτη αντίστοιχα), εάν ληφθεί υπόψη ότι η μεταμόσχευση έγινε σε ενήλικες ασθενείς με λευχαιμίες κακής πρόγνωσης και σε προχωρημένη φάση της νόσου<sup>29</sup>.

Η αποκατάσταση των ουδετεροφίλων μετά από διπλή μεταμόσχευση ΟΠΑ σε ενήλικες με μεγάλο σωματικό βάρος φαίνεται ότι είναι ανώτερη συγκριτικά με τη μεταμόσχευση μιας μόνο μονάδας, είναι δε ανάλογη με αυτήν που παρατηρείται σε παιδιά μετά από μεταμόσχευση μιας μεγάλης μονάδας ΟΠΑ<sup>29</sup>. Αν και σε ένα ποσοστό ασθενών (24%) παρατηρείται αρχικά εγκατάσταση και των δύο μονάδων ΟΠΑ, σε όλους τους ασθενείς μετά την ημέρα 100 υπερισχύει σχεδόν αποκλειστικά η αιμοποίηση του ενός από τους δύο δότες. Δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί ποια μονάδα θα επικρατήσει με βάση τον αριθμό των εμπύρηνων κυττάρων, των CD34<sup>+</sup> και CD3<sup>+</sup> κυττάρων ή το βαθμό της HLA-συμβατότητας<sup>30</sup>.

Αν και ο αρχικός σκοπός της διπλής μεταμόσχευσης ΟΠΑ ήταν η επιτάχυνση της αποκατάστασης της αιμοποίησης, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι προσφέρει έντονη αντιλευχαιμική δράση. Η συχνότητα υποτροπής σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία είναι σημαντικά χαμηλότερη μετά από διπλή μεταμόσχευση σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση μιας μόνο μονάδας ΟΠΑ (11% έναντι 54%,  $p < 0,01$ )<sup>31</sup>. Ιδιαίτερα σε ασθενείς που μεταμοσχεύονται σε πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση,

η συχνότητα της υποτροπής είναι 10 φορές μικρότερη μετά από μεταμόσχευση δύο μονάδων έναντι μιας μόνο μονάδας ΟΠΑ. Έχει υποθεθεί ότι η μεγαλύτερη πιθανότητα έγχυσης μιας τουλάχιστον μονάδας ΟΠΑ με ασυμβατότητα 2 αντιγόνων, όπως συμβαίνει στο 80% των περιπτώσεων διπλής μεταμόσχευσης, σχετίζεται με την ισχυρότερη αντιλευχαιμική δράση (GVL)<sup>29</sup>. Σε εξέλιξη βρίσκεται τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρισης των μεταμοσχεύσεων μιας και δύο μονάδων ΟΠΑ σε παιδιά με υψηλού κινδύνου λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (Clinical Trials Network, Η.Π.Α.), προκειμένου να ελεγχθεί το ενδεχόμενο όφελος από τη διπλή μεταμόσχευση. Επί του παρόντος, η διπλή μεταμόσχευση έχει θέση σε ασθενείς, κυρίως ενήλικες, για τους οποίους δεν διατίθεται μια μονάδα ΟΠΑ με συμβατότητα τουλάχιστον 5/6 αντιγόνων και δόση εμπύρηνων κυττάρων  $\geq 3 \times 10^7$ /kg ΣΒ30.

Άλλες μέθοδοι για την αύξηση της δόσης των κυττάρων ή τη διευκόλυνση της εγκατάστασης του μοσχεύματος, που δοκιμάζονται ήδη σε κλινικές μελέτες φάσης I/II είναι:

1. η *ex vivo* έκπτυξη των προγονικών και αρχέγονων κυττάρων του ομφαλοπλακουντιακού αίματος με τη χρήση συνδυασμού κυτταροκινών ή φαρμακευτικών παραγόντων<sup>32,33</sup>,
2. η συνδυασμένη μεταμόσχευση ΟΠΑ και θετικά επιλεγμένων CD34<sup>+</sup> κυττάρων από απλοταύτσημο συγγενή δότη<sup>34</sup>,
3. η συνδυασμένη μεταμόσχευση ΟΠΑ και μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων από αλλογενή δότη<sup>35</sup> και
4. η ενδοοστική έγχυση των κυττάρων του ΟΠΑ<sup>29</sup>.

## Μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας

Η χρήση μειωμένης έντασης σχημάτων προετοιμασίας (ΜΕΣΠ) προσφέρει τη δυνατότητα αλλογενούς μεταμόσχευσης σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή ασθενείς με άλλα προβλήματα υγείας. Η μεταμόσχευση ΟΠΑ με ΜΕΣΠ αποσκοπεί στη μείωση της τοξικότητας του σχήματος προετοιμασίας με σκοπό την επιτάχυνση της αιματολογικής και ανοσιακής αποκατάστασης και τη μείωση της υψηλής TRM που συνοδεύει αυτές τις μεταμοσχεύσεις. Το βασικό πρόβλημα είναι η πιθανότητα ανεπάρκειας του μοσχεύματος λόγω της χαμηλότερης δόσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του ΟΠΑ σε σχέση με το περιφερικό αίμα. Η πρόσφατη εμπειρία όμως καταδεικνύει ότι το ΟΠΑ είναι πηγή επαρκούς αριθμού λειτουργικών T-λεμφοκυττάρων, που ευοδώνουν τη σταθερή εγκατάσταση αιμοποίησης του δότη μετά από μεταμόσχευση με χορήγηση ΜΕΣΠ.

Αν και το ιδανικό σχήμα προετοιμασίας δεν έχει ακόμη καθορισθεί, φαίνεται ότι η φλουνταραμπίνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα των ΜΕΣΠ29. Η μεγαλύτερη εμπειρία μεταμοσχεύσεων ΟΠΑ με ΜΕΣΠ προέρχεται από τη Minnesota, σε ομάδα 110 ασθενών με υψηλού κινδύνου αιματολογικές κακοήθειες<sup>36</sup>. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 51 έτη (εύρος: 17-69 έτη). Το σχήμα προετοιμασίας που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε φλουνταραμπίνη 200 mg/m<sup>2</sup>, κυκλοφωσφαμίδη 50 mg/kg και χαμηλή δόση ολοσωματικής ακτινοβολίας (200 cGy). Για την πρόληψη της GVHD χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη σε συνδυασμό με mycophenolate mofetil. Η επιθυμητή δόση εμπύρηνων κυττάρων του μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν  $\geq 3 \times 10^7$ /kg ΣΒ, με αποτέλεσμα τη χορήγηση δεύτερης μερικά συμβατής μονάδας ΟΠΑ στο 80% των περιπτώσεων. Αποκατάσταση των ουδετεροφίλων επιτεύχθηκε στο 92% (σε διάμεσο χρόνο 12 ημερών) και σταθερή εγκατάσταση του μοσχεύματος με πλήρη χιμαιρισμό δότη στο 85% των ασθενών. Η συχνότητα αποκατάστασης των ουδετεροφίλων ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν μία ή δύο μονάδες ΟΠΑ. Η συχνότητα της οξείας GVHD βαθμού II-IV και III-IV στο σύνολο των ασθενών ήταν 59% και 22% αντίστοιχα, με μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διπλή μεταμόσχευση. Η συχνότητα της χρόνιας GVHD ήταν 23%. Παρά τη μεγάλη ηλικία των ασθενών και την παρουσία άλλων σημαντικών παραγόντων κινδύνου (δυσλειτουργία οργάνων, πρόσφατη συστηματική μυκητίαση, προηγηθείσα ισχυρή χημειοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες ή αυτόλογη μεταμόσχευση), παρατηρήθηκε σχετικά χαμηλή TRM (19% στους 6 μήνες και 26% στα 3 έτη). Διαπιστώθηκε τάση για χαμηλότερη συχνότητα υποτροπής και υψηλότερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου στους ασθενείς που έλαβαν δύο μονάδες ΟΠΑ. Η ολική επιβίωση στα 3 έτη ήταν 45%. Η ηλικία δεν αποτελούσε δυσμενή παράγοντα κινδύνου, για δε την ομάδα των ασθενών που είχαν ως μόνη ένδειξη για μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ την ηλικία άνω των 45 ετών, η επιβίωση στα 3 έτη ήταν 49%.

### Προτεινόμενα κριτήρια για την επιλογή μονάδας ΟΠΑ

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μια μονάδα ΟΠΑ πρέπει να εκπληρώνει τις ακόλουθες προϋποθέσεις προκειμένου να κριθεί κατάλληλη για μεταμόσχευση<sup>24</sup>:

1. Έλεγχος συμβατότητας σε επίπεδο αντιγόνου για τους τύπους HLA-A και -B και σε επίπεδο αλληλίου για τον τύπο -DRB1.

2. Ελάχιστη δόση TNC κατά την κρυοκατάψυξη: 2,5-3,0x10<sup>7</sup>/kg ΣΒ. Η δόση των CD34<sup>+</sup> κυττάρων ή των CFU μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή μεταξύ δύο μονάδων με ισοδύναμη δόση TNC και παρόμοια συμβατότητα με τον ασθενή.
3. Συμβατότητα τουλάχιστον σε 4/6 αντιγόνα.
4. Επί έλλειψης συμβατών μονάδων, προτείνεται η αύξηση της ελάχιστης απαραίτητης δόσης TNC κατά 1x10<sup>7</sup>/kg ΣΒ για καθεμιά αντιγονική διαφορά, δηλαδή 4x10<sup>7</sup>/kg ΣΒ για συμβατότητα 5/6 και 5x10<sup>7</sup>/kg ΣΒ για συμβατότητα 4/6.

### Κριτήρια για την επιλογή μονάδων ΟΠΑ για διπλή μεταμόσχευση

Η πιθανότητα ανεύρεσης μονάδας ΟΠΑ με δόση TNC  $\geq 3 \times 10^7$ /kg ΣΒ για ενήλικες ασθενείς είναι πολύ μικρή. Με βάση την πρόσφατη εμπειρία από την ομάδα της Minnesota, φαίνεται ότι η μεταμόσχευση δύο μερικά συμβατών μονάδων ΟΠΑ εξασφαλίζει εγκατάσταση του μοσχεύματος σε ποσοστό πάνω από 90% των ασθενών<sup>28,30</sup>. Η διπλή μεταμόσχευση ΟΠΑ ενδείκνυται κυρίως σε ενήλικες ασθενείς, για τους οποίους δεν υπάρχει διαθέσιμη μονάδα με δόση κυττάρων  $\geq 3 \times 10^7$  TNC/kg ΣΒ και συμβατότητα τουλάχιστον σε 5/6 αντιγόνα. Οι προϋποθέσεις για την επιλογή μονάδων για διπλή μεταμόσχευση είναι:

1. Συμβατότητα τουλάχιστον 4/6 αντιγόνων κάθε μονάδας με τον ασθενή και μεταξύ των δύο μονάδων (δεν θεωρείται απαραίτητο οι ασυμβατότητες να εντοπίζονται στους ίδιους γενετικούς τόπους).
2. Ελάχιστη συνολική δόση TNC κατά την κρυοκατάψυξη: 2,5x10<sup>7</sup>/kg ΣΒ. Συστήνεται η δόση κυττάρων της μιας μονάδας να είναι  $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg ΣΒ και της άλλης  $\geq 1,0 \times 10^7$ /kg ΣΒ.
3. Από την ομάδα της Minnesota προτείνεται να επιλέγονται κατά προτίμηση οι μονάδες με την καλύτερη δυνατή συμβατότητα (εφόσον πληρούν τα κριτήρια της επαρκούς δόσης κυττάρων) έναντι των μονάδων με υψηλότερες δόσεις κυττάρων.

### Εμπειρία του Θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός»

Στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών του Θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός» από τον Απρίλιο του 1997 μέχρι και το Δεκέμβριο του 2008 υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση με ΟΠΑ εικοσιδύο ασθενείς, δέκα άνδρες και δώδεκα γυναίκες, 16 έως 60 ετών (διάμεση ηλικία 32 έτη).

Οι τέσσερις πρώτες μεταμοσχεύσεις, που έγιναν μέχρι το 2006, διεκπεραιώθηκαν με ΟΠΑ από ένα

δότη. Για τις επόμενες δεκαοκτώ χρησιμοποιήθηκαν δύο μονάδες ΟΠΑ, δύο διαφορετικών δοτών. Στις μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ από ένα δότη η συμβατότητα HLA μεταξύ δότη-λήπτη ήταν 5/6 σε τρεις περιπτώσεις και 4/6 σε μια περίπτωση. Στις μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ από δύο δότες η συμβατότητα HLA μεταξύ δότη-λήπτη ήταν 4/6 σε 16 περιπτώσεις και 5/6 σε δύο περιπτώσεις.

Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από αιματολογικές κακοήθειες κακής πρόγνωσης, με προχωρημένη φάση νοσήματος. Συγκεκριμένα, οι δεκαέξι ασθενείς έπασχαν από οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία, οι τέσσερις από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ένας από χρόνια μυελογενή λευχαιμία και ένας από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Το σχήμα προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση ήταν μυελοαφανιστικό σε δεκαπέντε περιπτώσεις και μη μυελοαφανιστικό σε επτά. Η πρόληψη της GVHD έγινε στην πλειονότητα των περιπτώσεων με συνδυασμό κυκλοσπορίνης και mycophenolate mofetil.

Πρωτοπαθή ανεπάρκεια μοσχεύματος εμφάνισαν δύο ασθενείς, από αυτούς που έλαβαν ΟΠΑ από ένα δότη. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν ΟΠΑ από δύο δότες ανέπλασαν ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια σε εύλογο χρονικό διάστημα. Πλήρη χίμαιρα ενός δότη εμφάνισαν όλοι οι ασθενείς, που έλαβαν ΟΠΑ δύο δοτών, σε διάστημα ενός έως τριών μηνών μετά τη μεταμόσχευση. Ουδείς ασθενής απέρριψε το μόσχευμα. Όλοι οι αξιολογήσιμοι ασθενείς εμφάνισαν οξεία GVHD βαθμού II, που ανταποκρίθηκε, σε όλους πλην ενός, πλήρως στα κορτικοειδή. Τρεις αξιολογήσιμοι ασθενείς εμφάνισαν χρόνια GVHD, ένας περιορισμένη και δύο εκτεταμένη.

Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης δέκα μηνών (εύρος 1 – 59 μήνες), είναι εν ζωή εννέα ασθενείς, οι οκτώ σε πλήρη ύφεση και ένας με νόσο. Έχουν αποβιώσει δεκατρείς ασθενείς, πέντε από υποτροπή του βασικού νοσήματος, έξη από λοιμώξεις, ένας από οξεία GVHD και ένας από λέμφωμα σχετιζόμενο με EBV.

### Μεταμόσχευση ΟΠΑ: Συμπεράσματα και προοπτικές

Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα έχει μετατραπεί από βιολογικό απόβλητο σε πολύτιμη πηγή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για αλλογενή μεταμόσχευση. Είναι πλέον η προτιμητέα πηγή μοσχεύματος για παιδιά έναντι του μυελού των οστών ή του περιφερικού αίματος. Η χρήση του σε ενήλικες ασθενείς αναμένεται ότι θα αυξηθεί σημαντικά τα επόμενα χρόνια με βάση τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τις διπλές μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ, που καθιστούν εφικτή την αλλογενή μεταμόσχευση στην πλειοψηφία των ασθενών που

δεν διαθέτουν συμβατό συγγενή ή εθελοντή δότη. Η ικανότητα εγκατάστασης του ομφαλοπλακουντιακού μοσχεύματος μετά από χορήγηση λιγότερο τοξικών σχημάτων προετοιμασίας (ΜΕΣΠ) διευρύνει επίσης τις δυνατότητες εφαρμογής της αλλογενούς μεταμόσχευσης σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ωστόσο, δεν υπάρχει ακόμη επαρκής κλινική εμπειρία στη μεταμόσχευση ΟΠΑ. Απαιτούνται μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών με σκοπό τη βελτίωση της εγκατάστασης του μοσχεύματος, την επιτάχυνση της ανοσιακής αποκατάστασης και την ελάττωση της θνητότητας από τη μεταμόσχευση ΟΠΑ.

Η αναζήτηση κατάλληλης μονάδας ΟΠΑ σε ασθενείς που έχουν ένδειξη μεταμόσχευσης επιβάλλεται πλέον να αρχίζει ταυτόχρονα με την αναζήτηση μη συγγενή δότη. Η δόση των κυττάρων και ο βαθμός συμβατότητας είναι οι σπουδαιότεροι παράγοντες που καθορίζουν την έκβαση της μεταμόσχευσης ΟΠΑ. Η προοπτική της ευρείας χρήσης του ΟΠΑ, ιδιαίτερα σε ενήλικες ασθενείς, υπογραμμίζει την αναγκαιότητα της ίδρυσης και ενίσχυσης των Δημόσιων Τραπεζών Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, ώστε να διαθέτουν μεγάλα αποθέματα μονάδων με επαρκή αριθμό κυττάρων και ευρύτερες δεξαμενές HLA απλοτύπων.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rocha V, Gluckman E, Eurocord and European Blood and Marrow Transplant Group. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1, Suppl 1): 34-41.
2. Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol* 2006; 67:398-404.
3. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-1178.
4. Rocha V, Wagner JE, Sococinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 2000; 342:1846-1854.
5. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997; 337; 373-381.
6. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339; 1565-1577.
7. Michel G, Rocha V, Chevret S, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord group analysis. *Blood* 2003; 102:4290-4297.



8. Miniero R, Rocha V, Saracco P, et al. Cord blood transplantation in hemoglobinopathies. *Eurocord. Bone Marrow Transplant* 1998; 22(Suppl 1): S78-79.
9. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350:1960-1969.
10. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 2005; 352:2069-2081.
11. Dalle JH, Duval M, Moghrabi A, et al. Results of an unrelated transplant search strategy using partially HLA-mismatched cord blood as an immediate alternative to HLA-matched bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:605-611.
12. Rocha V, Cornish J, Sievers E, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97:2962-2971.
13. Barker JN, Davies SM, DeFor T, et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: Results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001;97:2957-2961.
14. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M-J, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-1954.
15. Rocha V, Arcese W, Sanz G, et al. Prognostic factors of outcome after unrelated cord blood transplant (UCBT) in adults with hematologic malignancies. *Blood* 2000; 96:587a.
16. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344:1815-1822.
17. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood* 2001; 98:2332-2338.
18. Cornetta K, Laughlin M, Carter S, et al. Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective cord blood transplantation (COBLT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:149-160.
19. Ooi J, Iseki T, Takahashi TA, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103:489-491.
20. Long GD, Laughlin M, Madan B, et al. Unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9:772-780.
21. Tse W, Laughlin MJ. Umbilical cord blood transplantation: A new alternative option. *ASH Hematology* 2005:377-383.
22. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351:2265-2275.
23. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351:2276-2285.
24. Gluckman E, Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Curr Opin Immunol* 2006;18:565-570.
25. Wagner JA, Barker JN, DeFor T, et al. Transplantation of unrelated umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002; 100:1611-1618.
26. Gluckman E, Rocha V, Arcese W, et al. Factors associated with outcomes of cord blood transplant: guidelines for donor choice. *Exp Hematol* 2004; 32:397-407.
27. Kogler G, Enczman J, Rocha V, et al. High-resolution HLA typing by sequencing for HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ in 122 unrelated cord blood/patient pair transplants hardly improves long-term clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:1033-1041.
28. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005; 105:1343-1347.
29. Brunstein CG, Setubal DC, Wagner JE. Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. *Br J Hematol* 2007; 137:20-35.
30. Majhail NS, Brunstein CG, Wagner JE. Double umbilical cord blood transplantation. *Curr Opin Immunol* 2006;18:571-575.
31. Verneris MR, Brunstein C, DeFor TE, et al. Risk of relapse (REL) after umbilical cord blood transplantation (UCBT) in patients with acute leukemia: marked reduction in recipients of two units. *Blood* 2005; 106:93a.
32. Shpall EJ, Quinones R, Giller R, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8:368-376.
33. Jarosca J, Goltry K, Smith A, et al. Augmentation of umbilical cord blood transplantation (UCB) with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood* 2003; 101:5061-5067.
34. Fernandez MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp Hematol* 2003; 31:535-544.
35. Kim DW, Chung YJ, Kim TG, et al. Cotransplantation of third-party mesenchymal stromal cells can alleviate single-donor predominance and increase engraftment from double cord transplantation. *Blood* 2004; 103:1941-1948.
36. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplant outcomes in 110 adults with hematological disease. *Blood* 2007; 110:3064-3070.