

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 74
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 1
2012

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 74
SUPPLEMENT NUMBER 1
2012



ΠΡΑΚΤΙΚΑ
17ου ΕΤΗΣΙΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΑΘΗΝΑ 20 - 23 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2012

PROCEEDINGS
17th ANNUAL SEMINAR
OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION
OF EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL
ATHENS 20 - 23 FEBRUARY 2012

NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ



17^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ Γ.Ν.Α. “Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ”

ΑΘΗΝΑ 20 - 23 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2012

“Δώμα” Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σ. ΝΑΝΑΣ : Πρόεδρος
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ : Αντιπρόεδρος
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ : Μέλη
Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ
Χ. ΖΗΣΗΣ
Σ. ΚΛΗΜΟΠΟΥΛΟΣ
Θ. ΚΡΑΤΗΜΕΝΟΣ
Φ. ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ
Γ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ
Α. ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ
Α. ΟΥΖΟΥΝΙΔΟΥ

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Α. ΝΤΕΛΑΚΗ : Πρόεδρος
Θ. ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗΣ : Μέλη
Α. ΓΡΗΓΟΡΑΤΟΥ
Δ. ΔΙΠΛΑΣ
Λ. ΕΥΛΙΑΤΗ
Δ. ΖΕΡΒΑΚΗΣ
Ι. ΚΑΚΚΑΣ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ : Πρόεδρος
Θ. ΑΡΓΥΡΑΚΟΣ : Μέλη
Ε. ΑΡΧΑΥΛΗΣ
Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ
Ι. ΚΑΚΚΑΣ
Δ. ΚΟΚΚΙΝΟΣ
Π. ΚΟΥΤΣΟΠΑΝΝΗ
Ε. ΜΥΛΩΝΑ
Α. ΤΑΡΑΣΗ
Α. ΨΑΡΡΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Κ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ : Πρόεδρος
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ : Αντιπρόεδρος

Μέλη

Κ. ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗ
Ι. ΑΚΡΙΒΟΣ
Ν. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ
Δ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ
Ν. ΒΙΑΖΗΣ
Μ. ΒΛΑΧΟΥ
Α. ΓΡΗΓΟΡΑΚΗΣ
Π. ΔΑΜΑΣΚΗΝΟΥ
Ι. ΔΑΤΣΕΡΗΣ
Π. ΔΕΔΕΝΛΙΑΣ
Ε. ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ
Σ. ΔΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
Σ. ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ
Χ. ΖΗΣΗΣ
Θ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ
Δ. ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ
Ο. ΚΑΣΤΑΝΑ
Γ. ΚΑΤΣΙΚΑΣ
Χ. ΜΑΓΚΟΥ
Γ. ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ
Α. ΜΑΝΩΛΗΣ
Α. ΜΟΡΦΟΠΟΥΛΟΣ
Ε. ΜΠΑΛΗΣ
Ε. ΜΠΟΒΙΑΤΣΗΣ
Σ. ΝΑΝΑΣ
Κ. ΝΟΥΤΣΗΣ
Α. ΟΥΖΟΥΝΙΔΟΥ
Ο. ΠΑΝΑΠΩΤΑΚΗΣ
Γ. Μ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
Θ. ΠΑΠΑΔΑΚΗ
Σ. ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΥ
Β. ΠΑΠΑΣΤΑΜΟΠΟΥΛΟΣ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Ε. ΠΕΡΙΒΟΛΙΩΤΗ
Π. ΠΙΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ
Α. ΠΟΛΥΔΩΡΟΥ
Κ. ΠΡΟΚΟΠΑΚΗ
Ε. ΡΟΥΣΚΑ
Ε. ΣΚΟΥΡΑ
Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ
Ι. ΣΚΡΑΠΑΡΗ
Γ. ΣΤΥΛΙΑΝΙΔΗΣ
Μ. ΣΧΙΝΑ
Κ. ΣΩΤΗΡΙΟΥ
Σ. ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗΣ
Α. ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ
Ν. ΧΑΡΧΑΛΑΚΗΣ
Δ. ΧΟΝΔΡΟΣ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Γ.Ν.Α.
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα
Τηλ. / Fax: 213 2041744
e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr
site: www.evangelismos-hosp.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ Αλεξάνδρα

ΤΑΜΙΑΣ

ΕΞΑΡΧΟΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ

ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος
ΚΛΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Σεραφείμ
ΚΡΑΤΗΜΕΝΟΣ Θεόδωρος
ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ Φωτεινή
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γεώργιος

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΕΞΑΡΧΟΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ Αθηνά
ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος
ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός
ΚΛΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Σεραφείμ
ΚΡΑΤΗΜΕΝΟΣ Θεόδωρος
ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ Φωτεινή
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γεώργιος
ΠΡΟΚΟΠΙΑΚΗ Καλλιόπη
ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία
ΣΤΥΛΙΑΝΙΔΗΣ Γεώργιος
ΤΑΡΑΣΗ Αικατερίνη
ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα
ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ Αλεξάνδρα

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ
Καποδιστρίου 34 - 10432 Αθήνα
Τηλ. πληροφοριών: 210 5279000
Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 30 €
Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €
Συνδρομές εξωτερικού 40 €
Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Θεοφάνης Αποστόλου
Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ



ΤΟΜΟΣ 74

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 1

2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΕΥΧΟΣ Α'

ΔΙΑΛΕΞΗ

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΧΩΡΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ

Θ. Μ. Κρατημένος _____ 7

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

Χ. Παπαστεριάδη - Εισαγωγή _____ 8 - 9

Μεθοδολογία Αξιολόγησης Εργαστηριακών Εξετάσεων

Μ. Σαμάρκος _____ 10

Η λειτουργία του Εργαστηρίου στα πλαίσια ενός Διεθνούς Προτύπου Διαπίστευσης

Α. Μάντζου, Ζ. Ζουλλιέν _____ 11 - 15

Διαχείριση των δειγμάτων

Θ. Θεοδωρίδης _____ 16 - 19

Διαχείριση των εντολών εργαστηριακών εξετάσεων-πακέτα εξετάσεων

Μ. Νέπκα _____ 20 - 24

Διαχείριση αποτελεσμάτων εργαστηριακών εξετάσεων

Α. Τσιρογιάννη _____ 25 - 29

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΣΗΜΕΡΑ

Γ. Ι. Μάντζαρης - Εισαγωγή _____ 30 - 31

Επιδημιολογία της λοίμωξης

Δ. Τσιρονίκος _____ 32 - 35

Στοιχεία παθογένειας

Κ. Παπαμιχαήλ, Γ. Μάντζαρης _____ 36 - 37

Διάγνωση της λοίμωξης

Ξ. Τζαννετάκου _____ 38 - 42

Παθολογικές καταστάσεις και νόσοι από Ε. πυλωρού

Ν. Κυριάκος _____ 43 - 49

Θεραπεία της λοίμωξης

Ι. Θεοδωρόπουλος _____ 50 - 55

ΔΙΑΛΕΞΗ

Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΕΚΦΕΦΑΛΙΚΟ ΘΑΝΑΤΟ ΩΣ ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΟΤΗΣ ΠΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Π. Καλτσάς _____ 56 - 61

ΔΙΑΛΕΞΗ

18F-FDG/CT ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΟ

Μ. Γ. Σκυλακάκη- Εισαγωγή	62 - 63
Φ. Ροντογιάννη	64 - 71

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Α. Μ. Σιδέρης - Εισαγωγή	72 - 73
--------------------------	---------

Στα ΤΕΠ

Η. Καραμπίνος	74 - 82
---------------	---------

Στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο

Σ. Μεταξά, Σ. Κουλούρης	83 - 84
-------------------------	---------

Στο Χειρουργείο

Ε. Γ. Ρούσκα	85 - 100
--------------	----------

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ - ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΤΗ ΝΕΑ ΓΕΝΙΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Σ. Τσαγκαράκης - Εισαγωγή	101 - 103
Χ. Βασιλόπουλος, Ν. Καλογερός	104 - 121

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Κ. Αλεξανδρόπουλος - Εισαγωγή	122
Γ. Μ. Παπαγεωργίου	123 - 129

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΣΤΟΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΓΕΝΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Π. Δαμασκηνού - Εισαγωγή	130 - 131
Α. Σκλαβούνου	132

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ: ΔΙΑΜΗΡΙΑΙΑ Η ΔΙΑΚΟΡΥΦΑΙΑ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ;

Διαμηριαία προσπέλαση

Σ. Μεταξά, Σ. Κουλούρης	133 - 134
-------------------------	-----------

Διακορυφαία προσπέλαση

Π. Δεδελιάς, Α. Ρουσσάκης, Χ. Μπαλάκα	135 - 136
---------------------------------------	-----------

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΠΑΙΔΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Κ. Προκοπάκη	137 - 151
--------------	-----------

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΙΠΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

Ι. Γ. Κουτσουβέλης	152 - 160
--------------------	-----------

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΣΧΥΡΩΝ ΜΑΓΝΗΤΙΚΩΝ ΠΕΔΙΩΝ, ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΩΝ

Εισαγωγή - Στατιστικά στοιχεία

Μ. Μολφρέτας	161 - 166
--------------	-----------

Φυσικές αρχές μαγνήτου - Δημιουργία εικόνας - Νέες τεχνολογίες

Σ. Β. Μπενάκης _____ 167 - 170

Βιολογικές επιδράσεις των ισχυρών μαγνητικών πεδίων και της ακτινοβολίας

Α. Σκουλά _____ 171 - 180

Επιπτώσεις από την χρήση των σκιαγραφικών ουσιών στον ασθενή

Α. Ταβερναράκη _____ 181 - 185

ΔΙΑΛΕΞΗ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

Ι. Ε. Δατσέρης - Εισαγωγή _____ 186

Ε. Σκούρα _____ 187

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΜΕΤΑΠΤΙΣΕΩΝ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σ. Σαριδάκης - Εισαγωγή _____ 188 - 189

Κ. Π. Σωτηρίου, Α. Σταθόπουλος _____ 190 - 197

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί φίλοι και συνάδελφοι,

Για μια ακόμη χρονιά η Ένωση του Επιστημονικού Προσωπικού του Ευαγγελισμού σας καλωσορίζει και στο φετινό της Σεμινάριο. Για 17η χρονιά είμαστε πάλι μαζί σε αυτή την προσπάθεια παροχής συνεχούς και επίκαιρης εκπαίδευσης στους επιστήμονες του Νοσοκομείου μας και όχι μόνον.

Παρά τα γνωστά και πολλά προβλήματα του κλάδου μας που όλο και πιο πολύ οξύνονται κάτω από τις πρόσφατες αντίξοες οικονομικές καταστάσεις η Ένωση πιστεύει ότι περισσότερο παρά ποτέ η Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση θα πρέπει να συνεχισθεί και μάλιστα με μεγαλύτερη διάθεση. Η Επιστημονική Επιτροπή του Σεμιναρίου έκανε προσπάθειες να αναπτυχθούν πολλά και επίκαιρα θέματα που απασχολούν την ιατρική μας καθημερινότητα από έγκριτους συναδέλφους του Νοσοκομείου μας. Τα κείμενα των εισηγήσεων που περιλαμβάνονται στα Πρακτικά του Σεμιναρίου αποτελούν ένα σημαντικό και ουσιαστικό βοήθημα στη προσπάθεια κατανόησης των νεότερων εξελίξεων σε διάφορους τομείς της Ιατρικής. Σημειώνεται ότι κάποιοι εκ των ομιλητών του Σεμιναρίου έχουν υποβάλει το γραπτό κείμενο της ομιλίας τους, προς δημοσίευση, στο ξενόγλωσσο περιοδικό "Hospital Chronicles" που εκδίδει η Επιστημονική Ένωση του Νοσοκομείου (Website: www.hospitalchronicles.gr).

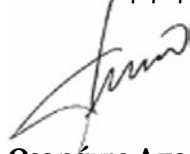
Για μία ακόμη φορά θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συνεργάτες του Δ.Σ. που πρόσφατα μάλιστα ανανεώθηκε σε μεγάλο βαθμό, για την επιτυχή κατάληξη αυτής της προσπάθειας, ιδιαίτερα τον Πρόεδρο της Επιστημονικής Επιτροπής, κ. Γ.Κ. Παπαγεωργίου, την Αντιπρόεδρό της, κ. Χ. Παπαστεριάδη, τον Πρόεδρο της Οργανωτικής Επιτροπής, Αν. Καθηγητή κ. Σ. Νανά, την Εκδοτική και Εκτελεστική Γραμματεία που οδήγησαν στην ολοκλήρωση του Επιστημονικού Προγράμματος και των Τόμων των Πρακτικών, τους αρχισυντάκτες των περιοδικών μας, του Ελληνικού και του Αγγλόφωνου που κάνουν πολύτιμη δουλειά, τους κ.κ. Μ. Βασιλαματζή και Καθηγητή Α. Μανώλη, όλους τους εισηγητές, συντονιστές που εργάστηκαν για το τελείωμα αυτού του προγράμματος και γενικά όλους όσους έδωσαν όλες τις δυνάμεις τους για την άρτια οργάνωση αυτής της εκδήλωσης. Πολλές ευχαριστίες ανήκουν στο Νοσηλευτικό Προσωπικό και στην Διευθύντρια της Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, κ. Α. Ουζουνίδου, που και φέτος συμμετέχει με επιτυχία στο Επιστημονικό μας Πρόγραμμα, ενώ ευχαριστούμε και τη Διοίκηση του Νοσοκομείου μας για τη συμπαράσταση της στο έργο μας. Ευχαριστίες ανήκουν και στην Γραμματέα μας κ. Α. Παπαμαλή που και φέτος, όπως κάθε χρόνο ήταν βασικός συντελεστής της προσπάθειας μας.

Το Σεμινάριο μας είναι καρπός μιας συλλογικής εργασίας και έγινε το καλύτερο δυνατόν για να συμμετέχουν πολλοί έμπειροι συνάδελφοι στη Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση. Ζητάμε τη συνεχή σας υποστήριξη στο έργο της Ένωσης όπως και τις μελλοντικές σας προτάσεις για βελτίωση των δραστηριοτήτων της.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ ανήκει και στις χορηγούς Εταιρείες: SANOFI, DEMO, NOVARTIS, ROCHE, ASTELLAS PHARMACEUTICALS, ABBOTT, GENESIS PHARMA, MEDTRONIC, PFIZER, ΜΑΝΟΥΕΛΑ ΨΗΜΙΤΗ, ELPEN, COLOPLAST και ARITI, με την πολύτιμη βοήθεια των οποίων πραγματοποιείται και φέτος το Σεμινάριο και η έκδοση των Πρακτικών του.

Ελπίζοντας ότι και αυτή τη χρονιά το Σεμινάριο θα ανταποκριθεί στις προσδοκίες σας, ευχαριστούμε για την συμμετοχή σας και περιμένουμε προτάσεις για ανανέωση του εργασιών του Σεμιναρίου.

Με εκτίμηση



Δρ Θεοφάνης Αποστόλου

Πρόεδρος του Δ.Σ. της Ε.Ε.Π.Ν.Ε. Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΧΩΡΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ

Θ Μ Κρατημένος

Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ., Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας,
Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041072

E-mail: tkratimenos@gmail.com

Η εργασία υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επεμβατική ακτινολογία, με την πρόοδο που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια τόσο στις μεθόδους που εφαρμόζει, όσο και στα χρησιμοποιούμενα υλικά, προβάλλει πλέον ως μια αξιόπιστη εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση του τραύματος τόσο των συμπαγών οργάνων της άνω κοιλίας, όσο και του τραύματος της ελάσσονος πυέλου, σε σχέση με την κλασική χειρουργική μέθοδο σε αιμοδυναμικά σταθερούς ή υπό έλεγχο ασθενείς. Στα περισσότερα κέντρα τραύματος όπως και στο Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός» έχει καθιερωθεί ως η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, καθώς συνδυάζει υψηλά ποσοστά επιτυχίας με μικρά ποσοστά επιπλοκών και απουσία της νοσηρότητας που συνοδεύει την χειρουργική αποκατάσταση αυτών των περιστατικών. Η πληθώρα εμβολικών υλικών και η δυνατότητα χρήσης εξελιγμένων καθετήρων και οδηγών συρμάτων, επιτρέπει στον επεμβατικό ακτινολόγο να πραγματοποιήσει εκλεκτικούς και υπερεκλεκτικούς καθετηριασμούς τόσο κύριων όσο και μικρών αρτηριακών κλάδων, επιτρέποντάς του να εναποθέσει εμβολικά υλικά σχεδόν ή και ακριβώς στο σημείο της ενεργού αιμορραγίας, περιορίζοντας τις πιθανές επιπλοκές. Επίσης με τη χρήση επικαλυμμένων ενδοαυλικών αγγειακών ναρθηκών, τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί η δυνατότητα αντιμετώπισης και πιθανής μετατραυματικής τρώσης αρτηριακών κλάδων. Σημειούται ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με τραύμα κοιλίας, έχει και άλλες συνοδές κακώσεις, στο θώρακα, το κρανίο ή τα άκρα, μεταξύ των οποίων η πιο επίφοβη για τη ζωή του ασθενούς είναι η ρήξη του ισθμού της αορτής, η οποία, επίσης, τα τελευταία χρόνια αντιμετωπίζεται με ενδοαυλική αποκατάσταση μέσω τοποθέτησης μοσχεύματος, επέμβαση που επίσης πραγματοποιείται στη μονάδα της επεμβατικής ακτινολογίας. Περιγράφονται οι ενδείξεις, οι τεχνικές, οι βασικές αρχές των εφαρμογών της επεμβατικής ακτινολογίας καθώς και η εμπειρία της μονάδας του νοσοκομείου, στην αντιμετώπιση ασθενών με τραύμα της άνω κοιλίας και της ελάσσονος πυέλου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 7, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: αγγειογραφία, τραύμα πυέλου, τραύμα κοιλίας, εμβολισμός

Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

Χ Παπαστεριάδη

Συντονίστρια Διευθύντρια ΕΣΥ, Βιοπαθολόγος,
Τμήμα Ανοσολογίας – Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:
Τηλ.: 2132043180
E-mail: cpapaste@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι κοινή πεποίθηση ότι η σύγχρονη άσκηση της Ιατρικής Επιστήμης απαιτεί την στενή, σωστή και αποτελεσματική συνεργασία μεταξύ κλινικών και εργαστηριακών ιατρών/ λειτουργών υγείας, μεταξύ κλινικών και εργαστηριακών τμημάτων. Η συνεργασία αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σε διάφορα επίπεδα αλλά και στάδια άσκησης της ιατρικής όπως πρόληψη, διάγνωση, διαφορική διάγνωση, παρακολούθηση, θεραπεία. Προϋποθέτει δε όχι μόνο σύγχρονες γνώσεις της ιατρικής επιστήμης σε γενικότερους και εξειδικευμένους τομείς, αλλά και γνώσεις της σύγχρονης τεχνολογίας (Η/Υ, χειρισμός σύγχρονων ιατρικών μηχανημάτων, διαδικτυακή επικοινωνία), γνώσεις και εφαρμογή των οικονομικών της υγείας, γνώση και συμμόρφωση με συστήματα, ποιότητας, ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και επάρκειας των τμημάτων στα πλαίσια των παρερχομένων υπηρεσιών υγείας.

Οι κλινικοί ιατροί είναι σημαντικό να γνωρίζουν σε γενικές γραμμές τις διαδικασίες που ακολουθούνται για τη διενέργεια συγκεκριμένης εργαστηριακής εξέτασης, αρχής γενομένης από το είδος του βιολογικού δείγματος που απαιτείται (ούρα, ΕΝΥ, πλήρες αίμα, ορός, πλάσμα). Να γνωρίζουν τις συνθήκες λήψης του δείγματος και την ώρα λήψης, τις συνθήκες μεταφοράς, το χρονικό περιθώριο μεταφοράς στο εργαστήριο, να γνωρίζουν τη διαδικασία διατύπωσης του αιτήματος / παραγγελίας της εξέτασης και σήμανσης του δείγματος (π.χ. πλήρη στοιχεία του ασθενούς ή barcode στο σωληνάριο αιμοληψίας). Επίσης οι κλινικοί ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το χρόνο που απαιτείται για να διενεργηθεί η εξέταση και τότε θα λάβουν το αποτέ-

λεσμα ώστε να αποφεύγεται η διαρκής επικοινωνία με το εργαστήριο αναζήτησης του αποτελέσματος της εξέτασης, η άσκοπη και οικονομικά επιζήμια επανάληψη της παραγγελίας και κατ' επέκταση της εξέτασης. Στο πλαίσιο αυτό είναι χρήσιμο να κρατείται αρχείο παραγγελθεισών εξετάσεων για συγκεκριμένο ασθενή. Είναι χρήσιμο επίσης να γνωρίζουν οι κλινικοί ιατροί εάν πρόκειται για βιολογικό δείκτη παρακολούθησης πορείας μιας νόσου ή ανταπόκρισης σε συγκεκριμένη θεραπεία, οπότε θα πρέπει να επαναληφθεί η συγκεκριμένη εξέταση, αλλά και τότε θα πρέπει αυτή να επαναληφθεί. Κυρίως πρέπει να επικοινωνούν με τον εργαστηριακό ιατρό και να παρέχουν εκείνες τις κλινικές πληροφορίες που θα βοηθήσουν στον απαιτούμενο περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο ή στην αποφυγή "περιττών" εργαστηριακών εξετάσεων. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν την διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης όπως αυτή εκφράζεται μέσα από την ειδικότητα, την ευαισθησία, το λάθος πιθανοτήτων, την θετική και αρνητική προγνωστική αξία, τις καμπύλες ROC, στον σχετικό κίνδυνο, καθώς επίσης να γνωρίζουν και άλλες στατιστικές παραμέτρους. Θα πρέπει δηλαδή να γνωρίζουμε πως θα χρησιμοποιήσουν ένα εργαστηριακό αποτέλεσμα χωρίς να παραβλέπουν στοιχεία από το ιστορικό, την κλινική εικόνα και την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς.

Σχετικά με τον εργαστηριακό ιατρό, οφείλει να είναι ενημερωμένος στην τρέχουσα εργαστηριακή διαγνωστική ιατρική, στην εφαρμογή εργαστηριακών παραμέτρων που από την έρευνα έχουν περάσει στην καθημερινή ιατρική πράξη, στη νέα μεθοδολογία, στη

χρήση αυτοματοποιημένων τεχνικών. Να έχει σαφή γνώση αξιολόγησης των εργαστηριακών ευρημάτων, μεμονωμένα αλλά και σε σχέση με λοιπά εργαστηριακά ευρήματα και με την κλινική εικόνα του ασθενούς. Έχει την ευθύνη συμβουλευτικής και επιλογής μικρότερου αριθμού και χαμηλότερου κόστους εξετάσεων για συγκεκριμένο ασθενή, σχεδιασμού αλγορίθμου εξετάσεων και «πακέτων» εξετάσεων για διαγνωστική προσπέλαση και ορθολογική χρήση των εργαστηριακών εξετάσεων, έχει άποψη και λόγο για την χρονική συχνότητα επανάληψης εργαστηριακών εξετάσεων σχετικά με την παρακολούθηση του ασθενούς και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Έχει επίσης ο εργαστηριακός ιατρός την ευθύνη της σωστής διαχείρισης των βιολογικών δειγμάτων, αλλά και την προετοιμασία οδηγιών για την ενημέρωση των κλινικών ιατρών σχετικά με την διαχείριση αυτή στο μέρος βέβαια που τους αφορά.

Για να μπορεί ένα εργαστήριο να ανταπεξέρχεται στις σύγχρονες απαιτήσεις είναι απαραίτητο να λειτουργεί με συνθήκες ασφαλείας στον κατάλληλο χώρο - περιβάλλον, να στελεχώνεται από επαρκές και εκπαιδευμένο προσωπικό, να χρησιμοποιεί σύγχρονο και ανά τακτά διαστήματα ελεγχόμενο ιατρικό εξοπλισμό, να συμμετέχει σε προγράμματα εξωτερικού και εσωτερικού ελέγχου ποιότητας για τις εξετάσεις - υπηρεσίες που παρέχει και να φροντίζει για την όσο την δυνατόν ταχύτερη επεξεργασία των δειγμάτων και την άμεση έκδοση των αποτελεσμάτων. Η συμμε-

τοχή δε των εργαστηριακών τμημάτων σε αναγνωρισμένα προγράμματα ISO και Accreditation εξασφαλίζει την καλή λειτουργία και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και γενικότερα την υψηλή ποιότητα των παρεχόμενων από αυτά υπηρεσιών.

Η σύγχρονη μηχανοργάνωση των εργαστηριακών τμημάτων αλλά και η διατμηματική (εργαστήρια - κλινικές) ηλεκτρονική διασύνδεση για την ταχεία και εύκολη επικοινωνία καθώς επίσης την αμοιβαία πληροφορόρηση, θεωρείται επίσης επιβεβλημένη. Στο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» ήδη έχει αρχίσει να εφαρμόζεται το είδος αυτό της μηχανογράφησης.

Όμως οι εκατέρωθεν γνώσεις και προσπάθειες και κατέπλεκτα η συνεργασία, έχουν αξία και αποτέλεσμα μόνο όταν συγκλίνουν και προσβλέπουν στην ορθολογική χρήση σωστών εργαστηριακών αποτελεσμάτων, σε συνδυασμό πάντα με τα κλινικά ευρήματα, προς όφελος του ασθενούς αλλά και μείωση του κόστους των υγειονομικών υπηρεσιών. Συγκεκριμένα μέτρα όπως ηλεκτρονική υπογραφή του παραγγέλλοντος τις εξετάσεις Ιατρού, η εγκατάλειψη της «αμυντικής» Ιατρικής υπό την έννοια «παραγγέλνω τα πάντα» για να μην «βρεθώ εκθεθιμένος» κ.α. θα βοηθήσουν προς την κατεύθυνση αυτή.

Όλα τα ανωτέρω θα παρουσιαστούν και θα συζητηθούν από έμπειρους και καταξιωμένους ιατρούς που υπηρετούν σε κλινικά και εργαστηριακά τμήματα του Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός». **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 8-9, 2012.**

Μεθοδολογία αξιολόγησης εργαστηριακών εξετάσεων

Μ Σαμάρκος

Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Παθολόγος,
Ε' Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6977470306

E-mail: msamarkos@gmail.com

Η εργασία υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι εργαστηριακές εξετάσεις αποτελούν βασικό εργαλείο στην άσκηση της κλινικής ιατρικής. Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να βοηθήσουν τον ιατρό στην διαφορική διάγνωση διαφόρων πιθανών νοσημάτων, στην τεκμηρίωση της διάγνωσης ενός νοσήματος, στην διάγνωση ενός υποκλινικού νοσήματος, στον καθορισμό του σταδίου μιας νόσου, στον καθορισμό της ενεργότητας μιας νόσου, στην διάγνωση της υποτροπής μιας νόσου, στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, στη παροχή γενετικών συμβουλών στην περίπτωση κληρονομικών νοσημάτων και σε ιατρονομικά θέματα π.χ. τεκμηρίωση πατρότητας. Στο πλαίσιο αυτό, οι σύγχρονοι ιατροί βασίζονται τις αποφάσεις τους ολοένα και περισσότερο πάνω στα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Ωστόσο πολλές φορές αυτό γίνεται εις βάρος των στοιχείων του ιστορικού ή της αντικειμενικής εξέτασης. Επιπλέον, η τεχνολογική ανάπτυξη έχει οδηγήσει στην εισαγωγή ολοένα και περισσότερων εργαστηριακών εξετάσεων τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην κλινική έρευνα. Επομένως για να χρησιμοποιήσει ο κλινικός ιατρός την κάθε εργαστηριακή εξέταση με το σωστό τρόπο πρέπει να γνωρίζει τις διάφορες παραμέτρους διαγνωστικής ακρίβειας και αξιοπιστίας της εξέτασης αυτής. Η μεθοδολογία για την αξιολόγηση μιας εργαστηριακής δοκιμασίας περιλαμβάνει μια σειρά βημάτων. Το αρχικό βήμα είναι ο καθορισμός των φυσιολογικών ορίων της εργαστηριακής δοκιμασίας. Στη συνέχεια πρέπει να αξιολογηθεί η ακρίβεια της εργαστηριακής δοκιμασίας (αναπαραγωγιμότητα) και η αξιοπιστία της εργαστηριακής δοκιμασίας. Σχετικό με το ερώτημα της αξιοπιστίας είναι και το ερώτημα της διακριτικής ικανότητας, δηλαδή της ικανότητας της εργαστηριακής δοκιμασίας να διακρίνει το φυσιολογικό από το παθολογικό. Οι εργαστηριακές δοκιμασίες δεν αξιολογούνται μόνο η κάθε μια ξεχωριστά αλλά και συγκριτικά μεταξύ τους. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει μία δοκιμασία η οποία θεωρείται το πρότυπο με βάση το οποίο συγκρίνονται οι άλλες (gold standard). Οι συνήθεις παράμετροι ακρίβειας αφορούν κυρίως την επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων (π.χ. διακύμανση μεταξύ Εργαστηρίων), ενώ οι παράμετροι αξιοπιστίας αφορούν την ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία. Πρόσφατα χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ο λόγος πιθανοφάνειας για θετικό και αρνητικό αποτέλεσμα, ενώ χρήσιμες πληροφορίες μπορεί να δώσουν οι καμπύλες ROC (Receiver Operating Characteristics). Ο σχεδιασμός κλινικών μελετών για την αξιολόγηση εργαστηριακών δοκιμασιών παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες σε σύγκριση π.χ. με το σχεδιασμό μελετών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι μελέτες αυτές είναι επιρρεπείς σε πολλές πηγές συστηματικού σφάλματος (π.χ. σφάλμα επιλογής, σφάλμα επιβεβαίωσης, σφάλμα φάσματος κλπ), επομένως πρέπει κανείς να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους. Συμπερασματικά, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για τα χαρακτηριστικά των εργαστηριακών εξετάσεων ώστε να τις χρησιμοποιούν στις περιπτώσεις όπου πραγματικά αυτές μπορούν να προσφέρουν πληροφορίες, που θα επιδράσουν στην αντιμετώπιση του ασθενούς. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος, Α', 10, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: διάγνωση, λήψη αποφάσεων, μελέτες αξιολόγησης, ευαισθησία και ειδικότητα, καμπύλη ROC

Η λειτουργία του Εργαστηρίου στα πλαίσια ενός Διεθνούς Προτύπου Διαπίστευσης

A Μάντζου¹, Z Ζουλλιέν²

¹Χημικός, ²Συντονιστής Διευθυντής
Βιοχημικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:
Ζεράρ Ζουλλιέν
Τηλ.: 2132043084
E-mail: gerardjullien@gmail.com

SUMMARY

MANTZOU A, JULLIEN G. Accreditation of the Biochemical Department of «Evangelismos» Hospital, according to ISO 15189 by the Greek Accreditation Council. The Biochemical Department of «Evangelismos» General Hospital meets the requirements of ISO 15189, according to the assessors of the Greek Council for Accreditation. In this paper, the various steps taken in the process are reviewed. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 11-15, 2012.**

Key words: ISO 15189, accreditation, quality assurance

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζονται οι απαιτήσεις του ειδικού προτύπου για τα Κλινικά Εργαστήρια ISO 15189, με το οποίο συμμορφώνεται το Βιοχημικό Τμήμα του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», το οποίο αξιολογήθηκε θετικά από την επιθεώρηση συνεργατών του Ε.Σ.Υ.Δ. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 11-15, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: ISO 15189, διαπίστευση, διασφάλιση ποιότητας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Βιοχημικό Τμήμα του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», μετά από αίτημά του προς το Εθνικό Συμβούλιο Διαπίστευσης (Ε.Σ.Υ.Δ.), αξιολογήθηκε επιτυχώς ως προς το πλέον σύγχρονο διεθνές πρότυπο που αφορά τα Κλινικά Εργαστήρια, το ISO 15189. Η προετοιμασία για τη διαπίστευση, η οποία χρειάστηκε να γίνει με τη βοήθεια ειδικών συμβούλων (Q-Plan: υπεύθυνοι Σύμβουλοι Δ. Νταής και Μ. Στυλιανουδάκη και με χορηγία της εταιρείας Roche Diagnostics, αποδεκτή από τη Διοίκηση του Νοσοκομείου) απαίτησε ένα έτος περίπου, πράγμα που δικαιολογείται από το πλήθος των καταγραφών και δοκιμών που περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω.

ΦΑΚΕΛΟΙ

Δημιουργήθηκαν φάκελοι που περιέχουν αρχεία σχετικά με τη λειτουργία του Εργαστηρίου σε ηλεκτρονική και έντυπη μορφή. Τα ηλεκτρονικά αρχεία φυλάσσονται στον Η/Υ στο γραφείο του Συντονιστή Διευθυντή, στα ηλεκτρονικά αρχεία της Εταιρείας Συμβούλων (Q-Plan) και στον προσωπικό Η/Υ του Συντονιστή Διευθυντή. Μέρος των αρχείων φυλάσσεται και στον κεντρικό υπολογιστή του Νοσοκομείου, στον Η/Υ της Υπηρεσίας Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, και στα αρχεία του Φαρμακείου του Νοσοκομείου και των προμηθευτών (εμπορικών Εταιρειών).

ΓΕΝΙΚΟΣ ΦΑΚΕΛΟΣ

Ο γενικός φάκελος (master file) περιέχει το ορ-

γανόγραμμα (αρχίζοντας από τον Διοικητή και τις Υπηρεσίες του Νοσοκομείου (ιατρική, νοσηλευτική και διοικητική) και ακολουθεί με τη διακλάδωση των υπηρετούντων στο Εργαστήριο, αρχόμενη από τον Συντονιστή Διευθυντή και καταλήγοντας στην υπηρεσία καθαριότητας.

Στη συνέχεια, επισυνάπτονται τα βιογραφικά του Συντονιστή Διευθυντή και των υπηρετούντων ιατρών, λοιπών επιστημόνων, παραϊατρικού προσωπικού και προσωπικού υποστήριξης, τα οποία αρχεία ενημερώνονται με προσθήκες σχετικά με την μεταπτυχιακή εκπαίδευση ή μετεκπαίδευση του προσωπικού, τις επιστημονικές δραστηριότητες (π.χ. συμμετοχή σε συνέδρια, εκπαίδευση ειδικευομένων ή νεοπροσλαμβανόμενων κλπ).

Μετά περιγράφεται λεπτομερώς η λειτουργία του Εργαστηρίου από τη στιγμή που ο θεράπων ιατρός παραγγέλλει τις εξετάσεις (ή από τη στιγμή που ο εξωτερικός ασθενής προσέλθει στο Νοσοκομείο) μέχρι τη στιγμή που ο νόμιμα ενδιαφερόμενος θα παραλάβει το αποτέλεσμα των αναλύσεων. Δηλαδή, περιγράφεται ο τρόπος παραγγελίας εξετάσεων από κλινικό ιατρό του Νοσοκομείου ή από ιδιώτη ιατρό, η γραμματειακή εξυπηρέτηση από το Γραφείο Εντολών, οι συνθήκες αιμοληψίας, οι τρόποι αποστολής (με τραυματιοφορείς ή πνευματικό-σωληνωτό ταχυδρομείο), η παραλαβή και ταυτοποίηση του δείγματος από το Εργαστήριο, η προαναλυτική προετοιμασία και προώθηση στους αυτόματους αναλυτές, η κυρίως ανάλυση, η θεώρηση του αποτελέσματος με αποδοχή αυτού από ειδικευμένο προσωπικό βάσει κριτηρίων και η έκδοση (release) αυτού μέσω του δικτύου Lis-Ora (με ή χωρίς εκτύπωση). Τέλος περιγράφεται η διαχείριση των αποβλήτων (βιολογικών, χημικών ουσιών, συσκευασιών, αχρήστευση και απομάκρυνση συσκευών, οικολογική αντιμετώπιση κλπ). Παράλληλα καταγράφεται ο τρόπος φύλαξης των αποτελεσμάτων σε έντυπη ή ηλεκτρονική μορφή και ο τρόπος ανάκτησης αυτών. Η διασφάλιση του ιατρικού απορρήτου και των προσωπικών δεδομένων λαμβάνεται επίσης υπόψη και καταγράφεται.

Στο Γενικό Φάκελο περιέχεται πρόγραμμα εκπαίδευσης και μετεκπαίδευσης του προσωπικού. Η εκπαίδευση γίνεται από εξωτερικούς φορείς, π.χ. επιστήμονες ή τεχνικούς προμηθευτών αναλυτικών συστημάτων ή από το έμπειρο προσωπικό του Εργαστηρίου βάσει προγράμματος. Επίσης ενθαρρύνεται η συμμετοχή του προσωπικού σε σεμινάρια της Ελληνι-

κής Μικροβιολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας ή τα ετήσια μετεκπαιδευτικά σεμινάρια του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός». Η κάθε εκπαιδευτική δραστηριότητα καταγράφεται και υπογράφεται από τον εκπαιδευτή και τον εκπαιδευόμενο. Πιστοποιητικά από συμμετοχές σε συνέδρια ενσωματώνονται στο φάκελο.

Στο φάκελο ακολουθεί ο εσωτερικός κανονισμός και ο κανονισμός δεοντολογίας του Εργαστηρίου στον οποίο συνυπογράφουν όλα τα μέλη του προσωπικού. Στο καθηκοντολόγιο περιγράφονται οι αρμοδιότητες των μελών του προσωπικού ανά κατηγορία και ορίζονται οι ειδικές υπευθυνότητες: τεχνικός υπεύθυνος, υπεύθυνος ποιότητας, υπεύθυνος ασφάλειας, προσωπάρχης που έχει και τη φροντίδα του καθημερινού προγράμματος, υπεύθυνος υλικού (προμηθειών, αποθήκευσης, παρακολούθησης διαγωνισμών κλπ) και υπεύθυνος καθαριότητας.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

Σύμφωνα με το πρότυπο αλλά και με τα ισχύοντα στα Νοσοκομεία του Ε.Σ.Υ., ο Συντονιστής Διευθυντής αξιολογεί τις επιδόσεις του προσωπικού (ιατρικού και μη ιατρικού επιστημονικού προσωπικού) σχετικά με τα προσόντα τους, όπως επιστημονικό έργο, έρευνα, συμπεριφορά κλπ. Ως δεύτερος αξιολογητής ορίζεται ο Διευθυντής του Εργαστηριακού Τομέα. Το παραϊατρικό προσωπικό αξιολογείται από τον αρμόδιο προϊστάμενο. Η αξιολόγηση υπόκειται σε ενστάσεις και στη συνέχεια σε αναθεωρήσεις της βαθμολογίας από το Σ.Δ. του Νοσοκομείου.

Τέλος στο Γενικό Φάκελο περιγράφονται οι μέθοδοι ανάλυσης των διαφόρων εξετάσεων ή επισυνάπτονται τα ένθετα (inserts) των χρησιμοποιούμενων αντιδραστηρίων (kits) που χρησιμοποιούνται στους αυτόματους αναλυτές. Τα παραπάνω περιέχουν την αρχή της μεθόδου, τα αντιδραστήρια, τις παραμέτρους αντίδρασης (χημείες) την προετοιμασία και τον τρόπο χρήσης τους στο μηχάνημα, τις τιμές αναφοράς, τους κινδύνους και τις προφυλάξεις και τη σχετική βιβλιογραφία.

ΕΣΩΤΕΡΙΚΑ ΈΝΤΥΠΑ

Ενσωματωμένα στον κύριο φάκελο υπάρχουν υποδείγματα για τα πάσης φύσεως έντυπα που συμπληρώνει το προσωπικό. Αυτά φέρουν την ημερομηνία έκδοσης και πιθανώς την ημερομηνία αναθεώρησης.

ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΈΓΓΡΑΦΑ

Η αλληλογραφία με το Ε.Σ.Υ.Δ., οι οδηγίες της Επιτροπής Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων, οι οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, τα προγράμματα αντιμετώπισης κινδύνων (π.χ. Σχέδιο «Περσέας»), διάφορα νομοθετήματα που αφορούν στη λειτουργία του Εργαστηρίου κλπ φυλάσσονται στο Φάκελο Εξωτερικών Εγγράφων.

ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΚΑΛΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ-ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΠΑΝΑΛΗΨΙΜΟΤΗΤΑΣ, ΑΝΑΚΤΗΣΗΣ ΚΛΠ.

Στο Βιοχημικό Τμήμα, στο εργαστήριο ρουτίνας λειτουργούν πέντε αναλυτές Roche Modular P (κλασική κλινική χημεία) και δύο E (ανοσοχημικοί) συνδεδεμένοι με προαναλυτική συσκευή που αναγνωρίζει τα σωληνάρια αιμοληψίας, τα φυγοκεντρει και τα προωθεί στους κατάλληλους αυτόματους αναλυτές. Τα αντιδραστήρια φέρουν αναγνωριστικά σημεία και γραμμικό κώδικα (barcode) που έχει ενσωματωμένη και την ημερομηνία λήξης ώστε να μη γίνονται λάθη τοποθέτησης και να είναι αδύνατη η χρήση μετά τη λήξη.

Μολονότι τα μηχανήματα βαθμονομούνται και ελέγχονται συστηματικά με τον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας και την εξωτερική αξιολόγηση είναι αναγκαίο κατά το πρότυπο, να γίνουν οι ακόλουθες χρονοβόρες και δαπανηρές δοκιμασίες για κάθε υπό διαπίστευση παράμετρο και για κάθε ομοειδή αναλυτή πριν θεωρηθεί ότι τα μηχανήματα και τα αντιδραστήρια λειτουργούν σωστά, δηλαδή μέσα στα επιτρεπτά όρια. Συγκεκριμένα, για τη δοκιμασία επαναληψιμότητας 23 φωτομετρικών βιοχημικών εξετάσεων, 2 ιοντοανταλλακτικών και 2 ανοσοχημικών που έγινε σε ορούς ελέγχου 2 επιπέδων πραγματοποιήθηκαν $2(23X50) + 2(2X20) + 2(2X20) = 2460$ προσδιορισμοί. Για τη δοκιμασία ανάκτησης που έγινε σε ομογενοποιημένο μείγμα ορών ασθενών και βαθμονομητή σε αναλογία 1:1 πραγματοποιήθηκαν $(23X30) + (2X12) + (2X12) = 738$ προσδιορισμοί. Τα αποτελέσματα των παραπάνω εισήχθησαν σε φύλλο Excel και υπέστησαν στατιστική επεξεργασία. Στις περιπτώσεις που δεν συμμορφώθηκαν με τα ανεκτά όρια του προτύπου, οι προσδιορισμοί επανελήφθησαν.

ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Καταγράφονται όλες οι προκαταρκτικές ενέργειες (check-list) όπως η προετοιμασία του μηχανήματος, η φόρτωση με αντιδραστήρια, η ανάλυση βαθμονομητών και ορών ελέγχου και τα αποτελέσματά τους σε σχε-

τικό έντυπο και σε ηλεκτρονική μορφή. Κάθε απόκλιση από τα αναμενόμενα αποτελέσματα καταγράφεται ως μη συμμόρφωση προς τα πρότυπο, οπότε πρέπει να ακολουθήσουν διορθωτικές ενέργειες και να καταγραφούν και αυτές.

ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ

Η ανασύσταση των αντιδραστηρίων, όσων δεν παρέχονται έτοιμα σε υγρή κατάσταση, όπως και των ορών ελέγχου που βρίσκονται σε λυοφιλοποιημένη μορφή γίνεται με πιστοποιημένη πιπέτα που έχει βαθμονομηθεί από μετρολογικό Εργαστήριο Αναφοράς.

ΈΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Απαραίτητες προϋποθέσεις για τη διαπίστευση είναι η διεξαγωγή καθημερινού εσωτερικού ελέγχου ποιότητας και η περιοδική διεργαστηριακή αξιολόγηση ποιότητας (εξωτερικός έλεγχος). Ορίζεται επομένως ένας υπεύθυνος ποιότητας, ο οποίος είναι επιφορτισμένος να παρακολουθεί την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και να επισημαίνει στον τεχνικό υπεύθυνο τις αποκλίσεις από τα αποδεκτά όρια τιμών. Το Βιοχημικό Τμήμα, μετά τη βαθμονόμηση των αυτόματων αναλυτών, ελέγχει καθημερινά την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων με την ανάλυση ειδικών ορών του εμπορίου σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις (χαμηλή και υψηλή). Τα αποτελέσματα των παραπάνω φυλάσσονται στο πρόγραμμα πληροφορικής PSM σε Η/Υ που είναι συνδεδεμένο με τα μηχανήματα και ανάλογα με τα κριτήρια του Westgard είτε γίνονται αποδεκτά είτε απορρίπτονται, οπότε χρειάζεται να ληφθούν από το προσωπικό διορθωτικά μέτρα. Σε βάθος χρόνου σχηματίζονται και οι καμπύλες Levey-Jennings με τις οποίες ανιχνεύονται τυχαία ή συστηματικά σφάλματα. Σε ότι αφορά στην εξωτερική, διεργαστηριακή αξιολόγηση ποιότητας, το Βιοχημικό Τμήμα συμμετέχει στο Εθνικό Σύστημα Εξωτερικής Αξιολόγησης Ποιότητας αποτελεσμάτων στην Κλινική Χημεία, ένα πρόγραμμα εξωτερικής διασφάλισης ποιότητας (με πιστοποίηση TUV) στο οποίο συμμετέχουν όλα σχεδόν τα κρατικά και ιδιωτικά Εργαστήρια στην Ελλάδα όπως και όλα τα Εργαστήρια της Κύπρου (το σύνολο μελών είναι περίπου 350 Εργαστήρια). Το πρόγραμμα αυτό είναι προϊόν συνεργασίας των Ο. Παναγιωτάκη, Ε. Αναγνώστου-Κακαρά και Ζ. Ζουλλιέν από το Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» και του αείμνηστου Α. Μαγγιώρου, προγραμματιστή Η/Υ. Σήμερα, λειτουργεί ως ανώνυμη μη κερδοσκοπική Εταιρεία αστικού τύπου και έχοντας

ως συνεργάτες εταιρείες πληροφορικής, συμβούλων διαπίστευσης και τον ιατρό, κλινικό χημικό κ. Α. Χαλιάσο οι οποίοι μαζί με τον κ. Παναγιωτάκη σχεδίασαν τη σημερινή διαδικτυακή εφαρμογή. Γραμματέας είναι η κ. Α. Μοίρα, με έδρα τα γραφεία της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας, της οποίας ο εκάστοτε Πρόεδρος είναι βάσει καταστατικού, πάγιο μέλος του ΕΣΕΑΠ. Το Βιοχημικό Τμήμα του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» συμμετέχει στα προγράμματα γενικής κλινικής χημείας, καρδιακών δεικτών, γλυκοσυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κλπ. Το ΕΣΕΑΠ αποστέλλει στο Εργαστήριο κάθε μήνα 2 ορούς άγνωστης περιεκτικότητας που αναλύονται από το Εργαστήριο και τα αποτελέσματα εισάγονται σε διαδικτυακή φόρμα την οποία επεξεργάζεται αυτόματα το λογισμικό του ΕΣΕΑΠ. Με τη χρήση του ΕΣΕΑΠ το Βιοχημικό Τμήμα μπορεί σε βάθος χρόνου να έχει πληροφορίες όπως: τις μέσες τιμές ανάλυσης κάθε παραμέτρου (π.χ. γλυκόζη, χοληστερόλη, ηλεκτρολύτες κλπ) που προκύπτουν από τα αποτελέσματα όλων των συμμετεχόντων, τις διάφορες τυπικές αποκλίσεις, το τυπικό σφάλμα και τους ποσοστιαίους συντελεστές μεταβλητότητας. Επίσης το ΕΣΕΑΠ παρέχει διαγράμματα Levey-Jennings της διαχρονικής επίδοσης του Εργαστηρίου (συστηματικής απόκλισης από την τιμή-στόχο) όπως και διαγράμματα Youden, τα οποία συνδυάζουν τα αποτελέσματα και των δύο ορών ελέγχου παρέχοντας πληροφορίες τόσο για την ακρίβεια όσο και για την επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων. Κάθε 2 χρόνια το ΕΣΕΑΠ εκδίδει βαθμολογία ανά Εργαστήριο και ανά παράμετρο, οπότε το κάθε Εργαστήριο μπορεί να βρει τη θέση του σ' αυτή τη γενική κατάταξη.

ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ

Η συντήρηση των μηχανημάτων καθώς και η αντιμετώπιση μικροβλαβών γίνεται σε πρώτο επίπεδο από το προσωπικό του Εργαστηρίου. Σε σοβαρότερες βλάβες καλείται τεχνικός της προμηθευτριας Εταιρείας, ο οποίος, μετά την αποκατάσταση παραδίδει στον τεχνικό υπεύθυνο του Εργαστηρίου έκθεση με την αιτιολογία της βλάβης και τα ενδεχομένως χρησιμοποιηθέντα ανταλλακτικά. Σύμφωνα με τη σύμβαση της Εταιρείας με το Νοσοκομείο, γίνεται συντήρηση σε τακτά χρονικά διαστήματα και ο τεχνικός αφήνει γραπτή λεπτομερή αναφορά. Όλα αυτά καταγράφονται σε ειδικό φάκελο που φυλάσσεται μαζί με τα εγχειρίδια των μηχανημάτων και των μεθόδων. Αντίγραφα κρατούνται και στην Τεχνική Υπηρεσία του Νοσοκομείου.

ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ

Η θερμοκρασία στα ψυγεία όπου αποθηκεύονται τα αντιδραστήρια ελέγχεται από ηλεκτρονικά θερμόμετρα και καταγράφεται σε καθημερινή βάση. Ένα από τα θερμόμετρα αυτά είναι διακριβωμένο σε ειδικό εργαστήριο αναφοράς. Η θερμοκρασία ελέγχεται επίσης στο χώρο των μηχανημάτων και στην αποθήκη υλικού. Τα έντυπα του ελέγχου θερμοκρασίας φυλάσσονται σε ειδικό φάκελο. Ο κλιματισμός και η συντήρησή του γίνεται με τη μέριμνα της Τεχνικής Υπηρεσίας από συμβεβλημένη Εταιρεία. Αμφότερα τα μέρη έχουν διαπιστευθεί με ISO.

ΚΑΘΑΡΙΟΤΗΤΑ

Καταγράφονται οι προδιαγραφές για την καθαριότητα των χώρων του Εργαστηρίου. Στο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» την καθαριότητα αναλαμβάνει εργολαβικά συνεργείο καθαριστών με βάση τις προδιαγραφές της επιτροπής ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και άλλων υπηρεσιών του Νοσοκομείου. Τηρείται ενυπόγραφα αρχείο καθαριότητας.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Εκ κατασκευής, το Εργαστήριο διαθέτει θύρες πυρασφάλειας και φωτεινές ενδείξεις εξόδου κινδύνου. Διαθέτει επίσης σύστημα πυρανίχνευσης και συναγερμού. Έχουν τοποθετηθεί επί πλέον πυροσβεστήρες σε όλους τους διαδρόμους και συσκευές πλύσης οφθαλμών στους χώρους εργασίας. Οι χειρισμοί των δειγμάτων γίνονται με γάντια ασφαλείας μίας χρήσης και υπάρχουν απαγοί νηματοειδούς ροής για το χειρισμό των ιδιαίτερα μολυσματικών δειγμάτων. Τα βιολογικά δείγματα τοποθετούνται μετά τη χρήση σε ειδικά σεσημασμένους σάκους που προωθούνται σφραγισμένοι καθημερινά για αποτέφρωση. Τα απόβλητα των αυτόματων αναλυτών είναι αραιωμένα και αδραντοποιημένα. Έχει οριστεί υπεύθυνος ασφαλείας ο οποίος φροντίζει για τα παραπάνω και εκπαιδεύει το νέο προσωπικό.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ-ΣΥΜΒΑΝΤΑ-ΠΑΡΑΠΟΝΑ

Το Εργαστήριο είναι υποχρεωμένο κατά τακτά διαστήματα να κυκλοφορεί μέσω του Τμήματος Ποιότητας του Νοσοκομείου ερωτηματολόγιο προς τους θεράποντες ιατρούς σχετικό με την ικανοποίησή τους από τη λειτουργία του εργαστηρίου (ταχύτητα διεκπεραίωσης εξετάσεων, αξιοπιστία, εξυπηρέτηση προειδοποίηση για τιμές πανικού κλπ.). Κάθε συμβάν (π.χ. ατύχημα)

καταγράφεται σε ειδικό φάκελο. Τηρείται επίσης βιβλίο παραπόνων όπου καταγράφεται το παράπονο, η αντιμετώπιση και το ονοματεπώνυμο εκείνου που κατέγραψε το παράπονο.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΛΙΚΟΥ-ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ

Η παραγγελία, η παραλαβή και η αποθήκευση του αναλώσιμου υλικού καταγράφονται σε ειδικά αρχεία ούτως ώστε ανά πάσα στιγμή να γνωρίζει το Εργαστήριο τα διαθέσιμα αποθέματα (inventory control).

Ο τρόπος επιλογής υλικού γίνεται μέσω διαγωνισμού όπως ορίζεται νομοθετικά, δηλαδή με την εξής αλληλουχία: σύνταξη προδιαγραφών σε συνεργασία με το τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, έγκριση του προϋπολογισμού από το Σ.Δ. του Νοσοκομείου, διακήρυξη-ανάρτηση στο διαδίκτυο, απάντηση σε τυχόν ενστάσεις επί των προδιαγραφών, προσφορές από τους προμηθευτές, τεχνική και οικονομική αξιολόγηση των προσφορών, απάντηση σε τυχόν ενστάσεις επί της αξιολόγησης από ειδική επιτροπή, τελική έγκριση από το Σ.Δ., σύμβαση με τους επιλεγμένους προμηθευτές.

Οι παραγγελίες του συμβατικού υλικού ακολουθούν μία σειρά διαδικασιών μέσω των Διοικητικών Υπηρεσιών και του Φαρμακείου του Νοσοκομείου. Μετά την εκτέλεση της παραγγελίας από τον προμηθευτή, κάθε παραλαβή καταγράφεται από την αρμόδια υπηρεσία του Νοσοκομείου ή το Φαρμακείο και από το υπεύθυνο προσωπικό του Τμήματος.

Η αποθήκευση γίνεται κατά τρόπο που να αποφεύγεται η συσσώρευση ληγμένων υλικών. Τα αντιδραστήρια και το ευαίσθητο υλικό φυλάσσονται σε ψυγεία. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η θερμοκρασία καταγράφεται και τηρείται σε αρχείο. Τα ληγμένα αντιδραστήρια απομακρύνονται βάσει πρωτοκόλλου αχρήστευσης. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι οι αυτόματοι αναλυτές έχουν την ικανότητα να επισημαίνουν τη λήξη του αντιδραστήριου βάσει του γραμμικού κώδικα που φέρει το φιαλίδιο στην εξωτερική του επιφάνεια. Με την καλή διαχείριση του υλικού, δηλαδή με παραγ-

γελίες που δεν υπερβαίνουν κατά πολύ τις τρέχουσες ανάγκες, αποφεύγεται η συχνή απόρριψη αχρησιμοποίητου υλικού. Μολονότι τα συνήθη αντιδραστήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από την ημερομηνία λήξης τους, το πρότυπο απαιτεί την αχρήστευσή τους.

ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΕΣ

Το αναλώσιμο υλικό, μαζί με τον συνοδό εξοπλισμό (αυτόματοι αναλυτές) και οι πάσης φύσεως συσκευές (ηλεκτρονικοί υπολογιστές, εκτυπωτές, συστήματα καθαρισμού του νερού κλπ) προέρχονται από Εταιρείες, τα στοιχεία των οποίων είναι καταγεγραμμένα στα αρχεία του Εργαστηρίου. Βασική προϋπόθεση στις προδιαγραφές προμήθειας υλικού είναι η συμμόρφωση του προμηθευτή με κάποιο διεθνές πρότυπο ποιότητας (π.χ. ISO, TUV).

Στις συμβάσεις που περιλαμβάνουν και συνοδό εξοπλισμό, η προγραμματισμένη συντήρηση και η αντιμετώπιση βλαβών περιέχεται στους όρους σύμβασης και κάθε ενέργεια συντήρησης ή αποκατάστασης καταγράφεται από την προμηθεύτρια Εταιρεία και αντίγραφο της έκθεσης φυλάσσεται στο αρχείο του Τμήματος. Τηρείται επίσης φύλλο αξιολόγησης των προμηθευτών (ταχύτητα εκτέλεσης παραγγελιών, καλή κατάσταση του υλικού, άμεση αντιμετώπιση βλαβών).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το Βιοχημικό Τμήμα πληροί τους όρους του Διεθνούς Προτύπου ISO 15189 και ακόμη με τις παρούσες οικονομικές συνθήκες, προσπαθεί να παρέχει στο ιατρικό προσωπικό και στους εξωτερικούς ασθενείς υπηρεσίες υψηλού επιπέδου.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ISO 15169 www.esyd.gr
2. www.Westgard.com
3. www.esiap.gr

Διαχείριση των δειγμάτων

Θ Θεοδωρίδης, MD

Ιατρός, Βιοπαθολόγος, Διευθυντής, Αιματολογικό Εργαστήριο,
Υπεύθυνος ποιότητας, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132043048

E-mail: aimatolerg@evangelismos-hosp.gr

SUMMARY

THEODORIDIS T. Handling of laboratory samples. Proper management of a laboratory sample should cover two parts. Safety and handling. For safety, there are several steps that must be taken by those involved (doctors, nurses, paramedics). Such are: The use of disposable rubber gloves, air pocket tubes for blood sampling, containers for sharp objects and of course the frequent and proper hand washing. As for handling, both clinical departments and laboratories are involved. The first, with the right blood collection, the correct choice of vials and sample transport to the laboratories. As for the laboratories, the qualitative analysis of the samples and reporting the results back to the departments. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 16-19, 2012.**

Key words: blood sampling, safety, analytical phase.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σωστή διαχείριση ενός δείγματος πρέπει να καλύπτει δύο σκέλη. Την ασφάλεια και την διακίνηση. Για την ασφάλεια, υπάρχουν διάφορα μέτρα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται από τους εμπλεκόμενους (ιατρούς, νοσηλευτές, παραϊατρικό προσωπικό). Τέτοια είναι: ελαστικά γάντια μίας χρήσεως, σωληνάρια κενά αέρος για τις αιμοληψίες, δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων και ασφαλώς το συχνό και σωστό πλύσιμο των χεριών. Όσον αφορά τη διακίνηση, συμμετέχουν τόσο η κλινική με την σωστή αιμοληψία, την σωστή επιλογή φιαλιδίων και την αποστολή του δείγματος, όσο και το εργαστήριο με την ποιοτική ανάλυση του δείγματος και την αποστολή του αποτελέσματος στην κλινική. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 16-19, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: ασφάλεια, αιμοληψία, αναλυτική φάση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σωστή διαχείριση ενός δείγματος που αποστέλλεται από την κλινική στο Βιοπαθολογικό εργαστήριο πρέπει να καλύπτει δυο, βασικά, εξίσου σημαντικά σκέλη.

- α) Ασφάλεια
- β) Διαδικασία

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία δειγμάτων που προσκο-

μίζονται στα εργαστήρια: Αίμα, ούρα, κόπρανα, πτύελα, άλλα βιολογικά υγρά. Τα δείγματα αυτά είναι δυνητικά μολυσματικά.

Οι οδοί μετάδοσης λοιμωδών νόσων είναι:

- Αιματογενής
- Αναπνευστική
- Εντεροστοματική
- Με επαφή

Επειδή υπάρχει μεγάλη ποικιλία δειγμάτων και δεν είναι δυνατόν να ασχοληθούμε και να αναλύσουμε το κάθε ένα ξεχωριστά, για αυτό θα ασχοληθούμε με το δείγμα το οποίο προσκομίζεται στο εργαστήριο με μεγαλύτερη συχνότητα, και αυτό είναι το αίμα.

Αιματογενής διασπορά

- Άμεση: Τρύπημα ή τραυματισμός από αιχμηρό αντικείμενο.
Επαφή με βλεννογόνο-λύση συνεχείας του δέρματος
- Έμμεση: Τυχαία από μολυσμένη επιφάνεια

Μικροοργανισμοί αιματογενώς μεταδιδόμενοι:

- Ο ιός HBV
- Ο ιός HCV
- Ο ιός HDV
- Ο ιός HIV

Γίνεται σαφές ότι πρέπει να υπάρχουν ασφαλείς πρακτικές στην λήψη και διαχείριση των δειγμάτων αίματος.

Σημαντικές είναι:

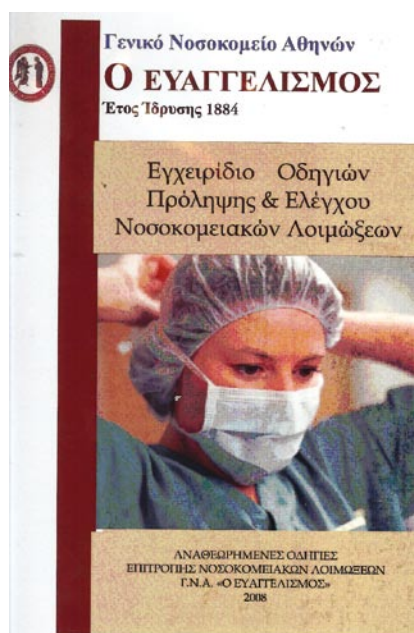
- Η χρήση ελαστικών γαντιών
- Τολύπια με αντισηπτικό
- Τολύπια με απολυμαντικό
- Σωληνάρια κενά αέρος
- Δοχείο απόρριψης αιχμηρών

Όσον αφορά τα βασικά μέτρα προφύλαξης στο εργαστήριο, χαρακτηριστικά αναφέρω:

- Μπλούζα καλά κουμπωμένη, με σωστή μανσέτα. Αλλαγή δυο φορές την εβδομάδα
- Γάντια. Ασφαλής τεχνική αφαίρεσης
- Πλύσιμο χεριών συχνά και πάντα, όταν βγαίνουμε από το εργαστήριο

Η επιτροπή νοσοκομειακών λοιμώξεων του νοσοκομείου μας έχει εκδώσει εγχειρίδιο στο οποίο αναφέρονται, και περιγράφονται λεπτομερώς όλοι οι τρόποι προφύλαξης και αποφυγής των αιματογενώς, αλλά και με τους άλλους τρόπους μεταδιδόμενων λοιμωδών νόσων (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Εγχειρίδιο Οδηγιών Πρόληψης και Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων



Μηνύματα για την ασφάλεια

- Η εργασία στο εργαστήριο είναι επίπονη, δεν είναι όμως απαραίτητο να γίνεται επικίνδυνη
- Όλοι οφείλουμε να συμπεριφερόμαστε με κοινή λογική, υπευθυνότητα και ετοιμότητα απέναντι στους κινδύνους
- Οι κανόνες που δόθηκαν προστατεύουν όχι μόνον εμάς τους εργαζόμενους, αλλά και τους ασθενείς και αυτούς που μας περιμένουν στο σπίτι.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Όσον αφορά τη διαδικασία, και εδώ το δείγμα με το οποίο θα ασχοληθούμε είναι το αίμα.

Πρέπει να γίνει σαφές ότι η διαχείριση ενός δείγματος ακολουθεί μια κυκλική πορεία. Ξεκινά από την κλινική που παραγγέλλει την εξέταση, πηγαίνει στο αντίστοιχο εργαστήριο και τέλος καταλήγει πάλι στην κλινική ως αποτέλεσμα.

Η ΚΛΙΝΙΚΗ

Τρία είναι τα κύρια σημεία που έχουν βασική σημασία και αφορούν την κλινική:

1. Η αιμοληψία
 2. Η επιλογή του φιαλιδίου
 3. Η αποστολή του δείγματος στο εργαστήριο
- Αναλυτικά:

1. Αιμοληψία

Για την σωστή αιμοληψία, σημασία έχουν, η σωστή προετοιμασία του ασθενούς, ο χρόνος που θα γίνει η αιμοληψία (πχ για τον προσδιορισμό του αντι Χα, θα πρέπει να γίνει τέσσερις ώρες μετά την ένεση της ΧΜΒΗ) και τέλος ο τρόπος που θα γίνει (πχ να μην είναι εργώδης και να μην γίνεται από φλέβα που χορηγείται ορός).

2. Η επιλογή φιαλιδίου

Είναι όχι απλά σημαντική αλλά και καθοριστική η επιλογή του σωστού φιαλιδίου για να μπορέσει, το εργαστήριο, να εκτελέσει την ζητούμενη εξέταση.

Σημαντική είναι επίσης η ανακίνηση του φιαλιδίου όταν αυτό περιέχει αντιπηκτικό, ώστε να μην δημιουργηθεί πήγμα.

Τέλος θα πρέπει να αναγράφονται στο φιαλίδιο τα σωστά στοιχεία του ασθενούς και να αντιστοιχούν με τα στοιχεία του παραπεμπτικού. Σήμερα με την χρήση του barcode το πρόβλημα αυτό έχει ελαχιστοποιηθεί.

3. Η αποστολή του δείγματος

Σημαντική είναι η αποστολή του δείγματος στο εργαστήριο μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ώστε να μην αλλοιωθούν τα στοιχεία εκείνα που είναι απαραίτητα για την διενέργεια της εξέτασης, με τελικό στόχο το σωστό αποτέλεσμα.

Το Αιματολογικό εργαστήριο του Ευαγγελισμού, στα πλαίσια της πιστοποίησης του εργαστηρίου, έχει εκδώσει εγχειρίδιο με το οποίο δίδονται σαφείς οδηγίες με όλα όσα αφορούν την αιμοληψία, την επιλογή του φιαλιδίου και την αποστολή του δείγματος (Εικόνα 2).

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΥΗΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ - ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

Συντ. Διευθύντρια: Βασιλική Χριστοπούλου-Κοκκίνου

Υπεύθ. Ποιότητας: Θεόδωρος Θεοδοωρίδης

Τηλ. 2132043047-48



Εικόνα 2. Κατευθυντήριες οδηγίες αιμοληψιών και διαχείρισης δειγμάτων αίματος

ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Οι διαδικασίες διαχείρισης ενός δείγματος από το εργαστήριο, διακρίνονται σε τρεις φάσεις.

- Η προαναλυτική φάση
- Η αναλυτική φάση
- Η μετα- αναλυτική φάση

Αναλυτικά:

1. Προαναλυτική φάση

Στην προαναλυτική φάση περιλαμβάνονται όλες οι διαδικασίες προετοιμασίας του δείγματος για την ανάλυση. Πρώτη, βασική ενέργεια είναι η ταυτοποίηση των στοιχείων του φιαλιδίου με αυτά του αντίστοιχου παραπεμπτικού. Ακολουθεί η καταχώρηση των στοιχείων του ασθενούς και των ζητούμενων εξετάσεων στο μηχανογραφικό σύστημα (LISORA για τον Ευαγγελισμό) και τέλος η φυγοκέντρηση των δειγμάτων, όπου χρειάζεται.

2. Αναλυτική φάση

Η αναλυτική φάση περιλαμβάνει τη διαδικασία εκτέλεσης της ζητούμενης εξέτασης από τον αυτόματο αναλυτή ή με χειροκίνητη μέθοδο, και με την ενδεδειγμένη για κάθε περίπτωση, μεθοδολογία.

Είναι αυτονόητο ότι για την σωστή διενέργεια των εργαστηριακών εξετάσεων, είναι απαραίτητος ο έλεγχος ποιότητας.

Ο έλεγχος ποιότητας της αναλυτικής φάσης διακρίνεται σε:

- Εσωτερικός (ενδο-εργαστηριακός) Internal Quality Control
- Εξωτερικός (δια-εργαστηριακός) External Quality Assessment (EQA).

Στην καθημερινή πράξη, ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας, αντανακλά την προσπάθεια του ίδιου του εργαστηρίου να εκτιμήσει την απόδοση του. Γίνεται καθημερινά, για όλες τις εξετάσεις με την χρήση ορών ή πλάσμάτων αναφοράς και στατιστικών αναλύσεων.

Με τον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας:

- Εντοπίζονται σφάλματα την στιγμή που προκύπτουν.
- Διευκολύνεται η αναγνώριση της πηγής των σφαλμάτων
- Απορρίπτονται αποτελέσματα τα οποία περιέχουν σφάλματα.

Ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας, οργανώνεται από έναν εξωτερικό φορέα και βασίζεται στα αποτελέσματα ενός μεγάλου αριθμού εργαστηρίων που

αναλύουν το ίδιο δείγμα σε τακτά χρονικά διαστήματα. Τέτοιοι οργανισμοί είναι το ΕΣΣΑΠ, ο ΝΕQAS, το ΕFI κ.α.

Εκτός από τον έλεγχο ποιότητας για την σωστή διαχείριση των δειγμάτων στην αναλυτική φάση, απαραίτητα είναι:

- Η προληπτική και επεμβατική συντήρηση του εξοπλισμού.
- Η διακρίβωση των οργάνων μέτρησης.
- Η συνεχής εκπαίδευση του προσωπικού.

3. Μετα-αναλυτική φάση

Η φάση αυτή περιλαμβάνει την αξιολόγηση του αποτελέσματος από τον υπεύθυνο του εργαστηρίου. Την έγκριση, απελευθέρωση του αποτελέσματος και αποστολή του στην κλινική. (LISORA).

Είναι σημαντικό να επισημανθούν κάποια σημεία που αφορούν την μετα-αναλυτική φάση. Αυτά είναι:

- Στοιχεία από το μακροσκοπικό έλεγχο των δειγμάτων μετά τη φυγοκέντρηση, όπως αιμόλυση, ικτερική χροιά και λιπαιμία ή για δείγματα με αντιπηκτικό ή ύπαρξη πηγμάτων, θα πρέπει να αναφέρονται ως παρατηρήσεις, στην απάντηση με τα αποτελέσματα των εξετάσεων του ασθενούς.
- Ο έλεγχος των ακραίων τιμών (κρίσιμες τιμές ή τιμές πανικού).

Είναι σημαντικό να ακολουθούνται κάποιοι κανόνες για την περίπτωση αυτή. Οι κανόνες είναι:

1. Έλεγχος του δείγματος για πήγμα, αιμόλυση, θολρότητα.
2. Άμεση επανάληψη του προσδιορισμού στο δείγμα.
3. Άμεση ενημέρωση της κλινικής (ιατροί, νοσηλεύτες) για το αποτέλεσμα.
4. Ζητούνται πληροφορίες από την κλινική για την κατάσταση του ασθενούς.
5. Ζητείται επανάληψη αιμοληψίας για την συγκεκριμένη εξέταση.
6. Επαναλαμβάνεται ο προσδιορισμός με το νέο δείγμα.
7. Ενημερώνεται η κλινική για το νέο αποτέλεσμα.

Με τον τρόπο αυτό ολοκληρώνεται η διαχείριση του δείγματος, με την επιστροφή του στην κλινική, ως αποτέλεσμα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η σωστή διαχείριση των δειγμάτων με:

- Ασφάλεια
- Σωστή αιμοληψία
- Σωστή μεταφορά
- Ποιοτική ανάλυση
- Σωστή αξιολόγηση του αποτελέσματος
- Οικονομία

Για το καλό των ασθενών που είναι και ο τελικός μας στόχος, προϋποθέτει: Τη συνεχή και άριστη συνεργασία της κλινικής και του εργαστηρίου.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μ. Κανελλοπούλου. Αν. Δ/ντρια ΓΝΑ «Σισμανόγλειο». Ασφαλείς εργαστηριακές πρακτικές στην λήψη, μεταφορά και παραλαβή Μικροβιολογικών δειγμάτων. Μαθήματα Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας, 30-1-2008.
2. Tammen H et al. Specimen collection and handling: Standardization of blood sample collection. *Methods Mol. Biol.* 2008, 428: 35-42.
3. Αιματολογικό εργαστήριο ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός». Κατευθυντήριες οδηγίες αιμοληψιών και διαχείρισης δειγμάτων αίματος. Αθήνα 2009.
4. Φ. Καράμπαμπα, Επικεφαλής Επιθεωρητής Tyn Hellas. Ο έλεγχος ποιότητας στις εξετάσεις εργαστηρίου Βιοχημείας-Κρίσιμα Σημεία. 1ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο και 6η Επαγγελματική Ημερίδα Τεχνολόγων Ιατρικών Εργαστηρίων. Αθήνα 13-14 Μαρτίου 2009.
5. Επιτροπή νοσοκομειακών λοιμώξεων. ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» Εγχειρίδιο Οδηγιών Πρόληψης και Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. Αθήνα 2008.
6. UABSC. Guidelines for handling human blood and unfixed tissue. Version 4, Sept. 2010.

Διαχείριση των εντολών εργαστηριακών εξετάσεων - πακέτα εξετάσεων

M Νέπκα

Επιμελήτρια Α', Μικροβιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία Αλληλογραφίας
Πρωτέως 76, Π. Φάληρο 17561
E-mail: b.manikas@yahoo.gr

SUMMARY

NEPKA M. The handling of laboratory test orders- test panels. The effective processing of the diagnostic test ordering can only be achieved through an accurate and thorough completion of the requisition by the clinicians requesting the tests, emphasizing on providing the laboratory doctor with the clinical information needed. It has been noticed that the test requisitions often contain mistakes, such as mismatch between the date of specimen and the date of arrival at the laboratory or lack important features, such as the name and the last name of the clinician. It is important to underline the problem of "over-requesting" lab tests in the context of an unorthodox and defensive medical practice, instead of an evidence-based one. The use of LIS (Laboratory Information Systems) has facilitated the management of lab tests orders as it ensures a more effective connection between the clinic and the laboratory, by establishing a more correct use of lab tests as diagnostic tools especially through the development of test panels associated with certain diseases or disease groups. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 20-24, 2012.**

Key words: test ordering, requisitions, test panels

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποτελεσματική διαχείριση των εντολών εργαστηριακών εξετάσεων επιτυγχάνεται με την σωστή και ολοκληρωμένη συμπλήρωση των παραπεμπτικών από τους κλινικούς Ιατρούς, με έμφαση στην αναφορά ικανών κλινικών πληροφοριών, οι οποίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τον εργαστηριακό Ιατρό. Κατά την συμπλήρωση των εντολών παρατηρούνται συχνά παραλήψεις στο ονοματεπώνυμο του θεράποντος Ιατρού και ασυμφωνίες μεταξύ ημερομηνίας του παραπεμπτικού και ημερομηνίας παραλαβής του δείγματος από το Εργαστήριο. Σημειώνεται επίσης το πρόβλημα της «υπερ-παραγγελίας» εξετάσεων, στα πλαίσια μιας ανορθόδοξης αμυντικής ιατρικής πρακτικής και όχι μιας ορθής και βάσει κλινικών ενδείξεων (evidence-based medicine) ιατρικής. Η διαδικασία της διαχείρισης των εντολών διευκολύνεται από την χρήση εργαστηριακών πληροφοριακών συστημάτων LIS (Laboratory Information systems), τα οποία εξασφαλίζουν την αποτελεσματική σύνδεση Κλινικής-Εργαστηρίου, επιτρέποντας την σωστή χρήση των εργαστηριακών εξετάσεων και την δημιουργία «πακέτων» εξετάσεων κατάλληλων για συγκεκριμένα νοσήματα ή ομάδες συμπτωμάτων. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 20-24, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: εντολή εξετάσεων, παραπεμπτικά, πακέτα εξετάσεων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην σύγχρονη ιατρική πρακτική, ο ρόλος του κλινικού Εργαστηρίου γίνεται ολοένα και πιο σημαντικός για τη διάγνωση, την παρακολούθηση, την πρόγνωση και τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών. Η παραγ-

γελία των εργαστηριακών εξετάσεων αποτελεί την πρώτη, πολύ σημαντική φάση επικοινωνίας των κλινικών ιατρών με το Εργαστήριο. Η επιμελής συμπλήρωση των απαραίτητων στοιχείων της εντολής και η σωστή χρήση των εργαστηριακών εξετάσεων οδηγεί σε επιτυχή επικοινωνία, ώστε οι πληροφορίες προς

το Εργαστήριο να φθάνουν έγκαιρα και σωστά, να είναι εύστοχες και προσαρμοσμένες στην κλινική εικόνα του ασθενούς και να βοηθούν αποτελεσματικά στους θεραπευτικούς χειρισμούς.

Η διαδικασία αυτή υποβοηθείται από συστήματα πληροφορικής, ειδικά προσαρμοσμένα για τις ανάγκες του σύγχρονου Εργαστηρίου, με τα οποία καθίσταται δυνατή η ενσωμάτωση συστήματος εισαγωγής εντολών μέσω ηλεκτρονικών υπολογιστών. Η μεθοδολογία αυτή είναι πολλά υποσχόμενη, διότι δίνει προοπτικές βελτίωσης στην χρήση των εξετάσεων από τους κλινικούς ιατρούς, με την υιοθέτηση «πακέτων» εξετάσεων βάσει οδηγιών και κλινικών ενδείξεων (evidence-based test request), με προφανή τα κλινικά και τα οικονομικά οφέλη. Επίσης, επιδρά θετικά και στην ελάττωση του χρόνου απασχόλησης του προσωπικού, στην βελτίωση του χρόνου περιαγωγής των εργαστηριακών εξετάσεων και στην αποφυγή επαναλήψεων στις αιτούμενες εξετάσεις.

Στις παρακάτω ενότητες, θα αναφερθούν οι κυριότερες παραλήψεις και τα βασικότερα προβλήματα στην συμπλήρωση και αποστολή των εργαστηριακών εντολών που παρατηρούνται γενικότερα και ειδικότερα στο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» και θα επισημανθούν διαχειριστικές τακτικές για την βελτίωση της διαδικασίας στην παραγγελία των εξετάσεων, κυρίως με την εφαρμογή των εργαστηριακών συστημάτων πληροφορικής.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΛΗΨΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Η σωστή και ολοκληρωμένη συμπλήρωση των παραπεμπτικών από τους κλινικούς Ιατρούς προς το Εργαστήριο, είναι πολύ σημαντική για την αποτελεσματική ροή πληροφοριών και επηρεάζει την έγκαιρη και έγκυρη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς. Η επεξεργασία των δειγμάτων ξεκινά με την αρχική διαδικαστική φάση, την προ-αναλυτική, η οποία περιλαμβάνει την συμπλήρωση της εντολής από τον κλινικό Ιατρό, τη σήμανση των σωληναρίων και τη συλλογή των απαιτούμενων δειγμάτων. Οι εντολές των εξετάσεων πρέπει να αποστέλλονται στο αντίστοιχο Εργαστήριο ανάλογα με τις αιτούμενες εξετάσεις, αφού έχουν συμπληρωθεί ευκρινώς τα παρακάτω στοιχεία:

- Ονοματεπώνυμο ασθενούς, αριθμός μητρώου, φύλο και ηλικία
- Ημερομηνία λήψης του δείγματος και πληροφορίες για την λήψη και το είδος του δείγματος

όπου χρειάζεται (π.χ. σημείο λήψης, συνθήκες λήψης προ ή μετά την χορήγηση κάποιας διαγνωστικής ουσίας, ώρα λήψης κλπ)

- Προέλευσης ασθενούς (Κλινική ή Τμήμα νοσηλείας)
- Σφραγίδα ή ονοματεπώνυμο θεράποντα και εντέλλοντος Ιατρού
- Τηλέφωνο επικοινωνίας για κρίσιμα αποτελέσματα
- Βασικές κλινικές πληροφορίες για τον ασθενή (πιθανολογούμενη διάγνωση, συμπτώματα κλπ)
- Αναφορά σε αποτελέσματα προηγούμενου ελεγχου, όπου κρίνεται σκόπιμο

Οι κλινικές πληροφορίες των εντολών είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τον εργαστηριακό Ιατρό, τόσο για την διαχείριση του δείγματος ως επείγοντος (όταν χρειάζεται), όσο και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Επίσης, η αναμονή παθολογικών αποτελεσμάτων, βάσει κλινικών συμπτωμάτων ή πιθανολογούμενης διάγνωσης, μπορεί να αλλάξει τον χειρισμό του συγκεκριμένου δείγματος (π.χ. μεγαλύτερες αραιώσεις από την αρχή, επιπρόσθετες χρώσεις, αύξηση του χρόνου επώασης κλπ) ή να γίνει κάποια υπόδειξη από το Εργαστήριο για άμεση εκτέλεση συμπληρωματικών εξετάσεων, με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της διαγνωστικής διαδικασίας. Δυστυχώς όμως, αυτό είναι ένα σημείο στο οποίο οι κλινικοί Ιατροί παρουσιάζουν χαμηλό βαθμό συμμόρφωσης, είτε γιατί θεωρούν πάρεργο την συμπλήρωση των παραπεμπτικών, είτε γιατί ο χρόνος τους είναι περιορισμένος, γεγονός που δυσκολεύει το έργο των εργαστηριακών Ιατρών και οδηγεί σε επαναλήψεις εξετάσεων και καθυστερήσεις αποτελεσμάτων.

Παραλήψεις υπάρχουν συχνά και στο ονοματεπώνυμο-σφραγίδα του παραγγέλλοντος Ιατρού και στο τηλέφωνο επικοινωνίας, με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η ενημέρωσή του από το Εργαστήριο για κρίσιμα αποτελέσματα. Επίσης, σημαντικό πρόβλημα αποτελούν οι επαναλήψεις παραγγελίας των ίδιων εξετάσεων (και κυρίως αυτών που χρήζουν μεγάλου χρόνου αναμονής για την ολοκλήρωσή τους), πριν αποσταλεί το αποτέλεσμα της πρώτης εντολής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται αδικαιολόγητα ο φόρτος εργασίας του Εργαστηρίου, και επιπλέον πιθανή καθυστέρηση των αποτελεσμάτων.

Παρατηρούνται ακόμη, ασυμφωνίες μεταξύ ημερομηνίας του παραπεμπτικού και ημερομηνίας παραλαβής του δείγματος από το Εργαστήριο. Στις περιπτώ-

σεις αυτές είναι δύσκολο να διευκρινιστεί, αν έγινε λάθος κατά την συμπλήρωση του παραπεμπτικού, ή αν η παραγγελία έγινε την προηγούμενη ημέρα και απλώς δεν έγινε άμεσα η λήψη του δείγματος, ή αν το δείγμα καθυστέρησε να μεταφερθεί στο Εργαστήριο, πράγμα που ενδεχομένως να το καθιστά ακατάλληλο.

Τέλος, να σημειωθεί το πρόβλημα της «υπερπαραγγελίας» εξετάσεων που παραπέμπουν σε στρατηγικές αμυντικής ιατρικής πρακτικής και όχι σε αυτές μιας ορθής και βάσει κλινικών ενδείξεων ιατρικής (evidence-based medicine). Το ζητούμενο είναι, η παραγγελία εξετάσεων να γίνεται βάσει κλινικών ενδείξεων (evidence-based test request) (1) με την μορφή «πακέτων» εξετάσεων, τα οποία προκύπτουν από συγκεκριμένες οδηγίες επιστημονικά τεκμηριωμένες και όχι με την μορφή «μπουκέτων» εξετάσεων υπερβολικά φορτωμένων με εντολές που δεν είναι απαραίτητες για τον ασθενή.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ «ΠΑΚΕΤΑ» ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Σήμερα, που η απαίτηση για καλύτερη υγεία έχει γίνει συνείδηση, τα παντός είδους θέματα που σχετίζονται με την παροχή υγείας βρίσκονται σε διαρκή εξέλιξη και βελτίωση, ενσωματώνοντας τις τεχνολογικές επιτυχίες και προόδους της εποχής μας. Έτσι, η ύπαρξη των εργαστηριακών πληροφοριακών συστημάτων L.I.S. (Laboratory Information System), που εφαρμόζονται πλέον σε πολλά σύγχρονα Εργαστήρια, παρέχει ένα ευέλικτο σύστημα διαχείρισης δεδομένων που εξασφαλίζει την αποτελεσματική σύνδεση Κλινικής-Εργαστηρίου, επιτρέποντας τη σωστή χρήση των εργαστηριακών εξετάσεων και την ταχύτερη αποστολή των αποτελεσμάτων.

Μέσω αυτών των συστημάτων, η διαχείριση των καθημερινών εργαστηριακών εργασιών (παραλαβή παραπεμπτικών, παραγγελία εξετάσεων, αυτόματος διαμοιρασμός εξετάσεων στα αντίστοιχα τμήματα) γίνεται απλή και γρήγορη. Σε κάθε εντολή εξετάσεων καταγράφονται εύκολα τα στοιχεία της εντέλλουσας Κλινικής και του Ιατρού, ο κωδικός χειριστή, η ημερομηνία και η ώρα της λήψης, το επείγον της εξέτασης, εάν ο εξεταζόμενος νοσηλεύεται ή όχι κλπ. Επίσης ελαττώνεται η γραφειοκρατική ενασχόληση του ειδικευμένου για παραγωγή ιατρικού έργου προσωπικού, μειώνεται η άσκοπη μετακίνηση ειδικευμένου και ειδικευμένου προσωπικού για αναζήτηση και μεταφορά ιατρικών

πληροφοριών και δημιουργείται στον κλινικό Ιατρό η συνείδηση για εκλογικευμένη εντολή επαναλήψεων και αιτήσεων νέων εργαστηριακών εξετάσεων.

Επιπλέον, τα L.I.S. προγράμματα των Νοσοκομείων, καθώς και τα προγράμματα των εργαστηριακών αναλυτών, διαθέτουν δυνατότητα δημιουργίας και εκτύπωσης γραμμικού κώδικα (bar code), ώστε οι εντολές και οι ετικέτες στα δείγματα να συμπληρώνονται, να τυπώνονται και να διαβάζονται αυτόματα, μετά από την αρχική επιλογή του κλινικού Ιατρού, αποφεύγοντας όχι μόνο τις καθυστερήσεις, αλλά και λάθη, παραλήψεις, δυσανάγνωστα παραπεμπτικά κλπ. Με τον τρόπο αυτό, ο χρόνος περιαγωγής (time around) των εξετάσεων μειώνεται και είναι γνωστό ότι αυτός αποτελεί σημαντική πηγή καθυστερήσεων των αποτελεσμάτων.

Ακόμη, με την βοήθεια των συστημάτων ηλεκτρονικής παραγγελίας εξετάσεων (C.P.O.E. Computerized Provider Order Entry systems) καθίσταται δυνατή η αναγνώριση των υπεύθυνων για κάθε παραγγελία: όταν για παράδειγμα εκδίδεται ένα παραπεμπτικό, είναι δυνατόν να διαπιστωθεί αν αυτό εκδόθηκε από εξουσιοδοτημένο πρόσωπο (π.χ. από Ιατρό) με την χρήση της ηλεκτρονικής υπογραφής και αν έχει υποστεί μεταβολές μετά την έκδοσή του. Επίσης μειώνεται ο αριθμός των επαναλήψεων εξετάσεων στο ίδιο ή σε διαφορετικό Εργαστήριο λόγω έλλειψης πληροφόρησης και ελέγχεται εύκολα η αναντιστοιχία ημερομηνίας παραπεμπτικού και παραλαβής του δείγματος από το Εργαστήριο.

Ένα άλλο πολύ σημαντικό πλεονέκτημα των C.P.O.E. συστημάτων είναι η δυνατότητα υπόδειξης των εξετάσεων που εντέλλονται βάσει κλινικής εικόνας και διάγνωσης που πιθανολογείται (indication-based panel test) και η δυνατότητα παροχής προ-αναλυτικών πληροφοριών για τα δείγματα (κατάλληλο σωληνάριο, ποσότητα, συνθήκες σταθερότητας, παρεμβολές κλπ), πράγμα που βελτιώνει τα προβλήματα της ακαταλληλότητας των δειγμάτων, της επαναληψιμότητας των εξετάσεων και του υπερβολικά μεγάλου αριθμού εξετάσεων ανά ασθενή, λόγω απειρίας του κλινικού Ιατρού (2). Η περαιτέρω ομαδοποίηση των εξετάσεων με την μορφή οργάνου, νόσου ή συμπτωμάτων, μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Τέτοια «πακέτα» εξετάσεων προωθούν μια προ-τυπωμένη φόρμα παραγγελίας, προάγουν την συνεχή επαφή με οδηγίες χρήσης εργαστηριακών εξετάσεων και δίνουν λύσεις σε επιστημονικές αποφάσεις (3-6). Η εφαρμογή αυτή μπορεί να βοηθήσει τους ειδικευόμενους Ιατρούς, ιδιαίτερα αυτούς που βρίσκονται στα πρώτα έτη της ειδικότητας, στην σωστή χρή-

ση των εργαστηριακών εξετάσεων και επομένως στην ορθότερη κλινική εκτίμηση του αρρώστου. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι στρατηγικές για βελτίωση της χρήσης των εργαστηριακών εξετάσεων με την εφαρμογή των ηλεκτρονικών συστημάτων παραγγελίας.

Σε αρκετές δημοσιευμένες μελέτες αποτυπώνεται η θετική επίδραση της ηλεκτρονικής παραγγελίας εξετάσεων στη μείωση του χρόνου απασχόλησης του προσωπικού και στη βελτίωση της χρήσης των οικονομικών πόρων, καθώς αποδεικνύεται σημαντική μείωση του συνολικού όγκου των εργαστηριακών εξετάσεων και ελάττωση του χρόνου νοσηλείας των ασθενών, μετά την εφαρμογή συστημάτων ηλεκτρονικής παραγγελίας (7-9). Στον πίνακα 2 σημειώνονται επιγραμματικά τα πλεονεκτήματα της ηλεκτρονικής παραγγελίας εξετάσεων.

Βέβαια, υπάρχουν συγκεκριμένοι περιορισμοί της εφαρμογής των C.P.E.O. συστημάτων που διακρίνονται σε οικονομικούς, τεχνικούς, και κλινικούς-ιατρικούς (πίνακας 3). Οι οικονομικοί περιορισμοί αφορούν το κόστος αγοράς του προγράμματος, το κόστος αγοράς και εγκατάστασης των υπολογιστών και το κόστος εκπαίδευσης, τεχνικής υποστήριξης και συντήρησης του προγράμματος. Οι τεχνικοί περιορισμοί συνοψίζονται στην ανάγκη ύπαρξης επαρκών τερματικών υπολογιστών, στον περιορισμένο χώρο τοποθέτησής τους και στην ανεπαρκή κατάρτιση του προσωπικού στην χρήση υπολογιστών. Τέλος, οι κλινικοί περιορισμοί επικεντρώνονται στην πιθανή ελάττωση της αυτονομίας των Ιατρών όσον αφορά τις κλινικές αποφάσεις τους για τους ασθενείς, στην ανάγκη αφιέρωσης κάποιου από τον πολύτιμο χρόνο τους για την εισαγωγή των εντολών στο σύστημα και στη γενικότερη δυσκολία αποδοχής του συστήματος από τους χρήστες, λόγω αντίστασης στην αλλαγή της εργασιακής τους ρουτίνας (3).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα βασικότερα προβλήματα που παρουσιάζονται στην παραγγελία εργαστηριακών εξετάσεων στο Νοσοκομείο μας συνοψίζονται στα παρακάτω:

- Παραλήψεις αναφορικά με τις βασικές κλινικές πληροφορίες για τον ασθενή (σύντομο ιστορικό)
- Παραλήψεις στο όνομα και στο τηλέφωνο του εντέλλοντος Ιατρού
- Ασυμφωνία ημερομηνίας παραπεμπτικού και ημερομηνίας παραλαβής του δείγματος από το Εργαστήριο
- Υπέρμετρη παραγγελία και κακή χρήση των εργαστηριακών εξετάσεων

Η διαχείριση των εργαστηριακών εντολών διευκολύνεται σημαντικά με την εισαγωγή ολοκληρωμένων συστημάτων πληροφορικής στα Εργαστήρια. Η άμεση καταχώριση αιτήσεων για εργαστηριακές εξετάσεις από τους κλινικούς Ιατρούς σε ένα τέτοιο σύστημα, βελτιώνει και απλοποιεί τις διαδικασίες παραγγελίας των εξετάσεων, εξοικονομώντας χρόνο για το προσωπικό, ελαττώνοντας το κόστος νοσηλείας και μειώνοντας τα ιατρικά σφάλματα. Η βελτίωση της χρήσης των εξετάσεων διευκολύνεται με την χρήση ενσωματωμένων στο σύστημα «πακέτων» εξετάσεων, πλήρως εναρμονισμένων με κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες μπορεί να ανανεώνονται ανάλογα με την πρόοδο των επιστημονικών δεδομένων και να προσαρμόζονται στις ανάγκες του κάθε κλινικού τμήματος του Νοσοκομείου. Είναι φανερό ότι η καθολική εφαρμογή της ηλεκτρονικής παραγγελίας εξετάσεων και η δημιουργία «πακέτων» εξετάσεων σε όλα τα τμήματα του Νοσοκομείου μας είναι απαραίτητη και πρέπει να ξεπεραστούν άμεσα όποιοι περιορισμοί μπορεί να εμποδίζουν αυτήν την διαδικασία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ευαγγελόπουλος ΑΑ, Βαλλιάνου ΝΓ, Βογιατζάκης ΕΔ. Η συμβολή των συστημάτων πληροφορικής στην υποβοήθηση, την επιτάχυνση και την διασφάλιση της αξιοπιστίας των εργαστηριακών διαγνωστικών διαδικασιών και αποτελεσμάτων. Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας. 2007, 52(3):146-157.
2. Hawkins RC. Potential inappropriate repeat laboratory testing in inpatients. Clin Chem. 2006; 52:784-785.
3. Baron JM, Dighe AS. Computerized provider order entry in a clinical laboratory. J Pathol Inform. 2011, 2:35.
4. Van Bommel JH. Assessment of decision support of blood test ordering in primary care. A randomized trial. Ann Int Med 2001, 134:274-281.
5. Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L, et al. Immediate benefits realized following implementation of physician order entry at an academic medical center. J Am Med Info Assoc. 2002, 9:529-539.
6. Weyder JA, Nobbs ND, Feld R, et al. A simple, focused, computerized query to detect overutilization of laboratory tests. Arch Pathol Lab Med 2005, 129:1141-1143
7. Thompson W, Dodek PM, Norena M, et al. Computerized physician order entry of diagnostic tests in an intensive care unit is associated with improved timeliness of service. Crit Car Med. 2004, 32:1306-1309.

8. Westbrook JI, Georgiou A, Lam M. Does computerized provider order entry reduce test turnaround time A before-and-after study at four hospitals. *Stud Health Technol Inform.* 2009, 150:527-531.
9. Hwang JI, Park HA, Bakken S. Impact of a physicians order entry (POE) system on physicians' ordering patterns and patient length of stay. *Int J Med Inform.* 2002, 65:213-223.

Πίνακας 1: Στρατηγικές για βελτίωση της χρήσης των εργαστηριακών εξετάσεων με την εφαρμογή ηλεκτρονικών συστημάτων παραγγελίας

- Δημιουργία «πακέτων» εξετάσεων κατάλληλων για συγκεκριμένα νοσήματα ή ομάδες συμπτωμάτων
- Προειδοποίηση επί επανάληψης εντολής της ίδιας εξέτασης
 - Προειδοποίηση επί παραγγελίας υπεράριθμων εξετάσεων
 - Προσθήκη κλινικών οδηγιών στις εντέλλουσες οθόνες
 - Υπολογισμός του κόστους κάθε εντολής

Πίνακας 2. Πλεονεκτήματα της εφαρμογής ηλεκτρονικού συστήματος εντολών εργαστηριακών εξετάσεων

- Ελάττωση του χρόνου περιαγωγής (time around) της εξέτασης
- Μείωση σφαλμάτων στην παραγγελία των εξετάσεων
- Ελάττωση των χειρόγραφων διαδικασιών στα κλινικά τμήματα (συμπλήρωση έντυπων παραπεμπτικών)
- Ελάττωση των χειρόγραφων διαδικασιών στο Εργαστήριο (αρίθμηση έντυπων παραπεμπτικών, συσχέτιση με δείγματα)
- Ελαχιστοποίηση αναντιστοιχίας ημερομηνίας εντολών και παραλαβής του δείγματος από το Εργαστήριο
- Ελάττωση επανάληψης παραγγελίας των ίδιων εξετάσεων
- Βελτίωση της χρήσης των εξετάσεων
- Βελτίωση της δημιουργίας «πακέτων» εξετάσεων σύμφωνα με επιστημονικές κατευθυντήριες οδηγίες

Πίνακας 3. Περιορισμοί στην εφαρμογή ηλεκτρονικού συστήματος παραγγελίας εξετάσεων

Οικονομικοί

Κόστος αγοράς προγράμματος
Κόστος αγοράς και εγκατάστασης υπολογιστών
Κόστος εκπαίδευσης, τεχνικής υποστήριξης και συντήρησης του προγράμματος

Τεχνικοί

Υπαρξη επαρκών τεματικών υπολογιστών
Περιορισμένος χώρος για την τοποθέτηση των υπολογιστών
Ανεπαρκής κατάρτιση του προσωπικού στην χρήση υπολογιστών

Κλινικοί

Ελάττωση της αυτονομίας των Ιατρών στις κλινικές αποφάσεις
Επιπλέον χρόνος ενασχόλησης για την εισαγωγή των εντολών στο σύστημα
Δυσκολία αποδοχής του συστήματος από τους χρήστες, λόγω αντίστασης στην αλλαγή της εργασιακής τους ρουτίνας

Διαχείριση αποτελεσμάτων εργαστηριακών εξετάσεων

A Τσιρογιάννη

Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια
Τμήμα Ανοσολογίας- Ιστοσυμβατότητας Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:
Τηλ.: 6976685858, 2132043175
E-mail: alextsir@gmail.com

SUMMARY

TSIROGIANNI A. Management of laboratory test results. *The clinical interpretation of laboratory results is an integral part of clinical laboratory services. So to allow an effective testing process, post-analytical activity can have two goals in trying to improve patient safety, result interpretation and communication of critical values. Both are important issues, and their success requires a cooperative effort between clinical and laboratory department. Additionally the global trend of cost rise in health care is a stimulus on the critical appraisal of laboratory testing in terms of appropriateness. The diagnostic accuracy can be expressed in many ways as sensitivity and specificity, likelihood ratios, diagnostic odds ratio, and the area under a receiver operating characteristic curve. Evidence-based laboratory medicine combines clinical epidemiology, statistics, and social science with more traditional molecular and biochemical pathology to evaluate the effectiveness of diagnostic tests in clinical decision making. The systematic evaluation of diagnostic tests could improve patient care and the quality of diagnostic information should decrease healthcare costs. Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 25-29, 2012.*

Key words: results interpretation, diagnostic accuracy, evidence-based laboratory medicine

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι των υπηρεσιών του Εργαστηρίου. Έτσι μετά την αναλυτική φάση ακολουθεί μια διαδικασία ελέγχου, που πρέπει να έχει δύο στόχους στην προσπάθεια βελτίωσης της φροντίδας των ασθενών: την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και την κοινοποίηση των «κρίσιμων τιμών». Η επιτυχία και των δύο αυτών σημαντικών θεμάτων απαιτεί μια συνεργατική προσπάθεια των κλινικών και των εργαστηριακών τμημάτων. Επιπλέον, η παγκόσμια τάση της αύξησης του κόστους στην υγειονομική περίθαλψη είναι ένα ερέθισμα για την κριτική αξιολόγηση των εργαστηριακών δοκιμών όσον αφορά την καταλληλότητα. Η διαγνωστική ακρίβεια των αποτελεσμάτων μπορεί να εκφραστεί με πολλούς τρόπους, όπως ευαισθησία και ειδικότητα, λόγος πιθανότητας, διαγνωστική αναλογία πιθανοτήτων, καμπύλη ROC (receiver operating characteristic curve). Η αποδεικτική εργαστηριακή ιατρική έρχεται σήμερα να συνδυάσει τις γνώσεις από την κλινική επιδημιολογία, τη στατιστική και τις κοινωνικές επιστήμες, με τις μοριακές και βιοχημικές αναλύσεις, και να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των διαγνωστικών δοκιμασιών στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Η συστηματική αξιολόγηση και ερμηνεία των διαγνωστικών ευρημάτων φαίνεται να βελτιώνει την παροχή ιατρικής φροντίδας στους ασθενείς, η δε ποιοτική αξιοποίηση των εργαστηριακών πληροφοριών μειώνει γενικά το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 25-29, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: αξιολόγηση αποτελεσμάτων, διαγνωστική ακρίβεια, αποδεικτική εργαστηριακή ιατρική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Εργαστηριακή Ιατρική, όσο κανένας άλλος επιστημονικός κλάδος, φαίνεται να λειτουργεί ως μεσάζουσα για την άμεση μεταφορά επιστημονικών γνώσεων από τη βασική έρευνα στην καθημερινή πρακτική, δημιουργώντας γέφυρες μεταξύ των φυσικών και τεχνολογικών επιστημών και της ιατρικής επιστήμης. Η Ιατρική Βιοπαθολογία, σημαντικότερος κλάδος της Εργαστηριακής Ιατρικής, ανήκει στις ιατρικές εκείνες ειδικότητες που τα τελευταία χρόνια έχουν γνωρίσει μια αλματώδη εξέλιξη σε πολλαπλά επίπεδα. Είναι γεγονός ότι τα γνωστικά αντικείμενα της Βιοπαθολογίας, με τις τεχνολογικές και επιστημονικές πληροφορίες που ορμητικά συσσωρεύονται, έχουν λάβει εκρηκτική ανάπτυξη, αφενός μεν στη διεύρυνση των γνώσεων και αφετέρου στην ποιοτική και ποσοτική αύξηση των εργαστηριακών αναλύσεων. Αφορούν δε σε όλες τις ιατρικές ειδικότητες με αποτέλεσμα όλοι οι ιατροί να αισθάνονται την ανάγκη κατανόησης και παρακολούθησης των εξελίξεων της (1,2).

Από την άλλη πλευρά, καθώς βρισκόμαστε σε μια περίοδο συμπίεσης του κόστους των δαπανών για την υγεία, δημιουργείται όσο ποτέ άλλοτε η ανάγκη εφαρμογής ορθολογικής εργαστηριακής διαγνωστικής προσέγγισης δηλαδή προσφυγή στις υπηρεσίες της Εργαστηριακής Ιατρικής με σαφείς αντικειμενικούς στόχους και επιστημονικά τεκμηριωμένες ενδείξεις. Επιπλέον καθοριστική σημασία για τη βέλτιστη αξιοποίηση των αναλύσεων αποτελεί η αντικειμενική αξιολόγηση του αποτελέσματος, η ανάλυση και η ερμηνεία του οποίου πρέπει να γίνεται με πλήρη και επιστημονικό τρόπο.

Αποτελεί κοινή παραδοχή ότι η εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση αποτελεί τον «θεμέλιο λίθο», πάνω στον οποίο βασίζεται τόσο η διάγνωση της νόσου όσο και η χορήγηση θεραπείας από τον κλινικό Ιατρό. Έτσι, η σύγχρονη Εργαστηριακή Ιατρική, που γίνεται ολοένα και περισσότερο απαιτητική και πολύπλοκη, μέσα από την συνεχή βελτίωση όλων των παραμέτρων που μπορεί να επηρεάσουν την κλινική χρησιμότητα και τη διαγνωστική επίδοση των εργαστηριακών δοκιμασιών, αλλά και την ακριβή ερμηνεία και αξιοποίηση των εργαστηριακών πληροφοριών, συμμετέχει στην παροχή ασφαλέστερης και πιο αποτελεσματικής υγειονομικής περίθαλψης (1,3).

ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ

Η αυξανόμενη χρήση των εργαστηριακών εξετάσεων οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στην αυξημένη

φροντίδα λόγω γήρανσης του πληθυσμού, στο μεγάλο αριθμό χρόνιων νοσημάτων καθώς και στις επαναλήψεις ή παραγγελίες για περαιτέρω εργαστηριακές δοκιμασίες, όταν τα αποτελέσματα της αρχικά ζητούμενης εξέτασης δεν είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η αναζήτηση ειδικότερων προτύπων-κριτηρίων στα πλαίσια των κατευθυντηρίων οδηγιών, η αυτοματοποίηση που βελτίωσε την παραγωγικότητα και μείωσε το χρόνο ολοκλήρωσης της εξέτασης αλλά και η άσκηση αμυντικής ιατρικής αποτελούν επιπλέον αιτίες που οδηγούν σε υπερβολική και συχνά αναποτελεσματική παραγγελία για εργαστηριακές εξετάσεις (4).

Η αύξηση του κόστους υγείας που καταγράφεται σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι ένα ερέθισμα για την κριτική αξιολόγηση των εργαστηριακών δοκιμασιών αναφορικά με την καταλληλότητα και αποτελεσματικότητα τους στην παροχή βοήθειας στον κλινικό ιατρό στη διάγνωση ή στη παρακολούθηση της νόσου.

Η ορθολογική εργαστηριακή διάγνωση έχει σαν στόχο τη επιτυχή διαγνωστική προσέγγιση της νόσου με τη μικρότερη δυνατή δαπάνη, λαμβάνει δηλαδή υπόψη και το κόστος των εξετάσεων που παραγγέλλονται. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη του στόχου είναι η διαμόρφωση μιας «υπόθεσης εργασίας» (πιθανή διάγνωση και διαφορικές διαγνωστικές δυνατότητες) για τη λογική επιλογή των απαραίτητων εργαστηριακών εξετάσεων, τα αποτελέσματα των οποίων θα αξιολογηθούν και θα συνεκτιμηθούν με τα λοιπά κλινικά δεδομένα (3-5).

Η διαδικασία παραγωγής των εργαστηριακών αποτελεσμάτων διακρίνεται σε προαναλυτική και αναλυτική φάση ενώ η μετααναλυτική φάση ασχολείται με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η προαναλυτική φάση περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες που προηγούνται των μετρήσεων-διερευνήσεων δηλαδή την ορθή διατύπωση της παραγγελίας, την προετοιμασία του ασθενούς και την επιλογή του κατάλληλου είδους δείγματος για τη συγκεκριμένη εξέταση. Η αναλυτική φάση περιέχει καθαρά μεθοδολογικά και τεχνολογικά δεδομένα που αφορούν τη μέτρηση-διερεύνηση και συγκεκριμένα την ορθότητα και την ακρίβεια της μεθόδου. Τέλος, η μετααναλυτική φάση αποτελεί μια εξαιρετικά σύνθετη διαδικασία που ερμηνεύει τα ευρήματα αρχικά σύμφωνα με τις «τιμές αναφοράς», οι οποίες καθορίζονται από τα αποτελέσματα της εξέτασης σε υγιή άτομα και εξαρτώνται από τη φυλή, το φύλο, την ηλικία, την οικονομικοκοινωνική κατάσταση κλπ. Ένα πλαίσιο τιμών αναφοράς σύμφωνα με τον ορισμό του, περιλαμβάνει το 95% του μετρούμενου εύρους τιμών

των υγιών ατόμων. Δηλαδή το 5% των υγιών βρίσκονται εκτός πλαισίου τιμών αναφοράς αν και δεν νοσούν. Έτσι ένα αποτέλεσμα εντός πλαισίου τιμών αναφοράς δεν αποκλείει τη νόσο, ενώ ένα αποτέλεσμα εκτός πλαισίου τιμών αναφοράς δεν είναι πάντα αποδεικτικό της παρουσίας νόσου. Η ευαισθησία και η ειδικότητα μιας δοκιμασίας, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία του αποτελέσματος, ο επιπολασμός της νόσου, η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ δύο μετρήσεων, ο επείγων χαρακτήρας της εξέτασης, οι πληθυσμιακές μελέτες, ο έλεγχος της αληθοφάνειας των ευρημάτων και η σχέση κόστος/όφελος είναι στατιστικά μεγέθη που θα πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη, όταν αξιολογείται το εύρημα μιας εργαστηριακής εξέτασης για την συμβολή του στη πρόγνωση, διάγνωση ή παρακολούθηση μιας νόσου (1,3).

ΕΡΜΗΝΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΚΑΙ «ΚΡΙΣΙΜΕΣ ΤΙΜΕΣ»

Μετά την αναλυτική και μετααναλυτική διαδικασία, η κλινική ερμηνεία και αξιολόγηση του τελικού αποτελέσματος καθώς και η κοινοποίηση των «κρίσιμων τιμών» αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των υπηρεσιών του Εργαστηρίου. Η επιτυχία όμως και των δύο αυτών σημαντικών θεμάτων απαιτεί μια συνεργατική προσπάθεια κλινικών και εργαστηριακών Ιατρών, καθώς παρερμηνεία των αποτελεσμάτων ή αναποτελεσματικότητα στην κοινοποίησή τους μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστικά λάθη, σε σφάλματα ή σε καθυστέρηση στον εντοπισμό ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση. Σήμερα όμως, οι Κλινικές και τα Εργαστήρια οργανώνονται και εργάζονται ολοένα και πιο ανεξάρτητα και απομονωμένα το ένα από το άλλο, με αποτέλεσμα μια λιγότερο συχνή επικοινωνία μεταξύ των τμημάτων, που τελικά καταλήγει σε ανταλλαγή πληροφοριών αποκλειστικά μέσω ηλεκτρονικών υπολογιστών (6,7).

Τελευταία, αρκετά Εργαστήρια υποβάλλουν τις απόψεις τους μέσα από εκθέσεις ή σχολιασμό των αποτελεσμάτων, η πρακτική όμως αυτή είναι περιορισμένη, εξαντλείται συνήθως στην καταγραφή των «τιμών αναφοράς» και διαφέρει πολύ μεταξύ των χωρών αλλά και μεταξύ Εργαστηρίων της ίδιας χώρας ή και του ίδιου Νοσοκομείου. Η καθιέρωση και η επέκταση αυτής της πρακτικής των ερμηνευτικών σχολίων μπορεί να αποτελέσει μέρος μιας ευρύτερης στρατηγικής για την αποδοτικότερη αξιοποίηση των αποτελεσμάτων.

Μετά την εισαγωγή νέων τεχνολογιών και μεθόδων στην εργαστηριακή πρακτική, έγιναν προσπάθειες από τις περισσότερες μονάδες υγείας να αυξήσουν την πα-

ραγωγικότητα και να μειώσουν το κόστος και το χρόνο που απαιτούνται για τη διευθέτηση των εξετάσεων (8). Καθώς λοιπόν ο ρυθμός των επιστημονικών, τεχνολογικών και οικονομικών εξελίξεων επιταχύνεται, είναι καιρός να αποφασίσουμε αν τα Εργαστήρια θα πρέπει να μεταλλαχτούν σε «εργοστάσια» των αριθμών και των εξετάσεων ή να παραμείνουν Ιατρικά Τμήματα με ενεργό συμμετοχή στη διαγνωστική διαδικασία και να υπενθυμίσουμε σε ολόκληρη την επιστημονική κοινότητα, την Πολιτεία αλλά και όλα τα θεσμικά και μη όργανα, τον πραγματικό ρόλο της Εργαστηριακής Ιατρικής, που ήταν και παραμένει η μετάφραση των εργαστηριακών δεδομένων σε πολύτιμες κλινικές πληροφορίες για τη βέλτιστη υγειονομική περίθαλψη των ασθενών.

ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΕ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ - ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Στην κλινική πρακτική η βασισμένη σε ενδείξεις ιατρική αναπτύχθηκε τα τελευταία 20 χρόνια, ως μέθοδος κλινικής μάθησης για να γεφυρώσει το χάσμα ανάμεσα στις εξελίξεις της ιατρικής επιστήμης και στην άσκηση της ιατρικής. Σήμερα η αποδεικτική ιατρική ορίζεται ως «η ευσυνειδητή, ρητή και συνετή χρήση των επιστημονικών δεδομένων ως απόδειξη για τη λήψη αποφάσεων για την ιατρική φροντίδα του ασθενούς» και ασκείται με τρόπο ώστε οι καθημερινές κλινικές παρεμβάσεις να θεμελιώνονται σε ενδείξεις προερχόμενες από την κλινική έρευνα της τρέχουσας βιβλιογραφίας τα αποτελέσματα της οποίας αξιολογούνται από συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (9).

Οι λόγοι που οδήγησαν στην τεράστια ανάπτυξη των κατευθυντηρίων οδηγιών είναι αφενός μεν η συσσώρευση πληροφοριών από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αφετέρου δε η σημασία η οποία δίνεται σε θέματα ποιότητας, ασφάλειας, αποτελεσματικότητας, επάρκειας και κόστους των υπηρεσιών υγείας, στα πλαίσια βελτίωσης της περίθαλψης. Χιλιάδες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια, με τεράστιες αποκλίσεις όσον αφορά στην ποιότητα, αφού πολλές από αυτές δεν πληρούν τα προβλεπόμενα επιστημονικά κριτήρια. Επιπλέον η εφαρμογή τους στην άσκηση της ιατρικής έχει εγείρει διαφωνίες, καθώς πολλοί είναι αυτοί που την παρομοιάζουν με «βιβλίο μαγειρικής», που μετατρέπει τους Ιατρούς με κρίση σε απλούς χρήστες οδηγιών, περιορίζοντας την αυτονομία και την ικανοποίηση από την άσκηση της ιατρικής. Το οικονομικό κίνητρο θεωρείται από πολλούς ο κύριος λόγος ύπαρξης των κατευθυντηρίων οδηγιών. Έτσι, οδηγίες χωρίς ικανή και σω-

σπή τεκμηρίωση μπορεί να οδηγήσουν σε υστερημένες, αναποτελεσματικές, σπάταλες ή και επικίνδυνες πρακτικές. Παράλληλα, οι κατευθυντήριες οδηγίες περιορίζουν την ευελιξία για κάθε ασθενή. Μια πρακτική «καλή» για το σύνολο ενδέχεται να είναι «κακή» για το άτομο. Τέλος, λόγω διαφορών στα επιδημιολογικά δεδομένα, στο διαθέσιμο ιατρικό εξοπλισμό και στις συνήθειες και πεποιθήσεις του πληθυσμού, δεν είναι όλες οι οδηγίες εφαρμόσιμες σε κάθε οργανισμό παροχής υπηρεσιών υγείας ή σε κάθε κράτος (10,11).

Μια μεγάλη πρόκληση για την εργαστηριακή ιατρική είναι να επιδείξει τον τεκμηριωμένο επιστημονικά ρόλο των εργαστηριακών δοκιμών στην κλινική διαδικασία αναφορικά με την ορθότητα και την ακρίβεια του αποτελέσματος, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια βιοδεικτών στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση και τέλος στην κατάρτιση αλγορίθμων για την ορθολογική χρήση των εργαστηριακών εξετάσεων. Επιπλέον η εφαρμογή της τεκμηριωμένης εργαστηριακής ιατρικής έχει σαν στόχο τον συνδυασμό των παρατηρήσεων της κλινικής επιδημιολογίας, των στατιστικών και κοινωνικών επιστημών με τα παραδοσιακά μοριακά και βιοχημικά δεδομένα καθώς και την προώθηση και διάδοση της νέας γνώσης από την έρευνα στην κλινική πρακτική (12).

Η άσκηση της τεκμηριωμένης εργαστηριακής ιατρικής αποτελεί μια συνεχή διαδικασία που περιλαμβάνει, 1) τη διατύπωση του κλινικού ερωτήματος, 2) την αναζήτηση της βιβλιογραφίας και την κριτική αξιολόγηση με βάση τις καλύτερες διαθέσιμες αποδείξεις, 3) την εφαρμογή και τη διατήρηση των βέλτιστων πρακτικών και 4) τη σύνθεση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αν η χρήση μιας διαγνωστικής δοκιμασίας μπορεί να οριστεί ως μία παρέμβαση, τότε αυτή η παρέμβαση θα πρέπει να παραγγελθεί μόνο όταν τίθεται η ερώτηση και όταν υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το αποτέλεσμα μπορεί να υποστηρίξει μια επαρκή και κλινικά ικανοποιητική απάντηση στην ερώτηση.

Η διαγνωστική ακρίβεια μιας εξέτασης μπορεί να εκφραστεί με πολλούς δείκτες όπως ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία, λόγος πιθανοτήτων, σχετικός κίνδυνος, καμπύλες ROC (receiver operating characteristic curve) και άλλα στατιστικά μεγέθη που αντιπροσωπεύουν όμως απλά νούμερα και όχι λειτουργία ή βιολογική δράση του αιτούμενου για μέτρηση δείκτη. Επίσης το αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας συγκρίνεται συνήθως με ένα «πρότυπο αναφοράς», που είναι η καλύτερη παρεχόμενη μεθοδολογία για την επιβεβαίωση της παρουσίας ή απου-

σίας της αιτούμενης παραμέτρου. Στα πλαίσια αυτά, η σημασία και η εγκυρότητα μιας δοκιμασίας θα πρέπει να αξιολογείται με βάση τα εξής χαρακτηριστικά: 1) τα αποτελέσματα της δοκιμασίας στους ασθενείς να διαφέρουν από αυτά των υγίων, 2) οι ασθενείς με ορισμένα αποτελέσματα να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για τη συγκεκριμένη νόσο, 3) τα αποτελέσματα να διακρίνουν σαφώς τους ασθενείς με ή χωρίς νόσο, μεταξύ εκείνων που έχουν κλινική υποψία για τη νόσο και 4) η δοκιμασία αυτή να υπερέχει κάποιας άλλης που έχει ήδη εκτελεστεί (2, 3).

Στο σημερινό περιβάλλον, όπου υπάρχει μια διάχυτη τάση για μείωση του κόστους υγείας σε όλα τα επίπεδα, η εργαστηριακή ιατρική καλείται να συμβάλει στην ορθολογική χρήση των δοκιμασιών για μια καλύτερη σχέση κόστους/οφέλους, στα πλαίσια βέβαια της βέλτιστης ποιότητας περίθαλψης των ασθενών. Το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων θα πρέπει να εκτιμάται με μια ευρύτερη προοπτική και έξω από τα στενά όρια των καθαρά εργαστηριακών υπηρεσιών υπολογίζοντας και άλλες παροχές όπως, η διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο, το ποσοστό των ασθενών που επανεισάγονται για νοσηλεία, ο αριθμός των κλινικών επισκέψεων, των επαναληπτικών εξετάσεων, οι χαμένες εργάσιμες μέρες κ.α.

Εν κατακλείδι, είναι ανάγκη λοιπόν σήμερα να ενισχυθεί η συμβολή της εργαστηριακής ιατρικής μέσα από τη διαχείριση και αξιολόγηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων για τη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης. Η συνεχής εκπαίδευση των εργαστηριακών Ιατρών αλλά και των λοιπών Λειτουργών των Εργαστηρίων θα πρέπει να περιλαμβάνει στρατηγικές για την έρευνα, την κατανόηση της διαγνωστικής αξίας των εξετάσεων και τον σχεδιασμό αλγορίθμων για την καλύτερη αξιοποίηση των εργαστηριακών δεδομένων. Στην εποχή που η ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας άνοιξε το δρόμο για νέες προγνωστικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις, η εργαστηριακή ιατρική καλείται να μεταφράσει την υπάρχουσα βιβλιογραφική και ερευνητική γνώση σε κλινική πράξη προσκομίζοντας αποδεικτικά στοιχεία για την αξία των εργαστηριακών δοκιμασιών(3,12).

Η ικανότητα της εργαστηριακής ιατρικής για παροχή αποτελεσματικής και ασφαλούς περίθαλψης συνιστά μια πιο προσεκτική αξιολόγηση όχι μόνο των αναλυτικών και μεταναλυτικών χαρακτηριστικών αλλά και οποιασδήποτε άλλης παραμέτρου που μπορεί να επηρεάσει την κλινική χρησιμότητα και τη διαγνωστική επίδοση των εξετάσεων, επιτρέποντας έτσι μια πιο

ακριβή ερμηνεία και αξιοποίηση των εργαστηριακών πληροφοριών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neumeister B, Besenthal I, Liebich H. Κλινικός οδηγός. Εργαστηριακή διάγνωση. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2005.
2. Plebani M. Interpretative commenting: a tool for improving the laboratory-clinical interface. *Clin Chim Acta*. 2009, 404(1): 46-51.
3. Trenti T. Evidence-based laboratory medicine as a tool for continuous professional improvement. *Clin Chim Acta* 2003, 303: 155-167.
4. Zaninotto M, Plebani M. The "hospital central laboratory": automation, integration and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med*. 2010, 48(7): 911-917.
5. Bautsch W. Requirements and assessment of laboratory tests. *Dtsch Arztebl Int* 2009, 106(24):403-406.
6. Piva E, Plebani M. Interpretative reports and critical values. *Clin Chim Acta*. 2009, 404(1): 52-58.
7. Armstrong E, Joutsu-Korhonen L, Lassila R. Interaction between clinic and laboratory. *Thrombosis Research* 2011, 127 Suppl. 2: S2-S4.
8. Plebani M. Evaluating laboratory diagnostic tests and translational research. *Clin Chem Lab Med*. 2010, 48(7): 983-988.
9. Μουντοκαλάκης Θ. Η νέα ιατρική βασισμένη στις ενδείξεις, επικεντρωμένη στον άρρωστο. Εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου. Αθήνα 2006.
10. McQueen MJ. Evidence-based medicine: its application to laboratory medicine. *Ther Drug Monit*. 2000, 22(1): 1-9.
11. Τασσιόπουλος Σ, Αποστολάκης Ι. Η σημασία των κατευθυντηρίων κλινικών οδηγιών. *Ιατρικά Ανάλεκτα* 2010, 3: 313-317.
12. Christenson RH. Evidence-based laboratory medicine- a guide for critical evaluation of in vitro laboratory testing. *Ann Clin Biochem*. 2007, 44(Pt2): 111-130.

Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΣΗΜΕΡΑ

Γ Ι Μάντζαρης, MD, PhD, AGAF

Συντονιστής Διευθυντής
Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:
Τηλ.: 2132041604
E-mail: gman195@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το *E. πυλωρού* είναι ένα βακτηρίδιο που χαρακτηρίζεται από την ικανότητα να επιβιώνει στο όξινο περιβάλλον του στομάχου επειδή έχει την λειτουργική και δομική υποδομή να μπορεί να προστατεύεται από το οξύ (χάρης στην ουρεάση, ένζυμο που υδρολύει την ουρία δημιουργώντας ένα αλκαλικό νεφέλωμα που το περιβάλλει) και να κινείται ελεύθερα στο στρώμα της βλέννας, σε στενή επαφή με τα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου (χάρης στα μαστίγια που φέρει).

Πρόκειται για μαστιγοφόρο βακτηρίδιο, που έχει τεράστια παγκόσμια κατανομή, ιδίως σε χώρες πλημμελούς υγιεινής, αποικίζει τους ανθρώπους ενωρίς στη διάρκεια της ζωής τους (συνολικά το 50% του ανθρώπινου γένους θεωρείται ότι έχει αποικιστεί) και καλλιεργείται δυσχερώς και βραδέως σε συνδυασμούς εξειδικευμένων καλλιεργητικών υλικών σε μικροαερόφιλο περιβάλλον – το τελευταίο επιτεύχθηκε από τους Αυστραλούς ερευνητές Warren και Marshal, χαρίζοντας τους το Nobel Ιατρικής. Το βακτηρίδιο συνυπάρχει με το ανθρώπινο γένος για χιλιετίδες και σχετικώς πρόσφατα έχει αναλυθεί πλήρως το γενετικό του υπόστρωμα.

Όταν ο ξενιστής έχει την πρόσφορη υποδομή (γενετικό υπόστρωμα, έκφραση κατάλληλων υποδοχέων στην επιφάνεια των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων, κλπ), το *E. πυλωρού* διαθέτει το επιθετικό οπλοστάσιο που μπορεί να επιφέρει βλάβη στον κατάλληλο ξενιστή, και αν συνυπάρχουν πρόσφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες (πχ κάπνισμα, λήψη ασπιρίνης ή/και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, πλημμελής λήψη αντιοξειδωτικών ουσιών, κλπ) το βακτηρίδιο μπορεί να προκαλέσει σημαντικές οργανικές βλάβες στον ξενιστή. Το βακτηρίδιο τότε συνδέεται και προσκολλάται στην επιφάνεια των γαστρικών κυττάρων και απελευθερώνει πλειάδα ουσι-

ών που διεγείρουν τοπικώς μια ανοσιακή απόκριση του ξενιστή, οξεία αρχικά, που αν το βακτηρίδιο δεν «καθαρθεί» ακολουθείται από μια μακροχρόνια φάση τοπικού πολλαπλασιασμού και εγκατάστασης χρόνιας γαστρίτιδας που εντοπίζεται συνηθέστατα στο βλεννογόνο του γαστρικού άντρου (χρόνια επιφανειακή γαστρίτιδα του άντρου). Όπως προαναφέρθηκε, στη συντριπτική πλειοψηφία των αποικισμένων ατόμων δεν εκδηλώνονται συμπτώματα και οι ασθενείς αυτοί παραμένουν ασυμπτωματικοί για πολλά έτη. Σε μια μειοψηφία όμως ασθενών (όταν συνυπάρχουν οι πρόσφορες συνθήκες εκ μέρους ξενιστή, βακτηριδίου και περιβαλλοντικών παραγόντων) η γαστρίτιδα διαταράσσει σημαντικά την ομοιοστασία του στομάχου, εκκριτική και ορμονική, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η έκκριση υδροχλωρικού οξέος και να προκαλούνται συμπτώματα ανάλογα με την παθολογική κατάσταση που προκαλείται. Η γαστρίτιδα του άντρου αυξάνει την προσφορά οξέος στο 12λο με συνέπεια να αναπτύσσεται γαστρική μεταπλασία στον βολβό του δωδεκαδακτύλου, που αποικίζεται από το μικρόβιο και τελικώς δημιουργείται δωδεκαδακτυλικό έλκος. Άλλες φορές η γαστρίτιδα επεκτείνεται κεντρικότερα στο σώμα του στομάχου και εμφανίζεται γαστρικό έλκος. Μερικά στελέχη του *E. πυλωρού* προκαλούν εκσεσημασμένη αντίδραση του λεμφικού ιστού με δημιουργία λεμφοζιδίων και τελικώς ανάπτυξη μονοκλωνικότητας και MALT λεμφώματος στομάχου. Τέλος, μερικές φορές η γαστρίτιδα γενικεύεται και καταλαμβάνει ολόκληρο τον βλεννογόνο του στομάχου με ατροφία του αδενικού στοιχείου και εγκατάσταση εντερικής μεταπλασίας, που ιστολογικά διακρίνεται σε τελείου και ατελούς τύπου. Ο τελευταίος ιδίως τύπος συνδυάζεται με ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του στομάχου.

Η λοίμωξη από E. πυλωρού δεν είναι πάντα επιβλαβής για τους ασθενείς. Έτσι π.χ., η ελεγχόμενη από μηχανισμούς αμφίδρομους, από το βακτηρίδιο και τον ξενιστή, χρόνια γαστρίτιδα μειώνοντας μακροπρόθεσμα την έκκριση οξέος προστατεύει τους μολυσμένους ασθενείς από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Τουναντίον, η εκρίζωση της λοίμωξης αυξάνοντας τη μάζα των τοιχωματικών κυττάρων και αποκαθιστώντας ορμονικές και εκκριτικές διαταραχές επιδεινώνει προϋπάρχουσα ή προκαλεί de novo γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και τις επιπλοκές της.

Η ανίχνευση της λοίμωξης γίνεται με πολλούς και διάφορους τρόπους, επεμβατικούς και μη, ανάλογα με τις ενδείξεις και τον υπό έλεγχο ασθενή. Η κορωνίδα της διάγνωσης είναι η ενδοσκοπική μέθοδος γιατί επιτρέπει την λεπτομερή επισκόπηση του γαστρικού βλεννογόνου με λήψη βιοψιών για τεκμηρίωση όχι μόνο της λοίμωξης αλλά και των υποκειμένων γαστρικών παθολογικών καταστάσεων.

Η εκρίζωση της λοίμωξης περιλαμβάνει μια σειρά θεραπειών που βασίζονται στο συνδυασμό αντι-εκ-

κριτικών φαρμάκων και αντιβιοτικών. Τα πρώτα, δημιουργούν ένα εχθρικό περιβάλλον για το βακτηρίδιο και διευκολύνουν τη δράση των αντιβιοτικών. Με την πρόοδο των ετών το βακτηρίδιο έχει αναπτύξει σημαντική αντοχή σε βασικά στην αρχή αντιβιοτικά, όπως η μετρονιδαζόλη, ενώ η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη, ένα άλλο σημαντικό αντιβιοτικό του οπλοστασίου μας, αυξάνεται διαρκώς. Επίσης, η διάρκεια της θεραπείας έχει αυξηθεί προοδευτικά από 7 αρχικώς σε 10 κατόπι και τελικά σε 14 ημέρες. Παράλληλα, έχουν προταθεί διαδοχικά σχήματα και συγχορήγηση ευβιοτικών οργανισμών για την προστασία των ασθενών από διάρροια και κολίτιδα εξ αντιβιοτικών και ψευδομεμβρανώδη εντεροκολίτιδα.

Στο γραπτό συμπόσιο που ακολουθεί αποτυπώνονται οι πιο πρόσφατες απόψεις για την επιδημιολογία και την παθογένεια της λοίμωξης, τη διαγνωστική προσπέλαση, τις παθολογικές καταστάσεις που δημιουργεί και τέλος τις πιο πρόσφατες θεραπευτικές τάσεις. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 30-31, 2012.**

Επιδημιολογία της λοίμωξης

Δ Τσιρονίκος

Ειδικευόμενος Ιατρός, Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 213 2041609

E-mail: tsironikos.dim@gmail.com

SUMMARY

TSIRONIKOS D. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter pylori* infection remains one of the most common infections worldwide. Its prevalence demonstrates wide variations among ethnic groups and different socioeconomic status populations. In developed countries the infection has become less frequent in younger ages due to hygiene and health care improvements, as opposed to developing countries where childhood acquired infection remains a constant problem. Most studies underline the importance of intra-familial transmission, although other routes of infection and non-human reservoirs of the bacterium are suspected having an important role. Better understanding of *Helicobacter pylori* epidemiology will enable us to take more efficient measures to prevent early infection especially in childhood. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 32-35, 2012.**

Key words: *helicobacter pylori*, epidemiology, prevalence, risk factors

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί μια από τις συχνότερες λοιμώξεις παγκοσμίως. Η επίπτωση της λοίμωξης παρουσιάζει αποκλίσεις μεταξύ των αναπτυγμένων και των αναπτυσσόμενων χωρών, αλλά και μεταξύ πληθυσμών με διαφορετικό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ή εθνική καταγωγή της ίδιας χώρας. Η πρωτολοίμωξη αφορά κυρίως την παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα λόγω της βελτίωσης στις συνθήκες διαβίωσης, η συχνότητά της να μειώνεται στις νεότερες γενιές ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες. Στις περισσότερες μελέτες τονίζεται η σημασία της ενδοοικογενειακής μετάδοσης του μικροβίου, αν και συνεχίζεται η έρευνα για άλλους πιθανούς τρόπους μετάδοσης του μικροβίου. Η καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας της λοίμωξης από το Ελ. πυλωρού θα μας επιτρέψει τη λήψη αποτελεσματικότερων μέτρων αποτροπής της μετάδοσής του ειδικά στις νεαρές ηλικίες. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 32-35, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: ελικοβακτηρίδιο πυλωρού, επιδημιολογία, επιπολασμός, παράγοντας κινδύνου

Η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί μια από τις συνηθέστερες χρόνιες βακτηριδιακές λοιμώξεις του ανθρώπου και εμφανίζει παγκόσμια κατανομή. Υπολογίζεται ότι η λοίμωξη αφορά τουλάχιστον τον μισό πληθυσμό της γης (1), αν και οι περισσότεροι (>70%) την διαδράμουν ασυμπτωματικά (2). Η αιτιολογική συσχέτιση του Ελ. πυλωρού με νοσήματα όπως η γαστρίτιδα, το πεπτικό έλκος, το πρωτοπαθές λέμφωμα του στομάχου από Β-κύτταρα

(MALT λέμφωμα) και το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου είναι πλέον καλά εδραιωμένα. Εύκολα επομένως συμπεραίνεται ότι οι συμπτωματικοί ασθενείς αποτελούν αριθμητικά σημαντικό τμήμα του παγκόσμιου πληθυσμού, αν και μπορεί να συνιστούν ποσοστιαία ένα σχετικά περιορισμένο τμήμα των ασθενών με λοίμωξη από το Ελ. πυλωρού.

Η πρωτολοίμωξη από το Ελ. πυλωρού χρονολογείται στην παιδική ηλικία. Η συχνότητα της λοίμωξης

στην παιδική ηλικία είναι μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες σε σύγκριση με τις αναπτυγμένες χώρες και ενδεικτικά υπολογίζεται στο 4% του παιδιατρικού πληθυσμού της Ιαπωνίας, ανεβαίνει στο 15% και 25% σε παιδιά από την Κίνα και το Ισραήλ αντίστοιχα, ενώ φθάνει στο 82% των παιδιών Αφρικανών μεταναστών της Αυστραλίας (3-6). Επιπλέον η πρώτη επαφή με το Ελ. πυλωρού στις αναπτυσσόμενες χώρες γίνεται σε μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με τις αναπτυγμένες. Τα περισσότερα παιδιά στις αναπτυσσόμενες χώρες έχουν αποικιστεί από το μικρόβιο πριν από την ηλικία των 10 ετών, ενώ στις αναπτυγμένες χώρες υπάρχει μια γραμμική αύξηση του ποσοστού της λοίμωξης με την πάροδο της ηλικίας (7). Το τελευταίο αντανάκλα τον μεγάλο επιπολασμό της λοίμωξης στα παιδιά στις αναπτυγμένες χώρες τις προηγούμενες δεκαετίες που προοδευτικά μειώθηκε κατά την πάροδο του τελευταίου μισού αιώνα (8), με αποτέλεσμα μέσης ηλικίας πληθυσμοί Δυτικών χωρών να εμφανίζουν σχετικά μεγάλα ποσοστά αποικισμού από Ελ. πυλωρού. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής, των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και των συνθηκών υγιεινής που επισυνέβησαν κυρίως στο Δυτικό ημισφαίριο οδήγησαν στην προοδευτικά μειούμενη συχνότητα της λοίμωξης στις νεότερες γενιές. Επομένως ο επιπολασμός της λοίμωξης από Ελ. πυλωρού επηρεάζεται και από εθνικές-φυλετικές διαφορές (9), αντανάκλωντας στοιχεία του περιβάλλοντος και γενετικούς παράγοντες των ξενιστών που διευκολύνουν την μόλυνση, αλλά και από κοινωνικοοικονομικούς δείκτες, όπως οι κακές συνθήκες υγιεινής στο σπίτι κατά την παιδική ηλικία (απουσία σταθερής πηγής πόσιμου νερού, αυξημένος συγχρωτισμός ανά νοικοκυριό) (10-12).

Με βάση ορολογικές μελέτες από τη χώρα μας το 8,6% των ασυμπτωματικών παιδιών ηλικίας < 5 ετών, το 16,7% ηλικίας 6-10 ετών και το 23,7% ηλικίας 11-15 ετών είχαν αποικιστεί από το μικρόβιο του Ελ. πυλωρού (13). Έτσι θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι στην Ελλάδα η λοίμωξη από Ελ. πυλωρού εμφανίζει καμπύλη επιπολασμού τύπου αναπτυγμένων χωρών.

Αντίστοιχα στους ενήλικες τα ποσοστά της λοίμωξης από χώρα σε χώρα παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές. Ακόμα και στην ίδια χώρα παρατηρούνται διαφορές ανά γεωγραφική περιοχή ή ανά εθνική ομάδα. Για παράδειγμα σε μελέτη νεοσυλλέκτων στην Ιταλία βρέθηκε ποσοστό λοίμωξης 21% σε στρατιώτες προερχόμενους από τον Νότο και σε 9% σε στρατιώτες προερχόμενους από τον Βορρά (14). Στις ΗΠΑ παρατηρήθηκε διαφορά στην συχνότητα της λοίμωξης μεταξύ

Λευκών, Λευκών Ισπανικής καταγωγής και Αφροαμερικανών ίδιου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου (9). Παράλληλα σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες από το Δυτικό ημισφαίριο αναδεικνύεται σταθερή μείωση του επιπολασμού της λοίμωξης από Ελ. πυλωρού στους ενήλικες με το πέρασμα των ετών.

Τα στοιχεία από την Ελλάδα (αρχές δεκαετίας '90) δείχνουν ότι ο επιπολασμός στις ηλικίες > 20 ετών κυμαίνεται μεταξύ 60-70 % (15- 16), ενώ ορολογική μελέτη σε Έλληνες νεοσύλλεκτους κατέδειξε μείωση του επιπολασμού της λοίμωξης σε μια δεκαετία (1990-1999) (17), αντίστοιχα προς τα ευρήματα σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες.

Η επίπτωση της λοίμωξης από Ελ. πυλωρού στους ενήλικες τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι πολύ χαμηλή και υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 0,3-1% ετησίως και μερικώς εξουδετερώνεται από το ποσοστό της αυτόματης ίασης, το οποίο υπολογίζεται περίπου σε 1% ανά άτομο ανά έτος (18).

Θα πρέπει εδώ να επισημανθεί ότι μη επεμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης της λοίμωξης που μπορούν πρακτικά να χρησιμοποιηθούν σε μελέτες γενικού πληθυσμού είναι η δοκιμασία αναπνοής (Urea Breath test-UBT), οι δοκιμασίες κοπράνων (Stool Antigen Test-SAT) και οι ορολογικές μέθοδοι ανίχνευσης. Οι UBT και SAT θεωρούνται ως οι πλέον αξιόπιστες, ενώ οι ορολογικές μέθοδοι ως οι πλέον οικονομικές και ευρέως διαθέσιμες. Οι ορολογικές μέθοδοι, που χρησιμοποιούνται στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, ανιχνεύουν κυρίως IgG αντισώματα, τα οποία έχουν το μειονέκτημα ότι δεν μπορούν να διαχωρίσουν πρόσφατη από προηγηθείσα λοίμωξη. Τα αντι- Ελ. πυλωρού τάξης IgG αντισώματα συχνά υποχωρούν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μετά την εκρίζωση της λοίμωξης, όμως η συχνότητα και το χρονικό διάστημα που αυτό συμβαίνει διαφέρει σημαντικά από πληθυσμό σε πληθυσμό (19). Επιπλέον η οροαρνητικότητα δεν είναι σπάνια σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (20) και ίσως το ίδιο να ισχύει και σε ηλικιωμένους ασθενείς (18).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω και καταδεικνύεται σε μελέτες που ασχολούνται με τους παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Ελ. πυλωρού, σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου μόλυνσης αποτελεί η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας κατά την παιδική ηλικία. Μελέτη από την Β. Ιρλανδία έδειξε ότι ο αριθμός παιδιών ≥ 5 , αναλογία ατόμων ανά δωμάτιο $\geq 0,7$, αναλογία ατόμων ανά κλίνη > 1 και η συνήθεια των παιδιών να κοιμούνται με τους γονείς πάνω

από δύο βράδια την εβδομάδα, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου μόλυνσης (21). Η έλλειψη μόνιμης παροχής ζεστού νερού στην παιδική ηλικία και το ιστορικό πεπτικού έλκους της μητέρας ή του πατέρα αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου μόλυνσης των παιδιών (22). Μελέτη από την Κρήτη (στα πλαίσια μεγάλης ευρωπαϊκής πολυκεντρικής μελέτης), έδειξε ότι η λοίμωξη ήταν στατιστικά συχνότερη σε άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, σε αγροτικές περιοχές και σε άτομα με μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (23).

Ο κίνδυνος επαγγελματικής έκθεσης στο Ελ. πυλωρού διερευνήθηκε σε αρκετές μελέτες. Μια μελέτη κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εργαζόμενων σε βρεφονηπιακούς σταθμούς ατόμων με ειδικές ανάγκες, ειδικά σε όσους έρχονταν σε επαφή με τα σωματικά υγρά των παιδιών (24). Σε ορολογική μελέτη εργαζόμενων σε μεγάλο κρατικό Νοσοκομείο, η συχνότητα της λοίμωξης ανέδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για λοίμωξη από Ελ. πυλωρού στο νοσηλευτικό σε σύγκριση με το διοικητικό και το τεχνικό προσωπικό (25). Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι ο κίνδυνος της λοίμωξης στα επαγγέλματα υγείας δεν είναι αμελητέος, ειδικά όταν δεν τηρούνται αυστηροί κανόνες υγιεινής. Το φύλο, το κάπνισμα και η κατανάλωση τσαγιού και καφέ δεν φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου (26- 28).

Ο ακριβής τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης παραμένει ζητούμενο και το ερώτημα για το πώς ακριβώς μεταδίδεται η λοίμωξη παραμένει αδιευκρίνιστο. Η ενδοοικογενειακή μετάδοση θεωρείται ως ο κύριος τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης (29- 30) και η γονοτυπική ομολογία του Ελ. πυλωρού σε μέλη της ίδιας οικογένειας αποτελεί ισχυρή συνιστώσα αυτής της υπόθεσης (31-32). Η άμεση μετάδοση από άτομο σε άτομο μπορεί να συμβαίνει μέσω της στοματοστοματικής, της κοπρανοστοματικής και της γαστροστοματικής οδού, με την τελευταία να θεωρείται και η πιθανότερη.

Οι εξωτερικές δεξαμενές του μικροβίου είναι πιθανόν να συμμετέχουν στην μετάδοση της λοίμωξης, κυρίως στις αγροτικές περιοχές και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το νερό είναι το πιο καλά μελετημένο οικοσύστημα για την εκτός του γαστρεντερικού συστήματος επιβίωση του μικροβίου, αλλά γενικά υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στις διάφορες μελέτες που προσπάθησαν να απομονώσουν το μικρόβιο σε διάφορα υδάτινα περιβάλλοντα. Επομένως είναι χρήσιμη η συνέχιση της αναζήτησης τυχόν ύποπτων εξωτερικών δεξαμενών του μικροβίου, που θα μας δώσει

την δυνατότητα να κατανοήσουμε καλύτερα τον τρόπο διασποράς της λοίμωξης.

Συμπερασματικά, αν και η επιδημιολογία της λοίμωξης από Ελ. πυλωρού έχει μελετηθεί αρκετά διεξοδικά, παραμένουν αρκετά σκοτεινά σημεία σχετικά με τον ακριβή τρόπο μετάδοσης του μικροβίου και τους πιθανούς ενδιάμεσους κρίκους της αλυσίδας της. Η κατανόησή της θα μας επιτρέψει καλύτερα προληπτικά μέτρα για την αποτροπή της λοίμωξης στην παιδική κυρίως ηλικία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hocker M, Hohenberger P: Helicobacter pylori virulence factors- one part of a big picture. *Lancet* 2003, 362:1231-1233.
2. Logan RPH, Walker MM: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2001, 323: 920-922.
3. Naito Y, Shimizu T, Haruna H et al: Changes in the presence of urine Helicobacter pylori antibody in Japanese children in three different age groups. *Pediatr Int* 2008, 50: 291- 294.
4. Tam YH, Yeung CK, Lee KH, et al: A population based study of Helicobacter pylori infection in Chinese children resident in Hong Kong: prevalence and potential risk factors. *Helicobacter* 2008, 13: 219-224.
5. Kori M, Goldstein E, Granot E: Helicobacter pylori infection in young children detected by a monoclonal stool antigen immunoassay. *Pediatr Infect Dis J* 2009, 28: 157-159.
6. Cherian S, Forbes D, Sanfilippo F, et al: The epidemiology of Helicobacter pylori in African refugee children resettled in Australia. *Med J Aust* 2008, 189: 438-441.
7. Thomas JE, Harding M, Coward WA, et al: Helicobacter pylori colonization in early life. *Pediatr Res* 1999, 45: 218-223.
8. Breuer T, Malaty HM, Graham DY: The epidemiology of H. pylori- associated gastroduodenal diseases. In Ernst P, Michetti P, Smith PD: *The immunobiology of H. pylori from Pathogenesis to Prevention*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
9. Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, et al: Helicobacter pylori in Hispanics: Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992, 103: 813.
10. Malaty HM, Graham DY: Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1994, 35: 742.

11. Webb PM, Knight T, Greaves S, et al: Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: Evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994, 308: 750.
12. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al: Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992, 339: 896.
13. Χαρισιάδου Α, Ρώμα- Γιαννίκου Ε, Παναγιώτου Ι και συν: Η συχνότητα της λοίμωξης με *H. pylori* σε ασυμπτωματικά παιδιά. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 1994.
14. Stroffolini T, Rosmini F, Ferrigno L, et al: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Italian military students. *Epidemiol Infect* 1998, 120: 151-155.
15. Pateraki E, Mentis A, Spiliadis C, et al: Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Greece. *FEMS Microbiol Immunol* 1990, 2: 129-136.
16. Archimandritis A, Bitsikas J, Tzivras M, et al: *Helicobacter pylori* infection in Greece in healthy people and in patients with peptic ulcer and with dyspepsia without ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1993, 16: 257- 258.
17. Kyriazanos I, Ilias I, Lazaris G, et al: A cohort study on *Helicobacter pylori* serology before and after induction in the Hellenic Navy. *Millitary Med* 2001, 5: 411-415.
18. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez- Perez GI, et al: Symptoms and risk factors of *H. pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992, 102: 41-46.
19. Goodman KJ, Cockburn M: The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology* 2001, 12: 266-271.
20. Nurgalieva Z, Goodman KJ, Phillips CV, et al: Correspondence between *Helicobacter pylori* antibodies and urea breath test results in a US- Mexico birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008, 22: 302-312.
21. McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, et al: *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut* 1996, 39: 18-21.
22. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, et al: *Helicobacter pylori* infection: Genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994, 120: 982-986.
23. Ποταμιάνος Σ, Τσιχλάκης Ν, Σκορδίλης Π και συν: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Hp*) στην Κρήτη: σύγκριση των τοπικών δεδομένων με τα αποτελέσματα ευρύτερου ερευνητικού προγράμματος της ομάδας μελέτης EUROGAST. 1ο Ελληνικό Συνέδριο για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Τόμος Πρακτικών, Αθήνα 1995.
24. De Schryver A, Cornelis K, Van Winckel M, et al: The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among workers in institutions for people with intellectual disability. *Occup Environ Med* 2008, 65: 587-591.
25. Triantafillidis JK, Gikas A, Hyphantis T, et al: *Helicobacter pylori* infection in hospital workers over a 5-year period: correlation with demographic and clinical parameters. *J Gastroenterol* 2002, 37: 1005-1013.
26. Gikas A, Triantafillidis JK, Apostolidis N, et al: Relationship of smoking and coffee and alcohol consumption with seroconversion to *Helicobacter pylori*: longitudinal study in hospital workers. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, 19: 927-933.
27. Monno R, Volpe A, Basho M, et al: *Helicobacter pylori* seropravalence in selected groups of Albanian volunteers. *Infection* 2008, 36: 345-350.
28. Yucel T, Aygin D, Sen S, et al: The prevalence of *Helicobacter pylori* and related factors among university students in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2008, 61: 179-183.
29. Goodman KJ, Correa P: The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical review of the evidence. *Int J Epidemiol* 1995, 24: 875- 887.
30. Kivi M, Tindberg Y: *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006, 38: 407-417.
31. Roma- Giannikou E, Karameris A, Balatsos B, et al: Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori*: a genetic analysis. *Helicobacter* 2003, 8: 15-20.
32. Georgopoulos SD, Mentis AF, Spiliadis CA, et al: *Helicobacter pylori* infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns. *Gut* 1996, 39: 634-638.

Στοιχεία παθογένειας:

1. οπλοστάσιο του μικροβίου: αποικισμός - λοιμογόνοι παράγοντες
2. ανοσιακή και μη ανοσιακή απόκριση του ξενιστή

Κ Παπαμιχαήλ, MD, PhD, EBGHF¹, Γ Μάντζαρης, MD, PhD, AGAF²

¹Επιστημονικός Συνεργάτης, ²Συντονιστής Διευθυντής
Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:
Κωνσταντίνος Παπαμιχαήλ
Τηλ.: 2132041604
E-mail: krapamdoc@yahoo.gr

Η εργασία υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

SUMMARY

PAPAMICHAEL K, MANTZARIS JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection: 1. colonization, virulence factors of the bacterium and 2. immune and non-immune host response. *Helicobacter pylori* (Hp), a gram-negative, spiral-shaped bacterium is one of the most widely spread pathogens in humans, as it concerns half of the world population. Mechanisms that allow Hp to cause a life-long infection involve modulation of the immune response and host cellular processes (activation of the innate immune response, resistance to phagocytosis, modulation of dendritic cell activity and regulatory T cells, production of proinflammatory cytokines) via virulence factors such as colonisation factors (adhesins BabA, AlpA, AlpB, SabA, OipA), factors that allow it to evade host defence (flagella and motility, urease system, induction of hypochlorhydria) and factors that are responsible for tissue injury [heat shock proteins A and B (Hsp A & B), vacuolating cytotoxin A (vacA), neutrophil activating protein of Hp (Hp-NAP), cytotoxin associated gene A (cagA)]. The interaction between bacterial effectors, environmental factors (genetic susceptibility to infection) and factors that modulate the host's response, such as polymorphisms in genes encoding cytokines or cytokine receptors, have been shown to influence the clinical outcome of Hp infection either towards peptic ulcer and/or cancer. Future studies directed toward understanding interactions between Hp and immune cells in vivo may lead to the development of novel therapeutic approaches for eradication of Hp. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 36-37, 2012.**

Key words: *helicobacter pylori*, immune response, virulence factors

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Επ), ένα gram-αρνητικό, σπειροειδές βακτήριο, είναι ένα από τα πιο ευρέως διαδεδομένα παθογόνα στον άνθρωπο, καθώς αφορά στον μισό περίπου πληθυσμό της γης. Μηχανισμοί που επιτρέπουν στο Επ να προκαλεί μακροχρόνια λοίμωξη περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης και των κυτταρικών διεργασιών του ξενιστή (ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας, αντίσταση στη φαγοκυττάρωση, ρύθμιση των δενδριτικών και των T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων, παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών) μέσω λοιμογόνων παραγόντων του μικροβίου όπως αποικισμού (adhesins BabA, AlpA, AlpB, SabA, OipA), παραγόντων που παρακάμπτουν τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή (μαστίγιο και κινητικότητα, σύστημα ουρεάσης, πρόκληση υποχλωρυδρίας) και άλλων υπευθύνων για πρόκληση ιστικής βλάβης [heat shock proteins A and B (Hsp A & B), vacuolating cytotoxin A (vacA), neutrophil activating protein of Hp (Hp-NAP), cytotoxin associated gene

A (cagA)]. Η αλληλεπίδραση μεταξύ βακτηριακών και περιβαντολογικών παραγόντων, (γενετική προδιάθεση στη λοίμωξη) και παραγόντων που ρυθμίζουν την απάντηση του ξενιστή, όπως πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν κυτοκίνες ή υποδοχείς κυτοκινών φαίνεται να επηρεάζει το κλινικό αποτέλεσμα της λοίμωξης με Επ είτε προς το πεπτικό έλκος ή/και καρκίνο. Μελλοντικές μελέτες για τη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ Επ και ανοσοποιητικού συστήματος *in vivo*, είναι δυνατό να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καινούργιων θεραπευτικών στρατηγικών για την εκρίζωση του Επ. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 36-37, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ανοσιακή απάντηση

Διάγνωση της λοίμωξης

Ξ Τζαννετάκου

Ειδικευόμενη Ιατρός, Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 213 2041609

E-mail: ktzannet@med.uoa.gr

SUMMARY

TZANNETAKOU XANTHIPPI. Diagnosis of *h. pylori* infection. The available methods of diagnostic testing for *helicobacter pylori* are divided into two categories, based on the need for endoscopic procedure: the invasive and the non invasive. In the first category we include the biopsy urease test, histology and less commonly bacterial culture and molecular techniques. The non invasive techniques are urea breath testing, stool antigen testing and serology (detection of antibodies). At present there is no single test that can be considered the gold standard for the diagnosis of *Helicobacter*. The choice of test depends upon issues such as the specific clinical circumstances, the population prevalence of infection, the availability and the cost and the pretest probability of infection. The appropriation of the method should be also influenced by factors such as the use of medication especially of proton pump inhibitors and antibiotics. Deciding which test to use each time relies upon whether a patient requires evaluation with endoscopy and an understanding of the strengths and the weaknesses of the individual method. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 38-42, 2012.**

Key words: stool, antibodies, invasive

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι διαθέσιμες μέθοδοι για τη διάγνωση του Ελ. πυλωρού ταξινομούνται σε δυο κατηγορίες ανάλογα με την ανάγκη ή όχι εκτέλεσης ενδοσκόπησης: στις επεμβατικές που απαιτούν ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών και στις μη επεμβατικές. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνεται η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης, η ιστολογική εξέταση, η καλλιέργεια και οι μοριακές δοκιμασίες. Στις μη επεμβατικές περιλαμβάνονται το τεστ αναπνοής, η ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα και ο ορολογικός έλεγχος (ανίχνευση αντισωμάτων). Μέχρι σήμερα καμία από τις μεθόδους δε θεωρείται εξέταση εκλογής για την ανίχνευση του Ελ. πυλωρού. Η εκάστοτε επιλογή πρέπει να καθορίζεται από παράγοντες όπως οι κλινικές συνθήκες, η συχνότητα της λοίμωξης, η διαθεσιμότητα και το κόστος. Στην καταλληλότητα της επιλεγόμενης μεθόδου πρέπει επιπλέον να συνεκτιμούνται παράγοντες όπως η λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων και αντιβιοτικών. Συνεπώς η ανάγκη ή όχι ενδοσκόπησης και η γνώση των πλεονεκτημάτων και των αδυναμιών της εξέτασης, κατευθύνουν στην επιλογή της ιδανικής σε κάθε περίπτωση διαγνωστικής παρέμβασης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 38-42, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: ενδοσκόπηση, βιοψία, ουρεάση

Οι μέθοδοι για τη διαγνωστική διερεύνηση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ταξινομούνται σε δυο κατηγορίες: στις επεμβατικές, που απαιτούν τη λήψη ενδοσκοπικών βιοψιών και τις μη επεμβατικές, που δεν χρήζουν ενδοσκόπησης (πίνακας 1). Άλλος διαχωρισμός είναι εκείνος που τις κατατάσσει σε ενεργείς εξετάσεις, δηλαδή σε αυτές που ανιχνεύουν ενεργό λοίμωξη και σε παθητικές που υποδηλώνουν απλή έκ-

θεση στο παθογόνο μικροοργανισμό. Καμία από τις διαγνωστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούμε σήμερα δεν συνιστά μέθοδο εκλογής. Η επιλογή της καταλληλότερης καθορίζεται από το θεράποντα γιατρό λαμβάνοντας υπ' όψη παράγοντες όπως η τρέχουσα συμπτωματολογία, η πιθανότητα λοίμωξης, τα ειδικά χαρακτηριστικά του υπό εξέταση πληθυσμού και η διαθεσιμότητα και το κόστος της μεθόδου.

A. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ

Οι επεμβατικές διαγνωστικές δοκιμασίες θεωρούνται από πολλούς ως οι σημαντικότερες για την τεκμηρίωση της λοίμωξης. Η ενδοσκόπηση δεν είναι άμεσα διαγνωστική εξέταση της λοίμωξης από Ελ. Πυλωρού, αλλά πέραν της λήψης βιοψιών προσφέρει τη δυνατότητα άμεσης επισκόπησης του βλεννογόνου του στομάχου και του δωδεκαδάκτυλου, αξιολόγηση της μορφολογίας τους και συσχέτιση οποιονδήποτε ευρημάτων (π.χ. οίδημα, ερυθρότητα, πολύποδες, έλκη, κλπ) με πιθανώς υποκείμενη λοίμωξη. Σήμερα οι ευρέως αναγνωρισμένες επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι της λοίμωξης είναι:

A1. Ταχεία δοκιμασία ουρεάσης

Με τη δοκιμασία αυτή ανιχνεύουμε την ενεργό προσβολή του βλεννογόνου εκμεταλλευόμενοι την ιδιότητα της ουρεάσης, ενός ενζύμου του Ελ. πυλωρού, να διασπά την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα. Οι γαστρικές βιοψίες τοποθετούνται σε γέλη με άγαρ ή σε μια λωρίδα που περιέχει ουρία και ένα ευαίσθητο δείκτη του pH. Αν η βιοψία περιέχει κρίσιμη μάζα βακτηριδίων η ουρεάση του μικροοργανισμού θα διασπάσει την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα προκαλώντας αύξηση του Ρη, με συνέπεια τη χρωματική αλλαγή του ευαίσθητου δείκτη. Η παρουσία άλλων βακτηριδίων στο βλεννογόνο όπως οι στρεπτόκοκκοι και οι σταφυλόκοκκοι δεν επηρεάζουν τη δοκιμασία διότι παράγουν μικρή ποσότητα ουρεάσης σε σχέση με το ελικοβακτηρίδιο.

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια παρέχουν αποτελέσματα σε χρόνο που κυμαίνεται από 1 έως 24 ώρες ανάλογα με το είδος της δοκιμασίας και τον πληθυσμό των ελικοβακτηριδίων στο ιστοτεμάχιο. Οι διατιθέμενες δοκιμασίες ουρεάσης έχουν ευαισθησία >90% και ειδικότητα >95% (12)

Όπως προαναφέρθηκε, η ευαισθησία των δοκιμασιών ουρεάσης επηρεάζεται σημαντικά (ίσως και πλέον του 25%) από διάφορους παράγοντες που επιδρούν στον πληθυσμό των ελικοβακτηριδίων, όπως η λήψη φαρμάκων (βισμούθιο, μερικά αντιβιοτικά, αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων (ΑΑΠ), η παρουσία ατροφικής γαστρίτιδας, κ.λπ. (1). Συγκεκριμένα υπολογίζεται πως χρειάζονται τουλάχιστον 10000 μικροοργανισμοί για τη θετικοποίηση της εξέτασης. Η λήψη ΑΑΠ πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την εκτέλεση της δοκιμασίας (2). Μειωμένη ευαισθησία της δοκιμασίας παρατηρείται όταν υπάρχει ενεργός αιμορραγία κατά τη λήψη της βιοψίας, πχ από πεπτικό έλκος (3-8) και σε ασθενείς στους οποίους εκτελείται

η δοκιμασία σε διάστημα μικρότερο των 4 εβδομάδων από τη ολοκλήρωση της θεραπείας εκρίζωσης (9).

Εξαιρώντας τις προαναφερθείσες περιπτώσεις η απλότητα, το μικρό κόστος και η ταχύτητα του αποτελέσματος καθιστά τις δοκιμασίες ουρεάσης εξαιρετικά διαδεδομένες.

A2. Ιστοκαλλιέργεια

Η καλλιέργεια συνιστά μεγάλης ειδικότητας ανιχνευτική εξέταση της λοίμωξης. Οι αποικίες του μικροοργανισμού όταν αυτός καλλιεργείται είναι Gram αρνητικές, ουρεάση, οξειδάση και καταλάση θετικές. Για την ολοκλήρωση της διαδικασίας το Ελ. πυλωρού επωάζεται σε μικροαερόβιο περιβάλλον σε θερμοκρασία 37ο C για 5 ημέρες. Σημαντικό είναι να γνωρίζουμε πως ο μικροοργανισμός είναι ευαίσθητος μακριά από το γαστρικό περιβάλλον για το λόγο αυτό κρίνεται αναγκαία η άμεση μεταφορά των δειγμάτων για την ταχεία έναρξη των διεργασιών της καλλιέργειας. Στα πλεονεκτήματα της καλλιέργειας καταλογίζεται η δυνατότητα όχι μόνο της διάγνωσης της λοίμωξης αλλά και της ευαισθησίας του μικροβίου στα αντιβιοτικά (10). Αν και δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για τον άριστο αριθμό των βιοψιών που απαιτούνται για αξιολόγηση της δοκιμασίας συνίσταται η λήψη δυο βιοψιών από το άντρο και δυο από το σώμα (11).

Όμως η καλλιέργεια είναι λιγότερο ευαίσθητη από την ιστολογική μέθοδο και τη δοκιμασία ουρίας (11-12). Μειονέκτημά της θεωρείται η μικρή ευαισθησία εξαιτίας ανεπαρκούς ποσότητας δείγματος ιστού, καθυστέρησης στη μεταφορά, πρόσφατης (εντός δυο εβδομάδων) λήψης αντιβιοτικών ή ΑΑΠ και της απειρίας ή δειγματοληπτικού σφάλματος του ιατρού (13).

A3. Ιστολογική μέθοδος

Θεωρείται η πλέον καθιερωμένη μέθοδος για την ανίχνευση του Ελ. πυλωρού (13-14) διότι εκτός από την παρουσία του μικροοργανισμού, ο οποίος λόγω του σπειροειδούς του σχήματος αναγνωρίζεται και διακρίνεται εύκολα από άλλα διαφορετικής μορφολογίας βακτηρίδια που αποικίζουν το γαστρικό βλεννογόνο, παρέχει πληροφορίες για τη μορφολογία του βλεννογόνου, όπως η ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής, η εντερική μεταπλασία, η αδενική ατροφία και η λεμφοκυτταρική υπερπλασία (15). Αν και κατά καιρούς έχουν συσταθεί και χρησιμοποιηθεί διάφορες χρώσεις, όπως η τροποποιημένη Giemsa, η χρώση αργύρου (Warthin-Starry), κλπ, ένας έμπειρος παθολογοανατόμος μπορεί εύκολα να αναγνωρίσει το βακτηρίδιο με την απλή χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης (14).

Η ιστολογική μέθοδος έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα που φτάνουν μέχρι το 95% (13). Ωστόσο η διαγνωστική της ακρίβεια υποβαθμίζεται από τον μικρό αριθμό και μέγεθος βιοψιών, από την ακατάλληλη θέση λήψης και από την πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών και ΑΑΠ. Για ακόμη μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία συνιστάται η λήψη πολλαπλών βιοψιών από το μείζον τόξο και το σώμα ιδιαίτερα εάν αναζητούμε αποδεικτικά στοιχεία ατροφικής γαστρίτιδας και εντερικής μεταπλασίας (13-14).

A4. Μοριακές τεχνικές

Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) έχει χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για την ανίχνευση του Ελ. πυλωρού σε γαστρικές βιοψίες, στα κόπρανα και στο σίελο. Παρουσιάζει ιδιαίτερα μεγάλη ειδικότητα και ίσως μεγαλύτερη ευαισθησία από τις υπόλοιπες τεχνικές που βασίζονται στην ενδοσκόπηση (13). Παράλληλα παρέχει τη δυνατότητα της ανίχνευσης ειδικών χαρακτηριστικών του Ελ. πυλωρού και μεταλλάξεων που εμπλέκονται σε παθογενετικούς μηχανισμούς οι οποίοι οδηγούν σε καρκινωματοδείς καταστάσεις. Επιπλέον η PCR έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση μεταλλάξεων οι οποίες εμπλέκονται στην αντίσταση Ελ. πυλωρού στις συνήθεις θεραπείες εκρίζωσης (16,17). Παρόλα αυτά η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης δεν είναι διαδεδομένη στην συνήθη κλινική πρακτική επειδή είναι ακριβή και απαιτητική μέθοδος και απαιτεί ειδικό εργαστηριακό εξοπλισμό.

B. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Αν και η ενδοσκόπηση συνιστά την εξέταση αναφοράς υπάρχουν περιπτώσεις που επιθυμούμε μια ταχεία και μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδο του Ελ. πυλωρού. Στο εμπόριο διατίθεται πληθώρα μη επεμβατικών τεχνικών για την ανίχνευση του βακτηριδίου που διακρίνονται σε παθητικές και ενεργητικές.

B1. Παθητικές

B1α. Ορολογικός έλεγχος

Η προσβολή του γαστρικού βλεννογόνου από το Ελ. πυλωρού πυροδοτεί μια σειρά από αντιδράσεις που οδηγούν στην ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων στον ορό. Ο προσδιορισμός αυτών των αντισωμάτων γίνεται με ορολογικές μεθόδους. Από αυτές οι ανοσοενζυματικές μέθοδοι ELISA χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην κλινική πράξη. Στο εμπόριο διατίθενται επίσης και δοκιμασίες που βασίζονται στην τεχνική Western blotting (13).

Κάποια εργαστήρια ανιχνεύουν αντισώματα κατά του Ελ. πυλωρού τάξης IgA στο σίελο και τάξης IgG στα ούρα (19). Με τον ορολογικό έλεγχο ανιχνεύουμε κυρίως IgG αντισώματα στον ορό τα οποία θετικοποιούνται 21 μέρες περίπου μετά την εγκατάσταση της λοίμωξης και παραμένουν ανιχνεύσιμα για μακρύ χρονικό διάστημα μετά την εκρίζωσή της (18). Μερικές δοκιμασίες προσφέρουν και την ανίχνευση αντισωμάτων τάξης IgM, των οποίων η άνοδος υποδηλώνει οξεία λοίμωξη αλλά πρακτικώς δε χρησιμοποιούνται.

Σε γενικές γραμμές οι δοκιμασίες αυτές είναι εξαιρετικά δημοφιλείς, ακριβείς, ελάχιστα δαπανηρές και εκτελούνται εύκολα και απλά. Ωστόσο η ευαισθησία και η ειδικότητα τους επηρεάζεται από το χρησιμοποιούμενο αντιγόνο. Μάλιστα μια μετανάλυση με την οποία εκτιμήθηκαν τα χαρακτηριστικά αρκετών εμπορικά διαθέσιμων ορολογικών δοκιμασιών έδειξε ευαισθησία 85% και ειδικότητα 79% των μεθόδων αυτών (20).

Βασικό πλεονέκτημα των ορολογικών μεθόδων θεωρείται ο μη επηρεασμός τους από τη λήψη ΑΑΠ και αντιβιοτικών (18). Στις αδυναμίες που περιορίζουν τη χρήση τους συγκαταλέγονται ότι δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ ενεργού λοίμωξης και προηγούμενης έκθεσης και η καθυστερημένη πτώση του τίτλου των αντισωμάτων μετά τη θεραπεία εκρίζωσης, που αποτρέπει την εφαρμογή τους για την τεκμηρίωση της εκρίζωσης της λοίμωξης.

B1β. Εξετάσεις ούρων και σιέλου

Αν και η ευκολία της λήψης των δειγμάτων είναι σημαντικό πλεονέκτημα η μικρή συγκέντρωση των αντισωμάτων στα βιολογικά αυτά υγρά δυσχεραίνει την εφαρμογή τους.

B2. Ενεργείς δοκιμασίες

B2α. Δοκιμασίες αναπνοής

Η δοκιμασία αναπνοής, όπως και η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης, ανιχνεύει την ενεργό λοίμωξη εκμεταλλευόμενη την ουρεάση του μικροοργανισμού. Παρουσία του Ελ. πυλωρού η κατάποση σεσημασμένης ουρίας με μη ραδιενεργό ισότοπο ^{13}C ή ραδιενεργό ισότοπο ^{14}C οδηγεί σε παραγωγή σεσημασμένου CO_2 που αποβάλλεται με τον εκπνεόμενο αέρα και μετρείται με μέθοδο χρωματογραφίας μάζας ειδικό μετρητή για την ουρία με ^{14}C . Παρ' ότι η ποσότητα του ραδιενεργού ^{14}C είναι ελάχιστη δεν προτιμάται η σε εγκύους και παιδιά (21-24).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των δυο ισότοπων είναι περίπου η ίδια και κυμαίνεται περί το 95% (21-22). Είναι αξιόπιστη μέθοδος για την επιβεβαίωση ή μη της

εκρίζωσης της λοίμωξης με τη δέουσα θεραπεία αλλά όχι σε όσους έχουν υποβληθεί σε γαστρεκτομή ή λαμβάνουν ρανιτιδίνη ή/και ΑΑΠ. Συστήνεται η διακοπή των αντιβιοτικών και του βισμούθιου για τουλάχιστον 28 ημέρες και των ΑΑΠ για 7-14 πριν τη δοκιμασία (6).

Β2β. Ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα

Η ανίχνευση του Ελ. πυλωρού στα κόπρανα οδήγησε στην αναζήτηση νέων μη επεμβατικών δοκιμασιών. Στην κλινική πράξη η δοκιμασία που εφαρμόζεται χρησιμοποιεί πολυκλωνικό αντίσωμα (13). Μάλιστα πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πως η δοκιμασία ανίχνευσης στα κόπρανα είναι αξιόπιστη για την επιβεβαίωση της εκρίζωσης ακόμη και μετά από 14 ημέρες λήψης της θεραπείας 24-25). Τα σημερινά ισχύοντα δεδομένα προτείνουν η ανίχνευση Ελ. πυλωρού στα κόπρανα να επιχειρείται μετά από το τουλάχιστον 4 εβδομάδες από το τέλος της θεραπείας και ίσως καλύτερα μετά από 8-12 εβδομάδες (26).

Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Σε ασθενείς που παραπονούνται για δυσπεψία, χωρίς ανησυχητικά συμπτώματα ή σημεία, και είναι νεότεροι των 45 ετών προτείνεται ο έλεγχος με μια μη επεμβατική μέθοδο και κατά πρώτη επιλογή με τη δοκιμασία αναπνοής της ουρίας. Επί θετικού αποτελέσματος συνιστάται χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης.

Σε ασθενείς άνω των 45 ετών ή εκείνους με εμφανή έντονη «ανησυχητική» συμπτωματολογία κρίνεται απαραίτητη η γαστροσκόπηση και η λήψη βιοψιών. Εφόσον ο ασθενής δεν έχει λάβει πρόσφατα ΑΑΠ, αντιβιοτικά ή/και βισμούθιο η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης είναι προτιμητέα. Στην περίπτωση που κατά την ενδοσκόπηση αναγνωρίζονται διαταραχές του βλεννογόνου επιβάλλεται ο ενδελεχής έλεγχος με λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση.

Σε ιδανικές συνθήκες όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία πρέπει να επανεξετάζονται. Στην πραγματικότητα όμως αυτό δεν είναι εφικτό ούτε και απαιτείται πάντα, εκτός κι αν η υποκείμενη παθολογία που συνδέεται αιτιοπαθογενετικά με το Ελ. πυλωρού επιβάλλει επιβεβαίωση της εκρίζωσής του 4-6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (πχ δωδεκαδακτυλικό έλκος με αιμορραγία). Στην περίπτωση αυτή συνιστάται μια μη επεμβατική μέθοδος με πρώτη επιλογή την δοκιμασία αναπνοής ουρίας και, εναλλακτικά, την ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα. Αν όμως η υποκείμενη παθολογία επιβάλλει τη δια-

χρονική ενδοσκοπική παρακολούθηση του ασθενούς (πχ για γαστρικό Β λεμφοκυτταρικό MALT λέμφωμα στομάχου, πρώιμο γαστρικό καρκίνο, κλπ) η ενδοσκόπηση δεν μπορεί να αποφευχθεί. Ο ορολογικός έλεγχος χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που έχουμε αντίστοιχο έλεγχο πριν τη θεραπεία ώστε να είναι εφικτή η σύγκριση των τιμών.

Ποιοι πρέπει να επανεξετάζονται (13):

- Όσοι έχουν έλκος που σχετίζεται με το Ελ. Πυλωρού
- Εκείνοι που παρουσιάζουν επίμονα δυσπεπτικά ενοχλήματα παρά τη θεραπευτική αγωγή
- Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με MALT λέμφωμα στομάχου σχετιζόμενο με λοίμωξη από Ελ. Πυλωρού
- Αυτοί που έχουν υποστεί εκτομή λόγω πρώιμου γαστρικού καρκίνου

Σε καταστάσεις αιμορραγίας του ανωτέρου πεπτικού οι επεμβατικές μέθοδοι υπολείπονται σε διαγνωστική αξία. Προτείνεται ο ορολογικός έλεγχος επειδή παραμένει ανεπηρέαστος από την αιμορραγία.

Στην επιλογή της εκάστοτε διαγνωστικής μεθόδου πρέπει να συνυπολογίζονται παράγοντες όπως η ταχύτητα των αποτελεσμάτων και η διαθεσιμότητα της κάθε μεθόδου, η συμπτωματολογία, η ύπαρξη ή όχι αιμορραγίας, η λήψη φαρμάκων, το κόστος, η πρακτικότητα και το προσδοκώμενο όφελος από τη χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης συγκριτικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της για την ηλικία του συγκεκριμένου ασθενούς, κ.λπ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Urease tests. *Gastroenterol Clin N Am*, 2000; 29:871-878.
2. Pema F, Ricci C, Gatta L, et al. Diagnostic accuracy of a new rapid urease test (Pronto Dry), before and after treatment of Helicobacter pylori infection. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51:247-254.
3. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, et al. Rapid urease tests lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1166-1170.
4. Tu TC, Lee CL, Wu CH, et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:302-306.
5. Grino P, Pascual S, Such J, et al. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of Helicobacter pylori infection in patients with upper-

- gastrointestinal bleeding of peptic origin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:525–529.
6. Laine LA, Nathwani RA, Naritoku W. The effect of GI bleeding on *Helicobacter pylori* diagnostic testing: A prospective study at the time of bleeding and 1 month later. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:853–859.
 7. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:848–863.
 8. Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, et al. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. *Helicobacter* 1996; 1:256–259.
 9. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:299–313.
 10. Perez-Perez GI. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin N Am* 2000; 29:879–884.
 11. Makristathis A, Hirschl AM, Lehoust P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2004; 9:7–14.
 12. Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:291–295.
 13. Chey W, Wong B. Guideline on the management of *Helicobacter pylori*. *The American Journal of Gastroenterology* 2007; 102, 1808–1825.
 14. El-Zimaity HM. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterol Clin N Am* 2000; 29:863–869.
 15. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161–1181.
 16. Lawson AJ, Elviss NC, Owen RJ. Real-time PCR detection and frequency of 16 S rDNA mutations associated with resistance and reduced susceptibility to tetracycline in *Helicobacter pylori* from England and Wales. *Antimicrob Chemother* 2005; 56:282–286.
 17. De Francesco V, Margiotta M, Zullo M, et al. Primary clarithromycin resistance in Italy assessed on *Helicobacter pylori* DNA sequences by TaqMan real-time polymerase chain reaction. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:429–435.
 18. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin N Am* 2000; 29:853–862.
 19. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, et al. Comparison of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* 2003; 17:101.
 20. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, et al. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1138–1144.
 21. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13 C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1001–1017.
 22. Chey WD. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. 14 C-urea breath test. *Gastroenterol Clin N Am* 2000; 29:895–902.
 23. Steen T, Berstad K, Meling T, et al. Reproducibility of the 14 C-urea breath test repeated after 1 week. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2103–2105.
 24. Leodolter A, Domínguez-Muñoz JE, von Arnim U, et al. Validity of a modified 13C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2100–2104.
 25. Viara D, Vakil N, Menegatti M, et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136:280–287.
 26. Odaka T, Yamaguchi T, Koyama H, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test for monitoring eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:594–599.
 27. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Helicobacter* 2004; 9:347–368.

Πίνακας 1. Διαχωρισμός διαγνωστικών μεθόδων

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ	ΤΑΧΕΙΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΟΥΡΕΑΣΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΙΣΤΟΥ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ (ΧΡΩΣΕΙΣ) ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ	
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ	ΠΑΘΗΤΙΚΕΣ	ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΙΕΛΟΥ ΚΑΙ ΟΥΡΩΝ
	ΕΝΕΡΓΕΙΣ	ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΓΝΩΣΗΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ ΤΟΥ Ε.Π. ΣΤΑ ΚΟΠΡΑΝΑ

Παθολογικές καταστάσεις και νόσοι από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

N Κυριάκος

Ειδικευόμενος Ιατρός, Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041609

E-mail: nikos_kiriakos@yahoo.gr

SUMMARY

KYRIAKOS N. *Helicobacter pylori* associated diseases. The *Helicobacter Pylori* (HP) discovery has opened up new opportunities regarding the understanding and management of gastrointestinal disorders. In humans, infection with HP has been established as a major cause of chronic gastritis and peptic ulcer, and is important in the pathogenesis of gastric cancer and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. HP is the major causal factor in chronic gastritis. Its acquisition leads to a chronic, usually lifelong, inflammation of the gastric mucosa, which may gradually progress to atrophy (with intestinal metaplasia) in a significant proportion of infected individuals. This progression is probably multifactorial, being influenced by genetic or environmental factors in addition to HP infection. HP-induced gastritis is an important risk factor in the aetiology of gastric cancer. Peptic ulcer disease has multiple causes, although gastric acid has traditionally been considered the primary aggressive factor. HP infection is established as a major causative factor and its eradication is the optimal and most cost-effective approach to the long-term management of patients with peptic ulcer disease. Gastric cancer can be divided into intestinal type and diffuse type that differ substantially in epidemiology and pathogenesis. The most important aetiological factor associated with both intestinal and diffuse gastric cancer, is HP. The complex interplay between HP-strain, inflammation and host characteristics may directly promote diffuse type gastric cancer or induce a cascade of morphological events, i.e. atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia, finally leading to intestinal type gastric cancer. MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma is a common low grade B-cell lymphoma and its development is dependent on HP colonisation of the gastric mucosa, that triggers lymphoid infiltration. In the early stages, eradication of the bacterium with antibiotics leads to the long-term complete regression of lymphoma. HP infection has been also shown to be associated with non-gastrointestinal tract conditions, like idiopathic thrombocytopenic purpura and iron deficiency anemia. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 43-49, 2012.**

Key words: *helicobacter pylori*, gastritis, peptic ulcer, gastric cancer, MALT lymphoma

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μετά την ανακάλυψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ) το 1983 από τους Warren και Marshall, πολλά άλματα προόδου συντελέστηκαν στη διάγνωση και θεραπεία των παθήσεων που σχετίζονται με το στομάχο. Το ΕΠ έχει αποδεδειγμένα συνδεθεί αιτιολογικά με τη γαστρίτιδα, τόσο την επικρατούσα στο άντρο όσο και την πολυεστιακή ατροφική, οι οποίες μπορούν σε ορισμένους ασθενείς να εξελιχθούν σε εντερική μετάπλαση και δυσπλασία, που αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες αδενοκαρκινώματος στομάχου. Επίσης η εμφάνιση του πεπτικού έλκους (γαστρικού ή δωδεκαδακτυλικού) οφείλεται κατά κύριο λόγο στο ΕΠ (με δεύτερη αιτία τη λήψη ΜΣΑΦ), ενώ η επούλωση και η μη υποτροπή του στηρίζεται στην οριστική εκρίζωση του μικροβίου. Όπως αναφέρθηκε, ο αποικισμός του στομάχου από ΕΠ προδιαθέτει σε γαστρικό καρκίνο, προκαλώντας συγκεκριμένες προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις, ενώ επιδημιολογικά, πειραματικά και κλινικά δεδομένα έχουν επιβεβαιώσει τη στενή σχέση του ΕΠ και με το MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) λέμφωμα του στομάχου. Απόδειξη των

παραπάνω αποτελεί το υψηλό ποσοστό (50-100%) ιστολογικής υποστροφής MALT λεμφωμάτων μετά από αγωγή εκρίζωσης του ΕΠ σε ασθενείς με νόσο σταδίου I και II. Τέλος το ΕΠ έχει συσχετισθεί αιτιολογικά και με εξωγαστρικές παθήσεις όπως είναι η Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα και η σιδηροπενική αναιμία. Σύμφωνα, λοιπόν, με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του ΕΠ (Maastricht III-2005 Consensus Report), συστήνεται η αναζήτηση και εκρίζωσή του σε όλες τις προαναφερόμενες περιπτώσεις. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 43-49, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: ελικοβακτηρίδιο πυλωρού, γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος, γαστρικός καρκίνος, MALT λέμφωμα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ) έχει αποδεδειγμένα συνδεθεί αιτιολογικά με τη γαστρίτιδα, το πεπτικό έλκος (γαστρικό ή δωδεκαδακτυλικό), το αδενοκαρκίνωμα και το MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) λέμφωμα του στομάχου, αλλά και με εξωγαστρικές παθήσεις όπως ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ) και σιδηροπενική αναιμία.

ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΕΣ-ΓΑΣΤΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η γαστρίτιδα, δηλαδή η φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου, περιλαμβάνει πολλές ταξινομήσεις, ανάλογα με την οξύτητα ή τη χρονιότητα, τις κλινικές εκδηλώσεις, τους ιστολογικούς χαρακτήρες και την αιτία. Στην ενότητα μας θα ασχοληθούμε με τη γαστρίτιδα από το ΕΠ. Η εγκατάσταση της λοίμωξης από το ΕΠ μπορεί να οδηγήσει σε οξεία γαστρίτιδα, συνοδευόμενη από παροδική αύξηση της έκκρισης γαστρικού οξέος, η οποία ακολουθείται από αχλωρυδρία για διάστημα μέχρι ένα έτος. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ήπια επιγαστρική δυσφορία, αν και οι περισσότεροι είναι ασυμπτωματικοί. Η οξεία γαστρίτιδα από ΕΠ είναι πρόδρομη χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας, η οποία κλινικά χαρακτηρίζεται είτε από απουσία συμπτωμάτων είτε από ήπια μη ειδικά επιγαστρικά και δυσπεπτικά ενοχλήματα.

Οι δύο κύριες μορφές χρόνιας γαστρίτιδας έχουν παραδοσιακά ονομαστεί τύπος Α (με επικράτηση στο σώμα, αυτοάνοση) και τύπος Β (με επικράτηση στο άντρο, συνδεδεμένη άμεσα με το ΕΠ). Η τύπου Β μπορεί να σχετίζεται με την κακοήθη αναιμία και συχνά ανευρίσκονται θετικά αντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου (APCA) ή/και έναντι του ενδογενούς παράγοντα (IF). Αν και θεωρείται αυτοάνοσης αρχής, έχει βάσιμα πιθανολογηθεί ότι το ΕΠ συμμετέχει στην παθογένεια της, μέσω αντιγονικής μίμησης και πυροδότησης του μηχανισμού αυτοανοσίας (1). Η τύπου Β γαστρίτιδα, η πιο κοινή μορφή γαστρίτιδας και η αποκλειστικά οφειλόμενη στο ΕΠ, αφορά

κυρίως το άντρο, ενώ σε μεγαλύτερους ασθενείς, προσβάλλεται ολόκληρος ο στόμαχος (πολυεστιακή-πανγαστρίτιδα). Αυτή η μετάβαση εκτιμάται ότι απαιτεί 15-20 χρόνια.

Αναλυτικά, το ΕΠ αποικίζει τον στόμαχο και προσκολλάται στο επιθήλιο του γαστρικού βλεννογόνου. Το ΕΠ αναπτύσσει μηχανισμούς επιβίωσης στο όξινο περιβάλλον του στομάχου και για αυτό είναι σπάνιο φαινόμενο η αυτόματη κάθαρση της λοίμωξης. Τουναντίον η λοίμωξη εμμένει επί δεκαετίες. Η έκταση, η διάρκεια και οι συνέπειες της χρόνιας αυτής βακτηριδιακής λοίμωξης επηρεάζονται από την ικανότητα έκκρισης γαστρικού οξέος από τον ξενιστή. Η χαμηλή έκκριση, που οφείλεται σε γενετικούς ή φαρμακευτικούς λόγους, συνδέεται με εκτεταμένο αποικισμό του βλεννογόνου. Τα άτομα με χαμηλή παραγωγή οξέος (υποχλωρυδρία) έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν χρόνια ενεργό γαστρίτιδα, ασυμπτωματική ή μη (2).

Η φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση στη χρόνια γαστρίτιδα συνίσταται κυρίως από λεμφοκύτταρα και ηωσινοφίλα. Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, η χρόνια λοίμωξη θα οδηγήσει σε απώλεια γαστρικών αδένων και συνεπώς σε μείωση της εκκριτικής λειτουργίας του γαστρικού βλεννογόνου, κατάσταση η οποία ορίζεται ως ατροφική γαστρίτιδα. Στη συνέχεια, η ατροφική γαστρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε εντερική μετάπλαση και δυσπλασία, που αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες αδενοκαρκινώματος στομάχου. Στην εντερική μετάπλαση, τα κυλινδρικά επιθηλιακά γαστρικά κύτταρα αντικαθίστανται από κύτταρα με μορφολογία παρόμοια εκείνων του εντέρου, ενώ η δυσπλασία μορφολογικά χαρακτηρίζεται από μεταβολές του μεγέθους, του σχήματος και του προσανατολισμού των επιθηλιακών κυττάρων, καθώς και από διόγκωση και ατυπία των πυρήνων τους. Ο κίνδυνος εξέλιξης της χρόνιας ΕΠ γαστρίτιδας προς αυτές τις προνεοπλασματικές βλάβες εξαρτάται από τη διάρκεια, την κατανομή και τη βαρύτητά της.

Η ενδοσκόπηση και η βιοψία είναι τα πιο αξιόπι-

στα μέσα αναγνώρισης και ταξινόμησης της γαστρίτιδας καθώς και ανίχνευσης του. Τα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνουν ερυθρότητα και ευθρυπτότητα του πάσχοντος βλεννογόνου στα αρχικά στάδια, ενώ στην εξέλιξη της χρόνιας γαστρίτιδας ο βλεννογόνος απεικονίζεται ωχρός με «στιλπνή» επιφάνεια, έντονη υποβλεννογόνια αγγείωση και εξαφάνιση των πτυχών μετά από εμφύσηση αέρα. Όσο αφορά τη λήψη βιοψιών, αυτή πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή, διότι η ακανόνιστη και κατά τόπους κατανομή της γαστρίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε ουσιαστικό δειγματοληπτικό σφάλμα, για αυτό και συνιστάται η λήψη από πολλές ύποπτες περιοχές.

Αν και η εκρίζωση του ΕΠ οδηγεί σε υποστροφή των ιστολογικών ευρημάτων (τουλάχιστον στα αρχικά στάδια), παλαιότερα δεν απαιτείτο ειδική θεραπεία για τη χρόνια γαστρίτιδα με ή χωρίς βλεννογονική ατροφία, επί απουσίας προφανώς, τεκμηριωμένου πεπτικού έλκους ή MALT λεμφώματος. Πλέον, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του ΕΠ (Maastricht III-2005 Consensus Report), συστήνεται η εκρίζωσή του σε όλες τις περιπτώσεις ατροφικής γαστρίτιδας (3).

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ

Πεπτικό έλκος καλείται η βλεννογονική βλάβη του στομάχου ή του δωδεκαδάκτυλου, στην οποία μερίζονται παθογενετικό ρόλο παίζουν το γαστρικό οξύ και η πεψίνη. Οι κύριες μορφές πεπτικού έλκους είναι το γαστρικό (ΓΕ) και το δωδεκαδακτυλικό (ΔΕ), αμφότερα των οποίων είναι χρόνιες νόσοι, προκαλούμενες συχνά από το ΕΠ, όπως από το 1983 οι Warren και Marshall ανακάλυψαν απομονώνοντας έναν σπειροειδή μικροοργανισμό από το βλεννογόνο ασθενών με χρόνια γαστρίτιδα και πεπτικό έλκος (4). Η δημιουργία ή μη ενός έλκους εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των βλαπτικών παραγόντων (κυρίως γαστρικού οξέος και πεψίνης) και των παραγόντων που συμμετέχουν στην άμυνα του βλεννογόνου. Το ΕΠ, συγκεκριμένα, παράγει πρωτεάσες και φωσφολιπάσες, οι οποίες διασπών το σύμπλεγμα γλυκοπρωτεϊνών-λιπιδίων της βλενώδους, ζελατινώδους στιβάδας, μειώνοντας το πάχος και το ιξώδες της βλενώδους γέλης που επικαλύπτει τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου (5).

Το 95-100% των ασθενών με ΔΕ και το 70-80% των ασθενών με ΓΕ (περιλαμβανομένων πρακτικά όλων των περιπτώσεων που δε σχετίζονται με ΜΣΑΦ) φέρουν το ΕΠ. Από την άλλη πλευρά, μόνο το 15-20% των

ατόμων που έχουν μολυνθεί με ΕΠ θα αναπτύξουν έλκος στη ζωή τους, γεγονός που υπονοεί ότι συμμετέχουν και επιπρόσθετοι παθογενετικοί παράγοντες. Έχει βρεθεί ότι ο στόμαχος έχει την τάση να κενούται πιο γρήγορα σε ασθενείς με ΔΕ, με αποτέλεσμα να αποδίδεται με υψηλότερο ρυθμό γαστρικό οξύ στο δωδεκαδάκτυλο. Η οξίνιση του εγγύς δωδεκαδάκτυλου οδηγεί σε μικρότερη έκκριση διττανθρακικών μέσα στον αυλό από τα κύτταρα του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου, γαστρική μεταπλασία του βλεννογόνου του βολβού, αποικισμό του τελευταίου από ΕΠ και δημιουργία έλκους στον βολβό ως αποτέλεσμα αυξημένης έκθεσης στο οξύ και την πεψίνη και της τοπικής δράσης ποικίλων παθογόνων μηχανισμών του ΕΠ.

Περισσότερα του 95% των ΔΕ εμφανίζονται στην 1η μοίρα του δωδεκαδακτύλου και περίπου το 90% αυτών εντοπίζονται σε απόσταση 3εκ. από τη συμβολή του πυλωρικού με το δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο. Τα ΔΕ εμφανίζονται το ίδιο συχνά σε άντρες και γυναίκες και το 10% του πληθυσμού έχει κλινική εκδήλωση ΔΕ σε κάποια στιγμή της ζωής του.

Τα ΓΕ είναι βαθειά, διεισδύουν πέρα του γαστρικού βλεννογόνου και ομοιάζουν ιστολογικά με τα ΔΕ, με συνήθως πιο εκτεταμένη γαστρίτιδα, περιβάλλουσα το έλκος. Σχεδόν όλα τα καλοήγη γαστρικά έλκη εντοπίζονται ακριβώς άπω της συμβολής του βλεννογόνου του άντρου και του βλεννογόνου του σώματος του στομάχου που εκκρίνει οξύ. Τα καλοήγη ΓΕ είναι σπάνια στο θόλο του στομάχου και πρακτικά συνοδεύονται πάντα από γαστρίτιδα του άντρου, ως αποτέλεσμα της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης μαζί με ποικίλου βαθμού ατροφία του βλεννογόνου. Όταν το ΓΕ σχετίζεται με ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ, η γαστρίτιδα συχνά απουσιάζει.

Το ΓΕ σχετίζεται με λοίμωξη από ΕΠ σε μικρή ηλικία, η οποία οδηγεί σε χρόνια ατροφική γαστρίτιδα, με επακόλουθη μείωση της έκκρισης γαστρικού οξέος και άρα χαμηλότερο κίνδυνο ΔΕ, αλλά υψηλότερο κίνδυνο ΓΕ και γαστρικού καρκίνου.

Η κλινική εικόνα είναι διαφορετική μεταξύ των δύο ελκωτικών παθήσεων. Στο ΔΕ κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η επιγαστραλγία από 90 λεπτά έως 3 ώρες μετά το φαγητό και συχνά αφυπνίζει τον ασθενή τη νύχτα, ενώ ανακουφίζεται με τη λήψη τροφής ή αντιόξινων. Τα συμπτώματα τείνουν να είναι υποτροπιάζονται και είναι επεισοδιακά, ενώ μεταβολή του χαρακτήρα του άλγους μπορεί να σηματοδοτεί την έναρξη επιπλοκών (πυλωρική στένωση, διάτρηση, αιμορραγία). Στο ΓΕ, οι χαρακτήρες της επιγαστραλγίας είναι λι-

γότερο τυπικοί. Το άλγος μπορεί να εκλύεται ή να επιδεινώνεται με την τροφή και η ανακούφιση με την τροφή ή τα αντιόξινα είναι λιγότερη σταθερή απ' ό τι στο ΔΕ. Επίσης ναυτία και έμετος μπορεί να εμφανισθούν σε αντίθεση με το ΔΕ εν απουσία μηχανικής απόφραξης.

Η διάγνωση στις μέρες μας πλέον τίθεται με τον ενδοσκοπικό έλεγχο του ανώτερου πεπτικού και σε περίπτωση ύπαρξης έλκους, πρέπει να ακολουθεί η λήψη βιοψιών από το άντρο ή τη γωνία του στομάχου προς επιβεβαίωση της παρουσίας ΕΠ λοίμωξης αλλά και από τα χείλη του σε περίπτωση ύποπτου γαστρικού έλκους, προς αποκλεισμό κακοήθειας.

Θεραπεία του έλκους που σχετίζεται με ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη συνιστά η χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης του μικροβίου. Τα καλοήγη γαστρικά έλκη επουλώνονται πλήρως εντός 2-3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Η αποτυχία να μειωθεί σημαντικά σε μέγεθος και να επουλωθεί με τη φαρμακευτική θεραπεία εκλαμβάνεται ως σημείο κακοήθειας, για αυτό και είναι ορθή σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η παρακολούθηση της επούλωσης του ΓΕ με επαναληπτική γαστροσκόπηση μετά τη θεραπεία.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί ετερογενή νόσο με ιδιαίτερα πολύπλοκους και πολυπαραγοντικούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Ο καρκίνος του εγγύς στομάχου έχει πιθανότατα μικτή αιτιολογία, σχετιζόμενη τόσο με την αιτιολογία του καρκίνου του κατώτερου οισοφάγου όσο και με την αιτιολογία του καρκίνου του περιφερικού τμήματος του στομάχου (6). Από την άλλη μεριά, ο καρκίνος του περιφερικού τμήματος του στομάχου είναι στη συντριπτική του πλειοψηφία αδενοκαρκίνωμα και διακρίνουμε δύο τύπους: το εντερικού τύπου και το διαχύτου τύπου (αδιαφοροποίητο) αδενοκαρκίνωμα. Ο εντερικού τύπου, αποτελεί το συνηθέστερο τύπο, και απαντάται στο 60-75% των περιπτώσεων (7). Και οι δύο τύποι καρκίνου συνδέονται στενά, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, με τη χρόνια ΕΠ λοίμωξη. Ο αποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου με το βακτηρίδιο αυξάνει τουλάχιστον κατά 6 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου (8). Έτσι, το 1994, το International Agency for Research on Cancer κατέταξε το ΕΠ ως τάξης I (βέβαια) καρκινογόνο, καθώς η ΕΠ λοίμωξη αναγνωρίστηκε ως σημαντικός παράγοντας που «πυροδοτεί» τη βιολογική διαδικασία που τελικά θα οδηγήσει στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου (9).

Πρακτικά, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο αποικισμός του στομάχου από ΕΠ προδιαθέτει σε γαστρικό καρκίνο, προκαλώντας προκαρκινωμάτωδεις αλλοιώσεις, όπως είναι η γαστρική ατροφία και η εντερική μεταπλασία. Ο αποικισμός του βλεννογόνου στο σώμα, προκαλεί μια σοβαρή τοπική φλεγμονώδη αντίδραση που χαρακτηρίζεται από την έκκριση κυτταροκινών, IL-1b και του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNFα) (10), που οδηγούν σε διαταραχή της δομής και της λειτουργίας του γαστρικού βλεννογόνου, ατροφία, μεταπλασία και ανάπτυξη γενετικών βλαβών στα κύτταρα, η οποία θέτει τις βάσεις για την εξέλιξη σε καρκίνο.

Πολλές μελέτες, είτε επιδημιολογικές ασθενών-μαρτύρων (case-control) (11), είτε προοπτικές (prospective control) (12) είτε μετα-αναλύσεις (13) συνδέουν την ΕΠ λοίμωξη με το γαστρικό καρκίνο. Βέβαια οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων υποεκτιμούν ίσως τη συσχέτιση, γιατί καταγράφουν την ΕΠ λοίμωξη μετά την εμφάνιση του γαστρικού καρκίνου, ο οποίος όμως μπορεί να προκαλέσει απώλεια της λοίμωξης λόγω ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας του γαστρικού επιθηλίου. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου σχετίζεται και με το στέλεχος του ΕΠ, έχοντας πλέον αποδειχθεί ότι τα CagA+ στελέχη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο.

Επίσης, μελέτη σε ιαπωνικής καταγωγής Αμερικανούς, υποστήριξε την άποψη ότι όσο νωρίτερα στη ζωή ένα άτομο μολύνεται με το βακτηρίδιο, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης προνεοπλασματικών αλλοιώσεων και ακολούθως εξέλιξης προς γαστρικό καρκίνο (14). Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών θα μπορούσαμε γενικά να υποστηρίξουμε ότι από τους 100 H. pylori θετικούς ασθενείς, οι 50 θα αναπτύξουν ατροφική γαστρίτιδα, από αυτούς οι 40 θα παρουσιάσουν εντερική μετάπλαση, ενώ δυσπλασία θα βρεθεί σε 8 ασθενείς και τελικά 1-2 ασθενείς θα αναπτύξουν γαστρικό καρκίνο (15).

Οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με γαστρικό καρκίνο πιθανολογείται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Πρόσφατη μετα-ανάλυση από Έλληνες ερευνητές έδειξε ότι αυτοί οι συγγενείς, συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων, εμφάνισαν αυξημένα ποσοστά ΕΠ λοίμωξης αλλά και γαστρικής ατροφίας/εντερικής μεταπλασίας, άρα και επακόλουθα γαστρικού καρκίνου (16). Για αυτό και σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του ΕΠ (Maastricht III-2005 Consensus

Report), συστήνεται έλεγχος, και όπου βρεθεί, εκρίζωση του ΕΠ σε όλους τους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με διαγνωσμένο γαστρικό καρκίνο (3).

MALT ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Επιδημιολογικά, πειραματικά και κλινικά δεδομένα έχουν επιβεβαιώσει τη στενή σχέση του ΕΠ με το MALT λέμφωμα του στομάχου. Λοίμωξη από το ΕΠ βρίσκεται στο 90% περίπου των περιπτώσεων MALT λεμφώματος, ενώ μεγάλη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η ΕΠ λοίμωξη αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος κατά 6,3 φορές (17). Επίσης, έχει βρεθεί ότι επιτυχής εκρίζωση του ΕΠ προκαλεί συχνά υποστρόφη του λεμφώματος.

Τα πρωτοπαθή λεμφώματα του στομάχου αποτελούν το 10% του συνόλου των λεμφωμάτων και το 3% των γαστρικών νεοπλασιών (18). Η συντριπτική πλειοψηφία των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του ΓΕΣ είναι μη-Hodgkin λεμφώματα, ενώ το 40% περίπου από αυτά είναι χαμηλής κακοήθειας και χαρακτηρίζονται ως MALT λεμφώματα (Mucosal Associated Lymphoid Tissue). Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα MALT λεμφώματα αφενός υποτροπιάζουν τοπικά, αφετέρου έχουν τη τάση να μεταπίπτουν σε υψηλής κακοήθειας Β-κυτταρικά λεμφώματα, οπότε διασπείρονται συστηματικά.

Όσο αφορά το μηχανισμό που το ΕΠ οδηγεί στην ανάπτυξη MALT λεμφώματος, υπάρχουν πλέον δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία που τεκμηριώνουν ότι ο πολλαπλασιασμός των νεοπλασματικών κυττάρων (B κύτταρα μνήμης, CD20+, CD21+, CD35+, IgM+, IgD-) εξαρτάται από την παρουσία ΕΠ-ειδικών Τ βοηθητικών (Th) κυττάρων (19,20). Το παράδοξο με το πρωτοπαθές γαστρικό λέμφωμα είναι ότι ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος δεν περιέχει οργανωμένο λεμφικό ιστό και θεωρητικά είναι αδύνατο να αναπτύξει MALT λέμφωμα. Αντιθέτως, η ΕΠ λοίμωξη οδηγεί σχεδόν πάντα στην ανάπτυξη λεμφοζιδίων στο γαστρικό βλεννογόνο, εξασφαλίζοντας έτσι τη βασική προϋπόθεση για λεμφωματογένεση.

Η επίπτωση του γαστρικού MALT λεμφώματος αυξάνεται μετά την ηλικία των 50 ετών και προσβάλλει ελαφρώς συχνότερα τους άντρες (Α:Γ, 1-1,5:1). Τα συμπτώματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν επιγαστρική δυσφορία ή πόνο, ανορεξία, απώλεια βάρους, ναυτία/έμετο ή μπορεί να αποτελεί και τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια μιας γαστροσκόπησης.

Ενδοσκοπικά, υπάρχει ένα μεγάλο φάσμα εικόνων, όπως οζώδης μορφολογία του βλεννογόνου, μονήρη ή πολλαπλά έλκη ή προβάλλουσα ενδοαυλική μάζα.

Η συνηθέστερη θέση εντόπισης είναι το άντρο και το εγγύς τμήμα του σώματος του στομάχου. Η διάγνωση της νόσου είναι ιστολογική και μετά τη λήψη των βιοψιών ακολουθεί η ταυτοποίησή της ανοσοϊστοχημικά και με τεχνικές μοριακής βιολογίας και ακολούθως η σταδιοποίησή της σύμφωνα συνήθως με το σύστημα Ann Arbor τροποποιημένο κατά Mursshoff (Πίνακας 1). Απαιτούνται επίσης πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, CT θώρακος-κοιλίας και βιοψία μυελού. Χρήσιμο φαίνεται να είναι και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, προκειμένου να καθοριστεί το βάθος διήθησης του γαστρικού βλεννογόνου και η ύπαρξη τυχόν περιγαστρικών λεμφαδένων.

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση MALT λεμφώματος σύμφωνα με το σύστημα Ann Arbor τροποποιημένο κατά Mursshoff

ΣΤΑΔΙΟ	ΟΡΙΣΜΟΣ
I	Λέμφωμα περιοριζόμενο στο στόμαχο
II ₁	Προσβολή στομάχου και επιχώριων λεμφαδένων
II ₂	Προσβολή στομάχου και μη επιχώριων υποδιαφραγματικών λεμφαδένων
III	Προσβολή στομάχου και λεμφαδένων εκατέρωθεν του διαφράγματος
IV	Αιματογενής διασπορά (προσβολή στομάχου και ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών οργάνων)

Όσο αφορά τη θεραπεία, μελέτες έχουν δείξει σε υψηλό ποσοστό (50-100%) ιστολογική υποστρόφη MALT λεμφωμάτων μετά από αγωγή εκρίζωσης του ΕΠ σε ασθενείς με νόσο σταδίου I και II. Μια μετα-ανάλυση 32 μελετών, που περιελάμβανε 1408 ασθενείς έδειξε ότι το ποσοστό υποστρόφης μετά από εκρίζωση του ΕΠ ήταν 77,5%, ενώ ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς σταδίου I σε σύγκριση με αυτούς σταδίου II1 (78,4% έναντι 55,6%, p >0,001) (21). Η θεραπεία εκρίζωσης φαίνεται ότι αποτελεί ικανοποιητική θεραπεία στα πρώτα στάδια της νόσου με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής θα υποβάλλεται σε ενδελεχή αιματολογικό και ενδοσκοπικό έλεγχο κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια και κάθε έτος στη συνέχεια, μιας και η υποτροπή της νόσου μπορεί να συμβεί ακόμα και 1 έτος μετά την αγωγή εκρίζωσης (22).

Παράγοντες που σχετίζονται με αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής είναι η απουσία ΕΠ λοίμωξης,

το προχωρημένο στάδιο νόσου (>I), η ύπαρξη αυτοαννόσου υποκείμενου νοσήματος και η παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων σε μοριακό επίπεδο.

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις ή σε προχωρημένα στάδια έχουν δοκιμασθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ακτινοθεραπεία με δόσεις 30-35 Gy (23-25), χημειοθεραπεία με έναν παράγοντα (χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη) ή συνδιασμός αυτών (CHOP) (26) αλλά και τελευταία ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα (Rituximab) έναντι της πρωτεΐνης CD20, η οποία βρίσκεται στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων. Η χειρουργική θεραπεία, πλέον, περιορίζεται μόνο σε περιπτώσεις επιπλοκών όπως διάτρησης, αιμορραγίας και μηχανικής απόφραξης του γαστρικού περιεχομένου ή αφαίρεσης υπολειπόμενης νόσου εντοπιζόμενης στο στόμαχο μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία (27).

ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Πολλές μελέτες πλέον υποστηρίζουν ότι το ΕΠ συνδέεται αιτιολογικά με τη σιδηροπενική αναιμία. Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί η απώλεια αίματος από τη χρόνια διαβρωτική γαστρίτιδα, η μειωμένη συγκέντρωση ασκορβικού οξέος σε συνδυασμό με την αχλωρυδρία, η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου και τέλος η αυξημένη κατανάλωση του σιδήρου από το ίδιο το ΕΠ (28).

Επίσης αποδεκτή πλέον είναι και η θεωρία της συσχέτισης της παρουσίας ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης και της ΙΘΠ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η επιτυχής εξάλειψη του ΕΠ με αντιβιοτική αγωγή οδηγεί σε ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων έως και στο 50% των ασθενών με θετικό ΕΠ (29,30). Αυτό βέβαια μπορεί να οφείλεται και στις ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες της θεραπείας αυτής κάθε αυτής ή της εκρίζωσης συνυπαρχόντων μικροοργανισμών.

Έτσι σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του ΕΠ (Maastricht III-2005 Consensus Report), συστήνεται αναζήτηση και εκρίζωση του ΕΠ στις περιπτώσεις ανεξήγητης σιδηροπενικής αναιμίας αλλά και ΙΘΠ (3).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Veijola LJ, Oksanen AM, Sipponen PI, et al. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16(1): 83-88.
2. McColl KE, el-Omar E, Gillen D, et al. The role of *Helicobacter Pylori* in the pathophysiology of duodenal ulcer disease and gastric cancer. *Semin Gastrointest Dis* 1997; 8:142-155.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-781.
4. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311.
5. Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger M. *Helicobacter Pylori: virulence factors*. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th edition: volume 1, Philadelphia 2006.
6. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57:298-305.
7. Henson DE, Dittus C, Younes M, et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:765-770.
8. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49:347-353.
9. IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61:1-241.
10. El-Omar EM. Role of host genes in sporadic gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:675-686.
11. Huan JQ, Sridhar S, Chen Y, et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter Pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169-1179.
12. Eslick GD. *Helicobacter Pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2991-2999.
13. Tabata H, Fuchigami T, Kobayashi H, et al. *Helicobacter Pylori* and mucosal atrophy in patients with gastric cancer: a special study regarding the methods for detecting *Helicobacter Pylori*. *Dig Dis Sci* 1999; 44:2027-2034.

14. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995; 55:562-565.
15. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 1):3-11.
16. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep; 22(9):1128-33.
17. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267-1271.
18. Isaacson PG, Spencer J, Finn T. Primary B-cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1986; 17:72-82.
19. Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug; 4(8):644-653.
20. Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol*. 1996 Feb; 178(2):122-127.
21. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;8(2):105-110.
22. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007;56(12):1685-1687.
23. Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, et al. Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: a retrospective study. *Radiother Oncol*. 2008;87(3):412-417.
24. Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, et al. Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Radiother Oncol*. 2009;90(2):231-235.
25. Gobbi PG, Corbella F, Valentino F, et al. Complete long-term response to radiotherapy of gastric early-stage marginal zone lymphoma resistant to both anti-*Helicobacter pylori* antibiotics and chemotherapy. *Ann Oncol*. 2009; 20(3):465-468.
26. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol*. 2007;136(4):521-538.
27. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 2001; 19(18):3874-3883.
28. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:453-459.
29. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *H. pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005; 81:162-168.
30. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of *H. pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005; 84:807-811.

Θεραπεία της λοίμωξης

I Θεοδωρόπουλος

Επικουρικός Επιμελητής Β', Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6974351401

E-mail: itheodoropoul@yahoo.gr

SUMMARY

THEODOROPOULOS I. Treatment of *H. Pylori* infection. *H. Pylori* infects approximately 50% of the adult population and is associated with gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer. Despite the longstanding experience for more than 20 years in *H. pylori* treatment era, however, the ideal regimen to eradicate this infection has not been found. The most widely recommended approach for the eradication of *H. pylori* is the triple therapy (a combination of a proton pump inhibitor (PPI) with clarithromycin and amoxicillin or metronidazole). Even with the current standard triple treatment regimens, more than 20% of patients will fail to eradicate the infection. As it generally applies to most infections of different aetiologies, antibiotic resistance, due to widespread use of certain antibiotics, is also the primary cause of therapeutic failure in patients with *H. pylori* infection. Bismuth-containing quadruple therapy (a PPI, bismuth, tetracycline and metronidazole) has been generally used as the optimal second-line therapy after standard triple therapy failure, and has been the recommended rescue regimen in most guidelines. Nevertheless, this rescue regimen still fails to eradicate *H. Pylori* infection in 20–30% of the cases, and these patients constitute a therapeutic dilemma. Rescue regimens after two previous failures to eradicate *H. Pylori* that include potent antibiotics such as levofloxacin, furazolidone or Rifabutin have also been studied in the past years and have shown promising results. If available, rescue treatment should be ideally based on antimicrobial susceptibility testing. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 50-55, 2012.**

Key words: *h. pylori*, PPI, clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, bismuth, levofloxacin, furazolidone, Rifabutin

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη από το Ελ. Πυλωρού είναι πολύ συχνή, προσβάλλοντας το 50% περίπου του γενικού πληθυσμού και αποτελεί ένα από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες γαστρίτιδας, πεπτικού έλκους και γαστρικού καρκίνου. Παρά τη μακρά, για πάνω από 20 χρόνια, εμπειρία στη θεραπεία του Ελ. Πυλωρού, δεν έχει μέχρι και σήμερα βρεθεί ιδανικό σχήμα εκρίζωσης της λοίμωξης. Το κλασσικό τριπλό σχήμα που περιλαμβάνει έναν αναστολέα αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitor-PPI) σε συνδυασμό με κλαρυθρομικίνη και αμοξικιλίνη ή μετρονιδαζόλη αποτελεί την τρέχουσα συνιστώμενη θεραπεία της γραμμής. Δυστυχώς, περισσότεροι από το 20% των ασθενών δε θα καταφέρουν να εκριζώσουν το Ελ. Πυλωρού με το κλασσικό σχήμα. Η κατάχρηση των αντιβιοτικών τα τελευταία χρόνια (π.χ. της κλαρυθρομικίνης για αναπνευστικές λοιμώξεις), οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών και αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα αποτυχίας της θεραπείας. Το τετραπλό σχήμα εκρίζωσης, που περιλαμβάνει συνδυασμό βισμούθιου με τετρακυκλίνη, μετρονιδαζόλη και έναν PPI, αποτελεί τη συνιστώμενη θεραπεία "διάσωσης" μετά από αποτυχία του τριπλού σχήματος. Εντούτοις, και αυτό το σχήμα αποτυγχάνει να εκριζώσει το μικρόβιο στο 20-30% των ασθενών. Θεραπευτικά σχήματα που βασίζονται σε ισχυρούς αντιμικροβιακούς παράγοντες όπως η λεβοφλοξασίνη, η ριφαμπουτίνη και η φουραζολιδόνη, έχουν επίσης μελετηθεί ως θεραπείες "διάσωσης" με καλά αποτελέσματα. Ιδανικά, σε ασθενείς με ανθεκτικά στις θεραπείες στελέχη θα πρέπει να γίνεται καλλιέργεια του Ελ. Πυλωρού και δοκιμασία ευαισθησίας. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 50-55, 2012.**

Λέξεις ευρητήριο: ελ. πυλωρού, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, κλαρυθρομικίνη, αμοξικιλίνη, μετρονιδαζόλη, βισμούθιο, λεβοφλοξασίνη, ριφαμπουτίνη, φουραζολιδόνη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τη μεγάλη κλινική εμπειρία που έχει αποκτηθεί τα τελευταία τουλάχιστον 20 χρόνια όσον αφορά τη θεραπεία του Ελ. Πυλωρού, μέχρι και σήμερα δεν έχει βρεθεί ιδανικό σχήμα εκρίζωσης. Τόσο οι ενδείξεις της θεραπείας όσο και τα κριτήρια επιλογής του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, έχουν συζητηθεί και καθοριστεί διεξοδικά σε πολλές επιστημονικές συναντήσεις, με πιο πρόσφατη την Ομοφωνία του Maastricht III (1).

Α) ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ισχυρή ένδειξη θεραπείας εκρίζωσης έχουν οι ασθενείς που υπάγονται σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες:

- Πεπτικό έλκος (και οι επιπλοκές του)
- Χαμηλής κακοήθειας Ελ. Πυλωρού (+) MALT λέμφωμα σταδίου I
- Μετά από χειρουργείο για γαστρικό καρκίνο
- Συγγενείς 1ου βαθμού ασθενούς με γαστρικό καρκίνο
- Ατροφική γαστρίτιδα
- Επιθυμία του ασθενούς
- Πριν την έναρξη θεραπείας με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν ΜΣΑΦ σε χρόνια βάση
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- Ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία

Ασθενέστερη είναι η ένδειξη εκρίζωσης του Ελ. Πυλωρού στους παρακάτω ασθενείς:

- Ασθενείς με δυσπεψία (<45 ετών ως εμπειρική θεραπεία, >45 ετών μετά από διερεύνηση)
- Μακρόχρονη θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων για γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο(ΓΟΠΝ)
- Μακρόχρονη θεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς που παρουσίασαν αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα
- Μετά από εγχείρηση για πεπτικό έλκος

Β) ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Μέχρι και σήμερα, πολλές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων εκρίζωσης του Ελ. Πυλωρού. Το σχήμα που θα επιλεγεί θα πρέπει να είναι αποτελεσματικό με υψηλό ποσοστό επιτυχίας. Στους παράγοντες που θα καθορίσουν το καταλληλότερο θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνονται:

- Η διαθεσιμότητα στην αγορά των φαρμάκων που θα χορηγηθούν
- Τα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου πληθυσμού
- Τα ποσοστά αντίστασης του Ελ. Πυλωρού στα φάρμακα που πρόκειται να χορηγηθούν
- Η πιθανότητα συμμόρφωσης στη χορηγούμενο θεραπευτικό σχήμα
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων
- Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας

Γ) 1ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στα θεραπευτικά σχήματα 1ης γραμμής για την εκρίζωση του Ελ. Πυλωρού χρησιμοποιούνται τα εξής αντιβιοτικά: αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη και τετρακυκλίνη. Ταυτόχρονα χορηγείται πάντα κάποιος από τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitor- PPI).

Σύμφωνα με τη μελέτη Ομοφωνίας Maastricht III (1), το σχήμα εκλογής που συνιστάται ως πρώτης γραμμής θεραπεία είναι το τριπλό σχήμα: **PPI x 2/ημέρα, αμοξικιλίνη σε δόση 1gr x 2/ημέρα και κλαριθρομυκίνη σε δόση 500 mg x 2/ημέρα**. Τα ποσοστά εκρίζωσης που επιτυγχάνονται κυμαίνονται από 57-79% τόσο για τα 7ήμερα όσο και για τα 10ήμερα σχήματα (2,3). Φαίνεται ότι τα 10ήμερα και 14ήμερα σχήματα υπερτερούν σε ποσοστά επιτυχούς θεραπείας έναντι των 7ήμερων, που δε θα πρέπει πλέον να συστήνονται παρά μόνο αν τοπικές μελέτες αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους (4,5). Από ελληνικές μελέτες προκύπτει ότι η αύξηση της διάρκειας θεραπείας αυξάνει και τα ποσοστά εκρίζωσης με το κλασικό τριπλό σχήμα (6).

Όπως ορίστηκε από την πρώτη συνάντηση Ομοφωνίας του Maastricht I και διατηρήθηκε και στις επόμενες συναντήσεις μέχρι και το Maastricht III, το χρησιμοποιούμενο θεραπευτικό σχήμα εκρίζωσης θα πρέπει να επιτυγχάνει εκρίζωση του Ελ. Πυλωρού > 80%. Τα τελευταία χρόνια μελέτες δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα του κλασσικού τριπλού σχήματος μειώνεται σταδιακά, επιτυγχάνοντας ποσοστά εκρίζωσης κάτω του 70% (7). Η μειωμένη αποτελεσματικότητα αποδίδεται κατά πρώτον στην ολοένα και αυξανόμενη αντίσταση του Ελ. Πυλωρού στην κλαριθρομυκίνη (8). Η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη απαντάται συχνά στη Βόρειο Αμερική και Νότιο Ευρώπη και στην παγκόσμια βιβλιογραφία υπάρχει έντονος προβληματισμός ως προς τη συνέχιση της χρήσης της στο κλασσικό τριπλό σχήμα 1ης γραμμής, τουλάχιστον χωρίς καλλιέργεια του Ελ. Πυλωρού και δοκιμασία ευαισθησίας.

Το τριπλό σχήμα εκρίζωσης θα πρέπει να προτείνεται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε πληθυσμούς όπου τα ποσοστά αντοχής στην κλαριθρομυκίνη δεν υπερβαίνουν το 15-20% (1). Πρόσφατα στοιχεία από ελληνικά δεδομένα καταδεικνύουν ποσοστά αντίστασης του ελληνικού πληθυσμού στην κλαριθρομυκίνη > 20%, κάτι που εφόσον επιβεβαιωθεί, θα θέσει υπό αμφισβήτηση το μέχρι και σήμερα χρησιμοποιούμενο κλασικό τριπλό σχήμα ως εμπειρική θεραπεία πρώτης γραμμής χωρίς τη διενέργεια δοκιμασίας ευαισθησίας. Η αντοχή του Ελ. Πυλωρού στη μετρονιδαζόλη είναι συχνή αλλά η σημασία της στην κλινική πράξη είναι μικρότερη, ενώ είναι ελάχιστη στην αμοξικιλίνη.

Εναλλακτικό σχήμα 1ης γραμμής αποτελεί ο συνδυασμός **PPI x 2/ημέρα, κλαριθρομυκίνης 500 mg x 2/ημέρα και μετρονιδαζόλης 500 mg x 2/ημέρα** (1). Εντούτοις, το σχήμα αυτό που χρησιμοποιεί συγχρόνως δύο σημαντικά για την εκρίζωση του Ελ. Πυλωρού αντιβιοτικά δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ευρέως, διότι σε περίπτωση αποτυχίας της εκρίζωσης μειώνονται οι θεραπευτικές επιλογές. Σε περιπτώσεις μονήρους αντοχής στην κλαριθρομυκίνη, ο παραπάνω συνδυασμός υπερέχει του σχήματος με κλαριθρομυκίνη/αμοξικιλίνη, εφόσον η πρωτοπαθής αντίσταση στη μετρονιδαζόλη δεν υπερβαίνει το 40% (1). Μια άλλη ένδειξη αποτελούν οι ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη, οι οποίοι δε μπορούν να λάβουν αμοξικιλίνη.

Το τετραπλό σχήμα με βισμουθιο, που χρησιμοποιείται συνήθως ως 2ης γραμμής θεραπεία, μπορεί επίσης να χορηγηθεί και ως 1ης γραμμής (1): **PPI x 2/ημέρα, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμουθιο 300 mg x 4/ημέρα, μετρονιδαζόλη 500 mg x 3/ημέρα, τετρακυκλίνη 500 mg x 4/ημέρα**. Τα ποσοστά εκρίζωσης που επιτυγχάνονται με αυτό φθάνουν το 93% για το 10ήμερο σχήμα ακόμα και σε χώρες με μεγάλη αντίσταση στη μετρονιδαζόλη (9, 10). Στη χώρα μας δυστυχώς τα τελευταία χρόνια δεν υπάρχει διαθέσιμο σκεύασμα υδροχλωρικής τετρακυκλίνης στην αγορά, καθιστώντας πρακτικά αν όχι αδύνατη, τουλάχιστον δυσχερή τη χρήση του τετραπλού σχήματος. Δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν η υδροχλωρική τετρακυκλίνη μπορεί να αντικατασταθεί από τη δοξυκυκλίνη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, ωστόσο από μελέτες προκύπτουν μικρότερα ποσοστά εκρίζωσης με δοξυκυκλίνη (11).

Ως 1ης γραμμής θεραπείες έχουν δοκιμαστεί και άλλοι συνδυασμοί αντιβιοτικών. Μία μελέτη που χρησιμοποίησε συνδυασμό **κιτρικού βισμουθίου ρανιτιδίνης x 2/ημέρα, αμοξικιλίνης 1 gr x 2/ημέρα** και λεβοφλοξασίνης 500 mg x 2/ημέρα για 10 ημέρες πέτυ-

χε ποσοστό εκρίζωσης 84%, χωρίς όμως σύγκριση με ομάδα ελέγχου (12). Το ίδιο θεραπευτικό σχήμα χορηγούμενο για 7 ημέρες ήταν αποτελεσματικότερο των κλασικών τριπλών 7ήμερων σχημάτων με κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη ή μετρονιδαζόλη (13). Η χρήση ισχυρών αντιβιοτικών ως 1ης γραμμής θεραπεία από τη μία αυξάνει την επιτυχία εκρίζωσης, αλλά από την άλλη μειώνει τις επιλογές των θεραπευτικών χειρισμών "διάσωσης".

Η ανάγκη νέων θεραπευτικών σχημάτων με τεκμηριωμένη επιτυχή εκρίζωση σε ποσοστό > 80% (κατά άλλους >95%) οδήγησε στη μελέτη των διαδοχικών σχημάτων ως θεραπεία εκρίζωσης του Ελ. Πυλωρού. Τα αντιβιοτικά είναι αυτά που ήδη χρησιμοποιούνται για την εκρίζωση του Ελ. Πυλωρού αλλά χορηγούνται διαδοχικά ως εξής: **PPI x 2 + αμοξικιλίνη 1gr x 2 για τις πρώτες 5 ημέρες και στη συνέχεια PPI x 2 + κλαριθρομυκίνη 500mg x 2 + τινιδαζόλη ή μετρονιδαζόλη 500mg x 2** για τις υπόλοιπες 5 ημέρες.

Από τις πολλές μελέτες διαδοχικών σχημάτων εκρίζωσης, η μεθοδολογικά αρτιότερη (διπλή τυφλή τυχοποιημένη με ομάδα ελέγχου) περιέλαβε 300 ασθενείς με πεπτικό έλκος ή δυσπεψία (14). Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή του διαδοχικού από το 7ήμερο τριπλό σχήμα με PPI+ κλαριθρομυκίνη + αμοξικιλίνη (ποσοστό εκρίζωσης 89% έναντι 77% αντίστοιχα). Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων στη συμμόρφωση και στις παρενέργειες. Επιπλέον, στους ασθενείς με στελέχη του Ελ. Πυλωρού που ήταν τεκμηριωμένα με καλλιέργεια ανθεκτικά στην κλαριθρομυκίνη, το διαδοχικό σχήμα επέφερε εκρίζωση σε ποσοστό 89%, έναντι του τριπλού, όπου το ποσοστό έφθανε μόλις το 29% (p=0,0034).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση περιέλαβε 13 τυχοποιημένες τυφλές μελέτες διαδοχικών σχημάτων εκρίζωσης μέχρι και το 2008, με περισσότερους από 3000 ασθενείς (15). Οι ερευνητές μετά από επικοινωνία με τους συγγραφείς των μελετών αφαίρεσαν τα δεδομένα από ασθενείς που είχαν συμπεριληφθεί σε περισσότερες της μίας μελέτης. Τα αποτελέσματα δείχνουν υπεροχή της διαδοχικής θεραπείας έναντι του τριπλού σχήματος. Το θεραπευτικό όφελος είναι 15% συγκριτικά με το 7ήμερο και 13% έναντι του 10ήμερου σχήματος. Το διαδοχικό σχήμα είναι αποτελεσματικό τόσο στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία όσο και στους ασθενείς με αντοχή στην κλαριθρομυκίνη.

Υπάρχουν όμως ενστάσεις στην υιοθέτηση του διαδοχικού σχήματος εκρίζωσης και της πιθανής

αντικατάστασης του κλασσικού τριπλού σχήματος 1ης γραμμής. Το διαδοχικό σχήμα είναι σαφώς πιο πολύπλοκο από τα συνήθη σχήματα εκρίζωσης και είναι πολύ πιθανό να αποδειχτεί δύσκολη η συμμόρφωση των ασθενών στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον, η χρήση τριών αντιβιοτικών σε θεραπεία 1ης γραμμής μειώνει τις επιλογές των θεραπευτικών χειρισμών σε περίπτωση αποτυχίας εκρίζωσης. Τέλος, η πλειονότητα των μελετών προέρχεται από την Ιταλία και έχουν αλληλεπικαλυπτόμενες συγγραφικές ομάδες, εκτός από μία Ισπανική μελέτη και πρόσφατα μόνο κάποιες Ασιατικές μελέτες. Απαιτούνται, επομένως, επιπλέον ευρωπαϊκές τυχαίοποιημένες τυφλές μελέτες με σχεδιασμό υψηλής ποιότητας πριν από την καθιέρωση του διαδοχικού σχήματος στην εκρίζωση της λοίμωξης από το Ελ. Πυλωρού.

Δ) ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ "ΣΩΤΗΡΙΑΣ"

Παρά τις διαρκείς προσπάθειες βελτίωσης των ποσοστών εκρίζωσης με πιο αποτελεσματικά σχήματα πρώτης γραμμής, ένα ποσοστό 20 έως 30% των ασθενών που λαμβάνουν το κλασσικό τριπλό σχήμα σαν πρώτη θεραπεία αποτυγχάνουν να εκρίζώσουν το Ελ. Πυλωρού, καθιστώντας απαραίτητη την εφαρμογή θεραπευτικών σχημάτων "διάσωσης". Τα διάφορα αυτά σχήματα έχουν δοκιμασθεί σε παγκόσμιο επίπεδο, εντούτοις στη χώρα μας η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει πλήρως μελετηθεί και είναι σε άμεση συνάρτηση με την αντίσταση του Ελ. Πυλωρού στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά. Σε γενικές γραμμές, οποιοδήποτε σχήμα 2ης ή 3ης γραμμής χορηγηθεί, συνιστάται η αποφυγή των αντιβιοτικών που είχαν χρησιμοποιηθεί στο προηγούμενο σχήμα (16), με την εξαίρεση της αμοξυκιλλίνης. Η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός και αν προκύψει ευαισθησία του Ελ. Πυλωρού μετά από καλλιέργεια, όπως επίσης και ο συνδυασμός της με τη μετρονιδαζόλη.

Μετά από αποτυχία του κλασσικού τριπλού σχήματος εκρίζωσης, την πρώτη επιλογή θεραπεία 2ης γραμμής αποτελεί το τετραπλό κλασσικό σχήμα με **PPI x 2, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο 300 mg x 4, μετρονιδαζόλη 500 mg x 3 και τετρακυκλίνη 500 mg x 4** για 10 έως 14 ημέρες (1) με ποσοστό εκρίζωσης που αγγίζει το 77% (17). Το τετραπλό σχήμα είναι σε γενικές γραμμές καλά ανεκτό και οι παρενέργειες λίγες, εκτός από την τυπική απόχρωση που λαμβάνουν τα κόπρανα λόγω του βισμούθιου. Στη θέση του PPI και του τρικαλιούχου δικιτρικού βισμούθιου στο τετραπλό σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί το κιτρι-

κό βισμούθιο της ρανιτιδίνης, εφόσον είναι διαθέσιμο. Εναλλακτική θεραπεία 2ης γραμμής αποτελεί και το τριπλό σχήμα με PPI, αμοξυκιλλίνη και μετρονιδαζόλη ή με PPI, τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη. Δυστυχώς στη χώρα μας, όπως προαναφέρθηκε, δεν είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμο σκεύασμα τετρακυκλίνης αλλά ούτε και κιτρικό βισμούθιο της ρανιτιδίνης.

Ως θεραπεία "σωτηρίας" μετά από αποτυχία του κλασσικού τριπλού σχήματος έχει χρησιμοποιηθεί και το σχήμα με **λεβοφλοξασίνη με ποσοστά εκρίζωσης έως και 80% (18). Χορηγούνται λεβοφλοξασίνη 500 mg x 2**, αμοξυκιλλίνη 1 gr x 2 και PPI x 2 για 7 έως 10 ημέρες. Το 10ήμερο υπερτερεί του 7ήμερου σχήματος. Το σχήμα που περιλαμβάνει λεβοφλοξασίνη υπερέχει σε αποτελεσματικότητα συγκριτικά με το κλασσικό τετραπλό με βισμούθιο και έχει λιγότερες παρενέργειες (19). Ωστόσο, η ολοένα αυξανόμενη αντοχή στις κινολόνες, καθώς και η σπάνια επιπλοκή της τενοντίτιδας, είναι παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη.

Με βάση την ομοφωνία του Maastricht III, επί αποτυχίας δύο διαδοχικών σχημάτων εκρίζωσης, προκειμένου να προβούμε σε χορήγηση 3ης γραμμής θεραπείας απαραίτητη είναι η καλλιέργεια του Ελ. Πυλωρού και η δοκιμασία ευαισθησίας (1). Η καλλιέργεια του Ελ. Πυλωρού όμως απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένων εργαστηρίων που είναι διαθέσιμα σε ορισμένα μόνο αστικά κέντρα, ενώ επιπλέον η καλλιέργεια προϋποθέτει τη λήψη βιοψίας με ενδοσκοπηση, γεγονός που θα επιβάρυνε το φόρτο των ενδοσκοπικών μονάδων. Τέλος, η in vitro αποτελεσματικότητα ενός αντιβιοτικού δεν εξασφαλίζει απαραίτητα και την in vivo αποτελεσματικότητά του στο κλινικό επίπεδο.

Το σχήμα εκρίζωσης που περιλαμβάνει τη λεβοφλοξασίνη έχει χρησιμοποιηθεί και ως θεραπεία 3ης γραμμής (20).

Η ριφαμπουτίνη, ένα αντιφυματικό φάρμακο, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία "διάσωσης" μετά από δύο αποτυχημένα σχήματα, με καλά αποτελέσματα (ποσοστό εκρίζωσης > 2/3 των ασθενών) (21). Η προτεινόμενη θεραπεία περιλαμβάνει **PPI, αμοξυκιλλίνη 1gr και ριφαμπουτίνη 150 mg**, όλα δύο φορές ημερησίως. Η πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης εάν χρησιμοποιηθεί ευρέως καθώς και το υψηλό κόστος και οι παρενέργειες του φαρμάκου (οπτικές διαταραχές και μυελοτοξικότητα) αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες χρήσης του θεραπευτικού αυτού σχήματος εκρίζωσης.

Η φουραζολιδόνη, ένας φάρμακο που συγγενεύει

χημικά με τη νιτροφουραντοΐνη, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στην εκρίζωση του Ελ. Πυλωρού και φαίνεται να έχει ισχυρή αντιμικροβιακή δραστηριότητα στη θεραπεία των ανθεκτικών στελεχών. Όπως συμβαίνει και με το βισμούθιο και την αμοξικιλίνη, η πιθανότητα ανάπτυξης αντίστασης στη φουραζολιδόνη είναι πολύ μικρή. Ως θεραπεία "διάσωσης," μετά από αποτυχημένα σχήματα εκρίζωσης 1ης και 2ης γραμμής, σε συνδυασμό με PPI και αμοξικιλίνη επιτυγχάνει εκρίζωση στο 65% των ασθενών (22).

Ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα μελετών (23, 24) χορήγησης υψηλών δόσεων PPI (4 φορές ημερησίως, προκειμένου να επιτευχθεί υψηλό γαστρικό pH > 6), σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη (1gr x 3 ή 500 mg x 4) για 14 συνολικά ημέρες σε ασθενείς με αντοχή στην κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη. Αναφέρονται ποσοστά εκρίζωσης του Ελ. Πυλωρού της τάξης του 70%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια ολοένα αυξανόμενη αντίσταση του Ελ. Πυλωρού στα κλασσικά τριπλό σχήμα εκρίζωσης. Η χορήγηση διαδοχικών σχημάτων εκρίζωσης μπορεί να πετύχει τελικώς εκρίζωση του Ελ. Πυλωρού σε ποσοστό άνω του 95%. Εφόσον είναι διαθέσιμη, η διενέργεια καλλιέργειας του Ελ. Πυλωρού με έλεγχο ευαισθησίας στα χορηγούμενα αντιβιοτικά μπορεί να καθορίσει και το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα για την ομάδα των "δύσκολων" ασθενών που απέτυχαν σε επανειλημμένα σχήματα εκρίζωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-781.
2. Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, et al. Helicobacter pylori Pantoprazole Eradication (HELPE) Study group. Eradication of Helicobacter pylori by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003; 8:626-642.
3. Vakil N, Lanza F, Scheartz H, et al. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:99-107.
4. Gisbert JP, Domínguez-Muñoz A, Domínguez-Martín A, et al. Esomeprazole-based therapy in Helicobacter pylori eradication: any effect by increasing the dose of esomeprazole or prolonging the treatment? *Am J Gastroenterol* .2005; 100(9):1935-1940.
5. Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P, et al. 2-week triple therapy for Helicobacter pylori infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. *Helicobacter* 2006; 11(6):562-568.
6. Karatapanis S, Georgopoulos S, Lamprini S, et al. Triple therapy of variable duration (7 days versus 10 days versus 14 days), based on rabeprazole, in the eradication of Helicobacter pylori: a randomized controlled study. *Helicobacter* 2007; 12:404 [abstract].
7. Laine L, Suchower L, Frantz J, et al. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11):2106-2112.
8. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53(9):1374-1384.
9. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:562-567.
10. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of Helicobacter pylori: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:415-420.
11. Perri F, Festa V, Merla A et al. Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2002; 7:99-104.
12. Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante J, et al. First-line triple therapy with levofloxacin for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(3):495-500.
13. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for Helicobacter pylori eradication. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(9):1985-1990.
14. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter

- pylori eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-563.
15. Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:3069-3079.
 16. Parente F, Cucino C, Bianchi Porro G. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis.* 2003; 35(8):523-528.
 17. Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(35):5385-5402.
 18. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:35-44.
 19. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3):488-496.
 20. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005 ; 10(5):363-372.
 21. González Carro P, et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy in *Helicobacter pylori* infected patients after two standard treatments. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:60-63.
 22. Buzas GM, et al. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:1571-1581.
 23. Miehle S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24(2):395-403.
 24. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143-1153.

Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΘΑΝΑΤΟ ΩΣ ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΟΤΗΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Π Καλτσάς

Παθολόγος- Εντατικολόγος, Διευθυντής
Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:
Τηλ. 2132041211
E-mail: nkaltsas@hotmail.com

SUMMARY

KALTSAS P. The brain death patient as a possible donor for organ transplantation. Organ shortage is one of the main limitations to deal with in organ transplantation. Although the number of patients in the waiting list increases over time, the number of transplants performed increases at a lower rate. Transplantation of organs from deceased donors, mainly brain death donors, has become the treatment of choice for many end-stage diseases but there is a wide variety of donation and transplant rates between countries in Europe. WHO has proposed a critical pathway, with several basic steps for organ donation as a common systematic approach to the deceased donor, especially after brain death. Another bundle of measures such as legislative, public campaigns, education of the ICU staff, expanded criteria donors etc have proven to have a positive impact on the figures of organ donation. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 56-61, 2012.**

Key words: organ donation, brain death donors, possible deceased donors, organ allocation, organ preservation

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έλλειψη προσφοράς οργάνων αποτελεί σήμερα τον σημαντικότερο περιορισμό στις μεταμοσχεύσεις. Παρότι ο αριθμός των ασθενών στις λίστες αναμονής για μεταμόσχευση αυξάνει συνεχώς, ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων που πραγματοποιούνται δεν αυξάνεται αντίστοιχα. Η μεταμόσχευση οργάνων από νεκρούς δότες και κυρίως εγκεφαλικά νεκρούς, αποτελεί πλέον τη θεραπεία εκλογής για πολλά νοσήματα τελικού σταδίου. Ωστόσο παρατηρείται μεγάλο εύρος μεταξύ δωρεάς οργάνων και μεταμοσχεύσεων στα περισσότερα κράτη της Ευρώπης. Ο WHO έχει προτείνει έναν αλγόριθμο, με αρκετά βασικά σημεία για την συστηματική προσέγγιση του νεκρού δότη και κυρίως του εγκεφαλικά νεκρού, στα πλαίσια μιας κοινής αντιμετώπισης σε όλες τις χώρες. Μια ευρεία δέσμη μεθόδων, όπως νομοθετικά μέτρα, δημόσιες καμπάνιες προώθησης των μεταμοσχεύσεων, επιμόρφωση του προσωπικού των ΜΕΘ, διευρυμένα κριτήρια μεταμοσχεύσεων κ.ά έχουν αποδείξει τη θετική τους συμβολή στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 56-61, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: δωρεά οργάνων, εγκεφαλικά νεκρός δότης, πιθανοί δότες οργάνων, πτωματικές μεταμοσχεύσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Joseph Murray ήταν εκείνος που πραγματοποίησε το 1954 (1) την πρώτη πετυχημένη μεταμόσχευση νεφρού μεταξύ δύο διδύμων αδερφών, γεγονός που του χάρισε το Nobel ιατρικής. Έκτοτε ο κατάλογος των

ιστών και των οργάνων που μπορούν να μεταμοσχευθούν συνεχώς διευρύνεται και η μεταμόσχευση οργάνων προοδευτικά καθιερώθηκε σαν απόλυτα καταξιωμένη ιατρική θεραπεία και μάλιστα ανεκτίμητης αξίας.

Έτσι η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί πλέον την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με νε-

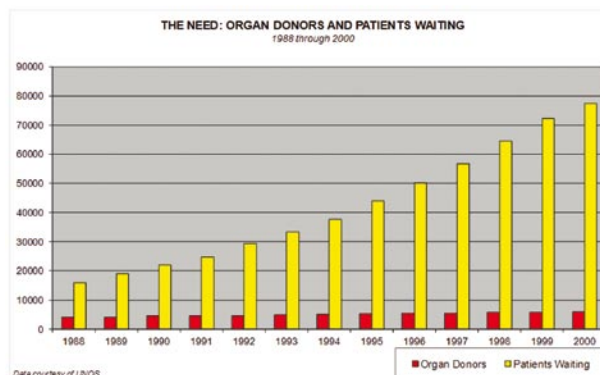
φρική νόσο τελικού σταδίου, συγκρινόμενη με άλλες μεθόδους νεφρικής υποκατάστασης, όσον αφορά την επιβίωση (2), την ποιότητα ζωής (3) και το κόστος (4). Επίσης για τους ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου ήπατος, καρδιάς και πνευμόνων οι μεταμοσχεύσεις των αντιστοιχών οργάνων αποτελούν ουσιαστικά την μοναδική δυνατή θεραπευτική επιλογή.

Παράλληλα οι μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων έχουν βελτιωθεί σημαντικά με την πάροδο των ετών εξαιτίας κυρίως της προόδου στις χειρουργικές τεχνικές και της δημιουργίας αποτελεσματικότερων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η επιβίωση των μεταμοσχευθέντων ασθενών, αλλά και η ποιότητα ζωής τους, είναι πλέον σημαντικά καλύτερη συγκρινόμενη με δεδομένα λίγων μόλις ετών πριν. Έτσι πχ ασθενείς που έλαβαν ηπατικά μοσχεύματα την περίοδο 2003-2005, σε Ευρωπαϊκά κέντρα, είχαν τριετή επιβίωση 76,6% σημαντικά μεγαλύτερη από το 47,2% όσων μεταμοσχεύθηκαν το διάστημα 1984-1987 (5). Ακόμα και από οικονομικής πλευράς φαίνεται ότι η μεταμόσχευση έχει καλύτερο δείκτη αποτελέσματος/κόστους σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους ιατρικής θεραπείας. Έτσι ενώ για παράδειγμα η αιμοκάθαρση κοστίζει μεταξύ 55.000-80.000 \$ ανά έτος/ζωές που σώζονται, η μεταμόσχευση νεφρού κοστίζει μόνο 10.000 \$ (9).

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ – ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ

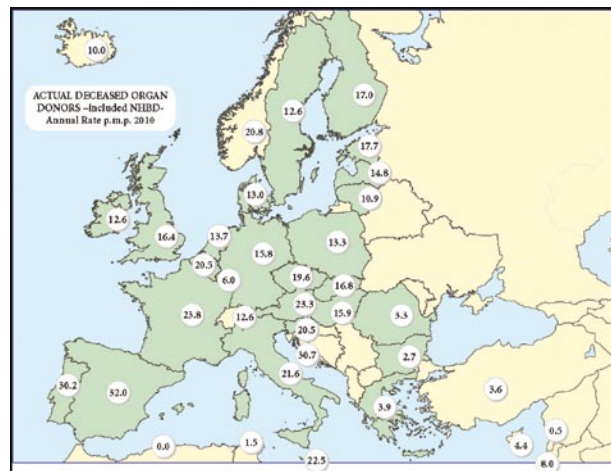
Παρά την εντυπωσιακή ιατρική πρόοδο όμως υπάρχουν πολλά προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπισθούν ακόμα στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, όπως πχ η χρόνια απόρριψη μοσχευμάτων και τα προβλήματα που προκαλεί η παρατεταμένη ανοσοκαταστολή. Το μεγαλύτερο όμως πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπίσουν οι μεταμοσχεύσεις είναι η ίδια τους η επιτυχία κι αυτό γιατί συνεχίζει να αυξάνει ολοένα το χάσμα μεταξύ των απαιτούμενων και των προσφερόμενων προς μεταμόσχευση οργάνων (Πίνακας 1). Οι συνέπειες της παράτασης του χρόνου αναμονής των ασθενών στις λίστες για μεταμόσχευση οδήγησε σε απaráδεκτα φαινόμενα όπως το εμπόριο οργάνων και ο μεταμοσχευτικός τουρισμός, ενώ αύξησε παράλληλα το χρόνο νοσηλείας, το κόστος της και, το σημαντικότερο, αύξησε τη θνησιμότητά τους (6). Εκτιμάται από τον WHO ότι το 5-10% των μεταμοσχευόμενων νεφρών ετησίως αποτελεί προϊόν συναλλαγής (7) ενώ σε κάποιες χώρες όπως στο Πακιστάν, υπολογίζεται ότι τα 2/3 από τους 2000 μεταμοσχευθέντες νεφρούς κατέληξαν σε αλλοδαπούς λήπτες (8).

Πίνακας 1. Οαριθμός δοτών οργάνων σε σύγκριση με τον αριθμό ασθενών στις λίστες αναμονής. Δεδομένα 1988-2000 UNOS (United Network for Organ Sharing)



Τα στατιστικά στοιχεία που ανακοινώνει ετησίως η Ευρωπαϊκή Ένωση επιβεβαιώνουν με τον πιο δραματικό τρόπο ότι τα προσφερόμενα όργανα τόσο από ζώντες, όσο και από νεκρούς δότες δεν ακολουθούν την ίδια αυξητική πορεία με τις υπάρχουσες ανάγκες με αποτέλεσμα οι τελευταίες να διογκώνονται ολοένα και περισσότερο (Πίνακας 1). Ακόμα και οι Ευρωπαϊκές χώρες (πχ Ισπανία, Κροατία και Πορτογαλία) με τα υψηλότερα ποσοστά στον τομέα των μεταμοσχεύσεων – περίπου 32 δότες ανά εκατομμύριο πληθυσμού – δεν καταφέρνουν να ανταποκριθούν. Η κατάσταση μοιάζει ακόμα δυσμενέστερη για τις χώρες με τις φτωχότερες μεταμοσχευτικές επιδόσεις, ανάμεσα στις οποίες βρίσκεται δυστυχώς και η Ελλάδα με 3.9 δότες ανά εκατομμύριο πληθυσμού για το 2010 (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Αριθμόςδοτών (ανά εκατομμύριο πληθυσμού) για το 2010 στην Ευρωπαϊκή Ένωση. (Newsletter Transplant vol 16, No 1, September 2011)



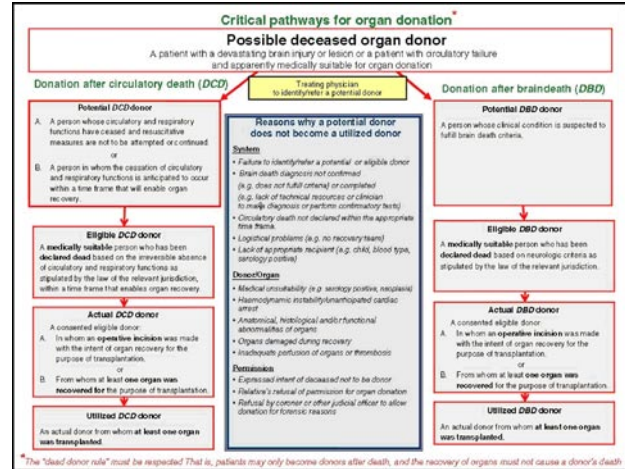
ΟΡΙΣΜΟΙ – ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΙΘΑΝΟΥ ΔΟΤΗ (CRITICAL PATHWAY)

Η 3η παγκόσμια συνδιάσκεψη του WHO που έγινε στη Μαδρίτη (23-25 Μαρτίου 2010) αφορούσε αποκλειστικά τη δωρεά οργάνων και τις μεταμοσχεύσεις και προτάθηκαν μέτρα που θα βελτιώναν την σταθερή έλλειψη οργάνων. Έτσι αποφασίστηκε ότι κάθε χώρα οφείλει: α/ να οργανώσει τις ιατρικές της υπηρεσίες με σκοπό να εξασφαλίσει την πρόληψη και την αποτελεσματική θεραπεία όσων νοσημάτων και καταστάσεων οδηγούν σε μεταμόσχευση και β/ να προωθήσει, να διαδώσει και να αναπτύξει τη δωρεά οργάνων προκειμένου να γίνει αυτάρκης, ώστε να μπορεί να καλύπτει τις μεταμοσχευτικές ανάγκες του δικού της πληθυσμού (9).

Είναι δεδομένο ότι τη σημαντικότερη πηγή οργάνων για μεταμόσχευση αποτελούν οι νεκροί δότες και ειδικά οι ασθενείς με εγκεφαλικό θάνατο από τους οποίους προέρχεται και το μεγαλύτερο ποσοστό των συμπαγών οργάνων προς μεταμόσχευση. Εχει υπολογισθεί ότι το ποσοστό των ασθενών που πεθαίνουν από εγκεφαλικό θάνατο στο νοσοκομείο δεν ξεπερνά το 3% των συνολικών θανάτων, επομένως είναι πολύ σημαντική η έγκαιρη ανίχνευση και αξιοποίησή τους. Ο WHO δημοσίευσε έναν «αλγόριθμο» (critical pathway) με σκοπό να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο προώθησης των μεταμοσχεύσεων οργάνων από νεκρούς δότες για όλες τις χώρες, ανεξάρτητα από το οικονομικό τους επίπεδο ή το επίπεδο των ιατρικών τους υπηρεσιών. Η βασική του επιδίωξη είναι να εφαρμόσουν όλες οι χώρες αφενός κοινή ορολογία και αφετέρου κοινούς τρόπους όσον αφορά την αξιολόγηση και τη διαχείριση του πιθανού δότη (10) με σεβασμό πάντα στον «κανόνα του νεκρού δότη – dead donor rule»: Οι ασθενείς γίνονται δότες μόνο μετά το θάνατό τους τον οποίο δεν πρέπει να προκαλεί η λήψη των οργάνων.

Στα κυριότερα σημεία του (Πίνακας 2): αναγνωρίζει δύο είδη πιθανού νεκρού δότη οργάνων, είτε εξαιτίας εγκεφαλικού θανάτου (donation after brain death ή δότης με πάλλουσα καρδιά), όπου ανήκει η πλειοψηφία των δοτών, είτε εξαιτίας παύσης της καρδιακής λειτουργίας (donation after circulatory death ή δότης με μη πάλλουσα καρδιά). Σαν πιθανός νεκρός δότης οργάνων ορίζεται ο ασθενής που πάσχει από μια καταστροφική εγκεφαλική βλάβη ή τραύμα που θα δικαιολογούσε τον εγκεφαλικό θάνατο, ή από μόνιμη και μη αναστρέψιμη βλάβη του κυκλοφορικού όσον αφορά τον καρδιακό θάνατο.

Πίνακας 2. Ορισμοί και «αλγόριθμος» διαχείρισης του πιθανού πτωματικού δότη οργάνων σύμφωνα με τον WHO



Κάθε ασθενής με βαριά, μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη, η οποία οδηγεί στο θάνατο και της οποίας η θεραπεία είναι ατελέσφορη, είναι σημαντικό να αναφέρεται το συντομότερο δυνατόν στην τοπική ομάδα συντονισμού του κάθε νοσοκομείου προκειμένου στη συνέχεια να μεταφερθεί στη ΜΕΘ και να αξιολογηθεί η καταλληλότητά του στα επόμενα στάδια. Θα πρέπει να τονισθεί η σημασία της έγκαιρης και γρήγορης αναφοράς στη συντονιστική ομάδα του πιθανά εγκεφαλικά νεκρού ασθενή. Δίχως ιατρική παρέμβαση, ο καταρράκτης των ορμονικών μεταβολών που παρατηρούνται στον εγκεφαλικό θάνατο προκαλεί πολύ γρήγορα βαριές αιμοδυναμικές και μεταβολικές διαταραχές που επηρεάζουν δυσμενώς τα προς μεταμόσχευση όργανα.

Ο δυνητικός δότης (potential donor): προκύπτει από τον πιθανό δότη, όταν η ομάδα συντονισμού διαπιστώσει αφενός τον εγκεφαλικό θάνατο, με τον τρόπο που επιβάλλει η ιατρική επιστήμη και η νομοθεσία κάθε χώρας, και αφετέρου ότι δεν υπάρχει κάποια ιατρική αντένδειξη για τη δωρεά οργάνων. Οι ιατρικές αντενδείξεις αφορούν συγκεκριμένα λοιμώδη ή νεοπλασίες ή μεταδοτικά νοσήματα που είναι ενδεχόμενο να μεταδοθούν στο λήπτη μέσω της μεταμόσχευσης των οργάνων. Παρότι υπάρχουν μερικές διαφορές από χώρα σε χώρα τα νοσήματα τα οποία αποκλείουν στις ΗΠΑ τη μεταμόσχευση περιγράφονται στον Πίνακα 4 (10).

Πίνακας 4. Κατάλογος νεοπλασιών, μεταδοτικών λοιμωδών ή άλλων νοσημάτων που απαγορεύουν τη μεταμόσχευση οργάνων

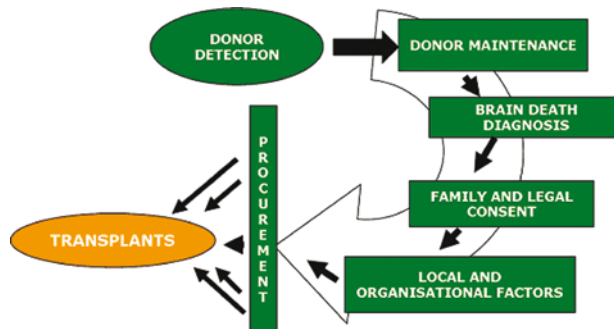
<p>Active infections (specific diagnoses) Active fungal, parasitic, viral, or bacterial meningitis or encephalitis</p> <p>Bacterial: Tuberculosis, gangrenous bowel or perforated bowel and/or intra-abdominal sepsis</p> <p>Viral: HIV infection by serologic or molecular detection, rabies, reactive hepatitis B surface antigen, retroviral infections including HTLV III, viral encephalitis or meningitis, active herpes simplex, varicella zoster or cytomegalovirus viremia or pneumonia, acute Epstein Barr virus (mononucleosis), West Nile virus infection</p> <p>Fungal: Active infection with <i>Cryptococcus</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Histoplasma</i>, <i>Coccidioides</i>, Active candidemia or invasive yeast infection</p> <p>Parasites: Active infection with <i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas'), <i>Leishmania</i>, <i>Strongyloides</i>, or <i>Malaria</i> (<i>Plasmodium</i> sp.)</p> <p>Prion: Creutzfeldt-Jacob Disease</p>
<p>Table 2. Other exclusions to the definition of eligible in the US [8].</p> <p>Aplastic anemia, agranulocytosis</p> <p>Extreme immaturity (<500 grams or gestational age of <32 weeks)</p> <p>Current malignant neoplasms except non-melanoma skin cancers such as basal cell and squamous cell cancer and primary CNS tumors without evident metastatic disease</p> <p>Previous malignant neoplasms with current evident metastatic disease</p> <p>A history of melanoma</p> <p>Hematologic malignancies: leukemia, Hodgkin's disease, lymphoma, multiple myeloma</p> <p>Multi-system organ failure (MSOF) Because of overwhelming sepsis or MSOF without sepsis Defined as 3 or more systems in simultaneous failure For a period of 24 h or more without response to treatment or resuscitation</p>

Ο δυνητικός δότης, εφόσον ενημερωθεί η οικογένεια και συγκατατεθεί για την προσφορά των οργάνων, μετατρέπεται πλέον σε πραγματικό δότη (actual donor) που υποστηρίζεται και αξιολογείται καθημερινά στη ΜΕΘ. Σκοπός είναι εφαρμόζοντας συγκεκριμένα πρωτόκολλα υποστήριξης δότη, τα προς μεταμόσχευση όργανα να διατηρηθούν λειτουργικά σε ικανοποιητική κατάσταση. Στη συνέχεια ακολουθεί η κατανομή τους κεντρικά, μέσω του Εθνικού Οργανισμού Μεταμόσχευσης, ταυτοποιούνται οι υποψήφιοι λήπτες και ο ασθενής οδηγείται σταθεροποιημένος στο χειρουργείο όπου οι μεταμοσχευτικές ομάδες λαμβάνουν, διατηρούν και τελικά μεταμοσχεύουν τα όργανα στους ταυτοποιημένους λήπτες.

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους μπορεί να απορριφθεί από τη μεταμοσχευτική ομάδα ένα όργανο: διάφορες ανατομικές, λειτουργικές ή ιστολογικές ανωμαλίες, κακήθθεια που ανακαλύπτεται διεγχειρητικά, καταστροφή του οργάνου στη διάρκεια της επέμβασης, αδυναμία εξεύρεσης συμβατού λήπτη κ.ο.κ.

Ο αξιοποιημένος (utilized donor) προκύπτει επομένως από τον πραγματικό δότη από τον οποίο έχει αφαιρεθεί και μεταμοσχευθεί τουλάχιστον ένα όργανο. Η όλη διαδικασία από την ανίχνευση του υποψήφιου δότη οργάνων μέχρι τη μεταμόσχευση περιγράφεται σχηματικά στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1. Τα διαδοχικά βήματα στη διαδικασία από τον πιθανό εγκεφαλικό θάνατο στη μεταμόσχευση οργάνων



ΤΡΟΠΟΙ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ ΑΠΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΝΕΚΡΟΥΣ ΔΟΤΕΣ

Αποτελεί υποχρέωση κάθε κράτους να μεριμνήσει για την πρόληψη και την θεραπεία των καταστάσεων και των νοσημάτων που οδηγούν τους ασθενείς σε μεταμόσχευση. Την ίδια υποχρέωση έχει όμως και στο να οργανώσει τις μεταμοσχεύσεις κατά τον καλύτερο τρόπο, να διαδώσει τη χρησιμότητά τους, να προωθήσει την εθελοντική προσφορά και να εξασφαλίσει την απαιτούμενη επάρκεια οργάνων για τους ασθενείς που βρίσκονται σε λίστες αναμονής. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 υπάρχει μεγάλη διακύμανση τόσο στον αριθμό δωτών οργάνων όσο και στις πραγματοποιούμενες μεταμοσχεύσεις μεταξύ των 27 κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Προφανώς πέρα από τις αναπόφευκτες διαφορές που εστιάζονται σε λόγους που αφορούν θρησκεία, κοινωνική αντίληψη, κουλτούρα ή οικονομικούς όρους υπάρχουν και θέματα οργάνωσης, νομοθεσίας, και ιατρικής διαχείρισης του δυνητικού νεκρού δότη που ενδεχομένως συμβάλλουν στην επιτυχία των μεταμοσχεύσεων. Υπάρχουν δοκιμασμένες πρακτικές και μια σειρά μέτρων που έχουν αποδείξει ότι προσέφεραν στην αύξηση των μεταμοσχεύσεων στα κράτη όπου εφαρμόστηκαν και στα οποία περιλαμβάνονται:

1. Νομοθετικά μέτρα:

Ουσιαστικά υπάρχουν δύο είδη νομοθεσίας που διέπουν τη δωρεά οργάνων: Αφενός η «εικαζόμενη

συναίνεση» όπου κάθε άτομο θεωρείται υποχρεωτικά δυνητικός δότης σε περίπτωση βεβαίωσης του εγκεφαλικού θανάτου του, εκτός και αν όσο ήταν εν ζωή είχε δηλώσει την αντίθετη άποψη (opting-out). Είναι το νομοθετικό πλαίσιο που ισχύει αυτή τη στιγμή στα περισσότερα κράτη και από τον Ιούνιο του 2012 θα ισχύσει και στην Ελλάδα, σύμφωνα με τον πρόσφατο νόμο περί μεταμοσχεύσεων. Σε ορισμένα κράτη μέλη όπως Αγγλία, Ιρλανδία, Ολλανδία και Γερμανία η νομοθεσία απαιτεί οι υποψήφιοι δότες να έχουν δηλώσει την επιθυμία τους να γίνουν δωρητές οργάνων όσο ήταν στη ζωή (opting-in), ειδικά απαιτείται η συναίνεση των συγγενών τους πρώτου βαθμού. Υπάρχουν μετα-αναλύσεις (11) που δείχνουν ότι η εικαζόμενη συναίνεση είναι, στατιστικά σημαντικός, ανεξάρτητος παράγοντας στην αύξηση των μεταμοσχεύσεων. Παρότι το θέμα της νομοθετικής ρύθμισης παραμένει αμφιλεγόμενο από πολλούς, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην πράξη, ακόμα και στα κράτη-μέλη που ισχύει η εικαζόμενη συναίνεση, προσεγγίζονται πάντα οι συγγενείς οι οποίοι έχουν και το αποκλειστικό δικαίωμα της απόφασης.

2. Καμπάνιες προώθησης των μεταμοσχεύσεων

Στα περισσότερα ευρωπαϊκά κράτη το ποσοστό των συγγενών που αρνούνται τη συναίνεση ξεπερνά το 40%. Αυτός είναι ο λόγος που γίνονται πανεθνικές καμπάνιες προώθησης των μεταμοσχεύσεων προκειμένου μέσω της ενημέρωσης του κοινού να μειωθεί αυτό το ποσοστό. Οι μελέτες δείχνουν ότι η επίδρασή τους στο ποσοστό θετικής συναίνεσης και στον αριθμό των μεταμοσχεύσεων είναι μικρή και πρόσκαιρη όταν απευθύνονται γενικά στο ευρύ κοινό. Αντίθετα είναι πιο σημαντική όταν εστιάζει σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού πχ μαθητές δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης και φοιτητές ενώ τα καλύτερα αποτελέσματα έχει η ενημέρωση και επιμόρφωση του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού των ΜΕΘ (13). Η αξιοποίηση του προσωπικού των ΜΕΘ φαίνεται να αποτελεί το σημαντικότερο κρίκο της επιτυχίας στα συστήματα των χωρών που παρουσιάζουν αξιοσημείωτες επιδόσεις.

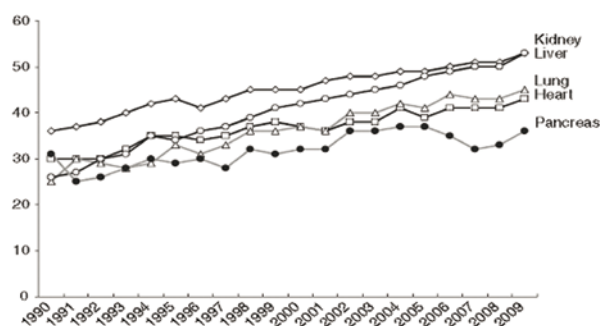
3. Εφαρμογή διευρυσμένων κριτηρίων για τον δότη

Επειδή ο αριθμός των ασθενών που περιμένουν να μεταμοσχευθούν αυξάνει συνεχώς, αντίθετα με την προσφορά οργάνων, γίνεται προσπάθεια τα

τελευταία χρόνια να χρησιμοποιηθούν και όργανα από δότες που δεν ικανοποιούν αυστηρά τα ιατρικά standards. Η ηλικία του δότη είναι γνωστό ότι αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου της έκβασης των νεφρικών μοσχευμάτων, όμως την ίδια στιγμή παρατηρείται αύξηση και του αριθμού των υποψηφίων ληπτών >65 ετών.

Τα νέα διευρυσμένα (expanded) κριτήρια που αφορούν πχ τους νεφρούς έχουν οριστεί ως εξής: Κάθε δότης >60 ετών ή κάθε δότης >50 ετών με δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια: ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, τελική κρεατινίνη > 1,5 mg/dL και ΑΕΕ σαν αίτιο θανάτου. Έτσι στην Ευρωζώνη παρατηρείται σημαντική αύξηση του ποσοστού νεφρικών ληπτών >65 ετών από 3,6 % το 1991, σε 19,7% το 2007. Στο ίδιο διάστημα το ποσοστό των δοτών >65 ετών αυξήθηκε από 2,3% σε 18,1% (14). Η εφαρμογή παρόμοιων διευρυσμένων κριτηρίων και στις μεταμοσχεύσεις των υπολοίπων οργάνων (ήπαρ, καρδιά, πνεύμονες), προκειμένου να αντιμετωπιστεί η έλλειψή τους, σήμανε το διπλασιασμό του μέσου όρου ηλικίας του δότη μεταξύ 1990 και 2009 (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Μέσος όρος ηλικίας του πτωματικού δότη στην Ευρωζώνη, 1990-2009



4. Διάφορα άλλα μέτρα

Εκτός από τον δότη με εγκεφαλικό θάνατο σαν πιθανό δότης χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια σε πολλές χώρες και οι ασθενείς με καρδιακό θάνατο ή μη πάλλουσα καρδιά. Ήδη από το 1995 στο Maastricht έχουν οριστεί οι 4 κατηγορίες των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια του δότη με μη πάλλουσα καρδιά (15). Η συνεισφορά οργάνων από αυτή την κατηγορία δότη σε ορισμένες χώρες (πχ Ολλανδία) είναι πολύ σημαντική και ανέρχεται στο 45% του συνόλου.

Παράλληλα όμως υπήρξε πρόοδος και σε πολλούς άλλους τομείς. Εφαρμόστηκαν εντατικά κλινικά

πρωτόκολλα υποστήριξης του δότη, νέες χειρουργικές τεχνικές μαζί με βελτιωμένους τρόπους συντήρησης των οργάνων και πρωτόκολλα καλύτερης κατανομής τους. Αυτό οδήγησε στην αύξηση του αριθμού των μεταμοσχευθέντων οργάνων ανά δότη και στην ακόμα μεγαλύτερη αξιοποίηση των εγκεφαλικά νεκρών.

Όσο όμως οι ανάγκες για μεταμόσχευση θα είναι μεγαλύτερες από τα προσφερόμενα όργανα, είναι σίγουρο ότι θα συνεχίζεται η διαρκής αναζήτηση για την αποτελεσματικότερη διαχείριση του ασθενούς με εγκεφαλικό θάνατο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Murray JE, Merrill JP, Hartwell Harrison J. Renal homo-transplantations in identical twins. *Surg Forum* 1955; VI:432-436.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341: 1725-1730.
- Keown P. Improving the quality of life. *New Target for Transplantation* 2001;72:567-574.
- Winkelmayer WC, Weinstein MC, Mittleman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* 2002;22:417-430.
- 2005 Spanish Liver Transplant Registry Annual Report. Spanish National Transplant Organization Web site. Available at: http://www.ont.es/RETHMemGeneral?id_nodo=276&accion=0&&keyword=&auditoria=F.
- Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:167-175.
- Budiani-Saberi DA, Delmonico FL. Organ trafficking and transplant tourism: a commentary on the global realities. *Am J Transplant* 2008; 8:925.
- International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking. The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1227.
- WHO Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation. Global Observatory on Donation and Transplantation Website. Available at: <http://www.Transplantobservatory.org/Contents/Library/Documents%20and%20guidelines/Documents0/Documents%20and%20Guidelines/WHO%20Guiding%20Principles/WHOlegethgp.pdf> (accessed: November 2011).
- Beatriz Domínguez-Gil, Francis L. Delmonico, Faissal A. M. Shareen et al. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transplant International. European Society for Organ Transplantation* 24 (2011) 373-378.
- Winkelmayer WC, Weinstein MC, Mittleman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* 2002;22:417-430.
- UNOS Policy, 7.1.7. OPTN Website. Available at: http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_23.pdf (accessed December 2011).
- Abadie A, Gay S. The impact of presumed consent legislation on cadaveric organ donation: a cross-country study. *J Health Econ* 2006; 25: 599.
- Meeting the organ shortage: current status and strategies for improvement of organ donation. A European consensus document. Council of Europe Web site. Available at: http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/health/Activities/Organ_transplantation.
- Pelleriaux B, Roels L, van Deynse D, Smits J, Cornu O, Dellooye C. An analysis of critical care staff's attitudes to donation in a country with presumed-consent legislation. *Prog Transplant* 2008; 18: 173.
- de Fijter JW. An old virtue to improve senior programs. *Transpl Int* 2009; 22: 259.
- Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2893.

18F-FDG/CT ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΟ

Δρ Μ Γ Σκυλακάκη

Διευθύντρια, Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6944-540371

E-mail: skmaria@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μεταβολές στο μέγεθος των κακοήθων όγκων έχουν παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της ανταπόκρισής τους στην θεραπεία.

Σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.) οι μετρήσεις που αξιολογούν το μέγεθος των όγκων περιλαμβάνουν δύο κάθετες μεταξύ τους διαμέτρους, ελάττωση δε αυτών κατά τουλάχιστον 50% θεωρείται συμβατή με ανταπόκριση στην θεραπεία.

Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 2000 από τους Therasse και συν., οι οποίοι δημοσίευσαν τα «κριτήρια εκτίμησης ανταπόκρισης στην θεραπεία των συμπαγών όγκων» (Response Evaluation Criteria for Solid Tumors- RECIST-): βάσει αυτών ως ανταπόκριση στην θεραπεία θεωρείται η μείωση της μέγιστης διαμέτρου ενός όγκου κατά 30%. (1)

Μετα-αναλύσεις των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών φάσης II και φάσης III έχουν δείξει συσχέτιση της ανταπόκρισης στην θεραπεία με την επιβίωση των ασθενών για κάποιους ιστολογικούς τύπους καρκίνου. (2)

Ένας άλλος δόκιμος τρόπος αξιολόγησης της θεραπείας είναι ιστολογικά: το κριτήριο στην περίπτωση αυτή είναι η απουσία κακοήθων κυττάρων ή η παρουσία τους σε ποσοστό <10% στο προς εξέταση υλικό. (3). Είναι σαφές πως τέτοιου είδους αξιολόγηση μπορεί να γίνει μόνο μετά από πλήρη αφαίρεση του εναπομεινάντος όγκου, μετά από το τέλος της προεγχειρητικής χημειο- ή ακτινοθεραπείας και επομένως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκειά τους ώστε να είναι δυνατόν να τροποποιηθεί η θεραπευτική αγωγή εφόσον είναι αναποτελεσματική.

Τα τελευταία χρόνια ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών διερευνούν τον ρόλο της 18F-FDG-PET/CT

στην εκτίμηση της ανταπόκρισης των όγκων στην θεραπεία και στην πρόβλεψη της πρόγνωσης των ασθενών. Οι μελέτες αυτές στηρίζονται στο γεγονός πως η συγκέντρωση του συγκεκριμένου ραδιοφαρμάκου (18F-FDG) σε ένα όγκο είναι κατ' ουσίαν σταθερή μεταξύ επαναλαμβανόμενων εξετάσεων, οι οποίες πραγματοποιούνται σε διάστημα μικρότερο των 3 εβδομάδων (εφόσον δεν έχουν μεσολαβήσει θεραπευτικοί χειρισμοί) και η απόκλιση στις μετρήσεις δεν υπερβαίνει το 20%. (4) Επομένως, οποιαδήποτε μείωση της συγκέντρωσης της FDG σε ένα δοθέντα όγκο μεγαλύτερη του 20% μεταξύ της αρχικής και της μεταθεραπευτικής εξέτασης του ασθενούς είναι ενδεικτική βαθμού ανταπόκρισης στην θεραπεία.

Σήμερα, είναι σε εξέλιξη δύο ειδών κλινικές μελέτες που διερευνούν τον ρόλο της 18F-FDG-PET/CT στην αξιολόγηση της θεραπείας των νεοπλασμάτων: (5)

- Στην πρώτη ομάδα ανήκουν μελέτες που εκτιμούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα μετά το τέλος της θεραπείας: σε αυτές οι PET/CT εξετάσεις πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη και μετά το τέλος της θεραπευτικής αγωγής.
- Στην δεύτερη ομάδα υπάγονται μελέτες που αξιολογούν πρώιμα το θεραπευτικό αποτέλεσμα: σε αυτές οι PET/CT εξετάσεις γίνονται πριν από την έναρξη και -συνήθως- μετά τον 1ο ή 2ο κύκλο της χημειοθεραπείας.

Σε αυτή την δεύτερη ομάδα μελετών στρέφεται ιδιαίτερα το ενδιαφέρον των ερευνητών, δεδομένου ότι -αναλόγως των αποτελεσμάτων- μπορεί να τροποποιηθεί έγκαιρα και κατάλληλα η θεραπεία με σαφή πλεονεκτήματα τόσο σε ατομικό επίπεδο για τον κάθε

ασθενή όσο και σε συλλογικό επίπεδο για το Σύστημα Υγείας γενικότερα. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 62-63, 2012.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92 (3): 205-216.
2. Buyse M, Piedbois Y, Piedbois P, et al. Tumour site, sex and survival in colorectal cancer. Lancet 2000 ; 356 (9232) : 858.
3. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer 2003; 98 (7): 1521-1530.
4. Weber WA, Ziegler SI, Thodmann R, et al. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. J Nucl Med 1999; 40: (11): 1771-1777.
5. Weber WA, Wieder H. Monitoring chemotherapy and Radiotherapy of solid tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; (33 Suppl 1): 27-37.

18F-FDG/CT στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς με κακοήθη νόσο

Δρ Φ Ροντογιάννη, FEBNM

Διευθύντρια ΕΣΥ, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 210 7201437

E-mail: phrontog@yahoo.gr

SUMMARY

RONDOGIANNI P. 18 F- FDG PET/Ct in the Early and Overall Evaluation of Cancer Treatment Response. 18F-FDG PET/CT has a firm place in the initial staging and assessment of disease recurrence in patients with malignant tumors. In the last years the method has also gained widespread acceptance as a tool used to demonstrate early response to therapy. In this setting, a major clinical need is being addressed with 18F-FDG PET/CT, because of its inherent ability to demonstrate if disease modification has occurred before other markers of response. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A, 64-71, 2012.**

Key words: 18F-FDG PET/CT, cancer, treatment monitoring

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η 18FDG PET/CT χρησιμοποιείται ευρέως στην αρχική σταδιοποίηση πολλών εκ των κακοήθων νεοπλασιών αλλά και την έγκαιρη διάγνωση της υποτροπής τους. Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται αυξημένο ενδιαφέρον για τη δυνατότητα αξιολόγησης με τη μέθοδο αυτή του θεραπευτικού αποτελέσματος τόσο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας όσο και πρώιμα μετά από τους πρώτους κύκλους θεραπείας. Η πρώιμη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος έχει σκοπό την έγκαιρη και ασφαλή τροποποίηση της αγωγής στους μη ανταποκρινόμενους σε αυτήν ασθενείς και την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος με παράλληλη ελαχιστοποίηση της τοξικότητας που προκαλείται από τις θεραπείες αυτές. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α, 64-71, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: 18FDG PET/CT, καρκίνος, ανταπόκριση στη θεραπεία

Τα τελευταία έτη έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση του καρκίνου καθώς και στην δυνατότητα επιλογής της πιο αποτελεσματικής θεραπείας. Η επιβίωση για κάποιους καρκίνους όπως του μαστού, του παχέος εντέρου και του τραχήλου της μήτρας έχει σημαντικά επιμηκυνθεί. Παρά αυτά, για κάποιους άλλους όπως του στομάχου, του παγκρέατος και του πνεύμονα παραμένει μικρή. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν εξαρτάται μόνο από την επιλογή του καταλληλότερου φαρμάκου αλλά και από την ανταπόκριση σε αυτό του συγκεκριμένου καρκίνου αλλά και ασθενούς. Επίσης

η ανταπόκριση σε συγκεκριμένο φάρμακο του πρωτοπαθούς όγκου συχνά είναι διαφορετική από αυτή των υποτροπών του ή των δευτεροπαθών εντοπίσεων. Μελέτες από τις Η.Π.Α. έχουν δείξει ότι η αποτελεσματικότητα των σύγχρονων αντινεοπλασματικών φαρμάκων παρά την συνεχώς αυξανόμενη πρόοδο στον τομέα αυτό δεν σε αυτό δεν είναι μεγαλύτερη του 60% (1). Η επιλογή, επομένως, της καταλληλότερης, στοχευμένης θεραπείας αλλά και η έγκαιρη και αξιόπιστη εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου και του ασθενούς σε αυτή αποτελούν κύριο μέλημα αλλά συγχρόνως και πρόκληση για τον κλινικό ογκολόγο.

Η 18FDG PET/CT είναι μέθοδος που συμβάλλει ουσιαστικά στην αρχική σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση των ασθενών με καρκίνο, ο δε ρόλος της στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος γίνεται ολοένα και πιο σημαντικός. Αν η μέθοδος μπορεί να ξεχωρίσει πρώιμα και με αξιοπιστία τους ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς (responders) από τους μη ανταποκρινόμενους (non responders) τότε η συμβολή της στην έγκαιρη αντικατάσταση αναποτελεσματικής θεραπείας είναι ουσιαστική τόσο για τον ασθενή, όσο και για το σύστημα υγείας και, κατ' επέκταση, το κοινωνικό σύνολο.

Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνταν έως πρόσφατα στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία των κακοήθων συμπαγών όγκων είναι αυτά που θεσπίστηκαν από τη συνεργασία διεθνώς αναγνωρισμένων επιστημονικών φορέων (EORTC, NCI, NCRN) το 2000 και στην συνέχεια αναθεωρήθηκαν το 2009 (RECIST 1.1) από τους ίδιους φορείς (2). Τα κριτήρια αυτά είναι ανατομικά, χρησιμοποιούν τις κλασσικές απεικονιστικές μεθόδους (κλασσική ακτινολογία, Υ.Τ, MRI) και βασίζονται στη συσχέτιση μεταξύ μείωσης του μεγέθους του όγκου και της επιβίωσης όπως αυτή έχει αποδειχθεί από πολλές διεθνείς μελέτες και ισχύει για τα περισσότερα κυτταροτοξικά φάρμακα. Εντούτοις, για νεώτερες θεραπείες με κυτταροστατικά φάρμακα για τις οποίες στόχος είναι η σταθεροποίηση της νόσου η μείωση του μεγέθους του όγκου δεν αποτελεί ασφαλές κριτήριο ιστολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία (3,4). Επίσης, εκτός από τη μείωση του μεγέθους, ισχυρή συσχέτιση με την επιβίωση παρουσιάζει και το ποσοστό βιώσιμων καρκινικών κυττάρων στην υπολειπόμενη μάζα ή, αλλιώς, η έκταση της ενεργού νόσου.

Η 18FDG PET/CT είναι μέθοδος που ελέγχει τη μεταβολική δραστηριότητα του όγκου μέσω της πρόσληψης 18FDG από αυτόν. Επομένως μέσω αυτής δεν ελέγχεται η ανατομική αλλά η μεταβολική «μείωση» της νόσου.

Η μέθοδος είναι γενικά ασφαλής, ακριβής και αναπαραγωγίμη. Υπάρχουν, εντούτοις, περιορισμοί που πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στην αξιολόγηση των ευρημάτων.

Η πρόσληψη 18FDG διαφέρει μεταξύ των διαφόρων κακοήθων νεοπλασμάτων ή ακόμη και μεταξύ των διαφορετικών ιστολογικών υποτύπων. Ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς, ο καρκίνος του προστάτη, νευροενδοκρινείς όγκοι, όπως και κάποια ήπια (indolent) λεμφώματα δεν προσλαμβάνουν 18FDG.

Γενικά ο βαθμός διαφοροποίησης και η επιθετικότητα του όγκου επηρεάζουν άμεσα την πρόσληψη 18FDG (5). Επίσης η πρόσληψη επηρεάζεται διαφορετικά από το είδος της θεραπείας που έχει προηγηθεί (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία).

Η μέθοδος έχει, επίσης, περιορισμένη δυνατότητα ανίχνευσης μικρού μεγέθους, μεταβολικά ενεργού νόσου ή μικρού μεγέθους ενεργού νόσου εν μέσω ιστών με χαμηλή πρόσληψη 18FDG (π.χ. πνεύμονας, εκτεταμένες νεκρώσεις).

Υπάρχουν, επίσης, προβλήματα με την σύντηξη των εικόνων PET και CT λόγω των αναπνευστικών κινήσεων, της καρδιακής κινητικότητας και της, εν γένει, κίνησης του ασθενούς κατά τη διάρκεια λήψης των δεδομένων από τις δύο μεθόδους.

Ο χρόνος εκτέλεσης της μελέτης μετά από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου (60 ή 90 min), ο χρόνος εκτέλεσης των καθυστερημένων λήψεων (dual phase) αλλά και ο χρόνος εκτέλεσης μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία αποτελούν ακόμη πεδίο συζητήσεων και προβληματισμού (6).

Το σημαντικότερο όλων είναι ότι η 18FDG δεν είναι ειδικό, ογκόφιλο φάρμακο αλλά προσλαμβάνεται και από άλλες βλάβες, κυρίως φλεγμονώδεις. Είναι, ως εκ τούτου, απαραίτητη η εκτέλεση βασικής μελέτης, αν η μέθοδος πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του θεραπευτικού αποτελέσματος.

ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Η συμβολή της PET/CT στην αρχική σταδιοποίηση, επανασταδιοποίηση και αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος στους ασθενείς με λέμφωμα είναι πλέον τεκμηριωμένη και, ως εκ τούτου, η μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως.

Το 2005 οι Juweid et al εισήγαγαν για πρώτη φορά κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία στο NHL λαμβάνοντας υπ' όψιν και την μεταβολική ανταπόκριση της νόσου, όπως αυτή ελέγχεται με την 18FDG PET (7). Αργότερα το 2007 και κατόπιν συνεργασίας διαφόρων επιστημονικών ομάδων θεσπίστηκαν τα κριτήρια που ισχύουν ακόμη για την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς με HL και NHL μετά την ολοκλήρωση της με βάση την πρόσληψη 18FDG στην PET/CT (8). Τα κριτήρια αυτά είναι:

1. Η PET/CT πρέπει να εκτελείται τουλάχιστον τρεις(3) εβδομάδες ή, ακόμη καλύτερα, 6-8 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας και 8-12 εβδομάδες μετά από το πέρας της ακτινοθεραπείας

για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών αλλά, κυρίως, ψευδώς θετικών ευρημάτων.

2. Αρκεί η ποιοτική εκτίμηση της πρόσληψης.

3. Σημείο συγκρίσεως για τη πρόσληψη 18FDG μιας βλάβης αποτελεί η πρόσληψη των αγγειακών δομών του μεσοθωρακίου για βλάβες των οποίων η εγκάρσια διάμετρος είναι μεγαλύτερη από 2 cm, ενώ για μικρότερες βλάβες αυτή των περιβαλλόντων ιστών (BKG).

4. Τα αποτελέσματα της PET/CT πρέπει να αξιολογούνται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών ή καταγραφής για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και όχι για περαιτέρω καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Τα κριτήρια αυτά διευκόλυναν την αντικειμενική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ασθενών στα πλαίσια πολυκεντρικών μελετών και αποδείχτηκαν ανώτερα των μέχρι πρόσφατα ισχυόντων RECIST. Παρά ταύτα εξακολουθούν να υπάρχουν κάποια προβλήματα, όπως η αξιολόγηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (minimal residual disease) ιδίως στα HL όπου η συμμετοχή των φλεγμονωδών κυττάρων είναι σημαντική στην πρόσληψη 18FDG, η δυνατότητα παράλειψης της ακτινοθεραπείας σε περιπτώσεις PET αρνητικών ασθενών, η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στα οζώδη ή δερματικά λεμφώματα, η λήψη απόφασης για μεταμόσχευση σε προχωρημένη νόσο μετά βάση τα αποτελέσματα της PET/CT κλπ.

Για την πρώιμη αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και την όσο το δυνατόν καλύτερη διάκριση μεταξύ ανταποκρινόμενων και μη ασθενών στη θεραπεία συνιστάται η PET/CT μελέτη να γίνεται μετά από το 2ο ή ακόμη και 1ο κύκλο της θεραπείας στα HL και -όπως τουλάχιστον δείχνουν οι μέχρι τώρα μελέτες- μετά το 4ο κύκλο για τα NHL (Interim). Στις περιπτώσεις αυτές, για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών ή ψευδώς θετικών ευρημάτων, η μελέτη ενδείκνυται να εκτελείται 10-15 ημέρες μετά από τη θεραπεία και, εάν είναι δυνατόν, μία ημέρα πριν από τον επόμενο χημειοθεραπευτικό κύκλο. Η πρόσληψη 18FDG αξιολογείται με διαφορετικά κριτήρια στις interim μελέτες στους ασθενείς με HL από τους ασθενείς με NHL. Τα κριτήρια αυτά θεσπίστηκαν για πρώτη φορά στη Deauville το 2009, επικυρώθηκαν το 2010 (9) και έκτοτε ισχύουν για το HL ως εξής:

1. Ενδεικνυόμενος χρόνος για την εκτέλεση της PET/CT είναι μετά από το 2ο κύκλο της θεραπείας ή ενδεχομένως και τον 1ο.

2. Είναι επαρκής η ποιοτική αξιολόγηση της πρό-

σληψης στο HL με βάση την ακόλουθη 5βαθμη κλίμακα

- 0: ουδεμία πρόσληψη
- 1: πρόσληψη μεγαλύτερη των περιβαλλόντων ιστών (bkg) αλλά μικρότερη των αγγειακών δομών του μεσοθωρακίου
- 2: πρόσληψη ίση ή μεγαλύτερη των αγγειακών δομών του μεσοθωρακίου αλλά μικρότερη του ήπατος
- 3: πρόσληψη ίση με αυτή του ήπατος
- 4: πρόσληψη μεγαλύτερη από του ήπατος ή νέες εστίες νόσου

3. Τα κριτήρια θεσπίστηκαν αρχικά για την σύγκριση των ασθενών σε πολυκεντρικές μελέτες φαίνεται όμως, σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατων τυχαίοποιημένων προοπτικών μελετών, ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στην καθημερινή κλινική πράξη για την τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής.

4. Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, για αποκλιμάκωση της θεραπείας θετικές θεωρούνται οι μελέτες βαθμού 2,3 και 4 ενώ για εντατικοποίηση της θεραπείας μόνο οι μελέτες βαθμού 4 και 5.

Αντίθετα στις interim μελέτες των ασθενών με NHL εκτιμάται ότι οι μεταβολές πρόσληψης της 18FDG πρέπει να αξιολογούνται ποσοτικά με βάση της μεταβολές της τιμής της Standardized Uptake Value (SUV) (10). Από πρόσφατες αναδρομικές και προοπτικές μελέτες διαφόρων κέντρων αλλά και πολυκεντρικές προκύπτει ότι για τον καλύτερο διαχωρισμό των ασθενών σε ανταποκρινόμενους και μη και την ακριβέστερη πρόγνωση της νόσου απαιτείται μείωση μεγαλύτερη του 66% για την PET/CT μετά από το δεύτερο κύκλο θεραπείας (PET-2) και μεγαλύτερη του 75% για αυτή μετά από τον 4ο κύκλο (PET-4). Φαίνεται, επίσης, ότι η PET-4 έχει μεγαλύτερη έναντι της PET-2 προγνωστική αξία τόσο για τη συνολική όσο και για τη 2ετή ελεύθερη νόσου επιβίωση.(11,12,13).

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Αποτελεί το συχνότερο γυναικείο καρκίνο στο δυτικό κόσμο και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες.

Έχει μελετηθεί η συμβολή της 18FDG PET/CT στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ασθενών με προχωρημένο στάδιο νόσου καθώς και σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο που υποβάλλονται σε εισαγωγική χημειοθεραπεία προεγχειρητικά (14,15). Σε αναδρομικές μελέτες στους ασθενείς αυ-

τούς η θετική προγνωστική (PPV) και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) της μεθόδου βρέθηκαν 93% και 84% αντίστοιχα έναντι 85% και 59% των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων και η συνολική προγνωστική ακρίβεια 90% (16). Η αξιολόγηση του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας είναι, αντίθετα δύσκολη λόγω της αυξημένης πρόσληψης 18FDG από τις μετακτινικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις.

Για την πρώιμη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς μετά από τον 1ο, 2ο ή 3ο χημειοθεραπευτικό κύκλο, συνιστάται ποσοτική εκτίμηση της μεταβολής της πρόσληψης σε σύγκριση με την αρχική βασική μελέτη η οποία είναι, κατά συνέπεια, απαραίτητη (17). Η μεταβολή της SUV είναι στατιστικά σημαντική στους ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς και μείωση μεγαλύτερη του 60% μετά από το 2ο χημειοθεραπευτικό κύκλο προβλέπει την ανταπόκριση στη θεραπεία με ακρίβεια 87% που είναι σημαντικά μεγαλύτερη αυτής των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων (18). Και για τους ασθενείς που έχουν μεγάλη ή τοπικά εκτεταμένη αρχική νόσο και υποβάλλονται σε εισαγωγική χημειοθεραπεία έχει βρεθεί μείωση του SUV κατά 85% μετά τον πρώτο κύκλο σε αυτούς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία σε σύγκριση με μόνο 22% μείωση στους μη ανταποκρινόμενους (19).

ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος πνεύμονα αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες. Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος (ΜΜΚΠ) αποτελεί το 85% του συνόλου του καρκίνου πνεύμονα ενώ το 15% αποτελεί ο μικροκυτταρικός τύπος (20).

Ο ρόλος της 18FDG PET/CT είναι τεκμηριωμένος στη Δ.Δ. του πνευμονικού όζου διαμέτρου μεγαλύτερης του 1 cm καθώς και στην αρχική σταδιοποίηση αλλά και πρόγνωση της νόσου. Στα αρχικά στάδια η αντιμετώπιση είναι καταρχήν χειρουργική. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να χειρουργηθούν, λόγω προχωρημένου αρχικού σταδίου η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής είναι 20-40% και στο ένα τρίτο αυτών παρατηρείται πρόοδος της νόσου μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής (21). Υπάρχει εντούτοις εναλλακτική χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής για τους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς υπό την προϋπόθεση ότι αυτοί μπορούν να εντοπισθούν έγκαιρα με αξιόπιστη μέθοδο. Η 18FDG PET/CT φαίνεται ότι μπορεί να βοηθήσει σε αυτές τις περιπτώσεις.

Οι Weber et al παρατήρησαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του SUV κατά 20%, της μεταβολικής ανταπόκρισης του όγκου, της ελεύθερης νόσου επιβίωσης και της συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ μετά από τον 1ο κύκλο χημειοθεραπείας βασισμένης σε πλατίνα (21). Επίσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εισαγωγική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου υπήρχε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αλλαγής της τιμής της SUV και του ποσοστού μη βιώσιμων κυττάρων στον αφαιρεθέντα όγκο. Μείωση της SUV κατά 80% ή και περισσότερο είχε ευαισθησία 90%, ειδικότητα 100% και ακρίβεια 96% για την πρόγνωση πλήρους ιστολογικής ανταπόκρισης (22).

Οι Eschmann et al έκαναν 18FDG PET/CT πριν και δύο εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της εισαγωγικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου III. Οι ασθενείς με αρνητικά ευρήματα ή μείωση της SUV της βλάβης μεγαλύτερη από 80% είχαν καλύτερη συνολική ανταπόκριση και επιβίωση από αυτούς με εμμένονσα νόσο στην PET/CT (23).

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η 18FDG PET/CT κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας της εισαγωγικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας μπορεί να παρέχει αξιόπιστες προγνωστικές πληροφορίες χωρίς να έχει, εντούτοις, τεκμηριωθεί ακόμη ο ρόλος της στην αλλαγή της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Ο καρκίνος του οισοφάγου είναι σπάνιος και αποτελεί το 7% των κακοήθων νεοπλασιών του γαστρεντερικού αλλά την πέμπτη σε συχνότητα αιτία θανάτου από καρκίνο. Ο λόγος είναι ότι σε υψηλό ποσοστό ασθενών -που φθάνει το 50%- η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο κατά την αρχική διάγνωση. Από τους ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου 75% έχουν διηθημένους λεμφαδένες κατά την αρχική σταδιοποίηση, με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 3%, έναντι 42% όταν δεν υπάρχει μεταστατική λεμφαδενοπάθεια. Επίσης 18% των ασθενών έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις στην αρχική σταδιοποίηση. Η συνολική επιβίωση είναι μόνο 25%. Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική για τα στάδια I-III και παρηγορητική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία για το στάδιο IV. Συνολικά 50% των ασθενών κατά την αρχική διάγνωση είναι ανεγχείρητοι είτε επειδή έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις είτε επειδή η νόσος είναι τοπικά πολύ προχωρημένη (24).

Οι ασθενείς με τοπικά πολύ προχωρημένη νόσο αντιμετωπίζονται με εισαγωγική χημειοθεραπεία. Για αυτούς που ανταποκρίνονται η πρόγνωση είναι ευνοϊκότερη μετά τη χειρουργική επέμβαση .

Οι Westerp et al μελέτησαν σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας την ευαισθησία , ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια των Υ.Τ, ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος και 18FDG PET/CT ως προς τη δυνατότητα διαχωρισμού των ανταποκρινομένων στην εισαγωγική χημειοθεραπεία ασθενών με καρκίνο οισοφάγου. Η ευαισθησία ήταν 33-55% για την Υ.Τ., 40-100% για το υπερηχογράφημα και 71-100% για την 18FDG PET/CT ενώ η ειδικότητα 50-71%, 36-100% και 55-100% αντίστοιχα. Το υπερηχογράφημα και η 18FDG PET/CT είχαν παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια η οποία ήταν σαφώς υψηλότερη της Υ.Τ. (25).

Οι Wieder et al μελέτησαν την αλλαγή που προκαλεί η χημειοθεραπεία στην πρόσληψη γλυκόζης από το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου και τη συσχέτιση της μείωσης αυτής με την ιστολογική ανταπόκριση του όγκου και τη συνολική επιβίωση (26). Οι ασθενείς έκαναν 18FDG PET/CT πριν τη θεραπεία την 2η εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, 3-4 εβδομάδες μετά το τέλος της καθώς και πριν από το χειρουργείο. Η μέση πρόσληψη 18FDG μειώθηκε κατά 38% 14 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και ακόμη 38% προεγχειρητικά. Οι ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ανταπόκριση παρουσίασαν μείωση της πρόσληψης κατά 44% μετά τη δεύτερη εβδομάδα έναντι 22% αυτών που δεν είχαν ανταπόκριση. Σύμφωνα με ROC ανάλυση μείωση της πρόσληψης 18FDG κατά 30% είχε τη μεγαλύτερη αξιοπιστία για το διαχωρισμό των ανταποκρινομένων από τους μη ανταποκρινομένους στη θεραπεία ασθενών. Στην προεγχειρητική μελέτη η μείωση της πρόσληψης ήταν 70% για τους οι ανταποκρινομένους ασθενείς σε σύγκριση με 51% για τους μη ανταποκρινομένους. Η μεταβολή της πρόσληψης μεταξύ βασικής μελέτης και της μελέτης 14 ημέρες μετά τη έναρξη της θεραπείας ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την ιστολογική ανταπόκριση του όγκου από ότι η μεταβολή μεταξύ αρχικής και προεγχειρητικής μελέτης και συσχετιζονταν με τα ποσοστά επιβίωσης κατά τη διάρκεια μέσης παρακολούθησης 33 μηνών. Οι ασθενείς με μείωση του SUV μικρότερη του 30% είχαν μέση επιβίωση 18 μήνες σε σύγκριση με αυτούς με μείωση μεγαλύτερη του 30% που είχαν 38 μήνες.

Η ίδια ομάδα μελέτησε τη μεταβολή της πρόσληψης 18FDG κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής χημειοθερα-

πείας σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου και βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα (27). Εξετάστηκαν 24 ασθενείς πριν από τη θεραπεία, 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της και προεγχειρητικά. Η SUV μειώθηκε κατά 37% μεταξύ πρώτης και δεύτερης μελέτης και κατά ακόμη 28% μεταξύ δεύτερης και τρίτης μελέτης. Η μείωση μεταξύ της βασικής και της δεύτερης μελέτης συσχετιζονταν στατιστικά σημαντικά με την ιστολογική ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία και την επιβίωση. Υπήρχε παρόμοια τάση και για τη μεταβολή μεταξύ βασικής και τελικής μελέτης αλλά όχι για τις απόλυτες τιμές της SUV.

Στην κλινική μελέτη MUNICOM εξετάστηκαν προοπτικά 110 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου πριν και δύο εβδομάδες μετά την έναρξη εισαγωγικής χημειοθεραπείας. Σαράντα πέντε ασθενείς παρουσίασαν μείωση της SUV μεγαλύτερη του 35% και θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί συνέχισαν την εισαγωγική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια προχώρησαν σε χειρουργική επέμβαση ενώ οι υπόλοιποι υποβλήθηκαν άμεσα σε χειρουργική επέμβαση. Μετά από παρακολούθηση 2,3 ετών κατά μέσο όρο, οι μη ανταποκρινομένοι είχαν συνολική επιβίωση 25.8 μήνες και κανείς από αυτούς δεν παρουσίασε μείζονα ιστολογική υποχώρηση της νόσου, ενώ από τους ανταποκρινομένους 58% είχαν σημαντική ιστολογικά επιβεβαιωμένη υποχώρηση της νόσου και κανείς δεν κατέληξε (28).

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα φαίνεται ότι στον καρκίνο του οισοφάγου η 18FDG PET/CT μπορεί να ξεχωρίσει τους ανταποκρινομένους από τους μη ανταποκρινομένους στην εισαγωγική θεραπεία ασθενείς και, επομένως, να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης (29,30,31).

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι τρίτος σε συχνότητα και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου αποτελεί τη θεραπεία εκλογής και δυνητικά οδηγεί σε πλήρη ίαση 70-80% των ασθενών. Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης είναι 60% αλλά μεγάλο ποσοστό ασθενών -50%- υποτροπιάζουν σε 5 χρόνια. Η εισαγωγική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ενδείκνυνται σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο επειδή μειώνουν το ποσοστό των τοπικών και απομακρυσμένων υποτροπών στην 5ετία σε 6% και 36% αντίστοιχα και αυξάνουν την 5ετή επιβίωση στο 76% (32).

Η αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος στις περιπτώσεις αυτές είναι πολύ δύσκολη με τις κλασικές απεικονιστικές μεθόδους, κυρίως όταν έχει προηγηθεί χημειοθεραπεία. Η ¹⁸FDG PET/CT φαίνεται πιο χρήσιμη στην αξιολόγηση της υπολειπόμενης νόσου παρόλο που η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικές εικόνες λόγω μετακτινικής φλεγμονής έως και 6 μήνες αργότερα (33).

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι μείωση της πρόσληψης ¹⁸FDG - όπως αυτή εκτιμάται με τη την SUV-κατά 66% μεταξύ βασικής και προεγχειρητικής μελέτης (5-6 εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία) μπορεί να προβλέψει με διαγνωστική ακρίβεια μεγαλύτερη από 80% την ανταπόκριση στη θεραπεία αλλά έχει, επίσης, προγνωστική αξία ως προς την εμφάνιση μελλοντικής υποτροπής της νόσου. Κανείς από τους ασθενείς με μείωση μεγαλύτερη από 69% δεν υποτροπίασε κατά τη διάρκεια 42 μηνών παρακολούθησης, σε αντίθεση με τους ασθενείς με μείωση μικρότερη από 69% που υποτροπίασαν σε ποσοστό 37%(34,35,36).

Έχει μελετηθεί, επίσης, η συμβολή της ¹⁸FDG PET/CT στην πρώιμη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος τόσο στην εκτεταμένη τοπικά νόσο όσο και σε ασθενείς με μεταστάσεις. Η SUV μειώθηκε κατά 66% τους ανταποκρινόμενους και μόνο κατά 22% στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς ήδη 12 ημέρες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Με όριο τη μείωση της πρόσληψης κατά 52% η διαγνωστική ακρίβεια της πρόβλεψης στην ανταπόκριση της θεραπείας με ¹⁸FDG PET/CT ήταν 100% (37,38).

ΑΛΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Λιγότερες αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία για το ρόλο της ¹⁸FDG PET/CT στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, μήτρας, κεφαλής-τραχήλου, σάρκωμα, μεσοθελίωμα και μελάνωμα.

Οι ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής-τραχήλου υποβάλλονται συνήθως σε συνδυασμένη εισαγωγική χημειο-ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χειρουργική αφαίρεση της βλάβης στη συνέχεια. Η ¹⁸FDG PET/CT έχει ευαισθησία 100% και ειδικότητα 65% για την ανίχνευση εμμένουσας νόσου στην περιοχή της αρχικής βλάβης αμέσως μετά την εισαγωγική χημειοθεραπεία. Αντίθετα για την ανίχνευση εμμένουσας νόσου στους λεμφαδένες μετά το πέρας της συνδυασμένης χημειο-ακτινοθεραπείας, η ευαισθησία και ειδικότητα ελαττώνονται σε 67% και 53% αντίστοιχα λόγω των φλεγ-

μονωδών αλλοιώσεων που προκαλούνται από την ακτινοθεραπεία και που είναι υπεύθυνες για ψευδώς θετικά ευρήματα (39).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ρόλος της ¹⁸FDG PET/CT στη διάγνωση και αρχική σταδιοποίηση πολλών κακοήθων νεοπλασμάτων καθώς και των υποτροπών τους είναι αρκετά καλά τεκμηριωμένος. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα διάφορων μελετών δείχνουν ότι εξίσου σημαντικό ρόλο μπορεί να παίξει η μέθοδος στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος αλλά και στην πρώιμη εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία επιτρέποντας έτσι την μεγαλύτερη και καλύτερη εξατομίκευση της θεραπείας. Παρά ταύτα αναμένονται τα αποτελέσματα μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών για να αποδειχθεί η δυνατότητα τροποποίησης της θεραπείας με βάση τα ευρήματα της ¹⁸FDG PET/CT σε συγκεκριμένα νοσήματα και θεραπείες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aspinall MG, Hamermesh RG. Realizing the promise of personalized medicine. *Harv Bus Rev.* 2007;85:108-117, 165.
2. Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:205-216.
3. Whal RL, Jacene H, Kasamon Y et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria on Solid Tumors. *J Nuc Med* 2009;50:122S-150S.
4. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol.* 2007;25:1760-1764.
5. Kwee TC, Basu S, Saboury B et al. A new dimension of FDG-PET interpretation: assessment of tumor biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Jun; 38(6):1158-70.
6. Ben-Haim S, Ell P. 18F-FDG PET and PET/CT in the Evaluation of Cancer Treatment Response. *J Nucl Med* 2009; 50:88-99.
7. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive NHL by integrated IWC and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2005; 23:4652-4661.

8. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:571-578.
9. Meignan M, Gallamini A, Haioun C et al. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma.* 2010 Dec;51(12):2171-2180.
10. Weber WA. 18F-FDG PET in non-Hodgkin's lymphoma: qualitative or quantitative? *J Nucl Med.* 2007; 48:1580-1582.
11. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2011 Jul 7; 118(1):37-43.
12. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med.* 2009 Apr; 50(4):527-533.
13. Yang DH, Min JJ, Song HC et al. Prognostic significance of interim ¹⁸F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer.* 2011 Jun; 47(9):1312-1318.
14. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 2003; 44:224-239.
15. Biersack HJ, Bender H, Palmedo H. 18F-FDG-PET in monitoring therapy of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(suppl 1):S112-S117.
16. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, et al. Whole-body 18F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2002; 43:325-329.
17. Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, et al. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2005;46:1144-1150.
18. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2006;24:5366-5372.
19. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger J-M, et al. (18F) FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer To neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1915-1924.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57:43-66.
21. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in non small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol.* 2003;21:2651-2657.
22. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, et al. Prognostic relevance of response evaluation using (18F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8362-8370.
23. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. 18F-18F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radiochemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:463-471.
24. Vinjamuri S, Ray S. Added value of PET and PET-CT in oesophageal cancer: a review of current practice. *Nucl Med Commun* 2008; 29:4-10.
25. Westerterp M, van Westreenen HL, Hoekstra OS, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and 18F-FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy-systematic review. *Radiology* 2005;236:841-851.
26. Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:900-908.
27. Wieder HA, Ott K, Lordick F, et al. Prediction of tumor response by 18F-FDGPET: comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1925-1932.
28. Lordick F, Ott K, Krause B-J, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:797-805.
29. Lorenzen S, von Gall C, Stange A et al. Sequential FDG-PET and induction chemotherapy in locally advanced adenocarcinoma of the Oesophago-gastric junction (AEG): the Heidelberg Imaging program in Cancer of the oesophago-gastric junction during neo-

- adjuvant treatment: HICON trial. *BMC Cancer*. 2011 Jun 24;11:266.
30. Zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med*. 2011 Aug;52(8):1189-1196.
 31. Krause BJ, Herrmann K, Wieder H et al. 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT for assessing response to therapy in esophageal cancer. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:89S-96S.
 32. Delbeke D. Integrated PET-CT imaging: implications for evaluation of patients with colorectal carcinoma. *Semin Colon Rectal Surg*. 2005;16:69-81.
 33. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, et al. PET studies for fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med*. 1991;32:1485-1490.
 34. Amthauer H, Deneke T, Rau B. Response prediction by 18F-FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:811-819.
 35. Denecke T, Rau B, Hoffman KT. Comparison of CT, MRI and 18F-FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol*. 2005;16:1658-1666.
 36. Guillem JG, Moore HG, Akhurst T, et al. Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: a means for determining longterm outcomes of rectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2004;199:1-7.
 37. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med*. 2006; 47:1241-1248.
 38. De Geus-Oei LF, van Laarhoven HWM, Visser EP, et al. Chemotherapy response evaluation with 18F-FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19:348-352.
 39. McCollum AD, Burrell SC, Haddad RI, et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose to predict pathologic response after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck*. 2004; 26:890-896.

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

A M Σιδέρης

Διευθυντής, Β' Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 213 20414467

E-mail: asideris@hol.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα είναι ο ακρογωνιαίος λίθος των διαγνωστικών καρδιακών υπερήχων. Οι περιορισμοί της μεθόδου είναι ή ανεπαρκής ποιότητα των εικόνων σε ποσοστό 5-10% περίπου, η αδυναμία απεικόνισης δομών όπως το αορτικό τόξο, η κατιούσα αορτή και ο αριστερός κόλπος, λόγω της θέσης τους στο θώρακα. Τα μειονεκτήματα αυτά παρακάμπτονται με τη χρήση της διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφίας (ΔΙΟΙ) η οποία αναδείχθηκε σε πολύτιμο συμπληρωματικό εργαλείο. Η ΔΙΟΙ προσφέρει καλύτερη απεικόνιση των οπίσθιων καρδιακών δομών λόγω της γειννίας του οισοφάγου με το οπίσθιο τμήμα της καρδιάς, την απουσία παρεμβαλλομένου πνεύμονα και οστών και τη δυνατότητα χρήσης μορφοτροπών υψηλής συχνότητας που επιτρέπουν υπέρτερη χωρική ευκρίνεια.

Η ΔΙΟΙ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1976, όταν χρησιμοποιήθηκε ένα άκαμπτο γαστροσκόπιο σε συνδυασμό με κρύσταλλο τεχνολογίας M-Mode (1). Η τεχνολογία της ΔΙΟΙ εξελίχθηκε ραγδαία με αποτέλεσμα τα πρώτης γενεάς μονοεπίπεδα ενδοσκόπια στα μέσα της δεκαετίας του 1980, ακολούθησαν τα διεπίπεδα στα τέλη της δεκαετίας του 1980, και τα πολυεπίπεδα τη δεκαετία του 1990 με προσθήκη φασματικού και εγχρώμου Doppler (2,3).

Έγιναν, στη συνέχεια, προσπάθειες απεικόνισης τριών διαστάσεων με μεθόδους ανασύνθεσης (reconstruction) των εικόνων της μονοεπίπεδης, διεπίπεδης και πολυεπίπεδης ΔΙΟΙ, ωστόσο αυτές οι τεχνικές ήταν σχετικά δύσχρηστες με πτωχά αποτελέσματα (4-10).

Η πλέον πρόσφατη καινοτομία στη ΔΙΟΙ είναι η <<ζωντανή>>/πραγματικού χρόνου τρισδιάστατη απεικόνιση η οποία παρέχει νέα ιστικές και μορφολογικές πληροφορίες (11).

Τα δομικά και αιμοδυναμικά στοιχεία που λαμβάνονται από την ΔΙΟΙ προσφέρουν πολύτιμη βοήθεια στον κλινικό στην καθημέρα πράξη. Η μέθοδος έχει ευρύ πεδίο εφαρμογών και πρόσφατα ο ρόλος της επεκτάθηκε πέραν του πεδίου της κλινικής καρδιολογίας. Συνεχώς αυξανόμενος αριθμός αναισθησιολόγων, χειρουργών και εντατικολόγων τη χρησιμοποιούν σήμερα προς παρακολούθηση, καθοδήγηση παρεμβάσεων και διαχείριση της θεραπείας κρίσιμα πασχόντων ασθενών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 72-73, 2012.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Frazin, L, Talano, JV, Stephanides, L, et al. Esophageal echocardiography. *Circulation* 1976; 56:102-108.
2. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria BK. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med* 2007;35: S309-313.
3. Feigenbaum H. Evolution of echocardiography. *Circulation* 1996;93:1321-1327.
4. Pandian NG, Nanda NC, Schwartz SL, et al. Three-dimensional and four-dimensional transesophageal echocardiographic imaging of the heart and aorta in humans using a computed tomographic imaging probe. *Echocardiography* 1992;9:677-687.
5. Wollschlager H, Zeiher AM, Klein H, et al. Transesophageal echo computer tomography: a new method for dynamic 3-D imaging of the heart (Echo-CT). *Computers in Cardiology* 1990:39.

6. Li ZA, Wang XF, Nanda NC, et al. Three dimensional reconstruction of transesophageal echocardiographic longitudinal images. *Echocardiography* 1995;12:367-375.
7. Nanda NC, Pinheiro L, Sanyal R, et al. Multiplane transesophageal echocardiographic imaging and three-dimensional reconstruction. *Echocardiography* 1992;9:667-676.
8. Nanda NC, Roychoudhury D, Chung SM, Kim KS, Ostlund V, Klas B. Quantitative assessment of normal and stenotic aortic valve using transesophageal three-dimensional echocardiography. *Echocardiography* 1994;11:617-625.
9. Nanda NC, Abd El-Rahman SM, Khatri GK, et al. Incremental value of three-dimensional echocardiography over transesophageal multiplane two-dimensional echocardiography in qualitative and quantitative assessment of cardiac masses and defects. *Echocardiography* 1995;12:619-628.
10. Nanda NC, Sorrell VL. *Atlas of Three-Dimensional Echocardiography*. Armonk: Futura Publishing Company; 2002.
11. Nanda NC, Hsiung MC, Miller MP, and Hage FG. *Live/Real Time 3D Echocardiography*, 1st edition. Published 2010 by Blackwell Publishing Ltd.

Ο ρόλος της διοισοφαγείου ηχοκαρδιογραφίας στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

Η Καραμπίνος, MD, PhD, FESC

Διευθυντής, Γ' Καρδιολογική Κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών

Στοιχεία αλληλογραφίας:
Σολωμού 17, Γαλάτσι 11147
Email: ilias.karabinos@lycos.com

SUMMARY

KARABINOS I. Transesophageal echocardiography in the Emergency Department. Transesophageal echocardiography (TOE) is a reliable modality used in the Emergency Department for the diagnostic approach of patients with hemodynamic instability and/or thoracic pain. Acute diseases that can be assessed with TOE are acute aortic syndromes, acute dysfunction of a prosthetic valve, acute coronary syndrome and mechanical complications of myocardial infarction, pulmonary embolism and pericardial tamponade. The main reason for applying TOE in the Emergency Department is diagnosing an acute aortic syndrome which is an emergency that any delay in the management of the patient can be fatal. Computed Tomography or Magnetic Resonance Imaging are equivalent alternatives, but transesophageal echocardiography is more quick and immediate, while it also keeps the patient in a cardiologic environment and it gives useful information for the aortic valve and pericardial space with a sensitivity 86-100%, a specificity 90-100%, and a negative predictive value 86-100%. In cases of dysfunction of a prosthetic valve, TOE can be applied in order to assess better the relevant anatomy thus giving answers in significant diagnostic questions. In cases of a stenotic physiology, TOE can clarify if this is due to a thrombosis or a vegetation or something else. In cases of a physiology of a regurgitation, TOE can demonstrate if it is due to a paravalvic leakage or dehiscence of the prosthetic valve as a result of bad surgical technique. In the Emergency Dept., TOE is not usually first priority in cases of an acute coronary syndrome and mechanical complications of myocardial infarction, pulmonary embolism and pericardial tamponade because transthoracic echocardiography contributes significantly and diagnosis is based on other criteria as well. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 74-82, 2012.**

Key words: transesophageal echocardiography, emergency department, acute aortic syndrome, thrombosis of prosthetic valve, mechanical complications of myocardial infarction

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διοισοφαγεία ηχοκαρδιογραφία αποτελεί άριστη μέθοδο για την διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια ή/και θωρακικό άλγος. Τέτοιες παθολογίες είναι το οξύ αορτικό σύνδρομο- διαχωρισμός της θωρακικής αορτής, η οξεία δυσλειτουργία προσθετικών βαλβίδων, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και οι μηχανικές επιπλοκές του εμφράγματος, η οξεία πνευμονική εμβολή και η περικαρδιακή συλλογή με επιπωματισμό. Η κύρια ένδειξη εκτέλεσης διοισοφαγεία μελέτης στο Τμήμα Επειγόντων είναι κατά κύριο λόγο η προσέγγιση ασθενούς με οξύ αορτικό σύνδρομο, όπου κάθε καθυστέρηση στην διάγνωση είναι εξαιρετικά σημαντική για την λήψη αποφάσεων και κατά επέκταση την πρόγνωση του ασθενούς. Η αξονική τομογραφία CT και η μαγνητική τομογραφία MRI αποτελούν ισοδύναμες διαγνωστικές εναλλακτικές, όμως η διοισοφαγεία μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς άμεσα χωρίς να χρειάζεται να μετακινηθούν εξώ από καρδιολογικό περιβάλλον, απαιτεί ελάχιστο χρόνο και δίνει επαρκείς πληροφορίες για το περικάρδιο, την αορτική βαλβίδα και για τη συμμετοχή ή μη των στεφανιαίων αγγείων με ευαισθησία 86-100%, ειδικότητα 90-100% και αρνητική προγνωστική

αξία 86-100%. Επί δυσλειτουργίας προσθετικής βαλβίδας, η διενέργεια διοισοφαγείου μελέτης αποσαφηνίζει την ανατομία και ξεκαθαρίζει βασικά επείγοντα ερωτήματα. Επί "στενωτικής φυσιολογίας" ξεκαθαρίζεται αν υπάρχει ή όχι θρόμβωση της βαλβίδας ή εκβλάστηση ενδεικτική ενδοκαρδίτιδας. Ενώ επί "φυσιολογίας ανεπάρκειας" αποσαφηνίζεται η ύπαρξη παραβαλβιδικής διαφυγής είτε λόγω ενδοκαρδίτιδας είτε λόγω κακής χειρουργικής τεχνικής και αποκόλλησης της βαλβίδας. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και οι μηχανικές επιπλοκές οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, η περικαρδιακή συλλογή με επιπωματισμό και η οξεία πνευμονική εμβολή αποτελούν επίσης καταστάσεις οι οποίες επηρεάζουν την ζωή, όμως συνήθως η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία είναι διαγνωστική και η διάγνωση βασίζεται και σε άλλα κριτήρια. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 74-82, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: διοισοφαγείος ηχοκαρδιογραφία, τμήμα επειγόντων περιστατικών, οξύ αορτικό σύνδρομο, θρόμβωση προσθετικής βαλβίδας, μηχανικές επιπλοκές εμφράγματος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το διοισοφαγείο υπερηχογράφημα είναι ημιεμπειρική μέθοδος απεικόνισης με συγκεκριμένες ενδείξεις και σημαντική συμβολή στη διάγνωση συγκεκριμένων νόσων (1). Σε όλες τις περιπτώσεις εφαρμογής της και φυσικά και στα Επείγοντα Περιστατικά, θα πρέπει να διενεργείται συμπληρωματικά αφού προηγηθεί πλήρης διαθωρακική μελέτη με μείζονα στόχο την απάντηση σε συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα. Η μέθοδος χρησιμοποιείται για την προσέγγιση ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια, θωρακικό άλγος ή/και δύσπνοια όπου υπάρχει άμεση απειλή για την ζωή του ασθενούς και η επείγουσα υπερηχογραφία αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας. Τέτοιες παθολογίες είναι οι ακόλουθες:

1. οξύ αορτικό σύνδρομο- διαχωρισμός της θωρακικής αορτής
2. οξεία δυσλειτουργία προσθετικών βαλβίδων
3. οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και μηχανικές επιπλοκές εμφράγματος
4. οξεία πνευμονική εμβολή
5. περικαρδιακή συλλογή με επιπωματισμό

Η κύρια ένδειξη εκτέλεσης διοισοφαγείου μελέτης στο Τμήμα Επείγοντων είναι κατά κύριο λόγο η προσέγγιση ασθενούς με οξύ αορτικό σύνδρομο ή οξεία δυσλειτουργία προσθετικής βαλβίδας (βασικά οξεία θρόμβωση), όπου κάθε καθυστέρηση στην διάγνωση είναι εξαιρετικά σημαντική για την λήψη αποφάσεων και κατά επέκταση την πρόγνωση του ασθενούς. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και οι μηχανικές επιπλοκές οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, η περικαρδιακή συλλογή με επιπωματισμό και η οξεία πνευμονική εμβολή αποτελούν επίσης καταστάσεις οι οποίες επηρεάζουν την ζωή, όμως συνήθως η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία είναι διαγνωστική και η διάγνωση βασίζεται και σε άλλα κριτήρια. Εν πάσει όμως περιπτώσει η διοισοφαγείος ηχοκαρδιογραφία αποτελεί πάντα μια

λύση, όταν η διαθωρακική δεν είναι διαγνωστική ή το ακουστικό παράθυρο είναι εξαιρετικά φτωχό.

Η εκτίμηση δομών που δεν ελέγχονται με την διαθωρακική μελέτη και η εκτέλεση μιας πλήρους μελέτης είναι επίσης επιθυμητοί στόχοι αλλά προϋποθέτουν τη μέγιστη ασφάλεια και την καλή ανοχή του ασθενούς. Υπάρχουν σχετικές οδηγίες (Guidelines) από την Ομάδα Εργασίας Υπερήχων της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (2,3,4). Σε όλες αυτές τις καταστάσεις που ήδη αναφέρθηκαν πριν από κάθε διοισοφαγείο μελέτη, θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος που απορρέει από το επιπρόσθετο stress της διενέργειας της διοισοφαγείου μελέτης σε σχέση με τα προσδωκόμενα διαγνωστικά ωφέλη. Έτσι είναι απαραίτητη η λήψη ιστορικού για ύπαρξη δυσκαταποσίας, γνωστής νόσου του οισοφάγου ή πρόσφατου γαστροοισοφαγικού χειρουργείου. Οι επιπλοκές του διοισοφαγείου σε εξειδικευμένα κέντρα είναι σπάνιες (5,6), με συχνότητα μικρότερη του 0,5% στο γενικό πληθυσμό (ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους), ποσοστό που αυξάνει ελαφρά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και φτάνει ως 1,7%. Αναλυτικότερα έχουν περιγραφεί:

- πρόκληση εμέτου και εισρόφηση σε μη νηστικούς ασθενείς
- τραυματισμός του οισοφάγου σε ασθενείς με όγκους
- εκκολπώματα ή στενώματα
- υπόταση ή υπέρταση
- ταχυκαρδία -παροδικός κολπικός πτερυγισμός και κολπική μαρμαρυγή.
- Λαρυγγόσπασμος
- τοπική αιμορραγία
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- επιπλοκές από την χορήγηση φαρμάκων (ξυλοκαΐνη, μιδαζολάμη, κλπ)

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται πριν την εξέταση για τη διαδικασία της εξέτασης, τους δυνητικούς κινδύνους καθώς και τα οφέλη. Ένας περιορι-

σμός για άμεση διενέργεια της διοισοφαγείου μελέτης στα Επείγοντα είναι ότι ο ασθενής δεν θα πρέπει να έχει λάβει τροφή ή υγρά για τουλάχιστον 4 ώρες πριν. Επίσης ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει νηστικός και για 2 ώρες μετά την εξέταση (λόγω της εφαρμογής τοπικής αναισθησίας). Δεν συνιστάται χρήση αντιβιοτικών σε ασθενείς με κίνδυνο για ενδοκαρδίτιδα αν και από πολλούς αμφισβητείται αυτό.

ΟΞΥΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

Ο διαχωρισμός της ανιούσης αορτής είναι κατάσταση απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και άμεση αντιμετώπιση. Συνήθως ο διαχωρισμός της ανιούσης αορτής συνοδεύεται από αιμοδυναμική αστάθεια λόγω πρόκλησης επιπωματισμού ή σημαντικής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας ή και οξέως εμφράγματος από διαχωρισμό που επεκτείνεται στο στόμιο στεφανιαίας αρτηρίας. Η θνητότητα του αυξάνει 1-2% κάθε ώρα μέχρι τις πρώτες 48 ώρες και ανέρχεται στο 70% μετά από μια εβδομάδα. Ακόμη και μετά από χειρουργική επέμβαση η θνητότητα μπορεί να ξεπερνά το 26%. Στόχος των απεικονιστικών τεχνικών είναι η άμεση επιβεβαίωση ή ο αποκλεισμός της διάγνωσης, ο καθορισμός της έκτασης της νόσου και η αναγνώριση της επικινδυνότητας ανάλογα με το προσβεβλημένο τμήμα της αορτής.

Η αξονική τομογραφία CT, η μαγνητική τομογραφία MRI και η διοισοφαγείος υπερηχογραφία (7) αποτελούν πολύ καλές απεικονιστικές τεχνικές για τη διάγνωση του διαχωρισμού με σχεδόν παρόμοιες επιδόσεις αναφορικά με την ευαισθησία και την ειδικότητά τους. Στην μελέτη IRAD (8,9) η διοισοφαγείος ηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη διαγνωστική μελέτη σε ασθενείς με υποψία διαχωρισμού στο 33% των περιπτώσεων, η CT στο 61%, η MRI μόλις στο 2% και η αγγειογραφία στο 4%. Ως δεύτερη διαγνωστική εξέταση η διοισοφαγείος ηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιήθηκε στο 56%, η CT στο 18%, η MRI στο 9% και η αγγειογραφία στο 17%. Από την μελέτη αυτή καταδείχθηκε ότι συνήθως επί υποψίας διαχωρισμού χρησιμοποιούνταν περίπου 1,8 μέθοδοι για την τεκμηρίωσή του. Ωστόσο, η διοισοφαγείος μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς άμεσα χωρίς να χρειάζεται να μετακινηθούν εξώ από καρδιολογικό περιβάλλον, απαιτεί ελάχιστο χρόνο και δίνει επαρκείς πληροφορίες για το περικάρδιο, την αορτική βαλβίδα και για τη συμμετοχή ή μη των στεφανιαίων αγγείων με ευαισθησία 86-100%, ειδικότητα 90-100% και αρνητική προγνωστική αξία 86-100%. Η Μαγνητική Αγγειογραφία Αορτής (10) παρότι φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη θε-

τική προγνωστική αξία η χρήση της περιορίζεται λόγω του χρόνου που απαιτεί η ολοκλήρωσή της, την απουσία διαθεσιμότητας σε όλα τα νοσοκομεία, την αδυναμία παρακολούθησης του ασθενή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και τη μη δυνατότητα χρήσης της σε ασθενείς με βηματοδότες ή απινιδωτές. Η Αγγειογραφία Αορτής με Αξονική Τομογραφία (CT angiography) έχει παρόμοια πλεονεκτήματα και περιορισμούς. Είναι γνωστό ότι το άπω τμήμα της ανιούσας και το εγγύς τμήμα του τόξου δεν απεικονίζεται πλήρως με την διοισοφαγεία υπερηχογραφία λόγω παρεμβολής της τραχείας και των βρόγχων. Αυτό αποτελεί συγκριτικό μειονέκτημα της διοισοφαγείου ηχοκαρδιογραφίας σε σχέση με τη CT και την MRI.

Ταξινόμηση αορτικού διαχωρισμού

Ο οξύς διακρίνεται από το χρόνιο διαχωρισμό με το κριτήριο του χρονικού όριου των 14 ημερών και με την τυχαία άνευ συμπτωμάτων αποκάλυψή του. Ωστόσο, πρόοδος του διαχωρισμού μπορεί να συμβεί και μετά τις 2 εβδομάδες. Η ταξινόμηση κατά Stanford περιλαμβάνει τον τύπο A, όπου ο διαχωρισμός προσβάλλει την ανιούσα αορτή και τον τύπο B όταν περιορίζεται στην κατιούσα. Η ταξινόμηση κατά De Bakey διαιρεί τον τύπο I όπου ο διαχωρισμός αρχίζει από την ανιούσα και περιλαμβάνει διάφορα τμήματα της κατιούσας, τον τύπο II, όπου ο διαχωρισμός περιορίζεται στην ανιούσα και τον τύπο III όπου ο διαχωρισμός αρχίζει μετά την έκφυση της αριστεράς υποκλειδίας και είτε περιορίζεται στη θωρακική κατιούσα αορτή (IIIA) ή επεκτείνεται στην κοιλιακή (IIIB). Μερικοί από τους ασθενείς με διαχωρισμό τύπου I (περίπου το 20%) είναι στην ουσία τύπου III (αρχή στην κατιούσα και ανάδρομη επέκταση στην ανιούσα) πληροφορία που σχετίζεται με τον χειρουργικό σχεδιασμό.

Η κατάταξη της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (11) βασίζεται στη μορφή εμφάνισης των οξέων αορτικών συνδρόμων και τα διακρίνει σε 5 τύπους: τον κλασσικό διαχωρισμό (τύπος 1), το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα (τύπος 2), εντοπισμένο διαχωρισμό (τύπος 3), το διαπιτραίνον έλκος (τύπος 4), τον ιατρογενή διαχωρισμό (τύπος 5). Το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα αποτελεί προάγγελο του κλασσικού διαχωρισμού (σε ποσοστό 29-48% των ενδοτοιχωματικών αιματωμάτων μετατρέπονται σε κλασσικό διαχωρισμό). Συνήθως οφείλεται σε ρήξη των vasa vasorum στο μέσο χιτώνα, η πρόγνωση θεωρείται ότι είναι ίδια με τον κλασσικό διαχωρισμό όπως και η αντιμετώπισή του, άρα η έγκαιρη διάγνωση είναι πολύ σημαντική.

Υπερηχογραφικά ευρήματα

Επί κλινικής υποψίας διαχωρισμού της αορτής οι στόχοι και τα ζητούμενα του διοισοφαγείου (12,13,14) είναι :

- επιβεβαίωση του διαχωρισμού ως διάγνωση: θέση, έκταση, ταξινόμηση
- εντοπισμός σημείων εισόδου –εξόδου τα οποία μπορεί να είναι πολλαπλά (με το χρώμα στο 78%-83% αναγνωρίζεται το σημείο εισόδου ενώ μόλις στο 20% το σημείο εξόδου)
- διάκριση αληθούς – ψευδούς αυλού
- εκτίμηση αριστεράς κοιλίας και αναγνώριση τμηματικών διαταραχών

Επίσης, είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν επιπλοκές του οξέος διαχωρισμού:

- ανεπάρκεια αορτής
- επέκταση διαχωρισμού σε στεφανιαίο αγγείο
- επιπωματισμός
- μερική ρήξη της αορτής εκδηλούμενη ως περιαορτική συλλογή

Οι κυριότερες προβολές για την απεικόνιση του διαχωρισμού είναι η επιμήκης τομή της αορτής στις 120 ο -140ο στο μέσο οισοφάγο, ενώ με απόσυρση στον άνω οισοφάγο στις 130 ο -150 ο απεικονίζεται στο μεγαλύτερο μήκος της η ανιούσα αορτή. Επιπλέον, σε αυτή την τομή είναι δυνατόν να απεικονισθεί το στόμιο της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και να γίνει εκτίμηση της αορτικής βαλβίδας. Δεύτερη σημαντική τομή είναι η εγκάρσια τομή της αορτικής βαλβίδας στο μέσο οισοφάγο στις 30 ο -50 ο, όπου γίνεται η αναγνώριση των στεφανιαίων αγγείων και η μορφολογία της αορτικής βαλβίδας. Η εγκάρσια και η επιμήκης τομή της ανιούσας αορτής και του αορτικού τόξου, με απόσυρση του μορφομετατροπέα, δίνουν πληροφορίες για την έκταση της νόσου και την εμπλοκή ή μη της αριστερής υποκλειδίας αρτηρίας. Τέλος, θα πρέπει πάντα να ελέγχεται η εγκάρσια και η επιμήκης προβολή της κατιούσας αορτής, από χαμηλά στο επίπεδο του διαφράγματος μέχρι την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου. Επιπρόσθετα, η διοισοφαγείος ηχοκαρδιογραφία μπορεί να δώσει πληροφορίες για την πρόγνωση των ασθενών. Η βατότητα του ψευδούς αυλού, η εύρεση περιαορτικού αιματώματος όπως και η παρουσία περικαρδιακής συλλογής ή επιπωματισμού αποτελούν δυσμενή προγνωστικά σημεία. Αντίθετα, η παρουσία θρομβωμένου ψευδούς αυλού και ο εντοπισμός του κρημνού μόνο στην ανιούσα αορτή αποτελούν ευμενή προγνωστικά σημεία.

Περιορισμός του διοισοφαγείου αποτελούν τα παράσιτα, τα οποία είναι δυνατόν να ληφθούν ως δι-

αχωρισμένος αυλός. Τα παράσιτα ή τεχνητά είναι ανακλάσεις από έντονα ηχογενείς πηγές. Μπορεί να σφειλονται σε: ασβέστωση της αορτής, διάταση αορτής, side lobe artifacts από βαλβίδα, καθετήρα Swan-Ganz, το τοίχωμα του αριστερού κόλπου. Επί παρουσίας «ιστίου» εντός του αυλού της αορτής η διαφορική διάγνωση μεταξύ αληθούς διαχωρισμού της αορτής και παρουσίας artifact βασίζεται στα κατωτέρω. Υπέρ artifact είναι:

- Καταγραφόμενη με το M-Mode κίνηση του «ιστίου» παράλληλα με το αορτικό τοίχωμα
- Πάχος ιστίου >2,5 χιλιοστά
- Όταν η γωνία που σχηματίζει το ιστίο με το αορτικό τοίχωμα είναι >85ο
- Καταγραφή παρόμοιων ταχυτήτων ροής στους δύο χώρους που χωρίζεται η αορτή από το ιστίο
- Όταν το ιστίο εκτείνεται πέραν των ορίων της αορτής
- Απουσία στροβιλώδους ροής σε ένα τουλάχιστον εκ των δύο χώρων που χωρίζεται η αορτή από το ιστίο και η απουσία θρόμβου.

Τα κριτήρια αυτά ανιχνεύουν αληθή διαχωρισμό με ευαισθησία >97% για την ανιούσα αορτή και >93% για την κατιούσα αορτή, ειδικότητα >68% για την ανιούσα αορτή και >100% για την κατιούσα αορτή.

Η διάκριση του αληθούς από τον ψευδή αυλό είναι δυνατή με βάση τα κάτωθι:

- Ο αληθής διατείνεται κατά την συστολή και συμπιέζεται κατά την διαστολή
- Ο ψευδής είναι συνήθως μεγαλύτερος και στους χρόνιους διαχωρισμούς έχει θρόμβο ή αυτόματο contrast.
- Με το έγχρωμο Doppler, χρώμα υπάρχει και στους δύο αυλούς, με διαφορετική όμως φορά. Στον αληθή αυλό υπάρχει συστολική πρόσωροή, ενώ στον ψευδή καθυστερημένη – κάνει peak αργότερα μέσα στον καρδιακό κύκλο – ακόμη και ανάστροφη ροή. Αυτό εξαρτάται από το μέγεθος της επικοινωνίας, όπου εάν είναι μεγάλη, η ροή στον ψευδή αυλό μπορεί να είναι όπως και στον αληθή. Η βατότητα του ψευδούς αυλού είναι κακό προγνωστικό σημείο.
- Το ιστίο εμφανίζει φασική κίνηση προς τον ψευδή αυλό κατά τη συστολή και προς τον αληθή στη διαστολή

Επιπλοκές Διαχωρισμού

Με την διοισοφαγείο ηχοκαρδιογραφία καταδεικνύονται πολύ καλά οι επιπλοκές του διαχωρισμού:

- Θρόμβωση αυλού, συνήθως του ψευδούς αυλού. Θρόμβος μπορεί να βρεθεί και στον αληθή αυλό. Πάχυνση του τοιχώματος >15mm είναι ενδεικτική διαχωρισμού και μπορεί να κάνει δύσκολη την αποκάλυψη του κρημνού. Η διαφορική διάγνωση ανευρύσματος κατιούσας και πλήρως θρομβωμένου ψευδούς αυλού μπορεί να είναι δύσκολη με την διοισοφαγείο ηχοκαρδιογραφία μερικές φορές. Περιοχές μη εντελώς θρομβωμένες, με αυτόματο contrast είναι υπερ του ψευδούς αυλού. Στην ανιούσα η παρουσία θρόμβου σημαίνει πάντα ψευδή αυλό.
- Εμπλοκή Στεφανιαίων Αγγείων. Χαρακτηρίζει το 10-20% των διαχωρισμών. Εξετάζεται συνήθως η ανατομική σχέση του διαχωρισμένου έσω χιτώνα με τα στεφανιαία στόμια, η επέκταση του διαχωρισμού με την απεικόνιση κρημνών του έσω χιτώνα εντός αυτών και ο βαθμός απόφραξης που μπορεί να προκληθεί με τον τρόπο αυτό. Αν δεν προϋπήρξε στεφανιαία νόσος μια τμηματική διαταραχή κινητικότητας της αριστεράς κοιλίας μπορεί να σημαίνει απόφραξη στεφανιαίων στομιών ή διαστολική σύμπτωση του αληθούς αυλού με αποτέλεσμα μειωμένη ροή αίματος στα στεφανιαία αγγεία. Η διοισοφαγείο ηχοκαρδιογραφία θεωρείται από πολλούς μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της στεφανιαίας ανατομίας επί διαχωρισμού, καθώς η στεφανιογραφία μάλλον καθυστερεί την επέμβαση.
- Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδος. Είναι συχνή στους εγγύς διαχωρισμούς (50-70%) και για τον σχεδιασμό της χειρουργικής επέμβασης έχουν εξαιρετική σημασία τόσο η βαρύτητα, που εκτιμάται ικανοποιητικά με την doppler ηχοκαρδιογραφία όσο και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που αποκαλύπτεται άψογα με την δισδιάστατη διοισοφαγείο ηχοκαρδιογραφία. Η ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδος επί διαχωρισμού συνήθως οφείλεται: α) σε διάταση του δακτυλίου και απώλεια συναρμογής των πτυχών, β) σε αιμάτωμα του δακτυλίου που παρεμποδίζει την σύγκλιση τους, γ) σε πρόπτωση αορτικής πτυχής λόγω απώλειας στήριξης της από τον αορτικό δακτύλιο και δ) σε πρόπτωση του διαχωρισμένου έσω χιτώνα στην περιοχή της βαλβίδας και του χώρου εξόδου.
- Επέκταση Διαχωρισμού στα αγγεία αορτικού τόξου. Ανίχνευση επέκτασης του διαχωρισμού στα μεγάλα αγγεία του αορτικού τόξου πολλές φορές

είναι δύσκολη με τη διοισοφαγείο ηχοκαρδιογραφία, λόγω της παρεμβολής της τραχείας και των βρόγχων. Ωστόσο, συχνά είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η αριστερή υποκλειδίου αριτηρία είτε από την εγκάρσια επιμήκη τομή του αορτικού τόξου είτε με ανάστροφη κατά τον έλεγχο της κατιούσας αορτής μέχρι το επίπεδο του αορτικού τόξου.

- Εξαγγείωση αίματος. Ηχοδιαγείς περιοχές γύρω από την αορτή μπορεί να σημαίνουν περιαορτική εμφάνιση αίματος, σημείο εξαιρετικά επείγον, ενδεικτικό περαιτέρω διεισδύσεως ή ρήξης του διαχωρισμού. Αν η ρήξη γίνει στο περικάρδιο μπορεί να προκληθεί επιπωματισμός, ενώ αν γίνει στον θώρακα αιμοθώρακας. Αν περιοριστεί από τον έξω αορτικό χιτώνα (adventitia) έχουμε ψευδοανεύρυσμα ή περιαορτικό αιμάτωμα.

ΟΞΕΙΑ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΩΝ ΒΑΛΒΙΔΩΝ

Η προσεκτική κλινική εξέταση και η διαθωρακική υπερηχογραφία αποτελούν την θεμελιώδη πρώτη προσέγγιση ασθενών με υποψία δυσλειτουργίας προσθετικής βαλβίδας στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Εξαιτίας όμως του γεγονότος ότι οι προσθετικές βαλβίδες, κυρίως οι μεταλλικές, λόγω της παραγόμενης "ακουστικής σκιάς" δεν απεικονίζονται με μεγάλη λεπτομέρεια με την διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία. Έτσι όταν ένας ασθενής με προσθετική βαλβίδα προσέρχεται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με συμπτωματολογία αιμοδυναμικής αστάθειας και δύσπνοιας και η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία θέτει την υποψία της δυσλειτουργίας της βαλβίδας, η διενέργεια διοισοφαγείου (15,16,17) μελέτης αποσαφηνίζει την ανατομία και ξεκαθαρίζει βασικά επείγοντα ερωτήματα:

- Επί "στενωτικής φυσιολογίας" ξεκαθαρίζεται αν υπάρχει ή όχι θρόμβωση της βαλβίδας ή εκβλάστηση ενδεικτική ενδοκαρδίτιδας
- Επί "φυσιολογίας ανεπάρκειας" αποσαφηνίζεται η ύπαρξη παραβαλβιδικής διαφυγής είτε λόγω ενδοκαρδίτιδας είτε λόγω κακής χειρουργικής τεχνικής και αποκόλλησης της βαλβίδας

Στην οξεία θρόμβωση της μεταλλικής βαλβίδας καταγράφεται ελαττωμένη κίνηση των δίσκων της βαλβίδας και υψηλή κλίση πίεσης. Πολλές φορές είναι δυνατή η απεικόνιση των θρόμβων ή των εκβλαστήσεων. Με το έγχρωμο Doppler αποσαφηνίζεται η απεικόνιση έκκεντρων παραβαλβιδικών jet ανεπάρκειας. Αυτά τα ερωτήματα είναι πολύ σημαντικά για την λήψη επειγόντων αποφάσεων. Έτσι επί οξείας θρόμβωσης της βαλβίδας, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπισθεί

επείγοντως είτε με θρομβόλυση είτε με επείγον χειρουργείο, ανάλογα με την αιμοδυναμική κατάσταση. Η χορήγηση θρομβόλυσης (18,19) έχει επιτυχή έκβαση στο 80% των περιπτώσεων αλλά έχει σχετικά υψηλό ποσοστό συστηματικών εμβολών (18%) και θνητότητα 15%. Αν υπάρχει εκβλάστηση ενδεικτική ενδοκαρδίτιδας θα πρέπει να αποφασισθεί αντιβιοτική αγωγή αρκετά πρώιμα προτού βγουν τα αποτελέσματα των αιμοκαλλιιεργειών και να εξετασθεί το ενδεχόμενο του επείγοντος χειρουργείου.

ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ

Πολλές φορές ασθενείς με οπισθοστερνικό άλγος και οξεία κυκλοφορική καταπληξία (shock) συνεπεία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, συνήθως με ανάσπαση του ST, προσέρχονται στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών. Φυσικά η αντιμετώπιση του καρδιογενούς shock περιλαμβάνει την ταχύτερη μεταφορά του ασθενούς στο Αιμοδυναμικό, για διενέργεια όσο το δυνατόν πιο εκτεταμένης επέμβασης επαναιμάτωσης με αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως υποβάλλονται σε μια διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη προτού μεταβούν στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο. Συνεπώς σε ασθενή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ή χωρίς καρδιογενές shock συνήθως δεν διενεργείται διοισοφάγιος μελέτη γιατί δεν επιτρέπεται καμμία αδικαιολόγητος καθυστέρηση. Εξάιρεση αποτελεί η περίπτωση που υπάρχει η υποψία του διαχωρισμού ως αίτιου του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Αντίθετα είναι δυνατόν να προσέλθει στο Τμήμα Επείγοντων ασθενής με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (λίγων ημερών) στον οποίο έχει ήδη διενεργηθεί πρωτογενής αγγειοπλαστική, με κυκλοφορική κατάρριψη. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να αποκλεισθεί κάποια μηχανική επιπλοκή συνεπεία του εμφράγματος.

Σε ασθενή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο όπου η ισχαιμία περιλαμβάνει >40% της μάζης της αρ. κοιλίας επέρχεται οξεία κυκλοφορική ανεπάρκεια. Η ηχοκαρδιογραφία αποτελεί την πιο αξιόπιστη, γρήγορη και προφανή μέθοδο, για την αναγνώριση των μηχανικών επιπλοκών του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, όπως η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η ρήξη του ελεύθερου τοιχώματος και το ψευδοανεύρυσμα και η οξεία ανεπάρκεια της μιτροειδούς.

ΡΗΞΗ ΜΕΣΟΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ

Η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος επιπλέκει

το 1-3% των οξέων εμφραγμάτων. Το ποσοστό αυτό έχει μειωθεί σημαντικά μετά την εφαρμογή πρώιμης επαναιμάτωσης, πρωτογενούς αγγειοπλαστικής ή θρομβόλυσης. Παράγοντες που συντελούν στη ρήξη είναι η προχωρημένη ηλικία, η υπέρταση, το γυναικείο φύλο. Εκδηλώνεται κλινικά με νέο φύσημα και αιμοδυναμική αστάθεια.

Μετά την κλινική εξέταση, το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα είναι η επόμενη μη επεμβατική διαγνωστική εξέταση σε αυτούς τους ασθενείς. Το σχετιζόμενο με το έμφραγμα έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος διαγιγνώσκεται από την ύπαρξη ενός ελλείματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με διαφυγή από τα αριστερά προς τα δεξιά. Το έλλειμμα εντοπίζεται πάντα στην περιοχή του λεπτυσμένου μυοκαρδίου, το οποίο μπορεί να έχει προηγουμένως καταδειχθεί ως δυσκινητικό ή ανευρυσματικό. Αν και η δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία μπορεί να αποκαλύψει το ρήγμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, το έγχρωμο Doppler αποτελεί την τεχνική η οποία βοηθά ουσιαστικά στην αποκάλυψη της επίκτητης αυτής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, προσδιορίζοντας με ακρίβεια την τοπογραφία της βλάβης. Η περιοχή του ελλείματος αναγνωρίζεται από την παρουσία στροβιλώδους ροής - aliasing. Πολλές φορές είναι σημαντική απλά η αναγνώριση στροβιλώδους ροής εντός της δεξιάς κοιλίας πλησίον του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Σε πρόσθιο έμφραγμα η ρήξη συμβαίνει συνήθως στο κορυφαίο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ενώ σε κατώτερο έμφραγμα στη βασική μοίρα αυτού. Μερικές φορές μια ρήξη του προσθιοκορυφαίου μεσοκοιλιακού διαφράγματος μπορεί να επεκτείνεται σε ρήξη του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Η ταχύτητα της μέγιστης ροής διαμέσου της ρήξης που υπολογίζεται με το συνεχές Doppler μπορεί αν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας. Με τον επιπρόσθετο αδρό υπολογισμό της παροχής δια της αορτής και της πνευμονικής, που γίνεται με το παλμικό Doppler, η ηχοκαρδιογραφία-Doppler υποκαθιστά τον δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Όταν η ρήξη εντοπίζεται στο βασικό τμήμα του διαφράγματος, τότε συνυπάρχει έμφραγμα δεξιάς κοιλίας, γεγονός που υποδηλώνει πτωχή πρόγνωση του ασθενούς.

ΡΗΞΗ ΕΛΕΥΘΕΡΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Η ρήξη του ελεύθερου τοιχώματος συμβαίνει στο 3% των ασθενών. Η ρήξη εκδηλώνεται αρχικά με επανεισβολή στηθάγχης και επάνοδο των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων, χωρίς όμως νέα άνοδο των

μυοκαρδιακών ενζύμων. Αν η ρήξη δεν "περιορισθεί" τότε η εξέλιξη είναι ταχύτατη με αιμοδυναμική κατάρρευση λόγω επιπωματισμού και ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό. Αντιθέτως αν η ρήξη δεν είναι πλήρης και περιορισθεί από το περισπλάχνιο πέταλο του περικαρδίου ή/και από σχηματισθέντα θρόμβο τότε δημιουργείται το "ψευδοανεύρυσμα".

Με τη διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία η ρήξη του ελεύθερου τοιχώματος αναγνωρίζεται ως περικαρδιακή συλλογή η οποία είτε δεν προϋπήρχε είτε αυξάνει σε μέγεθος με ή χωρίς Doppler χαρακτηριστικά καρδιακού επιπωματισμού. Ακόμη και με την διοισοφαγείο ηχοκαρδιογραφία το σημείο της ρήξης μπορεί να μην καταδεικνύεται σαφώς, όμως η περιοχή του σχηματισθέντος θρόμβου και η αντίστοιχη πάχυνση του περικαρδίου είναι σημεία που μπορούν να προσδιορίσουν περίπου την τοπογραφία της παθοφυσιολογίας. Επιπροσθέτως η έγχρωμη απεικόνιση της ροής και η ηχοκαρδιογραφία αντίθεσης με χορήγηση είτε σκιαγραφικού παράγοντα είτε φουσαλλιδίων μπορούν να τεκμηριώσουν την διάγνωση και να βοηθήσουν στην αναγνώριση της θέσης της ρήξης. Η παρουσία περικαρδιακής συλλογής μόνο δεν είναι επαρκής για τη διάγνωση της ρήξης του ελεύθερου τοιχώματος γιατί η περικαρδιακή συλλογή είναι συχνή μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

ΟΞΕΙΑ ΑΝΕΠΆΡΚΕΙΑ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου αποτελεί μηχανική επιπλοκή η οποία εκδηλώνεται με νέο συστολικό φύσημα και αιμοδυναμική αστάθεια. Είναι χαρακτηριστικό ότι δεν οφείλεται πάντα σε "έκπτυξη μυοκαρδίου" (myocardial expansion), αλλά και σε άλλα αίτια. Η αιτιολογία της οξείας ανεπάρκειας της μιτροειδούς είναι:

1. Εν μέρει καταστροφή της μιτροειδικής συσκευής συνεπεία της "έκπτυξης του μυοκαρδίου" (myocardial expansion), ήτοι δηλαδή ρήξη θηλοειδούς μυός ή σπάνια και ρήξη τενοντίων χορδών.
2. Διαταραχή του ανατομικού "προσανατολισμού και της γεωμετρίας" της βαλβίδος λόγω συνολικής ή τοπικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (remodeling).
3. Δυσλειτουργία των θηλοειδών μυών, συνήθως συνεπεία ισχαιμίας ή/και νέκρωσης
4. Οξεία εγκατάσταση προσθίας συστολικής κίνησης της μιτροειδούς βαλβίδας λόγω αντιρροπιστικής υπερδυναμικής κινητικότητας του προσθίου και του κατώτερου-πλαγίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.

ας.

Η ρήξη θηλοειδούς μυός είναι η πιο σοβαρή επιπλοκή σχετικά με τη μιτροειδή. Ο τυπικός ασθενής έχει συνήθως ένα μικρό έμφρακτο στην κατανομή τη δεξιάς ή της περισπωμένης στεφανιαίας. Επειδή ο οπισθοπλάγιος θηλοειδής μυς αιματώνεται από μία μόνο στεφανιαία αρτηρία, την δεξιά ή την περισπώμενη αρτηρία, η ρήξη του είναι συχνότερη και για το λόγο αυτό το jet της ανεπάρκειας πορεύεται προς το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Αντίθετα ο προσθιοπλάγιος θηλοειδής μυς έχει διπλή αιμάτωση (από τον πρόσθιο κατιόντα και την περισπώμενη ή την δεξιά στεφανιαία αρτηρία) και η ρήξη του είναι σπάνια, όταν όμως υπάρχει συνήθως συνοδεύεται από εκτεταμένο έμφραγμα, χαμηλό κλάσμα εξώθησης και σημαντική στεφανιαία νόσο (νόσος τριών αγγείων ή/και στελέχους).

Η πλήρης αποκοπή του σώματος του θηλοειδούς μυός είναι σπάνια και οδηγεί σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, κυκλοφοριακή κατάρριψη και θάνατο. Συχνότερα συμβαίνει ρήξη της κεφαλής του θηλοειδούς μυός. Διαπιστώνεται κινούμενη μάζα που προσφύεται μέσω των τενοντίων χορδών στη μιτροειδική γλώχινα, η οποία λαμβάνει χώρα ελεύθερα στη συστολή εντός του αριστερού κόλπου, ενώ στη διαστολή, εντός της αριστερής κοιλίας. Ιδιαίτερα με τη διοισοφαγείο ηχοκαρδιογραφία μπορεί να διαπιστωθεί μερική ρήξη θηλοειδούς μυός η οποία απεικονίζεται ως «ρωγμή» στον θηλοειδή μυ, ενώ άλλες φορές πάλι μπορεί να απεικονιστεί το κολόβωμα του εναπομείναντος θηλοειδούς μυός.

Σε αμφίβολες περιπτώσεις, με την χρήση της διοισοφαγείου ηχοκαρδιογραφίας καταδεικνύεται σαφώς η αιτιολογία της οξείας ανεπάρκειας της μιτροειδούς, γεγονός σημαντικό για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Αν για παράδειγμα πρόκειται για ρήξη θηλοειδούς μυός, τότε απαιτείται επείγουσα καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση για διόρθωση της βαλβίδος. Αν όμως πρόκειται για δυσλειτουργία θηλοειδούς μυός με ή χωρίς διάταση του δακτυλίου, τότε απαιτείται φαρμακευτική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας και επέμβαση επαναιμάτωσης (αναλόγως αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Αν τέλος πρόκειται για προσθία συστολική κίνηση της μιτροειδούς τότε απαιτείται χορήγηση υγρών, β αναστολείς και αποφυγή ινοτρόπων (αγωγή αντίθετη από αυτή της καρδιακής ανεπάρκειας που ελαττώνει τον όγκο της αριστερής κοιλίας).

ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

Η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής βασίζεται σε

συγκεκριμένο αλγόριθμο στον οποίο σημαντική θέση κατέχει η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία, όπου καταδεικνύεται αύξηση των διαστάσεων της δεξιάς κοιλίας και της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Τα υπερηχογραφικά και DOPPLER ευρήματα κατά την οξεία αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων είναι τα εξής:

- αύξηση της πνευμονικής πίεσεως
- αύξηση του μεγέθους της δεξιάς κοιλίας (μέχρι και διπλασιασμού)
- επιπέδωση και παράδοξη κινητικότητα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος
- υποκινησία του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας
- Ο υπολογισμός της πνευμονικής πίεσεως γίνεται με βάση την εξίσωση Bernoulli από τη μέγιστη ταχύτητα της ανεπάρκειας της τριγλώχινος βαλβίδος
- Η ανεπάρκεια τριγλώχινος ανιχνεύεται στο 90% των περιπτώσεων

Συνήθως η διοισοφάγιος ηχοκαρδιογραφία δεν είναι απαραίτητη για την διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Σε αμφίβολες περιπτώσεις όμως, είναι δυνατή με την διοισοφάγιο ηχοκαρδιογραφία η απεικόνιση της διάτασης της πνευμονικής αρτηρίας ή και των κλάδων αυτής, ενδεχομένως και θρόμβου εντός αυτών.

Αντιθέτως σε ασθενή με αιμοδυναμική αστάθεια όπου διαπιστώνεται με την διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία διάταση της δεξιάς κοιλίας, η διοισοφάγιος μελέτη αποκλείει άλλα αίτια διάτασης της δεξιάς κοιλίας όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία, sinus venosus, δυσπλαστική δεξιά κοιλία, κ.α. Έτσι συμβάλλει σημαντικά στην διάγνωση της πνευμονικής εμβολής και στην εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας.

ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ ΜΕ ΕΠΙΠΩΜΑΤΙΣΜΟ

Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα αναδεικνύει εύκολα την ύπαρξη περικαρδιακής συλλογής. Η διάγνωση όμως του επιπωματισμού είναι βασικά κλινική, ενώ η ηχοκαρδιογραφία λειτουργεί συνεπικουρικά στην διάγνωση. Τέτοια ηχοκαρδιογραφικά σημεία είναι:

- Διαστολική συμπίεση της δεξιάς κοιλίας (εμμένουσα κίνηση προς τα έσω του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας).
- Διαστολική και πρωτοσυστολική συμπίεση του δεξιού κόλπου
- Σημαντική διάταση της κάτω κοίλης φλέβας
- Ελάττωση της πρωτοδιαστολικής ταχύτητας της διαμυροειδικής ροής πάνω από 40% κατά την εισπνοή

- Ελάττωση της πρωτοδιαστολικής ταχύτητας της διατριγλωχινικής ροής πάνω από 40% κατά την εκπνοή

Η διοισοφάγιος ηχοκαρδιογραφία μπορεί σπάνια να συμβάλλει στην διάγνωση του επιπωματισμού, συνήθως σε περιπτώσεις ασθενών με εξαιρετικά φτωχά ακουστικά παράθυρα, τραύματα θώρακος, διασωλήνωση, κλπ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Daniel WG, Mugge A. Transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1995; 332: 1268-1279.
2. F.A. Flachskampf, L. Badano, W.G. Daniel, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010 *European Journal of Echocardiography* 2010; 11: 557-576.
3. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 893-905.
4. Nihoyannopoulos P, Fox K, Fraser A, et al. On behalf of the Laboratory Accreditation Committee of the EAE laboratory standards and accreditation. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 79-87.
5. Cote G, Denault A. Transoesophageal echocardiography-related complications. *Can J Anaesth* 2008; 55: 622-647.
6. Jenssen C, Faiss S, Numberg D. Complications of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided interventions—results of a survey among German centers. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1177-1184.
7. Sommer T, Fehske W, Holzknacht N, et al. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology* 1996; 199: 347-352.
8. Eagle KA. Current management of aortic dissection—data from the International Registry for Aortic Dissection (IRAD). *Eur Soc Cardiol* 1999; 3278.
9. Hagan P, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The international registry of acute aortic dissection. New insights into and old disease. *JAMA* 2000; 283: 897-903.
10. Shiga T, Wajima Z, Apfel C, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1350-1356.

11. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the task force on aortic dissection. European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1642-1681.
12. Erbel R, Engberding R, Daniel W, et al. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *Lancet* 1989; 1: 457-461.
13. Meredith EL, Masani ND. Echocardiography in the emergency assessment of acute aortic syndromes. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 131-139.
14. Pepi M, Campodonico J, Galli C, et al. Rapid diagnosis and management of thoracic aortic dissection and intramural haematoma: a prospective study of advantages of multiplane vs biplane transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 72-79.
15. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C, et al. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1410-1417.
16. Dzavik V, Cohen G, Chan KL. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of prosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1829-1833.
17. Hurrell DG, Schaff HV, Tajik A. Thrombolytic therapy for obstruction of mechanical prosthetic valves. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 605-613.
18. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1521-1526.
19. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 77-84.

Ο ρόλος του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο

Σ Μεταξά¹, Σ Κουλούρης²

¹Ειδικευόμενη Ιατρός, ²Επιμελητής Α'
Α' Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:
Σπυρίδων Κουλούρης
Τηλ.: 2132041490
E-mail: spyridon.koulouris@gmail.com

Η εργασία υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διεύρυνση του είδους και της πολυπλοκότητας των επεμβάσεων που πραγματοποιούνται σήμερα στο αιμοδυναμικό εργαστήριο καθιστούν επιτακτική την ανάγκη ακριβούς και ασφαλούς απεικόνισης των καρδιακών δομών. Η ακτινοσκόπηση που χρησιμοποιείται κλασικά στην επεμβατική καρδιολογία εμπεριέχει κινδύνους από την χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και την έκθεση θεραπευόμενου και θεράποντος στην ακτινοβολία. Αυτό το γεγονός σε συνδυασμό με την εξέλιξη της τεχνολογίας των υπερήχων τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησαν στην εισαγωγή του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος (TEE) στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Το TEE και η πρόσφατη του εξέλιξη σε 3D-TEE με την εισαγωγή νέου μορφομετατροπέα προσφέρει ακριβή απεικόνιση της μορφολογίας των καρδιακών δομών, των ενδοκαρδιακών καθετήρων και των συσκευών σε πραγματικό χρόνο και σε 3 διαστάσεις. Η χρήση του κατά τη διάρκεια σύγκλεισης ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ASD) ή ανοικτού ωοειδούς τρήματος (PFO), διαδερμικής διαφλέβιας βαλβιδοπλαστικής της μιτροειδούς (PTMA), διαδερμικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας (TAVI) και ηλεκτροφυσιολογικών επεμβάσεων φαίνεται ότι προσφέρει γρήγορη και σαφή απόδοση της παθολογικής ανατομίας, βελτιώνει την απόδοση της απεικόνισης και τον προσανατολισμό του επεμβατικού επιλύοντα προβλήματα που προκύπτουν κατά την επέμβαση. Συγκεκριμένα το 3D-TEE σε ASD και PFO επιτρέπει αφενός την σαφή εκτίμηση του μεγέθους και της μορφολογίας του ελλείματος (στο ASD τα επαρκή όρια για την ασφαλή έκπτυξη της συσκευής) ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο μέγεθος συσκευής και αφετέρου την ασφαλή καθοδήγηση του επεμβατικού στην προώθηση καθετήρων και συσκευών, με αποτέλεσμα την έκπτυξη της συσκευής σε θέση χωρίς υπολειπόμενη διαφυγή. Στην PTMA που πραγματοποιείται με τοποθέτηση Viacor συσκευής στον στεφανιαίο κόλπο (λόγω γειτονίας με μιτροειδική συσκευή προκαλείται μετακίνηση οπίσθιας γλωχίνας μιτροειδούς και αποκαθίσταται η ανεπάρκεια) ή με άμεση σύγκλειση γλωχίνων της μιτροειδούς (συσκευή MitraClip), το 3D-TEE προσφέρει απεικόνιση της μιτροειδούς βαλβίδας και των παρακείμενων δομών, βελτιστοποίηση στην τοποθέτηση των συσκευών και αποφυγή ανεπάρκειας της βαλβίδας. Καθοριστικός είναι ο ρόλος του 3D-TEE και στην TAVI κατά την οποία εκτιμάται και επιλέγεται η καλύτερη δυνατή θέση της νέας βαλβίδας ώστε να αποφευχθεί τοποθέτηση εντός της κοιλότητας της αριστεράς κοιλίας (που περιορίζει την μετακίνηση της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς) ή στο χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας (που συνοδεύεται από ανεπάρκεια της βαλβίδας). Επιπλέον το 3D-TEE αποδεικνύεται χρήσιμο στις ηλεκτροφυσιολογικές επεμβάσεις κατά τις οποίες επιτρέπει ασφαλή διακολπική προσπέλαση και απεικόνιση ανατομικών δομών όπως οι κόλποι και οι πνευμονικές φλέβες, επιβεβαιώνει την θέση κατάλυσης και εκτιμά το μέγεθος βλάβης κατά την κατάλυση ή άλλες επιπλοκές όπως στένωση πνευμονικών φλεβών, θρομβοεμβολικά επεισόδια, διάτρηση με επιπωματισμό ή κολποισοφαγικό συρίγγιο. Πολύπλοκες και πολύωρες επεμβάσεις όπως αυτές της κατάλυσης κοιλιακών

ταχυκαρδιών μπορούν να διευκολυθούν από συστήματα όπως το CARTO αλλά και το 3D-TEE κατά την αντιμετώπιση κοιλιακών ταχυκαρδιών επιτρέποντας τον ακριβή εντοπισμό μεθοριακής ζώνης στα όρια ουλής. Καθώς η τεχνολογία εξελίσσεται η επεμβατική καρδιολογία διευκολύνεται από νεότερες απεικονιστικές μεθόδους (όπως το 3D-TEE και το ενδοκαρδιακό υπερηχοκαρδιογράφημα) για την περιγραφή συγγενών, επίκτητων και μετεγχειρητικών ανωμαλιών και το αιμοδυναμικό εργαστήριο περιγράφεται πλέον στην βιβλιογραφία ως «υβριδικό εργαστήριο» εξαιτίας της ανάγκης για πλήρη εξοπλισμό και συνεργασία υποειδικοτήτων που θα εξασφαλίσουν ασφαλείς και επιτυχείς πολύπλοκες διαδερμικές επεμβάσεις. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 83-84, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: τρισδιάστατο ηχοκαρδιογράφημα, διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, διαδερμική διαφλέβια βαλβιδοπλαστική μιτροειδούς βαλβίδας, διακολπική προσπέλαση

Η συμβολή της διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφίας στην κλινική πράξη: Στο Χειρουργείο

Ε Γ Ρούσκα

Επιμελήτρια Β', Β' Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041466

E-mail: rouskamed@hotmail.com

SUMMARY

ROUSKA E. Intraoperative transesophageal echocardiography. Intraoperative transesophageal echocardiography has become an integral component of modern cardiac surgery. It is one of the fastest growing areas of echocardiography. The indications have recently been re-evaluated, resulting in recognition of the ubiquitous benefit in patients undergoing cardiac surgery, and recognition of the value in non-cardiac surgery and critical care also. The purpose of intraoperative transesophageal echocardiography is to confirm and refine the preoperative diagnosis, detect new or unsuspected pathology, adjust the anaesthetic and surgical plan, and assess the results of surgical intervention, ensuring that patients leave the operating room in the best possible condition. To establish a successful program, it is important to follow guidelines for training as well as having a systematic approach to the evaluation of each one of cardiac surgical patient. Real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography (RT-3D-TEE) represents a novel clinical and intuitively educational perioperative cardiovascular imaging modality. Depending on the institution, intraoperative TEE examinations are performed by either cardiologists or anesthesiologists. Regardless of medical background, physicians providing this service should have specialized training and experience in the field. It is becoming rapidly more apparent that TEE will remain a vital component of the perioperative management of cardiac surgical patients due to its usefulness both as a diagnostic tool and a monitor of cardiac performance. As new surgical procedures appear they often require the assistance of intraoperative echo for immediate assessments of the results. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 85-100, 2012.**

Key words: intraoperative transesophageal echocardiography, Usefulness, Indications, RT-3D-TEE

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Διεγχειρητική διοισοφαγεία ηχοκαρδιογραφία αποτελεί πλέον στις ημέρες μας αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής καρδιοχειρουργικής πράξης. Οι ενδείξεις έχουν πρόσφατα επαναξιολογηθεί, με αποτέλεσμα την εδραίωση της προσφοράς της όχι μόνο προς όφελος των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, αλλά και αυτών που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, καθώς και στη Μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι σκοποί της διεγχειρητικής διοισοφαγείας ηχοκαρδιογραφίας είναι: να επιβεβαιώσει την προεγχειρητική διάγνωση και να εντοπίσει νέες ή ανυποψίαστες παθολογικές οντότητες που μπορεί να αλλάξουν το χειρουργικό πλάνο, να βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων που αφορούν τον σχεδιασμό της επέμβασης από πλευράς χειρουργού, να αποτελέσει διεγχειρητικό monitoring και να βοηθήσει τον αναισθησιολόγο στο χειρισμό του αρρώστου να βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων και να αυξήσει την αποτελεσματικότητα μιας επέμβασης καθοδηγώντας τους χειρουργικούς αλλά και τους αναισθησιολογικούς χειρισμούς, να επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης, διασφαλίζοντας τέλος ότι οι ασθενείς αφήνουν το χειρουργείο στην καλύτερη δυνατή κατάσταση. Για την μεγίστη απόδοση της προσφοράς της στον καρδιοχειρουργικό ασθενή

βασικής σημασίας είναι η συστηματική προσέγγιση του κάθε ασθενούς βάσει των κατευθυντηρίων γραμμών καθώς και η σωστή εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού που ασχολείται. Το σε πραγματικό χρόνο διοισοφαγείο ηχοκαρδιογράφημα 3-διαστάσεων (RT-3D-TEE) αποτελεί μια νέα εξέλιξη η οποία είναι δημοφιλής στην χειρουργική κοινότητα καθώς είναι μία πιο προσφιλής γλώσσα ανάμεσα σε χειρουργό και υπερηχογραφοειστή. Αναλόγως του κέντρου, οι διεγχειρητικές εξετάσεις TEE εκτελούνται είτε από καρδιολόγους είτε από αναισθησιολόγους. Ανεξαρτήτως ειδικότητας, οι γιατροί που παρέχουν την υπηρεσία αυτή θα πρέπει να έχουν εξειδίκευση και μεγάλη εμπειρία στον τομέα αυτό. Η Διεγχειρητική διοισοφαγεία ηχοκαρδιογραφία, λόγω της χρησιμότητάς της τόσο ως διαγνωστικού εργαλείου όσο και σαν μέσου ελέγχου της αποτελεσματικότητας των χειρουργικών επεμβάσεων, αποτελεί αναντικατάστατη βοήθεια χειρουργού και αναισθησιολόγου. Οι νέες τάσεις και μέθοδοι στην καρδιοχειρουργική πρακτική βασίζονται σε αυτήν και κάνουν την ύπαρξή της απαραίτητη μέσα στα χειρουργεία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 85-100, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: διεγχειρητική διοισοφαγεία ηχοκαρδιογραφία, χρησιμότητα, ενδείξεις, σε πραγματικό χρόνο 3 διαστάσεων διοισοφαγείο ηχοκαρδιογράφημα

Abbreviations: AML: Anterior Mitral Valve Leaflet, ASE: American Society of Echocardiography, BSE: British Society of Echocardiography, SAM: Systolic Anterior Motion, SCA: Society of Cardiovascular Anesthetists, EAE: European Society of Echocardiography, EAUS: Epiaortic Ultrasound, EGD: Esophagogastroduodenoscopy, ESVI: End Systolic Volume Index, CPB: Cardio Pulmonary Bypass, EF: Ejection Fraction, IABP: Intra Aortic Ballon Pump, HOCM: Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy, LAD: Left Anterior Descending (artery), LCX: Left Circumflex (artery), LV: Left Ventricle, LV Compliance, LVEDD: Left Ventricle End-Diastolic Diameter, LVEDA: Left Ventricle End-Diastolic Area, LVEDP: Left Ventricle End-Diastolic Pressure, LVEDV: Left Ventricle End-Diastolic Volume, LVEF: Left Ventricle Ejection Fraction, MR: Mitral Regurgitation, MRI: Magnetic Resonance Imaging, OPCAB: Off Pump CABG, PAC: Pulmonary Artery Catheter, RCA: Right Coronary Artery, STJ: Sinotubular Junction, TEE: Transesophageal Echo, TDI: Tissue Doppler Imaging

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιεγχειρητική διοισοφαγεία ηχοκαρδιογραφία είναι ένας από τους πλέον γρήγορα και εντυπωσιακά αναπτυσσόμενους τομείς της σύγχρονης ηχοκαρδιογραφίας.

Στόχος της σύγχρονης καρδιολογικής και καρδιοαναισθησιολογικής κοινότητας είναι η ευρύτερη δυνατή εφαρμογή της τεχνικής, με την εκπαίδευση όλων των νέων συναδέλφων, προκειμένου να αναβαθμιστεί η παροχή υπηρεσιών στον χειρουργικό ασθενή με σκοπό το βέλτιστο τελικό αποτέλεσμα.

Στην ερώτηση «Τι είναι η περιεγχειρητική διοισοφαγεία ηχοκαρδιογραφία για την Καρδιοχειρουργική: μία μόδα που θα ξεπεραστεί ή μία κλασική και θεμελιώδης πράξης φροντίδας;» οι S.K.Sherman και S.Gelman από το Harvard Medical School της Βοστώνης απαντούν κάθιστα σε editorial του 2002, ότι «η διοισοφαγεία ηχοκαρδιογραφία είναι και θα παραμείνει ζωτικής σημασίας μέρος της περιεγχειρητικής φροντίδας του καρδιοχειρουργικού αρρώστου, λόγω της διπλής χρησιμότητάς της ταυτόχρονα σαν διαγνωστικού μέσου αλλά και σαν μέσου παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας» (1).

Με τη μέγιστη τεχνολογική επανάσταση στις αρχές

του 1990 η περιεγχειρητική διοισοφαγεία ηχοκαρδιογραφία ξεκινά να εντυπωσιάζει τους πάντες με τα όσα έχει να προσφέρει, και από τις αρχές του 2000 η πραγματικότητα είναι ότι ξεπερνά τα όρια των ακαδημαϊκών ιατρικών κέντρων και θεωρείται μέρος της καθημερινής διεγχειρητικής ρουτίνας στα περισσότερα καρδιοχειρουργικά κέντρα του κόσμου. Σε λιγότερο από δύο δεκαετίες κατάφερε να γίνει αναπόσπαστο μέρος της Καρδιοχειρουργικής πράξης, με θεαματικά αποτελέσματα τόσο στην άμεση διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο, όσο και στην απώτερη κλινική εξέλιξη του καρδιοχειρουργικού αρρώστου.

Με την ανάπτυξη της 3-D Ηχοκαρδιογραφίας, πολλοί ερευνητές έχουν διερευνήσει την ολοένα και αυξανόμενη αξία της στη διεγχειρητική εκτίμηση βαλβιδικών βλαβών.

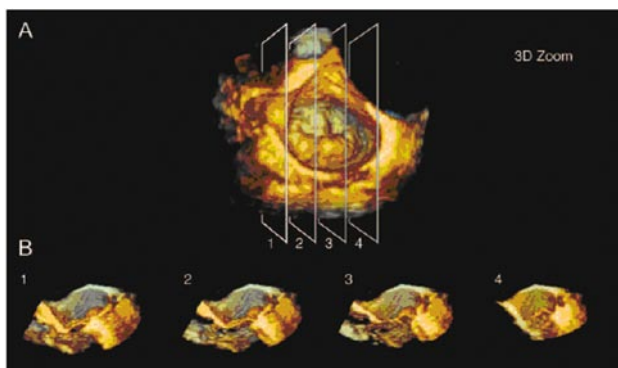
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ 3-D

Το σε πραγματικό χρόνο 3-διαστάσεων διοισοφαγείο υπερηχοκαρδιογράφημα (RT-3D-TEE) αποτελεί μια νέα περιεγχειρητική απεικονιστική μέθοδο, η οποία έχει ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη. Αποτελεί προσφιλή απεικονιστική προσέγγιση

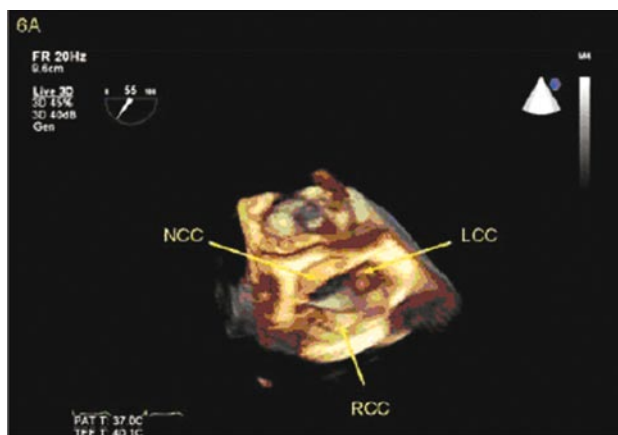
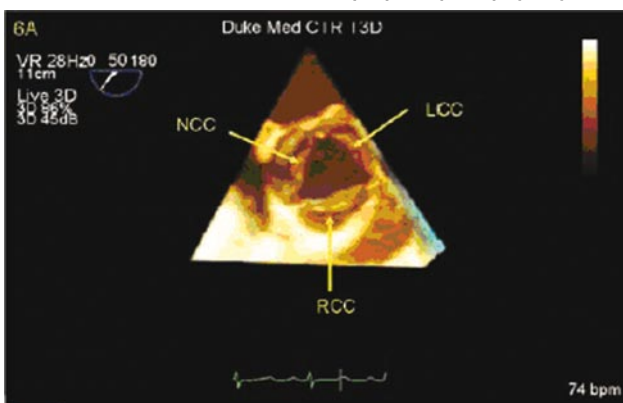
στον Καρδιοχειρουργό. Ειδικότερα στη νοσολογία της Μιτροειδούς έχει επιδείξει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στην αναγνώριση της παθολογίας, ακριβή περιγραφή των scallops των γλωχίνων της βαλβίδας (Εικόνες 1, 2) και ακριβέστερο υπολογισμό της μιτροειδικής ανεπάρκειας από το 2-D. (Εικόνα 3) Επίσης επιτρέπει την απεικόνιση της Μιτροειδούς σε σχέση με τις περιβάλλουσες δομές, πράγμα που βοηθά στην αποφυγή του SAM μετά από επιδιόρθωση της βαλβίδας. Γενικότερα αποτελεί κοινή διάλεκτο μεταξύ Καρδιοχειρουργού και Υπερηχοκαρδιογραφίστα, γεγονός που προάγει το κλινικό αποτέλεσμα προς όφελος του ασθενούς. (2,3,4,5,6)

Οι H.P.Kühl και P.Hanrath χαρακτηρίζουν την περιεγχειρητική διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία σαν ένα «νέο παράθυρο στην καρδιά, του οποίου η κλίμακα επιτυχίας είναι εντυπωσιακή» (7).

Εικόνα 1. A-3-D zoom απεικόνιση της μιτροειδούς βαλβίδας από τον αριστερό κόλπο, Β. Cropping που «κόβει» τις γλωχίνες της μιτροειδούς σε διαφορετικά πλάνα. Το κάθε πλάνο μπορεί να περιστραφεί κατάλληλα



Εικόνα 2. 3-D zoom απεικόνιση της αορτικής βαλβίδας



Εικόνα 3. Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Μια σειρά 3-D zoom απεικονίσεων της μιτροειδούς βαλβίδας από τον αριστερό κόλπο με τον προσανατολισμό του χειρουργού. Α. Φυσιολογική μιτροειδής βαλβίδα, Β. Πρόπτωση / κυματισμός της οπίσθιας γλωχίνας (P2), C. Tethered MV γλωχίνες σε ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια



Τα αρχικά practice guidelines (κατευθυντήριες οδηγίες) του 1996 από ASA/SCA, αναθεωρούνται το 2003 από ASE/SCA και κατηγοριοποιούνται σε κατηγορίες I, IIα, IIβ και III αναλόγως της χρησιμότητας/αποτελεσματικότητας της μεθόδου με βάση τα υποστηρικτικά αποδεικτικά μέχρι τότε στοιχεία ή τη γνώμη των ειδικών ότι η τεχνολογία αυτή βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα.

Στο 2008 όμως στο 11ο διεθνές Συνέδριο των Καρδιοανααισθησιολόγων (Σεπτ. 2008) κατοχυρώνεται ότι στην καθημερινή κλινική πράξη δεν μπορούν να υπάρχουν ενδείξεις κατηγορίας II ή III, γιατί οποιαδήποτε κλινική οντότητα διεγχειρητικά μπορεί να μετατραπεί σε ένδειξη κατηγορίας I, λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας.

Επομένως διατυπώνεται επίσημα για πρώτη φορά η άποψη ότι δεν υπάρχει λόγος να μη χρησιμοποιείται η διεγχειρητική ηχοκαρδιογραφία σαν ρουτίνα στα χειρουργεία Καρδιάς.

Τα αναθεωρημένα guidelines του 2010 αφορούν στις Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις καθώς και στις επεμβάσεις Θωρακικής Αορτής. Στις παραπάνω περιλαμβάνονται και οι πρόσφατα αναπτυσσόμενες "Catheter-Based Intracardiac Procedures". (Εικόνα 4) Επίσης αναφέρονται στο ρόλο της διεγχειρητικής ηχοκαρδιογραφίας σε μη Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας καθώς και στις αντενδείξεις της Διοισοφαγίας Ηχοκαρδιογραφίας. (Πίνακας 1).

ΣΤΟΧΟΙ

Η σύγχρονη Περιεγχειρητική Ηχοκαρδιογραφία υπηρετεί πολλούς σκοπούς:

- α) Επιβεβαιώνει και αποσαφηνίζει την προεγχειρητική διάγνωση
- β) Δύναται να εντοπίσει νέα ή μη διαγνωσθείσα παθολογία
- β) Λειτουργεί σαν διεγχειρητικό monitoring.
- γ) Βοηθά στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων και αυξάνει την αποτελεσματικότητα μιας επέμβασης καθοδηγώντας τους χειρουργικούς αλλά και τους αναισθησιολογικούς χειρισμούς
- δ) Τέλος, εκτιμά και επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα του χειρουργείου.

Εικόνα 4. Σύγκλιση μεσοκολπικού ελλείμματος με «ομπρέλα»

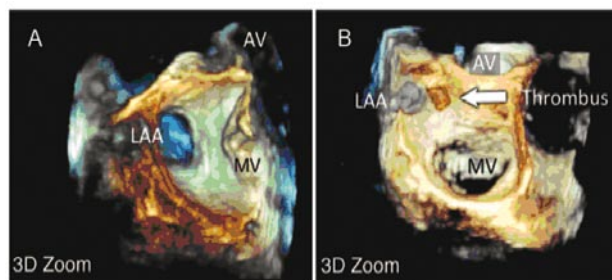


ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

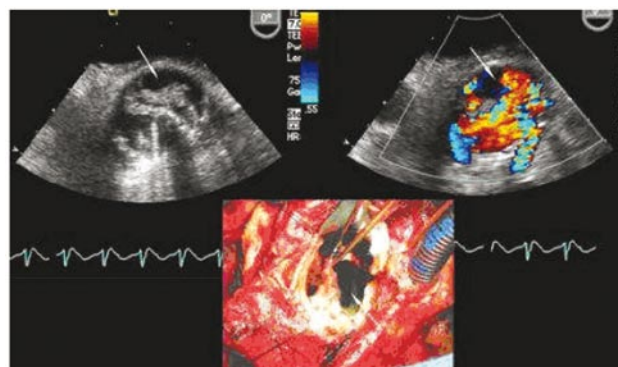
Είναι σημαντικό να γίνεται σαν ρουτίνα αναλυτική και πλήρης προεγχειρητική μελέτη.

Νέα ευρήματα, όπως η εύρεση ανοιχτού ωοειδούς τρήματος, ενδοκαρδιακές μάζες ή τυχόν θρόμβοι (Εικόνες 5, 6), ανωμαλίες βαλβίδων και αορτική αθηροσκλήρυνση, μπορούν ν' αλλάξουν το πλάνο μιας εγχείρησης. Επίσης λειτουργεί σαν μέτρο σύγκρισης για τη μετεγχειρητική κατάσταση και φυσικά αυξάνει την εμπειρία του ιατρού που το κάνει ή των νέων προσώπων που εκπαιδεύονται σ' αυτό.

Εικόνα 5. Ωτίο αριστερού κόλπου. Α. 3-D zoom απεικόνιση χωρίς θρόμβο, Β. 3-D zoom απεικόνιση με θρόμβο



Εικόνα 6. Περιαορτικό απόστημα το οποίο διέφυγε της προσοχής στο διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα και διαγνώστηκε στο διοισοφαγείο



Επίσης παρέχει ακριβείς μετρήσεις ανάλογα με το είδος της εγχείρησης (όπως θα περιγραφεί λεπτομερώς παρακάτω), που θα βοηθήσουν το χειρουργό να κάνει το πλάνο της επέμβασης και να αποφασίσει τον τρόπο προσέγγισης.

ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

α) **Λειτουργεί σαν διεγχειρητικό monitoring** (TEE έναντι PAC ή LVEDD vs PCWP/CVP).

Τα πλεονεκτήματα υπολογισμού του προφορτίου από το TEE σε σύγκριση με τα δεδομένα του PAC

(Pulmonary Artery Catheter) είναι πολλά (8). Για τον υπολογισμό αυτό χρησιμοποιείται η μέτρηση της τελοδιαστολικής επιφάνειας της αριστερής κοιλίας (LVEDA) στη διαγαστρική τομή της καρδιάς, στο βραχύ άξονα και στο επίπεδο των θηλοειδών μυών. Περιεχειρητικά η LVEDA λειτουργεί σαν οδηγός του «optimal LV filling».

Ειδικότερα στην περίπτωση της ελαττωμένης LV compliance το ΤΕΕ παρέχει πληροφορίες επάνω στο «preload reserve volume» (=το σημείο στο οποίο η περαιτέρω χορήγηση υγρών έχει σαν αποτέλεσμα τη δυσανάλογη αύξηση της LVEDP χωρίς αύξηση του LVEDV), τις οποίες ο PAC δεν μπορεί να δώσει. Γνωρίζουμε όλοι ότι σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία η LVEDP είναι ευθέως συσχετιζόμενη με LVEDV. Κλινικά όμως, σε ασθενείς με ελαττωμένη LV compliance, η σχέση μεταξύ πίεσης-όγκου είναι δύσκολο να αποφασιστεί – ειδικά σε ισχαιμία ή επιπωματισμό (9). Η εκτίμηση λοιπόν του κοιλιακού όγκου για υπολογισμό του προφορτίου είναι ανώτερη των μετρήσεων πίεσως ακριβώς εξαιτίας της σημαντικής παρεμβολής της κοιλιακής compliance. Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται σ' αυτή τη σχέση, όπως η μεταβαλλόμενη compliance σε ισχαιμία, σε διέγερση με ινότροπα ή αλλαγές των πιέσεων του ενδοθωρακικού όγκου (10).

ΤΥΠΙΚΑ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΡΑC ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΑΣΤΑΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2)

Η ισχαιμία της Αριστερής Κοιλίας καθώς και οι παθήσεις της Αορτικής και Μιτροειδούς βαλβίδας είναι γνωστές αιτίες περιορισμού της ακρίβειας του ΡΑC. Η υπερτροφία της Αριστερής Κοιλίας είναι άλλη μία αιτία που μεγιστοποιεί την αξία του ΤΕΕ σαν καθοδηγού αιμοδυναμικών επεμβατικών κινήσεων.

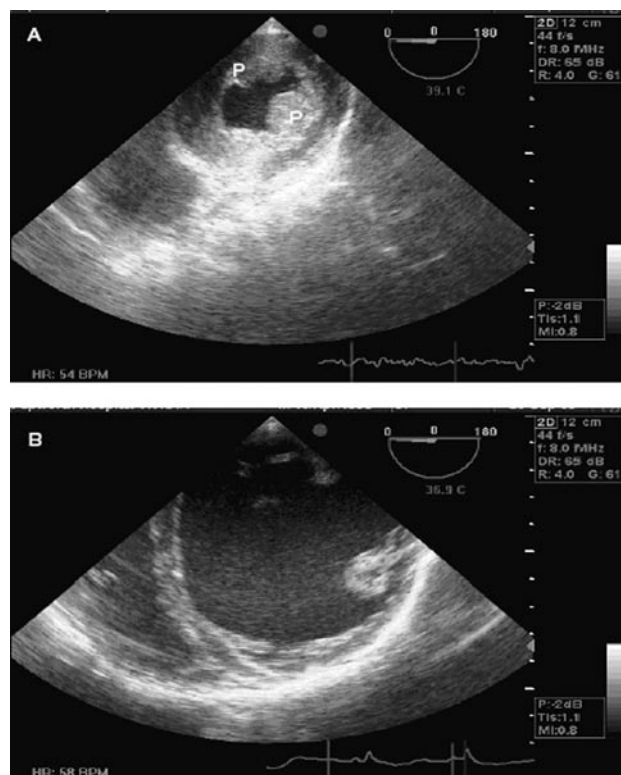
Πίνακας 2. Τυπικά ηχωκαρδιογραφικά ευρήματα και ευρήματα από καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς

	TOE	PAC				
		Contractility	EDA	ESA	FAC	CI
Hypovolemia	Vigorous	↓	↓	↔	↓	↓
Reduced LV compliance	Vigorous	↓	↓	↔	↓	↑
Low SVR	Vigorous	↔	↓	↑	↑	↔
Systolic Dysfunction	Vigorous	↑	↑	↓	↓	↑

CI=cardiac index, EDA=end diastolic area, ESA=end systolic area, FAC=fractional area change, PAWP=pulmonary artery wedge pressure, SVR=systemic vascular resistance

Στην κλινική πράξη σε χειρουργικούς αρρώστους, που έχουν συνοδό πνευμονική υπέρταση, η χορήγηση υγρών πρέπει να γίνεται με βάση την εκτίμηση της LVEDA (11) (Εικόνα 7).

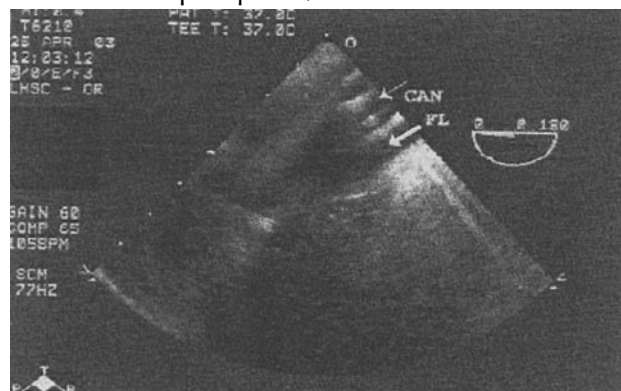
Εικόνα 7. Αιτίες υπότασης. Α. Μικρή και άδεια αριστερά κοιλία στην οποία οι θηλοειδείς μύες συμπλησάζονται μεταξύ τους, Β. Διατεταμένη αριστερά κοιλία σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια



β) Γίνεται οδηγός για την τοποθέτηση κανουλών

Το ΤΕΕ μπορεί να είναι εξαιρετικός οδηγός κατά τη διάρκεια του κανουλαρίσματος της αορτής, της άνω κοίλης φλέβας, της κάτω κοίλης φλέβας και του στεφανιαίου κόλπου κατά τη διάρκεια κλασσικών ή ελάχιστα επεμβατικών (minimally invasive) εγχειρήσεων (Εικόνα 8).

Εικόνα 8. Αορτικό τόξο στον επιμήκη άξονα. Αορτικός διαχωρισμός. (Το λεπτό βέλος δείχνει την αρτηριακή κάνουλα. Το παχύ βέλος δείχνει τον ψευδή αυλό)

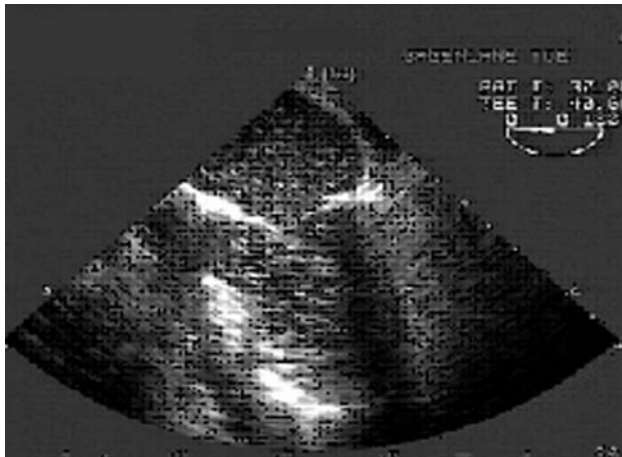


γ) Ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο εμβολής από αέρα

Η κατακράτηση αέρα μέσα στην καρδιά ή στις πνευμονικές φλέβες είναι κάτι συνηθισμένο κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων ανοιχτής καρδιάς. Αυτός ο κατακρατούμενος αέρας μπορεί να γίνει αιτία εμβολής στη συστηματική κυκλοφορία όταν επιχειρείται απογαλακτισμός από την εξωσωματική κυκλοφορία.

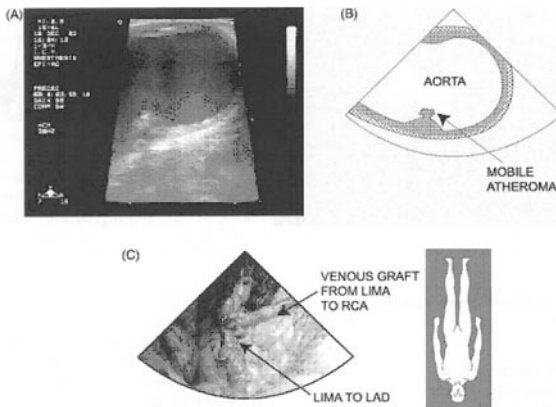
Το TEE είναι εξαιρετικό μέσο παρακολούθησης του de-airing της καρδιάς και σύμβουλος του χειρουργού για περαιτέρω ενέργειες (π.χ. prolonged venting) εάν αυτό απαιτείται (Εικόνα 9).

Εικόνα 9. Απαέρωση (De-airing) καρδιακών κοιλοτήτων



δ) Καθοδηγεί τους χειρουργικούς χειρισμούς για καλύτερα αποτελέσματα (Εικόνα 10)

Εικόνα 10. Κινητό αθήρωμα στην ανιούσα αορτή



ε) Βοηθά στον απογαλακτισμό από την εξωσωματική κυκλοφορία (weaning)

ΑΜΕΣΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

α) Εκτιμά άμεσα το χειρουργικό αποτέλεσμα, το οποίο είναι εξίσου σημαντικό είτε πρόκειται για εγχειρήσεις βαλβίδων, είτε για CABG

β) Παρέχει νέες πληροφορίες

γ) Είναι σε θέση να αλλάξει το μετεγχειρητικό χειρισμό του αρρώστου σε ένα εντυπωσιακό ποσοστό 66% κατά τον Khandheria από τη Mayo Clinic (Euroecho 9 - Florence)-Μετεγχειρητικό monitoring

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΣΤΗ ΜΕΘ

Σε ποσοστό 64% των υποτασικών, υποστηριζόμενων από μηχανικό αερισμό ασθενών το διαθωρακικό υπερηχογράφημα δεν βοηθά στη λήψη διαγνωστικών Εικόναόνων (12). Αντίθετα, το διοισοφαγίο ηχοκαρδιογράφημα παρέχει ικανοποιητικές Εικόναόνες σε ποσοστό που φτάνει το 97%.

Οι άμεσες ενδείξεις για TEE στην ICU αφορούν σε:

α) Αιμοδυναμική αστάθεια (50% ασθενών με οξύ πνευμονικό οίδημα έχουν φυσιολογική συστολική λειτουργία!),

β) Υποψία ενδοκαρδίτιδας,

γ) Αορτικό διαχωρισμό,

δ) Πηγή εμβόλων και σε μικρότερο ποσοστό άλλες καταστάσεις όπως: εκτίμηση προσθετικών βαλβίδων, υποψία shunt σε υποξαιμικούς αρρώστους, follow-up ενδοκαρδίτιδας κλπ.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η αλληλοσυμπλήρωση των δεδομένων από TEE-PAC καλύπτει όλο το φάσμα κλινικών πληροφοριών που χρειάζεται ο ιατρός που κάνει το management του αρρώστου.

Ξεχωριστή βοήθεια παρέχει το TEE στη σωστή τοποθέτηση της ενδοαορτικής αντλίας (IABP) παρακολουθώντας το άκρο του καθετήρα στην Κατιούσα Αορτή.

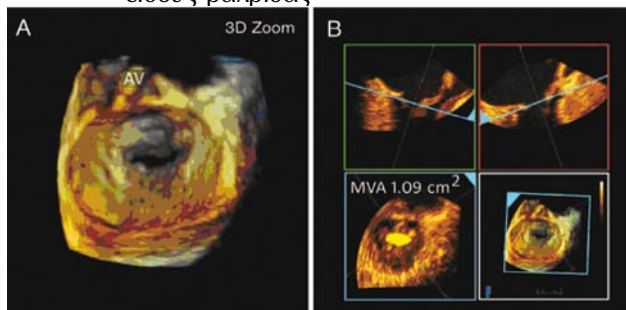
Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΑΣ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΩΝ ΒΑΛΒΙΔΩΝ

Το ποσοστό επιπολασμού σημαντικής βαλβιδικής πάθησης σε ασθενείς άνω των 75 ετών υπερβαίνει το 13% και συνηθέστερα αφορά σε ανεπάρκεια Μιτροειδούς βαλβίδας. (13)

Ο σκοπός του διεγχειρητικού TEE είναι να διευκρινίσει την ανωμαλία κατασκευής, να διευκρινίσει το μηχανισμό δυσλειτουργίας και κατόπιν να εκτιμήσει το βαθμό στένωσης ή ανεπάρκειας (Εικόνα 11). Αξίζει να τονιστεί ότι η διεγχειρητική εκτίμηση διαφέρει από την προεγχειρητική εκτίμηση μιας βαλβιδοπάθειας στο γεγονός ότι διεγχειρητικά επικεντρωνόμαστε στο μηχανισμό περισσότερο απ' ότι στην εκτίμηση της σοβαρότητας, η οποία μπορεί να υποεκτιμηθεί μέσα στο χειρουργείο εξαιτίας των αιμοδυναμικών αλλαγών που

συμβαίνουν στους αναισθητοποιημένους αρρώστους. Επιπρόσθετα, η καρδιακή λειτουργικότητα πρέπει ενδελεχώς να εκτιμηθεί πριν ξεκινήσει το χειρουργείο.

Εικόνα 11. 3-D zoom απεικόνιση στενώσεως της μιτροειδούς βαλβίδας



Μετεγχειρητικά η προσοχή εστιάζεται σε καλή λειτουργία της νέας ή επιδιορθωμένης βαλβίδας και τυχόν παραβαλβιδικές διαφυγές (Εικόνα 12). Θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί με τα gradients (peak και mean), τα οποία είναι δυνατόν προσωρινά να βρεθούν αυξημένα λόγω των αιμοδυναμικών αλλαγών και της υψηλής χορήγησης ινοτρόπων.

ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΑ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Το διεγχειρητικό TEE είναι αναπόσπαστο μέρος αυτής της χειρουργικής. Η εκτίμηση της παθολογίας της Μιτροειδούς βαλβίδας θα πρέπει να περιλαμβάνει προσεκτική ανάλυση όλων των τμημάτων της, που είναι ο μιτροειδικός δακτύλιος, η πρόσθια και οπίσθια γλωχίνα, η υποβαλβιδική συσκευή – χορδές και θηλοειδείς μύες – και η αριστερή κοιλία.

Ο Carpentier έχει κατατάξει τους μηχανισμούς της Μιτροειδικής ανεπάρκειας σε 3 groups:

- Normal leaflet motion – Φυσιολογική κινητικότητα γλωχίνων (διατατική μυοκαρδιοπάθεια, διάτρητη γλωχίνα)
- Excessive leaflet motion – Αυξημένη κινητικότητα γλωχίνων (πρόπτωση Μιτροειδούς, κυματίζουσα γλωχίνα) (Εικόνα 13)
- Restrictive leaflet motion – Μειωμένη κινητικότητα γλωχίνων (ρευματική νόσος, ισχαιμική νόσος)

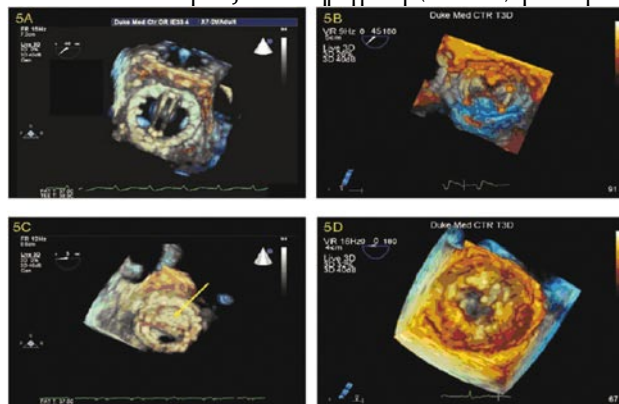
Οι καταστάσεις που ευνοούν την επιδιόρθωση έναντι της αντικατάστασης της βαλβίδας περιλαμβάνουν

- τη μυξωματώδη νόσο, ειδικά την πρόπτωση της οπίσθιας γλωχίνας, (Εικόνα 14)
- την ισχαιμικής αιτιολογίας μιτροειδοπάθεια.

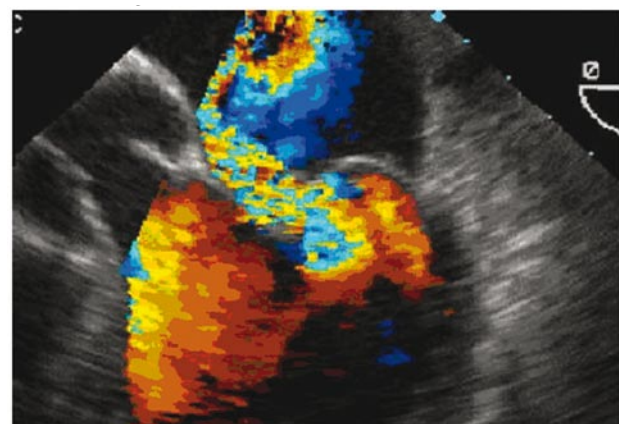
Η επιδιόρθωση της οπίσθιας γλωχίνας είναι συνήθως, της πρόσθιας απαιτεί δυσκολότερες τεχνικές (14).

Εικόνα 12. Α. Δίφυλλη μηχανική πρόσθεση στη θέση

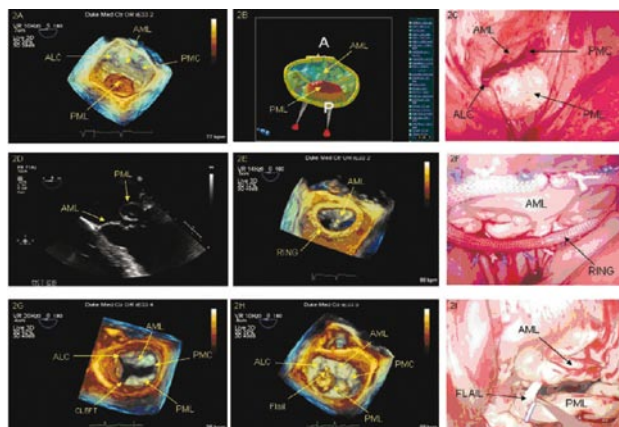
της μιτροειδούς βαλβίδας, Β. Σπληγιμένη (stended) βιολογική πρόσθεση στη θέση της μιτροειδούς βαλβίδας, C. Θρόμβωση μηχανικής πρόσθεσης στη θέση της μιτροειδούς βαλβίδας («κολλημένος» πρόσθιος δίσκος δίφυλλης μηχανικής πρόσθεσης), D. Εκβλαστήσεις σε σπληγιμένη (stended) βιολογική



Εικόνα 13. Κυματίζουσα γλωχίνα μιτροειδούς βαλβί-

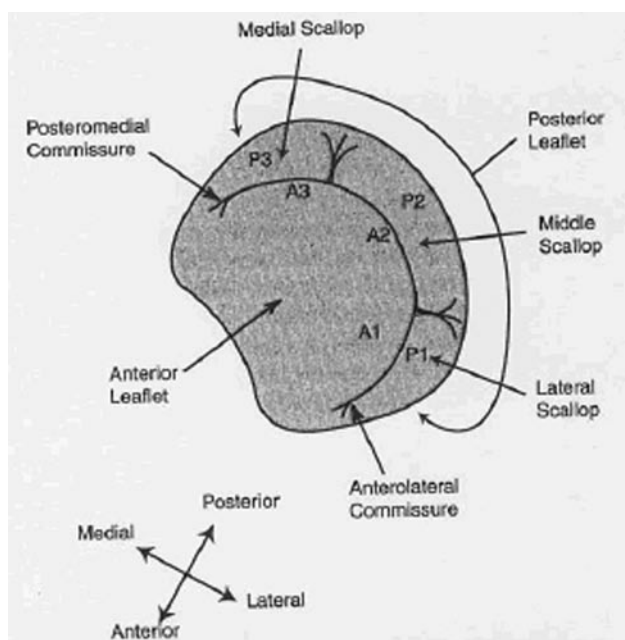


Εικόνα 14. 2D και 3D απεικόνιση της MV σε ασθενή με πρόπτωση του P2 τμήματος της οπίσθιας γλωχίνας της MV και σοβαρή ανεπάρκεια



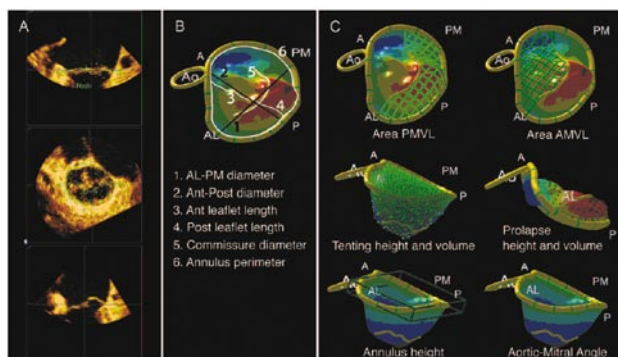
Η φριμπροελαστική εκφύλιση της βαλβίδας και η μυξωματώδους αιτιολογίας μιτροειδική ανεπάρκεια είναι οι πιο συνηθισμένες αιτίες για μεμονωμένη χειρουργική της μιτροειδούς. Η νέα εποχή σ' αυτή τη χειρουργική ξεκίνησε το 1980 με τον Carpenter, ο οποίος εισήγαγε μία τμηματική προσέγγιση για την εκτίμηση της νόσου και επέδειξε καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα με την επιδιόρθωση της βαλβίδας έναντι της αντικατάστασης (15) (Εικόνα 15).

Εικόνα 15. Ανατομία μιτροειδούς βαλβίδας κατά Carpenter



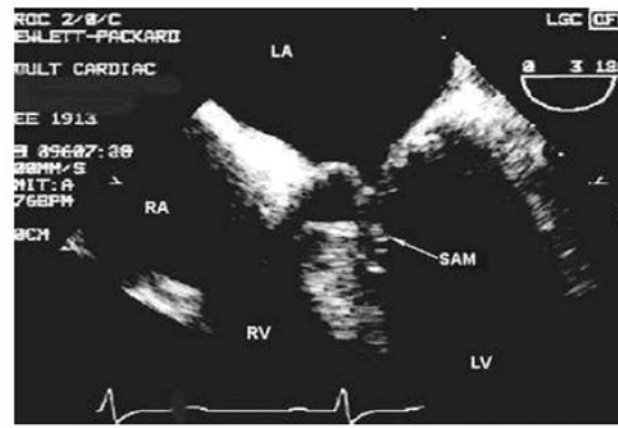
Προκειμένου να σχεδιαστεί το πλάνο της χειρουργικής επιδιόρθωσης της βαλβίδας, ο χειρουργός χρειάζεται να γνωρίζει λεπτομέρειες της ανατομίας και της λειτουργικότητας καθενός των τριών τμημάτων της πρόσθιας γλωχίνας (AML) και των αντίστοιχων της οπίσθιας γλωχίνας (PML). Μετρήσεις του μιτροειδικού δακτυλίου και της πρόσθιας γλωχίνας, εκτίμηση της υποβαλβιδικής συσκευής, τυχόν επασβέστωση, πληροφορίες για την Αριστερή Κοιλία, καθώς και πληροφορίες για το jet της ανεπάρκειας (μέγεθος - κατεύθυνση - βαθμός) είναι απαραίτητα στοιχεία πριν ξεκινήσει η επέμβαση (Εικόνα 16).

Εικόνα 16. MV models 3D μετρήσεις χρησιμοποιώντας το λογισμικό Q-Lab της Philips Medical Systems



Το μετεγχειρητικό TEE θα πρέπει να εστιαστεί σε πιθανή υπολειπόμενη ανεπάρκεια (residual MR) και πιθανό SAM (Systolic Anterior Motion) - ειδικά όταν το μήκος της AML ξεπερνά τα 35 mm (Εικόνα 17).

Εικόνα 17. Systolic Anterior Motion (SAM)



Στη ρευματικής αιτιολογίας μιτροειδική παθολογία η κυρίαρχη βλάβη είναι η στένωση. Η επιλογή της επέμβασης εξαρτάται από το βαθμό ανεπάρκειας της βαλβίδας και από το βαθμό επασβέστωσης στο δακτύλιο, τις γλωχίνες και την υποβαλβιδική συσκευή. Σε πολλές περιπτώσεις που η ανατομία βοηθά και δεν υπάρχει ανεπάρκεια ή επασβέστωση, εφαρμόζεται η διαδερμική κομισσουροτομή με μπαλόνι. Η καθοδήγηση από το Echo κρίνεται απαραίτητη σ' αυτού του είδους τις επεμβάσεις.

Μία συνηθισμένη αιτία μιτροειδοπάθειας είναι η **ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια** που προκαλεί διάταση του δακτυλίου και περιορισμό της οπίσθιας γλωχίνας. Ο βαθμός της ανεπάρκειας σε αναισθητοποιημένους ασθενείς μπορεί να υποεκτιμηθεί σημαντικά, γι' αυτό προκλητές αλλαγές των αιμοδυναμικών συνθηκών (π.χ. αύξηση του προφορτίου και του μεταφορτίου) πρέπει να γίνουν προκειμένου να υπάρξει σωστή αξιολόγηση. Υπάρχουν αντιφατικές απόψεις αλλά η πρόσφατη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η επιδιόρθω-

ση μιας μέτριας ανεπάρκειας μπορεί να ελαττώσει τη θνητότητα (16).

Το διεγχειρητικό ΤΕΕ είναι πολύ ακριβές και στο μηχανισμό της **ανεπάρκειας που προκαλείται από ενδοκαρδίτιδα** και επομένως έχει μεγάλη προγνωστική αξία για το αν η επιδιόρθωση είναι εφικτή ή η βαλβίδα χρειάζεται να αντικατασταθεί.

Τέλος, το ΤΕΕ βοηθά το χειρουργό ν' αποφασίσει τον πιο αποτελεσματικό τρόπο προσέγγισης της μιτροειδούς. Σε ασθενείς χωρίς σημαντική παθολογία της τριγλώχινας και με διατεταμένο αριστερό κόλπο, οι περισσότεροι χειρουργοί προσεγγίζουν τη μιτροειδή από τον αριστερό κόλπο. Σε ασθενείς όπου το μέγεθος του αριστερού κόλπου είναι φυσιολογικό και ειδικά όταν συνυπάρχει ανεπάρκεια τριγλώχινας, οι περισσότεροι προτιμούν την προσέγγιση από το δεξιό κόλπο, διά του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

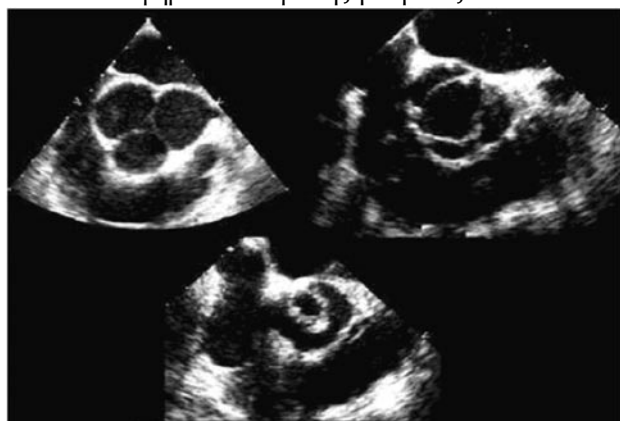
ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Το ΤΕΕ κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων Αορτικής βαλβίδας επιτρέπει στο χειρουργό να εκτιμήσει την ακριβή ανατομία της βαλβίδας, (Εικόνα 18) το μέγεθος του αορτικού δακτυλίου, τη σοβαρότητα της στένωσης και το βαθμό της αορτικής ανεπάρκειας που μπορεί να κρίνει απαγορευτική την ορθόδρομη χορήγηση καρδιοπληγίας.

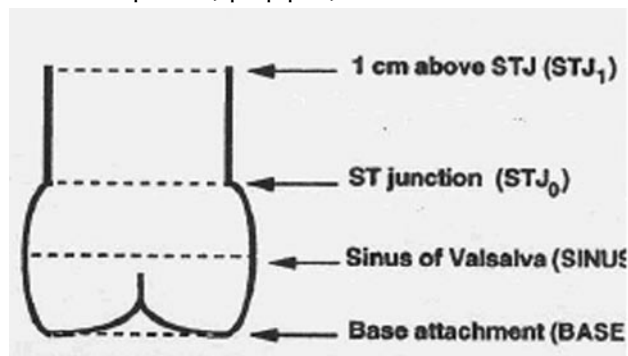
Σε περίπτωση μικρού αορτικού δακτυλίου αποφασίζεται εάν είναι απαραίτητη η διεύρυνσή του.

Γενικά δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την ανατομία όλης της αορτικής ρίζας και ειδικότερα της sinotubular junction (Εικόνα 19). Σε περίπτωση δυσαναλογίας μεταξύ αορτικής διαμέτρου και sinotubular junction διαμέτρου, αστήρικτη (stentless) βαλβίδα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, γιατί είναι σίγουρο ότι θα καταλήξει σε αορτική ανεπάρκεια.

Εικόνα 18. Αορτική βαλβίδα. Απεικόνιση διαφόρων τμημάτων αορτικής βαλβίδας



Εικόνα 19. Σχηματική παράσταση της αορτικής ρίζας και των επιπέδων στα οποία γίνονται οι βασικές μετρήσεις



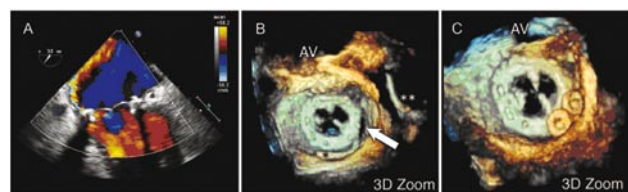
Οι μηχανισμοί Αορτικής ανεπάρκειας δύνανται να αφορούν σε:

- **ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΠΤΥΧΩΝ ΤΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ**
Περιορισμό της κινητικότητας των πτυχών (ρευματικής αιτιολογίας, εκφύλιση)
Πρόπτωση πτυχών (π.χ.δίπτυχη Αορτική βαλβίδα)
- **ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΡΙΖΑΣ**
Διάταση Αορτικού δακτυλίου: Δακτυλιοαορτική εκτασία
Αορτικός διαχωρισμός

Μετεγχειρητικά το ΤΕΕ επιβεβαιώνει τη σωστή τοποθέτηση της βαλβίδας και την καλή λειτουργία της. Προσεκτική πρέπει να είναι η επισκόπηση για τυχόν παραβαλβιδικές διαφυγές. (Εικόνα 20) Εξαιρετικά σημαντικό να επιβεβαιώσει κανείς την έλλειψη αορτικής ανεπάρκειας σε εμφύτευση ενός αορτικού ομοιομοσχεύματος ή μιας αστήρικτης βαλβίδας που σε αντίθεση με τις στηριγμένες (stented) βιοπροσθετικές και τις μηχανικές, μπορούν εύκολα να παραμορφωθούν κατά την τοποθέτησή τους.

Το ΤΕΕ παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη Χειρουργική της επιδιόρθωσης της αορτικής βαλβίδας. Ζωτικός ο ρόλος του και σε επεμβάσεις τύπου Yacoub και David.

Εικόνα 20. Παραβαλβιδική διαφυγή σε ασθενή με βιολογική πρόσθεση στην μιτροειδική θέση



Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΑΣ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

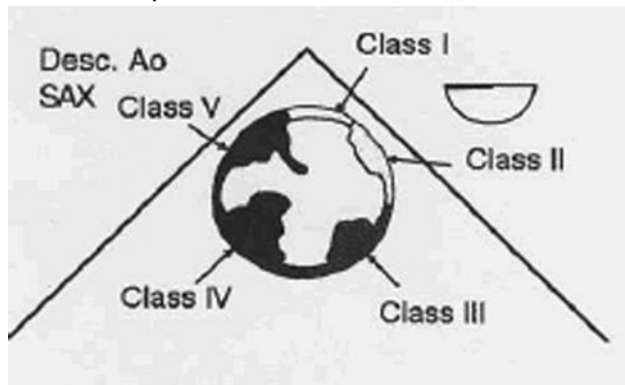
Εκτίμηση αθηρώματος/Η συμβολή της Επιαορτικής/Επικαρδιακής ηχοκαρδιογραφίας

Χειρισμοί, καννουλάρισμα και αποκλεισμός της αορτής κατά τη διάρκεια CABG, μπορούν να οδηγήσουν σε αποκόλληση αθηρωματικής πλάκας από την αορτή, με αποτέλεσμα την πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου. Ευρέως αποδεκτή είναι η ύπαρξη της αορτικής αθηροσκλήρυνσης σαν αιτίας πρόκλησης μετεγχειρητικού ή διεγχειρητικού εγκεφαλικού (επίσημα αναγνωρισμένα ποσοστά 2-7%).

Οι Baribeau & colleagues ανέφεραν ότι σε πάνω από 1.500 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε Επιαορτικό Scanning, το ποσοστό σοβαρής αθηρωματικής νόσου ήταν 8%, μέτριας αθηρωματικής νόσου 19%, ήπιας νόσου 57%, και καθόλου 16%. Τα αντίστοιχα ποσοστά εγκεφαλικού και θνητότητας ήταν 10% και 8% για σοβαρή νόσο, 3,5% και 6% για μέτρια, 2,5% και 3,6% για ήπια και 1,2% και 2,8% σε αρνητική νόσο.

Υπάρχουν διάφορες κατηγοριοποιήσεις της Αορτικής Αθηρωματικής Νόσου. (Εικόνα 21)

Εικόνα 21. Κατηγοριοποίησης αορτικής αθηρωματικής νόσου κατά Katz



Σύμφωνα με τον Katz (17):

Grade I: αντιπροσωπεύει αρνητική νόσο ή ελάχιστη πάχυνση,

Grade II: εκτεταμένη εσωτερική πάχυνση,

Grade III: άμισχο αθήρωμα,

Grade IV: προπύπτον (προεκβάλλον) αθήρωμα και

Grade V: κινητό αθήρωμα.

Ο Wareing συστήνει μία απλούστερη μεθοδολογία κατάταξης (18): Ήπια νόσος → τοπική πάχυνση < 3 mm, Μέτρια → τοπική πάχυνση από 3-5 mm και Σοβαρή → Όλα τα υπόλοιπα (πάχυνση > 5 mm, επασβεστώση, εξελκωμένη πλάκα, προπύπτον ή κινητό αθήρωμα).

Η πιθανότητα ύπαρξης σημαντικού βαθμού αθηρωματικής βλάβης είναι ισχυρά συνδεδεμένη με την ηλικία. Εκτίμηση του αορτικού αθηρώματος με συνδυασμό TEE και EAUS πρέπει να θεωρείται ρουτίνα σε όλους τους χειρουργικούς αρρώστους ηλικίας άνω των 70.

Πολλές μελέτες φέρουν την επιαορτική εφαρμογή να είναι σαφώς ανώτερη του TEE και της απευθείας ψηλαφητικής μεθόδου από το χειρουργό (19,20). Γνωρίζουμε όλοι ότι το TEE παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την έκταση της αθηροσκλήρυνσης στην εγγύς ανιούσα και κατιούσα αορτή. Δυστυχώς Εικόναόνες από σημαντικά τμήματα της ανιούσας αορτής και της αορτικής καμάρας περιορίζονται από την τραχεία και εδώ έρχεται να επιπροσθεθεί ο ρόλος της επιαορτικής/επικαρδιακής ηχοκαρδιογραφίας.

Στην ερώτηση «Μπορεί το επιαορτικό scanning να ελαττώσει τη συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης» οι Das & Dunning το 2004, απαντούν θετικά, αλλά αναφέρουν ότι σε ασθενείς με σοβαρή αθηροσκλήρυνση μόνον η απουσία χειρουργικών χειρισμών στην πάσχουσα περιοχή μπορεί να αποτρέψει την αύξηση στην πιθανότητα πρόκλησης εγκεφαλικού (21).

Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ελαχιστοποιήσουν τους πιθανούς κινδύνους πρόκλησης εγκεφαλικού όταν υπάρχει σοβαρού βαθμού αθηρωμάτωση στην ανιούσα αορτή. Η χρήση του διεγχειρητικού TEE ή EAUS, αναγνωρίζοντας τους ασθενείς με σημαντικό βαθμό αθηροσκλήρυνσης, παίζει πολλές φορές σημαντικό ρόλο σαν κριτήριο αλλαγής της απόφασης του Καρδιοχειρουργού από on pump σε off pump CABG, τεχνική που είναι συνδεδεμένη με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου, εγκεφαλικού και επιπλοκών (22).

Όταν κρίνεται απαραίτητη η σύνδεση με CPB και δεν μπορεί ν' αποφευχθεί το καννουλάρισμα της αορτής, προτιμώνται άλλες θέσεις (μηριαία ή μασχαλιαία αρτηρία).

Οι εγχειρήσεις Μιτροειδούς μπορούν να γίνουν με υποθερμικό ινιδισμό ("on cold fibrillatory arrest") χωρίς αποκλεισμό της αορτής, είτε με μέση στερνοτομή, είτε με δεξιά θωρακοτομή.

Ανάλογα προσαρμόζονται οι λοιπές επεμβάσεις.

Αορτικά ανευρύσματα και διαχωρισμός της θωρακικής αορτής

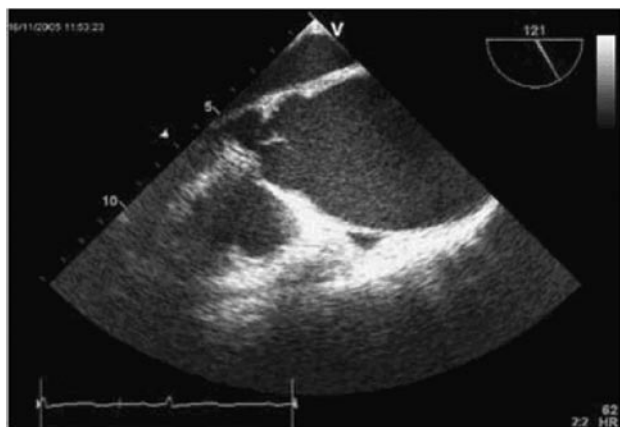
Οι Nienaber, et al συνέκριναν το TEE με MRI και

έδειξαν ότι και τα δύο είχαν ευαισθησία 100%. Η ειδικότητα όμως ήταν υψηλότερη για το ΤΕΕ και χαμηλότερη για την MRI. Το ΤΕΕ είχε το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι ήταν φορητό και μπορεί να γίνει διεγχειρητικά (23).

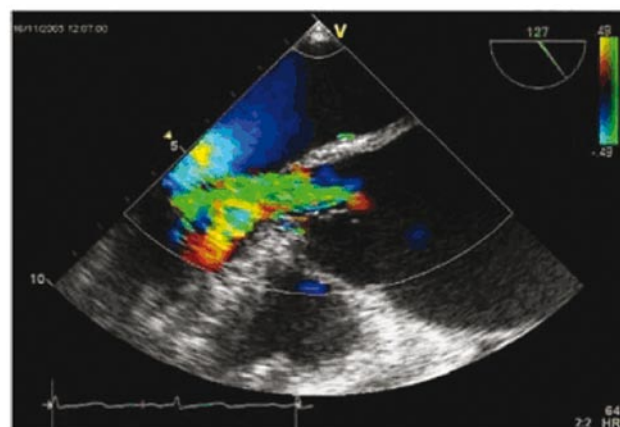
Οι Rizzo & colleagues ανέφεραν ότι αστραπιαία διάγνωση του αορτικού διαχωρισμού με ΤΕΕ και αποφυγή της αγγειογραφίας σαν ρουτίνα προάγει την επιβίωση, με επιτάχυνση της χειρουργικής επέμβασης και επομένως ελαχιστοποίηση του κινδύνου ρήξης της αορτής (24).

Το ΤΕΕ είναι σε θέση να προσδιορίσει και τυχόν ιατρογενείς διαχωρισμούς της ανιούσας αορτής κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων με αποτέλεσμα την έγκαιρη μέριμνα και το τελικό θετικό αποτέλεσμα για τον ασθενή. (Εικόνες 22,23,24)

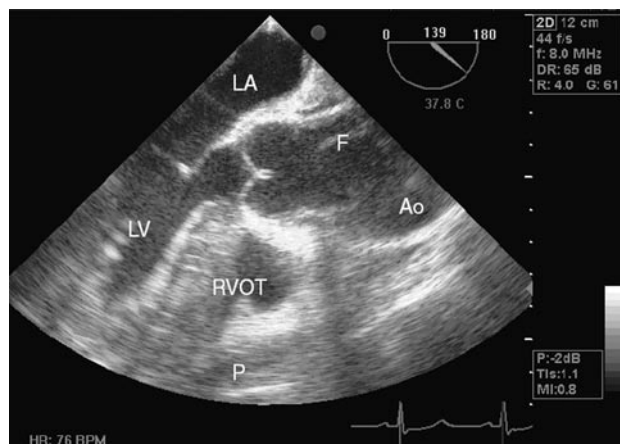
Εικόνα 22. Ανεύρυσμα Ανιούσης αορτής



Εικόνα 23. Ανεύρυσμα Ανιούσης αορτής. Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας



Εικόνα 24. Αορτικός διαχωρισμός τύπου Α. Ιστίο διαχωρισμού στην ανιούσα αορτή. Διάταση ανιούσης αορτής. Περικαρδιακή συλλογή



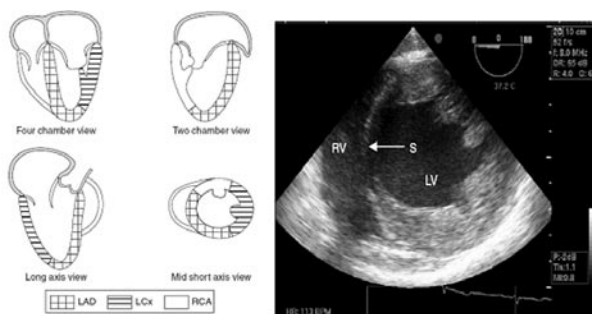
ΤΟ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΤΕΕ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

ΤΟ ΤΕΕ σαν monitor ισχαιμίας:

Οι καθιερωμένες λήψεις στις περισσότερες συστηματικές διοισοφαγικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τουλάχιστον τέσσερις απεικονάνοισεις της Αριστερής κοιλίας (LV). Η ονοματολογία των 17 ανατομικών μυοκαρδιακών τμημάτων της Αριστερής κοιλίας στη διοισοφαγιο ηχοκαρδιογραφία είναι σε συμφωνία και με τις άλλες απεικονάνοιστικές μεθόδους, όπως MRI, PET κλπ.

Απεικονίζοντας τις περιοχές αυτές μπορούμε να περιγράψουμε τις τμηματικές διαταραχές κινητικότητας τοιχωμάτων (RWMA), συνδέοντας τες με τα στεφανιαία αγγεία που τις αιματώνουν (Εικόνα 25).

Εικόνα 25. Διαγαστρική τομή κατά τον εγκάρσιο άξονα της αριστερής κοιλίας



Ειδικότερα η διαγαστρική SAX mid view της LV επιδεικνύει περιοχές του μυοκαρδίου που αιματώνονται ξεχωριστά από κάθε ένα και από τα τρία

στεφανιαία αγγεία της καρδιάς, είναι επομένως από τις πλέον χρήσιμες τομές για διεγχειρητικό monitoring ισχαιμίας.

Νέες τοπικές διαταραχές τμηματικής κινητικότητας μετά CPB μπορεί να υποδηλώνουν νέα ισχαιμία ή "myocardial stunning" εξαιτίας προϋπάρχουσας ισχαιμίας ή μη επαρκούς καρδιοπροστασίας. Επιπρόσθετα, η αποκάλυψη νέων τοπικών διαταραχών τμηματικής κινητικότητας κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την επέμβαση καθοδηγούν το χειρουργό στα αντίστοιχα συγκεκριμένα μοσχεύματα για επανεκτίμηση.

Πιθανή εμβολή των στεφανιαίων από αέρα μπορεί επίσης να προκαλέσει διαταραχές τμηματικής κινητικότητας (Η RCA υποφέρει συχνότερα λόγω της θέσης της).

Το monitoring της ολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και των τοπικών διαταραχών τμηματικής κινητικότητας είναι ακόμη πιο σημαντικό σε **εγχειρήσεις OPCAB**. Αιμοδυναμική επιβάρυνση κατά τη διάρκεια των χειρισμών πάνω στην καρδιά μπορεί να συμβεί δευτερογενώς από μείωση του προφορτίου, αλλαγές στην ανατομία και λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και παραμόρφωση των καρδιακών βαλβίδων. Η «real-time» εκτίμηση αυτών των παραμέτρων βοηθά το χειρουργό να προσαρμόσει κατάλληλα τη θέση της καρδιάς πριν ξεκινήσει την αρτηριοτομή στο στεφανιαίο αγγείο και επομένως πριν αναγκαστεί να κάνει μία αναστόμωση κάτω από "suboptimal" αιμοδυναμικές συνθήκες.

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Η αντιμετώπιση της ισχαιμικής αιτιολογίας μετρίου βαθμού μιτροειδικής ανεπάρκειας, κατά τη διάρκεια CABG, παραμένει αμφιλεγόμενο και επίμαχο και αξίζει ιδιαίτερη προσοχή. Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς στον αναισθητοποιημένο άρρωστο υποεκτιμάται κατά τουλάχιστον ένα βαθμό σε ποσοστό που φτάνει το 89% (25). Επομένως σε ασθενείς με ένα βαθμό λιγότερο από την προσδοκώμενη MR κατά τη διάρκεια CABG το τεστ δοκιμασίας είναι να στρεσάρουμε την καρδιά (π.χ. με bolus i.v. χορήγηση φαινυλεφρίνης) και να επανεκτιμήσουμε την ανεπάρκεια. Μια πιθανή αύξηση της MR θα βοηθήσει το χειρουργό να αποφασίσει υπέρ μιας πιθανής επιδιόρθωσης ή και αντικατάστασης.

Ένα άλλο συνυπάρχον εύρημα σε πολλούς ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε CABG είναι η αορτική στένωση. Σε περιπτώσεις μέτριων αορτικών gradients, το διεγχειρητικό TEE βοηθά στην απόφαση ή μη αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας με πολλούς τρόπους (υπολογισμός της effective valve area,

εκτίμηση της σοβαρότητας της επασβέστωσης των αορτικών πτυχών και της κινητικότητας).

ΤΟ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΤΕΕ ΣΤΙΣ ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΙΣ "LV-REMODELLING"

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η καρδιακή ανεπάρκεια κατακτά συνεχώς και μεγαλύτερα ποσοστά. Παρά τις εξελίξεις στη φαρμακευτική θεραπεία, η θνητότητα των ασθενών τελικού σταδίου παραμένει αυξημένη. Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι η πρόοδος στη χειρουργική της καρδιακής ανεπάρκειας (Dor operations, Infarction excision surgery κλπ).

Οι Shiota & colleagues τονίζουν πόσο σπουδαία είναι η επικοινωνία μεταξύ καρδιοχειρουργού και υπερηχογραφήστα για την επιτυχία αυτών των επεμβάσεων (26).

Με βάση την ανάλυση 950 εγχειρήσεων (endoventricular patch repair) με ενδονοσοκομειακή θνητότητα 7%, ο Dor απέδειξε ότι υπάρχουν δύο προεγχειρητικές παράμετροι μακράς επιβίωσης: LVEF και ESVI (27). Όταν προεγχειρητικά LVEF>30% και ESVI<90 ml, η επιβίωση στα 10 χρόνια φτάνει το 80%, ενώ όταν LVEF<30% και ESVI>90 ml μόνο το 60%.

Η εκτίμηση της μιτροειδικής ανεπάρκειας σ' αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης πολύ σημαντική.

ΤΟ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΤΕΕ ΣΤΗ «MINIMALLY INVASIVE» ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

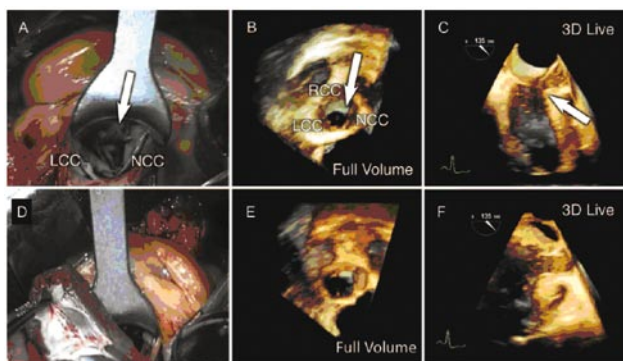
Με το ενδιαφέρον να επικεντρώνεται όλο και περισσότερο στη minimally invasive καρδιοχειρουργική, ο ρόλος του διεγχειρητικού ΤΕΕ έχει εκτιμηθεί κατάλληλα. Διευκολύνει την τοποθέτηση ενδαγγειακών καθετήρων κατά τη διάρκεια «port-access» surgery (χωρίς την ανάγκη της fluoroscopy) (28), διευκολύνει την απομάκρυνση του ενδοκαρδιακού αέρα που παρατηρείται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς που υποβάλλονται σ' αυτού του τύπου τις βαλβιδικές επεμβάσεις (29) και εστιάζει σε τυχόν νέες τμηματικές τοιχωματικές ανωμαλίες μετά OPCAB (30).

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

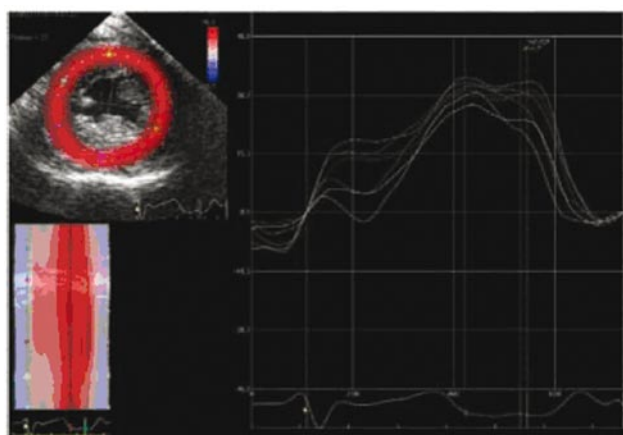
Η συμβολή του διεγχειρητικού ΤΕΕ είναι μεγάλη σε :

- Προσδιορισμό και εκτίμηση των Shunts
- Στην Υπερτροφική Αποφρακτική Μυοκαρδιοπάθεια (HOCM) (Εικόνα 26)
- Προσδιορισμό τυχόν Καρδιακών Μαζών
- Σε επεμβάσεις στο Περικάρδιο
- Σε εμφύτευση Συσκευών Υποστήριξης (LVADs)
- Στην εκτίμηση της Κοιλιακής λειτουργίας σε υψηλού κινδύνου ασθενείς (Εικόνα 27)

Εικόνα 26. Υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια (HOCM)



Εικόνα 27. Μετεγχειρητική εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με strain



ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ/ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΙΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Οι ελάχιστοι περιορισμοί στη χρήση του αφορούν στο μικρό βάρος του νεογνού (τα περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν TEE για νεογνά > 2,5 kg, αν και σήμερα είναι διαθέσιμα probes για νεογνά μικρότερου βάρους) ή στην παρουσία οισοφαγικής νόσου, όπως η τραχειοοισοφαγική φίστουλα. Το επικαρδιακό scanning συμπληρώνει ή αντικαθιστά το TEE.

ΤΟ ΤΕΕ ΣΤΟΝ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΑΣΤΑΘΗ ΑΣΘΕΝΗ

Το "real time" cardiac imaging είναι πολύ χρήσιμο στον αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή είτε αυτός βρίσκεται στο χειρουργείο, είτε στη ΜΕΘ.

Υπάρχουν πολύ συχνά περιπτώσεις που ακόμη και με τη βοήθεια αιμοδυναμικού monitoring είναι δύσκολο να διακρίνεις τον υποτασικό ασθενή από αυτόν

με πρωτοπαθή διαταραχή της αντλίας. Συχνά απλές διοισοφαγικές λήψεις βοηθούν να διακριθούν τα δύο.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ/ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ/ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Το διεγχειρητικό TEE δεν πραγματοποιείται χωρίς κάποιους κινδύνους. Κυριότερη μετεγχειρητική επιπλοκή είναι η δυσλειτουργία στην κατάποση και η δυσφαγία. Σε σύγχρονη μελέτη 7.200 ενηλίκων Καρδιοχειρουργικών ασθενών, οι Kallmeyer, et al αναφέρθηκαν στην ασφάλεια της διεγχειρητικής διοισοφαγίας ηχοκαρδιογραφίας. (31) Δεν παρατήρησαν θνητότητα και η νοσηρότητα ήταν 0,2%. Οι περισσότερες επιπλοκές αφορούσαν την εισαγωγή του probe ή το χειρισμό του και κατέληξαν σε στοματοφαρυγγικό, οισοφαγικό ή γαστρικό τραύμα. Σε 7 ασθενείς απαιτήθηκε διαγνωστική γαστροσκόπηση λόγω δυσφαγίας. Οξεία αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς. Διάτρηση του οισοφάγου παρατηρήθηκε σε 1 γηραιό θήλυ ασθενή. Σ' αυτή τη μελέτη εισαγωγή του probe ήταν ανεπιτυχή σε ποσοστό 0,18% και αντενδείξεις υπήρχαν σε 0,5%.

Στις επιπλοκές περιλαμβάνονται σπάνια η κάκωση των φωνητικών χορδών, καθώς και θερμικό έγκαυμα του οισοφάγου.

Οι κυριότερες αντενδείξεις αφορούν σε παθήσεις του οισοφάγου, διαφραγματοκίλη, αιμορραγία του ανώτερου πεπτικού (32).

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΠΙΣΤΕΥΣΗ (ΑΚΡΙΒΕΙΑ / ΣΩΣΤΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ)

Ο ρόλος της διεγχειρητικής διοισοφαγίας ηχοκαρδιογραφίας σαν διαγνωστικού εργαλείου, αλλά και σαν monitor της καρδιακής λειτουργίας είναι μεγίστης σημασίας στη λήψη κριτικών αποφάσεων από τον Καρδιοχειρουργό. Ως εκ τούτου είναι βασικό να εκτελείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό προκειμένου να παρέχεται ακρίβεια και αξιοπιστία.

Αποτελεί πλέον χωριστή υποειδικότητα εξειδίκευσης Καρδιολόγων και Αναισθησιολόγων. Υπάρχουν μόνο λίγες μελέτες που συγκρίνουν την ερμηνεία των δεδομένων από ιατρούς των δύο ειδικοτήτων. Σε μελέτη 154 ασθενών οι Mathew & colleagues ανέφεραν ότι συμφωνία μεταξύ τους έφτανε το 80%. Οι Miller & colleagues απέδειξαν σε μελέτη τους ότι Αναισθησιολόγοι ερμήνευσαν σωστά το 79% των baseline images, λάθος το 6% και καθόλου το 15%.

Πολλά επικριτικά σχόλια έχουν διατυπωθεί για ταυτόχρονη χορήγηση αναισθησίας και εκτέλεσης ηχοκαρδιογραφικής μελέτης από το ίδιο πρόσωπο (49).

Όλοι συμφωνούν ότι ο τελικός απολογισμός και για την αναισθησία και για το ΤΕΕ είναι αρνητικός. Για να υπάρχει ένα standard ποιότητας και αξιοπιστίας, θεσπίστηκαν το 1996 για πρώτη φορά από το σύνδεσμο ASE & SCA επίσημες κατευθυντήριες γραμμές πιστοποίησης εκπαίδευσης και εξετάσεων.

Τα σημερινά guidelines για εκπαίδευση στην περιεγχειρητική ηχοκαρδιογραφία είναι αυτά έτσι όπως αναδιαμορφώθηκαν το 2008 από ASE (JACC 2008; 51: 361-367).

Πρότυπο για το γραπτό κείμενο μιας περιεγχειρητικής μελέτης δόθηκε από τους Feneck R και Kneeshaw J and colleagues on behalf of EACTA and EAE το 2009 (33)

Είναι σημαντικό για το όφελος του ασθενούς και τη σωστή βοήθεια του χειρουργού ο υπερηχογραφίστας που βρίσκεται στα χειρουργεία να έχει την κατάλληλη εκπαίδευση και να είναι accredited από επίσημο φορέα (ASE, BSE, EAE) που θα πιστοποιεί το training, τα exams qualifications και το accreditation που έχει.

ΣΧΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ / ΚΟΣΤΟΥΣ

Πολλές είναι οι μελέτες που αναφέρονται στο «cost-effectiveness» της χρήσης του ΤΕΕ σαν ρουτίνας στα χειρουργεία καρδιάς (34).

Η σχέση αποτελεσματικότητας/κόστους σχετίζεται με την αποφυγή μετέπειτα αναγκών επανεπέμβασης ή μη απαιτούμενης επέμβασης.

Το μεγάλο ποσοστό νέων ευρημάτων και η επίδραση αυτών των ευρημάτων στο χειρουργικό χειρισμό των ασθενών συνηγορούν θετικά στη χρήση του ΤΕΕ σαν ρουτίνας στα χειρουργεία.

Το κόστος μηχανημάτων, προσωπικού και πρόσθετων ωρών εργασίας εξαρτάται από το κάθε νοσοκομείο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η περιεγχειρητική ηχοκαρδιογραφία αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της μοντέρνας Καρδιοχειρουργικής.

Το διοισοφαγείο ηχοκαρδιογράφημα είναι ένα πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο και ένα εξαιρετικό μέσο παρακολούθησης (monitoring) των ασθενών που υποβάλλονται σε Καρδιοχειρουργική επέμβαση. Είναι ασφαλές και στα χέρια εξειδικευμένου προσωπικού παρέχει ευρύ φάσμα πληροφοριών σε όλα τα είδη των επεμβάσεων, καθώς επίσης και σε «υψηλού κινδύνου» ασθενείς που υποβάλλονται σε μη Καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Νεώτερες τεχνικές και μικρότερου μεγέθους probes υπόσχονται διεύρυνση των σημερινών εφαρμογών.

Η εκπαίδευση και η εμπειρία του υπερηχογραφίστα (Καρδιολόγου ή Αναισθησιολόγου) που βρίσκεται στα χειρουργεία αποτελούν εγγυητές της ακριβείας και της σωστής ερμηνείας των πληροφοριών που παρέχονται στον Καρδιοχειρουργό και οδηγούν σε βελτιωμένο κλινικό αποτέλεσμα του ασθενούς που υποβάλλεται σε επέμβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. S. K. Sherman, S. Gelman. Perioperative transesophageal echocardiography for cardiac surgery: A fleeting trend or standard of care? *Anaesthetist* 2002. 51:79-80, © Springer-Verlag 2002.
2. Hung J, Lang R, et al. 3D echocardiography: A review of the current status and future directions. *JASE* 2007;20:213-233.
3. Chapman CB, Rahko PS. 3D echocardiography and mitral valve disease. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:243-249.
4. Skubas N. Intraoperative Doppler Tissue Imaging is a valuable addition to cardiac anesthesiologists' armamentarium: A core review. *Aesth Anaig* 2009;108:48-66.
5. Jungwirth B, Mackensen GB. Real-Time 3D echocardiography in the operating room. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2008;12:248-264.
6. Vegas A, Meineri M. 3D transeosophageal echocardiography is a major advance for intraoperative clinical management of patients undergoing cardiac surgery: A core review. *Anesth Analg* 2010;110:1548-73.
7. H. P. Kühl, P. Hanrath. The impact of transesophageal echocardiography on daily clinical practice. *Eur. J. Echocardiography* (2004)5, 455-468.
8. C. J. DiCorte, P. Latham, et al. Esophageal Doppler monitor determinations of cardiac output and preload during cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69:1782-1786.
9. D. Sidebotham, A. M. Malcolm Legget. *Practical Perioperative Transesophageal Echocardiography*. Butterworth-Heinemann, 2nd Edition 2003.
10. J. I. Poelaert, G. Schüpfer. Hemodynamic monitoring utilizing transesophageal echocardiography. *Chest* 2005; 127: 379-390.
11. I. Inglesias, D. Bainbridge. Intraoperative echocardiography: Support for decision making in Cardiac Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004; Vol. 8, No 1: 25-35.

12. P. A. Heidenrich, R. F. Stainback, et al. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 26: 152-158.
13. Michelena HI, Abel MD, et al. Intraoperative Echocardiography in Valvular Heart Disease: An Evidence-Based Appraisal. *Mayo Clin Proc* 2010;85:646-655.
14. A. Carpentier. Cardiac valve surgery. The "French correction". *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 86: 323-337.
15. D. Mohty, M. Enriquez-Sarano. The long-term outcome of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Cur. Cardiol. Rep.* 2002; 4: 104-110.
16. L. C. Siegel, F. G. Goar, et al. Monitoring consideration for port-access cardiac surgery. *Circulation* 1997; 96: 562-568.
17. G. H. Ribakov, E. S. Katz, et al. Surgical implication of transesophageal echocardiography to grade the atheromatous aortic arch. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 53: 758-763.
18. Wareing T. H., Davila-Roman V. G., et al. Strategy for reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 55: 1400-1408.
19. S. Sylivris, P. Calafiore, et al. The intraoperative assessment of ascending aortic atheroma: epiaortic imaging is superior to both transesophageal echocardiography and direct palpation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1997; 11(6): 704-7.
20. M. J. Wilson, S. Y. N. Boyd, et al. Ascending aortic atheroma assessed intraoperatively by epiaortic and transesophageal echocardiography. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 25-30.
21. S. Das, J. Dunning. Can epiaortic ultrasound reduce the incidence of intraoperative stroke during cardiac surgery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2004; 3: 71-75.
22. Grossi E. A., Birekis C. S., et al. Routine intraoperative transesophageal echocardiography identifies patients with atheromatous Aorty: Impact on "OFF-pump" Coronary Artery Bypass and Perioperative Stroke. *J. Amer. Soc. Echocardiography* 2003; 16(7): 751-755.
23. Nienaber G. A., Spielmann R. P., et al. Diagnosis of thoracic aortic dissection MRI vs TEE. *Circulation* 1992; 85: 434-437.
24. Rizzo R. J., Aranki S. F., et al. Rapid noninvasive diagnosis and surgical repair of acute ascending aortic dissection. Improved survival with less angiography. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108: 567-574.
25. L. Aklog, F. Filsoufi, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct morbid ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2001; 104: 168-175.
26. T. Shiota, P. M. McCarthy. Volume reduction surgery for end-stage ischemic heart disease. *Echocardiography* 2002; 19: 605-612.
27. V. Dor. The endoventricular circular patch-plasty ("Dor procedure") in ischemic akinetic dilated ventricles. *Heart failure reviews*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001, p. 187-193.
28. Applebaum R. M., Cutler W. M., et al. utility of transesophageal echocardiography during port-access minimally invasive cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 183-188.
29. Secknus M. A., Asher C. R., et al. Intraoperative transesophageal echocardiography in minimally invasive cardiac valve surgery. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1999; 12: 231-236.
30. Moises V. A., Mesquita C. B., et al. Importance of intraoperative transesophageal echocardiography during CABG without CPB. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998; 11: 1139-1144.
31. Kallmeyer I. J., Colland C. D., et al. The safety of intraoperative transesophageal echocardiography: A case series of 7.200 cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 1126-1130.
32. Kneeshaw JD: Transoesophageal echocardiography (TOE) in the operating room. *Br J Anaesth* 2006;97:77-84.
33. Fenek R, Kneeshaw J, Fox K, et al. Recommendations for reporting perioperative transoesophageal echo studies. *Eur J Echocardiography* 2010;11:387-393.
34. Fanshawe M., et al. Cost savings of routine TOE in cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 95: 824-827.

Πίνακας 1. Ανανεωμένες ενδείξεις περιεγχειρητικής ηχοκαρδιογραφίας (2010)

Cardiac and Thoracic Aortic Procedures

- Cardiac and Thoracic Aortic Surgery
 - For adult patients without contraindications, TEE should be used in all open heart (*e.g.*, valvular procedures) and thoracic aortic surgical procedures and should be considered in CABG surgeries as well
 - to confirm and refine the preoperative diagnosis,
 - to detect new or unsuspected pathology,
 - to adjust the anesthetic and surgical plan accordingly,
 - to assess the results of the surgical intervention.
 - In small children, the use of TEE should be considered on a case-by-case basis because of risks unique to these patients (*e.g.*, bronchial obstruction)
- Catheter-Based Intracardiac Procedures
 - For patients undergoing transcatheter intracardiac procedures, TEE may be used.

Noncardiac Surgery

- TEE may be used when the nature of the planned surgery or the patient's known or suspected cardiovascular pathology might result in severe hemodynamic, pulmonary, or neurologic compromise.
- If equipment and expertise are available, TEE should be used when unexplained life-threatening circulatory instability persists despite corrective therapy.

Critical Care

- For critical care patients, TEE should be used when diagnostic information that is expected to alter management cannot be obtained by transthoracic echocardiography or other modalities in a timely manner.

Contraindications for the Use of TEE

- TEE may be used for patients with oral, esophageal, or gastric disease, if the expected benefit outweighs the potential risk, provided the appropriate precautions are applied. These precautions may include:
 - considering other imaging modalities (*e.g.*, epicardial echocardiography)
 - obtaining a gastroenterology consultation
 - using a smaller probe
 - limiting the examination
 - avoiding unnecessary probe manipulation
 - using the most experienced operator

*Anesthesiology, May 2010; 112 (5)

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ - ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΤΗ ΝΕΑ ΓΕΝΙΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Σ Τσαγκαράκης

Συντονιστής Διευθυντής

Τμήμα Ενδοκρινολογίας - Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041825

E-mail: stsagara@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εκτίμηση της παγκόσμιας επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη για το 2000 ήταν 171 εκατομμύρια άτομα, με τάση να διπλασιαστεί μέχρι το 2030, ακόμη και αν δεν αυξηθούν τα ποσοστά της παχυσαρκίας (1). Μόνο στις ΕΠΑ ζουν 18,8 εκατομμύρια ασθενείς, από τους οποίους το 58% λαμβάνει από του στόματος αγωγή και το 14% συνδυασμό από του στόματος φαρμάκων και ινσουλίνης. (Σχέδιο 1) (2). Παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιούνται συνολικά 11 κατηγορίες φαρμάκων, και μάλιστα οι 9 είναι διαθέσιμες μετά από το 1995 (3), ο σακχαρώδης διαβήτης παραμένει το πιο συχνό αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας, τύφλωσης των ενηλίκων μεταξύ των ηλικιών 20 και 74 ετών και μη τραυματικών ακρωτηριασμών στα κάτω άκρα (2). Επίσης, συνδέεται, σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, με διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (4) και 25% αυξημένη θνησιμότητα από καρκίνο, με τα δύο αυτά να αποτελούν και τα συχνότερα αίτια θανάτου των διαβητικών (5).

Ειδικά για το Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), προτεραιότητα δίνεται στην επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου, που για τους περισσότερους ασθενείς ταυτίζεται με τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) <7%. Η

πλειοψηφία των διαβητικών θα χρειαστεί περισσότερες της μίας κατηγορίας φαρμάκων για να το επιτύχει αυτό (6). Για κάθε φαρμακευτική ουσία είναι σχετικά καλά τεκμηριωμένη η αποτελεσματικότητα στη μείωση της υπεργλυκαιμίας. Είναι δεδομένο από πολλές μελέτες ότι η HbA1c <7% προλαμβάνει ή αναστέλλει την εξέλιξη της μικροαγγειοπάθειας (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια). Τα στοιχεία είναι πολύ λιγότερα και συχνά αντικρουόμενα σε ότι

αφορά την καρδιαγγειακή νόσο. Ερωτήματα υπάρχουν και σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως στις νεότερες κατηγορίες φαρμάκων. Μεγάλο είναι, τέλος, το ερευνητικό ενδιαφέρον στη συσχέτιση του ΣΔτ2 και των αντιδιαβητικών φαρμάκων με την εμφάνιση και την εξέλιξη του καρκίνου.

Το 2009 δημοσιοποιήθηκε συναινετική δήλωση των EASD και ADA για την έναρξη και τροποποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής στον ΣΔτ2 (Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy) (7). Τονίζεται η αξία της δίαιτας και της αλλαγής του τρόπου ζωής, σαν πρώτο βήμα στη θεραπεία και δίπλα σε αυτό τοποθετείται η άμεση έναρξη μετφορμίνης από τη στιγμή της διάγνωσης. Οι αιτίες είναι η δραστηκότητά της στη γλυκαιμία, η απουσία υπογλυκαιμιών και πρόσληψης βάρους κατά τη μονοθεραπεία, η καλή ανοχή στο φάρμακο και το χαμηλό κόστος του. Επίσης, η μετφορμίνη παρουσιάζει τις πιο τεκμηριωμένες μελέτες για την ασφάλεια του καρδιαγγειακού (8) και ελπιδοφόρες ενδείξεις για αντικαρκινική δράση. Από τη στιγμή, όμως, που απαιτείται η προσθήκη δεύτερης κατηγορίας αντιδιαβητικού, τα πράγματα είναι λιγότερο ξεκάθαρα, με πιθανές επιλογές την ινσουλίνη, τις σουλφονουλουρίες, την πιογλιταζόνη και την εξενατιδίνη (GLP-1 αγωνιστής). Υπό το φως των νεότερων στοιχείων για τη δραστηκότητα και ασφάλεια των αναστολέων του DPP-4 (γλιπτινίνες) και της λιραγλουτιδίνης (ανάλογο GLP-1) και αυτά θα μπορούσαν να προστεθούν στην μετφορμίνη σε διπλούς ή τριπλούς συνδυασμούς με τις παλαιότερες ουσίες μετά αστοχία της ακολουθούμενης αγωγής (Σχέδιο 2). Η γενικότερη τάση είναι να μειώνεται η

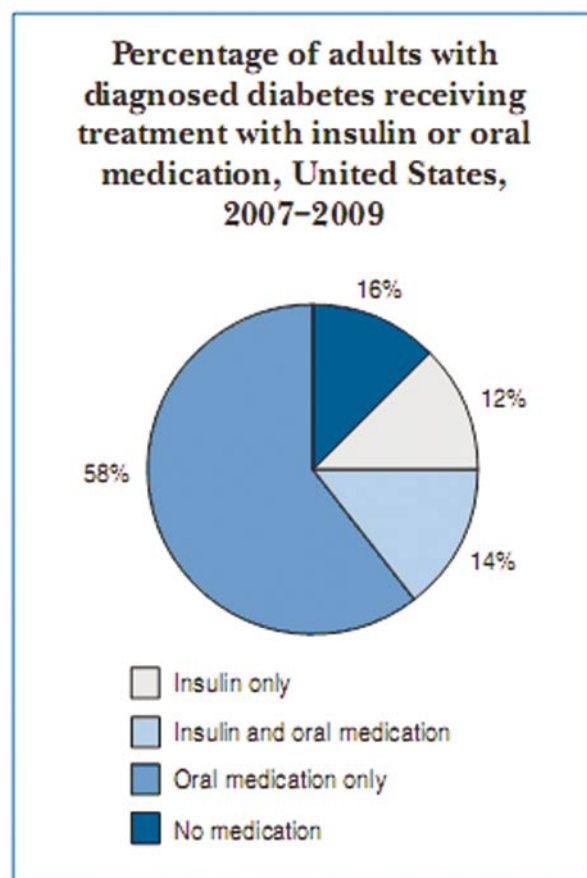
χρήση των σουλφονουριδίων, λόγω του κινδύνου της υπογλυκαιμίας. Πρόσφατες εξελίξεις είναι η απόσυρση της ροσιγλιταζόνης από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency/EMA), λόγω συσχέτισης με αυξημένη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (9), η τοποθέτηση προειδοποίησης στην πι-ογλιταζόνη σχετικά με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και η συζήτηση που διεξάγεται για την αύξηση της συχνότητας παγκρεατίτιδας, καρκίνου του παγκρέατος και του θυρεοειδούς με τη χρήση ινκρετινών (10). Η αξιολόγηση των νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων με βάση την αποτελεσματικότητα, την ευκολία στη συμμόρφωση, την διάρκεια διατήρησης της ευγλυκαιμίας στο χρόνο, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, την επίδραση στο βάρος, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, την πιθανότητα συσχέτισης με νεοπλασίες και το κόστος, θα δώσει την δυνατότητα στον κλινικό γιατρό να χορηγεί εξατομικευμένα στον ασθενή με ΣΔτ2 αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 101-103, 2012.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wild S, Roglic G, Green A et al: Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5): 1047-1053.
2. National Diabetes Information Clearinghouse. National Diabetes Statistics, 2011.
3. Alexander G C, Sehgal N L, Moloney R M et al. National trends in Treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 2088-2094.
4. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, Volume 375, Issue 9733, Pages 2215-2222.
5. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. The Emerging Risk Factors Collaboration. *N Engl J Med* 2011; 364:829-841.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 165-175.
7. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus Algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement Of the American Diabetes Association And the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
8. 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 *The Lancet*, Volume 352, Issue 9131, Pages 854-865.
9. Nissen S. E., Wolski K.: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356:2457-2471, 2007.
10. Michael Elashoff, Aleksey V. Matveyenko, Belinda Gier et al Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1 Based Therapies *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156.

Σχήμα 1. Φαρμακευτικές αγωγές στη θεραπεία του ΣΔ, ΕΠΑ 2011

Treatment of Diabetes



Source: 2007-2009 National Health Interview Survey

Σχήμα 2. Συναινετική δήλωση ADA/EASD

Consensus Statement

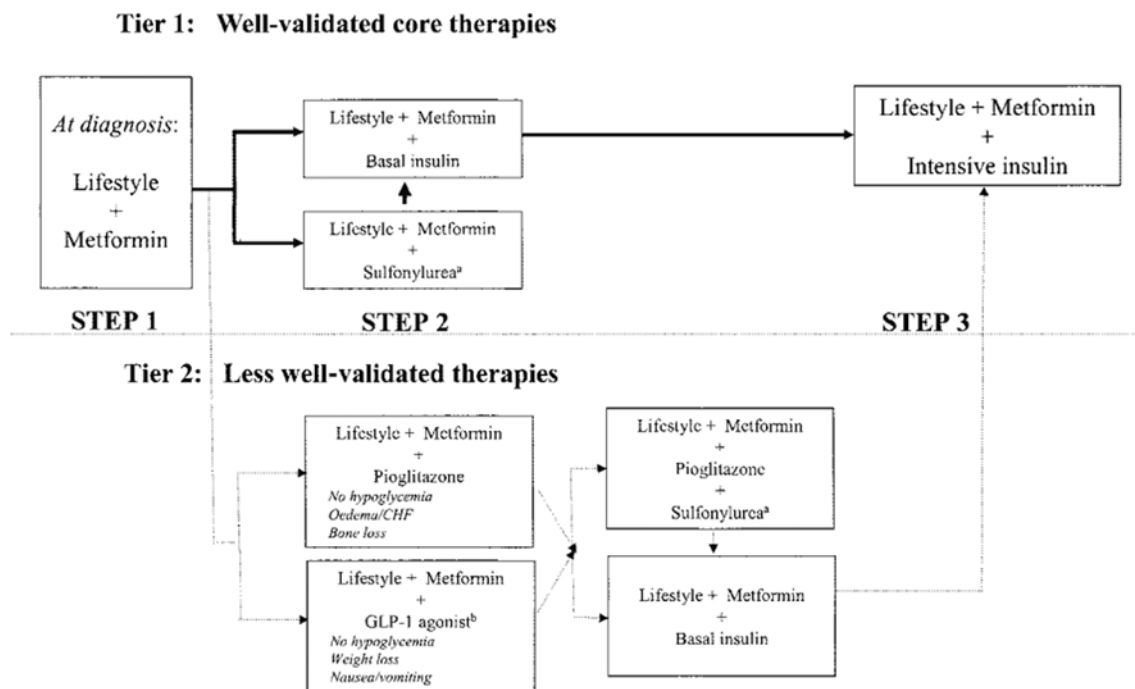


Figure 2—Algorithm for the metabolic management of type 2 diabetes; Reinforce lifestyle interventions at every visit and check A1C every 3 months until A1C is <7% and then at least every 6 months. The interventions should be changed if A1C is $\geq 7\%$. ^aSulfonyleureas other than glyburide or chlorpropamide. ^bInsufficient clinical use to be confident regarding safety.

*DIABETES CARE, VOLUME 32, NUMBER 1, JANUARY 2009

Σακχαρώδης Διαβήτης - Οφέλη και κίνδυνοι από τη νέα γενιά αντιδιαβητικών φαρμάκων

Χ Βασιλόπουλος¹, Ν Καλογερός²

¹Διευθυντής ΕΣΥ, ²Ειδικευόμενος Ιατρός
Ενδοκρινολογικό Τμήμα-Κέντρο Διαβήτη Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Νίκος Καλογερός
Τηλ: 6973534289
E-mail: n_kalogeris@yahoo.gr

SUMMARY

VASILOPOULOS C, KALOGERIS N. Diabetes Mellitus - Benefits and risks of the new generation of antidiabetic drugs. The major randomized clinical trials of patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) published in the last twenty years have shown the value of glycaemic control in the prevention of future microvascular and macrovascular complications. They, also, corroborate the importance of personalizing treatment targets according to disease duration, cardiovascular risk factors, age etc. The need for new medications, that are effective in lowering HbA1c, don't cause hypoglycemia, weight gain and major side effects, led to the discovery of drugs with different mechanisms of action from older antidiabetic agents. Most of them are based on the incretin effect, in which oral glucose has a greater stimulatory effect on insulin secretion than intravenous glucose. This effect is mediated by several gastrointestinal peptides, particularly GIP and GLP-1, with the latter being of therapeutic use. GLP-1 exhibits a short half-life due to degradation by the enzyme DPP-4, so glucose lowering can be achieved by GLP-1 R agonists that are resistant to DPP-4 degradation and by agents that increase GLP-1 via inhibition of DPP-4. The DPP-4 inhibitors, even if not so efficient, are widely used, because of oral administration, stable dosing regimens without inducing weight gain, hypoglycaemia or other major side effects. GLP-1 R agonists are more potent antidiabetics, exhibit significant weight loss and do not increase hypoglycaemic events. On the other hand, they are related to more adverse events predominantly gastrointestinal. The increased prevalence of acute pancreatitis with the use of incretin related therapies remains contradictory. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors should be used cautiously in patients with known risk factors for pancreatitis, such as obesity, alcoholism, smoking and hypertriglyceridemia. There is little evidence to establish a connection between GLP-1 R agonists and an augmented incidence of medullary thyroid cancer. Colesevelam HCl is the newest bile acid sequestrant. Apart from lowering LDL cholesterol, it significantly enhances the effect of other antidiabetics. SGLT2 inhibitors are a novel antidiabetic therapeutic approach. They control blood glucose by inhibiting its reabsorption in the proximal tubule. The first drug from this category to reach phase III clinical development is dapagliflozin. Safety issues need to be clarified in order to be approved for commercial use. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 104-121 2012.**

Key words: type 2 diabetes mellitus, novel antidiabetics, GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors, colesevelam, SGLT2 inhibitors

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μεγάλες προοπτικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία 20 έτη σε ασθενείς με ΣΔτ2 τεκμηριώνουν την αξία του γλυκαιμικού ελέγχου στην πρόληψη μελλοντικών μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών. Επιβεβαιώνουν, επίσης, την σημασία της εξατομίκευσης των θεραπευτικών στόχων ανάλογα με τη χρονική διάρκεια της νόσου, τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, την ηλικία κτλ Η ανάγκη για νέα φάρμακα, αποτελεσματικά στη μείωση της HbA1c, που δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες, αύξηση του βάρους, δυσανεξία κατά τη χορήγησή τους και δε συνδέονται με απώτερους κινδύνους (καρδιαγγειακό, καρκίνος), οδήγησε στην ανακάλυψη ουσιών με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς δράσης. Οι περισσότερες στηρίζονται στο φαινόμενο της ινκρε-

τήνης, την αυξημένη δηλαδή έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα σε απάντηση της από του στόματος χορήγησης γλυκόζης σε σχέση με την ενδοφλέβια έγχυση αυτής. Από τις δύο γνωστές ινκρετίνες, GLP-1 και GIP, θεραπευτική χρήση στον ΣΔτ2 έχει η πρώτη. Τα φάρμακα αυτά είναι είτε αναστολείς του ενζύμου DPP-4, που φυσιολογικά αποδομεί ταχύτατα τις ινκρετίνες, είτε ανθεκτικοί στο DPP-4 αγωνιστές του GLP-1 R. Οι αναστολείς του DPP-4, αν και έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα, ήδη χρησιμοποιούνται ευρέως, γιατί λαμβάνονται από το στόμα, σε σταθερά δοσολογικά σχήματα, χωρίς να αυξάνουν το βάρος, να προκαλούν υπογλυκαιμίες ή άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αγωνιστές του GLP-1 R έχουν ισχυρότερη γλυκορυθμιστική δράση, μειώνουν το σωματικό βάρος και δεν αυξάνουν τις υπογλυκαιμίες, αλλά προκαλούν συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως από το γαστρεντερικό. Αμφισβητούμενη παραμένει η αύξηση της συχνότητας οξείας παγκρεατίτιδας με τη χρήση των ινκρετινών. Με περίσκεψη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, όπως κάπνισμα, παχυσαρκία, αλκοολισμός και υπερτριγλυκεριδαίμια. Τα στοιχεία που συνδέουν τους αγωνιστές του GLP-1 R με την εμφάνιση μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς είναι μάλλον λίγα. Η υδροχλωρική κολεσεβελάμη είναι νεότερο φάρμακο, που ανήκει στις ιοντοανταλλακτικές ρητίνες. Εκτός από τη μείωση της LDL χοληστερόλης ενισχύει σημαντικά και το γλυκαιμικό έλεγχο. Οι αναστολείς του SGLT-2 είναι νέα κατηγορία φαρμάκων, με πρώτο εκπρόσωπο την dapagliflozin. Μειώνουν τις τιμές του σακχάρου εμποδίζοντας την επαναρρόφησή του στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Αναμένονται περισσότερα αποτελέσματα για το προφίλ ασφαλείας τους, ώστε να τεθούν στην κυκλοφορία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 104-121, 2012**

Λέξεις ευρετηρίου: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, νεότερα αντιδιαβητικά, GLP-1 ανάλογα, αναστολείς του DPP-4, κολεσεβελάμη, αναστολείς του SGLT-2

Τα τελευταία 20 χρόνια τεκμηριώθηκε η υπεροχή της εντατικής θεραπείας έναντι της συμβατικής για την πρόληψη των μικροαγγειακών επιπλοκών (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια) στο Σακχαρώδη Διαβήτη (1,2). Στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) σαφώς ισχύει το ίδιο και για τις απώτερες μακροαγγειακές επιπλοκές (3). Η εύρεση του βέλτιστου γλυκαιμικού στόχου είναι πολυπλοκότερη στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), όπου ρόλο παίζουν η διάρκεια της νόσου, η ηλικία του ασθενούς και οι υπόλοιποι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι, σε νεότερους ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση της νόσου και χωρίς ιστορικό αγγειοπάθειας η πρώιμη επίτευξη καλής γλυκαιμικής ρύθμισης (HbA1c <7%, σύμφωνα με ADA/EASD) έχει ευνοϊκή επίδραση στο καρδιαγγειακό και την επιβίωση ("Good legacy effect") (4). Αντίθετα, η συμμόρφωση σε αυστηρούς γλυκαιμικούς στόχους μετά από μια μακρά πορεία κακής ρύθμισης του διαβήτη σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου ή/και μεγαλύτερη ηλικία, δεν φαίνεται να αποφέρει σημαντικά οφέλη (5) ή μπορεί και να αυξάνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, όταν έγινε προσπάθεια να μειωθεί γρήγορα η HbA1c σε τιμές < 7% ("Bad legacy effect") (6,7). Για το τελευταίο έχουν ενοχοποιηθεί ανεπιθύμητα αποτελέσματα της συμβατικής θεραπείας με σουλφονουλιδίες, μετφορμίνη και ινσουλίνη, όπως οι υπογλυκαιμίες, η αύξηση του σωματικού βάρους και μη μετρήσιμες συνέπειες και αλληλεπιδράσεις τους (8). Συμπερασματικά στην κατηγορία αυτή των ασθενών η τιμή HbA1c 7,5% θεωρείται ικανοποιητική και έχει μεγάλη

σημασία σε αρρυθμιστούς ασθενείς η σταδιακή βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Ένα δεύτερο πρόβλημα είναι η διατήρηση της επιθυμητής γλυκαιμικής ρύθμισης σε βάθος χρόνου. Οφείλεται στην προοδευτική δυσλειτουργία των β-κυττάρων, την οποία, όπως φάνηκε από την UKPDS, δεν αναστέλλουν τα κλασικές αντιδιαβητικές αγωγές (9) (Σχήμα 1). Τα παραπάνω, τονίζουν την ανάγκη για χρησιμοποίηση νέων κατηγοριών φαρμάκων που θα επιτυγχάνουν τη μείωση του σακχάρου με λιγότερες παρενέργειες και ευνοϊκότερα αποτελέσματα στην αποφυγή των απώτερων επιπλοκών. Τα φάρμακα που στηρίζουν τη δράση τους στο φαινόμενο της ινκρετίνης (Αναστολείς του DPP-4 και Αγωνιστές του GLP-1R) αποτελούν μια νέα κατηγορία που υπόσχεται να δώσει σύγχρονες απαντήσεις στη θεραπεία του ΣΔτ2.

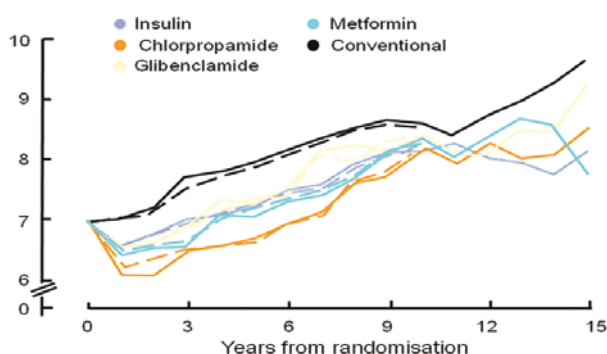
ΟΙ ΙΝΚΡΕΤΙΝΕΣ

Φυσιολογία των ινκρετινών

Ως φαινόμενο της ινκρετίνης (incretin effect) χαρακτηρίζεται ο πολλαπλασιασμός κατά 2-3 φορές της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος μετά την από του στόματος χορήγηση γλυκόζης σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση που επιτυγχάνει ίδια συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε μια κατηγορία γαστρεντερικών ορμονών, τις ινκρετίνες. Οι δύο πιο σημαντικές ινκρετίνες είναι το γλυκοζοεξαρθώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτι-

διο (GIP/glucose-dependent insulinotropic polypeptide) που συντίθεται στα Κ-κύτταρα του εγγύς εντερικού βλεννογόνου (δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα) και το παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτιδιο-1 (GLP-1/glucagon-like perite-1) που παράγεται από τα εξειδικευμένα ενδοκρινικά L-κύτταρα του ειλεού και παχέος εντέρου (10). Η δράση του είναι ιδιαίτερα σημαντική στη ρύθμιση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης.

Σχήμα 1. Προοδευτική απώλεια της γλυκαιμικής ρύθμισης. UKPDS 34



Οι μελέτες του Nauck et al (11) έδειξαν ότι το φαινόμενο της ινκρετίνης είναι σημαντικά μειωμένο ή απουσιάζει σε ασθενείς με ΣΔτ2 (Σχήμα 2). Η εξασθένιση της απάντησης του GLP-1 είναι σοβαρότερη από αυτήν του GIP. Η μείωση στην έκκριση GLP-1 εξαρτάται από την παχυσαρκία (ανάλογη με την αύξηση του BMI), την ινσουλινοαντίσταση, τη διάρκεια του διαβήτη και την εφαρμοζόμενη θεραπεία (πχ αύξηση της έκκρισης από τη μεφορμίνη) (12). Το 1993 αποκαλύφθηκε ότι έγχυση μεγάλων ποσοτήτων GLP-1 σε διαβητικούς ασθενείς είχε σαν αποτέλεσμα φυσιολογική ανταπόκριση στην έκκριση ινσουλίνης και καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης, ενώ η χορήγηση GIP δεν είχε αξιοσημείωτο αποτέλεσμα (13). Παρόλα αυτά, νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η ελλειμματική απάντηση του β-κυττάρου στις ινκρετίνες είναι μάλλον δευτερεύουσα της ινσουλινοαντίστασης και γλυκοτοξικότητας, παρά πρωταρχικό αίτιο στον ΣΔτ2 (14).

Σχήμα 2. Nauck et al. Απώλεια του φαινομένου της ινκρετίνης στον ΣΔτ2.

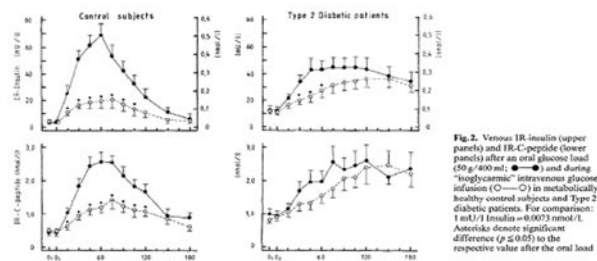
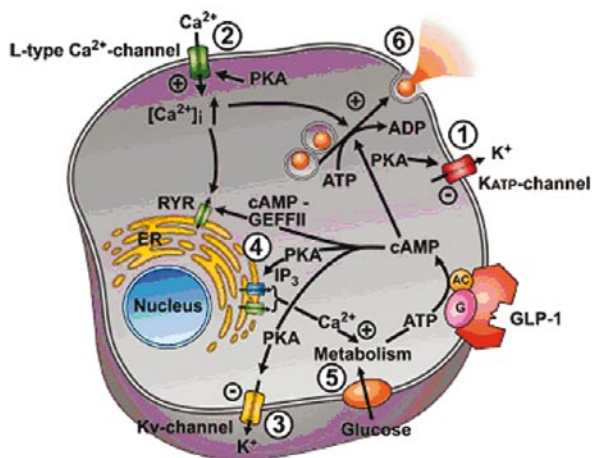


Fig. 2. Venous IR-insulin (upper panels) and IR-C-peptide (lower panels) after an oral glucose load (50 g/400 ml; ●—●) and during “euglycaemic” intravenous glucose infusion (○—○) in metabolically healthy control subjects and Type 2 diabetic patients. For comparison: 1 mU/l Insulin = 0.0075 nmol/L. Asterisks denote significant difference ($p \leq 0.05$) to the respective value after the oral load

Η ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1 ασκείται, μέσω σύνδεσης με τον GLP-1 υποδοχέα (GLP-1 R) που βρίσκεται στη μεμβράνη του β-κυττάρου. Μια G-πρωτεΐνη διαμεσολαβεί στην ενεργοποίηση της αδευλ-κυκλάσης και τη δημιουργία c-AMP. Από εκεί και πέρα έχουμε εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου και εξωκύτωση των κυστιδίων ινσουλίνης. Στο επίπεδο του KATP διαύλου υπάρχει συνέργεια του μηνύματος του GLP-1, μέσω πρωτεϊνικής κινάσης-α (PKA), με τα επίπεδα γλυκόζης, μέσω του ATP, ώστε το κλείσιμο των διαύλων να επισυμβαίνει μόνο παρουσία αυξημένων επιπέδων γλυκόζης (Σχήμα 3). Σημαντική φαίνεται να είναι και η καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης στα α-κύτταρα των νησιδίων από το GLP-1, που, επίσης, εξαφανίζεται σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης. Το πιο, όμως, υποσχόμενο χαρακτηριστικό του GLP-1, για φαρμακευτική του χρήση είναι η τροφική του δράση στα β-κύτταρα: όχι μόνο ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό τους, αλλά ενισχύει τη διαφοροποίησή τους από προγονικά κύτταρα του επιθηλίου του παγκρεατικού πόρου και εμποδίζει την απόπτωσή τους, όπως έχουν δείξει μελέτες σε πειραματόζωα (15).

Το GLP-1 καταστέλλει τις γαστρεντερικές εξωκρινείς εκκρίσεις και την κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα, καθυστερώντας ιδιαίτερα την γαστρική κένωση. Σε φυσιολογικά άτομα και ασθενείς με ΣΔτ2 περιορίζει την όρεξη, δρώντας σε ανώτερα υποθαλαμικά κέντρα, όπου έχει αποδειχτεί η ύπαρξη υποδοχέων των ινκρετινών. Το αποτέλεσμα είναι σταθερή ή και αυξανόμενη στο χρόνο απώλεια βάρους κατά τη χορήγησή του. Ο GLP-1 R εκφράζεται και στα καρδιακά κύτταρα του ανθρώπου. Μελέτες σε πειραματικά ζωικά μοντέλα έχουν αποδείξει βελτίωση της λειτουργίας του μυοκαρδίου και της καρδιακής παροχής στην καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμία. Αλλά και σε ανθρώπους, η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς μετά έμφραγμα και αγγειοπλαστική βελτίωσε το κλάσμα εξώθησης και τους δείκτες κινητικότητας του μυοκαρδίου (16).

Σχήμα 3. Ο GLP-1 R συνδέεται μέσω G-πρωτεΐνης με την αδευλ-κυκλάση αυξάνοντας το ενδοκυττάριο c-AMP. Αυτό ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA) and τον cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor II (cAMP-GEFII), που μεσολαβούν πληθώρα μοριακών μηχανισμών, με τελικό αποτέλεσμα την ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης.

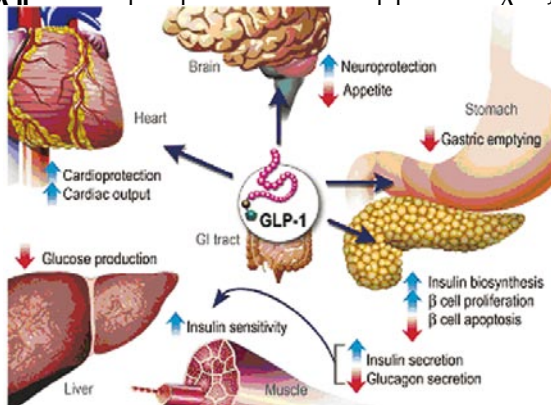


Με βάση αυτά τα δεδομένα προκύπτει ότι η χρησιμοποίηση των ινκρετινών, και ειδικά του GLP-1, στο διαβήτη μπορεί να προσφέρει μία θεραπεία με πολλαπλές δράσεις στην αντιμετώπιση της νόσου. Το πρόβλημα είναι ότι οι ινκρετίνες έχουν πολύ μικρή διάρκεια ζωής (1-2 λεπτά το GLP-1 και περίπου 7 λεπτά το GIP), λόγω της ταχείας διάσπασης δύο αμινοξέων στο αμινοτελικό άκρο από το ένζυμο διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4 (DPP-4). Το DPP-4 είναι μια σερινική πρωτεάση. Βρίσκεται ελεύθερο στην κυκλοφορία, προσδεμένο στο ενδοθήλιο και σε άλλους επιθηλιακούς ιστούς, ειδικά στον εντερικό βλεννογόνο. Για να παρακαμφθεί η δράση του ενζύμου αναπτύχθηκαν δύο κατηγορίες φαρμάκων (Σχήμα 5):

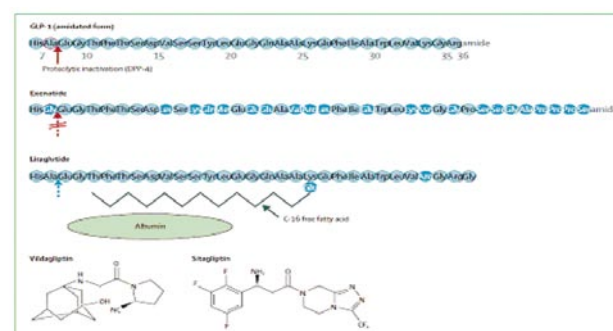
1. Τα ανθεκτικά στο ένζυμο ανάλογα του GLP-1, από τα οποία σήμερα κυκλοφορούν η Εξενατίδη (Exendin-4) και η λιραγλουτίδη.

2. Οι αναστολείς του DPP-4, από τους οποίους στην Ελλάδα κυκλοφορούν η σιταγλιπτίνη, η βιλνταγλιπτίνη και η σαξαγλιπτίνη (17).

Σχήμα 4. Η δράση του GLP-1 στα όργανα στόχους.



Σχήμα 5. Η δράση του DPP-4 και οι νέες φαρμακευτικές ουσίες.



1. Οι αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1.

Η νέα αυτή τάξη φαρμάκων ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης, με επιπλέον οφέλη:

- χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας,
 - απώλεια του σωματικού βάρους,
 - υπάρχουν ενδείξεις ότι καθυστερεί την προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων.
- Δύο ουσίες είναι αυτή τη στιγμή διαθέσιμες.

A. Εξενατίδη (ByettaR)

Η εξενατίδη (Exendin-4) αρχικά απομονώθηκε στο σέιλο της σαύρας *Heloderma suspectum* (Gila "monster") και έχει 53% ομοιότητα στην ακολουθία με το ανθρώπινο GLP-1 στα 30 πρώτα αμινοξέα της. Έτσι, είναι ανθεκτική στη διάσπαση από το DPP-4. Χορηγείται με υποδόρια ένεση δύο φορές ημερησίως και έχει χρόνο ημιζωής περίπου 2,5 ώρες και μέγιστη δράση στις 2-3 ώρες μετά την ένεση. Χορηγείται πριν ή εντός μίας ώρας από το πρωινό και βραδινό γεύμα, αρχικά σε δόση των 5μg και, μετά ένα μήνα, των 10 μg. Η απέκκριση γίνεται στο νεφρό, με σπειραματική διήθηση και ακόλουθη πρωτεολυτική αποδόμηση. Γι' αυτό δε συνιστάται η χορήγησή της σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (12).

Μελέτες που συνέκριναν την εξενατίδη με ένεση εικονικού φαρμάκου, έδειξαν συγκριτική μείωση της HbA1c κατά -0,97% και 45% των ασθενών πέτυχαν το γλυκαιμικό στόχο (<7%) έναντι 10%, αντίστοιχα (18). Στο πρόγραμμα AMIGO (Diabetes Management for Improving Glucose Outcome) η μείωση στην HbA1c μετά προσθήκη σε μετφορμίνη, σουλφονουλουρία ή συνδυασμό των δύο ήταν 0,9-1,0%, σε ασθενείς με αρχικές τιμές 8,3-8,6%. Η απώλεια βάρους μετά 30 εβδομάδες ήταν 1,6-2,6 kg, ανάλογη του αρχικού BMI. Το 80% των ασθενών απώλεσαν βάρος. Η προσθήκη εξενατίδης σε ασθενείς υπό μετφορμίνη και γλιταζόνη με αρχική τιμή HbA1c 7,9% οδήγησε σε μείωση της κατά 1% και απώλεια βάρους 1,6 kg, χωρίς σημαντικά επεισόδια

υπογλυκαιμίας. Η απώλεια του βάρους φαίνεται ότι συνεχίζεται και μετά τις 30 εβδομάδες διάρκειας αυτών των μελετών, ώστε να φτάνει περίπου τα 6 kg στα δύο χρόνια. Η διακοπή της εξενατίδης μετά ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως από το γαστρεντερικό) είναι διπλάσια από το εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους με μετφορμίνη και σουλφονουριία ή η προσθήκη εξενατίδης ήταν εξίσου αποτελεσματική με μία ένεση ινσουλίνης glargine, αν και στην ομάδα της ινσουλίνης η τιτλοποίηση σε σάκχαρο νηστείας <100 mg/dl επιτεύχθηκε μόνο στο 21,6% των ατόμων και χορηγήθηκαν μάλλον μικρές δόσεις ινσουλίνης (μέσο όρο 25 UI). Η ομάδα της ινσουλίνης εμφάνισε αύξηση του βάρους κατά 1,8 kg, έναντι μείωσης του βάρους 2,3 kg από την εξενατίδη. Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν το ίδιο συχνά, αλλά η νυχτερινή υπογλυκαιμία ήταν συχνότερη με τη glargine. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και έναντι ινσουλίνης aspart (με δύο ενέσεις ημερησίως). Αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα εγκατάλειψης της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι περίπου διπλάσια απ' ότι στην ομάδα της ινσουλίνης (12).

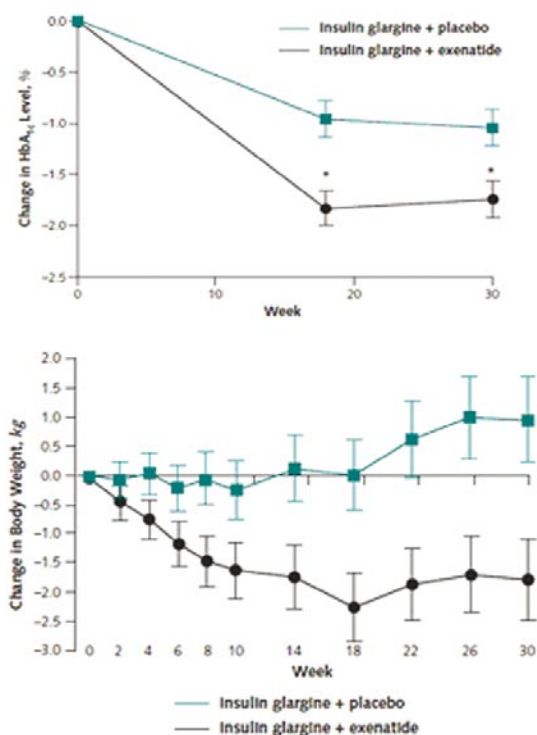
Στις ΗΠΑ η εξενατίδη μπορεί να χορηγηθεί και ως μονοθεραπεία, μετά μελέτη, η οποία έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τη δίαιτα και άσκηση (μείωση της HbA1c 0,9% έναντι 0,2%, αντίστοιχα), μείωση των προγευματικών και μεταγευματικών σακχάρων και μεγαλύτερη απώλεια βάρους (19).

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσθήκη της εξενατίδης σε ασθενείς που είναι ανεπαρκώς ρυθμιζόμενοι με βασική ινσουλίνη. Θεωρητικά θα μπορούσε να βοηθήσει στον έλεγχο των μεταγευματικών τιμών των σακχάρων, ενώ η ινσουλίνη μειώνει τη γλυκόζη νηστείας. Πρόσφατα μελετήθηκαν ασθενείς με ΣΔτ2 και διάρκεια του διαβήτη μεγαλύτερη από 10 έτη και HbA1c περίπου 8,5%, ενώ βρίσκονταν σε glargine και μετφορμίνη ή/και γλιταζόνη (20). Η προσθήκη της εξενατίδης οδήγησε σε καλύτερη ρύθμιση: η HbA1c μειώθηκε 1,74% έναντι 1,04 % στο εικονικό φάρμακο και το 60% έπιασε το στόχο του <7% έναντι 30%, αντίστοιχα. Αυτό κατέστη δυνατό με μικρότερη αύξηση της δόσης της glargine (13 vs 20UI/d), παρόμοια εμφάνιση υπογλυκαιμίας και μείωση του σωματικού βάρους 1,8 kg έναντι αύξησης 1 kg στην ομάδα του placebo (Σχήμα 6). Επιβεβαιώνεται έτσι, παλαιότερη μελέτη, μικρής διάρκειας (τεσσάρων εβδομάδων) που είχε επισημάνει τις ίδιες τάσεις (21).

Σε ότι αφορά τη λειτουργία του β-κυττάρου υπάρχουν ενδείξεις ότι βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη η προσθήκη exenatide ή glargine είχε όμοια αποτελεσματι-

κότητα, με μεγαλύτερη μείωση του βάρους στην πρώτη, μετά 52 εβδομάδες χορήγησης. Όταν, όμως, μετρήθηκε το C-πεπτιδίο μετά υπεργλυκαιμικό clamp και διέγερση με αργινίνη, βρέθηκε υψηλότερο στην ομάδα της exenatide, υποδηλώνοντας βελτιωμένη παγκρεατική λειτουργία. Το αποτέλεσμα αυτό χάθηκε μετά 4 εβδομάδες διακοπής των φαρμάκων, ενώ η HbA1c και το βάρος αυξήθηκαν στις προ της θεραπείας τιμές σε 12 εβδομάδες. Άρα, η συνέχιση της θεραπείας είναι απαραίτητη (22).

Σχήμα 6. Προσθήκη της εξενατίδης σε ινσουλίνη glargine vs glargine+ placebo



Οι πολλαπλές δράσεις της εξενατίδης, περιλαμβάνουν τη μείωση παραμέτρων ηπατικής βλάβης (ALT, AST), και ευνοϊκή επίδραση σε καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου: μείωση των τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης, συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και αύξηση της HDL χοληστερόλης, σε σύγκριση με την ινσουλίνη aspart (23). Το 40-50% των θεραπευομένων αναπτύσσουν αντισώματα έναντι της εξενατίδης, τα οποία δεν φαίνεται να μειώνουν τη δραστηριότητα της ουσίας, εκτός και αν φτάσουν σε πολύ υψηλό τίτλο (24).

B. Λιραγλουτίδη (Victoza R)

Η λιραγλουτίδη είναι ένα κατά 97% ανάλογο του ανθρώπινου GLP-1, με χρόνο ημιζωής 13 ώρες, μετά υποδόρια ένεση. Η αντικατάσταση της λυσίνης με αργινίνη στη θέση 34 και η προσκόλληση μιας C-16 ακύ-

λο-αλυσίδας, μέσω μίας βάσης γλουταμινικού οξέως στη θέση 26 (λυσίνη), καθιστούν το μόριο ανθεκτικό στο DPP-4, με δύο μηχανισμούς: σχηματισμός επταμερών και σύνδεση με την αλβουμίνη στην κυκλοφορία. Χορηγείται μία ένεση ημερησίως και σταθερά θεραπευτικά επίπεδα επιτυγχάνονται μετά 3-4 ημέρες(12). Λόγω της υψηλής αναλογίας με το ανθρώπινο GLP-1 το ποσοστό δημιουργίας αντισωμάτων είναι μικρότερο σε σχέση με την εξενατίδη (8,6%) (25). Για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό δίνονται αρχικά 0,6 mg/ημέρα για μία εβδομάδα και κατόπιν η δόση αυξάνεται στ 1,2 mg/ημέρα ή και 1,8 mg/ημέρα σε ασθενείς που βρίσκονται πάνω από το στόχο.

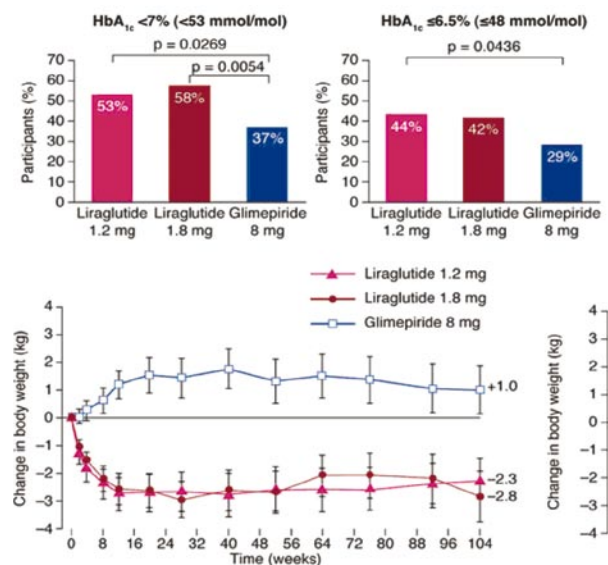
Η ένδειξη που έχει λάβει η λιραγλουτιδίδη αφορά στην προσθήκη σε από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία (μετφορμίνη, θειαζολιδινεδιόνες, σουλφονουλριές), σε διπλό ή τριπλό συνδυασμό. Η αποτελεσματικότητα της λιραγλουτιδης μελετήθηκε στο πρόγραμμα LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes). Φαίνεται ότι υπερέχει των αντιδιαβητικών δισκίων όταν συνυπολογίζονται η αποτελεσματικότητα στην επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων, η ευνοϊκή επίδραση στο βάρος και η αποφυγή υπογλυκαιμιών. Η προσθήκη της λιραγλουτιδης στη γλιμεπιρίδη σε σχέση με τη ροσιγλιταζόνη μειώνει την HbA1c περισσότερο (1,1% vs 0,4%) με ευνοϊκότερα αποτελέσματα στο βάρος στην LEAD-1(26). Η προσθήκη στη μετφορμίνη είναι εξίσου αποτελεσματική με 4 mg/ημέρα γλιμεπιρίδη με μείωση του σωματικού βάρους ακόμη και σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν μονοθεραπεία με μετφορμίνη στη LEAD-2 (27). Τέλος, η προσθήκη σε μετφορμίνη και ροσιγλιταζόνη στη LEAD-4 αύξησε το ποσοστό των ασθενών με HbA1c <7% σε σχέση με το placebo, μείωσε το βάρος, αλλά συνδυάστηκε και με περισσότερα ήπια υπογλυκαιμικά επεισόδια στη δόση των 1,8 mg/ημέρα (28).

Στην LEAD 3 η μονοθεραπεία με 1,2 mg/ημέρα ή 1,8 mg/ημέρα προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA1c απ' ότι η χορήγηση γλιμεπιρίδης (σουλφονουλριά) 8 mg/ημέρα: 0,84% και 1,14% έναντι 0,5% αντίστοιχα (29). Σε πρόσφατη δημοσίευση επέκτασης της μελέτης για ένα ακόμη έτος (30), αποδεικνύεται η διατήρηση της καλής ρύθμισης, με το 53% των ασθενών υπό 1,2 mg/ημέρα και το 58% υπό 1,8 mg/ημέρα να επιτυγχάνουν HbA1c <7%, σε σχέση με 37% αυτών σε γλιμεπιρίδη (Σχήμα 7). Επιπλέον, υπήρχε σημαντική μείωση του βάρους, της γλυκόζης νηστείας και λιγότερες υπογλυκαιμίες στην ομάδα της λιραγλουτιδης, άρα στο μέλλον ίσως αποτελέσει εναλλακτική σε περίπτωση δυσανεξίας στη μετφορμίνη για έναρξη της αντιδιαβητικής αγωγής.

Σε ασθενείς με αστοχία της διπλής θεραπείας με

μετφορμίνη και σουλφονουλριά στην LEAD-5 προστέθηκε λιραγλουτιδίδη 1,8 mg/ημέρα ή ινσουλίνη γλαργίνη. Η λιραγλουτιδίδη οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της HbA1c, 1,33% έναντι 1,09% αντίστοιχα και διαφορά 3,43 kg στη μείωση του βάρους. Και σε αυτή τη μελέτη η τιτλοποίηση της γλαργίνης έγινε από τον ίδιο τον ασθενή. Η τήρηση του αλγορίθμου δεν ήταν αυστηρή, με αποτέλεσμα μειωμένη αποτελεσματικότητα, αλλά και καθόλου σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Αντίθετα στην ομάδα της λιραγλουτιδης, 5 ασθενείς υπέστησαν σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας, λόγω της αποσύζευξης της γλυκοζοεξάρτησης στην ινσουλινοέκκριση όταν χορηγείται σουλφονουλριά με αγωνιστή του GLP-1(31).

Σχήμα 7. Αποτελεσματικότητα και μείωση του βάρους με τη liraglutide



Η θεραπεία με λιραγλουτιδίδη σε όλες τις μελέτες συνδυάζεται με μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, ειδικά στη δόση των 1,8 mg/ημέρα και για ασθενείς με SBP>140 mmHg, όπου η μείωση φτάνει τα 11 mmHg. Η ολική και LDL χοληστερόλη μειώνονται σημαντικά σε σχέση με τις γλιμεπιρίδη, ροσιγλιταζόνη και γλαργίνη (32). Επίσης, έχει ευνοϊκή δράση σε αναδυόμενους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως τα BNP, hsCRP, PAI-1, VCAM-1, ICAM-1 και TNF-α (12).

Η αποτελεσματικότητα της λιραγλουτιδης στην απώλεια βάρους εξαρτάται από το αρχικό BMI, και είναι αυξημένη σε όσους έχουν BMI>35 kg/m2. Μεγαλύτερη απώλεια βάρους προκαλεί και η συγχορήγηση με μετφορμίνη σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία και την ινσουλίνη. Ακόμη και σε μη διαβητικούς η λιραγλουτιδίδη προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους, χωρίς υπογλυκαιμίες. Σε μελέτη σύγκρισης με την ορ-

λιστάτη η απώλεια βάρους ήταν 4,8-7,2 kg για δόσεις από 1,2 ως 3,0 mg/ημέρα (υψηλότερες από τις εγκεκριμένες για τη θεραπεία του ΣΔτ2) με τις δόσεις 2,4 και 3,0 mg/ημέρα να είναι σημαντικά αποτελεσματικότερες από την ορλιστάτη (33).

Γ. Εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα (Bydureon R)

Πρόκειται για νέο σκεύασμα, με άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη (EMA) από τις 17/6/2011, με ενεργό ουσία την εξενατίδη. Συγκεκριμένα το ανάλογο του GLP-1 βρίσκεται σε μορφή πολυμερισμένων μικροσφαιριδίων, που διαλύονται αργά μετά υποδόρια ένεση, ως και 28 ημέρες μετά. Η εγκεκριμένη δόση είναι 2 mg μία φορά την εβδομάδα. Προς το παρόν χορηγείται ως αντιδιαβητικό δεύτερης γραμμής σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουλιδίες και πιογλιταζόνη (34).

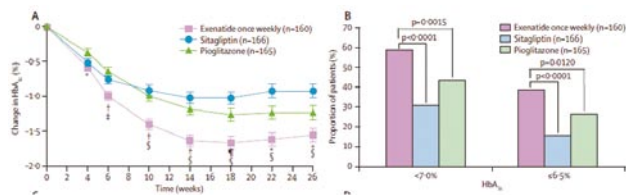
Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εξενατίδης LAR μελετήθηκε στη σειρά ερευνών DURATION. Στην DURATION-1 η εξενατίδη LAR μελετήθηκε σε σχέση με την εξενατίδη bid σε ασθενείς που λάμβαναν ήδη μετφορμίνη, σουλφονουλιδίες ή θειαζολιδινεδιόνη σε μονοθεραπεία ή διπλό συνδυασμό. Η LAR στις 30 εβδομάδες μείωσε σημαντικά περισσότερο την HbA_{1c} (1,9% έναντι 1,3%), βοηθώντας σημαντικά περισσότερους ασθενείς να επιτύχουν τους γλυκαιμικούς στόχους των ADA/EASD. Φαίνεται ότι αυτό οφείλεται σε μεγαλύτερη μείωση των προγευματικών τιμών γλυκόζης σε σχέση με την εξενατίδη bid. Η απώλεια βάρους ήταν περίπου 3,6 kg και με τα δύο φάρμακα, οι υπογλυκαιμίες παρόμοιες (και μόνο σε ασθενείς που λάμβαναν σουλφονουλιδία) και οι συνήθεις παρενέργειες των GLP-1 (ναυτία, έμετοι) ήταν ηπιότερες (35).

Αν συγκρίνουμε δύο συχνά συνταγογραφούμενα αντιδιαβητικά δεύτερης γραμμής, όπως η πιογλιταζόνη και η σιταγλιπτίνη με την εξενατίδη LAR, θα βρούμε την τελευταία αποτελεσματικότερη στον έλεγχο της γλυκαιμίας (Σχήμα 8), χωρίς σημαντικά επεισόδια υπογλυκαιμίας και με μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους (-2,3 kg, -0,8 kg η σιταγλιπτίνη και +2,8 kg η πιογλιταζόνη) (36). Τέλος, το Bydureon, όπως και τα υπόλοιπα GLP-1 ανάλογα, φαίνεται να είναι δραστηκότερο κατά την προσθήκη σε μετφορμίνη ή/και σουλφονουλιδία σε ασθενείς μη ελεγχόμενους, σε σχέση με την προσθήκη ινσουλίνης γλαργίνης. Η διαφορά στην HbA_{1c} υπέρ του Bydureon μπορεί να μην ήταν μεγάλη (0,2%), αν συνυπολογίσουμε, όμως, τα σημαντικά λιγότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (ακόμη και σε όσους λάμβαναν σουλφονουλιδία), τη μεγάλη διαφορά στο σωματικό βάρος (4 kg) και τη δυσκολία τιτλοποίησης

της γλαργίνης, τότε σίγουρα πρόκειται για μια πολύ ελκυστική εναλλακτική στη βασική ινσουλίνη (37).

Άλλες ουσίες που βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο είναι η albiglutide, η tasoglutide και η lixisenatide.

Σχήμα 8. Η εξενατίδη LAR πιο αποτελεσματική από σιταγλιπτίνη και πιογλιταζόνη



2. Οι αναστολείς του DPP-4

Οι αναστολείς του DPP-4 υπερδιπλασιάζουν τη συγκέντρωση των GIP και GLP-1, χωρίς, όμως, οι συγκεντρώσεις αυτών να φτάνουν τα επίπεδα των υποδοριών αγωνιστών του GLP-1R. Το αποτέλεσμα είναι:

- μικρότερη ινσουλινοεκκριτική δράση, συζευγμένη με τα επίπεδα γλυκόζης.
- Καταστολή της γλυκαγόνης μόνο κατά την υπεργλυκαιμία.
- Ανεπαρκής αύξηση του GLP-1 για να προκληθεί το αίσθημα του κορεσμού ή καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης.
- Μικρή μεταβολή στο σωματικό βάρος, αλλά και ηπιότερο αίσθημα ναυτίας, λόγω των παραπάνω.
- Κυρίως δράση στα μεταγευματικά σάκχαρα, με «μεταφορά» του ευνοϊκού αποτελέσματος και μεταξύ των γευμάτων.

Λόγω της από του στόματος χορήγησής τους, είναι πολύ διαδεδομένα ως δεύτερης γραμμής αντιδιαβητικά (12). Στη χώρα μας χρησιμοποιούνται τρεις φαρμακευτικές ουσίες αυτής της κατηγορίας και μία τέταρτη βρίσκεται στο στάδιο της αδειοδότησης.

A. Σιταγλιπτίνη (JanuviaR)

Η σιταγλιπτίνη είναι εκλεκτικός, ανταγωνιστικός και αντιστρεπτός αναστολέας του DPP-4, με μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση. Έχει χρόνο ημιζωής 8-14 ώρες, μικρό ποσοστό μεταβολισμού στο ήπαρ (CYP3A4, CYP2C6) και απομακρύνεται ενεργητικά από τον OAT3 μεταφορέα ανιόντων στο νεφρικό σωληνάριο. Χορηγείται άπαξ ημερησίως δόση των 100 mg, με μείωση στα 50 mg για μέτριου βαθμού νεφρική νόσο και τα 25 mg για σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR<30 mL/min) (38). Οι θεραπευτικές του ενδείξεις περιλαμβάνουν τη μονοθεραπεία σε ασθενείς

με δυσανεξία ή αντένδειξη στη λήψη μετφορμίνης, και τους διπλούς ή τριπλούς συνδυασμούς με μετφορμίνη, σουλφονουλουρία, αγωνιστές του PPARγ και ινσουλίνη.

Σαν μονοθεραπεία η σιταγλιπτίνη μειώνει σημαντικά την HbA1c σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με δίαιτα και άσκηση. Η μείωση εξαρτάται από την αρχική τιμή της HbA1c, και φτάνει για τιμές <8% το 0,57%, για <9% το 0,8% και για >9% το 1,52%. Η μείωση της γλυκόζης νηστείας (FPG) ήταν 17,1 mg/dL, και μεγαλύτερη στη μεταγευματική γλυκόζη (μετά meal tolerance test) 46,7 mg/dL. Η θεραπεία δεν είχε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη συχνότητα υπογλυκαιμίας από το placebo, ενώ το βάρος των ασθενών παρέμεινε αμετάβλητο σε σχέση με μικρή μείωση του στην ομάδα placebo (-1,1 kg) (39). Η χρησιμοποίησή της σαν μονοθεραπεία είναι εγκεκριμένη στη χώρα μας.

Όταν προσθέτουμε τη σιταγλιπτίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη, η μέση μείωση της HbA1c (για αρχική τιμή ~8%) είναι 0,65%, εμφανής ήδη από την 12η εβδομάδα, και με μικρή τάση βελτίωσης έκτοτε. Η μείωση της FPG ήταν 25,4 mg/dL, μέγιστη ήδη από την 6η εβδομάδα. Δεν υπήρχε επίδραση της θεραπείας στο σωματικό βάρος, ούτε σημαντικά περισσότερες υπογλυκαιμίες και ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό (40). Ο συνδυασμός με πιογλιταζόνη εμφανίζει διαφορά στην HbA1c από την πιογλιταζόνη + placebo 0,7%. Η διαφορά αυτή βοήθησε 22,4% των ασθενών να επιτύχουν το στόχο των ADA/EASD (41). Σε όλες τις παραπάνω μελέτες η προσθήκη σιταγλιπτίνης 100 mg βελτίωσε σημαντικά παραμέτρους της λειτουργίας των παγκρεατικών β-κυττάρων, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τους δείκτες HOMA-beta, λόγου προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη και μετρήσεων της ικανότητας των β-κυττάρων από τη δοκιμασία ανοχής γεύματος με συχνή αιμοληψία.

B. Βιλνταγλιπτίνη (GalvusR)

Είναι, επίσης, ισχυρός, εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του ανθρώπινου DPP-4, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα (85%). Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της. Ο χρόνος ημιζωής της είναι 1,5-4,5 ώρες και για τον λόγο αυτό χορηγείται σε δόση 50 mg bid. Απομακρύνεται μέσω υδρόλυσης σε ανενεργό μεταβολίτη, στο νεφρό (69%), στο ήπαρ, στο έντερο και άλλα όργανα. Δε μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό από το CYP450 και απεκκρίνεται κατά 85% από τα ούρα και 15% από τα κόπρανα (42).

Σαν μονοθεραπεία η βιλνταγλιπτίνη βελτιώνει τη ρύθμιση ασθενών που βρίσκονται εκτός των στόχων με δίαιτα και άσκηση, όπως φανερώνει σειρά μελετών (43)

σε ασθενείς με μέση HbA1c 8,5 %, όπου το αποτέλεσμα ήταν μείωση κατά 0,7%. Σε σχέση με τη ροσιγλιταζόνη εμφανίζει παρόμοια αποτελεσματικότητα, χωρίς να αυξάνει το βάρος και με βελτιωμένο λιπιδαιμικό προφίλ (μειωμένες ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) (44). Η προσθήκη στη μετφορμίνη 100 mg βιλνταγλιπτίνης προσθέτει όφελος 1,1 %, πιθανά λίγο περισσότερο από τη σιταγλιπτίνη, αλλά και για υψηλότερη αρχική HbA1c (45). Όσον αφορά στην επιλογή διπλού συνδυασμού, η βιλνταγλιπτίνη+μετφορμίνη σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη (χαμηλή δόση 2mg)+μετφορμίνη, είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα (ίσως, με μικρή υπεροχή του δεύτερου συνδυασμού σε HbA1c<8%). Όταν, όμως, συνυπολογίζεται η ασφάλεια, ο συνδυασμός της βιλνταγλιπτίνης προκάλεσε το 1/10 των υπογλυκαιμιών και καμία αύξηση στο βάρος (46). Παρόμοια, όταν συγκρίνεται ο συνδυασμός με την πιογλιταζόνη+μετφορμίνη (47) δεν είναι κατώτερος στην επίτευξη του στόχου, αλλά διατηρεί σταθερό το βάρος.

Σημαντική βοήθεια φαίνεται ότι προσφέρει η βιλνταγλιπτίνη και σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται καλά με ινσουλίνη (48). Σε ασθενείς με HbA1c 8,4%, παχύσαρκους (1/3 με BMI >35 kg/m²), μέση ηλικία τα 59,2 χρόνια, διάρκεια νόσου 14,7 χρόνια και διάρκεια ινσουλινοθεραπείας τα 6 χρόνια με μέση δόση 82 U/day, η προσθήκη βιλνταγλιπτίνης 50 mg bid, βελτίωσε τη ρύθμιση της νόσου σημαντικά (μέση διαφορά 0,3% από το εικονικό φάρμακο), μειώνοντας ταυτόχρονα τα συνολικά και τα σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Γ. Σαξαγλιπτίνη (OnglyzaR)

Η ουσία αυτή στη χώρα μας κυκλοφορεί σε δισκία των 5 mg, ως δεύτερης γραμμής αντιδιαβητικό, σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουλουρία ή θειαζολιδινεδιόνη. Μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής, έχει μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα και αναστέλλει το DPP-4 για 24 περίπου ώρες. Μεταβολίζεται στο CYP450 3A4/5, με τον κύριο μεταβολίτη, επίσης αναστολέα του DPP-4, με τη μισή περίπου ισχύ. Αποβάλλεται από τη νεφρική και ηπατική οδό. Στις ΕΠΑ, είναι εγκεκριμένη η μονοθεραπεία και κυκλοφορούν δισκία των 2,5 mg για ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και όσους λαμβάνουν αναστολείς του CYP450 3A4/5 (πχ κετοконаζόλη) (49).

Η αποτελεσματικότητά της είναι παρόμοια με τα άλλα δύο φάρμακα της κατηγορίας(50).

Δ. Λιναγλιπτίνη (TrajentaR)

Το χαρακτηριστικό της είναι η χορήγηση της στην

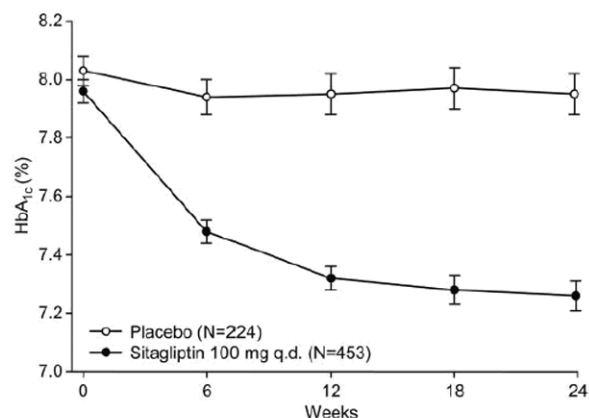
πλήρη δόση των 5 mg για οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας, γιατί απεκκρίνεται από την εντεροηπατική οδό. Δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φάρμακα που επάγουν τα CYP3A4 ή P-glycoprotein (πχ ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη), γιατί προκαλούν μείωση της συγκέντρωσής της. Μπορεί να δοθεί σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη, ουλφονουλουρία ή θειαζολιδινεδιόνη (51). Στη χώρα μας δεν έχει λάβει ακόμα έγκριση από τον ΕΟΦ.

Ανεπιθύμητες ενέργειες και κίνδυνοι από τις θεραπείες που βασίζονται στο φαινόμενο της ινκρετίνης

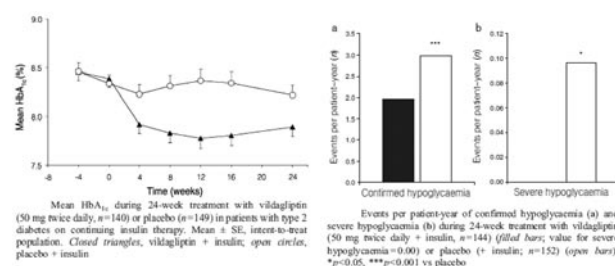
Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη θεραπεία με ινκρετίνες αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα. Οι αγωνιστές του GLP-1 R προκαλούν ναυτία (σε ποσοστό >10%), εμέτους (>1%), διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος και δυσπεψία. Η συχνότητά και η βαρύτητά τους είναι μεγαλύτερη κατά την έναρξη της θεραπείας, με βελτίωση στη συνέχεια, ενώ και η τιτλοποίηση από χαμηλότερες δόσεις έχει προστατευτικό αποτέλεσμα. Τα συμπτώματα είναι εντονότερα με το βραχείας δράσης GLP-1a (εξενατίδη) και ηπιότερα με τα μακράς δράσης λιραγλουτίδη (52) και εξενατίδη LAR (35). Τα συμπτώματα αυτά φαίνεται να είναι άσχετα με τη στατιστική απώλεια βάρους που παρουσιάζουν όλες οι μελέτες. Τελικά, όμως, οδηγούν σε περίπου διπλάσια ποσοστά εγκατάλειψης της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, σε σχέση με το εικονικό ή και άλλα (πχ ινσουλίνη) φάρμακα.

Οι αναστολείς του DPP-4 είναι καλύτερα ανεκτοί, με ηπιότερα γαστρεντερικά ενοχλήματα, συγκρίσιμα με το εικονικό φάρμακο. Η σιταγλιπτίνη προκαλεί μικρή αύξηση του ουρικού οξέως, χωρίς κλινική σημασία, και μετά την κυκλοφορία της έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η βιλνταγλιπτίνη σε ποσοστό 0,2-0,3% μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τρανσαμινασών ή και ηπατίτιδα. Οι ασθενείς τότε δεν έχουν κλινική συμπτωματολογία ή ίκτερο, ενώ με διακοπή του φαρμάκου οι τρανσαμινάσες επιστρέφουν στα φυσιολογικά. Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν τη βιλνταγλιπτίνη οι ALT και AST, θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τριμηνιαία διαστήματα κατά τον πρώτο χρόνο. Τριπλασιασμός τους θα πρέπει να οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας. Δεν έχει παρατηρηθεί ως τώρα διακοπή της αγωγής με DPP-4i λόγω ανεπιθύμητων συμπτωμάτων.

Σχήμα 9. Αποτελεσματικότητα της προσθήκης σιταγλιπτίνης στη μετφορμίνη, έναντι placebo



Σχήμα 10. Ηπροσθήκη βιλνταγλιπτίνης 50 mg bid βελτιώνει τη ρύθμιση και μειώνει τις υπογλυκαιμίες



Στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος βρίσκεται τον τελευταίο καιρό η πιθανότητα οξείας παγκρεατίτιδας μετά θεραπεία με ινκρετίνες. 30 περιστατικά οξείας παγκρεατίτιδας δημοσιεύθηκαν το 2008 σε ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη (53), αλλά στο 90% φάνηκε ότι προϋπήρχαν παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, αλκοολισμός, υπερτριγλυκεριδαιμία κτλ). Ακολούθησαν και άλλες αναφορές στον FDA για αιμορραγική παγκρεατίτιδα και θανάτους, καθώς και περιστατικά μετά λήψη σιταγλιπτίνης. Τα περιστατικά που είχαν αναφερθεί στο πρόγραμμα ανάπτυξης της λιραγλουτίδης ήταν λίγα ως τον 2ο/2011 (1,7/1000 ανθρωποέτη). Σε μελέτη που περιελάμβανε στοιχεία από αρχείο ασφαλιστικών αιτήσεων (Medco National Integrated Database) το ποσοστό διαβητικών ατόμων που υπέστησαν επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας ήταν διπλάσιο από τον λοιπό πληθυσμό (5,63 περιπτώσεις σε 1,000 ανθρωποέτη), ενώ η θεραπεία με εξενατίδη ή σιταγλιπτίνη δεν αύξανε αυτόν τον κίνδυνο. (Σχήμα 11) (54). Τα παραπάνω συμφωνούν με σύγχρονη περίπτωση έρευνα που αποδεικνύει τον αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας στο διαβητικό πληθυσμό, αλλά και την προστατευτική δράση της ινσουλίνης και της μακράς θεραπείας με μετφορμίνη (55). Σε ζωικά μοντέλα (τρω-

κτικά βρέθηκαν ενδείξεις φλεγμονής των κυψελιδικών κυττάρων του παγκρέατος, ίνωσης ή και πολλαπλασιασμός και μετάπλαση των πορικών κυττάρων, σημεία που βρίσκονται στη χρόνια παγκρεατίτιδα, μετά τη χορήγηση εξενατίδης και σιταγλιπτίνης (56). Τον Φεβρουάριο του 2011 νέα δημοσίευση από τους Elashoff et al με στοιχεία από το Αρχείο Αναφοράς Ανεπιθυμητών Ενεργειών του FDA (FDA AERS database) ανακίνησε το θέμα, ανακοινώνοντας μεγαλύτερη του εξαπλάσιου πιθανότητα παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που θεραπεύονται με εξενατίδη και σιταγλιπτίνη (57). Η χρησιμοποίηση στοιχείων από μία τέτοια βάση δεδομένων εμπεριέχει κινδύνους για υπερεκτίμηση ορισμένων συμβάντων, όταν παρόμοιες αναφορές βρίσκονται στην επικαιρότητα (reporting bias). Στη συγκεκριμένη δημοσίευση δεν παρουσιάζεται η διαφορά στις αναφορές μετά την ειδοποίηση του FDA (2008). Επίσης, οι αναφορές γίνονται και από μη επαγγελματίες υγείας σε μεγάλο ποσοστό. Τα δεδομένα της διάγνωσης, συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου και φάρμακα δεν αναφέρονται αναλυτικά. Το τελευταίο είναι σημαντικό αν υπολογίσουμε ότι περισσότερα από 200 φάρμακα και άλλοι συγχυτικοί παράγοντες (κάπνισμα, παχυσαρκία, αλκοολισμός, υπερτριγλυκεριδαίμια) συνδέονται με την εμφάνιση παγκρεατίτιδας. Τα νέα δεδομένα λοιπόν καλούν σε επαγρύπνηση και για ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες, που θα δώσουν οριστική απάντηση (58).

Στην ίδια μελέτη (57) βρέθηκε X2,9 πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος σε ασθενείς υπό εξενατίδη και X2,7 σε ασθενείς με σιταγλιπτίνη. Ο μηχανισμός που προτείνεται αφορά στη χρόνια φλεγμονή και μετάπλαση των κυψελιδικών σε πορικά κύτταρα. Αναγνωρίζεται η αυξημένη συχνότητα του καρκίνου του παγκρέατος στο ΣΔτ2, αλλά από την ομάδα ελέγχου εξαιρέθηκε η μετφορμίνη, για την πιθανά προστατευτική δράση της. Σε αυτό το σημείο η εξήγηση είναι εμφανώς αδύναμη, γιατί υπάρχει σύγχυση μεταξύ της οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδας, ενώ η εμφάνιση νεοπλασίας σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα απαιτεί σαφώς μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από αυτό που μεσολαβεί από την πρώτη κυκλοφορία της εξενατίδης μέχρι την ολοκλήρωση της έρευνας (2005-2009) (57,58).

Στις προκλινικές μελέτες της λιραγλουτιδής φάνηκε ότι η χορήγησή της σε τρωκτικά (μύες, επίμυες) αυξάνει την έκκριση καλσιτονίνης, την υπερπλασία των C-κυττάρων και το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Ο μηχανισμός που προτείνεται περιλαμβάνει διαδο-

χικά την ενεργοποίηση GLP-1 R των C-κυττάρων, την αυξημένη έκκριση καλσιτονίνης, την υπερπλασία των C-κυττάρων, διάχυτα και κατόπιν εστιακά, και τελικά τη δημιουργία νεοπλάσματος. Μελέτες σε ανθρώπινα C-κύτταρα δεν επιβεβαιώνουν την ύπαρξη GLP-1 R και μελέτες σε πρωτεύοντα (πίθηκους) δεν δείχνουν αύξηση της καλσιτονίνης, υπερπλασίας των C-κυττάρων ή μυελοειδούς καρκινώματος (MTC) (56). Στη δημοσίευση των Elashoff et al (57) η παρουσία αυξημένης πιθανότητας καρκίνου του θυρεοειδούς (Odds Ratio 4,73) μετά θεραπεία με εξενατίδη, δεν μπορεί να δικαιολογηθεί, καθώς το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς αναλογεί στο 5-10% των θυρεοειδικών καρκινωμάτων και αύξηση της εμφάνισής του δεν μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την επίπτωση του ολικού καρκίνου στον αδένα. Σε ανθρώπους μετά δύο χρόνια με χορήγηση λιραγλουτιδής και με μετρήσεις της καλσιτονίνης ανά 3μηνο δεν βρέθηκε αύξηση στα επίπεδα της μη διεγερμένης καλσιτονίνης (59). Παρόλα αυτά η λιραγλουτιδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ατομικό ιστορικό μυελοειδούς καρκινώματος ή οικογενειακό συνδρόμων που συνδέονται με αυτό (Οικογενές MTC, MEN-2).

Άλλα σημαντικά θέματα ασφάλειας περιλαμβάνουν την συσχέτιση της εξενατίδης με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (78 περιστατικά ως τον 12ο/2009) (60). Συσχετίζονται μάλλον με ισχαιμικές αλλοιώσεις μετά εμέτους ή/και ανεπαρκή πρόσληψη ύδατος, σε συνδυασμό με ταυτόχρονη λήψη διουρητικών και αΜΕΑ. Η μακροχρόνια ασφάλεια των DPP-4i δεν έχει ακόμη ελεγχθεί, καθώς οι ως τώρα μελέτες είναι μικρές σε διάρκεια. Υπόνοιες γεννά η αναστολή της δράσης του DPP-4 στα υπόλοιπα υποστρώματα του (βραδυκίνηνη, εγκεφαλίνες, νευροπεπτιδίο Υ, χυμοκίνες κτλ) ειδικά σε σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι DPP-4i συνδέονται με αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, λοιμώξεων του ουροποιητικού και κεφαλαλγίας. Επειδή η κάθε ουσία έχει διαφορετική εκλεκτικότητα στην αναστολή, θα πρέπει να παρακολουθούνται ξεχωριστά για πιθανές παρενέργειες στο μέλλον.

Σύγκριση μεταξύ των ινκρετινών και προοπτικές

Γενικά, οι αγωνιστές του GLP-1R συνοδεύονται από μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σχέση με τους DPP-4i, όπως φαίνεται από μετα-αναλύσεις (18, 61). Μελέτες με άμεση μεταξύ τους σύγκριση δεν υπάρχουν πολλές. Η σύγκριση λιραγλουτιδής σιταγλιπτίνης

για 52 εβδομάδες (62) μετά προσθήκη σε μετφορμίνη, ανέδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c και το σωματικό βάρος και για τις δύο δοσολογίες της λιραγλουτιδής (1,2 ή 1,8 mg). Το κόστος ήταν συχνότερα περιστατικά ναυτίας, κυρίως κατά τις τρεις πρώτες εβδομάδες, με τη λιραγλουτιδή. Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν και για την εξενατιδία LAR, όπως, ήδη έχει αναφερθεί. Η μεταξύ των αγωνιστών GLP-1 R σύγκριση φανερώνει υπεροχή αυτών που έχουν μακρά διάρκεια δράσης έναντι της εξενατιδής (63,35), λόγω μεγαλύτερης επίδρασης στη γλυκόζη νηστείας, πιθανά και με λιγότερη εμφάνιση ναυτίας. Αντίθετα, μεταξύ των DPP-4i δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο γλυκαιμικό αποτέλεσμα, όπως φανερώνουν οι μετα-αναλύσεις (18) και οι λίγες μεταξύ τους μελέτες άμεσης σύγκρισης (64).

Το κεφάλαιο για την αξία των ινκρετινών στη θεραπεία του ΣΔτ2 δεν έχει κλείσει ακόμη. Για συνδυασμούς τους με δεδομένη κλινική χρησιμότητα, όπως με τη μετφορμίνη, νέα παθοφυσιολογικά δεδομένα προκύπτουν (65). Καινούργιοι συνδυασμοί, όπως με τη βασική ινσουλίνη, υπόσχονται καλύτερο έλεγχο των μεταγευματικών τιμών γλυκόζης χωρίς το κόστος των υπογλυκαιμιών και της αύξησης του βάρους, που προκαλούν οι ενέσεις ταχείας ινσουλίνης (66). Πολλά σκευάσματα βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών ερευνών. Μέχρι σήμερα, όμως, κανείς μπορεί να υποστηρίξει τη χρησιμοποίηση των αγωνιστών GLP-1 R σε ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση με ένα ή δύο αντιδιαβητικά δισκία, όταν η μείωση του βάρους και οι υπογλυκαιμίες αποτελούν σημαντική μέριμνα. Οι αναστολείς του DPP-4, αν και έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα, έχουν θέση σε μικρή αύξηση της HbA1c πάνω από τον επιθυμητό στόχο, σε ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να λάβουν ενέσιμο σκεύασμα, σε ηλικιωμένους, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (σε μειωμένη δοσολογία εκτός της λιναγλιπτίνης) και γενικά όταν οι λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα είναι το κριτήριο.

Με δεδομένη την επαγρύπνηση για τους κινδύνους που πιθανόν ενέχονται στην χρησιμοποίησή τους, δύο είναι οι παράμετροι που θα κρίνουν την ωφέλεια από τις θεραπείες που βασίζονται στις ινκρετίνες και την περαιτέρω διάδοσή τους στο μέλλον:

1. Η έκβαση μακροχρόνιων διπλά τυφλών, τυχαίοποιημένων μελετών με καταληκτικά συμπεράσματα που θα αφορούν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

2. Το κόστος της θεραπείας, που παραμένει κατά πολύ υψηλότερο των κλασικών αντιδιαβητικών.

Κολεσεβελάμη (Cholestagel R)

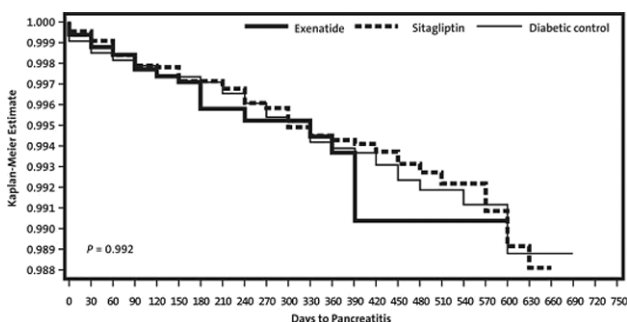
Η κολεσεβελάμη ανήκει σε μία παλιά κατηγορία υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, τις ιοντοανταλλακτικές ρητίνες, μαζί με τα παλαιότερα χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη. Η σύνθεση των χολικών οξέων (Bile Acids, BAs) πραγματοποιείται στο ήπαρ από τη χοληστερόλη και κατόπιν αποθηκεύονται στη χοληδόχο κύστη. Κατά την πέψη εκκρίνονται στο λεπτό έντερο, όπου γαλακτωματοποιούν τα λίπη και τις λιποδιαλυτές βιταμίνες για να επιτρέψουν την απορρόφησή τους. Το 95% των χολικών οξέων επιστρέφει στο ήπαρ μετά απορρόφηση από τον ειλέο (εντεροηπατικός κύκλος) και το 5% αποβάλλεται με τα κόπρανα. Οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες είναι θετικά φορτισμένες και προσδένονται στα αρνητικά φορτισμένα BAs στον εντερικό αυλό, εμποδίζοντας την επαναρρόφησή τους. Η μείωση των BAs προκαλεί προς τα άνω ρύθμιση (upregulation) του ηπατικού ενζύμου χοληστερόλη 7α-υδροξυκλάση και μετατροπή της ηπατικής χοληστερόλης σε BAs. Η ανάγκη για περισσότερη χοληστερόλη στα ηπατοκύτταρα προκαλεί αύξηση του αριθμού των LDL υποδοχέων και μεγαλύτερη κάθαρση των LDL, μειώνοντας, έτσι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο αίμα. Τα παλαιότερα φάρμακα της κατηγορίας βρέθηκαν σε αχρηστία, λόγω των συχνών γαστρεντερικών ενοχλημάτων, κυρίως δυσκοιλιότητα και μετεωρισμό. Η χολεστυραμίνη παρουσιάζει καλύτερο προφίλ ασφαλείας και μεγαλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία (67,68).

Η πρώτη ένδειξη της κολεσεβελάμης ήταν ως επικουρικό φάρμακο των στατινών στην πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή σε παιδιά 10-17 ετών στην ετερόζυγη οικογενή. Επίσης, φαίνεται να έχει θέση σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες σαν μονοθεραπεία σε συνδυασμό με την ζετιμιμίπη ή φιμπράτες. Προκαλεί μειώσεις της LDL χοληστερόλης, ως και 19%, σημαντική αύξηση της HDL χοληστερόλης, αλλά και αύξηση των τριγλυκεριδίων. Ο μηχανισμός δράσης της στο σακχαρώδη διαβήτη δεν έχει αποσαφηνιστεί. Εικάζεται ότι ασκείται, μέσω του πυρηνικού υποδοχέα farnesoid X receptor (FXR) και του G-protein-coupled bile acid receptor (TGR5). Πρόσφατο άρθρο υποστηρίζει την ενεργοποίηση κυρίως του TGR5 στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και την αύξηση της παραγωγής GLP-1 και GIP (69). Από τις κλινικές μελέτες συνάγεται, γενικά μέτρια αποτελεσματικότητα στη μείωση της HbA1c (~0,5%). Η προσθήκη στη μετφορμίνη σε ασθενείς με ήπια αυξημένες τιμές γλυκόζης (HbA1c 7,8%) προσέφερε επιπλέον όφελος 0,3% έναντι του εικονικού φαρμάκου, αλλά επιπλέον αποτελεσματικότητα στο συνδυασμένο τελικό στόχο A1C <7.0% +LDL-C <100 mg/dL :

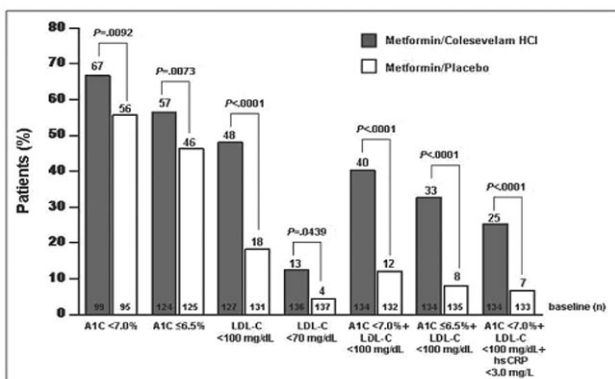
40% vs 12% (P<0,0001) (Σχήμα 12) (70). Σε ασθενείς που λάμβαναν σουλφονουλουρία, ενίσχυσε τη δράση της με επιπλέον απώλεια 0,54% στην HbA1c και μείωσε 16,7% την LDL-C. Κύριο πρόβλημα ήταν η δυσκοιλιότητα και αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 17,7% (72). Το επιπλέον όφελος σε ασθενείς σε ινσουλινοθεραπεία (με κατά ~60% ταυτόχρονη λήψη δισκίων) ήταν 0,5% στην HbA1c και 12,8 % στην LDL-C. Γενικά ήταν καλά ανεκτή, δεν συνέβαλε στην αύξηση του βάρους και δεν συνοδεύτηκε από σοβαρή υπογλυκαιμία (73). Σε σύγκριση με τη ροσιγλιταζόνη και τη σιταγλιπτίνη ως δεύτερο φάρμακο μετά τη μετφορμίνη, υστερεί σε γλυκαιμικό έλεγχο (μειώσεις στην HbA1c 0,3%, 0,6% και 0,4% αντίστοιχα), αλλά ήταν η μόνη που μείωσε την LDL-C (74).

Γενικά, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής, όταν η HbA1c δεν βρίσκεται μακριά από το γλυκαιμικό στόχο και ταυτόχρονα να ενισχύσει τη μείωση της LDL-C. Δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με αυξημένα τριγλυκερίδια (>500 mg/dL), όσους έχουν ιστορικό παγκρεατίτιδας από υπερτριγλυκεριδαίμια και σε όσους πάσχουν από απόφραξη του εντέρου.

Σχήμα 11. Καμπύλη Kaplan-Meier για την οξεία παγκρεατίτιδα σε διαβητικούς (ομάδα ελέγχου), θεραπεία με εξενατίδη και σιταγλιπτίνη



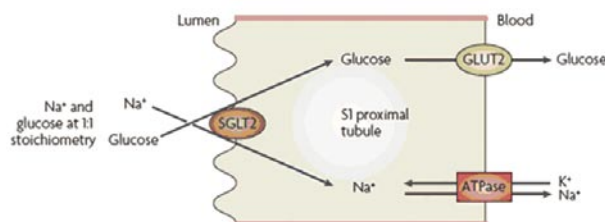
Σχήμα 12. Πλειότροπες δράσεις της προσθήκης κολεσεβελάμης σε μετφορμίνη



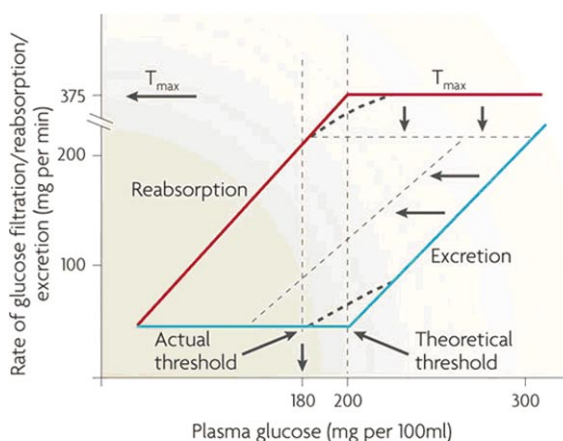
Οι αναστολείς του SGLT-2

Περίπου 180 gr γλυκόζης διηθούνται καθημερινά από το νεφρικό σπείραμα και επαναρροφούνται, σχεδόν ολοκληρωτικά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Επειδή το μόριο της γλυκόζης είναι πολικό απαιτούνται ειδικές μεταφορικές πρωτεΐνες για να διέλθει από τη λιπιδική κυτταρική μεμβράνη. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι συμμεταφορείς του νατρίου και γλυκόζης (Sodium-glucose co-transporters SGLTs) και στο νεφρό συναντούμε δύο: τη SGLT-1 και τη SGLT-2. Η SGLT-2 επαναρροφά περίπου το 90% της γλυκόζης και βρίσκεται μόνο στο νεφρό και μάλιστα στο πρώτο τμήμα (S1) του εγγύς εσπειραμένου. Ο τρόπος που το επιτυγχάνει είναι με τη συμμεταφορά του με νάτριο. Το ρεύμα νατρίου προς την εσωτερική επιφάνεια της αυλικής μεμβράνης εξασφαλίζεται με την ενεργητική μεταφορά νατρίου από τη βασική μεμβράνη προς τα αιμοφόρα αγγεία, με μία Na+K+ ATPάση. Η ενδοκυττάρια γλυκόζη διαχέεται παθητικά από το κύτταρα προς χαμηλότερες συγκεντρώσεις στη μεσοκυττάρια ουσία και το αίμα, μέσω των GLUT-1 και GLUT-2 (Σχήμα 13) (75).

Σχήμα 13. Ηεπαναρρόφησης γλυκόζης στο νεφρικό σωληνάριο μέσω του SGLT-2



Η επαναρρόφηση της γλυκόζης ισούται με το γινόμενο της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα επί το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Θεωρητικά η δυνατότητα επαναρρόφησης των SGLTs (Tmax) θα κορεστεί σε συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα 200mg/dl, για φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Όμως, οι καμπύλες επαναρρόφησης και απέκκρισης χάνουν τη γραμμικότητά τους (splay) σε χαμηλότερο όριο. Οι αιτίες είναι ότι όλοι οι νεφρώνες δεν εμφανίζουν το ίδιο Tmax και δεύτερον ότι οι SGLT-2 έχουν χαμηλή συγγένεια με τη γλυκόζη (Σχήμα 14).

Σχήμα 14. Ηεπαναρρόφηση γλυκόζης από στο νεφρό πριν και μετά την αναστολή του SGLT-2

Οι ασθενείς με ΣΔτ2 εκφράζουν σημαντικά αυξημένο αριθμό των SGLT-2 και GLUT-2. Σαν αποτέλεσμα η αναστολή του SGLT θα μπορούσε να αυξήσει τη γλυκοζουρία, μειώνοντας τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος. Ο μηχανισμός αυτός είναι εντελώς ανεξάρτητος από τη δράση της ινσουλίνης.

Ερωτηματικά εγείρει η πιθανότητα τοξικής δράσης στο νεφρό, υποβολαιμίας ή αφυδάτωσης. Όμως, οι ασθενείς με οικογενή νεφρική γλυκοζουρία (συγγενής δυσλειτουργία του SGLT-2) παραμένουν ασυμπτωματικοί ακόμη και μετά απώλεια >50g/ημέρα γλυκόζης.

Το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας των αναστολέων του SGLT-2 που ελέγχθηκε σε κλινικές δοκιμές φάσης III ήταν η dapagliflozin. Κατά τις δοκιμές της ως μονοθεραπεία ή προσθήκη στη μετφορμίνη οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις της HbA1c και γλυκόζης νηστείας, χωρίς αύξηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας σε σχέση με το placebo. Επίσης, προκάλεσε απώλεια βάρους, μείωση της αρτηριακής πίεσης, χωρίς ορθοστατικά συμπτώματα και ήταν καλά ανεκτή. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οι λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος (76,77). Όμοια ήταν τα αποτελέσματα και σε μελέτη 52 εβδομάδων, έναντι γλιπιζιδης σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη. Τα αποτελέσματα στο γλυκαιμικό έλεγχο δεν ήταν υποδεέστερα της σουλφονουλουρίας, με λιγότερες υπογλυκαιμίες και απώλεια αντί αύξηση του βάρους.

Η αίτηση για αδειοδότηση του dapagliflozin απορρίφθηκε προσωρινά από τον FDA στις 19/7/2011, λόγω των συχνών λοιμώξεων του ουρογεννητικού (ειδικά στις γυναίκες 1/5), της εμφάνισης 9 περιστατικών καρκίνου της ουροδόχου κύστης έναντι ενός στην ομάδα ελέγχου, της εμφάνισης 9 περιστατικών καρκίνου

του μαστού έναντι κανενός στην ομάδα ελέγχου και της εμφάνισης ενός περιστατικού ηπατοκυτταρικής βλάβης του τύπου Hy's Law (ταυτόχρονη αύξηση των τρανσαμινασών X3 και της χολερυθρίνης X2 χωρίς στοιχεία χολόστασης, δηλαδή με φυσιολογική αλκαλική φωσφατάση). Η εταιρία παραγωγής θα επαναφέρει το αίτημα της με νέα στοιχεία στις 28/1/2012.

Νεότερα δεδομένα για παλαιότερες κατηγορίες φαρμάκων

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η μετφορμίνη είναι το πιο διαδεδομένο αντιδιαβητικό φάρμακο στο κόσμο, καθώς έχει συνταγογραφηθεί σε πάνω από 120 εκατομμύρια ασθενείς. Είναι αποτελεσματικό φάρμακο, που δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, δεν προάγει την αύξηση του σωματικού βάρους, είναι καλά ανεκτό και φθινό. Επίσης, συνοδεύεται από τις πιο πειστικές μελέτες για την καρδιαγγειακή της ωφέλεια (78). Η μόνη σοβαρή παρενέργεια είναι η γαλακτική οξέωση, που εμφανίζεται σπάνια (<1/10.000), κυρίως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ο μηχανισμός της υπογλυκαιμικής της δράσης εδράζεται κυρίως στο ήπαρ, όπου μειώνει τη νεογλυκογένεση μέσω ενεργοποίησης της οδού LKB1/serine threonine kinase 11 (STK11) AMPK/mammalian target of rapamycin (AMPK/mTOR). Άλλες δράσεις της περιλαμβάνουν τη μείωση της γλυκογονόλυσης, τη μετακίνηση των GLUT-4 υποδοχέων στη μεμβράνη των κυττάρων των σκελετικών μυών και την ενεργοποίηση της συνθετάσης του γλυκογόνου (12).

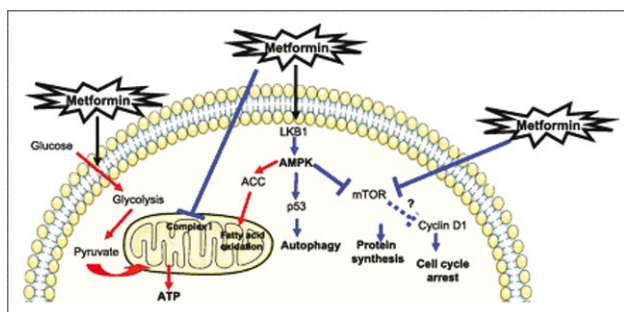
Πέρα από αντιδιαβητικό φάρμακο πρώτης γραμμής, σύμφωνα με όλους τους θεραπευτικούς αλγορίθμους, η μετφορμίνη φαίνεται να έχει και αντικαρκινική δράση. Επιδημιολογικές έρευνες ακολούθησαν το 2005 την ανακάλυψη ότι η δράση της μετφορμίνης ασκείται μέσω της οδού της AMP-activated protein kinase (79), ενώ το 2009 η Libby et al απέδειξε ότι μέσα σε μία δεκαετία ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μεταξύ των χρηστών μετφορμίνης ήταν 7,3% σε σχέση με 11,6% των διαβητικών που λάμβαναν άλλη αγωγή (80).

Η υπερινσουλιναίμια και η ινσουλινοαντίσταση προάγουν την καρκινογένεση, γιατί η ινσουλίνη είναι αυξητικός παράγοντας με μιτογόνα αποτελέσματα. Η μετφορμίνη, που μειώνει την υπερινσουλιναίμια θα μπορούσε να εμποδίζει αυτόν τον μηχανισμό. Η υπερινσουλιναίμια μειώνει την IGF1BP (Insulin-like Growth Factor- Binding Protein), αυξάνοντας το ελεύθερο κλάσμα του IGF-1, ενός ακόμη αυξητικού παράγοντα, οπότε και με αυτό τον τρόπο η μετφορμίνη διακόπτει την

πρόοδο του καρκίνου. Η έρευνα, όμως, δείχνει και πιο άμεση επίδραση της μετφορμίνης στα καρκινικά κύτταρα. Η ενεργοποίηση του AMPK από τη μετφορμίνη μέσω LKB1 και αναστολής του συμπλέγματος I των μιτοχονδρίων σηματοδοτεί αναστολή του mTOR και διακοπή κάθε ενεργοβόρας δραστηριότητας στο κύτταρο και του πολλαπλασιασμού (Σχήμα 15).

Σε κυτταρικό επίπεδο, η μετφορμίνη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αναστολή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G0/G1, μειώνοντας τα επίπεδα της D1 κυκλίνης. Στα καρκινικά κύτταρα του μαστού μειώνει τα επίπεδα της ογκοπρωτεΐνης Her2. Αλλά και η επίδρασή της στο μεταβολισμό είναι ανασχετική της καρκινογένεσης: αναστέλοντας το αναπνευστικό σύμπλεγμα I των μιτοχονδρίων, εκτρέπει την παραγωγή ενέργειας από την οξειδωτική φωσφορυλίωση στη γλυκόλυση, με μεγάλο έλλειμμα στην παραγωγή ATP. Η ενεργειακή στέρηση οδηγεί τα καρκινικά κύτταρα σε αυτοφαγία, αυξημένη γλυκόλυση, οξειδωτικό stress και κυτταρικό θάνατο.

Σχήμα 15. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της μετφορμίνης στο κυτταρικό μεταβολισμό και τον πολλαπλασιασμό



Τα αποτελέσματα της μετφορμίνης σε σειρές καρκινικών κυττάρων και σε ζώα θα πρέπει να επιβεβαιωθούν και στον άνθρωπο. Ήδη, σε σειρά μελετών, η προσθήκη μετφορμίνης, σε διαβητικούς και μη ασθενείς με καρκίνο του μαστού έχει δείξει καλύτερη ανταπόκριση στη χορηγούμενη αντικαρκινική αγωγή. Λόγω της έλλειψης κινδύνου υπογλυκαιμίας ήδη η μετφορμίνη δοκιμάζεται και σε άλλους τύπους καρκίνου, όπως του προστάτη και του παχέος εντέρου. Τα δύο προβλήματα που προκύπτουν είναι ότι οι μηχανισμοί και η ευαισθησία τους διαφέρουν ανάλογα με την κυτταρική σειρά, και ότι οι δόσεις για αντικαρκινικό αποτέλεσμα είναι πολλαπλάσιες των θεραπευτικών στο ΣΔτ2 (81).

ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ

Η κατηγορία αυτή φαρμάκων είναι αγωνιστές του πυρηνικού υποδοχέα PPAR-γ, που εκφράζεται στο

λιπώδη ιστό και σε μικρότερο ποσοστό, στα μυϊκά κύτταρα και το ήπαρ. Η ενεργοποίησή του δημιουργεί ένα ετεροδιμερές σύμπλεγμα με τον υποδοχέα X των ρετινοειδών (RXR) και προσδένεται σε μία ακολουθία νουκλεοτιδίων που ονομάζεται PPRE (Peroxisome Proliferator Response Element). Με τη βοήθεια συν-ενεργοποιητών αλλάζει τη μεταγραφική δραστηριότητα μίας σειράς γονιδίων, με τελικό αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση προ-λιποκυττάρων σε νέα λιποκύτταρα, ευαίσθητα στην ινσουλίνη. Η αυξημένη πρόσληψη από αυτά των ελεύθερων λιπαρών οξέων και η λιπογένεση βοηθούν τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Πλειότροπες δράσεις περιλαμβάνουν την αύξηση της διαθεσιμότητας των GLUT-4, μείωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αύξηση της αντιπυνεκτίνης κτλ (12).

Μέχρι το Σεπτέμβριο του 2010 δύο φάρμακα από αυτή την κατηγορία είχαν έγκριση: η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη. Τότε, όμως, και υπό το βάρος της μετα-ανάλυσης των Nissen, and Wolski για αύξηση του εμφράγματος μυοκαρδίου και του ολικού καρδιαγγειακού θανάτου αποσύρθηκε από την Ευρώπη η ροσιγλιταζόνη και περιορίστηκε πολύ η χρήση της στις ΗΠΑ (82). Σε αντίθεση με τη ροσιγλιταζόνη, η πιογλιταζόνη στη μεγαλύτερη μελέτη της σε πληθυσμό υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (PROactive) εμφανίζει προστατευτική δράση από έμφραγμα του μυοκαρδίου (10%), ΑΕΕ (16%) και συνολικό θάνατο. Αυτή η διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας πιθανά να οφείλεται στις περίπλοκες επιδράσεις των αγωνιστών του PPAR-γ. Μία αποτύπωση αυτού είναι οι διαφορές μεταξύ των δύο φαρμάκων στο λιπιδαιμικό προφίλ: η πιογλιταζόνη φαίνεται να αυξάνει περισσότερο την HDL και λιγότερο την non-HDL χοληστερόλη αντίθετα από την ροσιγλιταζόνη, ενώ η ροσιγλιταζόνη αυξάνει και η πιογλιταζόνη μειώνει τις τιμές των τριγλυκεριδίων (83).

Στην ίδια μελέτη (PROactive) η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζεται υψηλότερη σε όσους λαμβάνουν πιογλιταζόνη, όπως και η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά όχι ο θάνατος από αυτήν. Αυτός είναι ο λόγος που το φάρμακο δε συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV). Παράγοντες όπως η προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος, η υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ινσουλινοθεραπεία, η μακρά διάρκεια του ΣΔτ2 και η ηλικία >70 ετών προδιαθέτουν για νέα εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας στη θεραπεία με πιογλιταζόνη.

Η ενεργοποίηση του PPAR-γ είναι γνωστό ότι εκτρέ-

πει αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα προς τη σειρά των λιποκυττάρων και όχι των οστεοβλαστών. Η κλινική συνέπεια αυτού είναι η μείωση της οστικής μάζας στους χρήστες θειαζολιδινεδιονών σε όλες τις θέσεις (84) και η συχνότερη εμφάνιση καταγμάτων, ειδικά σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (86). Ασθενείς με οστεοπόρωση ή παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της θα πρέπει να λαμβάνουν άλλη αντιδιαβητική αγωγή. Δεκαετής αναδρομική μελέτη από στοιχεία βάσης δεδομένων που κυκλοφόρησε το 2011 (87) ενοχοποιεί την πιογλιταζόνη για την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η συσχέτιση φτάνει στατιστική σημαντικότητα για μεγαλύτερη των 2 ετών έκθεση στην ουσία. Οι αυθόρμητες κοινοποιήσεις στο FDA AERS, επίσης είναι στατιστικά περισσότερες σε ασθενείς υπό πιογλιταζόνη (88). Αναφορές που υπήρχαν ήδη από την PROactive γεννούν την υπόνοια για εντατικότερη παρακολούθηση των ασθενών υπό πιογλιταζόνη, όπως υπονοεί και η ανεύρεση μεγαλύτερου ποσοστού *in situ* καρκινωμάτων στην ομάδα της. Η κυκλοφορία της ουσίας προσωρινά διακόπηκε στη Γαλλία, αλλά η επιτροπή του EMA στις 21 Ιουλίου του 2011 αποφάνθηκε υπέρ της συνέχισης χορήγησης της πιογλιταζόνης στην Ευρώπη. Προς το παρόν βρίσκεται σε επιτήρηση και αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, ιστορικό καρκίνου στην ουροδόχο κύστη ή αδιάγνωστη μακροσκοπική αιματοουρία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-Year, Randomized, Controlled Trial Comparing Sulfonylurea, Insulin, and Metformin Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes That Could Not Be Controlled with Diet Therapy. *Ann Intern Med* 1998;128:165-175.
2. 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(14): 977-986.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005, 353:2643-2653.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359:1577-1589.
5. 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.
6. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129 -139.
8. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009, 32(7):e90-91.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
10. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006, 3:153-165.
11. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1986 29:46-52.
12. Richard I. G. Holt, Clive Cockram, Allan Flyvbjerg, Barry J. Goldstein. *Textbook of Diabetes*, 4th Edition July 2010, Wiley-Blackwell.
13. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *M. J Clin Invest* 1993, 91(1):301-307.
14. Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52:199-207.
15. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev* 2007, 87: 1409-1439.
16. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 in Patients With Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction After Successful Reperfusion. *Circulation* 2004, 109:962-965.
17. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-

- like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006, 368: 1696-1705.
18. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007, 298(2):194-206.
 19. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008; 30:1448.
 20. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011, 154:103.
 21. Arnolds S, Dellweg S, Clair J, et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. *Diabetes Care* 2010; 33:1509.
 22. Bunck MC, Diamant M, Corner A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2009, 32:762-768.
 23. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007, 50:259-267.
 24. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:1092-1100.
 25. Victoza R SPC.
 26. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009, 26: 268-278.
 27. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). *Diabetes Care* 2009; 32:84-90.
 28. Zinman B, Gerich J, Buse JB and the LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and Safety of the Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Combination With Metformin and Thiazolidinedione in Patients With Type 2 Diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009, 32:1224-1230.
 29. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial *Lancet* 2009, 373:473-481.
 30. Garber A, Henry RR, Ratner R, et al. LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011, 13 (4): 348-356.
 31. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial (LEAD-5 met+SU). *Diabetologia* 2009, 52:2046-2055.
 32. Prately et al presented at 91st Annual Meeting ENDO 2009, Washington DC.
 33. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009, 374: 1606-1616.
 34. Bydureon SPC.
 35. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008, 372: 1240-1250.
 36. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 2010, 376: 431-439.
 37. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargin titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 2234-2243.
 38. JanuviaR SPC.
 39. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes *Diabetes Care* December 2006, 29:2632-2637.
 40. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With

- Metformin Alone. *Diabetes Care*. December 2006 29:2638-2643.
41. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2006, 28:1556-1558.
 42. Eucreas SPC.
 43. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, 76:132.
 44. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007, 30 (2):217-223.
 45. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007, 30(4):890-895.
 46. Jeon HJ, Oh TK. Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimpiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Metab J* 2011, 35:529-535.
 47. Bolli G, Dotta F, Colin L, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diab Obes Metab*, 2009, 11:589-595.
 48. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50:1148.
 49. Onglyza SPC.
 50. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. *Diabetes Care* September 2009 32:1649-1655.
 51. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13(1) :65-74.
 52. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
 53. Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008, 358:1970-1971.
 54. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010, 33 (11): 2349-2354.
 55. Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2010, 33:2580-2585.
 56. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-Based Therapies for the Treatment of Type 2 Diabetes: Evaluation of the Risks and Benefits. *Diabetes Care* 2010, 33: 2428-2433.
 57. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC: Increased incidence of pancreatitis and cancer among patients given glucagon like peptide-1 based therapy. *Gastroenterol* 2011, 141:150-156.
 58. EASD commentary on the publication by Elashoff et al, published online in *Gastroenterology*, February 2011: Increased Incidence of Pancreatitis and Cancer Among Patients Given Glucagon Like Peptide-1-Based Therapy.
 59. Hegedus L, Moses AC, Zdravkovic M, et al. GLP-1 and Calcitonin Concentration in Humans: Lack of Evidence of Calcitonin Release from Sequential Screening in over 5000 Subjects with Type 2 Diabetes or Nondiabetic Obese Subjects Treated with the Human GLP-1 Analog, Liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 853-860, 2011.
 60. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm Accessed December 2, 2009.
 61. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials Assessing the Efficacy and Safety of Incretin-Based Medications in Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmacology* 2010, 86:44-57.
 62. Nauck PM, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011, 65:397-407.
 63. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009, 374:39.
 64. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26:540-549.
 65. Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer. *Diabetologia* 2011; 54:219-222.

66. Ahluwalia R, Vora J. Emerging Role of Insulin with Incretin Therapies for Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* (2011) 2(3):146-161.
67. Viljoen A and Wierzbicki AS. Colesevelam: an improved bile acid sequestrant for treating hypercholesterolemia and improving diabetes. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2010, 5(6), 825-834.
68. Φλωρεντίν Μ, Κολεσεβελάμη ΕΜ: Ένας πιστός σύμμαχος στη μείωση της LDL CHOL. Αθηροσκλήρωση. Μάρτιος 2010.
69. Beysen C, Murphy EJ, Deines K, et al. Effect of bile acid sequestrants on glucose metabolism, hepatic de novo lipogenesis, and cholesterol and bile acid kinetics in type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Diabetologia.* 2012 Feb;55(2):432-442.
70. Rosenstock J, Fonseca VA, Garvey WT, et al. Initial combination therapy with Metformin and Colesevelam for achievement of glycemic and Lipid Goals in Early Type 2 Diabetes. *Endocr Pract.* 2010, 16:629-640.
71. Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC. Colesevelam HCl Improves Glycemic Control and Reduces LDL Cholesterol in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes on Sulfonyleurea-Based Therapy. *Diabetes Care* 2008, 31:1479-1484.
72. Goldberg RB, Fonseca VA, Truitt KE, et al. Efficacy and Safety of Colesevelam in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Receiving Insulin-Based Therapy. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1531-1540.
73. Rigby SP, Handelsman Y, Lai YL et al. Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy. *Endocr. Pract.* 2010; 16(1), 53-63.
74. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010, 9:551-559.
75. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010, 33:2217-2224.
76. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010, 375: 2223-2233.
77. Nauck M, Del Prato S, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin vs glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: 52-week results of a double-blind, randomized, controlled trial. 46th EASD Annual Meeting, OP 43 New oral agents.
78. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998, 352 (9131): 854 - 865.
79. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients *BMJ* 2005;330:1304-1305.
80. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1620-1625.
81. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, et al. Metformin in Cancer Therapy: A New Perspective for an Old Antidiabetic Drug. *Mol Cancer Ther* 2010, 9(5): 1092-1099.
82. Steven E. Nissen and Kathy Wolski. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007, 356:2457-2471.
83. Ryder REJ. Pioglitazone: an agent which reduces stroke, myocardial infarction and death and is also a key component of the modern paradigm for the optimum management of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2011, 11:113-120.
84. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 3349-3354.
85. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione Use and the Longitudinal Risk of Fractures in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 592-600.
86. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011, 34:916-922.
87. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011, 34 (6):1369-1371.

ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Δρ. Κ Αλεξανδρόπουλος

Ψυχίατρος, Συντονιστής Διευθυντής - Ψυχιατρικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Κωνσταντίνος Αλεξανδρόπουλος

Τηλ.: 2132041903

E-mail: alexandk@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

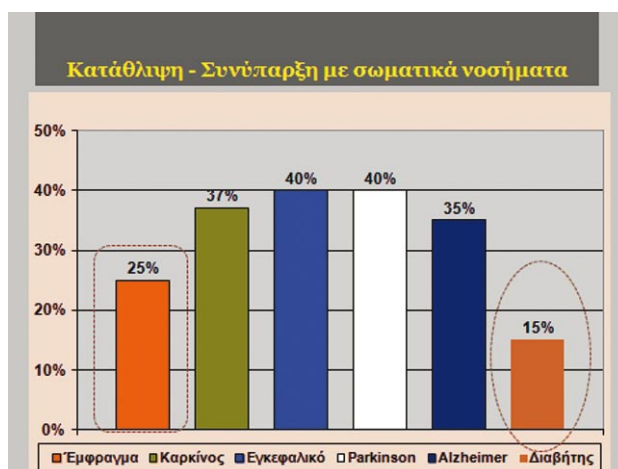
Η συννοσηρότητα ψυχιατρικών διαταραχών και σωματικών νοσημάτων είναι ιδιαίτερα συχνή (βλ. σχήμα). Η συννοσηρότητα δε κατάθλιψης και σωματικής νόσου αποτελεί αρκετά παλιά διαπίστωση. Από το 1929 ο Gillespie αναγνώρισε τη διαφορά μεταξύ των καταθλιψικών που συνυπήρχαν με σωματική νόσο και των αμιγώς λειτουργικών, θεσπίζοντας κριτήρια για κάθε μία από αυτές τις καταστάσεις χωριστά. Μέχρι τη δεκαετία του '70 ήταν κοινός ο διαχωρισμός των ενδογενών καταθλιψικών και των αντιδραστικών, με τις δεύτερες να περιλαμβάνουν και συννοσηρές καταστάσεις με τις σωματικές νόσους. Στην καθημερινή πρακτική, σήμερα, δεν διαχωρίζεται η κατάθλιψη η οποία συνυπάρχει με κάποια σωματική νόσο ως ξεχωριστή κλινική οντότητα. Σε κάθε περίπτωση, η συνύπαρξη κατάθλιψης συσχετίζεται με επιβάρυνση της σωματικής νόσου και η πρόβλεψη είναι δυσμενέστερη όσον αφορά την έκβαση και την πορεία της βασικής νόσου, την ποιότητα ζωής, με συνέπεια τελικά την αυξημένη θνητότητα. Η κατάθλιψη στο γενικό πληθυσμό υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται, γεγονός που συμβαίνει ακόμη περισσότερο στους ασθενείς με χρόνια σωματική νόσο.

Όταν η κατάθλιψη συνυπάρχει με σωματική νόσο, η προσπάθεια θεραπευτικής αντιμετώπισής της είναι δυσκολότερη και το μέγεθος του αποτελέσματος (effect size) πτωχό αφού δεν ξεπερνά το 0.3. Καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται στις σοβαρότερες μορφές κατάθλιψης, αλλά στην καθημερινή κλινική πράξη τα καταθλιπτικά συμπτώματα και η ήπια κατάθλιψη είναι αυτά που καθορίζουν την πορεία της βασικής νόσου.

Στην παρούσα ημερίδα, η προσοχή θα επικεντρωθεί στη σχέση της κατάθλιψης σε δύο πολύ συχνές νοσολογικές οντότητες: τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και τη Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ). Η χρονιότητα των δύο αυτών καταστάσεων και η δυσκολία αντιμετώπισης της σωματικής νόσου δημιουργεί συχνά επιπρόσθετες δυσκολίες όταν συνυπάρχει κατάθλιψη. Ο ΣΔ είναι μία χρόνια κατάστα-

ση που η πορεία της επιβάλλει αρκετούς περιορισμούς στην καθημερινή ζωή του ασθενούς, όπως επίσης περιορισμούς επιβάλλει και η ΣΝ. Περισσότερο από κάθε άλλη σωματική νόσο, τα συμπτώματα της ψυχικής διαταραχής μπορεί να μιμούνται ΣΝ (όπως, π.χ. στους πολεμιστές του Αμερικανικού Εμφυλίου περιγράφηκε το σύνδρομο της ευερέθιστης καρδιάς ή DaCosta) και, αντίθετα, η ΣΝ να εκδηλώνεται με συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα και όχι με καρδιολογικά συμπτώματα. Θα παρατεθούν τα δεδομένα αυτής της συννοσηρότητας, που υποδεικνύουν ότι δεν πρόκειται για καταστάσεις που θα μπορούσαν να ερμηνευθούν βάσει μιας απλοϊκής θεώρησης βασιζόμενης σε ψυχολογική αντίδραση. Η αμφίδρομη σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και των δύο αυτών οντοτήτων (ΣΔ και ΣΝ) φαίνεται εκτός των άλλων ότι προσδιορίζεται και από βιολογικούς παράγοντες, οι οποίοι θεωρείται ότι συνεισφέρουν σημαντικά τόσο στην εμφάνιση όσο και την πορεία των νοσημάτων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 122, 2012.**

Πίνακας 1. Κατάθλιψη - Συνύπαρξη με σωματικά νοσήματα



Συναισθηματική διαταραχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη

Γ Μ Παπαγεωργίου, MD

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Ψυχιατρικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:
Τηλ.: 2132041294
E-mail: freud54@otenet.gr

SUMMARY

PAPAGEORGIU G. M. Depressive Disorder in Patients with Serious Physical Illness: Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. It is known that depression is often comorbid with physical illnesses. In this paper, the correlation of depression in diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD) was studied. In both cases, it was found that this was not only due to psychological factors. In DM, depression is associated with poor glycemic control and an increased prevalence of diabetic complications. Similarly, in CAD and, especially in acute myocardial infarction, there is an increased incidence of depression, associated with an increased mortality. Taking it the other way, pre-existing depression is regarded as an independent risk factor for CAD. Depression in both situations has to be treated effectively and promptly to improve prognosis. Newer antidepressants are effective, well tolerated and with few drug to drug interactions. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 123-129, 2012.**

Key words: depression, diabetes mellitus, coronary artery disease, cardiac events

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δεδομένου ότι η συννοσηρότητα σωματικών νοσημάτων και καταθλιπτικής διαταραχής είναι συχνή, διερευνήθηκε η συσχέτιση της κατάθλιψης με το σακχαρώδη διαβήτη και τη στεφανιαία νόσο. Και στις δύο περιπτώσεις των χρόνιων αυτών νοσημάτων, διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη επίπτωση της κατάθλιψης δεν οφείλεται μόνον σε ψυχολογικούς παράγοντες. Ιδιαίτερα στον σακχαρώδη διαβήτη, η επίπτωσή της είναι αυξημένη και συνδέεται με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο και αυξημένες επιπλοκές. Ομοίως, στη στεφανιαία νόσο και στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ειδικότερα υφίσταται αυξημένη επίπτωση της κατάθλιψης, που συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα. Αντίθετα, η προϋπάρχουσα κατάθλιψη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Η κατάθλιψη, στις δύο παραπάνω καταστάσεις, πρέπει να αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά για να βελτιωθεί η πρόγνωση συνολικά. Νεώτεροι θεραπευτικοί παράγοντες είναι αποτελεσματικοί, καλά ανεκτοί και ασφαλείς στην συγχρόνηση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 123-129, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: καταθλιπτική διαταραχή, σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, καρδιακά συμβάματα

I. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Εισαγωγή

Η συννοσηρότητα σωματικών νόσων και συναισθηματικών διαταραχών, ιδιαίτερα της κατάθλιψης, είναι συχνή. Στο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), η κατάθλι-

ψη φαίνεται ότι δεν οφείλεται μόνον σε ψυχολογικό στρες, φυσιολογικό για ασθενείς με χρόνια νοσήματα. Υπάρχουν μελέτες (1) σχετικές με την επίπτωση της κατάθλιψης και του άγχους στον ΣΔ που υποστηρίζουν ότι η επίπτωση της κατάθλιψης σε αυτούς τους ασθενείς είναι τριπλάσια περίπου από αυτήν στο γενικό πληθυσμό, γεγονός που συμβαίνει ανεξάρτητα

από το είδος του ΣΔ. Εν τούτοις, υφίστανται μεθοδολογικά προβλήματα. Τα δείγματα γενικά των ασθενών είναι μικρά, ενώ σε πολλές περιπτώσεις δεν γίνεται διαχωρισμός των υποτύπων του ΣΔ. Το φορτίο της νόσου -και συνακόλουθα η ψυχολογική επιβάρυνση- δεν είναι το ίδιο σε όλους τους διαβητικούς, λόγω της διαφορετικής βαρύτητας και της διάρκειας της νόσου. Εντούτοις, η συνύπαρξη διαβήτη και κατάθλιψης οδηγεί σε πτωχότερη ποιότητα ζωής-όπως συμβαίνει και στις περισσότερες σωματικές νόσους - σε πλημμελή γλυκαιμικό έλεγχο, σε μεγαλύτερη επίπτωση των επιπλοκών του ΣΔ, μεγαλύτερη χρήση των υπηρεσιών υγείας, λειτουργική έκπτωση και αυξημένη θνησιμότητα. Η θνησιμότητα αυτή, σε μία προοπτική μελέτη μεγάλου δείγματος ασθενών με παρακολούθηση 3 ετών, ήταν 25.5 % στους καταθλιπτικούς ασθενείς με ΣΔ έναντι 8.3% στους μη καταθλιπτικούς (2). Ειδικά στο θέμα του γλυκαιμικού ελέγχου, η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΣΔ δεν έχει αποσαφηνισθεί. Δεν έχει ακόμη καταστεί σαφές πώς επηρεάζει η μία κατάσταση την άλλη και με ποια σειρά, ούτως ώστε να διαπιστωθεί μία αιτιώδης συνάφεια (3). Το φορτίο πάντως του ΣΔ, όπως φαίνεται και στο σχήμα 1, παραλληλίζεται με την βαρύτητα και τον αριθμό των συμπτωμάτων της καταθλιπτικής διαταραχής (4). Ασθενείς, επίσης, με διαβητικές επιπλοκές εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης (5).

Η προσπάθεια της αιτιολογικής αποσαφήνισης της σχέσης διαβήτη και κατάθλιψης δεν είναι εύκολη. Φαίνεται ότι η εμφάνιση της κατάθλιψης δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνον με την υπόθεση «ψυχολογικού φόρτου». Στο σχήμα 2 φαίνεται, ότι με βάση πολύ πρόσφατη μελέτη, η επίπτωση της κατάθλιψης είναι μεγαλύτερη στον ΣΔ, αλλά, σε μικρότερο βαθμό, και στις περιπτώσεις προδιαβήτη ή διαταραχής της ανοχής της γλυκόζης (6). Η πρώτη εύλογη ερώτηση που τίθεται είναι εάν η κατάθλιψη είναι παράγοντας κινδύνου για επικείμενο διαβήτη. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η κατάθλιψη προκαλεί αλλαγή στις φυσιολογικές σωματικές λειτουργίες, όπως π.χ. στο ανοσολογικό σύστημα, που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ. Ακόμη, το ψυχολογικό στρες ή η απειλή απώλειας της ζωής μπορεί να υφίσταται ως συνέπεια του ΣΔ ή των επιπλοκών του. Η κατάθλιψη που συνοδεύεται από παχυσαρκία, έλλειψη άσκησης και χρήση ψυχοφαρμάκων μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες εμφάνισης ΣΔ και μπορεί να οδηγήσει σε πλημμελή έλεγχο των συμπτωμάτων του. Σε μια προοπτική μελέτη βρέθηκε ότι η κατάθλιψη σηματοδοτεί αυξημέ-

νη επίπτωση για ΣΔ I με σχετικό κίνδυνο (ΣΚ) 2,23. Αντιστρόφως, καταθλιπτικά συμπτώματα μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη διαβήτη. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς σε βάθος χρόνου 2-13 ετών έχουν ΣΚ 1.13-2.81 να αναπτύξουν ΣΔ II έναντι αυτών που δεν εμφανίζουν κατάθλιψη. Η κατάθλιψη, επομένως, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΣΔ ακόμη και μετά από διόρθωση άλλων παραγόντων κινδύνου για διαβήτη όπως π.χ. αυξημένο Δείκτη μάζας σώματος (BMI), μειωμένη σωματική δραστηριότητα, αυξημένη ινσουλίνη νηστείας (7).

Ωστόσο, οι περιορισμοί στην μελέτη αυτή που έχουν σχέση με την δυσκολία τεκμηρίωσης κάποιας χρονικής συσχέτισης μεταξύ της μιας ή της άλλης κατάστασης -π.χ. επί προδιαβήτη- δεν μας επιτρέπουν να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα, ακόμη και εάν ελεγχθούν μεταβλητές όπως η χρήση υπηρεσιών υγείας ή η ηλικία των ασθενών. Το ποσοστό αδιάγνωστου διαβήτη παίζει επίσης ρόλο, καθότι η κατάθλιψη είναι συχνότερη σε νέους ενήλικες ενώ ο ΣΔ II σε μεγαλύτερους.

Από την άλλη πλευρά, η επιβάρυνση της κατάθλιψης από υποκείμενο διαβήτη τεκμηριώνεται από ευρήματα που έχουν σχέση με την φυσιολογία του ΣΔ. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς-όχι υποχρεωτικά διαβητικοί- έχουν γενικά ανώμαλη καμπύλη ανοχής γλυκόζης (OGTT). Αρκετοί ασθενείς είχαν χαμηλότερη χρήση γλυκόζης και υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα κατά την δοκιμασία OGTT. Η βαρεία (μελαγχολική) κατάθλιψη συνδυάζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι καμπύλες γλυκόζης και ινσουλίνης σε καταθλιπτικούς μοιάζουν με αυτές των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (8).

Σημειώνεται, επίσης, ότι η συννοσηρότητα διαβήτη και κατάθλιψης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΣΝ (9). Η συννοσηρότητα αυτή οδηγεί σε μειωμένο γλυκαιμικό έλεγχο και υψηλά ποσοστά διαβητικών επιπλοκών (2). Προοπτική μελέτη σε εφήβους έδειξε ότι οι καταθλιπτικοί έφηβοι είχαν υψηλότερα επίπεδα HbA1C, χωρίς να έχει διαγνωσθεί ΣΔ (10).

Πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί

Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη πιθανά εξηγείται από την αυξημένη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), εφόσον έχει διαπιστωθεί ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς παράγουν μεγάλες ποσότητες κορτικοστεροειδών. Έτσι, η αύξηση της δράσης του HPA άξονα μπορεί να προσθέσει άλλο ένα στοιχείο μεταβολικής δυσπραγίας στην

κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη (11), όπως φαίνεται στο σχήμα 3. Στη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και διαβήτη συμβάλλει επίσης και η σεροτονίνη. Σε μελέτες σε ζώα, η 5HTP, πρόδρομο μόριο της σεροτονίνης, μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ανεξάρτητα από την έκκριση ινσουλίνης. Εξάλλου, η θεραπεία με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος. Η φλουοξετίνη βελτιώνει την γλυκαιμική ρύθμιση σε παχύσαρκους διαβητικούς χωρίς κατάθλιψη. Η ουσία αυτή έδειξε ότι μειώνει τις ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη (12). Ανοσολογικά επίσης δεδομένα δείχνουν ότι στους διαβητικούς ο λιπώδης ιστός εκκρίνει αυξημένες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL) καθώς και TNF-α. Η υπερέκφραση των κυτοκινών αυτών αναστέλλει την δράση της ινσουλίνης. Αυξημένα επίπεδα κυτοκινών έχουν βρεθεί σε καταθλιπτικούς ασθενείς με ή χωρίς συνυπάρχουσα σωματική νόσο (13).

Από πλευράς θεραπευτικής αντιμετώπισης, προτιμώνται τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά, με κύριους εκπροσώπους, λόγω ασφάλειας ως προς την γλυκαιμία, την φλουοξετίνη και σερτραλίνη, αν και τα υπόλοιπα νεώτερα αντικαταθλιπτικά θεωρούνται, επίσης, ασφαλή. Μεταξύ αυτών, η δουλοξετίνη, ενδείκνυται και για τον νευροπαθητικό πόνο των διαβητικών. Από τα υπόλοιπα μη αντικαταθλιπτικά φάρμακα, η πρεγκαμπαλίνη έχει επίσης την ίδια ένδειξη. Ανεξάρτητα από τα παραπάνω, τα SSRIs σε ορισμένες μελέτες είχαν ευεργετική δράση στον γλυκαιμικό έλεγχο, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η μεταβολική κατάσταση. Σε μη διαβητικούς ασθενείς υπό φλουοξετίνη, παρατηρήθηκε μέση πτώση του σακχάρου νηστείας από 88 mg/dL σε 80 mg/dL σε 8 εβδομάδες (14). Όσον αφορά την ασφάλεια της συγχρόνησης αντικαταθλιπτικών με από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες, ισχύουν τα εξής: α) δεν συνιστάται η συγχρόνηση φλουοξετίνης ή φλουβοξαμίνης με πιογλιταζόνη, ρεπαγλινίδη και νατεγλινίδη, β) δεν συνιστάται η συγχρόνηση φλουοξετίνης, φλουβοξαμίνης και μεγάλης δόσης σερτραλίνης (άνω των 150 χιλ/ημ) με σουλφονουλουρίες και τολβουταμίδη. Παρά ταύτα, οι αλληλεπιδράσεις αυτές δεν έχουν κλινική σημασία (15).

II. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Στην καθημερινή πρακτική, είτε αφορά καρδιολόγους ή ψυχιάτρους, η συνύπαρξη καρδιακών και ψυχικών παθήσεων, ιδία κατάθλιψης και άγχους, είναι γνωστή από μακρού. Είναι φανερό ότι τα ψυχικά και καρδιολογικά συμπτώματα επικαλύπτονται και δημι-

ουργούν διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα. Η κατάθλιψη έχει αναγνωρισθεί σαν παράγοντας κακής πρόγνωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Στο σχήμα 4 φαίνεται ότι η κατάθλιψη έχει μία ποσοτικά εξαρτώμενη σχέση με την καρδιακή θνησιμότητα και ακόμη και μικρής βαρύτητας κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά καρδιακού θανάτου (16). Από την άλλη πλευρά, η παρουσία καρδιολογικού νοσήματος, περισσότερο από άλλες νοσολογικές οντότητες, έχει συνδεθεί με αυξημένη κίνδυνο εμφάνισης καταθλιπτικού επεισοδίου. Η αμφίδρομη σχέση μεταξύ των δύο αυτών νοσολογικών οντοτήτων δεν έχει επαρκώς διευκρινισθεί (17). Σημαντικό μειονέκτημα στην προσπάθεια αποσαφήνισης της σχέσης αυτής αποτελεί και το γεγονός ότι η ΣΝ μετράται με ομοιογενή τρόπο στις περισσότερες μελέτες, ενώ η κατάθλιψη με διαφορετικό τρόπο κάθε φορά, με αποτέλεσμα η σύγκριση των αποτελεσμάτων να είναι πολύ δύσκολη (18).

Επιδημιολογικά δεδομένα

Έχει βρεθεί ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών νοσημάτων. Βάσει των αποτελεσμάτων πρόσφατης μετανάλυσης, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ και συγκεκριμένα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), σε καταθλιπτικούς ασθενείς είναι 1,5 έως 3,45 σε σύγκριση με εκείνους χωρίς κατάθλιψη ή καταθλιπτικές εκδηλώσεις και αφορά περισσότερο τους άνδρες (παρακολούθηση από 4 έτη μέχρι 40 έτη). Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΣΝ, παλαιό OEM ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη και κατάθλιψη, η σχετική καρδιακή θνησιμότητα (RR) ανέρχεται, σε παρακολούθηση κ.μ.ο 5.2 ετών σε 1.38- 3.5 (19). Σε άλλη μελέτη, ανάλογος πληθυσμός ασθενών με τις δύο διαγνώσεις εμφάνισε τετραπλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με μη καταθλιπτικούς, δέκα έτη μετά την διάγνωση (20). Απεναντίας, οι ασθενείς με ΣΝ εμφανίζουν σε ποσοστό 17-27% συχνότερα κατάθλιψη, ή καταθλιπτικά συμπτώματα. Κατ' ορισμένους δε, το ποσοστό αυτό φθάνει το 40% μετά από παρακολούθηση 10 ετών (21). Η μελέτη ασυμπτωματικών καρδιολογικών ασθενών με στεφανιαία νόσο, διαγνωσμένων μόνον αγγειογραφικά, ανέδειξε επίπτωση κατάθλιψης σε ποσοστό 18%, ποσοστό τριπλάσιο από αυτό του γενικού πληθυσμού. Επίσης, ένας στους πέντε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφάνισε μείζονα κατάθλιψη. Ενδονοσοκομειακοί ασθενείς, μετά από OEM, εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα σε ποσοστό πάνω από 45%. Η κατάθλιψη φαίνεται με

αυτόν τον τρόπο ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μετά από OEM, ανάλογο με αυτούς του καπνίσματος, της διαστολικής δυσλειτουργίας αριστεράς κοιλίας, ή και ιστορικού προηγούμενου OEM (22,23,24). Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με κατάθλιψη, 6 μήνες μετά από OEM, σε σύγκριση με μη καταθλιπτικούς είναι τέσσερις φορές περισσότερος, ενώ ο ίδιος κίνδυνος παραμένει σταθερός μετά από 5 έτη δηλαδή είναι τρισήμισι φορές περισσότερος.

Πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί

Μέχρι τις αρχές του 1990, η αιτιώδης συνάφεια μεταξύ κατάθλιψης και καρδιακής νόσου δεν είχε μελετηθεί, η εμφάνιση δε της κατάθλιψης θεωρείτο σαν μία αντίδραση του ασθενούς σε μία σοβαρή σωματική νόσο. Στη συνέχεια διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η αυξημένη καρδιακή νοσηρότητα στους καταθλιπτικούς συνδέεται με υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών στο αίμα με αποτέλεσμα αύξηση της ΑΠ, του καρδιακού ρυθμού και των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Επίσης, η παρουσία των κατεχολαμινών συνδέεται με διεργασίες θρομβογένεσης. Ακόμη, οι καταθλιπτικοί έχουν αυξημένη δραστηριότητα παραγόντων φλεγμονής όπως αυτήν της IL-6. Όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου, όπως την ελλιπή συμμόρφωση με την βασική θεραπεία, τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα και την κατάχρηση αλκοόλ και καπνού, οδηγούν σε αυξημένα καρδιακά συμβάματα. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από τα αποτελέσματα έρευνας, στην οποία ασθενείς (N=415) ελεύθεροι ΣΝ αλλά με παράγοντες κινδύνου για ΣΝ (ΑΥ, δυσλιπιδαιμία, ηλικία >60 έτη, κάπνισμα κ.λπ.) εκτιμήθηκαν για κατάθλιψη και μετρήθηκαν βασικές παράμετροι κινδύνου ΣΝ. Συγκεκριμένα, ελέγχθηκε η ενδοθηλιακή λειτουργία (βραχιόνιος αρτηρία, FMD), η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού και ορισμένοι δείκτες φλεγμονής, σε σύγκριση με καταθλιπτική ή μη κατάσταση σαν εξηρημένη μεταβλητή. Ανευρέθη ότι όλοι οι παραπάνω δείκτες ήταν επηρεασμένοι σε καταθλιπτικούς (25). Συμπερασματικά, φαίνεται ότι υφίσταται ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και μεγάλης μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, συστηματικών παραγόντων φλεγμονής και ενδοθηλιακής λειτουργίας. Τα παραπάνω θεωρείται ότι επιβαρύνουν την πρώιμη ΣΝ και επιπλέκουν την πορεία της προχωρημένης ΣΝ. Οι ανωτέρω μηχανισμοί δρουν και προ - αλλά και μετεμφραγματικά. Έτσι, η παρουσία τους ενισχύει την πρόκληση του εμφράγματος, ενώ

εάν συνεχίζουν να υφίστανται, αποτελούν και μετεμφραγματικό παράγοντα κινδύνου (26) (Σχήμα 5).

Πρόγνωση της συνύπαρξης κατάθλιψης με καρδιακά νοσήματα

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς με ΣΝ έχουν χειρότερη πορεία στο καρδιακό τους νόσημα από τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς με ΣΝ. Σε μελέτη 804 ασθενών διαπιστώθηκε ότι σε καταθλιπτικούς ασθενείς με σταθερή ΣΝ τα μείζονα καρδιακά συμβάματα (καρδιακός θάνατος, OEM, καρδιακή ανακοπή και μη εκλεκτική επαναγγείωση) ήταν σαφώς περισσότερα από ότι στους μη καταθλιπτικούς ασθενείς, υπονοώντας κοινούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων (26). Τα ανωτέρω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και από άλλες μελέτες (27). Τέλος, σε μελέτη που παρακολούθησε ασθενείς με OEM για τουλάχιστον ένα χρόνο μετρώντας την κατάθλιψη με την αυτο-συμπληρούμενη κλίμακα BDI (Beck's Depression Inventory) διαπιστώθηκε ότι η βαρύτητα της κατάθλιψης (χαμηλή βαθμολογία ισούται με μικρής βαρύτητας κατάθλιψη), κατά τον αρχικό χρόνο εκτίμησης, και όχι η βαρύτητα της κατάθλιψης κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης ήταν αυτή που καθόρισε την καρδιακή θνησιμότητα κατά την διάρκεια της παρακολούθησης αυτής (28).

Θεραπευτικές κατευθύνσεις

Παραπάνω περιγράφηκε ότι η παρουσία κατάθλιψης σε ασθενείς με ΣΝ ή OEM επιδεινώνει την θνησιμότητα. Διερωτάται λοιπόν κανείς εάν η αντικαταθλιπτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο αυτόν. Τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά (SSRIs, SNRIs) έχουν το πλεονέκτημα του ότι χρησιμοποιούνται σε διευρυμένο φάσμα ιατρικών ειδικοτήτων και οι ασθενείς είναι εξοικειωμένοι με αυτά. Το μειονέκτημά τους είναι ότι δεν υπήρχαν μέχρι πρότινος δεδομένα ασφαλείας για μετεμφραγματικούς ασθενείς υπό αντικαταθλιπτική θεραπεία. Εγείρονται ηθικά ζητήματα σχετιζόμενα με την έκθεση των ασθενών αυτών σε θεραπευτικούς παράγοντες αμφίβολης ασφάλειας. Το πρόβλημα αυτό λύθηκε εν μέρει με την μελέτη SADHART όπου μελετήθηκε η σερτραλίνη σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη από πλευράς πρωτίστως ασφαλείας και δευτερευόντως αποτελεσματικότητας. Τα αποτελέσματα έδειξαν την σχετική ασφάλεια της χρήσης της σερτραλίνης. Αυτή είχε ουδέτερη επίδραση στην ΑΠ και τον καρδιακό ρυθμό, αλλά και ευεργετική δράση στην

μείωση της καρδιακής θνησιμότητας. Το σχετικά μικρό όμως μέγεθος του δείγματος των ασθενών (N=369) δεν επέτρεψε την ανάδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της σεραλαίνης και του εικονικού φαρμάκου (29). Ανάλογη, μεγαλύτερη μελέτη, ονομαζόμενη ENRICHHD (N=2481) μελέτησε την δράση της σιταλοπράμης και της δομημένης διαπροσωπικής θεραπείας σε καταθλιπτικούς ασθενείς κατόπιν ΟΕΜ. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας στους ασθενείς υπό ψυχοθεραπεία, αλλά βρέθηκαν πολύ καλύτερα αποτελέσματα για την μείωση της καρδιακής θνησιμότητας με την χρήση της σιταλοπράμης, σε παρακολούθηση κ.μ.ο. 29 μηνών. (HR=0.57). (30) Σύγκριση, επίσης, της σιταλοπράμης με τη διαπροσωπική ψυχοθεραπεία όσον αφορά δείκτες ασφαλείας έγινε στον Καναδά (μελέτη CREATE), όπου μελετήθηκαν 284 καταθλιπτικοί ασθενείς με ΣΝ και κατάθλιψη. Η σιταλοπράμη απεδείχθη ασφαλής, καλά ανεκτή και αποτελεσματική στο δείγμα αυτό των ασθενών (31).

Η κατάθλιψη που είναι ανθεκτική στην φαρμακοθεραπεία μετά από ΟΕΜ φαίνεται ότι συνδέεται με περισσότερα καρδιακά συμβάματα. Σημαντικό, επίσης, είναι το γεγονός ότι καταθλιπτικό επεισόδιο που εμφανίζεται μετά από ΟΕΜ έχει διαπιστωθεί ότι προβλέπει καλύτερα την καρδιακή θνησιμότητα. Στην μελέτη ENRICHHD, ασθενείς με πρώτη εμφάνιση κατάθλιψης μετά από ΟΕΜ είχαν χειρότερη πρόγνωση (θνησιμότητα 18,4%) σε σχέση με αυτούς με υφιστάμενη υποτροπιάζουσα κατάθλιψη (θνησιμότητα 11,8%). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε με διαφορετικό τρόπο σε άλλη μελέτη (32). Εκεί καταδείχθηκε ότι οι ασθενείς που απαντούν σε αντικαταθλιπτική θεραπεία μετά από 24 εβδομάδες εμφανίζουν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα από τους μη απαντήσαντες στην θεραπεία, στο ίδιο χρονικό διάστημα. Κατά τον συγγραφέα, οι διαφορές αυτές δυνατόν να οφείλονται στην πιθανή καρδιοπροστατευτική δράση της αντικαταθλιπτικής θεραπείας και όχι στην ύπαρξη ανθεκτικής κατάθλιψης με πτωχή καρδιαγγειακή πρόγνωση. Συμπερασματικά, η υποκατηγορία των SSRIs (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ιδιαίτερα η σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη και -κύρια για την προϋπάρχουσα των καρδιακών συμβαμάτων κατάθλιψη- η σεραλαίνη) φαίνεται ότι αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς αυτούς. Τα ανωτέρω σκευάσματα επιπρόσθετα, έχουν και αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η δράση τους αυτή όμως δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την ανταπόκριση των καταθλιπτικών ασθενών με ΣΝ, αλλά μπορεί να αποτελεί δυνητικό παράγοντα μείωσης της θνησιμότητας ή άλλων

καρδιακών συμβαμάτων, μεσοπρόθεσμα. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η αμιτριπτυλίνη και η χλωριμιπραμίνη, λόγω της δράσης τους στην αντλία Na⁺ του μυοκαρδίου αλλά και της αντιχολινεργικής τους δράσης, δεν ενδείκνυνται. Τα SNRIs αλλά και η μιρταζαπίνη αποτελούν μία δεύτερη ασφαλή επιλογή στην φαρμακευτική θεραπεία των ασθενών αυτών (33).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

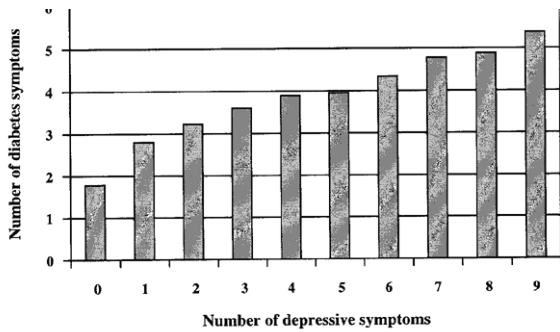
Είναι δεδομένο ότι υφίσταται αμφίδρομη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΣΝ καθώς και κατάθλιψης-ΣΔ, ανεξάρτητη από αμιγώς ψυχολογικούς παράγοντες. Η ευρεθείσα αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών επιβάλλει την εγρήγορση του κλινικού ιατρού στην αναγνώριση της κατάθλιψης και στην έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση, με σκοπό την βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

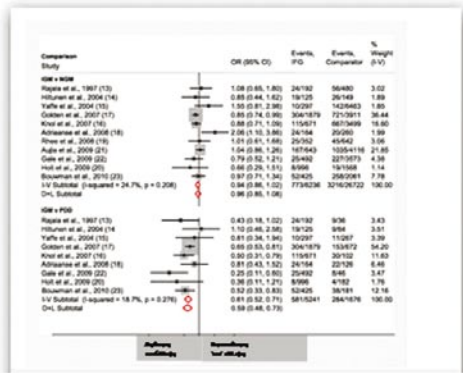
1. Lustman PJ, Griffith LS and Clouse RE. Depression in Adults with Diabetes: Results of a 5-year Follow-up Study. *Diabetes Care* 1988;11:605-612.
2. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE et al. Depression and Poor Glycemic Control. *Diabetes Care* 2000;23:934-942.
3. Katon WJ, Rutter C, Simon G et al. The Association of Comorbid Depression With Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2005; 28:2668-2672.
4. Ludman EJ, Katon W, Russo J et al. Depression and Diabetes Symptom Burden. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:430-436.
5. Peyrot M and Rubin RR. Levels and Risks of Depression and Anxiety Symptomatology Among Diabetic Adults. *Diabetes Care* 1997;20:585-590.
6. Nouwen A Nefs G, Caramlau I et al. Prevalence of Depression in Individuals with Impaired Glucose Metabolism or Undiagnosed Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care* 2011;34:742-752.
7. Eaton WW, Armenian H, Gallo J et al. Depression and Risk of Onset of Type II Diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:1097-1102.
8. Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS et al. Glucose Metabolism in Unipolar Depression. *Br J Psychiatry* 1978;132:586.

9. Testa M and Simonson DC. Health Economic Benefits and Quality of Life During Improved Glycemic Control in Patients with Type II Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled, Double-blind Trial. *JAMA* 1998; 280: 1490-1496.
10. Shomaker LB. Psychological Symptoms and Insulin Sensitivity in Adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2010 Sep;11(6):417-423.
11. Amsterdam JD Maislin G, Gold P et al. The Assessment of Abnormalities in Hormonal Responsiveness at Multiple levels of the Hypothalamic-pituitary-adrenocortical Axis in Depressive Illness. *Psychoneuroendocrinol* 1989;14:43-62.
12. Maheux P, Ducros F, Bourque J et al. Fluoxetine Improves Insulin Sensitivity in Obese Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus Independently of Weight Loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Feb;21(2):97-102.
13. Musselman D, Miller AH, Porter MR et al. Higher than Normal Plasma Interleukin-6 Concentrations in Cancer patients with Depression: Preliminary Findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252-1257.
14. Breum L, Bjerre U, Bak JF et al. Long-term Effects of Fluoxetine on Glycemic Control in Obese Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus or Glucose Intolerance: Influence on Muscle Glycogen Synthase and Insulin Receptor Kinase Activity. *Metabolism*. 1995 Dec;44:1570-1576.
15. Evans J (ed.) Ιατρικός Οδηγός για την Κατάθλιψη και τις Διπολικές Διαταραχές, Βαγιονάκης, Αθήνα 2009.
16. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression Following Myocardial Infarction: Impact on 6-Month Survival. *JAMA* 1993;270:1819-1825.
17. Glassman A. Depression and Cardiovascular Disease. *Pharmacopsychiatry* 2008;41: 221-225.
18. Vieweg WVR, Levy JR, Fredrickson SK et al. Assessing the Presence and Severity of Depression in Subjects with Comorbid Coronary Heart Disease *Am J Medicine* 2010;123: 683-690.
19. Lett HS Blumenthal, JA, Babyak MA et al. Depression as a Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence, Mechanisms, and Treatment. *Psychosomatic Medicine* 2004;66:305-315 .
20. Frasure-Smith N, Lesperance F and Talajic M. Depression and 12-month Prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
21. Khan FS, Kulaksizoglu B and Cilingiroglu M. Depression and Coronary Heart Disease. *Curr Atheros Rep* 2010;12: 105-109.
22. Mitchell A and Lawrence D. Revascularisation and Mortality Rates Following Acute Coronary Syndromes in People with Severe Mental Illness: Comparative Meta-analysis *Br J Psychiatry* 2011;198: 434-441.
23. Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC et al. The Influence of Anxiety and Depression on Outcome of Patients with Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1913-1921.
24. Legault S, Joffe RT and Armstrong PW. Psychiatric Morbidity during the Early Phase of Myocardial Infarction: Association with Cardiac Diagnosis and Outcome. *Can J Psychiatry* 1992;37:316-325 .
25. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S et al. Analysis of Potential Predictors of Depression Among Coronary Heart Disease Risk Factors Including Heart Rate Variability, Markers of Inflammation, and Endothelial Function. *Europ Heart J* 2008;29:1110-1117.
26. Lesperance F, Frasure-Smith N and Talajic M. Major Depression Before and After Myocardial Infarction: its Nature and Consequences. *Psychosom Med* 1996;58:99-110.
27. Frasure-Smith N and Lesperance F. Depression and Anxiety as Predictors of 2-Year Cardiac Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):62-71.
28. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M et al. Five-Year Risk of Cardiac Mortality in Relation to Initial Severity and One-Year Changes in Depression Symptoms After Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105:1049-1053.
29. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline Treatment of Major Depression in Patients with Acute MI or Unstable Angina. *JAMA* 2002;288:701-709 .
30. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M et al. Effects of Treating Depression and Low Perceived Social Support on Clinical Events after Myocardial Infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial . *JAMA* 2003;289:3106-3116 .
31. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D et al. Effects of Citalopram and Interpersonal Psychotherapy on Depression in Patients with Coronary Artery Disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297:367-379.
32. deJonghe P, Honig AM, van Melle,JD et al. Nonresponse to Treatment for Depression Following Myocardial Infarction: Association With Subsequent Cardiac Events *Am J Psychiatry* 2007;164:1371-1378.
33. Roose SP. Treatment of Depression in Patients with Heart Disease. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug 1;54(3):262-268.

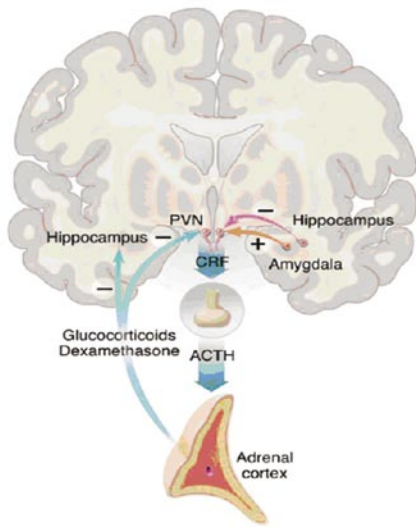
Σχήμα 1. Συσχέτιση του αριθμού των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με τα διαβητικά συμπτώματα⁴



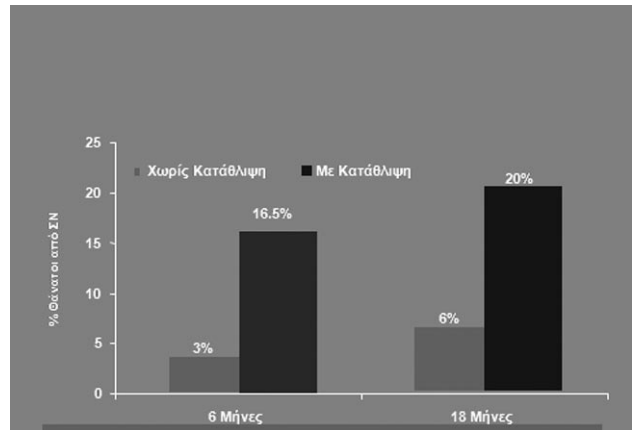
Σχήμα 2. Σχετικός κίνδυνος (OR & 95% CI) σε διατ/χή ανοχής της γλυκόζης (IGM σε σύγκριση με φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης (NGM) και προδιαγνωσμένο ΣΔ τ. II (PDD)⁶



Σχήμα 3. Αύξηση της δράσης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) προσθέτει, πλην άλλων μεταβολικών διαταραχών, και κατάσταση αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη¹¹



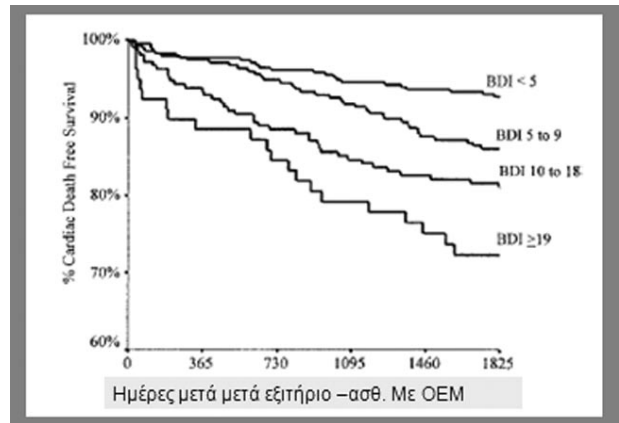
Σχήμα 4. Κατάθλιψη & Καρδιαγγεϊκή Θνησιμότητα⁵



Σχήμα 5. Συσχέτιση κατάθλιψης και καρδιακών συμβαμάτων



Σχήμα 6. Πενταετής θνησιμότητα ανάλογα με την αρχική βαρύτητα της κατάθλιψης²⁸



ΣΤΟΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΓΕΝΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Π Δαμασκηνού

Οδοντίατρος, Διευθύντρια ΕΣΥ

Οδοντιατρικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041359

E-mail: popied@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στοματική υγεία είναι αναπόσπαστο κομμάτι της γενικής υγείας και δεν θα μπορούσε να είναι διαφορετικά αφού και ανατομικά και λειτουργικά συνδέονται.

Το στόμα εκτός από δόντια και ούλα περιλαμβάνει και τους σπηρικτικούς ιστούς δηλαδή, το συνδετικό ιστό, τους συνδέσμους και τα οστά. Επιπλέον, περιλαμβάνει τη σκληρά και μαλακή υπερώα, μαλακούς ιστούς βλεννογόνου που καλύπτουν το στόμα και το φάρυγγα, τη γλώσσα τα χείλη, τους μασσητήριες μύες, τους σιαλογόνους αδένες και τις άνω και κάτω γνάθους οι οποίες ενώνονται με το κρανίο με τις δύο κροταφογναθικές αρθρώσεις (1).

Τα νεύρα, οι νευρικές απολήξεις και τα αγγεία της περιοχής στόματος και γνάθων καθώς και το ανοσοποιητικό σύστημα είναι συνέχεια αυτών του υπολοίπου σώματος και οι παθολογικές διαταραχές άλλων συστημάτων μπορούν να επιδράσουν και να δώσουν στοματικές εκδηλώσεις αυτών των διαταραχών.

Περισσότερα από 200 νοσήματα μπορούν να δώσουν και στοματικές εκδηλώσεις (3-4). Σε κάποιες περιπτώσεις οι στοματικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι πρώιμο σύμπτωμα της νόσου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι κηλίδες Koplik στη στοματική κοιλότητα, οι οποίες εκδηλώνονται πρώιμα στην ιλαρά και προηγούνται της εμφάνισης του εξανθήματος. Πρώιμες εκδηλώσεις από το στόμα μπορούν να δώσουν και το AIDS, ο ομαλός λειχήνας, η πέμφιγα, το πολύμορφο

ερύθημα, το πολλαπλούν μύελωμα και οι λευχαιμίες. Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις, οι στοματικές εκδηλώσεις συστηματικών νοσημάτων είναι όψιμες π.χ. μεταστατικοί όγκοι, φυματίωση, αναιμίες και λεμφώματα. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά μερικά από τα νοσήματα που εμφανίζουν και στοματικές εκδηλώσεις. Οι στοματικές εκδηλώσεις αυτών των νοσημάτων μπορεί να είναι ελκώσεις, διαβρώσεις, διογκώσεις, εκχυμώσεις, αιμορραγίες, φυσαλίδες, άφθες, όγκοι, πλάκα, δυσγευσία, ξηροστομία κ.α. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 130-131, 2012.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization 2011.
2. Αγγελόπουλος Α, Παπανικολάου Στ, Αγγελοπούλου Ε: Σύγχρονη Στοματική & Γναθοπροσωπική Παθολογία. Εκδ. Λίτσας, Αθήνα 2000.
3. Thoma KH: Oral Pathology. C.V. Mosby Co., St. Louis, 4th Edit. 1954.
4. Miller SC: Oral Diagnosis and treatment. The Blakinston Co., N.Y., 2nd Edit., 1950.
5. Λάσκαρης Γ: Στοματολογία έγχρωμος άτλας. Εκδ. Λίτσας, Αθήνα, 1998.
6. Bhaskar SN: Synopsis of Oral Pathology. Ed: C.V. Mosby, 1986.

Πίνακας 1. Νοσήματα απο διάφορα συστήματα που εμφανίζουν και στοματικές εκδηλώσεις (2-6)

Δερματικά νοσήματα	Κληρονομική εξωδερμική δυσπλασία, Νόσος Darier, Σύνδρομο Ehlers-Danlos
Νοσήματα ήπατος	Ίκτερος, Κίρρωση ήπατος
Νόσοι μεταβολισμού	Αμυλοείδωση, Πορφυρία, Σακχ. Διαβήτης
Σαρκοείδωση	
Αβιταμινώσεις	Αβιταμίνωση A, B, C, D και K
Νόσοι αίματος	Σιδηροπενική αναιμία, Κακοήθης αναιμία, Αιμολυτικές αναιμίες, Σύνδρομο Plummer-Vinson
Νεοπλάσματα λεμφοδικτυωτού ιστού	Λευχαιμίες, Πολλαπλούν μυέλωμα
Αλλεργίες	Φαρμακευτική αντίδραση
Αυτοάνοσα νοσήματα	Κοκκιωμάτωση Wegener, Σκληροδερμία, Πολύμορφο ερύθημα, Πέμφιγα, Ομαλός λειχήνας, Σύνδρομο Αδαμαντιάδη - Behcet
Νόσος δότη κατά του ξενιστή	chronic graft-versus-host disease (cGVHD)
Διαταραχή λειτουργίας ενδοκρινών αδένων	Υπερθυροειδισμός, υποθυροειδισμός, Νόσος Addison
Αυξημένη πρόσληψη μετάλλων ή Δηλητηρίαση απο μέταλλα	Αυξημένη πρόσληψη μολύβδου
Νοσήματα νευρικού συστήματος και ψυχικής σφαίρας	Ιδιοπαθής νευραλγία τριδύμου
Νοσήματα σκελετικού συστήματος	Ινώδης δυσπλασία, Νόσος Paget, Ρευματοειδής αρθρίτις
Νοσήματα Γαστρεντερικού συστήματος	Νόσος Crohn
Λοιμώδη νοσήματα	AIDS,Φυματίωση, ιλαρά, παρωτίτις, ερπητική στοματίτις, ιστοπλάσμωση

Στοματικές εκδηλώσεις γενικών νοσημάτων

Α Σκλαβούνου

Καθηγήτρια, Διευθύντρια Εργαστηρίου Στοματολογίας Οδοντιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6932-472916

E-mail: asklavou@dent.uoa.gr

Η εργασία υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στοματική κοιλότητα αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του βιολογικού συνόλου του ανθρώπινου οργανισμού με αποτέλεσμα μια γενική νόσος να έχει απήχηση στους ιστούς του στόματος. Τα συστηματικά νοσήματα τα οποία σε κάποια φάση της πορείας τους εκδηλώνονται με βλάβες στο στοματικό περιβάλλον καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα της εσωτερικής παθολογίας. Μεταξύ αυτών σημαντική θέση κατέχουν οι λοιμώξεις, τα δερματοβλεννογόνια και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, οι αιματολογικές διαταραχές και οι καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας. Οι βλάβες του στόματος μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση του συστηματικού νοσήματος, μια όψιμη εκδήλωση ή να είναι αποτέλεσμα της θεραπείας που λαμβάνει ο ασθενής για κάποιο συστηματικό νόσημα. Οι συχνότερες λοιμώξεις του στόματος είναι ιογενείς με κύριους εκπροσώπους την πρωτοπαθή ερπητική στοματίτιδα, την ερπητική κυνάγχη, τη νόσο χειρών ποδών στόματος, ενώ από τις βακτηριακές λοιμώξεις, η φυματίωση και η σύφιλη εκδηλώνονται σπάνια στο στοματικό βλεννογόνο σε αντίθεση με την τραχηλοπροσωπική ακτινομυκητίαση. Από τις μυκητιάσεις η συχνότερη είναι η επιπολής στοματοφαρυγγική καντιντίαση. Η μεγάλη βαρύτητα και η άτυπη μορφή των στοματικών κλινικών εκδηλώσεων μιας λοίμωξης έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί μπορεί να υποδηλώνει ανοσοκαταστολή ή ανοσοανεπάρκεια όπως η HIV λοίμωξη όπου ο βλεννογόνος του στόματος αποτελεί πεδίο πληθώρας κλινικών βλαβών με διαγνωστική και προγνωστική αξία για την κλινική πορεία της νόσου. Μια άλλη μεγάλη ομάδα νοσημάτων, τα δερματοβλεννογόνια ανοσολογικής αρχής στην οποία ανήκουν η κοινή πέμφιγα, το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, το πολύμορφο ερύθημα, το σύνδρομο Stevens-Johnson και ο ομαλός λειχήνας συχνά εκδηλώνονται με φουσαλλιδιοελκωτικές βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο οι οποίες αποτελούν συχνά το πρώτο και μοναδικό σημείο της γενικής νόσου. Αυτοάνοσα επίσης πολυσυστηματικά νοσήματα όπως το Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet και το Σύνδρομο Sjogren προσβάλλουν αρχικά τους ιστούς του στόματος με υψηλή συχνότητα, ενώ η νόσος του Grohn, ο ερυθρηματώδης λύκος και η κοκκιωμάτωση του Wegener συνηθέστερα εκδηλώνονται στη στοματική κοιλότητα σε κάποια φάση της πορείας της νόσου. Τα αφθώδη έλκη του στόματος στο σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet αποτελούν την πρώτη εκδήλωση σε ποσοστό 70% και ένα από τα κύρια διαγνωστικά κριτήρια της νόσου, ενώ το σύνδρομο Sjogren εκδηλώνεται με το σύμπτωμα της ξηροστομίας λόγω προσβολής των σιαλογόνων αδένων το οποίο αποτελεί ένα από τα διεθνή κριτήρια διάγνωσης της νόσου. Τέλος, νοσήματα του αίματος καλοήθη και κακοήθη, όπως αναιμίες, λευχαιμίες, λευκοπενίες, θρομβοκυτταροπενίες, λεμφώματα ιδιαίτερα μη Hodgkin, το πολλαπλό μυέλωμα, η νόσος των κυττάρων Langerhans προσβάλλουν με ποικίλη συχνότητα τους μαλακούς ιστούς και τα οστά των γνάθων και μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της γενικευμένης νόσου. Συμπερασματικά, η συνεργασία μεταξύ του Στοματολόγου και άλλων ιατρικών ειδικοτήτων μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην πρώιμη διάγνωση του συστηματικού νοσήματος και κατ' επέκταση στην έγκαιρη αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 132, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: συστηματικά νοσήματα, στοματική κοιλότητα, λοιμώξεις, δερματοβλεννογόνια νοσήματα, αυτοάνοσες νόσοι, αιματολογικές διαταραχές

**ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ:
ΔΙΑΜΗΡΙΑΙΑ Η ΔΙΑΚΟΡΥΦΑΙΑ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ;
Η διαμηριαία προσπέλαση**

Σ Μεταξά¹, Σ Κουλούρης²

¹Ειδικευόμενη Ιατρός, ²Επιμελητής Α'
Α' Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:

Σπυρίδων Κουλούρης

Τηλ.: 213 204 1490

E-mail: spyridon.koulouris@gmail.com

Η εργασία υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι η συχνότερη βαλβιδοπάθεια των ηλικιωμένων ασθενών (2-7% σε ηλικίες άνω των 65 ετών) που χαρακτηρίζεται από κακή πρόγνωση και υψηλή θνητότητα κατά την εξέλιξη της σε συμπτωματική σοβαρή νόσο (μέση επιβίωση μετά την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας 11 μήνες, συγκοπής 27 μήνες και στηθάγχης 45 μήνες αντίστοιχα). Μολονότι η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR) βελτιώνει σαφώς την πρόγνωση και οδηγεί σε ύφεση της συμπτωματολογίας, το 33% των ατόμων άνω των 75 ετών δεν αποτελούν υποψήφιους για AVR λόγω συμπαρομαρτούντων νοσημάτων και προχωρημένης ηλικίας, σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της European Heart Survey. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τα υψηλά ποσοστά επαναστένωσης της αορτικής βαλβιδοπλαστικής με μπαλόνι οδήγησαν στην ανάπτυξη καινοτόμου επεμβατικής μεθόδου που περιλαμβάνει εμφύτευση αορτικής βαλβίδας μέσω καθετήρα (TAVI). Από το 2002 που ο Cribier και οι συνεργάτες του εισήγαγαν την TAVI, χιλιάδες συσκευές έχουν εμφυτευθεί παγκοσμίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και άτομα που αρνούνται την χειρουργική αντιμετώπιση. Σε ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας που έχουν υψηλό κίνδυνο για μετεπεμβατικές επιπλοκές και θάνατο, η μελέτη PARTNER που συμπεριέλαβε 699 ασθενείς διαπίστωσε ότι η TAVI υπερέχει σε σύγκριση με την AVR σε σχέση με ποσοστά θανάτων (TAVI 3.4% - AVR 6.5%, $P=0.07$) και βελτίωση των συμπτωμάτων στις 30 ημέρες, ενώ οι θάνατοι (TAVI 24.2% - AVR 26.8%, $P=0.44$) και τα συμπτώματα δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο μεθόδων κατά τον 1ο χρόνο. Επιπλέον η TAVI εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά εγκεφαλικών επεισοδίων και μειζόνων αγγειακών επιπλοκών ενώ η AVR χαρακτηρίζεται από σοβαρές αιμορραγίες και εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής μετεπεμβατικά. Πέρα από τα ευεργετικά αποτελέσματα της TAVI, η μελέτη PARTNER επιβεβαίωσε μεμονωμένες παρατηρήσεις που είχαν περιγραφεί σχετικά με την ασφαλέστερη χρήση της διαφλέβιου (συνήθως μηριαίας, TAVI-TF) έναντι της διακορυφαίας προσέγγισης (TAVI-TA). Συγκεκριμένα υποστηρίχθηκε ότι οι θάνατοι στις 30 ημέρες είναι περισσότεροι στην TAVI-TA λόγω συνυπαρχόντων νοσημάτων που εμφανίζουν οι ασθενείς που επιλέγονται, παρατεταμένης καμπύλης εκμάθησης της μεθόδου από τους χειρουργούς και τεχνικών δυσκολιών που μπορεί να προκύψουν. Αντίθετα η TAVI-TF μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκή και ανάγκη χειρουργικής επέμβασης, εμβολισμό βαλβίδας ή επανεπέμβαση λόγω ανεπάρκειας της βιοπροσθετικής βαλβίδας. Η SOURCE Registry εξάλλου συνέκρινε τα αποτελέσματα 1038 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI-TF και TAVI-TA αντίστοιχα, διαπιστώνοντας στο έτος επιβίωση 76.1% για το σύνολο του πληθυσμού, 72.1% για τους ασθενείς με TAVI-TA και 81.1% για τους ασθενείς με TAVI-TF (χρήση στατιστικής μεθόδου Kaplan-Meier). Αυτά τα αποτελέσματα αποδόθηκαν σε διαφορετικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων σε σχέση με συνυπάρχοντα νοσήματα, δεδομένου ότι οι ασθενείς TAVI-TA είχαν EuroSCORE 29%

και οι ασθενείς της TAVI-TF είχαν EuroSCORE 25.8% ($P=0.007$) και οδήγησαν στην σύσταση για διαμόρφωση διαστρωμάτωσης κινδύνου για τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε TAVI (αυξημένος κίνδυνος σε υψηλό logistic EuroSCORE, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, κάπνισμα). Μεγάλες σειρές ασθενών και τυχαιοποιημένες μελέτες θα απαιτηθούν στο μέλλον ώστε να αποσαφηνιστούν οι συνθήκες και να βελτιωθούν οι τεχνικές και τα αποτελέσματα της TAVI. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 133-134, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: βαλβιδοπάθειες, στένωση αορτικής βαλβίδας, αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας

ΔΙΑΚΑΘΗΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ: ΔΙΑΜΗΡΙΑΙΑ Η ΔΙΑΚΟΡΥΦΑΙΑ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ; Η διακορυφαία προσπέλαση

Π Δεδεηλίας, MD, FECTS¹, Α Ρουσσάκης, MD², Χ Μπαλάκα, MD³

¹Επιμελητής Α', ²Ειδικευόμενος Ιατρός, Α' Καρδιοχειρουργική Κλινική,
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», ³Ειδικευόμενη Ιατρός,
Αναισθησιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:
Παναγιώτης Δεδεηλίας
Θερμοπυλών 46, 15235, Βριλήσσια,
E-mail: pdedeilias@yahoo.gr

Η εργασία υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

SUMMARY

DEDEILIAS P, ROUSSAKIS A, BALAKA C. Transapical vs transfemoral aortic valve implantation in high risk patients with severe aortic valve stenosis. The surgeon's point of view. Aortic valve replacement remains the treatment of choice for severe symptomatic aortic valve disease. However, less invasive transcatheter approaches, including transarterial and transapical aortic valve implantation, have emerged as alternative treatment options for those candidates who cannot be operated on. These are patients with significant comorbidities accounting a logistic EUROscore greater than 20% and STS score >15%. This group of patients represent in european studies a cohort of 30-60% of all patients with severe aortic valve stenosis. This group of patients is not referred for conventional surgery. For this cohort the transcatheter approaches have been proven to be a safe alternative option which prolongs and improves quality of patients' life. It is clear nowadays that the transapical approach has been preserved for those candidates with advanced peripheral aortoiliac disease or porcelain aortas. Thirty-day mortality with the transapical approach is considerably low and varies from 3.7% to 11.3% in large series. Moreover one year mortality has been reported between 15 and 30%. These results are strongly related to the learning curve of the operating team and to the experience of each center; they are comparable to those of transarterial approach given by the prospective randomized PARTNER trial. Therefore the initial question regarding which approach is more advantageous has been changed to where and by which team these procedures should be performed. The answer to the later is that they should be performed in hybrid operating rooms by interventional team including surgeon, catheter-specialist, anesthesiology staff, nurse and perfusionist. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 135-136, 2012.**

Key words: transapical aortic valve implantation, transcatheter aortic valve implantation, aortic valve stenosis

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας παραμένει η θεραπεία εκλογής στη σοβαρή και συμπτωματική αορτική βαλβιδοπάθεια. Παρόλα αυτά, λιγότερο επεμβατικές - διακαθετηριακές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένων των διααρτηριακών και διακορυφικών εμφυτεύσεων αορτικής βαλβίδας, έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται ως εναλλακτική λύση για όσους δεν δύνανται να χειρουργηθούν. Τέτοιοι ασθενείς θεωρούνται όσοι πάσχουν από συγκεκριμένες συνοδές νόσους και έχουν EUROscore μεγαλύτερο από 20% και STS score μεγαλύτερο από 15%. Αυτοί οι ασθενείς αποτελούν το 30-60% του συνόλου των ασθενών με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας. Για αυτή την ομάδα ανθρώπων, οι διακαθετηριακές τοποθετήσεις έχουν αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς μέθοδοι, οι οποίες παρατείν-

νουν τη ζωή των ασθενών και βελτιώνουν την ποιότητα της ζωής τους. Είναι ξεκάθαρο στις μέρες μας ότι η χρήση της διακορυφαίας προσέγγισης εφαρμόζεται στους υποψήφιους ασθενείς με προχωρημένη περιφερική αορτολαγόνια νόσο ή προρσελανοειδή αορτή. Η θνητότητα των 30 πρώτων ημερών με την διακορυφαία μέθοδο είναι σχετικά χαμηλή και κυμαίνεται μεταξύ 3,7% και 11,3% σε μελέτες μεγάλων σειρών. Επίσης έχει αναφερθεί επίσης θνητότητα από 15 έως 30%. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν ισχυρή συσχέτιση με την καμπύλη εκμάθησης (learning curve) της επεμβατικής ομάδας και με την εμπειρία κάθε κέντρου και είναι συγκρίσιμα με εκείνα της διαρτηριακής προσπέλασης σύμφωνα με την τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη PARTNER. Έτσι το αρχικό ερώτημα ποιά προσπέλαση πλεονεκτεί, η διακορυφαία ή η διαρτηριακή, έχει μετατραπεί στην ερώτηση: πού και από ποιες ομάδες πρέπει να εκτελούνται αυτές οι επεμβάσεις. Η απάντηση στο τελευταίο ερώτημα είναι ότι πρέπει να εκτελούνται σε υβριδικά χειρουργεία από επεμβατική ομάδα η οποία να περιλαμβάνει χειρουργό, ειδικό καθετηριαστή (catheter-specialist), αναισθησιολόγο, νοσηλευτικό προσωπικό και εξωσωματιστή. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 135-136, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: διακορυφαία εμφύτευση αορτικής βαλβίδας, διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας, στένωση αορτικής βαλβίδας.

ΠΑΙΔΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Κ Προκοπάκη

Ψυχίατρος παιδιών – εφήβων
Παιδοψυχιατρικό Τμήμα, ΚΚΨΥΠ, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:
Τηλ.: 210 7519550
E-mail: kallprok@yahoo.gr

SUMMARY

PROKOPAKI K. Psychiatric manifestations of neurologic disease in children. Psychiatric and cognitive problems are not rare during the course of neurological disorders. They may precede neurological symptoms, especially in the case of mild or atypical forms of neurological disorders. Psychiatric manifestations are caused by CNS alterations but also by the psychological burden of a disorder's chronicity. They often remain undetected and untreated. Although it is difficult to predict which neuropsychiatric symptoms will appear after a brain lesion, some neurodevelopmental disorders manifest with specific behavioural and psychopathological characteristics, known as "behavioural phenotypes". This article presents representative behavioural phenotypes, such as fragile-X, Prader-Willi syndrome, Rett syndrome, phenylketonuria, and psychiatric manifestations of children and adolescents neurological disorders, such as Huntington disease, Wilson disease, Niemann-Pick C, metachromatic leukodystrophy, Sydenham chorea, PANDAS syndrome, HIV infection, CNS tumors, neurofibromatosis, tuberous sclerosis, paroxysmal disorders and brain trauma. The correct diagnosis of treatable disorders provides the advantage of early intervention, without which the outcome would be unfavorable. In the absence of known treatment for a disorder, psychological support, relieving interventions and genetic counseling offer significant improvement in quality of life of patients and their families. Investigation of the link between neurological lesions and psychiatric manifestations can contribute in understanding pathogenesis of the disorders and identification of new disorders. Collaboration among specialists is very important for providing good health services. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 137 - 151, 2012.**

Key words: psychiatric problems, neurological disorders, children, adolescents

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά την διαδρομή νευρολογικών διαταραχών, τα ψυχιατρικά και γνωστικά προβλήματα δεν είναι σπάνια. Σε ήπιες ή άτυπες μορφές νευρολογικών νόσων μπορεί να προηγηθούν των νευρολογικών συμπτωμάτων. Οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις οφείλονται σε αλλοιώσεις στο ΚΝΣ, αλλά και στην επιβάρυνση που προκαλεί κάθε χρόνια νόσος. Συχνά περνούν απαρατήρητες και δεν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά. Αν και είναι δύσκολο να προβλεφθεί, ποια νευροψυχιατρικά συμπτώματα θα παρουσιαστούν μετά από εγκεφαλική βλάβη, ορισμένες νευροαναπτυξιακές διαταραχές εκδηλώνονται με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά συμπεριφοράς και ψυχοπαθολογίας, που αποκαλούνται «συμπεριφερειολογικός φαινότυπος». Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικοί συμπεριφερειολογικοί φαινότυποι όπως αυτοί του συνδρόμου εύθραυστου-Χ, του συνδρόμου Prader - Willi, της φαινυλκετονουρίας, του συνδρόμου Rett, και ψυχιατρικές εκδηλώσεις σε νευρολογικές διαταραχές των ανηλίκων, όπως είναι η νόσος Huntington, η νόσος Wilson, η νόσος Niemann-Pick C, η μεταχρωματική λευκοδυστροφία, η χορεία Sydenham, το σύνδρομο PANDAS, η λοίμωξη HIV, όγκοι του ΚΝΣ, η νευρινωμάτωση I, η οζώδης σκλήρυνση, η επιληψία και οι εγκεφαλικές κακώσεις. Η ορθή διάγνωση θεραπεύσιμων νόσων παρέχει το πλεονέκτημα πρώ-

μης παρέμβασης, χωρίς την οποία θα είχαν πολύ αρνητική έκβαση. Όταν δεν υπάρχει θεραπεία της νόσου η κατάλληλη ενημέρωση, οι ανακουφιστικές παρεμβάσεις, η ψυχολογική υποστήριξη και η γενετική συμβουλευτική προσφέρουν σημαντικά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Η αναζήτηση της συνάφειας μεταξύ νευρολογικής βλάβης και ψυχιατρικών εκδηλώσεων, μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας των διαταραχών και στην ταυτοποίηση νέων διαταραχών. Είναι σημαντική η συνεργασία μεταξύ των ειδικών για την παροχή βέλτιστων υπηρεσιών υγείας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 137-151, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: ψυχιατρικά προβλήματα, νευρολογικές διαταραχές, παιδιά, έφηβοι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συχνά παραπέμπονται για παιδοψυχιατρική εκτίμηση παιδιά με νευρολογικά ή άλλα σωματικά συμπτώματα, για τα οποία από την κλινική ή εργαστηριακή διερεύνηση δεν έχει προκύψει οργανικότητα και ως εκ τούτου τα προβλήματά τους χαρακτηρίζονται «ψυχογενή». Επίσης σε πολλά παιδιά, παράλληλα με ψυχολογικά προβλήματα, συνυπάρχουν σωματικά συμπτώματα, που μπορεί μεν να αποτελούν εκδηλώσεις των ψυχολογικών προβλημάτων (άγχους, κατάθλιψης, απάντηση σε ψυχοπαιετικά γεγονότα), αλλά είναι δυνατόν και να οφείλονται σε νευρολογική ή άλλη οργανική νόσο.

Η πλειοψηφία των ασθενών με νευρολογική νόσο, θα παρουσιάσει αλλαγές στην γνωστική λειτουργία, στο συναίσθημα, ή στην συμπεριφορά πριν, κατά την διάρκεια, ή μετά την αποδρομή των νευρολογικών συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις που η νευρολογική νόσος ξεκινά με ψυχιατρικά συμπτώματα, η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει, γεγονός σημαντικό όταν η έγκαιρη θεραπεία επηρεάζει την έκβαση.

Η νευροψυχιατρική είναι ένας ταχέως αναπτυσσόμενος τομέας, που διερευνά την σχέση μεταξύ ψυχιατρικών διαταραχών και εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της έχουν διαδραματίσει οι νεότερες νευροαπεικονιστικές τεχνικές που επιτρέπουν να εντοπίζονται αλλαγές τόσο στην δομή όσο και στην λειτουργία του εγκεφάλου, η ανακάλυψη γενετικής αιτιολογίας σε όλο και περισσότερες διαταραχές, η αποκάλυψη μέσω τεχνικών μοριακής βιολογίας της διαδοχής των γεγονότων με τα οποία γενετικές αλλαγές «μεταφράζονται» σε συμπεριφορές και η ανακάλυψη θεραπειών που μεταβάλλουν την εγκεφαλική λειτουργία ή παρέχουν νευροπροστασία (1). Δεδομένα από την βασική και την κλινική έρευνα αναδεικνύουν τις αλλαγές σε επίπεδο νευροφυσιολογίας και νευροανατομίας, που συνοδεύουν τα ψυχιατρικά συμπτώματα και μας δίδουν την ευκαιρία να κατανοήσουμε βαθύτερα την γένεση των ψυχιατρικών διαταραχών.

Ο A Mitchell, αναφέρει τις εξής γενικές αρχές που διέπουν την σχέση νευρολογικής βλάβης – ψυχιατρικών συμπτωμάτων (2): Κάθε σοβαρή βλάβη του εγκεφάλου μπορεί να προκαλέσει νευροψυχιατρικές επιπλοκές. Τα συμπτώματα οφείλονται σε συνδυασμό οργανικών και μη-οργανικών παραγόντων και τα ψυχολογικά συμπτώματα μπορεί να προηγηθούν των νευρολογικών συμπτωμάτων. Συχνά οι ψυχιατρικές επιπλοκές περνούν απαρατήρητες και δεν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά. Η θεραπεία των δευτεροπαθών ψυχιατρικών εκδηλώσεων μοιάζει με την θεραπεία των πρωτοπαθών ψυχιατρικών διαταραχών και οι νευροβιολογικοί δείκτες είναι ίδιοι τόσο στις πρωτοπαθείς όσο και στις δευτεροπαθείς ψυχιατρικές διαταραχές. Είναι δύσκολο να προβλεφθεί, ποια νευροψυχιατρικά συμπτώματα θα παρουσιαστούν μετά από εγκεφαλική βλάβη. Οι νευροψυχιατρικές επιπλοκές επηρεάζουν την έκβαση της νευρολογικής νόσου και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Σκοπός του άρθρου είναι να αναδείξει την συνάφεια μεταξύ νευρολογικών – ψυχιατρικών διαταραχών, την συχνότητα και τον τύπο εμφάνισης ψυχολογικών συμπτωμάτων σε νευρολογικές διαταραχές και την ανάγκη συνεργασίας μεταξύ των ειδικών για την παροχή βέλτιστων υπηρεσιών υγείας. Η λεπτομερής κάλυψη του θέματος δεν είναι εφικτή μέσα από ένα άρθρο. Θα γίνει αναφορά σε γενικές κατηγορίες νευρολογικών διαταραχών των ανηλίκων και θα παρουσιαστούν οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις στις συνηθέστερες ή πιο αντιπροσωπευτικές νευρολογικές διαταραχές.

Ο όρος νευροψυχιατρικά συμπτώματα θα χρησιμοποιείται υπό την έννοια αλλαγών στην ψυχική και γνωστική λειτουργία και στην συμπεριφορά, που είθισται να αποτελούν αντικείμενο της ψυχιατρικής αξιολόγησης.

ΜΙΑ «ΘΑΡΡΑΛΕΑ» ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ

Οι Rivinus και συν σε δημοσίευσή τους (3) αναφέ-

ρουν 12 περιπτώσεις παιδιών με διάγνωση ψυχιατρικής διαταραχής που όπως κατόπιν προέκυψε, έπασχαν από σοβαρές νευρολογικές νόσους (πίνακας 1). Η αναθεώρηση της ψυχιατρικής διάγνωσης έγινε λόγω επίτασης των νευρολογικών συμπτωμάτων, ή λόγω αναζήτησης δεύτερης γνώμης εκ μέρους των γονέων, ή λόγω διαγνωστικών αμφιβολιών στην ψυχιατρική ομάδα. Ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ της αρχικής ψυχιατρικής και της τελικής νευρολογικής διάγνωσης ήταν από 2-71 μήνες. Τα διαγνωστικά σφάλματα σπανίως δημοσιεύονται, για ευνόητους λόγους, αν και η μελέτη τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στο να αποφευχθούν παρόμοια λάθη στο μέλλον.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Ορισμένες νευροαναπτυξιακές διαταραχές εκδηλώνονται με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά συμπεριφοράς και ψυχοπαθολογίας. «Συμπεριφερειολογικός φαινότυπος» είναι ένας χαρακτηριστικός τύπος συμπεριφοράς, που παρατηρείται σταθερά σε ομάδες παιδιών με γνωστές γενετικές διαταραχές και δεν είναι προϊόν εκμάθησης (4). Γνωστοί συμπεριφερειολογικοί φαινότυποι είναι αυτοί των συνδρόμων Down, Prader-Willi, Lesh-Nyhan, εύθραυστου-Χ, κ.α.

1. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Οφείλονται σε αλλοιώσεις του αριθμού ή της δομής των χρωμοσωμάτων. Συνηθέστερο σύμπτωμα είναι η έκπτωση της νοητικής λειτουργίας και μακρο/μικρο βλάβες του ΚΝΣ. Συνυπάρχουν συχνά διαμαρτίες της διάπλασης (5).

Αλλοιώσεις του αριθμού: Η πλειοψηφία των αυτιστικών τρισωμιών δεν είναι συμβατή με την ζωή. Γνωστές εξαιρέσεις αποτελούν το σύνδρομο Down ή τρισωμία 21, το σύνδρομο Patau ή τρισωμία 13, και το σύνδρομο Edwards ή τρισωμία 18. Γνωστές αλλοιώσεις του αριθμού των χρωμοσωμάτων του φύλου είναι τα σύνδρομα Klinefelter (47XXY) και Turner (45XO).

Αλλοιώσεις της δομής: Ως προς τα χρωμοσώματα φύλου, συχνότερο είναι το σύνδρομο εύθραυστου Χ. Ως προς τα σωματικά χρωμοσώματα, γνωστότερα είναι το σύνδρομο Prader - Willi και το σύνδρομο Cri du chat (5).

Σύνδρομο εύθραυστου-Χ

Προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο FMR1, στο μακρύ σκέλος του Χ χρωμοσώματος. Έχει διαφορετική συχνότητα στα αγόρια (1/1250) από ότι στα κορίτσια (1/2500) (6). Στα κορίτσια η όψη είναι συνήθως φυσιο-

λογική. Τα αγόρια συχνά έχουν μακρύ πρόσωπο, μεγάλη αυτιά και μεγάλους όρχεις. Η πλήρης μετάλλαξη (>200 επαναλήψεις του τρινουκλεοτιδίου CGG), έχει χαρακτηριστικό συμπεριφερειολογικό φαινότυπο, με υπερκινητικότητα, μειωμένο εύρος προσοχής, αποφυγή κοινωνικής επαφής, δυσκολία στην διατήρηση της βλεμματικής επαφής, άγχος, υπερευαισθησία σε ακουστικά ερεθίσματα και επιθετικότητα (6,7). Επιληψία παρουσιάζει το 20% και ανώμαλο Η.Ε.Γ. το 50% των ατόμων (6), ενώ μπορεί να συνυπάρχει στραβισμός και πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδος.

Η υπερκινητικότητα, η υπερερευαισθησία, η παρορμητικότητα, η διαταραχή του ανασταλτικού ελέγχου και το μικρό εύρος προσοχής, θέτουν την διάγνωση της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ/Υ). Η διάγνωση του αυτισμού τίθεται στο 30% των αγοριών με πλήρη μετάλλαξη, και η διάγνωση της Διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής (NOS) σε ένα επί πλέον 30% (7). Τα αυτιστικά συμπτώματα στο Εύθραυστο-Χ φαίνεται ότι οφείλονται σε διαταραχή στην επεξεργασία της πληροφορίας, στη μνήμη εργασίας και στις επιτελικές λειτουργίες και διαφέρουν από αυτά του κλασσικού αυτισμού (7,8).

Περισσότερα από το 90% των αγοριών και το 50% των κοριτσιών με πλήρη μετάλλαξη, παρουσιάζουν νοητική υστέρηση και μαθησιακές δυσκολίες στην σχολική ηλικία. Τα προβλήματα είναι εμφανή από το 3ο έτος, κυμαίνονται από ήπια έως βαριά και αφορούν κυρίως στον οπτικο-κινητικό συντονισμό, στην χωρική μνήμη και στις ικανότητες αριθμησης και γραφής. Υπάρχουν προβλήματα στον λόγο, όπως καθυστέρηση, παραμορφώσεις, επαναλήψεις, καθυστερημένη ηχολαλία, παράπλευρες απαντήσεις (7). Νευροαπεικονιστικές μελέτες δείχνουν υποπλασία του σκώληκος της παρεγκεφαλίδας, της άνω κροταφικής έλικας και της αμυγδαλής, καθώς και αυξημένο όγκο του κερκοφόρου πυρήνα και του θαλάμου (7).

Ερευνώνται φαρμακευτικές θεραπείες, από τις οποίες η minocycline έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (9). Τα ψυχιατρικά συμπτώματα μπορεί να ανταποκριθούν καλά σε ψυχοφαρμακευτική αγωγή, ενώ λογοθεραπευτικές, εργοθεραπευτικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις βοηθούν επίσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται ειδική εκπαιδευτική αγωγή.

Σύνδρομο Prader - Willi

Είναι ένα από τα 5 συχνότερα σύνδρομα (1/10000 - 1/30000 γεννήσεις) (6). Οφείλεται σε απώλεια γενετικού

υλικού στο χρωμόσωμα 15 που προέρχεται από τον πατέρα, ενώ όταν η ίδια βλάβη βρίσκεται στο χρωμόσωμα που προέρχεται από την μητέρα, προκαλείται το σύνδρομο Angelman. Το φαινόμενο της διαφορετικής έκφραση των γονιδίων, ανάλογα με το φύλο του γονέα από τον οποίο έχουν κληρονομηθεί ονομάζεται genomic imprinting. Το σύνδρομο Prader-Willi χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, χαμηλό ανάστημα, υπογοναδισμό, κρυφορχία, υποτονία, μικρά χέρια – πόδια, στραβισμό. Συνήθως υπάρχει χαμηλό νοητικό δυναμικό και προβλήματα συμπεριφοράς, ενώ χαρακτηριστική είναι η βουλιμία και η ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά κυρίως ως προς την τροφή. Συνυπάρχουν ισχυρογνωμοσύνη, εκρήξεις οργής, επιθετικότητα, άγχος, συναισθηματική ευμεταβλητότητα και σπανίως ψυχωσικές εκδηλώσεις (6). Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρά την χαρακτηριστική κλινική εικόνα, δεν εντοπίζεται χρωμοσωματική ανωμαλία.

2. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Έχουν πολλά κοινά με την προηγούμενη κατηγορία, με την διαφορά ότι το ελαττωματικό γονίδιο εκφράζεται κυρίως ή αποκλειστικά στο νευρικό σύστημα.

Νόσος Huntington

Κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και εμφανίζει επιπολασμό 5-10 περιπτώσεων /10.0000. Το 5% των ασθενών έχουν ηλικία μικρότερη των 14 ετών. Χαρακτηρίζεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις και κυτταρικό θάνατο, κυρίως στα βασικά γάγγλια και τον μετωπιαίο λοβό, και από διάταση των πλευρικών κοιλιών (10,11).

Τα νευρολογικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ακούσιες κινήσεις (χοραιοαθετωσικές κινήσεις που αυξάνουν με την σωματική δραστηριότητα και την έξαψη και παύουν στον ύπνο), διαταραχές εκούσιας κινητικότητας (διαταραχές βάδισης, κατάπτωσης, οφθαλμικών κινήσεων, δυσαρθρία) δυστονία, βραδυκινησία και ακαμψία. Σε πρώιμη έναρξη της διαταραχής (πριν τα 20 έτη) προεξάρχουν σημεία παρκινσονισμού, μούκλωσης και επιληπτικές κρίσεις (10).

Συμπτώματα νοητικής έκπτωσης ή προβλήματα συμπεριφοράς παρατηρούνται στο 50% των ασθενών από τα αρχικά στάδια της νόσου (12). Τα γνωστικά συμπτώματα περιλαμβάνουν προβλήματα στη μνήμη, στις επιτελικές λειτουργίες και στις οπτικοχωρικές ικανότητες. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα μπορεί να προηγηθούν των κινητικών συμπτωμάτων και κυμαί-

νονται ως προς την διάρκεια και την βαρύτητα. Περιλαμβάνουν παρορμητικότητα, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, απάθεια, διαταραχές του συναισθήματος (κατάθλιψη, μανία/υπομανία), αυτοκτονική συμπεριφορά, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, και σπανιότερα ψυχωσικά συμπτώματα.

Αν και υπάρχει γενετική δοκιμασία που επιβεβαιώνει την παρουσία του παθολογικού γονιδίου της νόσου, μόνο 5% των ατόμων σε κίνδυνο επιλέγουν να την κάνουν. Συνιστάται συμβουλευτική βοήθεια πριν γίνει η δοκιμασία, διότι ο ψυχολογικός κίνδυνος (άγχος, στρες, αυτοκτονική απόπειρα) είναι αυξημένος σε περίπτωση θετικής απάντησης (11). Δεν υπάρχει θεραπεία που να προλαμβάνει ή να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου. Η θεραπεία των ψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς βελτιώνει την ποιότητα ζωής τόσο των ασθενών, όσο και των φροντιστών τους.

Σύνδρομο Rett

Κληρονομείται με φυλοσύνδετο επικρατούντα χαρακτηρισμό, αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων (85%) οφείλεται σε νέα μετάλλαξη. Αποτελεί την 2η κατά σειρά αιτία αναπτυξιακής καθυστέρησης στα κορίτσια, μετά το σύνδρομο Down (13), με συχνότητα 1/10000 γεννήσεις. Στο 95%-97% των περιπτώσεων υπάρχει μετάλλαξη στο γονίδιο MECP2 στο χρωμόσωμα X, αλλά υπάρχουν περιπτώσεις όπου, παρά την χαρακτηριστική κλινική εικόνα δεν εντοπίζεται μετάλλαξη στο MECP2, ή αντίθετα, περιπτώσεις με μετάλλαξη στο MECP2 χωρίς κλινικά σημεία.

Η διάγνωση τίθεται κλινικά βάσει κριτηρίων (πίνακας 4), ανεξάρτητα από τα ευρήματα του γενετικού ελέγχου (14). Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από φυσιολογική ψυχοκινητική ανάπτυξη τους πρώτους 6 μήνες της ζωής, που ακολουθείται από παλινδρόμηση που χαρακτηρίζεται από απώλεια ομιλίας, στερεότυπες κινήσεις των χεριών και απώλεια των σκόπιμων δεξιοτήτων τους, προβλήματα βάδισης, επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης περιμέτρου κεφαλής, εξελισσόμενη κοινωνική απόσυρση, δυσλειτουργία επικοινωνίας, και γνωστική έκπτωση. Μετά από την περίοδο παλινδρόμησης, ακολουθεί μία περίοδος σταθεροποίησης ή βελτίωσης. Επιληπτικές κρίσεις επέρχονται στο 50%-90% των περιπτώσεων. Έχουν προταθεί διαγνωστικά κριτήρια και για τις άτυπες μορφές (πίνακας 4), ενώ το κριτήριο της παλινδρόμησης είναι σημαντικό τόσο στις τυπικές, όσο και στις άτυπες μορφές. Η πρόγνωση του συνδρόμου είναι δυσμενής.

3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΚΝΣ

Οφείλονται σε ελαττώματα μεμονωμένων γονιδίων, που εκφράζονται σε αρκετά όργανα και έχουν ως συνέπεια την παραγωγή ανωμάτων ενζύμων – πρωτεϊνών. Στον πίνακα 2, αναφέρονται κατηγορίες μεταβολικών διαταραχών.

Οι συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού (ΣΔΜ) μπορεί να αποκαλυφθούν σε παιδιά και εφήβους, πίσω από φαινομενικά μεμονωμένες οξείες (κατατονία) ή χρόνιες (ψύχωση, διαταραχή συναισθήματος, διαταραχή προσωπικότητας) ψυχιατρικές εκδηλώσεις (3,15,16).

Οι Sedel και συν (3) προτείνουν σχηματική ταξινόμηση των ΣΔΜ ανάλογα με τον τύπο και τρόπο έναρξης των ψυχιατρικών συμπτωμάτων σε:

- Επείγουσες καταστάσεις με οξέα και επαναλαμβανόμενα επεισόδια σύγχυσης, που μπορεί να εκληφθούν λανθασμένα ως ψυχωσικά επεισόδια
- Χρόνια ψυχιατρικά συμπτώματα με έναρξη στην εφηβεία ή στην ενηλικίωση, με συμπτώματα όπως κατατονία και οπτικές ψευδαισθήσεις, που επιδεινώνονται από τις ψυχοφαρμακευτικές παρεμβάσεις
- Ήπια νοητική υστέρηση και αλλαγές στην συμπεριφορά και στην προσωπικότητα με όψιμη έναρξη.

Όταν υπάρχει δυνατότητα θεραπείας, ασφαλώς είναι πιο αποτελεσματική στο πρώιμο «ψυχιατρικό» στάδιο και για αυτό είναι σημαντικός ο έγκαιρος εντοπισμός σημείων που υποδηλώνουν ΣΔΜ.

Φαινυλκετονουρία

Η φαινυλκετονουρία είναι μία διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων με ιστορική σημασία, διότι η ανακάλυψή και η διερεύνησή της, πριν 70 χρόνια, εγκατέστησαν την σύνδεση μεταξύ διαταραχών του μεταβολισμού και νοητικών προβλημάτων, οδήγησαν στην ανάπτυξη προγραμμάτων νεογνικού μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου και έδειξαν την σημασία της έγκαιρης θεραπείας (17).

Έχει συχνότητα 1/12000-1/18000 γεννήσεις και οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης που εμποδίζει την μετατροπή της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση φαινυλαλανίνης στον εγκέφαλο. Το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12 (17). Η τυροσίνη είναι πρόδρομος ουσία για τον σχηματισμό ντοπαμίνης και άλλων σημαντικών νευρομεταβιαστών (18).

Ο εντοπισμός της διαταραχής με νεογνικό μαζικό έλεγχο, έχει συμβάλει στην μείωση των σοβαρών επιπτώσεων. Εάν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως (με διαιτητικό περιορισμό στην πρόσληψη φαινυλαλανίνης), καταλήγει σε αναστολή της ανάπτυξης, βαριά νοητική υστέρηση, επιληπτικές κρίσεις και ψυχιατρικές διαταραχές. Όταν η διαιτητική θεραπεία χαλαρώνει ή διακόπτεται, αυξάνεται η συχνότητα των ψυχιατρικών εκδηλώσεων, όπως Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ/Υ), διαταραχή προκλητικής εναντίωσης, διαταραχή προσαρμογής με καταθλιπτικό συναίσθημα, ενκόπριση και φοβίες. Μπορεί να παραμείνουν ήπια προβλήματα στις επιτελικές λειτουργίες (οργάνωση, σχεδιασμός, ευελιξία στην αλλαγή πλαισίου), στην κοινωνική λειτουργικότητα (κοινωνική ωριμότητα, αυτονομία, διαπροσωπικές σχέσεις) και στην επίτευξη εκπαιδευτικών στόχων (προβλήματα μάθησης, προσοχής, χαμηλό κίνητρο μάθησης) (18,19). Στους ενηλίκους η συχνότερη ψυχιατρική διαταραχή είναι η κατάθλιψη και ακολουθούν οι αγχώδεις διαταραχές (18). Παιδιά που αρχίζουν εγκαίρως και τηρούν την θεραπεία έχουν καλή εξέλιξη, αν και χρησιμοποιούν πολύ συχνά τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας.

Νόσος Wilson (ηπατοφαινοξείδης εκφύλιση)

Είναι κληρονομούμενη νόσος με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο. Οφείλεται σε μετάλλαξη γονιδίου στο χρωμόσωμα 13, που προκαλεί δυσλειτουργία στον ηπατικό μεταβολισμό του χαλκού, εναπόθεση χαλκού στο σώμα, ιδίως στο ήπαρ και στα βασικά γάγγλια, και διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, της κινητικότητας και της συμπεριφοράς. Αν και σπάνια νόσος (1/30000-1/100000) είναι σημαντική για δύο λόγους: 1) στο 1/3 των περιπτώσεων η νόσος ξεκινά με ψυχιατρικά συμπτώματα (10, 20) και 2) εφόσον υπάρξει έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, έχει καλή πρόγνωση.

Νευρολογικά σημεία: τρόμος, δυσκαμψία, χορειακές κινήσεις, δυστονία, δυσαρθρία, σιελόρροια, διαταραχές βάδισης, κεφαλαλγία, αυπνία. Η MRI εγκεφάλου δείχνει εκτεταμένες βλάβες στα βασικά γάγγλια στον μεσεγέφαλο και στην παρεγκεφαλίδα και ατροφία του φλοιού (20, 21).

Σημεία από άλλα συστήματα: Δακτύλιος Kayser-Fleisher στον κερατοειδή, παθολογικές αλλοιώσεις οστών, αμινοξουρία, νεφρολιθίαση.

Ψυχιατρικά συμπτώματα: διαταραχές του συναισθήματος (κατάθλιψη, διπολική διαταραχή), αλλαγές στην προσωπικότητα, γνωστική έκπτωση, ψύχω-

ση (21). Ο κίνδυνος αυτοκτονικότητας είναι αυξημένος (16% των ασθενών) (20). Αναφέρονται επίσης παρορμητικότητα, χρήση ουσιών, υπερβολική ενασχόληση με το σεξ και κατατονία.

Όταν χορηγηθεί εγκαίρως θεραπεία, αναστέλλεται η εξέλιξη της νόσου και μπορεί να βελτιωθούν τα ψυχιατρικά συμπτώματα (20), για τα οποία χορηγείται επίσης κατάλληλη ψυχοφαρμακευτική αγωγή. Χρειάζεται προσοχή στην χρήση ψυχοφαρμάκων λόγω της ηπατικής δυσλειτουργίας, που μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό τους και να επιτείνει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (10), ενώ τα νευροληπτικά προκαλούν επιδείνωση των εξωπυραμυδικών συμπτωμάτων και θα πρέπει να αποφεύγονται (21). Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των διαταραχών του συναισθήματος με σταθεροποιητές της διάθεσης, έχει δώσει καλά αποτελέσματα (21).

Νόσος Niemann-Pick C

Αποτελεί σπάνια (1/120000) γενετική νευροεκφυλιστική νόσο. Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και προκαλείται από διαταραχή στην ενδοκυτταρική μεταφορά χοληστερόλης στα λυσοσώματα. Χαρακτηρίζεται από σπλαχνικές, νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις. Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην ηλικία έναρξης, (από την βρεφική έως την γεροντική ηλικία), στην κλινική εικόνα και στην έκβαση.

Η κλινική εικόνα διαφέρει ανάλογα με την ηλικία έναρξης (22). Μέχρι την ηλικία των 2 ετών, προεξάρχει η σπληνομεγαλία, με ή χωρίς νευρολογικά σημεία (καθυστέρηση αναπτυξιακών ορόσημων, απώλεια κερκτημένων ικανοτήτων, υποτονία, σπαστικότητα) και η νόσος καταλήγει σύντομα σε θάνατο.

Μεταξύ 2-5 ετών, παρατηρείται σπληνομεγαλία, καθυστέρηση του λόγου, αταξία (προβλήματα βάρδισης, αδεξιότητα, πτώσεις), δυσφαγία, δυσαρθρία, καταπληξία, επιληπτικές κρίσεις, σπαστικότητα, πυραμικά σημεία, έκπτωση της νοητικής λειτουργίας και άνοια, ενώ οι ασθενείς καταλήγουν σε ηλικία 7-12 ετών.

Σε ηλικία 6-15 ετών, υπάρχει ήπια ηπατο/σπληνομεγαλία, ενώ προεξάρχον σημείο αποτελεί η κάθετη υπερπυρηνική παράλυση του βλέμματος. Παρατηρείται επίσης δυστονία, δυσπραξία, δυσφαγία, δυσαρθρία, καταπληξία ή ναρκοληψία που εκλύονται από το γέλιο, αταξία (συχνές πτώσεις, δυσκολία στο τρέξιμο), επιληπτικές κρίσεις (50%) και μαθησιακές δυσκολίες. Προσδόκιμο επιβίωσης είναι τα 30 έτη.

Σε εφήβους και ενήλικους πιθανόν να απουσιάζει κλινικά ανιχνεύσιμη σπληνομεγαλία. Στο 1/3 των περι-

πτώσεων, προηγούνται τα ψυχιατρικά συμπτώματα, που μπορεί να είναι και μόνη εκδήλωση της νόσου για αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση νευρολογικών σημείων. Συνήθως εμφανίζεται εικόνα ψύχωσης (παρανοϊκό παραλήρημα, οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις). Παρατηρείται επίσης συχνά καταθλιπτική συνδρομή, διπολική διαταραχή, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, προβλήματα συμπεριφοράς, επιθετικότητα και κοινωνική απομόνωση. Γνωστικές δυσκολίες παρατηρούνται σε 61% των ασθενών. Συχνότερα νευρολογικά σημεία είναι η παρεγκεφαλιδική αταξία (76%), κάθετη οφθαλμοπληγία (75%), δυσαρθρία (63%), διαταραχές της κινητικότητας όπως δυστονία, χορεία και παρκινσονισμός (58%), δυσφαγία (37%) (22).

Η διάγνωση τίθεται εύκολα σε ασθενείς με τυπικά συμπτώματα, όπως σπληνομεγαλία, αταξία και κάθετη παράλυση του βλέμματος. Αντίθετα, σε περιπτώσεις όπου προεξάρχουν τα ψυχιατρικά ή και νευρολογικά συμπτώματα χωρίς σπλαχνικές εκδηλώσεις, η διάγνωση καθυστερεί ή δεν τίθεται ποτέ.

Η αντιμετώπιση είναι προς το παρόν συμπτωματική. Φαρμακευτικά, έχει εγκριθεί πρόσφατα (2009) η ουσία miglustat, που φαίνεται ότι σταθεροποιεί την εξέλιξη της νόσου σε μεγάλο ποσοστό ασθενών.

ΝΟΣΟΙ ΤΗΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

Η λευκή ουσία αποτελείται από νευράξονες, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι εμύελοι. Σε παθολογικές καταστάσεις η μυελίνη μπορεί να καταστραφεί (απομυελινωτικές νόσοι), να παρουσιάσει ανώμαλο σχηματισμό (δυσμυελίνωση), να μειωθεί (υπομυελίνωση), ή να παρουσιάσει σπογγώδη εκφυλισμό. Η πιο γνωστή απομυελινωτική νόσος είναι η πολλαπλή σκλήρυνση, που συχνά συνοδεύεται από νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις (κατάθλιψη, ευφορία, συναισθηματική ευμεταβλητότητα, νοητική έκπτωση), είναι όμως σπάνια στους ανήλικους.

Στις λευκοεγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας (μεταχρωματική λευκοδυστροφία, αδρενολευκοδυστροφία, νόσος Krabbe) η μυελίνη αναπτύσσεται παθολογικά, λόγω συγγενών διαταραχών του μεταβολισμού. Όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία κατά την εμφάνιση της διαταραχής, τόσο πιθανότερο είναι να εκδηλωθεί με εικόνα ψυχιατρικής νόσου (23).

Μεταχρωματική λευκοδυστροφία

Είναι από τις συχνότερες νευροεκφυλιστικές διαταραχές της παιδικής ηλικίας (1/40000) και κληρο-

νομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ξεκινά στην βρεφική ηλικία, αλλά μπορεί να έχει και όψιμη έναρξη. Οι απομυελινωτικές βλάβες είναι εκτεταμένες και συμμετρικές στα εγκεφαλικά και παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια, στα βασικά γάγγλια, στο στέλεχος και στο νωτιαίο μυελό.

Ανασκόπηση 38 περιπτώσεων, με ηλικία έναρξης της νόσου 6 μηνών έως 13 ετών (24), αναφέρει ως κύριες εκδηλώσεις της νόσου προβλήματα στήριξης και βάδισης, απώλεια ικανοτήτων, μαθησιακές δυσκολίες και προβλήματα συμπεριφοράς (ευερεθιστότητα, κοινωνική απόσυρση, επιθετικότητα, απώλεια ενδιαφέροντος, ενούρηση, εγκόπριση), ενώ σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχουν επιληπτικές κρίσεις

Στον τύπο νεανικής έναρξης (ηλικία 6-10 ετών) τα προβλήματα συμπεριφοράς και οι μαθησιακές δυσκολίες προηγούνται ακόμη και 4 έτη της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων (24). Ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία έναρξης μπορεί να παρουσιάζουν αλλαγές προσωπικότητας, παλινδρόμηση στην συμπεριφορά, άνοια και σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή (23).

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Επιληψία

Συχνή αιτία παραπομπής παιδιών από νευρολόγο για παιδοψυχιατρική εκτίμηση, είναι η ύπαρξη επεισοδίων απώλειας συνείδησης ή σπασμών, χωρίς ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα. Η επιληπτική κρίση είναι ένα παροδικό επεισόδιο από συμπτώματα και σημεία, που οφείλονται σε ανώμαλη δραστηριότητα του εγκεφάλου. Μπορεί να ξεκινά από συγκεκριμένη περιοχή ενός εγκεφαλικού ημισφαιρίου (εστιακή), ή να περιλαμβάνει και τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια (γενικευμένη), αν και ο διαχωρισμός δεν είναι τόσο σαφής. Υπάρχουν πολλές αιτίες, στατικές ή εξελισσόμενες, που προκαλούν την ανώμαλη εκφόρτιση των εγκεφαλικών κυττάρων.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα προβλήματα συμπεριφοράς και η ψυχοπαθολογία σε παιδιά με επιληψία είναι 3-9 φορές αυξημένα σε σύγκριση με υγιή άτομα, ή με παιδιά με χρόνιο νόσημα εκτός Κ.Ν.Σ (25,26). Τα συχνότερα παρουσιαζόμενα προβλήματα αφορούν στην προσοχή, στην σκέψη, σε γνωστικά, γλωσσικά και μαθησιακά ελλείμματα, στην κοινωνικότητα και σε διαταραχές του συναισθήματος (26,27). Ελλείμματα στην προσοχή παρατηρούνται 3-5 φορές συχνότερα από ότι στον γενικό πληθυσμό. Επιληπτικού τύπου εκφορτίσεις έχουν βρεθεί σε 5%-

30% παιδιών με Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητα (28). Συχνά επεισόδια αφαιρέσεων σχετίζονται με απροσεξία και ελλείμματα στην επεξεργασία της πληροφορίας (29). Ακόμα και παιδιά με επιληψία πρόσφατης έναρξης που δεν έχουν ακόμη εκτεθεί στα αντιεπιληπτικά φάρμακα, στην επίδραση της επιληψίας στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και στην ψυχική επιβάρυνση της χρόνιας νόσου, παρουσιάζουν προβλήματα προσοχής και συμπεριφοράς. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι, επαναλαμβανόμενα επεισόδια κρίσεων προκαλούν νευρωνική καταστροφή στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Στα παιδιά, συχνότερα επεισόδια σχετίζονται με χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης (IQ), ο οποίος επίσης σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ψυχιατρικών διαγνώσεων.

Σε παιδιά με χρόνια επιληψία, η παρουσία προβλημάτων στο δομημένο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης Child Behavior Checklist προβλέπει τα ίδια προβλήματα συμπεριφοράς στην εφηβεία, αν και βελτιωμένα (26). Παιδιά με επιληψία παρουσιάζουν άγχος και κατάθλιψη σε ποσοστό 16%-31%, που μπορεί να συνεχίζεται στην ενήλικη ζωή, ενώ υπάρχει αυξημένη συχνότητα αυτοκτονικού ιδεασμού (20%) (30). Ψυχωτικού τύπου συμπτώματα, όπως ψευδαισθήσεις, παραλήρημα, διαταραχή της σκέψης εμφανίζονται στο 10% των παιδιών με σύνθετες μερικές κρίσεις που ξεκινούν στον κροταφικό λοβό, κατά την διάρκεια status epilepticus, αλλά και στα μεταξύ των κρίσεων διαστήματα (31,32). Με ενδοκρανιακή στερεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφία, καταγράφονται παραταταταμένες επιληπτικές εκφορτίσεις στον ιππόκαμπο και άλλες μεσοκροταφικές δομές, ακόμη και όταν το ΗΕΓ είναι φυσιολογικό (32). Κρίσεις με εστία έναρξης στον μετωπιαίο λοβό μπορεί να σχετίζονται με σύνθετες ακουστικές ψευδαισθήσεις (33) και επιθετική συμπεριφορά (34).

Αν και η ψυχιατρική διαχωρίζει σαφώς τις ψευδαισθήσεις, τις παραισθήσεις και το παραλήρημα, γεγονός κλινικά χρήσιμο στην περιγραφή της ψυχοπαθολογίας, η νευρολογική διερεύνηση των νευροφυσιολογικών τους χαρακτηριστικών μέσω ενδοκρανιακού στερεοηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, τουλάχιστον σε ότι αφορά στην επιληψία, δεν διαπιστώνει διαφορές στο οργανικό υπόβαθρο Ανατομική εντόπιση παρατηρείται μόνον στις απλές ψευδαισθήσεις, που οφείλονται σε εκφορτίσεις στον πρωτογενή οπτικό ή ακουστικό φλοιό (35). Η επιληψία του κροταφικού λοβού μπορεί να εκδηλωθεί ως διαταραχή πολλαπλής προσωπικότητας, με επεισόδια αποσύνδεσης, φυγών και αμνησίας (36).

Η ψυχοπαθολογία στην επιληψία των ανηλίκων οφείλεται στην αλληλεπίδραση πολλών αιτιολογικών παραγόντων, που εν μέρει σχετίζονται με την χρονιότητα της διαταραχής (27). Παράμετροι που αφορούν σε χαρακτηριστικά του παιδιού, αλλά και οικογενειακά προβλήματα, σχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση προβλημάτων συμπεριφοράς. Ο κίνδυνος ψυχοπαθολογίας αυξάνεται όταν υπάρχει γονεϊκή ψυχοπαθολογία, ακατάλληλη φροντίδα, μειωμένη επικοινωνία, αρνητική σχέση γονιού - παιδιού και ασταθές οικογενειακό περιβάλλον (27, 37). Παράμετροι των επιληπτικών κρίσεων (τύπος, συχνότητα, διάρκεια, ηλικία έναρξης) σχετίζονται περισσότερο με γνωστικά και γλωσσικά ελλείμματα, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη προβλημάτων συμπεριφοράς (25).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχιατρικών εκδηλώσεων δεν διαφέρει από την συνήθη στην παιδοψυχιατρική πρακτική (ψυχοθεραπευτικές, ψυχοκοινωνικές, συμβουλευτικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις). Δυστυχώς τα δεδομένα για την επάρκεια και ασφάλεια των ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι ανεπαρκή, καθώς παιδιά με επιληψία αποκλείονται από τις διπλά τυφλές ελεγχόμενες φαρμακολογικές μελέτες.

Ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις

Όταν δεν υπάρχουν ΗΕΓ ευρήματα, είναι δύσκολη η διαφοροποίηση της επιληψίας από τις ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις. Ο όρος «ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις» ή «ψευδοκρίσεις» περιγράφει επεισόδια που μοιάζουν με επιληπτικές κρίσεις, αλλά αποτελούν σωματική εκδήλωση ψυχικής δυσφορίας, χωρίς νευρολογική βάση (38) (πίνακας 2).

Τα παραδοσιακά θεωρούμενα ως διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία (απουσία τραυματισμού μετά από πτώση - απώλεια συνείδησης απουσία απώλειας ούρων- κοπράνων, έκλυση μετά από υποβολή ή στρες, επίπεδα προλακτίνης) δεν έχει επιβεβαιωθεί ότι διακρίνουν μεταξύ «ψυχογενών» και «πραγματικών» κρίσεων. Ακόμη και ειδικοί στην επιληψία σφάλλουν σε μία στις τέσσερις περιπτώσεις και ενδεικνύομενη δοκιμασία είναι η καταγραφή με βίντεο παράλληλα με την εκτέλεση ΗΕΓ. Τυπική καταγραφή κρίσεως στο βίντεο χωρίς παράλληλα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα θέτει την διάγνωση (38).

Η ψυχιατρική παρέμβαση συνίσταται: 1) στο να καθοριστεί ο ρόλος του ψυχιάτρου, να εξηγηθούν οι δυσκολίες στην διάγνωση και να τονιστεί ότι «ψυχογενής» δεν σημαίνει προσποίηση 2) σε πλήρη ψυχιατρική εκτίμηση 3) στην συνεργασία μεταξύ ψυχιάτρου - νευρολόγου.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΚΝΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ - ΜΕΤΑΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Συστηματικές λοιμώξεις (AIDS, κυστικέρκωση, σύφιλις, νόσος Lyme, νόσος Creutzfeldt-Jakob) καθώς και λοιμώξεις του Κ.Ν.Σ., μπορεί να προκαλέσουν σημαντικά νευροψυχιατρικά προβλήματα (39, 40, 41, 42, 43,44). Οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως την ηλικία του ξενιστή, την ανοσολογική του κατάσταση και ψυχολογικούς παράγοντες (43).

Λοιμώξεις του Κ.Ν.Σ.

Οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να έχουν τόσο οξεία, όσο και χρόνια νευρολογικά και ψυχιατρικά επακόλουθα, όπως επιληπτικές κρίσεις, εστιακά νευρολογικά σημεία, απώλεια ακοής, γνωσιακά ελλείμματα και αλλαγές στην προσωπικότητα (39). Αλλαγές στην νοητική κατάσταση σε εμπύρετο ασθενή κινούν υποψία εγκεφαλίτιδας. Η εγκεφαλίτιδα από απλό έρπητα εμφανίζεται με χαρακτηριστική εικόνα αλλοιωμένου επιπέδου συνείδησης, απώλειας μνήμης, αλλαγή στην προσωπικότητα, σύγχυση, και οσφρητικές ψευδαισθήσεις (39).

Λοίμωξη HIV και AIDS

Ο ιός HIV είναι νευροδιδεισδυτικός (μπορεί να εισβάλει στο νευρικό σύστημα), νευροτροφικός (μπορεί να επιβιώνει στο εσωτερικό των νευρικών κυττάρων) και νευρολοιμογόνος (μπορεί να προκαλέσει νόσο του νευρικού συστήματος). Προκαλεί νευρο-γνωστική δυσλειτουργία, που σε αρχικά στάδια της λοίμωξης (ακόμη και όταν δεν υπάρχει ενεργή νόσος) είναι ήπια και χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην προσοχή - συγκέντρωση, προβλήματα μνήμης, νοητική και κινητική επιβράδυνση, ασυνέργεια των κινήσεων, αλλαγές στην προσωπικότητα, ευερεθιστότητα και συναισθηματική ευμεταβλητότητα (45). Η HIV-άνοια χαρακτηρίζεται από προβλήματα συγκέντρωσης, προβλήματα στην ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας, της λογικής και αφαιρετικής σκέψης, της μνήμης, της μάθησης και του λόγου, καθώς και προβλήματα στην κινητικότητα, στην συναισθηματική και στην κοινωνική συμπεριφορά, ενώ μπορεί να συνοδεύεται από διέγερση και ψύχωση (45). Συνηθέστερη ψυχιατρική εκδήλωση είναι η κατάθλιψη. Αναφέρονται επίσης υψηλά ποσοστά μανίας, που εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα κατά την έναρξη του AIDS και συμπύπτουν με την γνωστική επιδείνωση. Το μανιακό σύνδρομο του AIDS διαφέρει

φαινομενολογικά από την τυπική εικόνα της διπολικής διαταραχής από την παρουσία ευερεθιστότητας, αντί για ευφορία. Τα ψυχωσικά συμπτώματα είναι πιο σπάνια, αλλά αυξάνονται παράλληλα με την νευρογνωστική έκπτωση (45).

Τα ψυχιατρικά συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται λαμβάνοντας υπ' όψιν τους σύνθετους βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες που συνδέονται με την HIV λοίμωξη. Οι ψυχοφαρμακολογικές στρατηγικές είναι σε γενικές γραμμές ίδιες με αυτές που εφαρμόζονται στον γενικό πληθυσμό, αλλά η ευαισθησία στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων είναι αυξημένη.

Χορεία Sydenham

Αποτελεί μία από τις κύριες εκδηλώσεις του ρευματικού πυρετού και είναι από μόνη της αρκετή για να τεθεί η διάγνωση πρώτης προσβολής ρευματικού πυρετού (46). Η χορεία μπορεί να εμφανιστεί 1-7 μήνες μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη και διαρκεί από ένα μήνα έως δύο χρόνια. Ο συνήθης χρόνος ανάνηψης είναι 1-6 μήνες, ενώ η χορεία παραμένει στο 20%-50% των ασθενών. Νευροπαθολογικές, νευροαπεικονιστικές αλλά και παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές αλλοιώσεις κυρίως στα βασικά γάγγλια και σε μικρότερο βαθμό στο φλοιό.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ακούσιες κινήσεις, μυϊκή αδυναμία, μειωμένο έλεγχο της λεπτής κινητικότητας, δυσarthρία και διαταραχές της συμπεριφοράς. Οι ακούσιες κινήσεις εντοπίζονται κυρίως στο πρόσωπο και στα άνω άκρα, παύουν κατά τον ύπνο, επιτείνονται από την κούραση και το στρες και επηρεάζουν τις εκούσιες κινήσεις. Το παιδί μπορεί να έχει αδέξιο βάδισμα, να πέφτουν τα πράγματα από τα χέρια του, να παρουσιάζει ομιλία με εκρηκτικά ξεσπάσματα και να γίνει ακατάστατος ο γραφικός ΤΟΥ χαρακτήρας. Η μυϊκή αδυναμία μπορεί να είναι τόσο έντονη, ώστε να καλύπτει τη χορεία. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες είναι συχνές, αν και σπάνια παρατηρούνται επιληπτικές κρίσεις. Αυξημένος τίτλος αντινευρωνικών αντισωμάτων αποτελεί σταθερό εύρημα σε πολλές μελέτες ασθενών με χορεία Sydenham (46).

Τα ψυχολογικά συμπτώματα είναι έντονα, αλλά συχνά παραμένουν αδιάγνωστα, είτε γιατί το παιδί ντρέπεται να τα αναφέρει, είτε γιατί ο γιατρός τα αποδίδει σε αντίδραση προσαρμογής στη νόσο. Περιλαμβάνουν συναισθηματική αστάθεια, εφιάλτες,

άγχος αποχωρισμού, μειωμένο εύρος προσοχής και ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα. Προηγούνται κατά 2-4 εβδομάδες των κινητικών συμπτωμάτων, κορυφώνονται παράλληλα με αυτά και συνήθως υφίστανται καθώς υποχωρεί η χορεία, μπορεί όμως και να παραμείνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η συχνότητά τους πιθανόν αυξάνεται μετά από επαναλαμβανόμενα επεισόδια χορείας (46). Ως υπολειπόμενα συμπτώματα αναφέρονται ανωμαλίες στο ΗΕΓ και στην κινητικότητα (τρόμος, έκτοπες κινήσεις, διαταραχή συντονισμού), επίμονα νευροψυχιατρικά προβλήματα και βαλβιδοπάθεια.

Η χρήση αντιβιοτικών στη θεραπεία και προφύλαξη από τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις έχει μειώσει την συχνότητα εμφάνισης χορείας Sydenham. Η θεραπεία των συμπτωμάτων (κινητικών και ψυχιατρικών) ενδείκνυται όταν αυτά προκαλούν σοβαρή διαταραχή της λειτουργικότητας. Μέχρι προσφάτως δεν υπήρχε ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία. Πάντως υπάρχει συμφωνία στην ανάγκη θεραπείας προφύλαξης με πενικιλίνη. Για τις διαταραχές της κινητικότητας έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως ντοπαμινεργικά (αλοπεριδόλ, ηπιμοζιδη, χλωροπρομαζίνη, τετραβεναζίνη) και αντισπασμωδικά (βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη) φάρμακα. Η αντιμετώπιση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι φαρμακευτική/ψυχοθεραπευτική, ανάλογα με την παρούσα ψυχιατρική συμπτωματολογία.

PANDAS

Πρόσφατα έχει περιγραφεί μία ομάδα παιδιατρικών ασθενών με προηγηθείσα λοίμωξη από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α, που παρουσιάζει ιδεοψυχαναγκαστικά και άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα και διαταραχές της κινητικότητας και στην οποία θεωρείται σημαντικός ο ρόλος της αυτοανοσίας (46). Η ομάδα αυτή επονομάστηκε PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with group A Streptococcal infection), δεν αποτελεί ακόμη διάγνωση, αλλά είναι αντικείμενο ευρέων μελετών. Ορίζεται από 5 κριτήρια:

1. Παρουσία Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής ή Διαταραχής Μυοσπασμάτων (συνδρόμου Tourette)
2. Έναρξη των συμπτωμάτων πριν την εφηβεία
3. Απότομη έναρξη και πορεία κατά επεισόδια, με τα συμπτώματα να υποχωρούν σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών και συχνά να εξαφανίζονται μεταξύ των υποτροπών
4. Χρονική συσχέτιση με λοίμωξη από Β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α

5. Παρουσία νευρολογικών ανωμαλιών κατά την περίοδο έξαρσης των συμπτωμάτων

Το 95% των παιδιών της ομάδας PANDAS παρουσιάζουν χορειόμορφες κινήσεις (μικρές ακούσιες κινήσεις που συμβαίνουν ακανόνιστα και άρρυθμα σε διάφορους μύες, κυρίως των άνω άκρων και του προσώπου) που εκλύονται κατά τη νευρολογική εξέταση σε αντίθεση με χορειακές κινήσεις, που είναι παρούσες συνεχώς και υποδηλώνουν χορεία Sydenham.

Θεραπευτικά συνιστάται αντιβίωση μόνον εφόσον συνυπάρχει ενεργή στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά και ψυχοθεραπευτικά, όπως ενδείκνυται για την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και τις διαταραχές μυσσασμάτων.

ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ Κ.Ν.Σ.

Στους ενήλικους, οι όγκοι του ΚΝΣ προκαλούν συχνά νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως γνωστική έκπτωση, επιβράδυνση της σκέψης, μειωμένη προσοχή, ευερεθιστότητα, αλλαγές προσωπικότητας, ιδεοψυχαναγκαστικού τύπου συμπτωματολογία, αγχώδεις διαταραχές, κατάθλιψη, ανορεξία, μανιακά και ψυχωσικά συμπτώματα (47,48). Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ιστολογικού τύπου ή εντοπισμού του όγκου, και ψυχιατρικών συμπτωμάτων (49).

Στα παιδιά, οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις είναι σπανιότερες, και τα συμπτώματα εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου (50). Σε παιδιά με όγκους υποθαλάμου-θαλάμου εμφανίζεται υπνηλία, αλλαγές στην προσωπικότητα και παράλογη συμπεριφορά. Οι όγκοι του μετωπιαίου λοβού προκαλούν αλλαγές στις συνήθειες ύπνου και φαγητού (50). Όγκοι στην παρεγκεφαλίδα προκαλούν διαταραχή στις επιτελικές λειτουργίες, προβλήματα στην αναγνώριση του χώρου, επιπέδωση συναισθήματος, άρση αναστολών, προβλήματα στην ομιλία (47).

Οι Undurraga και συν αναφέρουν περίπτωση εφήβου 17 ετών που εμφάνισε βαθμιαία κοινωνική απόσυρση, απάθεια, παραμέληση προσωπικής φροντίδας, μείωση σχολικής επίδοσης, υπερυπνία, ψυχοκινητική αναστολή, επιπέδωση συναισθήματος, απρόσφορο συναίσθημα, απώλειες στην βραχυπρόθεσμη μνήμη, μειωμένη βλεμματική επαφή, πτωχό περιεχόμενο λόγου, ακουστικές και οπτικές ψευδαισθήσεις (47). Η νευρολογική εξέταση έδειξε περιορισμό της άνω βλεμματικής στροφής και η MRI εγκεφάλου την ύπαρξη εγκεφαλικής μάζας. Η διάγνωση που τέθηκε ήταν σπερματογονίωμα εγκεφάλου.

Το κλινικό αυτό παράδειγμα δείχνει την συνήθη διαδρομή στην διάγνωση όγκων του ΚΝΣ σε ψυχιατρικούς ασθενείς: 1) εμφάνιση ψυχιατρικών συμπτωμάτων, 2) εμφάνιση εστιακών ή γενικευμένων νευρολογικών συμπτωμάτων, 3) απεικόνιση εγκεφάλου, 4) εντοπισμός της εγκεφαλικής βλάβης (51). Η μαγνητική τομογραφία είναι μεν διαγνωστική, αλλά συχνά έχει περάσει πολύτιμος χρόνος. Ως εκ τούτου, καλό να μην περιορίζεται η εκτέλεση MRI στις περιπτώσεις με νευρολογικά σημεία, αλλά να γίνεται και στους ασθενείς με ασυνήθιστη κλινική εικόνα ή πορεία ψυχιατρικών διαταραχών (49,51).

Ιδιαίτερη κατηγορία όγκων του ΚΝΣ αποτελούν οι φακοματώσεις. Πρόκειται για ομάδα κληρονομικών νόσων που χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη δυσπλασιών και όγκων σε διάφορα όργανα, κυρίως όμως στο ΚΝΣ και στο δέρμα. Στην ομάδα περιλαμβάνονται η νευρινωμάτωση, η οζώδης σκλήρυνση, το σύνδρομο Sturge-Weber, η νόσος von Hippel-Lindau, και η αταξία-τελαγγειεκτασία. Όλες οι φακοματώσεις συνοδεύονται συχνά από νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις.

Νευρινωμάτωση I (νόσος Von Recklinghausen)

Αποτελεί συχνή (1/2500-1/4500) κληρονομική πάθηση με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, αλλά το 30% -50% των περιπτώσεων οφείλονται σε νέα μετάλλαξη (40,52). Ξεκινά στην βρεφική ή νηπιακή ηλικία. Χαρακτηρίζεται από καφεγαλακτόχρωες κηλίδες, δερματικά νευρινώματα (καλοήθεις υποδόριοι όγκοι) και αμαρτώματα της ίριδας (όγκοι Lisch), εφηλίδες στις μασχάλες και στις βουβωνικές περιοχές, οπτικό γλοιώμα, καρδιοαγγειακά προβλήματα, σκελετικές δυσμορφίες, νοητική υστέρηση (21%, επιληπτικές κρίσεις (7%), μαθησιακές δυσκολίες (40%-60%), προβλήματα λόγου (50%), (40,52). Συχνά αναφέρονται προβλήματα προσοχής, άγχος, κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση και κοινωνική απόσυρση (40).

Οζώδης σκλήρυνση

Αρκετά συχνή (1/7000-1/12000) πάθηση, ιδίως στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο αλλά παρουσιάζει και υψηλή συχνότητα νέων μεταλλάξεων (58%-68%). Επηρεάζει τον εγκέφαλο, την καρδιά, το δέρμα, τους νεφρούς και τους πνεύμονες. Οι χαρακτηριστικές βλάβες εμφανίζονται στον εγκέφαλο (σκληρωτικοί όζοι διάσπαρτοι στην φαιά ουσία και οζίδια γύρω από τις κοιλίες), στο δέρμα (μικρά ερυθρά ή καφετί οζίδια κα-

τανεμημένα δίκην πεταλούδας στην μύτη και στα μάγουλα, υποχρωματικές κηλίδες, ίνωμα των ούλων) και συχνά στους νεφρούς (αγγειομυολιπώματα) (40). Συνηθέστερο κλινικό σημείο είναι οι επιληπτικές κρίσεις (80%). Συνυπάρχει ήπια έως βαριά νοητική υστέρηση (50% - 70%), αυτισμός ή άλλη διαταραχή του αυτιστικού φάσματος (43% - 61%), Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητα (35%), καταστροφική ή αυτοκαταστροφική συμπεριφορά (35%) και προβλήματα ύπνου (50%) (40, 53). Ο αριθμός των εγκεφαλικών βλαβών σχετίζεται θετικά με την βαρύτητα των ψυχιατρικών και νευρολογικών προβλημάτων.

ΠΕΡΙΓΕΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΤΟΥ Κ.Ν.Σ.

Το οξύ περιγεννητικό στρές (ενδοκοιλιακή αιμοραγία, λευκομαλακία, προωρότητα με βάρος γέννησης <1,5 kg, ηλικία κύησης <29 εβδομάδες) θεωρείται αιτία εγκεφαλικής βλάβης (44). Δεν είναι γνωστό όμως σε τι βαθμό οι νευρολογικές αλλοιώσεις εκφράζονται ως ψυχολογικές διαταραχές. Ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος διαθέτει πλαστικότητα και προσπαθεί να αναπληρώσει τις βλάβες. Έτσι είναι πιθανόν τα επακόλουθα της βλάβης να εντοπίζονται μόνο με λεπτομερή νευροψυχολογική εκτίμηση.

Η περιγεννητική ασφυξία (υποξία, υπερκαπνία, ισχαιμία) ευθύνεται για το 1/5 των περιπτώσεων μέσης-σοβαρής νοητικής υστέρησης, αλλά δεν προεξοφλεί την δημιουργία νευροαναπτυξιακών προβλημάτων. Πολλά βρέφη ανανήπτουν από την ασφυξία χωρίς νευροαναπτυξιακά ελλείμματα. Εφόσον δεν παρουσιαστούν νευρολογικές ή συμπεριφορικές ανωμαλίες σε επαναλαμβανόμενους ελέγχους, και η αξονική τομογραφία εγκεφάλου είναι φυσιολογική κατά την νεογνική περίοδο, δεν είναι πιθανόν να προκύψουν προβλήματα αργότερα (55).

Οι κακώσεις του ΚΝΣ μπορεί να αποτελέσουν αιτία αλλαγών στην προσωπικότητα. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την διαμόρφωση της προσωπικότητας μετά από εγκεφαλική κάκωση από τους οποίους προεξάρχουν η προνοσορή προσωπικότητα, η γενικευμένη εγκεφαλική διαταραχή και η εστιασμένη βλάβη (ιδιαίτερα όταν αφορά στον μετωπιαίο λοβό. Στοιχεία της προνοσορή προσωπικότητας μπορεί να υπερμεγεθυνθούν όπως η αγάπη προς την τακτοποίηση να γίνει εμμονή. Η γενικευμένη εγκεφαλική διαταραχή μπορεί να προκαλέσει ήπια συμπτώματα, που (πίνακας 5) εκφράζονται σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της εστιακής βλάβης και της μετατραυματικής διαταραχής στρες (54).

Οι κακώσεις του ΚΝΣ μπορεί επίσης να προκαλέσουν αλλαγές στην γνωστική λειτουργία. Συχνά είναι τα προβλήματα μνήμης (εκμάθηση νέου υλικού και ανάκληση), ψυχοκινητική επιβράδυνση (σε σοβαρές κακώσεις), κατάθλιψη (20%-50%), αυξημένη αυτοκτονικότητα και σπανιότερα ψυχωσικά συμπτώματα (σε κακώσεις αριστερού κροταφικού λοβού). Οι εγκεφαλικές κακώσεις μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, είτε σε λειτουργίες που έχουν εμπεδωθεί, είτε σε λειτουργίες που αναδύονται κατά τον χρόνο της κάκωσης, είτε σε λειτουργίες που πρόκειται να εμφανιστούν αργότερα (44). Οι επιπτώσεις είναι σοβαρότερες για παιδιά μικρότερα των 2 ετών και οι βλάβες δεν αναπληρώνονται εύκολα, όπως συμβαίνει στις αγγειακές βλάβες. Οι συνέπειες στην συμπεριφορά ποικίλουν. Συχνά παρατηρείται άρση αναστολών και επιπόλαιη συμπεριφορά, μη ενασχόληση με σημαντικές δραστηριότητες (π.χ. σχολείο), ευμετάβλητη και «εύκολη» συναισθηματικότητα και κοινωνική ανωριμότητα. Μπορεί να υπάρχουν διαταραχές του συναισθήματος, άγχος και διέγερση, είτε ανεξάρτητα, είτε στα πλαίσια μετατραυματικής διαταραχής στρες.

Ο ρόλος του παιδοψυχιάτρου είναι σημαντικός στο εντοπισμό των ελλειμμάτων αλλά και των δυνατοτήτων του παιδιού, στον σχεδιασμό εκπαιδευτικών παρεμβάσεων, στην υποστήριξη της οικογένειας και στην παροχή φαρμακευτικής θεραπείας για τα επί μέρους συμπτώματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ψυχίατρος παιδιών/εφήβων καλείται να διακρίνει μεταξύ ψυχοπαθολογικών φαινομένων και νευρολογικών διαταραχών καθώς και να διαγνώσει και να αντιμετωπίσει την ψυχιατρική συνοσηρότητα των νευρολογικών διαταραχών. Θα μπορούσε να αναρωτηθεί κανείς: είναι χρήσιμο να περιλαμβάνονται στην παιδοψυχιατρική διαφοροδιάγνωση σπάνιες νευρολογικές παθήσεις, που έχουν χαρακτηριστεί «ορφανά» της ιατρικής; Η απάντηση είναι σαφώς καταφατική. Η ορθή διάγνωση θεραπεύσιμων νόσων (φαινολκετονουρία, νόσος Wilson, κ.α.) δίνει την δυνατότητα πρώιμης παρέμβασης, χωρίς την οποία θα είχαν πολύ αρνητική έκβαση. Όταν δεν υπάρχει θεραπεία της νόσου η κατάλληλη ενημέρωση, οι ανακουφιστικές παρεμβάσεις, η ψυχολογική υποστήριξη και η γενετική συμβουλευτική προσφέρουν σημαντικά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους.

Η αναζήτηση της συνάφειας μεταξύ οργανικής βλάβης και ψυχιατρικών εκδηλώσεων, μπορεί να βοηθήσει

στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας των διαταραχών, αλλά και στην ταυτοποίηση νέων διαταραχών. Ίσως γνωρίζαμε περισσότερα νευροψυχιατρικά σύνδρομα, εάν ο οργανικός έλεγχος αποτελούσε συνηθέστερη ψυχιατρική τακτική. Δεν θα πρέπει να παραλείπεται η ανασκόπηση των συστημάτων κατά την λήψη ιστορικού, η αναζήτηση οικογενειακού ιστορικού νευρολογικών παθήσεων, η καταγραφή δυσμορφιών και σωματικών στιγμάτων, η εκτίμηση του νευρικού συστήματος μέσω παρατήρησης (παιχνίδι και άλλες δραστηριότητες κατά την διάρκεια της εξέτασης) και πλήρης νευρολογική εκτίμηση όταν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής. Αξιολογείται επίσης η άτυπη ψυχιατρική κλινική εικόνα και το ιστορικό αιμομιξίας. Αναλόγως των ευρημάτων είναι χρήσιμος ο εργαστηριακός έλεγχος (βιοχημικός, απεικονιστικός, γενετικός) και η συνεργασία με άλλους ειδικούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cummings JL. Concise guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology, 2nd edition. Cummings JL, Trimble R, ed. American Psychiatric Publishing, London, 2002.
- Mitchell AJ. Principles of clinical neuropsychiatric assessment. In: Neuropsychiatry and behavioral neurology explained, Mitchell AJ, Saunders, China, 2004.
- Rivinus TM, Jamison DL, Graham PJ. Childhood organic neurological disease presenting as psychiatric disorder. Archives of Disease in Childhood 1975; 50:115-119.
- Harris JC. Behavioral phenotypes. In: Developmental neuropsychiatry, Harris JC, ed. Oxford University Press, New York, 1998.
- Menkes JH. Chromosomal anomalies. In: Textbook of child neurology, 4th edition, Menkes JH, ed. Lea &Febiger. Malvern, United Kingdom, 1990.
- Harris JC. Cytogenetic and other genetic disorders associated with behavioral phenotypes. In: Developmental neuropsychiatry, Harris JC, ed. Oxford University Press, New York, 1998.
- Schneider A, Hagerman RJ, Hessel D. Fragile X syndrome – From genes to cognition. Developmental Disabilities Research Reviews 2009; 15:333-342.
- Προκοπάκη Κ. Αυτισμός – Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές: Νέα δεδομένα στην κατανόηση της παθογένεσης. Ιατρικό Βήμα 2005;98:28-34.
- Utari A, Chonchaiya W, Rivera SM, et al. Side effects of minocyclin treatment in patients with fragile X syndrome and exploration of outcome measures. American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities 2010; 115(5):433-443.
- Anderson KE. Huntington's disease and related disorders. Psychiatric Clinics of North America 2005; 28:275-290.
- Walker FO. Huntington's disease. The Lancet 2007; 9:218-228.
- Menkes JH. Heredodegenerative diseases. In: Textbook of child neurology, 4th edition, Menkes JH, ed. Lea &Febiger. Malvern, United Kingdom, 1990.
- Παπαζογλου Θ, Ψώνη Σ, Φρυσίρα Ε, και συν. Σύνδρομο Rett, περιγραφή περίπτωσης. Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών 2007;54:266-273.
- Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. Annals of Neurology 2010; 68(6):944-950.
- Lahutte B, Cornic F, Bonnot O, et al. Multidisciplinary approach of organic catatonia in children and adolescents may improve treatment decision making. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2008; 32:1393-1398.
- Sedel F, Baumann N, Turpin JC, et al. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. Journal of Inherited Metabolic Diseases 2007; 30:631-641.
- Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: An inborn error of phenylalanine metabolism. Clin Biochem Rev 2008; 29:31-41.
- Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism 2010; 99: S59-63.
- Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. Molecular Genetics and Metabolism 2010; 99:S64-67.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. The Lancet 2007; 369:397-408.
- Srinivas K, Sinha S, Taly AB, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: A diagnostic and therapeutic challenge. Journal of Neurological Sciences 2008; 266:104-108.
- Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010; 5:16.
- Cummings JL, Trimble R. Concise guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology, 2nd edition. Cummings JL, Trimble R, ed. American Psychiatric Publishing, London, 2002.
- MacFaul R, Cavanagh N, Lake BD, et al. Metachromatic leucodystrophy: review of 38 cases. Archives of Disease in Childhood 1982; 57:168-175.
- Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: Toward an integrative model. Epilepsia 2007; 48(9):1639-1651.

26. Plioplys S, Dunn D, Caplan R. 10-year research update review: Psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(11):1389-1402.
27. Rodenburg R, Stams GJ, Aldenkamp AP, et al. Psychopathology in children with epilepsy: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2005; 30(6):453-468.
28. Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, et al. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 2003; 44:1241-1244.
29. Aldenkamp AP, Arends J. The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 2004; 45:54-63.
30. Caplan R, Siddarth P, Hanson R, et al. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46:720-730.
31. Caplan R, Arbelle S, Magharious W, et al. Psychopathology in pediatric complex partial and primary generalized epilepsy. *Dev Med Child Neural* 1998; 40:805-811.
32. Elliot B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res* 2009; 85(2-3):172-186.
33. Clarke DF, Boop FA, McGregor AL, et al. Pediatric extratemporal epilepsy presenting with a complex auditory aura. *Epileptic Disorders* 2008; 10(2):181-186.
34. Sumer MM, Atik L, Emre U et al. Frontal lobe epilepsy presented as ictal aggression. *Neurological Sciences* 2007; 28(1):48-51.
35. Elliot B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. *Epilepsy Res* 2009; 85(2-3):162-171.
36. Mesulam M. Dissociative states with abnormal temporal lobe EEG. *Archives of Neurology* 1981; 38:176-181.
37. Baum KT, Byars AW, deGraw TJ, et al. Temperament, family environment, and behavior problems in children with new onset seizures. *Epilepsy Behav* 2007; 10:319-327.
38. Alsaadi TM, Vinter Marquez A. Psychogenic non-epileptic seizures. *American Family Physician* 2005; 72(5):849-856.
39. Ziai WC, Lewin JJ. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurologic Clinics* 2008; 26:427-468.
40. Devlin A. Paediatric neurological examination. *Advances in Psychiatric Treatment* 2003; 9:125-134.
41. Fallon BA, Niels JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151(11):1571-1580.
42. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber PWK, et al. New variant Creutzfeldt-Jacob disease: psychiatric features. *The Lancet* 1997; 9082:908-910.
43. Levenson JL. Psychiatric issues in infectious diseases. *Primary Psychiatry* 2006; 13(5):29-32.
44. Taylor E, Rogers JW. Practitioner review: Early adversity and developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005; 46(5):451-467.
45. Dube B, Benton T, Cruess D, et al. Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *Journal of Psychiatry and Neurosciences* 2005; 30(4):237-246.
46. Προκοπάκη Κ. Μικροβιακοί και ανοσολογικοί παράγοντες στην παθογένεση παιδιατρικών νευροψυχιατρικών διαταραχών. *Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών* 2008;55:341-357.
47. Undurraga J, Immaculada B, Valenti M, et al. Brain germinoma presenting as a first psychotic episode in an adolescent male. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:741-742.
48. Cummings JL, Trimble R. Neuropsychiatric syndromes associated with brain tumors. In: *Concise guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology*, 2nd edition. Cummings JL, Trimble R, ed. American Psychiatric Publishing, London, 2002.
49. Madhusoodanan S, Danan D, Moise D. Psychiatric manifestations of brain tumors. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(4):343-349.
50. Menkes JH. Tumors of the CNS. In: *Textbook of child neurology*, 4th edition, Menkes JH, ed. Lea &Febiger. Malvern, United Kingdom, 1990.
51. Bunevicius A, Deltuva VP, Deltuviene D, et al. Brain lesions manifesting as psychiatric disorders: eight cases. *CNS spectrum* 2008; 13(11):950-958.
52. Καρατζά - Ξιφιλίδου Ε, Ρίτσας Ι, Κοτζαερίδου Ο, και συν. Νευρινωμάτωση τύπου Ι, ή νόσος Von Recklinghausen. Σπάνια προσβολή τεσσάρων μελών μιας οικογένειας. *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος* 2004;16:84-90.
53. Harris JC. Cytogenetic and other genetic disorders. In: *Developmental neuropsychiatry*, Harris JC, ed. Oxford University Press, New York, 1998.
54. Cummings JL, Trimble R. Head injury and its sequelae. In: *Concise guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology*, 2nd edition. Cummings JL, Trimble R, ed. American Psychiatric Publishing, London, 2002.
55. Menkes JH. Postnatal trauma and injuries by physical agents. In: *Textbook of child neurology*, 4th edition, Menkes JH, ed. Lea &Febiger. Malvern, United Kingdom, 1990.

Πίνακας 1: Διαγνωστικό σφάλμα σε 12 παιδιά με νευρολογική διαταραχή

Ψυχιατρική διάγνωση	Νευρολογική διάγνωση
1. Αγχώδης διαταραχή	1. Αστροκύτωμα σπονδυλικής στήλης
2. Παιδική ψύχωση	2. Νόσος Addison - Φυλοσύνδετη διάχυτη φλοιώδης σκλήρυνση
3. Διαταραχή συμπεριφοράς	3. Συγγενής σύφιλις
4. Παιδική ψύχωση	4. Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτις
5. Διαταραχή διαγωγής	5. Μεταχρωματική λευκοδυστροφία
6. Υστερική αντίδραση	6. Κυστικό αστροκύτωμα σπονδυλικής στήλης
7. Διαταραχή συμπεριφοράς	7. Νόσος Batten
8. Αγχώδης διαταραχή	8. Οστέωμα σπονδύλου Ο5
9. Διαταραχή συμπεριφοράς	9. Εκφυλιστική νόσος του Κ.Ν.Σ.
10. Συναισθηματική διαταραχή	10. Πολυμυοσίτις
11. Αγχώδης διαταραχή	11. Αταξία Friedreich
12. Υστερική αντίδραση	12. Dystonia muscularum deformans

**Rivinus TM et al. Archives of diseases in childhood, 1975; 50:115*

Πίνακας 2: Συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού

Διαταραχές του μεταβολισμού των αμινοξέων
Διαταραχές της μεταφοράς των αμινοξέων
Διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων
Οργανικές οξουρίες
Νόσοι εναπόθεσης στα λυσοσώματα
Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων
Διαταραχές του μεταβολισμού των μετάλλων
Διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών
Διαταραχές περοξισωμάτων
Λιπιδώσεις άγνωστης αιτιολογίας

Πίνακας 3: Ταξινόμηση ψυχογενών μη επιληπτικών κρίσεων

Λανθασμένη ερμηνεία σωματικών συμπτωμάτων
Αγχώδεις διαταραχές
Διαταραχή μετατραυματικού στρες
Απάντηση σε οξύ στρες
Διαταραχή μετατροπής (υστερικού τύπου)
Διασχιστικού τύπου διαταραχή
Υποχονδρίαση
Ψυχώσεις
Διαταραχή σωματοποίησης
Ενίσχυση δυσπροσαρμοστικών συμπεριφορών

**Alsaadi et al. American Family Physician 2005; 72(5):849-856*

Πίνακας 4: Αναθεωρημένα κριτήρια για την διάγνωση του συνδρόμου Rett (2009)

Πιθανή παρουσία του συνδρόμου σε περίπτωση επιβράδυνσης της περιμέτρου κεφαλής
Απαιτούμενα για την τυπική μορφή συνδρόμου Rett
Περίοδος παλινδρόμησης ακολουθούμενη από βελτίωση ή σταθεροποίηση
Όλα τα κύρια κριτήρια και όλα τα κριτήρια αποκλεισμού
Δεν απαιτούνται τα υποστηρικτικά κριτήρια, αν και είναι συχνά παρόντα
Απαιτούμενα για τις άτυπες μορφές συνδρόμου Rett
Περίοδος παλινδρόμησης ακολουθούμενη από βελτίωση ή σταθεροποίηση
Δύο από τα κύρια κριτήρια
Πέντε από τα υποστηρικτικά κριτήρια

Κύρια κριτήρια

Μερική ή πλήρης απώλεια των επίκτητων σκόπιμων κινήσεων των χεριών

Μερική ή πλήρης απώλεια της ομιλίας

Ανωμαλίες βάδισης δυσπραξική ή απούσα)

Στερεοτυπικές κινήσεις των χεριών

Κριτήρια αποκλεισμού (ισχύουν μόνο για τις τυπικές μορφές)

Τραυματική εγκεφαλική βλάβη, νευρομεταβολική διαταραχή, βαριά λοίμωξη με ακόλουθα νευρολογικά προβλήματα

Εμφανώς ανώμαλη ψυχοκινητική εξέλιξη τους 6 πρώτους μήνες της ζωής

Υποστηρικτικά κριτήρια

Διαταραχές της αναπνοής

Βρουξισμός (τριγμός οδόντων)

Διαταραγμένος ύπνος

Abnormal μυικός τόνος

Περιφερικές αγγειοκινητικές διαταραχές

Σκολίωση/κύφωση

Καθυστέρηση της ανάπτυξης

Μικρά-κρύα χέρια και πόδια

Επεισόδια ακατάλληλου γέλιου/screaming

Μειωμένη αντίδραση στον πόνο

Έντονος τρόπος βλεμματικής επαφής

**Neul JL, et al. Annals of Neurology 2010; 68(6):944-950*

Πίνακας 5: Γενικευμένη διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας μετά από κάκωση του ΚΝΣ

<p>Η δραστηριότητα επηρεάζεται περισσότερο από εξωτερικά ερεθίσματα</p> <p>Μειωμένη ικανότητα στην χρήση αφηρημένων εννοιών</p> <p>Μειωμένη προσοχή και συγκέντρωση</p> <p>Διαταραγμένος αυθορμητισμός</p> <p>Πτωχεία ιδεών</p> <p>Διαταραγμένο και ευμετάβλητο συναίσθημα</p> <p>Ψυχοκινητική επιβράδυνση</p> <p>Τάση για κυριολεξία</p> <p>Εμμονή με την τάξη</p> <p>Ακαταστασία</p> <p>Κόπωση</p> <p>Προβλήματα μνήμης</p> <p>Αναποφασιστικότητα</p> <p>Νοητική ακαμψία</p> <p><i>*Cummings JL. Concise guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology, 2nd ed</i></p>
--

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

Ι Γ Κουτσουβέλης

Παθολόγος, Ε' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6932-292280

E-mail: ioanniskoutsoun@yahoo.gr

SUMMARY

KOUTSOUVELIS I. Renin angiotensin aldosterone system. An update. Although the RAA system has already ran a century-long course, new data keep appearing. New developments such as tissue angiotensins and tissue ACEs add to the system perplexity. Recent research has further elucidated the system's role in cardiovascular disease and the inflammatory process. The extended use of antagonists of the various components of the axis, comprises a major contribution in modern therapeutics. Beyond their antihypertensive effect, organ-target protection has brought about a significant reduction of associated morbidity and mortality. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 152-160, 2012.**

Key words: renin, angiotensin, aldosterone, converting enzyme, cardiovascular disease

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρόλο ότι η ιστορική διαδρομή του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης, αλδοστερόνης (ΡΑΑ) αρχίζει από ένα αιώνα και πλέον, νεότερα δεδομένα προστίθενται μέχρι σήμερα. Έτσι, τα ιστορικά συστήματα, νεότερα μόρια αγγειοτασίνης και μετατρεπτικού ενζύμου, συμβάλλουν στην πολυπλοκότητα του συστήματος. Επίσης η πρόσφατη έρευνα έχει ρίξει φως στη συμμετοχή του συστήματος στη παθογένεια των νόσων που σχετίζονται με τη φλεγμονή την αθηροσκληρυνση, και καρδιαγγειακά νοσήματα. Σημαντική πρόοδος υπάρχει και στο θεραπευτικό πεδίο με τη χρήση αναστολέων του άξονα σε διάφορα επίπεδα πέραν της αντιυπερτασικής δράσης, με τη προστασία των οργάνων στόχων και τη μείωση της σχετικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 152-160, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: ρενίνη, αγγειοτασίνη, αλδοστερόνη, μετατρεπτικό ένζυμο, καρδιαγγειακή νοσηρότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης είναι ένας υψίστης σημασίας ενζυμικός καταρράκτης που αρχικώς είχε σηματοδοτηθεί σαν κύριο σύστημα ρύθμισης όγκου – αρτηριακής πίεσης. Αργότερα συνδέθηκε με το πρόβλημα της αρτηριακής υπέρτασης σαν κύριος παθογενετικός μηχανισμός ενώ καθιερώθηκε σαν παράγοντας βλάβης οργάνων – στόχων της υπέρτασης. Τις τελευταίες δεκαετίες φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα σε διάφορα επίπεδα ενεργοποίησής του, έχουν καταφέρει να αλλάξουν σημαντικά τη θνητότητα και νοσηρότητα νοσημάτων σε όλο

το φάσμα της καρδιαγγειακής νόσου. Στη παρούσα σύντομη ανασκόπηση επιχειρείται η περιγραφή των νεότερων δεδομένων τόσο στη βιολογία του ενζυμικού καταρράκτη όσο και στη θεραπευτική προσέγγιση με την φαρμακευτική αναστολή του συστήματος σε διάφορα επίπεδα, σε ερευνητικό – πειραματικό επίπεδο αλλά και σε επίπεδο κλινικών μελετών.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ρενίνη πρωτοπεριγράφηκε το 1898 από τους Tigerstadt και Bergman σαν εκχύλισμα νεφρού κονίκλου που ενιεμένο είχε την ικανότητα να αυξάνει τις πε-

ριφερικές αντιστάσεις (1). Σαράντα χρόνια αργότερα το 1939, οι Αμερικάνοι Page και Helmer ταυτόχρονα με τον Αργεντινό Braun - Menendez ανακάλυψαν την ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική ουσία του οργανισμού, την αγγειοτασίνη. Ο όρος είναι προϊόν συμφωνίας των 2 ερευνητικών ομάδων αφού οι Page και συν. την είχαν ονομάσει αγγειοτασίνη και ο Braun - Menendez υπερτασίνη. Το 1936 οι Lentz και συν. ανακάλυψαν μια καρβοξυπεπτιδάση που μετατρέπει το αδρανές δεκαπεπτιδίο αγγειοτασίνη I σε δραστικό οκταπεπτιδίο αγγειοτασίνη II. Το ένζυμο αυτό ονομάστηκε ένζυμο μετατροπής (ή μετατρεπτικό ένζυμο) και έτσι άνοιξε ο δρόμος για φαρμακολογική παρέμβαση σε αυτό το ισχυρό αγγειοδραστικό βιολογικό σύστημα.

Πρώτη παρέμβαση έγινε από την ομάδα του Brunner με πεπτιδικό αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, τη σαραλαζίνη, που λόγω πολλαπλών μειονεκτημάτων δεν μπόρεσε να εφαρμοσθεί στη θεραπευτική της υπέρτασης. Το επόμενο βήμα ήταν η αναστολή δράσης της αγγειοτασίνης μέσω μειωμένης παραγωγής της με αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου. Ο πρώτος αναστολέας που χρησιμοποιήθηκε ήταν η τεπροτιδή, μία μη πεπτιδική ουσία που απομονώθηκε από εκχύλισμα δηλητηρίου φιδιών του Αμαζονίου.

Ακολούθησαν ο σχεδιασμός μεγάλου αριθμού αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου με πρώτο την καπτοπρίλη, που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για την αντιμετώπιση της βαριάς αρτηριακής υπέρτασης. Αργότερα αποκαλύφθηκε η παραγωγή αγγειοτασίνης II από άλλες οδούς πέραν του μετατρεπτικού ενζύμου και έτσι η έρευνα στράφηκε στο αποκλεισμό των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και μια νέα κατηγορία φαρμάκων προστέθηκε στις ήδη υπάρχουσες, οι καλούμενες σαρτάνες.

Το 1991 ταυτοποιήθηκαν οι υποδοχείς της αγγειοτασίνης AT I και το 2000 ταυτοποιήθηκε το μετατρεπτικό ένζυμο ACE 2.

Η ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ - ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

Το κυρίαρχο μόριο στο βιολογικό αυτό καταρράκτη όπως προαναφέρθηκε είναι η αγγειοτασίνη II που είναι ένα οκταπεπτιδίο που προκύπτει από το δεκαπεπτιδίο αγγειοτασίνη I με τη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου στο αγγειακό ενδοθήλιο κυρίως των πνευμόνων. Τελευταία υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχουν και ιστικά συστήματα παραγωγή αγγειοτασίνης II σε διάφορα όργανα όπως καρδιά, εγκέφαλο, επινεφρίδια,

αγγεία κ.α. και τα οποία πολλές φορές δρουν ανεξάρτητα από το σύστημα της κυκλοφορίας με υπερπλαστικές αυξητικές δράσεις συμβάλλοντας στη αναδιαμόρφωση (remodeling) ζωτικών οργάνων καρδιάς / αγγείων (2).

Επίσης φαίνεται ότι και άλλα ένζυμα πέραν του μετατρεπτικού ενζύμου έχουν την ικανότητα παραγωγής αγγειοτασίνης II από αγγειοτασίνη I όπως η χυμάση, καθεψίνη G και μάλιστα η δραστηριότητά τους, ενώ δύσκολα ανιχνεύεται σε φυσιολογικές συνθήκες, σε βεβλαμμένους ιστούς (π.χ. έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια) είναι ιδιαίτερα έντονη και συμβάλλουν έτσι στην ενεργοποίηση του συστήματος (3).

Το 2000 ανακαλύφθηκε ένα άλλο ένζυμο, μια καρβοξυπεπτιδάση, ομόλογο του μετατρεπτικού ενζύμου που ονομάστηκε μετατρεπτικό ένζυμο 2 (ACE 2). Το ACE 2 αυξάνει το σχηματισμό ενός επταπεπτιδίου της Ang(1-7) (4). Αυτή δρα μέσω των υποδοχέων mas opoogene και ασκεί αγγειοδιασταλτικές και ανασταλτικές της αύξησης των κυττάρων δράσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου όσο και οι ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης αυξάνουν τα επίπεδα της Ang(1-7) λόγω αύξησης της Ang I που προκαλούν. Το ένζυμο φαίνεται να ενεργοποιείται στο ανεπαρκές μυοκάρδιο και πολυμορφισμοί του γονιδίου της ACE 2 σχετίζονται με κοιλιακή υπερτροφία.

ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥΣ

Η κύρια αγγειοτασίνη του συστήματος είναι η αγγειοτασίνη II, η ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική ουσία του οργανισμού μαζί με τις ενδοθηλίνες και τις κατεχολαμίνες.

Ασκεί τη δράση της συνδεδεμένη με τους AT1, AT2 υποδοχείς που ανήκουν στην κατηγορία των G-πρωτεϊνών συνδεδεμένων διαμεμβρανικών υποδοχέων.

Η σύνδεση με τον AT1 υποδοχέα επάγει την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C η οποία διασπά τη διφωσφορική φωσφοϊνοσιτόλη της μεμβράνης (PIP2) σε τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP3) και διακυλογλυκερόλη (DAG). Η πρώτη επάγει την ενδοκυττάριο είσοδο ιόντων Ca με αποτέλεσμα την αγγειοσυσπαστική και υπερπλαστική δράση της ορμόνης, ενώ η δεύτερη μέσω της ενεργοποίησης ενδοκυτταρικών οδών φωσφορυλιώσεων, αποφωσφορυλιώσεων οδηγεί σε ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων που σχετίζονται με την αύξηση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Ο ρόλος του AT2 υποδοχέα για πολλά χρόνια ήταν άγνωστος και αμφιλεγόμενος καθώς βρισκόταν σε με-

γαλύτερη πυκνότητα στους εμβρυϊκούς ιστούς, συμμετέχοντας στην εμβρυογένεση. Τελευταία έχειδειχθεί ότι η ενεργοποίησή του συνοδεύεται με ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών φωσφατασών ανταγωνιζόμενος την δράση του AT1 υποδοχέα, οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή, αναστολή της υπερτροφίας και νατριούρηση μέσω απελευθέρωσης NO και προστακυκλίνης (PGI₂). Φαίνεται ακόμη ότι ο ρόλος της ενεργοποίησης του υποδοχέα αυτού είναι σημαντικότερος σε συνθήκες αγγειακής βλάβης και ισχαιμίας (5).

Με τη δράση αμινοπεπτιδασών A, B, M από το αμινικό άκρο αποσπώνται ένα

ή δύο αμινοξέα αντίστοιχα με αποτέλεσμα τη δημιουργία της αγγειοτασίνης III (2-8) και IV (3-8). Ο ειδικός υποδοχέας της Ang IV, AT₄, φαίνεται να συμμετέχει σε μηχανισμούς νατριούρησης, αγγειοδιαστολής, μνημονικών λειτουργιών στο ΚΝΣ (6).

ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΑΑ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Είναι γνωστό ότι οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση όπως διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία ενεργοποιούν σημαντικούς μηχανισμούς όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αγγειακή φλεγμονή και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, τους οποίους ευδοώνει η ενεργοποίηση του συστήματος ΡΑΑ μέσω κυρίως της δράσης της Ang II στον AT1 υποδοχέα της. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν αλληλεπίδραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1, IL-6 και TNFα και της Ang II.

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας επίσης φαίνεται να συνδέεται με την ενεργοποίηση μεταλοπρωτεϊνών που δραστηριοποιούνται από την Ang II (8).

Ακόμη η Ang II επιτείνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αυξάνοντας την παραγωγή ενδοθηλίνης επιφέροντας αγγειοσύσπασση όπως και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI1) ενώ αυξάνει και την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως την IL-6 (2),(10).

ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Ο AT1 υποδοχέας όταν συνδεθεί με την αγγειοτασίνη II επιφέρει δραστηριοποίηση του ενζύμου NADPH(Η) οξειδάση με αποτέλεσμα την αύξηση του παραγομένου υπεροξειδικού ανιόντος (11). Αυτό αντιδρά άμεσα με το NO και παράγει την ρίζα υπεροξυνιτριλίου (ONOO-) αποστερώντας έτσι το αγγειακό τοίχωμα από την ευεργετική δράση του NO. Η αγγειοτασίνη II με αυτό το μηχανισμό προάγει την οξειδωση της LDL λιποπρωτεΐνης και την έκφραση των oxLDL υποδοχέων (12).

Επίσης η αγγειοτασίνη II διεγείρει τον ευαίσθητο στο οξειδωτικό δυναμικό μεταγραφικό πυρηνικό παράγοντα (NFκB) που δρα σαν κεντρικός σηματοδότης στη διαδικασία της φλεγμονής και της αθηρογένεσης προάγοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως τα ICAM-1 και VCAM-1 της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων MCP-1 και της ιντερλευκίνης 8 (13).

ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΑΑ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας

Είναι γνωστή η σχέση κοιλιακής υπερτροφίας και η αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας περίπου κατά 3-4 φορές. Επίσης είναι γνωστό ότι στην παθογένεια της κοιλιακής υπερτροφίας συμμετέχει περισσότερο του αυξημένου μεταφορτίου και η δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης (14).

Έχει επίσης βρεθεί ότι σε υπερτασικούς με αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος, η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας είναι μεγαλύτερη και συχνότερη ακόμη και με τον ίδιο βαθμό υπέρτασης σε σχέση με υπερτασικούς με κατασταλαμένο σύστημα ΡΑΑ (15).

Υπάρχουν επίσης πληθυσμιακές μελέτες που έδειξαν ότι η μάζα της αριστεράς κοιλίας αυξάνει αναλογικά με τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II (16).

Περαιτέρω ένδειξη της συσχέτισης του συστήματος ΡΑΑ και κοιλιακής υπερτροφίας προέρχεται από κλινικές μελέτες θεραπευτικής αναστολής του συστήματος ΡΑΑ.

Έτσι, σε μια μελέτη τα φάρμακα αναστολής του άξονα, δηλαδή αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου και αναστολείς των AT1 υποδοχέων αγγειοτασίνης II (ARB) υπερέχον στο βαθμό υποστρωφής της κοιλιακής υπερτροφίας σε σχέση με τα διουρητικά και τους β-αναστολείς (17).

Εξάλλου στη προοπτική μελέτη LIFE που συνέκρινε την λοζαρτάνη με την ατενολόλη, η μείωση της κοιλιακής υπερτροφίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ΑΠ και τη διάρκεια της θεραπείας (18).

Κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή, από τις συχνότερες καρδιακές αρρυθμίες, συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά 2-4 φορές περίπου. Η υπέρταση θεωρείται σε πληθυσμιακό επίπεδο η κυριότερη αιτία της κολπικής μαρμαρυγής, ενώ η διάμετρος του αριστερού κόλπου και η μάζα της αρι-

στερής κοιλίας, θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (19). Στη μελέτη LIFE στην ομάδα της λοζαρτάνης, πέραν της μείωσης του σύνθετου τελικού σημείου σε σχέση με την ατενολόλη, η εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής ήταν 21% μικρότερη, στη διάρκεια της μελέτης (20).

Στη μελέτη VALUE, η χορήγηση του ARB βαλσαρτάνης έναντι της αμλοδιπίνης, συνοδεύεται με μείωση της εμφάνισης επεισοδίων νέας κολπικής μαρμαρυγής στην ομάδα της βαλσαρτάνης (21). Οι μηχανισμοί της ευεργετικής δράσης της αναστολής του συστήματος είναι πολλοί και πολύπλοκοι (22).

Έτσι σε πειραματόζωα αναφέρονται μείωση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου, ελάττωση της ίνωσης και επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής. Ακόμη τελευταίες μελέτες συνδέουν την κολπική μαρμαρυγή με τη διαδικασία της φλεγμονής και δεδομένης της αντιφλεγμονώδους δράσης των αναστολέων του συστήματος, ερμηνεύουν έτσι την ευεργετική δράση των φαρμάκων αυτών στη συχνή και επικίνδυνη αυτή αρρυθμία (23).

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η αντιυπερτασική αγωγή συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο κατά 40% και αποτελεί το κυριότερο παράγοντα προληπτικής αγωγής (24). Μεταanalύσεις έχουν δείξει την ευνοϊκή επίδραση των αποκλειστών των AT1 υποδοχέων της αγγειοτασίνης σε σχέση με άλλες ομάδες αντιυπερτασικών όπως αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου, στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (25). Αυτό έχει ερμηνευθεί από την υπερέκφραση των AT2 υποδοχέων στις περιοχές κρίσιμης εγκεφαλικής ισχαιμίας οι οποίοι ασκούν ισχυρή νευροπροστατευτική δράση στις ισχαιμικές περιοχές (26).

Αυτά τα πειραματικά δεδομένα μπορούν να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα ορισμένων κλινικών μελετών. Έτσι, στη μελέτη PROGRESS, η περινδοπρίλη μείωσε μόνο 5% τα εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ όταν προστέθηκε το διουρητικό ινδαπαμίδη που διεγείρει το σύστημα, η μείωση ανήλθε στο 43% (27). Επίσης στη μελέτη LIFE, η λοζαρτάνη σε σχέση με την ατενολόλη, μείωσε κατά 25% τα εγκεφαλικά επεισόδια και τη θνητότητα κατά 13% (28). Στη μελέτη ALLHAT, η θεραπεία με το διουρητικό χλωροθαλιδόνη, πέτυχε μείωση 15% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σχέση με τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου λισινοπρίλη (29).

Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη MOSES που συνέκρινε ένα ARB, την επροσαρτάνη και ένα

ανταγωνιστή Ca, την νιτρενδιπίνη με μείωση κατά 25% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα της επροζαρτανής (30).

Στεφανιαία νόσος

Η ευεργετική δράση της αναστολής του συστήματος PAA έχει δειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες ασθενών με στεφανιαία αγγειοπάθεια με κύριο μηχανισμό δράσης των φαρμάκων αυτών την αποκατάσταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και σαν υπεύθυνο παράγοντα την αύξηση του NO και την σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας.

Η μελέτη HOPE έδειξε ότι η θεραπεία με ραμιπρίλη μείωσε κατά 22% το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο σε υψηλού κινδύνου ασθενείς (31).

Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη EUROPA με τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου περινδοπρίλη, όπου παρατηρήθηκε μείωση κατά 20% του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου σε αρρώστους με σταθερή στηθάγχη (32).

Το θεραπευτικό όφελος του αποκλεισμού των AT1 υποδοχέων σε μετεμφραγματικούς ασθενείς έχει εκτιμηθεί σε δύο μεγάλες μελέτες. Στη μελέτη OPTIMAAL (33) με τον ανταγωνιστή AT1 υποδοχέα λαζαρτάνη που συγκρίθηκε με την αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου καπτοπρίλη, δεν βρέθηκε σημαντική υπεροχή κάποιου από τα δύο φάρμακα, ούτε και στον συνδυασμό τους, όσον αφορά τα κύρια καταληκτικά σημεία.

Παρόμοια αποτελέσματα με την παραπάνω μελέτη έδειξε και η μελέτη VALIANT. Σε αυτή μετεμφραγματικοί ασθενείς έλαβαν συμβατική θεραπεία και τυχαίοι ήσαν σε τρεις ομάδες που έλαβαν καπτοπρίλη, βαλσαρτάνη και συνδυασμό τους. Η θνητότητα ήταν παρόμοια και στις τρεις ομάδες ασθενών (34).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Είναι ευρύτατα παραδεκτό από πολλές δεκαετίες η ενεργοποίηση του συστήματος PAA και κυρίαρχη συμμετοχή του στη παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ευεργετικές δράσεις των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου είναι γνωστές από πολλά χρόνια και σημαντικές κλινικές μελέτες έχουν καθιερώσει τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής σαν πρώτη επιλογή στην αγωγή των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (μελέτες SOLVD, SAVE, AIRE TRACE).

Η πρώτη τυχαίοποιημένη με ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II ήταν η ELITE που έδειξε μια μικρή υπεροχή της λοζαρτάνης έναντι της καπτοπρίλης (35).

Αντίθετα η ELITE II δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών φαρμάκων όσον αφορά την θνησιμότητα όσο και τις εισαγωγές για νοσηλεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (36).

Στη μελέτη Val-HeFT συγκρίθηκε η βαλσαρτάνη με εικονικό φάρμακο σε αρρώστους με καρδιακή ανεπάρκεια κλάσεως II-IV κατά NYHA και κλάσμα εξωθήσεως <40% που έπαιρναν κλασική αγωγή που περιλάμβανε αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου. Παρατηρήθηκε μία στατιστική σημαντική διαφορά στην ομάδα της βαλσαρτάνης όσον αφορά τις νοσηλείες, ενώ δεν βρέθηκε στατιστική σημαντική διαφορά όσον αφορά τη θνητότητα (37). Η μελέτη CHARM με χορήγηση καντεζαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια EF<40% περιλαμβάνει τρεις υπομελέτες. Την CHARM-added όπου προσετέθη καντεζαρτάνη στη χορήγηση αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου. Στη CHARM-Alternative χορηγήθηκε καντεζαρτάνη στους αρρώστους με δυσανεξία στους αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου και στην CHARM-Preserved που χορηγήθηκε καντεζαρτάνη σε συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με EF>40%.

Στις δύο πρώτες υπομελέτες βρέθηκε στατιστική σημαντική διαφορά τόσο στο συνδυασμένο όσο και στα επιμέρους καταληκτικά σημεία, ενώ στην Τρίτη η καντεζαρτάνη υπερτερούσε μόνο ως προς τις εισαγωγές στο νοσοκομείο χωρίς διαφορά στη θνητότητα (38,39,40).

Σακχαρώδης διαβήτης

Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα PAA, μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη αφού έχει φανεί σε πειραματικές μελέτες ότι η αγγειοτασίνη II επιδρά στη μεταφορά του ενδοκυτταρίου μηνύματος του υποδοχέα της ινσουλίνης και τη δράση των γλυκομεταφορών (Glut4) (41). Δευτερεύοντες μηχανισμοί είναι η μειωμένη αιμάτωση των σκελετικών μυών, η απόπτωση και η ίνωση των νησιδίων από τη δράση της αγγειοτασίνης II και επίσης η καθυστέρηση της α' φάσης έκκρισης της ινσουλίνης. Πολλές κλινικές μελέτες επιπλέον, έδειξαν μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέου διαβήτη όταν χρησιμοποιήθηκαν ACEI ή ARBs σε αντίθεση με τα κλασικά φάρμακα, διουρητικά ή β-αναστολείς με τη γνωστή δυσμενή επίδρασή τους στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (42). Συγκεκριμένα στη μελέτη ALLHAT, η συχνότητα νέου διαβήτη σε 33.357 υπερτασικούς σε 4 έτη ήταν 8,1% στην ομάδα της lisinopril, 9,8% στην ομάδα της αμλοδιπίνης και 11,6% στην ομάδα της χλωροθαλιδόνης (29).

Επίσης στη μελέτη VALUE δείχθηκε ότι η βαλσαρτάνη

υπερείχε της αμλοδιπίνης στην εμφάνιση νέου διαβήτη, 13% έναντι 16,4%(43). Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι αναστολείς του άξονα PAA είναι φάρμακα πρώτης επιλογής για υπερτασικούς με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη (άτομα παχύσαρκα, με παθολογική ανοχή γλυκόζης, θετικό κληρονομικό ιστορικό κ.α.). Οι ανταγωνιστές Ca είναι ουδέτερα φάρμακα, ενώ θα πρέπει να χορηγούνται διουρητικά ή β-αποκλειστές μόνο όταν υπάρχουν απόλυτες ενδείξεις όπως στεφανιαία νόσος ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη – νεφροπάθεια

Η μικρολευκωματινουρία είναι γνωστός πρώιμος δείκτης διαβητικής νεφροπάθειας αλλά ταυτόχρονα αποτελεί και προγνωστικό δείκτη αγγειακής βλάβης και καρδιαγγειακών επεισοδίων (44). Ο βαθμός της λευκωματουρίας συναρτάται με το βαθμό και το ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής βλάβης και συνεπώς η μείωσή της αποτελεί επιθυμητό στόχο τη όποιας αντιυπερτασικής αγωγής. Αν και η αντιυπερτασική αγωγή φαίνεται να μειώνει το ρυθμό εξέλιξης της νεφροπάθειας, διαβητικής ή μη, τα φάρμακα αναστολής του άξονα PAA φαίνεται να ασκούν ευνοϊκή δράση πέραν της αντιυπερτασικής. Συγκεκριμένα οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα από πολλά χρόνια, ιδιαίτερα στη νεφροπάθεια του διαβήτη τύπου I (45). Τα τελευταία χρόνια μεγάλες κλινικές μελέτες όπως η μελέτη RENAAL με χορήγηση λοσαρτάνης και IDNT με χορήγηση ιμπεσαρτάνης κατέδειξαν σημαντικό κλινικό όφελος σε διαβητικούς τύπου 2 με εμφανή νεφροπάθεια και λευκωματουρία. Συγκεκριμένα, πέτυχαν μείωση του σχετικού κινδύνου για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης κατά 19% στην IDNT και 16% στη RENAAL (46,47).

Στη μελέτη IRMA2, η ιμπεσαρτάνη πέτυχε μείωση κατά 30% της εξέλιξης της μικροαλβουμιουρίας σε αλβουμιουρία σε διαβητικούς – υπερτασικούς με μικροαλβουμιουρία.

Τέλος στη μελέτη BENEDICT, σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με νορμοαλβουμιοαιμία, η τραντολαπρίλη, μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης μικροαλβουμιουρίας περισσότερο από τη βεραπαμίνη (10% έναντι 6%) (48). Επίσης στην περίφημη μελέτη ONTARGET με ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, έδειξε ότι ο συνδυασμός τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης, παρ' ότι υπερείχε κάθε φαρμάκου χωριστά στη μείωση της λευκωματουρίας, έδειξε ότι ήταν χειρότερος ως προς

τα κύρια νεφρολογικά καταληκτικά σημεία (τελική νεφρική ανεπάρκεια και διπλασιασμός της κρεατινίνης) (49).

Υποδοχέας (προ)ρενίνης και αναστολή του

Η ρενίνη παράγεται στα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής που εντοπίζεται στο τελικό τμήμα του προσαγωγού αρτηριολίου. Είναι μια ασπάρτικη πρωτεάση που έχει απόλυτη ειδικότητα να δρα σε μία α2 σφαιρίνη που παράγει το ήπαρ και άλλοι ιστοί, το αγγειοτασινογόνο. Η έκκρισή της καθορίζεται από τέσσερις κυρίως παράγοντες: την πίεση στο προσαγωγό, τα επίπεδα Na⁺ στη πυκνή κηλίδα, τη διέγερση του συμπαθητικού μέσω β1-υποδοχέων και την αρνητική ανατροφοδότηση από την Ang II. Για πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι παράγεται ως προένζυμο, την προρενίνη η οποία εθεωρείτο ενζυμικά αδρανής. Η μετατροπή της προρενίνης σε ρενίνη γίνεται στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής. Βασικά η προρενίνη είναι ρενίνη που έχει καλυμμένη την ενεργό θέση της με ένα προπεπτιδίο εμποδίζοντας τη σύνδεσή της με το αγγειοτασινογόνο. Η προρενίνη ενεργοποιείται είτε πρωτεολυτικά που γίνεται στο νεφρό είτε μη πρωτεολυτικά όπου γίνεται αλλαγή της διαμόρφωσης της δομής του μορίου και η ρενίνη καθίσταται ενεργός. Αυτός ο τύπος ενεργοποίησης συμβαίνει σε όξινο pH, σε χαμηλή θερμοκρασία, ή κυρίως με τη σύνδεση στον υποδοχέα (προ)ρενίνης. Η σύνδεση της ρενίνης/προρενίνης στο συγκεκριμένο υποδοχέα οδηγεί σε ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης όπως των κινάσων ERK 1/2 που με τη σειρά τους οδηγούν σε υπερέκκριση του TGF - β, που επάγει την ίνωση και την κυτταρική υπερπλασία ανεξάρτητα από την παρουσία της αγγειοτασίνης II.

Τελευταία ανακαλύφθηκε ο πρώτος αναστολέας της ρενίνης για χορήγηση από του στόματος, η αλισκιρένη. Η αλισκιρένη δρα στο πρώτο σημείο ενεργοποίησης του άξονα και έχει την ιδιότητα να μειώνει τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος παρά την αυξημένη συγκέντρωση ρενίνης (50).

Τελευταίες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό και ασφαλές αντιυπερτασικό φάρμακο με τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων, ενώ φαίνεται να βελτιώνει και την οργανοπροστασία, όπως υπερτροφία αριστερής κοιλίας, λευκωματουρία, δείκτες αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας (μελέτες ALLAY, ALOFT, AVOID) (51,52).

Αλδοστερόνη

Είναι γνωστό ότι η αγγειοτασίνη II δρα στα κύτταρα της σπειροειδούς μοίρας των επινεφριδίων και προάγει την έκκριση της αλδοστερόνης που αυξάνει την επαναρρόφηση Na στο φλοιώδη αθροιστικό σωληνάριο με ανταλλαγή ιόντων K⁺ και H⁺. Πέραν όμως της γνωστής δράσης της ομοιόστασης του όγκου και της υπερτασικής της δράσης, φαίνεται ότι η ορμόνη αυτή συμβάλλει σημαντικά στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνοντας την υπερτροφία και την ίνωση του μυοκαρδίου. Επί πλέον, η αλδοστερόνη δρώντας σε πυρηνικό επίπεδο, έχει βρεθεί ότι προάγει την έκφραση των AT1 υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων προάγοντας έτσι τη βλαπτική δράση της Ang II.

Έτσι στις κλινικές μελέτες RALES και EPHEBUS, η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων των μεταλοκορτικοειδών, σπιρονολακτόνης και επλερονόνης αντίστοιχα, έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα, μειώνοντας την θνητότητα κατά 25% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προχωρημένου σταδίου (III-IV κατά NYHA) (53,54). Επίσης στη μελέτη EMFHASIS-HF η επλερονόνη έδειξε παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα και σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA A I-II) (55).

Συνοψίζοντας μπορεί να λεχθεί ότι το σύστημα PAA βραχυπρόθεσμα μπορεί να λειτουργεί ευεργετικά σαν ρυθμιστικός μηχανισμός της ομοιόστασης του όγκου, του νατρίου και συνεπώς της αρτηριακής πίεσης. Μακροπρόθεσμα όμως και ιδιαίτερα ταιστικά συστήματα με πρακρινική και αυτοκρινική δράση συμμετέχουν έντονα στους παθολογικούς μηχανισμούς της φλεγμονής, της αθηροσκλήρυνσης και της βλάβης ζωτικών οργάνων του οργανισμού. Έτσι η αναστολή του συστήματος σε διάφορα επίπεδα και ιδιαίτερα στην αρχή του, έχει συμβάλλει σημαντικά στην οργανοπροστασία και ιδιαίτερα στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol 1898;8:223-271.
2. Danser AH. Local renin-angiotensin systems. Mol Cell Biochem.1996;157: 211-16.
3. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. J Biol Chem 1990; 265: 22348-22357.

4. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation *Hypertension* 2006; 47: 515-521.
5. Carey RM. Cardiovascular and renal regulation by the angiotensin type 2 receptor: the AT2 receptor comes of age. *Hypertension* 2005; 45: 840-844.
6. Chai SY, Fernando R, Peck G, et al. The angiotensin IV/AT4 receptor. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2728-2737.
7. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004; 94: 534-541.
8. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 402-417.
9. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-3265.
10. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1L-20L.
11. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141-1148.
12. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, et al. Up-regulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-478.
13. Kranzhofer R, Browatzki M, Schmidt J, et al. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor-kappaB in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 826-828.
14. Mancina G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1464-1470.
15. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 985-992.
16. Schmieder RE, Langenfeld MR, Friedrich A, Schobel HP, Gatzka CD, Weihprecht H. Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension. *Circulation* 1996; 94: 1304-1309.
17. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41-46.
18. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-1462.
19. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-223.
20. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-721.
21. Schmeider R, Kjeldsen S, Julius S, et al. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the Value-trial. *J Hypertens* 2006; 24 (suppl 1): 53.
22. Boos CJ, Lip GY. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathophysiology to clinical trials. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 855-859.
23. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-149.
24. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
25. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
26. Groth W, Blume A, Gohlke P, et al. Chronic pretreatment with candesartan improves recovery from focal cerebral ischaemia in rats. *J Hypertens* 2003; 21: 2175-2182.
27. PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
28. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.

29. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
30. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-1226.
31. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
32. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
33. Dickstein K, Kjeksus J the OPTIMAAL Trial Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
34. Pfeffer MA, McMurray JJV, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1843-1906.
35. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349(9054):747.
36. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582.
37. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667.
38. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772.
39. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767.
40. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777.
41. andeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463-447.
42. Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2261-2266.
43. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405-1412.
44. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
45. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456.
46. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy RENAAL Study investigators *N Engl J Med*. 2001;345(12):861.
47. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851.
48. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators *N Engl J Med*. 2004;351(19):1941.
49. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547.
50. Muller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:221-228.

51. Mc Murray JV, Pitt B, Latini JB. For the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral Renin inhibitor Aliskiren in patients with symptomatic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:9-16.
52. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study Investigation. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-2446.
53. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldosterone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709.
54. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1316.
55. AU Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΣΧΥΡΩΝ ΜΑΓΝΗΤΙΚΩΝ ΠΕΔΙΩΝ, ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΩΝ

Εισαγωγή - Στατιστικά στοιχεία

Μ Μολφέτας

Ακτινοφυσικός, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041212

E-mail: molfet@rad-quality.gr

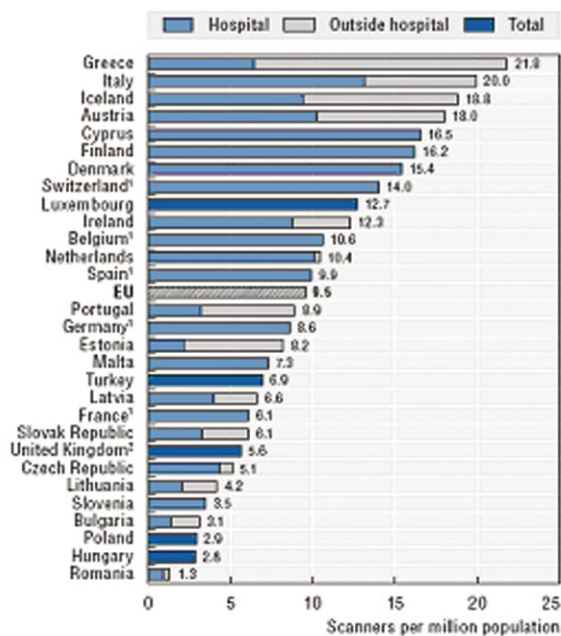
Οι ανακαλύψεις της μαγνητικής και της υπολογιστικής τομογραφίας στις αρχές του 1970 έφεραν επανάσταση στη Διαγνωστική Ακτινολογία και στην απεικόνιση του ανθρωπίνου σώματος. Από τότε και οι δύο εφαρμογές αναπτύχθηκαν γοργά και σήμερα αποτελούν ένα από τα ισχυρότερα εργαλεία που διαθέτει ο ιατρικός κόσμος για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου των ασθενών. Όπως είναι γνωστό και οι δύο διαγνωστικές απεικονιστικές μέθοδοι συνεπικουρούνται από τη χορήγηση σκιαγραφικών για την βελτίωση της αντίθεσης της εικόνας. Όμως τίποτα δεν γίνεται χωρίς κόστος. Το κόστος μπορεί να είναι οικονομικό, μπορεί να είναι επιβάρυνση της υγείας του εξεταζόμενου ή και τα δύο, ειδικότερα όπου γίνεται χρήση ιοντιζουσών ακτινοβολιών και όπου εισάγονται στον οργανισμό ξένες ουσίες. Έτσι σκοπός της ενότητας αυτής είναι η παρουσίαση των βιολογικών επιδράσεων των ισχυρών μαγνητικών πεδίων, των ιοντιζουσών ακτινοβολιών και των σκιαγραφικών μέσων, δηλαδή των τριών κυρίων παραγόντων που συμβάλλουν στην δημιουργία της διαγνωστικής απεικόνισης στο Τμήμα Μαγνητικής και Υπολογιστικής Τομογραφίας.

Ο αριθμός των εγκατεστημένων μονάδων μαγνητικής απεικόνισης ανά εκατομμύριο πληθυσμού σε διάφορες χώρες, τα χρόνια 2007 και 2008, σύμφωνα με τον Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) εμφανίζεται στα διαγράμματα 1 και 2, ενώ στα διαγράμματα 3 και 4 καταγράφεται η συχνότητα των εξετάσεων ανά 1000 κατοίκους (1).

Βλέπουμε ότι κατά μέσο όρο οι χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχουν 9,5 μαγνήτες ανά εκατομμύριο πληθυσμού, οι χώρες του ΟΟΣΑ 11,9 και η Ελλάδα 21,8, δηλαδή πολύ περισσότερους από ότι ο μέσος όρος του ΟΟΣΑ αλλά και από άλλες πλούσιες χώρες της Ευρώπης όπως η Αυστρία, η Δανία ή ακόμα και η Ολλανδία (Εικόνες 1, 2).

Επίσης παρατηρούμε ότι μεταξύ του 2007 και του 2008 στη χώρα μας οι μαγνήτες αυξήθηκαν κατά 65%. Εξίσου εντυπωσιακός, συγκριτικά με τις άλλες χώρες, ήταν και ο αριθμός των εξετάσεων που έγιναν ανά 1000 κατοίκους (Εικόνες 3, 4). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση ο μέσος όρος ήταν 47,6 στον ΟΟΣΑ 41,3 στις Ηνωμένες Πολιτείες 91,2 και στην Ελλάδα 98,1 όταν στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου και ανακάλυψαν την μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας, ήταν μόλις 28,8 εξετάσεις ανά 1000 άτομα.

Εικόνα 1. Αριθμός μονάδων MRI ανά εκατομμύριο πληθυσμού σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2008)

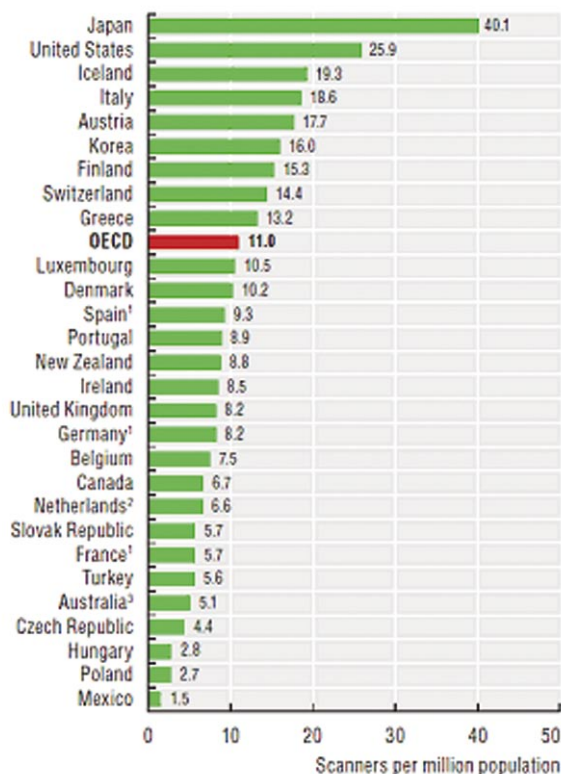


Note: The EU average does not include countries which only report equipment in hospital.

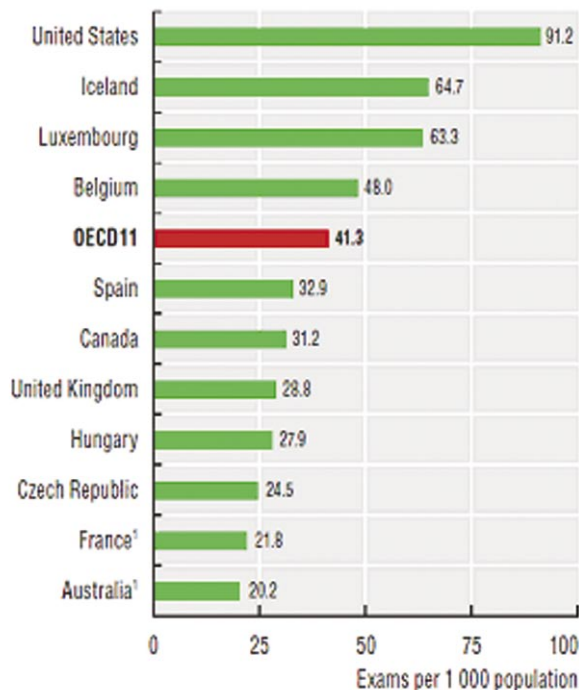
1. Data for equipment outside hospital are not available.

2. In the United Kingdom, any equipment in the private sector is not included in the data.

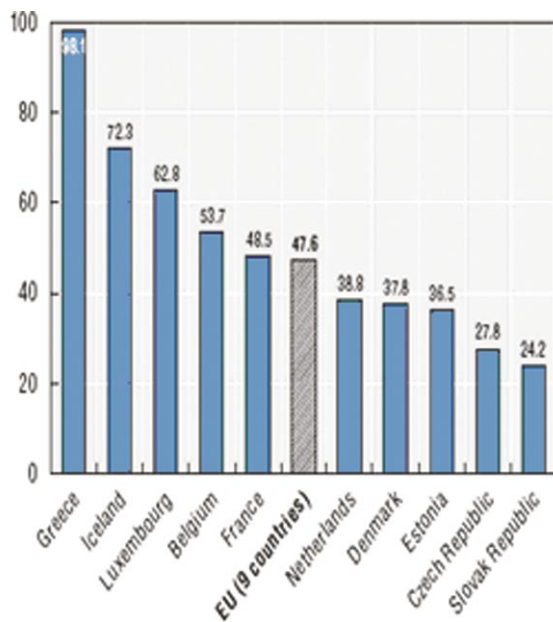
Εικόνα 2. Αριθμός μονάδων MRI ανά εκατομμύριο πληθυσμού σε διάφορες χώρες του ΟΟΣΑ (2007)



Εικόνα 4. Αριθμός εξετάσεων MRI ανά 1000 κατοίκους σε διάφορες χώρες του ΟΟΣΑ (2007)



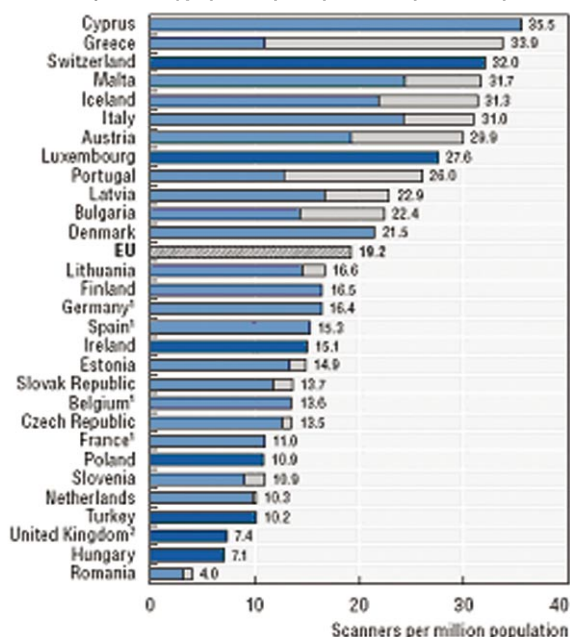
Εικόνα 3. Αριθμός εξετάσεων MRI ανά 1000 κατοίκους σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2008)



Source: OECD Health Data 2010.

Όσον αφορά την υπολογιστική τομογραφία αντίστοιχες πληροφορίες καταγράφονται στα διαγράμματα 5, 6, 7 και 8. Στον τομέα αυτό οι χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης είχαν κατά μέσο όρο 19,2 υπολογιστικούς τομογράφους ανά εκατομμύριο πληθυσμού, οι χώρες του ΟΟΣΑ 22,8 και η Ελλάδα 33,9, σημαντικά περισσότερους από ότι χώρες όπως η Αυστρία, η Δανία ή ο Καναδάς. Επίσης (Εικόνας 5, 6), όπως και με τους μαγνητικούς τομογράφους παρατηρείται μία πολύ σημαντική αύξηση στις νέες μονάδες που εγκαταστάθηκαν στη χώρα, περίπου 30 %, στο χρονικό διάστημα 2007-2008. Σχετικά με τον αριθμό των εξετάσεων που έγιναν ανά 1000 κατοίκους (Εικόνας 7, 8) ο μέσος όρος για την Ευρωπαϊκή Ένωση στο παραπάνω χρονικό διάστημα, ήταν 140, ο μέσος όρος για τις χώρες του ΟΟΣΑ 111, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες, στην Ελλάδα και στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν 227, 320 και 59,1 αντίστοιχα!

Εικόνα 5. Αριθμός μονάδων CT ανά εκατομμύριο πληθυσμού σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2008)

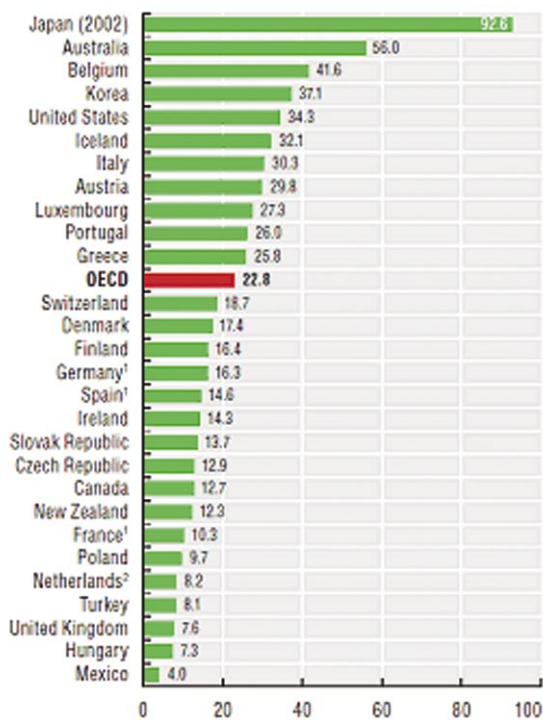


Note: The EU average does not include countries which only report equipment in hospital.

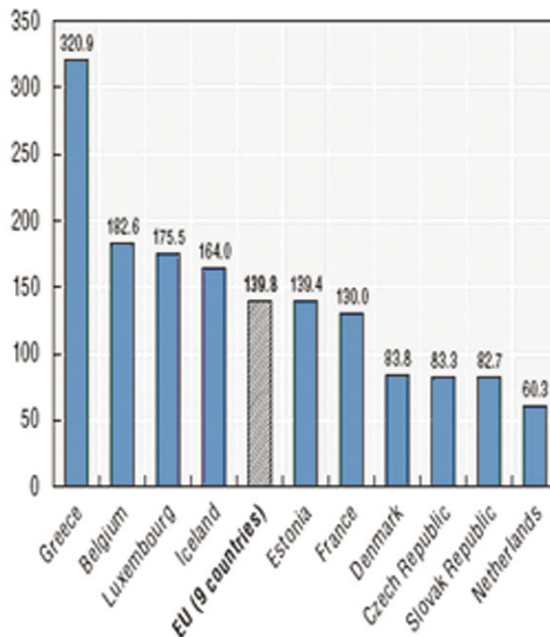
1. Data for equipment outside hospital are not available.
2. In the United Kingdom, any equipment in the private sector is not included in the data.

Source: OECD Health Data 2010; Eurostat Statistics Database.

Εικόνα 6. Αριθμός μονάδων CT ανά εκατομμύριο πληθυσμού σε διάφορες χώρες του ΟΟΣΑ (2007)



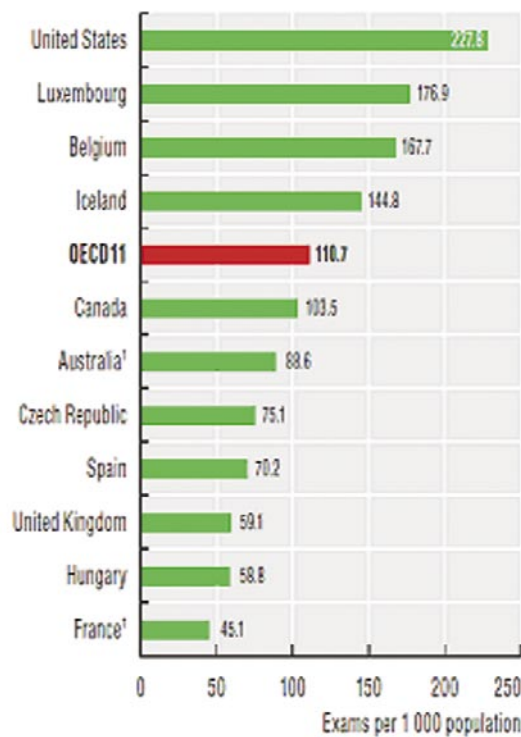
Εικόνα 7. Αριθμός εξετάσεων CT ανά 1000 κατοίκους σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2008)



Source: OECD Health Data 2010.

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888932336882>

Εικόνα 8. Αριθμός εξετάσεων CT ανά 1000 κατοίκους σε διάφορες χώρες του ΟΟΣΑ (2007)



Παρόλο που δεν υπάρχουν γενικοί κανόνες για τον βέλτιστο αριθμό μαγνητών ή υπολογιστικών τομογράφων ανά μονάδα πληθυσμού, η κοινή λογική λέει ότι αν μεν είναι πολύ λίγοι θα υπάρχουν προβλήματα προσβασιμότητας και χρόνου αναμονής για μία εξέταση, αν όμως είναι πάρα πολλοί, τότε η κοινωνία οδηγείται σε κατάχρηση ιδιαίτερα δαπανηρών εξετάσεων με μικρό κέρδος για τον εξεταζόμενο.

Η αναφορά στα παραπάνω νούμερα πρέπει να συμπληρωθεί με δύο ακόμα βασικές πληροφορίες. Η πρώτη σχετίζεται με το κόστος απόκτησης, εγκατάστασης και λειτουργίας των μηχανημάτων και κατ'επέκταση το κόστος των εξετάσεων και η δεύτερη, εξίσου σημαντική, με το γεγονός ότι και οι δύο τύποι εξετάσεων ενέχουν κινδύνους κυρίως για τον εξεταζόμενο αλλά και για το προσωπικό των εργαστηρίων.

Το κόστος απόκτησης ενός μαγνήτη 1,5 T με τον βασικό του εξοπλισμό στην Ελλάδα είναι μεταξύ 800.000 και 1.000.000 ΕΥΡΩ, το κόστος συντήρησης για ένα χρόνο είναι περίπου 60.000 ΕΥΡΩ, ενώ το κόστος κάθε εξέτασης σε τιμές δημοσίου 236 ΕΥΡΩ. Το κόστος αγοράς ενός πολυτομικού 16 τομών απλού υπολογιστικού τομογράφου είναι της τάξης των 250.000 με 300.000 ΕΥΡΩ, αλλά μπορεί να φτάσει και τα 450.000 ΕΥΡΩ για πολυτομικό 16 τομών με πιο σύνθετο λογισμικό π.χ. δυνατότητα μελέτης καρδιάς αγγείων κλπ. Εδώ, το κόστος συντήρησης μπορεί να είναι έως και 70.000 ΕΥΡΩ τον χρόνο, αν περιλαμβάνει και την αντικατάσταση της λυχνίας, ενώ η απλή εξέταση σε τιμές δημοσίου κοστολογείται 71 ΕΥΡΩ. Τέλος, ένας απλός πολλαπλασιασμός δείχνει ότι το 2008 ξοδεύτηκε μισό δισεκατομμύριο ΕΥΡΩ μόνο για αξονικές και μαγνητικές τομογραφίες (χωρίς να περιλαμβάνεται στο ποσό αυτό το κόστος των σκιαγραφικών).

Όσον αφορά το θέμα του κινδύνου και στα πλαίσια της συνεχούς ανάπτυξης των τεχνολογιών αυτών, ο εξεταζόμενος εκτίθεται σε σημαντικά επίπεδα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και αν μεν αυτή είναι μη ιοντίζουσα όπως στις μονάδες MRI, δεν επιβαρύνει μετρήσιμα την υγεία του, αν όμως είναι ιοντίζουσα όπως στις μονάδες υπολογιστικής τομογραφίας η επιβάρυνση είναι ουσιαστική και αυξανόμενη προϊόντος του χρόνου και διότι είναι αθροιστική και διότι η νέα τεχνολογία, αντίθετα από ότι πιστεύεται, εκθέτει στην πράξη τον εξεταζόμενο περισσότερο από ότι η παλαιότερη (2). Επιπλέον, και στις δύο περιπτώσεις η χρήση των σκιαγραφικών ουσιών επαυξάνει τον συνολικό κίνδυνο στον οποίο εκτίθεται ο εξεταζόμενος.

Πιο συγκεκριμένα για τις Μαγνητικές Τομογραφίες, από ότι έχει δημοσιευτεί έως τώρα στην διεθνή βιβλιο-

γραφία (3), δεν διαπιστώνεται ένας καταγεγραμμένος κίνδυνος που να προέρχεται από την έκθεση στα διάφορα μαγνητικά πεδία που απαιτούνται για την δημιουργία της απεικόνισης. Όλοι όμως οι ερευνητές συνιστούν σύνεση όσον αφορά στην παραπομπή σε εξέταση και όλοι προτείνουν παραπέρα μελέτη των επιπτώσεων των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων ειδικότερα τώρα που η νέα γενιά μαγνητικών τομογράφων έχει ένταση σταθερού μαγνητικού πεδίου 3 T.

Όσον αφορά όμως την υπολογιστική τομογραφία και τις ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι από καιρό καλά τεκμηριωμένο ότι είναι υπόλογες για καρκινογένεση ή εμφάνιση λευχαιμίας. Η Διεθνής Επιτροπή Ακτινοπροστασίας (4) στις Συστάσεις της Νο 103, ανακεφαλαιώνει τα αποτελέσματα από τις πολυπληθείς επιδημιολογικές μελέτες που έχουν γίνει, από τις αρχές του περασμένου αιώνα, επί πληθυσμών που εκτέθηκαν σε ενεργές δόσεις πάνω από 100 mSv, συμπεριλαμβανομένης και της μελέτης επί των επιζώντων των ατομικών βομβών της Χιροσίμα και του Ναγκασακί (life span study - LSS) (5). Συζητά ξανά τα συμπεράσματα της προηγούμενης έκθεσης (Publication 60) του 1991 (6) και καταλήγει στο γεγονός ότι ο γενικός κίνδυνος ή η "φθορά" (detriment) από τις ιοντίζουσες ακτινοβολίες, δηλαδή ο δείκτης που περιλαμβάνει όλους τους επιμέρους κινδύνους για ανεπιθύμητα αποτελέσματα σταθμίζοντας τον καθένα ανάλογα με τη σοβαρότητά του, ισούται με $5,7 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ για τον γενικό πληθυσμό (πίνακας 1). Δηλαδή, αν εκατό άνθρωποι, από ένα τυπικό πληθυσμό, εκτεθούν σε ενεργό δόση 1 Sv, τότε 5,5 εξ αυτών θα νοσήσουν από καρκίνο και θα καταλήξουν από την νόσο τους, ενώ σε 0,2 περιπτώσεις θα εμφανιστούν σοβαρές κληρονομικές ανωμαλίες στους απογόνους τους, οπότε η τελική επίπτωση από την έκθεση στην ακτινοβολία θα είναι 5,7 περιπτώσεις. Η Διεθνής Επιτροπή καταλήγει στο συμπέρασμα αυτό, θεωρώντας ότι η σχέση της έκθεσης στην ακτινοβολία με την καρκινογένεση είναι γραμμική χωρίς κατώφλι (linear, non threshold), περνά δηλαδή από την αρχή των αξόνων, μια παραδοχή που ναι μεν υπερεκτιμά τον κίνδυνο είναι όμως από απόψεως ακτινοπροστασίας απολύτως αποδεκτή. Υπενθυμίζουμε ότι δόση ακτινοβολίας είναι το ποσό της ενέργειας που έχει απορροφηθεί από την μονάδα μάζας του ατόμου που έχει ακτινοβοληθεί και μετρείται σε gray (Gy) ή χιλιοστά του gray (mGy). Η ενεργός δόση εκφράζεται σε sievert (Sv) ή χιλιοστά του sievert (mSv) και είναι το μέτρο του κινδύνου για τον άνθρωπο που εκτέθηκε στην ιοντίζουσα ακτινοβολία. Για τις ακτίνες X που χρησιμοποιούνται στους υπολογιστικούς τομογράφους $1 \text{ mGy} = 1 \text{ mSv}$.

Πίνακας 1. Γενικός κίνδυνος ή "φθορά" (detriment) από τις ιοντίζουσες ακτινοβολίες για τον γενικό πληθυσμό

Εκτιθέμενος πληθυσμός	Θανατηφόρος Καρκίνος (10-2 Sv-1)	Σοβαρές κληρονομικές Ανωμαλίες (10-2 Sv-1)	Φθορά (Detriment) (10-2 Sv-1)
Εργαζόμενοι	4.1	0.1	4.2
Συνολικός πληθυσμός	5.5	0.2	5.7

Στον πίνακα 2 καταγράφεται η ενεργός δόση και ο κίνδυνος από την έκθεση στην ακτινοβολία από την χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας για τις βασικές εξετάσεις σε τομογράφους διαφόρων τύπων σε 16 εργαστήρια στην Ελλάδα (7). Παρατηρούμε ότι ο κίνδυ-

νος δεν είναι καθόλου αμελητέος, αν μάλιστα αναλογιστούμε ότι στην Ελλάδα σύμφωνα με την προηγούμενη επιχειρηματολογία έγιναν 3.200.000 υπολογιστικές τομογραφίες το 2008.

Πίνακας 2. Ενεργός δόση και κίνδυνος από την έκθεση στην ακτινοβολία από την χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας

Πρωτόκολλο εξέτασης	DLP (mGycm)	Effective Dose (mSv)	Θάνατοι από 100.000 εκθέσεις
Head base (post fossa)	548,8	1,3	7,2
Head (cerebrum)	501,8	1,2	6,6
Abdomen	742,5	11,1	63,5
Thorax (lungs)	449,1	7,6	43,5
Thorax (HR)	223,0	3,8	21,6
Pelvis	540,7	10,3	58,6

Συμπερασματικά τα στοιχεία που παρατέθηκαν σχετικά με την χρήση της μαγνητικής και της υπολογιστικής τομογραφίας δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Υπάρχει ανάγκη για πιο προσεκτική χρήση των τεχνολογιών αυτών. Το FDA (8) από το 2001 ζητάει από την επιστημονική κοινότητα που σχετίζεται με την ακτινολογία, να κρατά τις δόσεις από τις εξετάσεις υπολογιστικής τομογραφίας τόσο χαμηλές όσο είναι λογικά εφικτό ιδιαίτερα στις περιπτώσεις των παιδιών και των νέων ανθρώπων καθότι συχνά παρατηρείται να χρησιμοποιείται περισσότερη ακτινοβολία από την απαιτούμενη για μία καλή διαγνωστική εικόνα. Αντίστοιχα, την ίδια εποχή η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (9) συστήνει για τις υπολογιστικές τομογραφίες λόγω του ενδεχόμενου υψηλών δόσεων ότι θα «... πρέπει να γίνονται μόνον ύστερα από κατάλληλη κλινική αιτιολόγηση από πεπειραμένο ακτινολόγο. Οι εξετάσεις σε παιδιά απαιτούν υψηλότερο επίπεδο δικαιολόγησης, καθώς οι ασθενείς αυτοί κινδυνεύουν περισσότερο από την ακτινοβολία» επίσης συστήνει ότι «Όταν ενδείκνυται από κλινική άποψη, θα πρέπει να εξετάζεται η εναλλακτική χρήση ασφαλέστερων τεχνικών που δεν περιλαμβάνουν ιοντίζουσα ακτινοβολία (υπερηχοτομογραφία και μαγνητική τομογραφία) ή ακτινολογικές τεχνικές χαμηλής δόσης ακτινοβολίας» και

ότι σε κάθε περίπτωση «τα παραπεμπτικά θα πρέπει να ελέγχονται και να εγκρίνονται από τον ακτινολόγο ιατρό». **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 161-166, 2012.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Health at a Glance 2009: OECD Indicators - OECD © 2009 - ISBN 9789264061538.
2. Dougenia E, Faulkner K, Panayiotakis G. A review of patient dose and optimisation methods in adult and paediatric CT scanning, European Journal of Radiology, ARTICLE IN PRESS.
3. Hartwig V, Giovannetti G, Vanello N, et al. Biological Effects and Safety in Magnetic Resonance Imaging: A Review, Int. J. Environ. Res. Public Health 2009;6:1778-1798.
4. Valentin J. International Commission on Radiological Protection. 2007, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103, ELSEVIER.
5. UNSCEAR Report of the United Nations Scientific Committee to The General Assembly on the Effects of Atomic Radiation 2008.
6. ICRP, 1991b. 1990 Recommendations of the Interna-

- tional Commission on Radiological Protection. ICRP, Publication 60, Ann. ICRP 21 (1-3).
7. Stratis A, Molfetas M, Kottou S, et al. A Multientric study on patient dose in multislice CT, International Conference on Radiation Protection in Medicine, 1-3 September 2010, Varna.
 8. FDA Public Health Notification: Reducing Radiation Risk from Computed Tomography for Pediatric and Small Adult Patients November 2, 2001.
 9. Ευρωπαϊκή Επιτροπή, Ακτινοπροστασία 118, Οδηγίες για την Παραπομπή Ασθενών για Ακτινολογικές Εξετάσεις, 2001.

Φυσικές αρχές μαγνήτη (MRI) - Δημιουργία εικόνας- Νέες τεχνολογίες

Σ Β Μπενάκης

Επιμελήτης Α', Τμήμα Αξονικού-Μαγνητικού Τομογράφου Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041842

E-mail: benakis@hotmail.com

SUMMARY

BENAKIS VS. Basic principles of MRI function-image creation-new technologies. Learning the basic concepts required to understand magnetic resonance (MR) imaging is a straightforward process. Although the individual concepts are simple, there are many concepts to learn and retain simultaneously; this situation may give the illusion that learning the physics of MR imaging is complicated. It is important for the radiologist who interprets MR images to understand the methods used to create the images because image contrast specifically depends on how the image data were acquired. Initial concepts include formation of magnetic fields from electric currents in loops of wire, the resonance phenomenon, the hydrogen proton and its frequency of precession, and absorption of radiofrequency energy. These concepts can then be applied to learn about T1 and T2 relaxation and contrast and how the acquisition parameters of echo time and repetition time can be used to achieve these image contrasts. Basic pulse sequences include the spin-echo, multiecho spin-echo, turbo spin-echo, inversion-recovery, and gradient-recalled-echo sequences. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 167-170, 2012.**

Key words: magnetic resonance imaging, function, image creation

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μάθηση και η κατανόηση των βασικών αρχών λειτουργίας του μαγνητικού τομογράφου, της φυσικής του φαινομένου του μαγνητικού συντονισμού και της δημιουργίας εικόνας αποτελούν πρόκληση. Παρόλο που οι επιμέρους αρχές και φαινόμενα είναι απλά, υπάρχουν πολλές πληροφορίες που πρέπει να αξιολογηθούν ταυτόχρονα και έτσι μπορεί να δημιουργηθεί η εντύπωση της πολυπλοκότητας στην κατανόηση των αρχών λειτουργίας της μαγνητικής τομογραφίας. Είναι ουσιώδες, ο απεικονιστής που αξιολογεί και γνωματεύει εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας καθώς και ο κλινικός ιατρός, να έχουν πλήρη γνώση των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την δημιουργία εικόνας, μια και μεταξύ άλλων, η αντίθεση στις εικόνες εξαρτάται από τον τρόπο που συλλέγονται οι πληροφορίες. Όροι όπως μαγνητικά πεδία, ηλεκτρομαγνητισμός, πρωτόνια, φαινόμενο συντονισμού, συχνότητα περιστροφής, απορρόφηση ενέργειας ραδιοκυμάτων, T1, T2, TR, TE και οι βασικές ακολουθίες, πρέπει να γίνουν πλήρως κατανοητοί. Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δοθεί στις νέες τεχνολογίες και δυνατότητες της μεθόδου, έχοντας πάντα υπόψιν τις βιολογικές επιδράσεις στον άνθρωπο και τους κινδύνους που εγκυμονεί η μέθοδος. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 167-170, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: μαγνητική τομογραφία, συντονισμός, αρχές λειτουργίας

ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

Αντίθετα με τις ακτινογραφίες και την αξονική τομογραφία, που η εικόνα παράγεται από την εξασθένηση των ακτίνων χ από τα ηλεκτρόνια, το σήμα του μαγνητικού συντονισμού προέρχεται από το κέντρο

του ατόμου, τον πυρήνα. Παρόλο που ο αριθμός των θετικά φορτισμένων πρωτονίων και των αρνητικά φορτισμένων περιστρεφόμενων ηλεκτρονίων είναι συνήθως ο ίδιος για την διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας, ο αριθμός των πρωτονίων και των νετρονίων είναι συχνά άνισος. Αν δεν υπάρχουν ασύζευκτα νου-

κλεόνια, η στροφορμή του πυρήνα είναι ίση με μηδέν. Κάθε άλλος συνδυασμός ασύζευκτων νουκλεονίων καταλήγει σε μη μηδενική στροφορμή του πυρήνα. Μόνο τα άτομα με περιττό αριθμό πρωτονίων ή νετρονίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παράγουν σήμα NMR. Από αυτά, το πιο απλό είναι το υδρογόνο, γιατί έχει ένα μόνο νουκλεόνιο, το πρωτόνιο. Ταυτόχρονα είναι και το πιο σημαντικό, γιατί αποτελεί περίπου το 75% όλων των ατόμων στο ανθρώπινο σώμα.

Σύμφωνα με τον Gauss, ο ηλεκτρισμός και ο μαγνητισμός αποτελούν τις δύο όψεις ενός νομίσματος. Δηλαδή, όταν ένα ηλεκτρικό φορτίο κινείται, όπως για παράδειγμα το πρωτόνιο που περιστρέφεται περί τον άξονά του, δημιουργεί ένα μαγνητικό πεδίο με φορά κάθετη προς το επίπεδο κίνησης του φορτίου.

Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται κυρίως από νερό και πρωτεΐνες. Το υδρογόνο, που είναι το κύριο συστατικό του, αποτελείται από ένα πρωτόνιο και ένα περιστρεφόμενο ηλεκτρόνιο. Και τα δύο σωματίδια περιστρέφονται επιπλέον γύρω από τον άξονά τους (spin). Ως θετικά φορτισμένο σωματίο, το πρωτόνιο δημιουργεί ένα μικρό μαγνητικό πεδίο και συνεπώς αντιστοιχεί σε ένα μικρό μαγνήτη. Σύμφωνα με τους νόμους της κβαντικής μηχανικής σε ένα μαγνητικό πεδίο επιτρέπονται μόνο δύο κατευθύνσεις για τον μαγνητικό άξονα του πυρήνα του υδρογόνου: μία παράλληλη προς την ένταση του μαγνητικού πεδίου και μια αντιπαράλληλη. Σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, οι πυρήνες έχουν αρκετή θερμική ενέργεια, ώστε να μεταπηδούν εύκολα από την παράλληλη στην αντιπαράλληλη κατεύθυνση, όταν δεν υπάρχει εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Αν αυξηθεί η ισχύς του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, αυξάνει και η διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο καταστάσεων προσανατολισμού και συνεπώς απαιτείται περισσότερη ενέργεια για να αλλάξουν οι πυρήνες προσανατολισμό. Σ'αυτή την περίπτωση, σε κάθε χρονική στιγμή θα υπάρχει κάποια μικρή αλλά σημαντική περίσσεια πυρήνων με παράλληλο προσανατολισμό η οποία είναι παράλληλη και ανάλογη της έντασης του μαγνητικού πεδίου στο οποίο τοποθετείται το σώμα του εξεταζόμενου. Το μικρό αυτό ποσοστό είναι αρκετό για να παράγει σήμα μαγνητικού συντονισμού. Συνεπώς, ο εξεταζόμενος, όταν βρεθεί μέσα σε ένα ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο, όπως αυτό μιας μονάδας MRI, λειτουργεί ως μαγνήτης ο ίδιος, δηλαδή έχει το δικό του μαγνητικό πεδίο. Επειδή η μαγνήτιση αυτή έχει την ίδια κατεύθυνση με το εξωγενές μαγνητικό πεδίο, ονομάζεται διαμήκης-επιμήκης μαγνήτιση. Η μαγνήτιση ενός υλικού που δεν είναι μόνιμος μαγνήτης, όταν το-

ποθετείται σε στατικό μαγνητικό πεδίο, είναι ανάλογη της έντασης του μαγνητικού πεδίου και το μέτρο της εξαρτάται από την μαγνητική επιδεκτικότητα του υλικού. Η ολική μαγνητική επιδεκτικότητα μιας ουσίας καθορίζεται από τα ηλεκτρόνια. Πρέπει να τονίσουμε λοιπόν, ότι οι συνολικές μαγνητικές ιδιότητες ενός υλικού κυρίως εξαρτώνται από τα ηλεκτρόνια, ενώ το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού αφορά στον πυρήνα (πρωτόνια και νετρόνια).

Οι βιολογικοί ιστοί συχνά περιέχουν γεινιάζοντα υλικά με διαφορετική μαγνητική επιδεκτικότητα. Τέτοια υλικά είναι ο αέρας, ο οστίτης ιστός και το ENY. Στα όρια των ιστών αυτών συμβαίνουν τοπικές μεταβολές που ονομάζονται βαθμιδώσεις. Οι μεταβολές αυτές ευθύνονται για τεχνικά σφάλματα και απώλεια σήματος στις διάφορες κλινικές εφαρμογές.

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ-RESONANCE

Είναι γνωστό ότι μια περιστρεφόμενη σβούρα αποκλίνει από την κατακόρυφη διεύθυνση, δεν πέφτει αμέσως στο έδαφος. Αντίθετα, συνεχίζει να περιστρέφεται για ένα χρονικό διάστημα, ενώ ο άξονάς της εκτελεί παράλληλα μια δεύτερη περιστροφική κίνηση γύρω από την κατακόρυφη διεύθυνση περιγράφοντας έναν κώνο. Η συμπεριφορά αυτή ονομάζεται μεταπτωτική κίνηση ή μετάπτωση. Η επίδραση της βαρύτητας πάνω στην σβούρα είναι παρόμοια με την επίδραση ενός μαγνητικού πεδίου στον προσανατολισμό ενός συνόλου πυρήνων. Επομένως, τα πρωτόνια δεν ευθυγραμμίζονται ακριβώς με τον άξονα του μαγνητικού πεδίου. Συνδυάζοντας τις δύο ενεργειακές καταστάσεις και την μετάπτωση των πρωτονίων, μπορούμε να υιοθετήσουμε την «κλεψυδροειδή» απεικόνιση.

Η συχνότητα της μετάπτωσης λέγεται συχνότητα Larmor: $\omega = \gamma B_0$, όπου ω = μεταπτωτική συχνότητα, B_0 = ένταση στατικού μαγνητικού πεδίου και γ = γυρομαγνητική σταθερά διαφορετική για κάθε δεδομένο πυρήνα. Επομένως, κάθε πυρήνας έχει μια χαρακτηριστική συχνότητα Larmor.

Συντονισμός είναι το φαινόμενο κατά το οποίο ένα σύστημα εκτίθεται σε μια διαταραχή με συχνότητα ίση με την ιδιοσυχνότητα του συστήματος. Στην περίπτωση του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, το φαινόμενο του συντονισμού περιγράφει το γεγονός της μεταπήδησης ενός πυρήνα στην υψηλότερη στάθμη ενέργειας με την χρησιμοποίηση φωτονίου συγκεκριμένης συχνότητας. Η ενέργεια του φωτονίου είναι ακριβώς ίση με την διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο προσανατολισμών.

Στην κατάσταση ισορροπίας πεδίου -πυρήνων δεν υπάρχει καμία μετρήσιμη μεταβολή. Με την μέθοδο απορρόφησης λόγω συντονισμού του πυρήνα, μπορούμε να διαταράξουμε την ισορροπία οποιουδήποτε επιλεγμένου συνόλου πυρήνων αφήνοντας άλλους πυρήνες και ηλεκτρόνια ανενόχλητα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ενέργεια υπό μορφή παλμού ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων ραδιοφωνικής συχνότητας (RF). Τα ραδιοκύματα διέρχονται από το ανθρώπινο σώμα όπως και οι ακτίνες χ.

Για να παράγουμε ένα σήμα NMR που μπορεί να προσδιοριστεί και να επεξεργαστεί για τον σχηματισμό εικόνας, το άνυσμα της μαγνήτισης πρέπει να μετακινηθεί στο εγκάρσιο επίπεδο, προκειμένου να παράγει σήμα στα πηνία-δέκτες των ραδιοκυμάτων. Εγκάρσιο επίπεδο είναι το κάθετο στον κύριο επιμήκη άξονα του συστήματος. Για να μετακινήσουμε το άνυσμα στο εγκάρσιο επίπεδο, πρέπει να εφαρμόσουμε δεύτερο μαγνητικό πεδίο. Για να προκαλέσουμε την απόκλιση από τον άξονα πεδίου (z), θα πρέπει να συγχρονίσουμε την συχνότητα του παλμού ραδιοκύματος με την συχνότητα Larmor.

ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΣΗ ΚΑΙ ΣΗΜΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

Τα ραδιοφωνικά κύματα δημιουργούνται με την διοχέτευση εναλλασσόμενου ρεύματος σε ένα πηνίο. Τα ραδιοκύματα επιδρούν με δύο τρόπους στα πρωτόνια: (α) μερικά πρωτόνια δέχονται ενέργεια και μεταπηδούν στην αντιπαράλληλη θέση μεγαλύτερης ενεργειακής κατάστασης και (β) φέρνουν τα πρωτόνια σε «φάση». Κινούμενα προς την ίδια κατεύθυνση, προσθέτουν πλέον τα ανύσματα τους και σχηματίζουν καινούργιο άνυσμα, εγκάρσιας μαγνήτισης.

Αμέσως μετά ακολουθεί παύση του παλμού RF. Τότε τα πρωτόνια που μεταπήδησαν στην αντιπαράλληλη θέση επανέρχονται στην παράλληλη και ταυτόχρονα σταδιακά σταματούν να κινούνται σε «φάση». Η μεταβολή της συνιστώσας επιμήκους και εγκάρσιας μαγνήτισης παράγει ρεύμα στα πηνία-δέκτες που με κατάλληλη μαθηματική επεξεργασία-μετασχηματισμοί Fourier, οδηγεί στην δημιουργία εικόνας με χρήση βαθμιδωτών πεδίων επιλογής τομής, βαθμιδωτών πεδίων ανάγνωσης και κωδικοποίησης φάσης.

ΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΤΟΜΟΓΡΑΦΟΥ

Οι εμπορικά διαθέσιμοι μαγνητικοί τομογράφοι ποικίλλουν σε δυνατότητες και βασική τεχνολογία.

Ωστόσο, υπάρχουν βασικά τμήματα που διαθέτουν όλα τα συστήματα:

- Μαγνήτης για την παραγωγή του στατικού μαγνητικού πεδίου
- Σύστημα βαθμιδωτών μαγνητικών πεδίων, που αποτελείται από ενισχυτή και πηνία, για τη χωρική κωδικοποίηση του σήματος
- Σύστημα RF, που αποτελείται από ενισχυτή, πηνία εκπομπής για την διέγερση των πυρήνων και πηνία δέκτες
- Σύστημα ηλεκτρονικού υπολογιστή
- Κονσόλα χειρισμού, σύστημα αποθήκευσης
- Θωράκιση μαγνητικού πεδίου
- Θωράκιση συστήματος RF

ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΕΣ- ΠΑΡΑΜΑΓΝΗΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Η μαγνητική τομογραφία θεωρήθηκε αρχικά ως μέθοδος αναίμακτη με εγγενείς δυνατότητες ανάδειξης αντίθεσης των ιστών και άρα ανάδειξης παθολογίας. Στη συνέχεια, ήταν φανερό ότι οι δυνατότητες της μεθόδου δεν είχαν εξαντληθεί και η έρευνα για σκιαγραφικά άρχισε το 1980, με στόχο την καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα, καλύτερο χατρακτηρισμό των ιστών και μείωση των τεχνικών σφαλμάτων.

Η προσέγγιση του μηχανισμού δράσης των σκιαγραφικών στην μαγνητική τομογραφία είναι πολυεπίπεδη και περιλαμβάνει:

- Μεταβολή περιεχομένου σε πρωτόνια υδρογόνου.
- Μεταβολή του τοπικού μαγνητικού περιβάλλοντος είτε μέσω μείωσης της κινητικότητας των πρωτονίων υδρογόνου, είτε μέσω χρήσης παραμαγνητικών/σιδηρομαγνητικών ουσιών.

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Οι λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες του εγκέφαλου (functional mri), και η μεταφορά μαγνήτισης συνθέτουν τις συναρπαστικές σύγχρονες εφαρμογές της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

Επιπλέον στην καθημερινή πράξη, χρησιμοποιούνται συστήματα τομογράφων με ένταση πεδίου 3 Tesla, και πειραματικά μέχρι 8 Tesla.

Παρόλα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψιν οι πιθανοί κίνδυνοι από μια εξέταση μαγνητικής τομογραφίας που μπορεί να προκύψουν από το στατικό μαγνητικό πεδίο, τα βαθμιδωτά μαγνητικά πεδία, τους ραδιοπαλμούς RF και την συνεχώς αυξανόμενη χρήση σκιαγραφικών-παραμαγνητικών ουσιών.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bushong SC. Magnetic Resonance Imaging. 2nd ed, St.Louis, Mosby, 1996.
2. Fullerton GD. Physiologic basis of magnetic relaxation. 2nd ed, St.Louis, Mosby, 1992.
3. Hendrick RE. Basic physics of MR imaging: an introduction. Radiographics 1994, 14:829-846.
4. Lufkin RB. The MRI manual. Chicago. Medical Year Book, 1990.
5. Απόστολος Καραντάνας. Μαγνητική τομογραφία-φυσικές αρχές-ερμηνεία της εικόνας. Βήτα ιατρικές εκδόσεις 1997.

Βιολογικές επιδράσεις των ισχυρών μαγνητικών πεδίων και της ακτινοβολίας

Α Σκουλά

Επιμελήτρια Α', Τμήμα Αξονικού – Μαγνητικού Τομογράφου Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 6976701042

E-mail: annaskou@yahoo.gr

SUMMARY

SKOULA A. Biological effects of high magnetic fields and radiation: A review. In this study, the biological effects of high magnetic fields and radiation on humans are reviewed. Focus is placed on man-made sources of radiation, which is widely used in Medicine, for diagnostic and therapeutic purposes. The awareness of interactions between non-ionizing radiation and humans, has become ever more important because of the high magnetic fields used in MRI. This render the need of analyzing the specific fields implemented in magnetic resonance. Personnel continuing education, adequate patient history, the establishment of technical assignments and continuing control regarding MRI safe operation, are fundamental. While the effects of non-ionizing radiation have been considered recently towards the diagnostic implementation of MRI, the effects of ionizing radiation have been extensively analyzed. The contribution of atomic bomb of Hiroshima and Nagasaki as well as of nuclear accident of Chernobyl has been helpful in understanding the biological effects of acute and high dose of ionizing radiation. However, research studies concerning protracted ionizing radiation seems to be inadequate mainly because of methods difficulties. This endeavor may add to the right estimation of the relationship between biological effects – benefit. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 171-180, 2012.**

Key words: high magnetic fields; ionizing radiation; non-ionizing radiation; biological effects

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη ανασκοπείται η βιβλιογραφία σχετικά με τις βιολογικές επιδράσεις στον άνθρωπο των ισχυρών μαγνητικών πεδίων και της ακτινοβολίας. Έμφαση δίνεται στις τεχνητές πηγές ακτινοβολίας οι οποίες ευρέως χρησιμοποιούνται στην Ιατρική για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων της μη ιονίζουσας ακτινοβολίας με τον ανθρώπινο οργανισμό, έχει γίνει σήμερα πιο σημαντική λόγω των ισχυρών μαγνητικών πεδίων που χρησιμοποιούνται στο μαγνητικό συντονισμό. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ανάλυση των πεδίων που χρησιμοποιεί η MRI. Η συνεχής εκπαίδευση του προσωπικού για τη σχετική επιστημονική γνώση, η λεπτομερής λήψη ιστορικού, η θέσπιση των τεχνικών προδιαγραφών αλλά και ο συνεχής έλεγχος για την ασφαλή λειτουργία του μαγνητικού τομογράφου, αποτελούν βασικές αρχές. Ενώ οι επιδράσεις της μη ιονίζουσας ακτινοβολίας μελετώνται κύρια τα τελευταία χρόνια λόγω της εφαρμογής της MRI ως διαγνωστικής μεθόδου, αντίθετα οι επιδράσεις της ιονίζουσας ακτινοβολίας αποτελούν αντικείμενο μελέτης εδώ και πολλά χρόνια. Οι επιδράσεις της οξείας και μεγάλης δόσης ακτινοβολίας έχουν ευρέως ερευνηθεί λόγω των ατομικών βομβών της Χιροσίμα και Ναγκασάκι και μεταγενέστερα του πυρηνικού ατυχήματος του Τσέρνομπιλ. Αντίθετα, η μελέτη της χρόνιας και παρατεταμένης δόσης ιονίζουσας ακτινοβολίας φαίνεται ανεπαρκής κυρίως λόγω των δυσκολιών της μεθόδου. Η παρούσα μελέτη μπορεί να συμβάλει στην ορθή εκτίμηση της σχέσης βιολογικών επιδράσεων – οφέλους. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 171-180, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: ισχυρά μαγνητικά πεδία, ιονίζουσα ακτινοβολία, μη ιονίζουσα ακτινοβολία, βιολογικές επιδράσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Καθημερινά, ο ανθρώπινος πληθυσμός εκτίθεται τόσο σε φυσικές όσο και σε τεχνητές πηγές ακτινοβολίας. Η ακτινοβολία είναι ενέργεια που μεταδίδεται με τη μορφή κυμάτων ή κινούμενων υποατομικών σωματιδίων. Η διάκριση της σε ιονίζουσα και μη ιονίζουσα γίνεται ανάλογα με την ενέργεια και την επίδραση της στην ύλη (1) καθώς και ανάλογα με τη συχνότητα της (2).

ΙΟΝΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ

Η ιονίζουσα ακτινοβολία είναι μορφή ενέργειας που μεταδίδεται μέσα από το κενό και μέσα από υλικά σώματα, προκαλώντας ιονισμό και διεγέρσεις ατόμων και μορίων (3). Ο όρος αυτός της ιονίζουσας ακτινοβολίας αναφέρεται στην εκπομπή ενέργειας που προέρχεται από τη διάσπαση του πυρήνα του ατόμου ενός στοιχείου ή στην απώλεια ενέργειας από την επιβράδυνση ηλεκτρονίων (1). Κατά την αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με την ύλη αφαιρούνται ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια από τα άτομα της με αποτέλεσμα την διαταραχή της δομής τους (4). Μεταξύ των ιονιζουσών ακτινοβολιών περιλαμβάνονται και οι ακτίνες Χ καθώς και οι ακτίνες-γ που χρησιμοποιούνται στην Ιατρική (4) για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς.

Η ιονίζουσα ακτινοβολία μεταφέρει ενέργεια ικανή να εισχωρήσει στην ύλη, να προκαλέσει ιονισμό των ατόμων της, να διασπάσει βίαια χημικούς δεσμούς και να προκαλέσει βιολογικές βλάβες στον ανθρώπινο οργανισμό (1, 3). Για την ερμηνεία των βιολογικών επιδράσεων της ακτινοβολίας έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες χωρίς όμως καμία να τις εξηγεί ικανοποιητικά (3). Από αυτές τις θεωρίες οι επικρατέστερες είναι, αυτή των ελεύθερων ριζών (έμμεση) και του στόχου (άμεση), οι οποίες και έχουν βοηθήσει σημαντικά στην ερμηνεία επιμέρους βιολογικών επιδράσεων της ακτινοβολίας (3, 5). Για παράδειγμα, κατά τη θεωρία της απελευθέρωσης ενζύμων θεωρείται ότι η ακτινοβολία προκαλεί καταστροφή των μεμβρανών των λυσοσωμάτων των κυττάρων (3). Αντίθετα, κατά τη θεωρία της άμεσης δράσης της ακτινοβολίας στην οποία υπάγεται και η θεωρία του στόχου η ακτινοβολία προκαλεί απευθείας ιονισμούς σε βιολογικά σημαντικά μόρια και έτσι τα καταστρέφει (3). Η πιο σημαντική επίδραση στον ανθρώπινο ιστό είναι η βλάβη που μπορεί να προκαλέσει στο DNA (άμεση ή έμμεση). Η άμεση βλάβη συμβαίνει όταν το εκτοξευμένο ηλεκτρόνιο κτυπά και σπάει την αλυσίδα του DNA, ενώ η έμμεση βλάβη συμ-

βαίνει όταν το ηλεκτρόνιο αντιδρά με ένα μόριο νερού παράγοντας ελεύθερες ρίζες οι οποίες βλάπτουν το κύτταρο του DNA (2), διακόπτοντας την ακεραιότητα της μεμβράνης, τη χημεία του κυττάρου και τον αναδιπλασιασμό του (5). Αν διασπαστεί η μία αλυσίδα του DNA αυτό διορθώνεται συνήθως από το κύτταρο χωρίς επακόλουθα. Σε περίπτωση διάσπασης της διπλής αλυσίδας του DNA αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ανεπανόρθωτη βλάβη του, την επιδιόρθωση του, τον θάνατο του κυττάρου, ή τη μετάλλαξη του κατά τον αναδιπλασιασμό του. Όταν αυτό αφορά τα γονιδιακά κύτταρα τότε προκαλούνται κληρονομικές ασθένειες (2, 5).

Οι παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται ο κίνδυνος εκδήλωσης νόσου από την ακτινοβολία είναι ο τύπος της ακτινοβολίας, η ένταση της, η διάρκεια της εφαρμογής της, η ακτινοευαισθησία των ιστών καθώς και τα στοχαστικά ή μη στοχαστικά αποτελέσματα αυτής (5).

Ακτινοευαισθησία

Η ακτινοευαισθησία ενός κυττάρου καθορίζεται από το νόμο των Bergonie and Tribondeau 1906 (5, 6): η ακτινοευαισθησία ενός κυτταρικού τύπου είναι ανάλογη του ρυθμού της κυτταρικής διαίρεσης και αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού εξειδίκευσης. Έτσι εξειδικευμένα και βραδέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα όπως τα κύτταρα του νευρικού συστήματος, των μυών και των οστών έχουν χαμηλή ακτινοευαισθησία. Αντίθετα, κύτταρα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα και μη εξειδικευμένα όπως η βασική επιδερμίδα, ο μυελός των οστών, θύμος αδένας, γονάδες και κύτταρα του φακού έχουν υψηλή ακτινοευαισθησία (5, 7, 8). Τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας στον ανθρώπινο ιστό διακρίνονται σε στοχαστικά και μη στοχαστικά. Στα στοχαστικά η βλάβη εκδηλώνεται ακόμα και με μικρές ή ελάχιστες δόσεις ακτινοβολίας χωρίς να υπάρχει ουδός ασφαλείας (γενετικές επιδράσεις, καρκινογένεση), ενώ στα μη στοχαστικά η βλάβη εκδηλώνεται μόνο εάν δοθεί δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερη ενός ουδού (στείρωση, καταρράκτης κ.α.) (2, 3, 5). Πάνω από αυτόν τον ουδό η σοβαρότητα των βλαβών είναι μεγαλύτερη όσο αυξάνεται η δόση (9).

Οξεία και χρόνια δόση ακτινοβολίας:

Τα βιολογικά αποτελέσματα εξαρτώνται από την ποσότητα της ακτινοβολίας και την ταχύτητα λήψης της. Διαιρούνται σε δύο κατηγορίες, οξεία και χρόνια.

Ως οξεία, ορίζεται η μεγάλη δόση (10rad ή περισσότερο σε όλο το σώμα) η οποία λαμβάνεται σε μικρό χρονικό διάστημα. Αν είναι πολύ μεγάλη τότε θα οδηγήσει σε συμπτώματα μέσα σε ώρες ή εβδομάδες. Η οξεία δόση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα (σύνδρομο) τα οποία γενικά αναφέρονται ως σύνδρομο οξείας ακτινοβόλησης και εμφανίζονται συνήθως μετά από δόση 100rad (9). Αντίθετα χρόνια είναι η σχετικά μικρή δόση ακτινοβολίας που λαμβάνεται για ένα μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το σώμα στην περίπτωση αυτή έχει χρόνο να διορθώσει τις βλάβες και να απομακρύνει τα νεκρά κύτταρα αντικαθιστώντας τα με νέα υγιή. Μελέτες με άτομα που έλαβαν υψηλές δόσεις ακτινοβολίας δείχνουν δεσμό σύνδεσης μεταξύ ακτινοβολίας και κάποιων καθυστερημένων ή λανθάνοντων επιδράσεων στις οποίες περιλαμβάνονται εκτός του καρκίνου και γενετικές επιδράσεις (9, 10).

Μη στοχαστικές επιδράσεις της ιονίζουσας ακτινοβολίας:

Στις μη στοχαστικές επιδράσεις που εκδηλώνονται με δόση μεγαλύτερη ενός ουδού (η σοβαρότητα των επιδράσεων αυξάνεται όσο αυξάνει η δόση προκαλώντας σοβαρή βλάβη του κυττάρου ή θάνατο αυτού) συμπεριλαμβάνονται:

Καταρράκτης: Συμβαίνει μετά από λήψη δόσης 2-20 Gy (1Gy=100rad) αλλά χρειάζεται χρόνια για να αναπτυχθεί. Οφείλεται σε συσσώρευση κατεστραμμένων κυττάρων στο φακό τα οποία δε μπορούν να απομακρυνθούν φυσιολογικά (2).

Δερματικές βλάβες: Το όργανο αυτό έχει μέση ακτινοευαισθησία. Οι βλάβες του που είναι δοσοεξαρτώμενες εμφανίζονται εβδομάδες ή μήνες μετά την έκθεση και ποικίλουν από πτώση του τριχώματος και ερύθημα με μικρές δόσεις, μέχρι απολέπιση, φυλκταινώδες εξάνθημα και νέκρωση με μεγάλες δόσεις (7). Το ερύθημα συμβαίνει 1-24hr μετά από λήψη δόσης 2 Sv. Νέκρωση του δέρματος εμφανίζεται περίπου 4 εβδομάδες μετά από δόση 15 Sv. Η απώλεια μαλλιών είναι αναστρέψιμη μετά από 3 Sv και μη αναστρέψιμη μετά από 7 Sv και εμφανίζεται 3 εβδομάδες μετά την έκθεση (2).

Στειρότητα: Αν εκτεθούν οι όρχις σε ακτινοβολία μπορεί να προκληθεί προσωρινή ή μόνιμη αζωοσπερμία. Η τελευταία μπορεί να συμβεί μετά από δόση 2,5 - 3 Gy. Επίσης η ακτινοβολία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των ωοθηκών οδηγώντας στην εξασθένηση της ή στη μη γονιμότητα, κάτι που εξαρτάται από την ηλικία της γυναίκας (2). Σε ένα ποσοστό 50% των

γυναικών 125 - 200 rad δόση στις ωοθήκες μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή ή μόνιμη εμμηνόπαυση (9).

Σύνδρομο του αιμοποιητικού συστήματος (μυελού των οστών): Συμβαίνει με δόση > 100 rad και χαρακτηρίζεται από βλάβη στα κύτταρα που διαιρούνται με γρήγορο ρυθμό (όπως ο μυελός των οστών, σπλήνας και λεμφικός ιστός). Τα συμπτώματα του περιλαμβάνουν εσωτερική αιμορραγία, κόπωση, βακτηριδιακές μολύνσεις και πυρετό (9). Τα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος είναι τα πλέον ακτινοευαίσθητα. Βλάβες των προγονικών κυττάρων και μεταβολές στο περιφερικό αίμα μπορούν να παρατηρηθούν σε μικρές δόσεις ακτινοβολίας. Αιφνίδια αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων ακολουθείται από καταστολή της λευκής ερυθράς και αιμοπεταλιακής σειράς. Συνήθως το άτομο ανανήπτει σε 1 ή 2 μήνες (7).

Σύνδρομο γαστρεντερικού συστήματος: Η βλάβη αυτή απαιτεί μεγαλύτερες δόσεις ακτινοβολίας πάνω από 1000 rad και χαρακτηρίζεται από βλάβη στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται λιγότερο γρήγορα (όπως τα επιθήλια του στομάχου και του εντέρου). Τα συμπτώματα είναι ναυτία, έμετοι, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, απώλεια ικανότητας πέψης και αιμορραγικά έλκη (9). Οι πιθανότητες επιβίωσης με ιατρική παρέμβαση είναι μικρές αλλά όχι ανύπαρκτες. Η κλινική εικόνα είναι σοβαρή δεδομένου και των συνυπαρχουσών βλαβών του αιμοποιητικού συστήματος (7).

Σύνδρομο κεντρικού νευρικού συστήματος: Εκδηλώνεται με λήψη δόσης > 5000 rad δεδομένου ότι τα κύτταρα αυτά είναι ιδιαίτερα ακτινοανθεκτικά. Το άτομο εμφανίζει αστάθεια, διαταραχές προσανατολισμού, σπασμούς, κώμα και καταλήγει σε διάστημα ωρών ή 1 - 2 ημερών (7). Οι επιστήμονες πιστεύουν ότι ο θάνατος επέρχεται όχι από την ενεργό επίδραση της ακτινοβολίας στο νευρικό σύστημα, αλλά το πιθανότερο από επιπλοκές που προκαλούνται από εσωτερική αιμορραγία και αύξηση της εγκεφαλικής πίεσης.

Σύνδρομο οξείας ακτινοβόλησης ή ακτινική νόσος: Αφορά μεγάλη έκθεση του σώματος σε ακτινοβολία. Τα άμεσα κλινικά συμπτώματα που εμφανίζονται σε λίγα λεπτά ή λίγες ημέρες μετά την έκθεση είναι ναυτία, κόπωση, διάρροια και σε μεγαλύτερες δόσεις πυρετός, αναπνευστική δυσχέρεια και κατάπωση. Μετά από μία φάση φαινομενικής ανάνηψης, που η διάρκεια της εξαρτάται από τη δόση που προσέλαβε το άτομο, εμφανίζονται τα συμπτώματα των βλα-

βών που προκλήθηκαν και που μπορεί να οδηγήσουν είτε σε θάνατο εντός ολίγων μηνών ή σε επιβίωση και ανάνηψη του ατόμου ύστερα από χρόνια (7). Τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στις μη στοχαστικές επιδράσεις του μυελού των οστών, γαστρεντερικού συστήματος και κεντρικού νευρικού συστήματος (2). Σε πειράματα έχει χρησιμοποιηθεί η παράμετρος Lethal Dose 50% (LD50) ως δείκτης εκτίμησης της δόσης της ακτινοβολίας μετά την οποία επέρχεται ο θάνατος στο 50% των ακτινοβοληθέντων πειραματόζωων (3, 5). Τα ευρήματα έδειξαν ότι ανάλογα με τις επιδράσεις της ακτινοβολίας στο αντίστοιχο σύστημα και την εμφάνιση του αντίστοιχου συνδρόμου, ο θάνατος επέρχεται σταδιακά μέσα σε διάστημα 2 - 30 ημερών (LD50/2-30 ημερών). Ακόμη και τα πειραματόζωα που επέζησαν από τα άμεσα αποτελέσματα της ακτινοβολίας παρουσίασαν αργότερα τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοβολίας (3). Εκτιμάται ότι για τον άνθρωπο η LD50/30 είναι 400 - 600 rem (1 rem=0.01Sv) (5).

Τερατογένεση και ιονίζουσα ακτινοβολία: Η ιονίζουσα ακτινοβολία καθιστά δυνατή την τερατογένεση του εμβρύου αλλά ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από τη δόση της ακτινοβολίας καθώς και από το στάδιο της κύησης κατά την έκθεση (11). Κατά το πρώτο στάδιο ανάπτυξης του εμβρύου (0-15 ημέρα) το έμβρυο είναι σχετικά ακτινοανθεκτικό (2) και ισχύει ο νόμος του «όλον ή ουδέν», δηλαδή το έμβρυο ή θα αποβληθεί ή θα επιβιώσει χωρίς βλάβες (12). Κατά τη φάση της οργανογένεσης (2 - 8 εβδομάδες) το έμβρυο είναι ακτινοευαίσθητο, όπως και κατά τη φάση του πολλαπλασιασμού των νευρικών εμβρυϊκών κυττάρων (8 - 15 εβδομάδων) (2, 12). Οι βλάβες που προκαλούνται στο αναπτυσσόμενο έμβρυο μετά τη σύλληψη είναι δυνατό να εκδηλωθούν μόνο σε ορισμένο αριθμό κυττάρων του εμβρύου ή ακόμα και να περιοριστούν σε ένα ή περισσότερα όργανα. Στις περισσότερες των περιπτώσεων η βλάβη δεν επεκτείνεται στα αναπαραγωγικά κύτταρα και επομένως δε μεταφέρεται στις επόμενες γενεές (13). Γενετικές ανωμαλίες και δυσπλασίες πρακτικά δεν συμβαίνουν στα έμβρυα με έκθεση ακτινοβολίας στη μήτρα δόσεων 5 rad ή λιγότερο. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου κατά την παιδική ηλικία σε προγεννητική έκθεση σε τέτοιες δόσεις είναι μικρός εάν συγκριθεί με άλλους κινδύνους που συνδέονται με την εγκυμοσύνη (14). Οι κύριες επιδράσεις της ακτινοβολίας στο αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι οι συγγενείς δυσπλασίες, η υπολειπόμενη ενδομήτριος ανάπτυξη και ο εμβρυϊκός θάνατος (15). Προς την ίδια κατεύθυνση, η έκθεση της μητέρας σε διαγνωστικές εξετάσεις

θυρεοειδούς αδένος, έχουν συνδεθεί με ελαφρά μείωση του βάρους γέννησης. Παρόλα αυτά, ακόμα και μη ελεγχόμενες εκθέσεις σε ακτινοβολία διαγνωστικών εξετάσεων κατά την εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να μην προκαλέσουν συγγενείς ανωμαλίες αλλά να αυξήσουν τα όρια του στρες στη μητέρα (11).

Στοχαστικές επιδράσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας:

Οι στοχαστικές επιδράσεις είναι ανεξάρτητες από κάποιον ουδό ασφαλείας και η βλάβη μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και με ελάχιστη δόση ακτινοβολίας (γενετικές επιδράσεις, καρκινογένεση κ.α.) (3).

Καρκίνος και Γενετικές επιδράσεις: Η έκθεση του ανθρώπου σε ιονίζουσες ακτινοβολίες ίσως προκαλέσει καρκίνο (σωματικές επιδράσεις) και κληρονομικές νόσους ή άλλες βλάβες στην υγεία των απογόνων (γενετικά αποτελέσματα). Οι γενετικές επιδράσεις οφείλονται σε μεταλλάξεις και ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων που προκαλούνται στα αναπαραγωγικά κύτταρα και μεταφέρονται στους απογόνους όπου και εκδηλώνονται (16). Η καρκινογόνος δράση της ακτινοβολίας έχει αποδειχθεί από μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους, κυρίως επιζώντες από τις ατομικές βόμβες της Χιροσίμα, Ναγκασάκι (3,10, 16) αλλά και μεταγενέστερα σε κατοίκους του Τσέρνομπιλ (17, 18, 19), στους οποίους φαίνεται αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασμάτων. Στον ανθρώπινο οργανισμό μεταξύ ακτινοβολίας και εμφάνισης νεοπλασμάτων που οφείλονται σε ακτινοβολία παρέρχονται συνήθως 2 -2 0 έτη (3). Μελέτες δε, που πραγματοποιήθηκαν στους απογόνους των ανωτέρω πληθυσμών, έδειξαν αυξημένη επίπτωση πρόωρων αποβολών, περιγεννητικής θνησιμότητας, κακοήθειας σε παιδιά καθώς και αριθμητικές - δομικές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες (16).

Ανάλογες μελέτες σε ακτινοθεραπευθέντα άτομα που εκτέθηκαν σε μέτρια έως μεγάλη δόση ακτινοβολίας, δείχνουν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στα περισσότερα όργανα (20, 21). Η ανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με τη χαμηλότερη δόση των χ και γ ακτίνων για τις οποίες υπάρχουν αποδείξεις ότι προκαλούν αύξηση του καρκίνου στους ανθρώπους, υποστηρίζει ότι είναι ~ 10-50 mSv για οξεία έκθεση (π.χ. ατομική βόμβα) και ~ 50-100 mSv για παρατεταμένη και επαναλαμβανόμενη έκθεση (21). Επιπλέον, αναλύσεις που αφορούσαν στη δόση της ακτινοβολίας, στην ηλικία έκθεσης σε ακτινοβολία καθώς και στο χρόνο που παρήλθε μετά την έκθεση,

δείχνουν ότι ο κίνδυνος καρκίνου που σχετίζεται με την ακτινοβολία ήταν ανάλογος με την αύξηση της δόσης και άμεσα εξαρτώμενος από την ηλικία κατά την οποία έλαβε χώρα η έκθεση (22). Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ανθρώπους που υπεβλήθησαν σε CT βρέθηκε στατιστικά σημαντική πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου (23). Παρόλα αυτά η ιονίζουσα ακτινοβολία συνεχίζει να παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου (24). Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η σχέση δόσης ακτινοβολίας και καρκινογένεσης είναι γραμμική, δεν υπάρχει ουδός ασφαλείας (3, 25), ενώ ταυτόχρονα οι στοχευμένες επιδράσεις της ακτινοβολίας είναι αθροιστικές (2).

ΜΗ ΙΟΝΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ

Η μη ιονίζουσα ακτινοβολία είναι το είδος της ενέργειας που δεν προκαλεί ιονισμό και μεταδίδεται με τη μορφή κυμάτων (δηλ. τοπικών και χρονικών μεταβολών του ηλεκτρικού και μαγνητικού πεδίου) (26). Η έκθεση του ανθρώπινου πληθυσμού στα ηλεκτρομαγνητικά πεδία έχει αυξηθεί, μεταξύ άλλων και λόγω της εφαρμογής του μαγνητικού συντονισμού ως διαγνωστικής μεθόδου στις αρχές του 1980 (27, 28). Για να κατανοήσουμε τις βιολογικές επιδράσεις των πεδίων αυτών στον άνθρωπο θα πρέπει πρώτα να αναλυθούν ποια είδη μαγνητικών πεδίων χρησιμοποιούνται στην MRI είναι: α) το στατικό μαγνητικό πεδίο, β) το βαθμιδωτό μαγνητικό πεδίο και γ) μαγνητικό πεδίο ραδιοσυχνότητας (RF). (29, 30, 31, 32).

Το στατικό μαγνητικό πεδίο

Το στατικό μαγνητικό πεδίο (B_0) είναι το κύριο μαγνητικό πεδίο στον μαγνητικό συντονισμό που παράγεται από τον κύριο μαγνήτη και χρησιμοποιείται για ευθυγραμμίσει τα πρωτόνια του εξεταζόμενου σε μια οργανωμένη διαμόρφωση (30). Το B_0 είναι ανοικτό όλο το 24ωρο ακόμη και όταν δε λαμβάνει χώρα εξέταση (31). Η ισχύς του μετριέται σε Tesla ($1T= 10.000$ gauss). Η FDA (Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α.) έχει θεσπίσει ως όριο του B_0 στην κλινική πράξη τα 4.0 T (30, 31, 33). Οι περισσότεροι μαγνητικοί τομογράφοι στην κλινική πράξη είναι ισχύος 0.1 T– 4 T (34). Το στατικό μαγνητικό πεδίο διαπερνά τους τοίχους, τα πατώματα και τα ταβάνια (33). Όσο απομακρυνόμαστε από το τούνελ του μαγνήτη, το μαγνητικό πεδίο ονομάζεται «fringe» (30, 31, 33). Μετριέται σε G (gauss) και πρέπει να είναι < 5 G στην εξωτερική περίμετρο του δωματίου (30). Η αλληλεπίδραση μεταξύ ανθρώ-

πινου ιστού και στατικού μαγνητικού πεδίου θεωρητικά θα μπορούσε να οδηγήσει σε παθολογικές αλλαγές. Πειράματα που έγιναν σε πθήκους με εφαρμογή ισχυρών μαγνητικών πεδίων έδειξαν μεταβολές στο Η.Κ.Γ. με ανύψωση του ST διαστήματος (35). Αυτό το φαινόμενο έχει παρατηρηθεί σε μαγνητικά πεδία από 1.5 T μέχρι 0.1 T και ονομάζεται μαγνητοϋδροδυναμικό (31, 32, 33, 35, 36). Όταν ένας αγωγός κινείται σε ένα μαγνητικό πεδίο (ή ένας ακίνητος αγωγός εκτίθεται σε ένα κινούμενο ή βαθμιδωτό μαγνητικό πεδίο) παράγεται ρεύμα στον αγωγό. Έτσι το ρεύμα που ρέει στην καρδιά παράγει αυτό το φαινόμενο που εκδηλώνεται ως ανύψωση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα του ασθενούς (30). Οι αλλαγές εξαρτώνται από την ισχύ του μαγνητικού πεδίου (30, 33), είναι αναστρέψιμες πλήρως με τη μετακίνηση του ασθενούς από το μαγνήτη (33) και δεν προκαλούν μακροπρόθεσμες βιολογικές αλλαγές (30, 31). Οι μαγνητικοί τομογράφοι που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη έχουν ισχύ μαγνητικού πεδίου τέτοια ώστε να είναι ασφαλείς για τους ασθενείς (30).

Βαθμιδωτό μαγνητικό πεδίο

Ο δεύτερος τύπος του μαγνητικού πεδίου που χρησιμοποιείται είναι το βαθμιδωτό (gradient) το οποίο είναι υπεύθυνο για τον χωρικό προσδιορισμό των εικόνων της MRI. Η απότομη μεταβολή κατά την εφαρμογή των βαθμιδών μπορεί να προκαλέσει προβλήματα. Το ένα είναι η επαγωγή ρεύματος σύμφωνα με το νόμο Faraday (31, 33, 34) και το άλλο είναι τα επίπεδα του ακουστικού θορύβου (32, 33, 34). Σύμφωνα με το νόμο του Faraday για την ηλεκτρομαγνητική επαγωγή ένα μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο μπορεί να παράγει ρεύμα σε έναν αγωγό. Η επαγωγή ρεύματος στους ιστούς εξαρτάται από τη συχνότητα αλλαγής του πεδίου και την αγωγιμότητα των ιστών (34). Στον ανθρώπινο οργανισμό ο νευρικός ιστός, ο μυϊκός ιστός, το αίμα και τα αιμοφόρα αγγεία μπορεί να είναι αγωγοί (31, 35, 37) και να διεγερθούν από το ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Κάτι τέτοιο γίνεται αντιληπτό ως αίσθημα φαγούρας, καύσου και αιμωδιών (31, 37). Αν η διέγερση αφορά τους μύς της καρδιάς μπορεί να διακοπεί ο καρδιακός κύκλος, κάτι που εκδηλώνεται ως αρρυθμίες (30, 31, 37). Για να συμβεί αυτό η πυκνότητα ρεύματος που χρειάζεται πρέπει να είναι σημαντικά υψηλότερη από αυτή που χρησιμοποιείται στους μαγνήτες ρουτίνας (37). Σε περίπτωση διέγερσης του αμφιβληστροειδούς δημιουργείται αίσθημα αναλαμπών φωτός (φαινόμενο «magnetophosphens»)

με πυκνότητες ρεύματος 1 – 10 A/m (30, 31, 33). Η FDA έχει ορίσει ότι η έκθεση σε μαγνητικά πεδία βαθμίδας πρέπει να περιορίζεται σε πεδία με ισχύ χαμηλότερα από αυτά που μπορεί να προκαλέσουν διεγέρσεις των περιφερικών νεύρων ή < 6.0T/sec (30, 37). Έτσι οι μαγνήτες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη έχουν ασφάλειες που εμποδίζουν την αύξηση ισχύος στους ιστούς πάνω από κάποια όρια.

Το βαθμιδωτό μαγνητικό πεδίο κατά τη διάρκεια της εξέτασης παράγει θόρυβο (30, 31, 33) που ακούγεται και έχει μετρηθεί ότι μπορεί να φθάσει σε επίπεδα 84 – 103 decibels (31, 36). Το επίπεδο του θορύβου εξαρτάται από το πάχος τομών, το πεδίο εικόνας και το χρόνο εξέτασης (30). Έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις παροδική απώλεια ακοής (30, 31, 33). Προληπτικά πρέπει να δώσουμε στον εξεταζόμενο ωτοασπίδες που μπορεί να μειώσουν το θόρυβο στα 20 desibels (36).

Μαγνητικό πεδίο ραδιοσυχνοτήτων (RF)

Ο τρίτος τύπος μαγνητικού πεδίου που χρησιμοποιείται στην MRI είναι το πεδίο ραδιοσυχνοτήτων. Τα ραδιοκύματα χρησιμοποιούνται για να διεγείρουν τα πρωτόνια του ασθενούς στο στατικό μαγνητικό πεδίο (30). Το ρεύμα που εφαρμόζεται στους ιστούς από ραδιοσυχνότητες προκαλεί αύξηση θερμότητας (34). Τα μόρια του νερού (70% του βάρους του ανθρωπίνου σώματος) είναι ηλεκτρικά δίπολα με τον θετικό πόλο ανάμεσα στα δύο άτομα του υδρογόνου και τον αρνητικό πόλο στο άτομο του οξυγόνου. Όταν ο οργανισμός δεχτεί ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα, τα δίπολα του νερού τίθενται σε εξαναγκασμένη ταλάντωση η ενέργεια της οποίας τελικά αποδίδεται σε θερμότητα που τείνει να αυξήσει τη θερμοκρασία του σώματος (26). Οι ιστοί διαθέτουν θερμορυθμιστικούς μηχανισμούς με κυριότερο την αύξηση της ροής στα τριχοειδή ώστε η θερμότητα να αποβάλλεται μέσω του αίματος (30, 34). Μερικοί ιστοί όπως τα μάτια και οι όρχεις, δε διαθέτουν θερμορυθμιστικούς μηχανισμούς (λόγω πτωχού τριχοειδικού δικτύου) και έτσι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για θερμικές βλάβες (26, 30, 31, 34). Παρόλα αυτά οι κίνδυνοι πιστεύεται ότι είναι μικροί.

Η ποσότητα της ενέργειας που εναποτίθεται στους ιστούς εκφράζεται με ένα Ειδικό Ρυθμό Απορρόφησης (E.P.A. ή S.A.R.). Ο S.A.R. είναι το μέτρο της απορροφούμενης από έναν οργανισμό ενέργειας και ορίζεται ως το ποσό της κυματικής ενέργειας που απορροφά η μονάδα μάζας ενός ιστού στη μονάδα του χρόνου (33).

Ο S.A.R. εκφράζεται σε Watts/kg και τα όρια ρεύματος που έχουν θεσπιστεί από την FDA είναι 0.4W/kg για ολόσωμη έκθεση, 8.0W/kg για κάθε γραμμάριο ιστού και 3.2W/kg κατά μέσο όρο για το κεφάλι (30, 31, 33). Τελευταίες έρευνες με S.A.R. 4W/kg δεν έδειξαν κλινικές ανωμαλίες θερμορύθμισης. Παρόλα αυτά είναι απαραίτητο να δίδεται προσοχή σε ηλικιωμένα άτομα, πυρεσσοντα άτομα, διαβητικούς και πάσχοντες από βαριά καρδιαγγειακή νόσο, στη χρήση διουρητικών, β-αναστολέων και στη χρήση αγγειοδιασταλτικών που επιδρούν στη θερμορύθμιση. Προληπτικά πρέπει να τηρούνται τα όρια ασφαλείας διεθνών οργανισμών με τιμές S.A.R. 1W/kg για μελέτες μακράς διάρκειας και 4W/kg για μελέτες έως 10 λεπτά, με πεδίο RF μέχρι 15 MHz χωρίς αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος πάνω από 1oC (38, 39).

Η αλληλεπίδραση των ραδιοσυχνοτήτων, με συχνότητα L.F.F. (Low Frequency Field), προκαλεί διαταραχή της σύνθεσης των ιόντων του ασβεστίου (38, 39), το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση ορισμένων λειτουργιών του σώματος.

Επιδράσεις των μαγνητικών πεδίων σε μεταλλικά υλικά, εμφυτεύματα, βηματοδότες

Το φαινόμενο του «αυτοκινούμενου βλήματος» είναι η τάση του μαγνήτη να ελκύει σιδηρομαγνητικά υλικά στο κέντρο του. Η ταχύτητα τους μπορεί να φθάσει τα 40 μιλια/ώρα (40). Η δύναμη αυτή έλξης τους είναι αντιστρόφως ανάλογη προς το τετράγωνο της απόστασης από το κέντρο του μαγνήτη, αν δηλαδή η απόσταση από τον κύριο μαγνήτη μειωθεί στο μισό, η έλξη θα διπλασιαστεί. Εκτός από την απόσταση η επίδραση του μαγνήτη σε ένα αντικείμενο εξαρτάται και από το σχήμα αυτού, τη μάζα του, την περιεκτικότητά του σε σίδηρο και την ισχύ του μαγνήτη (31, 32, 41). Μικρά σιδηρομαγνητικά υλικά όπως συνδετήρες και τσιμπιδάκια μπορεί να φτάσουν τελική ταχύτητα 40mph σε 1.5 T (33). «Αδύναμα» σιδηρομαγνητικά υλικά όπως φίλτρα, stents, clips, καρδιακά μοσχεύματα δε διατρέχουν κίνδυνο μετακίνησης έξι εβδομάδες μετά την τοποθέτησή τους (42). Ένα από τα πιο σοβαρά ατυχήματα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, είναι ο θάνατος ενός εξάχρονου αγοριού μετά από εξέταση MRI, λόγω έλξης φιάλης O₂ η οποία προσέκρουσε στο κεφάλι του (40, 34). Οι δύο μεγαλύτερες ανησυχίες σε σχέση με εμφυτευμένα μεταλλικά αντικείμενα, είναι τα μέταλλα στα μάτι και στον εγκέφαλο (clip ανευρύσματος) (30, 31, 33). Στη βιβλιογραφία (Kelly et al., 1986) αναφέρεται ότι ένας ασθενής

τυφλώθηκε από το ένα μάτι εξαιτίας της μετακίνησης μεταλλικού θραύσματος 2.0X3.5mm σε μαγνητικό πεδίο 0.35T (30). Υπάρχουν διάφορα ακτινολογικά πρωτόκολλα για τον έλεγχο πριν την MRI (31). Η CT πιθανόν να προσφέρει περισσότερες πληροφορίες όμως ο απλός ακτινολογικός είναι αρκετός για τη διερεύνηση ύπαρξης μεταλλικού αντικειμένου (36). Μεταλλικά αντικείμενα πολύ μικρά που δε φαίνονται στις απλές ακτινογραφίες, είναι δηλαδή λιγότερο από 0.1X0.1X0.1, θεωρείται ότι δεν αποτελούν κίνδυνο για τον εξεταζόμενο (31, 33). Εάν ο εξεταζόμενος έχει clip στον εγκέφαλο δεν πρέπει να υποβληθεί σε MRI, εκτός εάν αυτό έχει ελεγχθεί πριν την εμφύτευση από τον νευροχειρουργό και είναι συμβατό με τον μαγνήτη. Άλλα εμφυτεύματα που μπορεί να έχουν καταστροφικές συνέπειες για τον εξεταζόμενο κατά την έκθεση του στο μαγνητικό πεδίο είναι οι μεταλλικές βαλβίδες καρδιάς, stents, αορτικά μοσχεύματα, βηματοδότες, κοχλιακά εμφυτεύματα, διεγέρτες πνευμονογαστρικού, που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβες ή θάνατο λόγω μετακίνησης τους ή δυσλειτουργίας τους (αναφέρεται σε 41). Το βαθμιδωτό και το RF πεδίο μπορεί να προκαλέσει αύξηση θερμοκρασίας των μεταλλικών εμφυτευμάτων και ξένων σωμάτων. Ο βαθμός αύξησης τους εξαρτάται από το ρυθμό μεταβολής του μαγνητικού πεδίου και την ισχύ αυτού καθώς και από την αγωγιμότητα του μοσχεύματος. Όταν το εμφύτευμα είναι κοντά στο μάτι, καρδιά, Σ.Σ. ή εγκέφαλο οι βλάβες μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες (30). Τοπικές θερμικές παρενέργειες (εγκαύματα δέρματος) παρατηρούνται από τη χρήση σε επαφή με τον ασθενή των γυμνών ηλεκτροδίων του Η.Κ.Γ. και πηνίων επιφανείας (38). Επίσης παρατηρήθηκε ότι σε νεότερα είδη μεταλλικών, χειρουργικών, προσθετικών υλικών από χαλκό και χάλυβα, τιτάνιο και ταντάλιο, οι τιμές εξέτασης RF δεν δεικνύουν θερμική αύξηση (38, 39).

Κρυογενή υλικά

Οι μαγνητικοί τομογράφοι στην κλινική πράξη χρησιμοποιούν υπεραγωγίσιμους μαγνήτες για να παράγουν μαγνητικό πεδίο. Οι μαγνήτες αυτοί χρησιμοποιούν κυρίως το ήλιο για να προκαλέσουν ψύξη στα πηνία που παράγουν αυτό το μαγνητικό πεδίο. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται λέγονται κρυογενή (30, 31, 40, 43). Οι περισσότεροι σύγχρονοι υψηλού μαγνητικού πεδίου μαγνήτες (1T ή μεγαλύτερη) στην κλινική πράξη περιέχουν ήλιο. Περίπου 1.000 lt υγρού, φυλάσσονται στον κρυοστάτη ένα μονωμένο θάλαμο μέσα στο χώρο του μαγνητικού τομογράφου (40). Η ποσότητα των κρυογενών δεν παραμένει σταθερή γι' αυτό και πρέ-

πει να ανανεώνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τα κρυογενή οφείλονται στις εξαιρετικά χαμηλές θερμοκρασίες τους. Το υγρό ήλιο δεν πρέπει να φτάσει πάνω από περίπου 4o K. Αν για οποιοδήποτε λόγο η θερμοκρασία τους αυξηθεί πάνω από αυτή, τότε τα κρυογενή υλικά μετατρέπονται λόγω βρασμού στην αέρια τους μορφή (π.χ. 1lt ήλιο 760 κυβικά lt αερίου) (30, 31). Υπάρχει σύστημα ασφαλείας το οποίο απομακρύνει το αέριο ήλιο μέσω ενός αγωγού που βρίσκεται στην οροφή του μαγνητικού τομογράφου. Εάν για οποιοδήποτε λόγο αυτό αποτύχει τότε δημιουργείται μια κατάσταση που ονομάζεται Quench (30, 31, 33, 40, 43). Το ήλιο διοχετεύεται στο χώρο του εξεταστικού δωματίου και μπορεί να προκαλέσει στον άρρωστο εγκαύματα (κρυοπαγήματα) ή υποθερμία οφειλόμενα στις χαμηλές θερμοκρασίες του. Επίσης μπορεί να παρεκτοπίσει το O₂ του δωματίου οδηγώντας σε ασφυξία. Για τους παραπάνω λόγους πρέπει να τηρούνται κανόνες ασφαλείας όπως η τοποθέτηση εντός του θαλάμου οξυγονόμετρου και ειδικών μέσων εξαερισμού (38, 39).

Εγκυμοσύνη και μαγνητικός συντονισμός

Οι έγκυος εργαζόμενη δεν εκτίθεται στην επίδραση των βαθμιδωτών μαγνητικών πεδίων και πεδίων ραδιοσυχνότητας. Δέχεται τη χρόνια επίδραση του στατικού και fridge πεδίου όταν τοποθετεί τον εξεταζόμενο αλλά και στην κονσόλα. Έρευνες του Dr. Emanuel Kanal, δεν έδειξαν αύξηση των αποβολών σε εργαζόμενες εγκύους στους μαγνητικούς τομογράφους (28, 32, 33). Η εργαζόμενη μπορεί να τοποθετεί τον ασθενή, όχι όμως να παραμένει στο θάλαμο κατά τη διάρκεια της εξέτασης (28, 33). Καλό βέβαια είναι να αποφεύγεται η έκθεση της εγκύου σε οποιοδήποτε μαγνητικό πεδίο κατά το πρώτο τρίμηνο. Η FDA υποστηρίζει ότι η ασφάλεια έκθεσης στην MRI για την έγκυο δεν έχει αποδειχθεί (31, 33, 36) κάτι για το οποίο θα πρέπει να είναι ενήμερες τόσο η εργαζόμενη όσο και η εξεταζόμενη έγκυος. Μόνο σε περίπτωση που απειλείται η ζωή της εγκύου θα πρέπει να υποβληθεί σε MRI, διαφορετικά καλό είναι να αποφευχθεί ειδικά στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι λίγα πράγματα είναι γνωστά για την επίδραση των μαγνητικών πεδίων στο έμβρυο.

Για την προστασία της εγκύου και του εμβρύου από το θόρυβο που παράγεται κατά την εφαρμογή των μαγνητικών πεδίων, η έγκυος θα πρέπει να φοράει ωτοασπίδες και να είναι ξαπλωμένη σε πυκνό στρώμα. Η μετάδοση του ήχου στο έμβρυο γίνεται δι-

αμέσου των τοιχωμάτων του σώματος της μήτρας και μέσω μηχανικών παλμών στο εμβρυϊκό αυτί, επειδή η μητέρα είναι ξαπλωμένη σε επαφή με το εξεταστικό κρεβάτι. Οι Glover et al. (1995) και οι Richard et al. (1992) υποστηρίζουν ότι ο θόρυβος που φθάνει στο αυτί του εμβρύου μειώνεται επειδή αυτό είναι γεμάτο με αμνιακό υγρό αλλά και γιατί είναι μονωμένο από το κοιλιακό μητρικό τοίχωμα και το αμνιακό υγρό (32). Ένας άλλος κίνδυνος είναι αυτός της αορτοκοιλιακής συμπίεσης που μπορεί να συμβεί σε προχωρημένη εγκυμοσύνη λόγω της ύπτιας θέσης της εγκύου. Προκαλεί δυσφορία, ναυτία ή υπόταση στη μητέρα και μείωση της ροής αίματος μεταξύ μήτρας - πλακούντα. Το πρόβλημα μπορεί να μειωθεί με την ανύψωση του ισχίου κατά 15 - 20 cm (32). Συνιστάται να παρακολουθείται η έγκυος εξεταζόμενη με monitor.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι βιολογικές επιδράσεις της οξείας και μεγάλης δόσης ακτινοβολίας έχει ευρέως μελετηθεί σε ανθρώπους, κυρίως σε επιζώντες από τις ατομικές βόμβες της Χιροσίμα και του Ναγκασάκι καθώς και σε επιζώντες από το πυρηνικό ατύχημα του Τσέρνομπιλ, αλλά και στους απογόνους αυτών. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι οξείες και μεγάλες δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας, μπορεί να προκαλέσουν ένα σύνολο συμπτωμάτων και συνδρόμων καθώς επίσης να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου, κληρονομικών νόσων ή άλλων γενετικών επιδράσεων. Ανάλογες μελέτες σε ακτινοθεραπευθέντα άτομα που εκτέθηκαν σε μέτρια έως μεγάλη δόση ακτινοβολίας έδειξαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στα περισσότερα όργανα αυτών, παρόλο που η ιονίζουσα ακτινοβολία κατέχει σημαντική θέση στη θεραπεία του καρκίνου.

Για μικρές και παρατεταμένες δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας, είναι δύσκολο να διεξαχθούν μελέτες δεδομένου ότι δεν είναι δυνατή η παρακολούθηση ενός ανθρώπου σε όλη τη διάρκεια της ζωής του και η εκτίμηση τυχόν συνυπεύθυνων παραγόντων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βλαβερές συνέπειες. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό ότι η σχέση δόσης ακτινοβολίας και καρκινογένεσης υποστηρίζεται ότι είναι γραμμική, χωρίς να υπάρχει ουδός ασφαλείας ενώ ταυτόχρονα οι στοχευμένες επιδράσεις αυτές είναι αθροιστικές.

Κατά την έκθεση στα ισχυρά μαγνητικά πεδία της MRI, η κύρια ανησυχία που προκύπτει σχετίζεται με την ύπαρξη εμφυτευμάτων, σιδηρομαγνητικών υλικών, βηματοδοτών κ.α., ενώ οι λοιπές βιολογικές επιδράσεις των μαγνητικών πεδίων (π.χ. θερμικές, διέγερση

περιφερικών νεύρων, αρρυθμίες) δεν εγείρουν ανησυχία εφόσον τηρούνται πιστά οι προδιαγραφές ασφαλείας που έχουν θεσπιστεί για τους μαγνήτες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.

Προτείνεται:

- Οι διαγνωστικές εξετάσεις με τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας να γίνονται με φειδώ, συνυπολογίζοντας τη σχέση βιολογικές επιδράσεις - όφελος.
- Στις περιπτώσεις που είναι δυνατή η εκτέλεση διαγνωστικής εξέτασης με χρήση μη ιονίζουσας ακτινοβολίας, αυτή να προτιμάται. Βασική προϋπόθεση είναι η σωστή ενημέρωση του προσωπικού για την πήρηση κανόνων ασφαλείας και τη σωστή λήψη του ιστορικού του εξεταζόμενου.
- Η θέσπιση κανόνων ασφαλείας για το προσωπικό, με γνώμονα την αρχή της αθροιστικής επίδρασης της ιονίζουσας ακτινοβολίας.
- Η υιοθέτηση κριτηρίων ποιότητας σχετικών με την επιλογή της κατάλληλης τεχνικής, τη δόση της ακτινοβολίας αλλά και των διαγνωστικών απαιτήσεων για τη βέλτιστη απεικόνιση κάθε ανατομικής δομής (44).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Η Ακτινοβολία στη Ζωή μας. Στην έκδοση: Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων Τμήμα Επιθεώρησης Εργασίας. Λευκωσία, 2009, Γ.Τ.Π. 224/2009-1.000, σελ. 1-34.
2. Goodman TR. Ionizing Radiation Effects and Their Risk to Humans. Image Wisely, 2010, 1-4.
3. Προυκάκης Χ. Ιατρική Ακτινοφυσική. Στο: Ιατρική Φυσική, Εκδόσεις Παρισσιανού Γ. Αθήνα 1983, Τόμος Ι, σελ. 1-261.
4. Ελευθερίου Π. Στατιστική Μοντελοποίηση της έντασης του ηλεκτρικού πεδίου της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στο περιβάλλον. Η περίπτωση της πόλης της Μυτιλήνης. Πανεπιστήμιο Αιγαίου, 2005, 1-107.
5. Reiman R E. Biological Effects of Ionizing Radiation. Center for Medical Countermeasures Against Radiation, http://www.radccore.org/files/documents/CMCR_Module_3.pdf.
6. Bergoniew J, Tribondeau L. De quelques résultats de la Radiothérapie, et esai de fixation d'une technique rationnelle. Comptes Rendu des Séances de l' Académie des Sciences 1906; 143: 983-985.

7. Τσίντου Μ. Μη Στοχευμένες Βιολογικές Επιδράσεις της Ιονίζουσας Ακτινοβολίας. *HelMedica*, Τεύχος 8, Άρθρο 3, 25/5/11.
8. Biological Effects. Module 3. Open Source Radiation Safety Training. <http://web.princeton.edu/sites/ehs/orsradtraining/radiationproperties/radiationproperties.htm>.
9. Effects of Radiation on Cells Acute and Chronic Radiation Dose somatic VS Genetic Effects Possible Consequences of Radiation Dose Prenatal Radiation Exposure Comparison of Risks. Answers to Unit 4 Review Questions. http://www.jlab.org/div_dept/train/rad_guide/fund.html.
10. Koelzer W. Biologische Wirkungen ionisierender Strahlung und die Befunde von Hiroshima und Nagasaki. <http://knol.google.com/k/winfried-koelzer/biologische-wirkungen-ionisierender/23rp7>.
11. De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G et al. Ionizing Radiations in Pregnancy and Teratogenesis: A review of literature. *Reproductive Toxicology* 2005; 20(3): 323-329.
12. Howard FM, Hill JM. Drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34(9): 643-653.
13. Gordon E. Health and Environment Issues Linked to the Nuclear Fuel Chain. Section B: Health Effects. Canadian Environmental Advisory Council. http://www.ccnr.org/ceac_B.html#table.
14. Biological Effects of Ionizing Radiation <http://www.wright.edu/administration/ehs/safety/documents/BiologicalEffectsofIonizingRadiation.pdf>.
15. Brent RL. Radiation Teratogenesis. *Teratology* 1980; 21(3): 281-298.
16. Sankaunareyanan K. Ionizing Radiation and Genetic Risks. http://www.scitopics.com/ionizing_Radiation_and_Genetic_Risks.html.
17. Dose Assessment Methodologies. Annex A. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR report 2000; (1): 19-82.
18. Exposures to the public from man-made sources of radiation. Annex C. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR report 2000; (1): 157-291.
19. Exposures and Effects of the Chernobyl accident. Annex J. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR report 2000; (1): 451-566.
20. Ron E. Ionizing Radiation and Cancer Risk: Evidence from Epidemiology. *Radiation Research* 1998; 150 (5): 30-41.
21. Brennerab DJ, Dollc R, Goodheadd DT et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *PNAS* 2003; 100(24): 13761-13766.
22. Land CE, Boice J D Jr, Shore RE et al. Breast cancer risk from low-dose exposures to ionizing radiation: results of parallel analysis of three exposed populations of women. *Journal of the National Cancer Institute* 1980; 65(2): 353-376.
23. Berrington De Gonzales A, Mahesh M, Kim K.P et al. Projected Cancer Risks From Computed Tomographic Scans Performed in the United States in 2007. *Arcives of International Medicin* 2009; 169(22): 2071-2077.
24. Chinnaiyan AM, Prasad U, Shankar S et al. Combined effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and ionizing radiation in breast cancer therapy. *PNAS* 2000; 97(4): 1754-1759.
25. Preston RJ. Update on linear non-threshold dose response model and implication for diagnostic radiology procedures. *Health Physics* 2008; 95(5): 541-546.
26. Μπάνος Σ. Βιολογικές Επιδράσεις Συχνοπτήτων RF – Κινητής Τηλεφωνίας. Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας, Τμήμα Ραδιολογίας – Ακτινολογίας, 2005, 1-236.
27. Bioeffects of Static Magnetic Fields. http://www.mri-safety.com/safety_article.up?subject=229.
28. Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. International Commission on non-ionizing radiation protection: ICNIRP Guidelines. *Health Physics Society* 2009; 96(4): 504-514.
29. Formica D, Silvestri S. Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview. *Bio-Medical Engineering OnLine* 2004; 3(11).
30. Posh J.C. Basic Principles of MRI Safety. Enterprises for Continuing Education. <http://cewebsource.com/>.
31. Joseph Jr N. MRI Safety for Healthcare Personnel. Part 6. Online Radiography Continuing Education for Radiologic X ray Technologist. <http://www.ceessentials.net/article7.html>.
32. Gowland P. Safety of Fetal MRI Scanning. *Medical Radiology*, doi: 10.1007/174_2010_122.
33. Roth C. MR Safety. OutSource Inc. 1996. http://www.e-radiography.net/mrict/MR_Safety.pdf.
34. Kangarlu A and Robitaille PM L. Biological Effects and Health Implications in Magnetic Resonance Imaging. *Concepts in Magnetic Resonance* 2000; 12 (5): 321-359.
35. Schenck JF. Invited Safety of Strong, Static Magnetic Fields. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2000; (12): 2-12.

36. Shellock FG, Kanal E. *Magnetic Resonance Bioeffects, Safety, and Patient Management*. First Edition. NY: Raven Press, 1994.
37. Bioeffects of Gradient Magnetic Fields. http://www.mrisafety.com/safety_article.asp?subject=178.
38. Χονδρός Δ, Σάνδηλος Π, Στριγγάρης Κ. Βιολογικοί κίνδυνοι από την απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό. *Ελληνική Ακτινολογία* 1993; 24(2):174-181.
39. Αποστολίδης Κ, Αριτζόγλου Ν. Μαγνητικός Τομογράφος. Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας - Τμήμα Ραδιολογίας Ακτινολογίας, Μάρτιος 1995: 1-123.
40. Gilk T, Arch M. MRI Suites: Safety Outside the Bore. Sept/Oct 2006. <http://www.psqh.com/sepoct06/mrisuites.html>.
41. Hartwig V, Giovannetti G, Vanello N et al. Biological Effects and Safety in Magnetic Resonance Imaging: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2009; 6: 1778-1798.
42. Shellock F.G.; Information and Terminology. Shellock R & D Services Inc. 2011. <http://www.mrisafety.com/list.asp>.
43. Maggio C. MRI Safety Video – Cryogen Awareness and System Quench. Reference and Education Science. January 2011. http://EzineArticles.com/?expert=C._Maggio.
44. European Commission, 1997. Quality criteria for computed tomography. Working Document EUR 16262. EC, Brussels. (for CT).

Επιπτώσεις από τη χρήση σκιαγραφικών ουσιών στον ασθενή

A Ταβερναράκη

Επιμελήτρια Β', Τμήμα Αξονικού – Μαγνητικού τομογράφου Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041841

E-mail: katiatav@yahoo.com

SUMMARY

TAVERNARAKI E. Contrast material effects in patients. Contrast media used in radiology are iodine based for CT examinations and gadolinium based for MRI examinations. Iodine based contrast media can cause different types and degrees of allergic reactions, thyrotoxicosis and contrast induced nephropathy in high risk patients such as pre-existing renal insufficiency, dehydration, multiple myeloma etc. In patients with normal renal function and dialysis patients, it is safe. Initially, gadolinium based contrast media were thought to be safe and non nephrotoxic. Later on, several studies revealed that they can also be nephrotoxic at increased doses. Also, another complication after using them is systematic nephrogenic fibrosis. Gadolinium based contrast media can be safe in healthy and renal insufficiency patients if used at specific doses. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 181-185, 2012.**

Key words: iodine, contrast media, gadolinium, renal insufficiency, systemic nephrogenic fibrosis.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα σκιαγραφικά υλικά που χρησιμοποιούνται στην ακτινολογία είναι τα ιωδιούχα με την μέθοδο της αξονικής τομογραφίας και του γαδολινίου με την μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας. Οι επιπτώσεις των ιωδιούχων σκιαγραφικών υλικών είναι οι διάφορες μορφές αλλεργικών αντιδράσεων από ήπιες έως σοβαρές, η θυρεοτοξίκωση σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως σε προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση, πολλαπλούν μυέλωμα κλπ., μπορεί να προκαλέσουν νεφροπάθεια. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αιμοκαθαρόμενους ασθενείς η χορήγηση τους είναι ασφαλής. Τα σκιαγραφικά γαδολινίου, αρχικά, θεωρήθηκαν ασφαλή και μη νεφροτοξικά. Αργότερα όμως με τις διάφορες μελέτες, διαπιστώθηκε ότι και αυτά μπορεί να προκαλέσουν νεφροτοξικότητα σε υψηλές δόσεις. Επίσης, μία άλλη επιπλοκή της χρήσης τους είναι η συστηματική νεφρογενής ίνωση, η οποία εκδηλώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση χημικών ενώσεων γαδολινίου σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ασφαλής, εφόσον χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένες δόσεις. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 181-185, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: ιωδιούχο, σκιαγραφικό υλικό, γαδολίνιο, νεφρική ανεπάρκεια, συστηματική νεφρογενής ίνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση των σκιαγραφικών μέσων στις ακτινολογικές εξετάσεις ξεκίνησε το έτος 1918. Στην δεκαετία 50-60 κατασκευάστηκαν ιοντικά προϊόντα χαμηλής οσμωτικότητας. Ακολούθησαν τα μη-ιοντικά σκευάσματα που μείωσαν πολύ τη συχνότητα εμφάνισης άμμεσων αλλεργικών αντιδράσεων και αργότερα τα

ισο-οσμωτικά σκιαγραφικά υλικά που ήταν καλύτερα ανεκτά από τον οργανισμό.

Εκτός από τις διάφορες μορφές αλλεργικών αντιδράσεων, τα ιωδιούχα σκιαγραφικά υλικά, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως, σε προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση, πολλαπλούν μυέλωμα κλπ., μπορεί να προκαλέσουν νεφροπάθεια, ενώ σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι

ασφαλή. Άλλες επιπτώσεις από την χρήση τους είναι η θυρεοτοξίκωση σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και η γαλακτική οξέωση.

Με την κατασκευή των μαγνητικών τομογράφων, ως μέσο σκιαγραφικού υλικού στις διάφορες εξετάσεις χρησιμοποιήθηκε το γαδολίνιο. Η εφαρμογή του αρχικά θεωρήθηκε ασφαλής και μη-νεφροτοξική σε σύγκριση με την ανάλογη ποσότητα ιωδιούχων σκευασμάτων. Αργότερα όμως, βρέθηκε ότι και αυτό είναι νεφροτοξικό σε μεγάλες δόσεις. Μάλιστα, η Ευρωπαϊκή ένωση ουροποιογεννητικής ακτινολογίας θεωρεί ότι τα σκιαγραφικά γαδολινίου είναι πιο νεφροτοξικά σε σχέση με ανάλογη ποσότητα ιωδιούχων και τα πρώτα δεν θα πρέπει να αντικαθιστούνται από τα δεύτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Μία άλλη αναφερόμενη επιπλοκή της χρήσης των σκευασμάτων γαδολινίου είναι η συστηματική νεφρογενής ίνωση, η οποία εκδηλώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Χαρακτηρίζεται από υπέρχρωση δέρματος κάτω άκρων, που μπορεί να επεκταθεί στον κορμό και μείωση της κινητικότητας των αρθρώσεων. Εκδηλώνεται και σε άλλα όργανα όπως στους πνεύμονες, μυοκάρδιο και στους σκελετικούς μύες. Γι' αυτό και ονομάζεται <<συστηματική νεφρογενής ίνωση>>.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΓΑΔΟΛΙΝΙΟΥ

Οι βιοχημικές ιδιότητες του γαδολινίου το καθιστούν εξαιρετικά χρήσιμο σαν σκιαγραφικό υλικό στη μαγνητική τομογραφία ώστε να απεικονισθούν καλύτερα ορισμένα όργανα και ιστοί. Η ελεύθερη του μορφή (Gd³⁺) είναι πολύ τοξική και έχει αποδειχθεί ότι εναποτίθεται στους διάφορους ιστούς και αποφράσει τη δίοδο των ιόντων ασβεστίου εντός των μυικών και νευρικών κυττάρων (1). Για να αποφευχθεί αυτό, το δεσμεύουμε με μη τοξικές ουσίες όπως μακροκυκλικά μόρια ή γραμμοειδή μόρια (2). Αυτά, αυξάνουν την νεφρική απέκκριση του γαδολινίου κατά 500 φορές σε σύγκριση με την ελεύθερη μορφή του (3,4). Γενικά, τα μακροκυκλικά μόρια όπως το gadoterate meglumine ή το gadoteridol είναι πιο σταθερά από τα γραμμοειδή. Τα μη ιοντικά σκιαγραφικά είναι λιγότερο σταθερά από τα ιοντικά (5).

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, περίπου το 98% του γαδολινίου απεκκρίνεται εντός 24 ωρών με τα ούρα, και το υπόλοιπο με τα κόπρανα (6). Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες αναφέρονται στην ασφαλή χρήση σκιαγραφικών υλικών σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (7-10). Σε μία αναδρομική μελέτη, στην οποία εξετάζονται τα

αποτελέσματα των σκιαγραφικών υλικών γαδολινίου σε υγιείς, παρατηρήθηκε ότι κανένας δεν εκδήλωσε νεφροπάθεια από τη χρήση τους. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι τα σκιαγραφικά γαδολινίου είναι ασφαλή και ανεκτά από τους ασθενείς (11). Σε άλλη μελέτη, η τιμή της κρεατινίνης συγκρίθηκε πριν και μετά τη χρήση ιωδιούχων σκιαγραφικών καθώς και σκιαγραφικών γαδολινίου σε διάστημα εντός 6 μηνών. Η τιμή δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία στους οποίους χορηγήθηκε γαδολίνιο σε αντίθεση με όσους χορηγήθηκε ιωδιούχο σκιαγραφικό υλικό, στους οποίους η συχνότητα νεφροπάθειας από τη χρήση τους ήταν 2.6%(12). Τέλος, από τις αναφορές φαίνεται ότι ως σκιαγραφικό υλικό είναι καλά ανεκτό και δεν προκαλεί νεφροπάθεια σε υγιείς και είναι ασφαλές σε δόσεις 0.1mmol/kg (1).

Σε ασθενείς με μετρίως (creatinine clearance 30-60ml/min) ή σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (clearance 15-30ml/min), η απέκκριση του γαδολινίου είναι παρατεταμένη (1). Στην βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά από χρήση δόσης 0.1-0.44mmol/kg σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (13-15). Το γαδολίνιο μπορεί να προκαλέσει νεφροτοξικότητα είτε άμεσα κυτταροτοξικά στα νεφρικά σωληνάρια είτε λόγω παράτασης της ημίσειας ζωής του(16). Επίσης, η ελεύθερη μορφή (Gd³⁺) μπορεί να εκκληθεί όταν υπάρχει υψηλή συγκέντρωση ανταγωνιστικών κατιόντων όπως σίδηρος ή ψευδάργυρος (17). Βάση μίας μελέτης, σε προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα για να μειωθεί ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας και οι δόσεις θα πρέπει να είναι <0.4mmol/kg (1). Σε άλλη μελέτη δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας μετά από έγχυση δόσης 0.1mmol/kg σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκαθαρόμενους (18). Στην προαναφερόμενη μελέτη κανείς από τους ασθενείς δεν είχε σακχαρώδη διαβήτη ή λάμβανε άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. Τέλος, άλλη μελέτη συμπέρανε ότι τα σκιαγραφικά γαδολινίου είναι ασφαλή σε υγιείς σε δόσεις 0.1mmol/kg και η νεφρική λειτουργία μπορεί να διαταραχθεί μετά από ενδοαρτηριακή χορήγηση δόσης >0.2mmol/kg σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (creatinine clearance <60ml/min/1.73m²), που συνήθως συνοδεύεται από διαβήτη ή υπέρταση (1).

Μία άλλη επιπλοκή από τη χρήση σκιαγραφικών γαδολινίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, κυρίως με GFR <30ml/min/1.73m², είναι η νεφρογενής συστηματική ίνωση. Το πρώτο περιστατικό εμφανίστηκε

το 1997 και αρχικά περιγράφηκε το 2000 σε μία σειρά 14 αιμοκαθαρόμενων ασθενών (19). Ως μηχανισμός δράσης θεωρείται η απελευθέρωση κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων από μακροφάγα που φαγοκυτταρώνουν το ελεύθερο γαδολίνιο (20). Σε μία πρόσφατη μελέτη φαίνεται πως εκτός από το ελεύθερο γαδολίνιο και η δεσμευμένη του μορφή ενεργοποιεί τους ινοβλάστες (20). Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από πάχυνση των ινών του κολλαγόνου και από εναπόθεση βλέννης καθώς και από την παρουσία προκολλαγόνου τύπου I/ CD34+/ CD45RO+ ή και κυττάρων CD68+/factor XIIIa+ (21).

Ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων ποικίλει από <10 ημέρες έως 68 μήνες, συχνότερα δε εντός 2 μηνών από την έκθεση (22,23). Επίσης, πολλοί ερευνητές προτείνουν ότι μεγαλύτερη αθροιστική δόση, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (24). Σε άλλη μελέτη προτείνουν ότι ο όγκος και η δόση που χορηγήθηκε πιο κοντά από την έναρξη των συμπτωμάτων σχετίζεται περισσότερο από ότι ο αθροιστικός όγκος και οι δόσεις σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (21).

Χαρακτηριστικά εκδηλώνεται με εκσεσημασμένη πάχυνση και σκλήρυνση του δέρματος, υπέρχρωση και σχηματισμός πλακών, βλατίδων και οζιδίων και εικόνα δίκην φλοιού πορτοκαλιού. Ξεκινάει στα κάτω άκρα και επεκτείνεται στον κορμό (21). Προσβάλλονται και άλλα όργανα όπως οι πνεύμονες, ο υπεζωκότας, το περικάρδιο, το μυοκάρδιο, το διάφραγμα, οι νεφροί, όρχεις και οι σκελετικοί μύες (24). Η δερματική εκδήλωση συνδέεται με 3-5 φορές αύξηση του κινδύνου θανάτου (25). Ο θάνατος συνήθως οφείλεται σε επιπλοκές λόγω του περιορισμού κινητικότητας ή λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Συμπερασματικά, η χρήση χημικών ενώσεων γαδολινίου σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ασφαλής, εφόσον χρησιμοποιούνται δόσεις έως 0.1mmol/kg. Η νεφρογενής συστηματική ίνωση αναπτύσσεται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία κατόπιν εκθέσεως σε γαδολίνιο κατά δόσο-και χρονο-εξαρτώμενο τρόπο. Εκτός από την ελεύθερη μορφή του γαδολινίου, οι διάφορες άλλες δεσμευμένες μορφές μπορούν επίσης να προκαλέσουν ινοβλαστική αντίδραση και επομένως συστηματική νεφρογενή ίνωση.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΙΩΔΙΟΥΧΩΝ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά υλικά μπορεί να προ-

καλέσουν ήπιες έως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως έμετο, εξανθήματα, λαρυγγικό οίδημα, βρογχόσπασμο κ.λ.π. Σε ασθενείς που εκδήλωσαν μέτρια ή σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη λήψη ιωδιούχου σκιαγραφικού συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιισταμινικών και κορτικοστεροειδών (26,27).

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά υλικά μπορεί να προκαλέσουν νεφροπάθεια είτε μέσω αιμοδυναμικών αλλαγών στους νεφρούς (αρχικά αγγειοδιαστολή και στη συνέχεια αγγειοσύσπαση) είτε μέσω άμεσης τοξικότητας στα νεφρικά σωληνάκια (28). Χαρακτηρίζεται από αύξηση της τιμής της κρεατινίνης >25% και εμφανίζεται σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, διαβητική νεφροπάθεια, αφυδάτωση, χορήγηση μεγάλης δόσης σκιαγραφικών υλικών ή επανειλημμένες δόσεις, πολλαπλούν μύελωμα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (29). Σε αυτούς τους ασθενείς, για να αποφευχθεί η νεφροπάθεια από τη χρήση σκιαγραφικού υλικού συνιστάται η ενυδάτωση του ασθενούς πριν και μετά την εξέταση, η λήψη προφυλακτικών φαρμάκων όπως της ασετυλοκυστεΐνης πριν την εξέταση και η διακοπή άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων που μπορεί να λαμβάνει ο ασθενής όπως μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (30,31). Επίσης, συνιστάται η χορήγηση δόσης σκιαγραφικού υλικού με βάση τον κανόνα 5ml/kg σωματικού βάρους (max. 300ml)/ κρεατινίνη ορού σε mg/dl (32). Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού <1.5mg/dl) και σε αιμοκαθαρόμενους είναι ασφαλή.

Μία άλλη επίπτωση από τη λήψη ιωδιούχων σκιαγραφικών υλικών είναι η γαλακτική οξέωση σε ασθενείς που λαμβάνουν Metformin (όπως Glucophage). Συνήθως προτείνεται ο έλεγχος με άλλη απεικονιστική μέθοδο. Εάν η εξέταση με ιωδιούχο σκιαγραφικό υλικό είναι απαραίτητη, οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής ακτινολογικής εταιρείας ουροποιογεννητικού είναι η διακοπή του φαρμάκου για 48 ώρες πριν και μετά την εξέταση σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και μετά σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε εξέταση σε επείγουσα βάση, ο ασθενής ενυδατώνεται και το φάρμακο διακόπτεται πριν την εξέταση (33).

Τέλος, μία άλλη επίπτωση είναι η θυρεοτοξίκωση λόγω λήψης ιωδίου, σε ασθενείς με νόσο Graves ή σε ασθενείς με θυρεοειδική αυτονομία (29).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ledneva E, Svetlana K, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 2009;250(3):618-628.
2. Port M, Idee JM, Medina C, Robin C, et al. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Biometals* 2008;21(4):469-490.
3. Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magn Reson Imaging* 1990;8(4):467-481.
4. Chang CA. Magnetic resonance imaging contrast agents: design and physiochemical properties of gadodiamide. *Invest Radiol* 1993;28(suppl1):S21-27.
5. Morcos SK. Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability. *Eur J Radiol* 2008;66(2):175-179.
6. Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R, et al. Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. *Invest Radiol* 1999;34(7):443-448.
7. Niendorf HP, Alhassan A, Geens VR, et al. Safety review of gadopentetate dimeglumine: extended clinical experience after more than five million applications. *Invest Radiol* 1994;29(suppl2):S179-182.
8. Niendorf HP, Hausteijn J, Louton T, et al. Safety and tolerance after intravenous administration of 0.3 mmol/kg Gd-DTPA: results of randomized, controlled clinical trial. *Invest Radiol* 1991;26(suppl1):S221-S223;discussion S232-S235.
9. Goldstein HA, Kashanian FK, Blumetti RF, et al. Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in US clinical trials. *Radiology* 1990;174(1):17-23.
10. Niendorf HP, Hausteijn J, Cornelius I, et al. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med* 1991;22(2):222-228.
11. Li A, Wong CS, Wong MK, et al. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006;79(941):368-371.
12. Zhang HL, Ersoy H, Prince MR. Effects of gadopentetate dimeglumine and gadodiamide on serum calcium, magnesium and creatinine measurements. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(3):383-387.
13. Hoffman U, Fischereder M, Reil A, et al. Renal effects of gadopentetate dimeglumine in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Med Res* 2005;10(4):149-154.
14. Akgun H, Gonluen G, Cartwright J Jr, et al. Are gadolinium based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(9):1354-1357.
15. Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Eur Radiol* 2004;14(9):1654-1656.
16. Berg KJ, Lundby B, Reinton V, et al. Gadodiamide in renal transplant patients: effects on renal function and usefulness as a glomerular filtration rate marker. *Nephron* 1996;72(2):212-217.
17. Idee JM, Port M, Raynal I, et al. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(6):563-576.
18. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998;5(7):491-502.
19. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal dialysis patients (letter). *Lancet* 2000;356:1000-1001.
20. Edward M, Quinn J, Burden A, et al. Effects of different classes of gadolinium-based contrast agents on control and nephrogenic systemic fibrosis-derived fibroblast proliferation. *Radiology* 2010;256(3):735-743.
21. Abujudeh H, Kaewlai R, Kagan A, et al. Nephrogenic systemic fibrosis after Gadopentetate Dimeglumine exposure: case series of 36 patients. *Radiology* 2009;253(1):81-89.
22. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-157.
23. Kallen AJ, Jhung MA, Cheng S, et al. Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: a case-control study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:966-975.
24. Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermopathy/ nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005;46:754-9.
25. Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, et al. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum* 2007;56:3433-41.
26. Freed KS, Leder RA, Alexander C, et al. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *AJR* 2001;176:1389-1392.

27. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:867-872.
28. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of relative nephrotoxicity of high and low osmolarity iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-178.
29. Prokop M, Van der Molen AJ. "Patient preparation and contrast media application" at Prokop M, Galanski M. *Computed Tomography of the body*. Thieme 2003.
30. Huber W, Ilgmann K, Page M, et al. Effect of theophylline on contrast material induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002;223:772-779.
31. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:3-9.
32. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649-652.
33. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast Media safety committee of European Society Urogenital radiology (ESUR). Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 2001;11:1720-1728.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

Δρ. Ι Ε Δατσέρης

Συντονιστής Διευθυντής του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής και PETCT, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.:2132041365

E-mail: nuclearmed@evaggelismos-hosp.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πυρηνική Ιατρική διαμορφώθηκε και εξελίχθηκε ως Ιατρική Ειδικότητα σε παράλληλες οδούς με την Ενδοκρινολογία και ειδικά με τη μελέτη νεοπλασιών των ενδοκρινών αδένων, που έχει καταλήξει σε διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους ευρείας αποδοχής και αποτελεσματικότητας και συνεχίζεται αδιάκοπα.

Αρχή, βάση και καθιερωμένη κλινική πρακτική έξι πλέον δεκαετίες αυτής της επιστημονικής συνεργασίας είναι τα ραδιοϊσότοπα του Ιωδίου και ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς. Βασίζεται στη μοναδική μοριακή βιοχημική διεργασία της οργανοποίησης του ιωδίου για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Αξιοποιείται η πρόσληψη από τον υγιή ιστό ή τον διαφοροποιημένο όγκο του Ιωδίου-123 ή του Ιωδίου-131 και επιτυγχάνεται η απεικόνισή τους, μέσω της εκπομπής ανιχνεύσιμης από τη γ-Camera φωτονιακής (γ) ακτινοβολίας. Η ισχυρή γ-ακτινοβολία και η β ακτινοβολία που εκπέμπονται από το I-131 δίδουν τη δυνατότητα στοχευμένης θεραπείας. Τα ισότοπα του ιωδίου χρησιμοποιούνται, λοιπόν, ως διαγνωστικά ραδιοφάρμακα (ιχνηθέτες) και ως θεραπευτικά ραδιοφάρμακα.

Οι θεμελιώδεις αρχές: της εύρεσης μιας δραστικής ουσίας που συμμετέχει σε κάποια φυσιολογική ή παθολογική διεργασία του ενδοκρινικού συστήματος και η επισήμανσή της με ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν ακτινοβολία με χαρακτηριστικά κατάλληλα για απει-

κόνιση ή θεραπεία έχουν βρει επιτυχείς εφαρμογές σε αρκετές περιπτώσεις.

Χαρακτηριστικές περιπτώσεις από τη φαρμακολογική πλευρά είναι η Ιωδο-νορ-χοληστερόλη που αξιοποιεί την ιδιότητα υποστρώματος της χοληστερόλης στη σύνθεση των φλοιϊκών επινεφριδιακών ορμονών, η χημική προσέγγιση της βενζυλ-γουανιδίνης προς την νορ-επινεφρίνη, η παγίδευση των ισονιτριλίων στα μιτοχόνδρια, η σύνδεση ολιγοπεπτιδίων αναλόγων της σωματοστατίνης με τους μεμβρανικούς υποδοχείς αυτής, ακόμη και η παρακολούθηση της δράσης αυθεντικών νευροπεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών.

Στην απεικόνιση έχουμε πλέον δύο τεχνολογίες ανίχνευσης και καταγραφής. Την απλή φωτονιακή (Single Photon Emission Computerized Tomography, SPECT) και την ποζιτρονική (Positron Emission Tomography, PET). Για την πρώτη ως κατάλληλα ραδιοϊσότοπα έχουν χρησιμοποιηθεί για επισήμανση το Τεχνήτιο-99m, το Ίνδιο-111, και τα Ιώδια 123 και 131. Για τη δεύτερη ο Άνθρακας-11, το Φθόριο-18, το Γάλλιο-68. Τέλος, ακτινοβολία κατάλληλη για επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος, χωρίς σημαντικές ακτινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκπέμπουν το Ιώδιο-131, το Ίνδιο-111, το Ύτριο-90, το Λουτέσιο-177 και είναι τα ραδιοϊσότοπα επιλογής να επισημάνουν τις επιλεγόμενες δραστικές ουσίες. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 186, 2012.**

Ο ρόλος της Πυρηνικής Ιατρικής στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους

Ε Σκούρα

Επικουρική Ιατρός, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 694643924

E-mail: lskoura@yahoo.gr

Η εργασία υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο περιοδικό "Hospital Chronicles"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αποτελούν μια ετερογενή ομάδα όγκων που προέρχονται από εμβρυϊκά κύτταρα, τα οποία έχουν ορισμένες κοινές ιδιότητες. Σε αυτούς περιλαμβάνονται κυρίως: οι γαστρεντεροπαγκρεατικοί όγκοι-νεοπλασμάτα των ησιδίων του παγκρέατος και καρκινοειδείς όγκοι-, φαιοχρωμοκύτωμα, παραγαγγλίωμα, μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς (ΜΚΘ), μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (SCLC), αδενώματα της υπόφυσης και καρκίνωμα από κύτταρα Merkel του δέρματος. Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται στην Πυρηνική Ιατρική για τον εντοπισμό των νευροενδοκρινών όγκων με τις σπινθηρογραφικές μεθόδους απλής εκπομπής φωτονίων (SPET) είναι κυρίως το MIBG (metaiodobenzyl guanidine) επισημασμένο είτε με ^{131}I είτε με ^{123}I και το Octreoscan (111In-pentetreotide). Στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) χρησιμοποιούνται κυρίως η 18-φθοριοδεσόξυγλυκόζη (^{18}F FDG), το γάλλιο-68 (^{68}Ga)-DOTATATE ή DOTATOC, η 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP) και η διυδρόξυ φαινυλαλανίνη (L-DOPA), επισημασμένες με ^{11}C ή ^{18}F . Ειδικότερα, στην ανίχνευση και σταδιοποίηση των γαστρεντεροπαγκρεατικών όγκων το Octreoscan αποτελεί πρώτης γραμμής απεικονιστική μέθοδο λόγω της υψηλής του ευαισθησίας. Το σπινθηρογράφημα με $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ - MIBG χρησιμοποιείται τόσο για τους επινεφριδιακούς όγκους (φαιοχρωμοκύτωμα) όσο και για τους εξωεπινεφριδιακούς (παραγαγγλίωματα) και βοηθά στη σταδιοποίηση της νόσου ενώ είναι ιδιαίτερος χρήσιμο στην ανίχνευση εξωεπινεφριδιακών μεταστάσεων και υποτροπών, με ειδικότητα κοντά στο 100%. Στα παραγαγγλίωματα η απεικόνιση με Octreoscan έχει ευαισθησία ανώτερη του MIBG ενώ είναι υψηλότερη κυρίως για παραγαγγλίωματα κεφαλής και τραχήλου. Στους ανώτερω όγκους το ^{18}F FDG-PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματική μέθοδος στον εντοπισμό και την ανίχνευση μεταστάσεων μη ανιχνεύσιμων με άλλες μεθόδους. Άλλα PET ραδιοφάρμακα, όπως η ^{11}C -5-HTP και η ^{18}F ή ^{11}C -L-DOPA φαίνεται να είναι περισσότερο υποσχόμενα. Στο νευροβλάστωμα το σπινθηρογράφημα με $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ - MIBG σε συνδυασμό με έλεγχο των μεταβολιτών των κατεχολαμινών στα ούρα είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης ανίχνευσης του όγκου. Στην ανίχνευση του SCLC και των όγκων της υπόφυσης το Octreoscan έχει υψηλή ευαισθησία, αντίθετα στον ΜΚΘ και το Octreoscan και το $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ - MIBG δεν έχουν ικανοποιητική ευαισθησία ενώ μελέτες γίνονται για το ρόλο της ^{18}F FDG-PET και άλλων PET ραδιοφαρμάκων, κυρίως του ^{68}Ga -DOTATATE ή DOTATOC. Οι δύο κύριοι προαναφερθέντες παράγοντες (MIBG και Octreotide) μπορούν να χρησιμοποιηθούν και θεραπευτικά αντικαθιστώντας το ^{123}I με το ^{131}I και συχνά το 111In με ^{90}Y ή ^{177}Lu . Έτσι, το MIBG μας προσφέρει τη δυνατότητα να επιλέγουμε ασθενείς για θεραπεία με ^{131}I -MIBG, βασιζόμενοι στην πρόσληψή του από τα κύτταρα. Από την άλλη, η χαρτογράφηση της παρουσίας πεπτιδικών υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη με το Octreoscan αποτελεί μια απλή μέθοδο για την επιλογή των ασθενών που θα λάβουν θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης επισημασμένα με ραδιονουκλίδια, όπως είναι το 111In-Ινδιο, το ^{177}Lu -Λουτέσιο και το ^{90}Y -Υττριο. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 187, 2012.**

Λέξεις ευρετηρίου: νευροενδοκρινείς όγκοι, 111In-pentetreotide (Octreoscan), metaiodobenzyl guanidine (MIBG), ποζιτρονική τομογραφία (PET)

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ- ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σ Σαριδάκης

Αιματολόγος, Διευθυντής Τμήμα Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ.: 2132041902

E-mail: stelios.saridakis@hotmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάπτυξη πολύπλοκων χειρουργικών τεχνικών για την θεραπεία μεγάλου αριθμού νοσημάτων έχει αυξήσει σημαντικά την ζήτηση ετερόλογου αίματος. Περίπου το 50% των μεταγγιζόμενων μονάδων αίματος στα νοσοκομεία, χρησιμοποιείται για χειρουργικούς ασθενείς, το 60% δε όλων των μεταγγίσεων χορηγούνται σε ασθενείς μεγαλύτερους των 65 ετών, μια ηλικιακή ομάδα για την οποία η αλτρουστική αιμοδότηση είναι πολλές φορές μειωμένη (1,2). Συνεπώς η ζήτηση ετερόλογου αίματος πολλές φορές υπερβαίνει την προσφορά.

Ως γενικό κανόνα μπορεί κανείς να πει ότι η μετάγγιση ετερόλογου αίματος, αποτελεί ασφαλή θεραπευτική επιλογή στις αναπτυγμένες χώρες, διότι τα κριτήρια επιλογής του αιμοδότη είναι πολύ αυστηρά και ο αναλυτικός έλεγχος του αίματος με ορολογικές και μοριακές τεχνικές έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση των μεταδιδόμενων με την μετάγγιση λοιμώξεων. Παρ' όλα τα διαχειριστικά λάθη και η χορήγηση λάθος αίματος είναι ακόμα συχνά (3). Γι' αυτό μεταγγισιακά πρωτόκολλα με ελεύθερες μεταγγίσεις (προ-μετάγγισης Hb > 9-10gr/dl) πρέπει να αποφεύγονται, αυτό θα μειώσει περαιτέρω τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεως αλλά και άλλες σημαντικές επιπλοκές της μετάγγισης όπως πυρετικές, αλλεργικές ή αιμολυτικές αντιδράσεις, GVHD, μεταβολικές διαταραχές, TRALI και ανοσοτροποποίηση από μετάγγιση (4). Υπάρχουν εκτεταμένες μελέτες σε χειρουργικούς ασθενείς που δείχνουν συσχέτιση της περιεγχειρητικής μετάγγισης με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης.

Η ανησυχία για τις παρενέργειες της μετάγγισης έχουν επιφέρει αλλαγή στην πρακτική της περιεγχειρητικής μετάγγισης και αναζήτηση εναλλακτικών

τρόπων αντιμετώπισης της αναιμίας και της περιεγχειρητικής αιμορραγίας όπως αυτόλογη προκατάθεση αίματος, διεγχειρητική αιμοαραίωση, διεγχειρητική συλλογή αίματος, χορήγηση ερυθροποιητίνης, αντινωδολυτικών φαρμάκων και ανασυνδυασμένο ενεργοποιημένο παράγοντα FVII (5,6,7).

Επιβάλλεται λεπτομερής προεγχειρητική εκτίμηση ώστε για κάθε ασθενή να εκτιμηθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος και να προβλεφθούν οι μεταγγισιακές ανάγκες ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης.

Εκτός από τις προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις μεγάλη αιμορραγία και συνεπώς ανάγκη μεταγγίσεων αποτελεί και το οξύ τραύμα. Οι διαφορές μεταξύ αυτών καθορίζουν και τον τρόπο αντιμετώπισης. Στο οξύ τραύμα ο τραυματισμός των ιστών δεν είναι ελεγχόμενος ενώ στην προγραμματισμένη επέμβαση ακολουθεί συγκεκριμένους κανόνες. Στην περίπτωση του τραύματος ο ασθενής είναι συνήθως υποογκαιμικός και με υποθερμία όταν φθάνει στο νοσοκομείο. Στο προγραμματισμένο χειρουργείο προϋπάρχει εργαστηριακός έλεγχος, οι διαταραχές του μηχανισμού πήξεως είναι συνήθως ήπιες και πιο εύκολα αντιμετωπίσιμες με βάση τον εργαστηριακό έλεγχο και υπάρχει άμεση δυνατότητα μετάγγισης. Στο τραύμα αντίθετα οι αιμοστατικές διαταραχές είναι συνηθέστατα σοβαρότερες πιο πολύπλοκες και όχι εύκολα αντιμετωπίσιμες καθ' ότι δεν υπάρχει εργαστηριακός έλεγχος που θα κατευθύνει τον τρόπο αντιμετώπισης που συνήθως είναι εμπειρικός και συνίσταται στην διόρθωση της υποθερμίας, αναιμίας και της υποξίας των ιστών (8). **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 188-189, 2012.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stanworth SJ, Cockburn HA, Boralessa H, Contreras M: Which groups of patients are transfused? A study of red cell usage in London and Southeast England. *Vox Sang* 2002, 83: 352-357.
2. Wallis JP, Wells AW, Chapman CE: Changing indications for red cell transfusions from 2000 to 2004 in the North of England. *Transfus Med* 2006, 16: 411-417.
3. Serious Hazards of Transfusion Steering Group: Annual Report 2006 at http://www.shotuk.org/SHOT_report_2006.pdf.
4. Klein HG, Spahn DR, Carson GL: Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007, 370: 415-426.
5. Samama CM: Prothrombin complex concentrates: A brief review. *Eur J Anaesth* 2008, 25: 784-789.
6. Bollinger D, Görlinger K, Tanaka K: Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010, 113(5): 1205-1219.
7. Ozier Y, Schlumberger S: Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J Anest* 2006, 53(6): S21-S29.
8. Spinella PC, Holcomb JB: Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev.* 2009, 23: 231-240.

Στρατηγικές περιορισμού των μεταγγίσεων- Αντιμετώπιση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας

Κ Π Σωτηρίου¹, Α. Σταθόπουλος²

¹Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β', ²Έπικουρικός Επιμελητής
Αναισθησιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Κ. Π. Σωτηρίου

Τηλ: 6974-913580

E-mail: konstantinasotirioy5@hotmail.com

SUMMARY

SOTIRIOY K., STATHOPOULOS A. Strategies for reducing blood transfusions and management of perioperative bleeding. Both major surgery and trauma are often associated with coagulation defects, due to a number of factors, including loss, consumption, inhibition and dilution of all coagulation factors as well as activation of fibrinolysis. Despite the differences in pathophysiology, coagulopathy in trauma and major surgery often leads to a common end-point which is uncontrolled micro-vascular bleeding. Blood salvaging techniques as well as the use of various pharmacological agents have been established in clinical practice, in order to minimize morbidity and mortality associated with massive transfusions. However, more clinical trials, education of health providers and development of institutional protocols and guidelines are essential to achieve this goal. **Nosokomiaka Chronika, 74, Supplement A', 190-197, 2012.**

Key words: coagulopathy, pharmacological management, blood salvaging

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι χειρουργικές επεμβάσεις και το τραύμα πολύ συχνά συνοδεύονται από σημαντικές διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού, οι οποίες περιλαμβάνουν την απώλεια, κατανάλωση, ενδογενή απενεργοποίηση και αραιώση των παραγόντων πήξης καθώς και την αυξημένη διάσπαση των θρόμβων (ινωδόλυση). Παρά τις διαφορές στα αίτια και στην παθοφυσιολογία, οι δύο αυτές καταστάσεις καταλήγουν σε ένα κοινό σημείο, το οποίο είναι η ανεξέλεγκτη μικροαγγειακή αιμορραγία. Οι μεταγγίσεις αίματος και των παραγώγων του, αποδεδειγμένα συνδέονται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα σε όλους τους χειρουργικούς ασθενείς, και ο περιορισμός τους έχει και εξακολουθεί να αποτελεί πεδίο εκτεταμένης έρευνας. Η εφαρμογή πρακτικών περιορισμού των μεταγγίσεων και η φαρμακευτική αντιμετώπιση της μικροαγγειακής αιμορραγίας είναι οι πλέον αποτελεσματικοί τρόποι προς αυτήν την κατεύθυνση. Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις σε αυτούς τους τομείς είναι πολλές και σημαντικές, ωστόσο επισημαίνεται έντονα η ανάγκη για συνέχεια στην έρευνα, εκπαίδευση όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων καθώς και η κατάρτιση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων και κατευθυντήριων οδηγιών για την αιμοθεραπεία και την αντιμετώπιση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 74, Συμπληρωματικό τεύχος Α', 190-197, 2012.**

Λέξεις ευρητηρίου: περιορισμός μεταγγίσεων, περιεγχειρητική αιμορραγία, φαρμακευτική αντιμετώπιση αιμορραγίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαδικασία της αιμόστασης στηρίζεται σε έναν περίπλοκο μηχανισμό ο οποίος περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση του αγγειακού τοιχώματος, των αιμοπε-

ταλίων και των παραγόντων πήξεως. Η δημιουργία του σταθερού αιμοστατικού θρόμβου, ξεκινά με την έκθεση του τοιχωματικού κολλαγόνου που προκαλεί την ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων και, με την απελευθέρωση πλήθους παραγόντων

από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με κυρίαρχο τον ιστικό παράγοντα (tissue factor - TF), ο οποίος αποτελεί το σημείο εκκίνησης του πήκτικού μηχανισμού (coagulation pathway). Τα αιμοπετάλια αφενός με μηχανικό τρόπο δημιουργούν έναν ασθενή θρόμβο στο σημείο της βλάβης, αφετέρου με την ενεργοποίησή τους παρέχουν την επιφάνεια πάνω στην οποία θα λάβουν χώρα πολλές από τις αντιδράσεις, που εμπλέκονται στο μηχανισμό της πήξης. Ο ρόλος των πρωτεϊνών της πήξης παραδοσιακά περιγράφεται σε δύο διακριτές οδούς, ενδογενή και εξωγενή, οι οποίες καταλήγουν σε μία κοινή οδό, με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό θρομβίνης, τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική και τη σταθεροποίηση του αιμοπεταλιακού θρόμβου. Παράλληλα, η ύπαρξη διαφόρων προστατευτικών μηχανισμών, με σημαντικότερο αυτόν της ινωδολυσης, διασφαλίζουν την αποφυγή της ανεξέλεγκτης δημιουργίας και επέκτασης των θρόμβων μέσα στα αγγεία, η οποία θα οδηγούσε στην απόφραξή τους.

Η λύση της αγγειακής ακεραιότητας, που προκαλείται από το τραύμα ή τη χειρουργική επέμβαση, καταλήγει σε αιμορραγία, η οποία συχνά είναι ιδιαίτερα εκτεταμένη. Οι εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις στο σύνολό τους αποτελούν τη συνηθέστερη αιτία μαζικής αιμορραγίας (δηλαδή απώλειας πάνω από το 20% του κυκλοφορούντος όγκου του αίματος), με τις καρδιαγγειακές, ορθοπαιδικές

και ηπατικές / μεταμοσχεύσεις να συνδέονται ιδιαίτερα ισχυρά με σημαντικές διεγχειρητικές απώλειες (1).

Η αντικατάσταση του όγκου με κρυσταλλοειδή ή/και κολλοειδή διαλύματα συνήθως είναι το πρώτο μέτρο για τη σταθεροποίηση της συστηματικής κυκλοφορίας. Όταν η αιμορραγία θεωρείται σοβαρή (συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης < 6 - 10 g/dL), η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αποτελεί τη λύση για τη διατήρηση της ιστικής οξυγόνωσης. Αν και στη βιβλιογραφία αναφέρεται πληθώρα διαφορετικών ορισμών, γενικά η μετάγγιση δέκα ή περισσότερων μονάδων ερυθροκυττάρων μέσα σε 24 ώρες θεωρείται μαζική για τους ενήλικες ασθενείς (2).

Οι διαφορές που υφίστανται στην αρχική παθοφυσιολογία των διαταραχών της πήξης μεταξύ του τραύματος και της μείζονος χειρουργικής επέμβασης, αποδίδονται, μεταξύ άλλων, στο μηχανισμό της αγγειακής βλάβης, την έκταση της αιμορραγίας, το είδος των χορηγούμενων υγρών και την προφυλακτική χορήγηση αντι-ινωδολυτικής θεραπείας. Ωστόσο, με τις συμβατικές εργαστηριακές μεθόδους, οι αιμοστατικές διαταραχές, που δημιουργούνται μετά από μαζική

μετάγγιση, εξαιτίας τραύματος ή μείζονος χειρουργικής επέμβασης, συχνά δε μπορούν να διακριθούν. Σε αντίθεση με τις συγγενείς, οι διαταραχές πήξης στο τραύμα ή στο χειρουργείο είναι πολυπαραγοντικής φύσεως. Κάθε στοιχείο του αιμοστατικού μηχανισμού, συμπεριλαμβανομένων των προπηκτικών, αντιπηκτικών, ινωδολυτικών και αντι-ινωδολυτικών πρωτεϊνών, παρουσιάζει διαφορετικού βαθμού διαταραχή.

Παρά την πληθώρα ερευνών σχετικά με τις αιμοστατικές διαταραχές μετά από μαζική μετάγγιση και αιμοαραιώση, ο ακριβής μηχανισμός τους δεν έχει ακριβώς διευκρινιστεί (2). Η ύπαρξή τους όμως είναι αδιαμφισβήτητη και, το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τις γνωστές πλέον ανεπιθύμητες ενέργειες της μεταγγισιοθεραπείας, την ολοένα και αυξανόμενη δυσκολία ανεύρεσης αίματος και παραγώγων καθώς και τα θέματα κόστους, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη περιορισμού των μεταγγίσεων. Η χρήση τεχνικών με σκοπό τη μείωση ή την αποφυγή της μετάγγισης με αλλογενές αίμα και παράγωγα αποτελεί πλέον συνήθη τακτική τόσο για τους αναισθησιολόγους, όσο και για κάθε εμπλεκόμενο στο χειρισμό των χειρουργικών ασθενών. Παράλληλα, η ανάπτυξη και κυκλοφορία ενός αριθμού φαρμακευτικών παραγόντων, δίνουν τη δυνατότητα πιο αποτελεσματικής και ασφαλούς αντιμετώπισης των ασθενών με επίκτητες διαταραχές της αιμόστασης.

A. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ - ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

1. Εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας

Λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης, αιμορραγικών συμβαμάτων, γνωστών διαταραχών / νόσων του μηχανισμού της αιμόστασης ή λήψης φαρμάκων που τον επηρεάζουν (αντιπηκτικά, αντισταμοπεταλιακά κλπ) πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος της πήξης (γενική αίματος - αριθμός αιμοπεταλίων, PT, aPTT, INR, ινωδογόνο) είναι συνήθως αρκετός για τους ασθενείς με αρνητικό ιστορικό, ενώ πιο ενδελεχής διερεύνηση πρέπει να γίνεται σε διαφορετική περίπτωση. Όλος ο έλεγχος πρέπει να ολοκληρώνεται σε χρονικό διάστημα τέτοιο που να επιτρέπει στους κλινικούς και στην αιμοδοσία να καθορίσουν το πλάνο τους σχετικά με την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου ασθενούς που θα υποβληθεί στη συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση (3).

2. Προεγχειρητική βελτιστοποίηση πηκτικού μηχανισμού

Οι ήδη γνωστές διαταραχές των παραγόντων της πήξης αντιμετωπίζονται αιτιολογικά πριν από το χειρουργείο, με τη χορήγηση συμπυκνωμένων παραγόντων ή πλάσματος. Για τους ασθενείς με νόσο von Willebrand τύπου I, φάρμακο εκλογής είναι η δεσμοπρεσίνη (DDAVP), ενώ συμπυκνωμένος παράγοντας vWF/FVIII ενδείκνυται για όσους δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με DDAVP (3). Ανασυνδυσασμένος παράγοντας VII (rFVIIa) έχει ένδειξη ως περιεγχειρητική προφύλαξη σε ασθενείς με αιμοφιλία A ή B, στους οποίους η θεραπεία υποκατάστασης με τον ελλιπή παράγοντα δεν είναι δυνατή, καθώς και σε ασθενείς με επίκτητη αιμοφιλία, συγγενή ανεπάρκεια FVII ή θρομβασθένεια Glanzmann, ανθεκτική στη μετάγγιση αιμοπεταλίων (3).

Σε περίπτωση θρομβοκυτοπενίας, προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων σε κάθε ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική ή άλλη επεμβατική διαδικασία, με στόχο αριθμό αιμοπεταλίων $> 50 \times 10^3/\text{mL}$. Για επεμβάσεις σε κρίσιμες περιοχές, οφθαλμολογικές και νευροχειρουργικές, ο στόχος είναι αιμοπετάλια $> 100 \times 10^3/\text{mL}$ (3).

Η προφυλακτική χορήγηση αντι-ινωδολυτικών φαρμάκων έχει ευρέως μελετηθεί στο πεδίο της καρδιοχειρουργικής (3,4) και φαίνεται ότι συνδέεται με μειωμένες απώλειες αίματος διεγχειρητικά. Μετά την απόσυρση της απροτινίνης το 2007, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντι-ινωδολυτικά είναι τα ανάλογα της λυσίνης, τρανεξαμικό και ε-αμινοκαπρωϊκό οξύ, με το πρώτο να εμφανίζεται in vitro 6-10 φορές πιο ισχυρό από το δεύτερο (4).

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στη ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής που ενδεχομένως λαμβάνει ο ασθενής. Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, κουμαρινικά) πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 4 ημέρες πριν, ώστε το PT και το INR να επιστρέψουν στις φυσιολογικές τιμές. Σε επείγουσες καταστάσεις, οι ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης K αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση σκευασμάτων συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrates, PCC's) ή, ελλείψει αυτών, με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (3).

Για τους IIb/IIIa αναστολείς, το χρονικό διάστημα που προτείνεται για τη διακοπή τους είναι 5-7 ημέρες. Ωστόσο, σε πρόσφατες αναφορές προτείνεται διακοπή 3 ημερών, η οποία δε φαίνεται να επιβαρύνει σημαντικά τις διεγχειρητικές απώλειες, ενώ ταυτόχρονα

προφυλάσσει τους ασθενείς καλύτερα από τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (5).

Ως προς την ηπαρίνη, σε προφυλακτική ή σε θεραπευτική δόση, πρέπει να διακόπτεται 12 ώρες πριν την προγραμματισμένη επέμβαση εάν πρόκειται για χαμηλού μοριακού βάρους, και 6 ώρες πριν εάν πρόκειται για την κλασική ηπαρίνη (3). Ο εκλεκτικός ανταγωνιστής της ηπαρίνης είναι η θειϊκή πρωταμίνη και μπορεί να χρησιμοποιείται για την άμεση αναστροφή του αποτελέσματος σε επείγουσες καταστάσεις.

Χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν θρομβολυτική αγωγή γενικά πρέπει να αναβάλλονται, παρά το μικρό χρόνο ημιζωής των φαρμάκων αυτών (3).

3. Ερυθροποιητίνη

Η βελτιστοποίηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης αποτελεί σημαντική στρατηγική μείωσης των απαιτήσεων σε αλλογενές αίμα, καθώς μη διαγνωσμένη αναιμία είναι παρούσα σε ποσοστό 5-75% των ασθενών που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (6). Η ερυθροποιητίνη παράγεται με ερέθισμα την ιστική υποξία και είναι ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής ερυθρών. Η αύξηση της παραγωγής ερυθρών επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης της ορμόνης με ειδικούς υποδοχείς στα προγονικά ερυθροποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών.

Η ανασυνδυσασμένη ερυθροποιητίνη περιεγχειρητικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε για να βελτιστοποιήσει την αυτόλογη προ-κατάθεση, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες προβλέπεται η ανάγκη για μετάγγιση τουλάχιστον τριών μονάδων αίματος, είτε σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένο χειρουργείο και δεν είναι υποψήφιοι για αυτόλογη προ-κατάθεση (3). Η δράση της είναι ταχεία: σε διάστημα 2-3 ημερών τα δικτυοερυθροκύτταρα αυξάνονται, ο αιματοκρίτης αρχίζει να αυξάνει και, εντός 7 ημερών έχει παραχθεί το ισοδύναμο μίας μονάδας αίματος.

Σε κάθε περίπτωση, η χρήση της ερυθροποιητίνης οδηγεί σε μείωση των αλλογενών μεταγγίσεων σε καρδιοχειρουργικούς και ορθοπαιδικούς ασθενείς (7,8,9). Ωστόσο, καθώς δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα και αφού η σχέση κόστους - οφέλους είναι αρνητική, η χορήγηση του φαρμάκου συνιστάται μόνο επί ειδικών ενδείξεων, όπως νεφρική ανεπάρκεια, αντένδειξη ή άρνηση για μετάγγιση κλπ (3).

4. Προεγχειρητική κατάθεση αυτόλογου αίματος

Η προεγχειρητική αυτόλογη κατάθεση είναι η διαδικασία συλλογής και συντήρησης του αίματος του ασθενούς πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, με σκοπό την ύπαρξη προσωπικής παρακαταθήκης σε περίπτωση που αυτός παρουσιάσει μετεγχειρητική αναιμία (3). Το αυτόλογο αίμα μπορεί να συλλεχθεί κατά τις εβδομάδες πριν από την επέμβαση. Η αυτόλογη προ-κατάθεση μπορεί να συνδυαστεί με χορήγηση ερυθροποιητίνης, αλλά στην περίπτωση αυτή συνιστάται συμπληρωματικά, η ενδοφλέβιος χορήγηση σιδήρου (8).

Η μέθοδος μειώνει την ποσότητα του αλλογενούς αίματος που μεταγγίζεται καθώς και τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων, ενώ επιπλέον αποφεύγεται η ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων που μπορεί να εμφανιστούν σε περίπτωση ομόλογης μετάγγισης. Ωστόσο, αριθμός μελετών έχει δείξει ότι ο συνολικός αριθμός μεταγγιζόμενων ερυθρών (αυτόλογα ή αλλογενή) είναι συνήθως μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη προ-κατάθεση (9,10).

Σε κάθε περίπτωση, η τεχνική δε συνιστάται σε ηλικίες <10 και >75 ετών και, για τιμές αιμοσφαιρίνης <120 g/L για τους άνδρες και <110 g/L για τις γυναίκες, ενώ απόλυτες αντενδείξεις είναι η λευκοκυττάρωση, η βακτηριαίμια ή αυξημένος κίνδυνος βακτηριαίμιας (3).

5. Οξεία νορμο-ογκαιμική αιμοαραίωση

Ο όρος αναφέρεται στην αφαίρεση τουλάχιστον τριών ή τεσσάρων μονάδων αυτόλογου αίματος με ταυτόχρονη διατήρηση ισο-ογκαιμίας, με τη χορήγηση κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων σε δόση 2-3 mL για κάθε 1mL αίματος που απομακρύνεται, σε λόγο 1:1 με τον όγκο του αίματος που αφαιρείται (1).

Οι υποψήφιοι πρέπει να έχουν τιμές αιμοσφαιρίνης κοντά στο ανώτατο όριο του φυσιολογικού και να πληρούν τα ίδια κριτήρια όπως και για την αυτόλογη προ-κατάθεση, ενώ η προβλεπόμενη απώλεια πρέπει να υπερβαίνει το 50% του κυκλοφορούντος όγκου ή σε κάθε περίπτωση να είναι μεγαλύτερη από 1500mL (1).

Η λογική πίσω από την ισο-ογκαιμική αιμοαραίωση είναι η μείωση του αιματοκρίτη πριν από τη χειρουργική αιμορραγία, προκειμένου να περιοριστεί η απώλεια των ερυθροκυττάρων. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της τεχνικής στη μείωση των αλλογενών μεταγγίσεων παραμένει αμφίβολη (11).

6. Διεγχειρητική συλλογή αίματος (Intra-operative blood salvage, IOBS)

Με την τεχνική αυτή, το αίμα από το χειρουργικό πεδίο συλλέγεται και επαναχρησιμοποιείται. Μετά την αναρρόφηση και την προσθήκη ηπαρίνης (30.000 IU/L φυσιολογικού ορού), το αίμα συλλέγεται σε ένα ρεζερβουάρ και, από εκεί, μέσω φίλτρων ποικίλης διαμέτρου, σε ένα δοχείο όπου συμπυκνώνεται με φυγοκέντρηση. Το τελικό στάδιο είναι η πλύση των ερυθρών με φυσιολογικό ορό, πριν αυτά επιστραφούν στον ασθενή. Ο αιματοκρίτης στο αίμα που επιστρέφεται εξαρτάται από το πρόγραμμα πλύσης, αλλά συνήθως είναι 55-80%. Η φυγοκέντρηση απομακρύνει το πλάσμα, τα αιμοπετάλια και τα διαλύματα έκπλυσης σε ποσοστό 70-90% (1).

Το IOBS έχει ένδειξη σε διάφορους τύπους εκλεκτικών και επειγόντων χειρουργικών επεμβάσεων, όταν οι αναμενόμενες απώλειες προβλέπονται να είναι τουλάχιστον 800-1000mL ή >20% του κυκλοφορούντος όγκου. Στην καρδιοχειρουργική (12), στις μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις (13,14) καθώς και στις ηπατικές μεταμοσχεύσεις (15,16), η σχέση κόστους/οφέλους έχει αποδειχθεί θετική και σε αυτού του είδους τις επεμβάσεις συνιστάται η χρήση του. Στις ορθοπαιδικές επανεπεμβάσεις που περιλαμβάνουν μεταλλικές προθέσεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος επιμόλυνσης από ιόντα Co ή Cr ή από μεταλλικά σωματίδια. Αμφίβολες παραμένουν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του στην ογκολογική χειρουργική, τη μαιευτική και τη νευροχειρουργική (1).

B. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ – ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Ανεξάρτητα από την προέλευσή της, η μαζική αιμορραγία που προκαλείται είτε από τραύμα είτε από χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε σοβαρή διαταραχή του ηλεκτρικού μηχανισμού, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανεξέλεγκτης μικροαγγειακής αιμορραγίας. Η φύση αυτής είναι πολυπαραγοντική, με μείωση των επιπέδων όλων των πρωτεϊνών αλλά και των κυτταρικών στοιχείων της πήξεως, που συμβαίνει σε διαφορετική χρονική στιγμή για καθένα από αυτά (2). Επιπλέον, η υποθερμία και η οξέωση που συχνά συνυπάρχουν μειώνουν τη δημιουργία θρομβίνης επηρεάζοντας την κινητική διαφόρων ενζύμων.

Πέρα από τη χειρουργική θεραπεία, η αποτελεσματική αντιμετώπιση της μικροαγγειακής αιμορραγίας απαιτεί φαρμακολογικές παρεμβάσεις με αιμοπετά-

λια, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αλλά και συνθετικούς παράγοντες που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ (FFP)

Το FFP περιέχει όλα τα στοιχεία της πήξης, μεταξύ των οποίων, προπηκτικούς, αντιπηκτικούς και αντινωδολυτικούς παράγοντες, αλβουμίνη και ανοσοσφαιρίνες. Έρευνες σχετικά με τον ενδεικνυόμενο λόγο ερυθρών / πλάσματος που πρέπει να μεταγγίζεται, δεν έχουν καταλήξει σε ένα ομόφωνο και τελικό συμπέρασμα, ωστόσο φαίνεται πιθανό κλινικό όφελος για λόγους FFP:RBC > 1:1 (2, 17).

Τα θεραπευτικά οφέλη του πλάσματος περιορίζονται από τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων, της εμφάνισης συνδρόμου πνευμονικής βλάβης σχετιζόμενης με μετάγγιση (Transfusion related acute lung injury - TRALI), της υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας και της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Για τους λόγους αυτούς, το FFP δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία υποκατάστασης όγκου, με μοναδική ίσως εξαίρεση τη μαζική αιμορραγία που συνοδεύεται από οξεία υποογκαιμία.

ΚΡΥΟΪΖΗΜΑ - ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΑ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ

Στη διατήρηση της αιμόστασης, το ινωδογόνο παίζει σημαντικό ρόλο. Ο πολυμερισμός του σε δίκτυο ινικής, δημιουργεί το δομικό σκελετό, που απαιτείται για τη δημιουργία του σταθερού αιμοπεταλιακού θρόμβου, ενώ επιπλέον διευκολύνει και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς IIb/IIIa στην επιφάνειά τους. Στη μαζική αιμορραγία, το ινωδογόνο είναι ο πρώτος παράγοντας του οποίου η συγκέντρωση μειώνεται σε κρίσιμο επίπεδο (< 150-200mg/dl) (18). Σε αριθμό ερευνών, τα προεγχειρητικά επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα σχετιζόνταν ευθέως ανάλογα με τον κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας και τις απαιτήσεις σε μετάγγιση, ενώ η προληπτική χορήγηση ινωδογόνου 2g μείωσε τη μετεγχειρητική αιμορραγία σε ποσοστά μέχρι και 32%, χωρίς επιπλοκές υπερπηκτικότητας (17,18,19).

Η αναπλήρωση του ινωδογόνου, εκτός από το πλάσμα, μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση κρυοϊζήματος (δεν κυκλοφορεί στη χώρα μας) ή ειδικού συμπυκνώματος. Το συμπύκνωμα ινωδογόνου προέρχεται από το ανθρώπινο πλάσμα και αποθηκεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, ως παστεριωμένη, λυοφιλοποιημένη σκόνη. Δεν απαιτεί εξετάσεις συμβατότητας ούτε απόψυξη, και μπορεί να ανασυσταθεί σε μικρούς όγκους με συγκέντρωση μέχρι και 20g/L (19). Υψηλός

λόγος ινωδογόνου προς μεταγγιζόμενα ερυθρά έχει συνδεθεί με μείωση της θνητότητας σε θύματα μάχης (17,19) ενώ, τα υψηλά επίπεδά του (>3g/L) μπορεί και να αντιρροπούν τους χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων (19). Υπάρχουν αυξανόμενα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του συμπυκνωμένου ινωδογόνου για τη μείωση της αιμορραγίας και των μεταγγίσεων ερυθροκυττάρων μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση, χωρίς αύξηση των θρομβωτικών επιπλοκών (17,18,19). Πρόσφατη δε, μελέτη ανασκόπησης της βιβλιογραφίας καταλήγει ότι το συμπυκνωμένο ινωδογόνο υπερέρχει του πλάσματος για την αποκατάσταση των επιπέδων στο αίμα και τον έλεγχο της αιμορραγίας (17). Περαιτέρω έρευνες ήδη λαμβάνουν χώρα, όμως οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες πλέον συνιστούν τη χορήγησή του για τη θεραπεία της απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας των ασθενών με τραύμα (19).

ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATES - PCC'S)

Πρόκειται για συμπυκνώματα υψηλής αιμοστατικής δράσης, που προέρχονται από το πλάσμα. Περιέχουν τους τέσσερις παράγοντες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (FII, FVII, FIX,FX) καθώς και πρωτεΐνες C και S και ίχνη ηπαρίνης και αντιθρομβίνης, αναλόγως του σκευάσματος. Η κύρια εγκεκριμένη ένδειξή τους είναι η αναστροφή της δράσης των από του στόματος αντιπηκτικών - ανταγωνιστών της βιταμίνης K (1, 19, 20). Ωστόσο, ενίοτε χρησιμοποιούνται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη ανεπάρκεια αυτών των παραγόντων, καθώς και για την αντιμετώπιση της μαζικής περι- και μετεγχειρητικής αιμορραγίας (2,20). Κύρια πλεονεκτήματά τους είναι ότι η χορήγησή τους δεν απαιτεί διενέργεια εξετάσεων συμβατότητας ή απόψυξη, ο όγκος χορήγησης είναι μικρός, αποφεύγεται η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, η έκθεση σε ανοσοσφαιρίνες και η περαιτέρω αιμοαραίωση (2).

Αν και πρέπει να τονιστεί ότι η χρήση των PCC's για την αντιμετώπιση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας λόγω τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης, είναι προς το παρόν εκτός ετικέτας, αριθμός ερευνών παρουσιάζει τα σκευάσματα αυτά αποτελεσματικά για αυτή την ένδειξη (2,20). Το θέμα της ασφάλειας παραμένει υπό συζήτηση, αφού θεωρείται ότι μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων, παρουσία μειωμένων επιπέδων αντιθρομβίνης που προκαλούνται από την αιμοαραίωση.

ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ FVII

Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας FVII παρασκευάζεται από ζωικά κύτταρα (baby hamster) και είναι ανάλογος του ενδογενούς παράγοντα. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι υψηλές δόσεις FVIIa ενισχύουν το σχηματισμό θρομβίνης στα αιμοπετάλια που βρίσκονται συγκεντρωμένα στη θέση της αγγειακής βλάβης. Κύρια εγκεκριμένη ένδειξη του σκευάσματος είναι η πρόληψη και θεραπεία της αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφιλία A ή B με αναστολείς, επίκτητη αιμοφιλία ή συγγενή ανεπάρκεια FVII (2,4). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξημένη, εκτός ετικέτας χρήση του παράγοντα, για την αντιμετώπιση της ανεξέλεγκτης αιμορραγίας.

Ο rFVIIa έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός σε αριθμό μελετών, για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας στο τραύμα, τους μαιευτικούς και τους χειρουργικούς ασθενείς με σύνθετες, επίκτητες διαταραχές πήξης (4). Επιπλέον, βρέθηκε να μειώνει τον αριθμό των μεταγγίσεων και τη συχνότητα της μαζικής μεταγγίσης σε μία υποκατηγορία σθενών με αμβλύ τραύμα που επιβίωσαν για >48h (22). Μετά από αιμοαραίωση, ο rFVIIa μπορεί να είναι αποτελεσματικός μόνο εφόσον έχουν προηγουμένως αποκατασταθεί τα επίπεδα του ινωδογόνου (2).

Παρά την υποσχόμενη αποτελεσματικότητά του στην αντιμετώπιση της σοβαρής, ανεξέλεγκτης αιμορραγίας εξαιτίας σύμπλοκων, επίκτητων διαταραχών της πήξεως, η αξία της προφυλακτικής χορήγησής του αμφισβητείται, κυρίως εξαιτίας του υψηλού του κόστους (4,22). Επιπλέον, ο αυξημένος ρυθμός σχηματισμού θρομβίνης μαζί με τα χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης εξαιτίας της αιμοαραίωσης, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν rFVIIa (2,4).

ΑΝΤΙ-ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΑ

Η ινωδόλυση, αν και εμφανίζεται συχνά τόσο στο τραύμα όσο και κατά την αιμοαραίωση, σπάνια διαγιγνώσκεται. Οι αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες θεωρητικά είναι αποτελεσματικοί στη διατήρηση ενός ασθενούς θρόμβου ινικής, που διαφορετικά είναι πολύ εύάλωτος στην πλασμίνη (2). Μετά την απόσυρση από την αγορά της απροτινίνης το 2007, εξαιτίας απaráδεκτα υψηλής θνησιμότητας, τα σκευάσματα που πλέον χρησιμοποιούνται είναι τα παράγωγα της λυσίνης, τρανεξαμικό και ε-αμινοκαπρωϊκό οξύ. Οι δύο αυτοί παράγοντες ανταγωνιστικά αποκλείουν τις θέσεις

δέσμευσης της λυσίνης στο μόριο του πλασμινογόνου, παρεμποδίζοντας το σχηματισμό συμπλόκου μεταξύ ιστικού πλασμινογόνου και ινικής και αναστέλλοντας την ινωδόλυση (4).

Τα φάρμακα αυτά έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιούνται εκτεταμένα κυρίως στην καρδιοχειρουργική, στη χειρουργική της σκολίωσης ενηλίκων και παιδιών και στις ηπατικές μεταμοσχεύσεις (1,2,4,23). Τα δύο σκευάσματα παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως χαμηλό μοριακό βάρος, υδροφιλία, νεφρική απέκκριση με ελάχιστη βιομετατροπή και χαμηλό κόστος (4,23). In vitro, το τρανεξαμικό εμφανίζεται έξι έως δέκα φορές πιο ισχυρό από το ε-αμινοκαπρωϊκό οξύ, και με μακρύτερο χρόνο ημιζωής (2 ώρες μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση).

Σε αριθμό μελετών και οι δύο παράγοντες φαίνεται να μειώνουν την διεγχειρητική απώλεια αίματος, την έκθεση σε αλλογενές αίμα, τη συχνότητα επανεπέμβασης λόγω αιμορραγίας καθώς και τη θνητότητα και συνολική θνησιμότητα εξαιτίας της αιμορραγίας (1,2,4,23,24), χωρίς η χρήση τους να συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

ΔΕΣΜΟΠΡΕΣΙΝΗ

Η δεσμοπρεσίνη (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, dDAVP) είναι ένα συνθετικό ανάλογο της ενδογενούς βαζοπρεσίνης, που αρχικά αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία του κεντρικού άπσιου διαβήτη και διαφόρων συγγενών αιμορραγικών διαθέσεων (αιμοφιλία A και νόσος von Willebrand). In vitro, αναστρέφει τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τους αναστολείς των IIb/IIIa υποδοχέων και από την ασπιρίνη (2).

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η δεσμοπρεσίνη μειώνει τις διεγχειρητικές απώλειες αίματος, αλλά τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά της στη μείωση της συχνότητας έκθεσης σε αλλογενές αίμα είναι αντικρουόμενα (2,4,23). Για το λόγο αυτό η χρήση της στην αντιμετώπιση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας εξακολουθεί να αμφισβητείται. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα δημοσιευμένη έρευνα απέδειξε πως η υποδόρια χορήγηση χαμηλής δόσης προφυλάσσει από την εμφάνιση διαταραχών πήξεως, οι οποίες προκαλούνται από την υποθερμία (25).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ανεξάρτητα από την προέλευση και την παθοφυσιολογία της, η ανεξέλεγκτη μικροαγγειακή αιμορραγία αποτελεί πρόβλημα που καθημερινά συναντά ο κλι-

νικός, ο οποίος καλείται να το αντιμετωπίσει αποτελεσματικά, αποφεύγοντας την έκθεση του ασθενούς στους πολλαπλούς κινδύνους της μαζικής μετάγγισης αίματος και παραγώγων του. Για το σκοπό αυτό, έχει πλέον στη διάθεσή του αριθμό διαγνωστικών, τεχνικών και φαρμακευτικών μεθόδων.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η αντιμετώπιση του ασθενούς που αιμορραγεί ή βρίσκεται σε κίνδυνο να αιμορραγήσει, απαιτεί έναν πολύ προσεκτικά οργανωμένο σχεδιασμό. Αυτός περιλαμβάνει, την λεπτομερή προεγχειρητική εκτίμηση του προβλεπόμενου κινδύνου, την εκτίμηση των ενδείξεων και των δυνατοτήτων των τεχνικών αυτο-μετάγγισης καθώς και των αναγκών για συμπληρωματικές θεραπείες. Στο φάσμα του επείγοντος, η αντιμετώπιση της αιμορραγίας, μετά την αρχική φάση σταθεροποίησης της συστηματικής κυκλοφορίας, συνιστάται να γίνεται αιτιολογικά, με τη χρήση κάθε διαθέσιμου διαγνωστικού μέσου και με τη στενή συνεργασία των κλινικών ιατρών με το εργαστήριο και την αιμοδοσία. Διαφορές που αφορούν στο είδος και τη βαρύτητα του κλινικού έργου, στις ανάγκες, στις υλικοτεχνικές υποδομές και στη γεωγραφική θέση κάθε νοσοκομείου, καθιστούν δύσκολη την κατάρτιση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων και κατευθυντηρίων οδηγιών, ωστόσο κάποιες γενικές αρχές θα πρέπει να τηρούνται. Επιπλέον, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο για κάθε νοσοκομείο να αναπτύξει τις δικές του τυποποιημένες διαδικασίες, έργο που και πάλι αναδεικνύει την ανάγκη στενής συνεργασίας ανάμεσα στους κλινικούς και εργαστηριακούς ιατρούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- G.M.Liumbruno, F. Bennardello, A. Lattanzio et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period.II. The intra-operative period. *Blood Transfus.* 2011 April; 9(2):189-217.
- D. Bollinger, K. Görlinger, K. Tanaka. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010 Nov ;113(5): 1205-1219.
- G.M. Liumbruno, F. Bennardello, A Lattanzio et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period.I. The pre-operative period. *Blood Transfus.* 2011 Jan; 9(1): 19-40.
- Y. Ozier, S. Schlumberger. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J Anesth* 2006; 53(6):S21-S29.
- V.A.Ferraris, The Society of Thoracic Surgeons blood conservation guideline task force, J.R. Brown et al. 2011 Update to the society of the thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood. conservation clinical practice guidelines. *Ann Thor Surg* 2011; 91:944-982.
- Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J bone Joint Surg Am* 1999; 81: 2-10.
- Goodnough LT, Price TH, Rudnick S et al. Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. *Transfusion* 1992; 32: 441-445.
- Madore F, Whiter Ct, Foley RB et al. Clinical practice guidelines foe assessment and management of iron deficiency. *Kidney Int* 2008; 74(Suppl 110): S7-S11.
- Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomised trials. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998; 8: 309-317.
- Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al. Preoperative autologous donation for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD003602 [PubMed].
- Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:722-729.
- Wang G, Bainbridge D, Martin J et al. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomised trials. *Anesth Analg* 2009; 109: 320-330.
- Singbartl G, Schreiber J, Singbartl K. Preoperative autologous blood donation versus intraoperative blood salvage: intraindividual analyses and modelling of efficacy in 1103 patients. *Transfusion* 2009; 49: 2374-2383.
- Bridgens JP, Evans CR, Dobson PM et al. Intraoperative re blood – cell salvage in revision hip surgery. A case – matched study. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 270-5 [PubMed].
- Massicotte L, Thiebeault L, Beaulieu D et al. Evaluation of cell salvage autitransfusion utility during liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 52-57 [PubMed].
- Phillips SD, Maguire D, Deshpande R et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 536-540.

17. Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess J et al. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: A systematic review. *Crit Care* 2011 Oct 14;15(5): R239 [Epub ahead of print].
18. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth* 2010; 105(2): 116-121.
19. Levy JH, Szlam F, Kenichi A et al. Fibrinogen and hemostasis: A primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth analg* 2011 Sep 29 [Epub ahead of print].
20. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesth* 2008; 25: 784-789.
21. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke A et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery. *Anesthesiology* 2011 Oct 5 [Epub ahead of print].
22. Boffard KD, Riou B, Warren B et al. NovoSeven Trauma Study Group. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59: 8-15.
23. Cardone D, Klein A. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesth* 2009; 26: 722-729.
24. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23-32.
25. Ng KFJ, Cheung CW, Lee Y et al. Low-dose desmopressin improves hypothermia-induced impairment of primary haemostasis in healthy volunteers. *Anaesthesia* 2011; 66: 999-1005.

