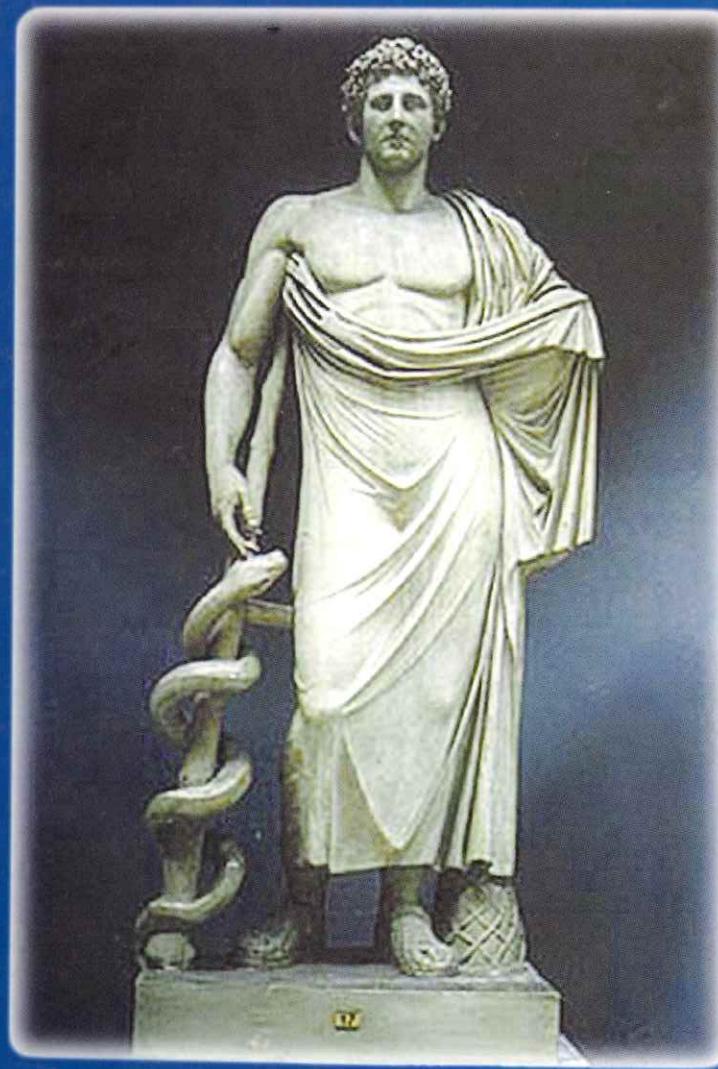


Ασκληπιειακά Χρονικά

ANNALS OF ASCLEREION HOSPITAL

ΤΟΜΟΣ 2, ΤΕΥΧΟΣ 1, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2002, ΕΥΡΩ 0,01
VOLUME 2, No 1, JANUARY - JUNE 2002, EURO 0,01



ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2002
ΤΟΜΟΣ 2 ΤΕΥΧΟΣ 1

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Η επίδραση της Άσκησης στα Λιπίδια και την Αθηροσκλήρωση	
H. Ζησιμόπουλος και συν.	3
Η Έννοια της Προϋπέρτασης και η Σημασία της στην Πρόληψη της Στεφανιαίας Νόσου	
Δ. Πλασκασοβίτης και συν.	10
Αποκλειστές της Αγγειοτενσίνης II.	
Δράσεις και πέραν από την Υπέρταση	
A. Δαργελένης και συν.	16
Αποκλεισμός της Αγγειοτενσίνης II και Καρδιονεφρική Προστασία	
K. Γεωργαράριου και συν.	22
Διαγνωστικά Κριτήρια και Κλινικές Εκδηλώσεις της Νόσου Αδαμαντιάδη-Βεχέτ	
P. Αθανασίου	27
Σύγχρονη Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Νόσου Αδαμαντιάδη-Βεχέτ	
P. Αθανασίου	32
Ηρεμιστικά στο Γενικό Νοσοκομείο	
Δ. Βλυστίδης και συν.	36
Εξελίξεις στη Θεραπεία της Σαρκοειδώσης	
P. Αθανασίου	40
Η σημασία της Λοίμωξης με Helicobacter Pylori και Chlamydia Pneumoniae στα Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα	
H. Ζησιμόπουλος και συν.	44
Θυρεοειδίτιδες	
I. Κώστογλου-Αθανασίου	50
Ο Διαδανεισμός Άρθρων στις Ιατρικές Βιβλιοθήκες	
K. Τσιούλος	55
Εκπαιδευτικά Μαθήματα	
M. Μεσσήνη, S. Κωστάκη	57

ANNALS OF ASCLEPEION HOSPITAL
JANUARY-JUNE 2002
VOLUME 2 No 1

CONTENTS

Antiatheromatic Action of Exercise and the Significance of Exercise induced Lipid Changes	
H. Zisimopoulos et al.	3
The Meaning of Prehypertension and its Significance in the Prevention of Coronary Disease	
D. Plaskasonitis et al.	10
Inhibitors of Angiotensin II.	
Actions beyond Hypertension	
A. Dargelenis et al.	16
Inhibition of Angiotensin II and Heart-Kidneys Protection	
K. Georgariou et al.	22
Adamantiades-Behcet Disease.	
Diagnostic Criteria and Clinical Manifestations	
P. Athanassiou	27
Current Management of Adamantiades-Behcet Disease	
P. Athanassiou	32
Benzodiazepines in the General Hospital	
D. Vlysidis et al.	36
Recent Therapeutic Developments in Sarcoidosis	
P. Athanassiou	40
The significance of Infection by Helicobacter Pylori and Chlamydia Pneumoniae in Acute Coronary Syndromes	
H. Zisimopoulos et al.	44
Thyroiditis	
I. Kostoglou-Athanassiou	50
Article Lending in Medical Libraries	
K. Tsoulous	55
Educational Activities	
M. Messini, S. Kostaki	57

**Η Επιδραση της Άσκησης στα Λιπίδια
και την Αθηροσκλήρωση**

Άσκηση – Αθηρωμάτωση – Λιπίδια

H. Ζησιμόπουλος, A. Δαργελένης, X. Αντωνακούδης
Καρδιολογική Κλινική Ασκληπιείου Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καθιστική ζωή ή η έλλειψη άσκησης είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου της αθηρωσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου, ενώ δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου είναι οι γνωστές δυσλιπιπρωτεΐναιμίες που καθορίζουν το αθηρωματικό προφίλ (αυξημένη LDL, μειωμένη HDL, αυξημένα τριγλυκερίδια). Η συστηματική άσκηση βελτιώνει τη φυσική κατάσταση των ατόμων αλλά βελτιώνει παράλληλα και το αθηρωματογόνο λιπιδιακό προφίλ. Η άσκηση μειώνει την ολική χοληστερόλη και ιδιαίτερα την LDL₆, μειώνει τα τριγλυκερίδια, ενώ αυξάνει την HDL. Ιδιαίτερα ευνοϊκά φαίνεται να επηρεάζονται το κατεξοχήν αθηρωματογόνο κλάσμα LDL₆ και το κατεξοχήν καρδιοπροστατευτικό κλάσμα HDL₂. Ευνοϊκή είναι η επίδραση της άσκησης και στις απολιποπρωτεΐνες. Με σειρά επιδημιολογικών και κλινικών μελετών έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί οι μηχανισμοί με τους οποίους δρα η άσκηση πάνω στα λιπίδια και αυτός είναι ο σκοπός και του άρθρου αυτού. Το μεγάλο σύστημα διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπών και με μεγάλες βιοψίες έχει αποδειχτεί ότι κατά την άσκηση συμβαίνουν σημαντικές μεταβολές στη δραστηριότητα ενζύμων που συμμετέχουν στις μεταβολικές διεργασίες. Με την άσκηση αυξάνεται η δραστηριότητα της λιποπρωτεΐνικής λιπάσης και της λεκιθίνο-χοληστερόλο-ακέτυλο-τρανσφεράσης, ενώ μειώνεται η δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης. Σε αυτές ακριβώς τις μεταβολές αποδίδεται η ευεργετική δράση της άσκησης. Τα οφέλη είναι σημαντικότερα στην πρωτογενή πρόληψη και ιδιαίτερα στη λεγόμενη Primordial Prevention, δηλαδή στην πρόληψη των παραγόντων κινδύνου. Στη δευτερογενή πρόληψη η άσκηση είναι απαραίτητη παράλληλα όμως με την ενδεδειγμένη κατά περίπτωση φαρμακευτική αγωγή.

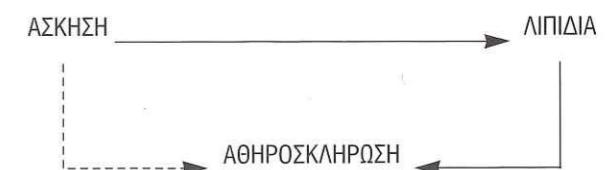
Λέξεις ευρετηρίου: Άσκηση, Μυϊκή ενζυμική δραστηριότητα, αθηρωματικό προφίλ.

Εισαγωγή

Η στεφανιαία νόσος είναι συνεχής αθηροσκληρωτική διεργασία, που αρχίζει πολύ νωρίς, από την παιδική ηλικία. Η εξέλιξη της, αυχών, δεν είναι γραμμική αφού η διαδρομή της πολλές φορές διακόπτεται από αιφνίδια και απρόβλεπτα κλινικά συμβάματα. Άτομα με παράγοντες κινδύνου (ΠΚ) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης αλλά και το μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπευτική παρέμβαση, αφού η σημασία των ΠΚ τόσο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης όσο και στην εκδήλωση οξεών κλινικών συμβαμάτων είναι γνωστή και καλά τεκμηριωμένη.

Η καθιστική ζωή ή η έλλειψη άσκησης είναι ένας από τους πιο σημαντικούς ΠΚ, ενώ η φυσική συστηματική άσκηση μειώνει σημαντικά την επίπτωση και την θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Σήμερα πιστεύεται ότι ακόμα και μέτριας έντασης και διάρκειας άσκηση είναι αρκετή στον τομέα της πρόληψης. Τα αναμενόμενα οφέλη από την άσκηση αποδίδονται στην αντιαθηρωματική, αντιυσχαιμική, αντιθρομβωτική, αντιαρρυθμική και άλλες δράσεις της. Η άμεση αντιαθηρωματική δράση της άσκησης αμφισβητείται και φαίνεται ότι η όποια επιδραση οφείλεται στην επίδρασή της στους άλλους ΠΚ και ιδιαίτερα στα λιπίδια τα οποία χωρίς αμφιβολία είναι ο σημαντικότερος ΠΚ^{1,2}. (Σχ. 1)

Σχ. 1 Η αντιαθηρωματική δράση της άσκησης



Σπηλακόπηση περιγράφεται η επίδραση της άσκησης στις διάφορες λιπιδιακές παραμέτρους, με έμφαση στους μηχανισμούς δράσης οι οποίοι σήμερα έχουν γίνει απόλυτα κατανοητοί με σειρά κλινικών μελετών. Οι μηχανισμοί αυτοί αφορούν α) την άμεση αντιαθηρωματική δράση της άσκησης και β) την έμμεση δράση της άσκησης μέσω της επίδρασης στα επίπεδα των λιπίδων.

Άμεση αντιθρωματική δράση άσκησης

Η ισχυρή ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και επίπτωσης ΣΝ (μειωμένη φυσική δραστηριότητα – αυξημένη επίπτωση, αυξημένη φυσική δραστηριότητα – μειωμένη επίπτωση) όπως αυτή αποδεικνύεται από επιδημιολογικές μόνο μελέτες είναι η πιο πειστική και η μόνη ίσως απόδειξη που έχουμε σήμερα ότι η φυσική άσκηση μειώνει την πρόδοση της αθηροσκλήρυνσης. Πράγματι είναι αρκετές οι σχετικές επιδημιολογικές μελέτες όπως οι μελέτες των Morris και συν³, Paffenbarger και συν⁴ καθώς και η μελέτη Framingham⁵. Χαρακτηριστικά είναι τα συμπεράσματα μεταανάλυσης 43 μελετών από τους Powell και συν. που κατέδειξαν ότι πράγματι η φυσική δραστηριότητα συνδέεται ανάστροφα αλλά και αιτιολογικά με τη ΣΝ⁶. Κατά τους P. Wood και M. Stefanick οι μηχανισμοί με τους οποίους θα μπορούσε να εξηγηθεί η άμεση αντιθρωματική δράση είναι κυρίως η επίδραση της άσκησης στο ενδοθήλιο, στα αιμοπετάλια, την πηκτικότητα, την ινδολυτική ικανότητα ενώ σημαντική είναι και η παρατήρηση ότι η αναμενόμενη αύξηση του μεγέθους των στεφανιάων αρτηριών οδηγεί σε αυξημένη ροή η οποία μηχανικά αναστέλλει την πρόδοση της αθηροσκλήρυνσης και διευκολύνει την υποστροφή². Όμως είναι ελάχιστες οι πειραματικές μελέτες που αποδεικνύουν τη συσχέτιση αυτή. Η τυχαιοποιημένη μελέτη σε πιθήκους υπό άσκηση ή όχι επί τρία χρόνια των Kremsch και συν. έδειξε ευεργετική επίδραση της άσκησης στον καρδιακό όγκο, καρδιακή μάζα, διάμετρο στεφανιάων αρτηριών καθώς και μειωμένη, προκλητή με αθηρογενή διατροφή, πειραματική αθηροσκλήρωση⁷. Ωστόσο παραμένει ερώτημα αν τα συμπεράσματα αυτά μπορεί να μεταφερθούν και στον άνθρωπο όπου είναι αδύνατη η πραγματοποίηση μεγάλης τυχαιοποιημένης προοπτικής μελέτης αφού προϋποθέτει την ακινητοποίηση χιλιάδων ανθρώπων επί πολλά χρόνια.

Στον τομέα της δευτερογενούς πρόληψης και της υποστροφής της αθηροσκλήρυνσης, η γνωστή μελέτη SCRIP (Stanford Coronary Risk Intervention Project) έδειξε ότι συστηματική και πολυπαραγοντική παρέμβαση (φάρμακα, δίαιτα, άσκηση) μειώνει κλινικά συμβάματα και την πρόδοση της αθηροσκλήρωσης⁸. Είναι όμως ελάχιστα τα δεδομένα για τη μεμονωμένη επίδραση της άσκησης⁹. Στην εργασία των Niebauer και συν. βρέθηκε σημαντική καθυστέρηση της προόδου της αθηροσκλήρωσης μετά από έξι χρόνια πολυπαραγοντικής παρέμβασης. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στη συστηματική χρόνια άσκηση και ότι η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που κατέδειξε το ρόλο της άσκησης ανεξάρτητα από τις άλλες παρεμβάσεις, παρόλο που η ευεργετική αυτή επίδραση συνοδεύεται από βελτίωση του λιποπρωτεΐνικου προφίλ¹⁰.

Επίδραση της άσκησης στα λιπίδια και λιποπρωτεΐνες

Τα διαγνωστικά κριτήρια της δυσλιποπρωτεΐναιμίας αλλάζουν συνεχώς και τα «φυσιολογικά» επίπεδα διαφοράς μειώνονται. Σύμφωνα με τις τελευταίες επίσημες οδηγίες αθηρωματικό προφίλ θεωρείται η αύξηση της χοληστερόλης, κυρίως της LDL⁶, η μείωση της HDL και η αύξηση των τριγλυκεριδίων (ΤΡΔ). Αγγειογραφικές μελέτες έχουν αποδείξει τη σχέση του προφίλ αυτού με την έκταση και την πρόδοση της αθηροσκλήρωσης καθώς και με τα κλινικά συμβάματα. Υπάρχει άμεση και βεβαία θετική συσχέτιση μεταξύ LDL και πρόσδου της νόσου καθώς και άμεση και βεβαία αρνητική συσχέτιση της HDL με την πρόσδου της νόσου. Η άσκηση έχει ευνοϊκή επίδραση στις παραμέτρους αυτές και σήμερα έχουν διευκρινιστεί όλοι οι ιπτεύθυνοι για τη δράση αυτή μηχανισμοί. Στο κείμενο που ακολουθεί περιγράφονται οι μηχανισμοί επίδρασης, τα αναμενόμενα οφέλη και τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα στον τομέα της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης (Πιν.1).

Πίνακας 1
Άσκηση και λιπίδια. Μηχανισμοί δράσης και αναμενόμενα οφέλη

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	ΟΦΕΛΗ
↑ activity LPL	↓ TG
↑ » LCAT	↓ LDL (LDL ₆)
↑ » HL	↑ HDL
	↑ ApoA-I
	↓ ApoA-II
	↓ ApoB
	- Lp(a)

LPL: Lipoprotein Lipase, LCAT: Lecithin-cholesterol-acyl-trasferase, HL: Hepatic Lipase

● Μεταβολές τριγλυκεριδίων και HDL

Συστηματική μακροχρόνια και αερόβια άσκηση ή ακόμη και μία μεμονωμένη συνεδρία άσκησης επηρεάζει σημαντικά το μεταβολισμό των λιπών^{11,12}. Από την αύξηση του αερόβιου ενεργειακού μεταβολισμού και της πρόσληψης O₂ από τους μυς, που απαιτείται λόγω της αυξημένης ακόμη και μέτριας έντασης φυσικής δραστηριότητας, ενεργοποιούνται οι υψηλής οξειδωτικής ικανότητας μικές ίνες τύπου -I, μειώνονται τα επίπεδα NADH και αυξάνεται η δραστηριότητα της ενδοκυττάριας λιποπρωτεΐνικής λιπάσης (LPL)^{13,14}. Η αύξηση της HDL συνδέεται στενά με τον καταβολισμό λιποπρωτεΐνων πλούσιων σε ΤΡΔ γι' αυτό και η αύξηση αυτή αποδίδεται στην αυξημένη με την άσκηση δραστηριότητα της LPL που είναι το βασικό ένζυμο στην

υδρόλυση των ΤΡΔ. Η LPL που ευθύνεται για τη λιπόλυση συντίθεται στα λιπώδη και μικά κύτταρα και εν συνεχεία απελευθερώνεται και μεταφέρεται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών όπου προσκολλάται στην επιφάνεια του αυλού. Κατά την άσκηση η αυξημένη ανάγκη σε λιπαρά οξέα ως ενεργειακό υπόστρωμα ικανοποιείται από την αυξημένη λιπόλυση των ΤΡΔ ή λιποπρωτεΐνων πλούσιων σε ΤΡΔ. Όταν κινητοποιούνται οι μικές αποθήκες ΤΡΔ η σύνθεση και η δραστηριότητα της LPL αυξάνεται και οδηγεί σε αυξημένο καταβολισμό ΤΡΔ^{13,14,15}. Η αυξημένη λιπόλυση επιφέρει μεταβολές στη σύνθεση μικρών κλασμάτων HDL όπως είναι η HDL₃. Στην HDL₃ δρα κατά προτίμηση το ένζυμο LCAT (λεκιθινο-χολεστερολο-ακετυλοτρανσφεράση) και την μετατρέπει σε HDL₂. Η δραστηριότητα LCAT αυξάνεται σημαντικά με την άσκηση και είναι ένας βασικός μηχανισμός της αύξησης της HDL₂ με την άσκηση¹⁶.

Αντίθετα με την προκαλούμενη αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας LPL και LCAT με την άσκηση η δραστηριότητα ενός άλλου ενζύμου της ηπατικής λιπάσης (HL) μειώνεται. Η HL καταλύει τη μετατροπή των μεγαλομοριακών HDL σε μικρότερα (HDL₃) με αποτέλεσμα μείωση της HDL₂. Η μειωμένη όμως δραστηριότητα των ενζύμων αυτών με την άσκηση έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένο καταβολισμό της HDL₂ με τελικό αποτέλεσμα αύξηση της HDL στους ασκούμενους^{16,17}.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι με την άσκηση μειώνονται τα ΤΡΔ και αυξάνεται η HDL και ιδίως η HDL₂ και αυτό οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων LPL και LCAT και τη μειωμένη δραστηριότητα της HL^{18,19}. Οι μεταβολές αυτές της ενζυμικής δραστηριότητας έχουν αποδειχθεί με μικές βιοφίσεις πριν και μετά από προγράμματα άσκησης¹¹. Η αύξηση της HDL₂ με την άσκηση είναι σημαντικό αφού είναι γνωστό ότι υψηλά επίπεδα HDL₂ δρουν προστατευτικά έναντι της αθηροσκλήρωσης και της ΣΝ. Η αερόβια άσκηση φαίνεται να έχει το καλύτερο αποτέλεσμα ενώ η ωφελιμότητα της αναερόβιας άσκησης αμφισβητείται. Άλλοι παράγοντες εκτός από το είδος της άσκησης όπως φύλο, ηλικία, διατροφή, κάπνισμα, σωματικό βάρος, φυσική κατάσταση και επίπεδα πριν την παρέμβαση φαίνεται ότι επηρεάζουν τα επίπεδα των μεταβολών της HDL με την άσκηση. Θεραπευτικά για την βελτίωση του περιφερικού λιποπρωτεΐνικου προφίλ χρειάζεται αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας τουλάχιστον κατά 1000 kcal/week ενώ στον τομέα της πρόληψης για μείωση της επιπτώσης ΣΝ απαιτείται επιπλέον κατανάλωση 1000-1500 kcal/week. Για το στόχο αυτό χρειάζεται συστηματική μέτριας έντασης άσκηση 4 φορές την εβδομάδα με κατανάλωση ενέργειας > 300-400 kcal ανά συνεδρία^{16,18}.

● Μεταβολές LDL.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα LDL είναι μειωμένα σε ασκούμενα συγκριτικά με μη ασκούμενα άτομα²⁰. Οι υπεύθυνοι γι' αυτό μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως όμως έχει παρατηρηθεί ότι αναμένεται μεγαλύτερη μείωση της LDL όταν παράλληλα υπάρχει μείωση του σωματικού βάρους. Άρα αντίθετα με την HDL η μείωση της LPL συνήθως έχει σχέση με το σωματικό βάρος παρά με την μέγιστη αερόβια ικανότητα. Πάντως φαίνεται ότι και η άσκηση αυτή καθ' αυτή μειώνει τα επίπεδα της LDL με τους ακόλουθους μηχανισμούς^{17,20,21,22,23}:

- a) την αυξημένη δραστηριότητα της LPL, που οδηγεί σε αυξημένο καταβολισμό VLDL και IDC που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια
- b) την αυξημένη με την άσκηση δραστηριότητα των υποδοχέων LDL
- γ) τη μειωμένη σύνθεση αποB λιποπρωτεΐνων και
- δ) τη μειωμένη δραστηριότητα της HL (που μαζί με την αυξημένη δραστηριότητα της LPL) οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή του πλέον αθηρωματογόνου κλάσ

ινωδόλυση. Πλήθος βιβλιογραφικών δεδομένων πάντως δείχνουν ότι τα επίπεδα της $\text{Lp}(a)$ δεν φαίνονται να επηρεάζονται με την άσκηση^{11,23,25}.

• Μεταβολές συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου.

Πέρα από την γνωστή χρόνια αθηρωματογόνο δράση των δυσλιποπρωτεΐνων είναι σημαντικό ότι πολλές φορές συνυπάρχουν σοβαρές αιμορρεολογικές διαταραχές. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές ινωδογόνου, παράγοντα VII, a2-αντιπλασμίνης και PAI-1, αυξημένη συγκολλητικότητα αιμοπεταλίων και μειωμένα επίπεδα t-PA. Η ισορροπία μεταξύ πηκτικού και ινωδολυτικού μηχανισμού είναι σημαντικά επηρεασμένη στις δυσλιποπρωτεΐνων και ιδίως σε υπερτριγλυκεριδιαμία. Η χρόνια άσκηση επηρεάζει ευνοϊκά την σχέση πήξης-ινωδόλυσης. Οξεία και έντονη άσκηση σε μη ασκούμενα ή σποραδικά ασκούμενα άτομα ενέχει δυνητικά τον κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου. Ακόμη πρέπει να τονισθεί ότι μειωμένη φυσική ικανότητα συνοδεύεται από παχυσαρκία και μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την ινωδόλυση λόγω της ινσουλινοαντίστασης η οποία επίσης επηρεάζεται ευνοϊκά από την άσκηση με αποτέλεσμα μείωση ινωδογόνου, PAI-1 και παράγοντα VII^{27,28,29}.

Η καθιστική ζωή αποτελεί έναν από τους βασικούς, κλασικούς ΠΚ. Η σημασία του έγκειται στο γεγονός ότι επηρεάζει αρνητικά όλους σχεδόν τους άλλους ΠΚ. Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας άτομα που ακολουθούν καθιστική ζωή έχουν 59% μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με ασκούμενα άτομα. Αντίθετα η συστηματική άσκηση μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξάνει το προαδόκιμο επιβίωσης. Σύμφωνα με τις πολύ γνωστές μελέτες των Blair και Paffenbarger μειωμένη φυσική ικανότητα συνδέεται με αύξηση του κινδύνου κατά 300% ενώ αυξημένη φυσική ικανότητα μειώνει τον κίνδυνο κατά 60% (σχέση όφελος/κίνδυνος 1:5)³⁰. Ένας από τους βασικούς λόγους στους οποίους αποδίδεται το όφελος από την άσκηση είναι η επίδραση στο βασικότερο ίσως ΠΚ που είναι το παθολογικό αθηρωματικό προφίλ δηλαδή στα επίπεδα LDL, HDL και τριγλυκεριδίων.

Τα οφέλη της άσκησης ως προς τα λιπίδια είναι εμφανή τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη. Στη διεθνή βιβλιογραφία τελευταία ιδιαίτερα τονίζεται η επίδραση της άσκησης όχι στην πρόληψη της ΣΝ αλλά στην ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ. Μάλιστα από το NHLBI εισάγεται ο νέος όρος Primordial Prevention³¹. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της άσκησης στον τομέα αυτόν δηλαδή την πρόληψη ανάπτυξης υπερλιπιδαιμίας. Πράγματι η επίδραση αυτή τεκμηριώνεται

από σειρά μελετών σε νέα υγιή άτομα ή αθλητές που εξετάσθηκαν προκειμένου να αρχίσουν πρόγραμμα άσκησης όπου τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων φαίνεται ότι συνδέεται απόλυτα με το επίπεδο της φυσικής ικανότητας. Ολική χοληστερόλη, LDL και τριγλυκερίδια πάντα είναι χαμηλότερα και η HDL υψηλότερη ανάλογα με το επίπεδο άσκησης και φυσικής ικανότητας.

Από το πλήθος των σχετικών μελετών που υπάρχουν αξίζει να αναφερθούμε στην μελέτη των Berg και συν¹⁹ (Πίν. 2). Οι ερευνητές μελετώντας τα επίπεδα και τις μεταβολές λιπιδαιμικών παραμέτρων σε ομάδες νέων ατόμων, μέσης ηλικίας 26.5 ± 5 ετών, ανάλογα με τη φυσική τους κατάσταση όπως αυτή εκτιμήθηκε μετρώντας τη μέγιστη κατανάλωση O_2 ($VO_{2\max}$). Άτομα με μειωμένη φυσική ικανότητα ή μη ασκούμενα άτομα έχουν υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, LDL, αροβ και χαμηλότερα επίπεδα HDL, αροβ συγκριτικά με φυσιολογικά ή καλά ασκούμενα άτομα με καλύτερη φυσική ικανότητα. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι διαφορές στο κατεξοχήν αθηρωματογόνο κλάσμα LDL_6 που ήταν μέχρι 70% υψηλότερο στα αγύμναστα άτομα και το κατεξοχήν καρδιοπροστατευτικό κλάσμα HDL_2 που ήταν μέχρι 30% χαμηλότερο στα αγύμναστα άτομα. Σημαντική είναι η παρατήρηση από την μελέτη αυτή ότι σε επίπεδα $VO_{2\max}$ πάνω από 50 ml/kg/min δεν παρατηρείται περαιτέρω βελτίωση στα λιπίδια. Το γεγονός αυτό δείχνει γιατί σήμερα πιστεύεται ότι ακόμη και μέτριας έντασης άσκηση είναι αρκετή για πρόληψη και δεν χρειάζεται έντονη άσκηση. Παρόμοια είναι τα ευρήματα και στην μελέτη των P. Williams και συν. η οποία αξίζει να αναφερθεί επειδή οι ερευνητές εκτός από τα λιπίδια μέτρησαν τη δραστηριότητα των ενζύμων LPL και HL με μικές βιοψίες σε ασκούμενα και μη ασκούμενα άτομα. Η δραστηριότητα της LPL ήταν πολύ χαμηλότερη (3.6 ± 1.2 vs 5.0 ± 1.8 mEq fatty acid /ml/h, p: 0.04) και δραστηριότητα της HL πολύ υψηλότερη (6.5 ± 2.6 vs 4.1 ± 2.1 mEq fatty acid /ml/h, p: 0.02) στα μη ασκούμενα άτομα²².

Η αποτελεσματική της συστηματικής άσκησης στη μείωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε άτομα υψηλού κινδύνου και τη δευτερογενή πρόληψη είναι γνωστή. Όμως σήμερα στον τομέα αυτόν ο στόχος μείωσης των λιπίδων έχει κατέβει πολύ χαμηλά και ασφαλώς δεν μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την άσκηση. Οι μελέτες πάνω στο θέμα είναι πολλές. Οι A.Berg και συν. σε πρόσφατη ανασκόπηση στην οποία συμπεριλαμβάνονταν πολλές σημαντικές σχετικές μελέτες ακόμη και η μελέτη Lifestyle του D. Ornish υπολογίζουν ότι το ανώτερο αθροιστικό αποτέλεσμα της παρέμβασης με άσκηση μπορεί να είναι μείωση της ολικής χοληστερόλης έως 9%, της LDL έως 13%, των τριγλυκεριδίων 10% και της HDL αύξηση έως 4%¹⁹.

Πίνακας 2
Φυσική κατάσταση και επίπεδα λιπιδίων σε υγιείς

N	15	82	63	34	14
O2 max	59 ± 9	56 ± 8	52 ± 9	46 ± 7	33 ± 4
Chol	195 ± 55	203 ± 65	206 ± 35	219 ± 46	267 ± 67
TG	73 ± 23	97 ± 44	97 ± 47	158 ± 98	355 ± 141
HDL-C	51 ± 13	51 ± 13	53 ± 12	47 ± 10	38 ± 13
HDL2-C	31 ± 18	32 ± 11	32 ± 11	26 ± 8	18 ± 6
LDL-C	119 ± 52	118 ± 55	119 ± 31	130 ± 37	133 ± 31
LDL6-C	15 ± 5	14 ± 7	15 ± 6	21 ± 12	36 ± 18
γ υ μ ν α σ μ έ ν ο ι f i t					φυσιολογικοί normal
					αγύμναστοι unfit

Παρ' όλα αυτά ποτέ δεν πρέπει στην ομάδα αυτή των ασθενών να συνιστάται φαρμακευτική μόνο αντιμετώπιση χωρίς την παράλληλη αυστηρή δίαιτα και άσκηση^{32,33,34,35}.

Η άσκηση αποτελεί βασική παράμετρο στα προγράμματα αποκατάστασης στεφανιάτων ασθενών^{36,37}. Ένα από τα αναμενόμενα οφέλη από τα προγράμματα αυτά είναι και η βελτίωση των λιπιδίων σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες τόσο της Αμερικανικής Ομάδας Εργασίας Αποκατάστασης όσο και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιαγγειακής Αποκατάστασης. Βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων όμως έχει παρατηρηθεί μόνο με τη συμμετοχή των ασθενών σε πολυπαραγοντικά προγράμματα άσκησης. Έτσι σύμφωνα με τις τελευταίες συστάσεις από τις ΗΠΑ, εκπαίδευση, ενημέρωση, άσκηση, δίαιτα και ανάλογη φαρμακευτική αντιμετώπιση συνιστώνται στα Προγράμματα Αποκατάστασης. Αντίθετα, προγράμματα άσκησης σαν μεμονωμένη παρέμβαση δε συνιστώνται αφού δεν μπορούν να οδηγήσουν σε άριστη αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμών^{38,39,40,41}.

Συμπερασματικά σήμερα μπορούμε να πούμε ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα αποτελεί σημαντικό παράγοντα βελτίωσης των αθηρωματογόνων λιπιδαιμικών παραμέτρων. Το γεγονός αυτό έχει αποδειχθεί από σειρά κλινικών και επιδημιολογικών μελετών. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνονται οι μεταβολές αυτές με την άσκηση έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί και αφορούν τις μεταβολές ενζυμικής δραστηριότητας των εργαζόμενων μυών. Τα αναμενόμενα οφέλη από την άσκηση είναι ιδιαίτερα σημαντικά στον τομέα της πρόληψης - ανάπτυξης δυσλιπιδαιμών αλλά και σε άτομα με πολλούς ΠΚ και τη δευτερογενή πρόληψη πάντα μαζί με δίαιτα και την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Exercise induced lipid changes are much more significant in the era of primary prevention and especially in, so called, primordial prevention which means the prevention of risk factor development. In the era of secondary prevention, where the target of lipid levels are much more lower, the contribution of exercise is also significant but aggressive drug therapy must be suggested in parallel to exercise and diet. According to recent

guidelines on Cardiac Rehabilitation multifactorial intervention (exercise, diet, education, counseling with or without lipid lowering drug therapy) result in a significant improvement in blood lipid levels and are strongly recommended as components of cardiac rehabilitation. On the other hand, cardiac rehabilitation exercise training is not recommended as a sole intervention for lipid modification. Optimal lipid management requires specifically directed dietary and a medically indicated pharmacological management in addition to exercise training.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A.Berg, M.Halle: Körperliche Aktivität und kardiovaskuläre Mortalität: Von der Epidemiologie zur medizinischen Praxis, Die Medizinische Welt 1999; 50: 359-62
2. PD Wood, ML Stefanick, Exercise Fitness and Atherosclerosis in Exercise Fitness and Health 2nd edition, Human campain Book Illinois 1990 pp409-430
3. Morris JN, Everitt MG, Pollard RA and Chave SP. Vigorous excise in leisure-time. Protection against coronary heart disease. Lancet 1980 pp1207-1210
4. Paffenberger RS, Hyde RT, Wing AL and Steinmetz CH: A natural history of athleticism and cardiovascular health. JAMA 1984, vol 252 pp491-495
5. Kannel WB, A.Balanger, R.D'Agostino and I.Israel. Physical activity and physical demand on he job and risk of cardiovascular disease and death: The Framingham Study. AM Heart J, 1986, vol112: 820-825
6. Powel KE, Thomson PD, Caspersen CJ and Kendrick JS: Physical activity and the incidence of coronary heart disease. Ann. Rev. Public Health 1987, vol 8 : 253-287
7. Kramsch DM, AJ Aspen, BM Abramowitz, T.Kleimendahl and WB Hodd: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N. Engl. J Med. 1981, 305: 1483-1489
8. WL Haskell, EL Alderman, JM Fair, DJ Maron, SF Mackey, HR Superko, et al: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford coronary risk intervention project(SCRIP), Circulation 1994; 89: 975-990
9. The Multiple Risk factor intervention trial research group: Mortality after 16 years for participants randomized to the multiple risk factor intervention trial. Circulation 1996; 94: 946-951
10. J Nießauer, R Hambrecht, T Velich, K Hauer, C Marburger, B Kälberer, et al: Attenuated progression of coronary artery disease after six years of multifactorial risk intervention. Role of physical exercise: Circulation 1997; 96: 2534-2541
11. Williams PT, Krauss RM, Wood PD, Lindgren PT, Giotics C.: Lipoprotein subfraction of runners and sedentary men. Metabolism 1986, 35: 45-52
12. Dufany B, Assmann G, Hollmann W. Plasma lipoprotein and physical activity: a review. Inter J of Sports Med. 1982; 3: 123-136
13. A. Berg, I. Frey, M. Baumstark, M. Halle and Joseph Keul. Physical activity and lipoprotein lipid disorders. Sports Med. 1994; 17(1): 6-21
14. Oscar L, Palmer W. Muscle lipolysis during exercise: an update. Sports Med. 1998; 6: 23-28
15. Lamon-Fara S, McNamara JR, Farber HW, Hill NS, Schaefer EJ. Acute changes in lipid, lipoprotein, apolipoprotein and low density lipoprotein particle size after endurance triathlon. Metabolism 1989; 38: 921-925
16. Frey I, Baumstark MW, Berg A, Keul J. Influence of acute exercise on lecithin: cholesterol acyltransferase activity in healthy adults. Eur. J of Appl. Physiology 1991; 62: 31-35
17. Thompson PD, Cullinan EM, Sady SP, Flynn MM, Chenevert CB, et al: High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. Circulation 1991; 84: 140-152
18. Fruchart JC, Aithand G. Recent progress in the study of apoA-I containing lipoprotein particles. Progress in Lipid Research 1992; 30: 145-150
19. A Berg, M Halle, I Franz, J Keul. Physical activity and lipoprotein metabolism, Epidemiological evidence and clinical trials. Eur. J Med. Res. 1997 ; 2 : 259-264
20. Laka TA, Salonen JT. Physical activity and serum lipids-a cross sectional population study in eastern Finnish men. American Journal of Epidemiology 1992; 136: 806-818
21. ran V, Weltman A, Differential effects of exercise on lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. JAMA 1985; 254: 919-924
22. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Albert JJ, Terry RB. Effects of exercise induced weight loss on low density lipoprotein subfractions in healthy men. Atherosclerosis 1989; 9: 623-632

23. Kantor MA, Cullicane EM, Herbert PN, Thompson PD. Acute increase in lipoprotein lipase following prolonged exercise. Metabolism 1984; 33: 454-457
24. M Halle, A Berg, M Baustark, J Keul. Association of physical Fitness with LDL and HDL subfractions in young healthy men. Int. J Sports Med. 1999; 20: 464-467
25. Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. Atherosclerosis 1990; 10: 672-679
26. Scan A., Lawn R., Berg K. Lipoprotein (a) and atherosclerosis. Annals of internal medicine 1991;115:209-218
27. Gris JC, Schved JF, Feugeas O, Aquilon P, Arnaud A. Impact of smoking, physical training and weight reduction on FVII, PAI-1 and hemostatic markers in sedentary men. Thrombosis and Hemostasis 1990; 64:516-520
28. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. NEJM 1984; 311: 874-877
29. Kahn SE, Larson VG, Beard JC, Cain KC, Fellingham GW. Effect of exercise on insulin action, glucose tolerance and insulin secretion in aging. Am J of physiology 1990; 358: E 937-E 943
30. Blair SN, Kohl HW, Barlow C, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all cause mortality. JAMA 1995; 273: 1093-1098
31. Darwin R Labazte: Prevention of cardiovascular risk factors: an idea whose time has come. Journal of the International Society and Federation of Cardiology 1996; No3,p:5
32. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? Lancet 1990; 336: 129-133
33. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer T, Hauer K, Neuman J, et al: Regular physical exercise and low-fat-diet. Effects on progression of coronary artery disease. Circulation 1992; 86: 1-11
34. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kälberer B, Schlierf G, et al: Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: J Am Coll Cardiol 1993; 22: 468-477
35. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet with or without exercise in overweight men and women. N Engl J Med 1991; 325: 461-466
36. A Tsoukas, H Antonakoudis, S Christakos. Short term exercise training effect after myocardial infarction on myocardial oxygen consumption indices and ischemic threshold. Arch Phys Med Rehabil 1996; vol 76: 262-265
37. Parmley WW. Position report on cardiac rehabilitation: recommendations of the American College of Cardiology on cardiovascular rehabilitation. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 451-3
38. Cardiac Rehabilitation-Clinical Practice Guideline edited by US. Dep/t of Health and Human Services. AH CPR publication, October 1995; pp:53-64
39. National cholesterol Education program. The second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood cholesterol in adults: NIH publication no 93-3095. Bethesda (MD): NIH, NHLBI sept 1993
40. P Van Daele, H Antonakoudis, P Beckers, O Brusis, F Burgarella, D Dugmore, et al: The Carinex Survey: Current Guidelines and Practices in cardiac rehabilitation within Europe. Acco Leuven,Amersfoort, first edition 1999
41. DeBusk RF, Houston N, Superko HR, Dennis CA, Thomas RJ, Lew HT, et al: A case-management system for coronary risk factor modification after acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1994; 120: 721-9

Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΫΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Δ. Πλασκασοβίτης, Η. Ζησιμόπουλος, Χ. Αντωνακούδης
Καρδιολογική Κλινική Ασκληπιείου Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Αυξημένη συστολική ή διαστολική πίεση συνδέονται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η αντιυπέρτασική αγωγή έχει μειώσει σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάμματα. Όμως οι υπερτασικοί υπό αγωγή εξακολουθούν να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τα νορμοτασικά άτομα. Ένας από τους λόγους είναι η καθυστέρηση εντόπισης των υπερτασικών και έναρξης της αγωγής. Σήμερα μάλιστα έχει αποδειχθεί ότι στα υπερτασικά άτομα από την παιδική ηλικία και πολύ πριν εγκατασταθεί μόνιμη υπέρταση υπάρχουν πολλές παθοφυσιολογικές διαταραχές που στο σύνολό τους ονομάζονται ΠΡΟΫΠΕΡΤΑΣΗ. Δυσλιπιδαιμία, ίνσουλινοαντίσταση, παχυσαρκία, προθρομβωτική κατάσταση είναι μερικές από τις πιο σημαντικές αυτές διαταραχές.

Η εφαρμογή των οδηγιών αντιμετώπισης της υπέρτασης σήμερα πρέπει να αρχίζει από την παιδική ηλικία με σκοπό την πρόληψη ανάπτυξης της υπέρτασης και κατά συνέπεια την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Εφαρμογή από την παιδική ηλικία υγιεινού τρόπου ζωής (άσκηση και υγιεινή διατροφή είναι οι δύο σημαντικότερες παράμετροι) είναι ίσως ο καλύτερος και πιο αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης του προβλήματος.

Λέξεις ευρετηρίου: προϋπέρταση, υπέρταση, στρατηγικές πρόληψης στεφανιαίας νόσου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Στεφανιαία Νόσος (SN) εξακολουθεί να αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στο Δυτικό κόσμο και απ' ότι φαίνεται θα εξακολουθήσει να είναι για πολλά χρόνια ακόμη παρά τη θεαματική και συνεχή βελτίωση στη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Το γεγονός και μόνο ότι ο αιφνίδιος θάνατος μπορεί να είναι η πρώτη τελευταία και μοναδική εκδήλωση SN σε μία στις έξι περιπτώσεις οξείς εμφράγμα-

τος μυοκαρδίου, δείχνει τη μεγάλη σημασία της Πρόληψης ιδιαίτερα σε άτομα με Παράγοντες Κινδύνου (ΠΚ) όπου ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος.

Καθώς είναι βέβαιο ότι η αθηροσκλήρωση αρχίζει πολύ νωρίς στην παιδική ηλικία, ένας σημαντικός λόγος για την αδυναμία ελέγχου των εκδηλώσεων της είναι η καθυστέρηση της παρέμβασής μας στη διάγνωση και έναρξη θεραπείας της νόσου αλλά και η καθυστέρηση στην εντόπιση και αντιμετώπιση των ΠΚ που σδηγούν στην ανάπτυξη της ΣΝ. Ένας άλλος σημαντικός λόγος είναι η αποτυχία ικανοποιητικού ελέγχου των ΠΚ. Είναι γνωστό για παράδειγμα ότι –για πολλούς λόγους– πολύ μικρός αριθμός υπερτασικών ή υπερλιπιδαιμικών άτομων ρυθμίζουν σωστά την Αρτηριακή Υπέρταση (AY) ή την υπερλιπιδαιμία. Για τους λόγους αυτούς σήμερα δίνεται μεγάλη σημασία όχι μόνο στην αντιμετώπιση αλλά και στην πρόληψη των ΠΚ που θεωρούνται τροποποίησμοι με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός νέου κεφαλαίου στον τομέα της πρόληψης που αναφέρεται ως Primordial Prevention – Πρόληψη Παραγόντων Κινδύνου¹.

Η AY αποτελεί έναν πολύ σημαντικό αιτιολογικό και τροποποίησμο ΠΚ και η αντιμετώπιση της αποτελεί σοβαρότατο ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα στις δυτικές κοινωνίες. Παρά τη συνεχή πρόοδο στη φαρμακευτική αντιμετώπιση ο έλεγχος της υπέρτασης σύμφωνα και με πρόσφατο άρθρο του ιδίου του J. Laragh αποτελεί πράγματι μία παγκόσμια ιατρική αποτυχία². Και αυτό οφείλεται στο ότι πολλοί ασθενείς δεν ακολουθούν το απαιτούμενο σωστό υγιεινό τρόπο ζωής και δεν συμμορφώνονται με την αγωγή ενώ παράλληλα η άριστη θεραπεία της AY έχει μεγάλο κόστος και πολλές παρενέργειες. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, ικανοποιητικός έλεγχος της AY στις ΗΠΑ επιτυγχάνεται στο 26% των υπερτασικών, στην Ιταλία στο 10%, στην Αγγλία στο 6%, στο Ζαΐρ στο 0%.² Για την Ελλάδα δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία αλλά όπως γνωρίζουμε γεωγραφικά η Ελλάδα βρίσκεται περίπου μεταξύ Ζαΐρ και Αγγλίας!

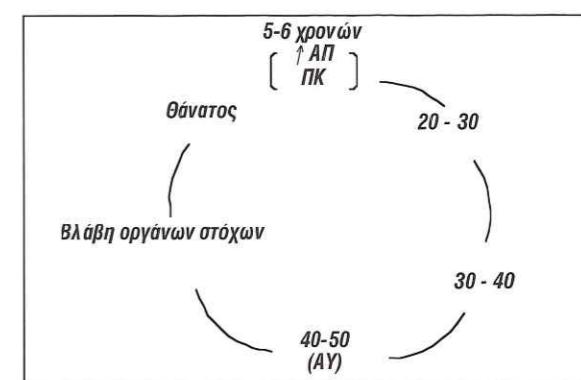
Η αποτυχία όλων των στρατηγικών για την αντιμετώπιση της AY αυτομάτως δείχνει ότι σήμερα επιβάλλεται, οι στρατηγικές αυτές να κατευθυνθούν περισσότερο προς την πρόληψη της υπέρτασης ή τουλάχιστον των επιπλοκών της, αλλιώς το πρόβλημα δεν θα λυθεί ποτέ με επιτυχία. Η πρόληψη υπέρτασης αποτελεί πράγματι μία ελκυστική προσέγγιση και το σημαντικότερο ίσως κρίκο στις προσπάθειες για το σπάσιμο της αλυσίδας: παράγοντες κινδύνου → υπέρταση → επιπλοκές → θάνατος. Άλλωστε είναι γνωστό και αυτό είναι πολύ σημαντικό, ότι και αν ακόμη η υπέρταση ρυθμίζεται σωστά ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν φαίνεται να φθάνει στα επίπεδα του κινδύνου ατόμων με φυσιολογική Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ).

Σήμερα η πάροδος της ηλικίας ή η γήρανση δεν σημαίνει κατ' ανάγκην και αναπόφευκτη εμφάνιση υπέρτασης γι' αυτό αποτελεσματικές στρατηγικές για πρόληψη ή καθυστέρηση ανόδου ΑΠ ακόμη και σε μικρό βαθμό μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική μείωση της συνολικής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας³. Σήμερα κρίνεται απαραίτητη μία διαφορετική προσέγγιση του πληθυσμού για να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης υπέρτασης και ο κίνδυνος των επιπλοκών της. Τέτοιες στρατηγικές έχουν προαγγελθεί και βασίζονται κυρίως σε αλλαγές του τρόπου ζωής που αποδειχεύμενά προλαμβάνουν ή καθυστέρουν την άνοδο της ΑΠ σε άτομα υψηλού κινδύνου αλλά και στο σύνολο αφού δεν είναι μόνο γενετικοί οι παράγοντες που καθορίζουν την εμφάνιση υπέρτασης στους ενήλικες³.

Οι εξελίξεις βέβαια της γονιδιακής ιατρικής δίνουν βάσιμες ελπίδες για λύση στο πρόβλημα αυτό και μάλιστα σχετικά σύντομα, αφού λέγεται ότι μέχρι το 2003 θα έχουν εντοπισθεί όλα τα γονίδια που σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και όπως πιστεύεται το 2010 θα αρχίσει και η πρακτική τους εφαρμογή και χρήση στα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως και σε άλλες παθήσεις (καρκίνος, παθήσεις αίματος ...).

Στις στρατηγικές παρέμβασης στον τρόπο ζωής, με σκοπό την πρόληψη AY ή SN, υπάρχει η δυσκολία να εντοπισθούν τα χρονικά όρια κατά τα οποία το συγκεκριμένο άτομο απλά βρίσκεται σε κίνδυνο, από το χρονικό διάστημα που το άτομο ήδη έχει αναπτύξει υπέρταση, όπως επίσης και τα όρια στα οποία σε ένα υπερτασικό άτομο εμφανίζονται σημάδια – εκδηλώσεις SN. Δύσκολα εντοπίζεται πότε αρχίζει η SN σε ένα υπερτασικό άτομο, πότε αρχίζει η υπέρταση σε άτομο με ή χωρίς ΠΚ ή πότε οι ίδιοι οι ΠΚ αρχίζουν να εμφανίζονται.^{3, 4}

Σχήμα 1: Εξέλιξη της Υπέρτασης με την ηλικία
ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση - ΠΚ: Παράγοντες Κινδύνου



Το γεγονός αυτό καθιστά ακόμη μεγαλύτερη τη σημασία της πρόληψης σήμερα που θεωρείται βέβαιο, όπως αναφέρει ο S. Julius ότι:

1. Άτομα στα οποία διαπιστώθηκε η ύπαρξη υπέρτασης στην 4η – 5η δεκαετία της ζωής τους έχουν ήδη από την ηλικία των 5-6 ετών επίπεδα ΑΠ ανώτερα από τα αναμενόμενα για την ηλικία τους. Η διαχρονική εξέλιξη αυτή της υπέρτασης φαίνεται στο Σχ. 1⁴.
2. Ακόμη πριν γίνουν υπερτασικά τα άτομα αυτά έχουν πολλές παθοφυσιολογικές διαταραχές που ενδεχόμενα οδηγούν σε ανάπτυξη υπέρτασης και που στο σύνολο τους εκφράζονται με τον όρο ΠΡΟΫΠΕΡΤΑΣΗ⁴.

Τεκμηριωμένες τέτοιες διαταραχές έχουν βρεθεί σε παιδιά ηλικίας 5-6 ετών και είναι:

- ◆ Ίνσουλινοαντίσταση (σύνδρομο καθιστικής ζωής / παχυσαρκίας)
- ◆ Δυσλιπιδαιμία
- ◆ Υπερβάλλον βάρος – παχυσαρκία
- ◆ Υψηλός αιματοκρίτης
- ◆ Χαμηλός όγκος πλάσματος
- ◆ Ταχυκαρδία
- ◆ Ενεργοποίηση αιμοπεταλών
- ◆ Αυξημένος αγγειακός τόνος

Όλοι αυτοί οι παράγοντες προϋπάρχουν και οδηγούν στην ανάπτυξη της υπέρτασης.

3. Καρδιακή λειτουργία και άλλες ίσως λειτουργίες είναι επηρεασμένες σε πολύ πρώιμες φάσεις της υπέρτασης^{3, 4}.

4. Ακόμη και πολύ μικρή άνοδος ΑΠ (οριακή ή ανώτερη φυσιολογική ΑΠ) οδηγούν σε σημαντική αύξηση μακρόχρονης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας^{3, 4}.

Τα τέσσερα αυτά σημεία δείχνουν το στόχο των αντιυπερτασικών στρατηγικών που πρέπει να απευθύνονται στην πρόληψη ΠΚ που οδηγούν σε Υπέρταση, αντιμετώπιση αυτών των ΠΚ – πρόληψη υπέρτασης και έγκαιρη – πολύ πρώιμη διάγνωση – θεραπεία της υπέρτασης. Σύμφωνα με τις «βιβλικές» πια οδηγίες JNC-VI του 1997 στον ορισμό της υπέρτασης στα παιδιά πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η ηλικία και το ύψος ανάλογα με το φύλο³. Στον Πιν. 1 φαίνονται οι θεωρούμενες ως φυσιολογικές διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης στα παιδιά.

Πινακας 1: 95η εκατοστιαία θέση ΑΠ ανάλογα με την ηλικία σε αγόρια και κορίτσια στην 50η και 75η θέση του ύψους.

	Κορίτσια ΣΑΠ/ΔΑΠ		Αγόρια ΣΑΠ/ΔΑΠ	
	50η θέση ύψους	75η θέση ύψους	50η θέση ύψους	75η θέση ύψους
1	104/58	105/59	102/57	104/58
6	111/73	112/73	114/74	115/75
12	123/80	124/81	123/81	125/82
17	129/84	130/85	136/87	138/88
ΣΑΠ: Συστολική ΑΠ		ΔΑΠ: Διαστολική ΑΠ		

Αρτηριακή πίεση πάνω από την 95η θέση πρέπει να θεωρείται υπέρταση στα παιδιά χρησιμοποιώντας ως κριτήριο για τον ορισμό της ΔΑΠ τον 50 ήχο Korotkoff, όπως άλλωστε σε όλες τις ηλικίες. Στην κρίσιμη ηλικία των 13-18 ετών η ΣΑΠ δεν πρέπει να ξεπερνά το 124-136mmHg. Καθοριστική θεωρείται σήμερα η ηλικία των 14-15 ετών οπότε η ΑΠ δεν πρέπει να ξεπερνά το 125mmHg. Σύμφωνα με τις οδηγίες της JNC-VI στην παιδική ηλικία ασφαλώς οι γιατροί πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι για τον εντοπισμό ενδεχομένης δευτερογενούς υπέρτασης αλλά ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δίνεται και στην παρέμβαση στον τρόπο ζωής, τόσο στον τομέα της πρόληψης όσο και της αντιμετώπισης της Υπέρτασης.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που από την παιδική ηλικία καθορίζουν τα επίπεδα ΑΠ στους ενήλικες. Εάν παραλείψουμε τους γενετικούς παράγοντες, σημαντικός είναι ο ρόλος της φυσικής άσκησης και των σωματικών διαστάσεων (βάρος, ύψος, δεξικής μάζας σώματος). Το βάρος γέννησης πιστεύεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αν και τελευταία αμφισβητείται από μερικούς. Αντίθετα είναι βέβαιο ότι υπερβάλλον βάρος σε νεογέννητα, παιδιά, εφήβους και ενήλικες έχει μεγάλη σημασία για την εμφάνιση και εξέλιξη υπέρτασης, όπως φάνηκε από την πολύ γνωστή Bogalusa Heart Study⁵. Πολλοί είναι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το βάρος επηρεάζει

την ανάπτυξη υπέρτασης, από τους οποίους ίσως ποιο σημαντικός είναι η επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως αποδείχθηκε στη μελέτη Bogalusa. Πιστεύεται ότι η αύξηση σωματικού βάρους κατά 5kg μπορεί να επιφέρει αύξηση 5-6mmHg στη ΣΑΠ. Μείωση βάρους κατά 4,5kg μειώνει την ΑΥ σε μεγάλο ποσοστό υπέρβαρων ασθενών. Σε κάθε υπερτασικό παχύσαρκο πρέπει να εφαρμόζεται πρόγραμμα μείωσης σωματικού βάρους με στόχο τη μείωση του Δείκτη μάζας σώματος < 30.

Μεταβολικές παράμετροι που θεωρούνται σήμερα ως ΠΚ για υπέρταση είναι η ινσουλινοαντίσταση και τα επίπεδα χοληστερόλης, Na+, K+, φολικού οξέος, στη διατροφή.

Η ινσουλινοαντίσταση σαφώς επηρεάζεται όπως ήδη ελέγχεται από το υπερβάλλον βάρος και τη σωματική άσκηση. Πολύ σημαντικό θεωρείται το κεφάλαιο της διατροφής αφού όπως φαίνεται σήμερα τα παιδιά προσλαμβάνουν περισσότερα λίπη, περισσότερο Na+, λιγότερο K+ και λιγότερο φολικό οξύ (παιδιά με χαμηλότερο φολικό έχουν υψηλότερη ΔΑΠ) ^{6,7,8}.

Ο λεγόμενος δυτικός ή αμερικανικός τρόπος ζωής περιλαμβάνει διατροφή η οποία περιέχει περισσότερα λίπη, λιγότερα φρούτα, λιγότερο ψάρι και περισσότερο αλάτι. Επίσης η διατροφή της Άπω Ανατολής ή Ιαπωνική διατροφή περιέχει πολύ αλάτι, λίγες πρωτεΐνες και πολύ λίγα φρούτα. Είναι σαφές ότι η Μεσογειακή διατροφή πλησιάζει πολύ περισσότερο προς μία άριστη διατροφή ^{6,7,8}.

Η σημασία του σωματικού βάρους και των προαναφερθέντων διατροφικών παραγόντων στην πρόληψη και θεραπεία της υπέρτασης σε ενήλικες έχει τεκμηριωθεί με τις δύο πολύ γνωστές μελέτες DASH (Dietary Approaches to Step Hypertension)⁹ και TONE (Trial Of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly). Στη μελέτη DASH συμμετείχαν 459 ενήλικες με ΣΑΠ < 160mmHg και ΔΑΠ < 80-95mmHg, οι οποίοι επί 3 εβδομάδες διατρέφονταν με δίαιτα που περιείχε λιπαρά στα συνήθη επίπεδα των Αμερικανών και πολύ λίγα φρούτα και λαχανικά (δίαιτα ελέγχου). Εν συνεχείᾳ επί 8 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες εκ των οποίων η πρώτη στη δίαιτα ελέγχου, η δεύτερη σε δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και η τρίτη σε συνδυασμένη δίαιτα (πλούσια σε φρούτα-λαχανικά, φτωχή σε λιπαρά). Η δίαιτα DASH που αναφέρεται και στις οδηγίες JNC-VI φαίνεται στον Πιν. 2.

Τρία ήταν τα βασικά συμπεράσματα της μελέτης αυτής:

- Η μείωση της ΑΠ που παρατηρήθηκε σε μη υπερτασικά άτομα εδειχε ότι συνδυασμένη δίαιτα είναι μία πολύ αποτελεσματική προσέγγιση στην πρόληψη της υπέρτασης.
- Στα υπερτασικά άτομα η μείωση της ΑΠ με τη συν-

δυασμένη δίαιτα ήταν παρόμοια σε μέγεθος με τα αποτελέσματα μελετών φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ήπιας υπέρτασης με μονοθεραπεία.

- Η συνδυασμένη δίαιτα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ΑΠ με επακόλουθη μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών που συνδέονται με την υπέρταση.

Συμπερασματικά, δίαιτα πλούσια σε φρούτα – λαχανι-

κά, φτωχή σε λιπαρά με μείωση κεκορεσμένου και ολικού λίπους μπορεί να μειώσει την ΑΠ και αποτελεί διατροφική προσέγγιση πρόληψης και θεραπείας της υπέρτασης.

Πάντως, πρόσφατα δημοσιεύθηκε και η μελέτη DASH-sodium η οποία απέδειξε τη μεγάλη σημασία του προσλαμβανομένου Na+, τα επίπεδα του οποίου πρέπει να μειώθουν ακόμη περισσότερο σε σημείο που πρακτικά είναι μη εφαρμόσιμο¹¹.

Πινακας 2: Η δίαιτα DASH

Τροφή	Ημερήσια χορήγηση	Ποσότητα	Παράδειγμα	Συμβολή
Σιτηρά και συναφή προϊόντα	Ποσότητα ανάλογη με τις απαιτούμενες θερμιδίες	1 φέτα ψωμί 0,12L δημητριακά 0,12L ρύζι, ζυμαρικά	Ολικό σταρένιο ψωμί	Πηγή ενέργειας – φυτικών ινών
Λαχανικά	»	0,24L ωμά φρούτα, λαχανικά 0,12L μαγειρεμένα λαχανικά 180ml χυμός λαχανικών	Τομάτες, μπιζέλια, πατάτες, καρότα, μπρόκολο, σπανάκι, κολοκύθια, λάχανο, φασόλια, αγκινάρα	K+, Mg+, ίνες
Φρούτα	»	180ml χυμός 1 μεσαίο φρούτο	Βερίκοκα, μανταρίνι, αχλάδι, μπανάνα, σταφύλια, πορτοκάλι, ταπερό, φράουλες, ανανάς, χουρμάδες, κίτρο, πεπόνι, ροδάκινο, δαμάσκηνα	K+, Mg+, ίνες
Κρέατα, πουλερικά, ψάρι	»	84gr.	Βραστό ψαχνό άπαχο κρέας, ψητό σχάρας, πουλερικά χωρίς πέτσα	Πρωτεΐνη, Mg+
Γαλακτερά με χαμηλά λιπαρά	»	240ml γάλα 0,24L γιασούρτι 45gr. τυρί	Πλήρως αποβουτυρωμένο ή 1% γάλα, γιασούρτι, τυριά (όλα με χαμηλά λιπαρά)	Ca+, Mg+
Ξηροί καρποί, σπόροι, όσπρια	»	42gr. καρποί 14gr. σπόροι 0,12L μαγειρεμένα όσπρια	Αμύγδαλα, ηλιόσποροι, φουντούκια, καρύδια, φακές, φασόλια	Ενέργεια, K+, Mg+, πρωτεΐνες, ίνες

Στη μελέτη TONE συμμετείχαν 900 υπερτασικοί, ηλικίας 60-80 ετών με ΣΑΠ<145 και ΔΑΠ<85 υπό αντιυπερτασική αγωγή με μονοθεραπεία. Οι 585 παχύσαρκοι τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες (συνήθη αγωγή, μείωση προσλαμβανομένου Na+, μείωση βάρους, και τα δύο) και οι 390 μη παχύσαρκοι σε 2 ομάδες (συνήθης αγωγή, μείωση Na+). Η αντιυπερτασική αγωγή διακόπηκε μετά από 3 μήνες. Κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η ανεύρεση υψηλής ΑΠ σε μία ή περισσότερες επισκέψεις, η ανάγκη για αντιυπερτασική αγωγή ή καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (15-36 μήνες, μέσος χρόνος 29 μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής). Η μελέτη σχεδιάσθηκε για να ελεγ

ματα αυτά είναι ενδιαφέροντα για τον κλινικό γιατρό αλλά και για τους ειδικούς της δημόσιας υγείας. Σήμερα η μαζική παραγωγή – διάθεση τροφής (catering) σε νοσοκομεία, γηριατρικά κέντρα κ.λπ.- καθιστούν πολύ εύκολη την εφαρμογή τέτοιων προγραμμάτων με πολύ σημαντικά αναμενόμενα οφέλη.

Προγράμματα διαιτητικής παρέμβασης και τρόπου ζωής είναι δυνατόν να εφαρμοσθούν και πρέπει να εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό από την παιδική ηλικία με στόχο κυρίως την πρόληψη αλλά και τη θεραπεία της υπέρτασης³. Οι συνιστώμενες αλλαγές τρόπου ζωής περιλαμβάνονται στις οδηγίες JNC-VI (Πιν. 3), αλλά φαίνεται ότι η συμμόρφωση στο θέμα αυτό είναι μικρότερη ακόμα και από τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή.

Πινακας 3:

Αλλαγές τρόπου ζωής για Πρόληψη-Θεραπεία Υπέρτασης

◆ Απώλεια βάρους σε υπέρβαρους
◆ Περιορισμός αλκοόλ (λιγότερο από 30ml αιθανόλης: 1 μπύρα, 300ml κρασί, 60ml ουίσκι).
◆ Αύξηση αερόβιας άσκησης (45α πέντε φορές την εβδομάδα)
◆ Μείωση προσλαμβανομένου Na+ σε λιγότερο από 100mmol/d (65gr NaCl)
◆ Επαρκής πρόσληψη K+ (90mmol/d), Ca, Mg
◆ Διακοπή καπνίσματος, μείωση πρόσληψης κεκορεσμένων λιπών - χοληστερόλης

Τα ερωτηματικά που υπήρχαν ως τώρα, όπως πότε πρέπει να αρχίζει η παρέμβαση, πως πρέπει να γίνεται και για ποιο χρονικό διάστημα, έχουν απαντηθεί. Χρειάζεται παρέμβαση εφ' όρου ζωής με έναρξη από τα πρώτα παιδικά χρόνια με μείωση του προσλαμβανομένου Na ακόμη περισσότερη μείωση του προσλαμβανομένου λίπους στο 30% και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και άσκησης με σκοπό το ποσοστό των μη ασκούμενων να μειωθεί στο 30% από 70% που είναι σήμερα. Ακόμα και το θέμα του κόστους, η σχέση κόστος/όφελος έχει διερευνηθεί και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τέτοια προγράμματα οδηγούν τελικά σε μείωση του κόστους αντιμετώπισης της υπέρτασης. Ένα ακόμη ερώτημα που παραμένει, είναι ο ρόλος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης στην πρόληψη. Πράγματι η πρόληψη αποτελεί σημαντικότατη παράμετρο στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, αλλά έως τώρα όλες οι μελέτες αναφέρονται σε μη φαρμακολογική αντιμετώπιση όπως με δίαιτα και άσκηση στις οποίες όμως όπως προαναφέρθηκε, η συμμόρφωση είναι πιωχή³. Η θέση της φαρμακευτικής προληπτικής αγωγής δεν είναι τεκμηριωμένη αλλά

πρέπει να είναι σημαντική καθώς όπως είναι γνωστό, καρδιαγγειακές επιπλοκές μπορεί να διαπιστωθούν πριν ή κατά τη διάγνωση της υπέρτασης ακόμη και σε παιδιά ή νέους. Χαρακτηριστικά είναι τα ευρήματα της μελέτης των S. Daniels και συν¹² οι οποίοι βρήκαν σοβαρή υπερτροφία και επιτρεπτόμενή κοιλιακή γεωμετρία σε υπερτασικά παιδιά και νέους ηλικίας 6-23 ετών. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης, μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη υπέρτασης. Γι' αυτό το λόγο με ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης TROPHY (Trial Of Preventing Hypertension) που έγινε σε άτομα με ανώτερη φυσιολογική ΑΠ με σκοπό να διερευνηθεί αν η αγωγή με καντεσπαρτάνη μειώνει την πρόσοδο προ κλινικής υπέρτασης ή καθυστερεί την έναρξη της κλινικής υπέρτασης.

Η σημασία της Προληπτικής Ιατρικής είναι σε όλους γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων, αφού αναφέρεται ήδη από τον Ηρόδοτο το 500 π.Χ. αλλά και το 1500π.Χ. από τους Αιγυπτίους στον πάπυρο του Evers. Για τη σημασία της πρόληψης της Υπέρτασης, που επίσης είναι σημαντική, φαίνεται ότι πολλά έχουν γραφεί, πολλά είναι γνωστά αλλά δυστυχώς πολύ λίγα εφαρμόζονται. Οι γιατροί της πρωτοβάθμιας περιθαλψης (παιδίατροι, γενικοί ιατροί, παθολόγοι) πρέπει να ευαισθητοποιηθούν και να ενημερωθούν περισσότερο για τη σημασία της Πρόληψης της Υπέρτασης. Αλλά είναι επίσης σημαντικό να τονισθεί ότι και οι εξειδικευμένοι, ακόμη και οι Υπερτασιολόγοι να μην ξεχνούν την προληπτική ιατρική.

Σαν καρδιολόγοι θα μπορούσαμε να προσφέρουμε περισσότερα και να είμαστε πιο αποτελεσματικοί αν καταφέρναμε να πείσουμε τους ασθενείς να ακολουθήσουν το σωστό υγιενό τρόπο ζωής. Ακόμη πρέπει να τονισθεί η μεγάλη σημασία της ανάπτυξης στρατηγικών δημόσιας υγείας μαζί με την κοινωνική ιατρική όπου στόχος δεν είναι ένα συγκεκριμένο άτομο αλλά μια κοινωνία ολόκληρη. Αυτή η κοινωνία μπορεί να είναι μία πόλη, μία επαρχία, η χώρα ολόκληρη, μπορεί να είναι μία συγκεκριμένη ομάδα όπως παιδιά, σπουδαστές, υπερήλικες, εργάτες, φαντάροι, φυλακισμένοι. Επιβάλλονται σωστές πολιτικές υγείας που πρέπει να εφαρμοσθούν δια νόμου.

Είναι σίγουρο ότι στο θέμα της πρόληψης της υπέρτασης η τελευταία λέξη δεν έχει ακόμη λεχθεί, η τελευταία πράξη του έργου δεν έχει ακόμη παιχθεί.

ABSTRACT

Arterial hypertension constitutes a significant risk factor for coronary heart disease. Increased systolic or diastolic arterial pressure are associated with increased cardiovascular mortality. Antihypertensive treatment has

greatly reduced cardiovascular events. However, hypertensives under treatment continue to run a greater risk than normotensives. One of the reasons is the delay in tracking down the hypertensives and starting the appropriate treatment. Today it has been proven that in hypertensives since childhood and long before hypertension has been established, there are many pathophysiological disorders which are called PREHYPERTENSION. Dislipidemia, insulin resistance, obesity and tendency to thrombosis are some of the most important disorders.

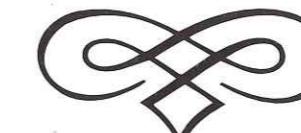
The application of the guidelines for the treatment of hypertension should start in childhood in order to prevent hypertension and in consequence to prevent coronary disease.

The application of a healthy lifestyle since childhood (exercise and healthy diet are the two most important parameters) is probably the best and most effective way of dealing with the problem.

Key words: Hypertension, Prehypertension, Prevention of coronary disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- NHLBI: Prevention of coronary risk factors. An idea whose time has come (Primordial Prevention). Heart Beat 1997, Vol 3, p. 5.
- Laragh's Lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for treating Hypertension: Treatment of Hypertension is Worldwide Failure. AJH 2001;14:84-89.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-2446.
- Steve Julius. It all comes back to Hypertension. Sunrise Seminar Series, 16th Scientific Meeting Americal Society of Hypertension. May 17-18, 2001.
- Bogalusa Heart Study, Circulation 1995;91:2400-2406.
- Julius S., Jamerson K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension. The chicken –end-egg question. J Hypertens 1994;12:495-502.
- Bonita Falkner. Early life predictors of later hypertension. Faculty lecture, 16th Scientific Meeting ASH May 17-18, 2001.
- Lawrence J. Beijin. Where are we in lifestyle fore preventing of hypertension. faculty lecture, 16th Scientific Meeting of American Society of Hypertension, May 17-18, 2001.
- LJ Appel, TJ Moore, E. Obarzanek, WM Vollmer, Laura Svetkey, FM Sacks et al, for the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Eng J Med 1997, 336:1117-1124.
- PK Whelton, LJ Appel, MA Espeland, WP Applegate, WH Ettinger, JB Kostis et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled trial on Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). JAMA, 1998;279, No 11, pp. 839-846.
- Sacks FM., Svetkey LP., Vollmer WM. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. N. Engl. J. Med. 2001;334:3-10.
- SR. Daniels, JM. Loggie, P. Khouri, TR. Kimball. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. Circulation 1998;97:1907-1911.



ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II: ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Α. Δαγδελένης, Κ. Γεωργαρίου, Χ. Αντωνακούδης
Καρδιολογική Κλινική Ασκληπιείου Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αγγειοτενσίνη II είναι γνωστή για την ισχυρή αγγειοσυσπαστική της δράση. Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει και άλλες πολύ σημαντικές δράσεις μέσω των AT₁ υποδοχέων. Αποκλεισμός των AT₁ υποδοχέων πέρα του αντιυπερτασικού αποτελέσματος έχει και άλλα σημαντικά οφέλη.

Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι η αγγειοτενσίνη II στους υπερτασικούς ευθύνεται για την αναδιαμόρφωση καρδιάς, αγγείων και νεφρών. Η αρνητική αυτή επίδραση αναστέλλεται με τη χρήση των ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων που αποκλείουν τη δράση της All. Άλλη σημαντική μη αιμοδυναμική δράση της All είναι η επίδραση στο σύστημα πήξης και ινωδόλυσης και ειδικότερα έχει βρεθεί ότι προκαλεί σημαντική αύξηση του PAI-1. Και η δράση αυτή αναστέλλεται με τους AT₁ αποκλειστές. Στην αθηροσκλήρωση φαίνεται ότι η All είναι η ουσία που πυροδοτεί το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονώδη αντίδραση με αποτέλεσμα την έναρξη των αθηρωαστικών διαδικασιών. Χορήγηση AT₁ αποκλειστών μειώνει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονώδη αντίδραση.

Επομένως οι AT₁ αποκλειστές πέραν της αντιυπερτασικής τους δράσης ανταγωνίζονται τη θρόμβωση, τη φλεγμονώδη αντίδραση, την αναδιαμόρφωση, προάγουν την ινωδόλυση, βελτιώνουν το οξειδωτικό στρες και αναστέλλουν την αθηρωγένεση προστατεύοντας έτσι τα όργανα στόχους στους υπερτασικούς.

Λέξεις ευρετηρίου: All, AT₁ αποκλειστές, ινωδόλυση, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, αθηροσκλήρωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αγγειοτενσίνη II (All), ο κύριος αγγειοσυσπαστικός παράγων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης (SPA) ανακαλύφθηκε το 1940 αν και η ρενίνη σαν ουσία σχετίζόμενη με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (AP) περιγράφηκε από τους Tigerstedt και Bergmann από το 1898. Στη δεκαετία του '40 ερευνήτες από την Αργεντινή και

κές δράσεις που περιγράφονται στο κείμενο που ακολουθεί.

Η All φαίνεται ότι ευθύνεται ή συμμετέχει και στις δευτερογενείς επιπλοκές της ΑΥ όπως το οξύ έμφραγμα (OE), καρδιακή ανεπάρκεια (KA), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AEE), νεφρική ανεπάρκεια (NA)⁴. Όλες αυτές οι μη αιμοδυναμικές δράσεις της All γίνονται μέσω των AT₁ υποδοχέων. Ο αποκλεισμός των AT₁ υποδοχέων προλαμβάνει όχι μόνο την αγγειοσύσπαση, αλλά και την κυτταρική αύξηση, οξείδωση, ίνωση, αγγειογένεση. Αντίθετα η δράση της All στους AT₂ υποδοχέων έχει ευνοϊκά γενικώς αποτελέσματα που είναι αντίθετα της δράσης στους AT₁ υποδοχέων όπως αγγειοδιαστολή, παραγωγή κινινών, αναστολή ίνωσης, αγγειογένεσης. Οι δράσεις αυτές προάγονται με τη χορήγηση αναστολέων των AT₁ επειδή τα επίπεδα της All αυξάνονται με τον AT₁ αποκλεισμό^{6,7}. Μετά από πολλά χρόνια, παρατεταμένης χρήσης των αΜΕΑ στην ΑΥ αποδείχθηκε σήμερα ότι τα οφέλη από τη χρήση τους είναι πολύ μεγαλύτερα των αναμενόμενων μόνο από τη μείωση της ΑΥ⁵. Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι η All πέρα από την καθιερωμένη αγγειοσυσπαστική της δράση διαθέτει και μία ποικιλία αιμοδυναμικών και μη δράσεων πολλές από τις οποίες συνδέονται με τις καρδιαγγειακές ή νεφρολογικές επιπλοκές. Έτσι σήμερα η All θεωρείται όχι μόνο σαν μία ορμόνη με αιμοδυναμική και νεφρική δράση αλλά σαν μία ορμόνη που φαίνεται να διαθέτει και άλλες σημαντικές επιδράσεις. Η All φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση (υπερτροφία, ίνωση), τη θρομβογένεση, τη φλεγμονώδη αντίδραση, την αθηροσκλήρωση η οποία μάλιστα σήμερα θεωρείται ανεξάρτητος παράγων κινδύνου όπως φαίνονται στον Πιν. 1.

Πινακας 1: Δράσεις της All πέραν της αγγειοσύσπασης

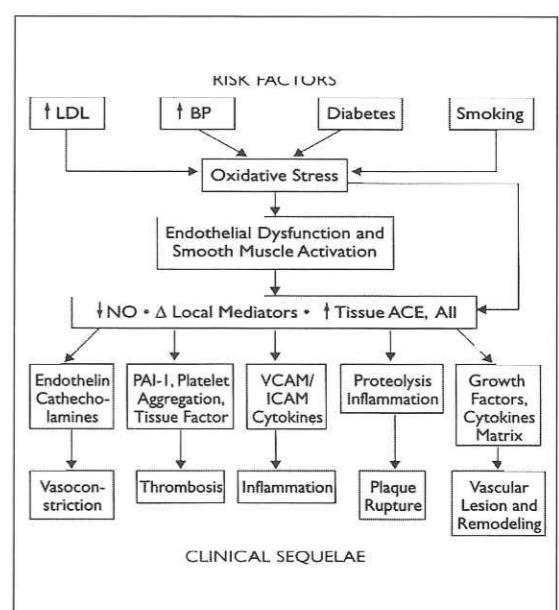
Αγγειακή επίδραση	Εκδήλωση
Φλεγμονώδης αντίδραση	Ενεργοποιεί NADH/NADPH και προάγει ανιόντα υπεροξειδίου Αυξάνει έκφραση MCP-1, VCAM, TNFα, IL-6
Αναδιαμόρφωση	Μετανάστευση-υπερτροφία λειών μυϊκών κυττάρων ↑ PDGF, bFGF, IGF-1, TGF-β ↑ Μεταλλοπρωτεΐνες, παραγωγή κολαγόνου
Θρόμβωση	↑ PAI-1, tPA/PAI-1 ratio Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων
Αθηροσκλήρωση	↑ στρες ↑ Φλεγμονώδη αντίδραση ↑ Θρόμβωση

All και Καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση

Η All συμμετέχει στην καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση με την άνοδο της AP και είναι γνωστόν ότι η ΑΥ προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ίνωση, δομικές και μηχανικές αλλαγές στο αρτηριακό τοίχωμα με τελικό αποτέλεσμα μείωση της διαμέτρου, αλλαγές της διατασιμότητος και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στο Σχ. 1 απεικονίζεται ο κεντρικός και πολύ σημαντικός ρόλος της All στις διαδικασίες από τους παράγοντες κινδύνου μέσω του οξειδωτικού στρες στις καρδιαγγειακές μεταβολές και τις κλινικές εκδηλώσεις, όπως πρόσφατα προτάθηκε από τον V. Dzau⁶.

Σχήμα 1:

Ο ρόλος της All στην πρόκληση και πρόοδο της Αγγειακής Νόσου



Κυρίως όμως η All συμβάλλει στην καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση διεγείροντας απ' ευθείας: την υπερτροφία καρδιακών μυϊκών κυττάρων, την υπερπλασία αγγειακών λειών μυϊκών κυττάρων, την έκφραση διαφόρων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων όπως ο Fgf (Fibroblast growth factor – αυξητικός παράγων ινοβλαστών), Igf (insulin like growth factor – αυξητικός παράγων ινσουλίνης), pdgf (platelet derived growth factor – αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων) σε καρδιά και αγγεία (Πιν. 1). Ακόμη η All επηρεάζει την μετανάστευση των κυττάρων μέσα στο αγγειακό τοίχωμα, αναστέλλει την απόπτωση στα αγγειακά λειών μυϊκά κύτταρα και αυξάνει τη σύνθεση εξωκυττάριας ουσίας στα αγγεία και την καρδιά πρωθώντας με αυτό τον τρόπο την αγγειακή και καρδιακή αναδιαμόρφωση και την πρόκληση αγγειακής βλάβης⁷.

Οι επιδράσεις αυτές της All γίνονται με την ενεργοποίηση των AT1 υποδοχέων που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια και δρουν διευκολύνοντας τη φωσφορολίωση διαφόρων πρωτεΐνων, την είσοδο Ca^{++} μέσα στο κύτταρο και τη μετακίνηση Ca^{++} μέσα στο κύτταρο. Οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων, οι σαρτάνες μπλοκάρουν τον υποδοχέα και προλαμβάνουν έτσι τον καταρράκτη των κυτταρικών και μοριακών γεγονότων που θα ήταν αποτέλεσμα της ενεργοποίησης με All. Ακόμη οι AT1 αποκλειστές μπλοκάρουν και την παλινδρομή αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης από την ενδογενή All διεγείροντας έτσι περαιτέρω παραγωγή πεπτιδών αγγειοτενσίνης. Η All που παράγεται με αυτό τον τρόπο στρέφεται προς τους AT2 υποδοχείς όπου διεγίρει τη δραστηριότητα φωσφατάτης και ενεργοποιεί απόπτωση, διαφοροποίηση κυττάρων και αυξητικές κυτταρικές λειτουργίες με τρόπο αντίθετο από τους AT1. Εάν η ενεργοποίηση των AT2 υποδοχέων συμμετέχει στο αντιπερτασικό αποτέλεσμα και αν ευνοεί την αγγειακή αναδιαμόρφωση βρίσκεται υπό έρευνα^{8,9}.

Οι ανταγωνιστές των AT1 υποδοχέων έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματικές μελέτες και απεδείχθη ότι πράγματι η All είναι παράγων που συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση ανεξάρτητα από τα επίπεδα μεταβολών της ΑΓ. Με τις μελέτες αυτές αποδείχθηκε ότι οι σαρτάνες γενικώς είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη και υποστροφή της αγγειακής αναδιαμόρφωσης.

Αλλά και κλινικές μελέτες έχουν δείξει πρόγραματα ότι οι σαρτάνες (με όλες τις σαρτάνες υπάρχουν σχετικές μελέτες) είναι πιο αποτελεσματικές από όλα τα άλλα αντιπερτασικά φάρμακα στην υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε υπερτασικά άτομα. Το ίδιο συμβαίνει και στην αγγειακή αναδιαμόρφωση. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη με Λοσαρτάνη σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς χωρίς άλλη προηγηθείσα θεραπεία που έδειξε σημαντική βελτίωση στη σχέση αυλού / τοιχώματος στα αρτηριόδια αντίστασης όπως φάνηκε από υποδόριες γλουτιαίες βιοφίες ενώ και η ενδοθηλιοεξαρτώμενη χάλαση (προκαλούμενη με ακετυλοχολίνη) επηρεάζεται ευνοϊκότερα με τη Λοσαρτάνη σε σύγκριση με την ατενολόλη. Στο μυοκάρδιο και τα αγγεία η ίνωση είναι σημαντικός παράγων αναδιαμόρφωσης. Πέρα από την επιδραση σε καρδιά και αγγεία, σημαντική είναι η επίδραση ως προς την ίνωση και στους νεφρούς. Έχει αποδείχθει ότι η βελτίωση της εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια δεν οφείλεται μόνο στη μείωση της ΑΥ και της μικρολευκωματουρίας αλλά και στην αναδιαμόρφωση στο παρέγχυμα αφού έχει βρεθεί μείωση του TGF-βετα και του κολλαγόνου τύπου IV σε υπερτασικά άτομα και άτομα με μεταμόσχευση νεφρού¹⁰.

Υπάρχει βέβαια ακόμη το ερώτημα αν το αποδειγ-

μένο όφελος των AT1 αναστολέων στην αναδιαμόρφωση εκφράζεται και σε κλινικό όφελος με μείωση δηλαδή νοσηρότητας και θνησιμότητας στα υπερτασικά άτομα. Η απάντηση θα δοθεί από τα αναμενόμενα αποτελέσματα μεγάλων μελετών όπως η μελέτη LIFE στην οποία σε 9000 υπερτασικούς συγκρίνονται τα αποτελέσματα της Λοζαρτάνης με Ατενολόλη.

Ενδιαφέροντα είναι πρόσφατα στοιχεία που δείχνουν ότι η μηχανική τάση, η οξειδωμένη LDL και η αλδοστερόνη μπορεί να προκαλέσουν αύξηση (upregulation) των AT1 υποδοχέων. Αυτό δείχνει ότι υπερδραστηριοποίηση του ΣΡΑ δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τις δράσεις της All. Η ΑΥ μπορεί να προκαλέσει αύξηση των υποδοχέων χωρίς αύξηση της All στο πλάσμα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους συνολικά η All μπορεί να οδηγήσει στις αλλαγές αυτές της καρδιαγγειακής μορφολογίας – αναδιαμόρφωσης και της λειτουργικότητας κατά συνέπειαν στην υπέρταση είναι:

- ❖ Αύξηση AT_1 υποδοχέων: πολλοί υπερτασικοί έχουν φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης και All στο πλάσμα. Ίσως στα άτομα αυτά ενεργοποιείται το ιστικό σύστημα All που βέβαια δεν αντικατοπτρίζεται στις μετρήσεις στο πλάσμα και η αύξηση των AT_1 υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση All.
- ❖ Αυξημένη μηχανική τάση: Σε κάθε καρδιακό παλμό το αρτηριακό τοίχωμα δέχεται μία τάση και στα νορμοτασικά άτομα η οποία βέβαια στα υπερτασικά άτομα είναι ισχυρότερη. Αυτό όμως οδηγεί σε κυτταρικές μεταβολές και έχει βρεθεί ότι η έκφραση mRNA των AT_1 υποδοχέων (όπως υπολογίζεται με τη μέτρηση της φωσφοραυλιμένης p42/44 κινάσης) αυξάνεται μέχρι και 270%. Επομένως η μηχανική τάση αυξάνει τους AT_1 υποδοχείς.
- ❖ Αύξηση οξειδωμένης LDL: Η All αυξάνει τους ενδοθηλιακούς κυτταρικούς υποδοχείς LDL με αποτέλεσμα αύξηση της πρόληψης LDL κυρίως στα στεφανιαία αγγεία και πρόκληση τοιχωματικής βλάβης. Αποκλεισμός των AT_1 υποδοχέων αναστέλλει την τραυματική αυτή δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα.
- ❖ Αύξηση αλδοστερόνης: Σήμερα πιστεύεται ότι και η αλδοστερόνη αυξάνει την έκφραση των AT_1 υποδοχέων.
- ❖ Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία – αγγειακή αναδιαμόρφωση: Οι δομικές αλλαγές (υπερτροφία λείων μυϊκών κυττάρων ...) στα αρτηριόδια γίνονται μέσω των AT1 υποδοχέων όπως φάνηκε στη μελέτη Schiffrin με Λοζαρτάνη και ατενολόλη.

All και Ινωδόλυση

Το ινωδόλυτικό σύστημα είναι σημαντικός αμυντικός μηχανισμός έναντι της ενδαγγειακής θρόμβωσης ειδικά στη στεφανιαία κυκλοφορία. Κεντρικό ρόλο στο σύστημα παίζει η ισορροπία μεταξύ των ενεργοποιητών πλασμινογόνου (t-pA, u-pA) και των αναστολέων ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (PAI-1). Είναι πιθανόν η ινωδόλυση να ελέγχεται τοπικά αφού έχει βρεθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα είναι πηγές t-pA και PAI-1 και ο βαθμός ενεργοποίησης του ινωδόλυτικού συστήματος υπαγορεύεται σε μεγάλο βαθμό από την τοπική ισορροπία ενεργοποιητών και αναστολών του πλασμινογόνου. Η μειωμένη ινωδόλυτική ικανότητα συνδέεται με την ανάπτυξη διαφόρων θρομβοεμβολικών κλινικών συμβαμμάτων καθώς έχει βρεθεί ότι αυξημένα επίπεδα PAI-1 και μειωμένα επίπεδα t-pA είναι παράγων κινδύνου τόσο για πρώτο ισχαιμικό επεισόδιο όσο και για επανέμφραγμα. Ενδεικτικό είναι ότι η ινωδόλυτη ικανότητα είναι μειωμένη (αυξημένο PAI-1) τις πρωινές ώρες οπότε είναι αυξημένη και η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμμάτων (κιρκάδιος ρυθμός). Παραδόξως έχει βρεθεί ότι και αυξημένα επίπεδα t-pA είναι επίσης ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Τα επίπεδα t-pA δραστηριοποίησης συνδέονται στενά και ανάστροφα με τα επίπεδα PAI-1 γ' αυτό και πολύ χρησιμός δείκτης ινωδόλυτικής ισορροπίας είναι η σχέση PAI-1 / t-pA 11,12. Σήμερα υπάρχουν πειστικές ενδείξεις για τη συσχέτιση του ΣΡΑ με το ινωδόλυτικό σύστημα και φαίνεται ότι υπερδραστηριότητα του ΣΡΑ συνδέεται με μειωμένη ινωδόλυτη ικανότητα (**Σχ. 1**). Ενδείξεις γ' αυτό προέκυψαν ήδη από τις μελέτες HOPE, SAVE και SOLVD όπου η χρήση των αΜΕΑ ραμπιρήτης, καπιτοπρήλητης, εναλαπτήρης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου έδειξαν μείωση 20%, 23% και 25% αντίστοιχα νέων συμβαμμάτων.

Πειραματικές μελέτες *in vitro* και *in vivo* απέδειξαν ότι έγχυση All αυξάνει τα επίπεδα PAI-1 τόσο σε νορμοτασικά όσο και σε υπερτασικά άτομα με άμεση δράση στα ενδοθηλιακά και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και όχι μέσω αιμοδυναμικών επιδράσεων. Οι μεταβολές αυτές επέρχονται μέσω του τύπου 4 ή τύπου 1 AT υποδοχέων. Στην πειραματική μάλιστα μελέτη των Nakamuta και συν κατεδείχθη ότι η αύξηση της έκφρασης του PAI-1 προλαμβάνεται με την προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα των AT1 υποδοχέων¹².

Η χρήση α-ΜΕΑ μειώνει τα επίπεδα PAI-1, δεν επηρεάζει τα επίπεδα t-pA και επομένως βελτιώνει την ινωδόλυτη ικανότητα, δράση που έχει αποδειχθεί με πειραματικές και κλινικές μελέτες. Στη μελέτη HEART φάνηκε ότι επί 2 εβδομάδες μετά το έμφραγμα η ισορροπία πήξης /

ινωδόλυσης είναι διαταραγμένη και επομένως επέκταση εμφράγματος ή νέα συμβάμματα είναι πιθανά στο διάστημα αυτό και γ' αυτό η χρήση α-ΜΕΑ άμεσα μετά το έμφραγμα οδηγεί σε μείωση της θνησιμότητος. Η ραμπιρήτη που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μείωσης κατά 44% τα επίπεδα του PAI-1 συγκριτικά με εικονικό φάρμακο⁵.

Φαίνεται ότι η All και ο PAI-1 είναι ο κρίκος ανάμεσα στα επίπεδα NO και αγγειακών παθολογικών μεταβολών και ότι α-ΜΕΑ και AT_1 αποκλειστές είναι εξίσου αποτελεσματικοί. Η σχέση ινωδόλυτικού συστήματος – καρδιαγγειακού συμβαμμάτων επηρεάζεται από την All και επομένως φαρμακευτική επίδραση στο ινωδόλυτικό σύστημα θα βοηθήσει στη θεραπεία και πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτό μπορεί να γίνει και με μείωση της δραστηριότητος του ΣΡΑ και ήδη είναι γνωστό και σαφές το κλινικό όφελος με τους αΜΕΑ αλλά υπάρχουν και βραχύχρονες μελέτες για τους AT_1 αποκλειστές για τους οποίους ομώς μένει να τεκμηριωθεί και το κλινικό όφελος^{11,12}.

All – Οξειδωτικό στρες – Αθηρογένεση

Υπάρχουν σήμερα πολλά κλινικά και πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν την υπόθ

ση των μποδοχέων οξειδωσης LDL (LOX-1). Για την οξείδωση της LDL χρειάζεται All, όπως έχει αποδειχθεί πειραματικά με τη χρήση aMEA και AT1 αποκλειστών. Άμεσο αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των μακροφάγων από All ή οξειδωμένη LDL είναι η παραγωγή προφλεγμονώδων κυτοκινών (TNF- α , IL-1, IL-6, MCP-1 ...) οι οποίες στη σύνχεια οδηγούν με θετική παλινδρομή δράση σε περαιτέρω οξειδωση και περαιτέρω φλεγμονώδη αντίδραση^{13,14}.

Μία άλλη πολύ σημαντική πηγή O_2^- και οξειδωτικού στρες είναι οι φαγοκυτταρικές και μη φαγοκυτταρικές NADPH οξειδάσες. Έχει βρεθεί ότι η All ενεργοποιεί τη δραστηριότητα αυτών των ενζύμων των οποίων η παρουσία συμβάλλει ιδίως στην παραγωγή MCP-1 και IL-6. Η άμεση συσχέτιση των ενζύμων αυτών με την αθηροσκλήρωση στον άνθρωπο έχει αποδειχθεί με ιστοχημικές μελέτες, αλλά και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι συνδέονται με μειωμένο οξειδωτικό στρες και με την έκταση της στεφανιαίας νόσου ανεξάρτητα από τη συνύταρξη άλλων παραγόντων κινδύνου.

Υπέρταση προκαλούμενη με έγχυση All πειραματικά συνδέεται με διπλασιασμό της παραγωγής ριζών O_2^- μέσω της ενεργοποίησης της NADH/NADPH οξειδάσης. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι στα πειραματόζωα αυτά παράλληλη χορήγηση ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων μειώνει την παραγωγή ριζών O_2^- και βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειακή χαλάση.

Άλλη σημαντική πηγή ριζών O_2^- στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι η ενδοθηλιακή NO συνθετάση (eNOS). Σε καταστάσεις με έλλειψη L-αργινίνης παράγεται O_2^- - αντί για NO, φαινόμενο που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως eNOS uncoupling (διάζευξη). Η «διάζευξη» eNOS είναι πιθανόν ένας παθολογικός μηχανισμός που συνδέεται με πολλές κοινές παθολογικές καταστάσεις – (πειραματική αθηροσκλήρωση, υπέρταση από All, Σακχαρώδη Διαβήτη) – και οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι ανταγωνιστές υποδοχέων της All μπορεί να προλάβουν το φαινόμενο της «διάζευξης», eNOS^{6,13,14,15}.

Όλα δείχνουν ότι η All προάγοντας το οξειδωτικό στρες αποτελεί κριτικό παθογενετικό κρίκο στους μηχανισμούς της αθηροσκλήρωσης και ότι αποκλεισμός των υποδοχέων της All μπορεί να προλάβει ή να αναστέλλει τις αθηροσκληρωτικές διαδικασίες.

Συμπεράσματα

1. Ο ρόλος του ΣΡΑ σαν ενδοκρινικό σύστημα που συμμετέχει στη ρύθμιση της ΑΠ και ισορροπία υγρών – ηλεκτρολυτών είναι γνωστός και τεκμηριωμένος από πολύ παλιά.

2. Η All προκαλεί αγγειοσύσπαση αλλά και προάγει τη θρόμβωση, αναδιαμόρφωση, φλεγμονώδη αντίδραση, οξειδωτικό στρες, αθηροσκλήρωση.
3. Κυκλοφορούσα All συνεχίζει να ασκεί αιμοδυναμικές και ορμονικές επιδράσεις παρά τη θεραπεία με aMEA γεγονός που περιγράφεται ως υπερδραστηριοποίηση κατεχολαμινών (overactivation of catecholamines) ή ως διαφυγή All (All escape).
4. Πειραματική υπέρταση προκαλούμενη με έγχυση All προκαλεί διπλασιασμό αγγειακών O_2^- - ενώ παράλληλη χορήγηση AT₁ – αποκλειστών μειώνει την παραγωγή O_2^- - και βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειακή χαλάση.
5. Uncoupling (διάζευξη) των eNOS οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και αγγειακή φλεγμονώδη αντίδραση. Ανταγωνιστές υποδοχέων της All αποτρέπουν – προλαμβάνουν το φαινόμενο αυτό.
6. Οι AT₁ αποκλειστές έχουν και άλλες δράσεις πέραν της αντιυπερτασικής καθώς ανταγωνίζονται τη θρόμβωση, προάγουν την ινωδόλυση, βελτιώνουν το κυτταρικό οξειδωτικό στρες, αναστέλλουν την αθηρογένεση, προλαμβάνουν και υποστρέφουν την σπειραματική νεφρική σκλήρυνση.
7. Πέρα από τη μείωση της ΑΠ στους υπερτασικούς, η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου έχει σημασία για την προστασία των οργάνων στόχων.

ABSTRACT

Angiotensin II is known for its powerful vasoconstrictive action. Today it has been proven that it has other important actions through the AT₁ receptors as well. Blockade of AT₁ receptors other than its antihypertensive action has additional benefits.

Nowadays it has been proven that ATII in hypertensives is responsible for remodelling of the heart, the vasculature and the kidneys. This negative effect is suspended with the use of AT₁ inhibitors. Another important, no hemodynamic effect of All is its influence on the coagulation-fibrinolytic system and more specifically it has been found to induce a considerable increase in PAI-1. This action is suspended by AT₁-inhibitors. In atherosclerosis it seems that All is the substance that triggers oxidative stress and inflammatory reaction which leads to the beginning of the atherosclerotic procedures. Treatment with AT₁ inhibitors reduces oxidative stress and inflammatory reaction.

Consequently AT₁ inhibitors besides their antihypertensive action, they compete with thrombosis, inflammatory reaction and remodelling, they promote

fibrinolysis, they improve oxidative stress and they inhibit atherogenesis thus protecting the target-organs in hypertensives.

Key words: All, AT₁ inhibitors, fibrinolysis, inflammation, oxidative stress, atherosclerosis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Oparil S., Haber E. The renin-angiotensin system. N Engl J Med 1974;291:381-401.
- 2) Arakawa K., Urata H. Hypothesis regarding the pathophysiological role of alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis. Hypertens 2000;36:638-641.
- 3) Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift? Circulation 1994;89:493-498.
- 4) Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Pegram G. Effect of angiotensin enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients: The HOPE study. N Engl J Med 2000;342:145-153.
- 5) D. Weiss, D. Sorescu and R. Taylor: Angiotensin II and Atherosclerosis. Am J Cardiol 2001;87 (suppl) 25c-32c.
- 6) Dzau VJ. Tissue Angiotensin and pathophysiology of vascular disease. A unifying hypothesis. Hypertens 2001;37:1047-52.
- 7) Pratt RE. Angiotensin II and the control of
- 8) B. Williams: Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodelling. Am J Cardiol 2001;87 (suppl):10c-17c.
- 9) Luis H. Ruilope: Effect of proteinuria reduction on inflammation mediators. Role of Angiotensin II blockade. 16o congress of ASH, San Francisco, 2001 (invited lecture).
- 10) Vaughan DE.: Angiotensin, Fibrinolysis and vascular homeostasis. Am J Cardiol 2001;87(suppl):18c-24c.
- 11) Nakamura S., Nakamura I., Ma L., Vaughan DE., Fog AB. Plasminogen activator inhibitor – 1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. Kidney Int 2000; 58:251-259.
- 12) Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture: Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new prospective. Hypertension 1995;25:155-161.
- 13) O'Donnell VB., Freeman BA. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. Circ Res 2001;88:12-21.
- 14) Chisolm GM., Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: an overview. Free Radic Biol Med 2000;28:1815-26.



Αποκλεισμός της Αγγειοτενσίνης II και Καρδιονεφρική Προστασία

Μικροαλβουμινουρία – Αποκλειστές All

Κ. Γεωργαρίου, Δ. Χρηστάκος, Χ. Αντωνακούδης
Καρδιολογική Κλινική Ασκληπιείου Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μικροαλβουμινουρία (MA) θεωρείται η επιμένουσα αποβολή αλβουμίνης από τα ούρα σε επίπεδο 30-300mg ημερησίως (20-200μg/min). Σήμερα για τη μέτρηση της MA προτιμάται η χρήση της σχέσης αλβουμίνης/κρεατινίνης (ΑΛΒ/ΚΡ) και μάλιστα σε πρωινό μόνο δείγμα ούρων και όχι σε συλλογή ούρων 24ώρου, αφού αποδείχθηκε πιο αξιόπιστος δείκτης. Τιμές πάνω από 0,03mg/mg δείχνουν ότι η ημερήσια αποβολή αλβουμίνης είναι πάνω από 30mg/ημέρα, και επομένως υπάρχει MA. Η MA είναι τεκμηριωμένος παράγων κινδύνου (ΠΚ) για πρόσδοτη νεφρική νόσου στο Διαβήτη τύπου 1 και η ανίχνευσή της είναι το πρωιμότερο κλινικό σημείο διαβητικής νεφροπάθειας. Επιπλέον σήμερα υπάρχουν στοιχεία ότι η MA είναι σημαντικοί ΠΚ για καρδιαγγειακά νοσήματα στο διαβήτη τύπου 2 και την Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) και πρέπει να διερευνάται μία φορά το χρόνο σε όλους τους υπερτασικούς. Η εμφανής συσχέτισης MA και αθηροσκλήρωσης μερικώς μόνο εξηγείται από τη συνύπαρξη άλλων ΠΚ αφού φαίνεται ότι η MA είναι δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας ενώ τελευταία φαίνεται να συνδέεται και με αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση.

Η αποβολή ΑΛΒ μπορεί να μειωθεί με επιθετική ρύθμιση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) αλλά και με επιλογή αντιϋπερτασικής αγωγής που προλαμβάνει την εκδήλωση MA ή μειώνει τη MA. Ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) έχει ευνοϊκή επίδραση στη MA. Υπάρχουν πολλές μελέτες με τη χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MΕΑ) ενώ πρόσφατα ανακοινώθηκαν τρεις σημαντικές μελέτες που δείχνουν την αποτελεσματικότητα στη μείωση της MA των αναστολέων των υποδοχέων AT1 της All και είναι οι μελέτες IRMA 2, IDNT και RENAAL.

Λέξεις ευρετηρίου: Μικροαλβουμινουρία, υπέρταση, αναστολές υποδοχέων All

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σημασία της MA στο Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είναι γνωστή από πολλά χρόνια. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι στη μεγάλη αυτή ομάδα των ασθενών (2,1% του συνολικού πληθυσμού, 124 εκατομμύρια διαβητικοί σε όλο τον κόσμο, το 97% εξ αυτών διαβήτης τύπου 2, από τους οποίους το 50% ίσως αναπτύξει χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) η MA αποτελεί ανεξάρτητο ΠΚ για αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, καρδιαγγειακά νοσήματα και θνησιμότητα^{1,2}.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη σημασία της MA στην ΑΥ. Η παρουσία MA στα υπερτασικά άτομα, θεωρήθηκε αρχικά ως ένας απλός δείκτης νεφρικής βλάβης. Σήμερα όμως θεωρείται ανεξάρτητος παράγων έναρξης και προόδου της αθηροσκλήρωσης αφού θεωρείται δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και προάγγελος σημαντικά αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, γι' αυτό όλοι οι υπερτασικοί πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία MA. Μάλιστα υποστηρίζεται ότι ίσως η MA αποτελεί πιο ισχυρό ΠΚ από την υπέρταση ή τη δυσλιπιδαιμία. Ακόμη θεωρείται προγνωστικός δείκτης προόδου της νεφρικής βλάβης στα άτομα υπό αγωγή^{3,4,5,6}.

Αυξημένο είναι το ενδιαφέρον και για τη σημασία της αντιϋπερτασικής αγωγής στην πρόληψη και την εξέλιξη της MA 7. Είναι γνωστό ότι φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε μεγαλύτερο βαθμό από τον αναμενόμενο μόνο από τη μείωση της ΑΠ αφού φαίνεται να έχουν και άλλες δράσεις πέραν της αντιϋπερτασικής. Πολλές μελέτες με α-ΜΕΑ έδειξαν τη σημαντική αντιπρωτεΐνη τους δράσης^{8,9,10}. Σήμερα υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη σημασία του αποκλεισμού του ΣΡΑΑ με τους αποκλειστές των υποδοχέων της All και εγείρονται ερωτήματα για το ποια κατηγορία είναι πιο αποτελεσματική, για τη σημασία του συνδυασμού των δύο κατηγοριών και την άριστη δοσολογία.

Στην ανασκόπηση αυτή περιλαμβάνονται τρία κεφάλαια: Ορισμός – τρόπος μέτρησης MA, κλινική σημασία MA και αντιμετώπιση με βάση πρόσφατες μελέτες με αναστολές All.

ΜΑ: Ορισμός – Τρόπος μέτρησης

Ο φυσιολογικός ρυθμός αλβουμινουρίας είναι < 30mg ημερησίως. Τιμές πάνω από 300mg ημερησίως (ή 200μg/min) θεωρούνται ως εμφανής αλβουμινουρία. Ως MA ορίζεται επιμένουσα τιμή μεταξύ 30-300mg/ημέρα. (20-200μg/min). Οι τιμές αυτές είναι μικρότερες από τις τιμές που εντοπίζονται με τα συνήθη stick ούρων, τα οποία δεν γίνονται θετικά και δεν ανιχνεύουν αλβουμινουρία παρά μόνο όταν η ποσότητα ξεπεράσει τα 300-500mg ημερησίως.

Για πολλά χρόνια σαν μέθοδος αναφοράς για τον καθορισμό της MA ήταν η μέτρηση σε συλλογή ούρων 24ώρου. Όμως πρόσφατες μελέτες έδειξαν ισχυρή συσχέτιση της μέτρησης σε πρωινό δείγμα ούρων με τη μέτρηση σε 24ωρο συλλογή. Σήμερα η χρήση της σχέσης ΑΛΒ/ΚΡ προτιμάται σαν μέθοδος ελέγχου για όλους τους διαβητικούς ασθενείς. Η σχέση ΑΛΒ/ΚΡ πλεονεκτεί έναντι της μέτρησης μόνο ΑΛΒ αφού μεμονωμένη μέτρηση ΑΛΒ μπορεί να έχει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα επειδή η συγκέντρωση λευκώματος επηρεάζεται από τον όγκο των ούρων ενώ δεν επηρεάζεται ο ρυθμός αποβολής. Τιμές στη σχέση ΑΛΒ/ΚΡ πάνω από 0,03mg/mg δείχνουν ότι η αποβολή ΑΛΒ είναι πάνω από 30mg ημερησίως και επομένως τεκμηριώνει την ύπαρξη MA^{10,11}. Ας σημειωθεί ότι αφυδάτωση, πυρετός, έντονη άσκηση, καρδιακή ανεπάρκεια, μη ελεγχόμενος διαβήτης, είναι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν παροδική MA^{12,13}. Η χρήση του δείκτη αυτού, ακόμη και σε πρωινό μόνο δείγμα ούρων, συνιστάται ως ο προτιμώμενος έλεγχος σε όλους τους διαβητικούς. Οι υπερτασικοί πρέπει να ελέγχονται ανά διηνον τον πρώτο χρόνο έναρξης της αγωγής και μία φορά το χρόνο στη συνέχεια για τον έλεγχο της επίπτωσης της αγωγής. Επειδή, ως γνωστόν, υπάρχει διακύμανση της ημερήσιας απέκκρισης ΑΛΒ, η συσχέτιση της μέτρησης σε ένα μόνο δείγμα ούρων με την 24ωρη μέτρηση ποικίλει κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά πολύ καλή έως άριστη συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει με τη μέτρηση τις μεσοπρωινές ώρες¹³. Η σχέση ΑΛΒ/ΚΡ έχει ευαισθησία 93% και ειδικότητα 97% και το πλεονέκτημα και της ποσοτικής εκτίμησης αλλά έχει το μειονέκτημα του κόστους και της αναμονής για το αποτέλεσμα¹¹. Σήμερα υπάρχουν στο εμπόριο stick (Micral II stick), ειδικά σχεδιασμένα για εντοπισμό πολύ χαμηλών επιπέδων ΑΛΒ με μικρό κόστος και με ευαισθησία κυμαινόμενη από 88-95% και ειδικότητα 92-95%^{11,14}.

ΜΑ: Κλινική σημασία

Η MA είναι αδιαμφισβήτητος ΠΚ για πρόσδοτο της νεφρικής νόσου στο διαβήτη τύπου 1 και η παρουσία της είναι το πρωιμότερο κλινικό σημείο διαβητικής νεφροπάθειας αν και μόνο το 50% διαβητικών τύπου 1 με MA βρίσκεται σε κίνδυνο για εξέλιξη σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Οι περισσότεροι ασθενείς με MA τα πρώτα χρόνια του διαβήτη έχουν πάντως μακροαλβουμινουρία στη συνέχεια. Όταν συμβεί μακροαλβουμινουρία σε περισσότερους από τους μισούς επέρχεται χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζεται αιμοκάθαρη, αν εν τω μεταξύ δεν υποστούν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο^{1,2}.

Πέρα όμως από τη σημασία της MA στο Διαβήτη και τη διαβητική νεφροπάθεια η MA είναι σημαντικός ΠΚ καρδιαγγειακής νόσου και καθορίζει ομάδα υψηλού κινδύνου πρώην πρησμότητας στο διαβήτη τύπου 2 αλλά και την υπέρταση. Μελέτες σε διαβητικούς ή υπερτασικούς έδειξαν σημαντική έως επιταπλασία, αύξηση θνησιμότητας στα άτομα με MA. Ακόμη και σε άτομα με ΑΠ<140-90mmHg η MA διπλασιάζει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων ΠΚ.

Η προφανής συσχέτιση MA και αθηροσκλήρωσης πιθανόν να οφείλεται και στη συνύπαρξη άλλων ΠΚ αφού έχει βρεθεί ότι σε υπερτασικά άτομα η MA συνυπάρχει με μεγαλύτερα επίπεδα ΑΠ, δυσλιπιδαιμία, υπερομοκυστείναιμία, υπερτροφία κ.α. Σήμερα όμως είναι ξεκάθαρο ότι η MA είναι:

- ❖ Δείκτης
- ❖ Παράγων κινδύνου
- ❖ Προγνωστικός δείκτης προόδου νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια αγωγής.

Πράγματι υπάρχουν πολλά στοιχεία σήμερα ότι η MA είναι δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και προάγγελος σημαντικά αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και θεωρείται ΠΚ τόσο για έναρξη όσο και για πρόσδοτο αθηροσκλήρωσης^{15,16,17,18}.

ΜΑ: Αντιμετώπιση – Πρόσφατες μελέτες

Οι σημερινές υπάρχουσες επίσημες οδηγίες συνιστούν επήσιο έλεγχο για MA σε ασθενείς με διαβήτη. Συνιστάται η πρώτη μέτρηση να γίνεται 5 χρόνια μετά την έναρξη – διαπίστωση διαβήτη τύπου 1 αφού δεν είναι συνήι κατά το πρώτο από στάδιο. Στους υπερτασικο

μείωση ΑΠ<130/80mmHg σε διαβητικούς ή νεφροπάθεις^{17,18}. Όμως είναι γνωστό ότι γενικά πολύ μικρός αριθμός υπερτασικών (27% στις ΗΠΑ, 10% στην Ιταλία, 6% στην Αγγλία) ρυθμίζουν σωστά την ΑΠ^{19,20,21}. Ακόμη και σε ασθενείς διαβητικούς που συμμετέχουν σε μεγάλες μελέτες η πίεση – στόχος <130/85mmHg δεν είχε επιτευχθεί (ΑΠ στο τέλος της μελέτης: UKPDS: 144/82, HOT: 140/81, ABCD: 132/78) με πρόβλημα κυρίως στη συστολική ΑΠ^{22,23,24}. Υπάρχει ακόμη το ερώτημα αν το αναμενόμενο όφελος από την αντιϋπερτασική αγωγή οφείλεται μόνο στη μείωση ΑΠ ή και σε κάποια άλλη ή άλλες δράσεις της αγωγής. Η επιθετική μείωση της ΑΠ πρέπει να συνδυάζεται με την κατάλληλη αντιϋπερτασική αγωγή που προλαμβάνει την εκδήλωση MA, μειώνει τα επίπεδα MA και κατά συνέπεια μειώνει την εκδήλωση μακροαλβουμινουρίας. Φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ φαίνεται να έχουν το καλύτερο αποτέλεσμα και αυτό έχει αποδειχθεί με τους a-MEA^{25,26}.

Η All θεωρείται ως ορμόνη υπεύθυνη για την αγγειοσύσταση, την απελευθέρωση αλδοστερόνης και την επαναρρόφηση Νατρίου. Η δράση της στο απαγωγό αρτηρίδιο αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση διευκολύνοντας έτσι τη δύσιο λευκώματος από το σπείραμα. Ακόμη δρά ως χημειοκίνη που προκαλεί κυτταρική αύξηση, υπερτροφία, εναπόθεση κολλαγόνου. Η All λόγω της αλληλεπιδραστης

Πίνακας 1: Κλινικές μελέτες με αναστολείς All σε Διαβήτη

Μελέτη	Πάθηση	Αριθμός ασθενών	Τελικό σημείο	Ολοκλήρωση
ABCD-2V (Valsartan)	Νεφρική ανεπάρκεια	800	Θνησιμότητα Διπλασιασμός Κρεατή ανεπάρκεια σταδίου	2003
RENALL (Losartan)	Νεφροπάθεια	1520	»	2001
IDNT (Irbesartan)	»	1650	»	2001
IRMA II (Irbesartan)	Υπέρταση	611	Μικροαλβουμινουρία	2001

Οι μελέτες RENAAL, IDNT και IRMA II έχουν ολοκληρωθεί, τα ενδιαφέροντα αποτελέσματά τους ανακοινώθηκαν στο τελευταίο συνέδριο της ASH (American Society of Hypertension) στο San Francisco το Μάιο του 2001 και αναμένεται να δημοσιευθούν σύντομα.

Η μελέτη RENAAL (Reduction of End points in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan), ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και ενδείξεις νεφροπάθειας σε 1513 ασθενείς. Κύρια

με άλλες ουσίες σχετικές με φλεγμονώδη αντίδραση ενεργοποιεί φλεγμονώδεις διαδικασίες που οδηγούν σε περαιτέρω κυτταρική δημητρηση – ίνωση. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί συμμετέχουν στην πρόοδο προς αλβουμινουρία – χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Είναι σημαντικό ότι ο αποκλεισμός των AT₁ υποδοχέων είναι αποτελεσματικός τόσο στον έλεγχο της υπέρτασης όσο και στη μείωση της αποβολής αλβουμίνης. Και οι δύο αυτές δράσεις είναι θετικά ωφέλιμες αφού οδηγούν στη μείωση της ταχύτητας εξέλιξης προς νεφρική ανεπάρκεια αλλά και προς καρδιαγγειακά συμβάματα.

Οι αποκλειστές της All είναι εξίσου αποτελεσματικοί με τους a-MEA στη ρύθμιση της υπέρτασης αλλά είναι καλύτερα ανεκτοί με καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών¹⁹. Η επιδραση τους ή η επιδραση του συνδυασμού με a-MEA στη θνησιμότητα και νοσηρότητα είναι ακόμη αβέβαια και χρειάζονται περισσότερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Ίως μάλιστα αποδειχθεί οι αποκλειστές της All να πλεονεκτούν έναντι των a-MEA στην επιδραση στην αθηροσκλήρωση εάν η All που παράγεται από άλλες οδούς (μέσω χυμάσης) που δεν εξαρτώνται από το μετατρεπτικό ένζυμο αποδειχθεί σημαντική για τον άνθρωπο.

Στο θέμα του Διαβήτη και της MA ωστόσο υπάρχουν σήμερα νέα σημαντικά δεδομένα με σημαντικό αριθμό μελετών, οι σημαντικότερες των οποίων φαίνονται στον Πιν. 1.

δυασμένα τελικά σημεία και ξεχωριστά για νεφρική ανεπάρκεια και θνησιμότητα. Η θεραπεία με Losartan είχε σαν αποτέλεσμα μείωση 16% του κινδύνου για συνδυασμένα τελικά σημεία ($p<0,024$), 28% μείωση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας ($p<0,002$), 20% μείωση κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας ή θανάτου ($p<0,001$) και 32% μείωση του κινδύνου νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ($p<0,005$).

Η μελέτη IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) είναι διεθνής, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε 1715 υπερτασικούς, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 30-70 ετών, με διαβήτη τύπου 2. Στη μελέτη συγκρίθηκε η επιδραση του αναστολέα All Irbesartan, της αμλοδιπίνης και placebo στην πρόοδο της νεφροπάθειας ή της θνησιμότητας. Όπως ανακοινώθηκε στο San Francisco η χρήση του Irbesartan είχε καλύτερα αποτελέσματα, αφού μείωσε τα καταληκτικά σημεία κατά 20% ($p=0,02$) έναντι placebo και 23% ($p=0,006$) έναντι της αμλοδιπίνης. Ακόμη μείωσε τον κίνδυνο ελάττωσης κατά 50% της νεφρικής λειτουργίας, την εξέλιξη προς μεταμόσχευση ή αιμοκάθαρηση κατά 26% σε σύγκριση με placebo και 34% σε σύγκριση με αμλοδιπίνη ενώ κατά τη διάρκεια της μελέτης μειώθηκε σημαντικά η αλβουμινουρία. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από τα επίπεδα μείωσης της υπέρτασης.

Η μελέτη IRMA 2 (Irbesartan MAalbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients) είναι η πρώτη διεθνής πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη που συνέκρινε τον αναστολέα All Irbesartan σε δόση 150mg ή 300mg με άλλες αντιϋπερτασικές αγωγές (εκτός από a-MEA, αναστολέας All και διϋδροπιριδίνες) σε 590 ασθενείς ηλικίας 30-70 ετών με υπέρταση, διαβήτη τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία.

Όπως ανακοινώθηκε η μελέτη IRMA 2 έδειξε ότι το Irbesartan μείωσε μέχρι και 70% ($p=0,0004$) την πρόοδο της μικροαλβουμινουρίας σε διαβητική νεφροπάθεια ανάλογα με τη δοσολογία. Ο αριθμός των ασθενών που έφθασε σε έκδηλη αλβουμινουρία μειώθηκε σημαντικά (5,2% έναντι 14,9%, $p=0,0004$) ανάλογα με τη δοσολογία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo και άλλη αντιϋπερτασική θεραπεία). Ο αριθμός των ασθενών με μείωση της MA σε φυσιολογικά επίπεδα αυξήθηκε με το Irbesartan (33% έναντι 20%, $p=0,006$). Τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από τα επίπεδα μείωσης της υπέρτασης και ασφαλώς συνδέονται με το μηχανισμό δράσης της φαρμάκου.

Η ανασκόπηση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η MA εκτός από δείκτης της νεφρικής λειτουργίας είναι και δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθήλιου και προάγγελος και ισχυρός παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου. Διαβητικοί και υπερτασικοί ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για MA με την

εξέταση σε πρωινό δείγμα ούρων αλβουμίνης/κρεατινίνης. Στα άτομα αυτά χρειάζεται επιθετική μείωση της Υπέρτασης <130/80mmHg και έλεγχος όλων των άλλων ΠΚ. Τα αποτελέσματα των μελετών που ανακοινώθηκαν πρόσφατα δείχνουν ότι επιβάλλεται η επιλογή των καταλλήλων αντιϋπερτασικών φαρμάκων για την πρόληψη και αντιμετώπιση της MA.

ABSTRACT

Microalbuminuria (MA) is defined as the elevation of urine albumin of 30-300mg/day. For its detection the albumin/creatinine ratio is preferred and is recommended as a screening test in diabetics and hypertensives. MA is a well-documented risk factor for renal disease progression in type 1 diabetes and it is the earliest sign of diabetic nephropathy. It is also supported that MA is a significant risk factor for cardiovascular disease as it is a marker of endothelial dysfunction and it signifies abnormal vascular permeability.

In hypertensives it is accompanied by other common risk factors. MA must be reduced by aggressive blood pressure control. In addition the use of antihypertensive agents that prevent the rise of MA must be preferred. Angiotensin – converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers seems to be the drugs of choice.

Very interesting data have been announced recently at 16th scientific meeting of ASH, San Francisco, May 2001. Results of RENAAL study with Losartan and IDNT, IRMA 2 with Irbesartan, unpublished up to date, have shown significant beneficial effect both in prevention – reduction of MA and in nephropathy progression in diabetic hypertensives.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zarret RJ, Viberti GC, Argyropoulos A. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetic Med 1984;1:17-19.
- Σ. Ζιάκκα, Χ. Κουρβέλου, Ν. Παπαγαλάνης. Η μικρολευκωματουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση (ή η κορυφή του παγόβουνου). Αρτηριακή Υπέρταση 1995;4:101-118.
- Mueller PW, Dallaw H, Caudill SP, MacNeil ML, Areppally A. An in-depth examination of excretion of albumin and other sensitive markers of renal damage in mild hypertension. AM J Hypertens 1995;8:1072-1083.
- Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Vester J. The prognostic significance of proteinuria. The Framingham

- study. Am Heart J 1984;108:1347-1352.
5. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Lancet 1988;ii:530-533.
 6. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risks factors. Hypertens 1994;23:195-199.
 7. Samuelson O. Hypertension in the middle-age men. Management morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. Acta. Med Scand 1985;702(suppl):1-79.
 8. Pedrinelli R. Microalbuminuria in hypertension. Nephron 1996;73:499-505.
 9. Mimran A, Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. J Hum Hypertens 1996;10:657-661.
 10. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes. Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis. 2000;36:646-661.
 11. Kean WF, Eknayan G. Proteinuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 1999;33:1004-1010.
 12. X. Λυδάκης, Α. Ευστρατόπουλος, Σ. Βογιάκη, Σ. Χίνη, Γ. Τσικίνης. Μικρολευκωματουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση. Συσχέτιση με πρώιμες βλάβες και επιλογή του κατάλληλου δείγματος σύρων για την εκτίμηση της Αρτηριακή Υπέρταση 1995;4:124-133.
 13. Bianchi S, Bigazzi R., Baldari G., Sgherri G., Campese V. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. Am J Hypertens 1994;7:23-29.
 14. Fernandez I, Paez PJM, Hermosin BT, et al. Rapid screening test evaluation for microalbuminuria in diabetes mellitus. Acta Diabetol. 1998;35(4):199-202.
 15. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implication. Am J Kidney Dis.
 - 199;34:973-979.
 16. Borch-Johnsen K, Feldt – Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:1992-1997.
 17. Calvino J, Calvo C, Romero R, et al. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. Am J Kidney Dis. 1999;34:996-1002.
 18. Pedrinelli R., Giampietro o., Carmassi F., et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet. 1994;344:14-19.
 19. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:2113-2446.
 20. ΚΠ. Τσιούφης, ΧΗ. Πίτσαβος. Η μικροαλβουμινουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση. Καρδιά και Αγγεία 1999, Τόμος IV/Τεύχος 1, σελ. 64-67.
 21. J. Laragh: Lessons in Pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension: Am J Hypert 2001;14:84-89.
 22. Hansson L., Zanchetti A, Carruthers SG. et al: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension (HOT). Lancet 1998, 351:1755-59.
 23. Estacio RO, Schrier RW: Antihypertensive therapy in type 2 diabetes. Implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. Am J Cardiol 1998;82:9R-14R.
 24. Turner RC. The UK Prospective Diabetes Study. A review. Diabetes Care 1998;21:Supple 3. C35-C38.
 25. Gaede P, Vedel P, Parving HH., Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. The steno type 2 randomized study. Lancet 1999, 353:617.
 26. HOPE investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Lancet 2000, Vol 355, No 9200, p.p. 253-259.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΤ

Παναγιώτης Αθανασίου
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Βεηστ (A-B) είναι αγγειίτιδα άγνωστης αιτιοπαθογένειας. Η νόσος χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονή, οι μηχανισμοί όμως που ενεργοποιούν και διατηρούν αυτή τη φλεγμονή δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις και οι κλινικές εκδηλώσεις έχουν την τάση να υποτροπιάζουν και να υφίενται με την πάροδο της ηλικίας. Η διάγνωση της νόσου A-B γίνεται με βάση τα κριτήρια που έχουν προταθεί από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης της νόσου Αδαμαντιάδη-Βεηστ το 1990 (International Study Group for Behcet's Disease)⁴. Σύμφωνα με τα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου A-B θα πρέπει να υπάρχουν υποτροπιάζουσες άφθες στοματικής κοιλότητας, υποτροπιάζουσες εξελκώσεις γεννητικών οργάνων, βλάβες οφθαλμού, δερματικές βλάβες και θετική δοκιμασία pathergy. Το χαρακτηριστικό της νόσου είναι οι δερματικές εκδηλώσεις και οι βλάβες των βλεννογόνων, ενώ η προσβολή των οφθαλμών, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και η προσβολή των μεγάλων αγγείων είναι οι πιο σοβαρές εκδηλώσεις. Οι άφθες της στοματικής κοιλότητας τείνουν να είναι το σύμπτωμα με το οποίο εμφανίζεται η νόσος A-B. Οι οφθαλμοί μπορεί να προσβληθούν και να παρατηρηθεί πρόσθια ή οπίσθια ραγοειδίτιδα.

Λέξεις ευρετηρίου: νόσος Αδαμαντιάδη-Βεηστ, άφθες, ελκη γεννητικών οργάνων, δοκιμασία pathergy, ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα

1. Εισαγωγή

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Βεηστ (A-B) είναι σπάνια στις περισσότερες δυτικές χώρες. Είναι πιο συχνή στη λεκάνη της Μεσογείου, στη Μέση και στην Απω Ανατολή. Το χαρακτηριστικό της νόσου είναι η έντονη φλεγμονή, αλλά οι μηχανισμοί που ενεργοποιούν και διατηρούν τη φλεγμονή δεν είναι επακριβώς γνωστοί¹. Συνήθως δεν παρατηρούνται τα κλασικά χαρακτηριστικά της αυτοανοσίας². Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις και

οι κλινικές εκδηλώσεις έχουν την τάση να υποτροπιάζουν και να υφίενται με την πάροδο της ηλικίας.

2. Διαγνωστικά κριτήρια

Η νόσος A-B δεν έχει παθογνωμονικά συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα³. Για το λόγο αυτό η διάγνωση γίνεται με βάση τα κριτήρια που έχουν προταθεί από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης της νόσου Αδαμαντιάδη-Βεηστ το 1990 (International Study Group for Behcet's Disease)⁴. Σύμφωνα με τα κριτήρια θα πρέπει να υπάρχουν υποτροπιάζουσες άφθες στοματικής κοιλότητας, υποτροπιάζουσες εξελκώσεις γεννητικών οργάνων, βλάβες οφθαλμού, δερματικές βλάβες και θετική δοκιμασία pathergy.

Στη διαφορική διάγνωση της νόσου A-B περιλαμβάνονται οι χρόνιες άφθες της στοματικής κοιλότητας, η λοίμωξη από τον απλό έρπητα (*Herpes simplex*), το σύνδρομο Sweeny's, και τα σύνδρομα που σχετίζονται με το HLA-B27, όπως είναι η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα. Τα συμπτώματα της νόσου από το έντερο πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από αυτά της Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Τα νευρολογικά συμπτώματα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η νόσος έχει διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά και η διάγνωση μπορεί να είναι δυσχερής σε επιπλεγμένα περιστατικά. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η ανάλυση του φαινούτου HLA και η μέτρηση της IgD μπορεί να είναι χρήσιμη, καθώς ασθενείς με ενεργό νόσο συχνά έχουν αυξημένα επίπεδα IgD στον ορό.

Η δοκιμασία pathergy μπορεί να είναι χρήσιμη στην εκτίμηση της ευερεθιστότητας του δέρματος και είναι διαγνωστικό κριτήριο⁴. Η δοκιμασία συνίσταται στη νύξη του δέρματος της χειρός του ασθενούς με αποστειρωμένη βελόνη. Τα αποτελέσματα κρίνονται ότι είναι θετικά όταν η νύξη του δέρματος προκαλεί άσητο ερυθηματώδες οζίδιο διαμέτρου μεγαλύτερης από 2 mm στις 24 – 48 h. Στη θέση της αντίδρασης παρατηρείται αρχικά συγκέντρωση ουδετεροφίλων που ακολουθείται από συγκέντρωση μονο-

Πίνακας. Κριτήρια διάγνωσης της νόσου Αδαμαντιάδη-Βεηχετ*

Χαρακτηριστικά	Ορισμός
Υποτροπιάζουσες στοματικές εξελκώσεις	Ελάσσονες ή μείζονες στοματικές αφθες ή έλκη που έχουν διαπιστωθεί από τον ιατρό ή τον ασθενή και έχουν υποτροπιάσει τουλάχιστον 3 φορές σε περίοδο 12 μηνών
Υποτροπιάζουσες εξελκώσεις γεννητικών οργάνων	Εξέλκωση ή ουλή διαπιστωμένη από τον ιατρό ή τον ασθενή
Οφθαλμικές βλάβες	Προσβολή του προσθίου ή οπισθίου θαλάμου του οφθαλμού ή κύπταρα στην εξέταση με σχισμοειδή λυχνία ή αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς που ανιχνεύθηκε από οφθαλμίατρο
Δερματικές βλάβες	Οζώδες ερύθημα διαπιστωμένο από τον ιατρό ή τον ασθενή, ψευδοθυλακίτιδα, ή βλατιδοφλυκταινώδεις βλάβες ή οζίδια ακμής διαπιστωμένα από τον ιατρό σε μετεφηβικό ασθενή που δεν λαμβάνει κορτικοστεροειδή
Θετική δοκιμασία pathergy	Δοκιμασία που εκτιμήθηκε ως θετική από ιατρό στις 24-48 ώρες

* Για να τεθεί η διάγνωση ο ασθενής θα πρέπει να έχει υποτροπιάζουσες στοματικές εξελκώσεις και τουλάχιστον δύο από τα άλλα ευρήματα για τα οποία ελλείπει άλλη κλινική εξήγηση.

κυττάρων. Η δοκιμασία pathergy μπορεί να είναι θετική και σε μερικές άλλες νόσους όπως το γαγγραινώδες πυρόδερμα και το σύνδρομο Sweet's.

3. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου A-B έχουν την τάση να υποτροπιάζουν. Το χαρακτηριστικό της νόσου είναι οι δερματικές εκδηλώσεις και οι βλάβες των βλεννογόνων, ενώ η προσβολή των οφθαλμών, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και η προσβολή των μεγάλων αγγείων είναι οι πιο σοβαρές εκδηλώσεις. Οι αφθες της στοματικής κοιλότητας τείνουν να είναι το σύμπτωμα με το οποίο εμφανίζεται η νόσος A-B. Σπανιότερες εκδηλώσεις κατά την έναρξη της νόσου είναι οι δερματικές βλάβες και η προσβολή των αρθρώσεων. Κατά την πορεία επιπροστίθενται και άλλες εκδηλώσεις. Η εμφάνιση μιας εκδήλωσης μπορεί να απέχει μήνες ή και χρόνια από την εμφάνιση άλλης εκδήλωσης σε κάποιο όργανο.

3. 1. Αφθες της στοματικής κοιλότητας

Το πιο συχνό αρχικό σύμπτωμα της νόσου είναι οι αφθες της στοματικής κοιλότητας^{1,3,5}. Από τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου A-B περισσότεροι από 97% έχουν αφθες στη στοματική κοιλότητα σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου. Το σύμπτωμα αυτό μερικές φορές προηγείται των άλλων εκδηλώσεων κατά αρκετά χρόνια⁶. Συνήθως δεν ξεχωρίζουν από τις συνήθεις αφθες της στοματικής κοιλότητας που υποτροπιάζουν, αλλά τείνουν να είναι πολλα-

πλές και συχνά προσβάλλουν τη μαλακή υπερώα και το στοματικό φάρυγγα. Οι αφθες έχουν ποικίλο μεγέθος, ο αριθμός και η διάρκειά τους κυμαίνονται και το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι οι συχνές υποτροπές. Η τυπική βλάβη είναι στρογγυλή με σαφές, ερυθηματώδες όριο και η επιφάνειά της καλύπτεται από κίτρινη ψευδομεμβράνη. Οι βλάβες ίωνται σε 10 περίπου ημέρες. Ενίστε καταλαμβάνουν μεγάλη έκταση χωρίς όμως να καταλείπεται ουλή μετά την ίασή τους. Οι αφθες που προσβάλλουν το φάρυγγα μπορεί να οδηγήσουν σε στένωσή του.

3. 2. Ελκη των γεννητικών οργάνων

Στους άρρενες ασθενείς τα έλκη των γεννητικών οργάνων τυπικά εμφανίζονται στο όσχεο και κατά κανόνα καταλείπουν ουλή ή αποχρωματισμό του δέρματος μετά την ίασή τους¹. Είναι λιγότερο συχνά στο πέος. Στις γυναίκες τα χειλη του αιδοίου προσβάλλονται συχνότερα, αν και είναι δυνατό να παρατηρηθούν έλκη στον κόλπο και στον τράχηλο. Τα έλκη είναι επώδυνα και μορφολογικά παρόμοια με τα στοματικά έλκη, αλλά συνήθως είναι μεγαλύτερα και βαθύτερα, έχουν ασαφές όριο και υποτροπιάζουν. Ουρθρίτιδα δεν παρατηρείται. Η συχνότητα των ελκών των γεννητικών οργάνων κυμαίνεται από 64-82%.

3. 3. Δερματικές εκδηλώσεις

Παρατηρούνται 3 κύριοι τύποι δερματικών βλαβών: α) οι βλάβες δίκην οζώδους ερυθημάτων, β) οι βλάβες δίκην ακμής (ψευδοθυλακίτιδα) και γ) οι βλάβες δίκην βλατιδών που συμβαίζουν με τη δερματική αγγειίτιδα. Το οζώδες

ερύθημα και η ψευδοθυλακίτιδα παρατηρούνται σε ποσοστό 73-94% και τείνουν να υποτροπιάζουν. Το οζώδες ερύθημα παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και η ψευδοθυλακίτιδα συχνότερα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες.

Οι βλάβες δίκην οζώδους ερύθηματος περιορίζονται στα κάτω άκρα και όταν ιώνται καταλείπουν υπέρχρωση. Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, που παρουσιάζεται δίκην οζώδων βλαβών του δέρματος παρατηρείται επίσης. Η επιπολής αυτή θρομβοφλεβίτιδα είναι δυνατό να εκληφθεί ως οζώδες ερύθημα.

Η ψευδοθυλακίτιδα συνήθως δεν διαφέρει από τη συνήθη θυλακίτιδα. Εκτός από τις συνήθεις θέσεις, όπως είναι το πρόσωπο και το άνω μέρος της ράχης, οι βλάβες τείνουν να παρατηρούνται και στα άνω και κάτω άκρα. Πιθανώς εμφανίζονται λόγω υπερευαισθησίας των οργάνων στόχων στα ανδρογόνα. Ωστόσο, συζητείται ακόμη κατά πόσο η ψευδοθυλακίτιδα αποτελεί μέρος του κλινικού συνδρόμου.

Η ουδετεροφιλική δερματοπάθεια (σύνδρομο Sweet's) μπορεί επίσης να συσχετίζεται με το σύνδρομο A-B.

3. 4. Δοκιμασία pathergy

Η αντίδραση pathergy παριστά υπερευαισθησία του δέρματος σε απλούς τραυματισμούς, όπως είναι η νύξη με βελόνη⁷. Τυπικά, σχηματίζεται βλατίδα ή φλύκταινα σε 24-48 ώρες. Η αντίδραση είναι αρκετά ειδική για το σύνδρομο A-B και παριστά γενική υπερευαισθησία των ιστών στο τραύμα. Δεν περιορίζεται στο δέρμα. Προσβαλές ιριδοκυλίτιδας είναι δυνατό να ακολουθήσουν χειρουργική επέμβαση στον οφθαλμό. Σχηματισμός ανευρύσματος είναι δυνατό να ακολουθήσει παρακέντηση αρτηρίας και έξαρση της ορογονήτιδας μπορεί να παρατηρηθεί μετά παρακέντηση της άρθρωσης. Ο επιπολασμός της αντίδρασης pathergy σε ασθενείς με το σύνδρομο A-B ποικίλει κατά γεωγραφική περιοχή. Η αντίδραση είναι θετική σε 60-70% των ασθενών στην Τουρκία ή την Ιαπωνία, αλλά σπάνια αποβαίνει θετική σε ασθενείς από τη Βόρειο Ευρώπη⁸ ή τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.

3. 5. Προσβολή των οφθαλμών

Η προσβολή των οφθαλμών είναι λιγότερο συχνή κυμαίνομενη από 47-75%. Η χρόνια υποτροπιάζουσα αμφοτερόπλευρη πρόσθια ή οπίσθια ραγοειδήτιδα είναι αιτία σημαντικής νοσηρότητας. Η ιρίτιδα με υπόπουν, στην οποία το φλεγμονώδες εξίδρωμα στον πρόσθιο θάλαμο σχηματίζει ένα ίζημα από λευκά αιμοσφαίρια μπορεί να παρατηρηθεί σε 20% των ασθενών από τη λεκάνη της Με-

σιγείου με οφθαλμική προσβολή και έχει βαριά πρόγνωση^{1,3}. Μεμονωμένη ιρίτιδα είναι ασυνήθης και συνήθως συσχετίζεται με φλεγμονή του υαλοειδούς. Η φλεγμονή της ιρίτιδας υποτροπιάζει σε μη καθορισμένα χρονικά διαστήματα και σε μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση. Η επιπεφυκίτιδα είναι σπάνια και είναι δυνατό να συνοδεύεται από εξέλκωση του επιπεφυκότος. Επισκληρίτιδα είναι δυνατό επίσης να παρατηρηθεί.

Η οπίσθια ραγοειδήτιδα με προσβολή του αμφιβλητού στροειδούς μπορεί να είναι βαριά. Οι βλάβες του αμφιβλητού στροειδούς μπορεί να είναι εξίδρωματα, αιμορραγίες, οιδήμα οπιτικής θηλής και νόσος της ωχράς. Οι δομικές μεταβολές που παραμένουν μετά τη φλεγμονή συμπεριλαμβάνουν τις συμφύσεις και τις ουλές. Οι συμφύσεις και οι ουλές στον αμφιβληστροειδή καθορίζουν την πρόγνωση της οφθαλμικής νόσου. Προσβάλλεται ο ένας οφθαλμός, σπάνια και ο δύο ταυτόχρονα.

3. 6. Προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος

Η προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος παρατηρείται σε 50% των ασθενών. Τα τυπικά χαρακτηριστικά της προσβολής των αρθρώσεων είναι μη παραμορφωτική, μη διαβρωτική περιφερική αρθρίτιδα που διαρκεί μερικές εβδομάδες. Πρόκειται συνήθως για μονοαρθρίτιδα, σπανιότερα για ολιγο- ή πολυαρθρίτιδα. Αρθραλγίες και αρθρίτιδα παρατηρούνται σε ποσοστό 41-59%. Συχνότερα προσβάλλονται τα γόνατα και ακολουθούνται από τους καρπούς, τους ταρσούς και τους αγκώνες^{1,9}. Η προσβολή των αρθρώσεων των κάτω άκρων είναι συνήθως ασύμμετρη. Μόνιμες αρθρικές βλάβες και διαβρώσεις των οστών αποτελούν σπανιότητα, όπως και η εμφάνιση οστεονέκρωσης. Το αρθρικό υγρό είναι συνήθως φλεγμονώδες. Η ιστολογική εικόνα τ

τη νόσο Α-Β, ιδιαίτερα σε άνδρες ασθενείς στους οποίους η νόσος άρχισε σε νεαρή ηλικία^{1,10}. Κλασικά, μηνιγγίτιδα ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, νευρολογικά ελλείμματα όπως κινητικές διαταραχές και συμπτώματα προσβολής του στελέχους και ψυχιατρικά συμπτώματα εμφανίζονται 5 περίπου χρόνια μετά τη διάγνωση. Οι υποτροπές των βλαβών αυτών δεν είναι συνήθεις. Βαρύτερες εκδηλώσεις τυπικά παρατηρούνται στους άνδρες. Τα πυραμιδικά σημεία είναι πιο συχνά ενώ σπανιότερα είναι τα παρεγκεφαλιδικά και τα αισθητικά σημεία και συμπτώματα. Είναι δυνατό να παρατηρηθεί αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Άνοια λόγω εκτεταμένης προσβολής του φλοιού είναι δυνατό να παρατηρηθεί. Το οιδημα της θηλής του οφθαλμού δείχνει απόφραξη των φλεβώδων κόλπων.

Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού αποκαλύπτει μη ειδικά ευρήματα στα οποία συμπεριλαμβάνεται αύξηση του αριθμού των κυττάρων, αύξηση της πρωτεΐνης και σε μερικές περιπτώσεις χαμηλή γλυκόζη. Στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να παρατηρούνται υπότικνες περιοχές, ενώ στη μαγνητική τομογραφία υπέρτυκνες περιοχές. Πολλαπλές εστιακές βλάβες υψηλής έντασης παρατηρούνται στο στέλεχος, στα βασικά γάγγλια και στη λευκή ουσία στη μαγνητική τομογραφία στην ακολουθία T2. Η συνηθέστερη περιοχή που προσβάλλεται είναι το στέλεχος, αν και είναι δυνατό να προσβληθούν η σπονδυλική στήλη, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, η παρεγκεφαλίδα και οι μήνιγγες.

3. 8. Καρδιακή προσβολή

Είναι ασυνήθης. Εχουν περιγραφεί βλάβες των βαλβίδων, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, στεφανιαία αγγειίτιδα και ανευρύσματα.

3. 9. Αγγειακή προσβολή

Τα μεγάλα αγγεία, αρτηρίες και φλέβες, προσβάλλονται σε συχνότητα 8-33%. Δημιουργούνται αρτηριακά ανευρύσματα ή και αποφράξεις των αρτηριών. Όλο το αρτηριακό δένδρο μπορεί να προσβληθεί¹¹. Η αρτηριακή προσβολή παρατηρείται συχνότερα στους άνδρες και παρατηρείται αργά στην πορεία της νόσου. Φαίνεται ότι η προσβολή των αρτηριών ξεκινά από τα vasa vasorum.

Θρομβοφλεβίτιδα παρατηρείται σε 25% των ασθενών και προσβάλλει κυρίως τα κάτω άκρα. Μπορεί να παρατηρηθεί χρόνια δερματίτιδα από στάση με εξελκώσεις. Η θρόμβωση των μεγάλων αγγείων είναι σπανιότερη και πιο βαριά στους άνδρες. Μπορεί να παρατηρηθεί απόφραξη της κοιλης φλέβας και των φλεβών της μήνιγγας. Η απόφραξη των μεγάλων φλεβών έχει πολύ βαριά πρόγνωση.

3. 10. Πνευμονική προσβολή

Είναι σπάνια. Ανευρύσματα της πνευμονικής αρτηρίας, αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση και πνευμονικά έμφρακτα μπορεί να παρατηρηθούν σε λιγότερο από 5% των ασθενών¹². Το κύριο σύμπτωμα είναι η υποτροπιάζουσα αιμόπτυση.

3. 11. Προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος

Μπορεί να παρατηρηθεί εξέλκωση του βλεννογόνου στο τυφλό και στο κόλο. Τα συμπτώματα είναι κωλικοειδή άληγ και διάρροια που μπορεί να είναι αιματηρή¹³. Δυσφαγία που οφείλεται σε εξέλκωση του οισοφάγου έχει αναφερθεί. Η προσβολή του γαστρεντερικού παρατηρείται σε περίπου 1/3 των ασθενών από την Ιαπωνία, αλλά είναι σπάνια σε ασθενείς στη λεκάνη της Μεσογείου¹⁴. Ελαφρά σπληνομεγαλία μπορεί να παρατηρηθεί σε 20% των ανδρών ασθενών.

3. 12. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις

Η ορχεοεπιδυμίτιδα αναφέρεται σε ποικίλουσα συχνότητα, είναι συνήθως ετερόπλευρη και υποτροπιάζει. Εχουν αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις σπειραματονεφρίτιδας. Πρόσφατη έρευνα έδειξε αύξηση της θνητότητας σε ασθενείς με τη νόσο Α-Β¹⁵. Οι επιπλοκές από το γαστρεντερικό, η ρήξη περιφερικών και πνευμονικών ανευρυσμάτων και η νευρολογική προσβολή είναι οι κύριες αιτίες της θνητότητας.

ABSTRACT

Adamantiades-Behcet disease. Diagnostic criteria and clinical manifestations

Panagiotis Athanassiou

Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece

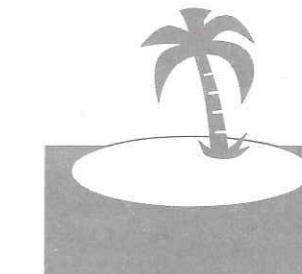
Adamantiades-Behcet (A-B) disease is a vasculitis of unknown aetiopathogenesis. It is characterized by intense inflammation. The mechanisms which initiate and sustain this state of inflammation are not well known. The clinical picture of A-B disease is characterized by periods of exacerbations and remissions and clinical manifestations tend to recur and to abate with age. The diagnosis of A-B disease is based on the criteria proposed by the International Study Group for Behcet's Disease in 1990. According to the criteria recurrent oral ulceration must be present as well as at least two of the following: recurrent

genital ulceration, eye lesions, skin lesions and a positive pathergy test. Characteristic of the disease are skin manifestations and ulcers of the oral and genital mucosa, while eye disease, meningoencephalitis and arterial or venous lesions may be observed. Oral ulceration is usually an initial symptom and is seen in all patients at some time in the clinical course. The eyes may be involved and anterior and posterior uveitis may occur.

Key words: Adamantiades-Behcet disease, aphthae, genital ulcers, pathergy test, uveitis, iritis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behcet's disease. Semin Arthritis Rheum 1998, 27: 197-217
- Yazici H. The place of Behcet's syndrome among the autoimmune diseases. Int Rev Immunol 1997, 14: 1-10
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. N Engl J Med 1999, 341: 1284-1291
- International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 1990, 335: 1078-1080
- Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Sohnchen R, Weber H, Gollnick HP, Holzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J 1997, 38: 411-422
- Kang D, Hur W, Lec ES, Lec S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behcet's disease. J Dermatol 1995, 22: 926-929
- Gihlar A, Winterstein D, Turani H, Landau J, Etzioni A.



Skin hypersensitivity response (pathergy) in Behcet's syndrome disease. J Am Acad Dermatol 1989, 19: 767-779

- Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y, Yurdakul S, Muftuoglu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behcet's disease. Ann Rheum Dis 1984, 43: 74-75
- Bessamur S, Zeronal B, Alaoui F. Joint manifestations in Behcet's disease: a review of 340 cases. Rev Rhum Engl Ed 1998, 65: 299-307
- Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. J Neurol 1998, 245: 197-206
- Kos Y, Gullu Y, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol 1992, 19: 402-410
- Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Yazici H. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. Br J Rheumatol 1994, 33: 48-51
- Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behcet's disease (Behcet's syndrome). Semin Arthritis Rheum 1979, 8: 223-260
- Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul Y, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. Ann Rheum Dis 1996, 55: 208-210
- Yazici H, Basaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Dimitriyadis I. The ten year mortality in Behcet's syndrome. Br J Rheumatol 1996, 35: 139-141

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΤ

Παναγιώτης Αθανασίου
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Βεηστ (A-B) είναι χρόνια πολυ-συστηματική αγγειίτιδα άγνωστης αιτιοπαθογένειας. Οι κυριότερες εκδηλώσεις της νόσου είναι οι άφθες της στοματικής κοιλότητας, έλκη εξωτερικών γεννητικών οργάνων, προσβολή οφθαλμών, αρθρώσεων, αγγείων και κεντρικού νευρικού συστήματος. Η θεραπεία της νόσου A-B εξαρτάται από τις κλινικές εκδηλώσεις του ασθενούς. Προτεραιότητα δίδεται στη θεραπεία των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού, της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος και των βλαβών των μεγάλων αγγείων. Η θεραπεία των οφθαλμικών βλαβών απαιτεί προσοχή. Τοπικά στερεοειδή χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ελκών του δέρματος και των γεννητικών οργάνων. Για την οφθαλμική προσβολή τοπικά μυδριατικά και σταγόνες κορτικοστεροειδών, η κολχικίνη, η αζαθειοπρίνη, η χλωραμβουκίλη, η κυκλοφωσαφαμίδη και η κυκλοσπορίνη. Για την αρθρίτιδα μπορεί να χρησιμοποιηθούν μη στερεοειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα και η κολχικίνη. Για την προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος η σουλφασαλαζίνη και τα κορτικοστεροειδή. Για την προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικά. Για την αρτηρίτιδα κορτικοστεροειδή και κυτταροτοξικού παράγοντες και για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση αντιπηκτικά και αντιαμπεταλιακοί παράγοντες μαζί με μέσες δόσεις κορτικοστεροειδών.

Λέξεις ευρετηρίου: νόσος Αδαμαντιάδη-Βεηστ, κορτικοστεροειδή, κολχικίνη, αζαθειοπρίνη, χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσαφαμίδη

Εισαγωγή

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Βεηστ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος άγνωστης αιτιοπαθογένειας¹. Η φυσική ιστορία της νόσου A-B χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέ-

σεις με μια τάση της νόσου να υφίεται με την πάροδο της ηλικίας. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση κατευθύνεται στην καταστολή της φλεγμονής, ιδιαίτερα κατά τα πρώτα έτη της νόσου με στόχο την πρόληψη της εμφάνισης μη αναστρέψιμων δομικών καταστροφών. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τις κλινικές εκδηλώσεις του ασθενούς. Προτεραιότητα δίδεται στη θεραπεία των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού, της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος, των βλαβών των μεγάλων αγγείων, που απαιτούν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, ανοσοκατασταλτικά ή αμφότερα και σε μερικές περιπτώσεις χειρουργική αντιμετώπιση. Η θεραπεία της οφθαλμικής προσβολής απαιτεί πιο προσεκτική αντιμετώπιση από τη θεραπεία των συμπτωμάτων των βλεννογόνων και του δέρματος. Νεαροί άνδρες ασθενείς είναι σε αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τους οφθαλμούς και απαιτούν επιθετική φαρμακευτική αντιμετώπιση. Στενή συνεργασία μεταξύ των διαφόρων ειδικών είναι ουσιώδης για την επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε βραχέα σχήματα μπορεί να είναι χρήσιμη για την βράχυνση της διάρκειας της προσβολής στον οφθαλμό και σε άλλα όργανα. Η κυκλοφωσαφαμίδη σε δόση 2.0-5.0 mg/kg/ημέρα ή 500-1500 mg ενδοφλεβίως σε εβδομαδιαίες ή μηνιαίες δόσεις έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρή δερματική προσβολή και/ή συστηματική αγγειίτιδα. Γενικά, όταν έχει παρατηρηθεί σοβαρή προσβολή οργάνου η θεραπεία μπορεί να σταματήσει μετά 2 έτη ύφεσης.

Βλάβες βλεννογόνων και δέρματος

Η τοπική χρήση κορτικοστεροειδών είναι χρήσιμη για τη θεραπεία των ελκών των βλεννογόνων και του δέρματος¹. Βαρύτερες περιπτώσεις απαιτούν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Η αζαθειοπρίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε δόση 2.5 mg/kg/ημέρα. Η κολχικίνη έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στα συμπτώματα που οφείλονται στις βλάβες των

βλεννογόνων και του δέρματος, πιθανώς μέσω αναστολής της λειτουργίας των ουδετεροφιλών². Εχει αναφερθεί ότι η θαλιδομίδη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των ελκών του στόματος και των γεννητικών οργάνων και της ψευδοθυλακίτιδας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν απαντούν σε άλλες μορφές θεραπείας³. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή της τερατογένεσης και της περιφερικής νευροπάθειας. Συστηματικά κορτικοστεροειδή χρηγούνται για το οζώδες ερύθημα που δεν αντιποκρίνεται στη θεραπεία με κολχικίνη.

Οφθαλμικές βλάβες

Παρά τη θεραπευτική παρέμβαση περίπου 25% των ασθενών με οφθαλμική προσβολή τελικά καταλήγουν σε πλήρη απώλεια της όρασης και τυφλώνονται⁴. Νεαρή ηλικία κατά την εισβολή της νόσου και το άρρεν φύλο είναι παράγοντες κινδύνου για σοβαρά οφθαλμικά προβλήματα^{1,4}. Ο θεραπευτικός στόχος είναι η ελάττωση της βαρύτητας και της συχνότητας της οφθαλμικής προσβολής.

Τοπικά μυδριατικά και σταγόνες κορτικοστεροειδών χρηγούνται για προσβολές πρόσθιας ραγοειδίτιδας με σκοπό την πρόληψη της εμφάνισης ουλώδους ιστού¹. Η κολχικίνη χρηγείται για την πρόληψη προσβολών της πρόσθιας και οπίσθιας ραγοειδίτιδας λόγω της υψηλής αποτελεσματικότητας και της σχετικά χαμηλής τοξικότητας. Η τοπική έγχυση κορτικοστεροειδών με ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση σε μερικές περιπτώσεις χρησιμοποιείται για οξείες προσβολές οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Αν και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μόνο από του στόματος έχει παρηγορητικό αποτέλεσμα στην οφθαλμική προσβολή, δεν βελτιώνει την πρόγνωση της οφθαλμικής νόσου και μπορεί ακόμη και να προκαλέσει δευτεροπαθή θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς και καταρράκτη. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα θεωρούνται πρώτης γραμμής θεραπεία για την οφθαλμική προσβολή. Κυτταροτοξικοί παράγοντες όπως η αζαθειοπρίνη, η χλωραμβουκίλη και η κυκλοφωσαφαμίδη βοηθούν στην πρόληψη της ραγοειδίτιδας σε περίπου 50-70% των ασθενών^{1,5-8}. Σε μελέτη βρέθηκε ότι η αναλογία πλήρους και μερικής απάντησης στη θεραπεία ήταν 50% με κορτικοστεροειδή, 66% με κολχικίνη και 71% με αζαθειοπρίνη⁸. Η αζαθειοπρίνη και η χλωραμβουκίλη έχει αναφερθεί ότι βελτιώνουν τη μακρόχρονη πρόγνωση της οφθαλμικής νόσου στη νόσο A-B^{4,6}.

Η κυκλοσπορίνη είναι ωφέλιμη σε 70-80% των ασθενών με ραγοειδίτιδα που δεν έχουν απαντήσει στη θεραπεία με κολχικίνη, κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη και κυκλοφωσαφαμίδη⁹. Η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορί-

νης σταδιακά ελαττώνεται¹, ιδιαίτερα μετά την πάροδο 6 μηνών από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής. Μια εναλλακτική λύση είναι είναι η έναρξη της θεραπείας της οξείας οφθαλμικής προσβολής με κυκλοσπορίνη. Η προσπάθεια διατήρησης της ύφεσης με αζαθειοπρίνη.

Η νεφρική ανεπάρκεια, η υπερργιακή μείζονες παρενέργειες της θεραπείας με κυκλοσπορίνη. Τα επιπέδα του φαρμάκου στο αίμα θα πρέπει να μετρώνται περιοδικά για την προσαρμογή της δοσολογίας. Αν και η κυκλοσπορίνη είναι σπάνια νευροτοξική σε ασθενείς με άλλα νοσήματα, προκαλεί συμπτώματα που δεν είναι δυνατό να διακριθούν από την κλασική νευρολογική προσβολή σε 20-30% των ασθενών με τη νόσο A-B¹⁰. Οι περισσότερες παρενέργειες της κυκλοσπορίνης υποχωρούν με τη διακοπή της θεραπείας και σε μερικές περιπτώσεις πρόσθιτη θεραπεία με κορτικοστεροειδή βοηθά στην ύφεση των συμπτωμάτων. Η κυκλοσπορίνη μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με τη νόσο A-B. Για το λόγο αυτό, το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα και σε ασθενείς με υποκλινικές νευρολογικές βλάβες που ανιχνεύονται στη μαγνητική τομογραφία.

Η χορήγηση της ιντερφερόνης-α σε ασθενείς με τη νόσο A-B έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{1,11,12}. Σε μια μελέτη 95% των ασθενών με ραγοειδίτιδα ανταποκρίθηκαν θετικά στη θεραπεία με ιντερφερόνη-α¹². Σε μελέτη η χορήγηση ιντερφερόνης-α είχε σαν αποτέλεσμα πλήρη ύφεση της ραγοειδίτιδας σε 67% των ασθενών σε διάστημα 4 μηνών¹².

Η ενδοφλέβια έγχυση ανοσοσφαιρίνης, η πλασμαφαίρεση και η αφαίρεση ουδετεροφιλών έχουν χρησιμοποιηθεί σε μικρές ομάδες ασθενών αλλά τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Αρθρίτιδα

Τα μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και η κολχικίνη είναι αποτελεσματικά στις περισσότερες περιπτώσεις αρθρίτιδας σε ασθενείς με τη νόσο A-B¹. Η σουλφασαλαζίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί¹, αλλά άλλοι τύποι τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων χρησιμοποιούνται σπάνια. Χαμηλή δό

Προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος

Η θεραπευτική στρατηγική που χρησιμοποιείται για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι χρήσιμη και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της προσβολής του γαστρεντερικού σε ασθενείς με τη νόσο A-B. Η γαστρεντερική προσβολή αντιμετωπίζεται συνήθως με σουλφασαλαζίνη σε δόση 2.0-6.0 g/ημέρα¹. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν τα κορτικοστεροειδή σε δόση που εξαρτάται από τη βαρύτητα των βλαβών. Η ανάπausη του εντέρου είναι υποχρεωτική σε ασθενείς με οξεία κοιλία και αιμορραγία. Η χειρουργική αντιμετώπιση συνιστάται σε ασθενείς με διάτρηση εντέρου και επιμένουσα αιτώλεια αίματος¹³. Οι χειρουργικές μέθοδοι πολλές φορές έχουν σαν αποτέλεσμα τη διάθηση φλεγμονώδων κυττάρων στους ιστούς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με αποτέλεσμα διαφυγή από τις αναστομώσεις. Για την αποφυγή της επιπλοκής αυτής μέσες δόσεις κορτικοστεροειδών χορηγούνται στους ασθενείς αρκετές ημέρες μετά την εγχειρηση. Ακόμη και σε περίπτωση επιτυχίας της επέμβασης, επανεπέμβαση λόγω υποτροπής απαιτείται σε περίπου 50% των ασθενών¹³.

Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος

Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών χορηγούνται κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νευρολογικής προσβολής με επακόλουθη μείωση της δοσολογίας¹. Η θεραπεία με ώσεις με κορτικοστεροειδή είναι μια εναλλακτική λύση. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά με κυτταροτοξικούς παράγοντες όπως είναι η κυκλοφασφαμίδη, η χλωραμβουκίλη και η μεθοτρεξάτη^{1,6}. Η οξεία άσηπη μηνιγγίτιδα ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα κατά την πρώιμη φάση της νόσου ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Κατ' αντίθεση η χρόνια προδευτική προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι ανθεκτική σε όλες τις διαθέσιμες αγωγές. Σε μελέτη, 20% των ασθενών με χρόνια προδευτική προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος απεβίωσαν σε χρονικό διάστημα 7 ετών¹⁴.

Προσβολή των μεγάλων αγγείων

Η αρτηρίτιδα αντιμετωπίζεται με συνδυασμό κορτικοστεροειδών και κυτταροτοξικών παραγόντων^{1,15}. Τα αντιπηκτικά και οι αντιαμπεταλικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε συνδυασμό με μέσες δόσεις κορτικοστεροειδών^{1,15}. Τα αντιπηκτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με

προσβολή των πνευμονικών αγγείων λόγω του κινδύνου δυνητικά μοιραίας αιμόπτυσης. Μισοί περίπου από τους ασθενείς αποβιώνουν μέσα σε 3 χρόνια από την εμφάνιση αιμόπτυσης¹⁶. Η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπευτική αντιμετώπιση προσβολή των μεγάλων αγγείων.

Θεραπεία με βιολογικούς τροποποιητές

Τελευταία, δοκιμάζεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βιολογικούς τροποποιητές στη νόσο A-B. Σε ασθενείς με ραγοειδή διάτρηση εντέρου και επιμένουσα αιτώλεια αίματος¹³. Οι χειρουργικές μέθοδοι πολλές φορές έχουν σαν αποτέλεσμα τη διάθηση φλεγμονώδων κυττάρων στους ιστούς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με αποτέλεσμα διαφυγή από τις αναστομώσεις. Για την αποφυγή της επιπλοκής αυτής μέσες δόσεις κορτικοστεροειδών χορηγούνται στους ασθενείς αρκετές ημέρες μετά την εγχειρηση. Ακόμη και σε περίπτωση επιτυχίας της επέμβασης, επανεπέμβαση λόγω υποτροπής απαιτείται σε περίπου 50% των ασθενών¹³.

Συμπέρασμα

Παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση, η λειτουργική πρόγνωση των ασθενών με νόσο A-B παραμένει μη ικανοποιητική. Με τους παράγοντες που είναι σήμερα διαθέσιμοι έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση της ραγοειδής και των συμπτωμάτων που οφείλονται στην προσβολή του δέρματος και των βλεννογόνων, αλλά η θεραπεία των προβλημάτων που σχετίζονται με τη θρομβωτική διαδικασία, την προσβολή των μεγάλων αγγείων και τη νευρολογική προσβολή δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένη¹⁸. Ο τελικός στόχος είναι η διαφώτιση της παθογένειας της νόσου και η ανάπτυξη μορφών θεραπείας που θα έχουν στόχο την υποκείμενη παθοφυσιολογική διεργασία.

ABSTRACT**Current management of Adamantiades-Behcet disease**

Panagiotis Athanassiou

Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece

Adamantiades-Behcet (A-B) disease is a chronic multisystem vasculitis of unknown aetiopathogenesis. The main clinical manifestations of the disease are oral ulcers, genital ulcers, eye involvement, arthritis, vasculitis and central nervous system involvement. Treatment of A-B disease depends on the patients clinical manifestations. Priority is given to gastrointestinal involvement, central

nervous system involvement, and large vessel involvement.

Treatment of ocular lesions requires careful consideration. Topical corticosteroids are used for oral and genital ulcers. For eye involvement local mydriatic agents, corticosteroid drops, colchicine, azathioprine, chlorambucil, cyclophosphamide and cyclosporin are used. For arthritis non steroid antiinflammatory agents and colchicine may be administered. For gastrointestinal lesions sulfasalazine and corticosteroids may be applied. For central nervous system involvement high doses of corticosteroids and immunosuppressants may be given. For arteritis corticosteroids and cytotoxic agents and for deep vein thrombosis anticoagulants and antiplatelet agents with intermediate doses of corticosteroids are used.

Key words: Adamantiades-Behcet disease, corticosteroids, colchicine, azathioprine, chlorambucil, cyclophosphamide

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behcet's disease. Semin Arthritis Rheum 1998, 27: 197-217
- Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, Horio T. Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behcet's disease. Br J Dermatol 1981, 104: 67-69
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998, 128: 443-450
- Nussenblatt RB. Uveitis in Behcet's disease. Int Rev Immunol 1997, 14: 67-79
- Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, Senocak M, Yazici H. Azathioprine in Behcet's syndrome : effects on long-term prognosis. Arthritis Rheum 1997, 40: 769-774
- O'Duffy JD, Robertson DM, Goldgein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. Am J Med 1984, 76: 75-84
- Kazokoglu H, Saatci O, Cuhadaroglu H, Eldem B. Long-term effects of cyclophosphamide and colchicine treatment in Behcet's disease. Ann Ophthalmol 1991, 23: 148-151
- Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehblut M. Therapy of Behcet's disease. Ger J Ophthalmol 1996, 5: 92-97
- Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. Lancet 1989, 1: 1093-1096
- Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. Ophthalmology 1999, 106: 586-589
- O'Duffy JD, Calamia K, Cohen S, Goronzy JJ, Herman D, Jorizzo J, Weyand C, Matteson E. Interferon-alpha treatment of Behcet's disease. J Rheumatol 1998, 25: 1938-1944
- Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. Arch Dermatol 1998, 134: 1010-1016
- Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Surgical treatment of intestinal Behcet's disease. Yonsei Med J 1997, 38: 455-460
- Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gurvit H, Yurdakul S, Yazici H, Bahar S, Aktin E. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behcet syndrome. Arch Neurol 1996, 53: 691-694
- Ehrlich GE. Vasculitis in Behcet's disease. Int Rev Immunol 1997, 14: 81-88
- Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Yazici H. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. Br J Rheumatol 1994, 33: 48-51
- Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamani P, Markomichelakis NN. Effect of ifliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. Lancet 2001, 358: 295-296
- Fresco I, Yurdakul S, Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Mat C, Tanverdi MM, Yazici H. The management of Behcet's syndrome. Ann Med Intern 1999, 150: 576-581

ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Ψυχιατρικός Τομέας ΠΓΝ «Ασκληπιείου» Βούλας.

Δ. Βλυσίδης, Ο. Μικιρδιτσιάν, Χ. Ιστίκογλου,
Γ. Γκολφινόπουλος, Κ. Μιχελιδάκης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι βενζοδιαζεπίνες πρωτοεμφανίσθηκαν στην κλινική πράξη το 1960 και αναφέρονται και ως ελάσσονα ηρεμητικά. Χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση του παθολογικού άγχους και της αύπνιας και εκτός από τις αγχολυτικές-υπνωτικές έχουν και καταστατικές, μυοχαλαρωτικές και αντιεπιληπτικές ιδιότητες. Οι βενζοδιαζεπίνες (ΒΖΔ) διαφέρουν ως προς την ισχύ, την ταχύτητα έναρξης δράσης και τη διάρκεια δράσης, ενώ ομοιάζουν ως προς τον μηχανισμό δράσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Διακρίνονται δε σε βενζοδιαζεπίνες μικρής και μεγάλης διάρκειας δράσης.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Απορροφώνται καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα, ιδίως με κενό στόμαχο. Οι βενζοδιαζεπίνες μεταβολίζονται από το μικροσωματικό σύστημα ενζύμων του ήπατος με το

Πίνακας 1
Χαρακτηριστικά βενζοδιαζεπινών

	Ημιπερίοδος ζωής (ώρες)	Ημερήσια δόση (mg)
- Χλωροδιαζεπείδιο (Librium, Oasil)	65 (30-100)	15-40
- Διαζεπάμη (Stedon, Valium)	60 (30-100)	5-40
- Κλοραζεπάτη (Tranxene)	65 (30-100)	16-45
- Πραζεπάμη (Centrac)	65 (30-100)	10-60
- Κλοβαζάμη	30 (20-30)	10-3
- Κλοναζεπάμη (Rivotril)	35 (18-50)	1-2
- Βρωμαζεπάμη (Lexotanil)	20 (30)	15-18
- Αλπραζολάμη (Xanax)	14 (6-20)	0,5-4
- Λοραζεπάμη (Tavor)	12 (10-20)	1-10
- Οξαζεπάμη	8 (7-12)	30-120
- φλουραζεπάμη	40-120	
- Νιτραζεπάπη (Mogadon)	20-50	
- Τεμαζεπάμη (Normison)	6-16	
- Φλουνιτραζεπάμη (Hypnosedon)	10-25	
- Λορμεταζεπάμη (Loramet)	9-15	
- Μιδαζολάμη (Dormicum)	1-3	
- Τριαζολάμη (Halcion)	2-4	

σχηματισμό απομεθυλιωμένων και υδροξυλιωμένων πριοϊντων που είναι ενεργείς ουσίες, ασκούν δηλαδή φαρμακολογική δράση, όπως οι μητρικές ουσίες. Εξαίρεση αποτελούν η λοραζεπάμη και η οξαζεπάμη που μεταβολίζεται με γλυκουρονική σύνδεση σε αδρανείς ουσίες και γιαυτό προτιμώνται σε ηπατοπάθειες. Οι βενζοδιαζεπίνες διακρίνονται αναλόγως με το φαρμακοκινητικό τους προφίλ (χρόνος ημιζωής, ταχύτητα απορρόφησης, κατανομή, απομάκρυνση από τον οργανισμό) σε μεγάλης διάρκειας και μικρής διάρκειας δράσης. Μικρής διάρκειας δράσης είναι επί το πλείστον οι υπνωτικές βενζοδιαζεπίνες που εισήχθησαν στην κλινική πράξη τη δεκαετία του 1970, αντικαθιστώντας τα βαρβιτουρικά. Τέλος, κατά τη δεκαετία του 1990, διατίθενται τρία νεότερα υπνωτικά που ανήκουν στην κατηγορία των Ιμιδαζοπυρινών, η Ζολπιδέμη, η Ζοπικλόνη και η Ζαλεπλόνη. Η ημιπερίοδος ζωής και η συνήθηση ημερήσια δόση των βενζοδιαζεπινών αναφέρονται στον Πίνακα 1:

ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Οι βενζοδιαζεπίνες δρουν μέσω ειδικών υποδοχέων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) που εντοπίζονται κυρίως στο μεταιχματικό σύστημα (limbic system). Αποτελούν μέρος ενός μικρομοριακού συμπλέγματος που περιέχει ακόμα τους υποδοχείς Α του γαμινοβουτυρικού οξέως (GABA), κύριου αναστατικού νευροδιαβιβαστή του ΚΝΣ και τους διαύλους χλωρίου, επί των οποίων ενεργεί το GABA, προκαλώντας τελικά υπερκόπωση του νευρώνα. Οι βενζοδιαζεπίνες δεσμεύουν τους υποδοχείς τους, διευκολύνουν τη δράση του GABA και ασκούν έτσι αναστατικές, μυοχαλαρωτικές, αγχολυτικές, ηρεμιστικές και υπνωτικές επιδράσεις.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Αυτές αναφέρονται στον κατωτέρω Πίνακα 2:

Πίνακας 2

Ενδείξεις Βενζοδιαζεπινών

1. Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή.
2. Κρίσεις Πανικού και Διαταραχή Πανικού.
3. Απλή Φοβία.
4. Αϋπνία.
5. Κατάθλιψη όπου συνοδεύεται από άγχος, κρίσεις πανικού και αϋπνία σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά.
6. Μανία.
7. Σύνδρομο Στέρησης Άλκοολ.
8. Ψύχωση σε συνδυασμό με αντιψυχωσικά.
9. Επιληπτικές Κρίσεις – Status Epilepticus.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αυτές αναφέρονται στον Πίνακα 3:

Πίνακας 3

Ανεπιθύμητες ενέργειες ΒΖΔ

1. Σωματική εξάρτηση για χορήγηση μακρού χρονικού διαστήματος >6 μηνών.
2. Συμπτώματα στέρησης για απότομη διακοπή ΒΖΔ μετά από συνεχή χορήγηση χρονικού διαστήματος > 1 έτους με κυριότερα συμπτώματα ναυτία, ζάλη, δυσφορία, ίλιγγος, άγχος, αϋπνία, ανησυχία, ευερεθιστότητα, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία, τρόμο, εφιδρώ-

σεις, ταχυκαρδία, σύγχυση (παραλήρημα, ψευδαισθήσεις), λήθαργο και σπασμούς.

3. Υπνηλία την επόμενη ημέρα.
4. Φαινόμενα απόσυρσης, όπως άγχος, αϋπνία, σωματικές αιτιάσεις, διαταραχές συμπεριφοράς κ.α. μετά απότομη διακοπή ΒΖΔ που χορηγούντο για διαστήματα πολλών μηνών ή ετών.
5. Φαινόμενα υπερακόντισης (rebound) που παρατηρούνται μετά την απότομη διακοπή μιας ΒΖΔ που λαμβάνονται ακόμη και για μικρά χρονικά διαστήματα (π.χ. 2-3 εβδομάδες) και αφορούν κυρίως επιδείνωση των συμπτωμάτων της αύπνιας και του άγχους πάνω από τα επίπεδα στα οποία ευρίσκονται πριν από τη χορήγηση ΒΖΔ (rebound insomnia και rebound anxiety).
6. Αμνησία κυρίως σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας.
7. Φαινόμενο ανοχής με αποτέλεσμα κατάχρηση επί συνεχιζόμενης χρήσης.

Στην παρούσα εργασία ελέγχθηκαν μόνον οι βενζοδιαζεπίνες που χορηγούνται στα πλαίσια των εξωτερικών ιατρείων του Νοσοκομείου. Δεν ελέγχθηκαν οι βενζοδιαζεπίνες που χορηγούνται στα πλαίσια της λειτουργίας των κλινικών του Νοσοκομείου, όπως επίσης και εκείνες που προτείνονται για θεραπεία κατά την έξοδο των ασθενών με το εξιτήριο του Νοσοκομείου.

Η χορήγηση ΒΖΔ αναφέρεται σε 3 παραμέτρους: α) την πιθανότητα κατάχρησης, β) τη μακροχρόνια χρήση, και γ) τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εξάρτηση αφορά ένα σημαντικό μέρος των χρηστών ΒΖΔ που από κάποιες μελέτες μπορεί να φθάσει το 40%.

Θα ήταν χρήσιμο να γνωρίζαμε, αν τα άτομα αυτά που κάνουν κατάχρηση ΒΖΔ είναι χρήστες και άλλων ουσιών ακόμα και μη φαρμακευτικών (καπνός, αλκοόλ κλπ.) γεγονός που αποτελεί αντικείμενο έρευνας που ήδη εκπονείται από το Ψυχιατρικό Τμήμα του Νοσοκομείου μας.

Χρειάζεται μεγάλη προσοχή όταν χορηγούνται ΒΖΔ κυρίως σε τρεις ομάδες ασθενών οι οποίες ευκολότερα οδηγούνται στην κατάχρηση και συνιστάται η προσοχή των μη Ψυχιάτρων γιατρών όταν χορηγούν τέτοιες συνταγές να έχουν υπόψη τα στοιχεία αυτά. Οι ομάδες αυτές αναφέρονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4

Ομάδες ασθενών που είναι επιρρεπείς σε κατάχρηση ΒΖΔ

1. Άτομα με διαταραχές προσωπικότητας.
2. Διαταραχές Συναισθήματος.
3. Καταχραστές αλκοόλ και ναρκωτικών ουσιών.

Επίσης από άποψη χορήγησης μπορούμε να επισημάνουμε παράγοντες που προδιαθέτουν σε εξάρτηση και κατάχρηση ΒΖΔ και αυτοί είναι η επί μακρόν χορήγηση ΒΖΔ πλέον του μηνός και οι υψηλές δόσεις.

Εμείς ασχοληθήκαμε κυρίως με την αποδελτίωση και διερεύνηση των συνταγών που χορηγούνται στα εξωτερικά ιατρεία του Νόμου 1729/87 τις γνωστές συνταγές που δίδονται με την κόκκινη γραμμή.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ

Σε σύνολο 3.800 συνταγών που εκδόθηκαν από τα ΕΙ του «Ασκληπιείου» Βούλας και του Κέντρου Υγείας Βάρης που υπάγεται διοικητικά σ' αυτό, ελέγχθησαν 3.596 συνταγές ως ορθά συμπληρωμένες.

Πίνακας 5

Παθήσεις που χορηγήθηκαν ΒΖΔ

- Αγχώδεις διαταραχές	2.212
- Διαταραχές Ύπνου	238
- Συναισθηματικές Διαταραχές	116
- Οργανικά Ψυχοσύνδρομα	11
- Ψυχώσεις	80
- Κρίσεις «Ε»	151
- Διάφορες Ορθοπεδικές Παθήσεις	165
- Παθολογικές, Καρδιολογικές, Χειρουργικές Παθήσεις	464
- Ca	51
- Αλκοολισμός	4
- Γαστρεντερολογικές Παθήσεις	97
- Ρευματολογικές Παθήσεις	7
ΣΥΝΟΛΟ	3.596

Πίνακας 6

Συνηθέστερα φάρμακα κατά είδος, που εγγράφονται στις Ειδικές Συνταγές του Νόμου 1729/87

- Αγχολυτικά και Βενζοδιαζεπίνες	2.470
- Ειδικά παυσίπονα	613
- Υπνωτικά	244
- Αντί «Ε»	125
- Άλλα	144
ΣΥΝΟΛΟ	3.596

Πίνακας 7

Αριθμός ανδρών και γυναικών που τους χορηγήθηκαν Ειδικές Συνταγές του Νόμου 1729/87

Γυναίκες	Ποσοστό 70%
'Ανδρες	Ποσοστό 30%
ΣΥΝΟΛΟ	Ποσοστό 100%

Πίνακας 8

Ειδικότητες που συμμετέχουν στην αναγραφή Ειδικών Συνταγών του Νόμου 1729/87 – Αναλογία Τακτικών Εξωτερικών Ιατρείων και Ειδικότητας

- Ψυχιατρική	9,8%
- Καρδιολογία	3,0%
- Νευρολογία	4,6%
- Νευροχειρουργική	2,0%
- Χειρουργική	4,4%
- Ρευματολογία	1,3%
- Ορθοπεδική	8,4%
- Παθολογία	66,5%
ΣΥΝΟΛΟ	100%

Εδώ είναι και το πιο ενδιαφέρον στοιχείο της παρούσης εργασίας. Σημειώνεται η πολύ μεγάλη στατιστική αναλογία της αναγραφής των φαρμάκων αυτών, από άλλες πλην της Ψυχιατρικής Ειδικότητες και κυρίως από τις Παθολογικές.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην εργασία αυτή περιγράφονται οι φαρμακολογικές ιδιότητες, οι παρενέργειες, οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις των Βενζοδιαζεπίνων, καθώς επίσης και των συναφών φαρμάκων που ασκούν ηρεμιστική ή υπνωτική δράση.

Επίσης ερευνώνται τα στατιστικά στοιχεία 3.596 ειδικών συνταγών του Νόμου 1729/87 που εκδόθηκαν από τα Εξωτερικά Ιατρεία του «Ασκληπιείου» Βούλας το έτος 2000, καθώς επίσης και από το Κέντρο Υγείας Βάρης που υπάγεται διοικητικά στο «Ασκληπιείο» Βούλας.

Σημαντικό στοιχείο της παρούσης εργασίας είναι η πολύ μεγάλη στατιστική αναλογία αναγραφής ηρεμιστικών φαρμάκων από άλλες πλην της Ψυχιατρικής, ειδικότητες.

ABSTRACT

This paper briefly describes the pharmacokinetics, the indication, sideeffects and contradictions of Benzodiazepines (BZD).

An attempt has been made to cast some light on the prescription habits of doctors in the Out-Patient Department of the "Asklepeion District General Hospital" and the Health Center of Vari, for the year 2000.

The results show that there is a high proportion of prescriptions of BZDs among the specialists other than Psychiatrists.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Χριστοδούλου ΓΝ και συν. Ψυχιατρική, 2ος τόμος, σελ. 735-744, Εκδόσεις Βήτα, 2000.
2. Το αμφιλεγόμενο ζήτημα των βενζοδιαζεπίνων. Οι θεραπευτικές τους δράσεις έναντι της εξάρτησης, της απόσυρσης και της τοξικότητας. Harvard Review of Psychiatry 1996, Vol. 4, Nr 5, 279-282.
3. Shader RL, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. N Engl J Med 1993; 328:1398-1405.
4. Kaplan IH, Sadock JB, Grebb AJ. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry (7th edition), Baltimore Williams & Wilkins, 1994, 867-875.
5. Μικιρδιτσιάν Ο, Ιστίκογλου Χ, Βλυσίδης Δ. Οι βενζοδιαζεπίνες στο Γενικό Νοσοκομείο. Τόμος Περιλήψεων 17ου Πανελλήνιου Ψυχιατρικού Συνεδρίου, Χαλκιδική 19-23 Απριλίου 2002, σελ. P61.
6. Kaplan H, Sadock B. Εγχειρίδιο Ψυχιατρικής Φαρμακοθεραπείας (2η έκδοση), ελλ. μετ.: Γ. Χαριτάκης – Ψυχίατρος, Ιατρικές Εκδόσεις Βαγιονάκης, Αθήνα 1996.



ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗΣ

Παναγιώτης Αθανασίου
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία της σαρκοειδώσης αρχίζει με περίοδο παρακολούθησης, καθώς δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς άμεσα θεραπεία. Για τους ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία τα κορτικοστεροειδή παραμένουν η θεραπεία πρώτης γραμμής. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία, η δόση των κορτικοστεροειδών ελαττώνεται βαθμιαία και εάν είναι δυνατό αυτά διακόπτονται. Σε ασθενείς που έχουν επιδείνωση της νόσου παρά την αγωγή με κορτικοστεροειδή ή σε ασθενείς που έχουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν άλλοι ανοσοκαταστατικοί παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να χρησιμοποιηθούν είτε μόνο τους είτε μαζί με τα κορτικοστεροειδή με σκοπό την ελάττωση της δοσολογίας τους. Ανοσοκαταστατικοί παράγοντες δεύτερης γραμμής που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της σαρκοειδώσης είναι η μεθοτρεξάτη, η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και άλλοι. Οι ασθενείς με σαρκοειδώση θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής κλινικά και εργαστηριακά.

Λέξεις ευρετηρίου: σαρκοειδώση, θεραπεία, κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη, κυκλοφωσφαμίδη

Εισαγωγή

Η σαρκοειδώση είναι μια συστηματική κοκκιωματώδης νόσος άγνωστης αιτιολογίας που παρατηρείται σε όλο τον κόσμο με ποικίλουσα επίπτωση και επιπολασμό. Παρά την εκτεταμένη έρευνα που γίνεται με στόχο την ανακάλυψη της αιτιολογίας της, δεν έχει βρεθεί αναγνωρίσιμος παράγοντας που να ευθύνεται για τα κοκκιώματα που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Λοιμώδεις παράγοντες, χημικοί παράγοντες, φάρμακα, η αλλεργία, η αυτοανοσία και γενετικοί παράγοντες έχουν διερευνηθεί σαν δυνητικές αιτίες. Οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει στην ανακάλυψη ενός λοιμώδους αιτιολογικού παράγοντα. Μελέτες εστίασαν στην προσπάθεια να αποδείξουν ότι η σαρκοειδώση είναι μια εκτρωτική μορφή φυματίωσης. Ωστόσο, μέχρι

στιγμής δεν υπάρχουν πειστικές αποδείξεις γι' αυτό. Υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά διαφόρων ιών έχουν ανιχνεύθει σε ασθενείς με σαρκοειδώση. Εναλλακτικά, έχει προταθεί ότι οι μικροοργανισμοί που ανιχνεύονται σε σαρκοειδικό ιστό επιβιώνουν εκεί λόγω της διαταραγμένης ανοσίας. Τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά της νόσου υποδηλώνουν διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας, ενώ ταυτόχρονα παραπρετείται υπεργαμμασφαιριναμία. Η εμφάνιση της σαρκοειδώσης σε μέλη της ίδιας οικογένειας υποδεικνύει ότι στην παθογένεια της νόσου μπορεί να συμμετέχουν και γενετικοί παράγοντες.

Θεραπεία

Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από σαρκοειδώση έχουν καλή πορεία. Πολλοί παρουσιάζουν αυτόματη ύφεση. Ωστόσο, ένα ποσοστό των ασθενών εμφανίζουν πνευμονική αναπτηρία και 10% περίπου καταλήγουν από προοδευτική σαρκοειδώση. Δείκτες χρόνιας συμπτωματικής νόσου είναι η προχωρημένη ακτινολογικά νόσος, η καρδιακή και η νευρολογική προσβολή.

Η απόφαση για τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου. Η εκτίμηση της ενεργότητας συμπεριλαμβάνει την εκτίμηση των συμπτωμάτων και της δυσλειτουργίας των επιμέρους οργάνων. Δεν χρειάζεται άμεση θεραπευτική αγωγή σε όλους τους ασθενείς. Μια περίοδος παρατήρησης με τακτική μέτρηση των δεικτών ενεργότητας της νόσου μπορεί να εκτιμήσει το ρυθμό προσδού της νόσου και να επιτρέψει ενδεχόμενη αυτόματη υποχώρηση να εμφανισθεί.

Η θεραπευτική αγωγή εξαρτάται από τις ειδικές εκδηλώσεις. Η ασυμπτωματική πυλαία λεμφαδενοπάθεια δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία. Πολλοί ασθενείς με πρώιμη ή όψιμη αρθρίτιδα από σαρκοειδώση απαντούν στη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των σαλικυλικών. Η κολχικίνη μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική, ειδικά για την οξεία αρθροπάθεια που οφείλεται στη σαρκοειδώση. Τα κορτικοστεροει-

δή ενδείκνυνται για τη βαριά πνευμονική προσβολή, την ηπατική προσβολή, την υπερασθετιαμία, την καρδιακή φλεγμονή, τη ραγοειδίτιδα, την προσβολή του νευρικού συστήματος και τη βαριά σαρκοειδώση άλλων οργάνων. Η αποτελεσματικότητα των ανοσοκαταστατικών φαρμάκων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή είναι η κύρια θεραπεία που χορηγείται στη σαρκοειδώση. Η χρήση κορτικοστεροειδών από του στόματος έχει στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την τροποποίηση της δραστικότητας της νόσου για την πρόληψη βαριάς νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζεται με προσβολή των ζωτικών οργάνων.

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τη χρήση των κορτικοστεροειδών στη σαρκοειδώση είναι μελέτες περιπτώσεων ή αναδρομικές και όχι προοπτικές και τυχαιοποιημένες. Οι Hunnininghake et al (1994) χρησιμοποίησαν ένα λογικό αλγόριθμο για την εκτίμηση της ανάγκης συστηματικής θεραπείας στους ασθενείς με σαρκοειδώση. Ο αλγόριθμος αυτός συμπεριελάμβανε περίοδο παρακολούθησης, σε ασθενείς που έδειχναν σημεία επιδείνωσης θεραπευτική αγωγή με πρεδνιζόνη σε δόση 1 mg/kg/ημέρα για 6 εβδομάδες σταδιακά μειούμενη στις επόμενες 6 εβδομάδες και διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση βελτίωσης ή σταθεροποίησης της νόσου. Για τους ασθενείς που ήταν ήδη υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή ο αλγόριθμος συμπεριελάμβανε περίοδο παρακολούθησης και σταδιακή διακοπή της αγωγής σ' αυτούς που ήταν είτε σταθεροί ή βελτιώθηκαν. Με τη χρήση της μεθόδου αυτής 48% των ασθενών δεν χρειάζονταν θεραπεία.

Αρκετές μελέτες έχουν τυχαία κατανείμει ασθενείς με σαρκοειδώση σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή εικονικό φάρμακο. Οι μελέτες που εκτίμησαν το αποτέλεσμα σε περισσότερο από 2 χρόνια δεν έδειξαν σημαντική βελτίωση από κορτικοστεροειδή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πνευμονική νόσο σταδίου II ή III κατά Scadding.

Δεν υπάρχει ομοφωνία όσο αφορά την καλύτερη δόση έναρξης των κορτικοστεροειδών. Αναφέρεται έναρξη θεραπείας με 40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως που θεωρείται αρκετή να ελέγχει τον πυρετό. Η δοσολογία μειώνεται σταδιακά ανά 5 mg κάθε 2 εβδομάδες. Χρησιμοποιείται ομάδως και δόση 1 mg/kg/ημέρα κορτικοστεροειδών μέχρι τη μέγιστη δόση 60 mg. Ασθενείς που βελτιώνονται είναι

υποψήφιοι για βαθμιαία ελάττωση της δοσολογίας σε 0.25 mg/kg/ημέρα κάθε δεύτερη ημέρα, δόση που διατηρείται για τουλάχιστο 6 μήνες. Τα κορτικοστεροειδή κατόπιν ελαττώνονται σταδιακά και εάν είναι δυνατό διακόπτονται τελείως. Ασθενείς που εμφανίζουν επιδείνωση ή σταθερή νόσο υπό θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών διατηρούνται στην ίδια δοσολογία, εφόσον δεν εμφανίζουν σημαντικές παρενέργειες. Εάν επιδεινώνονται ή εάν οι παρενέργειες είναι σοβαρές οι ασθενείς μπορεί να θεωρηθούν υποψήφιοι για την προσθήκη θεραπευτικού παράγοντα δεύτερης γραμμής. Εάν οι ασθενείς εμφανίζουν υποτροπή υπό θεραπεία συντήρησης με κορτικοστεροειδή, μπορεί να γίνει έναρξη αγωγής με υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης και ίσως θεραπευτικού παράγοντα δεύτερης γραμμής που μπορεί να επιτρέψει την ελάττωση της δοσολογίας των κορτικοστεροειδών.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα εισπνεύμαντα κορτικοστεροειδή μπορεί να ανακουφίσουν τα συμπτώματα, αλλά δεν επηρεάζουν την έκβαση, σε ασθενείς με πνευμονική νόσο.

Θεραπευτική αγωγή με άλλα ανοσοκαταστατικά φάρμακα

Η χρήση άλλων ανοσοκαταστατικών παραγόντων θα πρέπει να γίνεται στους ασθενείς που εμφανίζουν επιδείνωση της νόσου παρά τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή σε αυτούς που χρειάζονται συστηματική θεραπεία αλλά δεν ανέχονται τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα άλλα ανοσοκαταστατικά φάρμακα μπορεί να χρησιμοποιηθούν είτε μόνα τους είτε μαζί με κορτικοστεροειδή για την ελάττωση της δοσολογίας τους.

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη θεωρείται ο παράγοντας δεύτερης γραμμής εκλογής, ειδικά όταν χρησιμοποιείται για την ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τη μεθοτρεξάτη στη σαρκοειδώση. Υπάρχουν, ωστόσο, μελέτες που δείχνουν καλά αποτελέσματα, ειδικά στη δερματική και μυοσκελετική σαρκοειδώση. Η δόση κυμαίνεται από 5-15 mg εβδομαδιαίως. Για την εκδήλωση των αποτελεσμάτων από τη μεθοτρεξάτη μπορεί να χρειασθούν μέχρι και 6 μήνες. Κατά τη δι

Κυκλοσπορίνη-Α

Αναφορές έδειξαν όφελος από την κυκλοσπορίνη-Α στη σαρκοειδωση, αλλά τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες πιο πρόσφατες μελέτες.

Αζαθειοπρίνη

Υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι η αζαθειοπρίνη μπορεί να έχει καλά αποτελέσματα στην πνευμονική αλλά και στην εξωπνευμονική φυματίωση, αλλά οι αναφορές αυτές δεν προέρχονται από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Χλωροκίνη/Υδροξυχλωροκίνη

Η χλωροκίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των δερματικών εκδηλώσεων της σαρκοειδωσης, της υπερασβεσταιμίας, της υπερασβεστιουρίας και της σαρκοειδωσης του νευρικού συστήματος που δεν ανταποκρίνεται στα στεροειδή. Γενικά, η χλωροκίνη χρησιμοποιείται σε δόση εκκίνησης 500 mg/ημέρα που μπορεί να αυξηθεί μέχρι 1000 mg/ημέρα και να ελαττωθεί μέχρι 250 mg/ημέρα. Η υδροξυχλωροκίνη χρησιμοποιείται σε δόση 200-400 mg/ημέρα. Η Βρετανική Εταιρεία Φυματίωσης διενήργησε τη μόνη ελεγχόμενη μελέτη στη χρήση των ανθελονοσιακών στη σαρκοειδωση και διαπίστωσε πρώιμο όφελος στα συμπτώματα της πνευμονικής σαρκοειδωσης, αλλά δεν ανευρέθη σημαντική βελτίωση στην έκβαση της νόσου μετά 6 μήνες θεραπείας.

Άλλοι παράγοντες

Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της σαρκοειδωσης, αλλά τα περισσότερα δεδομένα αφορούν μη ελεγχόμενες μελέτες. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται η χλωραμβουκίη, η κυκλοφωσφαμίδη, τα ρετινοειδή και φάρμακα που αναστέλλουν την απάντηση στον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α).

Η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιείται κυρίως σαν παράγοντας δεύτερης γραμμής και σε μερικές μελέτες σαν παράγοντας τρίτης γραμμής στη σαρκοειδωση που δεν απαντά στα κορτικοστεροειδή. Φαίνεται να προσφέρει όφελος στη σαρκοειδωση με προσβολή της καρδιάς και του νευρικού συστήματος. Οταν χρησιμοποιείται, δίδεται σε δόση 1-2 mg/kg/ημέρα μέχρι μέγιστη δόση 150 mg/ημέρα. Η θεραπεία διατηρείται για αρκετούς μήνες

πριν τη σταδιακή ελάττωσή της. Εχει χρησιμοποιηθεί επίσης η θεραπεία ώσεως με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη ανά μήνα για τη σαρκοειδωση του νευρικού συστήματος.

Συνδυασμός φαρμακευτικών παραγόντων

Ο συνδυασμός φαρμακευτικών παραγόντων μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη σαρκοειδωση, αλλά υπάρχουν λίγες μελέτες με τη χρήση συνδυασμού φαρμακευτικών παραγόντων. Τα περισσότερα σχήματα χρησιμοποιούν κορτικοστεροειδή μαζί με παράγοντα δεύτερης γραμμής. Τα κορτικοστεροειδή κατόπιν διακόπτονται σταδιακά σε 3-6 μήνες ανάλογα με την κλινική κατάσταση της ασθενούς, αφήνοντας τον παράγοντα δεύτερης γραμμής σαν μόνη θεραπεία για τον ασθενή.

ABSTRACT**Recent therapeutic developments in sarcoidosis**

Panagiotis Athanassiou

Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece

Therapy of sarcoidosis begins with a period of observation, as not all patients need immediate therapy. For the patients who need therapy corticosteroids are the mainstay therapy for sarcoidosis. In patients responding to therapy the dose of corticosteroids is tapered and if possible discontinued. In patients with disease progression despite therapy with corticosteroids and in those who have may steroid side effects other immunosuppressive agents may be used. These agents can be used alone or as steroid-sparing agents. Second line immunosuppressive agents for the treatment of sarcoidosis are methotrexate, chloroquine and hydroxychloroquine, cyclophosphamide and others. Patients should monitored during therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Agostini C, Fausto A, Semenzato G. New pathogenic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12: 71-76
2. Vourlekis J, Sawyer R, Newman S. Sarcoidosis: developments in etiology, immunology, and therapeutics. *Adv Int Med* 2000, 45: 209-257
3. Hunninghake G, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149: 893-898
4. Gibson G, Prescott R, Muers M, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996, 51: 238-247
5. Spiteri M. Inhaled corticosteroids in pulmonary sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1991, 67: 327-329
6. Lower M, Baughman R. Prolonged use of methotrexate in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995, 155: 846-851
7. Wyser C, van Scharkwyk E, Alheit B, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 1371-1376
8. Zic J, Horowitz D, Arzubaga C, King L. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. *Arch Dermatol* 1991, 127: 1034-1040
9. Sharma O. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol* 1998, 55: 1248-1254
10. Demeter S. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids: treatment with cyclophosphamide. *Chest* 1988, 94: 202-203
11. Lower E, Broderick J, Brott T, Baughman R. Diagnosis and management of neurologic sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997, 157: 1864-1868
12. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma O. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12: 321-330



Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΜΕ HELICOBACTER PYLORI ΚΑΙ CHLAMYDIA PNEUMONIAE ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Η. Ζησιμόπουλος, Ευγνωσία Ορκοπούλου*, Χ. Ζούρας,
Κ. Θέμελη-Διγαλάκη*, Α. Δαγδελένης, Κ. Γεωργαρίου, Χ. Αντωνακούδης,
Χ. Κούτσια-Καρούζου*, Σ. Χρηστάκος
Καρδιολογικό και Μικροβιολογικό* Τμήμα Ασκληπιείου Βούλας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) -στα οποία περιλαμβάνονται ασταθής στηθάγχη, Non-Q έμφραγμα και έμφραγμα μυοκαρδίου- αποτελούν σήμερα πολύ συχνή κλινική οντότητα. Το ενδιαφέρον είναι έντονο τόσο για τη συχνότητα των συνδρόμων όσο και για τη σημασία και την πρόγνωσή τους με αποτέλεσμα να αποτελούν τεράστιο ιατρικό και οικονομικό πρόβλημα.

Παγκοσμίως υπολογίζεται ότι ένας στους οκτώ θανάτους οφείλεται σε ΟΣΣ, η ασταθής στηθάγχη είναι σήμερα η πρώτη αιτία εισαγωγών στα Νοσοκομεία, ενώ υπολογίζεται ότι 4-15% των ασθενών με ΟΣΣ πεθαίνουν τον πρώτο χρόνο από την εκδήλωσή τους.

Στην παθογένεια των ΟΣΣ πέραν της θρομβωτικής διεργασίας, έντονα ενοχοποιείται σήμερα, όπως και στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης γενικότερα, η παρουσία φλεγμονώδων παραγόντων και υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα πάνω στο θέμα αυτό.¹

Η λοιμώξη με Helicobacter Pylori (H.P.) και Chlamydia Pneumoniae (C.Pn.) έχει ιδιαίτερα ενοχοποιηθεί. Είναι γνωστό ότι η επίπτωση της οροθετικότητας με H.P. είναι υψηλή στον Ελληνικό πληθυσμό και πολύ υψηλότερη από άλλες Δυτικοευρωπαϊκές χώρες. Η λοιμώξη με H.P. συνδέεται άμεσα με την παθογένεια της γαστρίτιδος, του πεπτικού έλκους ακόμη και του καρκίνου του στομάχου. Η επίπτωση της λοιμώξης με H.P. φαίνεται να εξαρτάται και από κοινωνικοικονομικούς παράγοντες. Ομάδες πληθυσμού χαμηλότερων κοινωνικών στρωμάτων παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά H.P. οροθετικότητας, ενώ παράλληλα συνυπάρχουν σε μεγαλύτερο ίσως βαθμό και οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου της Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ). Το

H.P. προσβάλλει κυρίως το γαστρικό βλεννογόνο και δεν έχει τεκμηριωθεί μέχρι σήμερα η προσβολή άλλου ιστού. Επιδημολογικές όμως μελέτες έδειξαν πιθανή συσχέτιση της λοιμώξης ιδιαίτερα H.P. με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης σε ορισμένες ομάδες πληθυσμού και στην επέλευση εμφράγματος μυοκαρδίου. Ωστόσο υπάρχει διχογνωμία στη διεθνή βιβλιογραφία πάνω στο θέμα.^{2,3,4,5,6,7,8}

Το γεγονός αυτό καθώς και το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ως τώρα δεδομένα στην παγκόσμια βιβλιογραφία για την διαφορά της επίπτωσης οροθετικότητας H.P. μεταξύ εμφράγματος και ασταθούς στηθάγχης καθιστά τουλάχιστον ενδιαφέρουσα την παρούσα εργασία. Στην εργασία μας αυτή διερευνήσαμε την επίπτωση της οροθετικότητας σε C.Pn και H.P σε ασθενείς με ΟΣΣ, ενώ παράλληλα έγινε προσπάθεια διαπίστωσης τυχόν διαφορετικής επίπτωσης μεταξύ ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος, που γίνεται για πρώτη φορά σε παγκόσμιο επίπεδο απ' ότι φαίνεται από την προσιτή σε μας βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός της μελέτης. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 22 υγή άτομα (ομάδα ελέγχου) και 54 εν σειρά ασθενείς με ΟΣΣ που νοσηλεύθηκαν στην Καρδιολογική Κλινική. Οι ασθενείς χωρίσθηκαν σε 2 ομάδες. Την ομάδα A αποτέλεσαν 28 ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και την ομάδα B 26 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη – Non Q έμφραγμα. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν η παρουσία γνωστού ιστορικού πάθησης του στομάχου 12δάκτυλου (γαστρίτις, έλκος, καρκίνος) καθώς και η άρνηση του ασθενούς να συμμετάσχει στη με-

λέτη. Στο σύνολο των ασθενών 38 ήταν άνδρες και 16 γυναίκες. Η μέση ηλικία του συνόλου των ασθενών ήταν 64 ± 9 έτη. Εξετάσθηκε επίσης η ύπαρξη των γνωστών βασικών παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου στο σύνολο των ασθενών (και χωριστά στις 2 ομάδες). Δεν

διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ως προς την ύπαρξη ιστορικού υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδους διαβήτου, καπνίσματος καθώς και ιστορικού προηγούμενου εμφράγματος ή bypass. Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Πίνακας 1		
Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών		
	Ομάδα A	Ομάδα B
Ηλικία έτη	69 ± 9	60 ± 11
Άνδρες	21	17
Γυναίκες	7	9
Υπέρταση (> έτη)	11	7
Υπερλιπιδαιμία	7	6
Σακ. Διαβήτης	4	6
Κάπνισμα	12	17
Προηγούμενο έμφραγμα ή bypass	4	5

Μέθοδοι. Η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου βασίσθηκε στα κλινικά, ΗΚΓραφικά και βιοχημικά ευρήματα. Στο σύνολο των ασθενών διερευνήθηκε η ύπαρξη πρόσφατης ή παλαιότερης λοιμώξης με C.pn. ή H.P. με το προσδιορισμό της οροθετικότητας. Οι αιμοληψίες για την εξέταση έγιναν 6-24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων που οδήγησαν τον ασθενή στο Νοσοκομείο. Η ύπαρξη πρόσφατης ή χρόνιας λοιμώξης H.P. διερευνήθηκε με τον προσδιορισμό των αντισωμάτων IgA και IgG με την οροδιαγνωστική μέθοδο ELISA (ανοσοενζυματική) για την ανίχνευση αντι- H. Pylori αντισωμάτων και με MIF-test για την ανίχνευση ως προς τα C.Pn. Βεβαίως είναι γνωστό ότι η διάγνωση της λοιμώξης με H.P. στα γαστρεντερικά νοσήματα συνήθως βασίζεται σε βιοψία και ιστολογική εξέταση. Όμως και μη παρεμβατικές μέθοδοι όπως η ανοσοχρωματογραφία αντιθέτης ροής και η οροδιαγνωστική μέθοδος ELISA που χρησιμοποιήσαμε δίνουν αξιόπιστα αποτελέσματα 6.

Μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία δείχνουν την αξιοπιστία της μεθόδου καθώς ποσοστό πάνω από 95% ασθενών με επιβεβαιωμένη με βιοψία, λοιμώξη γαστρεντερικού έχουν υψηλή συγκέντρωση αντισωμάτων 11,12,13. Με τη μέθοδο αυτή τιμές > 30UI/ml θεωρήθηκαν ενδεικτικές λοιμώξης. Η ύπαρξη αντισωμάτων IgA είναι ενδεικτικά χρόνιας λοιμώξης, ενώ τα IgG ενδεικτικά πρόσφατης λοιμώξης.

Έγινε μέτρηση των τιμών IgA IgG στο σύνολο των

ασθενών καθώς και σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών με οξύ έμφραγμα ή ασταθή στηθάγχη. Για τη σύγκριση χρησιμοποιήθηκε το t-test και Student. Τιμές 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν συνολικά 76 άτομα. Ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 22 κατά τεκμήριο υγή άτομα, δηλαδή ασυμπτωματικά άτομα ιδιαίτερα ως προς το γαστρεντερικό, αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Τον υπό μελέτη πληθυσμό αποτέλεσαν 54 ατόμα που νοσηλεύεθηκαν στην καρδιολογική κλινική –η πλειονότητα εξ' αυτών στην μονάδα εμφραγμάτων- με ΟΣΣ. Οι ασθενείς χωρίσθηκαν σε 2 ομάδες (ομάδα A: 28 ασθενείς με οξύ έμφραγμα και ομάδα B: 26 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη). Ο διαχωρισμός βασίσθηκε σε ΗΚΓραφικά και βιοχημικά κριτήρια.

Ως προς τα C.pn. σε κανέναν ασθενή δεν βρέθηκαν αντιχλαμδιακά IgA αντισώματα, σε έναν αυξημένα τα IgM, σε 5 τα IgG, ενώ σε 10 ασθενείς ήταν αυξημένα συγχρόνως IgM και IgG.

Ενδιαφέροντα ήταν όμως τα ευρήματα ως προς τα ανευρεθέντα αντισώματα IgA και IgG ως προς το H.P. Στον Πιν. 2 φαίνονται οι ανευρεθέσιες απόλυτες τιμές αντι-Helicobacter αντισωμάτων τόσο στην ομάδα ελέγχου υγιών μαρτύρων όσο και στους εξετασθέντες ασθενείς με ΟΣΣ.

Πίνακας 2								
Επίπεδα IgA, IgG στο σύνολο των εξετασθέντων								
Ομάδα ελέγχου				Ασθενείς με ΟΣΣ				
A/A	IgA	IgG	A/A	IgA	IgG	A/A	IgA	IgG
1.	25	10	1.	8	17	28.	14	19
2.	15	30	2.	8	21	29.	40	21
3.	20	10	3.	7	40	30.	120	30
4.	20	10	4.	25	20	31.	34	34
5.	20	10	5.	68	55	32.	22	44
6.	28	25	6.	25	60	33.	10	15
7.	22	30	7.	33	22	34.	49	60
8.	10	10	8.	21	8	35.	35	99
9.	28	12	9.	7	30	36.	70	63
10.	13	10	10.	55	18	37.	28	46
11.	15	20	11.	14	6	38.	18	30
12.	10	20	12.	7	55	39.	25	30
13.	15	17	13.	8	16	40.	12	33
14.	10	18	14.	5	55	41.	10	45
15.	10	10	15.	5	6	42.	15	18
16.	28	10	16.	10	50	43.	25	96
17.	20	10	17.	20	46	44.	10	10
18.	20	35	18.	40	10	45.	110	39
19.	20	22	19.	10	15	46.	70	66
20.	17	15	20.	40	10	47.	22	67
21.	15	18	21.	90	55	48.	39	16
22.	10	14	22.	18	38	49.	40	30
$\bar{x}: 17.5$		$\bar{x}: 16.7$	23.	56	22	50.	14	48
			24.	65	20	51.	12	78
			25.	61	45	52.	40	16
			26.	160	28	53.	150	45
			27.	21	44	54.	10	16
						$\bar{x}: 34.9$	$\bar{x}: 35.4$	

Η μέση τιμή IgA αντισωμάτων κατά H.P. στην ομάδα ελέγχου ήταν 17.5 UI/ml και της IgG ήταν 16.7 UI/ml. Στο σύνολο των εξετασθέντων με ΟΣΣ η μέση τιμή αντι-H.P. IgA ήταν 34.9 UI/ml και αντι - H.P. IgG αντισωμάτων ήταν 35.4 UI/ml. Σε εκατοστιαία αναλογία υπολογιζόμενα αυξημένα επίπεδα IgA > 30 UI/ml βρέθηκε στο 37% των ασθενών ενώ αυξημένα επίπεδα IgG στο 57.4%. Σύγχρονη αύ-

ξηση IgA και IgG βρέθηκε στο 16.6% του συνόλου των εξετασθέντων ασθενών (Πίν. 3).

Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα από τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων Α (ασθενείς με οξύ έμφραγμα) και Β (ασθενείς με ασταθή σπηλάγχη). Στην ομάδα Α η μέση τιμή IgA ήταν 33.6 ± 22 UI/ml και στην ομάδα Β 36.6 ± 25 UI/ml. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (33.6

± 22 vs 36.6 ± 25 UI/ml, p < 0.05). Αυξημένα > 30 UI/ml ήταν σε 9 από τους 25 ασθενείς της ομάδας Α, ποσοστό 32.1% και σε 11 από τους 26 ασθενείς της ομάδας Β, ποσοστό 42.3% στατιστικά σημαντική διαφορά (32.1 vs 42.3%, p < 0.01). Ως προς τα IgG αντισώματα η μέση τιμή στην ομάδα Α ήταν 35.1 ± 17 UI/ml και στην

ομάδα Β 36.9 ± 20 UI/ml, διαφορά ούμως που δεν ήταν στατιστικά σημαντική (35.1 ± 17 vs 36.9 ± 20 UI/ml, p: NS). Σε εκατοστιαία αναλογία αυξημένα άνω από το όριο θετικότητας ήταν σε 16 από τους 28 ασθενείς της ομάδας Α, ποσοστό 57.1% και σε 14 από τους 26 ασθενείς της ομάδας Β, ποσοστό 53.8% (Πιν. 4).

Πίνακας 3		
Ποσοστά αυξημένης οροθετικότητας στο σύνολο των ασθενών		
	π	%
IgA > 30UI/ml	20/54	37
IgG > 30UI/ml	31/54	57.4
IgA + IgG	9/54	6.6%

Πίνακας 4						
Αποτελέσματα IgA, IgG στις ομάδες Α και Β						
	Μέση τιμή UI/ml		% > 30UI/ml			
	Ομάδα Α	Ομάδα Β	p	Ομάδα Α	Ομάδα Β	p
IgA	33.6 ± 22	36.6 ± 25	< 0.05	32.1	42.3	< 0.01
IgG	35.1 ± 17	36.9 ± 20	NS	57.1	53.8	NS

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φλεγμονώδης θεωρία για την παθογένεια της αθηροσκλήρωσης είναι γνωστή από πολλά χρόνια. Πρόσφατα είναι αυξημένο το ενδιαφέρον για το ρόλο της φλεγμονώδους αντίδρασης στην παθογένεια των οξεών στεφανιαίων συνδρόμων^{14,15,16,17,18}. Τα τελευταία χρόνια επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν πιθανή συσχέτιση της λοιμώχησης από H.P. με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε ορισμένους πληθυσμούς αν και μέχρι σήμερα δεν υφίσταται τεκμηριωμένη προσβολή από H.P. άλλου ιστού – πλην του γαστρεντερικού συστήματος – όπως για παράδειγμα του ενδοθηλίου των αγγείων. Πάντως η συσχέτιση αυτή δεν αποκλείεται να αποδίδεται στην αύξηση του ινωδογόνου και των λιπιδίων σε H.P. οροθετικά άτομα καθώς και στη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου^{19,20,21}. Υφίσταται σαφής διχογνωμία στη διεθνή βιβλιογραφία και είναι χαρακτηριστικές δύο μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα^{20,21}. Πάντως πρόσφατες μελέτες έδειξαν μεγαλύτερο ποσοστό οροθετικότητας σε ασθενείς με έμφραγμα συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες²¹. Όλες αυτές οι μελέτες προέρχονται από χώρες και πληθυσμούς με ποσοστά επιμόλυνσης χαμηλότερα από τα ισχύοντα στην Ελλάδα όπου η επιμόλυνση ειδικότερα με H.P. είναι υψηλότερη συγκρινόμενη με άλλες χώρες της Ευρώπης.

Σημαντικά είναι τα ευρήματα για τα IgA και IgG. Στην ομάδα ελέγχου η μέση ανευρεθείσα τιμή ήταν για αντι-H.P. IgA 17.5 UI/ml και για IgG ήταν 16.7 UI/ml. Στους ασθενείς ούμως με ΟΣΣ η μέση τιμή IgA ήταν 34.9 UI/ml και IgG μόνο 5 ασθενείς είχαν αυξημένα (> 30 UI/ml) IgA και IgG συγχρόνως αντισώματα, ένας ασθενής είχε αυξημένα μόνο τα IgM, και 10 είχαν αυξημένα IgM και IgG συγχρόνως. Σημαντικά είναι τα ευρήματα για τα IgA και IgG. Στην ομάδα ελέγχου η μέση ανευρεθείσα τιμή ήταν για αντι-H.P. IgA 17.5 UI/ml και για IgG ήταν 16.7 UI/ml. Στους ασθενείς ούμως με ΟΣΣ η μέση τιμή IgA ήταν 34.9 UI/ml και IgG ήταν 35.4 UI/ml. Οι τιμές αυτές ήταν σαφώς ανώτερες από την ομάδα ελέγχου, και ανώτερες από το όριο των 30 UI/ml. Ως γνωστό σε τιμές άνω > 30 UI/ml το δείγμα θεωρείται θετικό, τιμές μεταξύ 20-30 UI/ml θεωρείται αρνητικό. Σε εκατοστιαία αναλογία αυξημένα IgA βρέθηκαν

στους 20/54 ποσοστό 37% των ασθενών και αυξημένα IgG στους 31/54 ποσοστό 57.4% των ασθενών με ΟΣΣ. Οι τιμές αυτές δεν φτάνουν τα επίπεδα ασθενών με πάθηση του γαστρεντερικού. Σε πρόσφατη μελέτη από το Μικροβιολογικό τμήμα του Νοσοκομείου μας τα IgA ήταν αυξημένα στο 28.7 % των ασθενών με γαστρίτιδα και στο 50% ασθενών με έλκος, ενώ για τα IgG ήταν 85.7% και 97.2% αντίστοιχα 22. Όμως τα ευρήματα αυτά θεωρούνται σημαντικά και αποτελούν το πρώτο ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης.

Ιδιαίτερα όμως ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα της μελέτης στις 2 ομάδες ασθενών που εξετάσθηκαν, δηλαδή τους ασθενείς με οξύ έμφραγμα (ομάδα A: 28 ασθενείς) και τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή Non-Q έμφραγμα μυοκαρδίου (ομάδα B: 26 ασθενείς), αφού κατά τη γνώμη μας παρόμοια συσχέτιση γίνεται για πρώτη φορά σε παγκόσμιο επίπεδο.

Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία και τους άλλους συνυπάρχοντες βασικούς παράγοντες κινδύνου. Οι τιμές των μετρηθέντων IgA και IgG αντισωμάτων ήταν αυξημένες και στις δύο ομάδες, αλλά διαπιστώθηκαν σαφείς διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων. Ως προς την IgA, θετικό ($>30UI/ml$) ήταν το δείγμα στο 32.1% των ασθενών της ομάδας A και στο 42.3% των ασθενών της ομάδας B, διαφορά στατιστικά σημαντική ($32.1 \pm 13\%$ vs $42.3 \pm 16\%$, $p < 0.01$). Σε απόλυτες τιμές εκφραζόμενη η διαφορά ήταν επίσης στατιστικά σημαντική (36.6 ± 22 vs $36.6 \pm 25 UI/ml$, $p: < 0.05$).

Το εύρημα αυτό θεωρείται ιδιαίτερα ενδιαφέρον με δεδομένο ότι αυξημένη IgA είναι ενδεικτική πρόσφατης λοιμώξης και θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελέσει και θεραπευτικό κριτήριο στην αντιμετώπιση των συνδρόμων. Ως προς την IgG οροθετικότητα της ανοσολογικής αντίδρασης που είναι ενδεικτική χρόνιας λοιμώξης, ήταν μεν αυξημένη και στις δύο ομάδες (57.1% των ασθενών της ομάδας A και 53.8% της ομάδας B είχαν αυξημένη IgG), αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (35.1 ± 17 vs $36.9 \pm 20 UI/ml$, $p: NS$).

Συμπερασματικά τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι σε ασθενείς με ΟΣΣ υπάρχει αυξημένη οροθετικότητα ανοσολογικής IgA και IgG αντίδρασης και επομένως δεν πρέπει να αποκλείεται η συμβολή τους στην παθογένεια των συνδρόμων. Επιπλέον ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι η διαπίστωση της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων που εξετάσθηκαν η οποία δείχνει ότι πρόσφατη φλεγμονή είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, γεγονός που θα μπορούσε να αποτελέσει διαφορετικό θεραπευτικό κριτήριο, στην αντιμετώπιση των συνδρόμων. Σίγουρα όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα πάνω στο θέμα αυτό.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ), στα οποία περιλαμβάνονται οξύ έμφραγμα, ασταθής στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου αποτελούν πολύ συχνή κλινική οντότητα στην παθογένεια των οποίων πέραν της θρόμβωσης ενοχοποιούνται σήμερα και φλεγμονώδεις παράγοντες. Σκοπός της παρούσης εργασίας ήταν να μελετήσουμε την επίπτωση της οροθετικότητας σε C. pneumoniae (C.pn.) και H. pylori (H.P.) σε ασθενείς με ΟΣΣ συγκριτικά με κατά τεκμήριο, υψηλή άτομα (ομάδα E) και να διερευνήσουμε τυχόν υφιστάμενες διαφορές μεταξύ ασθενών με οξύ έμφραγμα ΟΕ (ομάδα A) και ασθενών με ασταθή στηθάγχη (ΑΣ) ή Non-Q έμφραγμα μυοκαρδίου (ομάδα B). Σε 54 εν σειρά ασθενείς με ΟΣΣ (ομάδα A: 28 ασθενείς με ΟΕ και ομάδα B: 26 ασθενείς με ΑΣ ή Non-Q έμφραγμα), 38 άνδρες και 16 γυναίκες, μέσης ηλικίας 64 ± 9 ετών, αξιολογήθηκε η ύπαρξη ή μη πρόσφατης ή χρόνιας λοιμώξης με C.pn. ή H.P. με τον υπολογισμό της οροθετικότητας IgA και IgG (τιμές ορού $>30UI/ml$ θεωρούνται θετικές) της ανοσολογικής απάντησης με EIA, (ανοσοενζυματική μέθοδος) για H.P. και με M.I.F. – test (μικροανοσοφθορισμό) για C.Pn.

Αν και δεν προέκυψαν σημαντικά ευρήματα ως προς τα C.pn., σημαντικά ήταν τα ευρήματα μας ως προς τα H.P. IgA και IgG αντισώματα. Στο σύνολο των ασθενών και στις 2 ομάδες ξεχωριστά βρέθηκαν θετικά στο 34.7% και 50% αντίστοιχα των ασθενών. Ενδιαφέρον ιδιαίτερα είναι το εύρημα ότι υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων A και B (32.1% έναντι 42.3%) ως προς τα IgA αντισώματα, διαφορά στατιστικά σημαντική (33.6 ± 22 vs $36.6 \pm 25UI/ml$, $p: < 0.05$).

Συμπερασματικά τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι σε ασθενείς με ΟΣΣ υπάρχει αυξημένη οροθετικότητα ανοσολογικής IgA και IgG αντίδρασης και επομένως δεν πρέπει να αποκλείεται η συμβολή τους στην παθογένεια των συνδρόμων. Επιπλέον ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι η διαπίστωση της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων που εξετάσθηκαν η οποία δείχνει ότι πρόσφατη φλεγμονή είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, γεγονός που θα μπορούσε να αποτελέσει διαφορετικό θεραπευτικό κριτήριο, στην αντιμετώπιση των συνδρόμων. Σίγουρα όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα πάνω στο θέμα αυτό.

Λέξεις ευρετηρίου: οξέα στεφανιαία σύνδρομα, χλαμύδια, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- X. Αντωνακούδης, Δ. Πλασκασοβίτης, Α. Δαγδελένης, Κ. Γεωργαρίου. Οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Ασκληπιειακά Χρονικά 2000.
- Bertam T.A., Murray P.D., Morgan D.R., Jerdack G., Yang P., Czinnis. Gastritis associated with infection by Helicobacter pylori in humans: geographical differences. Scand. Jour. Gastroent., 1991, 26:1.
- Forman D.: (The Eurogast study group). An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993, 341: 1359.
- Dubois A.: Spiral bacteria in the human stomach: The gastric Helicobacters. Emer. Inf. Dis., 1995, 1:79.
- Przyklenk B., Baurenfeind A., Bornscheim W., Emminger G., Heilmann K., Schweigharts: The role of Campylobacter (Helicobacter) pylori infection. Serodiag. Immun. Inf. Diseas., 1989, 3:1)
- Mendall M.A., Goggin P.M., Molineau N., Levy I., Toosy T., Strachan D., et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994; 71: 437-9.
- Folsom A.R., Nicto F.J., Sorlie P., Chambless L.E., Graham D.Y. Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. Circulation 1998 Sep 1;98(9):845-50.
- Quinn M.J., Foley J.B., Mulvihill N.T., Lee J., Crean P.A., Walsh M.J., et al. Helicobacter pylori serology in patients with angiographically documented coronary heart disease. Am J Cardiol 1999 Jun 15;83(12): 1664-6, A6.
- Pateraki E., Menus A., Spiliadis C., et al. Seroepidemiology of H. Pylori infection in Greece. FEMS Microbiol. Immunol 1990:129-36.
- Μπίτσικας I. Helicobacter pylori στον Ελληνικό πληυρισμό. Διδακτορική Διατριβή 1992, Αθήνα.
- Μεντής Α.: Διαγνωστική της λοιμώξης από Helicobacter pylori. Ανασκόπηση πρόσφατων δεδομένων. Εφαρμ. Κλιν. Μικρ. Εργ. Διαγν., 1995, 10:173.
- Von Wuppen A.: An assessment of serological tests for detection of Helicobacter pylori. Eur. J. Clin. Micr. Inf. Dis., 1992, 11:577.
- Newell G.D., Rathbone B.J.: The serodiagnosis of Campylobacter pylori infection. Serodiag. Immun. Inf. Diseas., 1989, 3:1.
- Wald N.J., Law M.R., Morris J.K., Bangal A.M. Helicobacter pylori infection and mortality from coronary heart disease: negative result from a large, prospective study. BMJ 1997;315:1199-1201
- Pieniazek P., Karczewski E., Duda A., Tracz W., Pasowicz M., Konturek S.J. Association of helicobacter pylori infection with coronary heart disease. J. Physiol Pharmacol 1999 Dec;50(5):743-51.
- Whincup P., Danesh J., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., et al. Prospective study of potentially virulent strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease in middle-aged men. Circulation 2000 Apr 11;101(14):1647-52.
- Pellicano R., Mazzarello M.G., Morcelloni S., Allegri M., Arena V., Ferrari M., et al. Acute myocardial infarction and Helicobacter pylori seropositivity. Int J Clin Lab Res 1999;29(4):141-4.
- Danesh J., Youngman L., Clark S., Parish S., Peto R., Collins R. Helicobacter pylori infection and early onset myocardial infarction: case-control and sibling pairs study. BMJ 1999 Oct 30;319(7218):1157-62.
- Laurita A., Bloigu A., Nayha S., Hassi J., Leinonen M., Saikku P. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. Atherosclerosis 1999 Jan;142(1):207-210.
- Patel P., Mendall M.A., Carrington D., Strachan D.P., Leatham E., Molineau N. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. BMJ 1995 Oct 14;311(7011):985.
- Birnie D.H., Holme E.R., McKay I.C., Hood S., McColl K.E., Hillis W.S. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. Eur Heart J 1998 Mar;19(3):387-94.
- Κ. Θεμέλη-Διγαλάκη, Μ. Οικονόμου, Σ. Μουρέα, Χ. Κούτσια-Καρούζου. Σύζητηση των ειδικών IgA και IgG αντισώμάτων έναντι του Helicobacter pylori σε ασθενείς με γαστρικά συμπτώματα. Δελτίο Ελ. Μικροβ. Ετ. 1996, 41(1):44-48.

ABSTRACT

Aim of this study was to investigate the prevalence of Chlamydia Pneumoniae or Helicobacter Pylori seropositivity in patients with acute coronary syndromes (ACS) and furthermore to find out if there is any difference among patients with acute myocardial infarction (Group A: 28pts) and patients with unstable angina or Non-Q myocardial infarction (Group B: 26pts). The presence of recent or chronic infection with C.Pn. or H.P. was evaluated by the measurement IgA or IgG antibodies (respectively values $> 30UI/ml$) were considered as positive.

The IgA antibodies was increased in 37% of pts and IgG in 57.4 % of pts (mean values $34.9 UI/ml$ and $35.4 UI/ml$ respectively). The most important finding was that there was a significant difference among Group A and Group B pts especially in IgA (33.6 ± 22 vs $36.6 \pm 25 UI/ml$, $p: < 0.05$) and IgG (35.1 ± 17 vs $36.9 \pm 20 UI/ml$, $p: NS$).

It is concluded that increased seropositivity exist in patients with ACS which may be involved in their pathogenesis. Furthermore the difference among the 2 groups of patients indicates that recent infection is much more common in patients with unstable angina as compared to patients with myocardial infarction and this finding could be used even in ACS treatment.

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΕΣ

Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου, MD, PhD
Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αθηνών Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι θυρεοειδίτιδες είναι ετερογενής ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από κάποια μορφή φλεγμονής του θυρεοειδούς. Στις θυρεοειδίτιδες περιλαμβάνονται διαταραχές που προκαλούν οξεία νόσηση με οξύ πόνο στο θυρεοειδή, όπως είναι η υποξεία κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα και η πυάδης θυρεοειδίτιδα και καταστάσεις στις οποίες δεν υπάρχει εμφανής φλεγμονή και η νόσηση εκδηλώνεται κυρίως με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς ή βρογχοκήλη, όπως η σιωπηλή θυρεοειδίτιδα ή υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα και η ινώδης θυρεοειδίτιδα ή θυρεοειδίτιδα του Riedel (πίνακας 1).

Στους περισσότερους τύπους υποξείας θυρεοειδίτιδας κλασσικά παρατηρείται υπερθυρεοειδισμός που ακολουθείται από φάση υποθυρεοειδισμού και τελικά υποχώρηση του υποθυρεοειδισμού. Ο υπερθυρεοειδισμός οφείλεται σε καταστροφή των θυρεοειδικών θυλακών και αποδόμηση της αποθηκευμένης θυρεοσφαίρινης που οδηγεί σε απελευθέρωση της θυροειδίνης και της τριωδοθυρονίνης. Καθώς η συνεχιζόμενη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών δεν είναι αυξημένη, η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου είναι ελαπτωμένη, συνήθως λιγότερο από 1% κατά τη διάρκεια της υπερθυρεοειδικής φάσης, και ο υπερθυρεοειδισμός διαρκεί μόνο μέχρι την εξάντληση των αποθηκευμένων ορμονών. Ο υποθυρεοειδισμός είναι επίσης συνήθως παροδικός, αλλά μπορεί να είναι και μόνιμος.

Οι διάφοροι τύποι θυρεοειδίτιδας μπορεί να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους, σύμφωνα με την αιτιολογία τους, την ιστολογική ή την κλινική εικόνα. Η ταξινόμηση των διαφόρων μορφών θυρεοειδίτιδας ανάλογα με το εάν συσχετίζεται με πόνο στο θυρεοειδή ή ευαισθησία, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον κλινικό ιατρό επειδή η παρουσία ή απουσία των ευρημάτων αυτών διαπιστώνεται εύκολα και κυριαρχεί στη διαγνωστική σκέψη.

Λέξεις ευρετηρίου: υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός, μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα, σιωπηλή θυρεοειδίτιδα, αμιωδαρόνη

Εισαγωγή

Οι θυρεοειδίτιδες είναι ετερογενής ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από κάποια μορφή φλεγμονής του

Πίνακας 1. Θυρεοειδίτιδες

Θυρεοειδίτιδες με πόνο στο θυρεοειδή και ευαισθησία	Θυρεοειδίτιδες χωρίς πόνο στο θυρεοειδή και ευαισθησία
Υποξεία κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα ή θυρεοειδίτιδα de Quervain's	Υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα ή σιωπηλή θυρεοειδίτιδα
Πυάδης θυρεοειδίτιδα	Μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα
Μετακτινική θυρεοειδίτιδα	Φαρμακευτική θυρεοειδίτιδα
Μετατραυματική ή μετά ψηλάφηση θυρεοειδίτιδα	Ινώδης θυρεοειδίτιδα ή θυρεοειδίτιδα Riedel's
	Χρονία αυτοάνοσος θυρεοειδίτιδα

Θυρεοειδίτιδες με άλγος και ευαισθησία στο θυρεοειδή

Στις θυρεοειδίτιδες αυτές συμπεριλαμβάνονται η υποξεία θυρεοειδίτιδα, η πυάδης θυρεοειδίτιδα, η τραυματική θυρεοειδίτιδα και η μετακτινική θυρεοειδίτιδα.

Υποξεία κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα. Η υποξεία κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα χαρακτηρίζεται από πόνο στο λαιμό, ευαισθησία διάχυτη βρογχοκήλη και υπερθυρεοειδισμό. Θεωρείται ότι προκαλείται από ιογενή λοιμώξη ή φλεγμονώδη εξεργασία που ακολουθεί μια ιογενή λοιμώξη. Πολλοί ασθενείς έχουν πρόσφατο ιστορικό λοιμώξης του ανωτέρου αναπνευστικού. Περιστατικά της νόσου έχουν περιγραφεί σε συσχέτιση με επιδημίες από ιό Coxsackie ή άλλες ιογενείς λοιμώξεις. Παραπρείται ισχυρή συσχέτιση με το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-B35.

Οι ασθενείς μπορεί να έχουν πυρετό και συστηματικά συμπτώματα γρίπης. Ο πόνος στο λαιμό μπορεί να αντανακλά στα αυτιά και συνήθως είναι το κυριότερο σύμπτωμα που προβληματίζει τον ασθενή. Ο θυρεοειδής είναι συνήθως μέτρια διογκωμένος, στερράς σύστασης και μπορεί να είναι τόσο ευαισθητός που ο ασθενής να μην επιτρέπει τη ψηλάφηση.

Τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού μπορεί να είναι ήπια ή και να απουσιάζουν τελείως. Το χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι η αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαίριων, που είναι συνήθως > 50 mm/1h και μπορεί να υπερβαίνει τα 100 mm/1h. Μπορεί να υπάρχει ήπια λευκοκυττάρωση ή αναιμία και μερικοί ασθενείς θα έχουν ελάχιστα αυξημένους τίτλους αντιθυρεοσφαίρινκών ή αντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης. Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 του ορού είναι αυξημένα.

Ιστολογικά παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση με χαρακτηριστικά πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα. Το υπερηχογράφημα του αδένα μπορεί να αποκαλύψει περιοχές υποηχογένειας. Η διάγνωση είναι συνήθως εμφανής κλινικά και επιβεβαιώνεται από τη χαμηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου στις 24 h και από την αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από την οξεία πυάδη θυρεοειδίτιδα και την οξεία αιμορραγία σε θυρεοειδικό οίζο. Η υποξεία κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα είναι δυνατόταν να υποτροπιάσει.

Θεραπευτικά χορηγείται επαρκής αναλγητική αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως ασπιρίνη, ιβουπροφαΐνη, ναπροξαίνη και άλλα. Αν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δεν επαρκούν θα χορηγηθεί πρεδνιζόνη σε δόση 30 ως 40 mg ημερησίως. Οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν τουλάχιστον 4 ως 8 εβδομά-

δες υψηλής δόσης θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Πυάδης θυρεοειδίτιδα. Η πυάδης θυρεοειδίτιδα μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Οξεία λοιμώξη, με σχηματισμό αποστήματος μπορεί να προκληθεί από γραμ-θετικούς ή γραμ-αρνητικούς μικροοργανισμούς, που φθάνουν στο θυρεοειδή με την αιματογενή οδό συνήθως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή από τους γειτνιάζοντες ιστούς. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να παραπρηθούν και χρόνιες λοιμώξεις του θυρεοειδούς από μυκοβακτηρίδια, μύκητες και από την *Pneumocystis carinii*.

Η οξεία πυάδης θυρεοειδίτιδα χαρακτηρίζεται από οξείας έναρξης άλγος στο λαιμό και ευαισθησία που είναι συνήθως επερόπλευρη και συνοδεύεται από πυρετό, ρίγη και άλλα συμπτώματα και σημεία λοιμώξης. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν επερόπλευρη ψηλαφητή μάζα στο λαιμό που μπορεί να είναι ευκίνητη. Το οξύ άλγος στο λαιμό, η ευαισθησία και η θυρεοειδική μάζα μπορεί ωστόσο να προκαλείται και από αιμορραγία σε όζο θυρεοειδούς, κατάσταση που πρέπει να συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση. Η θυρεοειδική λευκοτομία σε ασθενείς με οξεία πυάδη θυρεοειδίτιδα είναι συνήθως φυσιολογική.

Ασθενής με επώδυνη θυρεοειδική μάζα θα πρέπει να εκτιμάται άμεσα με βιοψία δια λεπτής ακολουθούμενη από παροχέτευση και θεραπεία με αντιβιοτικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της καλλιέργειας του υγρού που λαμβάνεται από τον οίζο του θυρεοειδούς ή της καλλιέργειας αιμάτος. Το υπερηχογράφημα μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της παρουσίας του αποστήματα και να αναγνωρίσει ενδεχόμενα πολλαπλά αποστήματα.

Μετακτινική θυρεοειδίτιδα. Μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό που προκαλείται από νόσο του Graves' που αντιμετωπίζεται με ραδιενεργό ιωδίο. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν πόνο στο θυρεοειδή και ευαισθησία 5-10 ημέρες μετά τη λήψη του ιωδίου που οφείλεται σε νέκρωση των θυρεοειδικών κυττάρων και επακόλουθη φλεγμονή. Το άλγος στο λαιμό και η ευαισθησία είναι συνήθως ήπια και υποχωρούν σε λίγες ημέρες ως 1 εβδομάδα. Μπορεί να παραπρηθεί κάποια έξαρση του υπερθυρεοειδισμού.

Μετατραυματική θυρεοειδίτιδα. Η έντονη ψηλάφηση του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης, οι χειρισμοί του θυρεοειδούς ή χειρουργικής επέμβασης, ή ακόμη τραύμα από ζώνη ασφαλείας αυτοκινήτου μπορεί να προκαλέσουν θυρεοειδίτιδα που εκδηλώνεται σαν παροδικό άλγος στον τράχηλο, ευαισθησία και παροδική θυρεοτοξικωση.

Θυρεοειδίτιδες χωρίς άλγος και ευαισθησία

Μορφές του τύπου αυτού της θυρεοειδίτιδας είναι η σιωπηλή, η μετά τοκετό, η οφειλομένη σε φάρμακα, η ινώδης θυρεοειδίτιδα και η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ή θυρεοειδίτιδα Hashimoto.

Υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα. Η υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα χαρακτηρίζεται κυρίως από παροδικό υπερθυρεοειδισμό, που ακολουθείται σε μερικές περιπτώσεις από υποθυρεοειδισμό και μετά ανάκαμψη. Είναι επίσης γνωστή σαν σιωπηλή θυρεοειδίτιδα και λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα με αυτόματα υφιέμενο υπερθυρεοειδισμό.

Η σιωπηλή θυρεοειδίτιδα είναι μέρος του φάσματος της αυτοανόσου θυρεοειδικής νόσου. Ιστολογικά είναι παρόμοια με τη χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα ή θυρεοειδίτιδα Hashimoto, αλλά στη σιωπηλή θυρεοειδίτιδα παρατηρούνται λιγότερα λεμφικά θυλάκια με βλαστικά κέντρα και ίνωση και λιγότερο οξύφιλα κύτταρα από ότι στη χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα. Η υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα χαρακτηρίζεται από τίτλους αντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης σε 60% και αντιθυρεοσφαιρικών αντισωμάτων στο 25% των περιπτώσεων αν και γενικά οι τίτλοι είναι χαμηλότεροι από αυτούς που παρατηρούνται στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Ανιχνεύονται επίσης αντισωμάτων κατά του υποδοχέων της TSH, για να αποκλεισθεί η νόσος Graves', ή τοξικό αδένωμα. Χαρακτριστικό της νόσου είναι η χαμηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιαδίου στις 24 h.

Στην κλασσική της μορφή αρχίζει με παροδικό υπερθυρεοειδισμό συνήθως 6 εβδομάδες με 6 μήνες μετά τον τοκετό. Μετά ακολουθεί υποθυρεοειδισμός που υποχωρεί συνήθως μέσα στον πρώτο χρόνο από τον τοκετό. Εκτός από την κλασσική αυτή μορφή που αφορά το 26% των περιπτώσεων η θυρεοειδίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί μόνο με υπερθυρεοειδισμό (38%) ή μόνο με υποθυρεοειδισμό. Ο υπερθυρεοειδισμός είναι σχεδόν πάντα ήπιος και έχει μικρή διάρκεια. Δεν χρειάζεται θεραπεία, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις που χορηγούνται β-αναστολείς. Ο υποθυρεοειδισμός πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση θυροξίνης για χρονικό διάστημα περίπου 6 μηνών. Στο 25% των ασθενών ο υποθυρεοειδισμός βρέθηκε να παραμένει μόνιμος.

Η μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα θεωρείται αυτοάνοσος νόσος. Ο τίτλος των θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ελαττώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυξάνεται μετά τον τοκετό σε επίπεδα υψηλότερα από τα αρχικά και κατόπιν ελαττώνεται. Η υψηλότερη τιμή των αντισωμάτων παρατηρείται 5-7 μήνες μετά τον τοκετό. Το 33-85% των γυναικών που έχουν θετικά αντισωμάτων στην

Μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα. Η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα είναι παρόμοια κλινικά και παθογενετικά με την υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα, εκτός από το ότι εξ ορισμού παρατηρείται σε γυναίκες μέσα σε ένα χρόνο μετά τοκετό (ή μετά αυτόματη ή προκλητή αποβολή). Η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα διαφέρει από την υποξεία λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα κατά το ότι περισσότερες ασθενείς έχουν αυξημένο τίτλο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό (αντιθυρεοσφαιρικά και αντισώματα κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης). Η συγκέντρωση των αντισωμάτων είναι υψηλότερη και η πιθανότητα μόνιμης θυρεοειδικής νόσου είναι μεγαλύτερη.

Η μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα είναι συχνή. Εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό και προσβάλλει το 5-10% των γυναικών. Η διαταραχή είναι παρόμοια κλινικά και ιστολογικά με τη σιωπηλή θυρεοειδίτιδα. Συχνά η νόσος παραμένει αδιάγνωστη γιατί οι γιατροί δεν είναι γνώστες της θυρεοειδίτιδας αυτής και πολλά από τα συμπτώματα δεν αξιολογούνται και αποδίδονται σε συγκινησιακές ή άλλες καταστάσεις που παρουσιάζουν οι γυναίκες μετά από ένα νεογέννητο. Η διάγνωση τίθεται από το ότι δεν υπάρχει ιστορικό διαταραχής των θυρεοειδικών ορμονών πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει αύξηση ή ελάττωση της TSH και δεν υπάρχουν θετικά αντισώματα κατά των υποδοχών της TSH, για να αποκλεισθεί η νόσος Graves', ή τοξικό αδένωμα. Χαρακτριστικό της νόσου είναι η χαμηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιαδίου στις 24 h.

Στην κλασσική της μορφή αρχίζει με παροδικό υπερθυρεοειδισμό συνήθως 6 εβδομάδες με 6 μήνες μετά τον τοκετό. Μετά ακολουθεί υποθυρεοειδισμός που υποχωρεί συνήθως μέσα στον πρώτο χρόνο από τον τοκετό. Εκτός από την κλασσική αυτή μορφή που αφορά το 26% των περιπτώσεων η θυρεοειδίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί μόνο με υπερθυρεοειδισμό (38%) ή μόνο με υποθυρεοειδισμό. Ο υπερθυρεοειδισμός είναι σχεδόν πάντα ήπιος και έχει μικρή διάρκεια. Δεν χρειάζεται θεραπεία, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις που χορηγούνται β-αναστολείς. Ο υποθυρεοειδισμός πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση θυροξίνης για χρονικό διάστημα περίπου 6 μηνών. Στο 25% των ασθενών ο υποθυρεοειδισμός βρέθηκε να παραμένει μόνιμος.

Η μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα θεωρείται αυτοάνοσος νόσος. Ο τίτλος των θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ελαττώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυξάνεται μετά τον τοκετό σε επίπεδα υψηλότερα από τα αρχικά και κατόπιν ελαττώνεται. Η υψηλότερη τιμή των αντισωμάτων παρατηρείται 5-7 μήνες μετά τον τοκετό. Το 33-85% των γυναικών που έχουν θετικά αντισωμάτων στην

περίοδο της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό θα παρουσιάσουν θυρεοειδίτιδα. Η παρουσία θετικών αντισωμάτων δεν επηρεάζει τη σύλληψη, αλλά αυξάνει στο διπλάσιο τις αυτόματες αποβολές. Η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα είναι πιθανό να υποτροπιάσει μετά επόμενες κυήσεις και τελικά μέχρι 50% των γυναικών αναπτύσσουν υποθυρεοειδισμό ή βρογχοκήλη ή αμφότερα.

Φαρμακευτική θυρεοειδίτιδα. Ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη-α, ιντερλευκίνη-2 ή αμιωδαρόνη μπορεί να εμφανίσουν σιωπηλή θυρεοειδίτιδα.

Ιντερφερόνη-α. Περίπου 1-5% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα τύπου B ή C ή καρκίνο που λαμβάνουν χρονίων ιντερφερόνη-α εμφανίζουν σιωπηλή θυρεοειδίτιδα. Άλλα νοσήματα του θυρεοειδούς μπορεί επίσης να εμφανισθούν, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Graves', μόνιμου υποθυρεοειδισμού ή αυξημένων επιπέδων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων χωρίς θυρεοειδική δυσλειτουργία. Προσπτική μελέτη εκτίμησε 32 ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα οφειλόμενη στον ίδιη της ηπατίτιδας C που ελάμβαναν ιντερφερόνη-α. Από τους ασθενείς αυτούς 5 εμφάνισαν εμφανή θυρεοειδική νόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, από τους οποίους 4 έγιναν θυρεοτοξικοί (3 λόγω καταστροφικής ή φλεγμονώδους θυρεοειδίτιδας με χαμηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιαδίου) και 1 εμφάνισε υποθυρεοειδισμό.

Οι μεταβολές αυτές παρατηρούνται μετά 3 μήνες θεραπείας συνήθως αλλά είναι δυνατό να παρατηρηθούν όσο διδεται η θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς που έχουν αυξημένα επίπεδα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων πριν την έναρξη της θεραπείας, εύρημα που υποδηλώνει ότι το φάρμακο κατά κάποιο τρόπο επιδεινώνει προϋπάρχουσα αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο. Η θεραπεία με ιντερφερόνη-α έχει βρεθεί να αυξάνει τα επίπεδα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και να προκαλεί υποθυρεοειδισμό που δεν υποχωρεί μετά τη διακοπή της θεραπείας σε πολλές περιπτώσεις.

Όπως παρατηρείται στη σιωπηλή θυρεοειδίτιδα γενικά, οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη έχουν βιοχημικές παρά κλινικές ενδείξεις θυρεοειδικής νόσου. Η θυρεοτρόπη ορμόνη (TSH) θα πρέπει να μετράται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη-α και ίσως περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις η τακτική κλινική εκτίμηση είναι αρκετή.

Ιντερλευκίνη-2. Η θεραπεία με ιντερλευκίνη-2 μπορεί να προκαλέσει εικόνα όμοια με τη σιωπηλή θυρεοειδίτιδα, ή υποθυρεοειδισμό.

Αμιωδαρόνη. Η αμιωδαρόνη μπορεί να προκαλέσει θυρεοειδίτιδα με άγνωστο μηχανισμό και προκαλεί κλινική εικόνα παρόμοια με αυτή της σιωπηλής θυρεοειδίτιδας. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών και τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 είναι αυξημένα. Οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό που οφείλεται σε θυρεοειδίτιδα έχουν μικρή διόγκωση του θυρεοειδούς και χαμηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιαδίου. Αν ο υπερθυρεοειδισμός οφείλεται σε θυρεοειδίτιδα παρά σε περίσσεια ιαδίου, θα πρέπει να χρηγηθούν μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή πρεδνίζονται και η διάρκεια της θεραπείας θα εξαρτηθεί από την απάντηση στη θεραπεία.

Ινώδης θυρεοειδίτιδα. Η ινώδης θυρεοειδίτιδα του Riedel χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ίνωση και διήθηση από μακροφάγα ή ηωσινόφιλα του θυρεοειδούς που επεκτείνεται στους γύρω ιστο

λή. Σαν εκδηλώσεις της νόσου θεωρούνται η σιωπηλή και η μετά τον τοκετό θυρεοειδίτιδα. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που προκαλείται από παθολογική άνοση απάντηση χυμικού και κυτταρικού τύπου. Τα πιο συχνά συρήματα στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι η βρογχοκήλη, ο υποθυρεοειδισμός ή και τα δύο. Το κύριο χαρακτηριστικό της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας είναι τα υψηλά αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Η ύπαρξη θετικών αντιθυρεοειδικών αντισώματων δεν αποτελεί ένδειξη χορήγησης θυροξίνης, εκτός εάν υπάρχει υποθυρεοειδισμός. Οταν υπάρχει υποθυρεοειδισμός χορηγείται θυροξίνη. Η θεραπεία είναι μακροχρόνια, συνήθως για όλη τη ζωή.

ABSTRACT**Thyroiditis****Ifigenia Kostoglou-Athanassiou****Department of Endocrinology, Red Cross Hospital,
Athens, Greece**

The term thyroiditis encompasses a diverse group of disorders characterized by some form of thyroid inflammation. They include conditions that cause acute illness with severe thyroid pain, such as subacute granulomatous thyroiditis and infectious thyroiditis, and conditions in which there is no clinically evident inflammation and the illness is manifested primarily by thyroid dysfunction or goiter, such as subacute lymphocytic thyroiditis and fibrous (Riedel's) thyroiditis. The pattern of changes in thyroid function in patients with most types of subacute thyroiditis is hyperthyroidism, followed by hypothyroidism and then recovery. Causes of thyroiditis with thyroid pain and tenderness are subacute, infectious, traumatic and radiation thyroiditis. Causes of thyroiditis without pain and tenderness are painless, postpartum, drug-induced, fibrous and chronic autoimmune thyroiditis.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, painless thyroiditis, postpartum thyroiditis, amiodarone

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leucocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 3653
2. Lazarus JH, Hall R, Othman S, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM* 1996, 89: 429
3. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997, 126: 63
4. Leckie RG, Buckner AB, Bornermann M. Seat belt-related thyroiditis documented with thyroid Tc-99m pertechnetate scans. *Clin Nucl Med* 1992, 17: 859
5. Ozawa Y. Painless (silent) thyroiditis. *Nippon Rinsho* 1999, 57:1770-1774
6. Stagnaro-Green AS. Postpartum thyroiditis: prevalence, etiology and clinical implications. *Thyroid* 1993, 16:1-11
7. Tachi J, Amino N, Tanaki H, Aozasa M, Iwatani Y, Miyai K. Long term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:480-484
8. Othman S, Phillips DI, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990, 32:559-564
9. Kent GN, Stuckey B, Allen J, Lambert T, Gee V. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric effective morbidity. *Clin Endocrinol* 1999, 51:429-438
10. Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D, Papsin F, Walifisk P. Antithyroid microsomal antibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67:327-333
11. Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis: a methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990, 150:1397-1400
12. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000, 160:526-534

Ο ΔΙΑΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΑΡΘΡΩΝ ΣΤΙΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΕΣ

**Κωνσταντίνος Τσιούλος
Βιβλιοθηκονόμος Ασκληπιείου Βούλας**

Ο Διαδανεισμός, είναι ζωτικής σημασίας για τη λειτουργία κάθε βιβλιοθήκης, ειδικότερα στη σημερινή εποχή όπου η συνεργασία μεταξύ των βιβλιοθηκών, με τη παράλληλη χρήση της νέας τεχνολογίας, κρίνεται επιβεβλημένη. Αποτελεί συμπλήρωμα και όχι υποκατάστατο της ανάπτυξης της συλλογής. Αν αναλογιστούμε το υψηλό κόστος των περιοδικών, η ενεργοποίηση της υπηρεσίας διαδανεισμού και η αξιοποίηση της μπορεί να συμβάλει ριζικά στην κάλυψη των αναγκών των χρηστών της βιβλιοθήκης, χωρίς να απαιτείται η αγορά νέων περιοδικών.

Μια βιβλιοθήκη πλέον δεν μπορεί να βασίζεται στη δική της συλλογή για να μπορέσει να παράσχει πληροφόρηση. Είναι πολλοί οι παράγοντες εκείνοι που ωθούν τις σύγχρονες βιβλιοθήκες να στραφούν στην αναζήτηση υλικού από άλλες βιβλιοθήκες, συλλογές και υπηρεσίες πληροφόρησης, σήμως το κόστος αγοράς του υλικού, ο όγκος του υλικού που μπορεί να συλλέγει και να διαθέτει μια βιβλιοθήκη κ.α.

Ο Διαδανεισμός έρχεται να δώσει λύσεις, προσφέροντας στην ουσία πρόσβαση για τους τελικούς χρήστες σε υλικό που βρίσκεται εκτός της βιβλιοθήκης και πολλές φορές εκτός των ορίων μιας γεωγραφικής περιοχής.

Ο χρήστης με την σειρά του αποκομίζει πολλαπλά οφέλη καθώς μπορεί να χρησιμοποιήσει και να αξιοποιήσει υλικό το οποίο χωρίς την μεσολάβηση της υπηρεσίας διαδανεισμού δεν θα μπορούσε να έχει στην διάθεσή του. Ακόμα και να είχε εντοπίσει το υλικό, θα ήταν δύσκολο, είτε λόγω κόστους, είτε λόγω αποστάσεως, να μπορέσει να το επεξεργαστεί. Να τονιστεί εδώ ότι, ένα από τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές κατά την διάρκεια της συγκέντρωσης υλικού, είναι η διασπορά των πληροφοριών.

Ο συνδυασμός χρήσης των επιτόπιων πηγών πληροφόρησης της βιβλιοθήκης, του Διαδικτύου – Internet, αλλά και του διαδανεισμού επιτυγχάνει μια διεξοδική κάλυψη των πληροφοριακών αναγκών του ερευνητή.

Με τα νέα δεδομένα που παρουσιάζονται στον χώρο των βιβλιοθηκών, η συνεργασία είναι μια λειτουργία που δείχνει ότι θα διαδραματίσει σημαντικό ρόλο. Ο στόχος της

βιβλιοθήκης θα είναι η συνεργασία με τις άλλες βιβλιοθήκες (ανάπτυξη δημοσίων σχέσεων), με σκοπό την αξιοποίηση πολλαπλασίου υλικού από αυτό που διαθέτει, και όχι η επιδίωξη να αποκτήσει όλο το υλικό που χρειάζεται.

Η διαδικασία που ακολουθείται για να διεκπεραιωθεί μια παραγγελία υλικού από τον χρήστη της βιβλιοθήκης στο πλαίσιο του διαδανεισμού είναι η εξής:

- Παραλαβή αίτησης παραγγελίας υλικού από το πρωτικό της βιβλιοθήκης
- Προπληρωμή
- Αναζήτηση
- Παραγγελία
- Παρακολούθηση παραγγελίας
- Παραλαβή άρθρου
- Ειδοποίηση χρήστη
- Παράδοση υλικού στον χρήστη
- Αποπληρωμή

Στη χώρα μας δεν πραγματοποιείται για την ώρα διαδανεισμός βιβλίων μεταξύ των βιβλιοθηκών, αλλά κυρίως για την προμήθεια φωτοαντιγράφων που αφορούν άρθρα περιοδικών.

Με συντονιστή το Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης έχει αναπτυχθεί από το 1994 ένα Δίκτυο Διαδανεισμού Ελληνικών Βιβλιοθηκών, στο οποίο συμμετέχουν 200 περίπου βιβλιοθήκες, ενώ ο συλλογικός κατάλογος περιοδικών, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε ως βάση για την υλοποίηση της λειτουργίας του δικτύου, περιλαμβάνει στοιχεία για περίπου 69.000 τίτλους περιοδικών από 250 ελληνικές βιβλιοθήκες και της Κύπρου.

Με την χρήση του Δικτύου αυτού έχουν διεκπεραιωθεί συνολικά παραγγελίες για 150.000 άρθρα περιοδικών. Αν αναλογιστούμε τα ποσά που θα είχαν ξοδέψει οι ελληνικές βιβλιοθήκες για να προμηθευτούν τα ίδια άρθρα από το εξωτερικό, ή για την αγορά όλων των περιοδικών μπορούμε αμέσως να συμπεράνουμε την ανάγκη ενίσχυσης και εκμετάλλευσης του δικτύου.

Ο Διαδανεισμός στην Βιβλιοθήκη του Νοσοκομείου μας ξεκίνησε το 2001. Το υλικό το οποίο ζητείται από το Δίκτυο, είναι προφανές πως δεν υπάρχει στην βιβλιοθήκη μας, είναι κυρίως άρθρα περιοδικών. Η Βιβλιοθήκη μας, ως μέλος του Δικτύου Επιστημονικών και Τεχνολογικών Βιβλιοθηκών, έχει τη δυνατότητα να προμηθεύεται άρθρα περιοδικών από άλλες βιβλιοθήκες, και ταυτόχρονα, έχει την υποχρέωση να παρέχει αντίστοιχο υλικό στις συνεργαζόμενες βιβλιοθήκες.

Για υλικό που δεν μπορεί να εντοπιστεί στην Ελλάδα, η Βιβλιοθήκη μας συνεργάζεται μέσω του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών με την British Library, και ZentralBibliothek der Medizin (Βιοϊατρική).

Η βιβλιοθήκη του Νοσοκομείου μας διαθέτει 80 τίτλους περιοδικών, από τα οποία τα 15 είναι τρέχοντα. Ο κατάλογος μας διατίθεται online στην internet στη διεύθυνση

<http://www.ekt.gr> ⇒ Συλλογικός κατάλογος περιοδικών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stella Korobili, "Collection development and Interlibrary Loan In Greek Academic Libraries", *Academic Libraries in Greece: the present situation and future prospects*, New York, 1993, p.81-92.
2. George Zachos, *Greek University Libraries in the European Context: a comparative evaluation*, Ioannina, 1999.
3. Εμμανουήλ Γαρουφάλου, "Ηλε-κτρονικές Βιβλιοθήκες: παρου-σάση μας έρευνας που διεξάγεται στις ελληνικές ακαδημαϊκές βιβλιοθήκες", *Πρακτικά 6ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών*, Αθήνα, 1997, σ.427-437.
4. Παναγιώτης Γεωργίου, Μαρίνα Κορφιάτη, "Οργάνωση δια-δικασιών συστήματος δια-δανεισμού της βιβλιοθήκης και Υπηρεσίας Πληροφόρησης του Πανεπιστημίου Πατρών", *Πρακτικά 7ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών*, Βόλος, 1998, σ. 85-106.
5. N. Καρανικόλας, A. Περρή, "Ο θεσμός του διαδανεισμού στις Πανεπιστημιακές Βιβλιοθήκες", *Πρακτικά 6ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών*, Αθήνα, 1997, σ.149-165.
6. Αλκμήνη Σκανδάλη, *Υπηρεσίες Τεκμηρίωσης*, Αθήνα, 1990.
7. Μονάδα Ολικής Ποιότητας Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, *Κανό-νες Διαδανεισμού*, Ιωάννινα, 1999.
8. Δ. Κόκκινος, *Σύγχρονη Βιβλιοθήκη*, 2001.
9. Φίλιππος Τσιμπόγλου, *Διαδα-νεισμός (παρούσαση στο πλαίσιο των σεμιναρίων για βιβλιοθηκονόμους)*, Αθήνα, 2000.
10. Φίλιππος Τσιμπόγλου, *Δίκτυο Διαδανεισμού Ελληνικών Βιβλιοθηκών. Στατιστικά χρήσης 1994-1999*. (Ανακοίνωση στη δημερίδα Στατιστική και Ολική Ποιότητα Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, Ιωάννινα 19-20/11/1999).

ABSTRACT

Lending is the process by which articles are given from a library to another. This process allows library users to use bibliographical data which can not be found in the library collection. If we consider the high cost of journals, lending can contribute to cover the needs of library users, without buying new title journals and the use of data within the same library.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ

ΣΤΟ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΣ ΟΔΟΝΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ (ΑμΕΑ) ΕΝΗΛΙΚΕΣ Γ. Ν. ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟΥ ΒΟΥΛΑΣ

Μ. Μεσσήνη¹, Ι. Φανδρίδης¹, Α. Μελά², Μ. Στυλιανίδου², Σ. Κωστάκη²

¹Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα Οδοντοθεραπείας Ενηλίκων (ΑμΕΑ)
με γενική αναισθησία του Γ. Ν. «Ασκληπιείου Βούλας», Αθήνα.

²Αναισθησιολογικό Τμήμα του Γ. Ν. «Ασκληπιείου Βούλας», Αθήνα.

A' μέρος: Εισαγωγή - Ενδείξεις - Προεγχειρητικός έλεγχος

Μεσσήνη Ε. Μαριάνθη Διευθύντρια Οδοντιατρικού Τμήματος – Ειδικής Μονάδας Οδοντοθεραπείας ΑμΕΑ Ενηλίκων με γενική αναισθησία Γ. Ν. «Ασκληπιείου Βούλας».

Φανδρίδης Ιωάννης Επιμελητής Α' Οδοντιατρικού Τμήματος – Ειδικής Μονάδας Οδοντοθεραπείας ΑμΕΑ Ενηλίκων με γενική αναισθησία Γ. Ν. «Ασκληπιείου Βούλας».

Τα άτομα με ειδικές ανάγκες ΑμΕΑ είναι εκείνα που φέρουν βλάβες, αναπτήρες ή αδυναμίες οφειλόμενες σε σωματική, πνευματική ή ψυχική ανεπάρκεια.

Λόγω των προβλημάτων που τους βαραίνουν αλλά και της μερικής ή πλήρους εξάρησης τους από τρίτους όσον αφορά τη στοματική τους υγεία, τα ΑμΕΑ εμφανίζουν υψηλά επίπεδα προσβολής από τερηδόνα και περιοδοντική νόσο και μεγάλες οδοντοθεραπευτικές ανάγκες.

Αρκετές φορές όμως, οι ανάγκες αυτές δεν μπορούν να καλυφθούν κάτω από τις συνήθεις συνθήκες οδοντοθεραπείας (δηλαδή στην οδοντιατρική έδρα και με τοπική αναισθησία) διότι δεν μπορούν να συνεργασθούν.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις ο οδοντιατρός έχει ανάγκη από τη βοήθεια της αναισθησιολογίας σ' ένα ευρύ φάσμα της, που εκτείνεται από την ενσυνείδητη καταστολή και χαλάρωση μέχρι τη γενική αναισθησία, προκειμένου να αντιμετωπίσει σωστά, ολοκληρωμένα και με ασφάλεια το ΑμΕΑ ασθενή του.

Έτσι σήμερα το ΑμΕΑ ασθενής ανάλογα με τον βαθμό συνεργασίας του, τη γενική του κατάσταση και το μέγεθος των οδοντιατρικών αναγκών του αξιολογείται και επιλέγεται η καταλληλότερη μέθοδος αντιμετώπισής του.

Η οδοντοθεραπεία υπό γενική αναισθησία είναι ένα μεγάλο όπλο στη φαρέτρα της σύγχρονης οδοντιατρικής για τα ΑμΕΑ εκείνα που αδυνατούν πλήρως να συνεργασθούν, λόγω κυρίως νοητικής ή ψυχικής αναπτηρίας ή σπαστικότητας. Από μελέτες σε διεθνές επίπεδο υπολογίζεται ότι σ' ένα ποσοστό 5% των ΑμΕΑ η λύση αυτή αποτελεί μονόδρομο για την οδοντιατρική τους περιθαλψή. Ένα μεγάλο πλεονέκτημα της γενικής αναισθησίας έναντι των τεχνικών καταστολής και χαλάρωσης, είναι ότι επιτρέπει να πραγματοποιηθούν εκτεταμένες αποκαταστάσεις μέσα στο σόμα σε μία χειρουργική συνεδρία, διδούντας ελευθερία χρόνου και χειρισμών στον επεμβαίνοντα, χωρίς να υπάρχει κίνδυνος εισρόφησης ξένων σωμάτων από τον ασθενή.

Ο κίνδυνος από τη χορήγηση της γενικής αναισθησίας, πρέπει να εκτιμάται ιδιαίτερα διότι τα άτομα αυτά μπορεί και να είναι υψηλού κινδύνου όπως θα αναφέρουμε αναλυτικά παρακάτω.

Η οδοντοθεραπεία υπό γενική αναισθησία δεν ευρίσκεται σήμερα εφαρμογή μόνο στα ΑμΕΑ. Περιπτώσεις, όπως βρέφη και παιδιά κάτω των 3 ετών με πολυτερόδυνο, ασθενείς με υπερβολικό φόβο, με ορισμένα συστηματικά προβλήματα (π.χ. βαλβιδοπάθεια) που έχουν συγ-

χρόνως και μεγάλα οδοντιατρικά προβλήματα, είναι μερικές ακόμα από τις σχετικές ενδείξεις για χορήγηση της αφού συνεκτιμήθει με ιδιαίτερη προσοχή ο κίνδυνος από τη γενική αναισθησία.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι η οδοντοθεραπεία υπό γενική αναισθησία είναι μία μέθοδος ασφαλής και αποτελεσματική, εφ' όσον χρησιμοποιείται όταν ενδείκνυται, ακολουθούνται όλοι οι κανόνες κατά τη χορήγηση της και εκτελείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό και σε κατάλληλα διαμορφωμένο χώρο. Ιδιαίτερα οι ΑμΕΑ ασθενείς που χρειάζεται η οδοντοθεραπεία τους να γίνει υπό γενική αναισθησία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε Ειδικές νοσοκομειακές Μονάδες με οργανωμένη λειτουργία και πλήρως εξοπλισμένες με το ανάλογο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, καθώς και τα απαραίτητα τεχνικά και φαρμακευτικά μέσα. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί επίσης ο συντονισμός και η αρμονική συνεργασία όλης της θεραπευτικής ομάδας που αποτελείται, εκτός από τους οδοντιάτρους και από άλλους ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, για να διασφαλισθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα στον ασθενή.

Η οδοντοθεραπεία με γενική αναισθησία αποτελεί συχρόνως και μία πρόκληση για τον σύγχρονο νοσοκομειακό οδοντίατρο, ο οποίος θα πρέπει να διαθέτει προ τούτου την κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία. Ο οδοντίατρος θα πρέπει να φροντίσει για τη διενέργεια των προ-γχειρητικών εξετάσεων, την εκτέλεση των οδοντιατρικών επεμβάσεων και την παρακολούθηση της μετεγχειρητικής πορείας, μέχρι την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο.

Στο Γ. Ν. «Ασκληπιείο Βούλας», στο πλαίσιο της λειτουργίας του Οδοντιατρικού Τμήματος και όχι ανεξάρτητα από αυτό λειτουργεί οργανωμένα και συστηματικά από το 1995 η πρώτη επίσημα συσταθείσα από το Υπουργείο Ειδική Μονάδα Οδοντοθεραπείας Ενηλίκων ΑμΕΑ με γενική αναισθησία. Είναι μάλιστα η μία από τις δύο σήμερα υπάρχουσες Ειδικές Μονάδες Πανελλαδικά (η άλλη ευρίσκεται στο Γ. Ν. Παίδων Πεντέλης για τα ανήλικα ΑμΕΑ).

Στην Ειδική Μονάδα του Ασκληπιείου Βούλας οι καπηγορίες των ΑμΕΑ ασθενών που κατά κύριο λόγο προσέρχονται για οδοντοθεραπεία με γενική αναισθησία είναι περιπτώσεις με νοητική υστέρηση μέτριας ή βαριάς μορφής, με εγκεφαλική παράλυση, με αυτισμό, με ψύχωση, με σύνδρομο Down κλπ. Η περιγραφή που θα γίνει στη συνέχεια των διαφόρων σταδίων της οδοντοθεραπείας των Ενηλίκων ΑμΕΑ με γενική αναισθησία έχει στόχο τόσο εκπαιδευτικό, προκειμένου να ενημερώσει τους συναδέλφους οδοντιάτρους και ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για την εξειδικευμένη αυτή ιατρική παροχή, όσο και κοινωνικό προκειμένου να στρέψει την προσοχή όλων μας σ' αυτή την

αδικημένη κοινωνική ομάδα που παρουσιάζει αυξημένες και εξειδικευμένες ανάγκες οδοντοθεραπείας.

Το πρώτο και βασικότερο στάδιο είναι ο σωστός προ-γχειρητικός έλεγχος προκειμένου να εξασφαλισθεί η υγεία και ασφάλεια του ασθενούς.

Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και την εκτέλεση ορισμένων κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων, που πρέπει να είναι πρόσφατες σε σχέση με τον προγραμματισμό της επέμβασης.

Στις εξετάσεις ρουτίνας για κάθε ΑμΕΑ που πρόκειται να αντιμετωπισθεί υπό γενική αναισθησία στη Μονάδα μας συμπεριλαμβάνονται η καρδιολογική εξέταση και το ηλεκτροκαρδιογράφημα, οι αιματολογικές (γενική αίματος, χρόνος πήξης, κλπ.) και βιοχημικές (σάκχαρο, ουρία, ψευδοχολινεστεράση) εξετάσεις, καθώς και η ακτινογραφία θώρακος.

Σε περίπτωση βέβαια ύπαρξης κάποιας νόσου ή εντόπισης προβλήματος, ο έλεγχος διευρύνεται με επιπλέον εξετάσεις και παραπομπή του ασθενούς στους ιατρούς της ανάλογης ειδικότητας.

Στη λήψη του ιατρικού ιστορικού ιδιαίτερη προσοχή δίδεται στην αναλυτική καταγραφή της γενικής κατάστασης του ασθενή, των οργανικών προβλημάτων του, των προδιαθεσικών καταστάσεων που παρουσιάζει (αιμορραγικών, αλλεργικών, κλπ.), των φαρμάκων που λαμβάνει. Επίσης αναφέρεται εάν έχει λάβει στο παρελθόν γενική αναισθησία και εάν υπήρξαν επιπλοκές.

Στο οδοντιατρικό ιστορικό, εκτός από το πρόβλημα που τον οδήγησε να έλθει (συνήθως είναι ο πόνος ή το απόστημα), σημαντικότατη είναι η κλινική οδοντιατρική εξέταση του ασθενή και η λήψη μίας πανοραμικής ακτινογραφίας. Η τελευταία θεωρείται ως η καταλληλότερη επιλογή για ΑμΕΑ, καθότι απαιτεί την ελάχιστη δυνατή συμπεριφορά του κατά τη λήψη της.

Παρ' όλα αυτά όμως, στην πλειοψηφία των ΑμΕΑ είναι δύσκολο να έχουμε προεγχειρητικά μία σαφή οδοντιατρική εκτίμηση των αναγκών τους. Οι στατιστικές από διεθνή κέντρα δείχνουν ότι δεν είναι δυνατή η επισκόπηση του στόματος και η λήψη πανοραμικής ακτινογραφίας στην πλειοψηφία των ασθενών τους πριν από το χειρουργείο. Ως εκ τούτου ο επεμβαίνων οδοντίατρος και το χειρουργείο πρέπει να είναι προετοιμασμένο για κάθε επέμβαση.

Άλλες δυσκολίες που συνηθέστατα παρουσιάζονται είναι η δυσκολία για ένα ακριβές και λεπτομερειακό ιατρικό ιστορικό της κατάστασης του ΑμΕΑ, καθώς και ο αυξημένος κίνδυνος φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων των ουσιών που θα του χορηγηθούν με εκείνες που λαμβάνει.

Οι πληροφορίες συλλέγονται από τους συγγενείς ή

τους συνοδούς, ή από τον ιατρικό φάκελο εάν υπάρχει στο νοσοκομείο, ή από τον ιατρικό φάκελο των ιδρυμάτων και των ειδικών σχολείων, ή από τα ενημερωτικά σημειώματα, ή από τα βιβλιάρια υγείας των ΑμΕΑ, κλπ.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ποτέ τη συγκατάθεση για οδοντοθεραπεία με γενική αναισθησία, που πρέπει να υπογραφεί από τον γονέα ή τον υπεύθυνο για το ΑμΕΑ ή την ύπαρξη Εισαγγελικής εντολής.

Όταν ο προεγχειρητικός έλεγχος ολοκληρωθεί και δεν υπάρχει κάποια αντένδεξη τότε ο επεμβαίνων οδοντίατρος σε συνεννόηση και με τον αναισθησιολόγο προγραμματίζουν την επέμβαση.

Το ΑμΕΑ ασθενής εισάγεται στην κλινική του Οδοντιατρικού Ιατρικού Τμήματος – Ειδικής Μονάδας την προηγούμενη του χειρουργείου ημέρα και εξέρχεται συνήθως την επόμενη του χειρουργείου. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου η καλή γενική κατάσταση της υγείας του (καπηγορίες ASA I και II), η μικρή έκταση και διάρκεια της επέμβασης, η ομαλή και άνευ επιπλοκών μετεγχειρητική του πορεία, ο κοντινός τόπος διαμονής του και η καλή συνεργασία του οικείου περιβάλλοντος μπορεί να επιτρέψουν την έξοδο του ασθενή αργά το απόγευμα της ημέρας της επέμβασης, σε συνεργασία πάντα του οδοντιάτρου με τον αναισθησιολόγο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Tesini D. A., Fenton S. J. Oral health needs of persons with physical or mental disabilities Dental Clin North Am. 1994, 38 : 483-498.
- Μεσσήνη Μ., Φανδρίδης Ι., Πολυμενάκου Μ., Λαμπαδάκης Ι., Γεωργιάδης Μ., Στυλιανίδου Μ., Μελά Α., Κωστάκη Σ. Καπηγορίες και οδοντοθεραπευτικές ανάγκες των ΑμΕΑ, που αντιμετωπίσθηκαν στην Ειδική Μονάδα του Ασκληπιείου Βούλας. Στοματολογία (2002, 59:72-82).
- Μεσσήνη Μ., Φανδρίδης Ι., Πολυμενάκου Μ., Λαμπαδάκης Ι., Γεωργιάδης Μ., Στυλιανίδου Μ., Μελά Α., Κωστάκη Σ. Επιπλασμός τερηδόνας στα ΑμΕΑ που προσήλθαν στην Ειδική Μονάδα Οδοντοθεραπείας του Ασκληπιείου Βούλας. Στοματολογία (υπό δημοσίευση).
- Ουλής Κ., Τσακίρη Ι., Νούτσιος Γ., Μπερδούσης Μ., Λυγιδάκης Ν. Οδοντιατρική αντιμετώπιση παιδιών με γενική αναισθησία. Παιδοδοντία. 1999, 13 : 159-175.
- Harrison M. G., Roberts G. J. Comprehensive dental treatment of healthy and chronically sick children under intubation general anaesthesia during a 5-year period. Br. Dent J. 1998, 184 : 503-506.
- Haavio M. L. Oral health care of the mentally retarded and other persons with disabilities in the Nordic countries: Present situation and plans for the future. Spec Care Dent. 1995, 15 : 65-69.
- Ananthanaray C., Sigal M., Godlewski W. General Anesthesia for the provision of dental treatment to adults with developmental disability. Anesth Prog. 1998, 45 : 12-17.
- Pohl Y, Filippi A, Geiger G, Kirschner H, Boll M. Dental treatment of handicapped patients using endotracheal anesthesia. Anesth Prog. 1996, 43 : 20-23.



B' μέρος: Προεγχειρητική εκτίμηση - Γενική Αναισθησία - Προβλήματα - Ιδιαιτερότητες

Κωστάκη Στέλλα Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος Γ. Ν. «Ασκληπιείου Βούλας».

Μελά Αργυρώ Αναπληρώτρια Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος Γ. Ν. «Ασκληπιείου Βούλας».

Στυλιανίδου Μαρίνα Επιμελήτρια Α' Αναισθησιολογικού Τμήματος Γ. Ν. «Ασκληπιείου Βούλας».

Τα άτομα με ειδικές ανάγκες, είναι μία ιδιαίτερη ομάδα ανθρώπων που απαιτεί ειδική φροντίδα και ευαισθησία. Η ένδειξη για τη χρήση γενικής αναισθησίας στις οδοντιατρικές επεμβάσεις είναι υπό συζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία. Αναφέρεται ότι σε ένα ποσοστό 3,7% - 4% των ΑΜΕΑ που παρακολουθούνται σε ειδικά κέντρα δίδεται γενική αναισθησία για οδοντοθεραπεία. Η κύρια ένδειξη για τη γενική αναισθησία είναι η αδυναμία συνεργασίας με τον οδοντίατρο λόγω σοβαρής νοητικής καθυστέρησης ($IQ < 50$).

Η εκτίμηση από τον αναισθησιολόγο της γενικής κατάστασης του ΑΜΕΑ ασθενούς, του συνολικού ιστορικού, η κλινική εξέταση και η εκτίμηση του εργαστηριακού ελέγχου γίνονται συνήθως την προηγούμενη ημέρα πριν από το χειρουργείο.

Πρέπει να τονίσουμε ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν συνήθως επιβαρυμένο ιστορικό. Πολλοί ασθενείς με νοητική καθυστέρηση παρουσιάζουν και άλλα γενικά προβλήματα, όπως συγγενείς ανωμαλίες από το αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα, π.χ. καρδιοπάθειες, βαλβιδοπάθειες, μεσοκολπικές και μεσοκοιλιακές επικοινωνίες, επίσης παθήσεις από το ΚΝΣ, όπως μυοπάθειες, μειωμένα αντανακλαστικά, δυσκολία κατάποσης, ή υψηλή συχνότητα γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης και σκελετικές παραμορφώσεις. Αυτοί οι ασθενείς έρχονται στο νοσοκομείο για οδοντιατρική αντιμετώπιση υπό γενική αναισθησία και είναι απαραίτητο να αντιμετωπισθούν ακόμη και αν είναι κατηγορίας ASA-IV.

Από αναισθησιολογική άποψη, τα ΑΜΕΑ χρειάζονται καλή και λεπτομερή προεγχειρητική εκτίμηση, ένα σχολαστικό monitoriing, στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και προσεκτική επιλογή των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη γενική αναισθησία.

Αναφορικά με την προεγχειρητική εκτίμηση, ο θεράπων αναισθησιολόγος θα πρέπει να γνωρίζει το φάσμα των παθολογικών καταστάσεων που συχνά μπορεί να συνυπάρχουν σε μία αναφερόμενη αναπηρία. Ο προεγχειρητικός έλεγχος των ασθενών αυτών θα πρέπει να είναι λεπτομερής και ιδιαίτερα προσεκτικός λόγω των συνοδών

προβλημάτων υγείας που μπορεί να περιλαμβάνει η κατάστασή τους αλλά και διότι είναι πιο επιφρεπείς στις διάφορες καταστάσεις που απειλούν και το γενικό πληθυσμό όπως οι λοιμώσεις, η στεφανιαία νόσος, ο διαβήτης κ.λπ. λόγω του λειτουργικού περιορισμού, της παχυσαρκίας, της ακινησίας και του γεγονότος ότι τα άτομα αυτά είναι γενικώς παραμελημένα.

Ο προεγχειρητικός έλεγχος στα άτομα αυτά είναι πολύ δύσκολος λόγω αδυναμίας συνεργασίας με αποτέλεσμα αρκετά συχνά να χρειάζεται βαθειά καταστολή προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες προεγχειρητικές εξετάσεις, όπως αιμοληψία, για πλήρη αιματολογικό, βιοχημικό και αιμορραγικό έλεγχο, καθώς και α/φία θώρακος, ΗΚΓ και καρδιολογική εξέταση. Επίσης χρειάζεται λεπτομερής λήψη ιστορικού (από τα συνοδά άτομα) και πλήρης ενημέρωση για προηγούμενες αναισθησίες, συνυπάρχουσες νόσους, λήψη φαρμάκων κ.λπ. στα οποία χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή διότι συχνά υποβάλλονται σε χρόνια αγωγή με ηρεμιστικά, νευροληπτικά ή αντιεπιληπτικά φάρμακα. Όταν κρίνεται ότι δεν καλύπτονται επαρκώς ή ότι υπερδοσολογούνται πρέπει να γίνεται εξέταση του επιπέδου του φαρμάκου και ανάλογη προσαρμογή.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην καρδιολογική εκτίμηση, διότι πολύ συχνά αυτά τα άτομα πάσχουν από συγγενείς καρδιοπάθειες, οι οποίες δεν έχουν μέχρι τώρα αντιληφτές και αποκαλύπτονται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Οι καρδιολογικές παθήσεις παρουσιάζουν το υψηλότερο ποσοστό διεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας.

Ασθενείς με πρόσφατη ενεργή λοιμωξη του αναπνευστικού συστήματος, αναβάλλονται για τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες και υποβάλλονται ταυτόχρονα σε αγωγή με αντιβιωση και βρογχοδιαστολή.

Επίσης πρέπει να γίνεται λεπτομερής κλινική εξέταση και επισκόπηση για τη διαπίστωση ανατομικών ανωμαλιών. Απαιτείται προσοχή γιατί ανατομικές ανωμαλίες που παρουσιάζουν όπως μικρογναθία, μικροστομία, μεγάλη γλώσσα, ατρησία χοανών, τραχειοσισοφαγικό συρίγγιο, κ.λπ. μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα κατά τη διασωλή-

νωση της τραχείας.

Απαραίτητη θεωρείται η πλήρης ενημέρωση από τον αναισθησιολόγο των συγγενών για τη βαρύτητα της χορηγούμενης αναισθησίας και των πιθανών επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν στα άτομα αυτά λόγω της γενικής αναισθησίας, και όχι λόγω του οδοντιατρικού προβλήματος το οποίο σπάνια θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενή.

Στα άτομα αυτά κρίνεται απαραίτητη η συνεχής παρουσία συνοδού ο οποίος να γνωρίζει πλήρως την κλινική εικόνα του ασθενούς, να έχει το καλύτερο δυνατό επίπεδο επικοινωνίας μαζί του, να αναγνωρίζει τις ειδικές του ανάγκες, να μπορεί να εκτιμά τις μιμητικές του εκφράσεις και οποιαδήποτε παρέκκλιση από τις φυσιολογικές του αντιδράσεις.

Συχνά η παρουσία του συνοδού είναι απαραίτητη και μέσα στη χειρουργική αίθουσα μέχρι να γίνει η εισαγωγή στην αναισθησία.

Αν κριθεί αναγκαία η προνάρκωση πρέπει να αξιολογηθούν παράγοντες όπως άπνοια, απόφραξη αεραγωγών από υπερτροφία αμυγδαλών, παρατεταμένη ανάνηψη.

Για προνάρκωση χρησιμοποιούμε συνήθως :

1. Μιδαζολάμη (ή άλλες βενζοδιαζεπίνες)

a. Από το στόμα 0,3 – 0,5 mg/kg β.σ. σε 5ml χυμό μήλο ή σιρόπι σοκολάτα (λόγω της πικρής γεύσης). Η απορρόφηση θεωρείται ανεπαρκής. Από τη δική μας εμπειρία 10-15mg μας δίνουν ικανοποιητική καταστολή χωρίς κινδύνους άπνοιας ή παρατεταμένης ανάνηψης και γίνεται αποδεκτή από αυτά τα άτομα.

b. Από τη μύτη 0,3 – 0,5mg/kg β.σ. Άμεση δράση – Ερεθισμός.

γ. Από το ορθό 0,3 – 0,5mg/kg β.σ. Ανεπαρκής απορρόφηση.

δ. Ενδομυϊκά

2. Κεταμίνη

Ενδομυϊκά 4mg/kg β.σ. προκαλεί καταστολή σε 5min. (Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται δόση 4-12 mg/kg β.σ.). Διατηρεί αυτόματη αναπνοή και προστατευτικά αντανακλαστικά. Προκαλεί «διαχωριστική αναισθησία» ή καταστολή με δυσάρεστα όνειρα καθώς επίσης στελάρροια. Γ' αυτό χορηγείται μαζί με μιδαζολάμη (0,05mg/kg β.σ.) και ατροπίνη (0,01mg/kg β.σ.). Αποτελεί αντένδειξη σε επιληψία και υδροκεφαλία.

Η αναισθητική τεχνική που θα επιλέξουμε πρέπει να έχει σκοπό την ομαλή, γρήγορη και ασφαλή εισαγωγή στην αναισθησία, καθώς και την καλή ποιότητα ανάνηψης χωρίς επιπλοκές. Ιδιαίτερη βοήθεια χρειάζεται ο αναισθησιολό-

γος κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία λόγω μη συνεργασίας του ασθενούς.

Η χορήγηση της αναισθησίας πρέπει να γίνεται από έμπειρο και εξειδικευμένο αναισθησιολόγο με τη βοήθεια εξειδικευμένου νοσηλευτικού προσωπικού.

Για την εισαγωγή στην αναισθησία χρησιμοποιούνται φάρμακα μικρής διάρκειας όπως Προποφόλη (δόση 2,5mg/kg), Ετομιδάτη και Σουκυνυλοχολίνη (1-2mg/kg) για τη διασωλήνωση. Η προποφόλη εξασφαλίζει γρήγορη ανάνηψη και μειωμένη εμφάνιση εμετών μετεγχειρητικά. Απαραίτητη η χορήγηση ατροπίνης για τη μείωση της σιελόρροιας.

Για τη διατήρηση της αναισθησίας χρησιμοποιούνται N2O/O₂, στάγδην προποφόλη και σεβοφλουράνιο.

Μυοχαλαρωτικά προτιμώνται μέσης ή μικρής διάρκειας όπως rocuronium (esmeron) σε δόση 0,6-1,2mg/kg β.σ., cs-atracurium, βεκουρόνιο, μιβακούριο. Αναλγητικά Φεντανύλη (1-2mg/kg), αλφεντανύλη ή και το νεώτερο φάρμακο η ρεμιφεντανύλη σε μικρές δόσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις επεμβάσεις αυτές οι ανάγκες σε αναλγησία είναι μειωμένες.

Σε όλες τις περιπτώσεις εφαρμόζεται η ρινοτραχειακή διασωλήνωση:

a. για την εξασφάλιση του αεραγωγού για τον αναισθησιολόγο και

b. για την ελευθερία χειρισμών στη στοματική κοιλότητα για τον οδοντίατρο. Απαραίτητη είναι η χορήγηση αντιεμετικού φαρμάκου λόγω της βασικής νόσου που συνήθως

ταφορά τους στο θάλαμο της κλινικής.

Η προσωπική μας εμπειρία περιλαμβάνει τη χορήγηση γενικής αναισθησίας σε πέραν των 800 περιστατικών ηλικίας από 14-84 ετών για οδοντοθεραπεία σε άτομα με ειδικές ανάγκες.

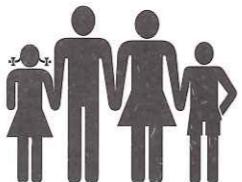
Δεν είχαμε ιδιαίτερα προβλήματα κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, ούτε κατά την ανάνηψη. Υπήρξε μία καρδιακή ανακοπή σε σύνδρομο Down μία ώρα μετά το πέρας της οδοντοθεραπείας, στην ανάνηψη, το οποίο όμως αντιμετωπίσθηκε με επιτυχία, νοσηλεύθηκε στην καρδιολογική μονάδα και εξήλθε σε καλή κατάσταση.

Επίσης μία περίπτωση αδιάγνωστης μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε ασθενή ηλικίας 43 ετών, η οποία παρουσίασε έντονη κυάνωση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Η ασθενής αφυπνίσθηκε και δεν προχωρήσαμε σε οδοντοθεραπεία.

Συμπερασματικά η εφαρμογή αναισθησίας σε άτομα με ειδικές ανάγκες μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής εάν γίνεται σε οργανωμένο χειρουργείο και εφ' όσον:

1. Γίνεται σωστή προεγχειρητική εκτίμηση.
2. Επιλέγεται σωστά η κατάλληλη τεχνική.
3. Λαμβάνονται οι απαραίτητες προφυλάξεις.

Αλληλογραφία: Σ. Κωστάκη, Α. Μελά, Μ. Στυλιανίδου, Αναισθησιολογικό Τμήμα Γ. Ν. «Ασκληπείου Βούλας» Βασ. Παύλου 1 - Βούλα, Αθήνα, Τηλ. 010-9657726.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Demars-Fremault C., Fortpied A. Management under ambulatory general anesthesia of handicapped children in dentistry-oral medicine. Rev Belge Med Dent 1997, 52 (2):38-43.
2. Roeters J., Burgersdijk R. The need for general anesthesia for the dental treatment of mentally handicapped patients: a follow-up study. ASDC J Dent Child 1985, 52 (5):344-6.
3. Maestre C. The use of general anesthesia for tooth extraction in young handicapped adults in France. Br Dent J 1996, 180 (8):297-302.
4. Weaver JM. Special considerations concerning general anesthesia for dental treatment of handicapped patients. Anest Prog 1995, 42 (3-4):93-4.
5. Redl G. Anesthesia in handicapped children. Anesthesia 1998, 53 (Suppl 2): 78-80.
6. Frassica JJ., Miller EC. Anesthesia management in pediatric and special needs patients undergoing dental and oral surgery. Int Anesthesiol Clin 1989, 27 (2):109-15.
7. Ogawa A., Kumiko OI. Use of N2O/O2 /Enflurane anesthesia for dental treatment of the handicapped. J. Oral Maxillofac Surg 1991, 49 (4):343-7.

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΠΡΟΕΔΡΟΣ: Ε. Καθηγητής Μ. Ι. ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΑΚΗΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Τα «Ασκληπιειακά Χρονικά» είναι έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Ασκληπιείου Βούλας και στόχο έχει την συνεχή επιμόρφωση των ιατρών ως και την προβολή του επιστημονικού έργου που επιτελείται στο Ασκληπιείο.

Στα «Ασκληπιειακά Χρονικά» δημοσιεύονται:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα άρθρα ανασκόπησης και σχολιασμού επίκαιων ιατρικών θεμάτων τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά την σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις υπογράφονται από τον ή τους συγγραφείς.
2. Ανασκοπήσεις: Συνθετική παρουσίαση και ολοκληρωμένη ανάλυση ιατρικών θεμάτων με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες απόψεις και βιβλιογραφικά δεδομένα. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι δύο συγγραφέων.
3. Ερευνητικές εργασίες: Κλινικές ή πειραματικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν με βάσει ερευνητικά πρωτόκολλα. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύμενα αποτελέσματα και γίνονται δεκτές εργασίες μέχρι 8 συγγραφέων. Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε θα πρέπει να περιγράφεται αναλυτικά.
4. Σεμινάρια, Στρογγυλά τραπέζια. Συμπόσια, Διαλέξεις, Ημερίδες.
5. Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένα ιατρικά θέματα.
6. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Δημοσιεύονται άρθρα που αφορούν σπάνια νοσήματα ή σπάνιες εκδηλώσεις συνηθισμένων νοσημάτων, εφαρμογή νέων θεραπευτικών μεθόδων με ελεγμένο το αποτέλεσμα.
7. Γενικά θέματα: Άρθρα τα οποία σχετίζονται με τις Επιστήμες Υγείας με την ευρύτερη έννοια και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού. Τα άρθρα είναι ενυπόγραφα και οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι των δύο.
8. Βιβλιοπαρουσιάσεις.
9. Γράμματα προς την Σύνταξη: Δημοσιεύονται ενυπόγραφες απόψεις, κρίσεις για δημοσιεύμένα άρθρα, παρατηρήσεις και σχόλια για το περιοδικό.
3. Κείμενο: Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνή-

Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους του υπόλοιπους συγγραφείς οι οποίοι και συνυπογράφουν την δήλωση. Τα προς δημοσίευση άρθρα υποβάλλονται σε τρία πλήρη αντίγραφα στην διεύθυνση του Νοσοκομείου Ασκληπιείου Βούλας: Επιστημονικό Συμβούλιο (για την Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού «Ασκληπιειακά Χρονικά», Β. Παύλου 1, Τ.Κ. 16673, Βούλα).

Έκταση άρθρου: Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 15 δακτυλογραφημένες σελίδες, οι ερευνητικές εργασίες 7-8 σελίδες, οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα επίκαιρα θέματα τις 2-3 σελίδες και τα γράμματα προς την Σύνταξη την 1 σελίδα. Η Σύνταξη διατρέπει το δικαίωμα για δημοσίευση και άρθρου μεγαλύτερης εκτάσεως.

Σύνταξη χειρογράφων: Τα «Ασκληπιειακά Χρονικά» ακολουθούν το διεθνές πρότυπο σύνταξης χειρογράφων (Σύστημα Vancouver). Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα, με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί A4 και στην μια μόνο όψη. Εργασίες μπορούν να υποβληθούν και σε δισκέτα ηλεκτρονικού υπολογιστή με επεξεργαστή κειμένου Word-6 και άνω.

Σε ξεχωριστές σελίδες γράφονται: σελίδα με τον τίτλο, περίληψη με τους όρους του ευρετηρίου, το κείμενο, η αγγλική περίληψη, οι βιβλιογραφικές παραπομπές.

1. Σελίδα με τον τίτλο: Σ' αυτήν αναγράφονται: α) ο τίτλος του άρθρου, β) το όνομα, το επύνυμο και ο τίτλος του κάθε συγγραφέα, γ) το όνομα και η διεύθυνση του συγγραφέα ο οποίος είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία, δ) το όνομα της κλινικής ή Εργαστηρίου, ιδρύματος ή τμήματος Νοσοκομείου στο οποίο έγινε η εργασία.
2. Περίληψη και λέξεις ευρετηρίου: Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 λέξεις, πρέπει να αναγράφεται ο σκοπός της εργασίας, το υλικό και οι μέθοδοι που εφαρμόσθηκαν, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Μετά την περίληψη, σημειώνονται 3-10 λέξεις ευρετηρίου. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν σε διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus.
3. Κείμενο: Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνή-

θως από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση. Η εισαγωγή αναφέρει τον λόγο για τον οποίο έγινε η εργασία και περιλαμβάνει μόνο τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές. Η Μεθοδολογία περιγράφει το πρωτόκολλο με βάσει το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα, τον τρόπο της επιλογής του υλικού ή των ασθενών και η Μέθοδος που εφαρμόσθηκε. Σε περίπτωση ερευνών που αφορούν σε ανθρώπους πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάσει την διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι Φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους. Στη συζήτηση περιγράφονται οι προσπικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης καθώς και τα τελικά αποτελέσματα. Επίσης μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών. Συνδέονται τα αποτελέσματα με τους στόχους της μελέτης αποφεύγοντας όμως αυθαίρετα συμπεράσματα. Στα υπόλοιπα είδη των άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα.

4. βιβλιογραφικές παραπομπές: Αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με την σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές και μόνο αυτές πρέπει να υπάρχουν στον βιβλιογραφικό κατάλογο. Στις ανασκοπήσεις οι παραπομπές δεν πρέπει

να υπερβαίνουν τις 100. Στα επίκαιρα θέματα θα πρέπει να αναφέρονται μόνο 5-6 για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά με βάσει τον αύξοντα αριθμό και την σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών του κειμένου. Αναγράφονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι, ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Εάν η παραπομπή αφορά συγγράμματα ή μονογραφίες αναφέρονται κατά σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι, ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Εάν η παραπομπή αφορά συγγράμματα ή μονογραφίες αναφέρονται κατά σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος του βιβλίου, ο αριθμός εκδόσεως, ο εκδότης, η πόλη που έγινε η έκδοση, το έτος εκδόσεως και οι σελίδες αναφορά του κειμένου.

Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στον συγγραφέα αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Συνιστάται η χρήση απλής δημοτικής

**Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
Ε. Καθηγητής Μ. Ι. ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΑΚΗΣ**