

# ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Γ' Τεύχος 7 Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2010



Αφιέρωμα σε θέματα της παθολογίας



ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ

ΥΓΕΙΑ

ΕΞΗΜΗΤΕΡΑ

Η ματευτήριο  
ήλιω

ISSN 1790-4045

Τριμηνιαία Έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ & ΛΗΤΩ του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται Δωρεάν

# ιατρικά ανάλεκτα



ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ

ΥΓΕΙΑ



ΜΗΤΕΡΑ

Μαιευτήριο  
Λητώ

Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ, ΛΗΤΩ  
του Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
ISSN 1790-4045

## Επιτροπή Σύνταξης

Κωστής Γεωργιλής

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,  
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του «ΥΓΕΙΑ»

Ελπιδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου ΛΗΤΩ

Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου ΜΗΤΕΡΑ

Χρήστος Μπαρτσόκας

Παιδίατρος,

Επιστημονικός Διευθυντής Παιδών ΜΗΤΕΡΑ

Εμμανουήλ Παπαδάκης

Παθολόγος, συνεργάτης του «ΥΓΕΙΑ»

## Διευθυντής Σύνταξης

Ιωάννης Αποστολάκης

Παθολόγος,

Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής του «ΥΓΕΙΑ»  
(i.apostolakis@hygeia.gr)

## Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης

Βασίλειος Σεϊτανίδης

Αιματολόγος,

Επίτιμος Διευθυντής

Αιματολογικής Κλινικής του «ΥΓΕΙΑ»  
(v.seitanidis@hygeia.gr)

## Βοηθός Διευθυντή Σύνταξης

Πέτρος Καρσαλιάκος

Παθολόγος, «ΥΓΕΙΑ»

(karsalpe@hol.gr)

## Δημοσιογραφική Επιμέλεια

Μαριλένα Καραμήτρου

Δημοσιογράφος,

Υπεύθυνη Γραφείου Τύπου Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
(m.karamitrou@hygeia.gr, τηλ. 210 6867044)

## Commercial Management

Γιώργος Σώρας

(e-mail: g.soras@hygeia.gr,

τηλ.: 210 6867230, fax: 210 6867624)

[www.hygeia.gr](http://www.hygeia.gr), [www.mitera.gr](http://www.mitera.gr), [www.letto.gr](http://www.letto.gr)

## Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

## Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

## Creative Director

Χριστίνα Παπαγεωργίου

## Δημιουργικό

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφianoπούλου

## Επιμέλεια Ύλης

Χρήστος Γαδ

## Επιμέλεια Κειμένων

Δήμητρα Κεφάλα, Ευθυμία Παυλάτου

## Διεύθυνση Παραγωγής

Πέτρος Μαρίνης

## Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

## Άρθρα

### 280

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος  
του ήπατος (NAFLD)

Δημήτριος Τσαντούλας,  
Ελένη Χρυσανθοπούλου

### 285

Άπνοια στον ύπνο και καρδιαγγειακά  
νοσήματα

Ελένη Πιπίνη, Αικατερίνη Οικονόμου,  
Δημήτριος Κυρούσης

### 291

Ρευματοειδής αρθρίτιδα:  
παθογενετικοί μηχανισμοί και  
θεραπευτική προσέγγιση

Ιωάννης Τασιούλας

### 296

Το σύνδρομο του βραχείου  
διαστήματος QT

Κωνσταντίνος Δ. Μάλλιος

### 301

Εξελίξεις στην αντιθρομβωτική  
αγωγή σε ασθενείς με κολπική  
μαρμαρυγή

Αθανάσιος Πιπιλής

### 305

Κανόνες διακοπής της αντιπηκτικής  
και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής  
εν όψει χειρουργικών επεμβάσεων

Γεώργιος Τσάκωνας

### 309

Φαρμακοεπαγρύπνιση

Εμμανουήλ Νταουντάκης,  
Ιωάννης Αποστολάκης

### 313

Η σημασία των κατευθυντηρίων  
κλινικών οδηγιών

Στέργιος Τασιοπούλος,  
Ιωάννης Αποστολάκης

### 318

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση

Ιωάννης Δαυλόπουλος,  
Ευστράτιος Χριστοδούλου,  
Σωτήριος Γουγουλάκης

## Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελμάτων. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευτούν προηγουμένα τεύχη του περιοδικού.

Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

## Γράμμα από τη σύνταξη

Η έκδοση ενός τεύχους ιατρικού περιοδικού δεν είναι εύκολη υπόθεση. Απαιτεί προγραμματισμό, συνεργασία, συντονισμό, επικοινωνία, συζήτηση, παρακλήσεις, πιέσεις. Όλα αυτά είναι δουλειά της συντακτικής επιτροπής και ειδικότερα του διευθυντή σύνταξης.

Σε ένα περιοδικό όπως τα «Ιατρικά Ανάλεκτα», του οποίου ο μεγαλύτερος αριθμός των θεμάτων προέρχεται από ανάθεση και όχι από αυθόρμητη προσφορά άρθρων, η αναζήτηση των συγγραφέων και η συγκέντρωση της ύλης αποτελούν την κύρια δυσκολία.

Το «ΥΓΕΙΑ» είναι βέβαια ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα και οι γιατροί οι οποίοι προσφέρουν τις υπηρεσίες τους σε αυτό έχουν ως κύριο μέλημά τους τη φροντίδα των ασθενών τους και λιγότερο, έως καθόλου, την επιδίωξη δημιουργίας πλούσιου βιογραφικού ή την απόκτηση ακαδημαϊκών τίτλων.

Στις τάξεις των ιατρών του «ΥΓΕΙΑ», και τώρα πλέον του Ομίλου ΥΓΕΙΑ, ανήκουν καταξιωμένοι, έμπειροι και ικανοί ιατροί όλων των ειδικοτήτων. Οι παλαιότεροι είναι βέβαιο ότι έχουν πολλά να μεταδώσουν στους νεότερους και στους τελευταίους το περιοδικό προσφέρει την ευκαιρία να δοκιμάσουν και να αναπτύξουν τη συγγραφική τους δεινότητα.

Τόσο η διοίκηση του Ομίλου όσο και η συντακτική επιτροπή του περιοδικού πιστεύουν ότι τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» αποτελούν βήμα, και όχημα, εκπαίδευσης, επικοινωνίας και αναγνωρισιμότητας, στο οποίο όλοι έχουν τη θέση τους.

Το παρόν τεύχος δεν κατέστη δυνατό να πάρει τη μορφή του αφιερώματος που είχε προγραμματιστεί. Την ύλη του αποτελούν θέματα από άρθρα που έχουν γραφτεί για άλλο σκοπό. Επιλέχθηκαν για το περιοδικό με γνώμονα το ενδιαφέρον που κρίθηκε ότι έχουν και την έκταση της ανάπτυξής τους.

Ιωάννης Αποστολάκης

## Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD)

Δημήτριος Τσαντούλας, Ηπατολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
Ελένη Χρυσανθοπούλου, Ηπατολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
dtsantoulas@hol.gr

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι σήμερα μία από τις συχνότερες αιτίες χρόνιας ηπατοπάθειας παγκοσμίως, η συχνότερη σε κάποιες χώρες, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με υψηλό ποσοστό παχυσαρκίας.

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος σε σχέση με τη φυσική ιστορία, την αιτιολογία, την παθογένεια και τη θεραπεία αυτής της ευρέως κλινικού φάσματος ηπατοπάθειας.

Οι ασθενείς στην πλειονότητά τους είναι ασυμπτωματικοί ή με ελάχιστα συμπτώματα και η νόσος αποκαλύπτεται τυχαία σε κάποιο βιοχημικό ή απεικονιστικό έλεγχο ρουτίνας. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση είναι η αποχή από την κατανάλωση αλκοόλ σε ποσότητα πέραν των ασφαλών ορίων (άνδρες: 3 μονάδες/ημέρα, γυναίκες: 2 μονάδες/ημέρα).

### Επιδημιολογία

Η παραπάνω προϋπόθεση και η διαγνωστική δυσχέρεια (έλλειψη ορολογικού δείκτη, απουσία βιοψίας ήπατος) καθιστούν δύσκολες τις επιδημιολογικές μελέτες της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Με βάση απεικονιστικές κυρίως μεθόδους (συνήθως υπερηχογράφημα), ο επιπολασμός της λιπώδους διήθησης στο γενικό πληθυσμό αναφέρεται στις διάφορες χώρες από 9% μέχρι 30%. Ο επιπολασμός της μη αλκοολικής στεατοπατίτιδας, για τη διάγνωση της οποίας απαιτείται βιοψία ήπατος, υπολογίζεται μεταξύ 2% και 7% του γενικού πληθυσμού.

Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος υπολογίζεται σε 15% - 20% (17,6% σε μελέτες αιμοδοτών).

Σε ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (BMI) >35 Kg/m<sup>2</sup> ο επιπολασμός της απλής στεάτωσης φθάνει το 76%, της στεατοπατίτιδας το 23% και της κίρρωσης το 6%, ενώ σε διαβητικούς ασθενείς ηπατική στεάτωση ανευρίσκεται σε ποσοστό 40% - 70%.

Στα παιδιά υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ποσοστό μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος γύρω στο 3%, ενώ σε παχύσαρκα παιδιά ξεπερνά το 50%.

Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται το μέγεθος του προβλήματος. Η σοβαρότητά του, όμως, εξαρτάται από



Εικ. 1. Υπερηχογράφημα ήπατος: ηπατική στεάτωση.

την παρουσία ή όχι στεατοπατίτιδας (NASH), η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ίνωση, αύξηση των τρανσαμινασών και της γGT και επιβεβαιώνεται μόνο με ιστολογική εξέταση (εικόνα λιπώδους διήθησης και στεατοπατίτιδας).

Η μη αλκοολική στεατοπατίτιδα εξελίσσεται σε κίρρωση (15% - 20%), ενώ τότε δεν είναι σπάνια και η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

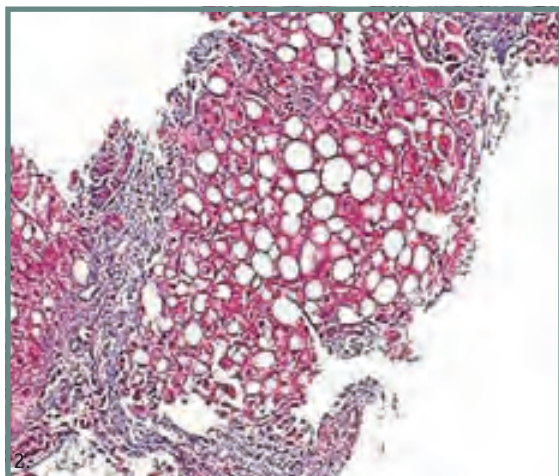
Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη NAFLD είναι η παχυσαρκία, πιθανώς μέσω ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη.

Στην ιταλική μελέτη Dionysos ο επιπολασμός της NAFLD βρέθηκε σε ποσοστά 94%, 67% και 24,5% αντίστοιχα σε παχύσαρκα, υπέρβαρα και φυσιολογικού βάρους άτομα.

Αναφέρθηκε ήδη η επιβαρυντική παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, καθώς μερικές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένη επίπτωση της NAFLD και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με NAFLD, ενώ υπάρχουν σημαντικές φυλετικές διαφορές (χαμηλότερα ποσοστά NAFLD στους μαύρους).

Πειραματικές ενδείξεις συσχέτισης διαιτητικών συνθηκών με την ανάπτυξη NAFLD, μέσω πιθανών αλλαγών στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στο μεταγευματικό μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων, δεν έχουν επαληθευθεί επαρκώς από κλινικές μελέτες.



Εικ. 2. Βιοψία ήπατος: στεατοπατίτιδα.

### Διάγνωση

Ενώ η διάγνωση της απλής λιπώδους διήθησης (στεάτωσης) του ήπατος όταν αφορά σε ποσοστό >5% των ηπατοκυττάρων γίνεται σχετικά εύκολα με απεικονιστικές μεθόδους, κυρίως με υπερηχογράφημα (εικόνα 1), που είναι πολύ πιο εύχρηστο από την αξονική ή τη μαγνητική τομογραφία, για τη διάγνωση της στεατοπατίτιδας η πιο αξιόπιστη μέθοδος είναι η βιοψία ήπατος (εικόνα 2).

Η χρήση του δείκτη NAS (NAFLD Activity Score), που προκύπτει από το άθροισμα της ημιοσοτικής εκτίμησης της στεάτωσης (0 - 3), της λοβιδιακής φλεγμονής (0 - 3) και της ηπατοκυτταρικής εξοίδωσης (0 - 2) δεν τυγχάνει ευρείας αποδοχής.

Από τους διάφορους δείκτες ηπατικής ίνωσης που έχουν κατά καιρούς προταθεί, η ελαστογραφία (Fibroscan) είναι ο πιο αξιόπιστος και χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο και για την αρχική εκτίμηση αλλά και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της ίνωσης.

Τα ANA σε χαμηλό τίτλο (σπάνια >1/320) είναι δυνατόν να ανιχνευθούν στο 1/3 των περιπτώσεων NAFLD, δε φαίνεται όμως να έχουν παθογενετικό ενδιαφέρον. Βέβαια, ασθενείς με τίτλους ANA >1/160 χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με βιοψία ήπατος.

Ελαφρά αυξημένη φερριτίνη φαίνεται να συνδέεται με την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου.

Στον αλγόριθμο διάγνωσης της NAFLD πρέπει να συμπεριληφθεί ο αποκλεισμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β και C, της νόσου του Wilson και της ανεπάρκειας α1-αντιθρυψίνης, ενώ ιδιαίτερη σημασία χρειάζεται να δοθεί στην προσεκτική λήψη ιατρικού ιστορικού, δεδομένου ότι αρκετά φάρμακα (π.χ. ταμοξιφαίνη, μεθοτρεξάτη, αμιδοαρόνη) μπορούν να προκαλέσουν ηπατική στεάτωση.

Ιδιαίτερα θα πρέπει να τονισθεί η στενή σχέση μεταξύ HCV λοίμωξης και στεάτωσης, που παρατηρείται σε αυξημένη συχνότητα (55%) σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (20% - 30%).

Αρκετά επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος κυμαίνεται από 21% μέχρι 50%.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι επιτυχής αντιική θεραπεία φαίνεται να επαναφέρει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε άτομα με χρόνια HCV λοίμωξη. Για τους παραπάνω λόγους, η εξέταση των ασθενών με NAFLD πρέπει να κατευθύνεται και προς τον αποκλεισμό της HCV λοίμωξης.

### Παθογένεια

Η παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη και κατανοητή. Φαίνεται, όμως, ότι πρωταρχικό ρόλο παίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη, κύριο χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου, του οποίου η συσχέτιση με την NAFLD τελευταία αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο.

Το μεταβολικό σύνδρομο (αρχικά σύνδρομο X) πρωτοπεριγράφηκε πριν από 20 χρόνια με σημαντικές μεταβολικές διαταραχές. Πέραν της αντίστασης στην ινσουλίνη, συνυπάρχουν παχυσαρκία (ιδιαίτερα κοιλιακή), σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία (υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL).

Ποσοστό περίπου 90% των ασθενών με NAFLD έχει τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ στο 1/3 των ασθενών αναγνωρίζεται το πλήρες φάσμα του συνδρόμου. Έτσι, σήμερα η NAFLD θεωρείται ότι αποτελεί την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Η στεάτωση ή λιπώδης διήθηση του ήπατος χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λιπιδίων, ειδικότερα τριγλυκεριδίων, στα ηπατοκύτταρα.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε κατάσταση νηστείας στο λιπώδη ιστό ενεργοποιείται η λιποπρωτεϊνική κινάση, η οποία υδρολύει τα αποθηκευμένα τριγλυκερίδια και με τα παραγόμενα ελεύθερα λιπαρά οξέα προσφέρει ενέργεια στον οργανισμό.

Μεταγευματικά η εκκρινόμενη ινσουλίνη αναστέλλει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, αφού η απαιτούμενη ενέργεια προκύπτει από το μεταβολισμό των υδατανθράκων.

Σε παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη η δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης δεν αναστέλλεται, η λιπόλυση δεν καταστέλλεται επαρκώς, με συνέπεια τη συνεχώς αυξημένη παραγωγή και την αυξημένη κυκλοφορία λιπαρών

οξέων, τα οποία μέσω της πυλαίας φθάνουν στο ήπαρ, αποτελώντας τον πρωταρχικό μηχανισμό της δημιουργίας στεάτωσης στα ηπατοκύτταρα.

Οι Day και James πρότειναν το 1998 την υπόθεση των δύο πληγμάτων για την ερμηνεία αφενός της απλής στεάτωσης του ήπατος και αφετέρου της εξέλιξης σε φλεγμονή, ίνωση και κίρρωση.

Για το «πρώτο πλήγμα», λοιπόν, πρωταρχική διαταραχή είναι η συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα από αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων, είτε από την κυκλοφορία είτε από *de novo* σύνθεση, σε συνδυασμό με μειωμένο μεταβολισμό τους, μέσω β-οξειδωσης ή αποβολής τους με τη μορφή VLDL.

Στο φυσιολογικό ηπατοκύτταρο τα εισερχόμενα ελεύθερα χολικά οξέα ή τα *de novo* παραγόμενα στο ηπατοκύτταρο είτε υφίστανται εστεροποίηση που οδηγεί σε παραγωγή τριγλυκεριδίων, μέρος των οποίων εξέρχεται από το ηπατοκύτταρο ως πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), είτε οξειδώνονται κυρίως στα μιτοχόνδρια. Σε ασθενείς με NAFLD τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων, κυρίως ως τριγλυκερίδια, μέσα στο ηπατοκύτταρο είναι αποτέλεσμα διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των ενζυμικών συστημάτων που προάγουν την πρόσληψη και σύνθεση λιπαρών οξέων και εκείνων που προάγουν την οξείδωση και την έξοδό τους.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί στη συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα μέσω δύο κυρίως μηχανισμών:

**α)** Της λιπόλυσης, που αυξάνει την ποσότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία (ιδιαίτερα στην πυλαία, από τον κοιλιακό λιπώδη ιστό).

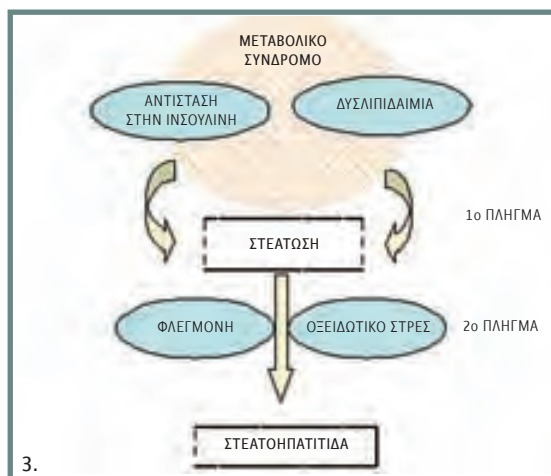
**β)** Της δημιουργούμενης υπερινσουλιναϊμίας.

Η αυξημένη πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί σε υπερφόρτωση της μιτοχondριακής β-οξειδωσης, με συνέπεια τη συσσώρευση λιπαρών οξέων στο ηπατοκύτταρο.

Από την άλλη πλευρά, η υπερινσουλιναϊμία που παράγεται λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη αυξάνει τη σύνθεση λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα, αυξάνοντας τη γλυκόλυση, και ευνοεί τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα επειδή ελαττώνει την ηπατική παραγωγή απολιποπρωτεΐνης Β-100.

Οι παραπάνω αναφερθέντες μηχανισμοί επιφέρουν το «πρώτο πλήγμα», με συνέπεια τη στεάτωση.

Για τη δημιουργία στεατοηπατίτιδας απαιτείται και «δεύτερο πλήγμα», που προέρχεται από τα παρακάτω: τα



Εικ. 3. Παθογενετικός μηχανισμός.

συσσωρευμένα εντός του ηπατοκυττάρου ελεύθερα λιπαρά οξέα αποτελούν υπόστρωμα αλλά και επαγωγέα των μικροσωματικών λιποξυγενασών κυτοχρώματος P-450 E1 και 4 A, το επίπεδο των οποίων αυξάνεται στο ήπαρ ασθενών με στεατοηπατίτιδα και πιθανότατα συντελούν στην υπερπαραγωγή ηπατοτοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ικανών να οδηγήσουν σε υπεροξείδωση των λιπιδίων της ηπατοκυτταρικής μεμβράνης.

Επιπλέον, στροφή προς τη β-οξείδωση των ελεύθερων χολικών οξέων, επί προϋπάρχουσας μειονεκτικότητας στη μιτοχondριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αυξημένων ποσοτήτων τοξικών ελεύθερων ριζών, την ηπατοκυτταρική βλάβη και την ίνωση.

Εφόσον με τους παραπάνω μηχανισμούς έχει εγκατασταθεί ηπατική στεάτωση, άλλοι παράγοντες, όπως η υπεροξείδωση των λιπιδίων, η δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου, τα άφθονα λιπαρά οξέα και το οξειδωτικό stress, επιφέρουν «δεύτερο πλήγμα» που οδηγεί σε φλεγμονή, νέκρωση και ίνωση (στεατοηπατίτιδα - NASH).

Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι, πέραν της παρουσίας αντίστασης στην ινσουλίνη, η ανάπτυξη σοβαρής ηπατοκυτταρικής βλάβης στην NAFLD απαιτεί την ύπαρξη και άλλων παραγόντων που συντελούν στη δημιουργία οξειδωτικού stress.

Τέτοιοι παράγοντες είναι:

1. Η μεγάλη ελάττωση των αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως της γλουταθειόνης, της βιταμίνης E, της βιταμίνης C, από την υπεροξείδωση του λίπους και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, η οποία καθιστά το ήπαρ ιδιαίτερα ευαίσθητο στην οξειδωτική βλάβη.
2. Αυξημένος σίδηρος στο ήπαρ φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης, ο μηχανισμός δράσης του όμως παραμένει άγνωστος.
3. Η λεπτίνη είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται κυρίως στο λιπώδη ιστό, αποτελεί προφλεγμονώδη κυτταροκίνη

και ενεργοποιεί τα αστεροειδή κύτταρα προάγοντας την ίνωση.

**4.** Η αδιπονεκτίνη, άλλη μία λιποκίνη, είναι ηπατοπροστατευτική ορμόνη με αντιφλεγμονώδη δράση που βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά ελαττώνεται στην παχυσαρκία.

**5.** Η ανάπτυξη βακτηριδίων στο έντερο ευνοεί την ηπατοκυτταρική βλάβη μέσω είτε υπερπαραγωγής ακεταλδεύδης είτε ενδοτοξινών που εισέρχονται στην ηπατική κυκλοφορία.

**6.** Σημαντικό ρόλο στη δημιουργία φλεγμονής και ίνωσης παίζει ο TNF-α.

### Θεραπεία

Το θεραπευτικό οπλοστάσιο για την αντιμετώπιση της NAFLD συνεχώς εμπλουτίζεται, χωρίς βέβαια να υπάρχει ακόμα αποτελεσματική θεραπεία για τους κύριους στόχους, δηλαδή τη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη μείωση του φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος, οπότε να προληφθεί ή να καθυστερήσει η ανάπτυξη στεατοηπατίτιδας.

Υπό τις συνθήκες απουσίας ειδικής θεραπείας, η προσπάθεια εστιάζεται στην αντιμετώπιση των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία, όπως αναφέρθηκε, θεωρείται ότι διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη δημιουργία της NAFLD και ιδιαίτερα της NASH, της μορφής που κυρίως απαιτεί θεραπεία, είναι ένας σημαντικός στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η προσέγγισή του είναι δυνατή με τρεις τρόπους: απώλεια βάρους, χειρουργική παρέμβαση και φαρμακευτικές ουσίες.

Προτείνεται απώλεια βάρους 10% ως αρχικός στόχος, εάν το BMI είναι μεγαλύτερο από 25 Kg/m<sup>2</sup>. Η απώλεια δεν πρέπει να είναι ταχεία (όχι περισσότερο από 1 Kg την εβδομάδα, γιατί μπορεί έτσι να προκληθεί επιδείνωση της στεατοηπατίτιδας από την απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας ελεύθερων χολικών οξέων από το λιπώδη ιστό). Προτείνεται δίαιτα φτωχή σε υδατάνθρακες και κεκορεσμένα λίπη, πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, σε συνδυασμό με μέτριας έντασης αερόβια άσκηση (30 - 40 λεπτά, 5 - 7 φορές εβδομαδιαίως).

Η μεταβολομική χειρουργική είναι μια καλή επιλογή για άτομα με κακοήγη παχυσαρκία.

Ουσίες που τροποποιούν την ευαισθησία στην ινσου-

λίνη αξιολογούνται εντατικά τα τελευταία χρόνια όσον αφορά στην ασφάλειά τους και στην ικανότητά τους να προκαλούν ιστολογική βελτίωση (δηλαδή βελτίωση της φλεγμονής και της ίνωσης).

Μια ομάδα τέτοιων ουσιών είναι οι θειαζολιδινεδιόνες. Είναι αγωνιστές του peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) και βελτιώνουν σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ διαθέτουν επίσης αντιφλεγμονώδη και αντινωτική δράση. Η τρογλιταζόνη ήταν το πρώτο σκεύασμα που δοκιμάστηκε, αλλά αποσύρθηκε λόγω σοβαρής ηπατοτοξικότητας. Οι δεύτερης γενιάς θειαζολιδινεδιόνες, δηλαδή η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη, έχουν δοκιμασθεί σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η πιογλιταζόνη χορηγούμενη σε δόση 30 mg ημερησίως για 48 εβδομάδες πέτυχε σημαντική μείωση των τρανσαμινασών, με επίτευξη φυσιολογικών τιμών στο 72% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Η ιστολογική εξέταση του ήπατος έδειξε σημαντική μείωση της στεάτωσης, της ηπατοκυτταρικής βλάβης, της φλεγμονής και της ίνωσης.

Η μετφορμίνη δρα μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και αυξάνοντας την πρόσληψή της από τους σκελετικούς μύς. Αυξάνει την οξειδωση των λιπαρών οξέων και καταστέλλει τη λιπογένεση. Επίσης, μειώνει την υπερινσουλιναίμια και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας. Μικρές μελέτες έχουν δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα της μετφορμίνης, απαιτούνται όμως μεγαλύτερες πριν θεωρηθεί αποδεκτή θεραπεία της NASH.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα φάρμακα που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι υποσχόμενα στην αντιμετώπιση των ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Ξεκάθαρα, όμως, χρειάζονται περισσότερες προοπτικές, συγκριτικές μελέτες με ικανό αριθμό ασθενών και μακροχρόνια παρακολούθηση για να τεκμηριωθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των φαρμάκων.

Τονίσθηκε ιδιαίτερα η σημασία του οξειδωτικού stress για τη δημιουργία της NASH. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της βιταμίνης E προκύπτουν από την ευκολία να χορηγεί υδρογόνο που αδρανοποιεί τις ελεύθερες ρίζες και προλαβαίνει την υπεροξειδωση του λίπους. Η θεραπευτική αξία της βιταμίνης E δοκιμάζεται σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη.

Η βεταΐνη, ένας μεταβολίτης της χολίνης, δοκιμάζεται προς την ίδια κατεύθυνση. Επίσης, δοκιμάζεται η πεντοξυ-

φιλλίνη, η οποία αναστέλλει τη δράση του TNF-α.

Από όλα τα φάρμακα που μελετώνται για τη θεραπεία της NAFLD, περισσότερο αποδεκτό φαίνεται να είναι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA), ένας κυτταροπροστατευτικός παράγοντας ο οποίος ασκεί τη δράση του μέσω της προστασίας και πρόληψης των βλαβών στις μεμβράνες. Το UDCA χορηγείται ήδη ως θεραπεία εκλογής σε άλλες

χρόνιες ηπατοπάθειες, με πολύ καλά αποτελέσματα και χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες.

Με βάση όσα αναφέρθηκαν, οι οδηγίες σήμερα προς τους ασθενείς με NAFLD θα πρέπει να εστιάζονται κυρίως σε αλλαγή του τρόπου ζωής (δίαιτα, άσκηση), ενώ η χορήγηση φαρμάκων χρειάζεται να γίνεται με προσοχή και υπό συνεχή παρακολούθηση.

### Abstract

**Tsantoulas D, Chrisanthopoulou E. Non Alcoholic Fatty Liver Disease. Iatrika Analekta 2010, 3:280-284**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is nowadays one of the most prevalent liver diseases. It covers a wide spectrum of liver pathology from simple steatosis, through the necroinflammatory disorder of non alcoholic steatohepatitis (NASH) to cirrhosis and possibly to hepatocellular carcinoma. NAFLD is strongly associated with obesity and insulin resistance. It is often detected in asymptomatic persons and when symptoms occur they are non-specific. Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of NASH and body weight reduction is the most important measure concerning the therapy.

### Βιβλιογραφία

1. American Gastroenterological Association. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Gastroenterology 2002; 123:1.702 - 1.704.
2. Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med 2002; 346:1.221.
3. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. *The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. Hepatology 2007 Apr; 45:846 - 854.
4. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. *Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Nov; 7:1.224 - 1.229.
5. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. Hepatology 2003; 37:917 - 923.
6. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. *Metformin in non-alcoholic steatohepatitis*. Lancet 2001; 358:893 - 894.
7. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. *A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology 2004; 39:188 - 196.
8. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F. *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology 2001; 120:1.183 - 1.192.
9. Sanyal AJ. *Review article: non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C - risk factors and clinical implications*. Aliment Pharmacol. Ther. 2005; 22(Suppl. 2):48 - 51.
10. Schwenzler NF, Springer F, Schraml C, et al. *Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance*. J Hepatol. 2009; 51:433 - 445. Epub 2009 Jun 11.
11. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. *The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis*. Gut 2001; 48:206 - 211.
12. Winn J, Poordad F. *Review article: Diagnosis and treatment of non alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol. Ther. 2008; 28:503 - 522.
13. Younossi ZM. *Review article: Current management of non alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol. Ther. 2008 28:2 - 12.



## Άπνοια στον ύπνο και καρδιαγγειακά νοσήματα

Ελένη Πιπίνι, Πνευμονολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
Αικατερίνη Οικονόμου, Πνευμονολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
Δημήτριος Κυρούσης, Πνευμονολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
elenitpipini@yahoo.gr

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο αναγνωρίζονται ως ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, του οποίου η συχνότητα συνεχώς αυξάνεται λόγω αφενός της ολοένα αυξανόμενης επίπτωσης της παχυσαρκίας και αφετέρου της πιο συχνής αναζήτησης του προβλήματος.

Παράλληλα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες από το 1900 έως σήμερα συνεχώς, με εξαίρεση το 1918 όπου υπήρξε επιδημία της γρίπης. Το 1/3 των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα προκύπτει πρώιμα. Διάφορες στρατηγικές πρόληψης έχουν βοηθήσει στον περιορισμό του κινδύνου, παρ' όλα αυτά παραμένουν σοβαρό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και η κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών που τα προκαλούν θεωρείται υψίστης σημασίας. Η αναγνώριση της συσχέτισης μεταξύ των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι μία νέα προσέγγιση του προβλήματος, που έχει χαρακτηριστεί πρόκληση για τη δημόσια υγεία.

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (Obstructing Sleep Apnoea - OSA) είναι η πιο συχνή από τις διαταραχές της αναπνοής. Αποτελεί σοβαρό πρόβλημα ιδίως για τις χώρες της Ευρώπης, της Β. Αμερικής και της Ασίας, λόγω της υψηλής της επίπτωσης. Εκτιμάται ότι το 6% των ενηλίκων πάσχει από αποφρακτική άπνοια, με το 75% αυτών να παραμένει αδιάγνωστο. Επιδημιολογικά δεδομένα σε πληθυσμό της Β. Αμερικής δείχνουν ότι το 20% περίπου του ενήλικου πληθυσμού πάσχει τουλάχιστον από ήπιο σύνδρομο, με δείκτη απνοιών υποπνοιών (Arnea Hyrorpnea Index: AHI) >5 επεισόδια/ώρα, ενώ το 7% περίπου των ενηλίκων πάσχει από μέτριο έως

σοβαρό σύνδρομο (AHI >15 επεισόδια/ώρα). Το σύνδρομο παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό.

Μελέτη στους Έλληνες, και συγκεκριμένα σε 50 οδηγούς σιδηροδρόμων, έδειξε: μέση τιμή AHI  $11 \pm 14$  επεισόδια/ώρα. Ανάλογα με την τιμή του AHI, κατετάγησαν σε τρεις κατηγορίες: Ομάδα πρώτη: φυσιολογική αναπνοή στον ύπνο (n = 19, AHI <5 επεισόδια/ώρα). Ομάδα δεύτερη: ήπιο OSA (n = 20, AHI 5,1 - 15 επεισόδια/ώρα). Ομάδα τρίτη: μέτριο - σοβαρό OSA (n = 11, AHI >15 επεισόδια/ώρα).

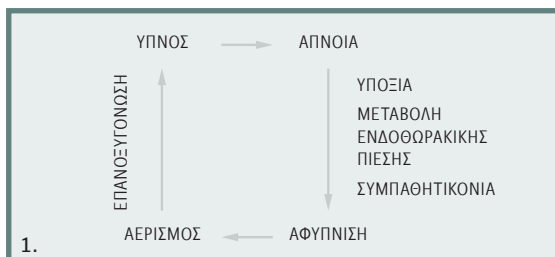
Στο πλαίσιο διερεύνησης του μεγάλου αυτού προβλήματος έχουν γίνει πολλές μακρόχρονες επιδημιολογικές μελέτες, όπως η Wisconsin Sleep Cohort και η Busselton Health Study. Έχει αποδειχτεί ότι η σοβαρή αποφρακτική άπνοια συνδυάζεται με τριπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία και με υψηλότερο κίνδυνο από καρδιαγγειακά νοσήματα σε διάρκεια παρακολούθησης 18 ετών. Αποτελεί, επίσης, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης νοσημάτων όπως η υπέρταση, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι αρρυθμίες και τα στεφανιαία επεισόδια.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των απνοιών είναι ένας νέος παράγοντας που προσφέρει μια ευκαιρία για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στον Πίνακα 1 περιγράφονται οι συνθετέστεροι όροι που αφορούν στις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και δίνονται οι ορισμοί τους.

### Η συμπεριφορά του καρδιαγγειακού συστήματος σε φυσιολογικό ύπνο και στον ύπνο με αποφρακτικές άπνοιες.

Στη φάση Non REM του φυσιολογικού ύπνου, η οποία αποτελεί το 75% έως 85% της συνολικής διάρκειας του ύπνου, ο τόνος του παρασυμπαθητικού συστήματος αυξάνεται, με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της καρδιακής παροχής. Η περίοδος αυτή είναι πολύ σημαντική για την καρδιαγγειακή σταθερότητα. Αντίθετα, στη φάση REM του ύπνου μειώνεται ο τόνος του παρασυμπαθητικού και αυξάνεται ο τόνος του συμπαθητικού, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού σε επίπεδα ανάλογα αυτών



Εικ. 1. Σχηματική αναπαράσταση του κύκλου ύπνου, απόφραξης αεραγωγού, αφύπνισης και ανάκτησης του αερισμού, που χαρακτηρίζει την αποφρακτική άπνοια.

Πίνακας 1		Ορολογία και ορισμοί
ΟΡΟΣ	ΟΡΙΣΜΟΣ	
Άπνοια	Διακοπή της ροής αέρα για περισσότερα από 10 sec.	
Υπόπνοια	Μείωση της ροής αέρα κάτω από το 50% του φυσιολογικού, συνήθως με συνοδό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο $\geq 4\%$ ή/και αφύπνιση διάρκειας μεγαλύτερης από 10 sec.	
Αποφρακτική άπνοια (υπόπνοια) κατά τον ύπνο	Άπνοια (ή υπόπνοια) που οφείλεται σε πλήρη (ή μερική, αντίστοιχα) σύμπτωση του φάρυγγα κατά τον ύπνο.	
Κεντρική άπνοια (υπόπνοια) κατά τον ύπνο	Άπνοια (ή υπόπνοια) που οφείλεται σε πλήρη (ή μερική) απουσία κεντρικής αναπνευστικής ώσης προς τους αναπνευστικούς μύς κατά τον ύπνο.	
Δείκτης απνοιών - υποπνοιών (AHI)	Αριθμός απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Αποτελεί μέτρο της βαρύτητας του συνδρόμου απνοιών κατά τον ύπνο.	
Αποκορεσμός	Μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, συνήθως στο πλαίσιο άπνοιας ή υπόπνοιας.	
Σύνδρομο απνοιών - υποπνοιών κατά τον ύπνο (SAHS)	Η παρουσία περισσότερων των 5 απνοιών - υποπνοιών ανά ώρα ύπνου, που σχετίζεται με ανάλογη συμπτωματολογία (ροχαλιπτό, νυκτερινό αίσθημα δύσπνοιας - πνιγμονής, πρωινή κεφαλαλγία, υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας κ.λπ.).	
Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (polysomnography)	Σύγχρονη ηλεκτροφυσιολογική καταγραφή της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής, ηλεκτροοφθαλμογραφικής, ηλεκτρομυογραφικής, ηλεκτροκαρδιογραφικής και αναπνευστικής δραστηριότητας, προκειμένου να ανιχνευτούν διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο.	
Αφύπνιση (arousal)	Παροδική διακοπή του ύπνου, διάρκειας $< 10$ sec.	
Αναπνοή Cheyne-Stokes (CSR).	Η αναπνοή τύπου Cheyne-Stokes είναι μια μορφή διαταραχής της αναπνοής, η οποία χαρακτηρίζεται από επεισόδια κεντρικών απνοιών - υποπνοιών, που εναλλάσσονται με υπέρπνοιες, κατά τα οποία παρατηρείται η χαρακτηριστική διαδοχική αυξομείωση (crescendo - decrescendo) του αναπνεόμενου όγκου. Παρατηρείται τυπικά σε καρδιακή ανεπάρκεια και σε μεγάλο υψόμετρο.	

της εγρήγορης.

Οι ασθενείς με άπνοια παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενους κύκλους επεισοδίων ύπνου, απόφραξης αεραγωγού, αφύπνισης και ανάκτησης του αερισμού. Η κυκλική αυτή επαναλαμβανόμενη διαδικασία οδηγεί σε κυκλική υποξυγοναιμία ποικίλης διάρκειας και βαρύτητας, σε μεγαλύτερη αναπνευστική προσπάθεια έναντι ενός αποφραγμένου αεραγωγού και σε αύξηση της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης (εικόνα 1). Τα επαναλαμβανόμενα αυτά επεισόδια οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού σε βάρος του παρασυμπαθητικού και σε μείωση του συνολικού χρόνου του ύπνου.

Ποικίλοι μηχανισμοί εξηγούν τη συσχέτιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την άπνοια στον ύπνο, όπως η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού, το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή, η διαταραχή του μεταβολισμού και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Η άπνοια στον ύπνο έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου, με καρδιακή ανεπάρκεια και με διαταραχές του ρυθμού. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκύπτουν κατά κύριο λόγο τη νύχτα σε ασθενείς με άπνοια, ενώ σε ανθρώπους που δεν κάνουν άπνοια αιφνίδιος θάνατος προκύπτει συνήθως τις πρωινές ώρες.

### Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συσχετίζουν το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οι άπνοιας προκαλούν υποξυγοναιμία και κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα που επηρεάζουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα και την αιμοδυναμική απόκριση στον ύπνο. Η χρόνια

παραμονή της νυκτερινής αυτής κατάστασης οδηγεί σε χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα. Παράλληλα, η οξεία υποξυγοναιμία μπορεί να πυροδοτήσει οξεία νυκτερινά καρδιαγγειακά επεισόδια.

### Δραστηριότητα του συμπαθητικού και καρδιαγγειακές μεταβολές

Τα επεισόδια άπνοιας συνοδεύονται από ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Η δραστηριότητα αυτή του συμπαθητικού παραμένει και κατά τη διάρκεια της ημέρας, ακόμα και υπό φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού επηρεάζει τόσο τον τόνο των περιφερικών αγγείων όσο και τον καρδιακό ρυθμό.

### Φλεγμονή

Το υποξυγοναιμικό stress οδηγεί στην ενεργοποίηση παθοφυσιολογικών μηχανισμών συστηματικής φλεγμονής. Οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια έχουν αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών του πλάσματος, αμυλοειδούς A και C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Επίσης, παρουσιάζουν αυξημένη λευκοκυτταρική δραστηριότητα.

### Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Το αυξημένο οξειδωτικό stress και η συστηματική φλεγμονή, μαζί με τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) καθώς και την κυτταρική απόπτωση, οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

### Μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης

Οι αποφρακτικές άπνοιας λόγω της σύγκλισης του φάρυγγα



Εικ. 2. Σχηματική παράσταση των επιπτώσεων της αποφρακτικής άπνοιας, που συνδέονται με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, συσχετίζοντας έτσι την άπνοια με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

χαρακτηρίζονται από έντονη αναπνευστική προσπάθεια, η οποία προκαλεί μεγάλη μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης. Έτσι, οδηγεί σε αύξηση της διατονωματικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (διαφορά μεταξύ ενδοκαρδιακής πίεσης και ενδοθωρακικής πίεσης) και, κατά συνέπεια, του μεταφορτίου. Παράλληλα, προκαλείται αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, με συνακόλουθη διάταση της δεξιάς κοιλίας και μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά. Η μείωση του προφορτίου, σε συνδυασμό με την αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, οδηγεί σε μείωση του όγκου παλμού.

Στην εικόνα 2 περιγράφονται σχηματικά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συσχετίζουν την αποφρακτική άπνοια με τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

### Καρδιαγγειακά νοσήματα που σχετίζονται με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο.

#### Αρτηριακή υπέρταση

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία αποδεικνύεται ότι η άπνοια στον ύπνο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης. Η άπνοια στον ύπνο συχνά υποδιαγιγνώσκεται στους υπέρτασικούς ασθενείς. Στη μελέτη Wisconsin η μέτρια και σοβαρή άπνοια (AHI >1.5/h) συσχετιζόταν με 3 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης. Οι ασθενείς με άπνοια χάνουν το σχετιζόμενο με τον ύπνο φαινόμενο της πτώσης της αρτηριακής πίεσης (non dippers). Αυτό είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Η διαλείπουσα υποξυγοναιμία διεγείρει χημειούποδοχείς, ενεργοποιεί τον τόνο του συμπαθητικού και το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης και οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η επίπτωση της υπέρτασης στους ασθενείς με άπνοια φτάνει το 50%. Επίσης, σε υπέρτασικούς ασθενείς ανευρίσκεται άπνοια σε ποσοστό 30%.

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έχει πλέον αναγνωριστεί ως ανεξάρτητο αίτιο υπέρτασης από εθνικές και διεθνείς επιστημονικές εταιρείες.

Η θεραπεία των απνοιών μπορεί να οδηγήσει σε έλεγχο της

αρτηριακής πίεσης, ιδίως σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, δηλαδή σε ασθενείς με ΑΠ >140/90 mm Hg, ενώ είναι υπό αγωγή με συνδυασμό τριών ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε πλήρη δοσολογία.

#### Πνευμονική υπέρταση

Πνευμονική υπέρταση ανευρίσκεται σε ποσοστό 17% έως 53% των ασθενών με αποφρακτική άπνοια. Οι μεγάλες αποκλίσεις στα ποσοστά οφείλονται σε μεθοδολογικά προβλήματα στις διάφορες μελέτες. Παρότι στους ασθενείς αυτούς καταγράφονται συχνά επεισόδια αύξησης της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία κατά τη διάρκεια του ύπνου, η πνευμονική υπέρταση είναι κατά πολύ ηπιότερη της πρωτοπαθούς. Οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια και πνευμονική υπέρταση έχουν γενικώς υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI), αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, παρεγχυματική πνευμονοπάθεια καθώς και βαθύτερους νυκτερινούς αποκορεσμούς. Ο αγγειόσπασμος λόγω της υποξυγοναιμίας και η κατά συνέπεια μόνιμη διαταραχή της αρχιτεκτονικής (remodeling) που προκαλεί περιγράφονται ως οι μηχανισμοί πρόκλησης της πνευμονικής υπέρτασης.

Η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και ο σπασμός του πνευμονικού αγγειακού δικτύου στην υποξυγοναιμία φαίνεται ότι μειώνονται με την εφαρμογή της συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP).

#### Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Επίσης, η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο φαίνεται πως συσχετίζεται με τις άπνοιας.

Η χρόνια διαλείπουσα υποξυγοναιμία οδηγεί σε αρτηριοσκλήρυνση, παρουσία δίαιτας υψηλής σε χοληστερόλη. Σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια χωρίς συννοσηρότητες παρατηρούνται πρώιμα σημεία αρτηριοσκλήρυνσης. Μάλιστα, φαίνεται να συσχετίζεται ισχυρά ο όγκος της αθηρωματικής πλάκας, όπως μετράται στο ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα,

### Βασικά σημεία

Η συχνότητα των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο θα συνεχίσει να αυξάνεται τα επόμενα χρόνια παράλληλα με την αύξηση της παχυσαρκίας.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου επί δεκαετίες για τις ανεπτυγμένες κοινωνίες και καταβάλλονται συνεχώς προσπάθειες για τον περιορισμό τους.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα συσχετίζονται με την άπνοια στον ύπνο με ποικίλους μηχανισμούς. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού, το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή, η διαταραχή του μεταβολισμού και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι ορισμένοι από αυτούς.

Η αρτηριακή υπέρταση, η πνευμονική υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και οι καρδιακές αρρυθμίες συσχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο.

Η θεραπευτική προσέγγιση της αποφρακτικής άπνοιας με εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς με συσκευή CPAP φαίνεται ότι αποτρέπει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και η αποτελεσματικότητά της στη μείωση της θνησιμότητας παραμένει αντικείμενο μελέτης.

Η καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίζεται τόσο με την αποφρακτική άπνοια όσο και με κεντρικές άπνοιες, δηλαδή με αναπνοή τύπου Cheyne-Stokes. Η εφαρμογή CPAP στην περίπτωση αυτή βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία και την ικανότητα άσκησης του ασθενούς.

Το ενδεχόμενο διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο θα πρέπει να διερευνάται σε κάθε περίπτωση αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως η ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση, η διαταραχή του καρδιακού ρυθμού στον ύπνο και η καρδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να διενεργούνται ειδικές διαγνωστικές μελέτες.

με τη βαρύτητα της άπνοιας, δηλαδή τον αριθμό των ανοιών ανά ώρα.

Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αθηρογένεση περιλαμβάνουν τη συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, την υπεροξειδωση των λιπιδίων, τη δυσλειτουργία των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Κατ' αναλογία, τα οξέα φαινόμενα της αποφρακτικής άπνοιας μπορεί να πυροδοτήσουν τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, με αποτέλεσμα την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Στα οξέα φαινόμενα περιλαμβάνονται η διαλειπούσα υποξυγοναιμία, η οξέωση, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του περιφερικού αγγειόσπασμου, σε συνδυασμό με τις ταυτόχρονες μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης και των διατοίχωματικών καρδιακών πιέσεων.

Έχουν περιγραφεί επεισόδια νυχτερινής στηθάγχης και πτώσης του ST σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια, τα οποία μάλιστα μειώνονται μετά την εφαρμογή θεραπείας με CPAP.

Υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις ότι οι ώρες μέσα στο 24ωρο που συμβαίνουν στεφανιαία επεισόδια σε πάσχοντες από αποφρακτική άπνοια διαφέρουν από αυτές του γενικού πληθυσμού. Ενώ στο γενικό πληθυσμό τα στεφανιαία επεισόδια συμβαίνουν τις πρωινές ώρες 06:00 - 10:00, σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια συμβαίνουν κατά κανόνα το βράδυ, 22:00 - 06:00. Η παρατήρηση αυτή παραπέμπει και στην αυξημένη πιθανότητα αιφνίδιου θανάτου στον ύπνο, που παρουσιάζεται σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια.

Η θεραπεία των ανοιών μειώνει την πιθανότητα νέου ισχαιμικού επεισοδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και αποφρακτική άπνοια.

### Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια έχουν συσχετιστεί με την αποφρακτική άπνοια, ενώ παράλληλα οι ασθενείς με ΑΕΕ έχουν σε

μεγάλη συχνότητα άπνοιες. Άλλωστε, οι ασθενείς σε κίνδυνο για ΑΕΕ και σε κίνδυνο για αποφρακτική άπνοια μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά.

Οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, η μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, οι μεταβολές στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η επιτάχυνση της αθηρογένεσης είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που ενέχονται στην πυροδότηση ΑΕΕ σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια.

Οι άπνοιες που εμφανίζονται σε ασθενείς ύστερα από ΑΕΕ συνδυάζονται με μειωμένη κινητοποίηση, με γνωσιακές διαταραχές καθώς και με κίνδυνο νέου ΑΕΕ και θανάτου. Σημαντική συσχέτιση εμφανίζεται μεταξύ του AHI και του βαθμού μεταβολικών διαταραχών που αφορούν στη λευκή εγκεφαλική ουσία. Οι μεταβολές αυτές πιθανόν να σχετίζονται με γνωσιακές και νευροφυσιολογικές δυσλειτουργίες σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια.

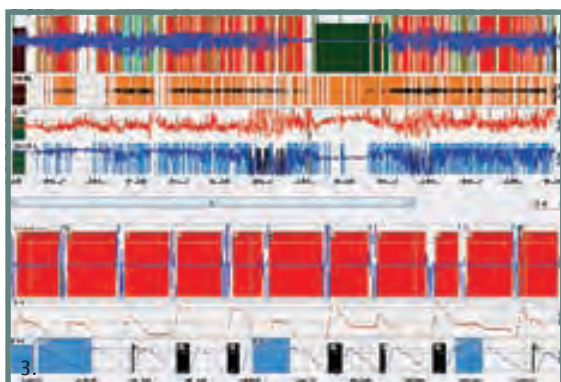
Η μετά το ΑΕΕ αποκατάσταση βελτιώνεται με τη θεραπεία των ανοιών με CPAP, αν και δεν είναι ευχερής η χορήγηση της θεραπείας σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών.

Στη μελέτη Sleep Health Cohort η επίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 1,4 φορά μεγαλύτερη σε ασθενείς με άπνοιες. Παρ' όλα αυτά, ακόμη παραμένει να αποδειχτεί η ενοχή της αποφρακτικής άπνοιας ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ.

### Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού

Η αποφρακτική άπνοια συνδυάζεται με διαφόρους τύπους καρδιακών αρρυθμιών. Η επίπτωση και η πολυπλοκότητά τους αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου. Στην εικόνα 3 φαίνεται η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού σε σχέση με επεισόδιο άπνοιας και αποκορεσμού.

Επεισόδια βραδυαρρυθμίας συνδυάζονται με τις αποφρακτικές άπνοιες.



Εικ. 3. Νυχτερινή καταγραφή της αναπνοής, του ροχαλητού, του καρδιακού ρυθμού και του οξυαιμοσφαιρινικού κορεσμού σε ασθενή με μεγάλης βαρύτητας αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Στην άνω ζώνη εμφανίζεται η καταγραφή σε όλη τη διάρκεια της νύχτας και στην κάτω λεπτομερή ανάλυση διάρκειας 10 λεπτών. Είναι χαρακτηριστική η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού (κόκκινη γραμμή), σε συνάρτηση με τον οξυαιμοσφαιρινικό κορεσμό (μπλε γραμμή) και τα επεισόδια άπνοιών, τα οποία σημειώνονται με κόκκινη διαγράμμιση.

Συχνά παρατηρούνται διάφορες μορφές κολποκοιλιακού αποκλεισμού, χωρίς να υπάρχει παθολογικό υπόστρωμα στο σύστημα καρδιακής αγωγιμότητας. Η θεραπεία των άπνοιών εξαλείφει αυτές τις αρρυθμίες.

Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνή σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια. Οι μηχανισμοί που προδιαθέτουν στη δημιουργία της είναι η υποξυγοναιμία, οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, οι μεταβολές στις διατοικωματικές πιέσεις της καρδιάς και η συστηματική φλεγμονή. Σε εργασίες περιγράφονται επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής σε νεότερους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια. Επίσης, ύστερα από ανάταξη υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής, αν το σύνδρομο των άπνοιών παραμείνει χωρίς θεραπεία.

Περιγράφονται, επίσης, κοιλιακές αρρυθμίες που ποικίλλουν από καλοήθεις πρόωρες κοιλιακές συστολές (παρατηρούνται στα 2/3 των ασθενών με αποφρακτική άπνοια) μέχρι μοιραία κοιλιακή ταχυκαρδία.

Στη Sleep Heart Health Study αναφέρεται συσχετισμός των άπνοιών με νυχτερινές έκτοπες κοιλιακές συστολές.

Οι νυχτερινές αρρυθμίες κατά κανόνα υποχωρούν μετά την εφαρμογή θεραπείας των άπνοιών με CPAP.

### Καρδιακή ανεπάρκεια και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, εκτός του ότι συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, μπορεί να είναι και αποτέλεσμά της.

Η συχνότητα εμφάνισής τους είναι πολύ υψηλή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της ή τον τύπο της (συστολική ή διαστολική).

Σε μελέτες αναφέρεται ότι το 41% έως 75% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε σταθερή κατάσταση, που λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, πάσχει από διαταραχή της α-

νανοής στον ύπνο. Το 31% αυτών πάσχει από αποφρακτική άπνοια, ενώ στο 30% οι άπνοιες είναι κεντρικές.

Ο συσχετισμός αποφρακτικής άπνοιας και καρδιακής ανεπάρκειας ενισχύεται από την παρατήρηση ότι τόσο η συστολική όσο και η διαστολική λειτουργία βελτιώνονται έπειτα από επαρκή θεραπεία των άπνοιών. Η θεραπεία με CPAP φαίνεται πως βελτιώνει το κλάσμα εξώθησης. Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες ώστε να αποδειχτεί ότι η θεραπεία της αποφρακτικής άπνοιας μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα αποφρακτικά επεισόδια στον αεραγωγό, που μπορεί να συμβούν εκατοντάδες φορές στη διάρκεια μιας νύχτας και προκαλούν απότομη αύξηση της διατοικωματικής πίεσης στην αριστερή κοιλία, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ισχαιμίας του μυοκαρδίου, δυσλειτουργίας στη συστολή και διάταση της κοιλίας. Η συμπαθητικοτονία και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, επίσης, επιδεινώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει αποφρακτική άπνοια.

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί ακόμα να επιδεινώσει τις άπνοιες λόγω της δημιουργίας οιδήματος στα μαλακά μόρια του τραχήλου. Μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και της φλεβικής συμφόρησης, ως αποτέλεσμα θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, εμμέσως βελτιώνει και τυχόν συνυπάρχουσες άπνοιες.

Η κεντρική άπνοια στον ύπνο είναι μια σπάνια κατάσταση στο γενικό πληθυσμό. Στους ασθενείς όμως με καρδιακή ανεπάρκεια, με κλάσμα εξώθησης λιγότερο από 40%, κεντρική άπνοια στον ύπνο παρατηρείται σε ποσοστό 30% έως 55%. Σε αντίθεση με την αποφρακτική άπνοια, η κεντρική άπνοια που εκδηλώνεται ως αναπνοή τύπου Cheyne-Stokes θεωρείται συνέπεια της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο τύπος αυτός της αναπνοής χαρακτηρίζεται από κυκλικά επεισόδια μείωσης του αερισμού, που οδηγούν σε παύση της αναπνοής (άπνοια), η οποία ακολουθείται από αύξηση του αερισμού και ούτω καθ' εξής.

Η θεραπεία των κεντρικών άπνοιών και της αναπνοής τύπου Cheyne-Stokes σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται πως βελτιώνει τις παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας, όπως το κλάσμα εξώθησης και την ανοχή στην κόπωση. Η αποτελεσματικότητα από την εφαρμογή της θεραπείας με CPAP στην επιβίωση είναι αντικείμενο μελέτης.

Πρόσφατα έχει εξελιχτεί ο προσαρμοζόμενος υποβοηθούμενος αερισμός (Adaptive Servoventilation ASV), ένα σύστημα υποβοήθησης της αναπνοής στον ύπνο, ειδικά για ασθενείς με

καρδιακή ανεπάρκεια και διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Με το σύστημα αυτό παρέχεται θετική πίεση στην εκπνοή και υποστηρικτική πίεση στην εισπνοή, ώστε να διατηρείται επαρκής αερισμός. Τα πρώτα αποτελέσματα από την εφαρμογή του είναι ενθαρρυντικά, με μείωση των επεισοδίων άπνοιας και αύξηση του κλάσματος εξώθησης. Μένει να γίνουν μακρόχρονες μελέτες που θα τεκμηριώσουν το ρόλο του στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.

### Η θέση του προληπτικού ελέγχου για διαταραχές στον ύπνο σε ασθενείς που έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η αρτηριακή υπέρταση έχει συνδυαστεί σε μεγάλο βαθμό με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Μάλιστα, θεωρείται ότι δεν επιτρέπεται να χαρακτηριστεί η αρτηριακή υπέρταση ιδιοπαθής αν δεν αποκλειστεί η αποφρακτική άπνοια. Ειδικά για την υπέρταση η οποία είναι ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή (δηλαδή ΑΠ >140/90 mm Hg, ενώ χορηγείται εύλογος συνδυασμός τουλάχιστον τριών αντιυπερτασικών στη μέγιστη

συνιστώμενη δόση), θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για αποφρακτική άπνοια με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Ανάλογος έλεγχος συνιστάται σε περιπτώσεις ασθενών με επεισόδια διαταραχής του καρδιακού ρυθμού στον ύπνο, δεδομένου ότι αυτά συχνά αποτελούν εκδήλωση αποφρακτικής άπνοιας.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει πρόσφατα προταθεί η διερεύνηση για διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο με εφαρμογή νυχτερινής οξυμετρίας.

Πέραν των ειδικών αυτών περιπτώσεων, κάθε ασθενής που πάσχει από καρδιαγγειακό νόσημα ή παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο για κάτι τέτοιο θα πρέπει να αξιολογείται βάσει του ιστορικού του και της φυσικής εξέτασης για το ενδεχόμενο άπνοιας στον ύπνο. Ιδιαίτερα οι παχύσαρκοι ασθενείς με μαρτυρία άπνοιών στον ύπνο τους και ημερήσια συμπτωματολογία θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω έλεγχο.

Η ευαισθητοποίηση του ιατρικού κόσμου θεωρείται σημαντική στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του προβλήματος.

#### Abstract

Pipini E, Ikonomidou A, Kyroussis D. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Iatrika Analekta* 2010, 3:285-290

The frequency of respiratory disturbances in sleep will continue to grow in coming years in parallel with increasing obesity. Cardiovascular diseases are the leading cause of death for decades in developed societies and efforts to reduce them continue. Cardiovascular diseases are associated with sleep apnea in a variety of mechanisms. The increased sympathetic activity, oxidative stress, inflammation, disruption of metabolism and endothelial dysfunction are some of them. Hypertension, pulmonary hypertension, coronary heart disease, stroke and cardiac arrhythmias could be causally linked with obstructive sleep apnea. Treating obstructive sleep apnea by using continuous positive airway pressure via a CPAP device seems to prevent cardiovascular risk, although its effectiveness in reducing mortality remains a subject of intensive research. Heart failure could be associated with obstructive sleep apnea and central apnea of the type of periodic breathing (Cheyne Stokes respiration). CPAP improves cardiac function and exercise capacity in this patient's group. The likelihood of sleep disorder breathing should be considered in every case of increased cardiovascular risk. In cases of persistent arterial hypertension, arrhythmias and heart failure sleep studies should be made.

#### Βιβλιογραφία

1. Selim B, Won C, Yaggi HK. *Cardiovascular consequences of sleep apnea*. Clin Chest Med 2010; 31:203 - 220.
2. Malhotra A, Loscalzo J. *Sleep and Cardiovascular Disease: An Overview*. Prog Cardiovasc Dis. 2009; 51:279 - 284.
3. Kato M, Adachi T, Koshino Y, Somers VK. *Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease*. Circ J 2009; 73:1.363 - 1.370.
4. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. *Effects of Nocturnal Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea*. Journal of Clinical Sleep Medicine 2009; 5:103 - 107.
5. Nena E, Tsara V, Steiropoulos P, et al. *Sleep-disordered breathing and quality of life of railway drivers in Greece*. Chest 2008; 134:79 - 86.
6. Peppard PE. *Is Obstructive Sleep Apnea a Risk Factor for Hypertension? Differences between the Wisconsin Sleep Cohort and the Sleep Heart Health Study*. Journal of Clinical Sleep Medicine 2009; 5: 444 - 445.

## Ρευματοειδής αρθρίτιδα: παθογενετικοί μηχανισμοί και θεραπευτική προσέγγιση

Ιωάννης Τασσιούλας  
Ρευματολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
tassioulas@gmail.com

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Ρ.Α.) είναι μία χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται κυρίως από φλεγμονή και καταστροφή των αρθρώσεων σε συνδυασμό με ορολογικά ευρήματα αυτοανοσίας. Αν και η αιτιολογία της Ρ.Α. δεν είναι γνωστή, η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού της χρόνιας φλεγμονής, που είναι και τελικά υπεύθυνη για την ιστική καταστροφή στη Ρ.Α., οδήγησε κατά την τελευταία δεκαετία στην ανάπτυξη νέων, στοχευμένων και πιο αποτελεσματικών θεραπειών. Σημαντική πρόοδος επίσης σημειώθηκε στην αναγνώριση γονιδίων που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, τα οποία μπορεί στο άμεσο μέλλον να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη για διαγνωστικούς - προγνωστικούς σκοπούς ή/και να οδηγήσουν στην ανάπτυξη νέων, περισσότερο αποτελεσματικών και ασφαλέστερων θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της Ρ.Α.

### Αιτία και παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Αν και το αίτιο της Ρ.Α. δεν είναι γνωστό, η σύγχρονη αντίληψη είναι ότι αποτελεί μία πολύπλοκη, γενετικά καθοριζόμενη νόσο. Αυτό σημαίνει ότι ένας συνδυασμός γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων οδηγεί στην εμφάνιση της χαρακτηριστικής παθολογίας αυτής. Μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει ότι η συμμετοχή γενετικών παραγόντων ευθύνεται για το 50% του κινδύνου στην ανάπτυξη του συνδρόμου της Ρ.Α. Γονίδια που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης Ρ.Α. είναι ορισμένα αλληλόμορφα γονίδια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας, όπως το HLA-DRB1, τα οποία παίζουν κεντρικό ρόλο στην παρουσίαση αντιγονικών πεπτιδίων στα Τ λεμφοκύτταρα, καθώς και γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με κεντρικό ρόλο στη λειτουργία και ρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος, όπως τα PTPN22, TRAF1, C5, STAT4, IRF5. Μία σημαντική πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια είναι η ταυτοποίηση ειδικών για τη νόσο αυτοαντισωμάτων έναντι κυκλικού κιτρουλινοποιημένου πεπτιδίου (anti-CCP) ως διαγνω-

στικών αλλά και προγνωστικών δεικτών. Τα αντισώματα αυτά έχουν ευαισθησία για τη Ρ.Α. παρόμοια με αυτήν του ρευματοειδούς παράγοντα (65% - 75%), αλλά πολύ μεγάλη ειδικότητα (96% - 98%) για τη νόσο. Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση της Ρ.Α. ο πιο σημαντικός μέχρι στιγμής είναι το κάπνισμα. Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη Ρ.Α. είναι τα μεταλλικά έλαια και οι ίνες πυριτίου. Είναι χαρακτηριστικό ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη Ρ.Α. που χαρακτηρίζεται από θετικό ρευματοειδή παράγοντα και anti-CCP αντισώματα.

Αντιγόνα που συνδέονται με την εμφάνιση της αρθρίτιδας παρουσιάζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα ή ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα σε ειδικά Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία και ενεργοποιούνται. Η ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων από το ειδικό γι' αυτά αντιγόνο απαιτεί και ένα δεύτερο ερέθισμα, το οποίο και παρέχεται σε αυτά με τα συνδιεγερτικά μόρια CD80 και CD86 που βρίσκονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Τα μόρια αυτά συνδέονται με το μόριο CD28 στην επιφάνεια των Τ κυττάρων και οδηγούν στην πλήρη ενεργοποίησή τους. Στην πλειονότητά τους τα Τ λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στον αρθρικό υμένα είναι ενεργοποιημένα και εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και ιντερφερόνη γ (IFNγ), οι οποίες και οδηγούν σε ενεργοποίηση μακροφάγων, Β λεμφοκυττάρων, ινοβλαστών και οστεοκλαστών. Τα Β λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα, τα οποία και εκκρίνουν αυτοαντισώματα έναντι ανοσοσφαιρίνης γ (IgG) (ρευματοειδής παράγοντας), κιτρουλινοποιημένων πεπτιδίων (anti-CCP), ινωδογόνου, βιμεντίνης ή του αντιγόνου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας 33kDa (RA33). Τα αυτοαντισώματα αυτά μετά την αναγνώριση και πρόσδεση του ειδικού αντιγόνου σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία με τη σειρά τους ενισχύουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF, μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και των υποδοχέων της ανοσοσφαιρίνης Fc (FcγR). Τα ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα αποκτούν

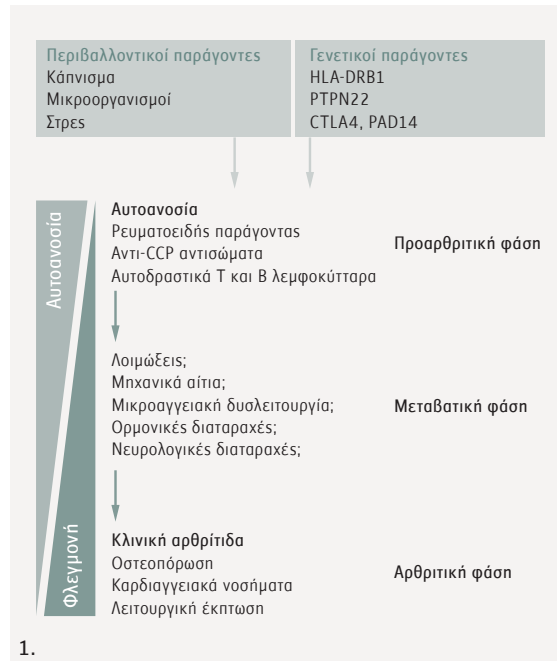
και ρόλο αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων ενεργοποιώντας έτσι και άλλα T λεμφοκύτταρα που εισέρχονται στον αρθρικό υμένα. Με αυτόν το μηχανισμό δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος ενίσχυσης της αυτοάνοσης αντίδρασης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Στον αρθρικό υμένα των ασθενών με Ρ.Α., εκτός από τα κύτταρα της ειδικής (T και B λεμφοκύτταρα) και μη ειδικής ανοσίας (δενδριτικά, μακροφάγα, πολυμορφύρηνα ουδετερόφιλα κύτταρα), ενεργοποιούνται και άλλοι κυτταρικοί πληθυσμοί, όπως ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ινοβλάστες του αρθρικού υμένα και οστεοκλάστες.

Οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα πολλαπλασιάζονται και παράγουν κυτταροκίνες, προσταγλανδίνες και πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως οι διάφορες μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteinases, MMPs), που οδηγούν σε καταστροφή του χόνδρου και εισβολή του νεοσχηματιζόμενου φλεγμονώδους ιστού στο υποκείμενο οστό. Οι διαβρώσεις που σχηματίζονται στο υποκείμενο οστό οφείλονται στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών μέσω της παραγωγής ενζύμων, όπως η καθεψίνη K, που αποδομεί τον οστίτη ιστό. Οι οστεοκλάστες είναι κύτταρα που προέρχονται από μακροφάγα κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε οστεοκλάστες στον αρθρικό υμένα. Κεντρικό ρόλο στη διαφοροποίηση των μακροφάγων κυττάρων σε οστεοκλάστες έχει το σύστημα RANK, RANKL (osteoprotegerin).

Πολλές κυτταροκίνες ενεργοποιούνται στον αρθρικό υμένα και εκκρίνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα που συσσωρεύονται σ' αυτόν. Κεντρικό ρόλο κατέχουν οι κυτταροκίνες TNF, IL-1 και IL-6, οι οποίες εκκρίνονται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και έχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης στον αρθρικό υμένα. Η εξουδετέρωση της δράσης τους με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα ή διαλυτούς υποδοχείς οδηγεί σε αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης, υποστροφή της υπερπλασίας του αρθρικού υμένα και πρόληψη των οστικών διαβρώσεων στην πλειονότητα των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Από τα ανωτέρω γίνεται εύκολα αντιληπτή η πολυπλοκότητα της παθογένειας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στο σχήμα 1 παρουσιάζεται σχηματικά η αλληλουχία των γεγονότων που οδηγεί στην εκδήλωση του συνδρόμου της Ρ.Α. με τις διάφορες φάσεις που καταλήγουν τελικά στις κλινικές εκδηλώσεις.



1.

**Σχήμα 1.** Στάδια παθογένεσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Με βάση πειραματικά δεδομένα, η αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζει τη ρευματοειδή αρθρίτιδα αρχίζει χρόνια πριν από την κλινική εκδήλωση της νόσου. Στη συνέχεια υπάρχει μία μεταβατική φάση κατά την οποία κάποιος εκλυτικός παράγοντας οδηγεί στην τελευταία αρθρική φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από την κλινική εκδήλωση της αρθρίτιδας. Μετά την κλινική εκδήλωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οι μηχανισμοί της φλεγμονής φαίνεται ότι παίζουν τον κύριο ρόλο και οδηγούν στην καταστροφή των αρθρώσεων και στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης και καρδιαγγειακών διαταραχών.

### Διάγνωση

Η Ρ.Α. στην τυπική της μορφή συνήθως δεν είναι δύσκολο να διαγνωσθεί, η δε διάγνυσή της είναι πρωταρχικής σημασίας να γίνεται έγκαιρα. Η Ρ.Α. προσβάλλει ποσοστό 0,67% των Ελλήνων, κυρίως στην παραγωγική φάση της ζωής τους. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι 1 στους 2 ασθενείς αναγκάζεται να εγκαταλείψει την εργασία του την πρώτη δεκαετία της νόσου. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες για την αποτελεσματική αντιμετώπισή της και την πρόληψη μεταγενέστερων επιπλοκών. Η διάγνωση της Ρ.Α. είναι κλινική, με κύρια χαρακτηριστικά τη συμμετρική πολυαρθρίτιδα (πάνω από 5 αρθρώσεις) κυρίως των καρπών και των μικρών αρθρώσεων στα χέρια και στα πόδια, τη δυσκαμψία που διαρκεί για διάστημα μεγαλύτερο της μιας ώρας έπειτα από ύπνο ή παρατεταμένη ακινησία, σε συνδυασμό με εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά φλεγμονής, όπως



αυξημένη CRP ή/και ΤΚΕ, αναιμία χρόνιας νόσου και θρομβοκυττάρωση. Ο ρευματοειδής παράγοντας είναι θετικός στο 60% - 70% των ασθενών με Ρ.Α., αλλά στερείται ειδικότητα για τη νόσο. Η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι κυκλικών κιτρουλινοποιημένων πεπτιδίων (anti-CCP) και η εισαγωγή τους στην κλινική πράξη είναι μία σημαντική εξέλιξη της τελευταίας δεκαετίας, μιας και αυτά τα αυτοαντισώματα έχουν την ίδια ευαισθησία με το ρευματοειδή παράγοντα, αλλά έχουν πολύ μεγάλη ειδικότητα για τη Ρ.Α. (93% - 97%). Ας σημειωθεί ότι ποσοστό 10% - 20% των ασθενών με Ρ.Α. έχει θετικά (συνήθως σε χαμηλό τίτλο) αντιπυρηνικά αντισώματα. Η αρχική εκτίμηση του ασθενή με Ρ.Α. περιλαμβάνει επίσης έλεγχο για την εντόπιση πιθανών οστικών αλλοιώσεων και αυτό γίνεται με απλές ακτινογραφίες καρπού - χειρός και ποδιών. Οι υπέρηχοι ή/και η μαγνητική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητες μέθοδοι για την αναγνώριση φλεγμονωδών αλλοιώσεων του περιαρθρικού οστού και του αρθρικού χόνδρου και αναμένεται να χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη στο μέλλον.

### Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση στη Ρ.Α. έχει μεταβληθεί ριζικά την τελευταία δεκαετία. Αυτό έγινε για τους παρακάτω λόγους:

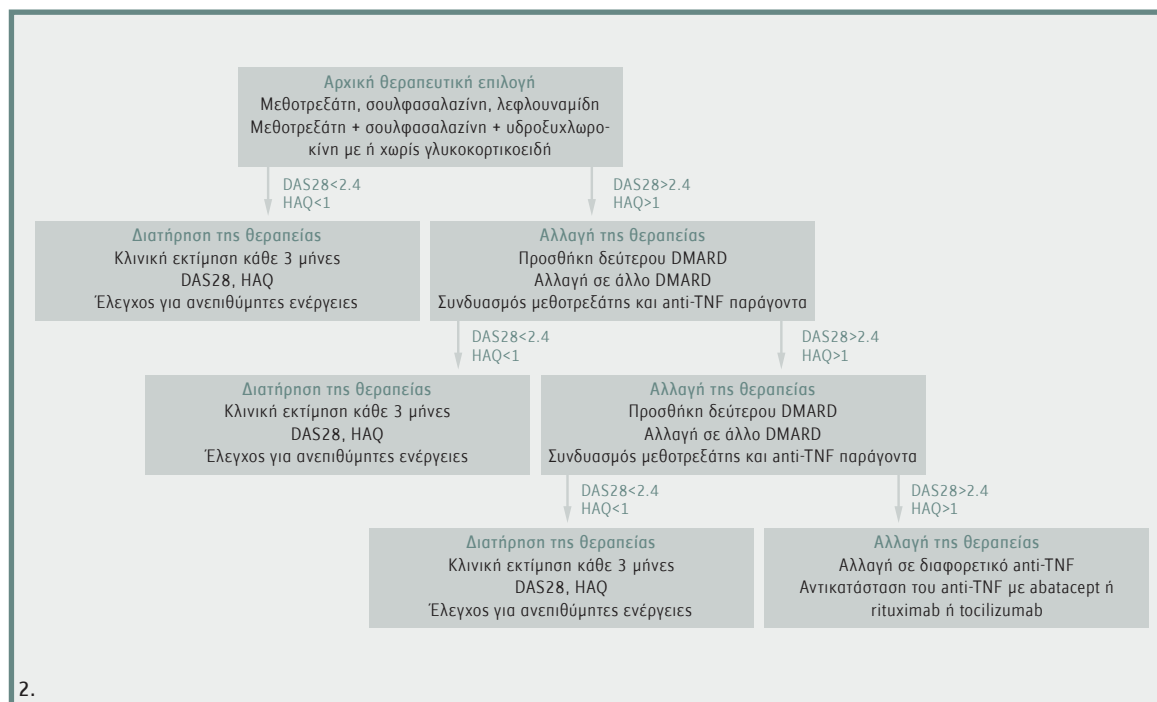
1. Αναγνώριση ότι η πρόωπη και αποτελεσματική καταστολή της φλεγμονής είναι πρωταρχικής σημασίας.
2. Ειδικοί μηχανισμοί της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι οι καλύτεροι και αποτελεσματικότεροι στόχοι.
3. Η Ρ.Α. είναι μία δυναμική διαδικασία και οι στόχοι μπορεί να μεταβάλλονται ανάλογα με το στάδιο του νοσήματος.

Η στρατηγική της πρόωπης και σχολαστικά ελεγχόμενης θεραπείας στη Ρ.Α. έχει συνεισφέρει όσο και οι στοχευμένες θεραπείες στη βελτίωση της λειτουργικότητας και της υγείας γενικότερα των ασθενών με Ρ.Α.

Κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας, πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόωπη και επιθετική θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), όπως η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαζίνη, η υδροϋκλωροκίνη, η λεφλουναμίδα και τα γλυκοκορτικοειδή, είναι πολύ αποτελεσματικά για τον έλεγχο της φλεγμονώδους δραστηριότητας και την πρόληψη της ανάπτυξης οστικών διαβρώσεων σε πολλούς ασθενείς

με Ρ.Α. Εξίσου σημαντικές με την πρόωπη και επιθετική θεραπεία είναι η στενή κλινική παρακολούθηση των ασθενών και η γρήγορη τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής με σκοπό τον έλεγχο της νόσου. Μία πολύ σημαντική παράμετρος για την αποτελεσματική θεραπεία της Ρ.Α. είναι η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου με αντικειμενικούς δείκτες. Ένα χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πράξη είναι ο υπολογισμός του δείκτη ενεργότητας της Ρ.Α. (disease activity score 28, DAS28) που βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων (αριθμός διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων, ΤΚΕ, κλίμακα πόνου ασθενούς) και συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την κλινική κατάσταση του ασθενή. Ο δείκτης αυτός έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες ότι αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο για τη λήψη αποφάσεων έναρξης ή/και μεταβολής της θεραπείας ασθενών με Ρ.Α.

Η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών έναντι μορίων που έχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της Ρ.Α. είναι ένα σημαντικό βήμα για τη θεραπεία της. Οι στοχευμένες θεραπείες έχουν μεταβάλει τη φυσική ιστορία της νόσου, τη ζωή των ασθενών και την πρακτική των ρευματολόγων την τελευταία δεκαετία. Βάση γι' αυτήν την πρόοδο στη θεραπευτική προσέγγιση της Ρ.Α. αποτελεί η καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της Ρ.Α. Η πρώτη σημαντική ανακάλυψη ήταν η αναγνώριση της κυτταροκίνης TNF ως κεντρικού παράγοντα της φλεγμονώδους αντίδρασης στον αρθρικό υμένα ασθενών με Ρ.Α. Αυτήν τη στιγμή υπάρχουν διαθέσιμοι για κλινική χρήση πέντε τέτοιοι παράγοντες: infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), certolizumab (Cimzia) και golimumab (Simponi). Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων με μεθοτρεξάτη είναι πολύ αποτελεσματικός όχι μόνο για τον έλεγχο της φλεγμονής, αλλά και για την πρόληψη των οστικών διαβρώσεων που οδηγούν τελικά σε δυσλειτουργία και σε καταστροφή των αρθρώσεων. Η θεραπευτική επιτυχία των anti-TNF παραγόντων οδήγησε στην ανάπτυξη και άλλων παραγόντων που στοχεύουν διαφορετικούς μεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης ή τα κύτταρα που τους παράγουν. Οι παράγοντες αυτοί στοχεύουν την IL-1 [anakinra, (Kineret)], τον κυτταρικό υποδοχέα της IL-6 [tocilizumab, (Roactemra)], την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα [CTLA4-Ig, abatacept, (Orencia)] και τα B λεμφοκύτταρα [rituximab, (Mabthera)].



Σχήμα 2. Αλγόριθμος για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. DAS28: δείκτης ενεργότητας της νόσου, 28 αρθρώσεων. HAQ: δείκτης λειτουργικής ικανότητας.

Η σημερινή προσέγγιση για τη θεραπεία της Ρ.Α., όπως έχει διαμορφωθεί από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, είναι η παρακάτω: έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, και σε μερικές περιπτώσεις χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών, και προσθήκη ενός anti-TNF παράγοντα σε 2 - 3 μήνες αν δεν έχουν επιτευχθεί οι θεραπευτικοί στόχοι. Για τους ασθενείς που δεν θα αποκριθούν θετικά στον συνδυασμό μεθοτρεξάτης και anti-TNF παράγοντα έπειτα από 6 - 8 μήνες γίνεται αντικατάσταση του anti-TNF παράγοντα είτε με abatacept (CTLA4-Ig), είτε με rituximab (anti-CD20), είτε με tocilizumab (anti-IL6R). Συγκριτικά με το συνδυασμό των κλασικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs), ο συνδυασμός των στοχευμένων θεραπειών με DMARDs εξασφαλίζει ταχύτερο και αποτελεσματικότερο έλεγχο της νόσου, υψηλότερα ποσοστά παραμονής στη θεραπεία και αποτελεσματικότερη προστασία των αρθρώσεων.

Η χρήση των στοχευμένων θεραπειών, αν και είναι αποτελεσματική για τον έλεγχο της νόσου, δεν είναι απαλλαγμένη από παρενέργειες. Έτσι, η χρήση των anti-TNF παραγόντων συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων και ειδικότερα φυματίωσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον έλεγχο για τυχόν ύπαρξη φυματίωσης σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της

θεραπείας και τη στενή παρακολούθησή τους κατά τη διάρκεια της για την εμφάνιση συμπτωμάτων ύποπτων για λοίμωξη. Κακοήθειες και ειδικότερα η ανάπτυξη λεμφώματος είναι άλλες πιθανές παρενέργειες. Μέχρι στιγμής, δέκα και πλέον χρόνια μετά την εισαγωγή των anti-TNF παραγόντων στην κλινική πράξη, ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοθειών, είτε συμπαγών οργάνων είτε λεμφωμάτων, δε φαίνεται να είναι αυξημένος στους ασθενείς αυτούς. Ένας αλγόριθμος για τη σύγχρονη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που βασίζεται σε κλινικές μελέτες φαίνεται στο σχήμα 2.

Παρά την ύπαρξη και την ανάπτυξη όλων αυτών των νεότερων στοχευμένων θεραπειών, υπάρχουν ακόμη ασθενείς που δεν αποκρίνονται στη θεραπεία, και μακροχρόνια ύφεση της νόσου χωρίς τη χρήση φαρμάκων επιτυγχάνεται μόνο σε λίγους ασθενείς με Ρ.Α. Η τοξικότητα και οι παρενέργειες των φαρμάκων δεν είναι αμελητέες και η επούλωση ήδη σχηματισμένων οστικών βλαβών δεν είναι εφικτή με τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η καλύτερη κατανόηση των υπεύθυνων γενετικών παραγόντων και των παθογενετικών μηχανισμών της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι βέβαιο ότι θα οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές και ασφαλέστερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στο όχι πολύ απώτερο μέλλον.

**Abstract**

**Tassioulas I. Rheumatoid arthritis: Pathogenetic mechanisms and medical approach. Iatrika Analekta 2010, 3:291-295**

Rheumatoid arthritis is a systemic, inflammatory, autoimmune disease that affects predominantly the joints. Enhanced understanding of molecular pathogenesis has enabled development of innovative biological agents that target specific parts of the immune system. Pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor (TNF) are major mediators of the disease. Highly specific anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies may be used for early diagnosis in atypical disease presentations and to predict the outcome. Extra-articular manifestations should be recognized early and be treated aggressively. New therapeutic strategies that promote early use of disease modifying drugs with tight disease control and distinct and quantifiable treatment goals, prevents future complications and improves prognosis. Today such approaches can halt most cases of joint destruction but not all instances of joint inflammation and comorbidity. Understanding the cause(s) and pathogenesis of different rheumatoid arthritis subsets will lead not only to individualized treatments during early phases of the illness but also to disease prevention.

**Βιβλιογραφία**

1. Tassioulas I, Paget SA. *Rheumatoid Arthritis. In: Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders. (5th Edit.)*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2006; 206 - 220.
2. Klareskog L, Catrina AI, Paget SA. *Rheumatoid Arthritis*. Lancet 2009; 373:659 - 672.
3. van Vollenhoven RF. *Treatment of Rheumatoid Arthritis: State of the Art 2009*. Nat. Rev. Rheumatol. 2009; 5:531 - 541.
4. Feldmann M, Taylor PC. *Anti-TNF Biologic Agents: Still the Therapy of Choice for Rheumatoid Arthritis*. Nat. Rev. Rheumatol. 2009; 5:578 - 582.
5. McInnes IB, Schett G. *Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis*. Nat. Rev. Immunol. 2007; 7: 429-442.

# Το σύνδρομο του βραχέος διαστήματος QT

Κωνσταντίνος Δ. Μάλλιος  
Καρδιολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
kmallios@hygeia.gr

Εκατοντάδες χιλιάδες άτομα πεθαίνουν αιφνίδια κάθε χρόνο ανά την υφήλιο, ενώ περίπου το 5% - 10% δεν εμφανίζει κλινικά ή παθολογοανατομικά ευρήματα, τα οποία θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν την επέλευση του μοιραίου επεισοδίου. Έτσι, ο θάνατός τους μοιάζει με «κεραυνό εν αιθρία», αφού πρόκειται για γεγονός μη αναμενόμενο και παρουσιάζεται σε άτομα με «υγιές» καρδιαγγειακό σύστημα.

Στις παρόμοιες περιπτώσεις, η θανατηφόρος αρρυθμία είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία θεωρείται το αποτέλεσμα ηλεκτρικής μυοκαρδιακής απορρύθμισης, λόγω λειτουργικής διαταραχής των διαύλων των ιόντων K και Na (διαυλοπάθεια). Η διαταραχή αυτή, η οποία είναι γενετική ανωμαλία μεταβιβαζόμενη κληρονομικά κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο χαρακτήρα, μπορεί να προκαλέσει ηλεκτρική αστάθεια, που υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων ενδέχεται να οδηγήσει στην έκλυση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και κατ'επέκταση στον αιφνίδιο θάνατο.

Το σύνδρομο Brugada, η κατεχολαμινεργική πολύμορφη

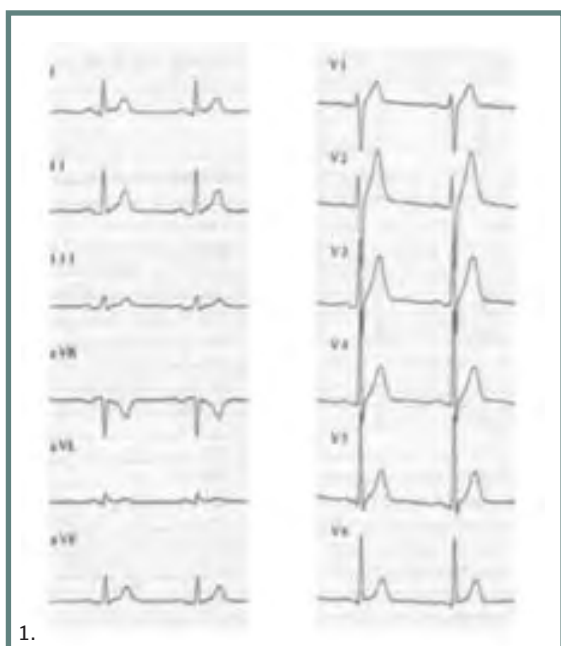
κοιλιακή ταχυκαρδία, και τα σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από παράταση της διάρκειας του διαστήματος QT εμπίπτουν στην ανωτέρω κατηγορία νοσημάτων. Σε αυτά προστέθηκε και το σχετικά πρόσφατα περιγραφέν σύνδρομο του βραχέος διαστήματος QT.

## Επιδημιολογία

Η παρατήρηση των Algra και συν., έπειτα από ηλεκτροκαρδιογραφική μελέτη 6.693 ατόμων, ότι εκείνα που παρουσίαζαν διάρκεια διαστήματος QTc <400 ms είχαν εντός διετίας παραπλήσιες πιθανότητες εμφάνισης αιφνίδιου θανάτου με αυτά που είχαν QTc >440 ms, έδωσε το έναυσμα για πληρέστερο έλεγχο.

Οι Gussak και συν. είναι οι πρώτοι που πιθανολόγησαν την ύπαρξη νέου συνδρόμου, όταν το 2000 περιέγραψαν τρία μέλη μιας οικογένειας που εμφάνιζαν παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή και βραχύ QTc διάστημα στο ηλεκτροκαρδιογράφημά τους (ΗΚΓ) και ένα ακόμα με συγκοπτικές κρίσεις, που κατέληξε αιφνίδια.

Η παρουσίαση αργότερα και άλλων παρόμοιων περιπτώσεων (μέχρι σήμερα 59 συνολικά) οδήγησε στην παραδοχή του νέου αρρυθμιολογικού συνδρόμου, του οποίου ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός. Οπωσδήποτε δεν πρόκειται για συνηθισμένο σύνδρομο, όπως δείχνουν πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες. Έτσι, σε έλεγχο 12.012 υγιών ατόμων ουδέν βρέθηκε να εμφανίζει διάστημα QTc <335 ms, ενώ σε ανάλογη μελέτη 106.432 νοσοκομειακών ασθενών ουδείς εμφάνιζε διάστημα QTc <300 ms. Αντίθετα, οι Anttonen και συν. σε πληθυσμό 10.822 ατόμων μέσης ηλικίας διαπίστωσαν 11 περιπτώσεις (0,1%) με διάστημα QTc <320ms και 43 (0,4%) με QTc <340 ms και οι Funada και συν. σε 10.984 άτομα διαπίστωσαν 3 περιπτώσεις (0,03%) με διάρκεια διαστήματος QTc <300 ms. Τέλος, οι Kobza και συν. σε μελέτη 41.767 ανδρών ηλικίας 18 - 19 χρόνων βρήκαν 8 περιπτώσεις (0,02%) με διάρκεια διαστήματος QTc <320 ms, αλλά ουδεμία με τιμή μικρότερη των 300 ms. Η προσβολή των ανδρών είναι συχνότερη εκείνης των γυναικών, ενώ η ηλικία αποκάλυψης του συνδρόμου κυμαίνεται μεταξύ 4 και 80 χρόνων (μέση ηλικία 30 χρόνια).



Εικ. 1. QT = 280 ms, QTc = 313 ms. Μορφή SQT1 του συνδρόμου. Giustetto C και συν.

Πίνακας 1		Διακυμάνσεις της διάρκειας των διαστημάτων QT και QTc σε 51 περιπτώσεις του συνδρόμου	
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΡΑΧΕΟΣ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ QT	ΔΙΑΣΤΗΜΑ QT (MS)	ΔΙΑΣΤΗΜΑ QTc (MS)	
Μέση τιμή:	282 ± 63 248 - 345	305 ± 42 210 - 340	

### Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου, λόγω της απουσίας ειδικής κλινικής συμπτωματολογίας, στηρίζεται βασικά στην ηλεκτροκαρδιογραφική του εικόνα.

**1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα:** Χαρακτηρίζεται από τη μικρή διάρκεια του διαστήματος QTc και τις μορφολογικές αλλοιώσεις του κοιλιακού επάρματος T.

**A. Διάρκεια διαστήματος QTc.** Ο ακριβής καθορισμός της θεωρείται εκ των ων ουκ άνευ για τη διάγνωση και οι δεξιές προκάρδιες απαγωγές, ιδιαίτερα δε η V2, προσφέρονται καλύτερα για το σκοπό αυτό. Οι προταθείσες από διάφορους ερευνητές μικρότερες τιμές του διαστήματος QTc για τη διάγνωση του συνδρόμου ποικίλλουν. Πάντως, τιμή ίση ή μικρότερη των 320 ms, χωρίς την ανάλογη προσαρμογή αυτής στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας, αποτελεί σοβαρή ένδειξη ύπαρξης του συνδρόμου (Πίνακας 1).

Πρέπει να επισημανθεί ότι η εφαρμογή του τύπου του Bazett ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ) για τον καθορισμό της διάρκειας του διαστήματος QTc έχει διαγνωστική αξία μόνο όταν η καρδιακή συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 65 και 80 ανά λεπτό. Όταν αυτή είναι μεγαλύτερη, ενδείκνυται η χρησιμοποίηση του τύπου του Rautaharju που καθορίζεται από τη σχέση:  $QTc = 656 / (1 + \text{συχνότητα}/100)$ . Σύμφωνα δε με τα ευρήματα μελέτης 14.379 ατόμων, διάρκεια του διαστήματος QTc μικρότερη του 88% της τιμής του QTr αντιστοιχεί στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού διαστήματος QT, ενώ τιμή μικρότερη του 80% αποτελεί σοβαρή ένδειξη ύπαρξης του συνδρόμου.

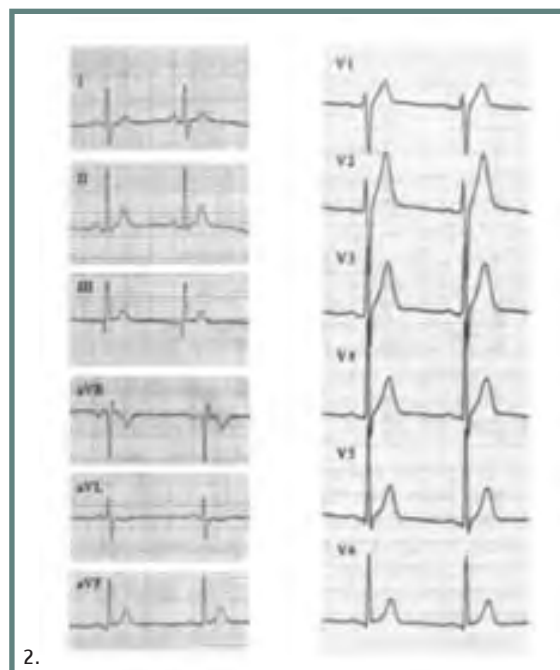
**B. Έπαρμα T.** Έχει ευρεία βάση με συμμετρική οξεία κορυφή στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων. Η απεικόνισή του, η οποία είναι καλύτερα εμφανής στην απαγωγή V2, χαρακτηρίζεται αφενός μεν από την ύπαρξη ευκρινούς ισοηλεκτρικής γραμμής μεταξύ αυτού και του κοιλιακού επάρματος P, αφετέρου δε από την απουσία διαστήματος ST (υπάρχει η εντύπωση ότι το έπαρμα T συνεχεται με το

ανιόν σκέλος του S του συμπλέγματος QRS).

Το έπαρμα T είναι δυνατόν να παρουσιάζει διαφορετική μορφολογία, η οποία εξαρτάται από τον εκάστοτε υπότυπο αυτού, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι το σύνδρομο αποτελεί γενετικά και φαινοτυπικά ετερογενή κλινική οντότητα. Έτσι, εκτός από την περιγραφείσα απεικόνιση, που αφορά στην τυπική περίπτωση του συνδρόμου (SQT1), το έπαρμα T δύναται να έχει στενή βάση με συμμετρική κορυφή (SQT2) ή να είναι ασύμμετρο και οξυκόρυφο (SQT3) (εικόνες 1, 2 και 3 αντίστοιχα). Οι SQT4 και SQT5 μορφές του, οι οποίες έρχονται ολοένα και συχνότερα στο προσκήνιο, εμφανίζουν κυρίως μικρή ανάσπαση του διαστήματος ST, που υπενθυμίζει το σύνδρομο Brugada, χωρίς όμως εμφανή βράχυνση της διάρκειας της κοιλιακής εκπόλωσης ή ασιόλογες μεταβολές της μορφολογίας του επάρματος T.

Παροδική αποκατάσταση της διάρκειας του διαστήματος QTc με ταυτόχρονη εξομάλυνση του κοιλιακού επάρματος T έχει περιγραφεί σε ορισμένες περιπτώσεις, στις οποίες, όπως είναι ευνόητο, η διάγνωση του συνδρόμου καθίσταται επισφαλής ή και αδύνατη.

Πριν τεθεί η διάγνωση θα πρέπει να αποκλειστούν ορισμένες καταστάσεις, οι οποίες δύνανται να δώσουν παρεμφερείς, παροδικές ή μόνιμες, ηλεκτροκαρδιογραφικές



Εικ. 2. QT = 260 ms, QTc = 293 ms. Μορφή SQT2 του συνδρόμου. Giustetto C και συν.

εικόνες. Αυτές είναι: υπερκαλιαμιά, υπερασβεστιαμιά, οξέωση, υψηλός πυρετός, διέγερση αυτόνομου νευρικού συστήματος (ταχυκαρδία - βραδυκαρδία), λήψη δακτυλίτιδας και οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία.

**2. Κλινική εικόνα:** Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου ποικίλλουν ευρέως και φαίνεται ότι είναι συχνότερες στα άτομα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη βράχυνση του διαστήματος QTc. Έτσι, ποσοστό 38% υπήρξε ασυμπτωματικό, ενώ το 24% παρουσίαζε συγκοπτικές κρίσεις με πρώτη εκδήλωση στο 14% αυτών. Έκτακτες υπερκοιλιακές και κοιλιακές συστολές παρατηρήθηκαν στο 31%, ενώ παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή ή πτερυγισμός διαπιστώθηκε σε αναλογία 24%. Η εν λόγω αρρυθμία ήταν παρούσα σε όλες τις ηλικίες των πασχόντων, γι' αυτό και συνιστάται η αναζήτηση του συνδρόμου ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου η αρρυθμία εμφανίζεται σε νέα άτομα με συγγενικό δεσμό μεταξύ τους.

Οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις διαπιστώθηκαν κυρίως στη μορφή SQT3 του συνδρόμου και λιγότερο στην SQT1, ενώ στις μορφές SQT1 και SQT2 εμπίπτουν οι συμπτωματικοί ασθενείς (κοιλιακή μαρμαρυγή, συγκοπτικές κρίσεις, κοιλιακή μαρμαρυγή - αιφνίδιος θάνατος). Προκειμένου για τις πιθανολογούμενες μορφές SQT4 και SQT5, δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή κλινικά στοιχεία.

**Παρακλινικές εξετάσεις**

Ο υπόλοιπος παρακλινικός έλεγχος δε συνεισφέρει βασικά στη διάγνωση. Τα όψιμα δυναμικά κατά κανόνα απουσιάζουν, ενώ η μελέτη της διακύμανσης της συχνότητας του φλεβοκόμβου είναι φυσιολογική. Η δοκιμασία κοπώσεως και η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή με την τεχνική Holter παρέχουν μη διαγνωστικά ευρήματα (κυρίως έκτακτες υπερκοιλιακές και κοιλιακές συστολές).

Στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη διαπιστώνεται βράχυνση των ανερέθιστων κοιλιακών και κοιλιακών περιόδων ( $\leq 180\text{ms}$ ) και στην προγραμματισμένη διέγερση προκα-

λούνται κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (κοιλιακή μαρμαρυγή σε αναλογία 60% και μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία), των οποίων η προγνωστική σημασία είναι συζητήσιμη.

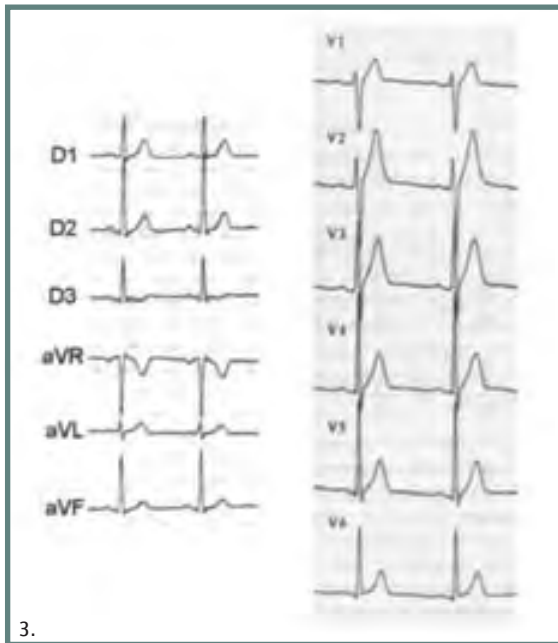
**Αιτιοπαθογένεια**

Το σύνδρομο, εκτός από τις περιπτώσεις της σποραδικής του εμφάνισης, θεωρείται οικογενής πάθηση. Οι γενετικές ανωμαλίες που το προκαλούν συνδέονται με μεταλλάξεις των γονιδίων KCNH2, KCNQ1 και KCNJ2, τα οποία ελέγχουν λειτουργικά τους καρδιακούς διαύλους των ιόντων του καλίου ( $I_{K_R}$ ,  $I_{K_S}$  και  $I_{K_1}$ ). Τελευταία έχει πιθανολογηθεί και μετάλλαξη των γονιδίων CACNB2B και CACN1C, τα οποία συμμετέχουν στη λειτουργικότητα των ιοντικών διαύλων του ασβεστίου Ltύπου ( $I_{C_A}$ ) (πίνακας 2).

Έτσι, η μετάλλαξη του γονιδίου KCNH2, που κωδικοποιεί την  $\alpha'$  υποομάδα του βραδέως ενεργοποιούμενου ρεύματος  $I_{K_R}$ , χαρακτηρίζει τη μορφή SQT1 του συνδρόμου. Η μετάλλαξη του γονιδίου KCNQ1, το οποίο κωδικοποιεί το ταχέως ενεργοποιούμενο ρεύμα  $I_{K_S}$ , είναι υπεύθυνη για το σύνδρομο SQT2, ενώ η μετάλλαξη του γονιδίου KCNJ2 μέσω της προκαλούμενης μεταβολής του ρεύματος  $I_{K_1}$  θεωρείται υπεύθυνη για την εμφάνιση της μορφής SQT3 του συνδρόμου. Τέλος, η μετάλλαξη των γονιδίων CACNB2B και CACN1C μέσω των ιοντικών διαύλων του ασβεστίου ( $I_{C_A}$ ) φαίνεται ότι συνδέεται με την εμφάνιση των μορφών SQT4 και SQT5 αυτού.

Αποτέλεσμα της προκαλούμενης ιοντικής διαταραχής είναι ο επηρεασμός της μυοκαρδιακής λειτουργίας στο κυτταρικό επίπεδο, έκφραση του οποίου αποτελεί η μορφολογική εμφάνιση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η μεταβολή του μυοκαρδιακού κυτταρικού δυναμικού ενεργείας, σε συνδυασμό με τη βράχυνση της ανερέθιστης κοιλιακής και κοιλιακής περιόδου, ευνοεί τους μηχανισμούς επανεισόδου του έκτοπου ερεθίσματος (έκτακτη συστολή) και κατ' επέκταση την πρόκληση ταχυαρρυθμιών, οι οποίες και εξωτερικεύονται με τις κλινικές εκδηλώσεις των πασχόντων.

Πίνακας 2		Οι ΗΚΓ/φικές μορφές του συνδρόμου με τις αντίστοιχες γενετικές ανωμαλίες		
ΜΟΡΦΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΙΟΝΤΙΚΟΣ ΔΙΑΥΛΟΣ	ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ	QTc (MS)
SQT1	HERG/KCNH2	$I_{K_R}$	N588K	286
SQT2	KCNQ1	$I_{K_S}$	V307L/V141M	302
SQT3	KCNJ2	$I_{K_1}$	D172N	315 / 320
SQT4	CACNB2B	$I_{C_A}$	S481L	<360
SQT5	CACNA1C	$I_{C_A}$	A39V/G490R	<360



Εικ. 3. Μορφή SQT3 του συνδρόμου. QTc = 335 ms. Το QT αντιπροσωπεύει το 80% του αναμενόμενου βάσει του τύπου του Rautaharju (QTp). Maury P και συν.

Πρέπει να αναφερθεί ότι σε ουδεμία μέχρι τούδε περίπτωση διαπιστώθηκε καρδιοπάθεια τόσο εργαστηριακά, συμπεριλαμβανομένης και της βιοψίας, όσο και νεκροτομικά.

### Πρόγνωση

Η πιθανότητα αιφνίδιου θανάτου είναι αυξημένη και μάλιστα σε ορισμένες οικογένειες αγγίζει το 31%, ενίοτε δε αποτελεί την πρώτη και μοναδική εκδήλωση και είναι συνήθως το αποτέλεσμα κοιλιακής μαρμαρυγής. Αιφνίδιος θάνατος έχει παρατηρηθεί σε όλες τις ηλικίες και ιδιαίτερα στις μορφές SQT1 και SQT2 του συνδρόμου, ενώ δε διασαφηνίστηκε ακόμη αν οι πάσχοντες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κατά τη διάρκεια της έντονης ψυχικής διέγερσης, της σωματικής άσκησης, ή της αυξημένης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας ή του ύπνου.

### Θεραπεία

Ο αυξημένος κίνδυνος του αιφνίδιου θανάτου που διατρέχουν οι ασθενείς και η αναποτελεσματική κατά κανόνα φαρμακευτική αγωγή οδήγησαν στην εμφύτευση σε

αυτούς του μόνιμου βηματοδότη-απινιδωτή. Παρά τον περιορισμένο αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν μέχρι τώρα σε εμφύτευση και τη μικρή σχετικά χρονική περίοδο της παρακολούθησής τους, τα αποτελέσματα φαίνονται ικανοποιητικά. Έτσι, η εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή θεωρείται σήμερα η θεραπεία εκλογής για τους συμπτωματικούς ασθενείς, παρά τον ελλοχεύοντα κίνδυνο για απόδοση απρόσφορων εκφορτίσεων λόγω υπεραίσθησης του επάρματος T.

Η φαρμακευτική αγωγή, η οποία αποτελεί την εναλλακτική λύση για τους ασθενείς μικρής ηλικίας ή για εκείνους που αρνούνται την εμφύτευση του απινιδωτή, αποδείχτηκε ουσιαστικά ανεπαρκής. Έτσι, η αμιωδαρόνη, μολονότι αναστέλλει τη λειτουργία των διαύλων του IK<sub>R</sub> και IK<sub>S</sub>, δεν αυξάνει επαρκώς τη διάρκεια του QTc διαστήματος, αλλά απλώς μειώνει τις αρρυθμιολογικές υποτροπές, ιδιαίτερα όταν αυτές σχετίζονται με τη διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η φλεκαϊνίδη, αν και προκαλεί μικρή αύξηση της διάρκειας της κοιλιακής εκπόλωσης και των κολποκοιλιακών ανερέθιστων περιόδων, δεν παρουσίασε την αναμενόμενη αντιαρρυθμική δράση. Η προπαφενόνη, χωρίς να επιμηκύνει ιδιαίτερα τη διάρκεια του QTc διαστήματος, αποδείχτηκε αποτελεσματική σε μερικές περιπτώσεις που είχαν αποδοθεί σε μετάλλαξη του γονιδίου HERG, ενώ η δισοπυραμίδη επιμήκυνε ελαφρά τη διάρκεια του QTc και μείωσε την κολπική και κοιλιακή ευερεθιστότητα. Η μακροχρόνια λήψη της κινιδίνης σε δοσολογία 0,75 gr - 1 gr την ημέρα παρέτεινε επαρκώς τη διάρκεια του διαστήματος QTc και συγχρόνως απέτρεψε την εμφάνιση συμπτωματικής κολπικής μαρμαρυγής και κοιλιακής ταχυαρρυθμίας. Η δράση της υπήρξε πιο εμφανής στις περιπτώσεις SQT1 του συνδρόμου, οι οποίες συνδέονταν με μετάλλαξη του γονιδίου HERG. Η περιορισμένη, όμως, χρήση της δεν επιτρέπει, επί του παρόντος, την έκφραση σαφούς γνώμης για την αποτελεσματικότητά της.

### Abstract

Mallios CD. Short QT syndrome. *Iatrika Analekta* 2010, 3:296-300

Short QT syndrome is a genetic abnormality caused by functional impairment of K channels (channelopathy) characterized by the presence of paroxysmal or permanent atrial fibrillation, syncopal attacks, ventricular fibrillation and sudden death. Its electrocardiographic manifestations are short duration of QTc interval and morphological changes of T waves. In symptomatic patients the therapy of choice is the implantation of an internal cardioverter defibrillator.

**Βιβλιογραφία**

1. Algra A, Tijssen IGR, Poelandt JRTC, et al. *QT interval variables from 24hour electrocardiography and the two year risk of sudden death*. Br. Heart J. 1993; 70:43 - 48.
2. Guissak I, Brugada P, Brugada J, et al. *Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome*. Cardiology 2000; 94:99 - 1.002.
3. Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, et al. *Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest hall centre in 12.012 apparently healthy persons*. Am. J. Cardiol. 2006; 98:933 - 935.
4. Reinig M, Engel T. *The shortage of short QTc*. Chest 2007; 132:246 - 249.
5. Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, et al. *Prevalence and prognostic significance of short QT syndrome interval in a middle aged Finnish population*. Circulation 2007; 116:714 - 720.
6. Funada A, Hayashi K, Ino H, et al. *Assessment of QT intervals and prevalence of short syndrome in Japan*. Clin. Cardiol. 2008; 31:270 - 274.
7. Kobza R, Roos M, Niggli, et al. *Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts*. Heart Rhythm. 2009; 6:652 - 657.
8. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. *Short QT syndrome, clinical findings and diagnostic-therapeutic implications*. Eur. Heart J. 2006; 27:2.440 - 2.447.
9. Maury P, Extramiera F, Sbragia P, et al. *Short QT syndrome. Update on a recent entity*. Archives Cardiovasc. Dis. 2008; 101:779 - 786.
10. Bjerregaard P, Collier JL, Gussak I. *Upper limit of QT/QTc intervals in the short QT syndrome. Review of the World-Wide short QT syndrome population and 3 new USA families*. Heart Rhythm. 2008; 5(5S):S9.
11. Wolpert C, Schimpf R, Veltmann C, et al. *Clinical characteristics and treatment of short QT syndrome*. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2005; 3:611 - 617.
12. Antzelevitch C, Polevick G, Cordeiro J, et al. *Loss-of-function mutation in the cardiac calcium channel entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death*. Circulation 2007; 115:442 - 449.
13. Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F, et al. *Short QT syndrome successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis*. Heart Rhythm. 2005; 2:416 - 417.
14. Wolpert C, Schimpf R, Giustello C, et al. *Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG*. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2005; 16:54 - 58.
15. Izobuchi M, Enjoji Y, Yamamoto R, et al. *Nifekalant and disopyramide in a patient with short QT syndrome. Evaluation of pharmacological effects and electrophysiological properties*. PACE 2008; 31:1.229 - 1.232.



## Εξελίξεις στην αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή

Αθανάσιος Πιπιλής  
Καρδιολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
a.pipilis@hygeia.gr

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι συνηθισμένη κλινική οντότητα, της οποίας η επίπτωση εξαρτάται κυρίως από την ηλικία. Στο γενικό πληθυσμό η συχνότητα εμφάνισης είναι 1%, σε άτομα άνω των 60 ετών 4% και σε άτομα άνω των 80 ετών 9%. Η κοιλιακή μαρμαρυγή, είτε παροξυσμική είτε μόνιμη, σχετίζεται με την εμφάνιση εμβολικών επεισοδίων, αποτελεί δε τη συχνότερη αιτία θρομβωτικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ). Η ηλικία σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και ο ετήσιος κίνδυνος για εμφάνιση ΑΕΕ στους ασθενείς κάτω των 60 ετών είναι 1,5%, όμως στους άνω των 80 ετών είναι 23,5%. Επομένως, ένα από τα κύρια μελήματα στην αντιμετώπιση ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η πρόληψη του κινδύνου θρομβοεμβολής.

### Κατευθυντήριες συστάσεις για την πρόληψη θρομβοεμβολών

Έπειτα από σειρά τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, που πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία του 1990, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ΑΕΕ σε άτομα με κοιλιακή μαρμαρυγή μειώνεται κατά 62% με κουμαρινικά αντιπηκτικά σε σύγκριση με placebo, σε ποσοστό 19% με ασπιρίνη σε σύγκριση με placebo και κατά 32% με κουμαρινικά αντιπηκτικά σε σύγκριση με ασπιρίνη. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών αυτών και την ανάλυση υποομάδων, προέκυψαν οι τρέχουσες κατευθυντήριες συστάσεις για τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε άτομα με κοιλιακή μαρμαρυγή. Η καταλληλότερη αγωγή καθορίζεται από τον κίνδυνο θρομβοεμβολής και οι σχετικοί παράγοντες κινδύνου κατατάσσονται σε τρεις ομάδες:

- 1. Παράγοντες υψηλού κινδύνου:** ιστορικό εμβολής ή ΑΕΕ μόνιμου ή παροδικού, στένωση μιτροειδούς, μεταλλική προσθετική βαλβίδα.
- 2. Παράγοντες μετρίου κινδύνου:** ηλικία άνω των 75 ετών, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης κάτω από 35%, σακχαρώδης διαβήτης.
- 3. Παράγοντες λιγότερο μελετημένοι ή χαμηλού κινδύνου:** θήλυ φύλο, ηλικία 65 έως 74 ετών, στεφανιαία νόσος, θυρεοτοξίκωση.

Σύμφωνα με τις συστάσεις, όταν δεν υφίσταται κανέ-

νας παράγοντας κινδύνου συνιστάται η λήψη ασπιρίνης (81 - 325 mg/ημέρα) ή και καμιά αγωγή. Σε άτομα με έναν παράγοντα μετρίου κινδύνου υπάρχει η επιλογή με ταξύ ασπιρίνης (81 - 325 mg/ημέρα) ή κουμαρινικών με στόχο INR 2,5 (2,0 - 3,0). Σε άτομα με τουλάχιστον έναν παράγοντα υψηλού κινδύνου ή τουλάχιστον δύο μετρίου κινδύνου η συνιστώμενη αγωγή είναι τα κουμαρινικά με στόχο INR 2,5 (2,0 - 3,0).

Ένα εύχρηστο και ευκολομνημόνευτο σύστημα, και ως εκ τούτου δημοφιλές, υπολογισμού του κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή είναι το CHADS<sub>2</sub> Score. Είναι ένα σύστημα βαθμονόμησης (από 0 έως 6 βαθμούς) του κινδύνου με βάση τα επιμέρους χαρακτηριστικά:

C (Congestive heart failure - καρδιακή ανεπάρκεια): 1 βαθμός.

H (Hypertension - υπέρταση): 1 βαθμός.

A (Age - ηλικία >75): 1 βαθμός.

D (Diabetes - διαβήτης): 1 βαθμός.

S (Stroke - ΑΕΕ): 2 βαθμοί.

Ο ετήσιος κίνδυνος ΑΕΕ κυμαίνεται από 1,9% σε άτομα με CHADS<sub>2</sub> score 0 έως 18,2% σε άτομα με score 6. Με βάση τις συστάσεις, ασθενείς με CHADS<sub>2</sub> score 0 μπορούν να αντιμετωπιστούν προαιρετικά με ασπιρίνη, αυτοί με score 1 μπορούν να λάβουν είτε ασπιρίνη είτε κουμαρινικά, αλλά οι ασθενείς με score 2 - 6 πρέπει να λάβουν κουμαρινικά.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία αναθεώρηση αυτού του συστήματος υπολογισμού κινδύνου με την προσθήκη παραγόντων κινδύνου, την απόδοση μεγαλύτερης σημασίας στην ηλικία και τη μετονομασία σε CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:

C (Congestive heart failure - καρδιακή ανεπάρκεια): 1 βαθμός.

H (Hypertension - υπέρταση): 1 βαθμός.

A (Age - ηλικία >75): 2 βαθμοί.

D (Diabetes - διαβήτης): 1 βαθμός.

S (Stroke - ΑΕΕ): 2 βαθμοί.

V (Vascular disease - αγγειακή νόσος): 1 βαθμός.

A (Age - ηλικία 65 - 74): 1 βαθμός.

Sc (Sex category female - θήλυ φύλο): 1 βαθμός.

Τα άτομα με score 0 είναι εξαιρετικά χαμηλού κινδύνου και δεν χρειάζονται αντιθρομβωτική αγωγή. Εκείνα με score από 2 και πάνω χρειάζονται προστασία με κουμαρινικά. Για τα άτομα με score 1 δεν υπάρχει ομοφωνία και θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν ίσως με ασπιρίνη.

Οι ασθενείς μεγάλης ηλικίας αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα με δυσκολίες στις θεραπευτικές αποφάσεις. Αυτά τα άτομα παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο θρομβοεμβολής αλλά και το μεγαλύτερο αιμορραγικό κίνδυνο. Στις καταγραφικές μελέτες που αποτυπώνουν την καθημερινή πρακτική έχει εκφραστεί απροθυμία για χορήγηση κουμαρινικών και προτίμηση στη χορήγηση ασπιρίνης. Όμως, τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων μελετών, ειδικά στους υπερήλικες, έχουν αποδείξει την υπεροχή των κουμαρινικών έναντι της ασπιρίνης. Η μελέτη BAFTA περιέλαβε ασθενείς >75 ετών με κολπική μαρμαρυγή και τους τυχαιοποίησε σε αγωγή με ουαρφαρίνη ή ασπιρίνη. Η ουαρφαρίνη παρείχε καλύτερη προστασία στην εμφάνιση ΑΕΕ και μάλιστα με μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο.

### Προβλήματα με τα κουμαρινικά

Παρά την αδιαμφισβήτητη υπεροχή των κουμαρινικών στην πρόληψη των θρομβοεμβολών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, υπάρχουν σημαντικά πρακτικά προβλήματα, τα οποία τελικά περιορίζουν τη χρήση τους στην καθημερινή πράξη. Τα συνήθη προβλήματα με τα κουμαρινικά είναι η απρόβλεπτη δραστηριότητα, το στενό θεραπευτικό όριο, η ανάγκη για συχνές μετρήσεις του INR με επακόλουθες συνεχείς αυξομειώσεις της δόσεως, οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τροφές, η βραδεία έναρξη της δράσης και η βραδεία αποκατάσταση της ημικτικότητας με τη διακοπή. Λόγω αυτών των δυσκολιών στη χρήση των κουμαρινικών, πρόσφατα το ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώθηκε σε εναλλακτικές θεραπείες: α) συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και β) νεότερα αντιθρομβινικά φάρμακα με στόχο τον παράγοντα Χα και τον παράγοντα IIa (θρομβίνη) του μηχανισμού πήξεως.

### Αντιαιμοπεταλιακά στην κολπική μαρμαρυγή

Στην κολπική μαρμαρυγή έχει διαπιστωθεί αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Η ασπιρίνη, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, επιτυγχάνει μικρή προστασία από τις θρομβοεμβολές και ήδη συνιστάται σε άτομα που δεν μπορούν για οποιοδήποτε λόγο να λάβουν κουμαρινικά. Ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης επιτυγχάνει

ισχυρότερη αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων. Η διπλή αυτή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα με αποδεκτή αύξηση αιμορραγιών σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο. Οι διαπιστώσεις αυτές συνιστούν το θεωρητικό υπόβαθρο για τη χρησιμοποίηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή.

Η μελέτη ACTIVE-W περιέλαβε 6.706 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου και τους τυχαιοποίησε σε ουαρφαρίνη με στόχο INR 2,0 - 3,0 (σύμφωνα με τις συστάσεις) ή συνδυασμό ασπιρίνης (75 - 100 mg/ημέρα) και κλοπιδογρέλης (75 mg/ημέρα). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα διότι η ουαρφαρίνη υπερετέρωσε σαφέστατα στην πρόληψη των ΑΕΕ (1,2% έναντι 2,4% με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ανά έτος,  $p=0,001$ ). Στη μελέτη αυτή έγινε μια υποανάλυση ανάλογα με την καλή ή κακή ρύθμιση του INR. Σε ασθενείς που πετύχαιναν INR εντός στόχων σε ποσοστό κάτω του 65% του χρόνου (κακή ρύθμιση) οι δύο θεραπείες δεν είχαν διαφορά στην αποτελεσματικότητα. Αντίθετα, σε ασθενείς που παρουσίασαν INR εντός στόχων σε ποσοστό άνω του 65% του χρόνου (καλή ρύθμιση) η διαφορά υπέρ της ουαρφαρίνης ήταν μεγάλη. Το άλλο ενδιαφέρον αποτέλεσμα της μελέτης ήταν η εμφάνιση αιμορραγιών. Μείζονες αιμορραγίες εμφανίστηκαν σε 2,2% των ασθενών με ουαρφαρίνη και σε 2,4% των ασθενών με το συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ( $p=NS$ ). Οι ελάσσονες αιμορραγίες, επίσης, ήταν περισσότερες με τα αντιαιμοπεταλιακά (13,6% έναντι 11,5%,  $p=0,009$ ). Το συμπέρασμα της μελέτης ACTIVE-W είναι ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υψηλού κινδύνου για εμφάνιση θρομβοεμβολής η αγωγή με κουμαρινικά είναι απαραίτητη με προσπάθεια καλής ρύθμισης του INR. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι κατώτερη θεραπεία, καθώς υπολείπεται στην πρόληψη, χωρίς να είναι ασφαλέστερη στην εμφάνιση αιμορραγιών.

Η μελέτη ACTIVE-A περιέλαβε 7.554 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου, οι οποίοι όμως θεωρούνταν ακατάλληλοι για την ενδεικνυόμενη αγωγή με κουμαρινικά για οποιοδήποτε λόγο (αδυναμία συμμόρφωσης στην εκτέλεση εξετάσεων INR, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ιστορικό αιμορραγίας με κουμαρινικά, κατάχρηση αλκοόλ, ανάγκη για χρήση ΜΣΑΦ, τάση για πτώσεις και κακώσεις, άρνηση να λάβουν κουμαρινικά, εκτίμηση του ιατρού ότι ο ασθενής είναι αδύνατον να συμ-

μορφωθεί στους κανόνες της κουμαρινικής θεραπείας). Τα άτομα αυτά, εφόσον δεν είναι σε θέση να λάβουν κουμαρινικά, σύμφωνα με τις συστάσεις, θα έπαιρναν ασπιρίνη. Έτσι, στη μελέτη η τυχαιοποίηση έγινε σε αγωγή με ασπιρίνη ή σε συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης. Έπειτα από παρακολούθηση 3 ετών η πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ ανά έτος ήταν 2,4% στην ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και 3,3% στην ομάδα ασπιρίνης ( $p < 0,001$ ). Η μείωση των ΑΕΕ αναφερόταν σε μείωση των ισχαιμικού τύπου ΑΕΕ χωρίς αύξηση των αιμορραγικών ΑΕΕ (0,2% και στις δύο ομάδες). Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν συχνότερες στην ομάδα του συνδυασμού ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης (2% έναντι 1,3% ανά έτος,  $p < 0,001$ ). Οι ενδοκράνιες αιμορραγίες (συμπεριλαμβάνονται οι εγκεφαλικές αιμορραγίες) επίσης ήταν συχνότερες με το συνδυασμό (0,4% έναντι 0,2%,  $p = 0,006$ ). Το συμπέρασμα της μελέτης ACTIVE-A είναι ότι σε 1.000 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ακατάλληλους για κουμαρινική θεραπεία η προσθήκη κλοπιδογρέλης στην ασπιρίνη θα προλάβει σε μία τριετία 28 ΑΕΕ (17 θανατηφόρα ή σχετιζόμενα με βαριά αναπηρία), με κόστος 20 μείζονες αιμορραγίες (3 θανατηφόρες). Επομένως, η χρησιμότητα του συνδυασμού φαίνεται μάλλον περιορισμένη και το όφελος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να σταθμίζεται με τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Κλείνοντας το θέμα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, να σημειωθεί ότι έχει δοκιμαστεί στη μελέτη NASPEAF και ο συνδυασμός χαμηλότερης έντασης κουμαρινικής αγωγής (INR 1,4 - 2,4) με triflusal 600 mg έναντι κανονικής κουμαρινικής αγωγής (INR 2,0 - 3,0) με καλά αποτελέσματα του συνδυασμού, ιδίως στους ασθενείς άνω των 75 ετών.

### Νεότερα αντιθρομβινικά φάρμακα

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον στην ανάπτυξη και εξέλιξη αντιθρομβωτικών φαρμάκων, τα οποία δε θα έχουν τα σοβαρά μειονεκτήματα των κουμαρινικών. Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (παράγων IIa) έχουν το πλεονέκτημα της δράσης έναντι όχι μόνο της ελεύθερης θρομβίνης αλλά και της συνδεδεμένης στην ινική θρομβίνης. Επίσης, έχουν προβλέψιμο και σταθερό αντιπηκτικό αποτέλεσμα χωρίς ανάγκη μέτρησης INR ή άλλης παραμέτρου, δεν παρουσιάζουν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή τροφές και έχουν βραχύ χρόνο έναρξης και λήξης της δράσης. Το dabigatran είναι ένας per os

άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, που εξελίχτηκε μετά την αποτυχία του ximelagatran λόγω ηπατοτοξικότητας.

Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης RE-LY, η οποία αποτελεί σταθμό στις μελέτες αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η μελέτη αυτή περιέλαβε 18.000 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου. Η τυχαιοποίηση έγινε ανάμεσα σε ουαρφαρίνη (ή άλλο κουμαρινικό, ανάλογα με την τοπική πρακτική) με στόχο INR 2,0 - 3,0, σε dabigatran 110 mg x2 ή σε dabigatran 150 mg x2 με παρακολούθηση 3 ετών (μέση παρακολούθηση 2 έτη). Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μελέτη μη κατωτερότητας, με στόχο να δείξει ότι ο άμεσος αναστολέας της θρομβίνης δεν υστερεί της εδραιωμένης θεραπείας με κουμαρινικά. Η μικρή δόση dabigatran βρέθηκε μη κατώτερη της ουαρφαρίνης, ενώ η μεγάλη δόση βρέθηκε ανώτερη της ουαρφαρίνης, καθώς το κύριο καταληκτικό σημείο που ήταν η εμφάνιση ΑΕΕ ή άλλης συστηματικής εμβολής παρατηρήθηκε με ετήσια συχνότητα 1,69% στην ομάδα ουαρφαρίνης, 1,53% στην ομάδα μικρής δόσης dabigatran και 1,11% στην ομάδα μεγάλης δόσης dabigatran. Και οι δύο δόσεις dabigatran είχαν λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες από την ουαρφαρίνη. Οι μείζονες αιμορραγίες αντίστοιχα στις τρεις ομάδες ήταν 3,36%, 2,71% και 3,11%, με τη μικρή δόση dabigatran στατιστικά καλύτερη από την ουαρφαρίνη. Η συχνότερη παρενέργεια ήταν η δυσπεψία, όμως δεν υπήρξε ηπατοτοξικότητα. Μειονέκτημα του νέου φαρμάκου είναι η μη ύπαρξη αντιδότη, αν και ο χρόνος υποδιπλασιασμού είναι βραχύς και η αποκατάσταση της πήξεως είναι ταχεία μόλις το φάρμακο διακοπεί (24 - 48 ώρες). Αυτό, όμως, προκαλεί επίσης πρόβλημα σε περιπτώσεις κακής συμμόρφωσης και παράλειψης δόσεων. Το συμπέρασμα από τη μελέτη RE-LY είναι ότι και οι δύο δόσεις του νέου φαρμάκου έχουν ενδιαφέρον, καθώς η μεγάλη δόση είναι αποτελεσματικότερη της ουαρφαρίνης στην πρόληψη ΑΕΕ χωρίς αύξηση των αιμορραγιών, ενώ η μικρή εμφανίζεται εξίσου αποτελεσματική με την ουαρφαρίνη, αλλά με λιγότερες αιμορραγίες.

Ο παράγων Xa του πηκτικού μηχανισμού έχει επίσης αποτελέσει θεραπευτικό στόχο σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή και πολλές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη. Το idraparinux είναι ένας έμμεσος (μέσω αντιθρομβίνης) υποδοριώς χορηγούμενος ανά εβδομάδα αντι-Xa παράγων, ο οποίος, όμως, σε σύγκριση με την ουαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σχετιζόταν με περιο-

σότερες αιμορραγίες, ιδίως στους υπερήλικες και στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με μεγάλο ενδιαφέρον αναμένονται μελέτες με τους *per os* χορηγούμενους άμεσους αντι-Χα παράγοντες *rivaroxaban* (μελέτη ROCKET), *apixaban* (μελέτη ARISTOTLE) και *edoxaban* (μελέτη ENGAGE-AF).

### Συμπέρασμα

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν τουλάχιστον

έναν παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΕ θα πρέπει να λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά, στοχεύοντας σε INR 2,0 - 3,0. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα υστερούν ως θεραπεία πρόληψης. Με τη συμπλήρωση μελετών που δοκιμάζουν νεότερα αντιπηκτικά, τα οποία μάλιστα δεν απαιτούν παρακολούθηση του INR, θα υπάρχουν επαρκή δεδομένα τα οποία σίγουρα θα τροποποιήσουν τις ισχύουσες κατευθυντήριες συστάσεις.

### Abstract

**Pipilis Ath. Developments in antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. Iatrika Analekta 2010, 3:301-304**

Patients with atrial fibrillation and additional risk factors for cardioembolic events should be treated with oral anticoagulation. Aspirin or the combination of aspirin plus clopidogrel is a less effective treatment. Recently, new anticoagulants aiming at factor II or factor X are promising alternatives to warfarin without the need of monitoring INR levels.

### Βιβλιογραφία

1. Fuster V, et al. *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation*. *Europace* 2006; 8:651 - 745.
2. Hart RG, et al. *Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation*. *Ann Intern Med* 2007; 146:857 - 867.
3. The ACTIVE writing group. *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the ACTIVE-W: a randomised controlled trial*. *Lancet* 2006; 367:1.903 - 1.912.
4. The ACTIVE investigators. *Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med* 2009; 360:2.066 - 2.078.
5. Connolly SJ, et al. *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med* 2009; 361:1.139 - 1.151.
6. Lip GY, Halperin J. *Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation*. *Am J Med* 2010; 123:484 - 488.

## Κανόνες διακοπής της αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εν όψει χειρουργικών επεμβάσεων

Γεώργιος Τσάκωνας  
Καρδιολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
gtsakonias@hygeia.gr

Ο περιεχειρητικός χειρισμός ασθενών στους οποίους απαιτείται προσωρινή διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής, εξαιτίας χειρουργικής ή άλλης αιματηρής παρέμβασης, είναι ένα συχνό κλινικό πρόβλημα. Σήμερα, μεγάλος αριθμός ασθενών λαμβάνει μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά (ΑΑΚ), με κύριες ενδείξεις την κολπική μαρμαρυγή, την ύπαρξη μηχανικής καρδιακής βαλβίδος και τη θρομβοεμβολική νόσο. Εξάλλου, επίσης μεγάλος αριθμός ασθενών λαμβάνει αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (ΑΑ), λόγω χρόνιας σταθερής στεφανιαίας νόσου, προσφάτου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή τοποθέτησης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent). Εκτιμάται ότι περίπου 10% των ασθενών που λαμβάνουν ΑΑΚ ή ΑΑ θα χρειασθεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή σε άλλη παρεμβατική ιατρική πράξη. Σε αυτήν την περίπτωση, ο ασθενής δεν πρέπει να κινδυνεύσει από θρομβωτικό συμβάν λόγω διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής, αλλά ούτε και από τυχόν αιμορραγία εξαιτίας μη διακοπής της. Δυστυχώς, οι κατευθυντήριες συστάσεις για τον περιεχειρητικό χειρισμό των ασθενών δε βασίζονται, κυρίως, σε γνώμη ειδικών, καθώς τα στοιχεία προέρχονται από σχετικά μικρές σειρές ασθενών σε μελέτες παρατήρησης και λιγότερο από τυχαίοποιημένες σειρές.

Τα πρακτικά ερωτήματα που τίθενται όταν ένας ασθενής, ο οποίος λαμβάνει ΑΑΚ ή ΑΑ, πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική ή σε άλλη παρεμβατική ιατρική πράξη είναι τρία:

1. Μπορεί η επέμβαση να γίνει χωρίς διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής και ποιος είναι ο αιμορραγικός κίνδυνος σε αυτήν την περίπτωση;
2. Μπορεί να διακοπεί η αντιθρομβωτική αγωγή και ποιος είναι ο κίνδυνος θρόμβωσης σε περίπτωση διακοπής της;
3. Υπάρχει κατάλληλη «γεφυρική» αγωγή;

Για τη λήψη αποφάσεων πρέπει να ληφθούν υπόψη η ένδειξη για την οποία χορηγείται η αντιθρομβωτική αγωγή, τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή και το είδος της χειρουργικής επέμβασης στην οποία πρόκειται να υποβληθεί.

Πίνακας 1	Κίνδυνος αιμορραγίας αναλόγως του είδους της επέμβασης
Υψηλός κίνδυνος	Δυνητικά υψηλός κίνδυνος
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Αφαίρεση πολύποδος εντέρου (>2 cm)
Νευροχειρουργική	Βιοψία προστάτη, νεφρού
Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής	Εμφύτευση βηματοδότη, απινιδωτή
Μείζων αγγειακή	
Αρθροπλαστική (γόναυ - ισχίο)	
Προστάτης, κύστη	
Επανορθωτική πλαστική	
Εκτεταμένη καρκινική νόσος	

### Αιμορραγικός κίνδυνος στις χειρουργικές επεμβάσεις

Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι επεμβάσεις που εμφανίζουν υψηλό ή δυνητικά υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μείζονος ή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας στην περιεχειρητική περίοδο. Μείζων χαρακτηρίζεται μια αιμορραγία που είναι ενδοκράνια ή θανατηφόρα, η οποία απαιτεί χορήγηση >2 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή χορήγηση ινοτρόπων, που παρατείνουν τη νοσηλεία. Κλινικά σημαντική χαρακτηρίζεται η αιμορραγία που απαιτεί τη λήψη επιπρόσθετων ιατρικών μέτρων (π.χ. εφαρμογή πιεστικής επίδεσης, πρόσθετα ράμματα). Αντίθετα, μικρή αιμορραγία είναι εκείνη που αυτοπεριορίζεται και δεν απαιτεί ιδιαίτερη ιατρική φροντίδα.

### Κίνδυνος θρόμβωσης σε περίπτωση διακοπής λαμβανόμενης αντιπηκτικής αγωγής

Κατά συνθήκη, ο κίνδυνος θρόμβωσης χωρίς αντιπηκτική αγωγή χαρακτηρίζεται υψηλός (>10%/έτος), μέτριος (4% - 10%/έτος) ή χαμηλός (<4%/έτος).

Οι συνήθεις ενδείξεις για χορήγηση ΑΑΚ είναι η ύπαρξη μηχανικής προσθετικής καρδιακής βαλβίδος, η κολπική μαρμαρυγή που έχει επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για θρομβωτικό επεισόδιο και η θρομβοεμβολική νόσος με ή χωρίς ιστορικό πνευμονικής εμβολής. Ο κίν-

Πίνακας 2 Διαβάθμιση κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα		
Υψηλός (>10%/έτος)	Μέτριος (4% - 10%/έτος)	Χαμηλός (<4%/έτος)
Κάθε τύπος μιτροειδούς βαλβίδος	Δίφυλλη αορτική βαλβίδα και ένα από τα ακόλουθα: κοιλιακή μαρμαρυγή, ιστορικό ΑΕΕ, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηλικία >75	Δίφυλλη αορτική βαλβίδα χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή ή άλλον παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ
Παλαιού τύπου αορτική βαλβίδα (κλωβού-σφαιρας, μονού δίσκου)		
Πρόσφατο (<6 μήνες) ΑΕΕ		

Πίνακας 3 Διαβάθμιση κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή		
Υψηλός (>10%/έτος)	Μέτριος (4% - 10%/έτος)	Χαμηλός (<4%/έτος)
CHADS-2 score* 5 - 6	CHADS-2 score* 3 - 4	CHADS-2 score* 0 - 2 (αλλά χωρίς ΑΕΕ)
Πρόσφατο (<3 μήνες) ΑΕΕ		
Ρευματική βαλβιδική νόσος		

\*CHADS-2 score: C = Καρδιακή ανεπάρκεια: 1 βαθμός, H = Υπέρταση: 1 βαθμός, A = Ηλικία: 1 βαθμός, D = Διαβήτης: 1 βαθμός, S = ΑΕΕ παροδικό ή μόνιμο: 2 βαθμοί

Πίνακας 4 Διαβάθμιση κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο		
Υψηλός (>10%/έτος)	Μέτριος (4% - 10%/έτος)	Χαμηλός (<4%/έτος)
Πρόσφατη φλεβοθρόμβωση (<3 μήνες)	Φλεβοθρόμβωση λιγότερο πρόσφατη (3 - 12 μήνες)	Απώτερη φλεβοθρόμβωση (>12 μήνες) χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου
Σοβαρή θρομβοφιλία (π.χ. έλλειψη πρωτεϊνών C,S, αντιθρομβίνης, ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή πολλαπλές ανωμαλίες)	Ελαφρές θρομβοφιλικές καταστάσεις (π.χ. ετερόζυγη μετάλλαξη παράγοντα V Leiden ή παράγοντα II)	
	Υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση	
	Ενεργός καρκίνος (θεραπεία <6 μηνών, παρηγορητική αγωγή)	

δυνος θρόμβωσης ανάλογα με την ένδειξη ΑΑΚ φαίνεται στους πίνακες 2, 3 και 4. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με προσθετική βαλβίδα, με κίνδυνο θρόμβωσης 17% ανά έτος, θα έχει θεωρητικό κίνδυνο 0,4% εάν παραμείνει χωρίς αντιπηκτική αγωγή επί 8 ημέρες (17/365x8). Στην πράξη, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος, όπως προκύπτει από μελέτες παρατήρησης που τον υπολογίζουν σε 0,8%. Αντίστοιχα, σε έναν ασθενή με κοιλιακή μαρμαρυγή υψηλού κινδύνου, ενώ θεωρητικά η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής για ένα μήνα θα ενείχε κίνδυνο 0,8% (10/365x30), στην πράξη ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) είναι μεγαλύτερος (1,6%).

### Προτεινόμενος χειρισμός διακοπής αντιπηκτικής αγωγής

Σε ασθενείς οι οποίοι ευρίσκονται σε ΑΑΚ και εφόσον η επέμβαση στην οποία θα υποβληθούν επιβάλλει τη διακοπή της, προτείνεται ο ακόλουθος περιεχειρητικός χειρισμός: Διακοπή των κουμαρινικών φαρμάκων 5 ημέρες προ του χειρουργείου, ώστε να φυσιολογικοποιηθεί ο χρόνος προθρομβίνης (τιμές INR <1,5 θεωρούνται ασφαλείς

για το χειρουργείο). Μετά την πάροδο μιας ημέρας από τη διακοπή ασενοκουμαρόλης (Sintrom), ή δύο ημερών από τη διακοπή ουαρφαρίνης (Panwarfin), χορηγείται «γεφυρική» αγωγή με ηπαρίνη ή ΗΧΜΒ (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους), ανάλογα με τον κίνδυνο θρόμβωσης, σύμφωνα με τον αλγόριθμο και τις δόσεις των πινάκων 5 και 6. Εάν το INR παραμένει υψηλό (>1,5) μία έως δύο ημέρες προ του χειρουργείου χορηγείται χαμηλή δόση (1 - 2 mg) βιταμίνης Κ από του στόματος. Η «γεφυρική» αγωγή, εφόσον δοθεί, θα διακοπεί 4 ώρες προ του χειρουργείου σε περίπτωση ενδοφλέβιας ηπαρίνης ή 24 ώρες προ του χειρουργείου σε περίπτωση ΗΧΜΒ.

Η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής καθορίζεται ανάλογα με την αιμόσταση και τον κίνδυνο θρόμβωσης. Γενικά, σε 24 - 48 ώρες μπορεί να ξεκινήσει η ηπαρίνη ή η ΗΧΜΒ στην προεχειρητική δοσολογία. Η ΑΑΚ θα ξεκινήσει μόλις είναι εφικτή η από του στόματος λήψη, με αρχική δόση έναρξης τη συνήθη προηγούμενη δόση συντήρησης αυξημένη κατά 50% τις πρώτες δύο ημέρες. Η «γεφυρική» αγωγή διακόπτεται μόλις το INR ανέλθει σε θεραπευτικά επίπεδα, κάτι το οποίο συνήθως επιτυγ-

Πίνακας 5	Προτεινόμενο είδος «γεφυρικής» αγωγής ανάλογα με τον κίνδυνο θρόμβωσης		
	Υψηλός	Μέτριος	Χαμηλός
	ΗΧΜΒ σε θεραπευτική δόση ή ηπαρίνη ενδοφλέβια	ΗΧΜΒ σε θεραπευτική ή προφυλακτική δόση	Χωρίς καμία αγωγή ή ΗΧΜΒ σε προφυλακτική δόση

Πίνακας 6	Δοσολογία «γεφυρικής» αγωγής με υποδόρια ΗΧΜΒ	
	Θεραπευτική δόση	Προφυλακτική δόση
	<b>Συστάσεις ACCP</b> Ενοξαπαρίνη: 1 mg/kg x 2 ή 1,5 mg/kg x 1	<b>Συστάσεις ACCP</b> Ενοξαπαρίνη: 30 mg x 2
	<b>Συστάσεις ESC</b> Ενοξαπαρίνη: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 - 70 Kg: 40 mg x 2</li> <li>• 70 - 90 Kg: 60 mg x 2</li> <li>• 90 - 110 Kg: 80 mg x 2</li> </ul> Ναδροπαρίνη: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 - 70 Kg: 3.800 u x 2</li> <li>• 70 - 90 Kg: 5.700 u x 2</li> <li>• 90 - 110 Kg: 7.600 u x 2</li> </ul>	<b>Συστάσεις ESC</b> Ενοξαπαρίνη: 40 mg x 2  Ναδροπαρίνη: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 - 70 Kg: 3.800 u x 1</li> <li>• 70 - 110 Kg: 5.700 u x 1</li> </ul>
ACCP = American College of Chest Physicians, ESC = European Society of Cardiology		

χάνεται σε 48 - 72 ώρες. Πρέπει να σημειωθεί ότι η έναρξη της δράσης της ΗΧΜΒ σημειώνεται εντός 3ώρου από τη χορήγηση. Υπενθυμίζεται ότι η εξουδετέρωση της δράσης της ηπαρίνης γίνεται με θειική πρωταμίνη (1 mg ανά 100 u ηπαρίνης αργά, ενδοφλέβια, με προσοχή για ενδεχόμενη αλλεργία), ενώ η δράση της ΗΧΜΒ αναστρέφεται εν μέρει μόνο με την πρωταμίνη.

### Κίνδυνος θρόμβωσης σε περίπτωση διακοπής λαμβανόμενης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Οι συνθετέστερες ενδείξεις για χορήγηση ΑΑ (με μόνη ασπιρίνη ή με συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ή άλλης θειενοπυριδίνης) είναι η πρωτογενής ή η δευτερογενής πρόληψη για έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και η πρόληψη θρόμβωσης ενδοστεφανιαίου stent, είτε γυμνού (bare metal stent - BMS) είτε φαρμακοεκκλύοντος (drug eluting stent - DES). Στον πίνακα 7 (σελ. 308) εμφανίζεται η διαβάθμιση του κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς χωρίς αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σημειώνεται ιδιαίτερα ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης ενός stent στην πρώιμη περίοδο μετά την εμφύτευση (που για τα DES είναι ίσως και πέραν του έτους) είναι ιδιαίτερα υψηλός και σχετίζεται με εξαιρετικά αυξημένη πιθανότητα εμφράγματος ή θανάτου. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε 40 ασθενείς με πρόσφατη εμφύτευση stent, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για εξωκαρδιακή αιτία, καταγράφηκαν στη μετεγχειρητική περίοδο 8 θάνατοι, οι οποίοι σχετίστηκαν με τη διακοπή της κλοπιδογρέλης. Σημειωτέον ότι η χρήση ΗΧΜΒ ή ηπαρίνης δεν προφυλάσσει από τη θρόμβωση

του stent και δεν είναι κατάλληλη εναλλακτική αγωγή.

### Προτεινόμενος χειρισμός διακοπής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Μολονότι η χρήση της ασπιρίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι ευρεία, ειδικά έπειτα από τοποθέτηση stent, η χρήση της κατά την περιεγχειρητική περίοδο είναι περιορισμένη, καθώς οι χειρουργοί διακόπτουν τη χορήγηση της για το φόβο αιμορραγιών. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση μελετών που περιελάμβανε σχεδόν 50.000 ασθενείς οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η συνέχιση της ασπιρίνης αύξησε τον αιμορραγικό κίνδυνο κατά 50%, όμως δε σχετίστηκε με αύξηση των σημαντικών μειζόνων αιμορραγιών και σημαντικών κλινικών επιπτώσεων. Εξάλλου, ο θρομβωτικός κίνδυνος από διακοπή της ασπιρίνης είναι περίπου τριπλάσιος, αλλά εξαιρετικά αυξημένος όταν υπάρχει πρόσφατο stent. Η ασπιρίνη, επομένως, πρέπει να διακόπτεται αν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο ενδεχόμενου καρδιακού συμβάντος από τη διακοπή.

Σε ασθενείς οι οποίοι ευρίσκονται σε ΑΑ και εφόσον η επέμβαση στην οποία θα υποβληθούν επιβάλλει τη διακοπή της, προτείνεται ο ακόλουθος περιεγχειρητικός χειρισμός, με τη γνώση ότι η διακοπή της ΑΑ για 4 - 5 μέρες επιτρέπει την εμφάνιση 50% δραστικών αιμοπεταλίων, ενώ διακοπή 7 - 9 ημερών την εμφάνιση 90% δραστικών αιμοπεταλίων, και επίσης με τη γνώση ότι η πλήρης ενδοθηλιοποίηση του BMS (γυμνού) stent απαιτεί 1 μήνα, ενώ του DES (φαρμακοεκκλύοντος) stent 12 μήνες

Πίνακας 7 Διαβάθμιση κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με ένδειξη για αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα		
Υψηλός	Μέτριος	Χαμηλός
Πρόσφατο BMS (<1 - 3 μήνες)	Δευτερογενής πρόληψη έπειτα από έμφραγμα ή ΑΕΕ (>3 μήνες)	Πρωτογενής πρόληψη
Πρόσφατο DES (<12 μήνες)		
Δευτερογενής πρόληψη έπειτα από έμφραγμα ή ΑΕΕ (<3 μήνες)		

ή και περισσότερο:

1. Για ασθενείς υψηλού κινδύνου, χωρίς stent, συνιστάται συνέχιση της ασπιρίνης και διακοπή της κλοπιδογρέλης 4 - 5 ημέρες προ του χειρουργείου.
2. Για ασθενείς μετρίου κινδύνου συνιστάται συνέχιση της ασπιρίνης και διακοπή της κλοπιδογρέλης 7 - 10 ημέρες προ του χειρουργείου.
3. Για ασθενείς χαμηλού κινδύνου συνιστάται διακοπή της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης 7 - 10 ημέρες προ του χειρουργείου.
4. Για ασθενείς με πρόσφατο (4 - 6 εβδομάδες) BMS stent συνιστάται αναβολή της επέμβασης ή άλλως η επέμβαση θα γίνει υπό διπλή ΑΑ. Μετά την «επικίνδυνη» αυτή περίοδο η επέμβαση μπορεί να γίνει υπό ασπιρίνη.
5. Για ασθενείς με πρόσφατο (12 μήνες) DES stent συνιστάται αναβολή της επέμβασης ή άλλως η επέμβαση θα γίνει υπό διπλή ΑΑ. Μετά την «επικίνδυνη» αυτή περίοδο η επέμβαση μπορεί να γίνει υπό ασπιρίνη.

Η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής καθορίζεται ανάλογα με την αιμόσταση και τον κίνδυνο θρόμβωσης. Γενικά, σε 24 ώρες μπορεί να ξαναρχίσει η ΑΑ. Υπενθυμι-

ζεται ότι η ασπιρίνη αρχίζει να δρα σε λίγα λεπτά, ενώ η κλοπιδογρέλη σε 3 - 6 ημέρες με τη συνήθη δόση των 75 mg (ή σε 2 - 15 ώρες με δόση φόρτισης 300 - 600 mg). Η πρασουγρέλη δρα ταχύτερα, ενώ το νεότερο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο ticagrelor έχει αναστρέψιμη δράση ώστε τα αιμοπετάλια να είναι δραστικά εντός 24 - 48 ωρών από τη διακοπή, με αποτέλεσμα το φάρμακο αυτό να είναι, ίσως, κατάλληλο για «γεφυρική» αγωγή.

### Συμπεράσματα

1. Πριν διακοπεί η αντιπηκτική αγωγή ελέγχουμε σε ποια ομάδα κινδύνου ανήκει ο ασθενής.
2. Εάν ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου χορηγούμε «γεφυρική» αγωγή με ΗΧΜΒ.
3. Δε διακόπτουμε τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενή με πρόσφατη τοποθέτηση stent (12 μήνες για DES).
4. Η αγωγή με ΗΧΜΒ δεν προφυλάσσει από θρόμβωση stent.
5. Ο χρόνος επανέναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής εξαρτάται από την αιμόσταση αλλά και από τον κίνδυνο θρόμβωσης.

### Abstract

**Tsakonas G. Stopping anticoagulation therapy before general surgery procedures. Iatrika Analekta 2010, 3:305-308**

When a certain surgical procedure mandates stopping anticoagulation therapy bridging therapy with low molecular weight heparin should be used if the patient is at high thrombotic risk. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel should not be discontinued in the early period after stent implantation (1 month for bare metal stents or 12 months for drug eluting stents).

### Βιβλιογραφία

1. *The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest 2008; 133:299S - 339S.
2. *The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery*. Eur Heart J 2009; 30:2.769 - 2.812.



## Φαρμακοεπαγρύπνωση

Εμμανουήλ Νταουντάκης, Παθολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
 Ιωάννης Αποστολάκης, Παθολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
 ENtauntakis@hygeia.gr

Το αποτέλεσμα της λήψης ενός φαρμάκου στον οργανισμό εξαρτάται από τη φαρμακευτική δράση του και από την αντίδραση του οργανισμού σε αυτό. Οι επιδράσεις του μπορεί να είναι επιθυμητές (θεραπευτικές) ή ανεπιθύμητες. Οι τελευταίες ορίζονται ως τέτοιες γιατί είναι ανώφελες ή βλαβερές. Η διάκριση των ενεργειών των φαρμάκων σε επιθυμητές και ανεπιθύμητες είναι καθαρώς χρηστική.

Κάθε επέμβαση στο ανθρώπινο σώμα, επομένως και η λήψη οποιασδήποτε ουσίας, μπορεί να προκαλέσει βλάβη. Η σχεδόν καθολική πλέον χρήση των φαρμάκων και η συνακόλουθη αύξηση της εμφάνισης των βλαπτικών επιδράσεων τις έχουν αναγάγει σε ζήτημα δημόσιας υγείας. Η αντιμετώπισή τους απαιτεί πολυεπίπεδες και συντονισμένες ενέργειες.

Ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου ορίζεται η απάντηση στη λήψη του, η οποία είναι επιβλαβής, αθέλητη και εμφανίζεται με τις συνήθεις δόσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες επιτείνουν τα προβλήματα υγείας των ασθενών, αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα και διογκώνουν το κόστος. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε νοσηλευόμενους ασθενείς στις ΗΠΑ υπολογίζεται στο 6,7% (κυμαίνεται μεταξύ 1,2% - 24,1%) και των θανάτων από αυτές σε ποσοστό 0,32% (0,1% - 0,85%). Στοιχεία δείχνουν ότι ασθενείς που υφίστανται ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα έχουν κατά 19,2% περισσότερες πιθανότητες να αποβιώσουν, ενώ η παραμονή τους στο νοσοκομείο επιμηκύνεται κατά 8,25%. Το συνολικό οικονομικό κόστος για τους ασθενείς αυτούς αυξάνεται κατά 20%.

Φαρμακοεπαγρύπνωση είναι η διαδικασία και η επιστήμη της παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων και της λήψης μέτρων για τη μείωση των κινδύνων και την αύξηση της ωφέλειάς τους. Ο στόχος είναι η πρόληψη βλάβης των ασθενών μέσω της αναγνώρισης, εκτίμησης, κατανόησης και μείωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.

Η φαρμακοεπαγρύπνωση αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τη φροντίδα των ασθενών. Μέσω αυτής αναγνωρίζονται οι κίνδυνοι και οι παράγοντες κινδύνου από τη χρήση ενός φαρμάκου στο συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα, ώστε τυχόν βλάβες που μπορεί αυτό να προκαλέσει να αποφευχθούν ή να ελαχιστοποιηθούν. Όταν διακινούνται

αποτελεσματικά, οι πληροφορίες που προκύπτουν επιτρέπουν την εκλογικευμένη και τεκμηριωμένη χρήση των φαρμάκων και έχουν τη δυναμική να αποτρέψουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μια σημαντική βλάβη από τη χρήση φαρμάκων σε λίγους ασθενείς μπορεί να καταστρέψει την αξιοπιστία, τη συμμόρφωση και την επιτυχία ενός προγράμματος δημόσιας υγείας. Φήμες και μύθοι σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων μπορεί να διασπαρούν γρήγορα και πολύ δύσκολα εκριζώνονται χωρίς τεκμηριωμένα στοιχεία. Η φαρμακοεπαγρύπνωση παρέχει αυτήν την τεκμηρίωση και μπορεί να εμπνεύσει την εμπιστοσύνη και την αποδοχή του κοινού σε προγράμματα δημόσιας υγείας.

Η φαρμακοεπιδημιολογία αποτελεί συστατικό μέρος της φαρμακοεπαγρύπνωσης. Επέκταση της φαρμακοεπαγρύπνωσης είναι η φαρμακοπεριβαλλοντολογία, η οποία ασχολείται με τις συνέπειες από τη διασπορά στο περιβάλλον χημικών ουσιών ή φαρμάκων μετά την απομάκρυνσή τους, κατά τη θεραπεία, από τον οργανισμό των ανθρώπων και των ζώων.

Η έννοια της φαρμακοεπαγρύπνωσης εμφανίστηκε κατά τη δεκαετία του 1960 και έκτοτε προοδευτικά καθιερώθηκε αρχικώς στην πανεπιστημιακή κοινότητα και εν συνεχεία στους διεθνείς οργανισμούς. Έγινε συστατικό στοιχείο των εθνικών οργανισμών φαρμάκων, απαραίτητο τμήμα των φαρμακευτικών επιχειρήσεων και εγκαταστάθηκε στη συνείδηση των ιατρών και του κοινού. Εξελίχθηκε έτσι σε ένα σύγχρονο πεδίο έρευνας, μελέτης και λήψης αποφάσεων πρωταρχικής σημασίας.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), ήδη από το 1968, όταν ξεκίνησε το Διεθνές Πρόγραμμα για τα φάρμακα, πρωτοστατεί στην ανάπτυξη και στην καθιέρωση της φαρμακοεπαγρύπνωσης, η οποία μορφοποιήθηκε λειτουργικώς το 1971. Ίδρυσε το Κέντρο Παρακολούθησης της Ουψάλας (Uppsala Monitoring Centre - UMC), με το οποίο συνεργάζονται περισσότερες από 90 χώρες και το οποίο διατηρεί τη Διεθνή Τράπεζα Δεδομένων (WHO International Database). Μέχρι τον Ιανουάριο του 2009 στην τράπεζα είχαν καταχωριστεί 4,6 εκατομμύρια αναφορές, οι οποίες αυξάνονται κατά 250.000 ανά έτος.

Το 1984 ιδρύθηκε η Διεθνής Εταιρεία Φαρμακοεπιδημιολογίας (International Society of Pharmacoepidemiology - ISPE) και το 1992 η Διεθνής Εταιρεία Φαρμακοεπαγρύπνωσης (International Society of Pharmacovigilance - ISOP), οι οποίες είναι Επιστημονικές Εταιρείες. Το 1997 έλαβε χώρα στο Ερίτσε της Σικελίας, με πρωτοβουλία του Κέντρου Παρακολούθησης της Ουψάλας, ένα διεθνές συνέδριο με συμμετοχή φορέων από 34 χώρες. Αποτέλεσμα του συνεδρίου ήταν η Διακήρυξη του Ερίτσε για την αποτελεσματική επικοινωνία στη φαρμακοεπαγρύπνωση.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει δημιουργήσει το δικό της σχήμα φαρμακοεπαγρύπνωσης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicine Agency - EMA). Η υπηρεσία της φαρμακοεπαγρύπνωσης αναπτύσσει και διατηρεί τράπεζα δεδομένων με όλες τις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφονται στην Ε.Ε. Το σύστημα ονομάζεται Eudravigilance και περιλαμβάνει ξεχωριστές τράπεζες δεδομένων για τους ανθρώπους και τα ζώα.

Ο EMA απαιτεί από τους υπευθύνους κυκλοφορίας των φαρμάκων να υποβάλλουν ηλεκτρονικά όλες τις αναφορές που λαμβάνουν. Ακολουθούνται ο κανονισμός EC Regulation No 726/2004 και οι οδηγίες EU Directive 2001/83/EC για τα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης και οι οδηγίες EU Directive 2001/82/EC για τα ζωικής χρήσης.

Όλα τα κράτη-μέλη έχουν τις δικές τους εθνικές επιτροπές φαρμακοεπαγρύπνωσης, οι οποίες συμμετέχουν στη Eudravigilance. Στην επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνωσης του ΕΟΦ από το 2001 μέχρι το 2007 είχαν κατατεθεί 8.850 αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες προέρχονταν από επαγγελματίες υγείας και φαρμακευτικές εταιρείες. Με τον ισχύοντα κανονισμό, οι φαρμακευτικές εταιρείες που είναι υπεύθυνες για την κυκλοφορία φαρμάκων στην Ε.Ε. είναι υποχρεωμένες να διαθέτουν τμήμα φαρμακοεπαγρύπνωσης και να υποβάλλουν στις εθνικές επιτροπές σχολιασμένες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες με οποιονδήποτε τρόπο λαμβάνουν γνώση. Αλλά και τα νοσοκομεία είναι υποχρεωμένα να έχουν ξεχωριστή ή ως μέρος της Επιτροπής Φαρμάκων Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνωσης.

Η φαρμακοεπαγρύπνωση είναι η τελική και διαρκής φάση της έγκρισης κυκλοφορίας ενός φαρμάκου. Επειδή ο αριθμός των ασθενών που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες πριν από την έγκριση της κυκλοφορίας ενός φαρμάκου είναι μικρός και οι ίδιοι οι ασθενείς αυστηρά επιλεγμένοι, οι λιγότερο συχνές και συνήθως βαρύτερες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν εμφανίζονται στη φάση αυτή.

Η φαρμακοεπαγρύπνωση μετά την έγκριση κυκλοφορίας ενός φαρμάκου χρησιμοποιεί εργαλεία και μεθόδους έρευνας για να αναγνωρίσει άγνωστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η κύρια πηγή συλλογής των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, μετά την έγκριση της κυκλοφορίας τους, είναι η αυθόρμητη αναφορά τους από αυτούς που τις παρατηρούν.

Ο ρόλος των επαγγελματιών υγείας είναι πρωταγωνιστικός στην αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Οι γιατροί καλούνται να αναγνωρίσουν εάν ένα ανεπιθύμητο σύμπτωμα σε κάποιον ασθενή που βρίσκεται υπό φαρμακευτική αγωγή παρουσιάζει αιτιολογική συσχέτιση με τα φάρμακα τα οποία αυτός λαμβάνει ή αποτελεί σύμπτωμα της νόσου του. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να σκέφτεται την πιθανότητα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας, ακόμα κι αν αυτή δεν έχει προαναφερθεί για το συνταγογραφημένο φάρμακο, και να πραγματοποιεί εκτίμηση αιτιότητας βάσει έγκυρων και κοινά αποδεκτών κριτηρίων.

Μέσο για την αυθόρμητη αναφορά και γνωστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών προς τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων είναι η Κίτρινη Κάρτα. Η Κίτρινη Κάρτα υπάρχει σε όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η συμπλήρωσή της είναι απλή και σύντομη, ενώ οι πληροφορίες που περιέχονται σε αυτήν είναι εμπιστευτικές και ο ΕΟΦ τις διαχειρίζεται με ιδιαίτερη ευαισθησία.

Μελέτες έχουν καταδείξει ότι διάφορες κατηγορίες επαγγελματιών υγείας παρατηρούν διαφορετικά προβλήματα, τα οποία σχετίζονται με τη χρήση φαρμάκων, η καθεμιά από τη σκοπιά της. Ωστόσο, όταν λαμβάνονται αναφορές από όλους τους επαγγελματίες υγείας, αυξάνεται η πιθανότητα να ανιχνευθεί ολόκληρο το φάσμα των επιπλοκών που σχετίζονται με τη φαρμακευτική αγωγή. Για να υπάρχει αντιπροσωπευτική εικόνα της πραγματικότητας, όλοι οι φορείς ενός συστήματος υγείας, όπως τα ιδιωτικά και δημόσια νοσοκομεία, οι οικογενειακοί γιατροί, οι οικοί ευγηρίας, τα κέντρα αποκατάστασης και τα κέντρα παραδοσιακής ιατρικής, πρέπει να συμμετέχουν. Όπου χρησιμοποιούνται φάρμακα, χρειάζεται να υπάρχει αυξημένη ετοιμότητα για παρατήρηση και αναφορά ανεπιθύμητων φαρμακευτικών συμβαμάτων.

Η φαρμακοεπαγρύπνωση, από την πλευρά τόσο των φαρμακευτικών εταιρειών όσο και των κρατικών οργανισμών, περιλαμβάνει τη συλλογή, την καταγραφή, τον ποιοτικό έλεγχο, τη συσχέτιση και την ανάλυση των αυθόρμητων αναφορών. Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στηρίζεται στην εγκυρότητα των αναφορών, στην αιτιατή

συσχέτιση, στο αποτέλεσμα και στη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, στην προειδοποιητική σημασία της και στην επίδρασή της στη σχέση ωφέλειας - κινδύνου του φαρμάκου.

Όταν εντοπιστεί ένα σοβαρό θέμα ασφάλειας του φαρμάκου ξεκινά ενδελεχής έρευνα, η οποία συχνά οδηγεί σε ρυθμιστικές πράξεις που εκτείνονται από αλλαγές στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) μέχρι την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του.

Η φαρμακοεπαγρύπνωση είναι κύριας σημασίας για αυτούς που συντάσσουν τις οδηγίες και τις ΠΧΠ για την ορθολογική χρήση των φαρμάκων. Καίριο σημείο είναι η αβεβαιότητα της εκτίμησης των μεμονωμένων αναφορών, η οποία μπορεί να φέρει σε αντιπαράθεση την Πολιτεία, η οποία θέλει να προστατέψει τους ασθενείς από την έκθεση σε όλο και πιο ισχυρά φάρμακα, και τη φαρμακοβιομηχανία, που θέλει ένα επιτυχημένο φάρμακο. Από τη φαρμακοεπαγρύπνωση, όμως, ωφελείται και η φαρμακοβιομηχανία, η οποία με την έγκαιρη προσαρμογή των όρων κυκλοφορίας και χορήγησης των φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις απαιτήσεις αποζημίωσης που εγείρονται εξαιτίας βλαπτικών επιδράσεων των φαρμάκων. Τη φαρμακοβιομηχανία τη συμφέρει ιδιαίτερα η εφαρμογή της φαρμακοεπαγρύπνωσης σε ειδικά ευαίσθητους πληθυσμούς, όπως οι έγκυοι, τα νήπια και οι υπερήλικες, καθώς και κατηγορίες φαρμάκων από τα μη συνταγογραφούμενα μέχρι τα τοξικά αντινεοπλασματικά.

Οι δράσεις που αναλαμβάνονται όταν επιβεβαιωθεί ένα ζήτημα προέρχονται είτε από κοινού από την Πολιτεία και την ενδιαφερόμενη φαρμακευτική εταιρεία είτε μεμονωμένα από την κάθε πλευρά και μπορεί να είναι εκούσιες ή επιβεβλημένες. Στοχεύουν πάντα στο να καταστήσουν ασφαλέστερη τη χρήση του φαρμάκου. Οι δράσεις αυτές μπορεί να αφορούν:

#### 1. Στην πληροφόρηση για το φάρμακο, όπως:

- ▶ αλλαγές στη συσκευασία του φαρμάκου,
- ▶ αλλαγές στην επισήμανση της συσκευασίας,
- ▶ αλλαγές στην επίσημη μονογραφία του φαρμάκου,
- ▶ μείωση της συνιστώμενης δόσης,
- ▶ αφαίρεση ενδείξεων,
- ▶ περιορισμός των πληθυσμιακών ομάδων λήψεως,
- ▶ νέα αντένδειξη,
- ▶ προειδοποίηση για αλληλεπιδράσεις,
- ▶ χρήση του φαρμάκου ως δεύτερη ή τρίτη επιλογή, αντί για πρώτη επιλογή θεραπείας,
- ▶ συγχορήγηση με άλλο φάρμακο για την πρόληψη ή

θεραπεία της ανεπιθύμητης ενέργειας,

- ▶ συστάσεις για περιοδικούς εργαστηριακούς ελέγχους και κλινική παρακολούθηση,
- ▶ αποστολή επιστολών του τύπου «αγαπητέ γιατρέ» ή «αγαπητέ επαγγελματία υγείας» ή «αγαπητέ φαρμακοποιέ»,
- ▶ έκδοση Δελτίων Τύπου,
- ▶ ανάρτηση σημειώσεων ή μηνυμάτων στους ηλεκτρονικούς ιστοτόπους,
- ▶ απευθείας ενημέρωση των ιατρών από τους φαρμακευτικούς αντιπροσώπους.

#### 2. Σε περιορισμούς στην προμήθεια του φαρμάκου, όπως:

- ▶ αλλαγές στους τρόπους διάθεσης,
- ▶ περιορισμός των συνταγογραφούντων,
- ▶ περιορισμός πρώτης συνταγογράφησης,
- ▶ περιορισμός επανασυνταγογράφησης,
- ▶ περιορισμός τρόπων (μεθόδων) συνταγογράφησης,
- ▶ περιορισμός νοσοκομειακής χορήγησης,
- ▶ συνταγογράφηση μόνο από ειδικούς,
- ▶ αλλαγή διάθεσης από μη συνταγογραφούμενο σε συνταγογραφούμενο,
- ▶ υποχρεωτικός εργαστηριακός έλεγχος,
- ▶ έγγραφη αιτιολόγηση του συνταγογραφούντος για την ένδειξη χορήγησης,
- ▶ χορήγηση έπειτα από έγκριση ειδικής επιτροπής,
- ▶ υπογεγραμμένη από τον ασθενή κατόπιν ενημέρωσης συναίνεση,
- ▶ απόσυρση ασθενών από την αγωγή,
- ▶ υποχρεωτική λήψη μέτρων κατά τη διάρκεια της αγωγής.

#### 3. Σε τροποποιήσεις στο ίδιο το φάρμακο, όπως:

- ▶ αλλαγές στη δραστική ουσία,
- ▶ αφαίρεση ή υποκατάσταση μιας εκ των δραστικών ενός σταθερού συνδυασμού,
- ▶ αλλαγή της γαλνικής μορφής του φαρμάκου,
- ▶ αλλαγή στους όρους φύλαξης και διατήρησης,
- ▶ αλλαγή στους τρόπους παρασκευής και προετοιμασίας χορήγησης.

#### 4. Σε περιορισμούς εμπορίας, όπως:

- ▶ απόσυρση μιας δραστικής ουσίας, ενός φαρμακευτικού προϊόντος, μιας μορφής,
- ▶ προσωρινή ή μόνιμη αναστολή των πωλήσεων,
- ▶ διακοπή της παραγωγής και της διάθεσης,
- ▶ απόσυρση των αποθεμάτων από τις φαρμακαποθήκες, τα φαρμακεία, τους ασθενείς.

Όπως στη χρήση των φαρμάκων έτσι και στη φαρμακοεπαγρύπνηση αναμειγνύονται και ενδιαφέρονται πολλοί: Οι ασθενείς ως χρήστες των φαρμάκων, οι ιατροί, οι φαρμακοποιοί, οι νοσηλευτές και γενικώς όσοι επαγγελματίες υγείας σχετίζονται με τα φάρμακα. Οι εθνικοί και διεθνείς οργανισμοί που ρυθμίζουν την κυκλοφορία των φαρμάκων και είναι υπεύθυνοι για την παρακολούθηση και την ασφάλεια των φαρμάκων. Οι φαρμακευτικές εταιρείες που είναι υπεύθυνες για την ασφάλεια των προϊόντων τους.

Οι εξελίξεις στο εμπόριο των φαρμάκων και οι νέες πρακτικές στη διακίνησή τους διαρκώς εγείρουν νέα ζητήματα ασφαλείας. Το έργο της φαρμακοεπαγρύπνησης γίνεται πιο σύνθετο και πολύπλοκο. Καλείται να αντιμετωπίσει ζητήματα που προκύπτουν από την παράνομη διακίνηση φαρμάκων και ουσιών, την αυξανόμενη πρακτική της αυτοθεραπείας, τις άλογες και ανασφαλείς πρακτικές δωρεάς φαρμάκων, την ευρεία παρασκευή και πώληση κίβδηλων και ποιοτικώς υποδεέστερων φαρμάκων, τη διάδοση της

χρήσης παραδοσιακών φαρμάκων πέραν του αρχικού τους τύπου, την αυξημένη χρήση παραδοσιακών φαρμάκων ή βοτάνων σε συνδυασμό με σύγχρονα φάρμακα με άγνωστη πιθανότητα αλληλεπιδράσεων, καθώς και από τη διαρκώς επεκτεινόμενη αλληλοκάλυψη μεταξύ φαρμάκων, τροφών, συμπληρωμάτων, ιατρικών σκευασμάτων και κοσμητικών.

Μέσα σε αυτόν τον κυκεώνα της παραγωγής, της διακίνησης και της χρήσης των φαρμάκων, οι επαγγελματίες υγείας και οι ιατροί ειδικότερα οφείλουν να υπηρετούν και να προωθούν την ορθολογική, αποτελεσματική και ασφαλή χρήση των φαρμάκων. Η συμβολή τους μπορεί να είναι πολλαπλή: συνταγογραφούν φάρμακα εγνωσμένης προέλευσης και ποιότητας, παρακολουθούν και καταγράφουν τις επιδράσεις των φαρμάκων στους ασθενείς, αναφέρουν τις παρατηρήσεις τους, φροντίζουν να ενημερώνονται και συμμετέχουν στην εκτίμηση της σημασίας των ανεπιθύμητων ενεργειών και στη λήψη των αναγκαίων μέτρων.

## Abstract

**Ntaountakis E, Apostolakis I. Pharmacovigilance. Iatrika Analekta 2010, 3:309-312**

Pharmacovigilance is defined as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other possible drug-related problems. The principal aims of pharmacovigilance programs are to improve patient care and safety in relation to the use of medicines and all medical and paramedical interventions, to improve public health and safety in relation to the use of medicines, to contribute to the assessment of benefit, harm effectiveness and risk of medicines, encouraging their safe, rational and more effective (including cost-effective) use, and to promote understanding, education and clinical training in pharmacovigilance and its effective communication to health professionals and the public.

## Βιβλιογραφία

1. Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management*. The Lancet, 2000; 356:1.255 - 1.259.
2. *The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products*. WHO Publications, Geneva, 2002.
3. *Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action*. WHO Publications, Geneva, 2002.
4. Van Grootheest AC, de Jong-van den Berg LTW. *The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance*. Research in Social and Administrative Pharmacy, 2005; 1:126 - 133.
5. *The Safety of Medicines in Public Health Programs: Pharmacovigilance an essential tool*. WHO Publications, Geneva, 2006.
6. Montastruc J-L, et al. *Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization and methods*. Joint Bone Spine, 2006; 73:629 - 632.
7. Weaver J, Willy M, Avigan M. *Informatic Tools and Approaches in Postmarketing Pharmacovigilance Used by FDA*. The AAPS Journal, 2008; 10:35 - 41.
8. Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. *Physicians guide to pharmacovigilance: Terminology and causality assessment*. European Journal of Internal Medicine, 2009; 20:3 - 8.
9. The Uppsala Monitoring Centre ([www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)).
10. Eudravigilance ([www.eudravigilance.emea.europa.eu](http://www.eudravigilance.emea.europa.eu)).
11. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων ([www.eof.gr](http://www.eof.gr)).

## Η σημασία των κατευθυντηρίων κλινικών οδηγιών

Στέργιος Τσισιόπουλος, Παθολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
 Ιωάννης Αποστολάκης, Παθολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
 s.tasiopoulos@hygeia.gr

Επιδίωξη των σύγχρονων υπηρεσιών υγείας είναι η παροχή υψηλής ποιότητας, αποτελεσματικής και ασφαλούς φροντίδας, με ορθολογική χρήση των υπαρχόντων πόρων. Η λήψη των αποφάσεων σύμφωνα με τις σωρευμένες ενδείξεις υποστηρίζεται από πολλούς ότι αποτελεί τον πλέον πρόσφορο τρόπο για την επίτευξη του επιδιωκόμενου στόχου.

Στην κλινική πράξη η βασισμένη σε ενδείξεις ιατρική αναπτύχθηκε τα τελευταία 20 χρόνια, αρχικώς ως μια μέθοδος κλινικής μάθησης που γεφυρώνει το χάσμα ανάμεσα στις εξελίξεις της ιατρικής επιστήμης και στην άσκηση της ιατρικής. Στη συνέχεια, η νέα αυτή μέθοδος μετεξελίχθηκε από το πώς να διαβάζει κάποιος τη βιβλιογραφία στο πώς να την εφαρμόζει για τη φροντίδα του συγκεκριμένου αρρώστου. Έχει πλέον διαμορφωθεί σε κίνημα, το οποίο οι υποστηρικτές του θεωρούν ότι έχει αλλάξει την άσκηση της ιατρικής, με συνέπειες στην εκπαίδευση, στην έρευνα και στην πολιτική στα θέματα υγείας.<sup>1,2</sup>

Η βασισμένη σε ενδείξεις ιατρική ασκείται με τρόπο ώστε οι καθημερινές κλινικές αποφάσεις να θεμελιώνονται σε ενδείξεις προερχόμενες από την τρέχουσα κλινική έρευνα. Η τεχνολογία της πληροφορικής παρέχει τη δυνατότητα εύκολης πρόσβασης στις δημοσιευμένες κλινικές μελέτες. Όμως, το πλήθος τους απαιτεί, ακόμη και για την απλή ανάγνωσή τους, τη διάθεση αρκετού χρόνου. Η χρήση τους και η μεταφορά τους στην καθημερινή πράξη απαιτούν γνώσεις, εξοικείωση, μεθοδολογία και κυρίως εκτίμηση της εσωτερικής και εξωτερικής αξίας τους. Οι δυσκολίες αυτές αντιμετωπίζονται εν μέρει από τις συστηματικές ανασκοπήσεις και ιδίως τις μεταanalύσεις, οι οποίες αξιολογούν τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει από δημοσιευμένες και μη μελέτες, τα ανασυνθέτουν και καταλήγουν σε συμπεράσματα που δεν μπόρεσαν να εξαχθούν από μία μόνο μελέτη. Η ηλεκτρονική βιβλιοθήκη Cochrane εμπλουτίζεται συνεχώς με συστηματικές ανασκοπήσεις που δίνουν απάντηση σε ποικίλα ερωτήματα.

Άλλος τρόπος μεταφοράς των ευρημάτων της κλινικής έρευνας στον ιατρό είναι οι κατευθυντήριες οδηγίες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες στην ιατρική (clinical practice

guidelines) διατυπώνονται από επιτροπές ειδικών και αποτελούν συστάσεις προς τους κλινικούς ιατρούς για τη φροντίδα ασθενών με συγκεκριμένα προβλήματα, υποβοηθώντας τους στη λήψη διαγνωστικών και θεραπευτικών αποφάσεων. Το Ινστιτούτο της Ιατρικής των ΗΠΑ ορίζει τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες ως «συστηματικώς ανεπτυγμένες δηλώσεις που βοηθούν στη λήψη αποφάσεων από τους ιατρούς και τους ασθενείς για την κατάλληλη φροντίδα υγείας σε ειδικές κλινικές περιπτώσεις».

Οι ίδιες οι κυβερνήσεις αρκετών χωρών έχουν συστήσει οργανισμούς με σκοπό την ανάπτυξη, τη διασπορά και την εφαρμογή εθνικών οδηγιών για συχνές ή σημαντικές καταστάσεις. Επίσης, εθνικές ή τοπικές ιατρικές εταιρείες, ακόμη και νοσοκομεία, αναπτύσσουν και προσπαθούν να εφαρμόσουν οδηγίες. Η πρόσβαση μέσω του Διαδικτύου στους ιστοτόπους, όπου έχουν αναρτηθεί κάθε είδους οδηγίες, είναι πλέον εύκολη υπόθεση. Εκτεταμένος κατάλογος κατευθυντηρίων οδηγιών διατίθεται στις ΗΠΑ από το National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)), στη Μεγάλη Βρετανία από το National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) και στην Αυστραλία από το National Health and Medical Research Council ([www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm](http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm)). Η χρήση των όρων «medical guidelines» ή «clinical practice guidelines» στις συνήθεις μηχανές αναζήτησης στο Διαδίκτυο (π.χ. Google) οδηγεί σε χιλιάδες ιστοτόπους που δημοσιεύουν κατευθυντήριες οδηγίες.

Στην ιδανική περίπτωση, οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται στη βέλτιστη διαθέσιμη επιστημονική τεκμηρίωση και πρακτική εμπειρία.

Η ανάπτυξη μιας οδηγίας είναι νοητική διαδικασία, η οποία ακολουθεί κατεστημένους κανόνες. Τα βήματα για την ανάπτυξη μιας κατευθυντήριας οδηγίας είναι τα ακόλουθα:<sup>3</sup>

1. Επιλογή του θέματος - προβλήματος προς επίλυση.
2. Δημιουργία ομάδας ειδικών (expert panel) στην οποία αντιπροσωπεύονται σχετικές εταιρείες, αλλά και άλλοι ενδιαφερόμενοι οργανισμοί.
3. Έύρεση και συλλογή των ερευνητικών δεδομένων (εν-

δείξεων), τα οποία αφορούν στο συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα.

4. Κριτική αξιολόγηση και βαθμολόγηση των ενδείξεων, με έμφαση στην ισχύ των τεκμηρίων στα οποία βασίζεται η κλινική απόφαση.

5. Εκτίμηση της βαθμολογίας των ενδείξεων και καθορισμός αυτών που θα χρησιμοποιηθούν.

6. Συγγραφή των οδηγιών: συστάσεις για την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση ασθενών με το συγκεκριμένο πρόβλημα, σταθμίζοντας όλες τις άλλες πιθανώς εμπλεκόμενες παραμέτρους.

7. Διάθεση της οδηγίας για εξωτερική ανασκόπηση και τυχόν τροποποίηση.

8. Δημοσίευση της οδηγίας.

9. Συνεχής ανασκόπηση και ανανέωση.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες επικεντρώνονται κυρίως στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων παρεμβάσεων. Τελευταία, μεγαλύτερη προσοχή δίνεται στο «μέγεθος» του αποτελέσματος, αλλά και στην ισορροπία μεταξύ αποτελέσματος από τη μία πλευρά και πιθανών βλαβών και κόστους από την άλλη. Ιδιαίτερη σημασία, επίσης, έχει αποκτήσει η εφαρμοσιμότητα των κατευθυντήριων οδηγιών.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες απευθύνονται κυρίως στους ιατρούς. Στην πράξη, όμως, πολλοί άλλοι φορείς των συστημάτων παροχής υπηρεσιών υγείας (κυβερνητικοί φορείς, ασφαλιστικές εταιρείες, δικηγόροι, φαρμακευτικές εταιρείες κ.ά.) εμπλέκονται τόσο στη δημιουργία όσο και στη χρήση των οδηγιών, με αμφίβολα πολλές φορές αποτελέσματα.

Οι λόγοι που οδήγησαν στην τεράστια ανάπτυξη των κατευθυντήριων οδηγιών είναι αφενός μεν η συσσώρευση πληροφοριών από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αφετέρου δε η σημασία η οποία δίνεται σε θέματα ποιότητας, ασφάλειας, αποτελεσματικότητας, επάρκειας και κόστους των υπηρεσιών υγείας και στην προσπάθεια βελτίωσης. Η βασισμένη στις ενδείξεις ιατρική φάνηκε να προσφέρει τις πληροφορίες και τους τρόπους επίλυσης των προβλημάτων που αναφέρονται. Η προσδοκία για υψηλής ποιότητας υπηρεσίες σε περιβάλλον περιορισμένων πόρων, η διαχείριση και η πληρωμή των υπηρεσιών από τρίτους, οι απαιτήσεις για έλεγχο, λογοδοσία και προτυποποίηση της κλινικής πρακτικής έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη διαφόρων μορφών κατευθυντήριων οδηγιών από ποικίλα ιατρικά και μη σώματα.

Χιλιάδες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια, με τεράστιες αποκλίσεις όσον αφορά στην ποιότητά τους: μερικές αποτελούν αριστουργήματα ιατρικής σκέψης και κρίσης, ενώ άλλες χαρακτηρίζονται από αφέλεια και ενδεχομένως από ιδιοτέλεια. Η επιλογή των περισσότερο αξιόπιστων οδηγιών μπορεί να γίνει με βάση ορισμένα εύκολα αναγνωρίσιμα χαρακτηριστικά:

► Κατευθυντήριες οδηγίες προερχόμενες από ευρύ φάσμα «ειδικών» για συγκεκριμένο κλινικό πρόβλημα (γενικούς ιατρούς, ειδικούς ιατρούς, νοσηλευτές, αναλυτές, οικονομολόγους κ.ά.) συχνά είναι περισσότερο έγκυρες σε σύγκριση με άλλες που καθορίζονται από ιατρούς συγκεκριμένης υποειδικότητας.

► Οι οδηγίες πρέπει να βασίζονται στη συστηματική ανασκόπηση όλων των έγκυρων δημοσιευμένων ερευνητικών δεδομένων, λαμβανομένης υπόψη της επιστημονικής ισχύος των αποτελεσμάτων. Γνώμες ειδικών και συνήθεις πρακτικές που δεν υποστηρίζονται από επιστημονική τεκμηρίωση θα πρέπει να αναφέρονται ως τέτοιες και μόνο, χωρίς να υπερκαλύπτουν τα επιστημονικά δεδομένα. Διάφορα συστήματα έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση και τη βαθμολόγηση των συστάσεων, όπως π.χ. το σύστημα GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system). Στο σύστημα GRADE η βαθμολόγηση αποτελείται από δύο στοιχεία:

i. Έναν αριθμό (1 ή 2) που αντικατοπτρίζει την ισχύ της σύστασης (1 = ισχυρή σύσταση, 2 = ασθενής σύσταση, όπου η σχέση κινδύνου προς όφελος -risk/benefit- δεν είναι τόσο ξεκάθαρη).

ii. Ένα γράμμα (A, B ή C) που αντανακλά την ποιότητα της επιστημονικής τεκμηρίωσης για την υποστήριξη της σύστασης (A = υψηλής ποιότητας τεκμηρίωση από καλά οργανωμένες ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες ή ιδιαίτερα σημαντικές παρατηρήσεις, B = μέτριας ποιότητας τεκμηρίωση, C = χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης ή κλινικές δοκιμές με σημαντικούς περιορισμούς ή σφάλματα).

► Οι κατευθυντήριες οδηγίες οφείλουν να είναι περιεκτικές, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο την ύπαρξη ή μη του αποτελέσματος μιας παρέμβασης, αλλά και το μέγεθος αυτού, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, το κόστος, τις προτιμήσεις των ασθενών, τα προσόντα που πρέπει να διαθέτει ο ιατρός προκειμένου να εκτελέσει επιτυχώς την παρέμβαση, αλλά και το απαιτούμενο «ερ-

γατικό δυναμικό» για την εφαρμογή της.

► Ιδιαίτερη σημασία έχει η συχνή ενημέρωση (update) των κατευθυντηρίων οδηγιών με βάση τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα, κυρίως σε τομείς στους οποίους η έρευνα εξελίσσεται ταχύτατα.

► Ο φορέας που υποστηρίζει τη δημιουργία μιας κατευθυντήριας οδηγίας (κρατικοί οργανισμοί, ιατρικές εταιρείες, ασφαλιστικοί φορείς) μπορεί να επηρεάσει (θετικά ή αρνητικά) την ποιότητα του παραγόμενου αποτελέσματος. Σε γενικές γραμμές, οι ιατροί τείνουν να υιοθετήσουν ευκολότερα συστάσεις από ιατρικές εταιρείες της ειδικότητάς τους, δύσκολα εμπιστεύονται τις συστάσεις από πολιτειακούς φορείς και ακόμη δυσκολότερα αυτές που προέρχονται από οργανισμούς παροχής υπηρεσιών υγείας και ασφαλιστικές εταιρείες, ανεξάρτητα από την επιστημονική εγκυρότητα των συστάσεων.

► Τέλος, η ανασκόπηση των κατευθυντηρίων οδηγιών και η αξιολόγηση της εφαρμοσιμότητάς τους από ανεξάρτητες ομάδες αποτελούν, επίσης, σημαντικά στοιχεία ποιότητας.

Πολλές ομάδες ειδικών έχουν επιχειρήσει να καθορίσουν στοιχεία για την εκτίμηση της ποιότητας των κατευθυντηρίων οδηγιών (π.χ. Conference on Guideline Standardization: καθορισμός 18 παραμέτρων ελέγχου της ποιότητας των οδηγιών). Χρησιμοποιώντας τα παραπάνω κριτήρια, αρκετές μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι πολλές από τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν δημοσιευθεί δεν πληρούν τα προβλεπόμενα κριτήρια ποιότητας.

Οι οδηγίες σχετικά με την επίλυση συγκεκριμένου κλινικού προβλήματος συχνά διαφέρουν, άλλοτε διότι τα τεκμήρια είναι από τη φύση τους ασθενή και συχνά οδηγούν σε διαφορετικά συμπεράσματα, άλλοτε διότι ομάδες ειδικών βλέπουν το πρόβλημα «από τη δική τους σκοπιά» και άλλοτε διότι εμπλεκόμενοι φορείς (Πολιτεία, νοσηλευτικά ιδρύματα, ασφαλιστικές εταιρείες) παρεμβαίνουν με κίνητρο την προστασία των οικονομικών συμφερόντων τους. Τυπικό παράδειγμα αποτελούν οι περισσότερες από 40 διαφορετικές κατευθυντήριες οδηγίες, συχνά αλληλοσυγκρουόμενες, ως προς τη διάγνωση της πνευμονίας, οι οποίες έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία 25 χρόνια.

### Κλινικά μονοπάτια

Σε αντιδιαστολή με τις κατευθυντήριες οδηγίες, τα κλινικά

μόνοπατια είναι κατ' ουσίαν ένα σχέδιο φροντίδας όπου συμμετέχουν πολλοί επαγγελματίες υγείας, το οποίο περιγράφει τις κύριες κλινικές παρεμβάσεις που γίνονται σ' ένα νοσοκομείο από την ομάδα των επαγγελματιών οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη φροντίδα του ασθενή. Αποτελούν έναν οδηγό για το σχεδιασμό, το συντονισμό, την παροχή, την παρακολούθηση, την καταγραφή και την ανασκόπηση της φροντίδας. Τα κλινικά μονοπάτια μπορεί να ενσωματώνουν κατευθυντήριες κλινικές οδηγίες. Συνήθως, αναπτύσσονται και αναθεωρούνται συχνά από ομάδες επαγγελματιών υγείας των νοσοκομείων, προσαρμόζονται στις ιδιαιτερότητες του νοσοκομείου και χρησιμοποιούνται σ' αυτό.

### Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της χρήσης κατευθυντηρίων οδηγιών

Υπάρχει διαφωνία σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο οι κατευθυντήριες οδηγίες επηρεάζουν την άσκηση της ιατρικής. Πολλοί υποστηρίζουν ότι η εφαρμογή τους μοιάζει με «μαγειρική με τη βοήθεια βιβλίου συνταγών χωρίς μεγάλη ποικιλία» (cook-book medicine), μετατρέποντας ιατρούς με κρίση σε απλούς χρήστες οδηγιών. Άλλοι υποστηρίζουν ότι οι οδηγίες προάγουν την «τεκμηριωμένη ιατρική».

Σε μια μελέτη, η πλειονότητα των παθολόγων πιστεύει ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι χρήσιμα εκπαιδευτικά εργαλεία και αξιόπιστη πηγή πληροφοριών, βελτιώνουν την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών και μειώνουν το κόστος. Εντούτοις, στην ίδια μελέτη, η πλειονότητα υποστηρίζει, επίσης, ότι οι συστάσεις συχνά επηρεάζονται από διάφορους φορείς, είναι υπεραπλουστευμένες και «άκαμπτες», περιορίζουν την αυτονομία των ιατρών και την ικανοποίηση από την άσκηση της ιατρικής.<sup>4</sup>

Στα πλεονεκτήματα της χρήσης κατευθυντηρίων οδηγιών, σύμφωνα με τους υποστηρικτές τους, συγκαταλέγονται:

- Η διευκόλυνση του κλινικού έργου, μέσω της συστηματικοποίησης των συνεχώς εξελισσόμενων και αυξανόμενων ιατρικών δεδομένων.
- Ο διαχωρισμός των παρεμβάσεων με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα από αστήρικτες, αναποτελεσματικές, επικίνδυνες και σπάταλες πρακτικές.
- Η χρήση τους από τους ιατρούς ως πηγή πληροφοριών για συνεχιζόμενη εκπαίδευση.
- Η συμβολή στην εφαρμογή των βέλτιστων διαγνωστι-

κών και θεραπευτικών επιλογών, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών και κατά συνέπεια τη μείωση της νοσηρότητας, της θνησιμότητας και του χρόνου νοσηλείας.

► Η βελτίωση της σταθερότητας και της ομοιομορφίας της κλινικής φροντίδας διεθνώς.

► Η μείωση των κινδύνων για τους ασθενείς.

► Η προστασία των ιατρών από ενδεχόμενες νομικές διεκδικήσεις. Σε μια εποχή όπου οι δικηγόροι εμπλέκονται ολοένα και περισσότερο στην άσκηση της ιατρικής, οι κατευθυντήριες οδηγίες, παρότι δεν αποτελούν θέσφατο, παρέχουν στους δικαστές ένα σημείο αναφοράς για την αξιολόγηση της παροχής της ιατρικής φροντίδας.<sup>5</sup> Έτσι, οι ιατροί που αποκλίνουν από τις οδηγίες θα πρέπει να είναι σε θέση να αιτιολογήσουν τις αποφάσεις τους.<sup>6</sup>

► Η εξισορρόπηση ιατρικών επιδιώξεων και οικονομικών περιορισμών, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της σχέσης κόστους προς αποτελεσματικότητα στην κλινική πράξη, που οδηγεί στην εξοικονόμηση των περιορισμένων πόρων.

► Η συμβολή στη λήψη πληροφορημένων αποφάσεων, με τη δημοσίευση πληροφοριών προς τους ασθενείς και το κοινό για το τι οφείλουν να πράττουν οι ιατροί τους, περιγράφοντας τις ωφέλειες και τους κινδύνους των προτεινόμενων λύσεων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η κύρια ωφέλεια από τη χρήση κατευθυντήριων οδηγιών είναι η βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας που λαμβάνουν οι ασθενείς. Είναι, όμως, ασαφές εάν το πετυχαίνουν, παρόλο που μελέτες δείχνουν ότι μπορούν. Ασθενείς, ιατροί, πληρωτές και διαχειριστές ορίζουν διαφορετικά την ποιότητα και η τρέχουσα ένδειξη για την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής των οδηγιών είναι ανεπαρκής.

Οι συστάσεις μπορεί να είναι λανθασμένες, διότι συχνά η επιστημονική ένδειξη λείπει, είναι παραπλανητική ή κακώς εκτιμημένη από μεθοδολογικά σφάλματα. Οι οδηγίες επηρεάζονται από τις γνώμες, την πείρα και τη σύνθεση της ομάδας, με αποτέλεσμα η εκτίμηση των δεδομένων να είναι συχνά υποκειμενική. Δεν είναι πάντοτε οι ανάγκες των ασθενών η κύρια προτεραιότητα για τις συστάσεις. Λαμβάνονται υπόψη και άλλες παράμετροι, όπως ο περιορισμός εξόδων, η εξυπηρέτηση κοινωνικών αναγκών και η προστασία συμφερόντων. Το οικονομικό κίνητρο θεωρείται από πολλούς ο κύριος λόγος ύπαρξης των κατευθυντήριων οδηγιών. Έτσι, οδηγίες χωρίς ικανή και σωστή τεκμηρίωση μπορεί να οδηγήσουν σε υστερημένες, αναποτελεσματι-

κές, σπάταλες ή και επικίνδυνες πρακτικές. Παράλληλα, οι κατευθυντήριες οδηγίες περιορίζουν την ευελιξία για κάθε ασθενή. Μια πρακτική «καλή» για το σύνολο ενδέχεται να είναι «κακή» για το άτομο. Διχοτόμες αποφάσεις (ναι - όχι) καταργούν την πολυπλοκότητα. Ο περιορισμός του φάσματος των «επιτρεπτών» παρεμβάσεων υποβαθμίζει τη σημασία των προτιμήσεων των ασθενών, δυσχεραίνοντας τη σχέση ιατρού - αρρώστου. Τέλος, λόγω διαφορών στα επιδημιολογικά δεδομένα, το διαθέσιμο ιατρικό εξοπλισμό και τις συνήθειες και πεποιθήσεις του πληθυσμού, δεν είναι όλες οι οδηγίες εφαρμόσιμες σε κάθε οργανισμό παροχής υπηρεσιών υγείας ή σε κάθε κράτος.

### Συμπεράσματα

Η αξιολόγηση της σημασίας των κατευθυντήριων οδηγιών είναι δύσκολη υπόθεση. Παρά τον ενθουσιασμό και τη συσσώρευση αυτού του διαρκώς αυξανόμενου πλήθους οδηγιών, υπάρχει αβεβαιότητα ως προς την κλινική αποτελεσματικότητα, την εγκυρότητα, την εφαρμοσιμότητα και την ηθική και νομική υπόστασή τους. Η εφαρμογή τους ενέχει συνέπειες για τους ιατρούς, τους ασθενείς, το σύστημα υγείας, το κοινωνικό σύνολο και την Πολιτεία, οντότητες με διαφορετικά και συχνά αντικρουόμενα συμφέροντα και επιδιώξεις.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν αναμφισβήτητη αξία όταν οι ιατροί δε γνωρίζουν την κατάλληλη πρακτική και οι επιστημονικές ενδείξεις δίνουν μία και μόνη απάντηση. Οι περιπτώσεις αυτές, όμως, αποτελούν μάλλον την εξαίρεση.

Η πολυπλοκότητα των κατευθυντήριων οδηγιών και οι διαφορές τους μπορεί να προκαλούν σύγχυση. Η απουσία, όμως, μονόδρομων στην κλινική πράξη προάγει την ανανέωση και την πρόοδο, προστατεύοντας παράλληλα τους ιατρούς από την προσκόλληση σε μια συγκεκριμένη πρακτική.

Ακόμη και οι ειδικοί που ασχολούνται με τις κατευθυντήριες οδηγίες και την τεκμηριωμένη ιατρική συμφωνούν ότι οι οδηγίες αποτελούν συστάσεις και όχι κανόνες. Κάθε ασθενής είναι μια ξεχωριστή οντότητα και ως τέτοια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται.

Η παροχή κατευθυντήριων οδηγιών φαίνεται ότι συμβάλλει στη βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, αλλά το αποτέλεσμα είναι μικρό.<sup>7,8</sup> Είναι σαφές ότι δεν υπάρχουν μαγικές συνταγές που να λύνουν τα προβλήματα και να βελτιώνουν αμέσως την ποιότητα φροντίδας της



υγείας. Υπάρχει, όμως, ένα ευρύ φάσμα παρεμβάσεων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε ουσιαστική εφαρμογή των συμπερασμάτων της έρευνας και στην αλλαγή προς το

καλύτερο. Αλλαγή που αποδεικνύεται ότι είναι εφικτή, αλλά με τρόπους πολυσύνθετους, οι οποίοι απαιτούν πόρους, δράσεις, ενέργεια, προσήλωση και διάρκεια.

### Abstract

**Tassiopoulos S, Apostolakis I. The importance of clinical practice guidelines. Iatrika Analekta 2010, 3:313-317**

Evidence based medicine has been constantly evolving during the last 20 years in order to evaluate medical research data and support the optimal clinical decisions concerning specific problems, thus improving patient care. As a result, thousands of clinical practice guidelines are published every year. The value of these guidelines remains controversial, since several factors are involved (including socio-economic interests) which may influence the various recommendations. Recent studies indicate that clinical practice guidelines seem to improve health care, but clinicians should adopt them judiciously, since every patient represents a unique case.

### Βιβλιογραφία

1. Αποστολάκης Ι, Ισπόγλου Σ. Τεκμηριωμένη Ιατρική. Σειτανίδης Β, Γεωργιλής Κ, Αποστολάκης Ι. *Εξελίξεις στην Παθολογία - Νεώτερες απόψεις στη διάγνωση και θεραπεία*. Εκδ. ΔΘΚΑ «Υγεία», Αθήνα 2006, 687 - 700.
2. Μουντοκαλάκης Θ. *Η νέα Ιατρική βασισμένη στις ενδείξεις, επικεντρωμένη στον άρρωστο*. Εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου. Αθήνα 2006.
3. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. *Clinical guidelines: developing guidelines*. BMJ 1999; 318(7183):593 - 596.
4. Tunis SR, Hayward RS, Wilson MC, et al. *Internists' attitudes about clinical practice guidelines*. Ann Intern Med 1994; 120:956 - 963.
5. Hurwitz B. *How does evidence based guidance influence determinations of medical negligence?* BMJ 2004; 329(7473):1.024 - 1.028.
6. Samanta A, Samanta J, Gunn M. *Legal considerations of clinical guidelines: will NICE make a difference?* J R Soc Med 2003; 96(3):133 - 138.
7. Grimshaw JM, Russell IT. *Effect of clinical guidelines on medical practice: A systematic review of rigorous evaluations*. Lancet 1993; 342:1.317 - 1.322.
8. Worrall G, Chaulk P, Freake D. *The effects of clinical practice guidelines on patient outcomes in primary care: a systematic review*. CMAJ 1997; 156:1.705 - 1.712.

## Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση

Ιωάννης Δαυλόπουλος, Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
 Ευστράτιος Χριστοδούλου, Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
 Σωτήριος Γουγουλάκης, Πνευμονολόγος, «ΥΓΕΙΑ»  
 idavlopoulos@yahoo.com

Οι διάχυτες παρεγχυματικές πνευμονοπάθειες (διάμεσες πνευμονοπάθειες, ΔΠΠ) είναι μια ομάδα νόσων των πνευμόνων, με ποικιλία κλινικοπαθολογοανατομικών χαρακτηριστικών, οι οποίες, ενώ εμφανίζουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ τους, παράλληλα διαφέρουν αρκετά, με αποτέλεσμα να θεωρούνται διαφορετικές. Οι κατηγορίες ΔΠΠ είναι οι εξής:

1. ΔΠΠ από γνωστά αίτια (φάρμακα, νόσοι του κολλαγόνου κ.λπ.).
2. Ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες.
3. Κοκκιωματώδεις ΔΠΠ (σαρκοείδωση).
4. Άλλες μορφές ΔΠΠ (πωσινοφιλική πνευμονία κ.λπ.).

Μία υποομάδα ΔΠΠ αποτελούν οι ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες, η σύγχρονη ταξινόμηση των οποίων (προηγήθηκαν οι κλασικές πλέον ταξινομήσεις των Liebow & Carrington το 1969, καθώς και η αναθεωρημένη των Katzenstein & Myers το 1998) είναι η εξής:

η οποία υποδηλώνει ότι η παθολογοανατομική πορεία διακρίνεται σε διάφορα στάδια εξέλιξης (χρονική ετερογένεια) και αποτελεί εύρημα που τη διαχωρίζει από τις άλλες διάμεσες πνευμονίες.

Προγνωστικοί παράγοντες που υποδηλώνουν φτωχή πρόγνωση είναι:

- ▶ Η προϊούσα δύσπνοια.
- ▶ Οι αποκορεσμοί της οξυαιμοσφαιρίνης.
- ▶ Η απόσταση που περπατά ο ασθενής σε 6 λεπτά της ώρας (6-min walking test).
- ▶ Η επιδείνωση των δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας (περιοριστική νόσος, διαταραγμένη ανταλλαγή των αερίων αίματος, αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή κλίση οξυγόνου στην ηρεμία και στην άσκηση), ή μειωμένη διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων.
- ▶ Η παρουσία και η εξέλιξη της εικόνας μελικηρήθρας στην HRCT θώρακος.

Ιστολογικοί τύποι	Κλινικές διαγνώσεις
1) Συνήθης διάμεση πνευμονία 2) Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία 3) Οργανούμενη πνευμονία 4) Αναπνευστική βρογχιολίτιδα 5) Διάχυτη κυψελιδική βλάβη 6) Μη ειδική διάμεση πνευμονία 7) Λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία	1) Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση 2) Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία 3) Κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία 4) Διάμ. πνευμονοπ. αναπν. βρογχιολίτιδα 5) Οξεία διάμεση πνευμονία 6) Μη ειδική διάμεση πνευμονία 7) Λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία

### Ορισμός

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) είναι η συχνότερη νόσος από την υποομάδα των ιδιοπαθών διάμεσων πνευμονιών, με επίπτωση 13 - 20/100.000 και αποτελεί έναν ειδικό τύπο της χρόνιας ινώδους διάμεσης πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας, με φτωχή πρόγνωση, αφού οδηγεί στο θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω προοδευτικής καταστροφής του διάμεσου ιστού των πνευμόνων, μέσα σε 2 - 5 έτη μετά τη διάγνωση, όπως συμβαίνει και με τον καρκίνο του πνεύμονα.

Ο ιστοπαθολογικός τύπος που παρατηρείται στους ασθενείς με ΙΠΙ είναι η UIP (usual interstitial pneumonia), χαρακτηριστικό της οποίας είναι η ανομοιογενής εικόνα,

- ▶ Η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης.

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται σε κλινικά, ακτινολογικά και ιστοπαθολογικά δεδομένα. Ο ασθενής έχει προϊούσα δύσπνοια στην κόπωση, ξηρό βήχα και κατά τη φυσική εξέταση για ακροαστικά παρουσιάζει τους χαρακτηριστικούς εισπνευστικούς μη μουσικούς ρόγχους (velcro-like) και στις δύο πνευμονικές βάσεις. Με την πρόοδο της νόσου παρουσιάζονται επιπλέον κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα πνευμονικής υπέρτασης.

Από τη διάγνωση πρέπει να αποκλείονται δευτεροπαθή αίτια πνευμονικής ίνωσης, όπως ρευματικά νοσήματα, τοξικότητα από φάρμακα (βλεομυκίνη, μεθοτρεξάτη, αμιοδαρόνη, ηρωίνη, νιτροφουραντοΐνη και αρκετές α-

κόμη ουσίες), εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα (χρόνια φάση), ακτινοβολία, επαγγελματικές πνευμονοπάθειες όπως η αμιάντωση (αν και αυτή σχετίζεται συνήθως με υπεζωκοτικές πλάκες), εισπνεόμενοι παράγοντες (διοξείδιο του αζώτου) και σαρκοείδωση (ινωτική συνήθως στο τελευταίο στάδιο).

Η HRCT θώρακος έχει κύρια θέση στη διάγνωση της ΙΠΙ, βοηθά στο να διακριθεί από άλλες ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες και μπορεί να αποκαλύψει τη νόσο, προτού καταστεί παθολογική. Αδρές δικτυωτές αλλοιώσεις και στις δύο πνευμονικές βάσεις, με υποϋπεζωκοτική και περιφερική κατανομή, που εντοπίζονται κυρίως οπίσθια στις βάσεις, αλλά επεκτείνονται προσθίως κατά την πρόοδο της νόσου. Η εικόνα μελικηρήθρας και οι βρογχεκτασίες εξ έλξεως, ως αποτέλεσμα της ίνωσης, καθώς και η εικόνα «θολής υάλου» συμπληρώνουν τα ευρήματα. Φαίνεται ότι η εξέταση, εκτός του ότι συμβάλλει στη διάγνωση της νόσου, βοηθά και στον καθορισμό της πρόγνωσης της.

Η οριστικοποίηση της διάγνωσης γίνεται, ως αναμένεται, με τη βιοψία του πνεύμονα, όπου ιστολογικά παρουσιάζεται με τη μορφή της UIP. Περιλαμβάνει διάχυτες περιοχές με ίνωση, οι οποίες εναλλάσσονται με περιοχές φυσιολογικού πνευμονικού παρεγχύματος (χρονική ετερογένεια). Διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα παρουσιάζεται συχνά, αλλά δεν αποτελεί το επικρατούν χαρακτηριστικό. Ινοβλαστικές εστίες από ενεργοποιημένους μυοϊνοβλάστες που βρίσκονται σε περιοχές φλεγμονώδους - αποκατεστημένου επιθηλίου αποτελούν το κλειδί για τη διάγνωση. Η παρουσία και η έκταση των ινοβλαστικών εστιών σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση της νόσου.

### Νεότερα δεδομένα στην παθογένεση της ΙΠΙ

Κατ' αρχάς, τονίζεται ότι η αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει ακόμη αινιγματική. Παρά τις συνεχείς έρευνες, τόσο η αρχική αιτία όσο και οι λόγοι που οδηγούν στην εξέλιξη της νόσου παραμένουν άγνωστοι. Οποσδήποτε κάποιοι παράγοντες κινδύνου συνδεδεμένοι με την ΙΠΙ είναι η καπνιστική συνήθεια, οι λοιμώξεις, η ρύπανση του περιβάλλοντος, η χρόνια εισπνοή παραγόντων και η λήψη φαρμάκων. Σύμφωνα με την επικρατούσα υπόθεση, περιοχές από πολλαπλές, μικρές και απομονωμένες εστίες επιθηλιακού τραυματισμού - φλεγμονής ακολουθούνται από την ανάπτυξη παθολογικών ινωτικών - επιδιορθωτικών μηχανισμών. Είναι πιθανό η νόσος να οφείλεται σε μια σειρά μη ειδικών προσβολών και του επιθηλίου και

του πνευμονικού παρεγχύματος. Η UIP χαρακτηρίζεται, όπως αναφέρθηκε, από ετερογενή εμφάνιση με περιοχές με φυσιολογική εμφάνιση, στο μικροσκόπιο παράλληλα με περιοχές με ίνωση, εικόνα μελικηρήθρας και μικρές εστίες από νεότερη μυξοειδή θεμέλια ουσία με ενεργοποιημένους κολλαγονοπαραγωγούς μυοϊνοβλάστες, που καλούνται ινοβλαστικές περιοχές. Αυτές οι περιοχές βρίσκονται μεταξύ ζωνών μετάπτωσης φυσιολογικού πνεύμονα σε παθολογικό ινωτικό. Οι ερευνητές έχουν καταφέρει να μελετήσουν και να ερμηνεύσουν εστιακές περιοχές οξείας φλεγμονής του πνεύμονα και πλέον πιστεύεται πως προσομοιάζουν σε αυτές του επουλωμένου δέρματος έπειτα από τραυματισμό.

Πρόσφατες αναλύσεις κυτταρικών κλώνων έδειξαν ότι αυτές οι παθολογικές εστίες είναι πολυκλωνικές μάλλον, παρά μονοκλωνικές, στηρίζοντας την υπόθεση ότι η UIP δεν είναι κακοήθεια, αλλά αντιδραστική διαδικασία. Αυτά τα δεδομένα έρχονται σε αντίθεση με την υποκείμενη βιολογική αιτία της UIP, ότι δηλαδή είναι αποτέλεσμα πολλαπλών, μικρών εστιακών και απομονωμένων επεισοδίων επιθηλιακού τραυματισμού, ακολουθούμενου από έναν παθολογικό ινωτικοεπανορθωτικό μηχανισμό. Αυτή η άποψη περί ανάπτυξης περιοχών ίνωσης μέσα στον πνεύμονα αλλάζει τις μέχρι τώρα υφιστάμενες θεωρίες σχετικά με την έναρξη και τη συνέχιση της διαδικασίας της ΙΠΙ και στηρίζει μια νέα υπόθεση. Γίνεται πλέον φανερό ότι τα μεσεγχυματικά κύτταρα στις ινοβλαστικές περιοχές της ΙΠΙ παρουσιάζουν ποικιλία από δυσμορφίες συγκρινόμενα με ινοβλάστες φυσιολογικών πνευμόνων, ή με ινοβλάστες που υπάρχουν σε άλλες πνευμονικές παθήσεις. Πάντως, η γέννηση της παθολογικά ινοβλαστικής περιοχής παραμένει αίνιγμα. Θεωρείται πως υπάρχουν διαφοροποιημένοι από τους ήδη υπάρχοντες ινοβλάστες, στρατολογημένοι από τους κυκλοφορούντες προδρόμους ινοβλαστών.

Απότομη μεταβολή της ακεραιότητας του επιθηλίου των κυψελίδων, με την παρουσία αρκετών μεταβαλλόμενων φαινότυπων επιθηλιακών κυττάρων, είναι το χαρακτηριστικό της ΙΠΙ. Μορφολογικά οι φαινότυποι περιλαμβάνουν τα εξής:

1. Υπερπλαστικό τύπο πνευμονοκυττάρων II.
2. Ενεργοποιημένα μεγάλα και επιμικρυσμένα επιθηλιακά κύτταρα (θεωρούμενα μεταβατικά μεταξύ πνευμονοκυττάρων τύπου I και τύπου II).
3. Επιπεδωμένα και λεπτυσμένα επιθηλιακά κύτταρα συχνά επικαλύπτουν τις ινοβλαστικές περιοχές.

4. Επιθήλιο τύπου βρογχιολίων γεμίζει τα διάκενα σε περιοχές με εικόνα μελικηρήθρας.

5. Πλακώδη μεταπλασία.

Καρκίνος του πνεύμονα αναπτύσσεται σε υψηλό ποσοστό σε ασθενείς με ΙΠΙ και είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί ο έντονος επιθηλιακός πολλαπλασιασμός από ένα καλά διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα. Η αιτία για όλες τις παραπάνω επιθηλιακές αλλαγές είναι άγνωστη και πιθανώς πολυπαραγοντική. Ο θεωρούμενος τραυματισμός του επιθηλίου, πάντως, είναι περισσότερο συνδεδεμένος με την αρχική επιθηλιακή κυψελιδική καταστροφή. Έτσι, η έκθεση σε διαφορετικούς εξωγενείς παράγοντες, όπως οι σκόνης, το γαστρικό περιεχόμενο και οι λοιμώξεις από ιούς, είναι συνδεδεμένη με ανάπτυξη ΙΠΙ, ενισχύοντας τη θεωρία πως διαφορετικού τύπου τραυματισμοί του επιθηλίου των πνευμόνων μπορεί να προκαλέσουν τη νόσο σε διαφορετικούς ανθρώπους.

Η παθογένεση της ΙΠΙ είναι πολύπλοκη και τρεις υποθέσεις κυριαρχούν σήμερα στην επιστημονική κοινότητα:

- ▶ Προβληματική αλληλορυθμιστική επικοινωνία μεταξύ επιθηλίου - μεσεγχύματος.
- ▶ Μη φυσιολογικά αναπτυσσόμενη αγγειογένεση.
- ▶ Διαταραχή του λόγου των κυτταροκινών Th1/Th2.

## Η παθογένεση και ο ρόλος του οξειδωτικού στρες

Το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ως προεξάρχον χαρακτηριστικό της ΙΠΙ, έπειτα από μελέτες BAL (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα) που δείχνουν απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων οξειδωτικών ουσιών από τα κύτταρα του BAL και την παρουσία αυξημένων οξειδωτικών προϊόντων στις κυψελίδες, στους ασθενείς που πάσχουν από ΙΠΙ. Υπάρχουν τόσο εξωγενείς όσο και ενδογενείς πηγές που προκαλούν οξειδωτικό στρες, όπως ο καπνός του τσιγάρου (τα 2/3 των ασθενών με ΙΠΙ είναι πρώην καπνιστές) ή η συσσώρευση ουδετερόφιλων και κυψελιδικών μακροφάγων στις κυψελίδες. Σε υγιείς πνεύμονες το οξειδωτικό στρες είναι πλήρως ελεγχόμενο και ισοσταθμίζεται από ένα σύστημα από αντιοξειδωτικά με παρουσία γλουταθειόνης. Τα μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης ενδο- και εξωκυτταρικά στους πνεύμονες, σε συνδυασμό με μειωμένη ικανότητα παραγωγής γλουταθειόνης, φαίνεται ότι ενισχύουν τη θεωρία ότι το μη ελεγχόμενο από τον οργανισμό οξειδωτικό στρες αποτελεί μέρος της παθογένεσης της ΙΠΙ. Έχει επίσης βρεθεί ότι ρόλο στην παθογένεση

της νόσου παίζουν και οι συγκεντρώσεις πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant) στα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II. Σε οικογενείς περιπτώσεις ΙΠΙ έχουμε πως οι μεταλλάξεις του γονιδίου SP-C (surfactant protein C) είναι συνδεδεμένες με διαφορετικούς τύπους ΔΠΠ. Από μελέτες φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις του γονιδίου οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης και το οξειδωτικό στρες τελικά συμβάλλει στη δημιουργία επιθηλιακής καταστροφής και διαδικασίας απόπτωσης, γεγονότων που μαζί οδηγούν στην ίνωση. Σε ανθρώπους που έχουν την προδιάθεση εξαιτίας μετάλλαξης της τελομεράσης εξωγενείς εισπνεόμενοι βλαβεροί παράγοντες, όπως ο καπνός του τσιγάρου, επιταχύνουν τη διαδικασία της ίνωσης.

## Νεότερα θεραπευτικά δεδομένα στην ΙΠΙ

Η θεραπευτική προσέγγιση για την ΙΠΙ είναι τα κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με τα κυτταροτοξικά - ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (consensus statement of American and European experts in 2000). Η κλασική θεραπεία είναι τα κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφamide, την αζαθειοπρίνη ή τη μεθοτρεξάτη. Αν και έχει αναφερθεί απόκριση στην αγωγή αυτή, δεν έχει σημειωθεί ιδιαίτερο όφελος ως προς την επιβίωση σε σχέση με ασθενείς που τελικά δεν έλαβαν θεραπεία. Έτσι, αποτελεσματική θεραπεία δεν υπάρχει και η μεταμόσχευση αποτελεί τη λύση για μεγαλύτερη επιβίωση. Τέτοιες θεραπευτικές αντιμετώπισεις αναφέρονται ως συμβατικές ή «standard of care». Πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει placebo-ελεγχόμενες μελέτες, αλλά υπάρχει απροθυμία μεταξύ κλινικών γιατρών και οργανισμών να αφήσουν τους ασθενείς τους στην ουσία χωρίς αγωγή (placebo only), δεδομένου ότι πάσχουν από θανατηφόρο νόσο.

Έτσι σε ΙΠΙ χωρίς έντονα στοιχεία φλεγμονής και με απουσία ίνωσης η αντιφλεγμονώδης αγωγή δεν είναι αποτελεσματική. Η δυναμική εμφάνιση παρενεργειών είναι ενάντια στη χορήγηση αυτής της αγωγής. Επειδή πολλές φορές ασθενείς που θεωρείται ότι πάσχουν από ΙΠΙ πάσχουν στην πραγματικότητα από άλλη νόσο ΔΠΠ (ποσοστό και άνω του 30%) και έχουν πιθανότητα να αποκριθούν στην αντιφλεγμονώδη αγωγή, η έναρξη και η συνέχιση της ανωτέρω αγωγής για 6 μήνες είναι αναγκαίες.

Παράγοντες που οδηγούν στην απόφαση να χρησιμοποιηθούν αντιφλεγμονώδη είναι:

- ▶ Νεότερες ηλικίες (<50 έτη).

- ▶ Γυναικείο φύλο.
- ▶ Αργή πρόοδος της νόσου (FVC 60% - 70% της προβλεπομένης).
- ▶ Απουσία ή πάρα πολύ μικρή παρουσία εικόνας μελικηρήθρας στην HRCT.
- ▶ Λεμφοκυττάρωση στο BAL.

Παράγοντες που αποτρέπουν από την αντιφλεγμονώδη αγωγή είναι:

- ▶ Μεγαλύτερες ηλικίες.
- ▶ Οξεία επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας.
- ▶ Εκτεταμένη εικόνα μελικηρήθρας.
- ▶ Ουδετεροφιλία στο BAL.
- ▶ Βρογχεκτασίες ΕΞ έλλεως, αποικισμός των αεραγωγών από μικρόβια (π.χ. ψευδομονάδα), ή μύκητες, ή ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού.
- ▶ Καταστάσεις που μπορεί να επιδεινωθούν με τη χορήγηση κορτιζόνης ή αζαθειοπρίνης, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, οστεοπόρωση, κακοήθη νοσήματα κ.λπ.

Το οξειδωτικό στρες έχει καθοριστεί ως πολύ σημαντικός παθογενετικός μηχανισμός της ΙΠΙ. Επομένως, μια θεραπευτική προσέγγιση με αντιοξειδωτικά φάρμακα είναι αναγκαία. Υψηλές δόσεις NAC (γ-γλουταμυλ-κυστείνυλ-γλυκίνη, ένα τριπεπίδιο με ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες) από το στόμα φαίνεται πως επιβραδύνουν την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΙΠΙ. Σε ασθενείς όπου η αντιφλεγμονώδης αγωγή δεν είναι η ενδεδειγμένη υψηλές δόσεις NAC μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία.

Άλλα φάρμακα έχουν επίσης δοκιμαστεί, όπως:

1. Η πιρφενιδόνη, που χορηγείται από το στόμα, έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιπρωκτικές ιδιότητες και, ενώ προσφέρει σταθεροποίηση ή και μικρή βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, η χρήση της παρουσιάζει παρενέργειες. Υπάρχει στη βιβλιογραφία πρόσφατη πολυκεντρική, διπλά, τυφλή, κλινική μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς με διαγνωσμένη ΙΠΙ για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πιρφενιδόνης, διάρκειας 52 εβδομάδων. Τυχαιοποιήθηκαν 275 ασθενείς (που έλαβαν: υψηλή δόση 1.800 mg/day, χαμηλή δόση 1.200 mg/day και placebo, σε αναλογία 2:1:2) και 267 αξιολογήθηκαν τελικά για την αποτελεσματικότητα της πιρφενιδόνης. Αξιολογήθηκαν τόσο η μεταβολή της ζωτικής χωρητικότητας (VC) όσο και η επιβίωση (progression-free survival, PFS).

Στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,0416$ ) παρατηρήθηκε στη επιδείνωση της VC μεταξύ της ομάδας placebo (-0,16 L) και της ομάδας που έλαβε την υψηλή δόση του φαρμάκου (0,09 L). Διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρήθηκε και ως προς το PFS ( $p=0,0280$ ). Επιπλέον, η φωτοευαισθησία, μια παρενέργεια της πιρφενιδόνης, ήταν μεν δυσμενές συμβάν, αλλά σχετικά ήπιο στους περισσότερους ασθενείς. Η πιρφενιδόνη ήταν συγκριτικά καλά ανεκτή από τους ασθενείς με ΙΠΙ. Συμπερασματικά, η θεραπεία με το φάρμακο μπορεί να μειώσει το ρυθμό ελάττωσης της VC και να οδηγήσει σε αύξηση της PFS σε διάστημα 52 εβδομάδων χορήγησης. Αναμένονται νεότερες μελέτες που θα ενισχύσουν αυτά τα δεδομένα.

2. Η IFN-γ1b τόσο σε υποδόρια όσο και σε εισπνεόμενη μορφή.
3. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TGF-β, ενός παράγοντα που εμπλέκεται στην παραγωγή του κολλαγόνου.
4. Οι ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης (bosentan), που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, ο οποίος επάγεται μέσω της ενδοθηλίνης, του TGF-β, της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης. Μετά τη χρήση του bosentan στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης μελετάται η χρήση του και στη θεραπεία της ΙΠΙ.
5. Τα imatinib, gefitinib, erlotinib, που είναι αναστολείς του υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης (EGFR tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI) και αναστέλλουν την ίνωση σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Σε πρόσφατες μελέτες, η EGFR-TKI θεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν τη μετάλλαξη του EGFR παρουσίασε ρυθμό απόκρισης υψηλότερο του 65% και μέση επιβίωση 20 - 30 μήνες. Το gefitinib είναι καλά ανεκτό και λιγότερο τοξικό συγκρινόμενο με τα καθιερωμένα κυτταροτοξικά φάρμακα.
6. Το etanercept (αντι-TNF).

Όπως αναφέρθηκε, η μεταμόσχευση πνεύμονα προσφέρει τη μακρότερη επιβίωση, ενώ η 5ετής επιβίωση υπολογίζεται περίπου στο 40%. Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες ήδη βρίσκονται στο στάδιο της αναθεώρησης, προτείνουν την πρώιμη εγγραφή του ασθενούς σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση πνεύμονα, η οποία και αποτελεί μέχρι σήμερα τη μόνη θεραπευτική επιλογή που αποδεδειγμένα επιμηκύνει την επιβίωση των ασθενών με ΙΠΙ, και ταυτόχρονα ενθαρρύνουν τη συμμετοχή σε πολυκεντρικές κλινικές μελέτες νεότερων φαρμάκων.

Λόγω της πρόσφατης γνώσης για τη δράση των αρχέγο-

των βλαστικών κυττάρων στην επιδιόρθωση της βλάβης του πνευμονικού παρεγχύματος, ανατέλει νέα εποχή για την προσέγγιση της παθογένειας και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΙΠΙ.

### Abstract

Davlopoulos I, Christodoulou E, Gougoulakis S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Iatrika Analekta* 2010, 3:318-322

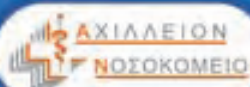
Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a rare disease of the respiratory system. Its pathogenesis remains unclear and is related to the process of fibrosis • remodeling of the alveolar epithelium and oxidative stress. The treatment includes corticosteroids, alone or in combination with immunosuppressants. Newer agents, such as pirfenidone, endothelin receptor antagonists (Bosentan), anti-TNF (etanercept), and IFN- $\gamma$ 1b, might be beneficial in the treatment of IFP, while lung transplantation offers long-term survival. The use of stem cells seems to be a future therapeutic approach.

### Βιβλιογραφία

1. Harari S, Caminati A. *IPF: new insight on pathogenesis and treatment*. Allergy. 2010; 65:537 - 553.
2. Jurgen B, Martin K, Gerard C. *Treating IPF-all or nothing? A PRO-CON debate*. Respirology. 2009; 14:1.072 - 1.081.
3. Klingsberg RC, Mutsaers SE, Lasky JA. *Current clinical trial for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Respirology. 2010; 15:19 - 31.
4. Kuo LC, Lin PC, Wang KF, Yuan MK, Chang SC. *Successful treatment of gefitinib-induced acute interstitial pneumonitis with high-dose corticosteroid: a case report and literature review*. Med Oncol. 2010; Jan 20 (e-pub ahead of print).
5. Behr J, Demedts M, Buhl R, et al. *Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis-extended analyses of the IFIGENIA trial*. Respir Res. 2009; 10:101 - 109.
6. Sisson TH, Mendez M, Choi K, et al. *Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181:254 - 263.
7. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al. *Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181:832 - 837.
8. Du Bois RM. *Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis*. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9:129 - 140.
9. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. *Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J. 2010; 35:821 - 829.
10. Ράπτη Α, Δημάδη Μ, Τσαρούχα Α, Καραγιάννης Σ, Τσαγκάρη Β. *Διάγνωση: Ιδιοπαθή διάχυτα νοσήματα*. Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία. Τι νεότερο στην Πνευμονολογία 2006-2008. Πνεύμων. 2008; 21:75 - 76.
11. Τριανταφυλλίδου Χ, Καλομενίδης Ι. *Θεραπεία: Ιδιοπαθή διάχυτα νοσήματα*. Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία. Τι νεότερο στην Πνευμονολογία 2006-2008. Πνεύμων. 2008; 21:82 - 84.
12. Δανιήλ Ζ, Μάλλη Φ. *Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση*. Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία. Τι νεότερο στην Πνευμονολογία 2006-2008. Πνεύμων. 2008; 21 - 30.

γυναικολογική κλινική  
φάρμακα  
Πρωτοβάθμια περίθαλψη  
παιδιατρική κλινική  
μαιευτήρια  
τράπεζα βλαστοκυττάρων  
παροχή υπηρεσιών υγείας

υγεία



SPITALI HYGEIA TIRANE

Πάνω από όλα...  
**υγεία!**

ΜΗ Μαιευτήριο  
ρήτω



JFK  
HOSPITAL  
ISTANBUL



**ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ**

