



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ
«ΤΖΑΝΕΙΟ»



ΤΟΜΟΣ 16 - ΤΕΥΧΟΣ 2 - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2011 -ISSN 1791-1362
www.tzaneio.gr

Από τη Σύνταξη

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Σε εποχές κρίσης που η οικονομική ανασφάλεια και δυσπραγία δημιουργεί όρους επιστημονικής απόσυρσης και ερευνητικής απαξίωσης. Η συντήρηση και κυκλοφορία επιστημονικού περιοδικού είναι εκ των πραγμάτων μια πηγή αισιοδοξίας και ένα ευοίωνο μήνυμα.

Τα «Επιστημονικά Χρονικά» είναι παρόντα.

Το δεύτερο τεύχος για το 2011 είναι στη διάθεσή σας.

Με ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις: Για την αντίσταση στη δράση του νεώτερου αντιαιμοπεταλιακού, της πρασουγρέλης. Για τους όρους και τις προϋποθέσεις της ταχείας βιοψίας. Για τις πολλές και ποικίλες ωφέλειες της εφαρμογής της μαγνητικής τομογραφίας στα πλαίσια του καρδιακού ελέγχου.

Με υψηλού επιπέδου πρωτότυπα άρθρα: Για τις λιποπρωτεϊνικές διαταραχές κατά την οξεία φλεγμονή στα παιδιά. Για τις πτυχές της ποιότητας ζωής των καρδιαγγειακών ασθενών. Για την επίδραση των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων στην μακροχρόνια έκβαση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Με τις σημαντικότερες βραχείες βιβλιογραφικές ενημερώσεις από τις δημοσιεύσεις σε μεγάλα ιατρικά περιοδικά του προηγούμενου τριμήνου.

Με τις εξαιρετικές σε τεκμηρίωση και συμπύκνωση κατευθυντήριες οδηγίες στη χειρουργική χημειοπροφύλαξη που συνέταξε η επιτροπή χειρουργικής χημειοπροφύλαξης του Τζανείου νοσοκομείου.

Με την ενημερωτική στήλη των συνεδρίων και με την πάγια αναφορά σε ιστορικό στιγμιότυπο από το νοσοκομείο μας.

Στη κρίση απαντάμε με ακόμα περισσότερη δημιουργία.

Καλό Διάβασμα

Δρ. Α. Μελιδώνης
Διευθυντής Σύνταξης

Δρ. Γ. Παπαδάκης
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»

Ζαννή & Αφεντούλη 1

18536 – ΠΕΙΡΑΙΑΣ

Τηλ. 210 4592 639 - 579

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Α. Μελιδώνης - Διευθυντής ΕΣΥ – Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σ. Φούσας	Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας – Τζάνειο
Γ. Παπαδάκης	Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου – Τζάνειο
Α. Πρεκατές	Διευθυντής Παθολογικού Τομέα – Τζάνειο
Σ. Ρίζος	Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα – Τζάνειο
Α. Θέμελη – Διγαλάκη	Διευθυντής Εργαστηριακού Τομέα – Τζάνειο
Σ. Μαγιάτης	Διευθυντής Β' Χειρουργικού Τμήματος – Τζάνειο
Α. Κωστάκης	Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών
Γ. Δημητριάδης	Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Γ. Μπαλτόπουλος	Καθηγητής νοσηλευτικής, ΜΕΘ Πανεπιστημίου Αθηνών
Α. Νακοπούλου	Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δ. Αλεξόπουλος	Καθηγητής Καρδιολογίας Παν/μιου Πατρών
Δ. Βώρος	Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών
Φ. Γεωργιάδης	Διευθυντής Χειρουργός – Τζάνειο
Θ.Β. Γρίβας	Συντ. Διευθυντής Τμήματος Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας – Τζάνειο
Τ. Διδάγγελος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΠΚ Αριστοτέλειου Παν/μιου
Π. Καρακίτσος	Καθηγητής Ιστολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Λ. Λαναράς	Διευθυντής Παθολόγος – Νοσοκομείο Λαμίας
Σ. Νανάς	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής θεραπείας
Γ. Παπαγεωργίου	Διευθυντής Χειρουργικής – Ευαγγελισμός
Ρ. Ράμμου	Διευθύντρια Κυτταρολογικού – Τζάνειο
Ν. Τεντολούρης	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας – Πανεπιστημίου Αθηνών
Χ. Τζάθας	Διευθυντής Γαστρεντερολογίας – Τζάνειο
Φ. Τρυποσκιάδης	Καθηγητής Καρδιολογίας Παν/μιου Θεσσαλίας
Γ. Φλώρος	Διευθυντής ΜΕΘ
Κ. Φρατζίδης	Καθηγητής Χειρουργικής, ΗΠΑ
Π. Χαλβατσιώτης	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Α. Ψυρόγιαννης	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ

Μ. Ζαΐρης	Επιμελητής Καρδιολόγος – Τζάνειο
Δ. Μπαλατσούρας	Επιμελητής ΩΡΛ – Τζάνειο
Αικ. Παπαδημητρίου	Νοσηλεύτρια ΠΕ – Τζάνειο
Π. Σταθάκης	Ειδικευόμενος Χειρουργός – Τζάνειο
Π. Τσελιώτη	Επιμελήτρια ΜΕΘ – Τζάνειο
Α. Στεφανίδης	Επιμελητής Καρδιολόγος – Γενικό Κρατικό Πειραιά
Γ. Φιλίππου	Επιμελητής Χειρουργός – Τζάνειο
Ε. Χελιώτη	Επιμελήτρια Νεφρολόγος – Τζάνειο
Κ. Τζιρογιάννης	Εξειδικευμένος Διαβητολόγος

Εκδόσεις: MEDICAL GRAPHICS – Αγγελική Αμφιλοχίου
Διεύθυνση: Ζαννή 10-12, Πειραιάς 185 36, τηλ. 210 4510874, φάξ 210 4528025
e-mail: hronos@otenet.gr website: www.medicalgraphics.gr

Τα δημοσιευμένα άρθρα στο περιοδικό δεν εκφράζουν αναγκαστικά θέσεις του περιοδικού αλλά των υπευθύνων συγγραφέων τους

Περιεχόμενα

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. **Αντίσταση στην Δράση της Πρασουργέλης.** 51
Θ. Πλακομύτη, Π. Νταβλούρος, Δ. Αλεξόπουλος
Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο, Πάτρα
2. **Ταχεία Βιοψία : Σημείο Αναφοράς για τον Χειρουργό.** 58
Α. Ζήζη Σερμπετζόγλου
Παθολογοανατομικό Τμήμα , «Τζάνειο» ΓΝΠ
3. **Εφαρμογή της Μαγνητικής Τομογραφίας Καρδιάς στον Σακχαρώδη Διαβήτη** 61
Κ. Μπράτης, Σ. Μαυρογένη
Α' Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. **Διαταραχές των Λιπιδίων, Λιποπρωτεϊνών και Πρωτεϊνών του Ορού κατά την Διάρκεια Οξείας Φλεγμονής στα Παιδιά. Συσχέτιση με την C- Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP).** 66
Κ. Τζιούβας¹, Α. Πινακούλα¹, Α. Γαροπούλου², Γ. Τριανταφυλλίδης¹, Ε. Ξένου¹, Γ. Παπαδόπουλος¹, Ζ. Γκερλέ¹
1 Παιδιατρική Κλινική «Τζάνειο» ΓΝΠ
2 Παιδιατρική Κλινική, «Βουβάλειο» Γ.Ν. Καλύμνου
2. **Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Καρδιαγγειακά Νοσήματα (Πilotική Έρευνα)** 70
Γ. Βεσκούκη¹, Ι. Ρίζου², Γ. Γαλλιού³
1 Τμήμα Επισκεπτών- τριών Υγείας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθηνών
2 Παιδιατρικό Τμήμα, Κέντρο Υγείας Μαρκοπούλου Αττικής
3 Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παμμακάριστος
3. **Συσχέτιση των Συνθηκών Κοινωνικής Διαβίωσης με την Λειτουργική Έκβαση του Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου στο Πρώτο Έτος** 76
Β. Δραγουμάνος^{1,2}, Κ. Τζιρογιάννης¹, Ι. Ζαχάρος², Ν. Μελάς², Ε. Λοίζος², Α. Μελιδώνης^{1,2}
1 Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» ΓΝΠ
2 Α' Παθολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ
4. **Ασκήτης υπο Τάση σε Ασθενή με Λοίμωξη από Clostridium Difficile.** 81
Παρουσίαση Περιστατικού και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας
Γ. Τσουρούς, Κ. Τζιρογιάννης, Ε. Μανωλέρης, Σ. Φάτσιος, Β. Κατσικερού, Ε. Ερωτοκρίτου, Χ.Γκίνος, Σ. Πίνης
Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Mediterraneo, Γλυφάδα

III. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

1. Ο Συνδυασμός δυο Αντιυπερτασικών Φαρμάκων σαν Εναρκτήρια Θεραπεία είναι Περισσότερο Αποτελεσματικός στον Έλεγχο των Επιπέδων της Αρτηριακής Πίεσης σε Σχέση με την Μονοθεραπεία σαν Εναρκτήρια Θεραπεία. 85
2. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες θα Πρέπει να Συνοδεύονται απο Περαιτέρω Πληροφόρηση Σχετικά με τον Τρόπο Εξαγωγής τους. 86
3. Προλαμβάνοντας τις Πτώσεις με την Εκπαίδευση των Ηλικιωμένων, την Μουσική και τον Χορό 87
4. Η Θεραπεία με Μονοκλωνικά Αντισώματα Βελτιώνει την Συμπτωματολογία του Βρογχικού Ασθματος σε Παιδιά Κεντρικών Αστικών Περιοχών 88
5. Προκαλεί το Σεξ Καρδιακές Προσβολές ; 89
6. Νέο Ανθρώπινο Παθογόνο Ανακαλύπτεται στην Κίνα 89
7. Φτωχές Αποδείξεις για την Εδραίωση Χαμηλότερων Επιπέδων-Στόχων για την Αρτηριακή Πίεση σε Ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο 90
8. Η Χορήγηση Στεροειδών Μειώνει την Επίπτωση της Πνευμονίας αλλά όχι την Θνησιμότητα σε Πολυτραυματίες 91

IV. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

- Επιτροπή χειρουργικής χημειοπροφύλαξης Γ. Ν. Πειραιά «Τζάνειο» 92
Κ. Θέμελη – Διγαλάκη, Σ. Ρίζος, Α. Πρεκατές, Γ. Γιαννούλης, Δ. Βουτσινάς, Δ. Κολιάτσης,
Γ. Χρύσος, Σ. Καλοφωλιά

V. ΣΥΝΕΔΡΙΑ

97

VI. ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

101

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΣΤΟ περιοδικό «**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ**» του **ΤΖΑΝΕΙΟΥ** δημοσιεύονται άρθρα σύνταξης, ανασκοπήσεις, κλινικές ή επιστημονικές μελέτες ή αναλύσεις στον χώρο της υγείας, ερευνητικές εργασίες, περιγραφές ενδιαφερουσών ή σπανίων περιπτώσεων, σεμινάρια, συζητήσεις και επιστολές προς τη σύνταξη με επιστημονικό περιεχόμενο.

Όλα τα κείμενα υποβάλλονται σε **3 αντίγραφα** στην Ιατρική Υπηρεσία του **ΤΖΑΝΕΙΟΥ**, δακτυλογραφημένα στη δημοτική με το μονοτονικό σύστημα στη μία όψη του φύλλου σε μονό διάστημα και με κατάλληλο περιθώριο.

Στην **πρώτη σελίδα** αναγράφεται ο τίτλος της μελέτης, τα ονόματα των συγγραφέων στην ονομαστική, το κέντρο προέλευσης, η ιδιότητα και οι ακαδημαϊκοί τίτλοι των συγγραφέων και η διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα, που αναλαμβάνει την επικοινωνία με το περιοδικό.

Στη **δεύτερη σελίδα** γράφεται η ελληνική περίληψη (έως 200 λέξεις) και οι λέξεις ευρετηριασμού.

Στην **τρίτη σελίδα** αρχίζει το κείμενο με την ακόλουθη σειρά: *Εισαγωγή - Υλικό και Μέθοδοι - Αποτελέσματα - Συζήτηση*.

Ακολουθούν σε **χωριστές σελίδες**: βιβλιογραφία, πίνακες, λεζάντες εικόνων και αγγλική περίληψη με τον τίτλο και τους συγγραφείς στα αγγλικά.

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές γίνονται κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο (σύστημα Vancouver).

Οι πίνακες και εικόνες, ή φωτογραφίες αριθμούνται με συνεχόμενους αραβικούς αριθμούς. Οι φωτογραφίες αποστέλλονται στο πρωτότυπο για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Όλες οι εικόνες ή φωτογραφίες πρέπει να έχουν λεζάντες γραμμένες σε ξεχωριστή σελίδα. Οι φωτογραφίες ασθενών πρέπει να μην επιτρέπουν την αναγνώριση των ατόμων εκτός αν υπάρχει γραπτή έγκριση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας. Κάθε πίνακας δακτυλογραφείται σε ξεχωριστή σελίδα και φέρει μικρή λεζάντα στο άνω μέρος της σελίδας.

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. Αντίσταση στην Δράση της Πρασουγγρέλης.

Θ. Πλακομύτη, Π. Νταβλούρος, Δ. Αλεξόπουλος

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρασουγγρέλη είναι μια 3ης γενιάς θειενοπυριδίνη που εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Η αντίσταση στη δράση του φαρμάκου, το ποσοστό εμφάνισης, οι μηχανισμοί πρόκλησης και η πιθανή συσχέτιση της με κλινικά συμβάματα δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί. Στην παρούσα ανασκόπηση συλλέξαμε όσες κλινικές μελέτες παρουσιάζουν στοιχεία για το ποσοστό μειωμένης απάντησης στην πρασουγγρέλη. Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές το ποσοστό της αντίστασης εμφανίζεται σταθερά μηδενικό. Σε μελέτες σε ομάδες ασθενών (ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) το ποσοστό κυμαίνεται από 0-3% μετά από δόση φόρτισης και από 0-27.8% και τη διάρκεια της αγωγής συντήρησης αναλόγως της χρησιμοποιούμενης μεθόδου μέτρησης της αναστολής των αιμοπεταλίων. Ως πιθανή αιτία αντίστασης ενοχοποιούνται η απώλεια της λειτουργικότητας του CYP2B6 ή/και του CYP2C9 τα οποία ενέχονται στο μεταβολισμό του φαρμάκου. Ο διπλασιασμός της δόσης της πρασουγγρέλης ίσως αποτελεί τον τρόπο υπερκέρωσης της αντίστασης σε αυτήν ενώ η κλινική της σημασία μένει να καθορισθεί.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Πρασουγγρέλη, θειενοπυριδίνη, αντίσταση, αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αντ αιμοπεταλιακά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μετά την αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent τα καρδιαγγειακά συμβάματα (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του stent), παρά την σημαντική μείωση της επίπτωσης τους με την διπλή αντ αιμοπεταλιακή αγωγή [1], συνεχίζουν να αποτελούν σημαντικό πρόβλημα. Ένας από τους πολλαπλούς πιθανώς εμπλεκόμενους μηχανισμούς είναι η διακύμανση της ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη με το 25-45% των ασθενών να εμφανίζουν αντίσταση στη δράση του φαρμάκου [2], φαινόμενο στο οποίο ενέχεται πληθώρα αιτιών (Πίνακας 1) [3, 4]. Η συσχέτιση της αντίστασης με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως θρόμβωση stent [5-7] επισήμανε την ανάγκη χρησιμοποίησης ισχυρότερων αντ αιμοπεταλιακών παραγόντων [8]. Η πρασουγγρέλη μιας 3ης γενιάς θειενοπυριδίνη εμφανίζει ταχύτερη έναρξη δράσης καθώς και υψηλότερα και πιο σταθερά επίπεδα αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη [9-10]. Οι ιδιότητες αυτές σχετίζονται με σημαντική μείωση τόσο του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου όσο και της πιθανότητας θρόμβωσης

του stent σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα [11]. Η πιθανότητα αντίστασης στη δράση αυτού του φαρμάκου δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η εκτίμηση της πιθανής ύπαρξης και της κλινικής σημασίας της αντίστασης στην πρασουγγρέλη.

Πίνακας 1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων
- Μειωμένη απορρόφηση
- Αυξημένη κάθαρση
- Πολυμορφισμοί του CYP450
- Πολυμορφισμοί του P2Y12
- Υψηλό turnover των αιμοπεταλίων
- Αυξημένη έκκριση ADP
- Επικράτηση άλλων οδών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Μη συμμόρφωση των ασθενών
- Αλληλεπίδραση της κλοπιδογρέλης με άλλα φάρμακα

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗΣ ΚΑΙ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗΣ

Η πρασουγρέλη και η κλοπιδογρέλη είναι προφάρμακα που μεταβολίζονται *in vivo* σε ενεργούς μεταβολίτες οι οποίοι συνδεόμενοι μη αντιστρεπτά με τον υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων εμποδίζουν την δέσμευση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την επαγόμενη από την τελευταία ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων [12]. Οι μεταβολικές οδοί όμως που οδηγούν στην ενεργοποίηση της πρασουγρέλης και της κλοπιδογρέλης διαφέρουν. Το 85% της κλοπιδογρέλης μετατρέπεται από εστεράσες σε ανενεργούς μεταβολίτες αφήνοντας έτσι μόνο το 15% να μετατραπεί σε ενεργό μεταβολίτη. Η ενεργοποίησή γίνεται σε 2 εξαρτώμενα από το κυτόχρωμα P450 βήματα. Αρχικά η κλοπιδογρέλη οξειδώνεται σε 2-οξο-κλοπιδογρέλη η οποία ακολούθως υδrolύεται στον ενεργό μεταβολίτη. Τα δύο αυτά βήματα ελέγχονται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4/5, λιγότερο από τα CYP1A2 και CYP2B6 ενώ στη διαδικασία ενέχονται και τα CYP2C9 και CYP2C19 [13-15]. Η πρασουγρέλη αρχικά υφίσταται μια ταχεία υδrolύση από εστεράσες σε ανενεργή θειολακτόνη η οποία κατόπιν μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη μέσω του κυτοχρώματος P450. Στην μετατροπή αυτή ενέχονται κυρίως τα ένζυμα CYP3A4/5 και CYP2B6 και λιγότερο το CYP2C19 και το CYP2C9 [16]. Ο ενεργός μεταβολίτης της πρασουγρέλης επιτυγχάνει την μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα σε 30 λεπτά [17]. Η μετατροπή της πρασουγρέλης σε ενεργό μεταβολίτη φαίνεται να είναι εφικτή με οποιοδήποτε από αυτά τα 4 ένζυμα. Συνεπώς παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στη μείωση της δραστηριότητας ενός CYP ενζύμου, αν και μπορεί να προκαλέσουν μείωση της παραγωγής του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, δεν θα επηρεάσουν τον σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης [18]. Πράγματι στη μετα-ανάλυση των Mega et al σε ασθενείς υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη λόγω αγγειοπλαστικής φάνηκε ότι οι φορείς έστω ενός αλληλόμορφου γονιδίου που οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα του CYP2C19 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, ιδιαιτέρως θρόμβωσης του stent, που σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη και μικρότερη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων [19]. Αντιθέτως οι πολυμορφισμοί των CYP δεν επηρεάζουν στον ίδιο βαθμό τα επίπεδα σχηματισμού του ενεργού μεταβολίτη, την

αναστολή των αιμοπεταλίων ή τα κλινικά συμβάματα σε ασθενείς υπό αγωγή με πρασουγρέλη [20, 21].

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΙΣ ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Τα κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της αντίστασης στις θειενοπυριδίνες προέρχονται από την εκτίμηση της απάντησης των αιμοπεταλίων έτσι όπως προκύπτει από μετρήσεις που γίνονται με 3 κυρίως μεθόδους: την μέθοδο LTA (light transmission aggregometry), την μέθοδο VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein assay) και τη συσκευή Verify Now P2Y₁₂ (Accumetrics, San Diego, California). Τα αποτελέσματα από τις 3 αυτές μεθόδους εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση αν και σε πολύ υψηλά επίπεδα κάλυψης του υποδοχέα P2Y₁₂ (όπως συμβαίνει μετά την φόρτιση με πρασουγρέλη ή σε πολύ καλή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη) η συσκευή Verify Now P2Y₁₂ μπορεί να μην είναι ικανή να ανιχνεύσει τις διαφορές που καταγράφονται με την μέθοδο VASP και την μέθοδο LTA [17, 22, 23]. Σε μια πρόσφατη συμφωνία μεταξύ των ερευνητών ως όρια 'αντίστασης' ή μη επαρκούς αναστολής των αιμοπεταλίων συνδεόμενα με κλινικά συμβάματα θεωρήθηκαν τα εξής: 1) PRI (platelet reactivity index) >50% με τη συσκευή VASP, 2) PRU (platelet reaction units) >235-240 με τη συσκευή Verify Now P2Y₁₂, 3) MPA (maximal platelet aggregation) >46% στα 5-μmol/l ADP με τη μέθοδο LTA και 4) >468 units/min σε απάντηση στην ADP με τη συσκευή Multiplate analyzer [24]. Σύμφωνα με τους Breet et al, μόνο οι μέθοδοι LTA και οι συσκευές Verify Now P2Y₁₂ και Plateletworks παρουσίασαν επαρκή διαγνωστική ακρίβεια όσον αφορά στο συνδυασμένο τελικό σημείο της μελέτης (θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση stent και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) [25].

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

Η χορήγηση 60 mg πρασουγρέλης σε υγιείς εθελοντές προκαλεί ταχύτερη και μεγαλύτερη αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σχέση με 300 mg κλοπιδογρέλης [26], (Πίνακας 2). Μετά από 24 ώρες, αντίσταση στην πρασουγρέλη εμφάνιζε το 0% έναντι 42% των εθελοντών μετά από κλοπιδογρέλη. Σε υγιείς εθελοντές επίσης, φόρτιση με πρασουγρέλη 60 mg και στη συνέχεια

δόση συντήρησης 10 mg, έναντι φόρτισης με κλοπιδογρέλη 600 mg ή 300 mg και δόση συντήρησης 75 mg οδήγησε σε ταχύτερη και μεγαλύτερη αρχική αναστολή των αιμοπεταλίων, με διατήρηση στη συνέχεια της υπεροχής της πρασουγρέλης [27]. Μετά από τη φόρτιση, δεν υπήρξε αντίσταση στα 60 mg πρασουγρέλης, ενώ 19- 39% και 3-6% των ατόμων παρουσίασαν αντίσταση στα 300 mg και 600 mg κλοπιδογρέλης αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της δόσης

συντήρησης όλοι οι υγιείς εθελοντές που έλαβαν πρασουγρέλη ανταποκρίθηκαν με ικανοποιητική αναστολή των αιμοπεταλίων, ενώ αντίσταση παρατηρήθηκε στο 9% της ομάδας 300 mg/75 mg και το 6- 12% της ομάδας 600 mg/75 mg κλοπιδογρέλης. Φαίνεται λοιπόν, ότι αντίσταση στην πρασουγρέλη δεν παρατηρείται σε υγιή άτομα, ή αν υπάρχει πρέπει να είναι εξαιρετικά σπάνια.

Πίνακας 2.ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΜΕ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ					
Brandt et al (26)	Healthy subjects N=68	Randomized, open label, 2-way,crossover study with prasugrel 60 mg LD or clopidogrel 300 mg LD	IPA<20% to 20 μ M ADP					
			24 hr post LD					
			Clopidogrel 300 mg					
			Prasugrel 60 mg					
Payne et al (27), Jakubowski et al (17)	Healthy aspirin free subjects N=41	Randomized,open label,3-treatment,3-sequence crossover study with clopidogrel 300 mg/75 mg,600 mg/75 mg and prasugrel 60 mg/10 mg		IPA<25% 5 μ M ADP	IPA<20% 20 μ M ADP	MPA(5 μ M ADP)>75 th % baseline	PRI>50%	RPA(5 μ M ADP)≥15%
			Post LD					
			Prasugrel 60 mg	0%	0%	0%	0%	0%
			Clopidogrel 600 mg	3%	6%	0%	33.3%	3%
			Clopidogrel 300 mg	19%	39%	0%	66.7%	19.4%
			Post MD					
			Prasugrel 60/10 mg	0%	0%			
			Clopidogrel 600/75 mg	6%	12%			
			Clopidogrel 300/75 mg	9%	9%			

Συντομεύσεις:LD:loading dose,MD:maintenance dose,ADP:adenosine diphosphate,IPA:inhibition of platelet aggregation,MPA:maximal platelet aggregation,PRI:platelet reactivity index,RPA:residual platelet aggregation.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η αναστολή των αιμοπεταλίων με την πρασουγρέλη έχει μελετηθεί σε διάφορες ομάδες ασθενών (Πίνακας 3). Σε μια μελέτη φάσης 2 που περιλάμβανε 101 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (9), η φόρτιση με 40 ή 60 mg πρασουγρέλης αποδείχθηκε ανώτερη της φόρτισης με 300 mg κλοπιδογρέλης εμφανίζοντας μειωμένη επίπτωση αντίστασης (0-3% και 3% έναντι 20-52%). Αντίστοιχα οι δόσεις συντήρησης με 10 ή 15 mg πρασουγρέλης ήταν ανώτερες των 75 mg

κλοπιδογρέλης με μειωμένη επίπτωση αντίστασης (0% έναντι 30-45%). Το δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα της πρασουγρέλης στην αναστολή των αιμοπεταλίων φάνηκε από την εμφάνιση αντίστασης σε όσους έλαβαν δόσεις του φαρμάκου <10mg (20-33% στα 5 mg και 10-21% στα 7.5 mg). Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη αγγειοπλαστική, συγκρίθηκε η χορήγηση πρασουγρέλης, (60 mg φόρτιση/10 mg συντήρηση) έναντι κλοπιδογρέλης (600 mg φόρτιση/150 mg συντήρηση). Στις 6 ώρες μετά την φόρτιση η ομάδα της πρασουγρέλης εμφάνισε 0%

αντίσταση έναντι 27.3-49,4% της κλοπιδογρέλης ενώ κατά την περίοδο της αγωγής συντήρησης αντίσταση εμφάνισε το 2,4-8,1% της πρασουγρέλης έναντι 12,8-23% της κλοπιδογρέλης [28]. Σε μια ακόμα μελέτη φάσης 2 [29] σε 110 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουγρέλη (60 mg φόρτιση/10 mg συντήρηση) και κλοπιδογρέλη (600 mg φόρτιση/75 mg συντήρηση) η επίπτωση της αντίστασης κυμάνθηκε στο 0-3.6% για την πρασουγρέλη έναντι 15.1-60.4% για την κλοπιδογρέλη 24 ώρες μετά την δόση φόρτισης και 1.9-27.8% για την πρασουγρέλη έναντι 21.2-63.5% για την κλοπιδογρέλη την 29η μέρα χορήγησης της δόσης συντήρησης. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή NSTEMI [30] η αντίσταση κυμάνθηκε σε 0-6% για την πρασουγρέλη κατά την φάση συντήρησης ενώ για την κλοπιδογρέλη σε 12-51% 6-18 ώρες μετά την αρχική φόρτιση και 4-34% κατά την διάρκεια της φάσης συντήρησης. Σε πρόσφατη δική μας μελέτη [31], 71 ασθενείς που εμφάνιζαν αντίσταση στην χορήγηση 75 mg κλοπιδογρέλης (κριτήριο PRU $\geq$ 235) μετά από αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουγρέλη 10 mg ή σε διπλάσια δόση κλοπιδογρέλης (150 mg). Ακολούθησε έλεγχος γονοτύπου για ανίχνευση πολυμορφισμού στο CYP2C19. Η πρασουγρέλη αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική στην ελάττωση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων ιδίως στους φορείς CYP2C19*2. Μετά 28 ημέρες θεραπείας, 7.5% έναντι 35.8% των ασθενών παρουσίαζαν αντίσταση στην πρασουγρέλη και στην κλοπιδογρέλη αντίστοιχα. Στους 'φυσιολογικούς', μη-φορείς του CYP2C19*2, αντίσταση παρουσίαζαν 8.8% και 29.4% στην πρασουγρέλη και στην κλοπιδογρέλη αντίστοιχα. Στους φορείς του CYP2C19*2 αντίσταση στην πρασουγρέλη παρουσίαζε το 5.3%, ενώ το 47.4% συνέχιζε να εμφανίζει αντίσταση παρά την διπλή δόση κλοπιδογρέλης ($p=0.007$). Συνολικά στον πληθυσμό που εξετάστηκε στις 5 αυτές μελέτες (539 ασθενείς) η αντίσταση στην πρασουγρέλη κυμαίνεται από 0-3% μετά από φόρτιση και από 0-27.8% κατά την συντήρηση με τα ποσοστά να εξαρτώνται κυρίως από την χρησιμοποιούμενη

μέθοδο μέτρησης της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων. Σε διαφοροποίηση με τα ανωτέρω αρκετά υψηλότερα ποσοστά αντίστασης στην πρασουγρέλη εμφανίστηκαν σε μια υπομελέτη της κλινικής μελέτης TRITON-TIMI 38 σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [32]. Αντίσταση 1-2 ώρες μετά την αγγειοπλαστική παρουσίασε το 50-59% των ασθενών σε πρασουγρέλη (60 mg φόρτιση) και το 96-100% των ασθενών σε κλοπιδογρέλη (600 mg), ενώ αντίσταση 30 ημέρες μετά παρουσίασε το 7-27% των ασθενών σε πρασουγρέλη 10 mg και το 27-77% των ασθενών σε κλοπιδογρέλη 75 mg. Στην μελέτη αυτή ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι 38% των ασθενών που έλαβαν πρασουγρέλη ήταν διαβητικοί.

Παρότι πολύ σπανιότερη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη μειωμένη απάντηση στην πρασουγρέλη υφίσταται σε μερικούς, ευτυχώς λίγους, ασθενείς. Οι μηχανισμοί της αντίστασης ωστόσο δεν έχουν ακόμα εξιχνιαστεί. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε η περίπτωση ενός ασθενούς ομοζυγότη για το αλληλίο CYP2C19*2 με πρώιμη θρόμβωση stent που εμφάνιζε αντίσταση τόσο σε υψηλή δόση κλοπιδογρέλης (225 mg) όσο και στην πρασουγρέλη (10 mg) κάτι που υπαινίσσεται ότι κάποιος κοινός μηχανισμός, ενδεχομένως άσχετος με τον μεταβολισμό των θειονοπυριδινών, ίσως να υπάρχει και να συνεισφέρει στην αντίσταση και στα δύο φάρμακα [33]. Αυτή ήταν η πρώτη δημοσιευθείσα περίπτωση κλινικής (συννοδευόμενη δηλαδή από σύμβαμα) αντίστασης στην πρασουγρέλη. Σε πολύ πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική περιγράφηκαν 4/53 (7.5%) ασθενείς με αντίσταση στην πρασουγρέλη. Ως πιθανή αιτία αντίστασης σε μερικούς εξ αυτών ενοχοποιήθηκε η απώλεια της λειτουργικότητας του CYP2B6 ή/και του CYP2C9 τα οποία ενέχονται στο μεταβολισμό του φαρμάκου. Ο διπλασιασμός της δόσης της πρασουγρέλης εξάλειψε την αντίσταση υποδεικνύοντας την μείωση της ποσότητας παραγωγής του ενεργού μεταβολίτη ως πιθανό μηχανισμό και αποτελώντας την πρώτη δημοσίευση υπερκέρρασης της αντίστασης στην πρασουγρέλη με διπλασιασμό της δόσης [34].

Πίνακας 3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΜΕ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ			
Jernberg et al (9)	Patients with stable CAD treated with aspirin N=101	Randomized, partially blind, parallel group study with prasugrel 40 mg /5 mg ,40 mg /7,5 mg ,60 mg /10 mg,60 mg/15 mg, or clopidogrel 300 mg/75 mg		IPA<25% to 5 μ M ADP	IPA<20% to 20 μ M ADP	Δ MPA<10 %
			Day 1 (4 hr post LD)			
			Prasugrel 40 mg	0%	3%	3%
			Prasugrel 60 mg	3%	3%	3%
			Clopidogrel 300 mg	26%	52%	20%
			Day 28			
			Prasugrel 5 mg	33%	36%	20%
			Prasugrel 7,5 mg	21%	21%	10%
			Prasugrel 10 mg	0%	0%	0%
			Prasugrel 15 mg	0%	0%	0%
			Clopidogrel 75 mg	45%	45%	30%
Wiviott et al (28)	Patients with planned PCI N=201	Randomized double-blind prasugrel 60 mg LD/10 mg MD vs clopidogrel 600 mg LD/150 mg MD		MPA to 20 μ M ADP>50%	IPA to 20 μ M ADP<20%	
			Prasugrel 6 h post LD	0%	0%	
			Clopidogrel 6 h post LD	49,4%	27,3%	
			Prasugrel MD phase	8,1%	2,4%	
			Clopidogrel MD phase	23%	12,8%	
Erlinge et al (29)	Patients with CAD with and without diabetes treated with aspirin N=110	Randomized double-blind clopidogrel 600 mg LD/75 mg MD or prasugrel 60 mg LD/10 mg MD		Δ MPA<1 0%	MPA>50 %	RPA>14 %
			Clopidogrel 24hr	15,1%	26,4%%	60,4%
			Prasugrel 24hr	0%	1,8%	3,6%
			Clopidogrel day14	15,1%	26,4%	71,7%
			Prasugrel day14	1,9%	1,9%	22,2%
			Clopidogrel day14	21,2%	28,9%	63,5%
			Prasugrel day14	1,9%	1,9%	27,8%
Montalescot et al (30)	Patients with unstable angina/ non-ST elevation ACS treated with aspirin N=56	Randomized double-blind prasugrel 10 mg MD vs clopidogrel 150 mg MD in patients who had received a clopidogrel 900 mg LD		MPA to 20 μ M ADP>50 %	RPA to 5 μ M ADP>14 %	PRI $\geq$ 50%
			MD periods combined			
			Prasugrel (%)	2%	6%	6%
			Clopidogrel (%)	26%	21%	34%
			LD (after 6-18 h)			
			Clopidogrel (%)	23%	16%	51%
						PRU $\geq$ 240
Alexopoulos et al (31)	Patients with HTPR post PCI N=71	Randomized, single blinded crossover with clopidogrel 150mg MD or prasugrel 10 mg MD		PRU $\geq$ 235		
			CARRIERS OF CYP2C19*2			
			Clopidogrel 150 mg	47,4%		
			Prasugrel 10 mg	5,3%		
			NONCARRIERS OF CYP2C19*2			
			Clopidogrel 150 mg	29,4%		
Michelson et al (32)	Patients with ACS with scheduled PCI treated with aspirin N=125 for the VASP component N=31 for the LTA component	Randomized double-blind treatment with prasugrel 60 mg LD/10 mg MD vs clopidogrel 300 mg LD/75 mg MD		PRI>50%	IPA to 20 μ M ADP<20%	MPA to 20 μ M ADP>5 0%
			1-2 h post PCI ($\geq$ 1h post LD)			
			Prasugrel (%)	57%	50%	59%
			Clopidogrel (%)	96%	100%	100%
			30 days post PCI			
			Prasugrel (%)	24%	7%	27%
			Clopidogrel (%)	43%	27%	77%

Συντομώσεις: CAD:coronary artery disease, PCI:percutaneous coronary intervention, ACS:acute coronary syndrome, HTPR:high on-treatment platelet reactivity, VASP:vasodilator stimulated phosphoprotein, LTA:light transmission aggregometry, LD:loading dose, MD:maintenance dose, ADP:adenosine diphosphate, IPA:inhibition of platelet aggregation, MPA:maximal platelet aggregation, Δ MPA:MPA at baseline(predose)-MPA at the time of the measurement, PRI:platelet reactivity index, RPA:residual platelet aggregation, PRU:platelet reaction units

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ποσοστό της αντίστασης στην πρασουγρέλη όπως αυτό ορίζεται με τα εκάστοτε χρησιμοποιούμενα κριτήρια, είναι πρακτικά μηδενικό σε υγιείς πληθυσμούς και σημαντικά χαμηλότερο (συνήθως μονοψήφιο) σε σχέση με

την κλοπιδογρέλη τόσο μετά από συνήθεις δόσεις φόρτισης όσο και κατά τη διάρκεια των δόσεων συντήρησης σε ασθενείς. Μένει να καθορισθούν η πιθανή συσχέτιση της αντίστασης στην πρασουγρέλη με κλινικά συμβάματα, τα αίτια αυτής της αντίστασης και ο τρόπος αντιμετώπισης της.

SUMMARY

Prasugrel, a third generation thienopyridine, is a more potent platelet inhibitor than clopidogrel. The resistance to prasugrel, the incidence, possible mechanisms and correlation of this phenomenon with clinical events have not yet been defined. This review included studies that show evidence of low response to prasugrel according to published criteria. Studies in healthy subjects revealed that the rate of resistance to prasugrel is 0%. Studies in patients (patients with stable coronary disease or acute coronary syndrome) showed that the prevalence of resistance ranges from 0-3% after a loading dose and from 0-27.8% during the maintenance therapy, depending to the method used to estimate the inhibition of platelet aggregation. Possible causes of prasugrel resistance are the loss of function of CYPB6 and/or CYP2C9, involved in its metabolic activation. Doubling the dose may be an effective strategy to overcome prasugrel resistance while its clinical significance remains to be determined.

KEYWORDS

Prasugrel, thienopyridine, resistance, inhibition of platelet aggregation, antiplatelets.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
2. Weerakkody GJ, Brandt JT, Payne CD, et al. Clopidogrel poor responders: an objective definition based on Bayesian classification. *Platelets*. 2007;18:428-35.
3. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1505-16.
4. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-64.
5. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
6. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:295-302.
7. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4:542-9.
8. Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what's in the pipeline? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:423-32.
9. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:1166-73.
10. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, et al: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007; 25:357-74.
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
12. Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y(AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2007-11.
13. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2000;84:891-6.
14. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450

- 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108:2244-7.
15. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2429-36.
 16. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*. 2006;34:600-7.
 17. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. A comparison of the antiplatelet effects of prasugrel and high-dose clopidogrel as assessed by VASP-phosphorylation and light transmission aggregometry. *Thromb Haemost*. 2008;99:215-22.
 18. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:735-41.
 19. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:1821-30.
 20. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009;119:2553-60.
 21. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:1744-52.
 22. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Assessment of P2Y₁₂ inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y₁₂ in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *Am Heart J*. 2009;157:562 e1-9.
 23. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. The use of the VerifyNow P2Y₁₂ point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y₁₂ inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):409-15.
 24. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:919-33.
 25. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303:754-62.
 26. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153:66 e9-16.
 27. Payne CD, Li YG, Small DS, et al. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50:555-62.
 28. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923-32.
 29. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1968-77.
 30. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost*. 2010;103:213-23.
 31. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Dimitropoulos D, et al. PRO-GR: A prospective, randomized, crossover study of maintenance high-dose clopidogrel vs prasugrel in clopidogrel resistant patients with and without the CYP2C19*2 loss-of-function allele. TCT, Washington DC, USA, 20-25 September 2010.
 32. Michelson AD, Frelinger AL, 3rd, Braunwald E, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1753-63.
 33. Silvano M, Zamboni CF, De Rosa G, et al. A case of resistance to clopidogrel and prasugrel after percutaneous coronary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Nov 19.
 34. Neubauer H, Kaiser A, Busse B, et al. Identification, evaluation and treatment of prasugrel low-response after coronary stent implantation--a preliminary study. *Thromb Res*. 2010;126:e389-91. [Epub ahead of print].

2. Ταχεία Βιοψία : Σημείο αναφοράς για τον χειρουργό

Α. Ζήζη Σερμπετζόγλου

Παθολογοανατομικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ταχεία Βιοψία (διεγχειρητική εξέταση ιστών –frozen section) θεωρείται μια από τις πιο σημαντικές και δύσκολες διαδικασίες, την οποία εκτελεί ο Παθολογοανατόμος και ο οποίος καλείται να αποφασίσει ορθά εντός μικρού χρονικού διαστήματος. Αυτό απαιτεί καλή γνώση της ιατρικής και της παθολογικής ανατομικής, σωστή κρίση καθώς και μια συντηρητική στάση λόγω των περιορισμών της μεθόδου. Οι κύριοι λόγοι εφαρμογής της ταχείας βιοψίας είναι: ο έλεγχος της καθαρότητας των ορίων χειρουργικής εκτομής, ο καθορισμός της φύσης μιας παθολογικής επεξεργασίας, ο έλεγχος για συνύπαρξη κακοήθους νεοπλασματος με άλλες αλλοιώσεις που πιθανόν τροποποιούν τον τύπο της επέμβασης, η ταυτοποίηση τύπου ιστών και ο έλεγχος για μεταστάσεις σε λεμφαδένες. Η διαγνωστική ακρίβεια όσο αφορά την ειδικότητα (specificity) της ταχείας βιοψίας κυμαίνεται από 94%έως 98%.

Λέξεις ευρετηρίου: Ταχεία βιοψία, χειρουργικό παρασκεύασμα, διαγνωστική ακρίβεια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαδικασία της Ταχείας Βιοψίας (διεγχειρητική εξέταση ιστών –frozen section) αφορά την ταχεία μικροσκοπική εξέταση και εκτίμηση του παρασκευάσματος. [1,2]

Ο Παθολογοανατόμος καλείται να αποφασίσει εντός μικρού χρονικού διαστήματος και να απαντήσει «ορθά» στο χειρουργό. Αυτό απαιτεί καλή γνώση της ιατρικής και της παθολογικής ανατομικής, σωστή κρίση καθώς και μια συντηρητική στάση λόγω των περιορισμών της μεθόδου.

Η τεχνική αυτή πρωτοεφαρμόσθηκε το 1891 από τον Δρ. Welch, ο οποίος μελέτησε κατεψυγμένο όγκο που είχε αφαιρεθεί από τον μαστό. Αργότερα ο Δρ. W. Mayo, απευθυνόμενος στον Παθολογοανατόμο Δρ. Wilson. λέγοντάς του ότι «θα επιθυμούσα εσείς οι Παθολογοανατόμοι να βρίσκατε έναν τρόπο ώστε να λέτε σε εμάς τους Χειρουργούς εάν ένας όγκος είναι καρκίνος ή όχι, ενώ ο ασθενής είναι ακόμη στο χειρουργικό τραπέζι» προσδιόρισε την κύρια ένδειξη της ΤΒ, η οποία ισχύει ακόμα.[3] Η σωστή διάγνωση της ΤΒ είναι σημείο αναφοράς για τον χειρουργό, ο οποίος συχνά τροποποιεί το είδος της επέμβασης, και ως εκ τούτου πρέπει να είναι γνωστό σε αυτόν οι ενδείξεις και οι περιορισμοί της μεθόδου.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΤΑΧΕΙΑΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

Οι κυριότεροι λόγοι εφαρμογής της Τ.Β. είναι:

- Έλεγχος της καθαρότητας των ορίων χειρουργικής εκτομής.
- Καθορισμός της φύσης μιας παθολογικής επεξεργασίας. Στις περιπτώσεις αυτές καλούμεθα

να αποφασίσουμε εάν ο εξεταζόμενος ιστός είναι φυσιολογικός, φλεγμονώδης ή νεοπλασματικός (καλοήθης ή κακοήθης).[4,5]

- Έλεγχος για συνύπαρξη κακοήθους νεοπλασματος με άλλες αλλοιώσεις που πιθανόν τροποποιούν τον τύπο της επέμβασης, π.χ. ελκώδης κολίτις και νέοπλασμα...

- Ταυτοποίηση τύπου ιστών, π.χ. αναγνώριση παραθυρεοειδικών σωματίων.

- Έλεγχος για μεταστάσεις σε λεμφαδένες. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει γνωστή κακοήθεια και η Τ.Β. γίνεται για χειρουργική σταδιοποίηση ή για να επιβεβαιωθεί το ανεγχείρητο της νόσου.

- Εκτίμηση φρουρού λεμφαδένα (αν ο φρουρός καταλαμβάνεται από όγκο, τότε ακολουθείται ευρύτερος λεμφαδενικός καθαρισμός).

- Ψηλαφητή αλλοίωση μαστού με ύποπτο ή ανεπαρκές αποτέλεσμα σε FNA.

Σε αυτή την περίπτωση εάν το αποτέλεσμα της Τ.Β. είναι διηθητικό καρκίνωμα ο χειρουργός προχωρεί σε λεμφαδενικό καθαρισμό προς αποφυγή επέμβασης σε δύο χρόνους.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΤΑΧΕΙΑΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

Η Τ.Β. θεωρείται μια αξιόπιστη και ακριβής μέθοδος διάγνωσης, παρ' όλα αυτά αρκετοί ερευνητές αναφέρουν διάφορους περιορισμούς, όταν την συγκρίνουν με άλλες διαγνωστικές μεθόδους- κυτταρολογική εξέταση, βιοψία δια λεπτής βελόνης FNA, τομές παραφίνης-, όπως σε:

- Μη ογκομορφες αλλοιώσεις μαστού: σε αυτές τις περιπτώσεις η κυτταρολογική μελέτη και η μελέτη τομών παραφίνης είναι προτιμότερες.

- Καλοήθεις προβληματικές αλλοιώσεις του μαστού (σκληρυντική αδένωση, άτυπη υπερπλασία πόρων κ.α) πρέπει να μελετώνται μόνο σε μόνιμες τομές παραφίνης πριν τεθεί η τελική διάγνωση.[5,6]
- Λεμφαδένες σε περιπτώσεις όπου ο χειρουργός προσπαθεί να εντοπίσει την πρωτοπαθή εστία.[7]
- Αγγειοβριθή κοκκιωματώδη ιστό με την παρουσία άτυπων ινοβλαστών και ενδοθηλιακών κυττάρων που μπορεί να μιμηθεί διηθητικό καρκίνωμα.
- Αλλοιώσεις που προέρχονται από ακτινοθεραπεία: σε αυτές τις περιπτώσεις η κυτταρική ατυπία και η νέκρωση μπορεί να υποδυθούν σάρκωμα.

Τεχνική της μεθόδου

Η επεξεργασία των ιστών γίνεται στο ψυκτικό μικροτόμο, ο οποίος δίνει την δυνατότητα πολύ λεπτών τομών μέχρι και 1 μικρόμετρο. Η χρώση η οποία προτιμάται είναι η Αιμοτοξυλίνη- Εωσίνη (H&E). Ο χρόνος που διαθέτει ο Παθολογοανατόμος για να δώσει απάντηση είναι περίπου 10 λεπτά και ως εκ τούτου δεν έχει την δυνατότητα να μελετήσει περισσότερες από 2-3 τομές. Έτσι επιλέγει τις πλέον ενδεικτικές τομές από τις ύποπτες περιοχές.

Από τεχνικής άποψης, οι τομές T.B. είναι χαμηλής ποιότητας και ερμηνεύονται δύσκολα λόγω του ότι οι αλλοιώσεις εμφανίζονται πιο ύποπτες (λόγω της αύξησης του μεγέθους των κυττάρων και των πυρήνων) από ότι στις αντίστοιχες τομές παραφίνης.

Σε αρκετές περιπτώσεις είναι προτιμότερο να γίνεται « υποδιάγνωση» παρά «υπερδιάγνωση». Τέτοιες είναι οι αλλοιώσεις του μαστού(για ευνόητους λόγους) ή υλικά προερχόμενα από το πάγκρεας, όπου η διαφορική διάγνωση χρόνιας παγκρεατίτιδος και καρκινώματος είναι αρκετά δύσκολη ώστε οι εσφαλμένες διαγνώσεις να φθάνουν σε ποσοστό 30%.

Διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου

Η T.B. θεωρείται μια αξιόπιστη μέθοδος διάγνωσης, η διαγνωστική ακρίβεια της οποίας κυμαίνεται από 94%-98%. Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι η μέθοδος της T.B. συγκρινόμενη με άλλες διαγνωστικές μεθόδους όπως κυτταρολογική εξέταση, βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) εμφανίζει διάφορους περιορισμούς, οι οποίοι αφορούν συγκεκριμένα όργανα π.χ. μήτρα, ωοθήκες, μαστό .Θυρεοειδή αδένες, σιελογόνους

αδένες, ή διάφορους τύπους ιστών.[4,7]

Οι Schwan και Kagali σε διαφορετικές μελέτες συνιστούν για τις ογκομορφές αλλοιώσεις του μαστού και τις καλοήθεις προβληματικές αλλοιώσεις να μελετώνται μόνιμες τομές παραφίνης για την οριστική -τελική διάγνωση.[8,9]

Η χρησιμότητα της ταχείας βιοψίας στους όγκους εκ λείων μυϊκών ινών είναι πολύ περιορισμένη λόγω του ότι στηριζόμαστε στην μέτρηση πυρηνοκινήσιων, οπότε η απάντηση «ατρακτοκυτταρικό νεόπλασμα» δεν καλύπτει πλήρως τον χειρουργό.

Η ακρίβεια της μεθόδου για τους ωοθηκικούς όγκους είναι ασφαλής για τους καλοήθεις και κακοήθεις όγκους,[10] ενώ έχει χαμηλή ευαισθησία όσον αφορά τους όγκους οριακής κακοήθειας [11] και ακόμη χαμηλότερη για τους βλεννώδεις όγκους σε σχέση με τους ορώδεις λόγω της ετερογένειας την οποία εμφανίζουν. [12]

Η αξιοπιστία της FNA για όζους του θυρεοειδούς, μπορεί να αντικαταστήσει το 95% των διαγνώσεων της ταχείας βιοψίας .[13,14] Η τελευταία επηρεάζει αποφασιστικά το είδος της επέμβασης μόνο στο 3%, ενώ ο ουσιαστικός περιορισμός της είναι η αδυναμία διαφορικής διάγνωσης των θυλακιδίων νεοπλασμάτων.[15]

Η ακρίβεια της T.B για τους όγκους των σιελογόνων αδένων αμφισβητείται λόγω των εναλλαγών νεοπλασματικού ιστού με μη , και ως εκ τούτου οδηγούν στη λήψη μη αντιπροσωπευτικών τομών. [16]

Σε μελέτες μεγάλων σειρών ως προς την διαγνωστική ακρίβεια της T.B για νεοπλασματικές εξεργασίες άγνωστης προέλευσης τα ποσοστά κυμαίνονται από 0,35%-10%. [8,17]

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ταχεία βιοψία απαγορεύεται αυστηρώς σε περιπτώσεις μελαγχρωστικών αλλοιώσεων λόγω εξαντλήσεως του ιστού στον οποίο πιθανότατα να αντιπροσωπεύονται οι παράμετροι προγνωστικής αξίας του μελανώματος(πχ βάθος ανάπτυξης κατά Breslow).Το ίδιο ισχύει και σε υλικό λεμφαδένα φρουρού σε ασθενείς με μελάνωμα. [18]

Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου ο Παθολογοανατόμος δεν μπορεί να αποφασίσει για την διάγνωση της T.B. και για τον λόγο αυτό πρέπει να επισημαίνει στο χειρουργό ότι, αν και ο ιστός είναι αντιπροσωπευτικός, για την οριστική διάγνωση είναι απαραίτητη η αναμονή των τομών παραφίνης.

Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι η γνώση του ιστορικού, η συνεργασία, η αμοιβαία εμπιστοσύνη και η κατανόηση μεταξύ Χειρουργών - Παθολογοανατόμων είναι απαραίτητες για την ορθή διεκπεραίωση της Ταχείας Βιοψίας.

SUMMARY

Frozen Section: is it a reliable diagnosis for surgeons?

Frozen section is regarded as the most definitive intraoperative examination and its proper performance and interpretation is essential to determine the course of a given surgical procedure. This method serves useful purposes such as determination of the malignancy or benignancy of a suspected lesion, the determination of the adequacy of a specimen for a suspected lesion, the confirmation of the presence or absence of metastasis and the microscopic identification of a specimen. At the same time it bears many disadvantages, the greatest of which is the danger of incorrect diagnosis. The rated specificity of frozen section reported in the literature usually ranges from 94% to 98%. The pathologist in short time, must give the correct diagnosis using his experience and the knowledge of his specialty.

Key words: Frozen section, surgical specimen, specificity.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Domizio P, Lowe D. Chapter 25 ,Frozen sections In: Reporting Histopathology Sections 1, ed, Czapman & Hall ,London, 1997.
- Lester SB. Chapter 6. Operating Room Consultations In: Manual of Surgical Pathology. Churchill Livingston, 2001:35-52
- Gal AA, Cagle PT. The 100- year anniversary of the description of the frozen section procedure JAMA:2005;294:3135-7
- Kaufman Z, Lew S, Griffel B, et al: Frozen section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 525 frozen sections. Cancer, 1986 ,57:377
- Schwan HD: Frozen sections diagnosis of breast tissue. Indications and limitations. Diagn. Gynecol Obstet 1981, 3:347.
- Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8 ed. Mosby, St. Louis, 1996,
- Silva EG, Kraemer BB: Intraoperative pathologic diagnosis Frozen sections and other techniques. Baltimore, 1987 Williams & Wilkins.
- Μανάφης Κ. Ταχεία Βιοψία. Μια διεγχειρητική συμβουλευτική εξέταση. Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής Τόμος 9ος, Τεύχος 2ο.
- Noriaki Wada, Shigeru Imoto, Takahiro Hasebe, et al: Evaluation of Intraoperative Frozen Section Diagnosis of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. Jpn J Oncol. 2004, 34(3);113-117
- Scully RE, Henson DE, Nielsen ML, et al: Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with ovarian tumors: a basis for checklists. Cancer Committee of the American College of Pathologists. Arch Path Lab Med. 1995, 119: 1012-1020.
- Medeiros LR, Ross DD, Edelweiss MI, et al. Accuracy of frozen section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. Int J Gynecol Pathol 2005, 15:192-202
- Kayikcioglou F, Pata O, Cengiz S et al: Accuracy of frozen section diagnosis in the borderline ovarian malignancy. Gynecol Obstet Invest 2000, 49:187-189.
- Hamburger JI, Hamburger SW: Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules .Surgery 1985, 98:307
- Σκόπα Χ.Δ., Περιστεροπούλου Π., Αρουνάτος Π., Τσαμαντάς Α.Χ. Διεγχειρητική διάγνωση παθήσεων του θυρεοειδούς. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2001, 18(40) 375-378
- Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management? Ann Surg 1995, 1;101-106
- Nestor R. Rigual, Paul Milley, John Lore et al .Accuracy of frozen section in salivary gland neoplasms .Head & Neck Surgery. 2006, 8; 442-446.
- Kdouz M, Gamoudi A. Frozen sections: interest and limitations in cancer pathology. Tunis Med 2003, 381 (9) 685-690.
- Megan J, Smith-Zagone, Mary R. Schwartz: Frozen section of Skin Specimens. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:1536-1543.

3. Εφαρμογή της Μαγνητικής Τομογραφίας Καρδιάς στον Σακχαρώδη Διαβήτη.

Κ. Μπράτης, Σ. Μαυρογένη

Α' Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σχέση του σακχαρώδους διαβήτη με το καρδιαγγειακό σύστημα είναι διττή: (α) μέσω της πρόκλησης και επίταξης της στεφανιαίας νόσου και (β) της απευθείας επιδράσεως της νόσου στο μυοκάρδιο (διαβητική μυοκαρδιοπάθεια). Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς συνιστά σύγχρονη απεικονιστική μέθοδο η οποία επιτρέπει την ταυτόχρονη μελέτη της καρδιακής ανατομίας και λειτουργικότητας, των μυοκαρδιακών εφεδρειών και της στεφανιαίας ανατομίας και εφαρμόζεται σε όλο το φάσμα του πεδίου αυτού, τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, συμβάλλοντας ουσιαστικά στην κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας αλλά και την άρτια παρακλινική εκτίμηση των ασθενών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Σακχαρώδης διαβήτης, διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, στεφανιαία νόσος, μαγνητική τομογραφία καρδιάς.

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑ

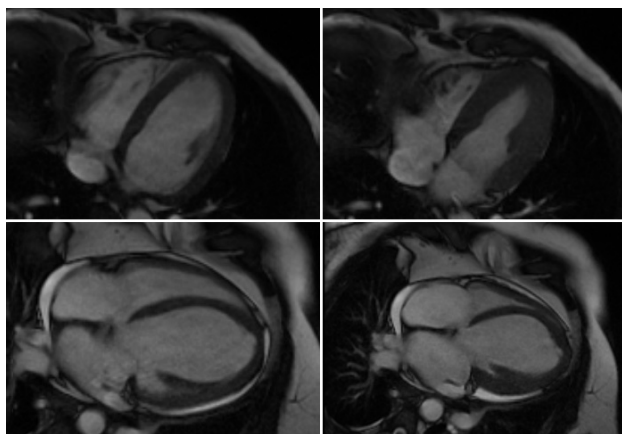
Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, κυρίως λόγω των καρδιαγγειακών επιπλοκών του ενώ η νόσος αναμένεται να λάβει επιδημικές διαστάσεις στις επόμενες δεκαετίες. Η καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος διαβήτη μπορεί να προκύψει ως απόρροια των συμβατικών παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο που επιδεινώνονται από την ασθένεια ή ως αποτέλεσμα της άμεσης επίδρασης του διαβήτη στον καρδιακό μυ αυτόν καθ' αυτόν αποτελώντας έτσι την ανεξάρτητη οντότητα που ονομάζεται διαβητική μυοκαρδιοπάθεια. [1]

Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων και ο ΣΔ αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν δύο έως πέντε φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με μη διαβητικούς ανεξάρτητα από την ηλικία ή άλλους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου και επιπλέον μετά την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζουν υψηλότερη θνησιμότητα και καρδιακή νοσηρότητα. Επιπλέον,

διαπιστώνεται ότι σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια συνυπάρχει σε ποσοστό 75% ΣΔ. [2]

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ

Η καρδιαγγειακή απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (CMR) έχει εξελιχθεί σε μία σημαντική και αναντικατάστατη μη επεμβατική τεχνική για την αξιολόγηση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η CMR είναι η πλέον ακριβής και αναπαραγωγίμη τεχνική για τη μορφολογική απεικόνιση της καρδιάς λόγω της υψηλής χωροταξικής ευκρίνειας και αντίθεσης των ιστών που παρέχει. Εκτός από την παροχή λεπτομερών πληροφοριών ανατομίας η CMR μπορεί να αξιολογήσει τη λειτουργία του μυοκαρδίου (Εικ. 1), την αιμάτωση, τη βιωσιμότητα των ιστών, τη στεφανιαία ανατομία και ροή του αίματος με ακρίβεια παρόμοια ή ανώτερη από εκείνη που παρέχεται από άλλες καθιερωμένες διαγνωστικές τεχνικές όπως η ηχοκαρδιογραφία με δοβουταμίνη, η τομογραφία εκπομπής φωτονίων (SPECT), ή η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). [3] Επιπλέον, η CMR είναι ασφαλής, μη επεμβατική τεχνική χωρίς έκθεση των ασθενών σε ιονίζουσα ακτινοβολία.



Εικ. 1: Τελοδιαστολική (δεξιά στήλη) και τελοσυστολική (αριστερή στήλη) λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων σε έδαφος φυσιολογικής καρδιακής λειτουργίας (άνω σειρά) και διατατικής μυοκαρδιοπάθειας (κάτω σειρά).

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ CMR

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς εμπλέκεται πλέον σε όλο το φάσμα της συσχέτισης του σακχαρώδους διαβήτη με το καρδιαγγειακό σύστημα και συμμετέχει:

- α) στη διάγνωση και προγνωστική εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου,
- β) στη μελέτη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας

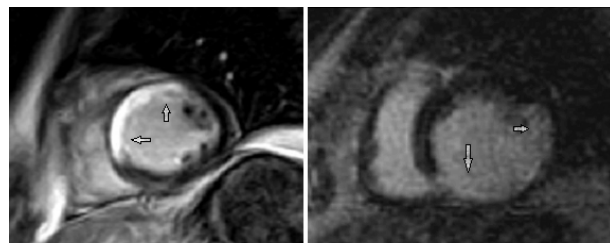
A) CMR και στεφανιαία νόσος

Σε ότι αφορά τη στεφανιαία νόσο η αξία της CMR βασίζεται στη δυνατότητα της εξέτασης να μελετά την καρδιακή ανατομία, την καρδιακή λειτουργία, τη βιωσιμότητα των ιστών, την αιμάτωση του μυοκαρδίου και τη στεφανιαία ανατομία σε μια ενιαία ολοκληρωμένη μελέτη. Προφανώς τα παρακάτω δεδομένα αφορούν διαβητικούς ασθενείς και των δύο τύπων.

α) Μελέτη βιωσιμότητας και πρόγνωση.

Η CMR, χρησιμοποιώντας τις όψιμες εικόνες, που λαμβάνονται 15 min μετά τη χορήγηση γαδολινίου, αποτελεί την εξέταση εκλογής (gold standard) για την αξιολόγηση του ποσοστού του νεκρωμένου μυοκαρδίου. [4] Για την μελέτη της μυοκαρδιακής νέκρωσης η CMR στηρίζεται στην ανίχνευση γαδολινίου στον εξωαγγειακό ιστό. (Εικ. 2) και η έκταση της διατοχωματικής μυοκαρδιακής νέκρωσης αποτελεί έναν δείκτη εκτίμησης της βιωσιμότητας. [5] Ιδιαίτερα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σιωπηλή ισχαιμία η μέθοδος παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση μυοκαρδιακών ουλών σε σύγκριση και με τις υπάρχουσες διαγνωστικές μεθόδους, [6] και η

ισχυρή αυτή προγνωστική της αξία στην πρόβλεψη σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών στον πληθυσμό αυτό αποτελεί ανεξάρτητη παράμετρο και συμπληρωματική των λοιπών κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και υπερηχοτομογραφικών δεικτών. [7]



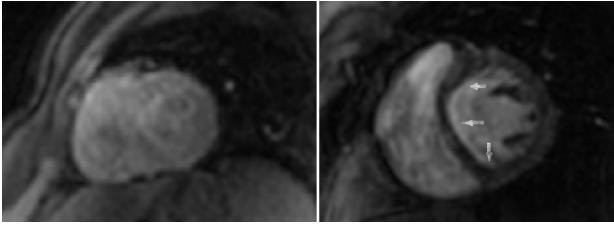
Εικ. 2: T1 short- axis ακολουθίες καθυστερημένης πρόσληψης γαδολινίου με ανάδειξη εκτεταμένων διατοχωματικών νεκρώσεων ('λευκές' περιοχές- bright is dead) μεσοκοιλιακού τοιχώματος (δεξιά) και κατώτερου-πλαιίου τοιχώματος (αριστερά).

Οι πληροφορίες αυτές είναι καθοριστικές για την αξιολόγηση της πρόγνωσης αλλά και του κινδύνου ανάπτυξης αρρυθμιών και δεν μπορούν να ληφθούν με καμία άλλη απεικονιστική τεχνική. Ο αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών συνδέεται μεταξύ άλλων και με την αυξημένη έκταση της περιοχής καρδιακού εμφράκτου ενώ είναι γνωστό ότι τα εμφράγματα του μυοκαρδίου σε διαβητικούς ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη έκταση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

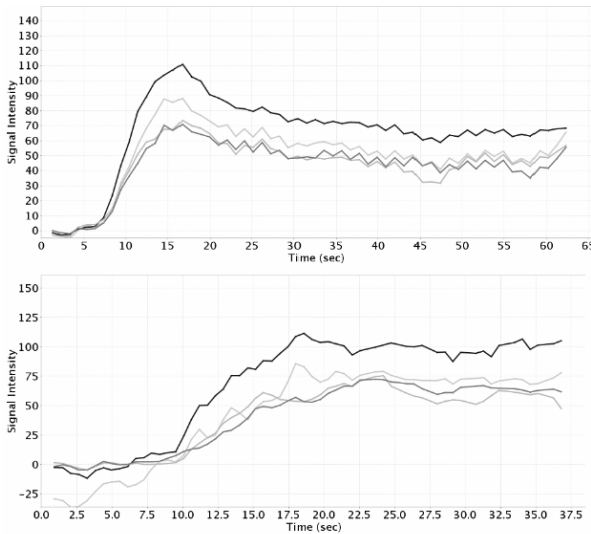
β) Μελέτη ισχαιμίας.

Διενεργείται με ένα από τους παρακάτω τρόπους:

- 1) με χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, συνήθως αδενοσίνης, με αποτέλεσμα συνολική αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων ανεξάρτητη του καρδιακού μεταβολισμού και μελέτη αιμάτωσης του μυοκαρδίου,
 - 2) με χορήγηση δοβουταμίνης, με αποτέλεσμα την απεικόνιση λειτουργικών τοχωματικών αλλοιώσεων οι οποίες αποτελούν ύστερο στάδιο της ισχαιμικής αλυσίδας.
- Η stress CMR με χορήγηση αδενοσίνης (Εικ. 3α, 3β) αποτελεί την καλύτερη και την πλέον ασφαλή μέθοδο ανίχνευσης ισχαιμίας και υπερέχει όλων των άλλων αναιμάκτων τεχνικών ανίχνευσης της ισχαιμίας. [8]



Εικ. 3α: Ακολουθίες ελέγχου αιματώσεως (stress perfusion) υπό αδρενοσίνη έπεται από χορήγηση γαδολινίου. Δεξιά: φυσιολογική αιμάτωση. Αριστερά: υπολειπόμενη αιμάτωση με συνοδό λέπτυνση μεσοκοιλιακού και πλαγίου τοιχώματος σε έδαφος ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας (βέλη).



"APPLICATION OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IN DIABETES MELLITUS"

Εικ. 3β: Ποσοτικοποίηση της μυοκαρδιακής αιματώσεως των ανωτέρω περιστατικών με καμπύλες εντάσεως σήματος του μυοκαρδίου στο χρόνο. Φυσιολογική ροή (δεξιά), επηρεασμένη μυοκαρδιακή ροή με υστέρηση στο ρυθμό αύξησης και τη μέγιστη ένταση σήματος όλων των τμημάτων, ιδία του μεσοκοιλιακού και κατωτέρου (αριστερά).

γ) Μελέτη στεφανιαίων αγγείων.

Η μαγνητική στεφανιογραφία (MRA), με τις μέχρι στιγμής υπάρχουσες δυνατότητές της, δεν έχει τη διαγνωστική εμβέλεια ούτε της κλασσικής ούτε της αξονικής στεφανιογραφίας για την ανίχνευση στενωτικών βλαβών των στεφανιαίων αγγείων. Παρόλα αυτά η χρήση μαγνητικών τομογράφων 3T και η εφαρμογή νεότερων σκιαγραφικών δείχνουν ότι υπάρχουν μεγάλες προοπτικές αύξησης της διαγνωστικής εμβέλειας της εξέτασης. [9]

Η CMR επιτρέπει επομένως με μεγαλύτερη ακρίβεια και πιο αποτελεσματικά ως προς το κόστος την αξιολόγηση ασθενών με υποψία στεφανιαίας νόσου. Έχει αποδειχθεί ότι ο

συνδυασμός των λειτουργικών και δομικών στοιχείων, της βιωσιμότητας, της αιμάτωσης και της στεφανιαίας ανατομίας σε μια ενιαία εξέταση CMR βελτιώνει την ευαισθησία της διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου σημαντικά πέρα και πάνω από ότι για κάθε μία παράμετρο ενώ η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου ανέρχονται σε 96% και 83% αντίστοιχα. [3]

Β) CMR και Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί άριστη μέθοδο για τη μελέτη των μυοκαρδιοπαθειών λόγω της εξαιρετικής ποιότητας και επαναληπτικότητας των εικόνων της, των άριστα επαναλήψιμων μετρήσεων καρδιακών όγκων-κλάσματος εξωθήσεως, της δυνατότητας της να χαρακτηρίζει τη φύση των διαφόρων ιστών (λίπος, οίδημα, ίνωση, ουλή) και προσφάτως της δυνατότητας μελέτης του μυοκαρδιακού κυτταρικού μεταβολισμού με τη χρήση φασματομετρίας και τα παραπάνω την καθιστούν μέθοδο εκλογής για την διερεύνηση της παθοφυσιολογίας των μυοκαρδιοπαθειών. Έτσι η εξέταση αποτελεί πολύτιμο εργαλείο στην πειραματική και κλινική μελέτη της απευθείας επίδρασης της υπεργλυκαιμίας στο μυοκάρδιο λειτουργώντας καταλυτικά στη διαλεύκανση ενός περίπλοκου πολυπαραγοντικού μοντέλου μοριακών, χημικών, μεταβολικών, δομικών και λειτουργικών μεταβολών, το οποίο έχει προταθεί ως υπεύθυνο για την πρόκληση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. [10]

Η CMR εφαρμόζεται τόσο σε ζωικά πειραματικά μοντέλα [11] όσο και σε κλινικές μελέτες με διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και 2 για τη διερεύνηση μυοκαρδιοπαθειών σε έδαφος υπεργλυκαιμίας. Η πλειοψηφία των κλινικών μελετών αφορούν ομάδες ασθενών με κατάλληλη θεραπεία ελεύθερους λοιπών παραγόντων κινδύνου και με διατηρημένη συστολική λειτουργία στοχεύοντας κυρίως σε έναν υποκλινικό φαινότυπο. [12, 13]

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και απουσία μακροαγγειοπάθειας έχει διαπιστωθεί ότι ανεξαρτήτως γλυκαιμικού επιπέδου και διάρκειας νόσου είναι δυνατή η εμφάνιση διαταραχών της καρδιακής λειτουργίας αρχικά με διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας και προοδευτικά με έκπτωση και της συστολικής και συνεπακόλουθη κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας. Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με τη συνύπαρξη

μικροαγγειοπάθειας, καθώς και καθολικής επιδείνωσης του μυοκαρδιακού μεταβολισμού, όπως φαίνεται σε μελέτες με μαγνητική φασματομετρία. [14] Στην ίδια ομάδα ασθενών με τη χρήση της μαγνητικής αγγειογραφίας προκύπτει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της αορτικής σκλήρυνσης, της συστολικής καρδιακής λειτουργίας και της εγκεφαλικής μικροαγγειοπάθειας. Είναι ενδιαφέρον ότι σε έλεγχο για αθηροσκλήρυνση χρόνιων διαβητικών ασθενών με συνδυασμένη μελέτη με CMR και ολοσωματική MRI, διαγνώσθηκε περιφερική αγγειοπάθεια σε ποσοστό 49%, παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου σε ποσοστό 25%, εγκεφαλική μικροαγγειοπάθεια σε ποσοστό 28% και διαβητικό πόδι σε ποσοστό 22%, Εκ των ευρημάτων αυτών μόνο 50% ήταν γνωστά από τον προηγούμενο κλινικό και παρακλινικό έλεγχο. [15] Παρόμοια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 χωρίς στεφανιαία νόσο και με διατηρημένη συστολική λειτουργία διαπιστώθηκε διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας η οποία έχει συνδέθηκε με αυξημένη επικαρδιακή και περικαρδιακή εναπόθεση λίπους, [16] όπως και με διαταραχές της μυοκαρδιακής ενεργητικής. [14] Η ομάδα μας εργάζεται στην απεικονιστική μελέτη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 όσο και 2 τόσο σε πρώιμα όσο και σε όψιμα στάδια της νόσου.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως και στις υπόλοιπες ομάδες ασθενών έτσι και σε διαβητικούς ασθενείς κρίνεται δόκιμη η εφαρμογή της εξέτασης, στο πλαίσιο της διερεύνησης της στεφανιαίας νόσου και της μυοκαρδιοπάθειας, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας, [17] στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- εκτίμηση συμπτωματικών ασθενών με μέση πιθανότητα στεφανιαίας νόσου με μη ειδικό ΗΚΓ ή αδυναμία άσκησης
- εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας σε συμπτωματικούς ασθενείς και διφορούμενα ευρήματα από τις λοιπές εξετάσεις
- εκτίμηση καρδιακής ανατομίας και λειτουργίας σε έδαφος OEM ή μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με μειωμένη ηχογένεια
- εκτίμηση μυοκαρδιακής ουλής και βιωσιμότητας για διαγνωστικούς, προγνωστικούς και

θεραπευτικούς σκοπούς

- μελέτη διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας σε έδαφος σακχαρώδους διαβήτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μαγνητικός καρδιακός συντονισμός αποτελεί μία σχετικά νέα δυναμική απεικονιστική μέθοδο και ως τέτοια προσφέρει τη δυνατότητα για ολοκληρωμένη, αντικειμενική, ασφαλή και υψηλής ποιότητας και αξιοπιστίας μελέτη της καρδιακής ανατομίας με παράλληλο χαρακτηρισμό ιστών, καρδιακής λειτουργίας και μυοκαρδιακών εφεδρειών, καθώς και έλεγχο των στεφανιαίων αγγείων.

Σύμφωνα με τα στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (SCMR) στις ΗΠΑ κατά το 2009 η CMR απέτέλεσε την πρώτη και μοναδική αναίμακτη εξέταση αξιολόγησης για το 25% των καρδιολογικών παθήσεων. Νέες τεχνικές όπως η μελέτη της αορτικής σκλήρυνσης, ο έλεγχος της ενδοκυτταρικής μυοκαρδιακής διήθησης με φασματομετρία και ο έλεγχος διάμεσης μυοκαρδιακής ίνωσης με την τεχνική T1 mapping δίνουν νέες δυνατότητες κατανόησης των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η διαθεσιμότητα κατάλληλων μηχανημάτων, η ύπαρξη επαρκώς καταρτισμένου επιστημονικού προσωπικού ικανού να εκτιμήσει και να αξιοποιήσει τις δυνατότητες της εξέτασης καθώς και το κόστος της αποτελούν ουσιώδεις παράγοντες στην ευρεία εφαρμογή της μεθόδου. Δεδομένης της ουσιαστικής και αναντικατάστατης συμβολής της εξέτασης στην κατανόηση, αξιολόγηση και προγνωστική εκτίμηση των επιδράσεων του σακχαρώδους διαβήτη στο καρδιαγγειακό σύστημα, τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, είναι επιβεβλημένη η εφαρμογή της σε μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ασθενών όσο και η εκτίμησή της από τον σύγχρονο κλινικό γιατρό ως μέρος του 'ιατρικού αντανakλαστικού' του στο πλαίσιο οιασδήποτε ενδεδειγμένης καρδιολογικής εκτίμησης ιδιαίτερα σε ομάδες πληθυσμού αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

SUMMARY

The relationship between diabetes mellitus and the cardiovascular system is dual through the genesis and aggravation of coronary artery disease and the direct effects of the disease on the myocardium with the later to constitute the clinical entity of diabetic cardiomyopathy. Cardiac magnetic resonance imaging is a modern technique that allows simultaneous study of cardiac anatomy, function, myocardial reserve and coronary anatomy and has been applied across the entire spectrum of this field, both at experimental and clinical level, contributing substantially to the understanding of underlying pathophysiology and to the paraclinical assessment of patients.

KEY WORDS

Diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, coronary artery disease, Cardiac MR.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007; 115:3213–3223.
2. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK et al. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*. 2003; 26:2791–2795.
3. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000, 343:1445-1453.
4. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*, 1999; 100:1992-2002.
5. Raymond Y. Kwong, MD. Incidence and Prognostic Implication of Unrecognized Myocardial Scar Characterized by Cardiac Magnetic Resonance in Diabetic Patients without Clinical Evidence of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008 September 2; 118(10): 1011–1020.
6. Klein C, Nekolla SG, Bengel F et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced CMR: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105: 162–167.
7. Choi E, Seo H-S, Park S et al. Prediction of Transmural Extent of Infarction with Contrast Echocardiographically Derived Index of Myocardial Blood Flow and Myocardial Blood Volume Fraction: Comparison with Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1211-1219.
8. Schwitter J, Wacker CM et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008; 29(4):480-9.
9. Oshinski JN et al. Cardiovascular magnetic resonance at 3.0 T: current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Oct 7; 12:55.
10. Fonarow GC, Strikathan P: Diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35:575.
11. Loganathan R, Bilgen M, et al. Cardiac dysfunction in the diabetic rat: quantitative evaluation using high resolution magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Diabetol*. 2006 Apr 4;5:7.
12. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in non-ischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 13;54(16):1524-32.
13. Marwick TH. Identification of diabetic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006 Feb;22(1):81-90.
14. Shivu GN, Phan TT et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2010 Mar 16; 121(10):1209-15.
15. Weckbach S et al. Systemic cardiovascular complications in patients with long-standing diabetes mellitus: comprehensive assessment with whole-body MRI/ MRA. *Invest Radiol*. 2009; 44(4): 242- 50.
16. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25; 52(22):1793-9.
17. Taylor AJ, Cerqueira M et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/S. CMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 23;56(22):1864-94.

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. Διαταραχές των Λιπιδίων, Λιποπρωτεϊνών και Πρωτεϊνών του Ορού κατά την Διάρκεια Οξείας Φλεγμονής στα Παιδιά. Συσχέτιση με την C- Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP).

Κ. Τζιούβας ¹, Α. Πινακούλα ¹, Αικ. Γαροπούλου ², Γ. Τριανταφυλλίδης ¹, Ε. Ξένου ¹, Γ. Παπαδόπουλος¹, Ζ. Γκερλέ ¹.

[1] Παιδιατρική Κλινική «Τζάνειο» ΓΝΠ

[2] Παιδιατρική Κλινική, «Βουβάλειο» Γ.Ν. Καλύμνου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να δειχθούν τυχόν αλλαγές στην συγκέντρωση των apoAI, apoE, apoB, HDL-C, TG, χοληστερόλης και αλβουμίνης κατά την διάρκεια της φλεγμονής και αν υπάρχει συσχέτιση τους με τις τιμές της CRP.

Υλικό και μέθοδοι: Αναλύσαμε τις συγκεντρώσεις apoAI, apoE, apoB, HDL-C, TG, χοληστερόλης, αλβουμίνης και CRP, κατά την οξεία φάση και ανάρρωση, είκοσι παιδιών που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική μέσα σε διάστημα έξι μηνών με φλεγμονώδες εμπύρετο νόσημα.

Αποτελέσματα: Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της οξείας φάσης και της φάσης ανάρρωσης βρέθηκε για την HDL-C ($t = -11.938$, $df = 19$, $p\text{-value} = < 0.001$), για την χοληστερόλη ($t = 4.351$, $df = 19$, $p\text{-value} = < 0.001$) τα TG ($t = 2.647$, $df = 19$, $p\text{-value} = 0.016$), την apoAI ($t = -18.71$, $df = 19$, $p\text{-value} = < 0.001$) και για την apoE ($t = 2.53$, $df = 19$, $p\text{-value} = 0.020$). Δεν παρατηρήθηκε αξιόλογη στατιστικά διαφορά για την αλβουμίνη ($t = 0.684$, $df = 19$, $p\text{-value} = 0.502$) και την apoB ($t = 0.732$, $df = 19$, $p\text{-value} = 0.473$). Η μελέτη συσχέτισης ανάμεσα στην CRP και τις άλλες παραμέτρους κατέδειξε συσχέτιση με την HDL-C ($r = -0.494$, $p\text{-value} = 0.027$), την apoAI ($r = -0.622$, $p\text{-value} = 0.003$) και τα TG ($r = 0.770$, $p\text{-value} = < 0.001$).

Συμπεράσματα: Σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές παρατηρήθηκε μεταξύ της οξείας φάσης και της ανάρρωσης για την apoAI, apoE, HDL-C, TG και χοληστερόλη. Επίσης, η HDL-C, τα TG και η apoAI βρέθηκε να συσχετίζονται με την CRP, ιδιότητα που τα καθιστά υποψηφίους δείκτες οξείας φάσης.

Λέξεις ευρητηριασμού: CRP, Αποπρωτεΐνες, HDL-C, λιπίδια, φλεγμονή, δείκτες οξείας φάσης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην φλεγμονή έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στην ποιοτική και ποσοτική σύσταση των λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών και πρωτεϊνών στον ορό των ασθενών [1]. Η λοίμωξη, η σήψη, τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα μεταλοιμώδη ανοσολογικά νοσήματα, το μεταβολικό σύνδρομο, η έντονη άσκηση και το τραύμα επηρεάζουν τόσο την σύνθεση αυτών των μορίων όσο και την λειτουργία τους [2-4]. Οι λιποπρωτεΐνες είναι σύνθετα μόρια με σκοπό την μεταφορά λιπόφιλων μορίων (λιπόφιλες βιταμίνες, τριγλυκερίδια, χοληστερόλη και φωσfolιπίδια) μεταξύ των ιστών του σώματος. Η CRP αποτελεί

ένα μόριο με μελετημένη συμπεριφορά κατά την φλεγμονώδη διαδικασία. Έχει χρησιμοποιηθεί τόσο ως δείκτης βαρύτητας όσο και ως δείκτης ανταπόκρισης στους θεραπευτικούς χειρισμούς [5]. Η CRP συντίθεται στο ήπαρ μετά από διέγερση από φλεγμονώδεις κυτοκίνες (κυρίως IL-6) και έχει ως κύριο ρόλο την δέσμευση πολυσακχαριτών της επιφάνειας των παθογόνων και ενεργοποίησης της κλασσικής οδού του συμπληρώματος [5]. Σκοπός αυτής της κλινικής μελέτης ήταν να μελετηθούν οι συγκεντρώσεις των TG, HDL-C, αλβουμίνης, apoAI apoE, apoB και χοληστερόλης σε παιδιά που νόσησαν με εμπύρετο φλεγμονώδες νόσημα και να διερευνηθεί πως σχετίζονται με τα επίπεδα της CRP.

Υλικό και μέθοδοι

Ασθενείς

Η μελέτη περιέλαβε 20 ασθενείς (12 κορίτσια και 8 αγόρια) με μέση ηλικία 5,5 έτη που νοσηλευθήκαν στο τμήμα μας με οξύ εμπύρετο νόσημα. Η συλλογή των ασθενών για την μελέτη έγινε σε διάστημα ενός έτους. Δώδεκα είχαν πνευμονία, επτά είχαν λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και ένας νόσο Kawasaki. Η διάγνωση της πνευμονίας στηρίχτηκε σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα όπως αυξημένα WBC, CRP, πύκνωση στην Α/α θώρακος, και θετική Κ/α αίματος όπου ήταν εφικτό. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος διαγνώστηκαν με θετικές Κ/α ούρων. Η διάγνωση του ασθενούς με νόσο Kawasaki στηρίχτηκε στα διεθνή κλινικά κριτήρια [6]. Η θεραπευτική προσέγγιση στηρίχτηκε στην αντιμικροβιακή αγωγή για τα λοιμώδη νοσήματα και στην χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και ασπιρίνης στον ασθενή με νόσο Kawasaki. Όλοι οι ασθενείς είχαν ομαλή πορεία νόσου και κανένας δεν χρειάστηκε νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Σε όλους τους ασθενείς, από το ατομικό ιστορικό, αποκλείστηκε το ενδεχόμενο χρόνιου νοσήματος.

Εργαστηριακός έλεγχος

Η συλλογή των δειγμάτων αίματος έγινε κατά το 1ο 24ωρο της νοσηλείας τους και η επανάληψη του εργαστηριακού ελέγχου πραγματοποιήθηκε ένα μήνα από το εξιτήριο τους από το νοσοκομείο. Η συλλογή αίματος για τον επαναληπτικό έλεγχο έγινε πρωί μετά από ολονύχτια νηστεία. Για την μέτρηση των HDL-C, TG, χοληστερόλης και αλβουμίνης χρησιμοποιήθηκε ενζυματική μέθοδος με εμπορικά αντιδραστήρια της Abbott Laboratories Illinois, USA σε έναν αυτόματο αναλυτή Abbott architect CI 8200 της ίδιας εταιρείας. Η μέτρηση των apoAI, apoE, apoB και CRP έγινε με νεφελομετρία σε ένα Dade Behring BNII αυτόματο αναλυτή χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα εμπορικά αντιδραστήρια της Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το SPSS 15.0 Chicago, USA. Για να αποφασίσουμε αν θα χρησιμοποιήσουμε παραμετρικούς ή μη ελέγχους κάναμε τον μη παραμετρικό έλεγχο κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov στα υπό μελέτη δεδομένα. Εφόσον μπορούμε να δεχτούμε ότι τα δεδομένα

μας ακολουθούν κανονική κατανομή κάναμε παραμετρικούς ελέγχους με συζευγμένο t-test. Επίσης, έγινε στατιστική ανάλυση συσχέτισης, ανάμεσα στους βιολογικούς δείκτες και τις τιμές της CRP κατά την οξεία φάση. Στην μελέτη μας p-value < 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

Αποτελέσματα

HDL-C, TG, χοληστερόλη, αλβουμίνη, αποπρωτεΐνες

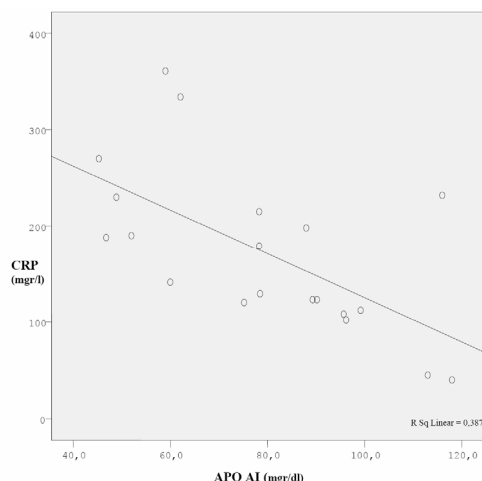
Οι μέσες τιμές των δεδομένων μας κατά την φλεγμονή ήταν: HDL-C: 24.4 mg/dl $\pm$ 13.07, TG: 159.6 mg/dl $\pm$ 73.11, χοληστερόλη: 169.25 mg/dl $\pm$ 44.79, αλβουμίνη: 4.38 gr/dl $\pm$ 0.36 ενώ κατά την φάση ανάρρωσης οι αντίστοιχες τιμές ήταν: HDL-C: 53.5 mg/dl $\pm$ 9.84, TG: 122.40 mg/dl $\pm$ 27.82, χοληστερόλη: 130.50 mg/dl $\pm$ 22.72, αλβουμίνη: 4.31 gr/dl $\pm$ 0.43. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της οξείας φάσης και της φάσης ανάρρωσης βρέθηκε για την HDL-C (t= -11.938, df= 19, p-value= < 0.001), για την χοληστερόλη (t= 4.351, df= 19, p-value= < 0.001) και τα TG (t=2.647, df= 19, p-value= 0.016) ενώ για την αλβουμίνη (t=0.684, df=19, p-value= 0.502) δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι μέσες τιμές των αποπρωτεϊνών κατά την φλεγμονή ήταν: apoA1: 79.50 mg/dl $\pm$ 23.17, apoE: 6.11 mg/dl $\pm$ 1.24, apoB: 87.66 mg/dl $\pm$ 19.73, ενώ κατά την φάση ανάρρωσης: apoAI: 138.21 mg/dl $\pm$ 12.53, apoE: 5.31 mg/dl $\pm$ 1.39. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της οξείας φάσης και της φάσης ανάρρωσης βρέθηκε για την apoAI (t= -18.71, df= 19, p-value= < 0.001) και για την apoE (t= 2.53, df= 19, p-value= 0.020).

Πινάκας 1. Τιμές παραμέτρων κατά την οξεία και φάση ανάρρωσης

	Οξεία φάση	Ανάρρωση	p-value
Χοληστερόλη (mg/dl)	169.25 $\pm$ 44.79	130.50 $\pm$ 22.72	< 0.001
HDL-C (mg/dl)	24.4 $\pm$ 13.07	53.5 $\pm$ 9.84	< 0.001
Αλβουμίνη (gr/dl)	4.38 $\pm$ 0.36	4.31 $\pm$ 0.43	0.502
TG (mg/dl)	159.6 $\pm$ 73.11	122.40 $\pm$ 27.82	0.016
apoAI (mg/dl)	79.50 $\pm$ 23.17	138.21 $\pm$ 12.53	< 0.001
apoB (mg/dl)	87.66 $\pm$ 19.73	84.9 $\pm$ 24.70	0.473
apoE (mg/dl)	6.11 $\pm$ 1.24	5.31 $\pm$ 1.39	0.020

Οι παράμετροι εκφράζονται σαν ο μέσος $\pm$ SD
p-value < 0.05 θεωρείται στατιστικά σημαντικό

Σχήμα 1. Διάγραμμα συσχέτισης ApoAI και CRP κατά την οξεία φάση



Συσχέτιση της CRP με τις άλλες παραμέτρους

Στην οξεία φάση η ανάλυση συσχέτισης ανάμεσα στην CRP και τις άλλες παραμέτρους στην στον υπό μελέτη πληθυσμό κατέδειξε σημαντική αρνητική συσχέτιση τόσο με την HDL-C ($r = -0.494$, $p\text{-value} = 0.027$) όσο και με την apoAI ($r = -0.622$, $p\text{-value} = 0.003$) (σχήμα 1). Επίσης, σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε με τα TG ($r = 0.770$, $p\text{-value} < 0.001$). Αντίθετα, κατά την οξεία φάση δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της CRP με τα apoE ($r = 0.227$, $p\text{-value} = 0.336$), αλβουμίνη ($r = -0,368$, $p\text{-value} = 0.111$) και χοληστερόλη ($r = 0.003$, $p\text{-value} = 0.990$).

Συζήτηση

Στην μελέτη μας δεν παρατηρηθήκαν διαφορές στις τιμές τις αλβουμίνης μεταξύ της οξείας και της φάσης ανάρρωσης. Τα επίπεδα χοληστερόλης όρου ήταν αυξημένα στην οξεία φάση σε σχέση με την φάση ανάρρωσης αν και ο μέσος των δυο μετρήσεων κυμάνθηκε κάτω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Η μέση τιμή των TG παρουσίασε αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο σε σύγκριση με την φάση ανάρρωσης όσο και με απόλυτες τιμές, δεδομένα που έχουν παρουσιαστεί ξανά [3,4]. Η αύξηση των TG οφείλεται στην παρουσία φλεγμονωδών κυτοκινών (TNF, IL-1, IL-6, IL-2) και αυξητικών παραγόντων (PAF, NGF, KGF, PTHrP) που επάγουν την περιφερική λιπόλυση και την ηπατική σύνθεση των TG [7]. Η πυροδότηση του μηχανισμού αυτού, εν μέρει, οφείλεται στην φλεγμονώδη απάντηση έναντι αντιγόνων όπως LPS και LTA [7]. Ενδιαφέρον είχε η θετική συσχέτιση που παρατηρήθηκε μεταξύ της αύξησης των TG και της αύξησης της CRP, δίνοντας τους έναν ρόλο μορίων οξείας φάσης.

Ο βασικός ρόλος της HDL-C σε κατάσταση ομοιόστασης είναι η μεταφορά της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς και τα μακροφάγα στο ήπαρ. Διαφορετικές πρωτεΐνες αποτελούν δομικά συστατικά της, αν και η apoAI είναι η βασική δομική και λειτουργική αποπρωτεΐνη [1]. Κατά την διάρκεια φλεγμονής η δομή, το σχήμα και η λειτουργία της HDL-C αλλάζει χάνοντας πολλά από τα πλεονεκτήματά της [8]. Υπάρχει μείωση της συγκέντρωσης της apoAI και αλλαγή στην σύσταση των λιποειδών [1]. Η απομάκρυνση της apoAI φαίνεται ότι οφείλεται στην παρουσία του αμυλοειδούς που εκτοπίζει την αποπρωτεΐνη από το μόριο [9]. Επίσης, η HDL-C έχει την ικανότητα να μειώνει το αντιγονικό φορτίο απομακρύνοντας τις βακτηριακές τοξίνες, έχοντας την ικανότητα δέσμευσης LPS, LTA και μεταφοράς τους στο ήπαρ για αποδόμηση [10]. Θα μπορούσε όμως η HDL-C να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης φλεγμονής με χαρακτηριστικά παρόμοια ή καλύτερα από την CRP; Σε μια πρόσφατη μελέτη σε σηπτικούς ενήλικες ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ παρατηρήθηκε ότι η διαγνωστική ακρίβεια της CRP δεν ήταν ανώτερη από την HDL-C [11]. Επίσης, σε παιδιατρικούς ασθενείς με σηψαιμία από μηνιγγοδόκοκο παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα της HDL-C ήταν προγνωστικός δείκτης βαρύτητας της νόσου [12]. Στην μελέτη μας η συγκέντρωση της HDL-C κατά την οξεία φάση παρουσίασε σημαντική πτώση. Η πτώση αυτή ήταν σημαντική τόσο συγκρινόμενη με την φάση ανάρρωσης όσο και με απόλυτα μεγέθη. Παράλληλα, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της HDL-C με την CRP επιτρέποντας να θεωρήσουμε την HDL-C ως αρνητικό δείκτη φλεγμονής.

Η apoE είναι μια αποπρωτεΐνη με γνωστό ρόλο στον μεταβολισμό των λιποειδών. Όμως σε κατάσταση φλεγμονής έχει διαπιστωμένες ανοσολογικές ιδιότητες. Έχει βρεθεί ότι μπορεί να δεσμεύσει το LPS και το LTA, να ρυθμίσει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και να απομακρύνει τα αποπτωτικά σώματα [13]. Σταθερό εύρημα αποτελεί η αύξηση της συγκέντρωσης της στον όρο ασθενών με σήψη [13]. Στην μελέτη μας παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης της στην οξεία φάση σε σχέση με την φάση ανάρρωσης. Ο μηχανισμός που εξηγεί αυτήν την αύξηση δεν είναι γνωστός. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της apoE με την CRP οπότε υποθέτουμε ότι τα δυο μόρια δεν συνδέονται με άμεσο βιοχημικό μηχανισμό. Η apoAI αποτελεί το βασικό πρωτεϊνικό μόριο της HDL-C.

Παράλληλα, διαθέτει ανοσολογικές ιδιότητες που μοιάζουν με αυτές της HDL-C [14]. Όλες αυτές οι ιδιότητες δίνουν στην apoAI έναν αντιφλεγμονώδη χαρακτήρα. Παρά την ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση της είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η συγκέντρωσή της στον ορό ελαττώνεται κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους απάντησης [7]. Μάλιστα, η πτώση της είναι καθολική και ανεξάρτητη από το αν η φλεγμονώδης διαδικασία είναι χρόνια ή οξεία [10,11]. Στην μελέτη μας παρατηρήθηκε σημαντική πτώση της συγκέντρωσης της apoAI κατά την οξεία φάση με

ομαλοποίηση των τιμών κατά την ανάρρωση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε η συσχέτιση της πτώσης της με τα επίπεδα της CRP. Παρατήρηση που μας κάνει να υποθέσουμε κοινό παθοφυσιολογικό έλεγχο των δυο παραμέτρων.

Εν κατακλείδι, σε αυτήν την μελέτη αναφέρουμε την μεταβολή της συγκέντρωσης των λιπιδίων και αποπρωτεϊνών σε παιδιά με οξύ εμπύρετο νόσημα. Έχει ενδιαφέρον να τονιστεί ότι από την μελέτη μας διαπιστώνεται η πιθανή λειτουργία της HDL-C και της apoAI ως μόρια οξείας φάσης.

SUMMARY

Changes of lipids, lipoproteins, apoproteins and albumin in serum during acute inflammation in children. A possible correlation with C-reactive protein.

Aim: To evaluate possible alterations in the concentrations of apoAI, apoE, HDL-C, TG, cholesterol and albumin during inflammation and to investigate a possible correlation between them and CRP.

Material and methods: We analyzed the concentration of apoAI, apoE, HDL-C, TG, cholesterol and albumin in 51 children during their hospitalization in the Pediatric ward. All the children were hospitalized for acute febrile inflammatory illness.

Results: Statistically significant difference was observed between the acute and convalescent phase for HDL-C ($t = -11.938$, $df = 19$, $p\text{-value} = < 0.001$), cholesterol ($t = 4.351$, $df = 19$, $p\text{-value} = < 0.001$), TG ($t = 2.647$, $df = 19$, $p\text{-value} = 0.016$), apoAI ($t = -18.71$, $df = 19$, $p\text{-value} = < 0.001$) and for apoE ($t = 2.53$, $df = 19$, $p\text{-value} = 0.020$). There was no statistically significant difference for albumin ($t = 0.684$, $df = 19$, $p\text{-value} = 0.502$) and apoB ($t = 0.732$, $df = 19$, $p\text{-value} = 0.473$). A significant correlation was detected between CRP and HDL-C ($r = -0.494$, $p\text{-value} = 0.027$), apoAI ($r = -0.622$, $p\text{-value} = 0.003$) and TG ($r = 0.770$, $p\text{-value} = < 0.001$).

Conclusions: Significant differences in the mean concentrations of apoAI, apoE, HDL-C, TG and cholesterol were detected between the acute and convalescent phase. A highly significant correlation was observed between CRP and TG, HDL-C, apoAI. The latter observation raises the possibility that the latter molecules act as acute phase reactants..

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yvon A. Carpentier, Olivier Scruel . Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:153-158
2. Kari sammalkorpi, Ville Vatonen, Yrjo Kerttula, et al. Changes in serum lipoproteins pattern induced by acute infections. *Metabolism* 1988; 37(9) 859-865
3. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apoproteins. *J Lipid Res* 1989; 30:39-49
4. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infections. *Clin Chem* 1986; 32:142-145
5. Lilliana Simon, France Gauvin, Devendra K. Amre, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection: A systemic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:206-217
6. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87:1776-80
7. Weerapan Khovidhunkit, Min-Sun Kim, Riaz A. Memon, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J. Lipid Res.* 2004; 45:1169-1196
8. Weerapan Khovidhunkit, Riaz A Memon, Kenneth R Feingold, et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infectious Diseases* 2000; 181(S3):S462-472
9. Hoffman, J. S., and E. P. Benditt. Plasma clearance kinetics of the amyloid-related high density lipoprotein apoprotein, serum amyloid protein (apoSAA), in the mouse. Evidence for rapid apoSAA clearance. *J. Clin. Invest.* 1983; 71: 926-934
10. Nonogaki K, Moser AH, Pan XM, et al. Lipoteichoic acid stimulates lipolysis and hepatic triglyceride secretion in rats in vivo. *J Lipid Res* 1995; 36:1987-199
11. S. Lüthold, K. Berneis, P. Bady, et al. Effects of infectious disease on plasma lipids and their diagnostic significance in critical illness. *Eur J Clin Invest* 2007; 37 (7): 573-579
12. Clementien L. Vermont, Marieke den Brinker, Nimet Kâkeci, et al. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:1610 -1615
13. Li Li, Patricia A. Thompson, Richard L. Kitchens. Infection induces a positive acute phase apolipoprotein E response from a negative acute phase gene: role of hepatic LDL receptors. *J Lipid Res* 2008; 49:1782-1793
14. Yue Li, Ji-Bin Dong, Man-Ping Wu. Human ApoA-I overexpression diminishes LPS-induced systemic inflammation and multiple organ damage in mice. *European Journal of Pharmacology.* 2008; 590:417-422.

2. Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Καρδιαγγειακά Νοσήματα (Πιλοτική Έρευνα)

Γ. Βεσκούκη ¹, Ι. Ρίζου ², Γ. Γαλλιού ³

1 Τμήμα Επισκεπτών- τριών Υγείας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθηνών

2 Παιδιατρικό Τμήμα, Κέντρο Υγείας Μαρκοπούλου Αττικής

3. Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παμμακάριστος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια από τις βασικότερες αιτίες θανάτου αλλά και αναπηρίας τόσο στις δυτικές χώρες, όσο και στην Ελλάδα. Αναμφίβολα η εμφάνισή τους αποτελεί τροχοπέδη στην ομαλή πορεία της ζωής των ασθενών και η αρνητική επίδρασή τους είναι εμφανής σε όλες τις διαστάσεις της καθημερινότητάς τους. Αναγνωρίζοντας λοιπόν την σημασία της μέτρησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής ατόμων με χρόνια νόσημα, η παρούσα μελέτη είχε στόχο τη διερεύνηση της ποιότητας ζωής ασθενών που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην έρευνα συμμετείχαν 150 ασθενείς (Μέση ηλικία = 68.15, SD= 11.35) εκ των οποίων το 64% ήταν άντρες. Οι ασθενείς έπασχαν από ένα από τα παρακάτω νοσήματα: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στηθάγχη, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια. Κάποιοι είχαν δύο από τα παραπάνω νοσήματα σε συνδυασμό. Για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής τους χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο «επισκόπηση υγείας SF-36».

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Φαίνεται ότι η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών επηρεάζεται σημαντικά με την εκδήλωση ενός καρδιαγγειακού νοσήματος αφού συνολικά 58.19 (SD = 19.75) και ανά κλίμακα του SF-36 βρέθηκαν χαμηλές μέσες τιμές. Περισσότερο φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά η ποιότητα ζωής των ασθενών από τον σωματικό πόνο που νιώθουν, 50.02 (SD = 29.85), ενώ λιγότεροι φαίνεται να είναι οι περιορισμοί των δραστηριοτήτων των ασθενών λόγω συναισθηματικών προβλημάτων 67.00 (SD = 30.57).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας είναι ουσιαστικά μια επιβεβαίωση των όσων γνωρίζουν όσοι επαγγελματίες υγείας εργάζονται με ασθενείς που πάσχουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Η παρούσα έρευνα αποτελεί το πρώτο στάδιο για το σχεδιασμό προγράμματος αγωγής υγείας, που στόχο θα έχει τη βελτίωση της ποιότητας ζωής ατόμων με καρδιοπάθειες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη Ελλάδα, όπως και σχεδόν σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες, τα νοσήματα της καρδιάς και των αγγείων αποτελούν την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στη μέση και μεγάλη ηλικία. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα οδηγούν σε σημαντικού βαθμού αναπηρία και μείωση της παραγωγικότητας των ασθενών όμως παρά το παραπάνω στην Ελλάδα είναι ελάχιστες οι μελέτες που αξιολογούν την ποιότητα ζωής ατόμων με καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπρόσθετα στην Ελλάδα, παρόλο που κατά τη διάρκεια των επισκέψεων των ασθενών για τον προγραμματισμένο έλεγχο υγείας τους στον ιατρό δίνονται κάποιες συμβουλές που αφορούν στις συμπεριφορές που επηρεάζουν τα επίπεδα υγείας τους, δεν υπάρχουν οργανωμένα προγράμματα αγωγής υγείας που να στοχεύουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα.

Ποιότητα ζωής και υγεία:

Πολλές θεραπείες χρόνιων ασθενειών δεν είναι ικανές να θεραπεύσουν τον πάσχοντα αλλά είναι ικανοποιητικές στο να τον ανακουφίζουν από δυσάρεστα συμπτώματα, να τον διατηρούν στη ζωή και να επιβραδύνουν την άσχημη πορεία της νόσου. Σε περιπτώσεις σαν αυτές, επιτακτική ήταν και είναι η ανάγκη μελέτης της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών.[1]

Ποιότητα ζωής είναι μια γενική, πλούσια σε περιεχόμενο και αφηρημένη έννοια, που έχει απασχολήσει την ανθρωπότητα από αρχαιοτάτων χρόνων. Είναι δύσκολο να οριστεί και αναμφίβολα αποτελεί μία πολυδιάστατη μεταβλητή που μπορεί να οριστεί με διαφορετικό τρόπο από τα διαφορετικά επιστημονικά πεδία και θεωρητικά εμπεριέχει όλες τις διαστάσεις ή πλευρές της ζωής ενός ατόμου.[2,3]

Στο τέλος του 20ου αιώνα υποστηρίχθηκε ότι για την αποσαφήνιση και τον εννοιολογικό προσδιορισμό της, ήταν απαραίτητο να μετρηθεί

με διαφορετικούς τρόπους χρησιμοποιώντας συνδυασμό αντικειμενικών και υποκειμενικών δεικτών.[4,5]

Οι περισσότερες μελέτες υιοθέτησαν έναν μεγάλο αριθμό δεικτών σε θέματα υγείας, στέγας, εργασίας, ψυχαγωγίας εγκληματικότητας, όμως σε τελική ανάλυση αυτό που προέκυψε είναι ότι η ποιότητα ζωής δεν μπορεί να αντικειμενικοποιηθεί αφού η επιλογή των δεικτών, η παρουσία τους και η ερμηνεία τους εμπεριέχουν ούτως η άλλως κάποιον βαθμό υποκειμενικότητας και επομένως η έννοια της ποιότητας ζωής συνδέεται με την υποκειμενική εκτίμηση σωματικής, ψυχολογικής και κοινωνικής ευεξίας.[6,7]

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όρισε την ποιότητα ζωής ως την αντίληψη των ατόμων για την θέση τους στη ζωή, στο πλαίσιο του πολιτισμού και των συστημάτων αξιών μέσα στο οποίο ζουν και σε σχέση με τους στόχους τους, τις προσδοκίες τους, τα πρότυπά τους, και τις ανησυχίες τους.[6]

Αξίζει να σκεφτόμαστε την υγεία ως την κατάσταση εκείνη που επιτρέπει στο άτομο να απολαμβάνει όσο γίνεται περισσότερο τη χαρά της ζωής, να εργάζεται δημιουργικά και να υπηρετεί με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την ανθρωπότητα. Η ταύτιση της υγείας με την απουσία της αρρώστιας αποτελεί έκφραση μετριότητας. Η υγεία είναι ποιότητα ζωής που σηματοδοτεί έμπνευση και συνεχή δημιουργικότητα.[8]

Είναι σαφές ότι το επίπεδο υγείας συνδέεται άρρηκτα με το επίπεδο ποιότητας ζωής και άρα η μέτρηση του επιπέδου υγείας είναι αλληλένδετη με την μέτρηση της ποιότητας ζωής.[9]

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής:

Στο πλαίσιο των κλινικών ερευνών χρησιμοποιείται μια περισσότερο περιορισμένη έννοια της ποιότητας ζωής η οποία περιλαμβάνει τις πλευρές της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία, δηλαδή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.[10]

Θα λέγαμε ότι πρόκειται για μια πολυδιάστατη έννοια με διττό χαρακτήρα, που αφορά στις θετικές και στις αρνητικές όψεις της ευεξίας και της ζωής και περιλαμβάνει τη σωματική, την ψυχική και την κοινωνική υγεία.[11]

Η διατήρηση ή η ανάκτηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής είναι πολύ σημαντικός στόχος σε ασθένειες όπου δεν υπάρχει θεραπεία αλλά η ιατρική παρέμβαση συνδέεται με τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την πορεία της νόσου.[11]

Η γρήγορη ανάπτυξη και η καθιέρωση νέων θεραπευτικών ιατρικών πράξεων παράτασης ή βελτίωσης της ζωής των ασθενών σε τελικό στάδιο ή με χρόνια νοσήματα διέγερσε το ενδιαφέρον των γιατρών και των άλλων επιστημόνων υγείας τα τελευταία 20 χρόνια για την μελέτη της ποιότητας ζωής των ασθενών προκειμένου να ερευνηθούν τυχόν θετικές ή αρνητικές επιπτώσεις από τις ιατρικές πράξεις.[12,13]

Είναι σημαντικό να μετρούμε την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με σοβαρά προβλήματα υγείας γιατί η

ποιότητα ζωής είναι το σημαντικότερο σημείο για να κριθεί η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Με αυτόν τον τρόπο βιώνεται καλύτερα η εξέλιξη της νόσου και από το γιατρό και από τον ασθενή ώστε να μπορούν να υπάρξουν βελτιωτικές παρεμβάσεις στο χώρο της υγείας.[14]

Επίσης η μέτρηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιείται εκτεταμένα ως δείκτης αξιολόγησης των θεραπευτικών παρεμβάσεων και στρατηγικών που έχουν ως σκοπό και τη βελτίωση της ψυχικής υγείας.[15]

Είναι γνωστό ότι οι χρόνιες νόσοι, εκτός από την νοσηρότητα, δημιουργούν προβλήματα στην καθημερινή ζωή του πάσχοντος και επηρεάζουν την οικογενειακή κατάσταση, τη συναισθηματική ζωή και άλλες παραμέτρους της καθημερινότητας. Η επίδραση αυτή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως παράγοντες ανεξάρτητους από την βαρύτητα της νόσου και της ποιότητας των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας αλλά και σχετικούς με την προσωπικότητα του, το φύλο την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, και τέλος τη στάση του απέναντι στην αρρώστια. Σε αυτό το σημείο τοποθετείται η μελέτη της ποιότητα ζωής που περιλαμβάνει αφενός την προσωπική εμπειρία ενός ατόμου για τη ζωή του και αφετέρου την εκτίμηση εξωτερικών παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής.[16]

Σημείο αφετηρίας όλων των παραπάνω οφείλει να είναι η θεωρία και στη συνέχεια η μεθοδολογία μέτρησης της ποιότητας ζωής και η αρχική θεωρία είναι εκείνη που καθοδηγεί το σχεδιασμό των οργάνων μέτρησης. Ο ορισμός της ποιότητας ζωής είναι αποφασιστικής σημασίας για την εκτίμηση της και ένας σωστός και πλήρης ορισμός μειώνει σημαντικά την πιθανότητα παρερμηνείας των αποτελεσμάτων μέτρησης. Οι ερωτήσεις λοιπόν των οργάνων μέτρησης θα πρέπει να δίνουν ένα σύνολο εναλλακτικών απαντήσεων σε κλίμακα διαβάθμισης, ώστε να καθίσταται δυνατή η συζήτηση των προστιθέμενων αποτελεσμάτων.[15]

Μια μεθοδολογία μέτρησης της ποιότητας ζωής που λαμβάνει υπόψη της υποκειμενικές και αντικειμενικές διαστάσεις της και που αποσκοπεί στην επιστημονική διερεύνησή της με τη χρήση ερωτηματολογίων, οφείλει να επιτύχει την ικανοποίηση των βασικών απαιτήσεων και προϋποθέσεων της έρευνας.[13]

Εξίσου σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη ειδικών εργαλείων αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε σχέση με την ασθένεια είναι ραγδαία. Παράλληλα όμως με τον αριθμό ειδικών εργαλείων αυξάνεται και η δυσκολία επιλογής του κατάλληλου κάθε φορά εργαλείου για τον υπό μελέτη πληθυσμό.[17,18,19] Σε πολλές ανασκοπήσεις γίνεται κριτική για την αποτυχία ερευνητών ή κλινικών γιατρών να επιλέξουν και να εφαρμόσουν κατάλληλα όργανα μέτρησης για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών.[17]

Τα ερωτηματολόγια αυτά βασίζονται σε ένα κοινό θεωρητικό υπόβαθρο σύμφωνα με το οποίο πέρα

από τη διαπίστωση της καλής λειτουργίας των οργανικών συστημάτων σημαντική κρίνεται και η ανάγκη αξιολόγησης της γενικής ευεξίας και της λειτουργικότητας του ατόμου σε όλους τους τομείς της ζωής του.[2,12,14]

Ένα από τα πλέον γνωστά ερωτηματολόγια είναι η Επισκόπηση Υγείας SF-36 (SF-36 Health Survey), ένα πολλαπλών εφαρμογών και μικρής σχετικά έκτασης γενικό όργανο μέτρησης, που χρησιμοποιείται σε πολλές χώρες για την αυτοεκτίμηση της ποιότητας ζωής και τη σύγκριση του επιπέδου υγείας διαφόρων ομάδων του πληθυσμού, υγιών και ασθενών, διαφορετικών κατηγοριών ή μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών μεθόδων μιας κατηγορίας ασθενών.[20,21]

Το ερωτηματολόγιο «επισκόπηση υγείας SF-36» έχει μεταφραστεί στα Ελληνικά σύμφωνα με την προβλεπόμενη από το έργο IQOLA διαδικασία και έχει γίνει μελέτη για την εγκυροποίηση και προτυποποίησή του. Στην Ελλάδα, η χρήση του ερωτηματολογίου «επισκόπηση υγείας SF-36» σε μελέτες ποιότητας ζωής του γενικού πληθυσμού ή ομάδων ασθενών είναι, μέχρι σήμερα, αρκετά περιορισμένη.[22-29]

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα μελέτη είχε κύριο σκοπό μια πρώτη διερεύνηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής ατόμων που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα ενώ ταυτόχρονα αποτέλεσε βάση για σχεδιασμό προγράμματος παρέμβασης με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων αυτών.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Τον πληθυσμό-στόχο της μελέτης απετέλεσαν 150 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην καρδιολογική κλινική ενός Γενικού Νοσοκομείου των Αθηνών. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην καρδιολογική κλινική και οι οποίοι είχαν αναρρώσει πλήρως.

Εργαλείο μέτρησης

Για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο «επισκόπηση υγείας SF-36» και όλα τα δεδομένα συλλέχτηκαν από μια ερευνητριά μέσω προσωπικής συνέντευξης. Το ερωτηματολόγιο «επισκόπηση υγείας SF-36» περιλαμβάνει οκτώ κλίμακες μέτρησης αποτελούμενες από 2 έως 10 ερωτήσεις η καθεμιά. Συγκεκριμένα οι οκτώ κλίμακες είναι:

1. Σωματική Λειτουργικότητα (ΣΛ) με 10 ερωτήσεις
 2. Κοινωνική Λειτουργικότητα (ΚΛ) με 2 ερωτήσεις
 3. Σωματικός Πόνος (ΣΠ) με 2 ερωτήσεις
 4. Ψυχική Υγεία (ΨΥ) με 5 ερωτήσεις
 5. Ζωτικότητα (ΖΤ) με 4 ερωτήσεις
 6. Ρόλος Συναισθηματικός (ΡΣΘ) με 3 ερωτήσεις
 7. Ρόλος Σωματικός (ΡΣ) με 4 ερωτήσεις και
 8. Γενική Υγεία (ΓΥ) με 5 ερωτήσεις
- Υπάρχει μία ακόμα ερώτηση, που αναφέρεται στη μεταβολή της υγείας και δεν συμπεριλαμβάνεται στην κατασκευή κάποιας κλίμακας. Οι οκτώ

επιμέρους κλίμακες διαμορφώνουν περιληπτικές μετρήσεις σε δύο γενικότερες κλίμακες, της σωματικής και της ψυχικής υγείας.[22,23,30]

Στατιστική ανάλυση

Η διερεύνηση των ευρημάτων της έρευνάς μας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v. 17.

Ηθικά θέματα

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η μελέτη μας ελήφθη έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου. Επιπρόσθετα, όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν τόσο για το σκοπό και στόχο της μελέτης, διαβεβαιώθηκαν για την τήρηση ανωνυμίας και ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων και προσωπικών απαντήσεων και διατηρούσαν το δικαίωμα απόσυρσης οιαδήποτε στιγμή το επιθυμούσαν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά δείγματος

Μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 68.15 έτη (SD= 11.35) και το 64% ήταν άντρες. Στο δείγμα μας το 39% των ασθενών είχαν Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, το 28% έπασχαν από Στηθάγχη, το 20% είχαν Κολπική Μαρμαρυγή, το 10% Καρδιακή Ανεπάρκεια και το 2.7% είχαν δύο από τα παραπάνω νοσήματα σε συνδυασμό.

Ποιότητα ζωής

Συνολικά, η ποιότητα ζωής των ασθενών βρέθηκε ότι είναι 58.19 (SD = 19.75). Πιο συγκεκριμένα οι τιμές ανά κλίμακα, όπως φαίνεται και στον πίνακα 1, ήταν οι εξής:

1. Σωματική Λειτουργικότητα 64.42 (SD = 26.17),
2. Κοινωνική Λειτουργικότητα 62.42 (SD = 28.61),
3. Σωματικός Πόνος 50.02 (SD = 29.85),
4. Ψυχική Υγεία 55.06 (SD = 18.07),
5. Ζωτικότητα 55.91 (SD = 24.70),
6. Ρόλος Συναισθηματικός 67.00 (SD = 30.57),
7. Ρόλος Σωματικός 58.08 (SD = 33.18) και
8. Γενική Υγεία 52.46 (SD = 19.82).

Πίνακας 1: Κλίμακες ποιότητας ζωής καρδιοπαθών σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο SF-36

ΚΛΙΜΑΚΑ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
Σωματική λειτουργικότητα	64.42	26.17
Κοινωνική λειτουργικότητα	62.42	28.61
Σωματικός πόνος	50.2	29.85
Ψυχική υγεία	55.06	18.07
Ζωτικότητα	55.91	24.70
Ρόλος συναισθηματικός	67.00	30.57
Ρόλος σωματικός	58.08	33.18
Γενική υγεία	52.46	19.82

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ουσιαστικά μια επιβεβαίωση όσων ήδη γνωρίζουν οι επαγγελματίες υγείας αναφορικά με την επίδραση ενός καρδιαγγειακού νοσήματος στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη όλες οι επιμέρους κλίμακες του ερωτηματολογίου έχουν χαμηλές μέσες τιμές γεγονός που υποδηλώνει ότι η συνολική ποιότητα ζωής επηρεάζεται σημαντικά με την εμφάνιση ενός καρδιαγγειακού νοσήματος. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε παρόμοιο πληθυσμό στο εξωτερικό ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη μεθοδολογία.. Με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης περισσότερο απ' όλα φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά η ποιότητα ζωής από τον σωματικό πόνο. Ίσως αυτό το αποτέλεσμα να ήταν διαφορετικό αν οι ασθενείς δεν εξετάζονταν στον χώρο του νοσοκομείου αλλά προσεγγίζονταν κάποιες μέρες μετά την έξοδό τους από αυτό σε ποιο οικείο περιβάλλον.

Λίγοι φαίνεται να είναι οι περιορισμοί των ρόλων των ασθενών λόγω συναισθηματικών προβλημάτων. Το εύρημα αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι οι ασθενείς όταν βρίσκονται στο νοσοκομείο ανησυχούν και εστιάζουν περισσότερο την προσοχή τους στα οργανικά και όχι στα ψυχολογικά προβλήματά τους και έτσι θεώρησαν ότι δεν επηρεάστηκε ο ρόλος τους λόγω συναισθηματικών αλλά λόγω σωματικών προβλημάτων.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματά μας με αυτά της μελέτης των Παππά, Κοντοδημόπουλου και Νιάκα[23] που έγινε σε υγιή πληθυσμό, όπως φαίνεται και στον πίνακα 2, παρατηρούμε τη μεγάλη διαφορά στην ποιότητα ζωής των δύο ομάδων.

Πιο συγκεκριμένα η μεγαλύτερη διαφορά στις μέσες τιμές ήταν στην κλίμακα του Σωματικού Πόνου (ΣΠ) όπου οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα είχαν 50.02 (SD = 29.85) και ο υγιής πληθυσμός είχε 72.98 (SD= 31.66).

Η μικρότερη διαφορά παρατηρήθηκε στη Ζωτικότητα (ΖΤ) με τους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα να έχουν 55.91 (SD = 24.70), ενώ ο υγιής πληθυσμός έχει 66.53 (SD = 22.39).

Η παρούσα μελέτη είχε κάποιους περιορισμούς που αν είχαν αντιμετωπιστεί ίσως είχαμε διαφορετικά αποτελέσματα. Αρχικά το δείγμα μας αν ήταν μεγαλύτερο και περισσότερο ομοιογενές (π.χ. μόνο ασθενείς με στηθάγχη) ίσως είχαμε διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων.

Πίνακας 2: Σύγκριση αποτελεσμάτων ποιότητας ζωής μεταξύ καρδιοπαθών και υγιούς πληθυσμού, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο SF-36

ΚΛΙΜΑΚΑ	ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΣ		ΥΓΙΗΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	
	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	SD	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	SD
Σωματική λειτουργικότητα	64.42	26.17	80.76	25.62
Κοινωνική λειτουργικότητα	62.42	28.61	82.05	28.12
Σωματικός πόνος	50.2	29.85	72.98	31.66
Ψυχική υγεία	55.06	18.07	68.23	21.26
Ζωτικότητα	55.91	24.70	66.53	22.39
Ρόλος συναισθηματικός	67.00	30.57	81.53	36.31
Ρόλος σωματικός	58.08	33.18	79.74	37.72
Γενική υγεία	52.46	19.82	67.46	23.54

Επιπρόσθετα αν η προσέγγιση των ασθενών δεν γινόταν στο χώρο του νοσοκομείου αλλά κατ' οίκον ίσως να είχαμε διαφορετικά αποτελέσματα.

Εν κατακλείδι: αναμφίβολα το γεγονός ότι δεν υπάρχει και δεύτερη μέτρηση της ποιότητας ζωής (π.χ. πριν ή 3 μήνες μετά την προσέλευση των ασθενών μας στο νοσοκομείο) δεν μας επιτρέπει να έχουμε μια ολοκληρωμένη εικόνα για το πώς ακριβώς επιδρά η ασθένεια στην ποιότητα ζωής καθώς και για το ποιοι άλλοι παράγοντες (στους οποίους ενδεχομένως μπορούμε να παρέμβουμε) συμβάλλουν με τη σειρά τους στην επιδείνωση της συνολικής κατάστασης υγείας.

Παρόλα αυτά αυτή η προσέγγιση των ασθενών και η συζήτηση μαζί τους, εκτός από την πρώτη ανίχνευση του προβλήματος, δημιούργησε ένα συναίσθημα ενδιαφέροντος εκ μέρους του ιατρικού προσωπικού το οποίο, όπως και οι ίδιοι οι ασθενείς ανέφεραν, τους έκανε να νιώσουν την ανθρώπινη πλευρά της νοσοκομειακής περίθαλψης και αυτό από μόνο του θεωρούμε ότι είναι σημαντικό.

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας είναι ουσιαστικά μια επιβεβαίωση των όσων γνωρίζουν όσοι επαγγελματίες υγείας εργάζονται με ασθενείς που πάσχουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Ενδιαφέρον θα ήταν στο μέλλον να δούμε πιο από τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχει την καλύτερη και πιο την χειρότερη ποιότητα ζωής.

Επιτακτική κρίνουμε την ανάγκη Σχεδιασμού, Εφαρμογής και Αξιολόγησης Προγραμμάτων Αγωγής Υγείας που στόχο θα έχουν τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών αλλά και των οικογενειών τους και ευχόμαστε η παρούσα μελέτη να αποτελέσει τη βάση τέτοιων Προγραμμάτων στο μέλλον.

SUMMARY

AIM: heart disease is one of the leading causes of death and disability in Western countries and in Greece as well. Undoubtedly the appearance of cardiac disease becomes an obstacle and has an obvious negative effect on every aspect of the daily living of patients. Recognizing the importance of measuring health-related quality of life of people with a chronic disease, the present research aimed in investigating the quality of life of patients with heart disease.

METHODS: A total of 150 patients with heart disease were included (Mean age = 68.15, SD= 11,35) of which 64% were male. The patients suffered from one of the following conditions: acute coronary syndrome, angina, atrial fibrillation and heart failure. Some suffered from two of the above mentioned conditions. In order to evaluate quality of life, the SF-36 questionnaire was used.

RESULTS: It appeared that health related quality of life is severely affected by the appearance of heart disease (M total = 58.19, SD = 19.75). It seems that the overall quality of life is mainly affected by physical pain (M physical pain = 50.02, SD = 29.85) and that there are less activity limitations due to emotional stress (M emotional problems = 67.00, SD = 30.57).

CONCLUSIONS: The results of the present study are in a way a confirmation of what health professionals dealing with patients with heart disease from long know. Our findings are similar to previous research. The present study is the first phase of a health promotion program that will aim in the improvement of quality of life of patients with heart diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fayers PM., Machin D., Quality of Life. Assessment, Analysis and Interpretation, Wiley & Sons, New York 2006
2. Υφαντόπουλος Γ., Μέτρηση της ποιότητας ζωής και το Ευρωπαϊκό υγειονομικό μοντέλο, Αρχ. Ελλην. Ιατρ., Αθήνα 2007: 24(Συμπ.1): 6 – 18
3. Yfantopoulos J., Health-related quality of life, Part I and II, Guest Editor J. Yfantopoulos, Arch Hellen Med 2001c, Vol. 18 and 19
4. Zautra A., Goodhart D., Quality of life indicators, A Review of the literature, Commun Mental Health Rev, 1979: 4:1-10
5. Lehman F., Instruments for measuring quality of life in mental illness. In: Katsching H., Freeman H., Santorius N., (eds), Quality of life in Mental Disorders, John Wiley & Sons Ltd., West Sussex England, 1997: 79-80
6. Τζινιέρη-Κοκκώση Μ., Ποιότητα ζωής – ιατρική - ψυχικές διαταραχές, Ψυχιατρική κλινική Πανεπιστημίου – Προγράμματα προαγωγής υγείας, Αθήνα 2007-2008
7. Committee of the Regions, Evaluation Quality of life in European regions and cities, Monograph serious office for official Publications of the European communities
8. Αυλωνίτη Ε., Ποιότητα ζωής και υπνική άπνοια, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή.
9. Τούντας Γ., Κοινωνία και Υγεία, Οδυσσέας, Αθήνα 2006
10. Yfantopoulos J. Measuring of quality and the European health model. Archives of Hellenic medicine 2008, 25(suppl. 1):1-7
11. Γείτονα Μ., Κάβουρα Μ., Βανδώρου Χ., et al. Οικονομική αξιολόγηση και ποιότητα ζωής. Οικονομική αξιολόγηση της τεχνολογίας υγείας: Φαρμακοοικονομία και λήψη αποφάσεων. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Θεσσαλίας, Βόλος 2004:130–146
12. Yfantopoulos J, Quality of life and QALYS in the measurement of health, Archives of Hellenic Medicine, Athens 2001: 18(2): 114 – 130
13. Υφαντόπουλος Γ., Σαρρής Μ., Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Μεθοδολογία μέτρησης, Αρχ. Ελλην. Ιατρ., Αθήνα 2001: 18(3): 218 – 229
14. Κατσάνος Κ. Χ., Τσιάνος Ε. Β., Βασικές αρχές μελέτης με ερωτηματολόγιο της ποιότητας ζωής των ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση του Εντέρου, Ιατρική, Αθήνα 1999: 76(3): 238 – 247
15. Οικονόμου Μ., Κοκκώση Μ., Τριαντάφυλλου Ε., et al. Ποιότητα Ζωής και Ψυχική Υγεία, Εννοιολογικές προσεγγίσεις, κλινικές εφαρμογές και αξιολόγηση. Αρχ. Ελλην. Ιατρ., 2001: 18(3): 239-253
16. Μουγάς ΓΑ, Πάλλης ΑΓ, Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής στις φλεγμονώδεις εντεροπάθειες με ειδικά ερωτηματολόγια - Το παράδειγμα των χειρουργικών επεμβάσεων, Αρχ. Ελλην. Ιατρ., 2001: 18(3):267-271
17. Polonsky Wh., Understanding and assessing diabetes specific quality of life, Diabetes Spectrum 2000: 13: 36
18. Garratt AM., Schmidt L., Fitzpatrick R., Patient - assessed health outcome measures for diabetes. A structured review Diabetes med 2002: 19: 1-11
19. Garret A., Schmidt I., Mackintosh A., et al. Quality of life measurement, bibliographic study of patient assessed health outcome measures, Br Med S, 2002: 324: 1417
20. Brazier JE., Harper R., Jones MB., Validating the SF – 36 Health Survey Questionnaire: new

- outcome measure for primary care, *Br Med J* 1992; 305: 160 - 164
21. Ware JE., Kosinski M., Keller SD., SF – 36 Physical and Mental Health Summary Scales. A User's Manual. Boston. The Health Institute. New England Medical Center, 1994
 22. Κοντοδημόπουλος Ν., Φραγκούλη Δ., Παππά Ε., et al. Στατιστικοί έλεγχοι της εγκυρότητας και της αξιοπιστίας του Ελληνικού SF – 36, *Αρχ. Ελλην. Ιατρ.*, Αθήνα 2004: 21(5): 451 – 462
 23. Παππά Ε., Κοντοδημόπουλος Ν., Νιάκας Δ., Εγκυροποίηση και προτυποποίηση της επισκόπησης υγείας SF – 36 με αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού αστικού πληθυσμού, *Αρχ. Ελλην. Ιατρ.*, Αθήνα 2006: 23(2): 159- 166
 24. Υφαντόπουλος Γ., Πιερράκος Γ., Ζανάκης Β., Ποιότητα ζωής ασθενών με ηπατίτιδα C, *Αρχ. Ελλην. Ιατρ.*, Αθήνα 2001: 18(3): 288 – 296
 25. Γαλάνης Κ., Κοντοδημόπουλος Ν., Νταλέκος ΓΝ., et al. Συγκριτική μελέτη της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β και C, *Αρχ. Ελλην. Ιατρ.*, Αθήνα 2007: 24(Συμπ.1): 51 – 57
 26. Παπαγιαννοπούλου Β., Πιπταδάκη Τ., Περιστέρης Π., et al. Ποιότητα ζωής ατόμων με αιμορροφιλία στην Ελλάδα, *Αρχ. Ελλην. Ιατρ.*, Αθήνα 2007: 24(Συμπ.1): 85 – 92
 27. Σαρρής Μ., Γούλα Α., Σούλης Σ., et al. Επισκόπηση υγείας μεταμοσχευμένων ασθενών λόγω τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, *Αρχ. Ελλην. Ιατρ.*, Αθήνα 2008: 25(2): 177 – 183
 28. Σαρρής Μ., Γούλα Α., Γκίοκα Β., et al. Ποιότητας ζωής ασθενών και ποιότητα φροντίδας υγείας μετά από τη νεφρική μεταμόσχευση, *Αρχ. Ελλην. Ιατρ.*, Αθήνα 2008: 25(2): 201 – 208
 29. Σαρρής Μ., Γούλα Α., Σούλης Σ., Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ασθενών μετά από μεταμόσχευση ήπατος, *Αρχ. Ελλην. Ιατρ.*, Αθήνα 2008: 25(3): 334 – 340
 30. Brazier JE., Walters SJ., Nicholl JP., et al. Using the SF – 36 and EuroQol on an elderly population, *Qual. Life Res*, 1996: 5: 195 - 204.

3. Συσχέτιση των συνθηκών κοινωνικής διαβίωσης με την Λειτουργική Έκβαση του Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου στο Πρώτο Έτος.

Β. Δραγουμάνος^{1,2}, Κ. Τζιρογιαννης¹, Ι. Ζαχάρος¹, Ν. Μελάς², Ε. Λοίζος², Α. Μελιδώνης^{1,2}

¹ 1. Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» ΓΝΠ

² 2. Α' Παθολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι μία πολυπαραγοντική νόσος. Οι παράγοντες πρόκλησης του ΑΕΕ ταξινομούνται ανάλογα με τη δυνατότητα τροποποίησης τους, σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση και η σύγκριση των μη τροποποιήσιμων κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων κινδύνου με την λειτουργική έκβαση του ΑΕΕ σε βάθος έτους. Μελετήθηκαν προοπτικά 349 ασθενείς με συμπτώματα οξέους ισχαιμικού ΑΕΕ, από την 1η Ιανουαρίου 2008 έως τις 30 Αυγούστου 2009. Στους ασθενείς καταγράφηκαν: φύλο, κληρονομικότητα, οικογενειακή κατάσταση, συγκατοίκηση, ταμείο ασφάλισης. Η νευρολογική των ασθενών εκτίμηση έγινε κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σύμφωνα με την NIHSS (0-42). Βελτίωση της λειτουργικής έκβασης θεωρήθηκε μείωση της NIHSS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες. Οι συγκρίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με χρήση του ελέγχου chi-squared test. Οι αρρένες ασθενείς (OR=8,16 95%CI:2,88-23,1, $p<0,001$) καθώς και οι ασθενείς με 2 παιδιά (OR=8,93 95% CI: 4,11-19,41, $p<0,001$) εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη συχνότητα βελτίωσης της νευρολογικής τους εικόνας. Οι ανύπαντροι ασθενείς (OR=0,66 95%CI:0,17-0,25, $p<0,001$) και οι ασθενείς οι οποίοι έμεναν μόνοι (OR=0,15 95%CI:0,05-0,44, $p<0,001$), παρουσίασαν στατιστικώς μικρότερη βελτίωση στην λειτουργική τους έκβαση. Οι άγαμοι ή οι ασθενείς οι οποίοι διαμένουν μόνοι τους, καθώς και οι γυναίκες εμφανίζουν αρνητική λειτουργική έκβαση μετά απο ΑΕΕ στο πρώτο έτος.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, πρόγνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί την τρίτη κατά σειρά συχνότητας αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τον καρκίνο, είναι ο πιο διαδεδομένος παράγοντας πρόκλησης νευρολογικών δυσλειτουργιών, ο δεύτερος εμφάνισης άνοιας, και η κύρια αιτία πρόκλησης αναπηρίας στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Στους τρεις πρώτους μήνες μετά την εμφάνιση του επεισοδίου, η θνησιμότητα αγγίζει το ένα τέταρτο των συνολικών περιστατικών, ενώ για τις ηλικίες άνω των 85 ετών φτάνει μέχρι το 40%. Από τους επιζώντες το 25%-50% αποκτά αναπηρίες ή είναι εξαρτημένο, το 50% είναι ανίκανο να

περπατήσει, ισάριθμο ποσοστό παραμένει σε αφασία, ενώ το 30% υποφέρει από κατάθλιψη. Ένα χρόνο μετά το ΑΕΕ, η θνητότητα έχει φθάσει στο 37% και από τους επιζώντες, το ένα τρίτο περίπου είναι ανάπηροι που χρειάζονται συνεχή βοήθεια, υποστήριξη και επίβλεψη από άλλο (συγγενικό ή μη) πρόσωπο[1].

Είναι πλήρως τεκμηριωμένο, ότι το ΑΕΕ έχει κοινωνικό, οικονομικό αλλά και οικογενειακό αντίκτυπο, λόγω της χρόνιας ανικανότητας που προκαλεί στους πάσχοντες, η οποία επιδρά αρνητικά όχι μόνον στους ίδιους αλλά και στο περιβάλλον τους[2].

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Παγκόσμιας

Οργάνωσης Υγείας, ειδικά στην Ελλάδα παρατηρείται μείζον πρόβλημα, δεδομένου ότι η θνητότητα είναι μεγαλύτερη από το μέσο όρο των χωρών του Δυτικού κόσμου[3]. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αλλά και πολύ σημαντική την πρόληψη των ΑΕΕ, η οποία επιτυγχάνεται κυρίως με τη βαθύτερη κατανόηση και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

Οι παράγοντες πρόκλησης του ΑΕΕ ταξινομούνται ανάλογα με τη δυνατότητα τροποποίησής τους, σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Οι μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα-φυλή, η κληρονομικότητα και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Ο πιο σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου είναι η υπέρταση και η κολπική μαρμαρυγή. Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η υπερλιπιδαιμία-υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το κάπνισμα (ενεργητικό και παθητικό), η στένωση των καρωτίδων, η αυξημένη κατανάλωση αλατιού/οινοπνεύματος, η λήψη αντισυλληπτικών, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η παχυσαρκία η λανθασμένη διατροφή, το προηγούμενο ΑΕΕ, τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, η εποχή και κλίμα, διάφοροι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες.

Οι μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες αποτελούν αμετάβλητο και σταθερό κίνδυνο για την εμφάνιση ΑΕΕ επειδή σε αντίθεση με τους τροποποιήσιμους παράγοντες δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με ανάλογες παρεμβάσεις. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση και η σύγκριση των μη τροποποιήσιμων κοινωνικοοικονομικών παραγόντων κινδύνου στην λειτουργική έκβαση των ασθενών μετά από ΑΕΕ στη χρονική διάρκεια ενός έτους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν προοπτικά 349 διαδοχικοί ασθενείς με συμπτώματα οξέους ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Α Παθολογική κλινική του Γ.Ν.Π. 'Τζάνειο' από την 1η Ιανουαρίου 2008 έως τις 30 Αυγούστου 2009. Το ΑΕΕ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO)[4] 'γρήγορα αναπτυσσόμενα κλινικά συμπτώματα ή σημεία εστιακής διαταραχής της εγκεφαλικής λειτουργίας, αγγειακής αιτιολογίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες'. Η διάγνωση του ισχαιμικού

αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθιερώθηκε μετά από λεπτομερή νευρολογική εξέταση και επιβεβαιώθηκε από την υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου.

Η νευρολογική των ασθενών εκτίμηση έγινε κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σύμφωνα με την NIHSS(0-42)[5]. Βελτίωση της λειτουργικής έκβασης θεωρήθηκε μείωση της NIHSS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες[6].

Οι ασθενείς σε κώμα, οι ασθενείς με αιμορραγικό ΑΕΕ, με όγκους, ή άλλες καταστάσεις που μιμούνταν το ισχαιμικό ΑΕΕ ή το Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΠΙΕ) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Σε όλους τους ασθενείς λήφθηκε λεπτομερές ατομικό αναμνηστικό. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν: φύλο, κληρονομικότητα, οικογενειακή κατάσταση, συγκατοίκηση και ταμείο ασφάλισης.

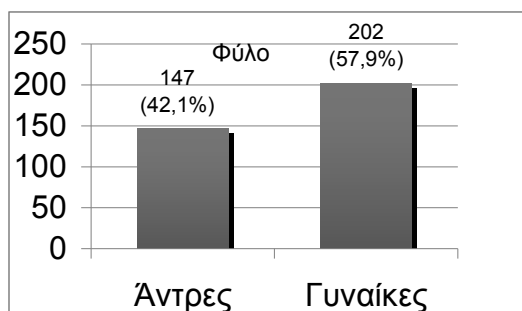
Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή ηθών, και λήφθηκε η συγκατάθεση από τους ασθενείς ή τους συγγενείς τους όταν οι πρώτοι δεν είχαν τη δυνατότητα επικοινωνίας, λόγω της βαρύτητας της κατάστασής τους.

Στατιστική Ανάλυση

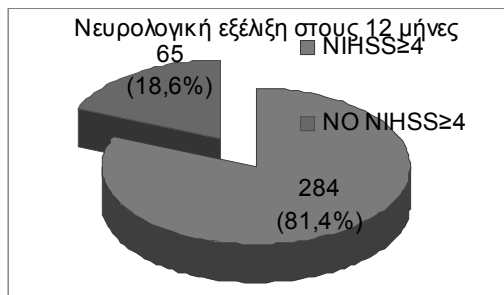
Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές με τη μορφή σχετικών συχνοτήτων. Στην επαγωγική στατιστική οι συγκρίσεις των μέσων όρων συνεχών κανονικά κατανεμημένων μεταβλητών ελέγχθηκαν με t-test. Οι συγκρίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με χρήση του ελέγχου chi-squared test ή με Fisher's exact test κατά περίπτωση. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $\leq 5\%$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το SPSS 17.0 (SPSS Inc; Chicago IL, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

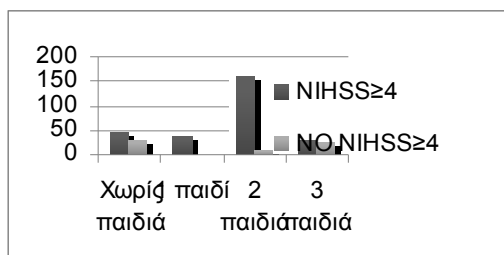
Μελετήθηκαν 349 ασθενείς, 147 (42,1%) Άντρες και 202 (57,9%) Γυναίκες, ηλικίας $75,9 \pm 6,4$ ετών. Νευρολογική βελτίωση στην κλίμακα NIHSS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες μετά από 12 μήνες, παρουσίασαν 284 (81,4%) ασθενείς.



Εικόνα 1. Ραβδόγραμμα κατανομής πληθυσμού μεταξύ Ανδρών και Γυναικών.



Εικόνα 2. Τομεόγραμμα συχνοτήτων και ποσοστών λειτουργικής έκβασης στους 12 μήνες.



Εικόνα 3. Ομαδοποιημένο ραβδόγραμμα λειτουργικής έκβασης σε σχέση με τον αριθμό παιδιών.

Μετά απο ένα έτος παρατηρήθηκε ότι οι άντρες εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη συχνότητα βελτίωσης της νευρολογικής τους εικόνας σε σχέση με τις γυναίκες (OR=5,88 95% CI: 2,80-12,34, $p<0,001$).

Οι ανύπαντροι ασθενείς παρουσίασαν μικρότερη συχνότητα βελτίωσης σε σχέση με τους υπόλοιπους (OR=0,06 95% CI: 0,01-0,25, $p<0,001$). Κατά παρόμοιο τρόπο οι χωρισμένοι (OR=0,1 95% CI: 0,06-0,64, $p=0,011$) όπως και οι χήροι ασθενείς (OR= 0.05 95% CI: 0,16-0.23, $p=0,049$) δεν εμφάνισαν καλύτερη πρόγνωση στο τέλος του έτους.

Οι ασθενείς οι οποίοι συγκατοικούσαν με τα παιδιά τους (OR=4,61 95% CI: 1,61-13,17, $p=0,002$) είχαν επίσης καλύτερη λειτουργική έκβαση, ενώ δεν παρατηρήθηκε καλή πρόγνωση στους ασθενείς οι οποίοι έμεναν μόνοι (OR=2,79 95% CI: 0,96-8,08, $p=0,049$).

Οι ασθενείς οι οποίοι είχαν 2 παιδιά παρουσίασαν την ισχυρότερη πιθανότητα βελτίωσης στο (OR=8,93 95% CI: 4,11-19,41, $p<0,001$) ακολουθόμενους απο τους ασθενείς οι οποίοι είχαν 1 (OR=1,15 95% CI: 1,1-1,21, $p=0,002$) και 3 (OR=0,17 95% CI: 0,09-0,32, $p<0,001$) παιδιά αντίστοιχα. Οι ασθενείς με 4 παιδιά (OR=1,63 95% CI: 0,36-7,37, $p=0,519$) δεν είχαν καλη νευρολογική έκβαση στο τέλος του έτους (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Σύγκριση μεταξύ μη-τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου και νευρολογικής βελτίωσης σύμφωνα με την κλίμακα NIHSS, μετά από 12 μήνες

Παράγοντας Κινδύνου	NIHSS ≥ 4		NO NIHSS ≥ 4		Λόγος Πιθανοτήτων (Διάστημα Εμπιστοσύνης MO 95%)	Δείκτης σημαντικότητας p
	Συχνότητα	Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό		
Άντρες	138	93,9	9	6,1	5,88 (2,80-12,34)	<0,001
Γυναίκες	146	72,3	56	27,7	0,17 (0,08-0,35)	<0,001
Έγγαμος/η	211	80,2	52	19,8	0,72 (0,37-1,40)	0,336
Ανύπαντρος/η	3	25	9	75	0,06 (0,01-1,14)	<0,001
Χωρισμένος/η	26	100	0	0	1,1 (1,06-0,84)	0,011
Χήρος/α	44	91,7	4	8,3	2,79 (0,96-8,08)	0,049
Μένουν Μόνοι	7	43,8	9	56,3	0,15 (0,05-0,44)	<0,001
Συγκατοικούν με σύζυγο	211	80,2	52	19,8	0,72 (0,27-1,40)	0,336
Συγκατοικούν με παιδιά	66	94,3	4	5,7	4,61 (1,61-13,17)	0,002
1 παιδί	38	100	0	0	1,15 (1,1-1,21)	0,002
2 παιδιά	158	95,2	8	4,8	8,93 (4,11-19,41)	<0,001
3 παιδιά	29	52,7	26	47,3	0,17 (0,09-0,32)	<0,001
4 παιδιά	14	87,5	2	12,5	1,63 (0,36-7,37)	0,519

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ΑΕΕ είναι μια συχνή παθηση, η οποία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη αναπηρία και έχει ως επακόλουθο ένα τεράστιο, κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Μελλοντικά αναμένεται αύξηση του αριθμού ασθενών με ΑΕΕ, λόγω του τρόπου ζωής και του αυξημένου προσδόκιμου, στο γενικό πληθυσμό. Για παράδειγμα, στις Η.Π.Α. προβλέπεται αύξηση της ετήσιας επίπτωσης των ΑΕΕ ως το 2025 από 700.000 στα 1.200.000 περιστατικά, περίπου 70% αύξηση[7,8].

Ωστόσο, σημαντικές πρόοδοι έχουν γίνει κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών στην πρόληψη, τη θεραπεία και την αποκατάσταση του αγγειακού εγκεφαλικού. Παρά την βελτίωση στην αντιμετώπιση των ΑΕΕ με την εισαγωγή νέων αποτελεσματικών θεραπειών, υπάρχουν σημαντικά εμπόδια που δεν επιτρέπουν την εξέλιξη της επιστήμης να εφαρμοσθεί με συνέπεια στην κλινική πράξη. Μερικοί από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου έχουν καλά επιβεβαιωθεί από επιστημονικές μελέτες και μετά από ανάλογη παρέμβαση μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση εγκεφαλικού[9]. Όσο αφορά τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, η πρόληψη και η ενημέρωση αλλά και πιθανές παρεμβάσεις μετά ΑΕΕ ίσως αποδειχτούν ως η μοναδική σωτήρια στρατηγική στην συνολική προσπάθεια αντιμετώπισής τους.

Η λειτουργική έκβαση μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ ποικίλλει εξαρτώμενη από ποικιλία τροποποιήσιμων και μη παραγόντων και η κατάσταση δεν φαίνεται να έχει πλήρως διαλευκανθεί προς αυτή την κατεύθυνση μέχρι σήμερα.

Το φύλο έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει την λειτουργική έκβαση μετά ισχαιμικό ΑΕΕ και στην πλειοψηφία των μελετών οι άντρες ασθενείς φαίνεται να παρουσιάζουν καλύτερη λειτουργική αποκατάσταση [10, 11]. Τα παραπάνω ευρήματα είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης στην οποία οι άρρενες ασθενείς είχαν συνολικά καλύτερη λειτουργική έκβαση στο βάθος ετήσιας παρακολούθησης. Αμιγώς φυλετικοί παράγοντες σε αλληλεπίδραση με λοιπούς μη τροποποιήσιμους παράγοντες φαίνεται να βρίσκονται στην βάση του παραπάνω.

Η πλειοψηφία των μελετών στην διεθνή βιβλιογραφία καταγράφει μεγαλύτερη μέση ηλικία γυναικών κατά την εμφάνιση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και επιπλέον χειρότερη

κοινωνικοοικονομική κατάσταση των γυναικών κατά την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ όπως και υψηλότερο ποσοστό γυναικών που διαβιούν μόνες σε σχέση με τους άρρενες ασθενείς [10,11] και τα παραπάνω φαίνεται να επηρεάζουν την λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών. Υψηλότερο ποσοστό γυναικών φαίνεται επίσης να εισάγεται σε νοσηλευτικά ιδρύματα μακράς νοσηλευτικής παρακολούθησης σε σχέση με τους άντρες μετά ισχαιμικό αγγειακό ΑΕΕ[11].

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς που διαβιούσαν μόνοι παρουσίασαν χειρότερη λειτουργική αποκατάσταση όπως και οι ασθενείς από πολυμελείς οικογένειες (τρία παιδιά) ή ένα παιδί σε σχέση με ασθενείς με δύο παιδιά. Η εξήγηση των παραπάνω αποτελεσμάτων δεν είναι δυνατή πλήρως επι του παρόντος και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, οι οποίοι όμως χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση, φαίνεται να βρίσκονται στη βάση του παραπάνω.

Η κοινωνική απομόνωση φαίνεται να αποτελεί καθοριστικό ανασταλτικό παράγοντα και τροχοπέδη στην λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών μετά ισχαιμικό ΑΕΕ [12,13,14] αλλά και ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση μεγαλύτερων ισχαιμικών εμφράκτων [13]. Η παθοφυσιολογική βάση του παραπάνω δεν επι του παρόντος σαφής. Αποτελέσματα από ζωικά πειράματα σε επίμυς έχουν καταδείξει αρνητική επίδραση στην νευροφλεγμονώδη αντίδραση μετά την δημιουργία εγκεφαλικού εμφράκτου [14] και το παραπάνω αποδίδεται σε τροποποιήσεις των επιπέδων της IL-6 στο κεντρικό νευρικό σύστημα (μείωση) αλλά και στην περιφέρεια (αύξηση). Η ενεργοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα με επακόλουθη αυξημένη παραγωγή επινεφριδιακών στεροειδών αποτελεί άλλη μία πιθανή εξήγηση .

Το κοινωνικό (και πιθανόν και οικονομικό στρες) φαίνεται να βρίσκεται στην βάση των παρατηρήσεων μας ανεξάρτητα από την κοινωνική απομόνωση (με τα άκρα να καταλαμβάνονται από πλήρη κοινωνική απομόνωση και πολυμελείς οικογένειες) αν και περισσότερες μελέτες φαίνεται να χρειάζονται προς αυτή την κατεύθυνση, ειδικά στον Ελληνικό πληθυσμό.

SUMMARY

Stroke is a multifactorial disease. Risk factors for stroke, according to their susceptibility for modification, are classified as amendable and non amendable. The aim of this study was to evaluate and compare the impact of non amendable socioeconomic risk factors on the functional outcome of ischemic stroke (IS) within one year. The study included 349 consecutive IS patients admitted between January 2008 and August 2009. Neurological assessment was made at admission to the hospital and after one year according to NIHSS (0-42). Improving of functional outcome was considered a decrease of at least 4 units at NIHSS. Comparisons between categorical variables were evaluated by the Pearson Chi-Square test or Fisher's exact test as appropriate. Male patients (OR=8.16 95%CI:2.88-23.1, $p<0.001$) as well patients with 2 children (OR=8.93 95% CI: 4.11-19.41, $p<0.001$) exhibited higher frequency of neurological improvement. Single patients (OR=0.66 95% CI:0.17-0.25, $p<0.001$) or patients who lived alone (OR=0.15 95%CI:0.05-0.44, $p<0.001$) exhibited no improvement in their functional outcome. Female or single patients, or patients who live alone, seem to suffer from deterioration in their neurological outcome within one year after an IS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK et al. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: the Arcadia Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:595-600.
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and Case-fatality in the late of 20th Century :*Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
3. The National Institute of Neurological Disorders a stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic Stroke. *N. Eng. J. Med* 1995;333:1581-1588.
4. Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders: Stroke-1989: recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989;20:1407-21.
5. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53:126-31.
6. John R. Sims, Guy Rordorf, Eric E. Smith et al. Arterial Occlusion Revealed by CT Angiography Predicts NIH Stroke Score and Acute Outcomes after IV tPA Treatment. *American Journal of Neuroradiology* February 2005;26:246-251.
7. Marler JR, Tilley BC, Lu M. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55:1649-1655.
8. Randall T. Higashida, MD Anthony J. Furlan, MD for the technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003;34:105-109.
9. Πολυκανδριώτη Μ., Κυρίτση Ε. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Παράγοντες κινδύνου. Το βήμα του Ασκληπιού. 2005;4(3):109-118.
10. Li Cairu, Hedbland Bo, Rosvall Maria et al. Stroke Incidence, Recurrence, and Case Fatality in Relation to Socioeconomic Position: A Population-Based Study of Middle-Aged Swedish Men and Women. *Stroke* 2005;39:1291-1296
11. Petrea E Robica, Beiser S Alexa, Seshadri Sudha et al. Stroke in women-Case Differences in Stroke Incidence and Post-stroke Disability in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009, 40(4): 1032-1037
12. Craft TK et al. Social Interaction improves experimental outcome in stroke. *Stroke* 2005, 36:2006-2011
13. Well ZM et al. Social Isolation potentiates cell death and inflammatory responses after global ischemia. *Mol Psychiatry* 2008, 13:913-915
14. Karellina K et al. Social Isolation alters neuroinflammatory response to stroke. *PNAS*, 2009, 106 (14): 5895-5900.

4. Ασκήτης υπο Τάση σε Ασθενή με Λοίμωξη από *Clostridium Difficile*

Παρουσίαση Περιστατικού και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας.

Γ. Τσουρούς, Κ. Τζιρογιάννης, Ε. Μανωλέρης, Σ. Φάτσιος, Β. Κατσικερού, Ε. Ερωτοκρίτου, Χ. Γκίνος, Σ. Πίνης

Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Mediterraneo, Γλυφάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίπτωση λοιμώξεων από *Clostridium difficile* φαίνεται πως αυξάνει παγκοσμίως. Μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων έχουν περιγραφεί, που μπορεί να κυμαίνονται από την πλήρως ασυμπτωματική φορεία μέχρι και την θανατηφόρο νόσο. Παρουσιάζεται ένα άτυπο περιστατικό λοίμωξης από *Clostridium difficile* με κυρίαρχο κλινικό χαρακτηριστικό τον ασκίτη υπο τάση, με σκοπό να απεικονισθεί το συνεχώς μεταβαλλόμενο κλινικό φάσμα των επιπλοκών από τη χρήση αντιβιοτικών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Clostridium difficile, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ασκίτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας, παρατηρήθηκε εντυπωσιακή αύξηση της επίπτωσης λοιμώξεων από *Clostridium difficile* καθώς και της θνησιμότητας αυτών, τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις ΗΠΑ. Η ολοένα και αυξανόμενη χρήση των αντιβιοτικών ευρέως φάσματος παγκοσμίως έχει αλλάξει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των λοιμώξεων αυτών, που χαρακτηρίζονται πλέον από την κυριαρχία στελεχών με αυξημένη λοιμογόνο δύναμη, (στέλεχος B1/NAP1/027), καθώς και από αυξημένες πιθανότητες αποτυχίας στη θεραπεία ή υποτροπών[1].

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile*, που στην τυπική της έκφραση προκαλεί την ψευδομεμβρανώδη Κολίτιδα (ΨΚ), εκδηλώνεται συνήθως με κοιλιακό άλγος, πυρετό και υδαρείς διαροίες[2]. Περιγράφεται ένα σοβαρό περιστατικό ΨΚ και γίνεται ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας με στόχο να περιγραφούν οι λιγότερο συνήθεις μορφές της νόσου.

Περιγραφή περιστατικού

Άνδρας 60 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω υδαρών διαροϊκών κενώσεων, εμέτων, κοιλιακού

άλγους, δεκατικής πυρετικής κίνησης και ασκίτη.

Ο ασθενής είχε ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, από 20ετίας, υπό αγωγή με ινσουλίνη και περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας κάτω άκρων, με τραυματική εξέλκωση της αριστερής κνήμης, για την οποία ελάμβανε διαλειπόντως αντιβιοτική αγωγή.

Τρεις μήνες πριν, εισήχθη σε άλλο νοσοκομείο, λόγω πυρετού. Κατά τη διάρκεια της τότε νοσηλείας του απομονώθηκε στέλεχος *Staphylococcus aureus* σε καλλιέργεια αίματος και έλαβε ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή για 15 ημέρες. Δύο μήνες πριν, εμφάνισε πυρετό και οίδημα, ερυθρότητα της περιοχής γύρω από την εξέλκωση της αριστερής του κνήμης. Επισκέφθηκε τον οικογενειακό του ιατρό και έλαβε αμοξυκιλίνη και κλινταμυκίνη *per os*, λόγω πιθανής λοίμωξης μαλακών μορίων.

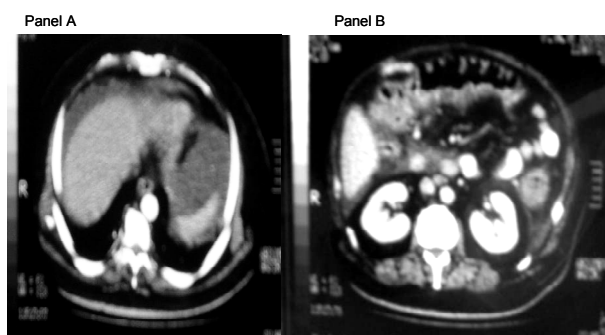
Δώδεκα ημέρες προ της εισαγωγής του και ενώ ο ασθενής συνέχιζε να λαμβάνει αντιβιοτική αγωγή, εμφάνισε πολλαπλές υδαρείς διαροϊκές κενώσεις (4-5 ημερησίως) και 5 ημέρες πριν, πυρετό (38°C), εμέτους, κοιλιακό άλγος και προοδευτική διάταση κοιλίας.

Κατά την εισαγωγή ο ασθενής είχε φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης, άλλα όψη πάσχοντος. Η θερμοκρασία του ήταν 38°C, η Α.Π. 130/80 mm Hg,

οι σφύξεις 104/λεπτό και οι αναπνοές 30/λεπτό. Δεν υπήρχαν εξανθήματα, ψηλαφητοί λεμφαδένες ή ίκτερος. Απο την ακρόαση των πνευμόνων διαπιστώθηκαν τελοεισπνευστικοί μή μουσικοί ρόγχοι σε αμφοτέρους τις πνευμονικές βάσεις και απο την ακρόαση της καρδιάς, συστολικό φύσημα (2/6) κορυφής. Κοιλία διατεταμένη, με διάχυτη ευαισθησία στην επιπολής ψηλάφηση και επικρουστική αμβλύτητα. Απουσία εντερικών ήχων. Απο την εξέταση των κάτω άκρων διαπιστώθηκε εξέλκωση στη ραχιαία επιφάνεια του αριστερού άκρου ποδός με ερυθρότητα και οίδημα της πέριξ περιοχής. Οι περιφερικές σφύξεις ήταν αψηλάφητες. Η νευρολογική εξέταση δεν αποκάλυψε σαφή παθολογικά ευρήματα.

Απο τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε λευχαιμοειδής αντίδραση περιφερικού αίματος (λευκά αιμοσφαίρια: 39,000/mm³ με 90% πολυμορφοπύρρηνα), αυξημένη ΤΚΕ (75 mm την 1η ώρα), υπονατρία (130 mmol/l) και βαρεία υπολευκωματιναιμία (2.2 g/dl). Η ηπατική και νεφρική λειτουργία, καθώς και ο αιματοκρίτης και τα αιμοπετάλια ήταν φυσιολογικά. Τα αέρια αίματος ήταν συμβατά με ήπια υποξαιμία (PO₂: 54 mmHg, PCO₂: 31mmHg, pH: 7.45, SO₂: 90%, HCO₃: 21 mEq/L, στον αέρα)). Η ακτινογραφία θώρακος και το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικά.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος κοιλίας ανέδειξε ασκτική συλλογή υγρού χωρίς στοιχεία οργανομεγαλίας ή θρόμβωσης ηπατικής ή πυλαίας φλέβας. Η αξονική τομογραφία επιβεβαίωσε τα υπερηχογραφικά ευρήματα και επιπλέον απεικόνισε διάταση του παχέος εντέρου με διάχυτη πάχυνση του τοιχώματος αυτού, ιδίως κατα μήκος του εγκάρσιου κόλου. (Εικ. 1).



Εικόνα 1. Ασκτική συλλογή (Panel A) με διάταση και διάχυτη τοιχωματική πάχυνση του εγκάρσιου κόλου (Panel B).

Ακολούθησε παρακέντηση της ασκτικής συλλογής. Το υγρό ήταν θολό και περιείχε 5600 λευκά/μλ,

στην πλειοψηφία τους πολυμορφοπύρρηνα. Η διαφορά στην συγκέντρωση αλβουμίνης μεταξύ ορού-ασκτικού υγρού (serum-ascites albumin gradient, SAAG) ήταν χαμηλή (0.8 g/dl).

Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με άναλο υδρική διαίτα, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ανθρώπινης λευκωματίνης και διουρητικά (φουροσεμίδα 40 mg και σπιρονολακτόνη 25 mg, ημερησίως). Χορηγήθηκε επίσης, συνδυασμένη παρεντερική αντιβιοτική αγωγή (κεφοταξίμη, τεϊκοπλανίνη, αμικασίνη και μετρονιδαζόλη).

Κατά τις επόμενες τρεις ημέρες ο πυρετός υποχώρησε, αλλά ο ασθενής συνέχισε να παρουσιάζει διαροϊκές κενώσεις. Οι Gram και Ziehl-Nielsen χρώσεις του ασκτικού υγρού, καθώς και οι καλλιέργειες και κυτταρολογικές εξετάσεις, ήταν αρνητικές. Η μικροσκοπική εξέταση κοπράνων ανέδειξε άφθονα πυοσφαίρια, αλλά η καλλιέργεια κοπράνων ήταν στείρα.

Κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο ημερών, ο ασθενής παρέμεινε απύρετος. Επανάληψη του υπερηχογραφήματος κοιλίας έδειξε ελάττωση της ποσότητας του ασκτικού υγρού. Λόγω εμμονής των διαροϊκών κενώσεων, υποβλήθηκε σε κολονοσκόπηση, που ανέδειξε διάχυτο οίδημα του εντερικού βλενογόνου. Η εξέταση κοπράνων για A-τοξίνη του *Clostridium difficile* ήταν θετική.

Έγινε διακοπή των αντιβιοτικών και χορηγήθηκε βανκομυκίνη per os (500 mg κάθε 6 ώρες). Δύο ημέρες αργότερα, οι διάρροιες υποχώρησαν. Ο ασθενής εξήλθε μετά εβδομάδα. Σε επανεκτίμηση 2 εβδομάδες από της εξόδου, δεν ανέφερε πυρετό ή διαταραχές των κενώσεων. Έναν μήνα αργότερα, δεν ανιχνεύθηκε ασκτικό υγρό στον υπερηχογραφικό έλεγχο.

Συζήτηση

Το *Clostridium difficile* είναι ένας σπορογόνος Gram (+) αναερόβιος βάκιλος, που έχει την ικανότητα να αποικίζει τον εντερικό βλενογόνο. Είναι υπεύθυνο για την κολίτιδα που προσβάλλει 1 στους 200 νοσηλευόμενους ασθενείς, καθώς και για το 25% των περιπτώσεων νοσοκομειακής διάρροιας που σχετίζεται με την χρήση αντιβιοτικών. Η διαταραχή της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας που παρατηρείται ως συνέπεια της χρήσης αντιβιοτικών, οδηγεί στον αποικισμό του εντέρου απο τον μικροοργανισμό και παραγωγή των τοξινών του, A και B [3]. Αυτές οι τοξίνες ασκούν τόσο κυτταροτοξική, όσο και εντεροτοξική δράση και οδηγούν στην εμφάνιση ποικιλίας κλινικών εκδηλώσεων. Η διάγνωση της λοίμωξης απο

Clostridium difficile προϋποθέτει την παρουσία των χαρακτηριστικών κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και τίθεται είτε μέσω της ανίχνευσης στα κόπρανα των τοξινών του ή/και των τοξινογόνων στελεχών του, είτε μέσω της ανεύρεσης των τυπικών ενδοσκοπικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων της ΨΚ. Οι χαρακτηριστικές ψευδομεμβράνες, αποτελούμενες από ινική, φλεγμονώδη κύτταρα και κυτταρικά υπολείμματα, που ανιχνεύονται κατά την ενδοσκόπηση στις μισές περίπου περιπτώσεις, έχουν δώσει στην πάθηση την ονομασία της[4].

Ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας για λοίμωξη από *Clostridium difficile* είναι η προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών. Όλα τα αντιβιοτικά έχουν ενοχοποιηθεί, ακόμη και αυτά που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της. Στις τυπικές περιπτώσεις, η νόσος εμφανίζεται 5-10 ημέρες από την λήψη των αντιβιοτικών, αν και αναφέρονται περιπτώσεις έως και 10 εβδομάδες μετά. Κρίσιμο ρόλο διαδραματίζει επίσης, ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων και η διάρκεια της θεραπείας. Άλλοι σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες, είναι η ηλικία, η διάρκεια της νοσηλείας, η χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων ή φαρμάκων που καταστέλλουν τη γαστρική έκκριση HCl, τα χειρουργεία του γαστρεντερικού και η παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα[4].

Οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από *Clostridium difficile* μπορεί να κυμαίνονται από την ασυμπτωματική φορεία, μέχρι την βαρεία και θανατηφόρο ΨΚ. Μεγάλος αριθμός μελετών έδειξαν, ότι το 50% ή και περισσότερο των νοσηλευόμενων ασθενών, αν και ασυμπτωματικοί, είναι αποικισμένοι από στελέχη του *Clostridium difficile*. Η διάρροια, που οφείλεται στον αποικισμό από τοξινογόνα στελέχη, μπορεί να έχει πρόσμειξη βλέννης ή αίματος, αλλά είναι σπάνια μέλαινα ή αιματοχεσία. Άλλες συνήθεις εκδηλώσεις της νόσου, περιλαμβάνουν τον πυρετό, το κοιλιακό άλγος, και την περιφερική λευκοκυττάρωση[5]. Σπανιότατα έχουν αναφερθεί και εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως αρθρίτιδα, οστεομυελίτιδα, λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων, αποστήματα ή μικροβιαίμια[6]. Οι ασθενείς με βαρεία νόσο μπορεί να εμφανίσουν εικόνα ειλεού και τοξικής διάτασης του εντέρου, με ελάχιστες ή/και καθόλου διαροϊκές κενώσεις. Επιπλοκές της βαρείας νόσου μπορεί να είναι η αφυδάτωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, το τοξικό megacolon, η εντερική διάτρηση, η νεφρική ανεπάρκεια, το σηπτικό σύνδρομο και τελικά ο θάνατος. Μία ομάδα

ασθενών με υπολανθάνουσα ή υποξεία λοίμωξη μπορεί να εμφανίσει υπολευκωματιναιμία, περιφερικά οίδημα ή ακόμη και ασκίτη. Η υπολευκωματιναιμία οφείλεται στην πανκολίτιδα, η οποία οδηγεί σε απώλεια σημαντικών ποσοτήτων λευκωμάτων από τον κατεστραμένο εντερικό βλενογόνο [7].

Αν και ο ασκίτης δεν είναι σπάνια κλινική εκδήλωση της ΨΚ, η παρουσία του δεν αποτελεί χαρακτηριστικό κλινικό σημείο των λοιμώξεων από *Clostridium difficile* [8]. Οι Letourneau και συνεργάτες διαπίστωσαν την παρουσία ασκίτιών συλλογών στο 50% των ασθενών τους με ΨΚ που υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία κοιλίας [9]. Οι περισσότεροι από αυτούς είχαν θανατηφόρο νόσο, ενώ αρκετοί είχαν σοβαρή υπολευκωματιναιμία και υπεζωκοτικές συλλογές.

Η προαναφερθείσα κλινική περίπτωση αναφέρεται σε ασθενή που νοσηλεύθηκε για μαζικό ουδετεροφιλικό ασκίτη με χαμηλή τιμή SAAG. Η διαφορική διάγνωση της ασκίτικης συλλογής με χαμηλή τιμή SAAG συμπεριλαμβάνει κακοήγη νεοπλασμάτα, χρόνια κοκκιωματώδη ή λοιμώδη περιτονίτιδα, ορογονίτιδα που συνοδεύει νοσήματα του συνδετικού ιστού, παγκρεατικό, χολώδη ή νεφρογενή ασκίτη και καταστάσεις που συνοδεύονται από υπολευκωματιναιμία.

Τρεις πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την παθογένεση του ασκίτη στην ΨΚ: Η υπολευκωματιναιμία, η διατοίχωματική εντερική φλεγμονή με δημιουργία μικροδιατρήσεων και λοιμώδους περιτονίτιδας και η δημιουργία κυτοκινών (μεσολαβούμενη από τις τοξίνες του μικροβίου) που αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα. Στον συγκεκριμένο ασθενή, η απουσία στοιχείων συνηγορητικών νεοπλασματικής, φλεγμονώδους ή λοιμώδους περιτονίτιδας νόσου, καθιστά την υπολευκωματιναιμία ως την πιο πιθανή εξήγηση για την δημιουργία του ασκίτη[8].

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η επίπτωση λοιμώξεων από *Clostridium difficile* έχει αυξηθεί, με παράλληλη αύξηση της θνησιμότητας και των χειρουργικών τους επιπλοκών. Το αρχικό θεραπευτικό μέτρο που απαιτείται άμεσα με τη διάγνωση της νόσου, είναι η διακοπή του ενοχοποιούμενου αντιβιοτικού. Ακολούθως, χορηγούνται αντιβιοτικά όπως η μετρονιδαζόλη (500mg, per os, τρεις φορές ημερησίως, για 10-14 ημέρες) ή/και η βανκομυκίνη (125-500 mg, per os, τέσσερις φορές ημερησίως, για 10-14 ημέρες) [4]. Το σημαντικότερο πρόβλημα που προκύπτει ,

ωστόσο, είναι τα αυξημένα ποσοστά υποτροπών, καθώς 20-30% των ασθενών θα υποτροπιάσουν εντός 60 ημερών. Η μετρονιδαζόλη σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα υποτροπών σε σύγκριση με την βανκομυκίνη και για αυτό το λόγο δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιείται [10]. Στις περιπτώσεις υποτροπών ενθαρυντικά αποτελέσματα έχουν προκύψει από την χρήση της ριφαξυμίνης (400 mg, *per os*, δύο φορές ημερησίως, για 14 ημέρες) [11]. Πρόσφατη αποτελέσματα από μελέτη φάσης 2, έδειξαν ελάττωση της πιθανότητας υποτροπών με τη συνχορήγηση σε βανκομυκίνη ή μετρονιδαζόλη, δύο αδρανοποιητικών μονοκλωνικών

αντισωμάτων έναντι της τοξίνης A (CDA1) και της τοξίνης B (CDB1) [10]. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη φάσης 3 έδειξε συγκρίσιμα αποτελέσματα όσον αφορά στη θεραπεία, αλλά υπεροχή όσον αφορά στις υποτροπές, του νεότερου αντιβιοτικού φινταξομυκίνη έναντι της βανκομυκίνης [12]. Παρά το ολοένα αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον και τα θετικά αποτελέσματα που προκύπτουν, η εκλογικευμένη χρήση των αντιβιοτικών, τόσο σε νοσοκομειακή, όσο και σε εξωνοσοκομειακή βάση, αποτελεί το κύριο μέσο για την πρόληψη των λοιμώξεων από *Clostridium difficile*.

SUMMARY

Clostridium difficile-associated disease seems to be increasing worldwide. A wide spectrum of clinical manifestations, ranging from asymptomatic carriage to life-threatening disease, has been described. A case of *Clostridium difficile* infection with massive ascites as the main presenting manifestation is described in order to illustrate the changing clinical pattern of antibiotic-associated colitis.

Key words: *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, ascites.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clifford LM, Killgore GE, Thompson MA, et al. An epidemic, toxin gene variant strain of *clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-41
2. Yassin S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:725
3. Bartlett JG. Clinical practice: antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9
4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (5): 431-455
5. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330: 257-262
6. Lee NY, Huang YT, Hsueh PR, et al. *Clostridium difficile* bacteremia, Taiwan. *Emerg. Infectious Dis.* 2010; 16: 1204-1210
7. Rybolt AH, Bennet RG, Laughon BE et al. Protein losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* colitis. *Lancet* 1989; 1:1353
8. Zuckerman E, Kanel G, Ha C, et al. Low albumin gradient ascites complicating severe pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1997;112(3):991-4
9. Letourneau JG, Day DL, Steely JW, et al. CT appearance of antibiotic induced colitis. *Gastrointest Radiol* 1987;12:257-261
10. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins. *N Engl J med* 2010; 362: 197-205
11. Johnson S, Schriever C, Galang M, et al. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846-848
12. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 364; 5: 422-431

III. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Υπεύθυνος: Τζιρογιάννης Κωνσταντίνος, Παθολόγος

1. Ο Συνδυασμός Δύο Αντιυπερτασικών Φαρμάκων σαν Εναρκτήριο Θεραπεία είναι Περισσότερο Αποτελεσματικός στον Έλεγχο των Επιπέδων της Αρτηριακής Πίεσης σε Σχέση με την Μονοθεραπεία σαν Εναρκτήριο Θεραπεία.

Η αρχική αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει ένα ή δύο φάρμακα. Οι απόψεις δίστανται σχετικά με το ποια στρατηγική είναι περισσότερο αποτελεσματική και ασφαλής στον έλεγχο των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης παρά την διεξαγωγή πολλών μικρών μελετών και τουλάχιστον μίας μεταανάλυσης προς την κατεύθυνση αυτή. Η τελευταία μελέτη με συνδυασμό αντιυπερτασικών παραγόντων αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αλισκιρένης/αμλοδιπίνης και χρηματοδοτήθηκε από την Novartis. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη και ταχύτερη μείωση στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό των δύο φαρμάκων σε σχέση με εκείνους που έλαβαν μονοθεραπεία με τον έναν ή τον άλλο παράγοντα. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν μάλλον ασυνήθιστος και περιελάμβανε λήψη του ενός από τους δύο παράγοντες ή του συνδυασμού τους για χρονικό διάστημα 16 εβδομάδων με επακολούθη λήψη του συνδυασμού των δύο παραγόντων για επιπλέον 8 εβδομάδες από τους ασθενείς που αρχικά έλαβαν μονοθεραπεία.

Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ήταν περισσότερο αποτελεσματικός σε σχέση με την μονοθεραπεία με τον έναν ή τον άλλον παράγοντα για τις 16 πρώτες εβδομάδες. Μετά την έναρξη λήψης συνδυασμού των δύο φαρμάκων (μετά τις 16 εβδομάδες) από τις ομάδες μονοθεραπείας οι διαφορές μεταξύ των ομάδων αρχίσαν να αμβλύνονται αλλά παρά το παραπάνω στις 24 εβδομάδες από την έναρξη οι ασθενείς που έλαβαν από την αρχή τον συνδυασμό παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα συστολικής αρτηριακής

πίεσης (-1.9, 95% CI -3.7-0.0 mm Hg) όπως και χαμηλότερα επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-1.4, 95% CI -2.5-0.3 mm Hg) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν αρχικά μόνο αμλοδιπίνη. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων αύξησε επίσης σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία (responders). Οι ερευνητές της παραπάνω μελέτης δήλωσαν ότι ο συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων αποτελεί την αποτελεσματικότερη αρχική θεραπεία και ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να κινηθούν προς αυτή την κατεύθυνση.

Ο παραπάνω συνδυασμός φαρμάκων απεδείχθη επίσης αποτελεσματικός στον έλεγχο των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης για μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό των παραπάνω φαρμάκων δεν παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης και της ορθοστατικής υπότασης, σε σχέση με εκείνους που έλαβαν αρχική μονοθεραπεία.

Σύμφωνα με τους ερευνητές λοιποί συνδυασμοί αντιυπερτασικών θα πρέπει επίσης να δοκιμαστούν και ερευνητές από την Βρετανική Εταιρεία για την Υπέρταση διεξάγουν ήδη ανεξάρτητη μελέτη που θα αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού λοαστάνης/υδροχλωροθειαζίδης και τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται το 2013..

The Lancet 2011 doi 10, 1016/S0140-6736/10362003-x

2. Οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να συνοδεύονται απο περαιτέρω πληροφόρηση σχετικά με τον τρόπο εξαγωγής τους.

Η Αμερικανική Εταιρεία Μολυσματικών Νόσων (Infectious Disease Society of America) περιλαμβάνει 52 ισχύουσες λίστες οδηγιών στον ιστότοπο της. Όταν ερευνητές εξέτασαν περισσότερο σχολαστικά 41 απο τις παραπάνω κατευθυντήριες λίστες οδηγιών ανακάλυψαν ότι μόνο 14% (581/4218) βασίζονταν σε αποδείξεις απο τυχαιοποιημένες μελέτες. Περισσότερο απο το 50% των κατευθυντηρίων οδηγιών (55%, 2330/4218) βασίζονταν στις αίολες γνώμες ειδικών και/ή σε ανεπίσημες παρατηρήσεις. Οι ισχυρότερες επιπέδου Α οδηγίες φαίνεται να είναι περισσότερο εμπειριστατωμένες (23% βασίζονταν σε αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών και 37% στην γνώμη ειδικών).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης κατεγράφη ανανέωση των οδηγιών σε ποικίλonta χρονικά διαστήματα (ένα έως 15 έτη, μέσος χρόνος ανανέωσης 6.7 έτη). Παρατηρήθηκε επίσης τάση αύξησης του όγκου των οδηγιών όπως και τάση αύξησης του ποσοστού τους που βασίζονταν σε αποτελέσματα απο τυχαιοποιημένες μελέτες παρά όμως το παραπάνω η πλειοψηφία τους παρέμεινε επιπέδου II (αποτελέσματα μη τυχαιοποιημένων μελετών) ή επιπέδου III (γνώμη ειδικών ή κλινικές αναφορές περιστατικών)

Βασισμένοι στις παραπάνω παρατηρήσεις οι ερευνητές κατέληξαν ότι ανεξάρτητα απο το επίπεδο ισχυρότητας των οδηγιών οι κλινικοί δεν θα πρέπει ποτέ να αγνοούν την δική τους κρίση οσον αφορά τον χειρισμό των αρρώστων. Η χρησιμότητα των οδηγιών δεν αμφισβητείται δηλώσαν επίσης αλλά θα πρέπει πάντα να αξιολογούνται με βάση τις αποδείξεις στις οποίες στηρίζονται και οι οποίες είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ελλειπείς. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί και για λοιπές κατευθυντηρίες οδηγίες από άλλες ιατρικές ειδικότητες συμπεριλαμβανομένης και της καρδιολογίας.

Περισσότερη έρευνα χρειάζεται προς κάθε κατεύθυνση καταλήγουν οι ερευνητές αναγνωρίζοντας επίσης το γεγονός ότι δεν υπάρχουν πάντα βεβαιότητες στην επιστήμη γενικότερα και ειδικότερα στην ιατρική. Καταλήγουν επίσης ότι η κλινική ιατρική αφορά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αξιολόγηση πιθανοτήτων και κριτική σκέψη και όχι δουλοπρεπή εκτέλεση αλγορίθμων..

BMJ JANUARY 2011, 342: d313

3. Προλαμβάνοντας τις πτώσεις με την εκπαίδευση των ηλικιωμένων, την μουσική και τον χορό

Δύο νέες μελέτες με διαφορετικού τύπου παρεμβάσεις με στόχο την πρόληψη των πτώσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς ανέφεραν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η πρώτη από αυτές δοκίμασε την αποτελεσματικότητα της εκπαίδευσης των ασθενών στην πρόληψη των πτώσεων σε δείγμα 1206 ασθενών σε δύο νοσοκομεία της Αυστραλίας. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 75 έτη με ποσοστό ανδρών λίγο μικρότερο από 50%. Η εκπαίδευση των ασθενών περιελάμβανε επιμόρφωση τους σε σχέση με τα αίτια των πτώσεων όπως και αξιολόγηση του κινδύνου πτώσης και λήψη προληπτικών μέτρων για την αποφυγή τους. Η προσέγγιση αυτή δεν μείωσε την συχνότητα των πτώσεων συνολικά σε σχέση με την κλασσική προσέγγιση αλλά αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική για τα 2/3 των ασθενών με καλή γνωστική λειτουργία. Σε αυτή την υποομάδα του μελετηθέντος πληθυσμού οι ασθενείς που έλαβαν πλήρη εκτεταμένη εκπαίδευση και επακόλουθη παρακολούθηση από φυσιοθεραπευτή παρουσίασαν σημαντική μείωση της συχνότητας των πτώσεων (4.01/1000 ασθενείς/ημέρες) σε σχέση με σχέση με εκείνους που έλαβαν μόνο εκπαίδευση (8.18/1000 ασθενείς/ημέρες) ή εκείνους που δεν έλαβαν καμία παρέμβαση (8.72/1000 ασθενείς/ημέρες) και οι παραπάνω διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές. Κατά περίεργο τρόπο η επιμόρφωση και παρακολούθηση των ασθενών με επηρεασμένη

γνωστική λειτουργία αύξησε την συχνότητα των πτώσεων και οι λόγοι παραμένουν αδιευκρίνιστοι.

Η δεύτερη μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα εξάμηνων τάξεων ρυθμικής γυμναστικής (τεχνική ευρυθμίας Jaques-Dalcroze που στην ουσία συνιστά ασκήσεις κίνησης και έγκαιρης ανταπόκρισης στην μουσική) στην μείωση της συχνότητας των πτώσεων. Στην μελέτη συμμετείχαν ηλικιωμένες γυναίκες υψηλού κινδύνου για πτώση και παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας των πτώσεων στην ομάδα που παρακολούθησε τις ασκήσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (λόγος επίπτωσης 0.46, 95% CI 0.27-0.79). Η ομάδα των γυναικών που παρακολούθησε τις τάξεις παρουσίασε επίσης βελτίωση της κινητικότητας και ισορροπίας με βάση αντικειμενικά τεστ που αξιολόγησαν την ικανότητα βάδισης σε καταστάσεις απόσπασης της προσοχής τους. Δεδομένου ότι πτώσεις παρατηρούνται κυρίως σε καταστάσεις απόσπασης της προσοχής ή παράλληλων δραστηριοτήτων σε ηλικιωμένους ασθενείς κατά τη βάδιση οι ερευνητές από τη δεύτερη μελέτη πιστεύουν ότι η βασισμένη στην μουσική εκπαίδευση μπορεί να προετοιμάζει τους ασθενείς για αυτές τις συνθήκες και να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη στην πρόληψη των πτώσεων..

Arch Intern Med 2011, 171:516-524, 525-533

4. Η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα βελτιώνει την συμπτωματολογία του βρογχικού άσθματος σε παιδιά κεντρικών αστικών περιοχών.

Η omalizumab συνιστά μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον της IgE που αποτελεί σημαντικό αλλεργικό διαμεσολαβητή στο βρογχικό άσθμα. Η θεραπεία με omalizumab συνίσταται ήδη στις περιπτώσεις μεγαλύτερων παιδιών και εφήβων με σοβαρό αλλεργικό άσθμα που δεν ανταποκρίνονται στην μέγιστη θεραπεία με τα κλασσικά φάρμακα. Μία νέα μελέτη (χρηματοδοτούμενη από την φαρμακοβιομηχανία που παράγει το φάρμακο) κατέδειξε ότι η θεραπεία με omalizumab είναι αποτελεσματική σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες μητροπολιτικών αστικών περιοχών που εκτίθενται σε βαρύ αντιγονικό φορτίο από ακάρεα και κατσαρίδες.

Οι ασθματικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριες ενέσεις του φαρμάκου μία ή δύο φορές μηνιαίως εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο αριθμό ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo (μέσο όρο μισή επιπλέον μέρα ελεύθερη συμπτωμάτων ανά τετράμηρο, 1.48 vs 1.96, ποσοστιαία διαφορά 0.46, 95% CI -0.77-0.2). Η παραπάνω ομάδα ασθενών παρουσίασε επίσης σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών της νόσου και απαίτησε σημαντικά χαμηλότερη δόση στεροειδών και β-αγωνιστών μακράς δράσης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις σπιρομετρικές παραμέτρους μεταξύ των δύο ομάδων.

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 10 έτη και

στην μελέτη περιελήφθησαν ασθενείς με φτωχό ή οριακό συμπτωματικό έλεγχο άσθματος παρά την βέλτιστη συμβατική θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Ο πληθυσμός των μελετηθέντων ασθενών παρουσίαζε λιγότερο έντονη συμπτωματολογία άσθματος σε σχέση με την ομάδα ασθματικών ασθενών για τους οποίους συνίσταται η χρήση omalizumab σήμερα και το παραπάνω θεωρείται ότι επεκτείνει την εφαρμογή της θεραπείας σε λιγότερο σοβαρές μορφές άσθματος για κάποιες τουλάχιστον ομάδες ασθενών. Το Εθνικό Συμβούλιο για την Υγεία και Βελτίωση της Κλινικής Πράξης για το Ηνωμένο Βασίλειο και την Ουαλία (NICE) συνιστά την χρήση omalizumab στις περιπτώσεις παιδιών ηλικίας μεγαλύτερης των 12 ετών με σοβαρό, ασταθές μη ελεγχόμενο με την συμβατική θεραπεία άσθμα.

Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η omalizumab αποτελεί ακριβή θεραπεία και ότι είναι σήμερα άγνωστο αν η μακροχρόνια καταστολή της IgE αποτελεί ασφαλή θεραπεία ειδικά στα παιδιά και για τους παραπάνω λόγους δεν συνίσταται μέχρι τούδε η χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με λιγότερο σοβαρές μορφές βρογχικού άσθματος.

N Engl J Med 2011, 364: 1005-1015.

5. Προκαλεί το σεξ καρδιακές προσβολές ;

Μεμονωμένα επεισόδια σωματικής άσκησης που περιλαμβάνει και το σεξ συνδέονται με μικρή, διακριτή όμως, αύξηση της πιθανότητας καρδιακών προσβολών σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μεταανάλυσης. 14 συνολικά μελέτες που εξέταζαν τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, συμπεριλαμβανομένου και του σεξ, μία ή δύο ώρες πριν την καρδιακή προσβολή περιελήφθησαν στην παραπάνω μεταανάλυση. Από την ανάλυση του συνόλου των δεδομένων προέκυψε διπλάσιος έως τετραπλάσιος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τις περιόδους σωματικής άσκησης (σωματική δραστηριότητα: σχετικός κίνδυνος 3.45, 95% CI 2.33-5.13, σεξ: 2.70, 1.48-4.91). Η σωματική άσκηση αλλά όχι το σεξ συνδεόταν επίσης με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στην παραπάνω ανάλυση. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ασθενών στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν ήταν άντρες μέσης ηλικίας.

Οι ερευνητές από την παραπάνω μελέτη επισημαίνουν ότι, παρά το γεγονός ότι οι σχετικοί κίνδυνοι για ανάπτυξη εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι εξαιρετικά αυξημένοι μετά

σωματική άσκηση και σεξ, η πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αιφνιδίου καρδιακού θανάτου μετά σωματική άσκηση ή σεξ είναι στην πραγματικότητα χαμηλή (απαιτούνται 10000 ασθενείς με επεισοδική επιπλέον σωματική άσκηση μίας ώρας εβδομαδιαίως για την πρόκληση ενός ή δύο επεισοδίων εμφράγματος ετησίως ενώ για παρόμοια αύξηση στα επίπεδα σωματικής αύξησης ο κίνδυνος αιφνιδίου καρδιακού θανάτου είναι ακόμα χαμηλότερος υπολογιζόμενος σε 1/10000 ανθρωποέτη).

Σε μακροχρόνια βάση η σωματική άσκηση έχει ευεργετικά αποτελέσματα τα οποία απαλείφουν την βραχυχρόνια αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μετά σωματική άσκηση και το παραπάνω είναι σημαντικό καταλήγουν οι ερευνητές της παρούσας ανάλυσης. Η σωματική άσκηση όπως και το σεξ είναι επίσης ασφαλέστερα σε δραστήριους ενήλικες από ότι σε αδρανείς υπενθυμίζουν. Τονίζεται τέλος ότι η σωματική δραστηριότητα έχει μακροχρόνιως μόνο ευεργετικά αποτελέσματα.

JAMA 2011, 305:1225-1233.

6. Νέο ανθρώπινο παθογόνο ανακαλύπτεται στην Κίνα.

Μία νέα μολυσματική νόσος ανακαλύφθηκε στην κεντρική και βορειοανατολική Κίνα με βάση τα δεδομένα από σημειακή επιδημία σε ενήλικες ασθενείς που εισήχθησαν σε νοσοκομεία με υψηλό πυρετό, γαστρεντερικά συμπτώματα, θρομβοπενία και λευκοπενία (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS). Μετά από αρχικά ανεπιτυχείς προσπάθειες οι επιστήμονες απομόνωσαν τελικά έναν άγνωστο μέχρι σήμερα ιό από το αίμα ασθενούς αγρότη 42 ετών που νόσησε με SFTS τον Ιούνιο του 2009 ενώ αργότερα επιβεβαιώθηκαν 170 συνολικά περιπτώσεις της νόσου με συνολική θνησιμότητα 12% (21 ασθενείς).

Ο νεοταυτοποιηθείς ιός είναι ένας phlebovirus που ανήκει στην οικογένεια Bunyaviridae που περιλαμβάνει λοιπά ανθρώπινα παθογόνα όπως ο ιός του πυρετού Rift Valley. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι πρόκειται για ανθρωποζωνόσο και ξεκίνησαν έλεγχο των κουνουπιών και κροτώνων στην περιοχή γεγονός που οδήγησε την ανακάλυψη ενός μικρού πληθυσμού κροτώνων του είδους *Haemaphysalis Longicomis* που έφεραν τον ιό. Το

παραπάνω είδος παρουσιάζει ευρεία κατανομή σε παράκτιες του Ειρηνικού Ωκεανού περιοχές της Ασίας και παρασιτεί σε ποικιλία ζώων όπως μεγάλα οικόσιτα ζώα, γάτες, ποντίκια, σκύλους, μοσχογαλές (νυφίτσες) και τέλος ανθρώπους.

Η πλειοψηφία των προσβεβλημένων από τον νέο ιό, αποκαλείται SFTS ιός, ήταν αγρότες που εργαζόταν στην ύπαιθρο σε δασικές και λοφώδεις περιοχές. Οι κινέζοι επιστήμονες ανακάλυψαν περιστατικά της νέας νόσου και στις έξι κινεζικές επαρχίες που εξετάστηκαν μετά την αρχική σημειακή επιδημία και πιστεύουν ότι ο ιός επεκτείνεται ήδη κατά μήκος της κίνας χώρα στην οποία ήταν παρών για κάποιο χρονικό διάστημα χωρίς να έχει ανακαλυφθεί. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αποδείξεις ότι ο νέος ιός μπορεί να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο.

**N Engl J Med 2011, doi:
10.1056/NEJMoa1010095.**

7. Φτωχές αποδείξεις για την εδραίωση χαμηλότερων επιπέδων-στόχων για την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

Οι ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο φαίνεται να ωφελούνται λίγο από την μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης κάτω από τα συμβατικά επίπεδα του 140/90 mm Hg σύμφωνα με άρθρο επισκόπησης. Οι σημερινές οδηγίες συνιστούν πιο επιθετική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης έως 125/75 mmHg σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Οι συγγραφείς βρήκαν λίγες «σκληρές» αποδείξεις που υποδηλώνουν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης προλαμβάνουν την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας ή σώζουν ζωές και συνιστούν να χρησιμοποιούν οι κλινικοί την κρίση τους σε κάθε περίπτωση και πάντα φυσικά μετά από συζήτηση με τους ασθενείς τους σχετικά με τις προτιμήσεις τους. Χαμηλότερα επίπεδα-στόχοι αρτηριακής πίεσης συνήθως μεταφράζονται σε χορήγηση περισσότερων φαρμάκων σε υψηλότερες δόσεις και συνεπώς υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και ανάγκη στενότερης παρακολούθησης των ασθενών.

Οι ερευνητές της παρούσας ανασκόπησης μελέτησαν τα αποτελέσματα τριών μελετών υψηλότερης ποιότητας επί συνόλου 2272 ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Οι διαβητικοί ασθενείς αντιπροσώπευαν χαμηλό ποσοστό στις παραπάνω μελέτες και συνήθως αποκλείονταν κατά την φάση εισόδου και το παραπάνω ώθησε

τους ερευνητές να συμπληρώσουν το παραπάνω κενό. Καμιά από τις τρεις παραπάνω μελέτες δεν ανέφερε στατιστικώς σημαντικά οφέλη από την επίτευξη χαμηλών επιπέδων στόχων αρτηριακής πίεσης, αν και μία παράπλευρη μελέτη ανέφερε μείωση της νεφρικής ανεπάρκειας κατά 23% (95% CI 18-45%) με όχι όμως αυστηρή παρακολούθηση των ασθενών.

Η ανάλυση δεδομένων από υποομάδες ασθενών από τις παραπάνω μελέτες υποδηλώνει ότι κάποιοι ασθενείς με πρωτεинуρία μπορεί να επωφελούνται περισσότερο από την περαιτέρω μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης χωρίς όμως να προσδιορίζονται τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών. Η ανάλυση δεδομένων που αφορούν σκληρά καταληκτικά σημεία για τις νόσους του καρδιαγγειακού και τον θάνατο στερείτο ισχύος ώστε να παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα.

Δύο μεγάλες μελέτες στο παραπάνω πεδίο βρίσκονται σήμερα σε εξέλιξη και μπορεί να παράσχουν οριστικές κατευθύνσεις στο μέλλον με την πρωιμότερη να περατώνεται το 2013.

Ann Intern Med.

<http://www.annals.org/content/early/2011/03/11/0003-4819-154-8-201104190-00335.full>

8. Η χορήγηση στεροειδών μειώνει την επίπτωση της πνευμονίας αλλά όχι την θνησιμότητα σε πολυτραυματίες.

Σοβαρή οργανική νόσος ή τραύμα πυροδοτεί συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που μπορεί να καταλείπει λειτουργική επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Το παρατηρούμενο λειτουργικό έλλειμμα κορτικοστεροειδών μπορεί να αντιμετωπιστεί με εξωγενή χορήγηση στεροειδών αλλά παραμένει άγνωστο αν το παραπάνω βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών. Σε μία μικρή μελέτη, ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια υποκατάσταση με υδροκορτιζόνη στις 36 πρώτες ώρες μετά από σοβαρό τραυματισμό παρουσίασαν χαμηλότερη επίπτωση πνευμονίας ενδονοσοκομειακά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo (35.6 % vs 51.3%, αναλογία κινδύνου 0.51, 95% CI 0.3-0.83). Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε υδροκορτιζόνη απογαλακτίστηκαν νωρίτερα από τον αναπνευστήρα (κατά μέσο όρο 4 λιγότερες ημέρες χωρίς μηχανικό αερισμό, εύρος κατανομής 2-7 ημέρες $p=0.001$). Το μελετηθέν δείγμα ασθενών ήταν μικρό ώστε να επιτρέψει την οριστική εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της θεραπείας με στεροειδή στην θνησιμότητα αν και οι αριθμοί των θανάτων μεμονωμένα δηλώνουν καλύτερη πρόγνωση για

την ομάδα ελέγχου (6 θάνατοι στην ομάδα στεροειδών σε σχέση με 4 στην ομάδα ελέγχου). Η συζήτηση σχετικά με τον ρόλο της χορήγησης στεροειδών σε πολυτραυματίες δεν έχει ακόμα καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα και χρειάζονται περισσότερες μελέτες σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών προς την κατεύθυνση αυτή. Απαιτείται επίσης βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των φλεγμονωδών και ανοσολογικών αντιδράσεων μετά οξύ τραυματισμό όπως και των επιδράσεων των εξωγενώς χορηγούμενων στεροειδών στις διεργασίες αυτές σε διαφορετικούς ασθενείς και επίσης σε μοριακό επίπεδο. Η παραπάνω γνώση καταλήγουν οι ερευνητές ίσως μας καταστήσει ικανούς να στοχοποιήσουμε τους ασθενείς που ωφελούνται από την χορήγηση τους όπως επίσης και να σχεδιάσουμε περαιτέρω μελέτες προς την σωστή κατεύθυνση.

JAMA 2021, 305:1201-1209

IV. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ «ΤΖΑΝΕΙΟ» ΓΝΠ

- Κ. ΘΕΜΕΛΗ- ΔΙΓΑΛΑΚΗ
- Σ. ΡΙΖΟΣ
- Α. ΠΡΕΚΑΤΕΣ
- Γ. ΓΙΑΝΝΟΥΛΗΣ
- Δ. ΒΟΥΤΣΙΝΑΣ
- Δ. ΚΟΛΙΑΤΣΗΣ
- Γ. ΧΡΥΣΟΣ
- Σ. ΚΑΛΟΦΩΛΙΑ

GUIDELINES ON SURGERY CHEMOPROPHYLAXIS G.N. Peireus
STUDY GROUP

- K. THEMELI – DIGALAKI
- S. RIZOS
- A. PREKATES
- G. GIANNOULIS
- D. VOUTSINAS
- D. KOLIATSHS
- G. CHRYSSOS
- S. KALOPHOLIA

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (1)

A. Προεγχειρητικά

Προ της ημέρας του χειρουργείου

1. Ρύθμιση επιπέδων γλυκόζης αίματος.
2. Ολόσωμο μπάνιο και λούσιμο με αντισηπτικό το προηγούμενο βράδυ ή το ίδιο πρωί της επεμβάσεως (ενδείκνυται το Hibitane Scrub).

B. Ημέρα χειρουργείου

1. Απομάκρυνση τριχοφυΐας στο χειρουργικό πεδίο με ειδικό clipper (όχι με ξυράφι).
2. Αντιμικροβιακή προφύλαξη ανάλογα με τη χειρουργική επέμβαση. Χορηγείται από τον αναισθησιολόγο (εκτός από την Βανκομυκίνη που η χορήγηση γίνεται στο θάλαμο του ασθενή).
3. Αντισηψία χεριών ιατρονοσηλευτικού προσωπικού η οποία δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στη χειρουργική επέμβαση, αλλά να επεκτείνεται σε όλη τη νοσηλεία του ασθενούς. Απαιτείται πριν και μετά την επαφή του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού με τον ασθενή χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού στα χέρια (υπάρχει Sterillium ή Hibitane Solution στα κάγκελα κάθε κρεβατιού).
4. Αντισηψία χειρουργικού πεδίου (προτιμάται το Hibitane Scrub).
5. Απαιτείται ειδική φροντίδα των Κεντρικών Φλεβικών Καθετήρων

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (2)

Εάν ο ασθενής:

- Νοσηλεύεται ήδη στο νοσοκομείο ≥ 5 ημέρες.
- Έχει προηγούμενη νοσηλεία στο τελευταίο τρίμηνο.
- Βρίσκεται ήδη σε αντιμικροβιακή θεραπεία ή έχει λάβει αντιβιοτικά το τελευταίο τρίμηνο.
- Είναι ασθενής ΜΕΘ ή έχει προηγηθεί πρόσφατη νοσηλεία σε ΜΕΘ.
- Είναι ανοσοκατεσταλμένος με προηγηθείσες νοσηλείες.
- Είναι γνωστός φορέας Εντεροκόκκου με αντοχή στη Βανκομυκίνη (Vancomycin Resistant Enterococcus: VRE).

↓

S.O.S.

Για τη σωστή χειρουργική προφύλαξη αυτών των περιπτώσεων επιβάλλεται η συνεννόηση με ένα

λοιμωξιολόγο, διότι υπάρχει πιθανότητα να απαιτείται κάλυψη με ευρύτερου φάσματος αντιβιοτικά (π.χ. σε περίπτωση παρατεταμένης προεγχειρητικής νοσηλείας ≥ 5 ημέρες, πιθανή αντικατάσταση της κεφαλοσπορίνης β' γενεάς ή της Αμπικιλλίνης/σουλμπακτάμης με Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη).

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ Γ. Ν. Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ»

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (3)

- Η έναρξη έγχυσης των αντιμικροβιακών, εκτός της Βανκομυκίνης πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την διάνοιξη του κυρίως χειρουργικού πεδίου (διεγχειρητικά).
- Η έναρξη έγχυσης της Βανκομυκίνης πρέπει να γίνεται 1 ώρα πριν την είσοδο στην αναισθησία ώστε η έγχυση του φαρμάκου να έχει τελειώσει πριν την διάνοιξη του χειρουργικού πεδίου. **Προσοχή:** ο χρόνος έγχυσης της Βανκομυκίνης είναι μία ώρα. Εάν η έγχυση του φαρμάκου γίνει ταχύτερα υπάρχει κίνδυνος για την εμφάνιση του "red man ή red neck syndrome" δηλαδή στην εμφάνιση ερυθρότητας στο πρόσωπο ή και στο άνω τμήμα του κορμού, που οφείλεται στην απελευθέρωση ισταμίνης και όχι σε αντίδραση υπερευαισθησίας.

Σχόλια:

1. Σκόπιμος θεωρείται ο έλεγχος για φορεία *Staphylococcus aureus* ή MRSA (αν είναι εφικτό) από τους ρώθωνες, τις μασχαλιαίες χώρες και τους βουβώνες τουλάχιστον 2 ημέρες πριν την ημέρα του χειρουργείου σε περιπτώσεις τοποθέτησης ξένων σωμάτων γενικά, π.χ. πλέγματα, βαλβίδες, μοσχεύματα, προθέσεις κ.α.
2. Σε περιπτώσεις που ενδείκνυται προφύλαξη για ενδοκαρδίτιδα όπως π.χ. η παρουσία προσθετικής βαλβίδας, χρειάζεται συνεννόηση με λοιμωξιολόγους και πιθανή τροποποίηση των χορηγούμενων αντιμικροβιακών.

S.O.S. Αν η επέμβαση διαρκεί >3 ώρες ή υπάρχει μεγάλη απώλεια αίματος (>3 μονάδες) τότε απαιτείται μία επιπρόσθετη δόση του ίδιου αντιβιοτικού στο χειρουργείο.

ΓΕΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

1. Γενική χειρουργική χωρίς διάνοιξη εντέρου (π.χ. χολοκυστεκτομή, γαστρεκτομή, μαστεκτομή επί ενδείξεων*, πνευμονεκτομή...)

Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς: Κεφουροξίμη 1.5 g iv bolus, Μία δόση εφάπαξ

Επί διαπιστωμένης αλλεργίας: Σιπροφλοξασίνη 600mg iv.

2. Επέμβαση με διάνοιξη εντέρου

Κεφουροξίμη + Metronidazole 1g iv ή Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη 3g iv bolus; Δύο δόσεις συνολικά:
η 2η δόση μετά 12 ώρες για την Μετρονιδαζόλη, 6 ώρες μετά για την Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη, 8 ώρες μετά για την Κεφουροξίμη και 12 μετά ώρες για την Σιπροφλοξασίνη

3. Λαπαροσκοπική ή ανοικτή επέμβαση βουβωνοκήλης χωρίς πλέγμα σε διαβητικούς ή παχύσαρκους.

Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη 3g iv bolus. Μία δόση εφάπαξ

4. Λαπαροσκοπική ή ανοικτή επέμβαση τοποθέτησης:

α. Πλέγματος στο κοιλιακό τοίχωμα (ομφαλοκήλη)

β. Πλέγματος και τομής στη μηροβουβωνική περιοχή (βουβωνοκήλη με πλέγμα)

Βανκομυκίνη 1g (1 ώρα έγχυση) + Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη 3g iv bolus. Μία δόση εφάπαξ

Για όλα τα Αντιβιοτικά η 1η δόση θα γίνεται 1/2 ώρα πριν την είσοδο στην αναισθησία.

ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Διεγχειρητικά σε

- **Ολική αρθροπλαστική ισχίου** (ανεξάρτητα από τη χρήση αντιβιοτικού στο τσιμέντο)
- **Αρθροπλαστική γόνατος** (ανεξάρτητα από τη χρήση αντιβιοτικού στο τσιμέντο)
- **Χειρουργικές επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη** κ.α.



1) **Βανκομυκίνη 1g** σε έγχυση **μίας ώρας πριν** την είσοδο στην αναισθησία (η έγχυση να έχει τελειώσει με την είσοδο στην αναισθησία). Συνολικά για **2 δόσεις (1gr κάθε 12 ώρες)**

ή

2) **Τεϊκοπλανίνη 10mg/kg iv, bolus.**

Μία δόση εφάπαξ με την είσοδο στην αναισθησία.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ

Απαιτείται **προφύλαξη** στις παρακάτω περιπτώσεις:

- **Καισαρική εν θερμώ (μετά την περίδεση του λώρου)**
- **Υστερεκτομή**
- **Προκλητή αποβολή β' τριμήνου**
- **Απόξεση μήτρας**

⇓

Με την είσοδο στην αναισθησία
Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς
 Κεφουροξίμη 1.5 g iv bolus, **εφάπαξ**
 +

Μετρονιδαζόλη (1g iv, **εφάπαξ**, ½ ώρα έγχυση)
 ή

Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη (3g iv bolus, εφάπαξ)

Σε περίπτωση αλλεργίας στις β-λακτάμες μπορεί να χορηγηθεί Αζτρεονάμη (2g iv bolus) ή Σιπροφλοξασίνη (600mg, ½ ώρα έγχυση, προ της εισόδου στην αναισθησία).

S.O.S.

*Επί συμβατού ιστορικού προηγηθείσας **χλαμυδιακής** λοίμωξης προσθήκη **Δοξυκυκλίνης** 100mg po, 1 ώρα πριν και ανά 12ωρο για 3 ημέρες.

Ω.Ρ.Λ.

- Σε επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου που θεωρούνται μολυσμένες ή δυνητικά μολυσμένες συστήνεται χημειοπροφύλαξη.
- Σε καθαρές επεμβάσεις στο αυτί: Δε συστήνεται.
- Σε καθαρές επεμβάσεις ρινός ή ιγμορείων: Δε συστήνεται.
- Σε καθαρές επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου: Δε συστήνεται.

Σε επεμβάσεις που θεωρούνται **μολυσμένες ή δυνητικά μολυσμένες** συνιστώνται τα ακόλουθα*:

⇓

- **Επεμβάσεις στη περιοχή του στοματοφάρυγγα, στην περιοχή του αυτιού ή των ιγμορείων:**
Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς με την είσοδο στην αναισθησία Κεφουριξίμη 1.5 g iv, **εφάπαξ** **

- **Επεμβάσεις με συμμετοχή ή επέκταση σε μήνιγγες:**

Ίδια αντιμετώπιση όπως οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις δηλαδή: **Βανκομυκίνη 1 g IV** (έγχυση 1 ώρα)

*Σημειώνεται ότι δε συστήνεται προφύλαξη σε αμυγδαλεκτομή.

** Επί αλλεργίας: Νεότερη κινολόνη όπως Μοξιφλοξασίνη 400 mg iv εφάπαξ (1/2 ώρα έγχυση), με την είσοδο στην αναισθησία.

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ

Ενδείξεις χημειοπροφύλαξης:

- **Διορθική βιοψία προστάτη**
- **Λιθοτριψία**
- **Διουρηθρική ή διακυστική προστατεκτομή**
- **Διουρηθρική τοποθέτηση rig-tail**

Λαμβάνεται **καλλιέργεια ούρων τουλάχιστον 5 ημέρες προ** των χειρισμών.

ΘΕΤΙΚΗ

ΑΡΝΗΤΙΚΗ

Θεραπεία με βάση το αντιβιογράμμα επί 2 ημέρες

Συνέχεια θεραπείας επί 5-7 ημέρες μετεγχειρητικά

ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς* μία δόση:
 Κεφουροξίμη 1.5g iv bolus

Σχόλια: 1. Επί **κυστεοσκοπήσεως** εμπειρική χορήγηση μιας εφάπαξ δόσεως αμινογλυκοσίδης im, 1 ώρα προ του χειρισμού. 2. **Επί διορθικών βιοψιών προστάτη**, 1 ώρα πριν όπως και 12 και 24 ώρες μετά, χορηγείται σιπροφλοξασίνη 750 mg po.

ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

1. Αγγειοχειρουργική επέμβαση με τομή στη μηροβουβωνική περιοχή χωρίς συνθετικό μόσχευμα. Πιπερακιλλίνη / Ταζομπακτάμη 4.5 g iv bolus
Μία δόση εφάπαξ

2. Συνθετικό μόσχευμα και τομή στη μηροβουβωνική περιοχή
Βανκομυκίνη 1g (1 ώρα έγχυση) + Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη 4.5 g iv bolus. Μία δόση εφάπαξ

3. Συνθετικό μόσχευμα στην κοιλιακή αορτή
Βανκομυκίνη 1g (1 ώρα έγχυση) + Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη 4.5g
iv bolus

Δύο δόσεις συνολικά: μετά 12 ώρες η Βανκομυκίνη και μετά 6 ώρες η Πιπερακιλλίνη / Ταζομπακτάμη από την πρώτη δόση.

Δεν χρειάζεται προφύλαξη σε επεμβάσεις που αφορούν τις καρωτίδες και σε σαφηνεκτομή.

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Ενδείξεις χημειοπροφύλαξης:

- ο Κρανιοτομή
- ο Παροχέτευση (shunt) Ε.Ν.Υ.

⇓

Βανκομυκίνη 1gr: έγχυση 1 ώρα πριν την είσοδο στην αναισθησία (η έγχυση να έχει τελειώσει με την είσοδο στην αναισθησία).

Η Βανκομυκίνη θα χορηγηθεί συνολικά για 2 δόσεις (1gr κάθε 12 ώρες).

Κατάταξη των χειρουργικών επεμβάσεων

1. **Καθαρές (clean):** Είναι οι επεμβάσεις, στις οποίες δεν διανοίγεται ο γαστρεντερικός σωλήνας και το βρογχικό δέντρο, π.χ. μαστεκτομή, θυρεοειδεκτομή, απλή βουβωνοκήλη.
2. **Δυνητικά μολυσμένες (clean – contaminated):** Είναι οι επεμβάσεις στις οποίες ανοίγεται «εν ψυχρώ» ο γαστρεντερικός σωλήνας το βρογχικό δέντρο χωρίς να προκληθεί σημαντική διασπορά μικροοργανισμών (π.χ. χολοκυστεκτομή, γαστρεκτομή, κολεκτομή, υστερεκτομή, σκωληκοειδεκτομή, καισαρική εν θερμώ).
3. **Μολυσμένη (contaminated):** Είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις κατά τις οποίες διαπιστώνεται οξεία φλεγμονή, χωρίς συλλογή πύου ή οι επεμβάσεις κοίλων σπλάχνων κατά τις οποίες συμβαίνει σημαντική διασπορά μικροβίων από τη φυσιολογική χλωρίδα στους ιστούς. Περιλαμβάνονται και τα πρόσφατα τραύματα (<4 ώρες).
4. **Ρυπαρές (dirty):** Είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες διαπιστώνεται η ύπαρξη πύου ή ανευρίσκεται διάτρηση κοίλου σπλάχνου. Περιλαμβάνονται και τα παραμελημένα τραύματα (>4 ώρες).

SOS:

Προ της ημέρας του χειρουργείου σε προγραμματισμένη τοποθέτηση **προθέσεων ή άλλων ξένων σωμάτων**.

* Διενέργεια καλλιέργειας ούρων τουλάχιστον **3 ημέρες προ** του χειρουργείου, ώστε να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία.

Αντιμικροβιακή προφύλαξη δεν απαιτείται σε καθαρές χειρουργικές επεμβάσεις π.χ. μαστεκτομή, θυρεοειδεκτομή, απλή βουβωνοκήλη εκτός αν τοποθετούνται ξένα σώματα.

Συστάσεις για χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική		
Καθαρή Χειρουργική Επέμβαση	Δυνητικά Μολυσμένη Χειρουργική Επέμβαση	Μολυσμένη Χειρουργική Επέμβαση
Βαλβιδική, αγγειακή, ορθοπαιδική πρόσθεση	Επέμβαση στομάχου με υποχλωριδρία (καρκίνος, έλκος)	Επέμβαση ουροποιητικού ή χοληφόρων λοίμωξη
Λοίμωξη σε άλλη περιοχή πριν την επέμβαση	Επέμβαση στους πνεύμονες;	
Υγιής φορέας παθογόνων μικροβίων	Χειρουργική ορθού – παχέος εντέρου	
Γνωστή ή ύποπτη φυματίωση Νευροχειρουργική	Ισχαιμία (ακρωτηριασμός λόγω ισχαιμίας, μόσχευμα σε ανοιχτό τραύμα)	
Ανοσοκαταστολή	Χειρουργική ουροποιητικού με απόφραξη	
Κορτικοστεροειδή	Ω.Ρ.Λ. Εγχείρηση καρκίνου	
Ηλικία >85		
Μη ρυθμιζόμενος διαβήτης		

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ Γ. Ν. Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ»

ΕΝΤΥΠΟ 1. (για τους ιατρούς)

Προφυλακτική χημειοπροφύλαξη σε ασθενή που πρόκειται να χειρουργηθεί.

Όνομα ασθενούς:

Ηλ.:

Κλινική:

Ημερ. Εισόδου

Ημερ. Χειρουργείου:

Είδος χειρουργείου:

Επείγον:

Προγραμματισμένο:

Τοποθέτηση ξένου σώματος ή πλέγματος: ναι όχι

Αντιβίωση πριν το χειρουργείο, ποια αντιβιοτικά και για πόσες ημέρες τα λαμβάνει;

Ενδείξεις Σήψης

Ενδείξεις βαριάς σήψης

Σηπτικό σόκ

Αποτελέσματα καλλιιεργειών:

Ενδείξεις λοίμωξης:

Διενέργεια καλλιέργειας ούρων τουλάχιστον **3 ημέρες προ** του χειρουργείου

ΕΝΤΥΠΟ 2. (για την προϊσταμένη της κλινικής)

Ημερ. Εισόδου:

Ημερ. Χειρουργείου:

Επείγον

Προγραμματισμένο

Αντιβιοτικά λαμβάνει ο ασθενής πριν το χειρουργείο:

Διάγνωση:

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δ. Βώρος, Δ. Βουτσινάς, Σ. Στεργιόπουλος, Η χρήση των αντιβιοτικών στην χειρουργική Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικών Λοιμώξεων, Αθήνα 2003, Εκδ. Παρισιάνου

2. P. Bailly Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis
Journal of Hospital Infection, 2009: 49, 135-138

3. C. Martin Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. French Study Group on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, French Society of Anesthesia and Intensive Care.
Infect Control Hosp Epidemiol. 1994 Jul;15(7):463-71

4. Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΠ.Ε.Ν.Λ.)

Κατευθυντήριες Οδηγίες για διάγνωση και τη Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων

ΚΕ. ΕΛ. Π.ΝΟ. 2007, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

IBUS (International Breast Ultrasound Course)

2-4 Μαΐου 2011, ΑΘΗΝΑ

Π: info@prctravel.gr ΤΗΛ.210-7711673

Hellenic Society for Systemic Studies (HSSS)**7th. National & International Conference**

University of Piraeus and Panteio University

04 - 07 May, 2011

12ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΑΣΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ELITE, ΚΑΛΑΜΑΤΑ

06-08 ΜΑΪΟΥ 2011

Ο: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΑΣΤΟΛΟΓΙΑΣ

Π: Γραμματεία Συνεδρίου GOLDAIR CONGRESS ΤΗΛ: 210 3274570 E-MAIL: congress@goldair.gr Τηλ ή email: mtzenaki@goldair.gr

ΕΑΡΙΝΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

6-8 ΜΑΪΟΥ 2011, ΚΕΡΚΥΡΑ

Ο: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ THEMA TEAM

Π: ΤΗΛ. 210 61 07 213 e-mail: kmili@themateam

31ες Αθηναϊκές Ουρολογικές Ημέρες

6 - 8 Μαΐου 2011, Αθήνα

Ο: Α' και Β' Πανεπιστημιακές Ουρολογικές Κλινικές της Αθήνας

Π: Τηλ. 210-7414700, Fax: 210-7257532 Email : info@AthenianUrologyDays.gr, Website : www.athenianurologydays.gr Τηλ ή email: p.mitroyianni@erasmus.gr

Πολιτεότητα, Κουλτούρα και Ταυτότητα: Κοινωνία Ενσωμάτωσης υπό κρίση Πανεπιστήμιο Πατρών

6-8 Μαΐου 2011, Πάτρα

Ο: Π.Τ.Δ.Ε. Πανεπιστημίου Πατρών

Π: Τηλ: 00302610-969725/726 Email: spinkats@gmail.com, jspin@upatras.gr Staff Website:

http://www.elemedu.upatras.gr/index.php?section=589&itemid691=745&secondary=966 email: 3rdsemce@gmail.com

14ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

9 -13 05 2011

Ο: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Π: Τηλ: 2108101012

38ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο ΕΣΝΕ

10 -13 Μαΐου 2011, Χίος

Ο: Εθνικός Σύνδεσμος Νοσηλευτών Ελλάδος (ΕΣΝΕ)

Π: Το Συνέδριο θα μοριοδοτηθεί με International Continuous Nursing Education Credits (ICNEC's) από το ICN. Website ΕΣΝΕ: www.esne.gr Website συνεδρίου: www.esnecongress2011.gr, email: esne@esne.gr

6th MIRA International Congress "Robotic Surgery Marathon: Clinical Practice, Education and the Simulation Olympics"

Hilton Athens

11-13 Μαΐου 2011, Αθήνα

Ο: Minimal Invasive Robotic Association

Π: website: www.mirasurgery.org/events.php Local DMC AFEA SA TEL 2103668852-854 email: congress@afea.gr

8ο Φοιτητικό Συνέδριο Διοικητικής Επιστήμης και Τεχνολογίας με θέμα "Επιχειρηματικότητα, Εξωστρέφεια και Νέες Τεχνολογίες"

Συνεδριακός Χώρος ΕΕΔΕ

12 Μαΐου, Αθήνα

Ο: Τμήμα Διοικητικής Επιστήμης και Τεχνολογίας του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών

Π: web-site: http://fsdet.dmst.aueb.gr/

e-mail fsdet@dmst.aueb.gr

ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ 16η ΧΡΟΝΙΑ "ΑΠΟ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΟΡΘΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ" ΙΔΡΥΜΑ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ

Αθήνα

11-14 ΜΑΪΟΥ

Ο: ΕΚΟΜΕΝ

Π: www.congressworld.gr 210-7210052 info@congressworld.gr

9η Επιστημονική Συνάντηση Πρωτογενής και Δευτερογενής Πρόληψη του Γυναικολογικού Καρκίνου

13-15/05/2011

τηλ: 210 60 74 200

fax 210 60 74 222

md@mdcongress.gr / www.mdcongress.gr

Κύση και Καρδιά II

14 Μαΐου 2011, Αθήνα

Ο: Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικής Καρδιολογίας

Π: www.belife.gr info@gkad.gr 6945 597848, 2731026731

19ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

12-15 Μαΐος 2011, Thraki Palace

Αλεξανδρούπολη

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr , www.era.gr

16ο Διεθνές Συνέδριο Ε.Ψ.Ψ.Ε.Π. "Νευροψυχιατρικές, Ψυχολογικές και Κοινωνικές Εξελίξεις και Προκλήσεις"

Ξενοδοχείο Χίλτον Αθήνα

17 - 20 Μαΐου 2011

Ο: Εταιρεία Ψυχολογικής Ψυχιατρικής Ενηλίκου & Παιδιού (ΕΨΨΕΠ)

Π: Τηλ: 210 6842 663 Φαξ: 210 6842 079 Email: congress@appac.gr www.appac.gr email: appac_psy@yahoo.gr

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρχιτεκτόνων

17-20 Μαΐου 2011

4ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ & ΠΡΩΚΤΟΥ

MAKEDONIA PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

19-22 ΜΑΙΟΥ 2011

Ο: Γ. ΜΠΑΣΔΑΝΗΣ

Π: GLOBAL EVENTS ΤΗΛ: 2310 247743, FAX: 2310 247746 E-mail: info@globalevents.gr www.globalevents.gr

τηλ: 2310 313631

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΙΟΥΝΙΟΣ 2011**5ο Διεθνές Συνέδριο Ασφαλικών Μειγμάτων και Οδοστρωμάτων**

1-3 Ιουνίου 2011, Θεσσαλονίκη

Π: Τηλ: 2310 995826-811 fax: 2310 995789

email: 5iconfbmp@civil.auth.gr, http://iconfbmp.civil.auth.gr

3ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ GRECOTEL OLYMPIA RIVIERA

ΚΑΣΤΡΟ ΚΥΛΛΗΝΗΣ ΗΛΕΙΑΣ, 02 - 05/06/2011

Ο: ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

Π: ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ - E-VIP events & congresses, ΤΘ. 2816 ΑΣΤΡΟΣ ΤΚ 22001 ΤΗΛ.: 2755022201

ΦΑΞ: 2755023993 mail Q e-vip@otenet.gr / site: www.e-vip.com.gr Τηλ ή email: 6958545111 {cnestora@e-vip.com.gr}

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΜΑΣΤΟΛΟΓΙΑΣ: 3ος ΚΥΚΛΟΣ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ

3-4 Ιούνιος 2011

Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr , www.era.gr

2nd Summer School of the European Society for Pediatric Dermatology (ESPD)

Εν πλω στο Αιγαίο, 3 - 6 Ιουνίου 2011

Ο: The European Society for Pediatric Dermatology (ESPD) & Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικής Δερματολογίας

Π: Τηλ. 210-7414700, Fax: 210-7257532 Email : info@espdsummerschool2011.org, Website:

www.espdsummerschool2011.org

GreenSys 2011

5-10 Ιούνιος 2011, Χαλκιδική

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr , www.era.gr

6th LEUKOCYTE SIGNAL TRANSDUCTION WORKSHOP

5-10 Ιούνιος 2011, Χανιά

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr , www.era.gr

11th International Elmi Meeting on Advanced Light Microscopy

7-10 June 2011, Αλεξανδρούπολη

Thraki palace

Π: ΤΗΛ: 2310272275/2310252330

FAX: 2310272276/2310277964

EMAIL website

37ο Συμπόσιο Σπονδυλικής Στήλης "Ν. Γιαννέστρας - Π. Σμυρνής"

Αμφιθέατρο ΟΤΕ Academy, Μαρούσι- Αθήνα

9-10 Ιουνίου 2011

Ο: Τμήμα Παθήσεων Σπονδυλικής Στήλης της ΕΕΧΟΤ

Π: Τηλ: 210 3244932 Website: www.ctmi.gr/spine2011 Email: spine2011@ctmi.gr

3η Αμφικτιονία Εταιρειών και Συλλόγων Ιστορίας Ιατρικής & Ηθικής Δεοντολογίας

10 - 13 Ιουνίου 2011, ΚΩΣ

Π: τηλ: 210-7499300, fax: 210-7713795, e-mail, website

Ημέρες Επεμβατικής Πνευμονολογίας & Θωρακικής Ενδοσκόπησης

8-11 ΙΟΥΝΙΟΥ 2011

Α Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο 'ΣΩΤΗΡΙΑ'

Ο: Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο 'Η ΣΩΤΗΡΙΑ'

Π: τηλ: 210-4122250 fax: 210-4122253, e-mail: info@icb.gr, www.icb.gr

9th INTERNATIONAL CONFERENCE ON PATHWAYS, NETWORKS AND SYSTEMS MEDICINE

10-15 Ιούνιος 2011, Χανιά

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr, www.era.gr

8th INTERNATIONAL CONFERENCE ON INNATE IMMUNITY

15-20 Ιούνιος 2011, Χανιά

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr, www.era.gr

2ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ & ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ (ΕΛΙΕΚ)

17-18 Ιούνιος 2011, Αθήνα

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr, www.era.gr

1ο Διεθνές Συνέδριο για τη Διαχείριση των Προσβάσεων

14-17 Ιουνίου 2011, Αθήνα

Ο: ΤΕΕ

Π: 210-3301.045/089 email: psdatm@tee.gr, www.accessmanagement2011.gr, www.psdatm.gr

IAPD 2011 - 23rd Congress of the International Association of Paediatric Dentistry

15-18 June 2011, Athens

Π: Τηλ: 210 68 89 130,

Fax: 210 68 44 777

Email: lapd2011@candc-group.com

9ο Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου

16 Ιουνίου 2011

17-18 Ιουνίου 2011 Hilton Αθήνα

Ο: Γυναικολογικό Ινστιτούτο Αθηνών

Π: 2106074200, md@mdcongress.gr, http://athensefc2011.mdcongress.gr/index_51.asp?

Επετειακή Εκδήλωση 100 Χρόνων της Οδοντιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

18-19 Ιουνίου 2011, Αθήνα

Π: Τηλ: 210 6889130,

Fax: 210 6844777

E-mail: 100yearsdentalschool@candc-group.com

3ο Διεθνές Συνέδριο για τη «Διαχείριση, Μηχανική, Σχεδιασμό και Οικονομική του Περιβάλλοντος»

Skiathos Palace, Σκιάθος

19-24 Ιουνίου 2011

Ο: Τμήμα Μηχανικών Χωροταξίας, Πολεοδομίας και Περιφερειακής Ανάπτυξης του Π.Θ., Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών του Α.Π.Θ., Τομέας Β.Δ.Ε.Ε. της Σχολής Μηχανολόγων Μηχανικών του Ε.Μ.Π. και SECOTOX

Π: τηλ: +30 24210 74282, email: stasakel@uth.gr, ιστοσελίδα συνεδρίου: www.cemepe3.prd.uth.gr

5th INTERNATIONAL COMPLEMENT THERAPEUTICS CONFERENCE

22-27 Ιούνιος 2011, Ρόδος

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr, www.era.gr

1η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ: "ΑΙΧΜΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ"

25 Ιούνιος 2011

Αθήνα

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr, www.era.gr

3ο Θερινό Σχολείο Γηριατρικής, με θέμα: «Η πρόληψη και η αντιμετώπιση των παθήσεων της Τρίτης Ηλικίας»

23 - 26 Ιουνίου 2011

Σκαφιδιά Ηλείας

Ο: Γηριατρική & Γεροντολογική Εταιρεία Νοτιοδυτικής Ελλάδος

Π: τηλ: 2610 450237, fax: 2610 462318 e-mail: patra@congressworld.gr, www.congressworld.gr

25th Hellenic Neurosurgical Congress

23-25 June 2011

Αθήνα

Π: ΤΗΛ: 2310272275/2310252330

FAX: 2310272276/2310277964

EMAIL website

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας (6th Pan-Hellenic Congress on Epilepsy)

24-26 Ιουνίου, Θεσσαλονίκη

Π: ΤΗΛ: 210 6889130,

Fax: 210 6844777

4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

AKS Porto Heli, Πόρτο Χέλι

30 Ιουνίου - 2 Ιουλίου 2011

Ο: Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

Π: THEMA TEAM T. 2106107213 S. themateam.gr Τηλ ή email: info@themateam.gr

3rd INTERNATIONAL SUMMIT ON HURRICANES AND CLIMATE CHANGE

27 Ιούνιος -2 Ιούλιος 2011, Ρόδος

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr , www.era.gr

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΙΟΥΛΙΟΣ 2011

4th International Conference on Experiments/Process/System Modeling/Simulation/Optimization

Athens, 6-9 July, 2011

τηλ: 261 096 9571

Fax: 30 261 099 6343

e-mail: info2011@epsmsso.gr

http://www.epsmsso.gr

14ο Ελληνο-Γερμανικό Ουρολογικό Συμπόσιο

Ξενοδοχείο Athens Hilton, Αθήνα

6-10 Ιουλίου 2011

Ο: Ελληνο-Γερμανικός Ουρολογικός Σύνδεσμος

Π: First Conferences & Events Μιχαλακοπούλου Τηλ.:210 7787016

Fax: 210 7787566 Email: firstce@hol.gr Website: www.firstconferences.gr



V. ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Βασίλειος Αναργύρου Πατσουράκος (1924-1980)

Γεννήθηκε στον Πειραιά το 1924. Ο πατέρας του Ανάργυρος Πατσουράκος (Ιατρός – Φαρμακοποιός) ήταν από τους πρώτους ιατρούς που στελέχωσαν το Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά υπό τον καθηγητή Αφεντούλη.

Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή Αθηνών και μετά την εκπλήρωση των στρατιωτικών του υποχρεώσεων, εργάστηκε ως βοηθός στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Πανεπιστημίου Αθηνών (1955-1960) κοντά στον Καθηγητή Δ. Ελευθερίου, απ'όπου και έλαβε την ειδικότητα του Παθολογοανατόμου το 1957.

Κατά τα έτη 1957 και 1958 μετεκπαιδεύτηκε στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Πανεπιστημίου της Βιέννης υπό τον Καθηγητή Dr. H. Chiari.

Το 1960 φοίτησε στο Ινστιτούτο Ραδιοπαθολογίας του Νοσοκομείου Karolinska στην Στοκχόλμη υπό τον Καθηγητή L. Santersson, όπου και άρχισε την επιστημονική του έρευνα πάνω στο σπάνιο ειδικού τύπου πρωτογενές ωθηκικό καρκίνωμα αποκαλούμενο «μεσонеφρογενικός καρκίνος Teilum».

Όταν επέστρεψε στον Πειραιά το 1961, άρχισε την οργάνωση του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου στο Τζάνειο Νοσοκομείο, όπου και προσελήφθη ως Διευθυντής το 1962, θέση που κατείχε μέχρι τον θάνατό του το 1980.

Παράλληλα, κατά τα έτη 1961-1966 κατείχε την θέση του βοηθού Εργαστηρίου Ραδιοϊσοτόπων της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό τον Καθηγητή Β. Μαλάμο, επιβλέπων το ερευνητικό τμήμα Παθολογικής Ανατομικής της ως άνω Κλινικής. Ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τον πρωτοποριακό τομέα για την εποχή του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και για τον λόγο αυτό το 1966 μετεκπαιδεύτηκε στο αντίστοιχο τμήμα της Πανεπιστημιακής Κλινικής της Βιέννης, υπό τον Καθηγητή K. Fellingner, όπως επίσης και στο Ινστιτούτο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας του ίδιου Πανεπιστημίου, υπό τον Καθηγητή L. Stockinger.

Το 1969 η διδακτορική του διατριβή με τίτλο «Παρατήρηση δια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου των εγκλειστών των ερυθροβλαστών επί μεσογειακής αναιμίας» κρίθηκε παμψηφεί Άριστα από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες και εργασίες του, είτε ατομικές είτε σε συνεργασία με συναδέλφους του άλλων ειδικοτήτων.

Ήταν παντρεμένος με την Κλειώ Σεφερλή και απέκτησαν δύο τέκνα τον Ανάργυρο (Οδοντίατρος – Προσθετολόγος) και την Αικατερίνη (Οικονομολόγος)..

