


vildagliptin/metformin
ZOMARIST[®]


vildagliptin
JALRA[®]



GRI1511406268

flying colours

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Novartis Europharm Limited
Τοπικός αντιπρόσωπος: Novartis (Hellas) A.E.B.E., 12ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας, 144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ: 210 2811712

Γραφεία Θεσσαλονίκης: 12ο χλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών,
Κτίριο Βρανά - 2ος όροφος, 57001 Θέρμη, Τηλ: 2310 421023 - 24

Φαρμακοεπαγρύπνηση: 210 2828812

www.novartis.gr

www.winmedica.gr

Για περαιτέρω επιστημονικές πληροφορίες
απευθυνθείτε στο ιατρικό τμήμα της WinMedica

 **WinMedica**
Serving Health for Life

Επιστημονική Ενημέρωση: WinMedica A.E.
Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35 Τ.Κ. 15238, Χαλάνδρι.
Τηλ. 210 7488821, 210 7488860 • Fax: 210 7488827

Γραφεία Θεσσαλονίκης: Εθν. Αντιστάσεως 74 & Αίαντος, Τ.Κ. 55133
Τηλ. 2310488658 • Fax: 2310 488659



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ματίνα Παγώνη

Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.
Αθήνα

Αντιπρόεδροι

Χαράλαμπος Γώγος

Καθηγητής Παθολογίας
Πάτρα

Απόστολος Χατζητόλιος

Καθηγητής Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

Γενικός Γραμματέας

Ιωάννης Κυριαζής

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Αθήνα

Ειδικός Γραμματέας

Στυλιανός Καραταπάνης

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Ρόδος

Ταμίας

Ιωάννης Χατζηγεωργίου

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Σύρος

Μέλη

Αχιλλέας Γκίκας

Καθηγητής Παθολογίας
Ηράκλειο, Κρήτη

Σοφία Ζαφειράτου

Παθολόγος
Κεφαλλονιά

Στέφανος Μυλωνάς

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Τρίκαλα

Δημήτριος Παπάζογλου

Καθηγητής Παθολογίας
Αλεξανδρούπολη

Χρήστος Σαββόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2019

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό χρόνο κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού HJM στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης και των 4 τευχών, συνολικά, περίπου στα 80 Ευρώ.

Ως γνωστόν, το Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» βασίζεται οικονομικά, αποκλειστικά, στις χορηγίες και τις δωρεές των φίλων του και δεν λαμβάνει κρατική χορηγία. Προκειμένου το περιοδικό HJM να συνεχίσει την απρόσκοπτη έκδοσή του θα ήταν σημαντική και η δική σας οικονομική συμβολή.

Το ετήσιο κόστος Συνδρομής του περιοδικού (4 τεύχη) ανέρχεται στα 80 ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες, στα 40 ευρώ για Ιατρούς, στα 30 ευρώ για Φοιτητές Ιατρικής, και για το εξωτερικό σε 100 ευρώ.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ετήσιες Συνδρομές του Τριμηνιαίου Ιατρικού Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» παρακαλούμε επικοινωνήστε τηλεφωνικώς: Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Κινητό Τηλ.: 6944 304490 ή μέσω email: medicine@vegacom.gr

Με εκτίμηση,
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

ΗΗΜ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ • HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

Ανακοίνωση

Tο Ιατρικό Περιοδικό «Ελληνικό Ιατρική Επιθεώρηση» -«**Hellenic Journal of Medicine**» με τις αποφάσεις του Υπουργού Υγείας και του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας - ΚΕ.Σ.Υ Αριθμός Πρωτ. ΔΥ2α/Γ.Π. 36548 τής 14/4/2003 οι οποίες δημοσιεύθηκαν στο Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως -**Φ.Ε.Κ. 546: 07-05-2003** όπως επισήμως επικαιροποιήθηκαν την 4η Ιουλίου 2018 συμπεριλαμβάνεται στα Κορυφαία Ιατρικά Περιοδικά με Εθνική Αναγνώριση, στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των Ιατρών αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσεως του κλάδου Ιατρών του Εθνικού Συστήματος Υγείας - Ε.Σ.Υ.



Συνέδριο Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Θέματα Παθολογίας

Υπέρταση, Λιπίδια,
Σακχαρώδης Διαβήτης,
Χρόνια Αποφρακτική
Πνευμονοπάθεια

22-23

Νοεμβρίου 2019
Ξενοδοχείο Grand Serai
Ιωάννινα

Θα χορηγηθούν Μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME Credits)

HJM

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ • HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ ΤΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΩΝ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ

"ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ -
HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE -
HJM"

ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΠΑΡΑΛΗΠΤΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

ΜΟΛΙΣ ΤΟ ΠΑΡΑΛΑΒΟΥΝ, ΝΑ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΟΥΝ
ΣΤΟ **EMAIL: MEDICINE@VEGACOM.GR**
ΤΗΝ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΤΟΥΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ
ΟΤΙ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΣΟΥΝ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ
ΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ.



ΟΡΓΑΝΩΣΗ:
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ
ΕΝΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ
ΕΛΛΑΔΟΣ
(Ε.Ε.Π.Ε.)

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

12-15 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019
Ξενοδοχείο ΚΑΙΜΑΚ INN
Άγιος Αθανάσιος Πέλλας

Χορηγούνται Μόρια Σ.Ι.Ε.

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ - Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας, Αριθμός Πρωτοκόλλου ΔΥ2α / Γ.Π. 36548, Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως - Φ.Ε.Κ. 546 : 07/05/2003

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Fax: 210 8986265

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr

Εκδίδεται από την Εταιρεία:

“VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε.”

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Έδρα Εταιρείας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, Αιζωνή, 166 74

Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas

President and CEO at “VEGA E.C.M. LTD”

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr

45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, + 30 210 8037966, Fax: + 30 210 8986265

Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής

Ματίνα Παγώνη

Διευθύντρια Γ΄ Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ. Γεννηματάς

Διευθυντής Συντάξεως

Χρήστος Σαββόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Α΄ Προπαιδευτική Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Βοηθός Συντάξεως

Ελένη Καρλάφτη

Παθολόγος, Διδάκτωρ Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Μέλος Διοικητικού Συμβουλίου Νέων Παθολόγων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας

Editor In Chief

Matina Pagoni

Director of Internal Medicine Clinic, Hospital G. Gennimatas, Athens

Managing Editor

Christos Savopoulos

Professor of Internal Medicine, Aristotle University Of Thessaloniki, 1st Propeudeutic Internal Medicine Clinic, AXEPA University Hospital of Thessaloniki.

Assistant Editor

Eleni Karlafti

Internal Medicine Doctor, PhD Aristotle University Of Thessaloniki, AXEPA University Hospital of Thessaloniki, Subcommittee Member of Young Internists of European Federation of Internal Medicine.

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού Ανθή Παν. Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: adamopoulou@vegacom.gr Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966 **Βιβλιογραφική Ενημέρωση Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου** Αλέξανδρος Σαραντόπουλος (Παθολόγος-Ανοσολόγος Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων** Αποστολοπούλου Μάρθα (Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Θεμάτων Ειδικότητας** Αλ. Μουρουζλάκης (Ειδ. Παθολογίας, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων** Κωτούλας Σόλων (Ελεύθ. Επαγγελματίας, Τρίκαλα) **Επιμέλεια Θεμάτων Συναφών Ειδικοτήτων** Κανέλλος Ηλίας (Ειδ. Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € - 1Eurocent **ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: Ιατροί 40€, Φοιτητές Ιατρικής 30€ Ιδρύματα - Εταιρείες 80€, Συνδρομές εξωτερικού 100€**

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: et.pathologias@hotmail.com. Παλαιότερα τεύχη του περιοδικού “H J M” καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας “VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.”: www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού Η J M με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.
©2019 Hellenic Journal of Medicine. All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.

ΣΤ' ΑΝΑΠΛΙ, Η ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΕΙ ΤΗ ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΑΝΤΑ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ



Η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.), πραγματοποίησε Επιστημονική διημερίδα με τίτλο «Στ' Ανάπλι, Η Παθολογία Επικαιροποιεί τη Γνώση και συναντά την Ιστορία «Εξελίξεις στην Παθολογία», στο Ναύπλιο μεταξύ 6-7 Σεπτεμβρίου 2019, στον πολυχώρο «Φουγάρο», με την συμμετοχή των Ιατρικών Συλλόγων, Αργολίδας, Κορινθίας, Πατρών, Κέρκυρας, Ζακύνθου, Ηρακλείου.

Η εκδήλωση στέφθηκε με επιτυχία αφού ο αριθμός των συμμετεχόντων ανήλθε στους 160, ενώ στην Τελετή Έναρξης του Συνεδρίου, Τιμητική Πλακέτα απένειμε ο Πρόεδρος του Ιατρικού Συλλόγου Αργολίδας, κ. Κωνσταντίνος Κατσαρός, στην Πρόεδρο της Ε.Π.Ε., κα Ματίνα Παγώνη.



ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αλφαβητικώς



Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γαρύφαλλος Αλέξανδρος - Αναστάσιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,
Ηράκλειο Κρήτης

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,
Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ελισάφ Σ. Μωυσής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αθήνα

Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology ,
Diabetology Nephrology , Vascular Disease and Clinical Chemistry,
University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Μαλτέζος Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief , Metabolism, Clinical and
Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School,
Cambridge, U.S.A.

Μηλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

Bakris George

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH
Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago
Medicine, Chicago, U.S.A.

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Λάρισα

Spyridopoulos Ioakim

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology,
Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle,
United Kingdom

Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University
Hospital Basel, Switzerland

Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
INTERNAL MEDICINE SOCIETY OF GREECE

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη
Τηλ: 2316012754 – Fax: 2316012754
Α.Φ.Μ.: 998209271 – Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
Email: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr



18ο ΠΑΝΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Διοργάνωση Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Εσωτερικής Παθολογίας - EFIM
Λισαβόνα 29 - 31 Αυγούστου 2019



Φωτογραφικό υλικό από την συμμετοχή της ΕΠΕ στη Γενική Συνέλευση (ΓΣ) στη Λισαβόνα με τους κ.κ. Χ. Σαββόπουλο & Α. Μουρουγλάκη στην αίθουσα που πραγματοποιήθηκε η ΓΣ της EFIM.

Το 18ο πανευρωπαϊκό συνέδριο της Εσωτερικής Παθολογίας, οργανωμένο από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Εσωτερικής Παθολογίας (EFIM), πραγματοποιήθηκε στη Λισαβόνα της Πορτογαλίας μεταξύ 29 και 31 Αυγούστου το 2019. Η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ) εκπροσωπήθηκε στο συνέδριο, τη Μεγάλη Συνέλευση (Great Assembly) και τη συνέλευση των Νέων Παθολόγων Ευρώπης (Young Internists of Europe) από τον Καθηγητή Παθολογίας, κ. **Χρήστο Σαββόπουλο** και τον Έλληνα Εκπρόσωπο των Νέων Παθολόγων Ευρώπης, κ **Αλέξανδρο Μουρουγλάκη**.

Αναπτύχθηκαν οι θέσεις της ΕΠΕ αναφορικά με την αναγνώρισή της από το Υπουργείο Υγείας ως Εταιρεία κορμού για την Παθολογία, ενώ συμμετείχε από Ελληνικής πλευράς και στην ψηφοφορία για τη διοργάνωση του προσεχούς winter school που θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ψηφοφορίας στην Σουηδία (διεκδικήτρια ήταν και η Τουρκία). Αποφασίσθηκε ομόφωνα η διοργάνωση της EFIM day τον προσεχή Μάρτιο στην Κρακοβία της Πολωνίας, ενώ το επόμενο Συνέδριο θα γίνει τον Μάιο του 2021 στη Μάλαγα της Ισπανίας.



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη - Τηλ: 2313 303480
Fax: 2310994773 - Α.Φ.Μ.: 998209271 – Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
e-mail: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr

INTERNAL MEDICINE SOCIETY OF GREECE



ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Βιόπολης Τ.Κ 41110-ΛΑΡΙΣΑ - Τηλ: 2310 994770 Fax: 2310994773
e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr

HELLENIC PROFESSIONAL UNION OF INTERNISTS (H.P.U.I.)

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ματίνα Παγώνη Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Αντιπρόεδροι	Χαράλαμπος Γώγος Καθηγητής Παθολογίας, Πάτρα Απόστολος Χατζητόλιος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη
Γεν. Γραμματέας	Ιωάννης Κυριαζής Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Ειδ. Γραμματέας	Στυλιανός Καραταπάνης Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ρόδος
Ταμίας	Ιωάννης Χατζηγεωργίου Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Σύρος
Μέλη	Αχιλλέας Γκίκας Καθηγητής Παθολογίας, Ηράκλειο, Κρήτη Σοφία Ζαφειράτου Παθολόγος, Κεφαλλονιά Στέφανος Μυλωνάς Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Τρίκαλα Δημήτριος Παπάζογλου Καθηγητής Παθολογίας, Αλεξ/πολη Χρήστος Σαββόπουλος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ευάγγελος Τούλης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσ/νίκη
Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη
Γεν. Γραμματέας	Σόλων Κωτούλας Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα
Αναπλ. Γεν. Γραμματέας	Ανδρέας Πάγκαλης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Αθήνα
Ταμίας	Δημήτριος Βήτος Ελεύθερος Επαγ/τίας, Καρδίτσα
Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης	Ηλίας Τσέρκης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Ρόδος
Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων	Μάριος Πυρπασόπουλος Ελεύθ. Επαγ/ματίας Χαλκιδική
Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης	Αντώνιος Αντωνιάδης Ελεύθ. Επαγ/τίας Αθήνα
Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων	Παναγιώτης Χαλβατσιώτης Πανεπιστημιακός, Αθήνα

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Ε. | ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ Ομάδα Εργασίας Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας
ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ομάδα Εργασίας Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων Ειδικευομένων
ΣΚΟΥΤΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ομάδα Εργασίας Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το Κοινό
ΚΩΤΣΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Ομάδα Εργασίας Περιοδικού
ΚΟΥΡΤΟΓΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ομάδα Εργασίας Γηριατρικής
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ομάδα Εργασίας Αρτηριακής Υπέρτασης
ΜΠΑΚΑΤΣΕΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ Ομάδα Εργασίας Δυσλιπιδαιμιών
ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΣ Ομάδα Εργασίας Σακχαρώδη Διαβήτη
ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ Ομάδα Εργασίας Παχυσαρκίας – Καπνίσματος – Διαταραχών Ύπνου
ΞΑΝΘΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ Ομάδα Εργασίας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών Νόσων
ΨΩΜΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ Ομάδα Εργασίας Λοιμώξεων
ΜΠΟΥΡΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ (ΝΟΤΑ): Ομάδα Εργασίας Ανοσολογίας – Ρευματικών Νοσημάτων
ΣΙΝΑΚΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ: Ομάδα Εργασίας Νοσημάτων Ήπατος
ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ Ομάδα Εργασίας Αγγειολογίας – Υπερήχων
ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΘΑ Ομάδα Εργασίας Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΑΘΗΝΑ Ομάδα Εργασίας Στερεάς Ελλάδας
ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΣΠΑΡΤΗ Ομάδα Εργασίας Πελοποννήσου
ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ, ΚΡΗΤΗ Ομάδα Εργασίας Κρήτης
ΚΑΝΕΛΛΟΥ ΑΝΝΑ, ΤΗΝΟΣ Ομάδα Εργασίας Νοτίου Αιγαίου
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ Ομάδα Εργασίας Θράκης
ΦΩΤΙΑΔΗΣ ΣΠΥΡΟΣ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ Ομάδα Εργασίας Μακεδονίας
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΤΡΙΚΑΛΑ Ομάδα Εργασίας Θεσσαλίας
ΜΗΛΙΩΝΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ Ομάδα Εργασίας Ηπείρου
ΖΑΦΕΙΡΑΤΟΥ ΣΟΦΙΑ, ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑ Ομάδα Εργασίας Νήσων Ιονίου
ΒΟΥΤΣΑ ΑΓΓΕΛΙΚΗ, ΛΗΜΝΟΣ Ομάδα Εργασίας Νήσων Βορείου Αιγαίου

Α' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Ανδρέας Πάγκαλης
ΜΕΛΗ Σοφία Αραμπατζή
 Μπέτινα Κρουμπολής
 Δημήτριος Αλεγκάκης
 Σοφία Διαμαντίδου

Β' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Παν.Χαλβατσιώτης
ΜΕΛΗ Σταματίνα Παγώνη
 Ξενοφών Κροκίδης
 Ηρακλής Τσανεκίδης
 Μάρθα Αποστολοπούλου



**Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία
Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών
Getting Sponsors and Sponsorship
Sponsorship Reasearch
1 Resource in Finding a Sponsor**

**25
ΧΡΟΝΙΑ
Ο ΗΓΕΤΗΣ
~
FOR 25 YEARS
IS THE
LEADER**

**Mr. Dimitrios Gkrillas
Founder - Owner**



Γλυφάδα - Χαλάνδρι . Τηλ.: 210 8980461 - 210 8037966
Έδρα Εταιρίας : Ιουστινιανού 45 - 47 , Γλυφάδα , Αιξωνή , 166 74
www.vegacom.gr, email: info@vegacom.gr

Follow Us In Social Networks     

<p>Τ.123 ΙΟΥΛΙΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019</p>	142-143	Άρθρο Σύνταξης Ματίνα Παγώνη
	145-149	Άρθρα Ανασκόπησης Η εμφάνιση των rota και adeno virus τη διετία 2016-2017 σε Γενικό Νοσοκομείο Χρυσοδούλου Παναγιώτης
	150-156	Θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς: Ηπαρίνες και νεότερα αντιπηκτικά Τσακίρης Δημήτριος
	157-166	Διαχείριση ασθενούς που φέρει αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης Αντιγόνη Φουντούκη
	167-172	Παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού συστήματος: Βιβλιογραφική ανασκόπηση Αναστασία Γκούντα
	173-175	Παρουσίαση περιστατικού νυγμού ασθενούς από τον δηλητηριώδη σκώληκα Polychaetus Ραφαήλ Γιαννάς
	176-179	Επικύρωση του ερωτηματολογίου SURVEY OF AUTONOMIC SYMPTOMS στην Ελληνική γλώσσα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 Θεοδώρα Σέμεν
180	Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες	

N.123
JULY-SEPTEMBER
2019

142-143	Editorial Matina Pagoni	<p>CONTENTS</p>
145-149	Review Articles The emergence of rota and adeno Viruses in the years 2016-2017 at a General Providence Hospital Christodoulou Panagiotis	
150-156	"Thromboprophylaxis in hospitalized non-surgical patients: heparins and new direct oral anticoagulants" Tsakiris Dimitrios	
157-166	Management of diabetic patient with continuous glucose monitoring sensor Antigoni Fountouki	
167-172	Paraneoplastic neurological syndromes: a review Anastasia Gkounda	
173-175	Presentation of a case of a patient stung by the poisonous sea worm Polychaetus Rafail Giannas	
176-179	Validation of the SURVEY OF AUTONOMIC SYMPTOMS questionnaire in Greek language in subjects with type 2 diabetes mellitus Theodora Semen	
180	Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties	

Άρθρο Σύνταξης Editorial



Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Στο παρόν τεύχος δημοσιεύονται 2 πρωτότυπες μελέτες, 2 άρθρα ανασκόπησης, 1 Κλινική περίπτωση και 1 ερωτηματολόγιο επιμελημένο στην Ελληνική γλώσσα. Συγκεκριμένα, η μία πρωτότυπη εργασία αφορά τον επιπολασμό των rota και αδενοϊών την διετία 2016-2017 σε Γενικό Νοσοκομείο της περιφέρειας, όπου προκύπτει ότι οι συνθήκες υγιεινής κινούνται σε ικανοποιητικό επίπεδο, με βάση το χαμηλό ποσοστό επιπολασμού των εν λόγω ιών. Η δεύτερη πρωτότυπη εργασία αναφέρεται σε θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς με ηπαρίνες και νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα καθορίζει την ένδειξη και τη χρονική διάρκεια χορήγησής, ενώ συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των ηπαρινών με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα σε μη χειρουργικούς ασθενείς, καταλήγοντας ότι οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους εξακολουθούν να αποτελούν θεραπεία εκλογής για την προφυλακτική χρήση σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς.

Τα δε άρθρα ανασκόπησης αναφέρονται σε επίκαιρα θέματα της καθημερινής κλινικής πράξης, όπως η διαχείριση ασθενούς που φέρει αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης και η εκδήλωση παρανεοπλασματικού συνδρόμου του νευρικού συστήματος.

Η παρουσίαση κλινικής περίπτωσης αφορά νυγμό ασθενούς από τον δηλητηριώδη σκώληκα polychaatus, που αποτελεί έναν επικίνδυνο θαλάσσιο οργανισμό, με σκοπό την ενημέρωση των συναδέλφων που υπηρετούν σε Νοσοκομεία ή Κέντρα Υγείας παραθαλάσσιων περιοχών της Ελλάδας, για την καλύτερη αντιμετώπιση ανάλογων περιστατικών.

Τέλος, δημοσιεύεται το ερωτηματολόγιο SAS στην ελληνική γλώσσα, που αφορά τη νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος, σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και η εφαρμογή του σε Έλληνες διαβητικούς, που αποδεικνύει την εύκολη χρήση του για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων νευροπάθειας στους ασθενείς αυτούς.

Η ύλη του εν λόγω τεύχους συμπληρώνεται από αναφορά στο 18ο Πανερωπαϊκό Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας (ECIM), που πραγματοποιήθηκε στη Λισαβόνα της Πορτογαλίας στις 29-31 Αυγούστου 2019. Επίσης, γίνεται αναφορά για την επιτυχημένη Διημερίδα της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδας (ΕΠΕ) στο Ναύπλιο στις 6-8 Σεπτεμβρίου με τη σημειολογική συμμετοχή μεγάλου αριθμού Ιατρικών Συλλόγων ανά την Ελλάδα, που εκπροσωπήθηκαν από τους Προέδρους τους και λοιπά μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου. Κατ' αυτόν τον τρόπο, επιβεβαιώθηκε η θεματολογία και ο σκοπός της Διημερίδας «Στ' Ανάπλι η Παθολογία επικαιροποιεί τη γνώση και συναντά την Ιστορία».

Ανάλογη εκδήλωση σε συνεργία και με το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και τις Παθολογικές Πανεπιστημιακές Κλινικές, θα λάβει χώρα στις 22-23/11 στα Ιωάννινα και σας προσκαλώ να συμμετέχετε ενεργά και να παρακολουθήσετε την εν λόγω Διημερίδα, όπου μάλιστα θα έχετε την ευκαιρία να ενημερωθείτε σε Στρογγυλή τράπεζα της Επαγγελματικής Ένωσης Παθολόγων Ελλάδας (ΕΕΠΕ), για το πρόσφατα δημοσιευμένο ΦΕΚ που αφορά την ειδικότητα της Παθολογίας.

Με εκτίμηση
Για το Διοικητικό Συμβούλιο

Η Πρόεδρος
Δρ. Παγώνη Ματίνα

Πρόεδρος Δ.Σ. Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος
Συντονίστρια Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α «Γ.Γεννηματάς»
Πρόεδρος Ένωσης Ιατρών Νοσοκομείων Αθήνας Πειραιά - Ε.Ι.Ν.Α.Π.
Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Συμβουλίου Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου - Π.Ι.Σ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Memodrin®

Aniracetam

- ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: MEMODRIN®**
 - ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** σε δραστικά συστατικά: Ανιρακετάμη 750mg, 1500mg
 - ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** • Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο των 750mg (υποκίτρινα). (Μήκος: περ. 19,1mm, Πλάτος: περ. 9,1mm, Πάχος: περ. 7,5mm και Βάρος: περ. 888mg) • Κοκκία (υπόλευκα) για πόσιμο διάλυμα των 1500mg (Βάρος: περ. 5 g/φακελίσκο).
 - ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**
 - 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:** Πιθανώς αποτελεσματικό στη βελτίωση των συμπτωμάτων που αποδίδονται στην εγκεφαλική ατροφία των ηλικιωμένων και εκφράζονται με διανοητική έκπτωση και ανεπάρκεια των γνωστικών λειτουργιών.
 - 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνονται από το στόμα. Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 1500mg χορηγούμενη εφάπαξ ή σε δύο λήψεις (1 δισκίο 750mg το πρωί και 1 το απόγευμα ή 1 φακελίσκος των 1500mg το πρωί). Το περιεχόμενο των φακελίσκων χρησιμοποιείται μετά από ανάμιξη του σε μισό ποτήρι νερό. Η θεραπεία γίνεται για τουλάχιστον 2-4 μήνες και μπορεί να παραταθεί για μια ακόμη μεγαλύτερη χρονική περίοδο που εξαρτάται οπωσδήποτε από την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.
 - 4.3. Αντενδείξεις:** Το Memodrin αντενδείκνυται σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($Cl_{cr} < 10$ ml/min).
 - 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Στην περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα όπως ανησυχία, άγχος, νυχτερινή διέγερση ή αιπνία, συνιστάται η λήψη της δεύτερης δόσης τις πρώτες απογευματινές ώρες ή να ακολουθηθεί η εφάπαξ χορήγηση του φαρμάκου λαμβάνοντας έναν φακελίσκο των 1500mg το πρωί. Οι φακελίσκοι των 1500mg περιέχουν ασπαρτάμη. Η περιεκτικότητα ασπαρτάμης που μπορεί να λαμβάνεται ανά ημέρα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40mg/kg βάρους σώματος. Απαγορεύεται η λήψη των φακελίσκων 1500mg από ασθενείς που πάσχουν από φαινυλκετονουρία.
 - 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Από τις κλινικές μελέτες δεν προέκυψαν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το Memodrin σε συνδυασμό με τα πιο κοινά φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία στη γηριατρική. Η ανιρακετάμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού και θεραπειών με θυρομόνη.
 - 4.6. Κύηση και γαλουχία:** Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν τερατογόνο δράση του Memodrin. Συνιστάται όμως να ακολουθείται ο γενικός κανόνας, να μην χορηγούνται φάρμακα στις έγκυες ή στις θηλάζουσες μητέρες.
 - 4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Memodrin δεν έχει καμία επίδραση πάνω στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων από τον ασθενή.
 - 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Το Memodrin είναι καλά ανεκτό από όλους τους ασθενείς ακόμη και τους ηλικιωμένους. Έχουν αναφερθεί τυχαίες περιπτώσεις υπερβολικής αντίδρασης του ασθενούς στο φάρμακο (διέγερση, άγχος, ανησυχία, αιπνία). Τέτοιες ενέργειες υποχωρούν αμέσως εφόσον αλλάξει η συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου όπως αναφέρθηκε προηγούμενα. Σπάνια έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία, αίσθημα επιγαστρικού βάρους, υπνηλία, αδυναμία και ίλιγγοι.
 - 4.9. Υπερδοσολογία:** Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα από υπέρβαση της δοσολογίας με το Memodrin.
 - ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**
 - 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Το Memodrin είναι ένα πρωτότυπο φάρμακο, προϊόν της έρευνας Roche, που ενεργεί επί του ΚΝΣ εκλεκτικά στον τελεγκέφαλο. Πειραματικά δεδομένα απέδειξαν ότι το Memodrin διεγείρει το κεντρικό χολινεργικό σύστημα και αλληλεπιδρά με τον μεταβολισμό των νευρώνων, ιδιαίτερα με τον καταβολισμό των νευροπεπτιδίων. Το Memodrin δεν έχει άμεσες διεγερτικές ή ανασταλτικές ενέργειες επί του ΚΝΣ, δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα ούτε του αυτόνομου νευρικού συστήματος ούτε του καρδιαγγειακού συστήματος. Η κλινική έρευνα έδειξε σαφώς μια εξειδικευμένη θεραπευτική δράση του φαρμάκου για την αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών που εμφανίζουν αλλοιώσεις των ανωτέρω λειτουργιών του φλοιού. Συγκεκριμένα, περιγράφεται μια σημαντική βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών σε ηλικιωμένους ασθενείς με νοητική έκπτωση, και ιδιαίτερα βελτίωση της μνήμης, προσφάτου και παρελθούσης, της μάθησης, της προσοχής, της συγκέντρωσης, της λογικής και των αφαιρετικών λειτουργιών.
 - 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Στα πειραματόζωα η ανιρακετάμη απορροφάται ταχέως και εντελώς από το γαστρεντερικό και αποβάλλεται κατά 98% με τα ούρα αφού προηγούμενα μεταβολισθεί στο ήπαρ. Η ανώτατη πυκνότητα στο αίμα επέρχεται 5 έως 30 λεπτά μετά τη λήψη του φαρμάκου από το στόμα. Οι κύριοι μεταβολίτες (η 2-πυρρολιδιόνη, η 5-υδροξυ-2-πυρρολιδιόνη, το σουξινιμίδιο, το ανισοϊκό οξύ και η ανισουλ-GABA) εμφανίζουν μία φαρμακολογική δράση παρόμοια με το αναλόγιο φάρμακο και ανιχνεύονται στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη λήψη. Στον άνθρωπο η απορρόφηση μετά από χορήγηση από του στόματος είναι ταχεία και πλήρης. Η ταυτόχρονη χορήγηση του φαρμάκου με τροφή δεν επηρεάζει την ποσότητα απορρόφησης, αλλά αποκλειστικά και μόνο την ταχύτητα. Η απέκκριση του φαρμάκου κατά τις πρώτες 24 ώρες γίνεται κατά 80% από τα ούρα μετά από ένα ταχύ μεταβολισμό στο ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το ανισουλ-GABA.
 - 5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:** Η τοξικότητα της ανιρακετάμης είναι εξαιρετικά χαμηλή. Η LD_{50} στον ποντικό είναι μεγαλύτερη από 4000mg/kg per os, πάνω από 1300mg/kg ενδοπεριτοναϊκά και πάνω από 8000mg/kg υποδόρια. Μελέτες για χρόνια τοξικότητα που έγιναν σε αρουραίους για χρονικό διάστημα 18 μηνών, με δοσολογία 250mg/kg την ημέρα δεν έδειξαν καμία τοξική δράση. Μελέτες μεταλλαξιογένεσης που έγιναν με διάφορες δοκιμασίες δεν έδειξαν καμία μεταλλαξιογόνο δράση της ανιρακετάμης. Η ανιρακετάμη δεν έχει τερατογόνο δράση και δεν επηρεάζει την περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.
 - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**
 - 6.1. Κατάλογος των εκδόχων:** Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 750mg: Sodium Starch Glycolate, Hypromellose, Docusate Sodium, Magnesium Stearate, Talc, Titanium Dioxide CI 77891 E 171, Iron Oxide Yellow CI 77492 E 172. Φακελίσκος με κοκκία για πόσιμο διάλυμα των 1500mg: Sodium Starch Glycolate, Hypromellose, Docusate Sodium, Aspartame, Saccharin Sodium, Fructose, Banana Flavour, Mint Flavour, Grapefruit Flavour, Xylitol.
 - 6.2. Ασυμβατότητες:** Δεν υπάρχει καμία γνωστή μέχρι σήμερα.
 - 6.3. Διάρκεια ζωής:** 36 μήνες. Το Memodrin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.
 - 6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30 °C.
 - 6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:**
 - Κουτιά των 20 δισκίων σε 2 blisters των 10 δισκίων.
 - Κουτιά των 60 δισκίων σε 6 blisters των 10 δισκίων.
 - Κουτιά των 10 φακελίσκων.
 - Κουτιά των 30 φακελίσκων.
 - 6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:** Δεν είναι απαραίτητες.
 - 6.7. Κάτοχος αδειας κυκλοφορίας:** LAVIPHARM HELLAS A.E., Οδός Αγ. Μαρίας, 190 02 Παιανία, Αττικής, Τηλ.: 210 6691000, Fax: 210 6642310
Δικαιούχος Οίκος: KLOUTCHI INTERNATIONAL S.A.R.L., ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ
 - ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 750mg: 20748/10-10-94
Κοκκία για πόσιμο διάλυμα 1500mg: 1011/10-10-94
 - ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:** 10-10-94
 - ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Απρίλιος 2014
- Προσοχή: Τα φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται μακριά από παιδιά.
Τηλέφωνο "Κέντρου Δηλητηριάσεων": 210 7793777
- | | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| MEMODRIN F.C. TAB 750mg | BTx20: Λ.Τ. 9,41€, | BTx60: Λ.Τ. 24,71€ |
| MEMODRIN GRA.OR.SOL. 1500mg | BTx10: Λ.Τ. 9,41€, | BTx30: Λ.Τ. 24,80€ |

ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε:
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΓΡΥΠΙΝΗΣΗΣ 210 6691 166

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η εμφάνιση των *rota* και *adeno virus* τη διετία 2016-2017 σε Γενικό Νοσοκομείο



Χριστοδούλου
Παναγιώτης

Χριστοδούλου Παναγιώτης Ειδικευόμενος Ιατρικής Βιοπαθολογίας ΓΝΙ Χατζηκώστα, Γερασίμου Μαρίνα Ειδικευόμενη Ιατρικής Βιοπαθολογίας ΓΝΙ Χατζηκώστα, Βλάχου Γεωργία Ειδικευόμενη Παιδιατρική ΓΝΙ Χατζηκώστα, Ζώτος Νικόλαος Επιμελητής Α Βιοπαθολόγος ΓΝΙ Χατζηκώστα

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Χριστοδούλου Παναγιώτης

E-mail: Christodp17@gmail.com

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ροταϊοί έχουν κυκλικό σχήμα και ανήκουν στην κατηγορία των ιών διπλής έλικας RNA. Είναι το πιο σύνθετο αίτιο της γαστρεντερίτιδας στην παιδική ηλικία και η μετάδοσή τους γίνεται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού. Προκαλούν αλλαγές στη φυσιολογία του λεπτού εντέρου, οι οποίες οδηγούν σε διάρροιες. Οι αδενοϊοί ανήκουν στην κατηγορία των DNA ιών και είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση ήπιων λοιμώξεων του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος μέσω της προσκόλλησης τους στα κύτταρα του ξενιστή μέσω ιικών πρωτεϊνών που εξέχουν από το καψίδιο, ενώ έχουν δυνατότητα πρόκλησης καρκίνων. Το κοινό σημείο των δύο ιών είναι η ικανότητα τους να προσβάλλουν το γαστρεντερικό σύστημα και να προκαλούν διάρροιες σε μικρές κυρίως ηλικίες. Γι' αυτό το λόγο η εξέταση για την εύρεση *rota* και *adeno* ιών στα κόπρανα είναι από τις πιο συνηθισμένες εξετάσεις που πραγματοποιούνται από την παιδιατρική κλινική και το μικροβιολογικό εργαστήριο. Η παρούσα αναφορά περιγράφει τον αριθμό και τα αποτελέσματα των δειγμάτων την περίοδο 2016-2017 σε Γενικό Νοσοκομείο.

Summary

Introduction: The rotaviruses are circular in shape and belong to the class of double-stranded RNA viruses. They are the most common cause of gastroenteritis in childhood and is transmitted through the oral passage. They cause changes in the physiology of the small intestine, which lead to diarrhea. Adenoviruses belong to the category of DNA viruses and are responsible for causing mild respiratory and gastrointestinal infections by attaching them to the host cells through fibrous proteins protruding from the capsid while being able to cause cancers. The common point of the two viruses is their ability to infect the gastrointestinal tract and cause diarrhea at a relatively young age. For this reason, testing for *rota* and *adeno* viruses in stools is one of the most common tests performed by the pediatric clinic and the microbiology laboratory. This report describes the number and results of the samples in the period 2016-2017 at a General Hospital.

γόνων στα κόπρανα.

- **Πρόληψη και θεραπεία:** Η πρόληψη περιλαμβάνει το σωστό καθαρισμό των χεριών και γενικά τις καλές συνθήκες υγιεινής και τον εμβολιασμό των βρεφών με τα εμβόλια έναντι ροταϊού (Rotateq σε ηλικία 6 έως 32 εβδομάδων και Rotarix 6 έως 24 εβδομάδων). Η θεραπεία περιλαμβάνει την αποτροπή της αφυδάτωσης με υποστηρικτικά μέσα μέσω της χορήγησης υγρών είτε ενδοφλέβια είτε στοματικά. Αντιεμετικά μπορούν να χορηγηθούν σε άνω των 6 μηνών και αντιδιαρροϊκά σε παιδιά με πολλές διαρροϊκές κενώσεις.
- **Καταγραφή δειγμάτων:** Το 2016 στάλθηκαν 57 δείγματα κοπράνων από την παιδιατρική κλινική για την ανίχνευση ροταϊών εκ των οποίων τα 4 ήταν θετικά και τα 53 αρνητικά. Το 2017 στάλθηκαν 107 δείγματα κοπράνων εκ των οποίων τα 13 ήταν θετικά και τα 94 αρνητικά.

Adeno virus

- **Ιστορική αναφορά:** Απομονώθηκε το 1953 από τον Rowe από ανθρώπινα κύτταρα αδενοειδών εκβλαστήσεων. Τη δεκαετία του '50 ο αδενοϊός θεωρήθηκε η αιτία της επιδημίας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος νεοσύλλεκτων στρατιωτών στις Η.Π.Α. Στη συνέχεια συνδέθηκαν με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, όπως γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα, κερατοεπιπεφυκίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, κυστίτιδα, λοιμώξεις ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, μυοκαρδίτιδα αλλά και με μη φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η παχυσαρκία.
- **Μορφολογία και ιδιότητες:** Είναι εικοσαεδρικοί ιοί χωρίς περίβλημα διαμέτρου 70-100 nm με δίκλωνο, γραμμικό

DNA και εμφανίζουν μέγεθος γονιδιώματος που κυμαίνεται από 34 έως περισσότερο από 37 kb και φέρουν περίπου 40 γονίδια.

- **Ορότυποι:** Στον άνθρωπο έχουν προσδιορισθεί 56 ορότυποι που ταξινομήθηκαν αρχικά με βάση την ιδιότητα να εξουδετερώνονται από ειδικούς αντι-ορούς ζώων. Οι ορότυποι αυτοί ταξινομούνται σε είδη από το A έως το G με βάση την ικανότητά τους να συγκολλούν τα ερυθροκύτταρα των ανθρώπων, αρουραίων και πιθήκων.
- **Τρόπος λειτουργίας:** Ως ιοί χωρίς περίβλημα, οι αδενοϊοί είναι ιδιαίτερα ανθεκτικοί σε φυσικούς και χημικούς παράγοντες. Παραμένουν μολυσματικοί σε θερμοκρασία δωματίου για παρατεταμένες περιόδους (έως και 3 εβδομάδες), δίνοντάς τους μεγάλη δυνατότητα εξάπλωσης. Οι αδενοϊοί είναι σταθεροί σε χαμηλό pH και είναι ανθεκτικοί σε γαστρικές και χολικές εκκρίσεις, επιτρέποντας έτσι στον ιό να αναδιπλασιαστεί και να επιτύχει υψηλό ιικό φορτίο. Οι αδενοϊοί έχουν μηχανισμούς για την αποφυγή των ανοσολογικών αποκρίσεων του ξενιστή, όπως η αναστολή των λειτουργιών της ιντερφερόνης από το σχετιζόμενο με τον ιό RNA και την E1A, την αναστολή της ενδογενούς κυτταρικής απόπτωσης σε μολυσμένα κύτταρα και την πρόληψη της έκφρασης μείζονος ιστοσυμβατότητας I στην κυτταρική επιφάνεια.
- **Παθολογοανατομικά ευρήματα:** Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα αφορούν κυρίως τις λοιμώξεις αναπνευστικού και χαρακτηρίζονται από διάχυτη διάμεση πνευμονίτιδα, νέκρωση βρογχιικών επιθηλιακών κυττάρων, βρογχιολίτιδα με διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων και σχηματισμό υάλινων μεμβρανών. Τα μολυσμένα με αδενοϊό κύτταρα έχουν διευρμένους πυρήνες με βασεόφιλα έγκλειστα που περιβάλλονται από ένα λεπτό άκρο κυτταροπλάσματος. Αυτά τα κύτταρα αναφέρονται ως κύτταρα "smudge".
- **Διάγνωση:** Η διαγνωστική μέθοδος εξαρτάται από την κλινική εκδήλωση και το ληφθέν δείγμα. Η διάγνωση των λοιμώξεων από αδενοϊό εκτελείται κυρίως με άμεσες μεθόδους. Αυτές περιλαμβάνουν απομόνωση ιού σε κυτταρική καλλιέργεια, ανίχνευση αντιγόνου (όπως ανοσοχρωματογραφία) και ανίχνευση γονιδιώματος, με ή χωρίς ενίσχυση. Η έμμεση ορολογική διάγνωση δεν χρησιμοποιείται ιδιαίτερος λόγω έλλειψης ευαισθησίας, διασταυρούμενων αντιδράσεων ή ανεπαρκούς παραγωγής αντισωμάτων, ειδικά σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη και εφαρμογή μοριακών μεθόδων PCR έχουν αυξήσει την ευαισθησία και την ταχύτητα της διάγνωσης.
- **Πληθυσμός αναφοράς:** Οι αδενοϊοί προσβάλλουν συνήθως παιδιά από τη βρεφική μέχρι και τη σχολική ηλικία

Πίνακας 1.

ΕΙΔΟΣ	ΟΡΟΤΥΠΟΙ	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
A	12, 18, 31, 61	Γαστρεντερίτιδα
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66	Αναπνευστικές και Οφθαλμικές λοιμώξεις
C	1, 2, 5, 6, 57	Λοιμώξεις αναπνευστικού σε παιδιά
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63-67	Επιπεφυκίτιδα, επιδημική κερατοεπιπεφυκίτιδα
E	4	Αναπνευστικές και Οφθαλμικές λοιμώξεις
F	40,41	Γαστρεντερίτιδα
G	52	Γαστρεντερίτιδα

χωρίς να αποκλειστεί όμως το ενδεχόμενο προσβολής παιδιών οποιασδήποτε ηλικίας συμπεριλαμβανομένων και των νεογνών.

► **Τρόπος μετάδοσης:** Η μετάδοση μπορεί να γίνει είτε με άμεση επαφή (από άτομο σε άτομο), με σταγονίδια του αέρα ή με αντικείμενα που φέρουν ιικά σωματίδια είτε με την κοπραιοστοματική οδό. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετάδοσης μέσω του νερού, π.χ. στις πισίνες, αλλά αυτός ο τρόπος μετάδοσης είναι λιγότερο συχνός. Μερικοί τύποι του ιού προκαλούν επίμονη ασυμπτωματική λοίμωξη του φάρυγγα, των αδενειδών εκπλαστήσεων και του εντέρου. Έτσι, οι ξενιστές μπορούν να αποβάλλουν τον ιό για μήνες ή και χρόνια. Επειδή όμως ο ιός μπορεί να αποβάλλεται για παρατεταμένο διάστημα, η παρουσία του ιού δε σημαίνει ότι σχετίζεται απαραίτητα με τη νόσο.

► **Κλινικές εκδηλώσεις:** Οι αδενιοί είναι μια σημαντική αιτία εμπύρετων νοσημάτων στα μικρά παιδιά. Συνήθως οι λοιμώξεις από αδενιοί είναι αυτοπεριοριζόμενες, ωστόσο μπορεί να προκαλέσουν μέχρι και το θάνατο σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (70%). Γενικά όμως έχουν καλή πρόγνωση σε ανοσοεπαρκή άτομα. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται από τα μέσα του χειμώνα μέχρι νωρίς το καλοκαίρι. Προσβάλλει πολλαπλά όργανα και μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία συνδρόμων όπως φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, μέση ωτίτιδα, φαρυγγοεπιπεφυκτικού πυρετό, γαστρεντερίτιδα, οξεία αιμορραγική επιπεφυκίτιδα και αιμορραγική κυστίτιδα. Όσον αφορά τη γαστρεντερίτιδα, μετά από μια περίοδο επώασης 3-10 ημερών, το παιδί με λοίμωξη από αδενιοί εμφανίζει υδαρείς διάρροιες που μπορεί να διαρκέσουν για 1-2 εβδομάδες. Συνοδά υπάρχει χαμηλό πυρέτιο, έμετοι, κοιλιακό άλγος, ήπια αφυδάτωση και συμπτώματα λοίμωξης από το κατώτερο αναπνευστικό. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μεσεντέριας λεμφαδενίτιδας και εγχολεασμού του λεπτού εντέρου σε λοίμωξη από αδενιοί. Σε νεορά βρέφη και ανοσοκατεσταλμένους μπορεί να προκαλέσει πνευμονία, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια.

► **Κλινικά σημεία:** Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης είναι ανάλογα του οργάνου που προσβάλλεται. Έτσι, σε ένα παιδί με γαστρεντερίτιδα από αδενιοί θα πρέπει να προσέξουμε για τυχόν σημεία αφυδάτωσης. Στην περίπτωση λοίμωξης αναπνευστικού, θα υπάρχει πυρετός, ρινίτιδα, αμυγδαλίτιδα, τριζόντες και ρεχάζοντες. Στο φαρυγγοεπιπεφυκτικού πυρετό, υπάρχει πυρετός, φαρυγγίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα και διογκωμένοι τραχηλικοί λεμφαδένες. Στην οξεία αιμορραγική κυστίτιδα παρατηρείται αιματοουρία ενώ πυρετός και πλευροδυνία υπάρχουν στην περίπτωση νεφρίτιδας.

► **Πρόληψη και θεραπεία:** Θα πρέπει να τηρούνται καλές

συνθήκες υγιεινής και συχνό πλύσιμο των χεριών. Επίσης, να γίνεται κλωρίωση των πισινών κολύμβησης για αποφυγή φαρυγγοεπιπεφυκτικού πυρετού. Όσον αφορά τη θεραπεία, αυτή πρέπει να είναι υποστηρικτική με σκοπό την καλή ευυδάτωση του ασθενούς. Σε ανοσοκατεσταλμένους μπορούν να χορηγηθούν αντιικά φάρμακα όπως ribavirin και cidofovir.

► **Καταγραφή δειγμάτων:** Το 2016 στάλθηκαν 57 δείγματα κοπράνων από την παιδιατρική κλινική για την ανίχνευση αδενειδών εκ των οποίων τα 2 ήταν θετικά και τα 55 αρνητικά. Το 2017 στάλθηκαν 107 δείγματα κοπράνων εκ των οποίων το 1 ήταν θετικό και τα 106 αρνητικά.

Συμπεράσματα

Οι συνθήκες υγιεινής φαίνεται ότι κινούνται σε ικανοποιητικό επίπεδο στην περιοχή αναφοράς του ΓΝΙ Χατζηκώστα, εφόσον δύο ιδιαίτερα μεταδοτικοί ιοί δεν παρουσιάζουν σημαντικό επιπολασμό στην περιοχή.

Βιβλιογραφία

- Aoki K, Benko M, Davison AJ, Echavarría M, Erdman DD, Harrach B, Kajon AE, Schnurr D, Wadell G, Members of the Adenovirus Research Community 2011. Toward an integrated human adenovirus designation system that utilizes molecular and serological data and serves both clinical and fundamental virology. *J. Virol.* 85:5703-5704
- Dashti A et al., Molecular Epidemiology of Enteric Adenovirus Gastroenteritis in under-Five-Year-Old Children in Iran, *Gastroenterology Research and Practice* 2016
- Esposito S, Preti V, Consolo S, Nazzari E, Principi N. 2012. Adenovirus 36 infection and obesity. *J. Clin. Virol.* 55:95-100
- Forbes B., Sahm D., Weissfeld A., *Diagnostic Microbiology*, Elsevier 2002
- Flint J, Shenk T. Viral transactivating proteins. *Am Ann. Rev. Genet.* 1997;31:177-212
- Ginsberg, H. S., and G. A. Prince. 1994. The molecular basis of adenovirus pathogenesis. *Infect. Agents Dis.* 3:1-8
- Gompf S et al., *Adenovirus Clinical Presentation*, Medscape 2017
- Harrach B, Benkő M, Both GW, Brown M, Davison AJ, Echavarría M, Hess M, Jones MS, Kajon A, Lehmkuhl HD, Mautner V, Mittal SK, Wadell G. 2012. Adenoviridae—ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, p 125-141. In King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, editors. (ed), *Virus taxonomy*. Elsevier, Oxford, United Kingdom
- Jones MS 2nd, Harrach B, Ganac RD, Gozum MM, Dela Cruz WP, Riedel B, Pan C, Delwart EL, Schnurr DP. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *Am J Virol.* 2007; 81(11):5978-84
- Mahr, J. A., and L. R. Gooding. 1999. Immune evasion by adenoviruses. *Immunol. Rev.* 168:121-130

- Marcela Echavarría Adenoviruses in Immunocompromised Hosts *Clin Microbiol Rev.* 2008 Oct; 21(4): 704–715
- Landry, M. L., C. K. Fong, K. Neddermann, L. Solomon, and G. D. Hsiung. 1987. Disseminated adenovirus infection in an immunocompromised host. Pitfalls in diagnosis. *Am. J. Med.* 83:555-559
- Nemerow G.R, Stewart PL, S. Reddy V.J Structure of Human Adenovirus *Curr Opin Virol.* 2012; 2(2): 115–121
- Nguyen D et al., Rotavirus Clinical Presentation, Medscape 2015
- Procop et al., Koneman 's Color Atlas and textbook of Microbiology, Wolters Kluwer 2017
- Robinson CM, Singh G, Lee JY, Dehghan S, Rajaiya J, Liu EB, Yousuf MA, Betensky RA, Jones MS, Dyer DW, Seto D, Chodosh J. 2013. Molecular evolution of human adenoviruses. *Sci. Rep.* 3:1812. 10.1038/srep01812
- Rutala, W. A., J. E. Peacock, M. F. Gergen, M. D. Sobsey, and D. J. Weber. 2006. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:1419-1424
- Schaechter et al., Mechanisms of Microbial Disease, Williams and Wilkins 1998
- Seto D, Chodosh J, Brister JR, Jones MS, Members of the Adenovirus Research Community 2011. Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses. *J. Virol.* 85:5701–5702
- Shauer A, Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Hellman Y, Durst R, Admon D. 2013. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr. Med. Assoc. J.* 15:180–185
- Swenson WT, Wooldridge JE. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *Am J Clin Oncol.* 2005; 1;23(22): 2019- 26
- Thomas S. et al, Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted, Elsevier 2017

Θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς: Ηπαρίνες και νεότερα αντιπηκτικά

Κωνσταντίνα Σπυριδάκη^{1*}, Θωμάς Ψαθάς^{1*}, Γεωργία Καϊάφα¹, Χρήστος Σαββόπουλος¹, Απόστολος Ι. Χατζητόλιος¹, Δημήτριος Α. Τσακίρης²



Δημήτριος Α. Τσακίρης

1. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

2. Τμήμα Διαγνωστικής Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Βασιλείας, Βασιλεία, Ελβετία

*ισότιμη συμβολή στη δομή και σύνταξη της εργασίας

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Prof. Dimitrios A. Tsakiris, M.D.

Diagnostic Hematology University Hospital
Basel CH-4031 Basel Switzerland

Email: dimitrios.tsakiris@usb.ch

Περίληψη

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος στους νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς είναι μία ασθένεια που υποεκτιμάται και συχνά η συστηματική μορφή θρομβοπροφύλαξης δεν χρησιμοποιείται στην ευρύτητα που χρειάζεται. Η εξατομικευμένη κατηγοριοποίηση του ασθενούς βάσει κλίμακας κινδύνου σε ομάδα υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για θρόμβωση, αποτελεί το πρώτο βήμα αντιμετώπισης. Ακολουθεί η επιλογή του τρόπου προφύλαξης, που περιλαμβάνει γενικά τρία είδη μεθόδων, τα μηχανικά μέσα, τα αντιθρομβωτικά φάρμακα και το συνδυασμό τους. Ενώ τα μηχανικά μέσα βρίσκουν εφαρμογή στην μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη, δεν έχουν διαδοθεί στην προφύλαξη μη χειρουργικών ασθενών. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους αποτελούν εδώ τα φάρμακα επιλογής, που χορηγούνται αναγκαστικά υποδορίως, όσο διαρκεί η νοσηλεία (ενοξαπαρίνη 40mg, δαλτεπαρίνη 5000 IU, ναδροπαρίνη 2750 IU, τινζαπαρίνη 3500 IU, πεντασακκαρίτης 2.5mg). Η εξέλιξη της φαρμακευτικής αγωγής δημιούργησε και σκευάσματα με αποκλειστική δράση την αναστολή ενός μόνο και όχι πολλαπλών παραγόντων της πήξης, που χορηγούνται από του στόματος (νεότερα ή άμεσης δράσης αντιπηκτικά, NOAC/DOAC). Κατά παράδοξο τρόπο ενώ αυτά τα σκευάσματα είχαν θεραπευτική επιτυχία στην μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη και χορηγούνται ευρέως, αφ' ενός δεν παρουσίασαν καλύτερη αποτελεσματικότητα αφ' ετέρου παρουσίασαν αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές στους μη χειρουργικούς ασθενείς και δεν πήραν έγκριση για αυτή την χρήση.

Summary

Venous thromboembolism in hospitalized non-surgical patients is often an underestimated complication. Indicated thromboprophylaxis is not always fully administered according to established guidelines. Following awareness of the risk, stratification of the patients in high or low risk categories using validated risk scores is the next step. Definition of the method of thromboprophylaxis is the next challenge, choosing from three different modes, such as mechanical means, antithrombotic drugs or combination of both. Although mechanical means of thromboprophylaxis have been established as primary prophylaxis in the postoperative period, they didn't find a place in the prophylaxis of non-surgical patients. Low molecular weight heparins are here the medication of choice, they are given subcutaneously during hospitalization (enoxaparin 40mg, dalteparin 5000 IU, nadroparin 2750 IU, tinzaparin 3500 IU, fondaparinux 2.5mg). Newer oral direct anticoagulants (NOAC/DOAC) directed against single coagulation proteins have been subsequently developed and are successfully used in post-operative thromboprophylaxis. Unfortunately, they were not equally successful in non-surgical patients. In randomized studies they were non-inferior to heparins but were not safe, causing more bleeds compared to heparins, so they could not get registered for this indication.

Εισαγωγή

Δημοσιευμένα δεδομένα μελετών καταγραφής έδειξαν ότι η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος στους νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς είναι μία ασθένεια που υποεκτιμάται και ότι η συνιστώμενη μορφή θρομβοπροφύλαξης δεν χρησιμοποιείται πάντοτε στην ευρύτητα που χρειάζεται^{1,2}. Έτσι η συνύπαρξη μιας σιωπηρής νοσολογικής οντότητας σε συνδυασμό με την ενδεχόμενη χαμηλή εγρήγορση των ιατρών δημιουργεί υψηλά ποσοστά επιπλοκών αλλά και αφνίδιων θανάτων². Στο παρόν κείμενο επιχειρείται μια αναφορά στη συνιστώμενη θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς. Αναλύονται οι κίνδυνοι θρόμβωσης, οι μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης, γίνεται λόγος για τις ηπαρίνες, ενώ ιδιαίτερη αναφορά πραγματοποιείται για τα νεότερα αντιπηκτικά NOAC.

1. Κίνδυνος θρόμβωσης σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς

A. Αιτιολογία

Ξεκινώντας την ανάλυση της Νόσος ΦΘΕ, μίας πολυπαραγοντικής νόσου, πρέπει να γίνει αναφορά στον Rudolf Virchow, ο οποίος το 1856 διατύπωσε τη θεωρία του σχετικά με τη θρόμβωση. Σύμφωνα με τον Virchow η θρόμβωση είναι το αποτέλεσμα της ταυτόχρονης ύπαρξης τριών βιολογικών συνθηκών: **(1)** στάση του αίματος, **(2)** βλάβη του αγγειακού τοιχώματος, **(3)** υπερπηκτικότητα του αίματος. Σήμερα, έχοντας αναγνωρίσει ακόμη περισσότερους παράγοντες κινδύνου, η κοινότητα έχει προβεί σε μία ορθότερη διάκριση, αποκτώντας μεγάλη ευκολία στην κατηγο-

οποίηση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου. Έτσι οι παράγοντες μπορούν να διακριθούν σε:

- Ενδογενείς ή προδιαθεσιακούς. Είναι παρόντες πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο και πιθανότατα ακόμη και μετά το εξιτήριο. Αυτοί είναι το ατομικό ιστορικό τεκμηριωμένης ύπαρξης Νόσος ΦΘΕ, η ύπαρξη κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας, η ηλικία άνω των 70 ετών, η παχυσαρκία, η ύπαρξη φλεβικής ανεπάρκειας των κάτω μελών και χρόνια νοσήματα. Χωρίζονται σε **(1)** επίκτητους, **(2)** κληρονομικούς, **(3)** μικτούς.
- Εξωγενείς ή εκλυτικούς. Τέτοιοι είναι: **(1)** η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων (π.χ. αντισυλληπτικά, αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες κ.α.), **(2)** οι χειρουργικές επεμβάσεις και οι χαρακτήρες τους, **(3)** η αναισθησία που χορηγείται στις επεμβάσεις, **(4)** τα τραύματα, **(5)** η οξεία παθολογική νόσος, **(6)** ο καρκίνος, **(7)** ιατρικές πράξεις και **(8)** αλλεργικές αντιδράσεις σε φάρμακα.
- Καταστάσεις όπως η παρατεταμένη κατάκλιση, η εγκυμοσύνη ή τα μακράς διάρκειας αεροπορικά ταξίδια².

B. Ομάδες κινδύνου και κλίμακες κινδύνου (Risk Scores)

Η πολυπλοκότητα των νοσηρών καταστάσεων και οι πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης έχουν κάνει απαραίτητη την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου. Χρησιμοποιώντας τους παραπάνω παράγοντες σε εξατομικευμένο επίπεδο είναι δυνατή και χρήσιμη η διάκριση σε ομάδες χαμηλού, μετρίου ή υψηλού κινδύνου. Οι εκτιμήσεις πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας κλίμακες κινδύνου (risk scores). Για την μετεχειρητική θρομβοπροφύλαξη, που είναι και περισσότερο διαδεδομένη στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται οι κλίμακες Caprini και Rogers

Πίνακας 1.

Αναλυτικός υπολογισμός του κινδύνου θρομβοεμβολής σε χειρουργικούς ασθενείς σύμφωνα με την κλίμακα Caprini³

CAPRINI SCORE			
1	2	3	5
Ηλικία 41-60 έτη Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Φλεγμονώδης νόσος εντέρου Σοβαρή πνευμονική νόσος (συμπεριλαμβανομένης και της πνευμονίας) Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου Σήψη (<1μήνα) Μείζον χειρουργείο (<1 μήνα) Φλεβίτιδα Παχυσαρκία (BMI >25) Οίδημα κάτω άκρων Κεντρικός φλεβικός καθετήρας παρών κατά την εισαγωγή Ακίνητοι/ Μη περιπατητικοί ασθενείς Αντισυλληπτικά per os ή ορμονοθεραπεία υποκατάσταση Εγκυμοσύνη ή λοχεία Κατακεκλιμένος ασθενής σε παθολογική κλινική	Ηλικία 61-74 έτη Αρθροσκοπική επέμβαση Λαπαροσκοπική επέμβαση (>45min) Μείζον χειρουργείο (>45min) Κεντρική φλεβική γραμμή Ιστορικό καρκίνου (παρελθόν ή παρόν) Ακινησία/Κατάκλιση (>72ώρες) Ασθενείς με γύψο	Ηλικία >75 έτη Ιστορικό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής Οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής Ιστορικό θρομβοφιλίας Σύνδρομο HIT Ανικνευόμενα αντιγόνα του λύκου στο αίμα Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα	ΑΕΕ (<1 μήνα) Οξύ τραυμα σπονδυλικής στήλης ή παράλυση(<1 μήνα) Κάταγμα ισχίου, λεκάνης ή κάτω άκρου (<1 μήνα) Πολλαπλά τραύματα(<1 μήνα) Ολική αρθροπλαστική

- **Score 0-1:** χαμηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής • **Score 2:** μέτριος κίνδυνος θρομβοεμβολής
- **Score 3-4:** υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής • **Score ≥ 5:** ιδιαίτερα υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής

Πίνακας 2.**Αναλυτικός υπολογισμός του κινδύνου θρομβοεμβολής σε χειρουργικούς ασθενείς σύμφωνα με την κλίμακα Rodgers³**

ROGERS SCORE	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	Score
Γυναίκα	1
Άνδρας	0
Κακόηθης όγκος (παρελθόν ή παρόν)	2
Χημειοθεραπεία τον τελευταίο μήνα	2
Επείγον χειρουργείο	1
Χειρουργείο αναπνευστικής οδού	9
Χειρουργείο πεπτικής οδού	4
Χειρουργείο κήλης	2
ASA 1	0
ASA 2	1
ASA 3,4,5	2
Δύσπνοια	1
Κατάταξη τραύματος 3 ή 4	1
Επίπεδα αλβουμίνης <3,5 mg/dl	1

• **Score 1-6:** χαμηλός • **Score 7-10:** μέτριος • **Score > 10:** υψηλός

(Πίνακες 1, 2)³ ενώ για τους νοσηλεύμενους ασθενείς σε παθολογικές κλινικές έχει επικρατήσει η κλίμακα Padua (Πίνακας 3)⁴. Ο συνδυασμός από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες κινδύνου δημιουργεί την διαβάθμιση σύμφωνα με την οποία ο ασθενής κατατάσσεται σε κατηγορία υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για θρόμβωση. Συνέπεια της κατηγοριοποίησης είναι η κλινική απόφαση για την χορήγηση θρομβοπροφύλαξης ή όχι καθώς και ποιά πρέπει να είναι ή μορφή θρομβοπροφύλαξης. Κατά κανόνα οι ομάδες υψηλού ή μεσαίου κινδύνου χρειάζονται φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη ή συνδυασμό φαρμακευτικής και μηχανικής προφύλαξης, ενώ οι ομάδες χαμηλού κινδύνου μόνο μηχανική προφύλαξη ή και μόνο συντηρητικά μέσα.

2. Μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης σε νοσηλεύμενους μη χειρουργικούς ασθενείς**A. Συντηρητικές / μηχανικές μέθοδοι**

Με την ολοκλήρωση της αξιολόγησης του ασθενή ακολουθεί η επιλογή της κατάλληλης αντιθρομβωτικής προφύλαξης. Η στρατηγική περιλαμβάνει γενικά τρία είδη μεθόδων, τα μηχανικά μέσα, τα αντιθρομβωτικά φάρμακα και το συνδυασμό τους. Οι τύποι μηχανικών μέσων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, εφαρμόζονται στην πράξη σχεδόν αποκλειστικά σε χειρουργικούς ασθενείς χαμηλού και μέσου κινδύνου. Αυτοί λοιπόν είναι:

- Κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης των κάτω μελών

- Αεροθάλαμοι συμπίεσης των κάτω μελών
- Συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης με αέρα των κάτω μελών
- Οι μηχανικές μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης αν και προτείνονται και σε ειδικές κατηγορίες μη χειρουργικών ασθενών, δεν έχουν επικρατήσει στην κλινική πράξη, κυρίως λόγω δυσχέρειας στην εφαρμογή τους^{5,6}.

B. Φαρμακευτική αγωγή – Ηπαρίνες**1. ΔΡΑΣΗ**

Οι ηπαρίνες είναι μια οικογένεια θειούχων γλυκοζαμινογλυκανών (βλεννοπολυσακχαρίδες) και βρίσκεται μαζί με την ισταμίνη στα κοκκία των σιτευτικών κυττάρων. Είναι διαθέσιμες σε μη κλασματοποιημένη μορφή ΜΚΗ (Ηπαρίνη) και σε κλασματοποιημένη μορφή, όπως η Ενοξαπαρίνη, η Δαλτεπαρίνη, η Ναδροπαρίνη, η Τινζαπαρίνη και ένα συνθετικό πεντασακχαρίδιο (Fondaparinux) που είναι γνωστά ως ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ). Τα σκευάσματα εκκλιζονται από πνεύμονα βοοειδών ή από χοίρειο έντερο και επειδή διαφέρουν σε ισχύ, εκτιμώνται βιολογικώς ως προς ένα συμφωνημένο διεθνές πρότυπο, οι δόσεις καθορίζονται σε μονάδες δραστηριότητας και όχι μάζας.

- Οι ηπαρίνες ΜΚΗ και ΗΧΜΒ, αλληλεπιδρούν με την αντιθρομβίνη μέσω μίας μοναδικής της πεντασακχαριδικής της αλληλουχίας και αναστέλλουν την πήξη τόσο in vivo όσο και in vitro. Αυτό συμβαίνει επειδή η αντιθρομβίνη μετατρέπεται σε έναν εξαιρετικά γρήγορο αναστολέα των παραγόντων πήξης. Συγκεκριμένα, η θρομβίνη είναι αρκετά πιο ευαίσθητη στην ανασταλτική δράση του συμπλέγματος ηπαρίνης-αντιθρομβίνης απ' ότι ο παράγοντας Χα. Για την

Πίνακας 3.**Αναλυτικός υπολογισμός του κινδύνου θρομβοεμβολής σε μη χειρουργικούς/παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο σύμφωνα με την κλίμακα Padua⁴**

PADUA SCORE	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	Score
Ύπαρξη εστίας καρκίνου	3
Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής	3
Μειωμένη κινητικότητα	3
Κληρονομική ή επίκτητη Θρομβοφιλία	3
Χειρουργική επέμβαση ή τραύμα (<1 μήνα)	2
Ηλικία ≥ 70 έτη	1
Καρδιακή ή πνευμονική ανεπάρκεια	1
Ισχαιμικό ΑΕΕ ή οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου	1
Οξεία ρευματολογική διαταραχή ή οξεία μόλυνση	1
Παχυσαρκία	1
Ορμονοθεραπεία	1

- **Score <4:** χαμηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής
- **Score ≥4:** υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολής

Πίνακας 4. Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των νεότερων αντιπηκτικών^{16,17,22} (C_{max}: μέγιστη συγκέντρωση, T_{1/2}: ημιδιάρκεια ζωής, HIT II: θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη)

	Ριβαρξαμπάνη (XARELTO®)	Απιξαμπάνη (ELIQUIS®)	Εδοξαμπάνη (LIXIANA®)	Μπετριξαμπάνη (BEVYXXA®)	Δαβιγατράνη (PRADAXA®)
C _{max}	2-3 ώρες	3-4 ώρες	2 ώρες	3 ώρες	2 ώρες
T _{1/2}	7-11 ώρες	8-15 ώρες	10 ώρες	20 ώρες	8-15 ώρες
Κάθαρση	33%νεφρική 33%ηπατική 33%ανενεργό	24%νεφρική 76%ηπατική/εντε- ρική	50%νεφρική 50%ηπατική	5%νεφρική 95%ηπατική	80%νεφρική 20%ηπατική
Δοσολογία	1 φορά/μέρα	2 φορές/μέρα	1 φορά/μέρα	1 φορά/μέρα	1-2 φορές/μέρα
Εργαστηριακή επιτήρηση	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Αλληλεπίδραση με φάρμακα	CYP3A4 P-gp	CYP3A4 P-gp	P-gp	CYP3A4	P-gp
Επαγωγή HIT II	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι

αναστολή της θρομβίνης είναι απαραίτητο η ηπαρίνη να συνδεθεί τόσο στην θρομβίνη όσο και στην αντιθρομβίνη. Για την αναστολή του παράγοντα Χα αρκεί να συνδεθεί μόνο η ηπαρίνη στην αντιθρομβίνη. Εδώ το ρόλο τους έρχονται να παίξουν οι ΗΧΜΒ, που λόγω του μικρού τους μεγέθους (ΜΒ <5400 daltons), δεν έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν, όντας σύμπλεγμα με την αντιθρομβίνη, με το μόριο της θρομβίνης. Έτσι είναι σχεδόν απολειστικά ανασταλτικές προς το μόριο του παράγοντα Χα και λιγότερο της θρομβίνης με μία σχέση δραστηριότητας 4 προς 1^{7,8}.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Οι ηπαρίνες χορηγούνται ενδοφλεβίως για την μή κλασματοποιημένη μορφή ή υποδορίως για τις ΗΧΜΒ. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από υποδόρια ένεση είναι της τάξης του 98%, η μέγιστη συγκέντρωση της αντι-Χα δράσης στο πλάσμα εμφανίζεται τρεις με τέσσερις ώρες μετά και ο χρόνος ημίσειας κάθαρσης είναι περίπου πέντε με οκτώ ώρες ανάλογα με το σκεύασμα. Επομένως για την πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης χορηγούμε μια υποδόρια ένεση ενώ για τη θεραπεία της χορηγούμε μία ή δύο. Ακόμη να επισημάνουμε ότι εξαιτίας του μικρότερου ηλεκτροαρνητικού τους φορτίου, σε αντίθεση με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, παρουσιάζουν λιγότερες μη ειδικές συνδέσεις και αναστέλλονται σε μικρότερο βαθμό από τον αιμοπεταλιακό παράγοντα⁴ (PF4). Έτσι λόγω των βελτιωμένων φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών τους ιδιοτήτων εξηγείται η πιο προβλέψιμη αντιπηκτική τους δράση⁸. Για λόγους πρακτικούς στην ένδειξη για απλή θρομβοπροφύλαξη έχουν επικρατήσει οι ΗΧΜΒ, που χορηγούνται μία φορά την ημέρα. Εξαιρέση αποτελούν ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (GFR 15-60 ml/min) όπου προτιμάται η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, λόγω της μικρότερης εξάρτησης από την νεφρική λειτουργία, που τότε χορηγείται υποδορίως σε προφυλακτική δόση δύο έως τρεις φορές την ημέρα.

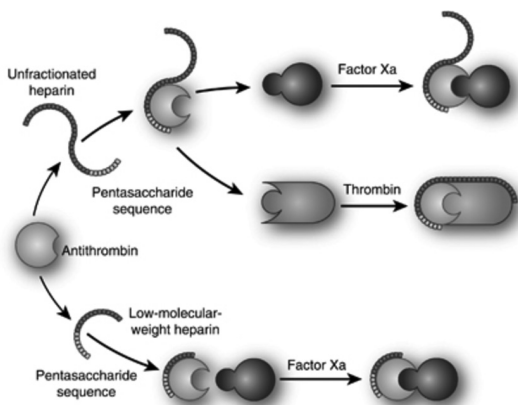
3. Επιπλοκές

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες των ηπαρινών περιλαμβάνεται η αιμορραγία, όπου απαιτείται διακοπή της θεραπείας και αν είναι αναγκαίο χορήγηση θειικής πρωταμίνης ενδοφλεβίως (άμεσος ανταγωνιστής της ηπαρίνης). Ακόμη πιο σπάνια περιλαμβάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης συνδρόμου θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη (HIT II). Υπάρχει επίσης η πιθανότητα οστεοπόρωσης με αυτόματα κατάγματα (μόνο για την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και εφόσον αυτή χορηγείται για επάνω από 6 μήνες σε θεραπευτική δόση). Τέλος μπορεί ο ασθενής να εμφανίσει αντιδράσεις τοπικής ή γενικευμένης υπερευαισθησίας, που είναι οι πιο συχνές επιπλοκές της υποδόριας χρήσης των ΗΧΜΒ.

4. Χορήγηση ηπαρινών για θρομβοπροφύλαξη σε μη χειρουργικούς ασθενείς

Η θρομβοεμβολική νόσος είναι μία υπολογίσιμη επιπλοκή στους νοσηλεύμενους μη χειρουργικούς ασθενείς που αποδίδεται στο γεγονός της νοσηλείας¹. Ως παράγοντες κινδύνου για την θρόμβωση αναφέρονται η παρατεταμένη ακινητοποίηση, η καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική ανεπάρκεια. Σε σύγκριση με τους χειρουργικούς ασθενείς πρέπει να σημειωθεί ότι οι μη χειρουργικοί ασθενείς έχουν μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης και μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας από την θρομβοπροφύλαξη, λόγω πολυπλοκότητας της οξείας νόσου που οδηγεί στην νοσηλεία. Έχει καθιερωθεί πλέον οι ασθενείς αυτοί να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με την μορφή ΗΧΜΒ⁹. Τρεις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με το placebo, με μείωση των θρομβώσεων κατά 63% για ενοξαπαρίνη (40mg qd)⁹, 45% για δαλτεπαρίνη (5'000 IE qd)¹⁰ και 49% για τον πεντασακχαρίτη (2.5mg qd)^{11,12}. Το ποσοστό αιμορραγικών

Εικόνα 1. Δράση ηπαρίνης με την συμμετοχή της ανιθρομβίνης σαν συμπαράγοντα στην αναστολή της θρομβίνης ή του παράγοντα Xa (διασκευή από Lai S, et al. *Kidney Int* 2013)²⁸



επιπλοκών ήταν αντίστοιχα 1.7%, 0.5%, 0.2% και δεν διέφερε σημαντικά από το placebo. Οι ΗΧΜΒ έχουν επικρατήσει στην επιλογή των θεραπειών για λόγους πρακτικούς, χορηγούνται μία φορά την ημέρα σε μία σταθερή δοσολογία και δεν χρειάζονται εργαστηριακή παρακολούθηση. Εναλλακτική λύση αποτελεί η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη που μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως αλλά 2 έως 3 φορές την ημέρα από 5000 ΙΕ. Πρακτικά αυτή η ένδειξη έχει εγκαταληφθεί, με εξαίρεση τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια όπου αποτελεί σκεύασμα επιλογής λόγω μικρότερης εξάρτησης από την νεφρική λειτουργία για την αποδομή της. Η διάρκεια της προφύλαξης κυμαίνεται από 6 έως 14 ημέρες ανάλογα με την διάρκεια της νοσηλείας. Επειδή τελευταία η νοσηλεία των ασθενών συστηματικά βραχύνεται, τέθηκε το ερώτημα εάν η θρομβοπροφύλαξη πρέπει να επεκταθεί και πέραν της νοσηλείας. Πράγματι σε αναλογία με τις παρατηρήσεις σε χειρουργικούς ασθενείς υπήρχαν ενδείξεις ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης επεκτείνονταν και μετά την διάρκεια της νοσηλείας. Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη (EXCLAIM) έδειξε μάλιστα ότι η παράταση της θρομβοπροφύλαξης με ενοξαπαρίνη είχε ένα μικρό πλεονέκτημα (2.5% θρομβώσεις σε σχέση με 4% στην ομάδα χωρίς παράταση της προφύλαξης) σε βάρος όμως των αιμορραγικών επιπλοκών που ήταν περισσότερες (0.8% σε σύγκριση με 0.3% χωρίς παράταση)¹³. Έτσι στις διεθνείς οδηγίες δεν επικράτησε η παράταση της θρομβοπροφύλαξης με ΗΧΜΒ και πέρα από το τέλος της νοσηλείας^{5,6,14,15}. Στην εκάστοτε περίληψη του φαρμακευτικού προϊόντος του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων αναφέρεται αναλυτικά η ένδειξη χορήγησης και η δοσολογία κάθε προϊόντος.

Γ. Νεότερα αντιπηκτικά NOAC

1. ΔΡΑΣΗ

Η εξέλιξη της φαρμακευτικής αγωγής δημιούργησε φάρμακα με

αποκλειστική δράση την αναστολή ενός μόνο και όχι πολλαπλών παραγόντων της πήξης. Τέτοιος είναι ο έμμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa, ο συνθετικός πεντασακχαρίτης (FONDAPARINUX). Ο πεντασακχαρίτης αυτός έχει μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα δύο ώρες μετά την υποδόρια ένεση και χρόνο ημιζωής, που δεν εξαρτάται από τη δόση, στις δεκαεπτά ώρες. Η κάθαρσή του γίνεται αποκλειστικά από τους νεφρούς, με τη λεπτομέρεια ότι στους ηλικιωμένους θα είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα ο χρόνος ημιζωής να παρατείνεται σε αυτή την περίπτωση. Μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για την θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς καθώς και για την θεραπεία της θρόμβωσης κάτω άκρων ή της πνευμονικής εμβολής έδειξαν πολύ καλά αποτελέσματα για αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σύγκριση με τις ΗΧΜΒ. Αξιόπεραστο μειονέκτημα ήταν εδώ η υποδόρια χορήγηση και η έλλειψη ειδικού αντιδότη. Στη συνέχεια ήταν θέμα χρόνου η παρασκευή ενός σκευάσματος με την ίδια δράση που θα μπορούσε να χορηγηθεί από το στόμα.

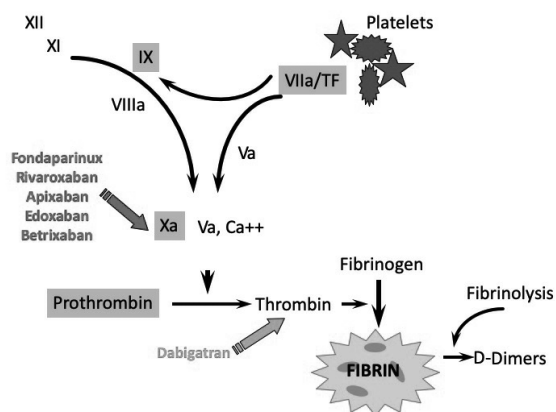
Έτσι δημιουργήθηκαν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC, new oral anticoagulants) ή άμεσος δράσης από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC, direct oral anticoagulants). Η δράση τους κατευθύνεται στην ειδική αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa της πήξης ή στην αναστολή της θρομβίνης (IIa), (Εικόνα 2)^{16,17}.

Η κατηγορία των άμεσων αναστολέων του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa περιλαμβάνει: **(1)** ριβαροξαμπίνη, **(2)** απιξαμπίνη, **(3)** εδοξαμπίνη, **(4)** μπετριξαμπίνη, ενώ άμεσος αναστολέας της θρομβίνης είναι η δαβιγατράνη. Οι ιδιότητές τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Τα νεότερα αντιπηκτικά μπορούν να χορηγηθούν σε σταθερές δόσεις, χωρίς την απαίτηση της εργαστηριακής παρακολούθη-

Εικόνα 2> Κλασική σχηματική παράσταση του μηχανισμού της πήξης με τα σημεία δράσης/αναστολής των νεότερων αντιπηκτικών.



σης. Συγκεκριμένα η δαβιγατράνη συνιστάται σε δύο δόσεις των 150 mg per os ημερησίως για την θεραπεία της θρόμβωσης και το αντίδοτό της είναι το IDARUCIZUMAB, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ισχυρά στη δαβιγατράνη και εξαλείφει την αντιπηκτική του δράση. Η ριβαροξαμπάνη συνιστάται σε μία δόση των 20 mg per os ημερησίως, ενώ για η απιξαμπάνη προτείνεται η χορήγηση δύο δόσεων των 5mg per os ημερησίως. Για την εδοξαμπάνη η συνιστώμενη δόση είναι τα 60 mg άπαξ ημερησίως. Ένα πλεονέκτημα που παρουσιάζουν η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη είναι ότι δεν απαιτούν αρχική εισαγωγική θεραπεία με ηπαρίνη, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Για τους Αναστολείς του Χα υπάρχει και ειδικό αντίδοτο, που χορηγείται ενδοφλεβίως και έχει δοκιμαστεί σε ικανές κλινικές μελέτες με πολύ καλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (ANDEXANET-ALPHA, ANNEXA®), δεν έχει πάρει όμως ακόμη έγκριση γι' αυτήν την ένδειξη στην Ευρώπη¹⁸.

3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Στις επιπλοκές των νεότερων αντιπηκτικών αναφέρονται οι ενδοκρανιακές αιμορραγίες και οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σύστημα. Οι πρώτες εμφανίζονται με επιπολασμό 0,23%-0,50% ανά έτος και σημαντικά χαμηλότερο Risk Rate σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (RR 0,46), δημιουργώντας ένα πλεονέκτημα για τα NOAC. Αντίθετα οι αιμορραγικές επιπλοκές του ΓΕΣ ήταν σημαντικά αυξημένες υπό την επίδραση των NOAC. Τυχαίοποιημένες μελέτες εμφάνισαν αύξηση στις αιμορραγίες του ΓΕΣ: δαβιγατράνη OR 1.58 / 1.08, ριβαροξαμπάνη OR 1.45, εδοξαμπάνη OR 1.23 / 0.67, απιξαμπάνη OR 0.89 σε σύγκριση με τις ΗΧΜΒ. Η αυξημένη παρουσία αυτής της επιπλοκής οδηγεί στην αποφυγή των NOAC όταν συνυπάρχουν προβλήματα ή βλάβες του ΓΕΣ.

4. NOAC ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Πλεονέκτημα των NOAC αποδείχτηκε και το γεγονός ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά και με ασφάλεια σε ειδικές κατηγορίες ασθενών όπως άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (GFR <50ml/min), υπερήλικες άνω των 75 ετών και άτομα με σύνδρομο ευπάθειας (Frailty)^{19,20}. Σε αυτές τις κατηγορίες μέχρι τώρα είτε δεν είχαμε επαρκείς πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής (ηπαρίνες, αναστολείς της βιταμίνης Κ), είτε αυτή παρουσίαζε αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να μην μπορούσαν να θεραπευτούν σωστά. Ειδικές στατιστικές μεταanalύσεις από τις νεότερες μελέτες με τα NOAC που συμπεριελάμβαναν τέτοιους ασθενείς, έδειξαν ότι η συστηματική αντιπηκτική αγωγή στη σωστή ένταση είναι εφαρμόσιμη με ασφάλεια σε όλες αυτές τις κατηγορίες^{21,22}. Αυτό ισχύει βέβαια τόσο για την θεραπεία της θρόμβωσης όσο και για την προφυλακτική εφαρμογή της αντιπη-

κτικής αγωγής.

5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΝΟΑΚ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο κίνδυνος θρόμβωσης κατά την διάρκεια της νοσηλείας μη χειρουργικών ασθενών ήταν διαπιστωμένος από την δεκαετία του 1970 και ήδη τα τελευταία 20 χρόνια υπάρχει τεκμηριωμένη ένδειξη χορήγησης ΗΧΜΒ σαν θρομβοπροφύλαξη κατά την διάρκεια της νοσηλείας αυτών των ασθενών με συννοσή οξεία νόσο. Σχεδόν παράλληλα με την διαπίστωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των NOAC σε χειρουργικούς ασθενείς, οργανώθηκαν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες θρομβοπροφύλαξης με ριβαροξαμπάνη (μελέτη MAGELLAN)²³, απιξαμπάνη (μελέτη ADOPT)^{24,25} και μπετριξαμπάνη (μελέτη APEX)²⁶. Στις μελέτες με ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη η χρήση NOAC δεν ήταν πιο αποτελεσματική από την ενοξαπαρίνη, και επιπλέον οι ασθενείς παρουσίαζαν συχνότερα αιμορραγικές επιπλοκές. Έτσι δεν χορηγήθηκε έγκριση για αυτή την ένδειξη. Μόνο η μπετριξαμπάνη παρουσίασε καλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και απέκτησε ένδειξη του FDA αλλά όχι ακόμη του EMA στην Ευρώπη. Φαίνεται ότι οι μη χειρουργικοί ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια νοσηρότητας και διαφορετικό εξατομικευμένο κίνδυνο θρόμβωσης σε σύγκριση με τους χειρουργικούς ασθενείς. Ακόμη και νεότερες μελέτες με στόχο την δοκιμασία της θρομβοπροφύλαξης με NOAC πέραν των 6 έως 14 ημερών της νοσηλείας (μελέτη MARINER)²⁷ δεν έδειξαν πλεονέκτημα έναντι του placebo.

Συμπέρασμα

Η ένδειξη για φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς με οξεία νόσο είναι σαφής και δεν πρέπει να παραμελείται. Οι ΗΧΜΒ ενοξαπαρίνη (40mg), δαλτεπαρίνη (5000 IU), ναδροπαρίνη (2850 IU), τινζαπαρίνη (3500 IU), πεντασακχαρίτης (2.5mg) παραμένουν σκευάσματα πρώτης επιλογής εδώ και 20 χρόνια τουλάχιστον. Η διάρκεια της προφύλαξης ορίζεται από την διάρκεια της νοσηλείας 6 έως 14 ημέρες. Σε ειδικές περιπτώσεις που παρατείνεται η ακινητοποίηση και πέραν της νοσηλείας μπορεί να παραταθεί και η θρομβοπροφύλαξη. Η προφυλακτική παράταση της θρομβοπροφύλαξης πέραν του χρόνου νοσηλείας δεν προσφέρει πλεονεκτήματα ή προστασία. Τα νεότερα αντιπηκτικά NOAC δεν έχουν παρουσιάσει καλύτερη σχέση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σύγκριση με τις ΗΧΜΒ, και έτσι δεν έχουν πάρει έγκριση για την προφυλακτική χρήση σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional

- study. *Lancet* (London, England). 2008;371(9610):387-394. doi:10.1016/S0140-6736(08)60202-0
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
 3. Murphy PB, Vogt KN, Lau BD, et al. Venous Thromboembolism Prevention in Emergency General Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2018;153(5):479-486. doi:10.1001/jamasurg.2018.0015
 4. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-2457. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
 5. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S. doi:10.1378/chest.11-2296
 6. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954
 7. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):807-818. doi:10.1160/TH08-01-0032
 8. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68(1):76-141. doi:10.1124/pr.115.011247
 9. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost*. 2017;117(9):1662-1670. doi:10.1160/TH17-03-0168
 10. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-879. doi:10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24
 11. Samama M-M, Gerotziapas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res*. 2003;109(1):1-11. doi:10.1016/s0049-3848(03)00030-6
 12. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-329. doi:10.1136/bmj.38733.466748.7C
 13. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):8-18. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004
 14. Goldhaber SZ, Turpie AGG. Prevention of venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *Circulation*. 2005;111(1):e1-3. doi:10.1161/01.CIR.0000150393.51958.54
 15. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000;83(1):14-19.
 16. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011;62:41-57. doi:10.1146/annurev-med-062209-095159
 17. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(5):1056-1065. doi:10.1161/ATVBAHA.115.303397
 18. Nafee T, Aslam A, Chi G, et al. Andexanet alfa for the reversal of anticoagulant activity in patients treated with direct and indirect factor Xa inhibitors. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(4):237-245. doi:10.1080/14779072.2017.1305889
 19. Elalamy I, Hanon O, Deray G, Launay-Vacher V. Anticoagulants in frail patients. Seven situations at risk. *J Med Vas*. 2018;43(5):302-309. doi:10.1016/j.jdmv.2018.07.003
 20. Ferguson C, Inglis SC, Newton PJ, Middleton S, Macdonald PS, Davidson PM. Multi-morbidity, frailty and self-care: important considerations in treatment with anticoagulation drugs. Outcomes of the AFASTER study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(2):113-124. doi:10.1177/1474515116642604
 21. Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):265-277. doi:10.1093/ndt/gfy031
 22. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14356. doi:10.4414/smw.2016.14356
 23. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):407-416. doi:10.1007/s11239-011-0549-x
 24. Haas SK, Ph D, Merli G, Knabb RM, Ph D. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. 2011:2167-2177.
 25. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1110899
 26. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-544. doi:10.1056/NEJMoa1601747
 27. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-1127. doi:10.1056/NEJMoa1805090
 28. Lai S, Coppola B. Use of enoxaparin in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013;84(3):433-436. doi:10.1038/ki.2013.163

Διαχείριση ασθενούς που φέρει αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης

Αντιγόνη Φουντούκη¹, Δημήτριος Θεοφανίδης¹, Σπύρος Φωτιάδης², Θωμάς Τέγος³, Γεωργία Καϊάφα², Δημήτριος Παντελής³, Απόστολος Ι. Χατζητόλιος², Χρήστος Γ. Σαββόπουλος²



Αντιγόνη Φουντούκη

1. Τμήμα Νοσηλευτικής ΤΕΙ Θεσσαλονίκης
 2. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
 3. Α΄ Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ. Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
3. Απόφοιτος Τ.Ε.Φ.Α.Α., MSc Πανεπιστήμιου Μακεδονίας.

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Φουντούκη Αντιγόνη

Νοσηλεύτρια Τ.Ε. MSc

Τηλ. 6997187958

e-mail: antifountou@yahoo.gr

Περίληψη

Ο πληθυσμός των διαβητικών ασθενών παρουσιάζει αυξητική τάση στη σημερινή εποχή, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη συνεχή έρευνα, την ιατρική και τεχνολογική ανάπτυξη προκειμένου να αποφευχθούν οι επιβλαβείς συνέπειες του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) στην υγεία ενός συνόλου ασθενών που προσεγγίζει τα 420 εκατομμύρια. Ήδη από το 1970 με την ευρεία κυκλοφορία των σακχαρόμετρων, αρχίζει η εκπαίδευση των ασθενών στον αυτοέλεγχο με τη δυνατότητα ελέγχου της γλυκόζης του αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα με συσκευή που χρησιμοποιείται στο σπίτι. Σήμερα η δυνατότητα αυτοελέγχου έχει βελτιωθεί σημαντικά ώστε να γίνεται πλέον λόγος για αυτορρύθμιση, δυνατότητα η οποία έχει παρασχεθεί από τα σύγχρονα συστήματα που προσέφερε η ανάπτυξη της τεχνολογίας στον τομέα του ΣΔ. Οι συσκευές συνεχούς καταγραφής γλυκόζης παρέχουν τη δυνατότητα με τη χρήση αισθητήρα που εισάγεται στο διάμεσο ιστό, κάτω από το δέρμα, να πραγματοποιούν συνεχή καταγραφή με μετρήσεις που απέχουν χρονικά μόλις λίγα λεπτά. Υπάρχουν δύο τύποι: Οι συσκευές real time που εμφανίζουν τιμές σε πραγματικό χρόνο και οι συσκευές τεχνολογίας flash, που απαιτούν σάρωση για να εμφανίσουν την τρέχουσα τιμή και να καταγράψουν την προηγούμενη δραστηριότητα του αισθητήρα. Η χρήση τους έχει συμβάλει σημαντικά στο γλυκαιμικό έλεγχο, στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και στην καλύτερη ποιότητα ζωής των διαβητικών. Παρά το γεγονός ότι δεν αποτελεί νοσοκομειακή πρακτική για την Ελλάδα, οι ενδείξεις και οι περιορισμοί στη χρήση τους, θα πρέπει να είναι σαφείς και οικείες στην ομάδα υγείας, καθώς η αυξανόμενη διάδοση της χρήσης των αισθητήρων έχει ως αποτέλεσμα την εισαγωγή ασθενών που ήδη κάνουν χρήση αυτής της τεχνολογίας. Η τεχνική της τοποθέτησης, καθώς και η γνώση των ενδογενών και εξωγενών παραγόντων που επηρεάζουν την αξιοπιστία του αισθητήρα, είναι απαραίτητα για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου. Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης μπορούν να συνδυασθούν με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης. Επίσης παρέχουν τη δυνατότητα της εξ' αποστάσεως παρακολούθησης του ασθενή από τους φροντιστές του.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα συστήματα συνεχούς καταγραφής. Αναζητήθηκαν πληροφορίες κυρίως από βάσεις δεδομένων του διαδικτύου (Medline, Google Scholar).

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, συνεχής καταγραφή γλυκόζης, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, αυτοδιαχείριση διαβήτη

Management of diabetic patient with continuous glucose monitoring sensor

Antigoni Fountouki¹, Dimitrios Theofanidis¹, Spiros Fotiadis², Thomas Tegos³, Georgia Kaiafa², Pantelis D³, Apostolos I. Hatzitolios², Christos G. Savopoulos²

1. Technological educational institute of Thessaloniki, Dept. of nursing
2. First Medical Propedeutic Dept. of Internal Medicine, Aristotele University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki
3. First Neurology Dept., Aristotele University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki
3. Trainer, MSc University of Macedonia

Summary

The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) is on a steady increase, approaching 420 million globally. This issue necessitates continuous research, medical and technological development in order to ameliorate the effects of DM on the health and quality of life of patients. During the 1970s, self – monitoring glucose devices, were released, aiming at educating patients at home in order to achieve optimum self-control. Today, self-monitoring options have improved considerably to the point whereby certain patients may achieve full self regulation. This opportunity has been provided by the capabilities offered and the advancements of the related technology in the field of the DM. Continuous glucose recording devices provide the ability to insert a sensor into the median tissue, i.e. under the skin, in order to provide continuous recording with measurements that are only a few minutes apart. There are two types of these devices : Real time devices that display current values and flash technology devices that require scanning to display the current value and record the previous activity of the sensor. Their use has contributed significantly to glycaemic control, reduction of glycosylated hemoglobin and improved quality of life of patients with diabetes. Despite the fact that these devices are not part of routine practice in Greek hospitals, some patients may be admitted with such a device already in-situ. Therefore, the indications and restrictions on their use should be clear, and health care professionals should be familiar with this technology. The precise technique of inserting such a sensor as well as the knowledge of endogenous and exogenous factors that affect the reliability of the sensor, are necessary for the attainment of optimum glycaemic control. Continuous glucose recording systems can be combined with the use of an insulin pump. They also provide the possibility of remote monitoring of the patient by his caregivers.

The aim of this study, is the review of the literature concerning the continuous glucose monitoring systems (CGMS). For this purpose the search on Medline and Google Scholar was undertaken.

Key Words: diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, hyperglycemia, hypoglycemia, diabetes self management

Εισαγωγή

Η διατήρηση της ευγλυκαιμίας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπευτική προσέγγιση των διαβητικών. Περίπου 422 εκατ. άνθρωποι παγκοσμίως¹ εμφανίζουν σήμερα σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), με το 90% των περιπτώσεων να αφορά ΣΔ τύπου ΙΙ². Ο επιπολασμός του ΣΔ βρίσκεται σε μία αυξανόμενη πορεία παγκοσμίως και απαιτείται πολυπαραγοντική προσέγγιση για τη μείωση των επιπλοκών και κατά συνέπεια της θνητότητας από τη συγκεκριμένη νόσο. Η ρύθμιση της γλυκόζης του πλάσματος παραμέ-

νει το κλειδί για την πρόληψη των μικροαγγειακών επιπλοκών. Παρόλα αυτά, η ρύθμιση μπορεί να είναι δύσκολη, κυρίως στους διαβητικούς τύπου Ι και στους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς τύπου ΙΙ, καθώς η γλυκόζη υφίσταται διακυμάνσεις εξαιτίας των καθημερινών δραστηριοτήτων, συνθηκών και ετερογένειας των γευμάτων³. Η ευμεταβλητότητα των επιπέδων της γλυκόζης, καθιστούν θεμελιώδους σημασίας την εφαρμογή προγραμμάτων εκπαίδευσης των ασθενών, ώστε να εξασφαλιστεί η ενεργητική συμμετοχή τους στην αυτοφροντίδα τους και να υιοθετήσουν

συμπεριφορές που θα οδηγήσουν στο σωστό γλυκαιμικό έλεγχο και στην πρόληψη των επιπλοκών του διαβήτη⁴.

Προς αυτή την κατεύθυνση καθοριστικό ρόλο διαδραμάτισε η κατασκευή συσκευών για τον έλεγχο της γλυκόζης στο σπίτι. Ήδη από το 1970 είναι δυνατός ο αυτοέλεγχος των διαβητικών, ενώ τα σακχαρόμετρα με τη σημερινή μορφή είναι διαθέσιμα από το 1980². Η κατασκευή τους έχει συμβάλει σημαντικά στη ρύθμιση των ασθενών και κατά συνέπεια στην πρόληψη των επιπλοκών, στην αύξηση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής τους⁵. Παρά την τεράστια συνεισφορά τους στη θεραπευτική προσέγγιση του διαβητικού, τα σακχαρόμετρα παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα. Πρωτίστως η μέτρηση αφορά μία μόνο δεδομένη στιγμή και είναι δύσκολη η διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη διακύμανση, την αυξημένη ανοδική ή καθοδική τάση, τον έλεγχο κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ υπάρχει πόνος για κάθε μέτρηση και πιθανή επιμόλυνση με αίμα (επιφανειών ή άλλου ατόμου, όταν πραγματοποιεί την μέτρηση ο φροντιστής)⁶.

Η ανάγκη σχολαστικότερης παρακολούθησης των ασθενών αυτών, οδήγησε στη κατασκευή των συστημάτων συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ή χωρίς αντλία ινσουλίνης, και αποτελούν σταθμό στο δρόμο για το τεχνητό πάγκρεας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας, είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση των συστημάτων συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης, της αποτελεσματικότητας της χρήσης τους, καθώς και ζητημάτων που θα πρέπει να είναι γνωστά στην υγειονομική ομάδα που θα συμβάλει στη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενή που φέρει αισθητήρα συνεχούς καταγραφής, εντός ή εκτός του νοσοκομείου. Αναζητήθηκε βιβλιογραφία από έγκυρες βάσεις δεδομένων του διαδικτύου (Medline, Google Scholar), από διατριβές και αξιόπιστους διαδικτυακούς συνδέσμους.

Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης

Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (Continuous glucose monitoring system-CGM) πρωτοεμφανίστηκαν στην κλινική πρακτική το 1999⁷ και σήμερα είναι εμπορικά διαθέσιμα 2 ειδών συστήματα καταγραφής, ένα που χαρακτηρίζεται ως «πραγματικού χρόνου» (real time – rtCGM) και ένα δεύτερο είδος που αφορά τις «κατά διαστήματα σάρωσης» συσκευές (intermittently scanned), γνωστές και ως τεχνολογία «flash»⁶. Τα συστήματα rtCGM είναι εμπορικά διαθέσιμα από το 2005, αποτελούνται από 3 τμήματα, έναν αναλώσιμο, περιορισμένης διάρκειας χρήσης, αισθητήρα, ο οποίος τοποθετείται κάτω από το δέρμα στον υποδόριο ιστό, έναν διαβιβαστή (καλώδιο) που

συνδέεται στον αισθητήρα και έναν δέκτη που εμφανίζει και αποθηκεύει τις πληροφορίες. Δίνονται συνεχώς και σε πραγματικό χρόνο οι τιμές και απεικονίζεται η γραφική παράσταση, υπάρχει καταγραφή της αυξητικής ή μειωτικής τάσης, ρυθμιζόμενος συναγερμός (alarm), στοιχεία τα οποία σε ορισμένα μοντέλα είναι διαθέσιμα και στους φροντιστές με σύστημα τηλεμετάδοσης. Ο αισθητήρας στα real time μοντέλα παραμένει στο διαβητικό ασθενή 6-7 ημέρες, ενώ στη συνέχεια θα πρέπει να τοποθετηθεί καινούριος. Γίνεται μέτρηση ανά 5 λεπτά και απαιτείται βαθμονόμηση της λειτουργίας του (ρύθμιση/καλιμπράρισμα) τουλάχιστον 2 φορές ημερησίως ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της κάθε συσκευής. Για τη βαθμονόμηση αυτή απαιτείται τριχοειδικό αίμα από το δάκτυλο⁶. Ο χρήστης θα πρέπει να πραγματοποιεί τον αναγκαίο αριθμό μετρήσεων κατά τη διάρκεια του 24ώρου, οι τιμές των οποίων χρησιμοποιούνται από το σύστημα για τη λεγόμενη βαθμονόμηση. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι το σύστημα CGM δεν υποκαθιστά πλήρως την ανάγκη για τριχοειδική μέτρηση της γλυκόζης⁷.

Τα συστήματα rtCGM έχουν υπάρξει αποτελεσματικά τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες με ΣΔ τύπου I, είτε χρησιμοποιούν αντλία ινσουλίνης, είτε κάνουν υποδόρια ένεση ινσουλίνης, βελτιώνοντας τις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και μειώνοντας τον αριθμό των υπέρ και υπογλυκαιμικών κρίσεων. Ανάλογα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και σε διαβητικούς τύπου II⁸.

Τα συστήματα τεχνολογίας flash κυκλοφορούν από το 2014. Πραγματοποιούν μέτρηση κάθε λεπτό, για να ενημερωθεί όμως ο ασθενής για την τιμή αυτή θα πρέπει να πραγματοποιήσει μία σάρωση (επαφή της συσκευής με τον αισθητήρα). Ο αισθητήρας παραμένει στον ασθενή 10-14 ημέρες (ανάλογα με τον κατασκευαστή) και μπορεί να εξασφαλίσει τις τιμές για το διάστημα αυτό με την προϋπόθεση ότι γίνεται μία σάρωση τουλάχιστον ανά 8 ώρες. Ο αισθητήρας μπορεί να καταγράψει και να μεταδώσει τιμές για εύρος χρόνου 8 ωρών. Πέραν του 8ώρου οι αρχικές τιμές του τελευταίου διαστήματος καταγραφής διαγράφονται. Οι συσκευές της συγκεκριμένης τεχνολογίας δεν απαιτούν βαθμονόμηση (ρύθμιση/καλιμπράρισμα), προτείνεται όμως στον ασθενή να πραγματοποιεί μία τριχοειδική μέτρηση σακχάρου όταν έχει τιμές υπέρ ή υπογλυκαιμίας⁶.

Η τεχνολογία flash έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με διαβητικούς τύπου I αλλά και τύπου II, ενώ παρατηρήθηκε ότι οι συμμετέχοντες διέκοψαν τη χρήση του σακχαρόμετρου μετά την εφαρμογή του συστήματος. Αρχικά πραγματοποιούσαν περίπου 15 σαρώσεις ημερησίως αλλά στην πορεία ο αριθμός μειώθηκε. Σε διαβητικούς τύπου I, με χρήση του συγκεκριμένου συστήματος καταγραφής για 6 μήνες, ο μέσος χρόνος υπογλυκαιμίας τους μειώθηκε κατά 38%, παρατηρήθηκαν

όμως μικρές μεταβολές στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη⁹. Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν καθοριστεί τα κριτήρια επιλογής της καταλληλότερης συσκευής για τον κάθε ασθενή, οι Adolfsson και συν⁶. προτείνουν τα ακόλουθα:

Σύστημα rtCGM (real time-πραγματικού χρόνου). Συστήνεται σε ασθενείς με:

- ▶ Ανάγκη εντατικού σχήματος ινσουλινοθεραπείας με αντλία ή υποδόρια ένεση.
- ▶ Υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας.
- ▶ Μειωμένη αντίληψη της υπογλυκαιμίας.
- ▶ Συχνές νυκτερινές υπογλυκαιμίες
- ▶ Συχνές σοβαρές υπογλυκαιμίες
- ▶ Σοβαρή διακύμανση της γλυκόζης.
- ▶ Φόβο υπογλυκαιμίας.
- ▶ Έντονη φυσική δραστηριότητα και κυρίως σε αθλητές αλλά και σε όσους έχουν πολύ έντονους ρυθμούς στην καθημερινότητά τους.
- ▶ Αδυναμία ικανοποιητικής ρύθμισης με σύστημα ενδιάμεσης σάρωσης.
- ▶ Ανάγκη στενού γλυκαιμικού ελέγχου

Μικρότερη ηλικία που χρειάζονται συνεχή υποστήριξη από ενήλικα. (γονείς, προσωπικό σχολείου και προπονητές αθλημάτων)

Το Σύστημα isCGM (τεχνολογία flash) προτείνεται σε:

- ▶ Ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο διαβήτη τύπου II για σποραδική χρήση, ως εκπαιδευτικό εργαλείο.
- ▶ Διαβητικούς τύπου II στους οποίους δεν χορηγείται ινσουλίνη για σποραδική χρήση, ως εκπαιδευτικό εργαλείο.
- ▶ Διαβητικούς τύπου II που δεν βρίσκονται σε εντατικό σχήμα ινσουλίνης, έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο και επιθυμούν συνεχή ή σποραδική παρακολούθηση για την αντικατάσταση των τρυπημάτων (τριχοειδικό έλεγχο).
- ▶ Διαβητικούς τύπου I ή II σε ινσουλινοθεραπεία που επιθυμούν να παρακολουθούν τα επίπεδα γλυκόζης χωρίς χρήση συναγερμών (alarm).
- ▶ Ασθενείς που πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο πολλές φορές ημερησίως π.χ. σε διαβήτη κύησης.
- ▶ Ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας αλλά που επιθυμούν περισσότερο έλεγχο.
- ▶ Ασθενείς που δεν έχουν τη δυνατότητα για ένα σύστημα rtCGM, αλλά επιθυμούν προηγμένο γλυκαιμικό έλεγχο ή στην χώρα διαμονής τους προτείνεται ως πρώτη λύση ένα σύστημα isCGM⁶.

Εκτός από τα είδη των προαναφερόμενων συσκευών, άλλο ένα μοντέλο του οποίου τα δεδομένα καταγραφής προορίζονται για χρήση από τον επαγγελματία υγείας είναι το CGM – professional. Η συσκευή όμως αυτή δεν ενδείκνυται για χρήση από τον ίδιο τον ασθενή, δεν αποτελεί μέθοδο αυτοελέγχου.

Δεν προβάλλει τις τιμές σε πραγματικό χρόνο, αλλά τις αποθηκεύει όπως π.χ. σε 24ωρη καταγραφή (holter) της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού. Επίσης δεν υπάρχει η δυνατότητα παρέμβασης από τον ασθενή ώστε τα δεδομένα του να τροποποιούνται. Αυτό εξασφαλίζει μία αντικειμενικότερη εικόνα στον θεράποντα σχετικά με την επίδραση των συνθηκών του ασθενή στην διακύμανση της γλυκόζης του. Η χρήση του προτείνεται κυρίως για την διερεύνηση της νυκτερινής υπογλυκαιμίας ή μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας¹⁰.

Όταν εμφανίσθηκαν τα συγκεκριμένα συστήματα καταγραφής (CGM-professional), προτάθηκε ότι μία περίοδος 3-6 ημερών καταγραφής μπορεί να εξασφαλίσει στο θεράποντα τις απαραίτητες πληροφορίες για τον καθορισμό της θεραπείας και την παροχή πληροφοριών στον ασθενή, σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή, τη διαίτα και τον τρόπο ζωής. Η λογική της διάρκειας των 3-6 ημερών περιλαμβάνει και μία αντικειμενική θεώρηση ορισμένων ζητημάτων, όπως το κόστος ενός διαγνωστικού τέστ και η ευκολία στη χρήση από τον ασθενή. Πράγματι, στο διάστημα αυτό μπορούν να εξασφαλισθούν πληροφορίες που δεν μπορούν εύκολα να ερμηνευτούν από τις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ή τις μεμονωμένες μετρήσεις με το σακχαρόμετρο⁹.

Τα περισσότερα μοντέλα αισθητήρων που είναι σήμερα διαθέσιμα αξιοποιούν τη θεμελιώδη αρχή της ηλεκτροχημικής οξειδωσης της γλυκόζης. Σε αυτή την κατηγορία των συσκευών ένας εξαιρετικά μικρού μεγέθους αισθητήρας τοποθετείται υποδόρια στη βραχιόνια ή κοιλιακή χώρα και υπολογίζει το σήμα που παράγεται, μεταφέροντας πληροφορίες σχετικά με τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό, μέσα από μία διαδικασία βαθμονόμησης².

Ο βιοαισθητήρας φέρει μία άνοδο από πλατίνα η οποία καλύπτεται από 3 μεμβράνες (κυτταρίνης, ενζυμική, υδατανθρακούχο). Σε ένα πλέγμα από πλαστικό έχει τοποθετηθεί το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης με αποτέλεσμα την οξειδωσή της και την παραγωγή ηλεκτρονίων και ρεύματος¹¹.

Από τον αισθητήρα εξάγεται ηλεκτρικό ρεύμα το οποίο τροποποιείται προκειμένου να εκφράζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης. Για τη βαθμονόμηση χρησιμοποιείται η μέθοδος των δύο σημείων. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης (G) αυξάνεται από G1 σε G2 το ρεύμα I του αισθητήρα αυξάνεται από I1 σε I2. Η ευαισθησία του αισθητήρα (S) προκύπτει από το πηλίκο $S=(I2-I1)/(G2-G1)$ ¹².

Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης έχουν συμβάλει σημαντικά στη ρύθμιση των διαβητικών, αλλά και στην περαιτέρω έρευνα για το ΣΔ. Με τη χρήση των συστημάτων CGM έχει επιτευχθεί βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου,^{13,9,14} της ποιότητας ζωής^{15,16} και μείωση των επιπλοκών

του ΣΔ^{17,18}.

Σε μία μετά ανάλυση 11 μελετών, σε ένα σύνολο 5.542 διαβητικών τύπου II διερευνήθηκε η δυνατότητα του CGM να βελτιώσει το γλυκαιμικό έλεγχο, το βάρος, τη φυσική δραστηριότητα, ενώ διερευνήθηκε επίσης η αποτελεσματικότητα στον αυτοέλεγχο, την αποδοχή, την ικανοποίηση και την ανοχή στην παραμονή του αισθητήρα. Παρά τη μεγάλη ετερογένεια του δείγματος παρατηρήθηκε πως με τη χρήση του CGM επιτυγχάνεται μεγαλύτερη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, του σωματικού βάρους και των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν το σύστημα συνεχούς καταγραφής φάνηκε ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερη συμμόρφωση με το ατομικό δαιτολόγιο και μάλιστα παρουσίασαν και αύξηση της φυσικής τους δραστηριότητας. Υψηλή συμμόρφωση με την εφαρμογή του αισθητήρα και με τη βαθμονόμηση (ρύθμιση/καλιμπράρισμα) της συσκευής επίσης διαπιστώθηκε¹⁸.

Συνεχής καταγραφή και υπογλυκαιμία

Οι υπογλυκαιμικές κρίσεις αποτελούν συχνό φαινόμενο στους διαβητικούς τύπου 1. Οι κλινικές συνέπειες της σοβαρής υπογλυκαιμίας είναι γνωστές και περιλαμβάνουν επιδείνωση της οξείας εγκεφαλικής νόσου και δυνητικά επιπλοκές όπως, το έμφραγμα μυοκαρδίου, τη νευρογνωστική δυσλειτουργία και την απώλεια της όρασης. Μάλιστα, η σοβαρή νυκτερινή υπογλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε θάνατο κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επιπρόσθετα, η ασυμπτωματική νυκτερινή μείωση της γλυκόζης μπορεί να προκαλεί διαταραχές του ύπνου, πρωινούς πονοκεφάλους και χρόνιες διαταραχές της διάθεσης¹⁹. Η συχνότητα των υπογλυκαιμικών κρίσεων υπολογίζεται σε 42-91 περιστατικά ανά ασθενή το χρόνο για τους διαβητικούς τύπου 1 και σε 20.3-44.4 περιστατικά ανά ασθενή το χρόνο για τους διαβητικούς τύπου II²⁰. Συνθήκες που συμβάλλουν στην εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας είναι η ασυμπτωματική υπογλυκαιμία (η μειωμένη ικανότητα αντίληψης της υπογλυκαιμίας) η οποία εμφανίζεται στο 20% των ασθενών μετά από μακροχρόνιο διαβήτη²¹ και η νυκτερινή υπογλυκαιμία²².

Αρκετές μελέτες έχουν παρουσιάσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης των συστημάτων συνεχούς καταγραφής στην πρόληψη των κρίσεων αυτών.

Στην μελέτη HYPO DE συμμετείχαν 149 διαβητικοί τύπου 1 με συχνές και σοβαρές υπογλυκαιμίες. Χρησιμοποιήθηκε καταγραφή πραγματικού χρόνου (rt-CGM), η οποία κατέδειξε σημαντική μείωση των υπογλυκαιμιών, σε σχέση με ομάδα ελέγχου²³.

Στην μελέτη Gold-3, στην οποία συμμετείχαν 161 ενήλικες διαβητικοί τύπου 1, η συνεχής καταγραφή (rt CGM) μείωσε τις νυκτερινές αλλά και ημερήσιες υπογλυκαιμίες μετά από επαρκή

εκπαίδευση των συμμετεχόντων σχετικά με την παρακολούθηση των ενδείξεων πριν από το φαγητό, την άσκηση και τον ύπνο. Οι συμμετέχοντες μάλιστα εξέφρασαν εμπιστοσύνη στην έγκαιρη διαπίστωση και διαχείριση της υπογλυκαιμίας²⁴.

Η χρήση των CGM στους νοσηλευόμενους ασθενείς

Η υπεργλυκαιμία και ο διαβήτης αποτελούν σύνθετες φαινόμενα στις παθολογικές και χειρουργικές κλινικές. Το 25% περίπου των ασθενών που εισάγονται στα τμήματα αυτά έχει ήδη διαγνωσμένο ΣΔ τύπου II και η πλειοψηφία αυτών θα χρειαστεί ρύθμιση με ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του. Πολλοί είναι οι παράγοντες που επιδρούν στο νοσηλευόμενο ασθενή και μπορούν να μεταβάλλουν εξαιρετικά γρήγορα τα επίπεδα της γλυκόζης του, όπως η μεταβολή των διατροφικών συνθηκών, η έλλειψη όρεξης, η μεταβολή του επιπέδου της νεφρικής λειτουργίας ανάλογα με το ισοζύγιο προσλαμβανόμενων και αποβαλλομένων υγρών, καθώς και η χορήγηση φαρμάκων π.χ. στεροειδών²⁵.

Συνεπώς η χρήση του CGM προτείνεται για την έγκαιρη διαπίστωση των παραπάνω αποκλίσεων. Στην έρευνα των Burt et al., 26 ασθενείς με ΣΔ τύπου I αλλά και II, που εισήχθησαν στο νοσοκομείο και ρυθμίστηκαν με μία δόση βραδείας ινσουλίνης και 3 δόσεις ταχείας ινσουλίνης πριν από κάθε γεύμα, αποτέλεσαν τον υπό μελέτη πληθυσμό, στον οποίο τοποθετήθηκε αισθητήρας συνεχούς καταμέτρησης για 72 ώρες. Επίσης πραγματοποιούνταν έλεγχοι με σακχαρόμετρο 4 φορές ημερησίως. Η μέση συγκέντρωση της γλυκόζης ημερησίως μεταξύ των δύο ειδών ελέγχου (CGM και σακχαρόμετρο) δεν διέφερε σημαντικά. Με το CGM καταγράφηκαν συνολικά 88 μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες. Με τη χρήση του σακχαρόμετρου διαπιστώθηκαν οι 61 από αυτές. Επίσης από τα 10 περιστατικά διακύμανσης της γλυκόζης σε επίπεδα κατώτερα των 4mmol/L με την τριχοειδική μέτρηση του σακχάρου ανιχνεύθηκε μόνο το 1²⁶.

Η χρήση της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

Η υπεργλυκαιμία της οξείας φάσης (stress υπεργλυκαιμία), εμφανίζεται στο 90% των ασθενών που εισάγονται στις ΜΕΘ, ανεξάρτητα εάν προϋπήρχε διαβήτης ή όχι. Αυτή η μεταβολική διαταραχή αποτελεί μία νευροενδοκρινική απάντηση στη βαριά νόσο και προκαλείται από την αυξημένη γλυκοεογένεση και από την αύξηση της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη ως συνέπεια μιας περίπλοκης αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αυξημένη έκκριση ρυθμιστικών ορμονών και κυτοκινών²⁷.

Ο ορισμός του ιδανικού γλυκαιμικού ελέγχου στη ΜΕΘ υπήρξε στο παρελθόν αντικείμενο αντιπαράθεσης. Κατά το 1999 στην μελέτη NICE-SUGAR, αναφέρθηκε πως ο στενός γλυκαιμικός έλεγχος μεταξύ 81-108 mg/dl στη μονάδα εντατικής θεραπείας, συσχετίστηκε με υψηλότερο δείκτη θνητότητας σε σχέση με έναν πιο ελαστικό στόχο (140-180mg/dl). Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής καθόρισαν τα όρια του γλυκαιμικού ελέγχου μεταξύ 140-180mg/dl, κάτι το οποίο σήμερα έχει υιοθετηθεί από τα περισσότερα νοσοκομεία ανά τον κόσμο²⁸. Χαμηλότερες τιμές γλυκόζης ενέχουν κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας. Δεν υπάρχει πλέον αμφιβολία ότι τόσο η υπεργλυκαιμία όσο και η υπογλυκαιμία επιδεινώνουν την έκβαση των ασθενών²⁹. Υπάρχουν βέβαια και ευνοϊκά δεδομένα από έρευνες με χαμηλότερους γλυκαιμικούς στόχους, στις οποίες όμως έγινε εντατική προσπάθεια αποφυγής της υπογλυκαιμίας²⁵.

Ο έλεγχος της γλυκόζης στις ΜΕΘ όταν πραγματοποιείται με τα συνήθη σακχαρόμετρα, ενδέχεται να παρουσιάζει αποκλίσεις από τις τιμές του βιοχημικού εργαστηριακού ελέγχου, καθώς τα σακχαρόμετρα δεν έχουν σχεδιασθεί για τους ασθενείς στις ΜΕΘ, δεδομένου ότι στους βαριά πάσχοντες μπορεί να υπάρχει σημαντική αναιμία ή υποξία²⁷. Επίσης στις ΜΕΘ οι ασθενείς παρουσιάζουν μία άτυπη αντίδραση στη ρύθμιση της υπογλυκαιμίας, ενώ δεν είναι σε θέση να εκφράσουν τα υποκειμενικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας²⁵. Επίσης οι υπογλυκαιμικές κρίσεις είναι συχνότερες όταν τα διαστήματα μεταξύ των μετρήσεων είναι μεγάλα και ένα ποσοστό έως και 15% υπογλυκαιμικών κρίσεων δεν ανιχνεύεται²⁷.

Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής μπορούν να παρέχουν στενή παρακολούθηση και να συνεισφέρουν στην αύξηση του ποσοστού επίτευξης της τιμής γλυκόζης-στόχου. Σε μία μελέτη 124 διασωληνωμένων ασθενών, η χρήση της συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης μείωσε τα ποσοστά των υπογλυκαιμιών κατά 9.9%, αν και υπάρχουν και μελέτες που δεν έχουν διαπιστώσει διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών κρίσεων μεταξύ των ασθενών που παρακολουθούνται με τις κλασικές μεθόδους και αυτών που γίνεται συνεχής καταγραφή. Οι συγκρίσεις βέβαια ανάμεσα στις μελέτες είναι δύσκολες λόγω τις μεγάλης ετερογένειας των πληθυσμών. Σε κάθε περίπτωση όμως απαιτείται περισσότερη έρευνα²⁵.

Σύμφωνα με την Amisha και συν. οι ασθενείς που προτείνονται για συνεχή καταγραφή στις ΜΕΘ είναι όσοι απαιτούν θεραπεία με ινσουλίνη και μάλιστα ενδοφλέβια, οι καρδιοχειρουργοί ασθενείς, νεογνά, μεταμοσχευθέντες, όσοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, ασθενείς σε τελικό στάδιο νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας και ασθενείς με χειρουργική ή τραυματική εγκεφαλική βλάβη²⁵.

Στις ΜΕΘ συνεχής καταγραφή μπορεί να πραγματοποιηθεί και με τη χρήση ενδοαγγειακών συστημάτων που μεταφέρουν δείγμα αίματος αυτόματα κάθε 5-15 λεπτά σε έναν εξωτερικό αισθητήρα. Το δείγμα μπορεί να προέρχεται από αρτηρία ή φλέβα, (συνήθως είναι η χρήση ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα), κυμαίνεται από 0,3-1,6 ml και επιστρέφει και πάλι στην κυκλοφορία. Η χρήση του συγκεκριμένου συστήματος είναι αρκετά ακριβής, χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή στα χορηγούμενα υγρά από το συγκεκριμένο καθετήρα (απαγορεύονται οροί Dextrose), καθώς και στον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβου³⁰.

Βασικές κατευθυντήριες οδηγίες κατά τη νοσηλεία των ασθενών με σύστημα συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης.

Η χρήση του αισθητήρα CGM στην Ελλάδα δεν αποτελεί προς το παρόν νοσοκομειακή πρακτική. Μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί για ερευνητικούς σκοπούς, να χρησιμοποιείται δε ήδη από νοσηλευόμενους ασθενείς. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο δεν αποτελεί αντένδειξη για τη συνέχιση της χρήσης του. Ο αριθμός ασθενών που χρησιμοποιούν συστήματα καταγραφής με ή χωρίς αντλία ινσουλίνης συνεχώς αυξάνει, κατά συνέπεια είναι πιθανό να εισάγονται στο νοσοκομείο ασθενείς που ήδη κάνουν χρήση αυτής της τεχνολογίας από το σπίτι τους. Η χρήση της συσκευής μπορεί να συνεχίσει να χρησιμοποιείται και στο νοσοκομείο αποκλειστικά ή συμπληρωματικά εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη πχ σήψη, οιδήματα κ.α. Η αναγκαστική και αδικαιολόγητη αφαίρεση του αισθητήρα μπορεί να προκαλέσει τη δυσαρέσκεια του ασθενή και να αυξήσει το άγχος του²⁵.

Τοποθέτηση

Η τεχνική της τοποθέτησης αλλά και το σημείο αυτής θα πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες του κατασκευαστή. Συνήθως ο αισθητήρας είναι ενσωματωμένος με οδηγό, που αφαιρείται μετά την τοποθέτηση, για να διευκολυνθεί και να εξασφαλισθεί η σωστή εφαρμογή. Η περιοχή της τοποθέτησης δεν περιορίζεται μόνο στην κοιλιακή χώρα. Η βραχιόνια περιοχή ενδείκνυται επίσης στα περισσότερα μοντέλα³¹. Έρευνες έχουν υποστηρίξει την αξιοπιστία της μέτρησης και σε άλλες περιοχές (πχ γλουτιαία)³², ενώ τα μέσα μαζικής ενημέρωσης κάνουν λόγο για αισθητήρες τους οποίους ο ασθενής τοποθετεί σε όποιο σημείο θεωρεί ότι του παρέχει μεγαλύτερη άνεση. Για την τοποθέτηση στην κοιλιακή χώρα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (και ανάλογα με το μοντέλο), η απόσταση από τον ομφαλό (στις περισσότερες περιπτώσεις 2 ίντσες), η απόσταση από το σημείο τοποθέτησης της αντλίας ινσουλίνης (1-2 ίντσες ανάλογα τον κατασκευαστή) ή τα σημεία όπου πραγματοποιούνται ενέ-

σεις ινσουλίνης (και πάλι 1-3 ίντσες ανάλογα). Η άσκηση πίεσης επάνω στον αισθητήρα θα πρέπει να αποφεύγεται, επομένως είναι ακατάλληλα τα σημεία όπου εφαρμόζονται ζώνες (πχ ορθοπεδικές ή ρούχων). Η αποφυγή πίεσης επί του αισθητήρα ή η έξοδος αυτού κατά τον ύπνο υποδεικνύουν την ανάλογη τοποθέτηση. Όσον αφορά την κατάσταση του δέρματος, αποφεύγεται η τοποθέτηση σε ουλώδεις περιοχές, σε σημεία με δερματικό ερεθισμό, σκλήρυνση ή δερματοσσιζία, καθώς επίσης και σε οστέινες προεξοχές ή σε αρθρώσεις με μεγάλη κάμψη^{33,34}.

Στους νοσηλευόμενους ασθενείς και κυρίως στους βαριά πάσχοντες το σημείο εφαρμογής θα πρέπει να αξιολογείται για τυχόν οίδημα, νέκρωση, αγγειόσπασμο, ισχαιμία καθώς μπορεί υπό τις συνθήκες αυτές να υπάρχει αναξιόπιστο αποτέλεσμα²⁵.

Βαθμονόμηση του μετρητή

Η βαθμονόμηση (ρύθμιση/καλιμπράρισμα) του μετρητή είναι απαραίτητη, προκειμένου να εξασφαλισθεί η αξιοπιστία της μέτρησης και θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες³⁵. Τα μοντέλα τεχνολογίας flash δεν χρειάζονται βαθμονόμηση⁶, σε αντίθεση με τις real time συσκευές, κατά τη χρήση των οποίων θα πρέπει να λαμβάνει χώρα μέτρηση με χρήση τριχοειδικού αίματος από το δάκτυλο τόσες φορές το 24ωρο όσες απαιτεί το χρησιμοποιούμενο μοντέλο. Η μέτρηση θα πρέπει να γίνεται σε χρονική στιγμή κατά την οποία θεωρητικά η γλυκόζη βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση, δεν έχει δηλαδή χορηγηθεί προσφάτως τροφή ή ινσουλίνη³⁶. Η μέτρηση με τριχοειδικό αίμα μετά από σκαρίφημα του δακτύλου θα πρέπει να γίνεται ιδιαίτερα προσεκτικά, αποφεύγοντας κατά το δυνατό, όλους τους παράγοντες που μπορούν να την επηρεάσουν, καθώς οι τιμές αυτές χρησιμοποιούνται για τη βαθμονόμηση του συστήματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι την πρώτη ημέρα της εφαρμογής του αισθητήρα μπορεί να υπάρχει μεγαλύτερη απόκλιση από τις πραγματικές τιμές³⁷.

Χορήγηση φαρμάκων.

Παρά το γεγονός ότι οι αισθητήρες έχουν βελτιωθεί ιδιαίτερα, υπάρχει ένας αριθμός φαρμάκων που μπορούν να επηρεάσουν την λειτουργία τους. Η ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει στον αισθητήρα μία υπερεκτίμηση της γλυκόζης. Υπάρχει λοιπόν ο κίνδυνος υπερδοσολογίας ινσουλίνης εάν η ένδειξη χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της δόσης της. Οι ασθενείς που φέρουν αισθητήρα καταγραφής θα πρέπει να σταματούν την εφαρμογή του εάν απαραιτήτως τους χορηγείται ακεταμινοφαίνη²⁵. Εάν η χρήση του αισθητήρα κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά η χορήγησή της και σε περίπτωση που ληφθεί από τον ασθενή θα πρέπει να

μην ληφθούν υπόψη οι μετρήσεις κατά τη διάρκεια της δράσης της (4-8 ώρες). Επίσης απαιτείται έλεγχος όλων των σκευασμάτων που λαμβάνει ο ασθενής διότι ενδέχεται να περιέχουν παρακεταμόλη συνδυαστικά με άλλη ουσία³⁷.

Εκτός από την παρακεταμόλη, επίδραση στην ευαισθησία του αισθητήρα φαίνεται να έχουν επίσης η λισινοπρίλη, η σαλβουταμόλη, η ατενολόλη³⁸. Επιπροσθέτως, η παρουσία, μαλτόζης, ασκορβικού οξέως, ντοπαμίνης, μαννιτόλης, ηπαρίνης, ουρικού και σαλικιλικού οξέος φαίνεται ότι επηρεάζουν την ακρίβεια της μέτρησης^{25,39,40,41}.

Ο ενδιάμεσος χρόνος.

Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής μετρούν τη γλυκόζη στο διάμεσο ιστό και δεν πρόκειται για την τιμή της γλυκόζης του πλάσματος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει και σε απόκλιση μέχρι και 21% μεταξύ των δύο προαναφερθέντων τιμών, η οποία μπορεί να γίνει ακόμη μεγαλύτερη σε συνθήκες υπογλυκαιμίας ή ταχείας αυξομείωσης⁷. Αυξανόμενα επίπεδα γλυκόζης αντανακλώνται πρωτίστως στο τριχοειδικό αίμα. Επίσης η μείωση των επιπέδων της γλυκόζης μετά τη χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να επηρεασθεί από την ύπαρξη (τυχαία) μεγαλύτερης ευαισθησίας απέναντι στην ινσουλίνη στο συγκεκριμένο σημείο ιστού που τοποθετήθηκε ο αισθητήρας⁴².

Παιδιατρικοί ασθενείς.

Η χρήση των συστημάτων συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης παρουσιάζει ιδιαιτερότητες στους παιδιατρικούς ασθενείς, ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των παιδιών. Στα πολύ μικρά παιδιά η προσφερόμενη επιφάνεια του σώματος ενδέχεται να είναι περιορισμένη, ειδικά εάν γίνονται και υποδόριες ενέσεις ινσουλίνης. Επίσης στα μικρά παιδιά μπορεί να υπάρχει μειωμένη συνεργασία ή ακόμη και να συμβαίνει ατυχηματική αφαίρεση του αισθητήρα λόγω της έντονης δραστηριότητας. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης του CGM συνιστανται κυρίως στην έγκαιρη διαπίστωση της υπογλυκαιμίας και στον περιορισμό των επώδυνων σκαριφισμών³⁷.

Βαριά πάσχοντες.

Στους νοσηλευόμενους και κυρίως στους βαριά πάσχοντες υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ακρίβεια της μέτρησης, όπως η υποξαιμία, η αγγειοσπασση, το οίδημα²⁵ και η σπητική κατάσταση⁴³. Επίσης μπορεί να είναι δύσκολη η βαθμονόμηση του συστήματος σε ασθενείς σε βαριά κατάσταση με πολλές επιπλοκές. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένα ακατάλληλο δείγμα τριχοειδικού αίματος π.χ. από μια οίδηματική ή υποξαιμική περιοχή θα έχει ως αποτέλεσμα μη ακριβή βαθμονόμηση του συστήματος. Η επίδραση

της κετοξέωσης και της γαλακτικής οξέωσης δεν έχουν ακόμη μελετηθεί. Επίσης η συσκευή θα πρέπει να αποσυνδέεται κατά τη διάρκεια μαγνητικής ή αξονικής τομογραφίας⁴⁴.

Η ακρίβεια του υποδόριου συνεχής καταγραφέα γλυκόζης μπορεί επίσης να επηρεασθεί από τη συσσώρευση προϊόντων ιστικού μεταβολισμού (biofilm)²⁵, αλλά και από την πρόκληση διαφόρου βαθμού τραύματος κατά την εισαγωγή του αισθητήρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση φλεγμονώδους αντίδρασης τοπικά. Η ακρίβεια τέλος, μεταβάλλεται από την παρουσία πρωτεολυτικών ενζύμων και ελεύθερων ριζών³¹.

Η αξιοπιστία των μετρήσεων δε φαίνεται να επηρεάζεται από την νορ-επινεφρίνη, από την αιτιολογία της εισαγωγής στο νοσοκομείο (παθολογικός ή χειρουργικός ασθενής), από τον καρδιοχειρουργικό κίνδυνο, ή από το σημείο εισαγωγής του αισθητήρα²⁷.

Παρακολούθηση – επιπλοκές.

Η εισαγωγή και παραμονή του αισθητήρα είναι γενικά καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Μικρές επιπλοκές, αν και σπάνια, επιβάλλουν τον έλεγχο του σημείου εισαγωγής κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την αφαίρεση του αισθητήρα. Ελάχιστος πόνος, μικρή αιμορραγία και αιμάτωμα, ερυθρότητα και κνησμός έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία¹⁶. Η χρόνια χρήση αισθητήρων σε παιδιά έχει αναφερθεί πως μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις, αλλά απαιτείται περεταίρω έρευνα⁴⁵. Μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι τα συστήματα συνεχούς καταγραφής μπορούν να μειώσουν το φόρτο εργασίας του νοσηλευτικού προσωπικού στις ΜΕΘ, καταδεικνύοντας τη δαπάνη χρόνου που απαιτείται για τη μέτρηση με το κλασικό σακχαρόμετρο. Στην έρευνα της Aragon (2006), ο μέσος χρόνος για την πραγματοποίηση μιας μέτρησης γλυκόζης με σκαρίφημα στο δάκτυλο και υπολογισμού της δόσης της ινσουλίνης, προσδιορίστηκε στα 4,72 λεπτά. Οι μεγαλύτεροι από τους χρόνους που κατέγραψε αυτή η έρευνα οφείλονταν σε τεχνικά προβλήματα της συσκευής ή στην αναζήτηση αυτής, ενώ οι μικρότεροι χρόνοι οφείλονταν σε παράλειψη πχ της υγιεινής των χεριών ή της χρήσης γαντιών. Επομένως σε ασθενείς που απαιτούν ωριαίο γλυκαιμικό έλεγχο θα πρέπει να δαπανώνται περίπου 2 ώρες καθημερινά για τον έλεγχο της γλυκόζης⁴⁶.

Συμπεράσματα

Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης παρέχουν τη δυνατότητα μιας σχολαστικότερης παρακολούθησης της μεταβλητότητας της γλυκόζης, με σκοπό την πρόληψη των επιπλοκών και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των διαβητικών. Πράγματι η 20ετής περίπου χρήση τους, φαίνεται πως έχει συμβάλει στα παραπάνω, μειώνοντας τις υπογλυκαιμικές αλλά και υπεργλυκαι-

μικές κρίσεις, καθώς και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Το περιεχόμενο όμως της θεραπευτικής προσέγγισης του κάθε ασθενούς θα πρέπει να είναι πλήρως εξατομικευμένο, προσαρμοσμένο στις ανάγκες του αλλά και στην προσωπικότητά του. Η χρήση σχολαστικών μεθόδων παρακολούθησης ενδεχομένως δεν αποτελεί πλεονέκτημα για όλους τους ασθενείς. Οι συναγερμοί και οι προειδοποιήσεις θα μπορούσαν να αυξήσουν το άγχος, κυρίως στους διαβητικούς με μικρή ηλικία. Είναι εξαιρετικής σημασίας η ορθή εκτίμηση της αναγκαιότητας για χρήση ενός συστήματος συνεχούς καταγραφής, έτσι ώστε αυτό να βελτιώνει ταυτόχρονα τη ψυχολογία του ασθενή και την ικανότητά του για αυτοδιαχείριση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την μεγάλη τεχνολογική πρόοδο, η χρήση του σακχαρόμετρου εξακολουθεί να είναι απαραίτητη, είτε για τη βαθμονόμηση, είτε για την επιβεβαίωση των ακραίων τιμών.

Το κόστος, αποτελεί επίσης εμπόδιο στην ευρεία χρήση των συστημάτων συνεχούς καταγραφής. Στην Ελλάδα γίνεται προσπάθεια για κάλυψη από τα ασφαλιστικά ταμεία και πώληση των αισθητήρων στα φαρμακεία, ενώ η παραγγελία τους κατά διαστήματα υποβάλλεται σε περιορισμό λόγω μειωμένης εισαγωγής των αναλώσιμων αυτών συσκευών. Επίσης δεν αποτελεί νοσοκομειακή πρακτική, παρά την αναγκαιότητα σχολαστικής παρακολούθησης των βαριά πασχόντων και την ελάττωση του φόρτου εργασίας του νοσηλευτικού προσωπικού.

Η βελτίωση του βιοτικού επιπέδου και η ευμάρεια της εποχής, έχει σχετιστεί με τον αυξημένο επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη. Ταυτόχρονα η αλματώδης τεχνολογική ανάπτυξη υποστηρίζει σημαντικά τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με απώτερο στόχο το τεχνητό πάγκρεας.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organisation (WHO) . Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organisation, 2016. Available from <http://www.who.int>. Accessed June 7, 2017.
2. Acciaroli G, Vettoretti M, Facchinetti A, Sparacino G. Calibration of Minimally Invasive Continuous Glucose Monitoring Sensors: State-of-The-Art and Current Perspectives. *Biosensors (Basel)*. 2018 Mar; 8(1): 24.
3. Ajjan RA. How Can We Realize the Clinical Benefits of Continuous Glucose Monitoring?. *Diabetes Technol Ther*. 2017 May 1, 19(Suppl 2): S-27-S-36.
4. Mouslech Z, Somali M, Sarantis L, Christos D, Alexandra C, Maria P, Mastorakos G, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Significant effect of group education in patients with diabetes type 1. *Hormones (Athens)*. 2018 Sep;17(3):397-403.
5. Sönksen PH, Judd SL, Lowy C. Home monitoring of blood-glucose. Method for improving diabetic control. *Lancet*. 1978 Apr 8;1(8067):729-32.

6. Adolfsson P, Parkin CG, Thomas A, Krinelke LG. Selecting the Appropriate Continuous Glucose Monitoring System – a Practical Approach. *Eur Endocrinol*. 2018 Apr; 14(1): 24–29.
7. Κίτσιος Κ, Κώτσα Κ. Ο ρόλος της σε πραγματικό χρόνο καταγραφής της γλυκόζης στη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2013, 26, 2: 97-104,
8. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB. et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317:379–87.
9. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun 1; 19(Suppl 3): S-25–S-37.
10. Dungan K, Verma N. Monitoring Technologies – Continuous Glucose Monitoring, Mobile Technology, Biomarkers of Glycemic Control, In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson D, editors *endotext* (Internet), South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2018 Jan 10.
11. Διδάγγελος Τ, Ηλιάδης Φ. Συνεχής καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ειδικών αισθητήρων. *Ελληνικά Διαβητολογικά χρονικά* 2008, 21, 2: 123 – 129.
12. Γιώργα Α. Μέθοδοι μέτρησης μεταβλητότητας γλυκόζης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που χρησιμοποιούν σύστημα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης. Διαθέσιμο στο: http://ir.lib.uth.gr/bitstream/handle/11615/37310/GL_lib-exact_0029.pdf?sequence=1&isAllowed=y
13. DeSalvo D, Buckingham B. Continuous Glucose Monitoring: Current Use and Future Directions. *Curr Diab Rep*. 2013 Oct;13(5):657-62
14. Graham C. Continuous Glucose Monitoring and Global Reimbursement: An Update. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun 1; 19(Suppl 3): S-60–S-66.
15. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. , 2017 Jun;40(6):736-741.
16. Slattery D, MD, Choudhary P. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 May 1; 19(Suppl 2): S-55–S-61.
17. Parkin C, Graham C, Smolskis J. Continuous Glucose Monitoring Use in Type 1 Diabetes: Longitudinal Analysis Demonstrates Meaningful Improvements in HbA1c and Reductions in Health Care Utilization. *Diabetes Sci Technol*. 2017 May; 11(3): 522–528.
18. Taylor P, Thompson C, Brinkworth G. Effectiveness and acceptability of continuous glucose monitoring for type 2 diabetes management: A narrative review. *J Diabetes Investig*. 2018 Jul; 9(4): 713–725.
19. Adolfsson P, Rentoul D, Klinkenbijn B, Parkin C. Hypoglycaemia Remains the Key Obstacle to Optimal Glycaemic Control – Continuous Glucose Monitoring is the Solution. *Eur Endocrinol*. 2018 Sep;14(2):50-56.
20. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, Galstyan G, Geelhoed-Duijvestijn P, Goldfracht M, Gydesen H, Kapur R, Lalic N, Ludvik B, Moberg E, Pedersen-Bjergaard U, Ramachandran A. Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Aug;130:121-129.
21. McGill J, Ahmann A. Continuous Glucose Monitoring with Multiple Daily Insulin Treatment: Outcome Studies. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun 1; 19(Suppl 3): S-3–S-12.
22. Unger J, Parkin C. Hypoglycemia in insulin-treated diabetes: a case for increased vigilance. *Postgrad Med*. 2011 Jul;123(4):81-91. doi: 10.3810/pgm.2011.07.2307.
23. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1367-1377.
24. Ólafsdóttir A, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch I, Dahlqvist S, Wedel H, Nyström T, Wijkman M, Schwarcz E, Hellman J, Heise T, MD, Lind M. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. 2018 Apr 1; 20(4): 274–284.
25. Wallia A, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, Klonoff DC, Rubin DJ, Hill Golden S, Cook CB, Thompson B; DTS Continuous Glucose Monitoring in the Hospital Panel. Consensus Statement on Inpatient Use of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Sep; 11(5): 1036–1044
26. Burt G, Roberts W, Aguilar-Loza R, Stranks N. Brief report: Comparison of continuous glucose monitoring and finger-prick blood glucose levels in hospitalized patients administered basal-bolus insulin. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Mar;15(3):241-5.
27. van Steen SC, Rijkenberg S, Limpens J, van der Voort PH, Hermanides J, DeVries JH. The Clinical Benefits and Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Critically Ill Patients—A Systematic Scoping Review. *Sensors (Basel)*, 2017 Jan; 17(1): 146.
28. Finfer S, Chittock R, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I,

- Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson G, Ronco J. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009, Mar 26;360(13):1283-97.
29. Savopoulos C, Kaiafa G, Kanellos I, Fountouki A, Theofanidis D, Hatzitolios AI. Is management of hyperglycaemia in acute phase stroke still a dilemma?. *J Neurosci Nurs*. 2017 Aug;49(4):247-250.
 30. Joseph J, Torjman M, Strasma P. Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS) for Hospitalized and Ambulatory Patients at Risk for Hyperglycemia, Hypoglycemia, and Glycemic Variability Vascular Glucose Sensor Symposium. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Jul; 9(4): 725–738.
 31. Wu P, Segovia D, Lee C, Nguyen K. Interstitial Glucose Monitoring Sensors. *Biosensors (Basel)*. 2018 Jun; 8(2): 49.
 32. Glandt M, Raz I. Analysis: Accuracy Performance of the Medtronic NexSensor for 6 Days in an Inpatient Setting Using Abdomen and Buttocks Insertion Sites. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Mar; 5(2): 365–367.
 33. Selecting the best infusion set site. Διαθέσιμο στο: <https://www.medtronicdiabetes.com/customer-support/insertion-site-management/sensor-placement>
 34. Dexcom G6 CGM System User Guide, Διαθέσιμο στο: <https://s3-us-west-2.amazonaws.com/dexcompdf/G6-CGM-Users-Guide.pdf>
 35. Heinemann L, Stuhr A, Brown A, Freckmann G, Breton M, Russell S. Self-measurement of Blood Glucose and Continuous Glucose Monitoring – Is There Only One Future?. *Eur Endocrinol*. 2018 Sep; 14(2): 24–29.
 36. Rossetti P, Bondia J, Vehí J,3 and Fanelli C. Estimating Plasma Glucose from Interstitial Glucose: The Issue of Calibration Algorithms in Commercial Continuous Glucose Monitoring Devices. *Sensors (Basel)*. 2010; 10(12): 10936–10952.
 37. Forlenza G, Argento N, Laffel L. Practical Considerations on the Use of Continuous Glucose Monitoring in Pediatrics and Older Adults and Nonadjunctive Use. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun 1; 19(Suppl 3): S-13–S-20.
 38. Basu A, Slama M, Nicholson W, Langman L, Peyser T, Carter R, Basu R. Continuous Glucose Monitor Interference With Commonly Prescribed Medications: A Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Sep; 11(5): 936–941.
 39. Pettus J, Edelman S. Recommendations for Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) Data for Insulin Adjustments in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jan; 11(1): 138–147.
 40. Castle J, Jacobs P. Nonadjunctive Use of Continuous Glucose Monitoring for Diabetes Treatment Decisions. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Sep; 10(5): 1169–1173.
 41. Cheng Chen, Xue-Ling Zhao, Zhan-Hong Li, Zhi-Gang Zhu, Shao-Hong Qian, Andrew J. Flewitt. Giovanni Sparacino, Academic Editor. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2017 Jan; 17(1): 182.
 42. Junko Sato, Takahisa Hirose, Hirotaka Watada. Continuous glucose monitoring system: Is it really accurate, safe and clinically useful?. *J Diabetes Investig*. 2012 Jun 6; 3(3): 225–230.
 43. Thomas F, Signal M, Chase G. Using Continuous Glucose Monitoring Data and Detrended Fluctuation Analysis to Determine Patient Condition. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Nov; 9(6): 1327–1335.
 44. D, Silver K, Spanakis E. Inpatient Continuous Glucose Monitoring and Glycemic Outcomes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Sep; 11(5): 1028–1035.
 45. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, Zachariae C, Simonsen AB, Pilgaard K, Svensson J. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatr Diabetes*. 2018 Jun;19(4):733-740
 46. Aragon D. Evaluation of Nursing Work Effort and Perceptions About Blood Glucose Testing in Tight Glycemic Control. *Am J Crit Care* July 2006 vol. 15 no. 4 370-377

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού συστήματος: Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Αναστασία Γκούντα, Άννα Μαυρομανώλη, Θωμάς Τέγος, Απόστολος Χατζητόλιος

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη, Ελλάδα



Αναστασία Γκούντα

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αναστασία Ι. Γκούντα,

Ιεροσολύμων 5, Τ.Κ: 55134, Θεσσαλονίκη

Τηλ: 00306934419414

Email: agkounta@gmail.com

Περίληψη

Τα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα συνιστούν σπάνιες, ανοσοδιαμεσολαβούμενες επιπλοκές μίας κακοήθειας που μπορεί να επηρεάσουν οποιοδήποτε επίπεδο του νευρικού συστήματος. Το φάσμα των κλινικών τους εκδηλώσεων είναι ευρύ, περιλαμβάνοντας μεμονωμένα σύνδρομα αλλά και πιο περίπλοκες, πολυεστιακές κλινικές προσβολές. Πρόσφατα, το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από αυτά έχει τονωθεί στα πλαίσια της ανακάλυψης μίας νέας κατηγορίας συνδρόμων εγκεφαλίτιδας που σχετίζονται με αντισώματα έναντι αντιγόνων της κυτταρικής επιφανείας και εμφανίζουν θετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με τους ορισμούς-κλειδιά, την ανοσοπαθογένεια, την ταξινόμηση, τη διάγνωση και τις θεραπευτικές επιλογές στο πεδίο των παρανεοπλασματικών νευρολογικών συνδρόμων και περιγράφονται συνοπτικά ορισμένα συχνά απαντώμενα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα, η έγκαιρη διάγνωση των οποίων συμβάλλει σημαντικά στον πρώιμο εντοπισμό του υποκείμενου νεοπλασματος και στην έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. **Λέξεις κλειδιά:** παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα, ανοσοπαθογένεια, ογκονευρωνικά αντισώματα, παρανεοπλασματική εκφύλιση παρεγκεφαλίδας, λιμβική εγκεφαλίτιδα

Paraneoplastic neurological syndromes: a review

Anastasia Gkounta, Anna Mavromanoli, Thomas Tegos, Apostolos Hatzitolios

A' Propedeutic Clinic of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

Summary

Paraneoplastic neurological syndromes are uncommon, immunomediated complications of malignancies, that can involve any part of the nervous system. Their clinical spectrum is broad, varying from specific syndromes to more complex, multifocal manifestations. Recently the scientific interest has been strongly stimulated due to the

uncovering of a new category of encephalitis syndromes related to antibodies against surface antigens, which are highly responsive to treatment. This review paper provides an update on paraneoplastic neurological syndromes key definitions, immunopathogenesis, classification, diagnosis and management options as well as summarizes current knowledge on specific common paraneoplastic neurological syndromes, the timely diagnosis of which is of utmost importance for the early diagnosis of an underlying neoplasm and the expeditious initiation of therapy.

Keywords: paraneoplastic neurological syndromes, immunopathogenesis, onconeural antibodies, paraneoplastic cerebellar degeneration, limbic encephalitis

Εισαγωγή

Ο όρος παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα (ΠΝΣ) περιλαμβάνει σπάνιες νευρολογικές διαταραχές που αποδίδονται σε κακοήγη εξεργασία οργάνων εκτός του νευρικού συστήματος και δεν σχετίζονται με μετάσταση ή διήθηση του καρκίνου στο νευρικό σύστημα. Μπορούν να συσχετιστούν δυναμικά με οποιοδήποτε νεοπλασία, αλλά απαντώνται συχνότερα στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, στον καρκίνο του μαστού, στον καρκίνο και στο τεράτωμα των ωοθηκών, στον καρκίνο των όρχεων, στους νευροενδοκρινείς όγκους, στο θύμωμα και στο λέμφωμα. Τα πλέον συχνότερα ΠΝΣ είναι η παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας και η παρανεοπλασματική αισθητική νευρωνοπάθεια. Πολλές φορές τα νευρολογικά αυτά σύνδρομα προηγούνται χρονικά της κλινικής εκδήλωσης της κακοήθειας, ενώ μπορεί να αποτελέσουν διαφοροδιαγνωστική πρόκληση, καθώς οι άτυπες κλινικές εκδηλώσεις τους συγχέονται με μεταστατικές, λοιμώδεις, μεταβολικές, διατροφικές και αγγειακές επιπλοκές της υποκείμενης κακοήθειας, καθώς και με ανεπιθύμητες ενέργειες της εκάστοτε εφαρμοζόμενης αντικαρκινικής θεραπείας¹⁻⁴.

Ανοσοπαθγένεια

Για την παθογένεια των ΠΝΣ, έχουν ενοχοποιηθεί δύο ανοσολογικοί μηχανισμοί. Ο πρώτος, που είναι υπεύθυνος για τα κλασικά ΠΝΣ, χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ογκονευρωνικών αντισωμάτων μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ αντιγόνων καρκινικών κυττάρων και νευρικών κυττάρων. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα αντιγόνα-στόχοι των αντισωμάτων αυτών είναι ενδοκυττάρια, γεγονός που υποδεικνύει τη συμμετοχή μίας T-διαμεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας. Η επίθεση των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων οδηγεί σε μη αναστρέψιμες βλάβες στο νευρικό σύστημα, και γι' αυτό, κατά πάσα πιθανότητα, η ανοσοθεραπεία δεν έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει αντισώματα έναντι αντιγόνων κυτταρικής επιφανείας. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει απευθείας σύνδεση των αντισωμάτων με τα αντιγόνα-στόχους. Όταν τα

αντιγόνα αυτά βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα. Τα αντισώματα έναντι επιφανειακών υποδοχέων και τα σχετιζόμενα με αυτά σύνδρομα μπορούν να παρουσιαστούν και σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια, ενώ προσδίδουν καλύτερη απόκριση στην ανοσοθεραπεία και την αντικαρκινική θεραπεία σε αντίθεση με τα ογκονευρωνικά αντισώματα^{1-3,5,6}.

Διαγνωστική προσέγγιση

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Δικτύου για τα ΠΝΣ (Paraneoplastic Neurological Syndromes Euronetwork), τα ΠΝΣ διακρίνονται σε κλασικά (classical) και μη κλασικά (non-classical) (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Στα κλασικά ΠΝΣ, η πιθανότητα υποκείμενης κακοήθειας είναι υψηλή, ενώ στα μη κλασικά η παρανεοπλασματική αιτιολογία είναι σπάνια.⁷ Εκτός από την παρουσία ενός κλασικού ΠΝΣ, υποψίες για συνυπάρχουσα νεοπλασία εγείρουν επίσης η υποξεία έναρξη του συνδρόμου, η προοδευτικά επιδεινούμενη νευρολογική εικόνα, η ταυτόχρονη ή κατά ακολουθία προσβολή του κεντρικού ή/και περιφερικού νευρικού συστήματος και η ύπαρξη σαφών προδιαθεσικών παραγόντων (π.χ. κάπνισμα) και συστηματικών συμπτωμάτων κακοήθειας (π.χ. απώλεια βάρους)^{1,6}. Η διάγνωση των ΠΝΣ βασίζεται στην κλινική εικόνα, στον ανοσολογικό έλεγχο ορού και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και στον εντοπισμό της υπεύθυνης κακοήθειας. Ταυτόχρονα, πρέπει να αποκλειστούν άλλα αίτια που μιμούνται την κλινική εικόνα των ΠΝΣ όπως μετάσταση, μεταβολικές διαταραχές, λοιμώδη νοσήματα, επιληπτικά σύνδρομα, νευροεκφυλιστικά νοσήματα και μη παρανεοπλασματικά ανοσοδιαμεσολαβούμενα σύνδρομα. Απαραίτητος για τη διαφορική διάγνωση κρίνεται ο παρακλινικός έλεγχος με εξέταση του ENY και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και η νευροαπεικόνιση με μαγνητική τομογραφία. Στο 90% των περιπτώσεων, η σύσταση του ENY είναι παθολογική, αλλά χωρίς παθολογικά ευρήματα. Συνηθέστερα ανιχνεύονται λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση, ολιγοκλωνικές ζώνες και αυξημένο λεύκωμα^{1,3,6}.

Τα αντιγόνα-στόχοι των αυτοαντισωμάτων στα ΠΝΣ διακρί-

νονται σε ογκονευρωνικά αντιγόνα και σε επιφανειακά αντιγόνα, κατ' αναλογία με τα αντίστοιχα αντισώματα. Τα αυτοαντισώματα, των οποίων η θετική προγνωστική αξία για την ύπαρξη ενός ΠΝΣ ξεπερνά το 95%, ονομάζονται «καλώς χαρακτηρισμένα». Τέτοια αυτοαντισώματα είναι τα: anti Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2 και amphiphysin. Αντίθετα, τα αυτοαντισώματα, τα οποία δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλες μελέτες κοόρτης ή το αντιγόνο-στόχος παραμένει άγνωστο (π.χ. anti-Tr, Zic4, PCA-2, ANNA-3) χαρακτηρίζονται ως «μερικώς χαρακτηρισμένα»^{1,4,8}. Τα περισσότερα ΠΝΣ συσχετίζονται με πάνω από ένα αντισώματα, ενώ ένα αντισώμα ανευρίσκεται σε περισσότερα από ένα σύνδρομα (ΠΙΝΑΚΑΣ 2)^{1,6,9}.

Συστάσεις σχετικά με τη διερεύνηση της πιθανής υποκείμενης κακοήθειας παρέχονται από την EFNS (European Federation of Neurological Societies)⁹. Τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια των ΠΝΣ προτάθηκαν από τους Graus et. al. (2004). Σύμφωνα με αυτά, η διάγνωση ενός ΠΝΣ διακρίνεται σε οριστική (definite) ή πιθανή (possible) ανάλογα με το συνδυασμό επιμέρους κριτηρίων που περιλαμβάνουν την παρουσία ή μη κακοήθειας, την ύπαρξη κλασικού ή μη κλασικού συνδρόμου και την ανίχνευση καλώς ή μερικώς χαρακτηρισμένων αντισωμάτων. Υπογραμμίζεται ότι η διάγνωση ενός ΠΝΣ δύναται να τεθεί ακόμη και χωρίς την ταυτοποίηση ογκονευρωνικών αντισωμάτων ή νεοπλασίας εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις ενός κλασικού συνδρόμου⁷. Την κλινική σημασία της ευρύτητας της διαγνωστικής αυτής προσέγγισης ανέδειξε η μελέτη των Giometto et. al. (2010) κατά την οποία στο 18,3% των ασθενών δεν ανευρέθηκαν ογκονευρωνικά αντισώματα¹. Γίνεται επομένως φανερό η αναγκαιότητα της εντατικοποίησης της ερευνητικής δραστηριότητας στην κατεύθυνση της ταυτοποίησης νέων ογκονευρωνικών αντισωμάτων αλλά και αντινευρωνικών αντισωμάτων επιφανείας.

Περιγραφή κλινικών συνδρόμων

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ

Η οξεία ή υποξεία έναρξη παρεγκεφαλιδικής συνδρομής σε έναν ενήλικα και ιδιαίτερος σε γυναίκα εγείρει την υποψία υποκείμενης κακοήθειας. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι ύπουλη και η κλινική σημειολογία εξελίσσεται προοδευτικά μέσα σε αρκετές εβδομάδες ή μήνες. Το σύνδρομο της παρανεοπλασματικής εκφύλισης της παρεγκεφαλίδας (ΠΕΠ) περιλαμβάνει συνήθως αταξία, νυσταγμό, δυσαρθρία, ναυτία και εμέτους. Στα αρχικά στάδια, η εξέταση του ENY μπορεί να αναδείξει φλεγμονώδεις αλλοιώσεις όπως ήπια πλειοκύτωση και αύξηση του λευκώματος, ενώ η νευροαπεικόνιση είναι κατά κανόνα φυσιολογική, σε αντίθεση με αργότερα που ο νευροαπεικονιστικός έλεγχος αναδεικνύει διάχυτη παρεγκεφαλιδική ατροφία^{1,2,10}. Η συμβολή του FDG-PET (fluorodeoxyglucose-positronemission tomography)

στην ανίχνευση αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην παρεγκεφαλίδα στα αρχικά στάδια έχει μελετηθεί σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών¹¹.

Στο 60% των ασθενών ανιχνεύονται ογκονευρωνικά αντισώματα. Η κλινική εικόνα ποικίλει ανάλογα με το εμπλεκόμενο αντισώμα. Σε υποκείμενο καρκίνο μαστού ή ωοθηκών, όπου ανιχνεύονται τα anti-Yo αντισώματα, και σε Hodgkin λέμφωμα, όπου ανιχνεύονται τα anti-Tr αντισώματα, αναπτύσσεται μεμονωμένη παρεγκεφαλιδική συνδρομή, ενώ στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου ανιχνεύονται τα anti-Hu αντισώματα, εμφανίζονται επιπρόσθετα συμπτώματα συμβατά με διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα^{1,2,10}. Αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας ανιχνεύονται σπάνια στην ΠΕΠ. Κάποια από αυτά είναι τα anti-VGCC (voltage-gated calcium channel), τα anti-Tr/DNER (delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor) και τα anti-GABA(B)R (gamma-amino-butyric acid type B receptor)^{1,10}. Τα anti-VGCC έχουν συσχετιστεί με το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και με τη σύγχρονη ανάπτυξη Lambert-Eaton μυασθενικού συνδρόμου¹⁰. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EFNS, εάν ο αρχικός έλεγχος για κακοήθεια είναι αρνητικός σε ασθενή με ΠΕΠ και θετικά αντισώματα, τότε συστήνεται επανέλεγχος μετά από 3-6 μήνες και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για τα επόμενα τέσσερα χρόνια⁹.

Σε γενικές γραμμές, η σχετιζόμενη με ογκονευρωνικά αντισώματα ΠΕΠ δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία (ανοσοθεραπεία και αντικαρκινική θεραπεία), γεγονός συμβατό με τη θεωρία της μη αναστρέψιμης T-διαμεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας. Αντίθετα, ασθενείς με αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα σε ανοσοθεραπεία και να παρουσιάζουν πιο ευνοϊκή κλινική πορεία^{5,10}.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

Ο όρος παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΕΜ) αφορά το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη σύγχρονη πολυεστιακή προσβολή του νευρικού συστήματος. Οι κυριότερες μορφές της είναι η λιμβική εγκεφαλίτιδα, όπου βλάπτονται οι ιππόκαμπος και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας, η εγκεφαλίτιδα του στελέχους, όπου βλάπτεται ο προμήκης μυελός, η εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας, όπου βλάπτονται τα κύτταρα του Purkinje, η νόσος των προσθίων κεράτων, η αισθητική νευρονοπάθεια, όπου βλάπτονται τα νωτιαία γάγγλια και η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος⁷. Για να τεθεί η διάγνωση της ΠΕΜ απαιτείται η εμπλοκή τουλάχιστον δύο περιοχών του νευρικού συστήματος¹⁰. Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι συχνή (30%) και εκδηλώνεται συνήθως ως ψευδοαπόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, ορθοστατική υπόταση ή αρρυθμίες^{10,12}. Στο 75% των περιπτώσεων, το υποκείμενο νεόπλασμα

Πίνακας 1.**Ταξινόμηση κλασικών και μη κλασικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων με βάση το επίπεδο προσβολής του νευρικού συστήματος**

ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ	ΚΛΑΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΜΗ ΚΛΑΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
Εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός	<ul style="list-style-type: none"> • Εγκεφαλομυελίτιδα • Λιμβική εγκεφαλίτιδα • Παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδος • Οψόκλονος-Μυόκλονος 	<ul style="list-style-type: none"> • Εγκεφαλίτιδα στελέχους • Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου • Οπτική νευρίτιδα • Αμφιβληστροειδοπάθεια του καρκίνου • Νεκρωτική μυελοπάθεια • Σύνδρομο δίκην πλαγίας ματροφικής σκλήρυνσης
Περιφερικό νευρικό σύστημα	<ul style="list-style-type: none"> • Υποξεία αισθητική νευρονοπάθεια • Ψευδοαπόφραξη γαστρεντερικού σωλήνα 	<ul style="list-style-type: none"> • Οξεία/Υποξεία αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια • Νευροπάθεια και παραπρωτεϊναιμία • Νευροπάθεια του αυτονόμου • Σύνδρομο υπερδιεγερσιμότητας των περιφερικών νευρών (νευρομυστονία) • Νευροπάθεια με αγγείτιδα
Νευρομυϊκή σύναψη και μυς	<ul style="list-style-type: none"> • Δερματομυοσίτιδα • Μυασθενικό σύνδρομο 	<ul style="list-style-type: none"> • Βαρεία μυασθένεια • Οξεία νεκρωτική μυοπάθεια • Μυστονία

είναι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν αντισώματα έναντι των Hu, CV2/CRMP5 και amphiphysin^{3,10,12}. Οι κυριότερες θεραπευτικές επιλογές είναι τα κορτικοστεροειδή, η γ-σφαιρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, που σε συνδυασμό με κατάλληλη χημειοθεραπεία μπορούν να επιβραδύνουν την κλινική επιδείνωση¹⁰.

ΛΙΜΒΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Η λιμβική (μεταιχμιακή) εγκεφαλίτιδα (ΛΕ) χαρακτηρίζεται από απώλεια της βραχυπρόθεσμης μνήμης, έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, εμφάνιση συμπεριφορικών-ψυχολογικών διαταραχών και επιληπτικές κρίσεις. Τυπικό απεικονιστικό εύρημα είναι το μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα αυξημένο σήμα στον κροταφικό λοβό στις ακολουθίες T2 και FLAIR. Τόσο τα ογκονευρωνικά αντισώματα όσο και τα αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας σχετίζονται με τη ΛΕ. Συγκεκριμένα αντισώματα συνδέονται με καθορισμένη κλινική εικόνα, πιθανότητα κακοήθειας και πρόγνωση^{5,13}. Τα σχετιζόμενα με ΛΕ ογκονευρωνικά αντισώματα είναι τα anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 και anti-Ma2. Ασθενείς με anti-Hu αντισώματα συνηθέστερα αναπτύσσουν στην πορεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα και διαγιγνώσκονται με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ σε ασθενείς με anti-CV2/CRMP5 αντισώματα εμφανίζονται επιπροσθέτως αισθητικοκινητική νευροπάθεια, χορεία, παρεγκεφαλιδική αταξία και οπτική νευρίτιδα. Τα anti-Ma2 αντισώματα ανιχνεύονται κυρίως σε νέους άνδρες με καρκίνο των όρχεων και οδηγούν πλην της ΛΕ σε εγκεφαλίτιδα στελέχους και σε υποθαλαμική διαταραχή, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες σχετίζονται συχνότερα με μη μικροκυ-

τταρικό καρκίνο του πνεύμονα^{1,2,10}. Τα σχετιζόμενα με ΛΕ αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας είναι τα anti-LG1 (leucine-rich glioma inactivated 1), anti-CASPR2 (connectin-associated protein 2), anti-GABA(B)R, anti-AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor) και anti-mGluR5 (metabotropic glutamate receptor 5). Στις περιπτώσεις ασθενών με τέτοια αντισώματα αναπτύσσεται μεμονωμένα ΛΕ, αν και δεν αποκλείεται να εμφανιστούν και επιπρόσθετα συμπτώματα όπως στην LG1 εγκεφαλίτιδα υπονατριαιμία, στην AMPAR εγκεφαλίτιδα ψύχωση, στην GABA(B)R εγκεφαλίτιδα ανθεκτικοί επιληπτικοί σπασμοί και στην CASPR2 εγκεφαλίτιδα το σύνδρομο Morvan (νευρομυστονία, δυσαυτονομία, αιπνία και εγκεφαλοπάθεια), το οποίο στο 20% των περιπτώσεων σχετίζεται με θύμωμα^{1,2,5}. Οι περιπτώσεις ΛΕ με ογκονευρωνικά αντισώματα είναι παρανεοπλασματικής αιτιολογίας σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95%². Τα πλέον σχετιζόμενα νεοπλασμάτα είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού, των ωοθηκών, των όρχεων, το λέμφωμα και το θύμωμα⁹. Η απάντηση στη θεραπεία είναι γενικά φτωχή με εξαίρεση τα anti-Ma2 αντισώματα, όπου 30% των ασθενών ανταποκρίνονται στη στοχευμένη αντινεοπλασματική θεραπεία και στην ανοσοθεραπεία. Αντιθέτως, η ΛΕ με αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας εμφανίζεται και σε ασθενείς χωρίς υποκείμενο νεόπλασμα και η έγκαιρη έναρξη της ανοσοθεραπείας εμφανίζει θετικά αποτελέσματα^{2,5,9}.

Anti-NMDAR ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Η anti-NMDAR (Anti-N-methyl-D-aspartate receptor) εγκεφαλίτιδα είναι η συχνότερη εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με αντι-

νευρωνικά αντισώματα επιφανείας. Η κλινική εικόνα εξελίσσεται συνήθως σε τρία στάδια: το πρώτο στάδιο με κεφαλαλγία, πυρετό ή ιογενή συνδρομή, το δεύτερο στάδιο με ψυχιατρικά συμπτώματα, διαταραχές ύπνου, δυσκινησίες, επιληπτικούς σπασμούς και το τρίτο και τελικό στάδιο με διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (υποαερσιζμός, υπερθερμία, ταχυκαρδία, υπόταση) και πιθανώς κώμα. Όσο αφορά το εργαστηριακό προφίλ, τα ευρήματα από το ΕΝΥ περιλαμβάνουν λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση, αυξημένο λεύκωμα και ολιγοκλωνικές ζώνες. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) είναι παθολογικό στο 90% των ασθενών και στο ένα τρίτο των περιπτώσεων παρατηρείται δ ρυθμός (extreme delta brush). Στη μαγνητική τομογραφία παρουσιάζεται αυξημένο σήμα στις

προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου στις ακολουθίες T2 και FLAIR, χωρίς όμως παθολογικά ευρήματα. Η διάγνωση τίθεται με την ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων IgG έναντι ενός συγκεκριμένου επιτόπου της GlunN1 υπομονάδας του υποδοχέα NMDAR στον ορό ή στο ΕΝΥ⁵.

Η εγκεφαλίτιδα αφορά κυρίως κορίτσια και νέες γυναίκες 12-45 ετών. Τα ανευρισκόμενα αντισώματα είναι ειδικά για την anti-NMDAR εγκεφαλίτιδα και δεν πρέπει να συσχεντώνται με αντισώματα έναντι διαφορετικών υπομονάδων του υποδοχέα ή με άλλες υποτάξεις όπως IgA και IgM. Η πιθανότητα παρανεοπλασματικής αιτιολογίας εξαρτάται από την ηλικία αλλά και το φύλο. Το τεράτωμα ωοθηκών διαγιγνώσκεται κυρίως στις ασθενείς 12-45 ετών, ενώ σε ηλικίες κάτω των 12 ετών και σε

Πίνακας 2.

Αντισώματα και συσχέτιση με σύνδρομο/κακοήθεια

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ
ΟΓΚΟΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ		
Anti-Hu	ΠΕΜ, ΠΑΝ, ΛΕ, ΠΕΠ	ΜΚΠ
Anti- CV2/VRMP5	ΠΕΜ, ΠΕΠ, ΛΕ, χορεία	ΜΚΠ, θύμωμα
Anti-Yo	ΠΕΠ	ΜΚΠ, θύμωμα
Anti-Ri	ΠΕΠ, οψόκλονος-μυόκλονος, εγκεφαλίτιδα στελέχους	Καρκίνος μαστού, ΜΚΠ
Anti-Tr/DNER	ΠΕΠ	Hodgkin λέμφωμα
Anti-Ma	ΛΕ, εγκεφαλίτιδα στελέχους	Καρκίνος όρχεων, αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα
Anti-amphiphysin	ΠΕΜ, ΠΕΠ, σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου	Καρκίνος μαστού, ΜΚΠ
Anti-GAD	ΛΕ, παρεγκεφαλιδική αταξία, σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου	Νευροενδοκρινείς όγκοι
ΑΝΤΙΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ		
Anti-NMDAR	NMDAR- εγκεφαλίτιδα	Τεράτωμα ωοθηκών (γυναίκες 12-45 ετών)
Anti-LG1	ΛΕ, υπονατρίαζία	Θύμωμα
Anti-CASPR2	ΛΕ, νευρομυοτονία, σύνδρομο Morvan	Θύμωμα
Anti-AMPA	ΛΕ	ΜΚΠ, θύμωμα, καρκίνος μαστού
Anti- GABA(B)R	ΛΕ	ΜΚΠ
Anti-GluR1	ΠΕΠ	Hodgkin λέμφωμα
Anti-GluR5	ΛΕ	Hodgkin λέμφωμα
Anti-α-GlyR	Προοδευτική εγκεφαλομυελίτιδα με μυόκλονο	Σπάνια καρκίνος πνεύμονα, θύμωμα, λέμφωμα
Anti-VGCC	ΠΕΠ, μυασθενικό σύνδρομο	ΜΚΠ
Anti-AChR	Μυασθένεια Gravis	Θύμωμα

ΠΕΜ: παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα, **ΠΑΝ:** παρανεοπλασματική αισθητική νευρωνοπάθεια, **ΛΕ:** λιμβική εγκεφαλίτιδα, **ΠΕΠ:** παρανεοπλασματική εκφύλιση παρεγκεφαλιδίας, **ΜΚΠ:** μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, **CRMP5:** collapsin response mediator proteins 5, **DNER:** delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor, **NMDAR:** N-methyl-D-aspartate receptor, **GAD:** glutamic acid decarboxylase, **LG1:** leucine-rich glioma inactivated 1, **Caspr2:** connectin-associated protein 2, **AMPA:** α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor, **GABA(B)R:** gamma-amino-butyric acid type B receptor, **GluR1:** metabotropic glutamate receptor 1, **GluR5:** metabotropic glutamate receptor 5, **GlyR:** glycine receptor, **VGCC:** voltage-gated calcium channel, **AChR:** acetylcholine receptor.

άνδρες σπάνια ανιχνεύεται κάποιο υποκείμενο νεόπλασμα. Άλλοι όγκοι πλην των τερατωμάτων είναι σπάνιοι και απαντώνται κυρίως σε ασθενείς άνω των 45 ετών^{2,5}.

Η πρώτη γραμμή θεραπεία περιλαμβάνει κορτικοειδή, γ-σφαιρίνη ή πλασμαφαίρεση, ενώ η δεύτερη γραμμή θεραπεία περιλαμβάνει rituximab, κυκλοφωσφαμίδη ή και τα δύο. Η αφαίρεση του όγκου και η έγκαιρη έναρξη της ανοσοθεραπείας σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση και μειωμένο κίνδυνο υποτροπών. Η σχεδόν πλήρης αποκατάσταση ανέρχεται σε ποσοστό περίπου 80%, η θνητότητα ανέρχεται σε 7% λόγω των επιπλοκών νοσηλείας, ενώ οι υποτροπές σε 15%^{1,2,5,14}.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΩΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΓΑΓΓΛΙΟΠΑΘΕΙΑ)

Η παρανεοπλασματική αισθητική νευρωνοπάθεια (ΠΑΝ) εκδηλώνεται κλινικά ως πολλαπλή μονονευρίτιδα με οξεία ή υποξεία έναρξη αισθητικής αταξίας, παραισθησιών και περιφερικού άλγους στα άκρα. Η κατανομή της είναι κατά κανόνα ασύμμετρη και πολυεστιακή και εμπλέκονται συχνότερα τα άνω άκρα. Μπορεί να επηρεαστούν και τα κρανιακά νεύρα με αποτέλεσμα υπαισθησία προσώπου, υποακουσία και υπογευσία¹⁵. Η νευρωνοπάθεια προηγείται συνήθως χρονικά των κλινικών εκδηλώσεων της κακοήθειας¹⁰. Πιο συχνά σχετίζεται με το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, υπάρχουν όμως και άλλες κακοήθειες που μπορεί να σχετίζονται με την αισθητική νευρωνοπάθεια όπως αδενοκαρκίνωμα, λέμφωμα και θύμωμα. Στο 80% των περιπτώσεων ανιχνεύονται τα ογκονευρωνικά αντισώματα anti-Hu και anti-CV2/CRMP5^{10,15}.

Συμπέρασμα

Τα ΠΝΣ αποτελούν σπάνια και ετερογενή ομάδα νοσημάτων που συνήθως προηγούνται χρονικά της κλινικής εκδήλωσης του υποκείμενου νεοπλασματος. Η κλινική προσέγγιση ενός ασθενούς με ΠΝΣ πρέπει να περιλαμβάνει αναγνώριση του συνδρόμου, ενδελεχή ανοσολογικό και ογκολογικό έλεγχο και έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης αντικαρκινικής θεραπείας ή/και ανοσοθεραπείας. Τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι το θεραπευτικό όφελος διαφοροποιείται σημαντικά αναλόγως του ανοσοπαθογενετικού υποβάθρου. Ενώ η απόκριση στην ανοσοθεραπεία είναι περιορισμένη στα σύνδρομα που σχετίζονται με ογκονευρωνικά αντισώματα, σε αυτά με αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας υπάρχει μερική έως πλήρης αποκατάσταση.

Βιβλιογραφία

1. Höftberger R, Rosenfeld M, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Current Opinion in Oncology*. 2015;27(6):489-495.
2. Leypoldt F, Wandinger K. Paraneoplastic neurological syndromes.

3. Stich O, Rauer S. Paraneoplastischeneurologische Syndrome und Autoimmunenzephalitiden. *Der Nervenarzt*. 2014;85(4):485-501.
4. Giometto B. Paraneoplastic Neurologic Syndromes in the PNS Euronetwork Database. *Archives of Neurology*. 2010;67(3):330.
5. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological Reviews*. 2017;97(2):839-887.
6. Sadeghian H, Vernino S. Review: Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009;3(1):43-52.
7. Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(8):1135-1140.
8. Damell R, Posner J. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(16):1543-1554.
9. Titulaer M, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus N, Giometto B, Graus F et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*. 2010;18(1):19-e3.
10. Rosenfeld M, Dalmau J. Paraneoplastic Disorders of the CNS and Autoimmune Synaptic Encephalitis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2012;18:366-383.
11. Choi K. Cerebellar hypermetabolism in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(4):525-528.
12. Honnorat J, Antoine J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2(1):22.
13. Gultekin S. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(7):1481-1494.
14. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157-165.
15. Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124(6):1138-1148.

Παρουσίαση περιστατικού νυγμού ασθενούς από τον δηλητηριώδη σκώληκα *Polychaetus*



Ραφαήλ Γιαννάς

Ραφαήλ Γιαννάς, Ιωάννης Χατζηγεωργίου, Γεώργιος Γιαννικόπουλος, Αντρέ Γεωργαλλή, Σωτηρούλα Αδαμίδου.

Παθολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου Σύρου.

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ραφαήλ Γιαννάς,
Επιμελητής Β' Παθολογίας,
Γενικό Νοσοκομείο Σύρου,
τηλέφωνο **2281060500**
mail: **rafaildoct@yahoo.gr**

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένα ασυνήθιστο περιστατικό ασθενούς ο οποίος νοσηλεύτηκε λόγω νυγμού από τις πλευρικές άκανθες ενός θαλάσσιου σκώληκα, του *polychaetus* (*Hermodice Carunculata* της οικογένειας *Ampphinomidae*). Η έγχυση των τοξινών που περιλαμβάνει το δηλητήριο του προκάλεσε έντονη φλεγμονώδη αντίδραση. Γίνεται επίσης μια σύντομη αναφορά στις τοξίνες που περιέχει το δηλητήριο του, και τον μηχανισμό δράσης τους.

Presentation of a case of a patient stung by the poisonous sea worm *Polychaetus*

Rafail Giannas, Ioannis Hadjigeorgiou, Georgios Giannikopoulos, Andre Georgalli, Sotiroula Adamidou.

Responsible for communication: Rafail Giannas, General Hospital of Syros, tel: 2281060500, mail:rafaildoct@yahoo.gr

Summary

In the present paper is presented an unusual case of a patient who was hospitalized after being stung by a poisonous sea worm, *polychaetus* (*Hermodice Carunculata* of the genus *Ampinomidae*). The toxins of the sea worm's poison resulted in a strong inflammatory reaction. There is also a brief presentation of the toxins that make up its poison, and the mechanism of their action.

Παρουσίαση περιστατικού

Ο ασθενής, ετών 40, αλλοδαπός από χώρα της Μέσης Ανατολής, ο οποίος εργαζόταν ως ψαράς σε καΐκι, με ελεύθερο ιστορικό, προσήλθε στα ΤΕΠ έπειτα από επαφή και νυγμό στην περιοχή του αριστερού πήχεως και καρπού, από τις πλευρικές άκανθες θαλασσίου σκώληκα μήκους περίπου 5 cm, ο οποίος είχε μπλεχτεί στα δίκτυα του. Από την περιγραφή που έδωσε ο ασθενής προέκυψε ότι επρόκειτο για πολύχαιτο (*Hermodice Carunculata*, του γένους *Amphinomidae*), έναν θαλάσσιο σκώληκα του Ατλαντικού Ωκεανού και της Μεσογείου θαλάσσης, ο οποίος τρέφεται με νεκρούς οργανισμούς. Φέρει πλευρικές άκανθες οι οποίες εγχέουν ένα μείγμα ισχυρών τοξινών οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν τοπική ή γενικευμένη φλεγμονώδη αντίδραση με παρουσία φυσαλιδώδους ή αιμορραγικού εξανθήματος. Ο ασθενής παρουσίαζε φυσαλιδώδες εξάνθημα, αρχικά στην περιοχή του αριστερού πήχεως και καρπού όπου ήρθε σε επαφή με τον σκώληκα, η οποία βλάβη κατόπιν επεκτάθηκε. Κατά την προσέλευση του στα ΤΕΠ: αρτηριακή πίεση 106/61 mmHg, σφύξεις 66 bpm, SpO2 95 %, απύρετος, με καρδιογράφημα SR, και όπως αναφέρθηκε παρουσία φυσαλιδώδους εξανθήματος με αίσθημα καύσου και κνησμό (εικόνα 1). Από τον εργαστηριακό έλεγχο: Hct 45,4 %, Hb 15,99, WBC 9780, πολυμορφοπύρνα 57,6 %, λεμφοκύτταρα 33,8 %, μονοκύτταρα 4,72 %, TKE 4, CRP 2,5, PLT 289000, CPK 300, d-dimers 325, λοιπά κατά φύσιν.

Αρχικά ετέθη αντιβιοτική αγωγή, κλινδαμυκίνη και αμικασίνη ενδοφλεβίως, και επίσης χορηγήθηκε ενδοφλέβια υδροκορτιζόνη και αντιισταμινική αγωγή. Έγινε δερματολογική εκτίμηση και η iv χορήγηση υδροκορτιζόνης αντικαταστάθηκε από per os χορήγηση κορτιζόνης. Επίσης τοπική χρήση κορτιζονούχων αλοιφών. Εξήλθε βελτιωμένος, με πλήρη υποχώρηση του εξανθήματος.

Συζήτηση

Έχει βρεθεί¹, ότι οι σκώληκες του γένους *Amphinomidae* παράγουν μια πληθώρα δηλητηριωδών ουσιών που περιλαμβάνουν λεκτίνες, μεταλλοπρωτεϊνάσες, πεπτιδάσες, φωσφολιπάσες, αναστολείς πρωτεασών και αραχνοτοξίνες. Τα δηλητήρια αυτά εμπλέκονται σε τρεις κύριες βιολογικές διαδικασίες: διαταραχή αιμόστασης, φλεγμονώδη αντίδραση και αλλεργική αντίδραση (εικόνα 2). Ανάμεσα στα δηλητήρια αυτά περιλαμβάνεται και η παλυτοξίνη (εικόνα 3) και τα ανάλογα της, μια πολύ ισχυρή νευροτοξίνη η οποία ανευρίσκεται σε πολλούς θαλάσσιους οργανισμούς, όπως ζωναντίδια, δινομαστιγωτά, θαλάσσιες ανεμώνες, και τον σκώληκα *polychaetus* (*hermodice carunculata*), καθώς και σε αρκετά είδη καρκι-

Εικόνα 1.

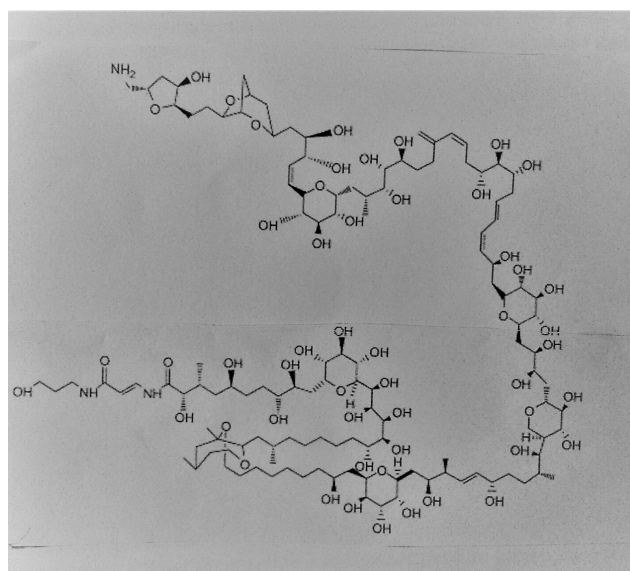


Εικόνα 2.

1ο τριτημόριο (μπλέ χρώμα):
Διαταραχές Αιμόστασης (C-type lectin, phospholipase, lipocalin, serpin, spider toxin, kuntz type inhibitors).

2ο τριτημόριο (κόκκινο χρώμα):
Φλεγμονώδης αντίδραση (metalloproteinase, peptidase S1, cystatin, kazal domain).

3ο τριτημόριο (πράσινο χρώμα):
Αλλεργιογόνα (peptidase S10, CAP).



Εικόνα 3.

Δομή μορίου Παλυτοξίνης

νοειδών και ιχθύων στον οργανισμό των οποίων αθροίζεται έπειτα από κατανάλωση οργανισμών που την παράγουν^{2,3}. Η παλυτοξίνη και άλλες παρόμοιες τοξίνες είναι ισχυροί αναστολείς της ΑΤΡάσης Na⁺-K⁺, και είναι ανάμεσα στις πλέον ισχυρές τοξίνες θαλάσσιων οργανισμών. Είναι ικανή σε υψηλή δόση, να προκαλέσει καρδιακή αρρυθμία, καρδιακή ανακοπή, και θάνατο μέσα σε λίγα λεπτά. Η δράση της χαρακτηρίζεται από την παρουσία μυϊκών σπασμών οι οποίοι προκαλούνται εν μέρει λόγω της επηρεασμένης απελευθέρωσης ενδοθηλιακού μονοξειδίου αζώτου³. Δεν υπάρχει καμία γνωστή θεραπεία.

Η τοξίνη αποπολώνει όλους τους τύπους των κυττάρων λόγω της μετατροπής της ΑΤΡάσης Na⁺-K⁺ σε ένα κανάλι ιόντων. Το κύτταρο αποπολώνεται και εισρέουν ιόντα ασβεστίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα συσπάσεις των καρδιακών και των σκελετικών μυών. Η παλυτοξίνη προκαλεί τον θάνατο εάν καταποθεί. Σε περίπτωση δερματικής επαφής- εισόδου της παλυτοξίνης στον οργανισμό μέσω νυγμού, τα συμπτώματα ποικίλουν αναλόγως της έκτασης της έκθεσης σε αυτήν, και περιλαμβάνουν καρδιακές επιπλοκές, ραβδομυόλυση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νευρολογικές διαταραχές. Οι καρδιακές επιπλοκές περιλαμβάνουν φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, αριστερό ή δεξιό block, υπέρταση, αναστροφή των T, και ανακοπή.

Στο περιστατικό μας διαπιστώθηκε αύξηση της CPK, ένδειξη ήπιας ραβδομυόλυσης, η οποία μπορεί να αποδοθεί στην δράση της παλυτοξίνης, καθώς και αύξηση των προϊόντων αποδομής ινώδους (d-dimers), ένδειξη διαταραχής της αιμόστασης, που μπορεί να αποδοθεί στην δράση των λεκτινών, σερπινών, και αναστολέων πρωτεάσης που περιλαμβάνονται στις τοξίνες που περιέχει το δηλητήριο που εκκρίνει ο θαλάσσιος σκώληκας.

Συμπεράσματα

Η ποσότητα του δηλητηρίου που εγχύθηκε στον οργανισμό του ασθενούς ήταν προφανώς μικρή, και χωρίς μείζονες εκδηλώσεις, λόγω του μικρού μεγέθους του σκώληκα και της δερματικής οδού προσβολής. Παρ' όλα αυτά, υπήρχαν μυϊκές συσπάσεις, και επηρεασμός του μηχανισμού της αιμόστασης, όπως προκύπτει από τα εργαστηριακά ευρήματα, γεγονός που δείχνει την ισχύ των δηλητηρίων αυτών που εκφράζονται από αρκετούς επικίνδυνους θαλάσσιους οργανισμούς που βρίσκονται και στις Ελληνικές θάλασσες, όπως ο σκορπιός, το λεοντόψαρο και η θαλάσσια ανεμώνη. Οι κλινικοί ιατροί νοσοκομείων και κέντρων υγείας στα νησιά και τα παράλια του Αιγαίου και του Ιονίου πελάγους θα πρέπει να είναι προετοιμασμένοι για να αντιμετωπίζουν παρόμοια περιστατικά.

Βιβλιογραφία

1. Aide Verde, Danny Simpson, Mande Holford: Are Fireworms Venomous? Evidence for the convergent Evolution of toxic homologs in three species of fireworms (Annelidae, Amphinomididae). *Genome Biol Evol* 2018 Jan; 10(1): 249-268.
2. Benjamin Seymour, Jamie Seymour: Cardiovascular Toxicity from Marine Envenomation. *The Heart and Toxins* 2015: 203-223.
3. Michael R. Watters: Seafood Neurotoxins II: Other Ingestible Marine Biotoxins- Ciguatera, Tetrodotoxin, Cyanotoxins. *Clinical Neurotoxicology* 2009: 448-453.

Επικύρωση του ερωτηματολογίου SURVEY OF AUTONOMIC SYMPTOMS στην Ελληνική γλώσσα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2



Θεοδώρα Σέμεν

Θεοδώρα Σέμεν¹, Νικόλαος Παπάνας²

1. Κέντρο Υγείας Ορεστιάδας
2. Διαβητολογικό Κέντρο-Ιατρείο Διαβητικού ποδιού, Β΄ Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Θ. Σέμεν,

Αγίων Θεοδώρων 196, Ορεστιάδα, 68200,

Τηλ: 6944657711

Email: semdora@hotmail.com

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η επικύρωση του ερωτηματολογίου Survey of Autonomic Symptoms (SAS) για την νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην Ελληνική γλώσσα. Για την απόδοση στην Ελληνική γλώσσα ακολουθήθηκαν οι εγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για να διασφαλιστεί η εγκυρότητα της μετάφρασης και να διασφαλιστεί ότι αυτό θα παραμείνει απλό, σαφές, εύκολο στη χρήση και κατανοητό από τους Έλληνες ασθενείς, όπως και η αντίστοιχη αγγλική έκδοση, καθώς και εστιασμένο στην ακριβή αξιολόγηση των συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε άτομα με διαβήτη. Το ερωτηματολόγιο στη συνέχεια μοιράστηκε σε ένα δείγμα 40 ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ώστε να αξιολογηθεί η εγκυρότητα του. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ελληνική έκδοση του SAS είναι εύκολη στη χρήση για τον εξεταζόμενο. Ωστόσο, απαιτούνται διευκρινήσεις στις ερωτήσεις για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων της εφίδρωσης.

Λέξεις ευρητηριασμού: αυτόνομο νευρικό σύστημα, εγκυρότητα, επιπλοκές, ερωτηματολόγιο SAS, νευροπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης.

Validation of the SURVEY OF AUTONOMIC SYMPTOMS questionnaire in Greek language in subjects with type 2 diabetes mellitus

Theodora Semen¹, Nikolaos Papanas²

1. Health Center of Orestiada
2. Diabetes Centre-Diabetic Foot Clinic, Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis

Corresponding author: **T. Semen**, Agion Theodoron 196, Orestiada, 68200, Tel: 6944657711, **Email: semdora@hotmail.com**

Summary

This work aimed to study the validity of the Survey of Autonomic Symptoms (SAS) questionnaire for autonomic neuropathy translated into Greek in subjects with type 2 diabetes mellitus. The development of the Greek version of SAS followed specific guidelines, to ensure the validity of the translation and to make sure that it would remain simple, clear, easy to use and understandable by Greek subjects, equally well as the corresponding English version. The Greek version also focused on accurate assessment of the symptoms of the autonomic nervous system in patients with diabetes. The questionnaire was delivered to 40 subjects with type 2 diabetes mellitus, to assess its validity. Our results indicated that the Greek version of SAS is easy for participants to complete. However, some changes in the phrasing of questions for the assessment of the symptoms of sudomotor system are needed to increase understandability by participants and validity of their responses.

Keywords: autonomic neuropathy, complications, diabetes mellitus, neuropathy, SAS questionnaire, tool, validity.

Εισαγωγή

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί ιδιαίτερα συχνή χρόνια επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη¹. Η πιο συνηθισμένη κλινική της εκδήλωση είναι η χρόνια συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια (η διαβητική περιφερική νευροπάθεια)^{1,2}.

Επίσης, σημαντική αύξηση της νοσηρότητας επιφέρει η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Αυτή μπορεί να προσβάλει όλα τα όργανα του σώματος, ενώ οι κλινικά σημαντικότερες εκδηλώσεις αφορούν την καρδιά και τα αγγεία (π.χ. ορθοστατική υπόταση, αρρυθμίες) καθώς και το γαστρεντερικό σύστημα (π.χ. δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετοι)³.

Η διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας στηρίζεται στην κλινική εικόνα και σε ειδικές δοκιμασίες¹⁻³. Ειδικότερα, η διάγνωση της νευροπάθειας του ΑΝΣ επικράτησε να επικεντρώνεται στην εξέταση των κλασικών καρδιαγγειακών αντανακλαστικών (π.χ. εξέταση της φυσιολογικής αναπνευστικής αρρυθμίας, ορθοστατική υπόταση κ.ά.)³. Ωστόσο, λόγω της ετερογένειας των εκδηλώσεων και της πολυπλοκότητας των δοκιμασιών, η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος σπάνια εξετάζεται και συνήθως διαγιγνώσκεται όψιμα³.

Έτσι, έχει προταθεί ως δοκιμασία διαλογής (screening test) για τη διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ και το ερωτηματολόγιο Survey of Autonomic Symptoms (SAS)⁴. Το ερωτηματολόγιο αυτό αξιολογεί τόσο την παρουσία συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όσο και τον βαθμό της σοβαρότητας του καθενός. Είναι εύχρηστο και αξιόπιστο, ενώ η εγκυρότητα και η αξιοπιστία του έχουν αποδειχθεί.

Ωστόσο, το ερωτηματολόγιο SAS δεν έχει μέχρι σήμερα αποδοθεί στην ελληνική γλώσσα. Σκοπός λοιπόν της παρούσας

εργασίας είναι η επικύρωση της μετάφρασης του ερωτηματολογίου SAS για τη νευροπάθεια του ΑΝΣ στην ελληνική γλώσσα.

Ασθενείς και μέθοδος

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β΄ Παθολογικής κλινικής του ΔΠΘ στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας και τα άτομα συμμετείχαν με την έγκρισή τους έπειτα από κατάλληλη ενημέρωση.

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Τ2ΣΔ). Αποκλείστηκαν εκείνοι που ελάμβαναν φάρμακα τα οποία επηρεάζουν την λειτουργία του ΑΝΣ. Αρχικά προσεγγίστηκαν 64 άτομα, οι οποίοι ερωτήθηκαν αν επιθυμούσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Τελικά, 40 άτομα με Τ2ΣΔ δέχτηκαν να λάβουν μέρος και συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο.

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 11 ερωτήσεις για τις γυναίκες και από 12 ερωτήσεις για τους άνδρες, οι ερωτήσεις αφορούν τους εξής τομείς: ορθοστατική υπόταση, σύστημα εφίδρωσης, αγγειοκινητική λειτουργία, γαστρεντερικό σύστημα και ουροποιητική και σεξουαλική δυσλειτουργία. Για την αξιολόγηση της ύπαρξης των συμπτωμάτων διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας, οι ασθενείς κλήθηκαν να απαντήσουν σε μια κλίμακα «Ναι» ή «Όχι». Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας και βαρύτητας των συμπτωμάτων, χρησιμοποιήθηκε όπως και στην αρχική έκδοση μια κλίμακα 5 σημείων από το 1 έως το 5, όπου οι ασθενείς ανέφεραν τον βαθμό στον οποίο είναι ενοχλητικό κάθε σύμπτωμα. Η κλίμακα των απαντήσεων έχει ως εξής: 1= καθόλου, 2 =

Πίνακας 1.
Το ερωτηματολόγιο SAS στην ελληνική γλώσσα.

ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ			
Σύμπτωμα/ πρόβλημα υγείας	Εάν έχετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα απαντήστε με ναι ή όχι		Εάν απαντήσατε ναι, πόσο θα λέγατε ότι σας ενοχλεί το σύμπτωμά σας (1=καθόλου, 2=λίγο, 3=μέτρια, 4=αρκετά, 5=πολύ)
	Ναι (1)	Όχι (2)	
1 Έχετε συμπτώματα ζάλης?	1	2	1 2 3 4 5
2 Έχετε ξηρότητα στόματος ή οφθαλμών?	1	2	1 2 3 4 5
3 Είναι τα πόδια σας ωχρά ή κυανά ή (έχετε παρατηρήσει αλλαγή στο χρώμα των ποδιών σας ωχρό ή κυανό)?	1	2	1 2 3 4 5
4 Είναι τα πόδια σας πιο κρύα από ότι το υπόλοιπο σώμα σας?	1	2	1 2 3 4 5
5 Έχει μειωθεί η εφίδρωση στα πόδια σας σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα σας?	1	2	1 2 3 4 5
6 Έχει μειωθεί η εφίδρωση των ποδιών σας ή απουσιάζει? (για παράδειγμα μετά από σωματική άσκηση ή κατά τους θερμούς μήνες?)	1	2	1 2 3 4 5
7 Έχει αυξηθεί η εφίδρωση των χεριών σας σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα σας?	1	2	1 2 3 4 5
8 Έχετε ναυτία, έμετο ή φούσκωμα μετά από κατανάλωση μικρού γεύματος?	1	2	1 2 3 4 5
9 Έχετε επίμονη διάρροια ? (περισσότερο από 3 διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα)	1	2	1 2 3 4 5
10 Έχετε επίμονη δυσκοιλιότητα? (λιγότερο από 1 κένωση μέρα παρά μέρα (ή κάθε δεύτερη μέρα)	1	2	1 2 3 4 5
11 Έχετε ακράτεια ούρων?	1	2	1 2 3 4 5
12 Έχετε προβλήματα στυτικής δυσλειτουργίας? (για τους άνδρες)	1	2	1 2 3 4 5

λίγο, 3= μέτρια, 4= αρκετά, 5= πολύ (ενοχλητικό). Όπως και στην Αγγλική έκδοση για την ύπαρξη ενός συμπτώματος ο ασθενής λαμβάνει 1 βαθμό, ενώ δεν λαμβάνει κανένα βαθμό (0) σε απουσία συμπτωμάτων. Η συνολική βαθμολογία (score) που μπορούν να λάβουν οι ασθενείς ως προς την ύπαρξη των συμπτωμάτων κυμαίνεται, όπως και στην Αγγλική έκδοση από 0-11 για τις γυναίκες και σε 0-12 για τους

άνδρες. Η βαθμολογία για τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κυμαίνεται στις γυναίκες από 0-55 και για τους άνδρες από 0-60.

Αρχικά, έγινε μετάφραση του ερωτηματολογίου από τα αγγλικά στα ελληνικά και δοκιμή αυτής σε 10 άτομα με Τ2ΣΔ, για να ελεγχθεί αν είναι κατανοητό και να διορθωθούν τυχόν ασάφειες και δυσνόητες έννοιες. Έπειτα έγινε μετάφρα-

ση πίσω στην μητρική του γλώσσα (backtranslation) από δύο ανεξάρτητους μεταφραστές. Το ερωτηματολόγιο που προέκυψε συγκρίθηκε με την πρωτότυπη Αγγλική έκδοση. Συγκρίθηκε η διαφοροποίηση μεταξύ των δύο αγγλικών κειμένων, της πρωτότυπης και της μεταφρασμένης πίσω στα αγγλικά. Τυχόν διαφορές θα έπρεπε να οδηγήσουν σε διορθώσεις στην ελληνική έκδοση, ώστε στην τελική μορφή να αποδίδεται το ίδιο νόημα με την αγγλική έκδοσή. Η τελική μορφή του ερωτηματολογίου (Πίνακας 1) διανεμήθηκε στους συμμετέχοντες.

Αποτελέσματα

Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου δεν διήρκεσε πάνω από 5 λεπτά για κανέναν συμμετέχοντα. Έτσι, το ερωτηματολόγιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα σε σύντομο χρονικό διάστημα και είναι απλό στη χρήση, όπως η αρχική αγγλική έκδοση του ερωτηματολογίου.

Η πλειονότητα των εξεταζομένων ζήτησαν διευκρινίσεις σχετικά με τις ερωτήσεις 5, 6 και 7, οι οποίες αφορούν τις διαταραχές της εφίδρωσης. Οι συμμετέχοντες ζήτησαν να προσδιοριστεί ένας χρόνος αναφοράς, σχετικά με το χρονικό διάστημα κατά το οποίο και μετά άρχισαν να παρουσιάζονται διαταραχές εφίδρωσης. Επιπλέον, κατά την απάντηση των ερωτηματολογίων, παρατηρήθηκε ότι μεταξύ των ανδρών, υπήρχε δισταγμός στην απάντηση της 12ης ερώτησης, που αφορούσε τη στυτική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, δε γνωρίζουμε σε ποιο βαθμό οι συμμετέχοντες απάντησαν με ειλικρίνεια.

Οι συμμετέχοντες δεν εξέφρασαν απορίες ή ερωτήσεις σε άλλα ερωτήματα. Δήλωσαν ότι οι ερωτήσεις ήταν εύκολα κατανητές.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι το Ελληνικό ερωτηματολόγιο SAS είναι εύκολο στη χρήση του από άτομα με Τ2ΣΔ και από ιατρούς. Τα ευρήματά μας αυτά συνάδουν με εκείνα των αρχικών ερευνητών στην Αγγλική γλώσσα⁴. Ανάλογη ευχρηστία και αξιοπιστία του ερωτηματολογίου έχει βρεθεί στην Κορεατική⁵ και στη Γερμανική γλώσσα⁶.

Οι απορίες και οι διευκρινήσεις που ζήτησαν οι εξεταζόμενοι αφορούσαν τις διαταραχές της εφίδρωσης. Φαίνεται ότι οι ερωτήσεις αυτές χρειάζονται αναδιτύπωση, ώστε να γίνουν ευκολότερα κατανοητές στην Ελληνική γλώσσα.

Η μελέτη αυτή είναι πρωτότυπη, αλλά έχει και περιορισμούς. Ο σημαντικότερος είναι το γεγονός ότι η μελέτη της εγκυρότητας του ερωτηματολογίου SAS στην ελληνική γλώσσα δεν αξιολογήθηκε με στατιστικές μεθόδους, αλλά αυτό ξέφυγε από τους σκοπούς της μελέτης. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματος ήταν

μικρό. Έτσι, χρειαζόμαστε περαιτέρω επιβεβαίωση σε μεγαλύτερη ομάδα εξεταζομένων.

Συμπερασματικά, η Ελληνική έκδοσή του ερωτηματολογίου SAS αναδείχτηκε εύχρηστη και χρήσιμη για τον αδόρο έλεγχο των συμπτωμάτων της ΑΝΣ σε άτομα με Τ2ΣΔ. Η απόδοση του ερωτηματολογίου στη γλώσσα μας αναμένεται να βελτιώσει τον, έστω αδόρο, έλεγχο της διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣ στην Ελλάδα. Αναμένεται τώρα επιβεβαίωση και περαιτέρω εμπειρία σε μεγαλύτερο δείγμα.

Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:81-90.
2. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2013;98:267-80.
3. Ewing DJ, Clarke B F Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:855-88.
4. Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy the survey of autonomic symptoms. *Neurology* 2011;76:1099-105.
5. Kim SH, Lee K, Jin HY, Baek HS, Park TS. Relationship between the Korean version survey of the autonomic symptoms score and cardiac autonomic neuropathy parameters in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab J* 2014;38:349-55.
6. Jost WH, Papanas N, Rizos A, Russell JW, Ziegler D. Interkulturelle Adaptation des Survey of Autonomic Symptoms (SAS). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2012;7:30-2.

Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

Επιμέλεια: **Μάρθα Αποστολοπούλου,**
Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.



- **39ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 10-13/10/2019,** ξενοδοχείο Ramada Plaza Thraki, Αλεξανδρούπολη, Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία
- **40ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 17 - 19/ 10/ 2019,** Ξενοδοχείο Du Lac, Ιωάννινα, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία
- **Πανελλήνιο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων:** Σύγχρονη θεραπευτική και αντιμετώπιση των αγγειακών παθήσεων του εγκεφάλου, 1-3/11/2019, Electra Palace Athens, Αθήνα
- **30ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 7-10/11/2019,** Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο, Αθήνα, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία
- **33ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 13-17/11/ 2019,** Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
- **Συνέδριο Θέματα Παθολογίας:** Υπέρταση, Λιπίδια, Σακχαρώδης Διαβήτης, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, 22 - 23/11/ 2019, Grand Serai, Ιωάννινα, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
- **Γηριατρικός ασθενής σε ανάγκη χρόνιας φροντίδας:** από την κοινότητα στις δομές υγείας και πάλι πίσω, 2nd Pre-Congress Seminar EuGMS Athens 2020, 22-23/11/ 2019, Mediterranean Palace Hotel, Θεσσαλονίκη, European Geriatric Medicine Society
- **5ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Εξωνοσοκομειακής Επείγουσας Ιατρικής με θέμα «Το επείγον στο σπίτι. Ιατρική εκτός νοσοκομείου», 23 / 11/2019,** Ξενοδοχείο Divani Caravel. Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Εξωνοσοκομειακής Επείγουσας Ιατρικής
- **11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, 5 - 7/12/2019,** Μουσείο Μπενάκη Πειραιώς 138, Αθήνα, Ελληνικής Εταιρείας Ανοσολογίας
- **Πανελλήνιο Συνέδριο Επαγγελματικής Ένωσης Παθολόγων Ελλάδος, 12 - 15/12/ 2019,** Ξενοδοχείο KAIMAK INN, Άγιος Αθανάσιος Πέλλας, Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος