ISSN: 1523-3804
ISSN (ON LINE): 1534-6242

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ACHAIKI IATRIKI

ΤΟΜΟΣ 29 • ΤΕΥΧΟΣ 2 • ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2010
VOLUME 29 • ISSUE 2 • OCTOBER 2010

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ – ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)
PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS

Άρθρο Σύνταξης
- Καρωτιδική Ενδοπρόθεση Συγκριτικά με την Ενδαρτηρεκτομή: Νεώτερα Δεδομένα

Κλινική Μελέτη
- Effects of maternal age and parity on combined birthweight twin pairs
- Διατροφικές συνήθειες και παχυσαρκία σε παιδιά της Πέμπτης και Έκτης Δημοτικού στην Πάτρα

Ανασκοπήσεις
- Λοιμώξεις και η αντιμετωπισή τους σε ασθενείς με κίρρωση
- Κάπνισμα και Αναισθησία
- Η εξέλιξη της έννοιας του υποδοχέα και η νέα ψυχοφαρμακολογία
- Σαρτάνες: Η Νέα Γενιά των Αντιυπερτασικών Φαρμάκων

Γνωστό Άγνωστο
- Καρδιοπνευμονική Δοκιμασασία Κόπωσης: Ταξινόμηση Weber (κατηγορίες Weber)

Ενδιαφέρουσα περίπτωση
- Οξεία Παγκρεατίτιδα στο Δεύτερο Τρίμηνο της Κύησης

Ο Θεράπων Ιατρός
- Αναλγησία -Αναισθησία στη Μαιευτική

Ειδικό άρθρο
- Η θανατηφόρος Μάστιγα των Ναρκωτικών

Πολιτιστικά, ενημέρωση κ.ά.

ACHAIKI IATRIKI

OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS

Editor-In-Chief
Professor *Nicholas G Kounis*
Department of Medical Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology,
7 Aratou Street, Queen Olgas Square, Patras 26221, Greece
E-mail: ngkounis@otenet.gr

Deputy editors
Professor *Ioannis Tsolakis*, surgery
Professor *Konstantinos Chrysanthopoulos*, medicine

Assistant editors
Assistant Professor *Stavros Kakkos*, surgery
Lydia Leonidou, attending physician, medicine

Members of the editorial committee
Assistant Professor *Helen Gelastopoulou*, public health and epidemiology
Ioannis Karaindros, medicine
Andreas Mitropoulos, rheumatology
George Tsiros, general practice

Scientific committee
Professor *Dimitrios Alexopoulos*, Cardiologist, Patras, Greece
George Asimakopoulos, Consultant Physician, Sparta, Greece
Panagiotis Christopoulos, Consultant Neurologist-Psychiatrist, Pirgos, Greece
Dionysios Feretis, Consultant Ophthalmic surgeon, Patras, Greece
Professor *Sotirios Gartaganis*, Ophthalmic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Charalambos Gogos*, Physician, Patras, Greece
Professor *Panos Goumas*, ENT Surgeon, Patras, Greece
Professor *Dimitrios Dougenis*, Cardiothoracic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Fotios Kalfarentzos*, Surgeon, Patras, Greece
George Krokidas, Consultant paediatrician, Patras, Greece
Panagiotis Korovesis, Consultant Orthopaedic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Stefanos Mantagos*, Paediatrician, Patras, Greece
Professor *Theodoros Maraziotis*, Neurosurgeon, Patras, Greece
Professor *Panagiotis Papathanasopoulos*, Neurologist, Patras, Greece
Spyros Zompolos, Consultant Cardiologist, Patras, Greece
Professor *Nicholas Zoumpos*, Hematologist, Patras, Greece

International Advisory Board
Zoe Astroulakis, London. UK
Thanos Athanasiou, London, UK
Murat Biteker, Instabul, Turkey
Nikos Bouras, London, UK
Cihan Cevik, Lubbock, TX, USA
Yong-Mei Cha, Rochester, MIN, USA
Kanu Chatterjee, San Francisco, CA, USA
Jack Chen, Atlanta, GA, USA
Tsung O Cheng, Washington DC, USA
Nicolas Chronos, Atlanta, GA, USA
Constantinos Chrysostomou, Pittsburgh, PA, USA
Nishali Ekanayaka, Colombo, Sri Lanka
Ruvan Ekanayaka, Colombo, Sri Lanka
John Elefteriades, New Haven, CT, USA
Haralambos Gavras, Boston, MA, USA
Gabriel Gregoratos, San Francisco, CA, USA
George Kalliolias, New York, USA
Stamatis Kapetanakis, London, UK
Theodore Kondoulis, London, UK
Kyriakos Kirou, New York, USA
Petri Kovanen, Helsinki, Finland
Anil Kumar, Danville, Pa, USA
Nicos Labropoulos, New York, USA
Miltiadis Leon, San Angelo, TX, USA
Arum Maskey, Kathmandu, Nepal
Susumu Nakae, Tokio, Japan
Andreas Nikolaides, Nicosia, Cyprus
Theoharis C Theoharides, Boston, MA, USA
Frank J. Veith, New York, USA
Elio Venturini, Cecina, Italy

Past Editors in Chief
Alekos Maraslis (1975-1985)
Athanasios Diamandopoulos (1986-1991)
Constantinos Chrysanthopoulos (1991-1992)
Athanasios Diamandopoulos (1993-1996)
Mariana Stamatiadou (1997-1998)
Athanasios Diamandopoulos (1998-2005)

Instructions to authors

⁂

General

ACHAIKI IATRIKI (Ach Iatr) is a peer-reviewed journal launched in 1975 and constitutes the official publication of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus which, was founded in Patras in 1912 and, is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens. It publishes papers of members of the Society. Contributions from non members and international scientists are also welcomed. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

These articles deal with scientific developments from all fields of medicine. The priority in acceptance of manuscripts for publication is given for original, high scientific and academic quality manuscripts. The journal considers papers written in proper Greek language with complete and detailed abstract, authors, departments, key words, and correspondence details in English. The first author of the paper accepted for publication should be in consent of that Editorial Committee retains the right to make corrections especially grammatical or syntactical, which do not change the text of the manuscript, when these are deemed necessary.

Peer review process

All articles submitted to ACHAIKI IATRIKI, after an initial assessment by the editors, undergo a thorough peer review process utilising a double-blind system involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

Conflict of interest

The authors should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. For review articles or editorials, the authors should not have any financial interest in a company or its competitor that makes a product discussed in the article.

Informed Consent

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented the paper.

Patient`s images, name, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes. In this case, written informed consent for publication in print and electronic form from the patient or relatives is necessary. If such consent is made subject to any conditions, the editorial committee must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the editor on request.

Statement of Human and Animal Rights

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

Ethics

Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts; published abstracts, however, should not exceed 300 words.) If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Society. Statements and suggestions published in manuscripts are under the authors responsibility and do not reflect convictions of editor and associates.

Instructions to authors

⁂

Types of papers

The journal publishes the following type of papers:

1. **Editorials**: up to 4 typed double-space pages with no more than 10 contemporary references. Editorials are written after invitation of the Editor.
2. **Comprehensive Reviews**: Up to 10 typed double-space pages
3. **Clinical or experimental papers**: Up to 10 typed double space pages
4. **Case reports**: Up to 6 typed double-space pages with no more than 10 references.
5. **"The general Practitioner"**: Every physician working privately or in any institution is strongly encouraged to submit for publication any interesting case or subject which he has encountered in his everyday practice of unusual, strange, peculiar or even humorous course and ending, up to 5 typed double-space pages.
6. **Nursing and allied disciplines**: Every scientist working in nursing or allied sciences is encouraged to submit papers of no more than 5 types double-space pages.
7. **Student and other news**: medical students and students of other health disciplines are also strongly encouraged to submit thoughts, views or even scientific work up to 5 typed double-space pages.

ACHAIKI IATRIKI also publishes letters to the editor, interesting images, scientific quizzes, vignettes and the news of the society of western Greece and Peloponnesus.

Manuscript format

1. **First page**: Include a brief and descriptive title of the article, the author's full names with academic degrees, hospital and academic affiliations and the name, address, telephone, fax, e-mail of the author responsible for correspondence.
2. **Second page**: Include a brief structure abstract of no more than 200 words as follows: Objective and background, methods, results and conclusion in case of clinical or experimental articles. List 3-5 key words for indexing.
3. **Following pages**: Include introduction, material and methods, results and discussion for clinical or experimental studies. For case reports include, introduction, report of the case, discussion, conclusion.
4. **Include any relevant table or figure.**
5. **The last page**: Include numbered references in the order in which they are cited in the text according to the Vancouver system as the following examples:
   - Journal article: Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis SE, Kalokairinou K, Kouni SN, Batsolaki M, Gouvelou- Deligianni GV and Koutsojannis CM. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. Int J Clin Pract 2003; 57:622-624.
   - Textbook: Hudson R. Cardiovascular Pathology, Ist edition. Edward Arnold (publisher) Ltd, London, 1965; 1341- 1350.
   - Book chapter: Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, editor. Heart Disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997; 360-393.

Paper Submission

Submit papers electronically to the following address: ngkounis@otenet.gr

Manuscripts can also be submitted with computer disk or CD and the submitting letter to: the Editor, Prof Nicholas G. Kounis MD, FESC, FACC, 7 Aratou Street, Queen Olgas Square, Patras 262 21, Greece.

THE MEDICAL SOCIETY OF THE WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS (IEDEP)

The Medical Society of Western Greece and Peloponnesus (IEDEP) resulted from the enlargement of the Patras Medical Association, which is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens.

The Medical Society of Patras was founded in Patras in 1912, aiming to provide further training for doctors, engage its members in the discussion and scientific study of public health issues, and build closer relations among its members.

In 1969, it expanded to include physicians from neighbouring Medical Societies (Aegio, Amaliada, Pyrgos, Agrinio, Zakynthos and Cephalonia) changing its name to Medical Society of Western Greece (IEDE). In 2003, it expanded further to include all medical associations in the Peloponnese, and was thus renamed as the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus (IEDEP).

From the very start, it set its objectives and activities apart from those of the Medical Association (the medical union).

The IEDEP focuses mainly on the organisation of scientific events (Roundtables, Meetings, Lectures, Conferences, etc.) in Patras and periodically in other cities in its jurisdiction.

Since 1975, the IEDEP publishes the peer reviewed journal ACHAIKI IATRIKI, in collaboration with doctors from the Peloponnese, other areas of Greece and abroad.

The IEDEP contributed significantly to the creation and establishment of the Medical School of the University of Patras (1975), with which it cooperates closely.

In 1986, it established the Medical Awards for Pathology, Surgery, and the History of Medicine, while it recently established a Primary Health Care Award.

In the same year, it undertook the initiative of establishing a Museum of Medicine in the premises of the Old Hospital of Patras; the project is still under construction.

In 1994, the IEDEP introduced the institution of the Pan-Peloponnese Medical Congress, co-organized with medical associations throughout the Peloponnese, and held every two years with great success.

It has also introduced two other conferences, the Achaikes Imeres Pathologias (Achaia Medical Days) and the Achaikes Imeres Chirourkikis (Achaia Surgical days), every second year alternately.

In addition, throughout the year, in collaboration with various specialties, departments and institutions, it organizes many other scientific and social events and tours in Greece and abroad, to allow its members to meet, communicate, and build close relations. It confers awards to colleagues in its jurisdiction who have distinguished themselves through their contribution to medical science.

The IEDEP is based in Patras and is managed by a 13-member Board with a three-year term, elected from a single ballot. The newly elected board is:

⁂

Directors of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus

THE 13-MEMBER BOARD

President:
Professor Charalambos Gogos, medicine and infectious diseases

Vice president:
Panagiotis Theodoropoulos, medicine and renal diseases

General secretary:
Helen Gelastopoulou, public health and epidemiology

Assistant secretary:
George Tsiros, general practice

Treasurer:
Margarita Ntonti-Dekavala, radiology

Members
Andreas Hatzialexandrou, general practice
Nicholas Harokopos, pulmonary diseases
Pantelitsa Kaliakmani, renal diseases
Nicholas Kounis, cardiology
Sotirios Koureleas, surgery
Ioannis Lentzas, general practice
Andreas Mitropoulos, rheumatology,
Ioannis Tsolakis, vascular surgery

Past Presidents of IEDEP
Nikolaos Lagoumintzis (1975-1981)
Aristidis Ntontis (1981-1984)
Athanasios Diamandopoulos (1984-1990)
Spiros Papoutsakis (1990-1991)
Ioannis Karaindros (1992-1998)
Andreas Mitropoulos (1999-2004)
Sotirios Koureleas (2004-2006)

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης:

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης:

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χρυσανθόπουλος Κωνσταντίνος, *Παθολόγος*

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός*

Λεωνίδου Λυδία, *Παθολόγος*

Μέλη:

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Καραΐνδρος Ιωάννης, *Παθολόγος*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Καθηγητής Αλεξόπουλος Δημήτριος, *Καρδιολόγος - Πάτρα*

Διευθυντής Ασημακόπουλος Γεώργιος, *Παθολόγος - Σπάρτη*

Καθηγητής Γαρταγάνης Σωτήριος, *Οφθαλμίατρος - Πάτρα*

Καθηγητής Γκούμας Πάνος, *ΩΡΛαρυγγολόγος, τ. Αντιπρύτανης - Πάτρα*

Καθηγητής Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος - Πάτρα*

Καθηγητής Δουγένης Δημήτριος, *Καρδιοθωρακοχειρουργός, Αντιπρύτανης - Πάτρα*

Διευθυντής Ζόμπολος Σπύρος, *Καρδιολόγος, Καλαμάτα*

Καθηγητής Ζούμπος Νικόλαος, *Παθολόγος - Αιματολόγος, τ. Πρύτανης - Πάτρα*

Καθηγητής Καλφαρέντζος Φώτιος, *Χειρουργός, Πρόεδρος Ιατρικού Τμήματος - Πάτρα*

Διευθυντής Κροκιδάς Γεώργιος, *Παιδίατρος - Πάτρα*

Διευθυντής Κοροβέσης Παναγιώτης, *Ορθοπαιδικός - Πάτρα*

Καθηγητής Μανταγός Στέφανος, *Παιδίατρος - Πάτρα*

Καθηγητής, Μαραζιώτης Θεόδωρος, *Νευροχειρουργός - Πάτρας*

Παναγιωτόπουλος Κωνσταντίνος, *Καρδιολόγος - Άργος*

Καθηγητής Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος - Πάτρα*

Διευθυντής Φερέτης Διονύσιος, *Οφθαλμίατρος - Πάτρα*

Διευθυντής Χριστόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος-Ψυχίατρος - Πύργος*

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

⁂

Γενικά

Η Αχαϊκή Ιατρική (Αχ Ιατρ) είναι το περιοδικό με κριτές (Peer - reviewed journal) και αποτελεί το επίσημο περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου. Δημοσιεύει εργασίες που υποβάλλονται από τα μέλη και μη μέλη της εταιρείας.

Οι εργασίες αφορούν όλες τις ειδικότητες της Ιαρικής και επιλεκτικά συναφείς επιστήμες που συμβάλλουν στην ενημέμρωση πάνω στις τελευταίες εξελίξεις που αφορούν στη διάγνωση, στην πρόληψη και στη θεραπεία των διαφόρων νόσων.

Είδη Εργασιών

Η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ δημοσιεύει τα πιο κάτω είδη εργασιών:

1. **Άρθρα σύνταξης**: μέχρι 4 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 σύγχρονες βιβλιογραφικές παραπομπές. Τα άρθρα σύνταξης γράφονται με πρόσκληση του διευθυντού σύνταξης.
2. **Ανασκοπήσεις**: μέχρι 10 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.
3. **Κλινικές και πειραματικές εργασίες**: μέχρι 10 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.
4. **Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις**: μέχρι 6 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 βιβλιογραφικές παραπομπές.
5. **Ο θεραπευτής γιατρός**: κάθε γιατρός άσχετα εάν εργάζεται ελεύθερα ή είναι γιατρός ασφαλιστικού ιδρύματος ή νοσοκομείου ενθαρρύνεται να υποβάλει προς δημοσίευση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που αντιμετώπισες στην καθημερινή του πράξη με ασυνήθη, περίεργη, απρόβλεπτη, παράξενη ή ακόμη χιουμοριστική εξέλιξη.

   Μέχρι 5, διπλού διαστήματος, δακτυλογραφημένες σελίδες.
6. **Νοσηλευτικά και άλλα**: Επιστήμονες από συναφείς επιστήμες υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν εργασίες μέχρι 5 δακτυλογραφημένες διπλού διαστήματος σελίδες.
7. **Φοιτητικά και άλλα**: Οι φοιτητές της Ιατρικής και των άλλων τμημάτων των επιστημών υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν σκέψεις, απόψεις αλλά και εργασίες ακόμη, μέχρι 5 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.

Επίσης δημοσιεύονται επιστολές προς τη σύνταξη, quizzes, γνωστά άγνωστα και τα νέα της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου.

Δομή εργασιών

Τα δακτυλογραφημένα χειρόγραφα κάθε εργασίας πρέπει να έχουν την εξής δομή:

1. **Πρώτη σελίδα**: περιλαμβάνονται ο τίτλος της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων με την ειδικότητά τους, τα νοσοκομεία, κλινικές ή εργαστήρια ή άλλα ιδρύματα όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς και η πόλη.

   Επίσης στο κάτω μέρος της σελίδας η πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail ή fax του πρώτου συγγραφέα προς επικοινωνία).
2. **Δεύτερη σελίδα**: αυτή περιλαμβάνει την περίληψη της εργασίας και 3-5 λέξεις ευρετηρίου. Η περίληψη πρέπει να αποτελείται από λιγότερες από 200 λέξεις και στην περίπτωση των κλινικών ή πειραματικών εργασιών να είναι δομημένη στις εξής τέσσερις επώνυμες παραγράφους: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Χρησιμοποιείται το πρώτο Πρόσωπο (ερευνήσαμε, βρήκαμε συμπεραίνουμε κ.λπ.).
3. **Οι επόμενες σελίδες**: αυτές περιλαμβάνουν την οργάνωση του κυρίως κειμένου με εξής διάταξη: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση.

   Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

⁂

4. Ακολουθούν οι τυχόν πίνακες και εικόνες σε ξεχωριστές σελίδες με υπότιτλους στο κάτω μέρος του κάθε πίνακα ή εικόνας.

5. **Περίληψη στα αγγλικά**: Η αρχική περίληψη στα ελληνικά πρέπει να μεταφράζεται στα αγγλικά μαζί με τον τίτλο εργασίας, συγγραφείς, introduction, material and methods, results, discussion, conclusion.

6. **Η τελευταία σελίδα**: Αυτή περιλαμβάνει τη βιβλιογραφία όπως στα πιο κάτω παραδείγματα κατά το σύστημα Vancouver. Τα ονόματα των περιοδικών γράφονται με την καθιερωμένη στον index medicus σύντμηση. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να περιλαμβάνονται.

Α) Άρθρα σε περιοδικά:

1. Siegel-Axel Dl. Cervastatin: A cellular and molecular drug for the future? Cell Mol Life SCI 2003; 60:144-164.

Β) Βιβλία:

2. Hudson R. Cardiovascular Pathology, 1st edition. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 1965; 1341-1350.

Γ) Κεφάλαια σε βιβλία:

3. Opie LH. Mechanism of cardiac contractions and relaxation. In: Braunwald E, editor. Heart disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997;360-393.

Ελληνική Βιβλιογραφία

Η αναφορά στην Ελληνική βιβλιογραφία είναι υποχρεωτική. Η διερεύνηση της Ελληνικής βιβλιογραφίας μπορεί να γίνει, γι' αυτούς που διαθέτουν Η/Υ με modem, με απευθείας σύνδεση με τη βάση δεδομένων BIBI της IATPOTEK που είναι εγκατεστημένη στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Προϋπόθεση για την απευθείας χρησιμοποίηση της BIBI είναι η καταβολή ετήσιας συνδρομής στην IATROTEK (Σισίνη 5, Αθήνα 115 28) για απόκτηση σχετικού κωδικού αριθμού και σύνδεση με το δίκτυο Hellas Pack του ΟΤΕ (Μέγαρο ΟΤΕ, β΄ πτέρυγα, 3ος όροφος, Γραφείο 17, Λεωφ. Κηφισίας 99, Μαρούσι, τηλ. 210-6118990).

Υποβολή των εργασιών

Οι εργασίες υποβάλλονται στην Ελληνική γλώσσα αλλά και εργασίες στην Αγγλική γλώσσα μπορεί να γίνουν αποδεκτές.

Οι εργασίες αποστέλλονται στον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού Καθηγητή Νικόλαο Κούνη, στην ηλεκτρονική διεύθυνση: **ngkounis@otenet.gr**. Οι συγγραφείς μπορούν επίσης να υποβάλλουν τα άρθρα τους σε δισκέτα ή CD στη διεύθυνση: Αράτου 7, Πλατεία Όλγας, Πάτρα 262 21.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

Η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλλάδος-Πελοποννήσου (ΙΕΔΕΠ) προήλθε από τη διεύρυνση της Ιατρικής Εταιρείας Πατρών η οποία μετά την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών είναι η μακροβιότερη Ιατρική Εταιρεία της χώρας μας.

Η **Ιατρική Εταιρεία Πατρών** ιδρύθηκε το 1912 στην Πάτρα με σκοπό την επιμόρφωση των ιατρών, τον προβληματισμό των μελών της σε θέματα δημόσιας υγείας και τη μελέτη αυτών από επιστημονικής πλευράς καθώς και τη σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της.

Το 1969 γίνεται η πρώτη διεύρυνση για να περιλάβει στους κόλπους της και το Ιατρικό δυναμικό των όμορων Ιατρικών Συλλόγων (Αιγίου, Αμαλιάδας, Πύργου, Αγρινίου, Ζακύνθου και Κεφαλληνίας) μετονομαζόμενη σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος (Ι.Ε.Δ.Ε.). Το 2003 έγινε η δεύτερη διεύρυνση για να περιλάβει όλους τους Ιατρικούς Συλλόγους της Πελοποννήσου και έτσι μετονομάστηκε σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος–Πελοποννήσου (Ι.Ε.Δ.Ε.Π.).

Από την αρχή έχει διαχωρίσει τους στόχους της και τις δραστηριότητές με αυτές του Ιατρικού Συλλόγου (του καθαρά συνδικαλιστικού Ιατρικού οργάνου).

Η ΙΕΔΕΠ έχει σαν κύρια δραστηριότητα την πραγματοποίηση επιστημονικών εκδηλώσεων (Στρογγυλές τράπεζες, Ημερίδες, Διαλέξεις, Συνέδρια κ.λπ.) στην έδρα της και περιοδικώς σε άλλες πόλεις της δικαιοδοσίας της.

Από το 1975 η ΙΕΔΕΠ εκδίδει το επιστημονικό περιοδικό **ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ** με συνεργασία ιατρών από την Πελοπόννησο και όλη την Ελλάδα.

Η ΙΕΔΕΠ συνέβαλλε σημαντικά στην ίδρυση και εγκατάσταση της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών (1975) με την οποία συνεργάζεται στενά.

Το **1986** θέσπισε την **Προκήρυξη Ιατρικών Βραβείων** επί θεμάτων Παθολογίας, Χειρουργικής, Ιστορίας της Ιατρικής καθώς και πρόσφατα βραβείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

Τον ίδιο χρόνο ανέλαβε πρωτοβουλία για την ίδρυση **Μουσείου της Ιατρικής** στους χώρους του Παλαιού Νοσοκομείου Πατρών το οποίο είναι ακόμα σε εξέλιξη. Το **1994** η ΙΕΔΕΠ ξεκίνησε τον θεσμό του **Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου** με συνδιοργανωτές τους Ιατρικούς Συλλόγους ολόκληρης της Πελοποννήσου και γίνεται κάθε δύο χρόνια με μεγάλη επιτυχία.

Επίσης έχει καθιερώσει κάθε χρόνο να γίνονται εναλλάξ οι **Αχαϊκές Ημέρες Παθολογίας** και **Αχαϊκές Ημέρες Χειρουργικής**.

Εκτός αυτών σε συνεργασία με διάφορες ειδικότητες, κλινικές και φορείς διοργανώνει πλήθος άλλων επιστημονικών εκδηλώσεων όλο τον χρόνο καθώς και κοινωνικές εκδηλώσεις, εκδρομές εντός και εκτός Ελλάδος για τη γνωριμία, επικοινωνία και σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της. Απονέμει τιμητικές διακρίσεις σε συναδέλφους της δικαιοδοσίας της οι οποίοι διέπρεψαν με την εν γένει προσφορά τους στην ιατρική επιστήμη.

Έχει έδρα την Πάτρα και διοικείται από 13μελές Διοικητικό Συμβούλιο τριετούς θητείας που εκλέγεται από ενιαίο Ψηφοδέλτιο.

Το νέο Διοικητικό Συμβούλιο που προέκυψε πρόσφατα είναι:

Πρόεδρος:

Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος*

Αντιπρόεδρος:

Θεοδωρόπουλος Παναγιώτης, *Νεφρολόγος*

Γενικός Γραμματέας:

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Ειδικός Γραμματέας:

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός ιατρός*

Ταμίας:

Μαργαρίτα Ντόντη - Δεκαβάλα, *Ακτινιλόγος*

Μέλη:

Καλιακμάνη Παντελίτσα, *Νεφρολόγος*

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Κουρελέας Σωτήριος, *Χειρουργός*

Λέντζας Ιωάννης, *Γενικός ιατρός*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χαντζηαλεξάνδρου Αντρέας, *Γενικός ιατρός*

Χαροκόπος Νικόλαος , *Πνευμονολόγος*

Publishing production

Synedra, Ioannis Pikramenos, www.synedra.gr
92 Iroon Polytechniou, Patras 26442
Tel: +30 26120 432200, Fax: +30 2610 430884
e-mail: info@synedra.gr

Περιεχόμενα/Contents

Οδηγίες στους συγγραφείς / Instructions to authors ..... 83 - 89

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης / Letter from the Editor 95

Άρθρο Σύνταξης
Editorial

Καρωτιδική Ενδοπρόθεση Συγκριτικά με την Ενδαρτηρεκτομή: Νεώτερα Δεδομένα
Carotid endoprostesis compared with endarterectomy: Contemporary view 96
Σπύρος Κάκκος, Ιωάννης Τσολάκης, Πάτρα / Spyros Kakkos, Ioannis Tsolakis, Patras

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

Effects of maternal age and parity on combined birthweight twin pairs 99
Alphonsus Onyiriouka, Benin City, Benin

Διατροφικές συνήθειες και παχυσαρκία σε παιδιά της Πέμπτης και Έκτης Δημοτικού στην Πάτρα
Dietary habits and childhood obesity in the southwestern greek city of Patras 104
Παναγιώτης Καλλιανέζος και συν, Αίγιο / Panagiotis Kallinezos et al, Aigion

Ανασκοπήσεις
Reviews

Λοιμώξεις και η αντιμετωπισή τους σε ασθενείς με κίρρωση
Management of bacterial infections in patients with cirrhosis 111
Ευτυχια Πολυζωγοπούλου και συν, Πάτρα / Eftychia Polizogopoulou et al, Patras

Κάπνισμα και Αναισθησία
Smoking and Anesthesia 117
Νικολαος Νούλας, Κόρινθος / Nikolaos Noulas, Korinthos

Η εξέλιξη της έννοιας του υποδοχέα και η νέα ψυχοφαρμακολογία
The Evolution of the Concept of receptor and the new Psychopharmacology 122
Χριστόδουλος Φλωρδέλης, Πάτρα / Christodoulos Flordellis, Patras

Περιεχόμενα

Σαρτάνες: Η Νέα Γενιά των Αντιυπερτασικών Φαρμάκων
Sartans: The New Generation of Anti-Hypertensive Drugs 131
Ιωάννης Ματσούκας και συν, Πάτρα / John Matsoukas1 et al, Patras

Quiz / Απάντηση ..... 138 / 147

Γνωστό Άγνωστο 1
Known Unknown
Καρδιοπνευμονική Δοκιμασασία Κόπωσης:
Ταξινόμηση Weber (κατηγορίες Weber)
Cardiopulmonary Exersice Testing: Weber Classification 139

Ενδιαφέρουσα περίπτωση
Interesting Case
Οξεία Παγκρεατίτιδα στο Δεύτερο Τρίμηνο της Κύησης
Acute Pangreatitis in the Second Trimester of Pregnancy 140
Ι. Θανασάς και συν Κοζάνη / I. Thanassas, Kozani

Ο Θεράπων Ιατρός
Practicng Physician
Αναλγησία -Αναισθησία στη Μαιευτική
Analgesia and anesthesia in obstetrics 148
Χ. Αναγνωστόπουλος Πάτρα / C. Anagnostopoulos, Patras

Ειδικό άρθρο
Special article
Η θανατηφόρος Μάστιγα των Ναρκωτικών
The Fatal Plaque of Drugs 152
Αρχιμανδρίτης Κύριλλος Κωστόπουλος Πάτρα /
Archimandrite Kirillos Kostopoulos, Patras

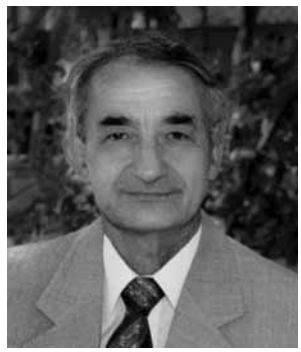
Ευρετήριο 29ου τόμου 155

Ευρετήριο Συγγραφέων 156

Ευχαριστήριο 157

9ο Παμπελοποννησιακο Συνέδριο 158

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης
Letter from the Editor



Νίκος Κούνης, MD, FESC, FACC

Η έκδοση του παρόντος τεύχους της ΑΧΑΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ συμπίπτει με την έναρξη του μεγάλου 9ου Παμπελοποννησιακού Συνεδρίου που διοργανώνει η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδας και Πελοποννήσου αυτή τη χρονιά στην Πάτρα. Ιατροί από την περιοχή αυτή αλλά και από την υπόλοιπη Ελλάδα θα έχουν την ευκαιρία να παρακολουθήσουν διαλέξεις και στρογγυλά τραπέζια, που θα αφορούν ένα ευρύ τομέα της Ιατρικής, από καταξιωμένους επιστήμονες ομιλητές τόσο από την Ελλάδα όσο και από το εξωτερικό. Ελπίζω και εύχομαι να συναντηθούμε και να ανταλλάξουμε απόψεις και ιδέες στην ως άνω μεγάλη επιστημονική εκδήλωση. Πολλές από τις ομιλίες αλλά και από τις πολυάριθμες ανακοινώσεις θα δημοσιευθούν, μετά από κρίση, στο περιοδικό της Εταιρείας. Η ΑΧΑΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ έχει ήδη αρχίσει να δέχεται εργασίες από επιστήμονες ξένων χωρών και όπως θα δείτε στο παρόν τεύχος δημοσιεύεται αξιόλογη εργασία από το εξωτερικό που αφορά την σχέση του βάρους των διδύμων με τον αριθμό των τεκνοποιήσεων και της ηλικίας της μητέρας. Το περιοδικό, που είναι περιοδικό όλων μας, συνεχώς αναβαθμίζεται με αξιόλογα άρθρα και υλικό και αυτό είναι αποτέλεσμα μιας προσπάθειας συλλογικής από συναδέλφους τόσο από τα πανεπιστημιακά ιδρύματα όσο και από τα κρατικά νοσοκομεία και ιδιώτες συναδέλφους. Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους αυτούς τους συναδέλφους που προτιμούν και υποβάλλουν εργασίες για δημοσίευση αλλά και σε αυτούς που κρίνουν τις υποβαλλόμενες εργασίες για την ΑΧΑΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ.

Αλλά για όλα αυτά και για άλλα θέματα θα έχουμε την ευκαιρία να συζητήσουμε στις 22-24 του Οκτώβρη 2010 στο συνεδριακό κέντρο του Πανεπιστημίου της Πάτρας στο 9ο μεγάλο Παμπελοποννησιακό μας Συνέδριο.

Άρθρο Σύνταξης
Editorial

*Καρωτιδική Ενδοπρόθεση Συγκριτικά με την Ενδαρτηρεκτομή: Νεώτερα Δεδομένα**

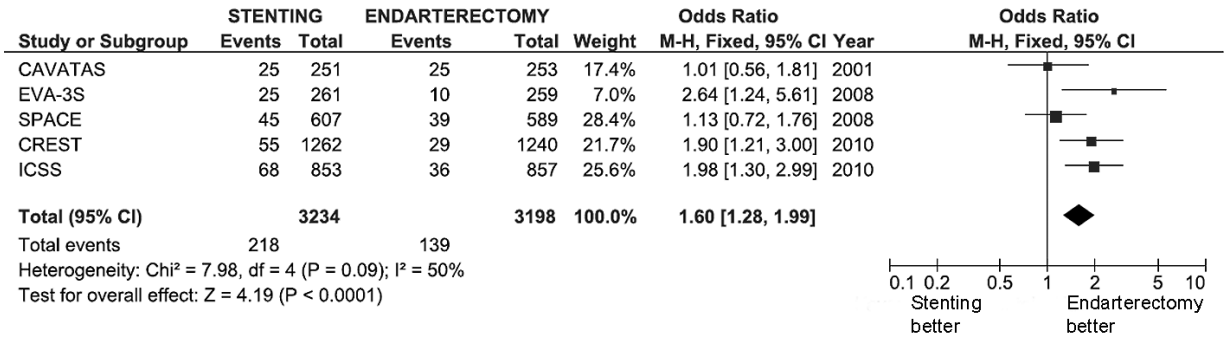
*Carotid Angioplasty and Stenting Versus Endarterectomy: Contemporary View**

Stavros Kakkos
Ioannis Tsolakis
Department of Vascular Surgery
University of Patras, Medical School,
Patras Greece

Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή αποτελεί καθιερωμένη χειρουργική τεχνική αντιμετώπισης της συμπτωματικής αλλά και της ασυμπτωματικής στένωσης του καρωτιδικού διχασμού με σκοπό την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ).[1, 2] Την τελευταία 15ετία η αγγειοπλαστική (και τοποθέτηση ενδοπρόθεσης – stent-) επεκτάθηκε στη στένωση της καρωτίδας και αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας τυχαιοποιημένων μελετών. Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών η ασφάλεια της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής έχει βελτιωθεί με μείωση της συνολικής θνητότητας και μετεγχειρητικού ΑΕΕ από 6,7% (στις μελέτες NASCET και ECST)[1, 2] σε 4,3%, όπως πρόσφατα ανέδειξαν οι μελέτες CAVATAS, EVA3-S, ICSS, SPACE και CREST.[3-7] Δεν συνέβη όμως το ίδιο για την αγγειοπλαστική της καρωτίδας, η οποία είχε συνολική θνητότητα και μετεγχειρητικό ΑΕΕ 6,7% στις ίδιες μελέτες (Εικόνα).[3-7] Εξαίρεση αποτελεί η μελέτη SAPPHIRE (σε ασθενείς όμως υψηλού χειρουργικού κινδύνου), όπου η αγγειοπλαστική της καρωτίδας υπερτερεί της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής, με συνολική θνητότητα, και μετεγχειρητικού ΑΕΕ ή ΟΕΜ, 5,8% έναντι 12,6%, αντίστοιχα.[8] Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας η συμπτωματική στένωση καρωτίδας >70% αποτελεί απόλυτη ένδειξη καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής, η στένωση 50-69% σχετική ένδειξη και η στένωση <50% αντένδειξη.[9] Επί ενδείξεων, η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή θα πρέπει να διενεργείται εντός 2 εβδομάδων από το πιο πρόσφατο σύμπτωμα. Η συμπτωματική στένωση καρωτίδας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, έχει ένδειξη για αγγειοπλαστική σε κέντρα που την εφαρμόζουν συχνά με καλά αποτελέσματα θνητότητας και νοσηρότητας, ή στα πλαίσια ερευνητικού προγράμματος. Σχετικά με την αγγειοπλαστική της καρωτίδας, η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή επί του παρόντος υπερτερεί της αγγειοπλαστικής της καρωτίδας, λόγω της αυξημένης θνητότητας και μετεγχειρητικού ΑΕΕ, που παρουσιάζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς με α. συμπτωματική στένωση (αλλά πολύ υψηλού χειρουργικού

Correspondence:
Stavros Kakkos
Department of Vascular Surgery
University of Patras, Medical School,
Patras, 26504 Greece
Tel: +30 2613-603406
Fax: +30 2613-603360
e-mail: kakkos@upatras.gr

* Part of this editorial was presented at the 30th Panhellenic Cardiology Congress (29-31 October, 2009), Athens (Chairman NG Kounis).



Εικόνα 1: Γράφημα τύπου forest plot για τη σύγκριση των μελετών στις βιβλιογραφικές αναφορές 3-7. Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή υπερτερεί της τοποθέτησης ενδοπρόθεσης σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας < 0,05, όσον αφορά τη μετεγχειρητική θνητότητα και/ή επιπλοκής με ΑΕΕ .

κινδύνου), β. επαναστένωση καρωτίδας, γ. ιστορικό ριζικού καθαρισμού τραχήλου ή ακτινοβολίας της περιοχής και δ. υψηλό καρωτιδικό διχασμό ή υψηλή εντόπιση της στενωτικής βλάβης. Στατιστικά δεδομένα από κέντρα αναφοράς τοποθετούν το ποσοστό των ασθενών με αυτές τις ενδείξεις (και που υποβάλλονται σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης) στο 15%.

Επίσης σημαντικό είναι ότι για την ασυμπτωματική στένωση, οι μελέτες VA, ACAS και ACST ανέδειξαν το σχετικά μικρό όφελος της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής σε σχέση με τη συντηρητική αγωγή (ετήσιος κίνδυνος ΑΕΕ 1% έναντι 2%, αντίστοιχα).[10] Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας η ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας >70% σε άντρες κάτω των 75 ετών αποτελεί ένδειξη καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής, με την προϋπόθεση ότι ο χειρουργικός κίνδυνος είναι μικρότερος του 3%. Στις γυναίκες το όφελος είναι μικρότερο. Η συντηρητική αντιμετώπιση προτείνεται τελευταία ως η καταλληλότερη αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής στένωσης έναντι της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής ή της αγγειοπλαστικής της καρωτίδας, με γνώμονα πάντα τη συνολική εκτίμηση του ασθενούς από τον θεράποντα κλινικό ιατρό. Νεώτερα δεδομένα επί του θέματος αυτού θα σχολιαστούν σε μελλοντικό άρθρο σύνταξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415-1425.

2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;**351**:1379-1387.

3. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;**7**: 893-902.

4. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. **Lancet** 2010;**375**:985-997.

5. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Vi-

ader F, Touze E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Henon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. **Lancet Neurol** 2008;**7**:885-892.

6. CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. **Lancet** 2001;**357**:1729-1737.

7. Brott TG, Hobson RW, II, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF, for the CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;**363**: 11-23.

8. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;**351**:1493-1501.

9. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**37**(4 Suppl): 1-19.

10. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**363**:1491-1502.

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

Effects of Maternal Age and Parity on Combined Birthweight of Twin Pairs

ABSTRACT

Effects of Maternal Age and Parity on Combined Birthweight of Twin Pairs

Alphonsus N. Onyiriuka

Department of Child Health University of Benin Teaching Hospital BENIN CITY, Benin

Background: Maternal age and parity are known to influence birthweight of singletons but their effects on the combined birthweight of twin pairs is not well established. **Objective**: To examine the effect of maternal age and parity on conbined birthweight of twin pairs. **Method:** The birthweight data of 104 live-born twin pairs were documented and their combined twin pair birthweight was calculated. The age and parity of the mother of each set of twins was documented. **Results**Maternal age tended to parallel maternal parity. Overall mean maternal age was 29.2 + 5.6 years (95% confidence interval, CI = 28.1 – 30.3) while mean maternal parity was 1.5 + 1.3 (95% CI = 1.1 – 1.9). Multiparous twin mothers aged 20 – 29 years had the highest absolute combined twin pair birthweight of 7150g while primiparous women whose age was less than 20 years had the lowest absolute combined twin pair birthweight of 1270g. The mean combined birthweight of twin pairs were 3960 + 460g, 4711 + 445g and 4823 + 516g for mothers aged below 20 years, 20 – 29 years and 30 – 39 years respectively. The mean combined birthweight of twin pairs whose mothers were aged 40 years and above was 4600 + 474g $p>0.05$. Comparing the mean combined birthweight of twin pairs born to primiparous mothers with that of their multiparous counterparts, it was 4375 + 454g versus 4678 + 443g respectively $p<0.05$. For grand multipanous mothers, the mean combined birthweight of their twin pairs was 4588 + 502g $p>0.05$. **Conclusions:** Maternal age tend to parallel maternal parity but parity appears to be a more important determinant of combined birthweight of twin pairs than maternal age. **[Ach Iatr 2010;29:99-103]**.

Key words: *twin, maternal age, parity, combined birthweight.*

Dr Alphonsus N. Onyiruka
Department of Child Health
University of Benin Teaching Hospital

INTRODUCTION

The combined birthweight of a twin pairs reflects the maximum uterine capacity for nuturing twins. This is true whether the babies were delivered preterm or term and whether the delivery was spontaneous or interventional.[1] Twins tend to grow at normal rates up to about 30 – 34 weeks gestation when they reach a combined weight of 4000 grammes, growing more slowly thereafter.[2] Two-third of twins show some sign of growth restriction.[2] Blickstein et al1 in their report stated that the more favourable the uterine environment for nuturing twins the larger the combined birthweight and the smaller the likelihood that the fetuses will exhibit discordant growth. It has been proposed that this pattern of birthweight disparity suggests that growth discordance is an adaptive mechanism imposed by the limited uterine space. In this regard, some investigators have proposed the hypothesis that the uteri of multiparous women are more efficient promoters of twin growth than those of their primiparous counterparts.[3-5] One may, therefore, surmise that maternal parity would influence the combined birthweight of twin pairs. Growth concordance in twins would therefore be associated with higher twin pair combined birthweight and hence, better perinatal health for the resultant infants.

Naturally, maternal age and parity tend to parallel each other and they are so closely related that it is difficult to determine the relative effects of each of the two factors on birthweight. Some investigators believe that maternal age is more important than parity6-9 while others claim the opposite.[10-12]

Despite the high twinning rate in Nigeria (highest in the world),[13] there is paucity of report from Nigeria on birthweight of twins. Available ones did not examine the effects maternal age and parity on the combined birthweight of twin pairs. The present study, therefore, sought to examine the effect of maternal age and parity on the combined birthweight of twin pairs.

MATERIALS AND METHODS

Birthweight data of all twin pairs delivered at St Philomena Catholic Hospital (SPCH), Benin City between 1st January, 2000 and 31st December, 2003 were obtained. Using the relatively short period minimized the effect of time on birthweight. All twin babies were weighed naked by a trained midwife within 30 minutes after birth, using a mechanical Waymaster weighing scale calibrated to the nearest 50 grammes. The scale was check periodically with known weights for reliability and daily for zero error to ensure accuracy. The combined birthweight of each twin pair was calculated. The age and parity of each mother who delivered twins was noted.

In this study, parity was determined by the number of pregnancies that had been delivered after 24 weeks' gestation before the index pregnancy while mother's age at delivery was accepted as the maternal age. Student t test was used in ascertaining the level of significance of differences in mean weight, which was set at $p < 0.05$. The 95% confidence interval was calculated.

Correspondence:
Department of Child Health
University of Benin Teaching Hospital
PMB 1111 BENIN CITY, Benin
e-mail: alpndiony@yahoo.com

Table 1: Mean age and parity of mothers of twin infants.

Year of Study multiparous	Mean maternal age in years		
	Primiparous	Multiparous	Grand
	(Para O)	(Para 1 – 4)	(Para > 5)
2000	26.1 ± 4.6	30.8 ± 5.1	34.5 ± 5.4
2001	25.0 ± 5.4	30.7 ± 5.5	35.0 ± 5.1
2002	24.7 ± 4.9	33.3 ± 6.2	35.0 ± 6.0
2003	25.2 ± 5.0	31.9 ± 5.3	37.5 ± 5.8
2000 – 2003	25.4 ± 4.4[a]	31.6 ± 5.2[b]	35.5 ± 5.6[c]

a vs b : t – statistic = 6.17 $p < 0.001$
a vs c : t – statistic = 2.25 $p < 0.05$
b vs c : t – statistic = 1.87 $p < 0.05$

Table 2: Mean combined birthweight of twin pairs by maternal age and parity.

A. Maternal age Maternal age Confidence group (years)	Mean combined birthweight of twin pair (grammes)	95% Interval
< 20 (n = 3)	3960 ± 460[a] 3440 -	4481
20 – 29 (n = 47)	4711 ± 445[b] 4584	- 4838
30 – 39 (n = 51)	4823 ± 516[c]	4696 - 4950
> 40 (n = 3)	4600 ± 474[d] 4064	– 5136
B. Maternal parity		
Primiparous (n = 34)	4375 ± 454[e] 4222	– 4528
Multiparous (n = 62)	4678 ± 443[f] 4568	– 4788
Grand multiparous (n – 8)	4588 ± 502[g]	4240 – 4936

c vs a : t – statistic = 2.19 $p > 0.05$
c vs b : t – statistic = 1.15 $p > 0.05$
c vs d : t – statistic = 0.79 $p > 0.05$

f vs e : t – statistic = 3.18 $p > 0.05$
f vs g : t – statistic = 0.48 $p > 0.05$
e vs g : t – statistic = 1.10 $p > 0.05$

RESULTS

A total of 115 women with twin gestation were delivered during the 4-year study period and they accounted for 2.5% all women who delivered in the hospital. One foetus per pair was stillborn in eight pregnancies while both fetuses were stillborn in an additional three pregnancies, leaving 104 live-born twin pairs whose data were further analysed.

The mean duration of gestation in twin pregnancy was 36.3 + 3.2 weeks (95% confidence interval, CI = 35.7 – 36.9).

Overall mean parity of mothers of twin infants was 1.5 + 1.3 (95% CI = 1.1 – 1.9) with a range of zero to 7. As shown in Table 1, mean maternal age increased progressively with maternal parity. Overall mean maternal age was 29.2 + 5.6 years (95% CI = 28.1 – 30.3) with a range of 19 – 42 years. The highest combined twin pair birthweight was 7150g while the lowest was 1270g. As shown in Table 2, the highest and lowest mean combined birthweights of twin pairs were found among twin mothers aged between 30 – 39 years and less than 20 years respectively. However, with regard to maternal age, differences in combined birthweight of twin pairs was not statistically significant. With regard to parity, Table 2 showed that mean combined birthweight of twin pair was significantly higher in multiparous compared to primiparous mothers, $p < 0.05$. Figure 1 showed that multiparous twin mothers aged 20 – 29 years had the highest combined birthweight of twin pair. It also showed that primiparous twin mothers aged less than 20 years had the lowest combined birthweight of twin pairs. The combined birthweight of twin pairs was less than 2500g in seven out of 104 (6.7%) live-born twin pairs.

DISCUSSION

Data from the present study further confirmed that maternal parity tend to increase with maternal age. This is natural and may therefore make it difficult to determine the individual contribution of maternal age and parity to combined birthweight of twin pair. Although maternal age showed some influence on combined birthweight of twin pair, it was not statistically significant. Comparison was not possible because available reports on birthweight of twins did not examine combined birthweight of twin pairs.

In the present study, the mean combined birthweight of twin pairs born to multiparous women was signifi-

cantly higher than that of their counterparts born to primiparous women. Although other investigators 3-5 have reported that maternal parity had a significant effect on birthweight of twins, they did not examine its affects on combined birthweight of twin pairs. The significant effect of maternal parity on combined birthweight of twin pairs suggests that the uteri of multiparous women is more efficient in nuturing and promoting intrauterine growth of twins than those of their primiparous counterparts. This may be explained by the fact that multiparous women tend to be heavier than their primiparous counterparts at the start of pregnancy. As a result, multiparous women are better able to support foetal growth (whether singleton or twins) from their greater endogenous reserves leading to larger combined birthweight of twin pairs. Studies have shown that heavier women tend to deliver babies with higher birthweight than their lighter counterparts.[7,14-16]

In conclusion, although maternal age tend to parallel maternal parity, the later (parity) plays a more important role in the determination of combined birthweight of twin pairs.

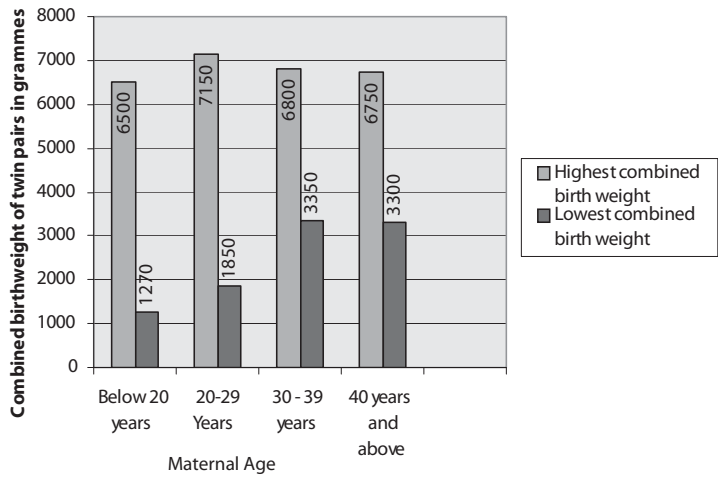


Figure 1: Highest and lowest combined birthweight of twin pairs by maternal age.

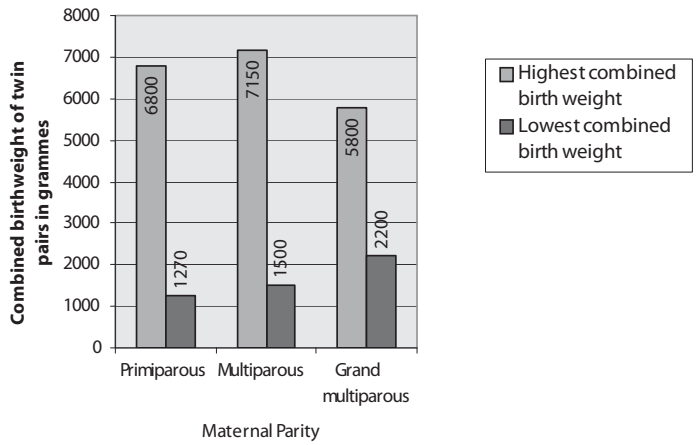


Figure 2: Highest and lowest combined birthweight of twin pairs by maternal parity.

REFERENCES

1. Blickstein I, Goldman RD, Smith-Levitin M, Greenberg M, Sherman D, Rydhstroem H. The relation between inter-twin birth weight discordance and total twin birth weight. Obstet Gynecol 1999; 92: 113 – 116.
2. Keyes WG. Multiple gestation. In: Gomella TL (ed). Neonatology: Management, Procedures, On-call problems, Diseases and Drugs. 5th edition, New Delhi: McGraw-Hill 2004; 476 – 481.
3. Blickstein I, Goldman RD, Mazkereth R. Adaptive growth restriction as a pattern of birthweight discordance in twin gestations. Obstet Gynecol 2000; 96: 986 – 990.
4. Blickstein I, Zalel Y, Weissman A. Pregnancy order: A factor influencing birthweight in twin gestations. J Reprod Med 1995; 40: 443 – 446.
5. Rydhstroem H. A birthweight-for-gestation: standard based on 4,737 twins born in Sweden between 1983 and 1985. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 506 – 511.
6. Fakeye O. Twin birthweight in Nigeria and the effect of sex-pair and parity. Trop Geogr Med 1986; 38: 265 – 270.
7. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. Bull World Health Organ 1987; 65: 663 – 737.
8. Rehan NE, Tafida DS. Low birth weight in Hausa infants. Nig J Paediatr 1981; 2: 35 – 39.
9. Jolly MC, Sebire N, Harris J, Robinson 5, Regan L. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. Obstet Gynecol 2000; 96: 962 – 966.
10. Silva AAM, Barbeiria MA, Gomes UA, Bettiol H. Trends in low birth weight: comparison of two birth cohorts separated by 15 – year interval in Ribeiroa Preto, Brazil. Bull World Health Organ 1998; 37: 73 – 84.
11. Camilleri AP, Cremom V. The effect of parity on birthweight. J Obstet Gynaecol Brit Comm 1970; 77: 145 – 147.
12. Onyiriuka AN. Birthweight data of live-born twins in Benin City, Nigeria. Sahel Med J 2008; 11: 137 – 141.
13. Abudu OO, Anorlu RI. Multiple pregnancy. In: Agboola A (ed). Textbook of Obstetric and Gynaecology for Medical Students. 2nd edition. Ibadan: Heinemann Educational Books (Nigeria) Plc 2006; 373 – 380.
14. Moller BO, Mehari G, Linduark G. Maternal weight, weight gain and birthweight at term in rural Tanzanian village of Ilula. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 158 – 166.
15. Fikree FF, Berendes HW. Risk factors for intrauterine growth retardation: A community – based study in Karachi. Bull World Health Organ 1994; 72: 581 – 587.
16. Njokanma FO, Egri-Okwaji MTC, Nwokoro CA, Ezechi OC, Kalu BKE. Maternal anthropometry and birthweight at term. Nig J Paediatr 2003; 30: 111 (Abstract).

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

Διατροφικές συνήθειες και παχυσαρκία σε παιδιά της Πέμπτης και Έκτης Δημοτικού στην Πάτρα

Dietary Habits and Obesity in Children of 5th and 6th Grade of Primary Schools in Patras

ABSTRACT

Dietary Habits and Obesity in Children of 5th and 6th Grade of Primary Schools in Patras

Panagiotis Kallianezos,[1,2] Evangelos Alexopoulos,[2] George Merekoulias,[2] Despoina Sapountzi-Krepia,[3] Eleni Jelastopulu[2]

[1]General Hospital of Aigio
[2]Department of Public Health, School of Medicine, University of Patras
[3]Department of Nursing, Frederick University, Cyprus

Introduction: Childhood obesity is a major public health problem worldwide, showing an increasing trend in recent years. The purpose of this study was to investigate the dietary habits of children of 5th and 6th grade of primary schools in the southwestern greek city of Patras and to reveal potentially significant correlations with somatometric and other parameters. **Methods:** The study included 200 schoolchildren aged 10-13 years from seven randomly selected primary schools in Patras, who completed an anonymous questionnaire. **Results:** The study showed a high percentage of overweight (32%) and obese (10.5%) children. The 52.1% of boys and 34.2% of girls were overweight or obese. We observed a statistically significant correlation between body mass index (BMI) of the children and the somatometric characteristics of their parents (mainly of father) as well as with the educational level of the parents. Furthermore, we observed statistically significant correlation between physiological somatometric characteristics of the children with having daily breakfast and / or snack in the afternoon. Finally, the cumulative television watching and spending time with a personal computer of more than four hours per day are significantly associated with increased BMI and waist circumference of the children. **Conclusions**: The study revealed increased percentages of overweight and obese schoolchildren. This demonstrates the need for adoption of appropriate dietary habits and healthy choices to prevent obesity in childhood. Furthermore, regular breakfast and afternoon snack as well as limitation of passive activities (TV and PC) seem to be preventive against obesity. **[Ach Iatr 2010;29:104-110]**.

Keywords: dietary habits, childhood obesity, weight, waist circumference, body mass index.

Correspondence: Panagiotis Kallianezos, 51 Arrianou Street, Patras 26443, Greece
Tel: +30 2610 430142, e-mail: pkallianezos@yahoo.gr

Παναγιώτης Καλλιανέζος[1,2]
Ευάγγελος Αλεξόπουλος[2]
Γεώργιος Μερεκούλιας[2]
Δέσποινα Σαπουντζή-Κρέπια[3]
Ελένη Γελαστοπούλου[2]
[1]Γενικό Νοσοκομείο Αιγίου
[2] Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών
[3] Τμήμα Νοσηλευτικής, Frederick University, Κύπρος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ :

Εισαγωγή: Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως με αυξανόμενες τάσεις τα τελευταία έτη. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι διατροφικές συνήθειες των μαθητών της Ε' και ΣΤ' τάξης δημοτικών σχολείων της Πάτρας και να συσχετιστούν με σωματομετρικές και άλλες παραμέτρους προκειμένου να αναδειχθούν πιθανές σημαντικές συσχετίσεις. Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 200 μαθητές, οι οποίοι συμπλήρωσαν ένα ανώνυμο, κατάλληλα διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο. Αποτελέσματα: Διαπιστώθηκε υψηλό ποσοστό υπέρβαρων (32%) και παχύσαρκων (10,5%) παιδιών. Το 52,1% των αγοριών και το 34,2% των κοριτσιών αντίστοιχα ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) των παιδιών και των σωματομετρικών χαρακτηριστικών των γονέων (κυρίως του πατέρα) καθώς και του μορφωτικού τους επιπέδου. Διαπιστώθηκε επίσης σημαντική σχέση των φυσιολογικών σωματομετρικών χαρακτηριστικών των παιδιών με την καθημερινή συχνότητα λήψης πρωινού ή/και απογευματινού. Τέλος, η αθροιστική παρακολούθηση τηλεόρασης και ενασχόλησης με Η/Υ τεσσάρων και περισσότερων ωρών ημερησίως σχετίζονταν σημαντικά με αυξημένο ΔΜΣ και περίμετρο μέσης των παιδιών. Συμπεράσματα: Η μελέτη έδειξε αυξημένα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών σχολικής ηλικίας. Αυτό καταδεικνύει την ανάγκη υιοθέτησης σωστών διατροφικών προτύπων, υγιεινών επιλογών για την πρόληψη της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία όπως και συστηματική λήψη πρωινού και απογευματινού και περιορισμό των παθητικών δραστηριοτήτων (τηλεόραση και ΗΥ).

Λέξεις κλειδιά: διατροφικές συνήθειες, παιδική παχυσαρκία, σωματικό βάρος, περίμετρος μέσης, δείκτης μάζας σώματος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία έχει εξελιχτεί σε παγκόσμια επιδημία τα τελευταία χρόνια, τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά και τους εφήβους[1,2,3]. Η παχυσαρκία είναι αναμφισβήτητα μια από τις συχνότερα εμφανιζόμενες ασθένειες στις αναπτυγμένες αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες[4]. Η εντυπωσιακή αύξηση της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας συνιστά μια εξαιρετικά ανησυχητική κατάσταση, δεδομένου ότι παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι αντιμετωπίζουν αυξημένη πιθανότητα να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες[5], εκθέτοντας την υγεία τους σε σοβαρούς κινδύνους, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται το δυσμενές προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου[6], ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ[7] και ορισμένες μορφές καρκίνου[8]. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) παγκοσμίως υπάρχουν 22 εκατομμύρια παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών και 155 εκατομμύρια παιδιά σχολικής ηλικίας που είναι υπέρβαρα. Ο αριθμός των υπέρβαρων παιδιών στην Ευρώπη ανέρχεται στα 14 εκατομμύρια εκ των οποίων τα 3 εκατομμύρια είναι παχύσαρκα παιδιά[2]. Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση και ο έλεγχος των προβλημάτων που σχετίζονται με το σωματικό βάρος σε παιδιά και εφήβους αποτελούν σημαντικές προτεραιότητες για τους φορείς που σχετίζονται με τη δημόσια υγεία.

Αλληλογραφία:
Παναγιώτης Καλλιανέζος
Αρριανού 51,Πάτρα Τ.Κ 26443
Τηλ.: 2610430142, κινητό: 6945550984
E-mail: pkallianezos@yahoo.gr
Υποβλήθηκε 8/3/10
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 3/5/10

Δεδομένα από τον Ελλαδικό χώρο έδειξαν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας, αντίστοιχα ή και υψηλότερα από αυτά των Ηνωμένων Πολιτειών[9,10,11]. Η ανάγκη για μια ακριβή εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης της παχυσαρκίας στη χώρα μας, όπως και στις άλλες χώρες, είναι προφανής και απαραίτητη για την καταγραφή τάσεων και τον προγραμματισμό προληπτικών μέτρων.

Ο πλέον συνηθισμένος δείκτης για την έμμεση εκτίμηση της παχυσαρκίας είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), που ορίζεται ως το πηλίκο του σωματικού βάρους σε κιλά δια του ύψους σε μέτρα στο τετράγωνο (kg/m2). Ο ΔΜΣ εμφανίζει υψηλή συσχέτιση με το ποσοστό σωματικού λίπους σε παιδιά (r=0.83-0.98), όπως αυτό υπολογίστηκε με τη μέθοδο της απορρόφησης ακτινών Χ διπλής ενέργειας[12] . Για το λόγο αυτό αναγνωρίστηκε από την International Obesity Task Force (IOTF) ως ένα αξιόπιστο εργαλείο εκτίμησης της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία[13,14].Τα όρια παντως μεταξυ των κατηγοριων παχυσαρκιας ποικίλουν διεθνώς, καθως για παραδειγμα η Γαλλικη Παιδιατρικη Ακαδημία (French Society Of Paediatrics) εχει χαμηλοτερα ορια για την παιδικη παχυσαρκια από την IOTF[11].

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η καταγραφή των διαιτητικών συνηθειών και η εκτίμηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας σε δείγμα παιδιών της Ε' και ΣΤ' τάξης Δημοτικού Σχολείου (ηλικίας 10-13 ετών) και η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με χαρακτηριστικά των γονέων τους καθώς και με χαρακτηριστικά των ίδιων των παιδιών ήτοι το χρόνο που αφιερώνουν σε καθιστικές ασχολίες, τις διατροφικές τους συνήθειες και τη συμμετοχή τους σε οργανωμένες φυσικές δραστηριότητες.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για τους σκοπούς της έρευνας επιλέχθηκαν με τη μέθοδο των τυχαίων αριθμών 7 δημοτικά σχολεία της περιοχής της Πάτρας (16ο ,23ο ,8ο ,5ο ,40ο ,65ο ,34ο), στα οποία φοιτούσαν 230 μαθητές της Ε' και ΣΤ΄ τάξης. Για τη συμμετοχή των παιδιών ζητήθηκε η έγκριση του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου, η άδεια του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων (αρ. πρ. 32809/Γ/2009) και η έγγραφη άδεια των γονέων, κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσής τους μέσω επιστολής. Στην ίδια επιστολή οι γονείς συμπλήρωναν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά τους (βάρος, ανάστημα). Στις μετρήσεις συμμετείχαν τελικά με σύμφωνη γνώμη των γονέων τους 200 μαθητές ηλικίας 10-13 ετών (92 αγόρια, 108 κορίτσια). Τα δεδομένα συλλέχθηκαν μέσω ερωτηματολογίου καταγραφής διατροφικών συνηθειών που συμπληρώθηκε από τους μαθητές κατά την χρονική περίοδο από Ιανουάριο έως Μάιο 2009.

Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε πληροφορίες σχετικά με τα προσωπικά/δημογραφικά χαρακτηριστικά των παιδιών και των γονέων τους, τις διατροφικές συνήθειες των παιδιών, τις αθλητικές τους δραστηριότητες εντός και εκτός σχολείου, την ενασχόληση τους με ηλεκτρονικό υπολογιστή και την παρακολούθηση τηλεόρασης. Ο δείκτης μάζας σώματος των παιδιών υπολογίστηκε με βάση την ηλικία και το φύλο σύμφωνα με τα συνιστώμενα όρια του δείκτη μάζας σώματος στους εφήβους κατά τους Cole TJ, et al[15] και Rolfes SR, et al[16]. Ο δείκτης μάζας σώματος των ενηλίκων κατηγοριοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια που έχει ορίσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας[3] .

Όλες οι ερωτήσεις κωδικοποιήθηκαν και εισήχθησαν σε ηλεκτρονική βάση για τις ανάγκες της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων. Η ανάλυση των βιοστατιστικών δοκιμασιών έγινε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS for Windows v.16.0. Εφαρμόστηκαν η δοκιμασία χ2 και μοντέλα συσχέτισης (ANOVA, GLM univariate analysis).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών που μελετήθηκαν (Πίνακας 1). Από το σύνολο των 200 παιδιών τα 88 (44%) είχαν βάρος φυσιολογικό, 64 (32%) ήταν υπέρβαρα, ενώ 21 (10,5%) ήταν παχύσαρκα. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η κατανομή των παιδιών ανάλογα με το ΔΜΣ. και το φύλο, όπου παρατηρούμε διαφοροποίηση του ποσοστού των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ανάλογα με το φύλο (Πίνακας 2).

Στον Πίνακα 3 και στο Διάγραμμα 1 παρουσιάζονται τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των γονέων του υπό μελέτη πληθυσμού. Παρατηρείται αυξητική τάση του δείκτη μάζας σώματος των παιδιών ανάλογα με την αύξηση του ΔΜΣ των γονέων. Επίσης το μορφωτικό επίπεδο του πατέρα φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο ΔΜΣ (p=0,025) και στην περίμετρο μέσης κυρίως των αγοριών (p=0,002) (Πίνακας 3, Διάγραμμα 1).

Στους Πίνακες 3 και 4 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των σωματομετρικών χαρακτηριστικών των παιδιών

μαζί με τη συχνότητα λήψης πρωινού και απογευματινού αντίστοιχα. Ο ΔΜΣ φαίνεται να συσχετίζεται με τη συχνότητα λήψης πρωινού (p=0,012) και απογευματινού γεύματος (p<0,001). Παρατηρείται ότι τα παιδιά που καταναλώνουν σε καθημερινή βάση πρωινό και απογευματινό γεύμα εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό φυσιολογικό ΔΜΣ (51,7% και 55,0% αντίστοιχα) σε σχέση με τα παιδιά, που δεν καταναλώνουν ποτέ πρωινό ή απογευματινό γεύμα (18,8% και 25,5% αντίστοιχα). Αντίθετα, τα παιδιά που δηλώνουν ότι δεν καταναλώνουν πρωινό ή απογευματινό είναι σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαρα (50,0% και 44,7% αντίστοιχα) και παχύσαρκα (25,0% και 25,5% αντίστοιχα) σε σχέση με τα παιδιά που καταναλώνουν σε καθημερινή βάση τα δυο αυτά γεύματα (23,7% και 25,0%, 11,0% και 2,5%, αντίστοιχα) (Πίνακας 4 και 5). Επίσης και η αύξηση της περιμέτρου μέσης σχετίζεται με την σπανιότερη κατανάλωση πρωινού (p=0,001) και απογευματινού γεύματος (p<0,001).

Στον Πίνακα 6 φαίνεται ότι, η αύξηση του χρόνου παρακολούθησης της τηλεόρασης σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την αύξηση του ΔΜΣ (p=0.035).

Σημαντικό ποσοστό των παιδιών καταναλώνουν ανθυγιεινά τρόφιμα ως δεκατιανό, γεγονός που υπογραμμίζει την αναγκαιότητα για σχετικές παρεμβάσεις στα κυλικεία των σχολείων. Οι επιλογές των τροφών των κυρίως γευμάτων έδειξε ότι υπάρχει πολύ μικρή κατανάλωση ψαριών και αυξημένη κατανάλωση τηγανιτής πατάτας, γεγονός που δείχνει απομάκρυνση από τα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής. Η πλειοψηφία των μαθητών κατανάλωνε ψωμί σχεδόν κάθε μέρα. Φάνηκε επίσης ότι η πολύ συχνή κατανάλωση ζυμαρικών και ψωμιού ολικής άλεσης σχετίζεται με την αύξηση της περιμέτρου μέσης και την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος των παιδιών..

Πολυπαραγοντική ανάλυση

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ελήφθησαν υπόψη όλες εκείνες οι μεταβλητές για τις οποίες αναδείχθηκαν σημαντικές συσχετίσεις (p<0.015) με το ΔΜΣ και την περίμετρο μέσης κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση.

Αν και το εύρος των ηλικιών στο δείγμα μας ήταν μικρό φαίνεται ότι η αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος σχετίζεται με αύξηση 2,5 εκατοστών στην περίμετρο μέσης και περίπου 0,9 kg/cm^2 στο ΔΜΣ. Τα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια του δείγματος είχαν 5 εκατοστά μεγαλύτερη περίμετρο μέσης και 1 kg/cm^2 του ΔΜΣ. Τόσο ο ΔΜΣ των παιδιών όσο και η περίμετρος μέσης τους φαίνεται να επηρεάζονται και από τις άλλες μεταβλητές όπως τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και το μορφωτικό επίπεδο του πατέρα, η καθημερινή λήψη πρωινού και απογευματινού γεύματος και η υπερβολική παρακολούθηση τηλεόρασης σε συνδυασμό με αυξημένη ενασχόληση με τον ηλεκτρονικό υπολογιστή (Η/Υ).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχει μία παγκόσμια τάση αύξησης της συχνότητας της παχυσαρκίας και ιδιαίτερα της παιδικής παχυσαρκίας, η οποία αποτελεί ένα εξαιρετικά σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας[4]. Όσον αφορά στον ορισμό της παιδικής παχυσαρκίας, δεν υπάρχει διεθνής συμφωνία. Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία (American Academy of Pediatrics) προτείνει τα παιδιά με ΔΜΣ υψηλότερο από την 85η εκατοστιαία θέση (ΕΘ) να θεωρούνται υπέρβαρα ή σε κίνδυνο για παχυσαρκία και τα παιδιά με ΔΜΣ υψηλότερο από την 95η ΕΘ να θεωρούνται παχύσαρκα[17].

Όμως, οι εκατοστιαίες αυτές θέσεις δεν συσχετίζονται αποδεδειγμένα με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας, ούτε μπορούν να εφαρμοστούν για όλες τις χώρες[18]. Η Διεθνής Ομάδα Έρευνας Παχυσαρκίας (International Obesity Task Force) συνέδεσε τα όρια που σχετίζονται στους ενήλικες με γνωστό κίνδυνο υγείας (ΔΜΣ 25 kg/m2 και 30 kg/m2) με όρια για τα παιδιά που βασίζονται σε στοιχεία από έξι μεγάλες εθνικές μελέτες σε αντιπροσωπευτικό διαστρωματοποιημένο δείγμα[15].

Στη παρούσα μελέτη, θα πρέπει να επισημανθεί ότι το δείγμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό σε εθνικό επίπεδο, καθώς προέρχεται από μία μόνο γεωγραφική περιοχή της χώρας. Επιπλέον, το μέγεθος και το ηλικιακό εύρος του δείγματος δεν επιτρέπουν τη γενίκευση των συμπερασμάτων. Παρά τους περιορισμούς της έρευνας, τα υψηλά ποσοστά υπερβολικού βάρους και παχυσαρκίας που παρατηρούμε στο δείγμα της παρούσας μελέτης μπορούν να θεωρηθούν ενδεικτικά της συχνότητας της παιδικής παχυσαρκίας τουλάχιστον για την συγκεκριμένη αστική περιοχή. Παράλληλα τα αποτελέσματα συμφωνούν με ευρήματα άλλων ερευνητών από τον ελληνικό χώρο σχετικά με την ανησυχητική αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας στην Ελλάδα[11,19-21], υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συστηματικό έλεγχο και καταγραφή των προβλημάτων βάρους στην παιδική ηλικία.

Διαπιστώθηκε σημαντική σχέση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών των γονέων (κυρίως του πατέρα)

με τους σωματομετρικούς δείκτες των παιδιών, κάτι που έχει περιγραφεί και σε άλλες μελέτες [22,23]. Η επίδραση του φύλου φαίνετε να συνδυάζεται με γενετικούς και περιβαλλοντικούς (συμπεριφορές) παράγοντες[24]. Αυτό καταδεικνύει και τη σημασία της υιοθέτησης των διατροφικών προτύπων, που αναπτύσσονται μέσα στην οικογένεια και ακολουθούνται από τα παιδιά[25]. Επίσης το μορφωτικό επίπεδο του πατέρα φαίνεται να επιδρά σημαντικά στο ΔΜΣ και στην περίμετρο μέσης κυρίως των αγοριών, γεγονός που επίσης αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφια[26].

Ίσως το σημαντικότερο εύρημα της μελέτης είναι η σημασία της καθημερινής κατανάλωσης πρωινού και απογευματινού γεύματος. Φαίνεται λοιπόν ότι ο αριθμός των ημερήσιων γευμάτων και ιδιαιτέρως η λήψη απογευματινού και πρωινού ασκεί σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του σωματικού προφίλ των παιδιών. Ιδιαίτερη σημασία συνεπώς πρέπει να αποδοθεί στο πρωινό και τα ενδιάμεσα γεύματα που δεν καταναλώνονται συστηματικά από την πλειοψηφία των παιδιών. Αντίστοιχες μελέτες επιβεβαιώνουν τη σημασία των ενδιάμεσα γευμάτων[27,28,29]. Φάνηκε επίσης ότι η πολύ συχνή κατανάλωση ζυμαρικών και ψωμιού ολικής άλεσης σχετίζεται με την αύξηση της περιμέτρου μέσης και την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος των παιδιών.

Τέλος, η υπερβολική παρακολούθηση τηλεόρασης σε συνδυασμό με αυξημένη ενασχόληση με τον Η/Υ, αθροιστικά άνω των 4 ωρών ημερησίως σχετίζονταν σημαντικά με αυξημένο ΔΜΣ και περίμετρο μέσης, όπως έχει ήδη περιγραφεί[29,30].

Συμπερασματικά, τα στοιχεία αναδεικνύουν ότι ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας, όπως αυτή ορίζεται από τα νέα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Έρευνας Παχυσαρκίας (IOTF), στην αστική περιοχή της Πάτρας είναι υψηλότερος σε σύγκριση με άλλες αστικές περιοχές και στα δύο φύλα[10,11]. Η παχυσαρκία των γονέων αποδεικνύεται ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση παχυσαρκίας στον απόγονο. Μεγαλύτερες πληθυσμιακές μελέτες είναι απαραίτητες σε εθνικό επίπεδο και για την εκτίμηση πιθανών διαφορών μεταξύ των αστικών περιοχών και της υπαίθρου.

Πίνακας 1. Βασικά δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών (n=200)

Χαρακτηριστικό	Μέση τιμή	Ελάχιστη Τιμή	Μέγιστη τιμή	Τυπική Απόκλιση
Ηλικία σε έτη	11,2	10	13	0,8
Βάρος (kg)	46,7	25	96	11,2
Ύψος (cm)	149,7	131	166	7,6
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/cm^2)	20,7	13,1	37,0	3,9
Περίμετρος μέσης (cm)	74,7	52	118	10,8

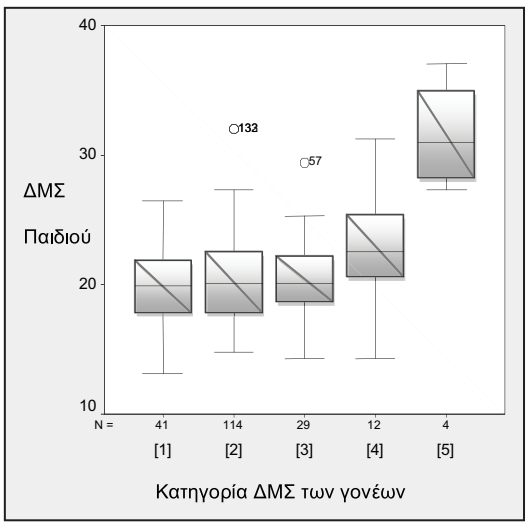
Πίνακας 2. Κατανομή των παιδιών ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος και το φύλο

Δείκτης Μάζας Σώματος	Αγόρια n=92 (%)	Κορίτσια n=108 (%)	Σύνολο n=200 (%)
Ελλειποβαρή	6 (6,5%)	21 (19,4%)	27 (13,5%)
Φυσιολογικού βάρος	38 (41,3%)	50 (46,3%)	88 (44%)
Υπέρβαρα	36 (39,1%)	28 (25,9%)	64 (32%)
Παχύσαρκα	12 (13%)	9 (8,3%)	21 (10,5%)

Πίνακας 3. Κατανομή των γονέων ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος και φύλο

Δείκτης Μάζας σώματος	Πατέρας (%)	Μητέρα (%)
Ελλειποβαρείς (<20 kg/cm^2)	–	16 (8,0)
Φυσιολογικού βάρος (20-24,99 kg/cm^2)	57 (28,5)	121 (60,5)
Υπέρβαροι (25-30 kg/cm^2)	117 (58,5)	52 (26,0)
Παχύσαρκοι (>30 kg/cm^2)	24 (12,0)	11 (5,5)

Διάγραμμα 1. Συσχέτιση των κατηγοριών του ΔΜΣ των γονιών σε σχέση με το ΔΜΣ του παιδιού(p<0,001).



[1]: Φυσιολογικού βάρους και οι δύο γονείς
[2]: Ένας από τους δύο γονείς παχύσαρκος ή υπέρβαρος
[3]: Και οι δύο γονείς υπέρβαροι
[4]: Ένας γονέας παχύσαρκος και ένας γονέας υπέρβαρος
[5]: Και οι δυο γονείς παχύσαρκοι

Πίνακας 4. Συσχέτιση της κατανάλωσης πρωινού γεύματος με το ΔΜΣ των παιδιών

ΔΜΣ Παιδιού	Καθημερινά	Μερικές φορές	Ποτέ
Φυσιολογικό	61 (51,7%)*	24 (36,4%)	3 (18,8%)*
Ελλειποβαρές	16 (13,6%)	10 (15,2%)	1 (6,3%)
Υπέρβαρο	28 (23,7%)*	28 (42,4%)	8 (50,0%)*
Παχύσαρκο	13 (11,0%)*	4 (6,1%)	4 (25,0%)*
Σύνολο	118 (100,0%)	66 (100,0%)	16 (100,0%)

(p=0,015)

Πίνακας 5. Συσχέτιση της κατανάλωσης απογευματινού γεύματος με το ΔΜΣ των παιδιών

ΔΜΣ Παιδιού	Καθημερινά	Μερικές φορές	Ποτέ
Φυσιολογικό	22 (55,0%)*	54 (47,8%)	12 (25,5%)*
Ελλειποβαρές	7 (17,5%)	18 (15,9%)	2 (4,3%)
Υπέρβαρο	10 (25,0%)*	33 (29,2%)	21 (44,7%)*
Παχύσαρκο	1 (2,5%)*	8 (7,1%)	12 (25,5%)*
Σύνολο	40 (100,0%)	113 (100,0%)	47 (100,0%)

(p=0,001)

Πίνακας 6. Συσχέτιση του ΔΜΣ των μαθητών με το χρόνο παρακολούθησης της τηλεόρασης

ΔΜΣ Παιδιού	Κ< 1 ώρα n (%)	1-3 ώρες n (%)	> 3 ώρες n (%)
Ελλειποβαρές	13 (16,3)	9 (9,2)	5 (22,7)
Φυσιολογικό	37 (46,3)	41 (41,8)	10 (45,5)
Υπέρβαρο	22 (27,5)	40 (40,8)	2 (9,1)
Παχύσαρκο	8 (10)*	8 (8,2)*	5 (22,7)*
Σύνολο	80 (100)	98 (100)	22 (100)

(p=0,05)

REFERENCES

1. Wang, Y. & Lobstein, T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity.* 2006;1:11-25.
2. Lobstein, T., Baur, L. and Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obesity Reviews. 2004;5:4-85.
3. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation.* Geneva: World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
4. Kimm SY, Obarzanek E. Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. Pediatrics 2002; 110:1003-1007.
5. Togashi, K., Masuda, H., Rankinen, T., Tanaka, S., Bouchard, C., Kamiya, H. A 12-year follow-up study of treated obese children in Japan. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. 2002;26:770-7.
6. Crawford, P.B., Story, M., Wang, M.C., Ritchie, L.D., & Sabry, Z.I. Ethnic issues in the epidemiology of childhood obesity. *Pediatric Clinics of North America.* 2001; 48*:*855-878.
7. Dixon JB. Obesity and diabetes: the impact of bariatric surgery on type-2 diabetes. World J Surg. 2009;33:2014-21.
8. Dietz, W.H. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics 101 (3 Pt 2)* 1998;518–525.
9. Cole TJ, Rolland-Cachera MF. Measurement and definition. In: Burniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt E, eds. Child and Adolescent Obesity Causes and Consequences, Prevention and Management. Cambridge. 2003;3-27.
10. Magkos F, Manios Y, Christakis G, Kafatos AG. Secular trends in cardiovascular risk factors among school – aged boys from Crete, Greece 1982- 2002, Eur J Clin Nutr. 2005;59:1-7.
11. Mavrakanas TA, Konsoula G, Patsonis I, Merkouris BP.Childhood obesity and elevated blood pressure in a rural population of northern Greece. *Rural and Remote Health* 9 (online), 2009: 1150. Available from:http://www.rrh. org.au).
12. Lindsay, R.S., Hanson, R.L., Roumain, J., Ravussin, E., Knowler, W.C., & Tataranni, P.A. Body mass index as a measure of adiposity in children and adolescents: relationship to adiposity by dual energy x-ray absorptiometry and to cardiovascular risk factors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86:4061-4067.
13. Bellizzi, M.C. & Dietz, W.H. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1999;70:173-175.
14. Frontini, M.G., Bao, W., Elkasabany, A., Srinivasan, S.R., & Berenson, G. Comparison of weight-for-height indices as a measure of adiposity and cardiovascular risk from childhood to young adulthood: the Bogalusa heart study. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2001;54: 817-822.
15. Cole TJ, Bellizzi MC*,* Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240-43.
16. Rolfes SR, Pinna K, Whitney EN. *Weight management: overweight, obesity and underweight* in Understanding normal and clinical nutrition. West Wadsworth Publ. Co., Belmont, USA, 8th edition, 2009;280-321.
17. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations 1988. Pediatrics 1988;102:1-11.
18. Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. Asia Pac J Clin Nutr. 2002;11:S681-4.
19. Κατσιλάμπρος Ν.Κ., Τσίγκος Κ. Παχυσαρκία -Η πρόληψη και η αντιμετώπιση μιας παγκόσμιας επιδημίας. Εκδόσεις ΒΗΤΑ-Ιατρικές εκδόσεις Μονοπρόσωπη-, σελ. 177-178, Αθήνα 2000.
20. Krassas GE, Tzotzas T, Tsametis C, Konstantinidis T. Determinants of body mass index in Greek children and adolescents J Pediatr Endcrinol Metab 2001;14:1327-1333.
21. Manios Y, Yiannakoyris C, Papoutsakis G, Moschonis, F Margos, Skenderi and Zampelas. Behavioral and physiological indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece. *American Journal of human biology.* 2004;16:639-647.
22. Malindretos P, Doumpali E, Mouselimi M, Papamichail N, Doumpali Ch, Sianaba O, Orfanaki G, Sioulis A. Childhood and parental obesity in the poorest district of Greece. Hippokratia. 2009;13:46–49.
23. Kollias AK, Skliros EA, Leotsakos N, Gikas A, Garifallos D. Childhood obesity in relation to parental weight status in Greece. Hippokratia. 2009;13:253.
24. Kumar S, Raju M, Gowda N. Influence of parental obesity on school children. Indian J Pediatr. 2010 Feb 8. [Epub ahead of print]
25. Kourlaba G, Kondaki K, Grammatikaki E, Roma-Giannikou E, Manios Y. Diet quality of preschool children and maternal perceptions/misperceptions: the GENESIS study. Public Health. 2009;123:738-42.
26. Júlíusson PB, Eide GE, Roelants M, Waaler PE, Hauspie R, Bjerknes R. Overweight and obesity in Norwegian children: prevalence and socio-demographic risk factors. Acta Paediatr. 2010 Feb 18. [Epub ahead of print]
27. Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. Pediatr Clin North Am. 2001;Aug;48:893-907.
28. Ayranci U, Erenoglu N, Son O. Eating habits, lifestyle factors, and body weight status among Turkish private educational institution students. Nutrition. 2009 Nov 13. [Epub ahead of print]
29. Bibiloni Mdel M, Martinez E, Llull R, Juarez MD, Pons A, Tur JA. Prevalence and risk factors for obesity in Balearic Islands adolescents. Br J Nutr. 2010;103:99-106.
30. Proctor MH, Moore LL, Gao D, Cupples LA, Bradlee ML, Hood MY, Ellison RC. Television viewing and change in body fat from preschool to early adolescence: The Framingham Children's Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27:827-33.

Ανασκόπηση
Review

Λοιμώξεις και η Αντιμετώπισή τους σε Ασθενείς με Κίρρωση

Management of Bacterial Infections in Patients with Cirrhosis

ABSTRACT

Management of Bacterial Infections in Patients with Cirrhosis

Eftychia Polyzogopoulou[1], Paraskevi Chra[2], George Panos[1]

[1]Department of Infectious Diseases, Patras University General Hospital Patras, Greece and
[2]Microbiology Department "Andreas Syggros" Hospital, Athens, Greece

In cirrhotic patients there is an increased susceptibility to bacterial infection, related to the degree of liver dysfunction and the underlying abnormalities of defence mechanisms. Approximately, 35% of hospitalized cirrhotic patients develop bacterial infections which are the major cause of death in this population. Particularly, those with gastrointestinal haemorrhage, are at high risk of developing bacterial infections, the most common being spontaneous bacterial peritonitis. Recent advances in management strategies of infections in cirrhosis which include the use of prophylactic antibiotics in patients with gastrointestinal bleed to prevent infection and the use of albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis to reduce the incidence of renal impairment have helped to improve the prognosis of these patients. **[Ach Iatr 2010;29:111-116]**.

Key words: liver cirrhosis, infection, spontaneous bacterial peritonitiς

Correspondence: Eftychia Polyzogopoulou, Department of Infectious Diseases, Patras University General Hospital, Patras, Greece,

Tel: +30 6977018442, Fax: +30 2610993982, e-mail: effiep@live.com

Ευτυχία Πολυζωγοπούλου
Παρασκευή Χρα
Γεώργιος Πάνος
Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών και Εργαστήριο Μικροβιολογίας Νοσοκομείο ¨Άνδρεας.Συγγρός¨, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Στους κιρρωτικούς ασθενείς υπάρχει μεγάλη ευπάθεια σε μικροβιακές λοιμώξεις που σχετίζεται με το βαθμό της ηπατικής ανεπάρκειας και τις υποκείμενες διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Έχει διαπιστωθεί ότι μικροβιακές λοιμώξεις εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο 1/3 των νοσηλευόμενων κιρρωτικών και αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε αυτό τον πληθυσμό. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού είναι υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη λοιμώξεων με πιο συχνή την αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Οι νεότερες στρατηγικές αντιμετώπισης όπως η χορήγηση προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής στην αιμορραγία πεπτικού για την πρόληψη λοίμωξης και η χορήγηση αλβουμίνης σε ασθενείς με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης νεφρικής βλάβης, έχουν συμβάλλει σημαντικά στην βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με κίρρωση.

Λέξεις κλειδιά: κίρρωση, λοίμωξη, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στους κιρρωτικούς ασθενείς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης βακτηριακών λοιμώξεων. Σχεδόν το 35% των κιρρωτικών ασθενών πάσχουν από μια βακτηριακή λοίμωξη τη στιγμή της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο ή αναπτύσσουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Ο κίνδυνος αυτός σχετίζεται με το βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας, η οποία οδηγεί σε διαταραχή των αμυντικών μηχανισμών, που περιλαμβάνουν ανεπάρκεια της βακτηριοκτόνου και οψωνικής δραστηριότητας, παθολογική λειτουργία των μονοκυττάρων, καταστολή της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και της χημειοταξίας και τέλος χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος στον ορό. Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η μειωμένη δραστηριότητα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος λόγω της παρουσίας εξωηπατικών και ενδοηπατικών παρακάμψεων διαμέσου των κολποειδών, ο ελαττωμένος αριθμός και η διαταραχή της λειτουργίας των κυττάρων Kupffer. Στους κιρρωτικούς ασθενείς, υπάρχει προδιάθεση για υπερανάπτυξη βακτηρίων του εντέρου, διαταραχές της εντερικής κινητικότητας και αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος. Τα παραπάνω, οδηγούν σε αυξημένη διαπίδυση βακτηρίων διαμέσου του εντερικού φραγμού που αποτελεί τον κύριο μηχανισμό για ορισμένες από τις πιο κοινές λοιμώξεις στην κίρρωση. Τέλος, η ενδοτοξιναιμία που είναι ένα συχνό εύρημα στους κιρρωτικούς, ακόμα και απουσία οποιουδήποτε σημείου σήψης, προκαλεί αύξηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα, διαταραχή της σπλαχνικής και συστηματικής αιμοδυναμικής κυκλοφορίας και της αιμόστασης.[1]

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι πιο συχνές βακτηριακές λοιμώξεις στους ασθενείς με κίρρωση είναι η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού και αναπνευστικού συστήματος και δερματολογικές λοιμώξεις. Οι κιρρωτικοί ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε βακτηριακές λοιμώξεις με αποτέλεσμα όταν ενεργοποιείται ο μηχανισμός της σήψης να εμφανίζουν συχνότερα

Αλληλογραφία:
Πολυζωγοπούλου Ευτυχία,
Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Πατρών
Τηλ: 6977018442, Fax: 2610993982
e-mail: effiep@live.com
Υποβλήθηκε 11/3/2010
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 27/8/2010

επιπλοκές όπως νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία πεπτικού, shock και σημαντική μείωση της επιβίωσης. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του κιρρωτικού ασθενούς που δυσχεραίνουν τη διάγνωση του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης ή της σήψης:

- Μειωμένα επίπεδα πολυμορφοπυρήνων λόγω υπερσπληνισμού
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός λόγω υπερδυναμικής κυκλοφορίας
- αυξημένος αριθμός αναπνοών λόγω υπεραερισμού που οφείλεται στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- βραδεία ανταπόκριση/αύξηση θερμοκρασίας

Ο θεράπων ιατρός πρέπει να έχει υψηλό δείκτη υποψίας, να αναγνωρίζει έγκαιρα και να θεραπεύει πρώιμα οποιαδήποτε βακτηριακή λοίμωξη. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης που αναφέρονται παρακάτω βοηθούν στη βελτίωση της πρόγνωσης αυτών των ασθενών.[2]

Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα

Είναι η πιο κοινή λοίμωξη και η συχνότητά της στους κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη που εισάγονται στο νοσοκομείο κυμαίνεται από 10%-30%. Το 50% αυτών διαγιγνώσκονται κατά την εισαγωγή και το υπόλοιπο 50% αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Η πλειονότητα των ασθενών έχει είτε τοπικά συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, γαστρεντερικές διαταραχές, ειλεό, είτε σημεία συστηματικής φλεγμονής όπως πυρετό, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, νεφρική ανεπάρκεια, αιμορραγία πεπτικού, ανεξήγητη εγκεφαλοπάθεια, ενώ αρκετοί μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί.[3]

<u>Διάγνωση</u>

Διαγνωστική παρακέντηση πρέπει να γίνεται σε όλους τους κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Διάγνωση της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας δεν μπορεί να τεθεί μόνο από τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία.

- Τη μέγιστη ευαισθησία για τη διάγνωση αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας έχει το όριο πολυμορφοπυρήνων >250 κύτταρα/mm^3 και την μέγιστη ειδικότητα το όριο πολυμορφοπυρήνων >500κύτταρα/mm^3
- Συνιστάται ενοφθαλμισμός 10 ml ασκιτικού υγρού σε κάθε φιάλη καλλιεργειών για αερόβια και αναερόβια βακτήρια παρά την κλίνη του ασθενούς
- Το 40% ως 60% περίπου των ασθενών με κλινικές εκδηλώσεις αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας και αυξημένο αριθμό πολυμορφοπυρήνων στο ασκιτικό υγρό έχουν αρνητικές καλλιέργειες
- Η χορήγηση αντιβιοτικών πρέπει να ξεκινά με την ανεύρεση αυξημένου αριθμού πολυμορφοπυρήνων (>250 κύτταρα/mm^3) ακόμα και αν είναι αρνητικές οι καλλιέργειες του ασκιτικού υγρού.
- Στην περίπτωση αιμορραγικού ασκίτη που περιέχει >1000 ερυθρά αιμοσφαίρια/mm^3, πρέπει να γίνεται διόρθωση του αριθμού των πολυμορφοπυρήνων, αντιστοιχώντας 1 πολυμορφοπύρηνο ανά 250 ερυθρά αιμοσφαίρια/mm^3 , κατά αναλογία με το ολικό αίμα
- Η Gram χρώση του ιζήματος μετά από φυγοκέντρηση του ασκιτικού υγρού είναι θετική μόνο σε λίγες περιπτώσεις και δεν είναι χρήσιμη για την κλινική διάγνωση της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας

Τα βακτήρια του εντέρου που μετακινούνται διαμέσου του εντερικού φραγμού, αποτελούν το 75% των μικροοργανισμών που απομονώνονται στην αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Τα συχνότερα είναι: *Escherichia Coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacteriaccae, Pseudomonas aeruginosa, Enterococci, Streptococci spp.*

Η διαγνωστική παρακέντηση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Τοπικά συμπτώματα ή σημεία περιτοναϊκής λοίμωξης (κοιλιακό άλγος, γαστρεντερικές διαταραχές όπως έμετος, διάρροια, ειλεός)
- Συστηματικά σημεία λοίμωξης όπως πυρετός, λευκοκυττάρωση, σηπτικό shock
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Ταχεία επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας

Βακτηριακός ασκίτης: θετική καλλιέργεια ασκιτικού υγρού αλλά τα πολυμορφοπύρηνα είναι <250 κύτταρα/mm^3. Σε μερικές περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα δευτεροπαθούς βακτηριακού αποικισμού του ασκιτικού υγρού από μια εξωπεριτοναική λοίμωξη, ενώ σε άλλους ασθενείς οφείλεται σε αυτόματο αποικισμό του ασκιτικού υγρού, απουσία κλινικών ενδείξεων συστηματικής ή τοπικής λοίμωξης. Συνιστάται επανάληψη της παρακέντησης και εφόσον:

α) πολυμορφοπύρηνα >250 κύτταρα/mm^3 , τότε έναρξη αντιβιοτικής αγωγής

β) πολυμορφοπύρηνα <250 κύτταρα/mm^3, αλλά η καλλιέργεια παραμένει θετική, τότε έναρξη αντιβιοτικής αγωγής

γ) πολυμορφοπύρηνα <250 κύτταρα/mm^3 , αλλά η καλλιέργεια είναι αρνητική, τότε παρακολούθηση χωρίς αντιβιοτική θεραπεία.

Δευτεροπαθής περιτονίτιδα: ένα μικρό ποσοστό κιρρωτικών ασθενών μπορεί να αναπτύξει δευτεροπαθή περιτονίτιδα στα πλαίσια διάτρησης ή φλεγμονής ενός ενδοκοιλιακού οργάνου. Η διαφορική διάγνωση από την αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα είναι πολύ σημαντική. Θα πρέπει να την υποπτευόμαστε στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Αποτυχία ανταπόκρισης στην αντιβιοτική θεραπεία μετά από 48 ώρες
- Απομόνωση 2 ή περισσοτέρων μικροοργανισμών-κυρίως αναερόβια και μύκητες
- Τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω να είναι παρόντα κατά την ανάλυση του ασκιτικού υγρού: γλυκόζη <50 mg/dl, λεύκωμα > 1 g/dl, γαλακτική δευδρογονάση (LDH) υψηλότερη των φυσιολογικών τιμών του ορού αίματος
- Διάτρηση εντέρου εντός του ασκιτικού υγρού: ανευρίσκεται CEA >5ng/ml, αλκαλική φωσφατάση >240 U/L

Σε περίπτωση υποψίας δευτεροπαθούς περιτονίτιδας, αφού γίνει ο απαραίτητος έλεγχος με τις κατάλληλες ακτινολογικές εξετάσεις, προσθέτουμε αντιβιοτικά για την κάλυψη αναερόβιων μικροοργανισμών και εντερόκοκκων.[3,4]

Θεραπεία

Αντιβιοτική αγωγή

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να είναι άμεση, με καταρχήν εμπειρική αντιβιοτική αγωγή. Μια πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι το 30% των Gram (-) βακτηρίων που απομονώνονται στην καλλιέργεια του ασκιτικού υγρού είναι ανθεκτικά στις κινολόνες και 30% είναι ανθεκτικά στην τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη. Η συχνότητα αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας που οφείλεται σε Gram (-) βακτήρια είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που ελάμβαναν ήδη νορφλοξασίνη συγκριτικά με ασθενείς που δεν είχαν λάβει.[5]

- κεφοταξίμη 2 gr ανά 12ωρο ενδοφλεβίως τουλάχιστον για 5 μέρες, εναλλακτικά: κεφτριαξόνη, κεφταζιδίμη, αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ
- επί υπερευαισθησίας στις β-λακτάμες μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε κινολόνες (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν προφύλαξη με κινολόνες, θεραπεία εκλογής είναι η κεφοταξίμη
- οι αμινογλυκοσίδες θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω νεφροτοξικότητας.[4]

Χορήγηση αλβουμίνης

- Πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με κρεατινίνη >1 mg/dl και ολική χολερυθρίνη >4 mg/dl
- Δεν κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση αλβουμίνης σε ασθενείς με φυσιολογική τιμή ουρίας ορού, ολική χολερυθρίνη <4 mg/dl ή χρόνο προθρομβίνης >60% του μάρτυρα
- Η συνιστώμενη δόση είναι 1.5 gr/kg βάρους σώματος εντός των πρώτων 6 ωρών από τη διάγνωση και ακολούθως 1 gr/kg την τρίτη ημέρα
- Η χορήγηση αλβουμίνης ελαττώνει τη θνητότητα (από 29% σε 10%)
- Μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου από 30% σε 10%
- Βελτιώνει αιμοδυναμικά τον ασθενή μέσω αύξησης του όγκου του αίματος και βελτίωσης της νεφρικής αιμάτωσης
- Έχει αντιοξειδωτική δράση διότι δεσμεύει αγγειοδιασταλτικές ουσίες και κυτοκίνες.[6]

Πρώιμη διάγνωση και ταχεία θεραπεία με αποτελεσματικά αντιβιοτικά βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση.

Στην αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, πλήρης υποχώρηση παρατηρείται στο 80-90% των περιπτώσεων και η 30μερη επιβίωση είναι >80%, εφόσον αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά. Η έγκαιρη διάγνωση και οι βελτιωμένες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν μειώσει τη θνητότητα της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας από >80% στην αρχή της δεκαετίας του ’70 σε 15-20% τα τελευταία χρόνια.

Αποτυχία στη θεραπεία συμβαίνει στο 10% των περιπτώσεων περίπου και συνοδεύεται από κακή έκβαση με θνησιμότητα 50-80%. Την υποπτευόμαστε στην περίπτωση κλινικής επιδείνωσης και αν διαπιστωθεί αύξηση ή μη ελάττωση του αριθμού των πολυμορφοπυρήνων στο ασκιτικό υγρό συγκριτικά με τη αρχική παρακέντηση. Στην περίπτωση αυτή τροποποιούμε την αντιβιοτική αγωγή σύμφωνα με την in vitro ευαισθησία του μικροοργανισμού που απομονώθηκε ή εμπειρικά, ενώ θα πρέπει να σκεφτούμε και το ενδεχόμενο δευτεροπαθούς περιτονίτιδας, ανθεκτικού μικροοργανισμού ή *μεθικιλλίνη-ανθεκτικού σταφυλόκοκκου aureus (MRSA)*.[4]

Αντιβιοτική προφύλαξη

Μετά από ένα επεισόδιο αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας ο κίνδυνος υποτροπής τον πρώτο χρόνο είναι 70%. Για αυτό συνιστάται χημειοπροφύλαξη με νορφλοξασίνη 400 mg την ημέρα ή 750 mg σιπροφλοξασίνη από του στόματος/εβδομάδα ή εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη 800/160 mg την ημέρα. Διαλείπουσα χορήγηση της χημειοπροφύλαξης μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών οπότε προτιμάται η καθημερινή χορήγηση.

Η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα έχει πτωχή πρόγνωση (1 έτος μετά επιβίωση 30-50%) και θα πρέπει να σκεφτόμαστε την μεταμόσχευση ως οριστική λύση.

Εκτός από τους ασθενείς που έχουν ιστορικό επεισοδίου αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας, αντιβιοτική προφύλαξη για αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα συνιστάται επιπλέον:

– σε κιρρωτικούς ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού, δεδομένου ότι μπορεί να επιπλακεί με βακτηριακή λοίμωξη στο 25-65% των περιπτώσεων. Επιπλέον, η παρουσία βακτηριακής λοίμωξης σε ασθενείς με κιρσορραγία σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό αποτυχίας ελέγχου της αιμορραγίας, υποτροπής και θνητότητας. Θεραπεία εκλογής είναι η κεφτριαξόνη 1 gr ενδοφλεβίως/μέρα για 7 μέρες. Εναλλακτικά η νορφλοξασίνη 400 mg 2 φορές ημερησίως

– σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκώματος στο ασκιτικό υγρό (<10 g/L). Θεραπεία εκλογής είναι η νορφλοξασίνη 400 mg 2 φορές ημερησίως.[4,7,8]

ΑΛΛΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος

Συμβαίνουν συχνά (20%) και αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη μικροβιαιμίας. Ο πιο πιθανός μηχανισμός είναι η ατελής κένωση της ουροδόχου κύστης εξαιτίας της παρουσίας του ασκίτη. Πιο συχνά απαντώνται στις γυναίκες και οφείλονται σε gram αρνητικούς βάκιλλους. Συνήθως η θεραπεία με κινολόνες είναι αποτελεσματική, ενώ εναλλακτικές θεραπείες είναι τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ και κεφαλοσπορίνες από του στόματος.[9]

Λοιμώξεις αναπνευστικού

Απαντώνται στο 21,37% των κιρρωτικών ασθενών. Η θνησιμότητα είναι υψηλή (41%).Οι περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνουν μετά από εισρόφηση στοματοφαρυγγικού περιεχομένου στους πνεύμονες σε περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας ή τοποθέτησης τραχειοσωλήνα. Συχνότερα αίτια: *streptococcus pneumonia*, αναερόβια βακτήρια, *hemophilus influenza*, gram (-) βάκιλλοι, όπως *klebsiella pneumonia, mycoplasma, legionella spp.* Στην νοσοκομειακή πνευμονία τα συχνότερα αίτια είναι τα gram (-) βακτήρια και σταφυλόκοκκοι. Θεραπεία εκλογής είναι οι κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς. Όλοι οι κιρρωτικοί ασθενείς θα πρέπει να εμβολιάζονται με το αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.[9]

Λοιμώξεις μαλακών μορίων

Αντιπροσωπεύουν το 10% των λοιμώξεων στους ασθενείς με ηπατική νόσο. Περιλαμβάνουν λεμφαγγειίτιδα, κυτταρίτιδα των κάτω άκρων και λοιμώξεις του κοιλιακού τοιχώματος σε άτομα με οιδήματα και ασκίτη. Συχνότερα παθογόνα είναι ο *Str.pyogenes* και οι σταφυλόκοκκοι *(S.aureus)*. Εμπειρική θεραπεία εκλογής είναι αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή εναλλακτικά κινολόνες.

Ενδοκαρδίτιδα

Είναι σχετικά ασυνήθης και πολλοί ασθενείς δεν έχουν υποκείμενη βαλβιδοπάθεια. Τα παθογόνα της ενδοκαρδίτιδας σε κιρρωτικούς διαφέρουν από αυτά του κοινού πληθυσμού και αφορούν στελέχη *Str. Viridans, Str. bovis, E.faecalis και S.aureus*.[10]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Έχει διαπιστωθεί ότι μικροβιακές λοιμώξεις εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο 1/3 των νοσηλευόμενων κιρρωτικών και αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε αυτό τον πληθυσμό. Η πρώιμη αναγνώριση αυτών των λοιμώξεων και η ταχεία έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας μειώνει τη θνητότητα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με κίρρωση.

REFERENCES

1. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. Gut 2005;54:556-63.
2. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M; International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005;54:718-25.
3. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000 Jan;32:142-53.
4. European Association for the Study of the Liver. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, Merkel C, Larsen HR, Bernardi M, Garcia-Tsao G, Hayes P. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010, 397–417.
5. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002 Jan;35:140-8.
6. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999; 341:403-9.
7. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006;131:1049-56
8. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:77-93.
9. Cheruvattath R, Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. J Clin Gastroenterol 2007;41:403-11.
10. Yang YY, Lin HC. Bacterial infections in patients with cirrhosis. J Chin Med Assoc 2005;68:447-51.

Ανασκόπηση
Review

Κάπνισμα και Αναισθησία
Smoking and Anaesthesia

ABSTRACT

Smoking and Anaesthesia

Noulas Nikolaos
Department of Anesthesia, Corinth State General Hospital, Korinthos, Greece

Constituents of smoke cause cardiovascular problems, increasing the blood pressure, heart rate, and the systemic vascular resistance. Some cause respiratory problems, interfering with oxygen uptake, transport, and delivery. Further, some interfere with respiratory function both during and after anesthesia. Some also interfere with drug metabolism. Various effects on muscle relaxants have been reported. Risk of aspiration is similar to that of nonsmokers, but the incidence of postoperative nausea and vomiting appears to be less in smokers than in nonsmokers.

Patients must stop smoking prior to surgery. The best result occurs when the patient stops 6-8 weeks before surgery. Doing so will significantly reduce perioperative-specific respiratory events and postoperative morbidity, and it will eliminate carbon monoxide and nicotine, improve the clearance of tracheobronchial secretions, decrease small-airway narrowing, and improve immune functioning. If the patient does not stop smoking 6 weeks before surgery, the patient should at least stop smoking 12-24 hours before surgery. This will eliminate problems in tissue oxygen uptake due to carbon monoxide and reduce the cardiac and hemodynamic effects of nicotine. It is time that anesthesiologists played a stronger role in advising patients to stop smoking. **[Ach Iatr 2010;29:117-121]**.

Key words: anaesthesia; cigarettes; smoking.

Correspondence: Noulas Nikolaos, 2A Evgenidou Street, Gerakas Attikis 15344, Greece

Tel: +30 210 6617243, e-mail: azk342@yahoo.gr

Νικόλαος Νούλας
Μαρία Ταγαρά
Ιωάννης Χαλάς
Κων/να Γραμμένου
Αφροδίτη Κουβαλακίδου
Αναισθησιολογικό Τμήμα, Γενικο Νοσοκομειο Κορίνθου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Τα συστατικά του καπνού προκαλούν καρδιαγγειακά προβλήματα, αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση, το καρδιακό ρυθμό και τη συστηματική αγγειακή αντίσταση. Ορισμένες από αυτές τις ενώσεις προκαλούν αναπνευστικά προβλήματα, καθώς επίσης παρεμβαίνουν στη μεταφορά και παράδοση του οξυγόνου στους ιστούς. Οι παρεμβολές αυτές εμφανίζονται τόσο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου όσο και μετά από αυτό. Μερικές ουσίες επίσης παρεμποδίζουν το μεταβολισμό των αναισθησιολογικών φαρμάκων. Αναφέρονται διάφορες επιπτώσεις και στα μυοχαλαρωτικά φάρμακα. Ο κίνδυνος εισρόφησης είναι παρόμοιος με εκείνον των μη καπνιστών, αλλά η επίπτωση της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου φαίνεται να είναι μικρότερη σε καπνιστές παρά στους μη καπνιστές. Οι ασθενείς πρέπει να σταματήσουν το κάπνισμα πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Το καλύτερο αποτέλεσμα παρουσιάζεται όταν ο ασθενής σταματά το κάπνισμα 6-8 εβδομάδες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Ο χρόνος αυτός θα εξαλείψει το μονοξείδιο του άνθρακα και τη νικοτίνη από τον οργανισμό, θα μειώσει σημαντικά τις διεγχειρητικές επιπτώσεις του καπνίσματος, τη μετεγχειρητική νοσηρότητα, θα βελτιώσει την απόχρεμψη και τέλος θα βελτιώσει την αναπνευστική ανοσολογική λειτουργία. Εάν ο ασθενής δεν διακόψει το κάπνισμα 6 εβδομάδες πριν από την ημέρα του χειρουργείου, πρέπει να μη καπνίσει τουλάχιστον 12-24 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό θα εξαλείψει τα προβλήματα του οξυγόνου στους ιστούς τα οποία οφείλονται στο μονοξείδιο του άνθρακα και θα μειώσει τις καρδιακές και αιμοδυναμικές επιπτώσεις της νικοτίνης. Ήρθε η στιγμή που ο αναισθησιολόγος μπορεί να διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο στη διακοπή του καπνίσματος.

Λέξεις κλειδιά: αναισθησία, τσιγάρα, κάπνισμα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάπνισμα θεωρείται ο πιο σημαντικός αναστρέψιμος παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας στο σύγχρονο κόσμο. Ένας στους πέντε θανάτους στις Η.Π.Α. σχετίζεται με το κάπνισμα ενώ οι καπνιστές ζουν κατά μέσο όρο 7 έτη λιγότερα από τους μη καπνιστές.[1] Ο Π.Ο.Υ. αναγνωρίζει ότι το κάπνισμα προκαλεί σημαντικές βλάβες τόσο στους ενεργητικούς όσο και στους παθητικούς καπνιστές.

Τα βλαβερά συστατικά του καπνού ευθύνονται για σημαντικές διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Οι καπνιστές έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακά και αναπνευστικά συμβάματα τόσο στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης όσο και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Ο ρόλος του αναισθησιολόγου είναι διττός. Αρχικά στο προεγχειρητικό έλεγχο να ενημερώσει τον ασθενή για τις επιπλοκές του καπνίσματος και να του συστήσει άμεση διακοπή. Κατά δεύτερον έχοντας γνώση των πιθανών διεγχειρητικών συμβαμάτων, να επιτύχει όσο το δυνατόν ασφαλέστερη αναισθησία.

Αλληλογραφία:
Νικόλαος Νούλας,
Ευγενίδου 2Α Γέρακας Αττικής ΤΚ: 15344
Τηλ: 2106617243 & 6946506268
Email: azk342@yahoo.gr
Υποβλήθηκε 26/7/2010
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 3/8/2010

Καρδιαγγειακές Επιπλοκές

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει 1%-5% μονοξείδιο του άνθρακα με αποτέλεσμα να παράγονται σημαντικά ποσά καρβοοξυαιμοσφαιρίνης (COHb). Το ποσό αυτής είναι 3%-5% και σε βαρείς καπνιστές φτάνουν μέχρι 9%-10%, ενώ στους μη καπνιστές έως 2%. Η κύρια δράση της είναι:

- Ελάττωση του ποσού της Hb που είναι διαθέσιμη για σύνδεση με το O_2.
- Μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης O_2 προς τα αριστερά.

Και οι δύο παράγοντες οδηγούν σε μειωμένη προσφορά O_2 στους ιστούς. Αυτό έχει σαν συνέπεια ιστική υποξία. Το μυοκάρδιο είναι ευαίσθητο σε αυτή τη μεταβολή. Οι καπνιστές προκειμένου να αντισταθμίσουν την ελαττωμένη ιστική οξυγόνωση, αναπτύσσουν πολυερυθραιμία και μειωμένη γλοιότητα του αίματος, το οποίο οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων.[2] Το CO έχει αρνητική ινότροπη δράση.[3] Στο μυοκάρδιο ο σχηματισμός COHb εις βάρος της μυοσφαιρίνης, επιβαρύνει την οξυγόνωση του. Έτσι προκαλείται επιπλέον καταστολή της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Η νικοτίνη διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και περιφερική αγγεοσύσπαση.[4] Τέλος οι καπνιστές εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα σπασμού των στεφανιαίων αγγείων.[5]

Αναπνευστικές Επιπλοκές

Σημαντικές μεταβολές υφίστανται στο αναπνευστικό σύστημα των καπνιστών με σημαντικότερες:

- Ελάττωση της ικανότητας κάθαρσης βλέννας από το τραχειοβρογχικό δέντρο.
- Υπερέκκριση βλέννας .
- Ελάττωση της διαμέτρου των μικρών αεροφόρων οδών.[6]

Συνέπεια όλων αυτών είναι η μείωση στην FRC (ζωτική υπολειπόμενη χωρητικότητα) και η αύξηση της χωρητικότητας σύγκλεισης (closing capacity). Όλα αυτά δημιουργούν συνθήκες χαμηλού V/Q, ατελεκτασίες και τελικά υποξυγοναιμία. Επίσης οι καπνιστές παρουσιάζουν αυξημένη διαπερατότητα του αναπνευστικού επιθηλίου και μερική απώλεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα.[7,8] Τέλος οι καπνιστές εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία των ανώτερων αεροφόρων οδών κατά τη διασωλήνωση με αποτέλεσμα μεγαλύτερη συχνότητα λαρυγγόσπασμου, βρογχόσπασμου, αποκορεσμού Hb, άπνοιας και βήχα.[9,10]

Ο Bluman και συνεργάτες σε μια μελέτη που περιελάμβανε 410 ασθενείς, καπνιστές και μη, παρατήρησε ότι οι ομάδα των καπνιστών παρουσίασε 6 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών όπως ατελεκτασίες, πνευμονικές λοιμώξεις, επαναδιασωλήνωση ,αναπνευστική ανεπάρκεια, επανεισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω πνευμονίας και τέλος αυξημένο ποσοστό χρήσης βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων, στεροειδών και αμινιφυλλίνης.[11]

Όσο αναφορά τους παθητικούς καπνιστές, έχει παρατηρηθεί ότι παιδιά που εκτίθονταν στο καπνό των γονέων τους και οδηγήθηκαν στο χειρουργείο, έχουν αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικών επιπλοκών διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά.[12]

Μεταβολισμός Φαρμάκων

Ο μεταβολισμός των περισσότερων φαρμάκων γίνεται στο ήπαρ, μέσω του κυτοχρώματος P 450. Το κάπνισμα οδηγεί σε τριπλασιασμό της δραστηριότητας του ενζύμου P-450 IA2.[13] Έτσι επιταχύνεται ο μεταβολισμός των φαρμάκων και απαιτούνται υψηλότερες δόσεις. Η πιο σημαντική παρατήρηση είναι ότι οι καπνιστές έχουν αυξημένες ανάγκες σε διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία λόγω πιθανής αναστολής έκκρισης ενδογενών οποιοειδών.[14] Το ίδιο συμβαίνει με τα πτητικά και τα ενδοφλέβια αναισθητικά. Χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις για εισαγωγή στην αναισθησία και ή αφύπνιση είναι πιο ήπια και πιο γρήγορη.[15] Τέλος από τη μελέτη του Swenny και συνεργατών βρέθηκε ότι στους καπνιστές τα ποσοστά μετεγχειρητικού εμέτου και ναυτίας ήταν μειωμένα έναντι των μη καπνιστών.[16]

Εν συντομία παραθέτω τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος στην βραδεία επούλωση των χειρουργικών τραυμάτων και σε αυξημένα ποσοστά επιμόλυνσης της χειρουργικής τομής. Επίσης τα συστατικά του καπνού επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού και αν προστεθεί και η ανοσοκαταστολή που προκαλείται λόγω αναισθησιολογικού και χειρουργικού στρες, οι ασθενείς αυτοί είναι πιο επιρρεπείς σε αναπνευστικές λοιμώξεις και επιπλοκές.

Προεγχειρητική διακοπή του καπνίσματος. Πότε και ποια η συμβολή του Αναισθησιολόγου;

Ο αναισθησιολόγος οφείλει να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ενημέρωση του ασθενούς για έγκαιρη διακοπή του καπνίσματος προεγχειρητικά. Βέβαια σημασία έχει πότε θα έρθει ο αναισθησιολόγος σε επαφή με τον ασθενή. Συνήθως αυτό γίνεται τη προηγούμενη μέρα προ χειρουργείου. Οπότε τότε δεν είναι δυνατόν να δοθούν έγκαιρες οδηγίες διακοπής καπνίσματος. Σε αυτή τη περίπτωση καλό θα ήταν να μοιράζονται γραπτές οδηγίες διακοπής του καπνίσματος από τις χειρουργικές ειδικότητες και τις νοσηλευτικές υπηρεσίες όταν προγραμματίζονται οι ασθενείς προς χειρουργείο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της νικοτίνης είναι περίπου 2 ώρες ενώ της καρβοξυαιμοσφαιρίνης περίπου 4 ώρες. Άρα εάν επιτευχθεί διακοπή του καπνίσματος 12-24 ώρες προ χειρουργείου επιτυγχάνουμε:

- Μειώνεται η ανθρακυλοαιμοσφαιρίνη
- Βελτιώνεται η αποδέσμευση του O_2 στους ιστούς
- Βελτιώνεται η ιστική οξυγόνωση των οργάνων συμπεριλαμβανομένου και του μυοκαρδίου
- Αναστρέφεται η αρνητική ινότροπος και η αρρυθμιογόνος δράση του CO.[17]

Τα θετικά αποτελέσματα της βραχείας διακοπής του καπνίσματος αφορούν μόνο το καρδιαγγειακό σύστημα. Όσο αναφορά το αναπνευστικό σύστημα απαιτείται πολύ μεγαλύτερο διάστημα διακοπής του καπνίσματος:

- Η παραγωγή βλέννας μειώνεται μετά από περίπου 6 βδομάδων αποχής του καπνίσματος
- Η λειτουργικότητα του κροσσωτού επιθηλίου επανέρχεται μετά από 1 μήνα
- Οι διάμετρος των μικρών αεροφόρων οδών βελτιώνεται περίπου μετά τη πάροδο ενός μηνός
- Η λειτουργικότητα των μακροφάγων του πνεύμονα και τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών επανέρχονται στα φυσιολογικά τους επίπεδα μετά από 6 μήνες.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι ασθενείς καπνιστές που ελάττωσαν -διέκοψαν το τσιγάρο 15 μέρες μέχρι ένα μήνα προ χειρουργείου παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών σε σχέση με καπνιστές που συνέχισαν να καπνίζουν.[18] Πιθανός οφείλεται στο ότι ενώ συνεχίζεται η έκκριση βλέννας ο αντανακλαστικός βήχας των καπνιστών ενώ στην αρχή είναι αυξημένος μετά υποχωρεί με αποτέλεσμα να μην αποβάλλονται ικανοποιητικά οι εκκρίσεις.

Το κύριο συμπέρασμα από τις εργασίες και τις μελέτες στο θέμα «ποιος ο βέλτιστος χρόνος διακοπής του καπνίσματος» είναι ότι:

- Διακοπή του καπνίσματος 6 βδομάδες προεγχειρητικά

Συμπερασματικά:

- Ο αναισθησιολόγος οφείλει προεγχειρητικά να ενημερώσει για τους περιεγχειρητικούς κινδύνους του καπνίσματος
- Οφείλει να συστήσει διακοπή για τουλάχιστον 12-24 ώρες
- Τα αναισθησιολογικά τμήματα πρέπει να καταρτίσουν ενημερωτικά φυλλάδια που να περιγράφουν τους κινδύνους του καπνίσματος και να συστήνουν αποχή τουλάχιστον 6 βδομάδων από αυτό.

REFERENCES

1. Smoking-attributable mortality and years of potential life lost, Centers for disease control and prevention. Morbidity and Mortality Weekly report 1993;42:645-648.
2. Krupski WC. The peripheral vascular consequences of smoking. Ann Of Vascular Surgery 1991;5:291-304.
3. Turino GM. Effect of carbon monoxide on the cardiorespiratory system. Carbon monoxide toxicity: physiology and biochemistry. Circulation 1981;63:253-259.
4. Roth G, Shick R. The cardiovascular effects of smoking with special reference to hypertension. Ann NY Acad Sci 1970;90:308-316.
5. Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human cost of tobacco use (parts one and two). New Engl Journal of Medicine 1994;330:907-912.
6. Tait AR, Kyff JV, Crider B, Sandibhavank D, Learnd D, Finch JS. Changes in arterial oxygen saturation in cigarette smokers following general anaesthesia. Can J Anaesth 1990;37:423-428.
7. Ersine RJ, Murphy PJ, Lancton JA. Sensitivity of upper airway reflexes in cigarette smokers. British Journal of Anaesth 1994;73:238-302.
8. Finley TN, Ladman AJ. Low yield of pulmonary surfactant in cigarette smokers. New Engl J Med 1972;286:223-227.
9. Hans P, Marechal H, Bonhomme V. Effect of propofol and sevoflurane on coughing in smokers and non smokers awakening from general anaesthesia at the end of a cervical spine surgery. British Journal of Anaesth 101;5:731-737.
10. Myles PS et al. Risk of respiratory complications and wound infections in patients undergoing ambulatory sur-

gery. Anaesthesiology 2002;97:842-847.

11. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. Chest 1998;113:883-889.

12. Skolnick ET et al. Children exposed to passive smoking have increased respiratory events in children receiving general anaesthesia. Anaesthesiology 1998;88:1144-1153.

13. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking: An Update. Clin Pharm 1999;36:425-438.

14. Miller LG. Cigarettes and drug therapy: pharmacokinetics and pharmacodynamic considerations. Clin Pharm 1990;9:125-135.

15. Apfell CC et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting. A randomized controlled trial of factorial design. British J Anaesth 2002;88:659-668.

16. Swenny BP. Why does smoking protect against PONV. British J Anaesth 2002;89:810-813.

17. Jones RM et al. Smoking and anaesthetics. Anaesthesia 1987;42:1-2.

18. Munday IT, Desai PM, Marshall CA, Jones RM, Phillips ML, Rosen M. The effectiveness of preoperative advice to stop smoking: a prospective controlled trial. Anaesthesia 1993;48:816-818.

Ανασκόπηση
Review

Η Εξέλιξη της Έννοιας του Υποδοχέα και η Νέα Ψυχοφαρμακολογία

The Evolution of the Concept of Receptor and the New Psychopharmacology

ABSTRACT

The evolution of the concept of receptor and the new psychopharmacology

Christodoulos Flordellis

Department of Pharmacology School of Medicine, University of Patras, Greece

Up until the last decade an insufficient definition of receptor combined with an inflexible conception of disease as a cohesive, homogeneous entity created the traditional paradigm of psychopharmacology, dominated by monotherapies and a total attitude towards disease, aiming at its symptomatic relief. However, during the last ~30 years the transformation of the receptor concept from an abstract entity of physiology into a physicochemical molecule with distinct structure, transduction function and regulation, has not only revealed novel molecular targets, but has importantly challenged nosology. This has led to dissection of the overall clinical phenotype into components of dysfunction, with consequent shifts into psychopharmacology. **[Ach Iatr 2010;29:122-130]**.

Key words: receptor, psychopharmaclogy, partial agonist, biased agonist.

Correspondence: Christodoulos Flordelis, Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Patras, Greece

Tel.: +30 2610 996250, Fax: +30 2610 994720, e-mail:flordell@upatras.gr

Χριστόδουλος Φλωρδέλλης
Τμήμα Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι τη τελευταία δεκαετία η ελλιπής αντίληψη του υποδοχέα σε συνδυασμό με μια ανελαστική θεώρηση της νόσου, ως ενιαίας, ομοιογενούς οντότητας διαμόρφωσαν το παραδοσιακό υπόδειγμα (paradigm) της ψυχοφαρμακολογίας στο οποίο κυριαρχούν οι μονοθεραπείες, που κατευθύνονται στη συνολική αντιμετώπιση της νόσου, αποσκοπώντας κυρίως στη συμπτωματική ύφεσή της. Ωστόσο, τα τελευταία ~30 χρόνια η μεταμόρφωση του υποδοχέα από αφηρημένη έννοια της φυσιολογίας σε φυσικοχημική οντότητα με διάκριτη δομή, μεταγωγική λειτουργία και ρύθμιση, έχει αναδείξει νέους μοριακούς στόχους και, το σπουδαιότερο, έχει ωθήσει τη νοσολογία σε αναδιατάξεις που επιφέρουν μια σειρά μεταπτώσεων στην ψυχοφαρμακολογία.

Η εξέλιξη της έννοιας του υποδοχέα

Η πειραματική φαρμακολογία από τις πρωταρχές της με τους F. Magendie (1783-1855) και C. Bernard (1813-1878) στη Γαλλία και τους R. Buchheim (1820-1879) και O. Schmiedeberg (1838-1921) στη Γερμανία, διαμορφώθηκε και αναπτύχθηκε σε συνάρτηση με την έννοια του υποδοχέα για περισσότερο από ένα αιώνα.

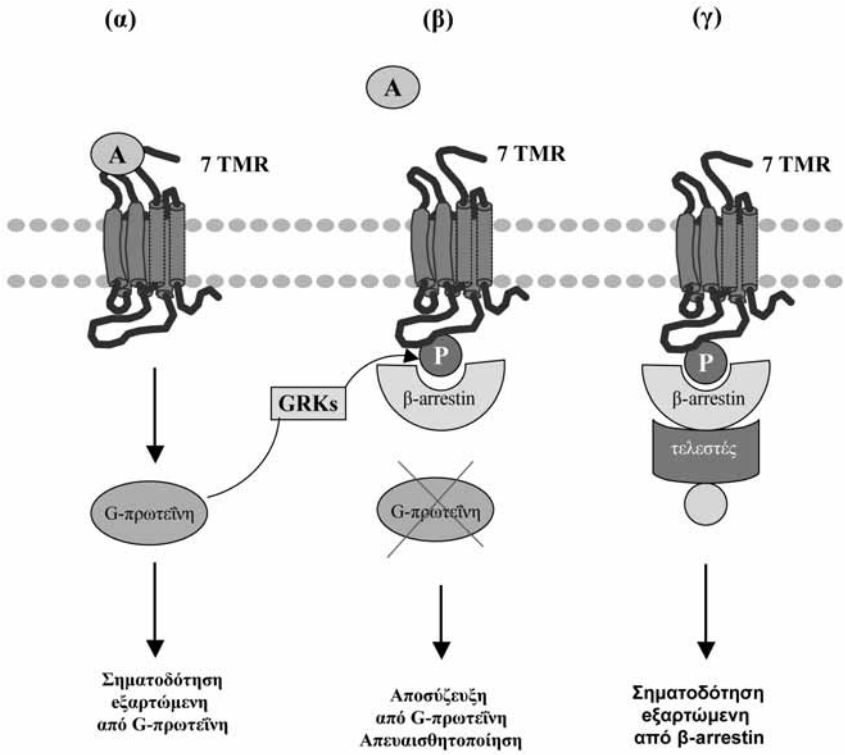
Πρώτος ο P. Ehrlich (1854-1915) μίλησε για επιλεκτική σύνδεση χρωστικών με ιστούς ή μικροοργανισμούς, που θα μπορούσε μάλιστα να αξιοποιηθεί για στοχευμένη θεραπευτική. Ωστόσο, θεωρείται ότι είναι οι J.N. Langley (1852-1926) και H. H. Dale (1875-1968) εκείνοι που εισήγαγαν ρητά την έννοια του υποδοχέα ως “receptive substance” στα αντιδρώντα κύτταρα και έθεσαν τη βάση για την προοδευτική διαμόρφωση της κλασσικής θεωρίας του υποδοχέα, που απέδωσε στη φαρμακολογία έννοιες, όπως συγγένεια (affinity) και δραστικότητα (efficacy).

Αξίζει να αναφερθεί ότι η έρευνά τους περιλάμβανε υποδοχείς αντιπροσωπευτικούς των δύο σπουδαιότερων οικογενειών υποδοχέων, που είναι γνωστοί σήμερα ως επταελικοειδείς (Seven TransMembrane Receptors, 7TMRs) και ion channel receptors. Η αντίληψη του υποδοχέα ως απλής θέσης πρόσδεσης (ligand binding site), ως σχεδόν υποθετικής δομής (“hypothetical structures”, όπως χαρακτήρισε ο R. Alquist το 1948, τους αδρενεργικούς υποδοχείς όταν τους διέκρινε σε α- και β-) είχε σα συνέπεια τον περιορισμό της φαρμακολογίας στη σπουδή, στο επίπεδο της φυσιολογίας, φαρμάκων, που είχαν δοκιμασθεί εμπειρικά και την τροποποίησή τους σε σύμπραξη με τη χημεία.

Την εικοσαετία 1960-1980, σαν αποτέλεσμα μιας σειράς βιοχημικών ανακαλύψεων (όπως του cAMP από τον Sutherland EW., της Protein kinase A (PKA) από τον Krebs και των G-πρωτεϊνών από τους Rodbell M. και Gilman A.G.), στοιχειοθετήθηκε η αλληλοδιαδοχή των γεγονότων, που μεταφέρουν τα σήματα από το εξωτερικό στο εσωτερικό του κυττάρου. Οι εξελίξεις αυτές κορυφώθηκαν με την κλωνοποίηση των υποδοχέων και τον επακόλουθο χαρακτηρισμό της μεταγωγής σήματος, που οδήγησε σε ανατροπή τη θεώρηση του υποδοχέα.

Στην κλασσική αντίληψη οι επταελικοειδείς υποδοχείς (Seven TransMembrane Receptors, 7TMRs), γνωστοί και ως G protein-coupled recep-

Αλληλογραφία:
Χριστόδουλος Φλωρδέλλης,
Τμήμα Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Πάτρας
Τηλ.: 2610 996250
Fax: 2610 994720
e-mail:flordell@upatras.gr

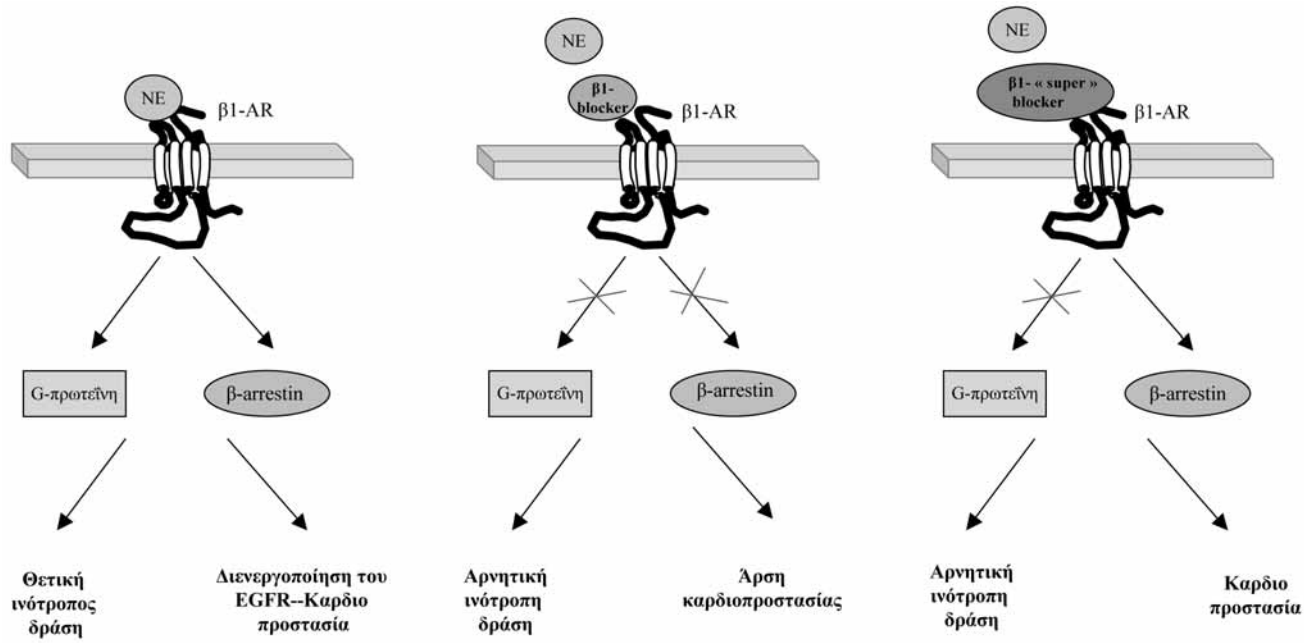


Εικόνα 1. Αλλαγή του υποδείγματος (paradigm) σηματοδότησης επταελικοειδών υποδοχέων (7TMRs) . Στην παραδοσιακή εκδοχή (α-β) η σύνδεση του αγωνιστή διεγείρει εξαρτώμενη-από-G-πρωτεΐνες μεταγωγή σήματος, ενώ GRKs και β-arrestin διαμεσολαβούν αποσύζευξη και απευαισθητοποίηση. Στη σημερική αντίληψη (γ) η β-arrestin απευαισθητοποιεί τη σηματοδότηση μέσω της G-πρωτεΐνης, αλλά εκκινεί η ίδια ένα νέο κύμα σηματοδότησης. 7 TMR, 7 Transmembrane Receptor, A, αγωνιστής, P, φωσφορυλική ομάδα, GRK: G-protein-coupled receproр kinase

tors (GPCRs) σηματοδοτούν μέσω κατευθείαν ενεργοποίησης των ετεροτριμερών G-πρωτεϊνών και ενεργοποιούν ή αναστέλλουν ένζυμα, που παράγουν δεύτερους μηνύτορες.[1] Ο τερματισμός της σηματοδότησης συντελείται με φωσφορυλίωση του διεγερμένου από τον αγωνιστή υποδοχέα με τις κινάσες της οικογένειας G protein-coupled receptor kinases (GRKs) και την επακόλουθη στρατολόγηση της β-arrestin στην κυτταροπλασματική επιφάνεια του υποδοχέα. Όταν ταυτοποιήθηκαν αρχικά οι β-arrestins θεωρήθηκε ότι ασκούν μόνο απευαισθητοποίηση, μέσω φυσικής παρεμπόδισης της αλληλεπίδρασης του ενεργοποιημένου υποδοχέα με τη G-πρωτεΐνη, όπως συνοψίζεται στην εικόνα 1. Ωστόσο, έχει δειχθεί ότι οι β-arrestins λειτουργούν ως προσαρμοστικά (adaptors) και ικριωματικά (scaffolds) μόρια διαμεσολαβώντας ενδοκυττάρωση, υποκυτταρική διακίνηση (subcellular trafficking) και σηματοδότηση ανεξάρτητη από τις G πρωτεΐνες, τόσο για GPCRs όσο και για μια σειρά υποδοχέων και μεταφορέων, περιλαμβανομένων των μη-κλασσικών 7TMRs, όπως Smoothened (Smo) και Frizzled (Fz), υποδοχείς με ενδογενή ενεργότητα κινάσης τυροσίνης (RTKs) και υποδοχείς κυττοκινών.[2] Πολλές από τις δράσεις των β-arrestins σχετίζονται με κυτταρικό πολλαπλασιασμό, απόπτωση, διαφοροποίηση και τη νευρωνική πλαστικότητα τόσο κατά την ανάπτυξη όσο και κατά την ενήλικη ζωή.[3] Έτσι οι β-arrestins παράγουν μια γιγαντιαία μεταγωγική ενότητα υποδοχέων, που υπετίθεντο αρχικά ότι συνιστούν τελείως χωριστές μονάδες.

Η έννοια του επιλεκτικού αγωνισμού

Η εισαγωγή της έννοιας του επιλεκτικού αγωνισμού (biased agonism) αντιπροσωπεύει τον πιο πρόσφατο και ένα από τους σημαντικότερους ίσως σταθμούς στην εξέλιξη της έννοιας του υποδοχέα. Το κλασικό μοντέλο ενεργοποίησης, των δύο καταστάσεων του υποδοχέα (two-state model), προβλέπει ότι η σύνδεση του αγωνιστή σταθεροποιεί την ενεργή διαμόρφωση του υπο-



Εικόνα 2. Παραδοσιακή vs. επιλεκτική αναστολή της 7TMR σηματοδότησης. β1-AR "super" blockers, ίσως συνιστούν μια νέα κατηγορία φαρμάκων, που δρουν σαν κλασσικοί ανταγωνιστές για σηματοδότηση-εξαρτώμενη από την G-πρωτεΐνη, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούν το μονοπάτι β1AR/β-arrestin/διενεργοποίηση του EGFR και τον κυτταροπροστατευτικό μηχανισμό που διαμεσολαβεί (Noma T et al, 2007). NE, Νορεπινεφρίνη, β1-AR, β1-αδρενεργικός υποδοχέας.

δοχέα, κινητοποιώντας όλες τις σηματοδοτικές δυνατότητες, που εκπηγάζουν από αυτόν, στον ίδιο βαθμό.[4] Και προσδέματα έχουν χαρακτηρισθεί ως αγωνιστές, μερικοί αγωνιστές, ανταγωνιστές και αντίστροφοι αγωνιστές, πάντα σχετικά με την ενεργοποίηση της G-πρωτεΐνης. Στο πλαίσιο αυτό το κύριο εργαλείο επιλεκτικής παρέμβασης στην κυτταρική φυσιολογία ήταν η εκπόνηση υποτυπο-ειδικών προσδεμάτων. Ωστόσο, η εγκυρότητα αυτού του υποδείγματος (paradigm) έχει κλονισθεί πρόσφατα. Η πολυμορφία της σηματοδότησης των επταελικοειδών (Seven TransMembrane Receptors, 7TMRs) και η πρόοδος στη φυσικοχημεία των υποδοχέων, υποδεικνύουν την ύπαρξη πολλαπλών, διάκριτων, ενεργών διαμορφώσεων του υποδοχέα.[5] Αυτό συνεπάγεται ότι ειδικά προσδέματα σταθεροποιούν κατά προτίμηση μια ή περισσότερες από αυτές τις ενεργές διαμορφώσεις και διεγείρουν έτσι υποσύνολα της σηματοδοτικής εφεδρείας του υποδοχέα (Εικόνα 2). Για παράδειγμα, σε μύες που υποβάλλονται σε χρόνια διέγερση του συμπαθητικού, β1-αδρενεργικοί υποδοχείς διαμεσολαβούν εξαρτώμενη από β-arrestin διενεργοποίηση του EGFR, προάγοντας την ενεργοποίηση καρδιοπροστατευτικών μονοπατιών, που αντιρροπούν τις τοξικές δράσεις της υπερκατεχολαμιναιμίας.[6] Ακόμα, η β-arrestin-1 ρυθμίζει τη διαμεσολαβούμενη από ινσουλίνη ουβικουϊτινίωση του IRS-1 και την αποδόμησή του, συναγωνιζόμενη με το IRS-1 για την E3 λιγάση Mdm[2]. Έτσι μπορεί η β-arrestin-1 να ρυθμίζει τη βιολογική θέση, που ελέγχει την κυτταρική ευαισθησία ή αντίσταση στην ινσουλίνη.[7] Έχει επίσης δειχθεί ότι η βarr1 μπορεί να διαμεσολαβεί σηματοδότηση του AT_1R προς έκκριση αλδοστερόνης σε κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων, χωρίς ταυτόχρονη ενεργοποίηση των G πρωτεϊνών από τον AT_1R.[8]

Πρόσθετα, έχει εκτιμηθεί επαρκώς ότι τα διάκριτα σηματοδοτικά μονοπάτια, το εξαρτώμενο από G-πρωτεΐνη (G protein–dependent) και το εξαρτώμενο από β-arrestin (β-arrestin–dependent), έχουν διαφορετική συμβολή στις επιθυμητές και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Χρησιμοποιώντας μύες με εξουδετερωμένη τη β-arrestin 2 και χορηγώντας μορφίνη απεδείχθη ότι είναι δυνατό να διαχωρίσει κανείς διαμεσολαβούμενες από G-πρωτεΐνη δράσεις (αναλγησία) και διαμεσολαβούμενες από β-arrestin δράσεις (εθι-

σμό,αναπνευστική καταστολή).[9] Πολύ πρόσφατα, παρόμοιος διαχωρισμός διεπιστώθηκε και για την περίπτωση του νικοτινικού οξέος, όπου β-arrestin διαμεσολαβεί την ανεπιθύμητη ενέργεια της δερματικής έξαψης (cutaneous flashing), αλλά όχι την θεραπευτική αντιλιπολυτική δράση του φαρμάκου.[10]

Η φαρμακολογική σημασία αυτών και ανάλογων ευρημάτων είναι εμφανής: Ο σχεδιασμός φαρμάκων που επιλεκτικά ενεργοποιούν ή αποκλείουν, μέρη της σηματοδότησης του GPCR (G-protein- dependent ή β-arrestin-mediated), που είναι ευεργετικά ή επιβλαβή αντίστοιχα (Εικόνα 2).

Τα νέου είδους αυτά φάρμακα (biased ligands) είναι η αιχμή της φαρμακολογικής έρευνας επί των GPCRs.[6,11] Η επιλεκτική φαρμακολογική στόχευση των β-arrestins είναι σύμφωνη με τη σύγχρονη θεώρηση για την ύπαρξη πολλών διαμορφώσεων του GPCR υποδοχέα[5] και ασκείται στο επίπεδο του υποδοχέα στον οποίο ανήκει δομικά η υπό στόχευση β-arrestin. Δεδομένου ότι οι β-arrestins έχουν διάχυτη ιστική έκφραση, η στόχευσή τους θα είχε μη-επιλεκτικό χαρακτήρα και θα ήταν φαρμακολογικά απαράδεκτη. Ωστόσο, τα επιλεκτικά προσδέματα (biased ligands) τροποποιούν τα δομικά στοιχεία σηματοδότησης (G-πρωτεΐνες ή β-arrestins) μόνο συγκεκριμένου υποδοχέα, την ενεργό διαμόρφωση του οποίου τροποποιούν (αγωνιστικά ή ανταγωνιστικά).[5] Προηγούμενο τέτοιων φαρμάκων νέου είδους υπάρχει.[12] Ανάμεσα σε άλλα, ένα καλά χαρακτηρισμένο ανάλογο [Sar[1],Ile[4],Ile[8]]-AngII (SII) της αγγειοτασίνης II (AngII), είναι επιλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα AT_1R (biased AT_1R agonist), κατά το ότι δεν επάγει ζεύξη του AT_1R προς τις G πρωτεΐνες, αλλά την αλληλεπίδραση του με τις β-arrs επάγοντας διαμεσολαβούμενη από β-arrestins σηματοδότηση.[13]

Ο αντίκτυπος στην ψυχοφαρμακολογία

Η εξέλιξη της έννοιας του υποδοχέα και η σπουδή των δομικών στοιχείων της σηματοδότησής τους (GRKs, β-arrestins) και ο χαρακτηρισμός της μεταγωγής σήματος είχε ένα τριπλό αντίκτυπο στην ψυχοφαρμακολογία:

Πρώτα, έκανε δυνατή τη μετάθεση της έρευνας από τις ιδιότητες των φαρμάκων στην παθοφυσιολογία της νόσου και ανέδειξε νέους μοριακούς στόχους, δηλαδή πρωτεΐνες τροποποιήσιμες με φάρμακα, που ενέχονται άμεσα ή έμμεσα στην παθοφυσιολογία. Εξάλλου, επέτρεψε το νευροχημικό και λειτουργικό χαρακτηρισμό περιοχών του εγκεφάλου, που ενέχονται στην παθοφυσιολογία της ψυχικής νόσου, γεγονός που προώθησε τη θεραπευτική αξιοποίηση των μερικών αγωνιστών ως επιλεκτικών αντιψυχωτικών (Βλ. κατωτέρω). Τέλος, ανέδειξε την ετερογένεια του φαινοτύπου, έτσι ώστε να αναδειχθούν «κλινικοί στόχοι», πέραν από τα όρια της παραδοσιακής νοσολογίας.

(i) Μέχρι πρόσφατα η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης γινόταν αντιληπτή αποκλειστικά ως νευροχημική διαταραχή των μονο-αμινεργικών συστημάτων του εγκεφάλου σαν απόρροια του γεγονότος ότι τα τελευταία >50 χρόνια η έρευνα δεν είχε εστιασθεί στην κατάθλιψη καθαυτήν, αλλά στους βιοχημικούς και μοριακούς μηχανισμούς δράσης των υπαρχόντων αντικαταθλιπτικών, που προέκυψαν σαν αποτέλεσμα ευτυχών συμπτώσεων (serendipity) με βάση την κλινική τους δράση.[14, 15] Το ίδιο συνέβη και με τη σχιζοφρένεια, όπου η εισαγωγή της χλωροπρομαζίνης, του πρώτου αποτελεσματικού αντιψυχωτικού, που χορηγήθηκε σε σχιζοφρενείς στο Παρίσι πριν ~50 χρόνια είλκυσε την έρευνα της νόσου στην αποσαφήνιση των βιοχημικών μηχανισμών δράσης της με συνέπεια να συντεθούν έκτοτε δεκάδες άλλων αντιψυχωτικών, που όμως εμφανίζουν μικρές μόνο βελτιώσεις, καθώς σχεδόν όλα έχουν τον ίδιο στόχο (ανταγωνισμό των D2 υποδοχέων). Η κύρια θεωρία για την κατάθλιψη ήταν η «υπόθεση των μονοαμινών» (νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης και ντοπαμίνης), που διατυπώθηκε από τον Schlildkraut το 1965 και προτείνει ότι η κατάθλιψη προκύπτει από λειτουργικό έλλειμμα της μονοαμινεργικής νευροδιαβίβασης. Σαν απόρροια, οι υπάρχουσες σήμερα αντικαταθλιπτικές θεραπείες με μονοαμινεργικά φάρμακα αποσκοπούν στην αύξηση των NE ή 5-HT και πρόσφατα και της ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή με τη χρήση αναστολέων της νευρωνικής επαναπρόσληψής τους, απλής (SSRIs, NERIs), διπλής (SNRIs) και πρόσφατα τριπλής (SNDARIs) δράσης (triple reuptake inhibitors).[16, 17] Ωστόσο, η κλινική πρακτική έχει αναδείξει τους περιορισμούς των θεραπειών αυτών, όπως: μεγάλη λανθάνουσα περίοδο με βράδυνση του θεραπευτικού αποτελέσματος και ενδεχόμενα αυξημένη συχνότητα αυτοχειρίας, μη-ανταπόκριση στη μονοθεραπεία μεγάλου ποσοστού ασθενών και μη-συμμόρφωση στη θεραπεία. Πρόσθετα, οι θεραπείες αυτές στοχεύουν στη συμπτωματική ανακούφιση παρά στην αναστροφή της υποκείμενης διατάραξης της νευροπλαστικότητας, που συμβάλλει στην κατάθλιψη. Τέλος, η νευροδιαβιβαστική προσέγγιση αφήνει σε μεγάλο πο-

σοστό εκκρεμές το πρόβλημα της φαινοτυπικής ετερογένειας της κατάθλιψης και την ανάγκη φαινοτυπικού επαναπροσδιορισμού της.[18]

Στο πλαίσιο της νέας νευροτροφικής/νευρογενετικής θεώρησης της κατάθλιψης η έμφαση έχει μετατοπισθεί πέραν της υπόθεσης των μονοαμινών σε δομικούς και ενδοκυτταρικούς μηχανισμούς.[19] Η νευροτροφική/ νευρογενετική υπόθεση της κατάθλιψης υποστηρίζει ότι μειωμένα επίπεδα BDNF και πιθανά άλλων νευροτροφικών παραγόντων όπως fibroblast growth factor (FGF), insulin-like growth factor (IGF-1) και vascular endothelial growth factor (VEGF) και οι υποδοχείς τους, προκαλούν μείωση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο και κατάθλιψη, ενώ αύξηση των επιπέδων τους, παράγει αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.[20, 21]

Η υπόθεση αυτή αντλεί δεδομένα από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα κατάθλιψης, που δείχνουν μείωση της παραγωγής νέων νευρώνων στην οδοντωτή έλικα στον ιππόκαμπο πειραματοζώων διαφόρων ειδών σε καταστάσεις stress, που περιλαμβάνει μητρική αποστέρηση, κοινωνική κυριαρχία κ.ά, καθώς και από νεκροτομικά ευρήματα και απεικονιστικές μεθόδους υψηλής ευκρίνειας, σύμφωνα με τα οποία ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν εκλεκτική μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, και απώλεια νευρώνων.[22] Τέλος, χρόνια αντικαταθλιπτική θεραπεία με τα περισσότερα είδη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, περιλαμβανομένων τωνμονοαμινεργικών, αλλά και των HPA-αξονοδραστικών ανταγωνιστών, αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κοκκωδών κυττάρων (granule cells) και αναστρέφει τη μείωση της επαγόμενης από stress νευρογένεσης στον ιππόκαμπο. Αντίθετα, καταστολή της νευρογένεσης (π.χ. με ακτινοβόληση του ιποκάμπου) παρεμποδίζει την αντικαταθλιπτική δράση, υποδεικνύοντας την αιτιώδη σχέση των δύο.[23] Θεωρείται ότι η νευρωνική πλαστικότητα στον ιππόκαμπο αναδιοργανώνει νευρωνικά δίκτυα, ώστε να αποκρίνονται βέλτιστα στις περιβαλλοντικές απαιτήσεις.[24]

(ii) Αναδεικνύεται ο ρόλος των β-arrestins στις διεργασίες νευρογένεσης και προβάλλονται ως στόχος για φαρμακολογικές παρεμβάσεις νέου είδους. Η σχέση των β-arrestins με την κατάθλιψη συμπεραίνεται από μια σειρά δεδομένων, που δείχνουν ότι τα επίπεδα της β-arrestin 1 είναι σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, σε σχέση με φυσιολογικά άτομα, και η μείωση αυτή συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.[25] Απεναντίας, τα επίπεδα της β-arrestin 1 αυξάνονται σημαντικά μετά χρόνια θεραπεία με SSRIs, NRIs και μη-εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης . Επίσης, έχει δειχθεί μείωση της έκφρασης τριών γονιδίων (β-arrestin-1 and -2 και Gia2, που όλα αφορούν σε σηματοδότηση GPCRs) σε πειραματικά μοντέλα κατάθλιψης, ενώ οι μεταβολές αυτές αντιστράφηκαν με την αντικαταθλιπτική θεραπεία.[26] Ακόμα, το λίθιο, που χρησιμοποιείται στη διπολική νόσο, δρα μέσω διάσπασης ενός συμπλέγματος που περιλαμβάνει Akt/βArr2/PP2A, ενώ η β-arrestin-2 στρατολογείται στη σηματοδότηση του υποδοχέα CRF1 που ενέχεται στην παθοφυσιολογία του άγχους και της κατάθλιψης,αλλά αποτελεί και στόχο των HPA-αξονοδραστικών αντικαταθλιπτικών.[27]

(iii) Τέλος, επιτρέπει να αναγνωρίσουμε μια ετερογένεια στο φαινότυπο, που προηγούμενα ήταν αδιόρατη και δεν είχε εκτιμηθεί επαρκώς, επειδή ήταν απρόσιτη η μοριακή βάση, που θα την καθιστούσε φαρμακολογικό στόχο. Έτσι η νέα αντίληψη του υποδοχέα ενισχύει τη φαινοτυπική αναδιάταξη της νόσου, όχι για να βελτιωθεί η διάγνωση, αλλά για να αναδειχθούν ομοιογενείς ομάδες χαρακτηριστικών της νόσου με ενιαία μοριακή και κυτταρική βάση στον εγκέφαλο, που μπορούν να μοντελοποιηθούν σε ζώα και να αναλυθούν σαν διάκριτες φαινομενολογικές οντότητες. Οι δύο υπότυποι (melancholic and atypical) της μείζονος κατάθλιψης στην τρέχουσα DSM- IV ταξινόμηση, αποτελούν πιθανότατα τα άκρα ενός περιεκτικότερου νοσολογικού φάσματος, το οποίο στο παρόν πλαίσιο θεώρησης δεν μπορεί να αναδειχθεί και για τον πρόσθετο λόγο έλλειψης επαρκών μοριακών δεικτών. Η μείζων κατάθλιψη (major depressive disease, MDD) περιλαμβάνει πιθανότατα μια ομάδα νόσων, ετερογενή ως προς την αιτιολογία και παθοφυσιολογία. Η υπάρχουσα ταξινόμηση βασίζεται σε ομαδοποιήσεις συμπτωμάτων και χαρακτηριστικά της κλινικής πορείας, που δεν περιγράφουν αναγκαία ομογενείς νόσους, αλλά μάλλον ανακλούν κοινές τελικές ατραπούς (pathways) διαφορετικών παθοφυσιολογικών διαδικασιών.[18] Επιπλέον οι αγχώδεις και συναισθηματικές διαταραχές, όπως ορίζονται από το σύστημα DSM εμφανίζουν υψηλού βαθμού συννοσηρότητα και ρευστότητα των συμπτωμάτων με συχνές μεταβολές στο διαγνωστικό υπότυπο, στην πρόοδο του χρόνου.[28]

Η σχιζοφρένεια και η κατάθλιψη γίνονται πλέον διαγνώσεις του τύπου «υπέρταση» ή «καρδιακή ανεπάρκεια», που δεν παραπέμπουν σε μια ενιαία νόσο με μια

αιτιολογία, ένα παθοφυσιολογικό μηχανισμό, μια διάγνωση και μια θεραπεία. Απεναντίας, γίνονται αντιληπτές ως σύνδρομα με πολλαπλές δυσλειτουργικές περιοχές. Με τον τρόπο αυτό η εξέλιξη της έννοιας του υποδοχέα τροφοδοτεί θετικά την αποσυγκρότηση του γενικού φαινοτύπου και επιφέρει μια ανατροπή στη νοσολογία ρευστοποιώντας τα όρια και της ψυχικής νόσου.[29]

Η διεύρυνση της έννοιας της ψυχοφαρμακολογικής παρέμβασης

Γίνεται φανερό ότι η ανάδειξη νέων «φαρμακολογικών στόχων» (drug targets) αλληλοσυναρτάται με την ανάδειξη νέων «κλινικών στόχων» (clinical targets), που ξεπερνούν τα άκαμπτα διαγνωστικά όρια της παραδοσιακής νοσολογίας.[30, 31] Τα γνωστικά ελλείμματα λ.χ. στη σχιζοφρένεια και η φαρμακολογική αντιμετώπισή τους δεν είναι ίσως ανόμοια με εκείνα της νόσου Alzheimer και ανάλογα ίσως ισχύουν για τη απάθεια (apathy) στη μείζονα κατάθλιψη και τη σχιζοφρένεια. Οι εξελίξεις αυτές κάνουν σαφές ένα ακόμη σημαντικό σημείο: Οι ψυχοφαρμακολογικές παρεμβάσεις δεν αποσκοπούν ούτε στην απλή συμπτωματική ύφεση (όπως π.χ. τα παραδοσιακά αντικαταθλιπτικά), αλλά ούτε εξίσου βασίζονται στην προηγούμενη διευκρίνιση της αιτιολογίας της νόσου. Στοχεύουν, αντίθετα, στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η άγνωστη αιτία της νόσου προκαλεί τις δέσμες των συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Με τον ίδιο τρόπο, που τα αντιϋπερτασικά ασκούν το υποτασικό τους αποτέλεσμα, ανεξάρτητα από την αιτία της υπέρτασης. Πρόσθετα, η ιδέα ότι τα αντικαταθλιπτικά δρουν και μέσω αύξησης της εξαρτώμενης από φυσική δραστηριότητα πλαστικότητας, υποδεικνύει ότι η φαρμακευτική αγωγή μόνη ίσως δεν είναι επαρκής και πολύ περισσότερο δεν είναι η βέλτιστη στρατηγική για την αναστροφή της παθοφυσιολογίας της κατάθλιψης.[32] Επιλεκτική ενεργοποίηση εξειδικευμένων κυκλωμάτων στον εγκέφαλο πιθανόν συνεργεί με φαρμακευτικές θεραπείες στην ενδυνάμωση επιθυμητών συμπεριφορών που είναι χρήσιμες στην πρόληψη ή την αναστροφή καταθλιπτικών επεισοδίων. Αυτή η υπόθεση είναι εναρμονισμένη με το ενδιαφέρον δεδομένο ότι η συνδυασμένη εφαρμογή αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής θεραπείας και γνωσιακής-συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας είναι πολύ πιο αποτελεσματική από κάθε μία χωριστά. Μια προκαταρκτική κλινική μελέτη έχει ερευνήσει αυτή την υπόθεση και έδειξε ότι η γνωσιακή θεραπεία συμπεριφοράς συνήργησε με το αποτέλεσμα της ηλεκτροσπασμωδικής θεραπείας (ECT) και επιμήκυνε το χρόνο εμφάνισης υποτροπών.[33]

Μία νέα κατηγορία αντιψυχωτικών: Οι μερικοί αγωνιστές των D2 υποδοχέων

Η έννοια του μερικού αγωνιστή είναι εμπεδωμένη από δεκαετίες στη φαρμακολογία.

Σε σύγκριση με τους πλήρεις αγωνιστές (full agonists), οι μερικοί αγωνιστές έχουν υπομέγιστη ενδογενή ενεργότητα ακόμη και σε συγκεντρώσεις κορεσμού. Αυτή η περιορισμένη αγωνιστική ενεργότητα τους καθιστά από φαρμακολογική άποψη, «ευέλικτους» αγωνιστές: Απουσία πλήρους αγωνιστή, οι μερικοί αγωνιστές συνδέονται με τον υποδοχέα και δρουν αγωνιστικά. Παρουσία πλήρους αγωνιστή συμπεριφέρονται ως ανταγωνιστές του πλήρους αγωνιστή. Όμως, προκειμένου να αξιοποιηθεί θεραπευτικά η ευελιξία των μερικών αγωνιστών ήταν αναγκαίος ο νευροχημικός και λειτουργικός χαρακτηρισμός περιοχών του εγκεφάλου που ενέχονται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Και αυτό κατέστη δυνατό με τη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, που επέφερε η εξέλιξη της θεωρίας του υποδοχέα.

Το πρόβλημα με τα κλασσικά αντιψυχωτικά είναι ότι αντιμετωπίζουν μόνο τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας και ταυτόχρονα συνεπάγονται, μεταξύ άλλων, εξωπυραμιδικά σύνδρομα και υπερπρολακτιναιμία. Τα άτυπα αντιψυχωτικά υπερβαίνουν αυτούς τους περιορισμούς, αλλά συνεπάγονται νέες ανεπιθύμητες ενέργειες (ακοκκιοκυταραιμία, και πρόσκτηση βάρους και μεταβολικό σύνδρομο), που αυξάνουν τη συννοσηρότητα και υπονομεύουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία (compliance). Οι μερικοί αγωνιστές των D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων είναι μια ελκυστική εναλλακτική διέξοδος. Δρουν ανταγωνιστικά στο εσωμεταιχμιακό (mesolimbic) ντοπαμινεργικό σύστημα, όπου θεωρείται ότι η περίσσεια της ντοπαμίνης προκαλεί τα θετικά συμπτώματα, ενώ εκφράζουν ενεργότητα αγωνιστή στο μεσοφλοιϊκό (mesocortical) σύστημα, όπου η έλλειψη ντοπαμίνης θεωρείται ότι προκαλεί τα αρνητικά συμπτώματα και τα γνωστικά ελλείμματα. Επιπλέον αποφεύγεται ο πλήρης αποκλεισμός της μελαινοραβδωτής (nigrostiatal) και σωληνοχοανοειδούς (tuberoinfundibular) οδού, που σχετίζονται με τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα και την υπερπρολακτιναιμία, αντίστοιχα.

Το άτυπο αντιψυχωτικό aripiprazole, ένας μερικός

αγωνιστής στους D2 και 5-HT1A υποδοχείς και ανταγωνιστής στους 5-HT2A, έχει βρεθεί σε κλινικές δοκιμές αποτελεσματικό στη θεραπεία των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, ενώ είναι καλά ανεκτό σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες μελέτες με χαμηλή τάση για εξωπυραμιδικά σύνδρομα και χωρίς υπερπρολακτιναιμία, κλινικά σημαντική πρόσκτηση βάρους ή παράταση του διαστήματος QTc.[34]

***

Συμπερασματικά, η αναθεώρηση της έννοιας του υποδοχέα από αφηρημένη ή και υποθετική «θέση πρόσδεσης» σε διάκριτη, πλειοτροπική μοριακή οντότητα έχει συμβάλει καθοριστικά στην ανάδυση της νέας ψυχοφαρμακολογίας. Διεύρυνε την έννοια του αγωνιστή, εισάγοντας την έννοια του επιλεκτικού αγωνιστή (biased agonist), που ενεργοποιεί μέρος μόνο της σηματοδοτικής εφεδρείας του υποδοχέα, καθιστώντας τη φαρμακολογική δράση πιο ευέλικτη και πιο ασφαλή. Πρόσθετα, η ανατομή της σηματοδοτικής συσκευής σε επιμέρους στοχεύσιμα μόρια, έχει συμπαρασύρει σε αποσυγκρότηση τους σύνθετους, συνολικούς και ανελαστικούς φαινοτύπους σε επιμέρους ενδοφαινοτύπους, με βάση όχι πλέον αξιόπιστα συναινετικά κριτήρια, αλλά έγκυρα κυτταρικά και μοριακά δεδομένα. Προάγει την ανάδειξη «κλινικών στόχων», δηλαδή δέσμης συμπτωμάτων ή δυσλειτουργιών ή παραγόντων κινδύνου προς τους οποίους κατευθύνεται η φαρμακολογική θεραπεία. Τέλος, η διερεύνηση της παθοφυσιολογίας αναδεικνύει τη συμπληρωματικότητα φαρμακολογικών και ψυχοθεραπευτικών στρατηγικών.

Αναμένεται ότι η ανάπτυξη μερικών (partial) αγωνιστών (όπως η aripiprazole, verenicline κ.ά), και νέων φαρμακολογικών μέσων παρέμβασης, που στοχεύουν την παθοφυσιολογική βάση της νόσου, ακόμη και με συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τα υπάρχοντα μονοαμινεργικά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωτικά, θα εμπλουτίσει τις δυνατότητες αποτελεσματικής εξατομίκευσης της θεραπείας στο πλαίσιο της προληπτικής (preventive) και εξατομικευμένης ιατρικής (personalized medicine).

REFERENCES

1. Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. Annu Rev Biochem 1987;56:615–49.
2. Shenoy SK, Lefkowitz RJ. Receptor regulation: beta-arrestin moves up a notch. Nat Cell Biol 2005;7:1159–61.
3. Kovacs JJ, Hara MR, Davenport CL, Kim J, Lefkowitz RJ. Arrestin development: emerging roles for beta-arrestins in developmental signaling pathways. Dev Cell 2009;17:443–58. Review.
4. Kenakin TP. Ligand detection in the allosteric world. J Biomol Screen 2010;15:119–30.
5. Kobilka BK, Deupi X. Conformational complexity of G-protein-coupled receptors. Trends Pharmacol Sci 2007; 28:397–406.
6. Noma T, Lemaire A, Naga Prasad SV, et al., Beta-arrestin-mediated beta1-adrenergic receptor transactivation of the EGFR confers cardioprotection. J Clin Invest 2007;117 :2445–58.
7. Usui I, Imamura T, Huang J, Satoh H, et al. beta-arrestin-1 competitively inhibits insulin-induced ubiquitination and degradation of insulin receptor substrate1. Mol Cell Biol 2004;24:8929–37.
8. Lymperopoulos A, Rengo G, Zincarelli C,et al. An adrenal beta-arrestin 1-mediated signaling pathway underlies angiotensin II-induced aldosterone production in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;7;106: 5825–30.
9. Raehal KM, Walker JK, Bohn LM. Morphine side effects in beta-arrestin 2 knockout mice. J Pharmacol Exp Ther 2005;314:1195–201.
10. Walters RW, Shukla AK, Kovacs JJ, Violin JD, DeWire SM, Lam CM, Chen JR, Muehlbauer MJ, Whalen EJ, Lefkowitz RJ. beta-Arrestin1 mediates nicotinic acid-induced flushing, but not its antilipolytic effect, in mice. Clin Invest 2009;119:1312–21.
11. Shukla AK, Violin JD, Whalen EJ, Gesty-Palmer D, et al, Distinct conformational changes in beta-arrestin report biased agonism at seven-transmembrane receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:9988–93.
12. Wisler JW, DeWire SM, Whalen EJ, Violin JD, Drake MT, Ahn S, Shenoy SK, Lefkowitz RJ. A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104 :16657–62.
13. Ahn S, Wei H, Garrison TR, Lefkowitz RJ. Reciprocal

regulation of angiotensin receptor-activated extracellular signal-regulated kinases by beta-arrestins 1 and 2. J Biol Chem 2004;279:7807–11.

14. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depress Anxiety 2000;12 Suppl 1:2–19.
15. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ et al., Neurobiology of depression. Neuron 2002;28;34:13–25.
16. Guiard BP, El Mansari M, Blier P. Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. Curr Drug Targets 2009;10:1069-84.
17. Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB. Emerging targets for antidepressant therapies. Curr Opin Chem Biol 2009;13:291–302.
18. Antonijevic IA. Depressive disorders –is it time to endorse different pathophysiologies? Psychoneuroendocrinology 2006;31:1–15.
19. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry 2006; 59:1116–27.
20. Warner-Schmidt J.L. and Duman R.S., Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. Hippocampus 16 2006;239–049.
21. Malberg J.E. *et al.*, Increasing the levels of insulin-like growth factor-I by an IGF binding protein inhibitor produces anxiolytic and antidepressant-like effects, Neuropsychopharmacology 2007; 32: 2360–68.
22. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? Biol Psychiatry 2004; 56: 140–5.
23. Santarelli L. *et al.*, Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants Science 2003; 301: 805–9
24. Castren E. *et al.*, Role of neurotrophic factors in depression. Curr. Opin. Pharmacol 2007; 7:18–21.
25. Avissar S, Matuzany-Ruban A, Tzukert K, et al, . Beta-arrestin-1 levels: reduced in leukocytes of patients with depression and elevated by antidepressants in rat brain. Am J Psychiatry 2004; 161:2066–72.
26. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, et al. Neurogenesis-dependent and –independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. Neuron 2009; 62: 479–93.
27. Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Hudson CC, Flores-Vega F, Dautzenberg FM, Hauger RL Carboxyl–terminal and intracellular loop sites for CRF1 receptor phosphorylation and beta–arrestin–2 recruitment: a mechanism regulating stress and anxiety responses. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 293: R209–
28. Merikangas KR, Zhang H, Avenevoli S, et al. Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective community study: the Zurich Cohort Study. Arch Gen Psychiatry 2003, 60: 993–1000.
29. Flordellis C.S. The emergence of a new paradigm of pharmacogenomics. Pharmacogenomics 2005; 6: 515–26.
30. Flordellis C.S., Manolis A.S., Paris H, Karabinis A. Rethinking target discovery in polygenic diseases. Curr Top Med Chem 2006;16:1791–8.
31. Hyman SE, Fenton WS. What are the right targets for psychopharmacology. Science 2003; 299:350–1
32. Ge S. *et al.* Synaptic integration and plasticity of new neurons in the adult hippocampus. J Physiol 2008; 586: 3759–65.
33. Fenton L. *et al.* Can cognitive behavioral therapy reduce relapse rates of depression after ECT? A preliminary study. J ECT 2006; 22: 196–198.
34. Costentin J. A new pharmacological strategy for schizophrenia: the partial agonists of D2 dopaminergic receptors. The principle characteristics of aripiprazole. Encephale 2009; 35: 66–72

Ανασκόπηση
Review

Σαρτάνες: Η Νέα Γενιά των Αντιυπερτασικών Φαρμάκων
Sartans: The New Generation of Anti-Hypertensive Drugs

ABSTRACT

Sartans: The New Generation of Anti-Hypertensive Drugs

John Matsoukas,[1,4] Panagiotis Plotas,[2,4] Amalia Resvani,[1,4] Maria-Eleni Androutsou,[4] Dimitra Kalabrizioti,[2,4] Kostantinos Kelaidonis,[1,4] Minos-Timotheos Matsoukas,[1,4] Giorgios Aggelis,[4] Demetrios Vlahakos[3]

[1]Department of Chemistry, Medicinal Chemistry Laboratory, University of Patras,Patras, Greece
[2]Department of Medicine, University of Patras, Patras,Patras, Greece
[3]Department of Medicine, ATTIKON University Hospital, Athens, Greece
[4]Eldrug, Patras Science Park, Patras, Greece

This work describes the steps from ANGIOTENSIN II to Losartan and Elsartan. The discovery of Losartan a non peptide Angiotensin II Receptor antagonist was announced in 1989 during the Gordon Research Conference on Angiotensin and the Renin – Angiotensin – System (RAS). The drug was discovered in the Laboratories of Dupont and the announcement at the Conference was the approval for Clinical trials which led to the first Angiotensin II nonpeptide Receptor antagonist. Previous Angiotensin II peptide antagonists such as Sarilesin and Saralasin failed to become drugs due to its peptide nature rendering them susceptible to proteolytic enzymes which hydrolyze them. The announcement was the result of many years work on Angiotensin and the RAS System. Breakthroughs in this evolution was the discovery of Captopril by Miguel Ondetti in 1975 and Losartan by Timmermans in 1989. In this work the main steps followed in our laboratories in Patras are mentioned which led to our Sartan, named Elsartan. Briefly the main steps are: 1. Peptide (The tool), 2. Peptide Model (The ligand – receptor interaction), 3. Cyclic Peptide (The drug lead), 4. Non-peptide mimetic (The Drug). Elsartan is a strong AT1 receptor antagonist in a number of in vivo and in vitro experiments with activity similar to Losartan. Elsartan is a cost effective antagonist synthesised in only two steps from available starting material 4(5)butyl-imidazole. **[Ach Iatr 2010;29:131-137]**.

Key words: angiotensin, elsartan, hypertension, losartan, s mimetic, sartan

Correspondence: Johmn Matsoukas, Department of Chemistry, Medicinal Chemistry Laboratory, University of Patras
Eldrug, Patras Science Park, Patras, Greece

Tel: +30 2610 911546, Fax:+30 2610 911545, e-mail: eldrug@eldrug.gr

Ιωάννης Ματσούκας
ΠαναγιώτηςΠλώτας
Αμαλία Ρεσβάνη
Μαρια-Ελένη Ανδρούτσου
Δήμητρα Καλαβριζιώτη
Κωνσταντίνος Κηλαιδόνης
Μίνος-Τιμόθεος Ματσούκας
Γεώργιος Αγγελής
Δημήτριος Βλαχάκος
Τμήμα Χημείας
Εργαστήριο Ιατρικής Χημείας
Πανεπιστημίου Πάτρας
Παθολογική Κλινική Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μετά από την ραγδαία εξέλιξη της βιοτεχνολογίας, η Χημική και Φαρμακευτική Βιομηχανία είναι σήμερα αντιμέτωπη με προβλήματα κόστους και βελτίωσης της ποιότητας των βιοτεχνολογικών προϊόντων όπως τα ένζυμα, οι πεπτιδικές ορμόνες, οι πρωτεΐνες, τα αντισώματα και τα εμβόλια για διάφορες ασθένειες. Αυτά τα προβλήματα οφείλονται στο γεγονός ότι ως επί το πλείστον τα βιοτεχνολογικά προϊόντα είναι πρωτεϊνικά μόρια μεγάλου μοριακού βάρους, τα οποία απαιτούν τεχνολογικές μεθόδους ανασυνδυασμού και κλωνοποίησης υψηλού κόστους. Ως γνωστόν, αυτά τα μόρια χαρακτηρίζονται από πεπτιδικούς δεσμούς που είναι ευαίσθητοι στα πρωτεολυτικά ένζυμα του στομάχου, με συνέπεια την εύκολη διάσπασή τους και το μικρό χρόνο βιοδιαθεσιμότητας και δράσης.[1,2]

Η απάντηση στο πρόβλημα του μεγάλου κόστους των πρωτεϊνικών βιοτεχνολογικών προϊόντων και της μικρής σταθερότητάς τους θα δοθεί στο μέλλον με την υποκατάστασή τους από μικρά οργανικά μόρια μιμητές, που είναι σταθερά, έχουν την ίδια ή και καλύτερη δράση, λιγότερες παρενέργειες και πολύ μικρό κόστος σύνθεσης και παραγωγής. Η ομοιότητα ως προς τη βιολογική δράση ενός πρωτεϊνικού βιοτεχνολογικού προϊόντος με ένα μικρό οργανικό μόριο μικρού κόστους οφείλεται στο γεγονός ότι η βιολογική δράση του πρωτεϊνικού μορίου ή ενζύμου έχει τη βάση της σε ένα μικρό τμήμα του μεγαλομορίου και σε συγκεκριμένα αμινοξέα. Χρησιμοποιώντας την κατάλληλη τεχνολογία και μεθόδους Συνδυαστικής Χημείας (Combinatorial Chemistry), που επιτρέπει τη σύγχρονη σύνθεση δεκάδων οργανικών μορίων σε σύντομο χρονικό διάστημα, είναι δυνατόν τα χαρακτηριστικά δομικά γνωρίσματα από τα συγκεκριμένα αμινοξέα του «δραστικού τμήματος» της πρωτεΐνης ή του ενζύμου να μεταφερθούν σε ένα μικρό οργανικό μόριο, σταθερό, μη μεταβολιζόμενο, το οποίο ονομάζεται «μιμητής πεπτιδίου» (Peptide Mimetic).

Οι «πεπτιδικοί μιμητές» θεωρούνται η επόμενη γενιά βελτιωμένων φαρμακευτικών προϊόντων καθώς τα πλεονεκτήματ'α τους σε σχέση με το πεπτίδιο ως προς το κόστος, τη δραστικότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα αλλά και ως προς τον τρόπο χορήγησής τους σε μορφή δισκίου και όχι ενέσιμα είναι σαφή. Οι φαρμακευτικές εταιρείες επενδύουν μεγάλα ποσά σε αυτή την κατεύθυνση. Η Ελλάδα διαθέτει εξαιρετικά ισχυρές ομάδες σε αυτό τον τομέα, με διεθνή αναγνώριση στην τεχνολογία των μιμητών πεπτιδίων. Παράδειγμα μιητών είναι οι σαρτάνες, οι οποίες μιμούνται τη δράση της αγγειοτενσίνης.

Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης

Το σύστημα **Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης** (RAS, Renin-Angiotensin System) είναι το κυρίως υπεύθυνο για την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Το σύστημα έχει μελετηθεί εκτεταμένα από μεγάλο αριθμό ερευνητών Βιοϊατρικής Έρευνας με στόχο, την Διερεύνηση Μηχανισμών Παθογένεσης της αρτηριακής πίεσης και Νέα Φαρμακευτικά Αντι-υπερτασικά Προϊόντα. Η μελέτη αυτού του συστήματος έχει οδηγήσει σ' ένα μεγάλο αριθμό Αντιυπερτασικών Προϊόντων τα οποία κυρίως ταξινομούνται στις κατηγορίες: **Αναστολείς Ρενίνης, Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου και Ανα-**

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Ματσούκας Τμήμα Χημείας
Εργαστήριο Ιατρικής Χημείας
Πανεπιστημίου Πάτρας, Πάτρα
Tel: +30 2610 911546, Fax:+30 2610 911545
e-mail: eldrug@eldrug.gr
Υποβλήθηκε 9/3/2010
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 21/9/2010

στολείς Αγγειοτενσίνης. Στη μελέτη αυτού του συστήματος και στον σχεδιασμό νέων προϊόντων έχουν συμμετάσχει επίσης ερευνητικές ομάδες σε Ελληνικά Πανεπιστήμια και Ινστιτούτα όπως στα Τμήματα Χημείας και Ιατρικής των Πανεπιστημίων Πατρών, Ιωαννίνων, Αθηνών και το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών.[3,4]

Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου και Σαρτάνες

Η Πεπτιδική Ορμόνη **Αγγειοτενσίνη** η οποία αποτελείται από οκτώ μόνο αμινοξέα είναι το κύριο συστατικό του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης και υπεύθυνη για την εμφάνιση αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακών ασθενειών που είναι οι πρώτες αιτίες θανάτου στον δυτικό κόσμο. Μόνο στην Ελλάδα το σύνολο αυτών που υποφέρουν από υπέρταση είναι περίπου τρία εκατομμύρια (Fig1.) Η Φαρμακευτική Βιομηχανία τα τελευταία χρόνια διέθεσε μυθικά ποσά για την ανακάλυψη φαρμάκων που να ρυθμίζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και να αναστέλλουν την επιβλαβή δράση αυτής της ορμόνης. Αποτέλεσμα αυτών των προσπαθειών ήταν η ανακάλυψη με **ορθολογικό σχεδιασμό των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου** από τον Αργεντινό Χημικό **Miguel Ondetti** με πρώτο φάρμακο της κατηγορίας την **καποπτρίλη** η οποία έσωσε εκατομμύρια ασθενείς με υπέρταση και καρδιοαγγειακές ασθένειες τις δύο τελευταίες δεκαετίες. Ακολούθησε η ανακάλυψη από τον Ολλανδό Χημικό **Timmermans** μιας χημικής οργανικής ουσίας της **Λοσαρτάνης**, η οποία μιμείται τη δομή της Αγγειοτενσίνης με ισχυρότερη θεραπευτική δράση στις καρδιοαγγειακές ασθένειες και χωρίς τις παρενέργειες προηγουμένων κατηγοριών αντιυπερτασικών όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι β-αναστολείς, οι αναστολείς ασβεστίου και τα διουρητικά φάρμακα. Όπως συμβαίνει σε αυτές τις περιπτώσεις άλλες μεγάλες Φαρμακευτικές Εταιρίες ακολούθησαν στη συνέχεια παράγοντας τις δικές τους Σαρτάνες *(οκτώ μέχρι σήμερα,* ***Βαλσαρτάνη, Επροσαρτάνη, Ιρμπεσαρτάνη, Κανδεσαρτάνη, Τελμισαρτάνη, Ολμεσαρτάνη, Τασοσαρτάνη)*** ανταγωνιστικές της αρχικής, διεκδικώντας μερίδιο αυτής της μεγάλης αγοράς. Στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Πατρών και στον πρόσφατα συσταθέντα Τεχνοβλαστό **ELDRUG**, ο οποίος στεγάζεται στο **Επιστημονικό Πάρκο Πατρών**, αναπτύσσεται μια νέα σειρά Σαρτανών γνωστών ως Ελ-Σαρτάνες (Ελλάς-Σαρτάνη) με συγκριτικά πλεονεκτήματα, το κόστος της χημικής σύνθεσης και την λιποφιλικότητα η οποία θα επιτρέπει επιπλέον δυνατότητες χορήγησης πέραν αυτής ως δισκίου και διαδερμικά.[5-9]

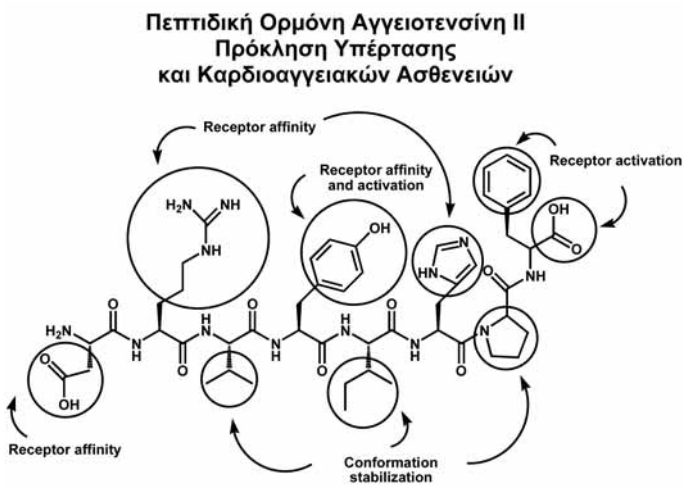


Figure 1: Πεπτιδική Ορμόνη Αγγειοτενσίνη II Πρόκληση Υπέρτασης και Καρδιοαγγειακών Ασθενειών

Από την Αγγειοτενσίνη στις Σαρτάνες

Η **Λοσαρτάνη,** η πρώτη για ιατρική χρήση των επτά Σαρτανών που ακολούθησαν, μια από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις των τελευταίων χρόνων, σχεδιάστηκε με βάση τη δομή της Αγγειοτενσίνης δηλ. είναι αποτέλεσμα ορθολογικού σχεδιασμού και θεωρείται η απαρχή για τη νέα γενιά βελτιωμένων αντι-υπερτασικών όπως είναι οι Σαρτάνες. Το μυστικό του σχεδιασμού της Λοσαρτάνης εντοπίστηκε στον τρόπο με τον οποίο η Αγγειοτενσίνη ασκεί τη δράση της στον βιολογικό της υποδοχέα. Προκειμένου λοιπόν η Αγγειοτενσίνη να προκαλέσει αγγειοσυστολή, αλληλεπιδρά με μόρια-υποδοχείς τα οποία εντοπίζονται στην επιφάνεια των αγγείων. Η αλληλεπίδραση αυτή είναι ειδική, αφού τα μόρια-υποδοχείς έχουν δομή συμπληρωματική με αυτήν της Αγγειοτενσίνης και γίνεται με συγκεκριμένα αμινοξέα του πεπτιδίου, όπως είναι η Τυροσίνη, η Ιστιδίνη και η Φαινυλαλανίνη τα οποία ενεργοποιούν τον υποδοχέα. Χωρίς την πρόσδεση και αλληλεπίδραση της Αγγειοτενσίνης με τους υποδοχείς δεν πυροδοτείται η αγγειοσυστολή. Τα πεπτίδια μιμητές μιμούνται τη δομή της Αγγειοτενσίνης, αλλά όχι και τη δράση της. Έτσι μπορούν να προσδεθούν στα μόρια-υποδοχείς, αλλά

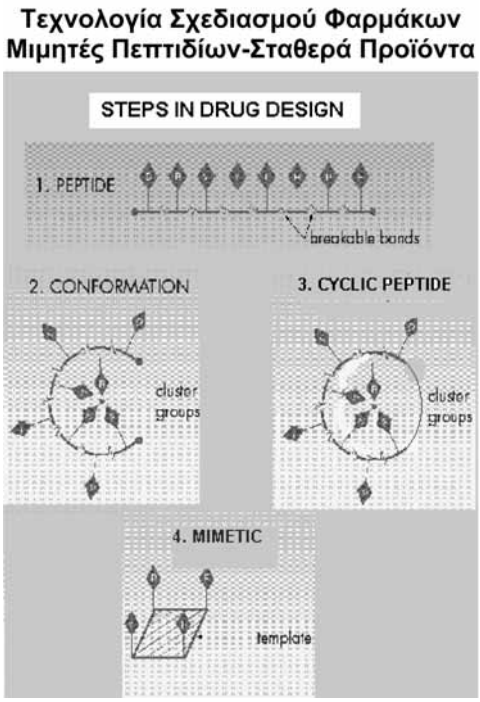


Figure 2: Στάδια σχεδιασμού και σύνθεσης μιμητού πεπτιδίου

δεν μπορούν να προκαλέσουν αγγειοσυστολή. Οι ανταγωνιστές παρεμποδίζουν την δράση της Αγγειοτενσίνης, αφού μοιάζουν με κλειδί που μπαίνει στην κλειδαριά αλλά δεν γυρίζει.[10-17]

Σχεδιασμός και Σύνθεση της Πρώτης Σαρτάνης, Λοσαρτάνη

Η πρώτη ανακοίνωση για την **Λοσαρτάνη** έγινε από την Φαρμακευτική Εταιρία Dupont τον Φεβρουάριο του 1989 στο Gordon Conference στο Los Angeles των Η.Π.Α., όπου ανακοινώθηκε ότι ο πρώτος μη πεπτιδικός αναστολέας της Αγγειοτενσίνης ήταν ήδη σε κλινική δοκιμή. Πεπτιδικοί ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης όπως η Σαριλεσίνη και η Σαραλασίνη, είχαν αποτύχει να γίνουν φάρμακα λόγω ακριβώς της πεπτιδικής φύσης. Η ανακοίνωση για την ανακάλυψη και κλινική δοκιμή τότε της Λοσαρτάνης ήταν το επιστέγασμα μιας ερευνητικής προσπάθειας πολλών δεκαετιών αφ' ότου είχε ανακαλυφθεί και αναφερθεί στην βιβλιογραφία πριν 80 χρόνια περίπου το σύστημα Ρενίνης-Αγγιοτενσίνη σαν το υπεύθυνο για την ρύθμιση της Αρτηριακής Πίεσης Σταθμοί αυτής της μακροχρόνιας προσπάθειας ήσαν η ανακάλυψη της Κατροπτρίλης (Καποτέν) από τον M. Ondetti το 1975 και της Λοσαρτάνης (Kozzar) από τον Timmerman το 1989. Οι

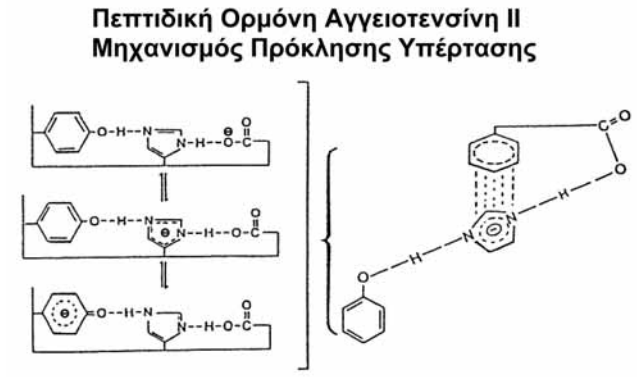


Figure 3: Σύστημα μεταφοράς φορτίου στην Αγγειοτενσίνη

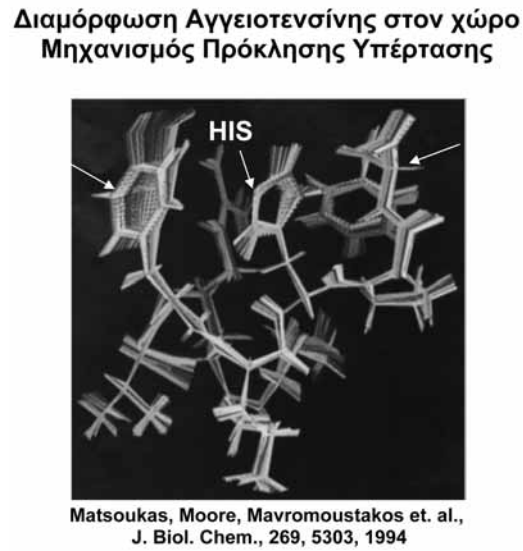


Figure 4: Διαμόρφωση Αγγειοτενσίνης στον χώρο

χημικοί της Dupont με επικεφαλής τον Ολλανδό Χημικό **Timmermans** χρησιμοποίησαν Μοντέλα της ANG II και ιδιαίτερα το μοντέλο του Fermardjan για τον σχεδιασμό της δομής του μορίου που θα έπρεπε να μιμείται την πεπτιδική ορμόνη και ιδιαίτερα τα λειτουργικά αμινοξέα που προκαλούν την δράση της. Μοντέλα της Αγγειοτενσίνης δημοσιεύτηκαν σε έγκυρα περιοδικά όπως Nature, Science, απετέλεσαν την βάση και χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς από τους ερευνητές για την σύνθεση αναστολέων ANG II. Στο μοντέλο του **Fermadjian** για την Αγγειοτενσίνη τα δύο αρωματικά αμινοξέα (Τυροσίνη, Ιστιδίνη) είναι πλησίον στον χώρο και είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των υποδοχέων. Ένα βελτιωμένο μοντέλο της ορμόνης δη-

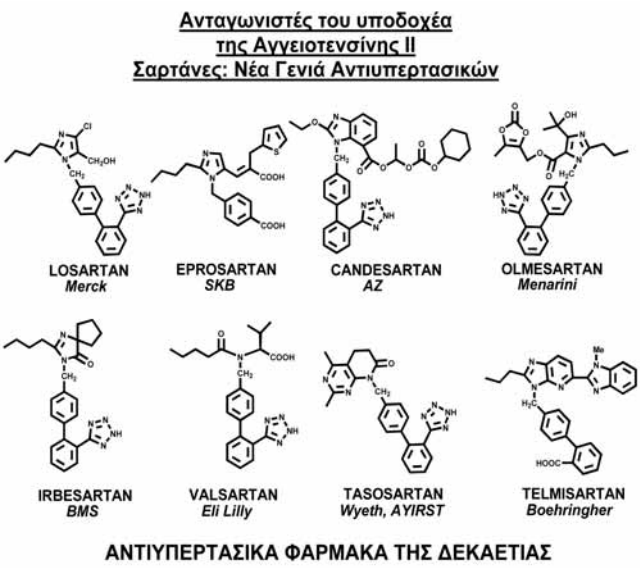


Figure 5: Σαρτάνες

μοσιεύτηκε το 1994 από τους **Moore** και **Ματσούκα** στο έγκυρο περιοδικό **J. Biol. Chemistry**, στο οποίο ένα Cluster τριών Αρωματικών Αμινοξέων (Τυροσίνη, Ιστιδίνη, Φαινυλαλανίνη) είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των υποδοχέων. (fig2.)[18-19]

Το μοντέλο Μεταφοράς Φορτίων (Charge Relay System) δράσης της Αγγειοτενσίνης προσομοιάζει στο Μοντέλο Μηχανισμού Δράσης των Υδρολυτικών Ενζύμων Θρυψίνης και Χυμοθρυψίνης όπου πάλι τρία συνεργαζόμενα Αμινοξέα (Σερίνη, Ιστιδίνη, Ασπαρτικό οξύ) καταλύουν την υδρόλυση και διάσπαση των πρωτεϊνικών πεπτιδικών δεσμών, δείχνει ότι η φύση χρησιμοποιεί πολλές φορές τους ίδιους μηχανισμούς δράσης είτε είναι μικρά πεπτίδια όπως η Αγγειοτενσίνη είτε είναι μεγάλες πρωτείνες όπως τα πρωτεολυτικά ένζυμα. (Fig.3)[20-23]

Μόριο οδηγός (Takeda)-Losartan και Φαρμακοφόρες ομάδες

Ξεκινώντας από ένα μόριο οδηγό (Drug Lead) που είχε δομικά χαρακτηριστικά της ANG II (Takeda) (δηλ. το ιμιδαζόλιο και φαινύλιο των αμινοξέων Ιστιδίνη και φαινυλαλανίνη) και μετά από επίμονες συνθετικές προσπάθειες οι χημικοί της Dupont κατέληξαν στο LOSARTAN που ήταν ο πρώτος ισχυρός αναστολέας ANG II που βγήκε στην αγορά το 1995 για Ιατρική και Φαρμακευτική χρήση. Την επόμενη χρονιά το 1990 η B.M.S, που κυκλοφορούσε το **Capoten** (Καπτοπρίλη), απεφάσισε μια συνεργασία με την Ερευνητική Ομάδα του Καθηγητή Moore-Matsouka στο Πανεπιστήμιο Calgary του Καναδά. Στόχος ήταν να είναι η δεύτερη Εταιρία μετά την Dupont με ένα δικό τους αναστολέα αγγειοτενσίνης, στην αγορά. Αφορμή γι' αυτήν την συνεργασία ήταν δυο δημοσιεύσεις στο έγκυρο περιοδικό Peptides[24,25] και κατόπιν στο Journal of Biological Chemistry[26] όπου για πρώτη φορά προτείναμε ένα νέο μοντέλο της Αγγειοτενσίνης μεταφοράς φορτίου στο οποίο τα τρία αρωματικά αμινοξέα (Tyr, His, Phe) σε ένα cluster από κοινού προκαλούσαν την ενεργοποίηση του υποδοχέα. Το μοντέλο μας, σαφώς βελτιωμένο σε σχέση με αυτό του Fermadjian που χρησιμοποιήθηκε για τον σχεδιασμό του Losartan, ταίριαζε εντυπωσιακά και πολύ καλύτερα με το Losartan. Οι μελέτες μας έδειξαν μια εξαιρετική αντιστοιχία μεταξύ των φαρμακοφόρων ομάδων του Losartan (ένα πολυαρωματικό μόριο) και αυτών του πεπτιδίου όπου τα τρία αρωματικά αμινοξέα Tyr, His, Phe, καθορίζουν και την δραστικότητα. Το αποτέλεσμα αυτής της χρηματοδότησης στο τέλος της τριετίας ήταν ένα προϊόν πολύ δραστικό όπως το Losartan σε πειραματικά μοντέλα το οποίο ονομάσαμε Vivartan. Παρά την μεγάλη του δραστικότητα το προϊόν δεν επελέγη από την **Bristol Myers Squibb** για κλινικές δοκιμές καθώς η σύνθεσή του κρίθηκε ως μη συμφέρουσα. Η BMS τελικά επένδυσε σ' ένα άλλο παραπλήσιο δομικά προϊόν το **Imbesartan**, που συνέθεσαν οι Χημικοί της Sanofi προϊόν το οποίο είχε χαμηλότερο κόστος σύνθεσης. Ήταν ο δεύτερος αναστολέας ANG II μετά το Losartan που βγήκε στην αγορά στα τέλη της δεκαετίας του 1990. Μέχρι σήμερα έχουν βγει στην αγορά, άλλοι 8 αναστολείς Αγγειοτενσίνης, οι οποίοι μοιράζονται την αγορά των Αναστολέων ANG II, που είναι η τελευταία γενιά Αντιυπερτασικών και όπως φαίνεται η καλύτερη. Αυτοί είναι οι **Βαλσαρτάνη, Επροσαρτάνη, Ιρμπεσαρτάνη, Κανδεσαρτάνη, Τελμισαρτάνη, Ολμεσαρτάνη, Τασοσαρτάνη** που αποδεικνύεται να είναι μεγάλη συμβολή της Χημείας και Ιατρικής στην καταπολέμηση της Υπέρτασης και Καρδιακών Ασθενειών (Fig4). Από μόνα τους ή σε συνδυασμό με τους ΜΕΑ είναι ένα βήμα μπροστά και ένα νέο σημαντικό όπλο στο οπλοστάσιο κατά της υπέρτασης.

Συμπέρασμα:Από την Λοσαρτάνη στην Ελσαρτάνη

Παρά την μη επιτυχή κατάληξη των προσπαθειών για την αξιοποίηση του **Vivartan ή της Βιβαρτάνης**[27] όπως ονομάστηκε τότε στην τριετία 1990-3, η εμπειρία που αποκτήθηκε από την συνεργασία με την BMS, αξιοποιήθηκε και επέτρεψε να συνεχίστεί η προσπάθεια στην Πάτρα σε συνεργασία με το Ωνάσειο Καρδιοχειρουρ-

γικό Κέντρο, το Πανεπιστήμιο της Βοστώνης, το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και τα Τμήματα Ιατρικής των Πανεπιστημίων Πάτρων, Αθηνών και Ιωαννίνων. Αυτή η προσπάθεια στην οποία συμμετέχουν διακεκριμένοι ερευνητές και άλλοι πολλοί σημαντικοί ερευνητές και χρησιμοποιώντας ένα εξαιρετικό ερευνητικό δυναμικό πολύ καλών συνθετικών χημικών Ιατρικής Χημείας οδήγησε σ' ένα προϊόν συγκρίσιμο με το Losartan και το Vivartan το οποίο ονομάστηκε Elsartan (Ellas-Sartan). Η **Ελσαρτάνη** σε πειραματικά φαρμακολογικά μοντέλα συνεργαζομένων Βιοϊατρικών ομάδων είναι πολύ δραστική και συγκρίσιμη με τους άλλους 7 αναστολείς ANG II που κυκλοφορούν στην αγορά με συγκριτικά πλεονεκτήματα το κόστος χημικής σύνθεσης, την σύντομη συνθετική πορεία και την λιποφιλικότητα η οποία θα επιτρέψει, εφόσον ολοκληρωθούν οι μελέτες ασφάλειας και τοξικότητας, και άλλες μορφές χορήγησης πέραν αυτής του δισκίου.[28]

REFERENCES

1. Moore GJ, Smith JR, Baylis BW, Matsoukas JM. Design and pharmacology of peptide mimetics. Adv Pharmacol 1995; 33:91-141
2. Moore G, Matsoukas J. Designing Peptides Mimetics. Rev Clin Pharm.Pharmacokin Int Ed 1995;9: 53-8
3. Ferrario CM. The renin-angiotensin system: importance in physiology and pathology. J Cardiovasc Pharm 1990;15:51-5
4. Corvol P . New therapeutic prospects of renin-angiotensin system inhibition Clin Exp Hypertens 1989;11 Suppl 2:463-70
5. Berecek KH, Swords BH, Lo S, Kirk KA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors upon brain angiotensin II binding. J Hypertens 1992;10:545-52
6. Waeber B, Nussberger J, Brubber HR.Inhibitors of the renin-angiotensin system. Arzneimittelforschung. 1993; 43(2A):274-8
7. Lindgren BR, Andersson RG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their influence on inflammation, bronchial reactivity and cough. A research review. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4:369-80
8. Wexler RR, Greenlee WJ, Irvin JD, Goldberg MR, Prendergast K, Smith RD, Timmermans PB Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the next generation in antihypertensive therapy. J Med Chem 1996; 39:625-55
9. De Gasparo M ,Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Under T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000;52:415-72
10. Matsoukas J, Hondrelis J, Agelis G, Barlos K, Ganter R, Moore D, Moore GJ. Novel Synthesia of Cyclic Amide-Linked Analogues of Angiotensins II and III. J Med Chem 1994;37,2958-69
11. Moore GJ, Ganter RC, Matsoukas JM, Hondrelis J, Agelis G, Barlos K, Wilkinson S, Sandall J, Fowler P. Receptor Interactions of the Position 4 Side Chains of Angiotensin II Analogues: Importance of Aromatic Ring Quadrupole. J Mol Rec 1994;7, 251-256
12. Matsoukas J, Agelis G, Wahhab A, Hondrelis J, Panagiotopoulos D, Yamdagni R, Wu Q, Mavromoustakos T, Maia H, Ganter R, Moore GJ. Differences in Backbone Structure between Angiotensin II Agonists and Type I Antagonists. J Med Chem 1995;38, 4660-69
13. Georgiev V, Matsoukas J, Georgieva D, Tchekalarova J, Todorov L. Influences of Sarmesin on Some Dopamine-Related Behaviours. LIPS 1996;3, 185-190
14. Vlahakos DV, Matsoukas J M, Ancans J, Moore GJ, Iliodromitis EK, Marathias KP, Kremastinos D. Biological Activity of the Novel Cyclic Angiotensin II Analogues [Sar1, Lys3, Glu5] ANG II. LIPS 1996; 3, 191-194
15. Mavromoustakos T, Kolocouris A, Zervou M, Roumelioti P, Matsoukas J, Weisemann R.An Effort to Understand the Molecular Basis of Hypertension Through the Study of Conformational Analysis of Losartan and Sarmesin Using a Combination of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Theoretical Calculations. J Med Chem 1999; 42, 1714-22
16. Matsoukas J, Ancans J, Mavromoustakos T, Roumelioti P, Vlahakos DV, Yamdagni R, Wu Q, Moore GJ .The Bioactive Conformation of Angiotensin II. The Design and Synthesis of a Potent Angiotensin II Cyclic Analogue Confirms the Ring Cluster Receptor Conformation of the Hormone. Bioorg Med Chem 2000;8,1-10
17. Roumelioti P,Tselios T, Alexopoulos K, Mavromoustakos T, Kolocouris A, Moore GJ ,Matsoukas J. Structural Comparison Between Type I and Type II Antagonists: Possible Implications in the Drug Design of AT1 Antagonists. Bioorg Med Chem Lett 2000;17, 755-8
18. Matsoukas J, Hondrelis J, Keramida M ,Mavromoustakos T, Makriyannis A, Yamdagni R ,Wu Q, Moore GJ. Role of the NH2-terminal Domain of Angiotensin II (ANG II) and [Sar1] Angiotensin II on Conformation and Activity. J Biol Chem 1994;269, 5303-11

19. Matsoukas J, Hondrelis J, Agelis G, Barlos K ,Ganter R, Moore D, Moore GJ. Novel Synthesia of Cyclic Amide-Linked Analogues of Angiotensins II and III. J Med Chem 1994; 37, 2958-69

20. Turner RJ, Matsoukas JM, Moore GJ . Tyrosinate Flyorescence Life Times for Oxytocin and Vasopressin in Receptor Simulating Environments: Relationship to Biological Activity and 1H-NMR Data . Bioch Bioph Res Commun 1990; 171:996-1001

21. Hondrelis J, Matsoukas J, Cordopatis P, Ganter R, Franklin K, Moore GJ. Synthesis and Biological Activities of Angiotensin II and Sarmesin Analogues Containing Cyclohexylalanine. Int J Peptide Protein Res 1991; 37:21-6

22. Turner RJ, Matsoukas JM , Moore GJ. Fluorescence Properties of Angiotensin II Analogues in Receptor-Simulating Environments: Relationship between Tyrosinate Fluorescence Lifetime and Biological Activity. Bioch Bioph Acta 1991;1065, 21-8

23. Bovy PR, Getman DP , Matsoukas JM, Moore GJ. Influence of Polyfluorination of the Phenylalanine Ring of Angiotensin II on Conformation and Biological Activity. Bioch Bioph Acta 1991; 1079, 23-8

24. Matsoukas J, Bigam G, Zhou N, Moore GJ. 1H-NMR Studies of [Sar1] Angiotensin II Conformation by Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy in the Rotating Frame (ROESY): Clustering of the Aromatic Rings in Dimethylsulfoxide. Peptides 1990; 11, 359-66

25. Matsoukas J, Yamdagni R, Moore G.1H-NMR Studies of Sarmesin and Des1-Sarmesin Conformation in Dimethylsulfoxide by Nuclear Overhauser Effect (NOE) Enhancement Spectroscopy: Folding of the N-and C-terminal domains. Peptides 1990; 11, 367-74

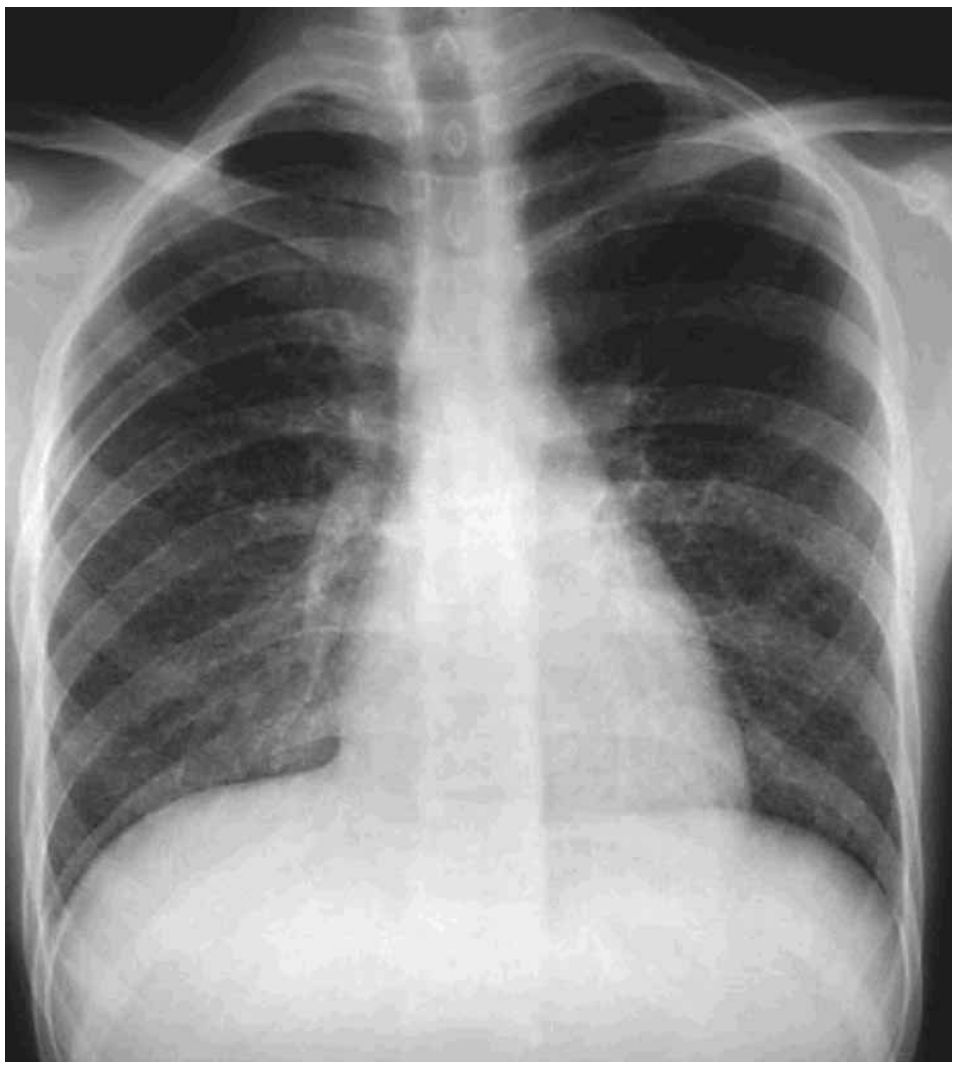
26. Matsoukas J, Hondrelis J, Keramida M, Mavromoustakos T, Makriyannis A, Yamdagni R, Wu Q, Moore GJ. Role of the NH2-terminal Domain of Angiotensin II (ANG II) and [Sar1] Angiotensin II on Conformation and Activity. J Biol Chem 1994; 269, 5303-11

27. Wahhab A, Smith JR, Ganter RC, Moore DM, Hondrelis J, Matsoukas J and Moore GJ. Imidazole Based Non-Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists: An Investigation of the Effect of the Orientation of the Imidazole Ring on Biological Activity. Drug Research 1993; 43, 1157-68

28. Agelis G, Roumelioti P, Resvani A, Durdagi S, Androutsou ME, Kelaidonis K, Vlahakos D, Mavromoustakos T, Matsoukas J. An efficient synthesis of a rationally designed 1,5 disubstituded imidazole AT1 Angiotensin II receptor antagonist : reorientation of imidazole pharmacophore groups in Losartan reserves high receptor affinity and confirms docking studies. J Comput Aided Mol Des 2010;24:749-758

Quiz

Νεαρος 20 ετών, αρνητικός για HIV, εισήχθη στο Νοσοκομείο με ιστορικό πυρετού 39.8C διαρκείας 20 ημερών. Ποία είναι η διάνωση; NEJM 2010; 363:1059



Η απάντηση στη σελίδα 147

Γνωστό Άγνωστο 1
Known Unknown 1

Καρδιοπνευμονική Δοκιμασία Κόπωσης: Ταξινόμηση Weber (κατηγορίες Weber)

Cardiopulmonary Exersice Testing: Weber Classification

Ο Weber και οι συνεργάτες του[1] έχουν ταξινομήσει την λειτουργική ικανότητα της καρδιάς (functional capacity) κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με το επίπεδο της μέγιστης αναπνευστικής πρόσληψης του οξυγόνου (VO_2 max) και το επίπεδο του αναερόβιου ουδού (anaerobic threshold) ως εξής:

— Κατηγορία A (class A): Η διαταραχή είναι ήπια ή μη υπάρχουσα με VO_2 max μεγαλύτερη από 20 ml/min/kg και αναερόβιο ουδό μεγαλύτερο από 14 ml/min/kg.
— Κατηγορία B (class B): Η διαταραχή είναι ήπια μέχρι μέτρια με VO_2 max 16-20 ml/min/kg και αναερόβιο ουδό 11-14 ml/min/kg.
— Κατηγορία C (class C) :Η διαταραχή είναι μέτρια μέχρι βαρειά με VO_2 max 10-16 ml/min/kg και αναερόβιο ουδό 8-11 ml/min/kg.
— Κατηγορία D (class D): Η διαταραχή είναι βαρειά με VO_2 max 6-10 ml/min/kg και αναερόβιο ουδό 5-8 ml/min/kg.
— Κατηγορία E (class E): Η διαταραχή είναι πολύ βαρειά με VO_2 max μικρότερη από 6 ml/min/kg και αναερόβιο ουδό μικρότερο από 4 ml/min/kg. Η λειτουργική διαταραχή στην κατηγορία E είναι τόσο σοβαρή ώστε οι άρρωστοι δεν μπορούν αλλά και δεν επιτρέπεται να ασκηθούν.

Κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης,ο εξεταζόμενος αναπνέει με κλειστή τη μύτη με πίεστρο διαμέσου μιας βαλβίδας μη επαναπνοής που διαχωρίζει τον εκπνεόμενο αέρα από τον αέρα του δωματίου και μετρούνται συνεχώς από αναπνοή σε αναπνοή η συγκέντρωση του εκπνεόμενου O_2 και CO_2. Στη συνέχεια υπολογίζεται η συνολική πρόσληψη του οξυγόνου (VO_2) και η συνολική αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2).

Η VO_2 max ή αερόβια ικανότητα ή μέγιστη τιμή αναπνευστικής πρόσληψης του οξυγόνου είναι η μέγιστη τιμή που έχει επιτευχθεί όταν η πρόσληψη του οξυγόνου (VO_2) παραμένει σταθερή παρά την αύξηση της έντασης της άσκησης. Η VO_2 max είναι το γινόμενο της μέγιστης αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου και της μέγιστης καρδιακής παροχής. Σε αγύμναστα άτομα η αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου παραμένει σχετικά σταθερή στη μέγιστη κόπωση οπότε η VO_2 max είναι ανάλογη της μέγιστης καρδιακής παροχής.Φαίνεται δε ότι η VO_2 max είναι πολύ πιο ευαίσθητη μέτρηση σε σύγκριση με την καρδιακή παροχή ηρεμίας όσον αφορά την διάκριση ασθενών με διάφορους βαθμούς καρδιακής ανεπάρκειας. Όμως η VO_2 max δεν προβλέπει αξιόπιστα το βαθμό συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας όπως αυτός μετράται με το κλάσμα εξώθησης.

Ο αναερόβιος ουδός είναι ένα θεωρητικό σημείο κατά την διάρκεια της επιτεινόμενης κόπωσης όπου ο μυϊκός ιστός μεταπίπτει σε αναερόβιο μεταβολισμό για επιπλέον πηγή ενέργειας. Στο σημείο αυτό φτάνει κανείς όταν το διατιθέμενο για τους ιστούς οξυγόνο είναι ανεπαρκές. Στο σημείο αυτό παράγεται αναερόβια ενέργεια,όχι όμως αποτελεσματική,από το αθροιζόμενο γαλακτικό οξύ που εξουδετερώνεται από τα διττανθρακικά με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα.

Η καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης επιτρέπει την αξιολόγηση του αισθήματος κόπωσης, την αξιολόγηση των πιθανών αιτίων της δύσπνοιας προσπαθείας, την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας,την εκτίμηση της αντοχής στην άσκηση, τον καθορισμό της βαρύτητας της αναπηρίας,την παρακολούθησης της εξέλιξής της και την αξιολόγηση του αποτελέσματος της θεραπείας.

[1] Weber KT,Janicki JS,McElroy PA.Cardiopulmonary Exercise Testing.In:Weber KT,Janicki JS. Cardiopulmonary Exercise Testing. Philadelphia:WB. S aunders Company 1986:p. 153.

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση
Interesting Case

Οξεία Παγκρεατίτιδα στο Δεύτερο Τρίμηνο της Κύησης
Acute Pangreatitis in the Second Trimester of Pregnancy

ABSTRACT

Acute Pangreatitis in the Second Trimester of Pregnancy

Ioannis Thanasas, Maria Tziomaki, Dimitrios Kyriakides, Ariadni Papadopoulou

Department of Obstetrics & Gynecology, Trikala State General Hospital, Trikala, Greece

Acute pancreatitis during pregnancy is rare. Gallstones and Biliary tract disease seems to be the most common cause of the disease.The presentation of the case regards a multigravida woman during the 28th week of her fourth pregnancy that came in our emergency out-patients department with severe and continuous pain in the epigastrium and reflection to the back. The abdominal pain accompanied by fever, anorexia, nausea and vomit started 8 hours ago.The exclusion of premature myometrium activity and other diseases with similar clinical manifestations in combination with the note gallbladder disease of the woman and with laboratory exams we put the diagnosis of acute pancreatitis and the patient under close observation and immediate application of conservative and supportive therapy. After her continuous improvement of her clinical situation and with no symptoms of premature labour the patient exited the 10th day of her recovery with instructions to visit our department during routine control. During the 39th week our patient engendered with vaginal labour.3months later she underwent to programmed laparoscopic cholocystectomy. In this work after the description of the case report we attempt based on modern data a brief review of the literature of acute pancreatitis during pregnancy in reference with the approach and the resolution of the diagnostic problems of the disease during pregnancy. **[Ach Iatr 2010;29:140-146]**.

Keywords: acute pancreatitis, diagnostic approach, multigravita pregnancy

Correspondence: Ioannis Thanasas, Agias Triadas Synoikismos 3, Trikala 42100, Greece
Tel: +30 24310 29103, e-mail: thanasasg@hotmail.com

Ιωάννης Θανασάς
Μαρία Τζιομάκη
Δημήτριος Κυριακίδης
Αριάδνη Παπαδοπούλου
Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ :

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι σπάνια στην εγκυμοσύνη. Η λιθίαση των χοληφόρων πόρων φαίνεται να αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα εκδήλωσης της νόσου. Η παρουσίαση του περιστατικού αφορά σε έγκυο τεταρτοτόκο η οποία διανύοντας την 28η εβδομάδα της εγκυμοσύνης προσήλθε στα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής μας αιτιώμενη πόνο μεγάλης έντασης και συνεχούς χαρακτήρα με κύρια εντόπιση στο επιγάστριο και αντανάκλαση στη ράχη. Το κοιλιακό άλγος συνοδευόμενο από μικρή πυρετική κίνηση, ναυτία, εμέτους και ανορεξία χρονολογήθηκε περίπου από οκταώρου. Ο αποκλεισμός της πρόωρης μυομητρικής δραστηριότητας καθώς και άλλων παθήσεων που θα μπορούσαν να εκδηλωθούν με παρόμοια κλινική εικόνα σε συνδυασμό με το ιστορικό γνωστής χολοκυστοπάθειας της εγκύου και τα εργαστηριακά ευρήματα έθεσαν τη διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας. Η ασθενής τέθηκε υπό στενή παρακολούθηση και άμεση εφαρμογή συντηρητικής και υποστηρικτικής θεραπείας. Μετά από τη συνεχή σταδιακή βελτίωση της κλινικο – εργαστηριακής εικόνας, η ασθενής μας έχουσα καλώς και χωρίς σημεία έναρξης πρόωρου τοκετού εξήλθε από την κλινική την 10η ημέρα νοσηλείας με οδηγία για τακτική παρακολούθηση στο εξωτερικό μαιευτικό ιατρείο. Διανύοντας την 39η εβδομάδα της εγκυμοσύνης γέννησε με φυσιολογικό τοκετό. Τρεις μήνες αργότερα υποβλήθηκε σε προγραμματισμένη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Στην παρούσα εργασία μετά την περιγραφή του περιστατικού επιχειρείται με βάση τα σύγχρονα δεδομένα μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση της οξείας παγκρεατίτιδας, αναφορικά με την διαγνωστική προσέγγιση και την επίλυση των διαγνωστικών προβλημάτων της νόσου στην εγκυμοσύνη.

Λέξεις κλειδιά: διαγνωστική προσπέλαση, οξεία παγκρεατίτιδα, πολύτοκος εγκυμοσύνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παγκρεατίτιδα αποτελεί μια σοβαρή πάθηση του πεπτικού συστήματος η οποία μπορεί να πάρει διάφορες μορφές. Η χρόνια παγκρεατίτιδα δεν έχει ιδιαίτερη σημασία στην εγκυμοσύνη αφού κυρίως αφορά σε άνδρες και συνήθως εκδηλώνεται μετά την ηλικία των 40 ετών. Η παγκρεατίτιδα που συναντάμε στις έγκυες αφορά κυρίως στην οξεία της μορφή. Η οξεία παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενεργοποιημένων πεπτικών ενζύμων μέσα στο πάγκρεας, η αιτιολογία της οποίας σε πολλές περιπτώσεις, όπως άλλωστε συμβαίνει και σε μη έγκυες ασθενείς δεν είναι δυνατόν να εντοπισθεί (ιδιοπαθής παγκρεατίτιδα, παγκρεατίτιδα αγνώστου αιτιολογίας). Παρόλα αυτά όμως, με δεδομένο τον αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού χολολίθων που χαρακτηρίζει την εγκυμοσύνη η λιθίαση των χοληφόρων πόρων φαίνεται να αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα που ευθύνεται για την οξεία εκδήλωση της νόσου στην κύηση. Εκτιμάται ότι ευθύνεται περίπου για τα 2/3 και πλέον των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας των εγκύων γυναικών (ποσοστό 63% – 78%).[1]

Η οξεία παγκρεατίτιδα δεν είναι συχνή στην εγκυμοσύνη. Γενικά, η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 1:1066 έως 3:10000 κυήσεις (0.01%

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Κ. Θανασάς
Συνοικισμός Αγίας Τριάδας 3
42100 Τρίκαλα
Τηλ.: 2431029103, κινητο: 6944766469
E – Mail: thanasasg@hotmail.com
Υποβλήθηκε 2/7/10
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 15/7/10

– 0.03%).[2] Είναι περισσότερο συχνή στο δεύτερο τρίμηνο και υπολογίζεται ότι αφορά περίπου στο 56% των περιπτώσεων.[3] Παρόμοια συχνά απαντάται και στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Η νόσος είναι λιγότερο συχνή στο πρώτο τρίμηνο καθώς και στη διάρκεια της λοχείας. Η εκδήλωση οξείας παγκρεατίτιδας στο πρώτο τρίμηνο συνδυάζεται κυρίως με αυξημένα ποσοστά εμβρυικής απώλειας και έκλυσης πρόωρου τοκετού αργότερα κατά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης.[4]

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε έγκυο τεταρτοτόκο ηλικίας 35 ετών η οποία διανύοντας την 28η εβδομάδα της εγκυμοσύνης προσήλθε στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας αναφέροντας από οκτώ ώρες περίπου έντονο πόνο στο επιγάστριο συνεχούς χαρακτήρα με αντανάκλαση κυρίως στη ράχη. Ο κοιλιακός πόνος συνοδευόταν από μικρή πυρετική κίνηση, ναυτία, εμέτους και ανορεξία. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρθηκε ιστορικό χολολιθίασης και επαναλαμβανόμενα επεισόδια κωλικών των χοληφόρων κατά το τελευταίο χρονικό διάστημα προ και μετά της σύλληψης. Οι πληροφορίες που ελήφθησαν από το μαιευτικό ιστορικό παρακολούθησης της εγκύου πιστοποιούσαν την ομαλή μέχρι τώρα εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Κατά τη γενική φυσική εξέταση η αρτηριακή πίεση και οι σφίξεις ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Διαπιστώθηκε ευαισθησία κατά την ψηλάφηση του επιγαστρίου και της άνω δεξιάς κοιλιακής χώρας. Κατά τη μαιευτική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν πρόωρες συστολές της μήτρας. Μετά την εισαγωγή της εγκύου στην κλινική μας με το μαιευτικό υπερηχογράφημα επιβεβαιώθηκε η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Το αμνιακό υγρό και ο έλεγχος με Doppler της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της άνω κοιλίας έδειξε ήπαρ φυσιολογικών διαστάσεων με φυσιολογική ηχοδομή και ηχογένεια. Η χοληδόχος κύστη ήταν αυξημένων διαστάσεων και οιδηματώδης με παρουσία λίθου στο εσωτερικό της, πάχυνση του τοιχώματός της και μικρή διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου. Το πάγκρεας απεικονίσθηκε οιδηματώδης με χαρακτηριστική άμβλυνση των ορίων του και χωρίς εικόνα χωροκατακτητικής βλάβης. Το υπερηχογράφημα νεφρών, ουρητήρων και ουροδόχου κύστης ήταν φυσιολογικό.

Από τον επείγοντα εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε: Hb 12.1gr/dl, WBC 15400/ml^3, NEUT 91%, PLT 215000 ml^3, PT 10.5, APTT 29.2, INR 0.98, ινωδογόνο 531mg%, Glu 127mg/dl, ουρία 35mg/dl, κρεατινίνη 0.58 mg/dl, ουρικό οξύ 3.1 mg/dl, νάτριο 139 mEq/L, κάλιο 4.1mEq/L, ασβέστιο 7.8 mg/dl. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και η C– αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ήταν οριακά αυξημένες. Ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας έδειξε ήπια αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και της αλκαλικής φωσφατάσης. Με τον προσδιορισμό των παγκρεατικών ενζύμων ένα εικοσιτετράωρο αργότερα διαπιστώθηκαν υψηλά επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης του ορού (1044 IU/l και 407 IU/l, αντίστοιχα). Παρόμοια η αμυλάση των ούρων ήταν αυξημένη. Η γενική εξέταση των ούρων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Η κλινική εξέταση από ομάδα ειδικών χειρουργών σε συνδυασμό με τα εργαστηριακά και υπερηχογραφικά ευρήματα έθεσε τη διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας και η ασθενής τέθηκε υπό στενή παρακολούθηση και υποστηρικτική – συντηρητική αγωγή με κεφαλοσπορίνη 2ης γενεάς και μετρονιδαζόλη. Μετά από την άμεση συνεχή σταδιακή βελτίωση της κλινικο – εργαστηριακής εικόνας, η ασθενής μας σε καλή γενική κατάσταση και χωρίς σημεία έναρξης πρόωρης μυομητρικής δραστηριότητας εξήλθε από την κλινική την 10η ημέρα νοσηλείας με οδηγία για τακτικό επανέλεγχο στο εξωτερικό μαιευτικό ιατρείο. Διανύοντας την 39η εβδομάδα της εγκυμοσύνης γέννησε με φυσιολογικό τοκετό μετά από αυτόματη ρήξη των εμβρυικών υμένων. Τρεις μήνες αργότερα υποβλήθηκε σε προγραμματισμένη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας στην εγκυμοσύνη δεν είναι εύκολη. Η δυσκολία στην κλινική εξέταση των ενδοκοιλιακών οργάνων που δεν έχουν σχέση με τη μήτρα, οι φυσιολογικές μεταβολές των ανατομικών σχέσεων που προκαλεί κατά την πρόοδο της εγκυμοσύνης η σταδιακή αύξηση του μεγέθους της μήτρας, οι ενίοτε άτυπες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου που είναι δυνατόν να μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης, αλλά και οι παρεκκλίσεις από τις φυσιολογικές τιμές που είναι δυνατόν να παρουσιάζουν οι ηπατικές δοκιμασίες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση της νόσου. Οι κλινικές εκδηλώσεις της οξείας παγκρεατίτιδας στην εγκυμοσύνη δεν διαφέρουν ουσιωδώς από εκείνες που παρατηρούνται στις μη έγκυες ασθενείς (πίνακας 1). Ο κοιλιακός πόνος αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα και πα-

ρατηρείται σχεδόν στο σύνολο των ασθενών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (δική μας περίπτωση) ο πόνος χαρακτηρίζεται από οξεία έναρξη, είναι μεγάλης έντασης, σταθερού χαρακτήρα και εντοπίζεται κυρίως στο επιγάστριο ή στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας με αντανάκλαση συνήθως στη ράχη, περίπου στο ύψος που εντοπίζεται το πάγκρεας στον οπισθοπεριτοναικό χώρο. Η ναυτία, οι έμετοι και η ανορεξία αποτελούν συχνές εκδηλώσεις της νόσου που συνοδεύουν το κοιλιακό άλγος. Σε μερικές άτυπες περιπτώσεις ο έμετος είναι δυνατόν να αποτελεί το κύριο σύμπτωμα συνοδευόμενος από ένα βύθιο, ήπιο άλγος στην περιοχή του επιγαστρίου ή από καθόλου πόνο. Η δεκατική πυρετική κίνηση, η ταχυκαρδία και η ορθοστατική υπόταση αποτελούν σπάνια, αλλά σημαντικά ευρήματα για την κλινική διάγνωση της νόσου. Η ορθοστατική υπόταση, η περιομφαλική εκχύμωση (σημείο Gullen) και οι εκχυμώσεις στην οσφυϊκή χώρα (σημείο Turner) υποδηλώνουν την ύπαρξη οξείας αιμορραγικής νεκρωτικής παγκρεατίτιδας.[5] Ο ίκτερος που εμφανίζεται σπάνια και είναι ήπιας μορφής οφείλεται στην απόφραξη των χοληφόρων πόρων.[6]

Η λευκοκυττάρωση, η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και η θετικοποίηση της C– αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) πρέπει να αξιολογούνται με ιδιαίτερη προσοχή, καθόσον μπορούν να παρατηρηθούν και στην φυσιολογική εγκυμοσύνη. Η «φυσιολογική» λευκοκυττάρωση της κύησης μέχρι και 16000/μl δυσκολεύει την έγκαιρη διάγνωση της νόσου, με δεδομένο ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων δεν ξεπερνά σε όλες τις περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας το όριο αυτό. Παρόλα αυτά όμως, «στροφή» του τύπου προς τα αριστερά διαπιστώνεται σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων (δική μας περίπτωση) και θέτει σοβαρή υποψία ύπαρξης οξείας φλεγμονής.[7] Παρόμοια, η υπεργλυκαιμία, η υπερχολυστεριναιμία, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η υπασβεστιαιμία η οποία οφείλεται στη δέσμευση του ασβεστίου από τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται μετά την επίδραση της λιπάσης αποτελούν συχνά εργαστηριακά ευρήματα υποβοηθητικά στη διάγνωση της νόσου.[1] Οι παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες που αφορούν στην αύξηση των τρανσαμινασών και την ήπια αύξηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης από τα πρώιμα μάλιστα στάδια της νόσου συνηγορούν υπέρ της οξείας παγκρεατίτιδας χολολιθιακής αιτιολογίας (δική μας περίπτωση). Γενικά, κάθε αύξηση στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών (AST, ALT), της χολυρεθρίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης, της γ – γλουταμιυλ – τρανσπεπτιδάσης (γGT) και της 5΄ νουκλεοτιδάσης (5 – NT) πάνω από τα φυσιολογικά αμετάβλητα στην εγκυμοσύνη όρια θα πρέπει να αποτελεί αξιόπιστο δείκτη νοσημάτων του ήπατος ή των χοληφόρων που χρήζουν άμεσης διερεύνησης.[8]

Τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας στην εγκυμοσύνη, όπως και στις μη έγκυες γυναίκες φαίνεται να αποτελεί ο προσδιορισμός των παγκρεατικών ενζύμων αμυλάσης και λιπάσης. Η ανεύρεση υψηλών επιπέδων της αμυλάσης (πάνω από το διπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών ορίων) και της λιπάσης του ορού παρέχει διαγνωστική ευαισθησία η οποία εκτιμάται ότι αγγίζει περίπου το 94% των περιπτώσεων. Η αμυλάση και η λιπάση του ορού αυξάνονται κατά τις πρώτες 12 ώρες από την έναρξη του οξέος επεισοδίου και φτάνουν στη μέγιστη τιμή τους σε 12 έως 72 και 24 ώρες, αντίστοιχα. Παρόλα αυτά όμως, η αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων, και ιδιαίτερα της αμυλάσης παραμένει ένα μη ειδικό διαγνωστικό εύρημα. Παρόμοια αύξηση μπορεί να προκληθεί και σε περιπτώσεις οξείας χολοκυστίτιδας, εντερικής απόφραξης ή διατρηθέντος πεπτικού έλκους, καταστάσεις που χρήζουν άμεσης διαφορικής διάγνωσης από την οξεία παγκρεατίτιδα, προκειμένου να εξασφαλισθεί η αμεσότερη και καταλληλότερη θεραπευτική προσέγγιση της ασθενούς.[8,9] Επιπλέον, η οξεία σκωληκοειδίτιδα, ιδιαίτερα όταν αυτή αφορά στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης αποτελεί σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Η χαρακτηριστική προοδευτική μετατόπιση του τυφλού και της σκωληκοειδούς απόφυσης προς τα πάνω, δεξιά και πίσω στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα που προκαλεί κατά την πρόοδο της εγκυμοσύνης η σταδιακή αύξηση του μεγέθους της μήτρας είναι δυνατόν να δημιουργήσει σύγχυση στην ψηλάφηση των χαρακτηριστικών σημείων ευαισθησίας της νόσου και κατά συνέπεια σημαντικές δυσκολίες στη διαφοροδιάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας από την οξεία σκωληκοειδίτιδα.[10] Τέλος, οι κυριότερες παθολογικές καταστάσεις μαιευτικής/γυναικολογικής ή άλλης προέλευσης[11] που χρήζουν διαφορικής διάγνωσης από την οξεία παγκρεατίτιδα στην εγκυμοσύνη φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2).

Παρόλο που η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας στην εγκυμοσύνη βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και τα κλινικο – εργαστηριακά ευρήματα δεν πρέπει να αμφισβητείται η χρησιμότητα των απεικονιστικών μεθόδων (πίνακας 3). Από τις σύγχρονες απεικονιστικές εξετάσεις το υπερηχογράφημα (US) φαίνεται να αποτελεί την πιο κοινή, πολυτιμότερη και ασφαλέστερη

εξέταση στην προσπάθεια της διαγνωστικής προσέγγισης και επίλυσης των διαγνωστικών προβλημάτων της νόσου στην κύηση. Υπερηχογραφικά ευρήματα, όπως η ανίχνευση λίθου στη χοληδόχο κύστη, η πάχυνση του τοιχώματος της κύστης, η συλλογή υγρού στην περιφέρειά της, η διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου, η υπερηχογραφική ανίχνευση οιδήματος του παγκρέατος με άμβλυνση των ορίων του, η περιτοναϊκή ή περιπαγκρεατική συλλογή υγρού ή ακόμη και ο σχηματισμός αποστήματος ή ψευδοκύστης είναι ενδεικτικά ύπαρξης οξείας φλεγμονής του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης και του παγκρέατος που χρήζει περαιτέρω διαγνωστικού ελέγχου και άμεσης αντιμετώπισης. Με βάση πρόσφατα βιβλιογραφικά στοιχεία εκτιμάται ότι η διαγνωστική αξία των υπερήχων αναφορικά με την απεικόνιση χολολίθων εντός της χοληδόχου κύστης είναι μεγάλη και υπολογίζεται ότι ξεπερνά το 90% των περιπτώσεων (75% – 93%) και κατά άλλους συγγραφείς το 95% (95% – 98%).[12] Επιπλέον, σε αντίθεση με την αξονική τομογραφία (CT) έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να επαναληφθεί όσο συχνά κρίνεται απαραίτητο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποβοηθητικό μέσο στην εκτέλεση διαγνωστικών επεμβατικών μεθόδων και παράλληλα δεν απαιτεί τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας η οποία καλό είναι να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη λόγω των πιθανών βλαβών που μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο.[13] Η διαγνωστική αξία της CT σε ασθενείς με αρνητικά υπερηχογραφικά ευρήματα εκτιμάται ότι δεν ξεπερνά το 30% των περιπτώσεων.[14] Στην απόφαση για την εκτέλεση της μεθόδου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει πάντα να συνυπολογίζεται και το ποσοστό της ακτινοβολίας στην οποία εκτίθεται το έμβρυο, με δεδομένο ότι η έκθεση στην ακτινοβολία παρατηρείται αυξημένη όταν η σάρωση περιλαμβάνει την περιοχή της κοιλιάς, και ιδιαίτερα την κάτω κοιλία και την πύελο.[15]

Πρόσφατα βιβλιογραφικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) αναμένεται μελλοντικά να συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση της οξείας κοιλίας στην κύηση και να αντικαταστήσει την «βλαπτική» για το έμβρυο CT. Αν και η χρήση των σκιαγραφικών ουσιών στην εγκυμοσύνη εξακολουθεί να αποτελεί ακόμη μεταξύ πολλών συγγραφέων ζήτημα έντονου προβληματισμού και διχογνωμίας, η MRI φαίνεται να αποτελεί μια αρκετά ασφαλή μέθοδο για τη διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας στην κύηση.[16] Επιπλέον, είναι αποδεδειγμένη η συμβολή της στην εκτέλεση διαγνωστικών επεμβατικών μεθόδων, όπως είναι η μαγνητική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP). Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα τονίζουν τη μεγάλη διαγνωστική αξία της MRCP και το συνολικό όφελος που απορρέει από την αποφυγή εκτέλεσης ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP) στις έγκυες ασθενείς.[17]

Η ERCP αναμφισβήτητα βοηθάει στον εντοπισμό και την αφαίρεση των χολολίθων με την βοήθεια ειδικά σχεδιασμένων εργαλείων, ωστόσο όμως μεταξύ των περισσοτέρων ερευνητών φαίνεται να υπάρχει ακόμη έντονος προβληματισμός και διχογνωμία σχετικά με την ασφάλεια της μεθόδου στην εγκυμοσύνη λόγω της χρήσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας που απαιτεί η εκτέλεσή της.[18] Πρόσφατα, ο Akcakaya και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ότι η No – Radiation ERCP σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγάλη ασφάλεια στην διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της οξείας παγκρεατίτιδας, καθώς και σε άλλες ειδικές νοσολογικές καταστάσεις, η αντιμετώπιση των οποίων απαιτεί την τοποθέτηση stent κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.[19]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Γενικά, οι παθήσεις του πεπτικού συστήματος στην εγκυμοσύνη, και ιδιαίτερα εκείνες που εμφανίζονται τυχαία κατά τη διάρκεια αυτής, όπως είναι η σκωληκοειδίτιδα, η χολοκυστίτιδα, η παγκρεατίτιδα ανεξάρτητα από την εκδήλωση ή όχι οξέος χειρουργικού προβλήματος παρουσιάζουν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον και προκαλούν έντονο προβληματισμό και διχογνωμία στη σύγχρονη μαιευτική πράξη. Η σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση της οξείας παγκρεατίτιδας στην εγκυμοσύνη αποτελεί ένα πολύ σημαντικό βήμα για την επιτυχή αντιμετώπιση και την πρόληψη των σοβαρών επιπλοκών της νόσου, προκειμένου να μειωθεί ο αυξημένος κίνδυνος της μητρικής, και ιδιαίτερα της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.[2]

Η πρώιμη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο καθώς και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, προκειμένου να διασφαλισθεί η καλύτερη υγεία τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο και το νεογνό.

- κοιλιακό άλγος
- ναυτία
- έμετοι
- ανορεξία
- μικρή πυρετική κίνηση
- ταχυκαρδία
- ορθοστατική υπόταση
- ίκτερος
- σημείο Gullen
- σημείο Turner

Πίνακας 1: Οι κλινικές εκδηλώσεις της οξείας παγκρεατίτιδας στην εγκυμοσύνη είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στις μη εγκυμονούσες ασθενείς.

- μαιευτικές/γυναικολογικές καταστάσεις
  - ωοθηκική κύστη
  - συστροφή εξαρτήματος
  - ραγείσα κύστη ωχρού σωματίου
  - εκφυλισθέν ινομύωμα της μήτρας
  - έκτοπη εγκυμοσύνη
  - πρόωρη αποκόλληση πλακούντα
  - έκλυση πρόωρου τοκετού
  - προεκλαμψία, εκλαμψία
  - σύνδρομο HELLP
  - οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης
  - χοριοαμνιονίτιδα
  - υπερέμεση της κύησης
- μη μαιευτικές/γυναικολογικές καταστάσεις
  - χολολιθίαση
  - οξεία χολοκυστίτιδα
  - οξεία χολαγγειίτιδα
  - οξεία σκωληκοειδίτιδα
  - οξεία γαστρεντερίτιδα
  - παθήσεις ουροποιητικού
  - νεφρολιθίαση
  - πυελονεφρίτιδα
  - εκκολπωματίτιδα του παχέος εντέρου
  - μεσεντέριο αδενίτιδα
  - εντερική απόφραξη
  - διάτρηση πεπτικού έλκους
  - πνευμονική εμβολή
  - πνευμονία

Πίνακας 2: Παθολογικές καταστάσεις μαιευτικής/γυναικολογικής και άλλης προέλευσης που χρήζουν διαφορικής διάγνωσης από την οξεία παγκρεατίτιδα στην εγκυμοσύνη.

- υπερηχογράφημα
- αξονική τομογραφία
- μαγνητική τομογραφία
- μαγνητική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP)
- ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP)
- No – Radiation ERCP

Πίνακας3: Σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης της οξείας παγκρεατίτιδας και επίλυσης των διαγνωστικών προβλημάτων της νόσου στην κύηση.

REFERENCES

1. Fogel EL, Sherman S. Acute biliary pancreatitis: when should the endoscopist intervene? Gastroenterology 2003; 125: 229 – 235.
2. Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 112: 1075 – 1081.
3. Hernadez A, Petrov MS, Brooks DC, Banks PA, Ashley SW, Tavakkolizadeh A. Acute pancreatitis and pregnancy: a 10 – year center experience. J Gastrointest Surg 2007; 11: 1623 – 1627.
4. Tang SJ, Rodriguez – Frias E, Singh S, Singh MJ, Jazrawi SF, Sreenarasimhaiah J, Lara LF, Rockey DC. Acute pancreatitis during pregnancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 85 – 90.
5. Holschneider CH. Surgical Diseases and Disorders in Pregnancy. In: Decherney AH, Nauthan L, Goodwin MT, Laufer N. Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology. 10th Edition. New York: McGraw – Hill; 2007. Pp 417 – 431.
6. Dietrich CS III, Hill CC, Hueman M. Surgical diseases presenting in pregnancy. Surg Clin North Am 2008; 88: 403 – 419.
7. Hill WC, Fleming AD. Gastrointestinal Diseases Complicating Pregnancy. In: Reece EA and Hobbins JC. Clinical Obstetrics the Fetus and Mother. 3th edition, Blackwell Publishing Ltd, 2007, pp 315 – 327.
8. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Liver diseases unique to pregnancy. Medicina (Kaunas) 2008; 44: 377 – 345.
9. Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia – induced pancreatitis: A case – based re-

view. World Gastroenterol 2006; 12: 7197 – 7202.

10. Θανασάς Ι., Μπουρσιάνης Θεμ., Σταυροπούλου Βασ., Κεσκερίδης Π. Οξεία σκωληκοειδίτιδα και εγκυμοσύνη. Αχαϊκή Ιατρική 2009; 28: 140 – 146.

11. Carol EH Scott – Conner, Robin Perry. Acute abdomen and pregnancy. Emedicine article. Updated: Jun 7, 2006 http://www.emedicine.medscape.com/article/195976-overview.

12. Augustin G, Majerovic M. Non – obstetrical acute abdomen during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 131: 4 – 12.

13. Badea R. Ultrasonography of acute pancreatitis – an essay images. Rom J Gastroenterol 2005; 14: 83 – 89.

14. Lazarus E, Mayo – Smith WW, Mainiero MB, Spencer PK. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women. Radiology 2007; 244: 784 – 790.

15. Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, Goodman PC, Paulson EK, Frush DP, Toncheva G, Nguyen G, Barnes L. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. AJR Am J Roentgenol 2006; 186: 871 – 876.

16. Garcia – Bournissen F, Shrim A, Koren G. Safety of gadolinium during pregnancy. Can Fam Physician 2006; 52: 309 -310.

17. Oto A, Ernst R, Ghulmiyyah L Hughes D, Saade G, Chaljub G. The role of MR Cholangiopancreatography in the evaluation of pregnant patients with acute pancreaticobiliary disease. Br J Radiol 2009; 82: 279 – 285.

18. Samara ET, Stratakis J, Enele Melono JM, Mouzas IA, Perisinakis K, Damilakis J. Therapeutic ERCP and pregnancy: is the radiation risk for the conceptus trivial? Gastrointest Endosc 2009; 69: 824 – 831.

19. Akcakaya A, Ozkan OV, Okan I, Kocaman O, Sahim M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy without radiation. World Gastroenterol 2009; 15: 3649 – 3652.

Απάντηση στο Quiz

Κατά την εισαγωγή του ο νεαρός παρουσίαζε δύσπνοια με ήπια ταχύπνοια και ταχυκαρδία. Η ακτινογραφία θώρακος δείχνει διάχυτα αμφοτερόπλευρα μικρά πμευμονικά οζίδια. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας δείχνει αμέτρητα, μικρά σαφώς καθοριζόμενα κεγχροειδή οζίδια 1-3mm, στα πνευμονικά πεδία, στις πλευρικές επιφάνειες και στους βρογχοαγγειακούς σχηματισμούς.

Η καλιέργεια των πτυέλων άνέπτυξε *Mycobacterium tuberculosis*. Ο ασθενής έλαβε θεραπεία για οξεία κεγχροειδή πνευμονική φυματίωση με ethambutol, rifampin, pyrazinamide, and isoniazid. Ο πυρετός υπεχώρησε μετά από 3 εβδομάδες και η θεραπεία διηρκεσε 1 χρόνο.

Ο Θεράπων Ιατρός
Practicing Physician

Αναλγησία - Αναισθησία στη Μαιευτική
Analgesia and Anesthesia in Obstetrics

Dr.med. FMH. Christos Anagnostopoulos
Chefarzt-Stellvertreter a.D. Luzern/CH

Ο πόνος κατά τήν διάρκεια τού τοκετού, είναι έν πρόβλημα, τό οποίον ταλαιπωρεί καί τήν επίτοκον καί τόν ιατρόν της, ο οποίος θέλει νά τήν βοηθήση. Αν καί η επιστήμη τάς τελευταίας δεκαετίας έχει κάνει τεραστίας προόδους εις τόν τομέα τής μειώσεως τού πόνου μετά τών διαφόρων παυσιπόνων καί άλλων τεχνικών μέσων, τάς περισσοτέρας φοράς τό αποτέλεσμα είναι μικρόν αν μή απογοητευτικόν, χωρίς νά δυνάμεθα νά φέρωμεν τήν επιθυμητήν έκβασιν, γεγονός, πού ημείς οι μαιευτήρες, ζούμε καθημερινώς. Καί τούτο συμβαίνει, διότι εις τόν μηχανισμόν τού πόνου τής ωδίνας, έχει πρωταρχικόν ρόλον η ψυχολογική τοποθέτηση τής γυναίκας απέναντί της. Αυτό λοιπόν είναι τό βασικόν σημείον, όπου πρέπει τις ν' αντιμετωπίσει έγκαιρα καί προληπτικά, έτσι ώστε η ωδίνα νά θεωρείται υπό τής επιτόκου κάτι φυσιολογικόν καί νά συγκεντρώνεται πιό ενσυνείδητα εις τό γεγονός τού τοκετού αυτού καθ' αυτού. Από μακρών χρόνων είναι γνωστόν, βάσει ερευνών & συγκριτικών μελετών τού συναδέλφου Read, ότι όσον πιό πολύ εκπολιτίζεται ένας λαός, τόσο καί πιό πολύ ο τοκετός γίνεται επώδυνος, δηλ. ο «φυσικός» τοκετός γίνεται πλέον «αφύσικος». Εις τούς πρωτογόνους λαούς ακόμη καί σήμερον (Αφρική, Ινδίαι) η γέννα δέν αποτελεί διά τήν γυναίκα πρόβλημα, διότι από μικράς ηλικίας μεγαλώνει εις έν περιβάλλον άνευ προκαταλήψεων. Όταν καταστούν έγκυαι καταλαμβά-νονται υπό χαράς καί εμπιστωσύνης πρός τήν φύσην καί τήν ώραν τού τοκετού μάλιστα μόνη της θά εύρη μετά μίας βοηθού (μαία) μίαν ήσυχον τοποθεσίαν, όπου ανεπηρεάστως θά δύναται ν' αφοσιωθή μετά ψυχής καί σώματος εις τό υπέροχον καί σύνηθες αυτό γεγονός. Μετά τής αυτοσυγκεντρώσεώς της ανώδυνα πλέον θά βοηθήση τόν εαυτόν της διά νά φέρη εις τόν κόσμον τό τέκνον της άνευ φωνών, οδυρμών καί φοβίας. Αλλά ας είδωμεν μιαν στιγμήν τί είναι η ωδίνα τού τοκετού. Δεν είναι τίποτε άλλο, παρά η σύσπασις τής μήτρας, η οποία αποβλέπει εις τό νά φέρη εις αρμονικήν σχέσην τό αντικείμενον τού τοκετού (βρέφος) μετά τού γεννητικού σωλήνος, ν' ανοίξη τό τραχηλικόν στόμιον καί τελικώς νά βοηθήση νά έλθη εις τόν κόσμον τό νεογέννητον. Εις τό ζωικόν βασίλειον παρατηρούνται πόνοι κατά τας ωδίνας, ιδιαιτέρως εις τά μεγάλα θηλαστικά, ενώ εις τά μικρά ο τοκετός γίνεται άνευ πόνων. Οι πόνοι εις τήν γυναίκα συνδέονται μετά τής φυλογενετικής εξελίξεως τού ανθρώπου, ιδιαίτερα μετά τής απο-

Correspondence:
Christos Anagnostopoulos
41 Aratou Street, Patras 26221, Greece
cgana1@hol.gr
Submitted 23/8/2010
Revision accepted 24/9/10

κτήσεως τής όρθίας στάσης του. Έτσι η στάσης αυτή έφερε ως αποτέλεσμα τήν ισχυροποίησην τών μυών τού πυελικού εδάφους καί τού συστήματος φραγής τού τραχήλου, καθώς καί τήν ανάπτυξην τού εγκεφάλου του (neocortex),έτσι ώστε απέκτησε τήν ικανότητα νά ενθυμήται, νά θέλη καί νά έχη τήν συναισθηματικήν σύνδεσην αυτών μετά σωματικών αντιδράσειων (π.χ. τρέμω από φόβο, κατουρήθηκα απ' τή χαρά μου κλπ). Ως αίτιον τής ωδίνας είναι η υπερδιάτασις τού τοιχώματος τής μήτρας κατά τήν ανάπτυξιν τού εμβρύου καί νευροορμονική δράσις. Τώρα τί συμβαίνει, όταν έρχονται αι ωδίναι; Τό ερέθισμα τού πόνου ενισχύεται από τόν εν- & υπό-συνείδητον φόβον τού επερχομένου γεγονότος, ενώ από τό άλλον μέρος μειώνεται τούτο μέ τήν υποβολήν, απόσπασιν, κριτικήν. Από εδώ λοιπόν εξαρτάται δηλ. από τό τί θά υπερισχύση, αν η επίτοκος θά πονέση ή όχι καθ' όλην τήν διάρκειαν τού τοκετού. Εις τήν περίπτωσιν πού θά υπερισχύση ο φόβος, αρχίζει είς φαύλος κύκλος, δηλ. ο φόβος φέρνει σπασμόν, ο σπασμός πόνον, ο πόνος πάλι φόβον κ.ο.κ., μετά αποτελέσματος, κάτι φυσιολογικόν νά γίνεται αφύσικον. Οι «φυσικοί φόβοι», οι οποίοι ενεργοποιούν τήν αίσθησην τού πόνου & οδηγούν εις τόν προλεχθέντα φαύλον κύκλον, οφείλονται εις κακήν ιατρική ενημέρωσιν καί κακάς αναμνήσεις από προηγηθέντες τοκετούς (π.χ. αιμορραγίας, απόκτησις ανωμάλων τέκνων, κακούς χειρισμούς κλπ) και οι «μη φυσικοί φόβοι» (υποσυνείδητοι) εις κακάς νεανικάς αναμνήσεις, εμπειρίας και ενδοοικογενειακάς σχέσεις , σεξουαλικά προβλήματα, αρχέγονον αίσθημα επικειμένου θανάτου, θρησκευτικά αίτια κ.α. Καί διά νά ολοκληρώσωμεν τώρα, βλέπομεν, ότι η θέσις, τήν οποίαν καταλαμβάνει η γυναίκα έναντι τού επερχομένου γεγονότος τού τοκετού, δύναται να είναι θετική ή αρνητική. Εις τήν τελευταίαν περίπτωσιν ουδέν τεχνικόν μέσον ή παυσίπονον δέν πρόκειται να επιφέρη επιθυμητόν αποτέλεσμα δηλ. φυσιολογικόν τοκετόν, η δε συνεργασία τής επιτόκου μετά τού μαιευτήρος διακόπτεται καί είναι τόσο πολύτιμος! Ούτως ο τοκετός γίνεται δύσκολος καί επιπλέκεται. Εδώ λοιπόν βλέπομεν τόν μεγάλον ρόλον, τόν οποίον διαδραματίζει η *ψυχοπροφυλακτική* προετοιμασία τής μελλούσης μητρός, όπου δυστυχώς εις τήν πατρίδα μας ευρίσκεται εις τά σπάργανα, αι γυναίκαι είναι έρμαιαι εις γνώμας, εμπειρίας καί ανοησίας ανεύθυνων ανθρώπων τού αμέσου καί εμμέσου περιβάλλοντος, όπου αντί νά προσφέρουν κουράγιο, θάρρος, δημιουργούν επιπρόσθετο βαθύ σκότος καί αβεβαιότηταν. Σημειώνω εδώ, ότι κατά τήν εκπαίδευσίν μου εις St.Gallen Ελβετίας, εις τήν αίθουσαν τοκετών, παρ΄όλην τήν παρουσίαν 4-6 επιτόκων, επικρατούσε απόλυτος ησυχία εν αντιθέσει εν Ελλάδι, μία επίτοκος αρκεί νά αναστατώση όλόκληρον τήν κλινικήν. Δι΄αυτόν τόν λόγον εις τάς περισσοτέρας χώρας τής κεντρικής Ευρώπης τά μαθήματα ψυχοπροφυλακτικής είναι σχεδόν υποχρεωτικά καί μάλιστα παρουσία συζύγου! Γενικώτερον εις τήν Μαιευτικήν, πρός αντιμετώπισιν τού πόνου (ωδίνας) τοκετού τίθενται εις χείρας τού ιατρού μέθοδοι αναλγησίας κατά τήν εξέλιξιν φυσιολογικού τοκετού καί αναισθησίας διά καισαρικήν τομήν, αι οποίαι έχουν αυστηράς ενδείξεις καί αντενδείξεις, ενδείξεις, όπου εν Ελλάδι καταπατώνται, είτε λόγω άγνοίας, είτε εντυπώσεων. Εις τήν Μαιευτικήν σήμερον προσφέρονται δύο οδοί αναλγησίας καί αναισθησίας, όπου εκάστη οδός έχει τήν ιδικήν της σήμανσιν καί προορισμόν. Θά ήθελα εδώ νά σημειώσω, ότι εις Ελβετίαν (Zuerich, Luzern, St.Gallen, Schaffhausen), εις τήν εκπαίδευσιν τού Μαιευτήρος υπάγονται καί αι κατωτέρω μέθοδοι αναλγησίας, τάς οποίας πρέπει νά κατέχη καί θεωρητικώς καί πρακτικώς. Ουδέποτε εκλήθη αναισθησιολόγος κατά τόν τοκετόν, μετά εξαιρέσεως εις τήν καισαρικήν τομήν.

Α. Αναισθησία Ζώνης(Regional)

1. *Επισκληρίδιος αναισθησία (PDA):*Χορήγησις φαρμάκων διά βελόνης (Trokar Ikle) εις τόν επισκληρίδιον χώρον μετά σκοπού τήν άμβλυνσην τών πόνων εις τήν περίοδον διαστολής καί εξωθήσεως. Ιστορικώς, η πρώτη επισκληρίδιος αναισθησία περιεγράφη τό 1938 υπό τών Garaffagnino καί Seyler καί τό 1944 ευρέως εφηρμόσθη υπό τού Anselmino εις Γερμανίαν.

Ένδείξεις είναι: η ισχιακή προβολή, πολυδύναμος κύησις (δίδυμος κλπ.), πρόωρος τοκετός, δυστοκία τραχηλική (εάν μετά τήν ρήξιν του θυλακίου καί διά της κολπικής εξετάσεως δεν διαπιστωθή ανωμαλία εμβρυϊκής θέσεως ή δυσαναλογία λεκάνης-εμβρύου καί εάν μετά παρέλευσιν 100 ωδίνων δέν υπάρξει πρόοδος τοκετού, τότε ενδείκνυται καισαρική τομή κατά O.Stamm), πνευμονο-καρδιαγγειακές παθήσεις τής επιτόκου, (εάν υπάρχουν, προτιμητέα η καισαρική τομή) καί τελικώς επί προεκλαμψίας, όπου αποτελεί καί μέθοδον επιλογής, διότι πίπτει καί η αρτηριακή πίεσις, λόγω συγκεντρώσεως αίματος εις τήν ελάσσονα πύελον.

Αντενδείξεις είναι: προηγηθείσα καισαρική τομή (κίνδυνος ρήξεως μήτρας μή διαπιστωθείσης), επί πιθανής αποκολλήσεως πλακούντος ή κολπικής αιμορροίας, νευρολογικαί παθήσεις επιτόκου εις αναμνηστικόν, δερμα-

τοπάθειαι λόγω μολύνσεως ενδομυελικού χώρου και επί διαταραχών πήξεως ή λέψεως αντιπηκτικών.

2. *Ραχιαία αναισθησία (SA):* Η διαφορά από την PDA είναι, ότι η αναισθησία αύτη γίνεται δι΄εισχωρήσεως τού Trokar εις τό εγκεφαλονωτιαίον υγρόν.

3. Συνδυασ*μός των προηγουμένων δύο(CSE):* Εις τη περίπτωσινταύτην έχομεν την λεγομένην περιπατητικήν αναισθησίαν(Wolking Epidural), όπου η κινητικότης δέν εκπίπτει. Ενδείξεις εφαρμογής είναι όταν έχωμεν φυσιολογικόν καρδιοτοκογράφημα, σταθερόν κυκλοφοριακόν σύστημα, κανέναν περιορισμόν της κινητικότητος, καμίαν εξεσημασμένην κιναισθητικήν διασταραχήν και προυπόθεσις δι΄όλα τ΄ανωτέρω είναι η νοσοκομειακή παραμονή της επιτόκου. Διά της Wolking Epidural όμως δέν κατωρθώθη μείωσις τού ποσοστού τών καισαρικών, όμως θεωρείται ο καλύτερος συνδυασμός αναλγησίας κατά τόν τοκετόν.

Επιπλοκαί τών PDA, SA, CSE είναι συνήθως η πτώσις πιέσεως (άμεση αντιμετώπισις δι΄ορών καί συμπαθομιμιτικών), ενδαγγειακή χορήγησις εξ απροσεξίας μετά κινδύνου ζωής, υπερδοσολογία φαρμάκων μετά αποτελέσματος παράλυσις, σύνδρομον απωλείας εγκεφαλονωτιαίου υγρού περίπου εις 80% τών περιπτώσεων (κεφαλαλγία μετά 24ωρον, διαταραχαί ακοής, οράσως, σπασμοί, αιματώματα καί δή ενδοκρανιακά). Βαρείαι νευρολογικαί επιπλοκαί είναι σπάνιαι, αιματώματα ή διαπυήσεις πρέπει ν΄αντιμετωπίζονται εγκαίρως, άλλως μετά 24ωρον η κατάστασις δέν είναι πλέον αναστρέψιμος. Σπανίως ανάπτυξις μηνιγγίτιδος 0,02% (δυστυχώς τοιαύτην εμπειρίαν έζησον αυτοπροσώπως εις KSP/St.Gallen), όταν δέν τηρούνται οι κανόνες ασηψίας- αντισηψίας (πάντα προφυλακτικώς αντιβιοτική κάλυψις).

Η επίδρασις εφαρμογής τής ανωτέρω ζώνης αναλγησίας επιρρεάζει τά μέγιστα την ροήν τού τοκετού, οδηγόντας εις ηυξημένον ποσοστόν καισαρικών, επιμήκυνσιν τού χρόνου διαστολής καί εξωθήσεως (κατ΄ανάγκην χορήγησις ωδινοποιητικών) καί ηυξημένον ποσοστόν μαιευτικών επεμβάσεων (συκιουλκίες, μετασχηματισμοί κλπ.).

**Αντενδείκνυται* εις περιπτώσεις, όπου η διαστολή τραχήλου είναι μικροτέρα τών 5 εκ., άλλως προκαλείται παράτασις τού τοκετού, καθώς καί επί προηγηθείσης καισαρικής τομής, λόγω κινδύνου σιωπηρούς ρήξεως μήτρας με τά επακόλουθά της.

* *Απόλυτες αντενδείξεις* τής ως άνω αναλγησίας είναι: άρνησις τής επιτόκου,έκδηλαι διαταραχαί πήξεως, επίτοκες λαμβάνουσες ηπαρινοειδή, αλλεργία εις τό αναισθητικόν φάρμακον, δερματίτις περιοχής, ολιγαιμία π.χ. επί προώρου αποκολλήσεως πλακούντος, νευρολογικαί παθήσεις, σήψις.

Β. Τοπική αναισθησία αιδειικού νεύρου (PA)

Σκοπός τής μεθόδου ταύτης είναι ο φαρμακευτικός αποκλεισμός τού αιδειικού νεύρου, μετά αποτελέσματος νά επιτυγχάνεται αναλγησία εις τό κάτω τριτημόριον τού κόλπου. Ο κάτω κλάδος τού αιδειικού νεύρου νευρώνει τόν εγκάρσιον μύν τού περιναίου (profundus & superficialis), τόν σφιγκτήρα τής ουρήθρας, κλειτορίδα κλπ. Γενικώς νευρώνει πυελικόν έδαφος καί εξωτερικά γεννητικά όργανα.

Ενδείξεις εδώ είναι συρραφή επισιοτομής, χειρουργικαί κολπικαί επεμβάσεις, όπως συκιουλκία καί εμβρυουλκία, ισχιακή προβολή, δίδυμος τοκετός. Προσοχή νά μήν συμπεριληφθή εις τήν αναισθησίαν ο ανελκτήρ τού πρωκτού.

Η *τεχνική εφαρμογής* τής PA γίνεται κατά δύο τρόπους, δηλ. διακολπικώς ή διαδερματικώς.

Αντενδείξεις τής PA γενικώς αφορούν τό αναισθητικόν καί είναι η αλλεργική αντίδρασις εις τό αναισθητικόν.

Γ. Τοπική Αναλγησία περιναίου(LA)

Έτσι καθίσταται ανώδυνος η περιναιοτομία καί συρραφή ταύτης.

Επίδρασις τής LA επί τού νεογεννήτου:

* Τά τοπικά αναισθητικά συνδέονται εις τό αίμα μετά τής οξείνης α1-γλυκοπρωτείνης (94%), όπως π.χ Bupivacain & Ropivacain. Τό υπόλοιπον αυτών, μή συνδεδεμένον αναισθητικόν κυκλοφορεί διαπλακουντιακώς, εις μικράν ποσότητα, η οποία δέν επηρεάζει τό έμβρυον. Εις περίπτωσιν όμως οξεώσεως τού εμβρύου δυνατόν η κατάστασις ν΄αλλάξη, διότι μετά τής μετατοπίσεως τού Ph αυξάνεται η ελευθέρως διακινούμενη ποσότης τού αναισθητικού.

* Τά οπιοειδή χορηγούμενα εις υψηλάς δόσεις δυνατόν νά επιφέρουν επιπλοκάς εις τό έμβρυον.

* Ο συνδυασμός τών δύο ανωτέρω έχει έμμεσον δράσιν επί τού εμβρύου. Εις περίπτωσιν υποτάσεως, τό έμβρυον δυνατόν νά υποστή βλάβην λόγω μειώσεως

τής διαπλακουντιακής αιματώσεως καί τούτο εμφαίνεται εις τό ΕΚΓ.

Πλεονεκτήματα ενός εντελώς φυσιολογικού τοκετού

Υποχρέωσις καί καθήκον τού μαιευτήρος είναι η επιδίωξις φυσιολογικού τοκετού μετά όσον τό δυνατόν ολιγωτέρας επεμβάσεις καί χειρισμούς του κατά τήν εξέλιξίν τού τοκετού καί όπως εδιδάχθην «Hände weg von Uterus= μακρυά τά χέρια από τή μήτρα»! Η χειρουργική περάτωσις ενός τοκετού οδηγεί εις επιμολύνσεις μητρός καί νεογεννήτου, αλλεργικάς καταστάσεις καί γενικώς επιρρεάζει τήν υγείαν καί τών δύο. Μάλιστα σήμερον εις χώρας τής κεντρικής Ευρώπης έγινε τής μόδας ο «οίκοι τοκετός», γεγονός πού αποτελεί διά τάς επιτόκους ευχάριστον καί αλησμόνητον εμπειρίαν! Εις τήν Ολλανδίαν τό ποσοστόν τού οίκοι τοκετού ανέρχεται πέραν τού 30%, Γερμανίαν, Αυστρίαν, Ελβετίαν 4%.

Μάλιστα υπάρχουν πρακτικαί, νά επαφίεται ο τοκετός εις εντελώς φυσιολογικήν εξέλιξιν καί μάλιστα άνευ τοπικής αναισθησίας!

Καί κλείνω μετά τής βίβλικής γραφής, ότι «ο καρπός τής κοιλίας είναι δώρον».

Ειδικό Αρθρο
Special Article

Η θανατηφόρος Μάστιγα των Ναρκωτικών
The Fatal Plaque of Drugs

ABSTRACT

The Fatal Plaque of Drugs

Archimandrite Cyril Kostopoulos PhD
Preacher of Mitropolis of Patras, Patras, Achaia, Greece

In our days the worst curse threatening deadly the human race is drugs (narcotics). Millions of people – especially young ones – have been enslaved to a narcotic substance and day by day, living under a delusion, they lead themselves to death. Drugs wear the mask of pharmacy, medicine and even more of paradise life. A few years ago some European governments legislated for the free use of soft drugs with the thought that there is a difference between soft and hard drugs. This opinion, however, has been rejected internationally. In 1972 at the United Nations organization a scientific thought had been put forward that such discrimination between soft and hard drugs is not possible.

Everyone who intends to use soft drugs is addicted to them little by little and he results to take hard drugs, as exactly occurred in Holland, where an increase in the use of hard drugs appeared. For this reason it is very reckless to recommend the soft drugs in order to avoid the hard ones.

The great question for scientists, experts and non-experts, is: Why do they they – especially young people – turn to drugs as long as they know a priori that they lead themselves, with mathematic accuracy, to death?

The Orthodox Church has the authentic answer for this crucial question.

Our young people have been let down by the world of injustice, hate, deception and of immoralism. A world that strangles the space around them and they gasp for breath. Turning to drugs they seek for their lost paradise. Most of them, who are caught up in the vortex of drugs, are people without family and social affection. They have a fragmented personality, without personal or family coherence. Are those who live without trust in God, without ideals, without daily occupation and hence they feel boredom and tedium. The insecurity, the occupational problems, the lack of affection from the elders, but especially the collapse of the allegedly "values" (virtues) drive the youth to this catastrophic outlet, where they meet death.

However, our own generation bears the whole responsibility for this unacceptable situation. The drug problem is not abstracted from the more general problem of our disordered days. We are leading a one-way life, captured into the trap of entrant and importee morality, «causing - as Sartre would say – nausea and only nausea».

The Church offers the life. She moreover experiences her infinite mystery outside of the boundaries of the finite logic. She offers the life that completes the human being and prepares him for tomorrow, for the eternal, for the real meaning of being in existence. **[Ach Iatr 2010;29:152-154]**.

Correspondence: Archimandrite Cyril Kostopoulos, 14-16 Asimaki Fotila Street, Patras, Greece

Tel: +302610333797, Fax: +30 2610 459058

Αρχιμανδρίτης
Κύριλλος Κωστόπουλος
Archimandrite Kirillos Kostopoulos
Ιεροκήρυκας Ι. Μ. Πατρών
Διδάκτωρ Κανονικού Δικαίου,
Θεολογικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθήνας

Μερικά από τα πράγματα που έχουν δοθεί για το καλό του ανθρώπου, αν χρησιμοποιηθούν με λογική και μέτρο, μπορούν να καλύψουν ζωτικές ανάγκες του. Αν, όμως, τα ίδια αυτά τα καταχρασθεί, τότε αποβαίνουν καταστρεπτικά και ενίοτε εγκληματικά.

Έτσι τα φαρμακευτικά σκευάσματα η μορφίνη, η κοκαΐνη, το όπιο, η ηρωίνη χρησιμοποιούνται άριστα ως φάρμακα στην Ιατρική. Όταν, όμως, τα ίδια αυτά φάρμακα χρησιμοποιηθούν αλόγιστα, για μια ύπουλη τέρψη ή για καταπολέμηση της αγχώδους ταραχής ή της καταθλίψεως, τότε προκαλούν τρομερή καταστροφή στον ανθρώπινο οργανισμό και μπορεί να επιφέρουν ακόμη και αυτόν τον θάνατο.

Είναι πλέον παραδεκτό από όλους ότι η χειρότερη μάστιγα, η οποία απειλεί θανάσιμα την ανθρωπότητα, είναι οι ναρκωτικές ουσίες. Εκατομμύρια ανθρώπων – κυρίως νέοι στην ηλικία – έχουν υποδουλωθεί σ' αυτές και ημέρα με την ημέρα, ζώντας σε μία «ψευδαίσθηση», οδηγούνται με βεβαιότητα στον θάνατο.

Το νεοεμφανισθέν ναρκωτικό extasis, το οποίο διατίθεται με αφθονία σε disco, «θερίζει» κυριολεκτικά τους νέους μας. Τα ναρκωτικά είναι ύπουλος εχθρός του ανθρώπου. Είναι εχθρός, ο οποίος στην αρχή δελεάζει. Φοράει τη μάσκα της Φαρμακευτικής, της Ιατρικής ή ακόμη και της παραδεισιακής ζωής και παρασύρει κυρίως τη νεολαία μας.

Η διαχρονική εκτίμηση των επιστημόνων του Ερευνητικού Πανεπιστημιακού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγιεινής (Ε.Π.Ι.Ψ.Υ.) και του Εθνικού Κέντρου Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (Ε.Κ.ΤΕ.Π.Ν) είναι ότι η χρήση νομίμων και παρανόμων ουσιών γίνεται κυρίως από τη νεολαία και ειδικότερα από τους εφήβους των 14-18 ετών, οι οποίοι, και αν αργότερα πεισθούν να ενταχθούν σε προγράμματα απεξαρτήσεως, διατηρούν στην ύπαρξή τους τα ίχνη της ψυχοσωματικής διαστροφής και καταστροφής μέχρι θανάτου.

Προ ετών νομοθετήθηκε η ελεύθερη χρήση των «μαλακών» ναρκωτικών με το σκεπτικό ότι υπάρχουν «μαλακά» και «σκληρά» ναρκωτικά. Αυτό, όμως, απορρίπτεται διεθνώς. Στον Ο.Η.Ε. το 1972 διατυπώθηκε η επιστημονική άποψη ότι ένας τέτοιος διαχωρισμός δεν είναι εφικτός. Και τούτο γιατί εκείνος, ο οποίος θα χρησιμοποιήσει τα λεγόμενα «μαλακά» ναρκωτικά, σιγά-σιγά εθίζεται και καταλήγει στα «σκληρά», όπως ακριβώς συνέβη στην Ολλανδία, όπου αμέσως παρουσιάσθηκε έξαρση στη χρήση των «σκληρών» ναρκωτικών. Για τον λόγο αυτό είναι παρακινδυνευμένο να υποδεικνύουμε τάχα τα «μαλακά» ναρκωτικά, για να αποφύγουμε τα «σκληρά».

Στο ερώτημα γιατί κυρίως οι νέοι και οι νέες μας καταφεύγουν στις θανατηφόρες ουσίες, αφού γνωρίζουν a priori ότι οδηγούνται με μαθηματική ακρίβεια στον θάνατο, δόθηκαν πολλές απαντήσεις από ειδικούς επιστήμονες και ειδικές επιστημονικές επιτροπές.

Ωστόσο, η αυθεντική και περισσότερο πειστική απάντηση δίνεται από την Ορθόδοξη Εκκλησία μας. Οι νέοι και οι νέες μας απογοητεύθηκαν από τον κόσμο της αδικίας, του μίσους, του ψεύδους, της απάτης και του αμοραλισμού που τους στενεύει τον χώρο γύρω τους και ασφυκτιούν.

Correspondence:
Archimandrite Kirillos Kostopoulos
14-16 Asimaki Fotila Street
Patras, Greece
Tel: +30 2610 333797, Fax: +30 2610 459058

Οι περισσότεροι από τους χρήστες είναι άνθρωποι χωρίς οικογένεια και κοινωνική στοργή. Είναι αυτοί πού έχουν διεσπασμένη προσωπικότητα, χωρίς προσωπική ή οικογενειακή εσωτερική συνοχή. Είναι εκείνοι που ζουν χωρίς εμπιστοσύνη στον Πλάστη και Θεό τους. Ο καθηγητής Μαντζαρίδης γράφει: «Η φθορά και ο θάνατος ως στοιχεία της παρούσης ζωής, δεν συνιστούν επιτίμια της οργής του Θεού, αλλ' αποτελούν συνέπειες της από του Θεού μακρύνσεως του ανθρώπου» (Παλαμικά, Θεσ/νίκη 1973, σελ. 49). Είναι οι νέοι και οι νέες, οι οποίοι δεν τροφοδοτούνται με ιδανικά και ως εκ τούτου γεύονται τον πνιγμό της πλήξεως και της ανίας. Ακόμη, η ανασφάλεια, τα επαγγελματικά προβλήματα, η αστοργία των μεγαλυτέρων, κυρίως, όμως, η κατάρρευση των δήθεν «αξιών» και τα σκοτεινά συμφέροντα οδηγούν τους νέους και τις νέες μας προς αυτή την καταστρεπτική διέξοδο που είναι θανατηφόρο αδιέξοδο (Βλ. Κ. Κωστόπουλου, Είσοδος στην οντολογική αλήθεια, Πάτρα 2002, σελ. 176).

Γενικότερα το πρόβλημα των ναρκωτικών δεν είναι αποκομμένο από το ευρύτερο πρόβλημα της ταραγμένης εποχής μας. Η καταφυγή στα ναρκωτικά είναι – κατά την πεπλανημένη αίσθηση, κυρίως των νέων μας – η ανεύρεση του χαμένου παραδείσου, του νοήματος της ζωής.

Είναι, όμως, φρούδη προσδοκία. Είναι ένα μάταιο όνειρο που τελικά δεν πραγματώνεται. Τα ναρκωτικά δεν έχουν τη δύναμη να πληρώσουν το υπαρξιακό και ηθικό κενό, γιατί δεν είναι η αλήθεια. Ο Μ. Βασίλειος τονίζει: «Δέδοται ημίν το του νου κριτήριον εις την της αληθείας σύνεσιν. Έστι δε η αυτοαλήθεια ο Θεός ημών» (επ. 233, PG 32, 865C).

Η Ορθόδοξος Εκκλησία κατέχει την αλήθεια και μέσω της ψυχοθεραπευτικής διαδικασίας της Ορθοδόξου ποιμαντικής της έχει τη δυνατότητα να ιατρεύσει τον πάσχοντα, πληρώνοντας το κενό του με την άκτιστη χάρη του Τριαδικού Θεού.

Η ζωή του σημερινού ανθρώπου έγινε μονοσήμαντη, μέσα στον κλοιό του νεόφερτου και ξενόφερτου ήθους, προκαλώντας –θα έλεγε ο Sartre– ναυτία και μόνο ναυτία.

Η διδασκαλία του Ενανθρωπήσαντος Λόγου του Θεού Πατρός είναι εκείνη που προσφέρει ζωή, θανατώνοντας το θάνατο. Η βίωση της διδασκαλίας του Θεανθρώπου εντός του μυστικού Του Σώματος, της Εκκλησίας, κάνει τον άνθρωπο να βιώσει, έξω από τα όρια της πεπερασμένης λογικής, το άπειρο μυστήριο του Θεού και της ζωής. Της ζωής, πού ολοκληρώνει την ανθρώπινη ύπαρξη και την προετοιμάζει για το αύριο, για το αιώνιο, για το αληθινό νόημα του «υπάρχειν».

Ευρετήριο 29ου τόμου
Glossary-Volume 29, 2010

Αγγειοτενσίνη ... 132
Αθηροσκλήρυνση ... 32
Αιμοπετάλια ... 40
Αλλόσταση ... 32
Αναβολικά ... 64
Αναδιαμόρφωση κόλπων ... 48
Αναισθησία ... 118, 148
Αξιωματικός ... 25

Βάρος σωματικό ... 19, 105
Birthweigt ... 99

Δείκτης μάζας σώματος ... 105
Διάκονος ... 71
Διατροφή ... 105
Δυσλειτουργία ενδοθηλίου ... 38

Εθισμός ... 64
Εκτοπη κύηση ... 50
Εμφραγμα μυοκαρδίου ... 60
Ενδαρτηρεκτομή ... 96
Εξάρτηση ... 64
Εξωσαλπιγγική κύηση ... 50
Εφεδρικά στελέχη ... 25

Ηλιόπουλος Κωνσταντίνος ... 78

Θεοδωρόπουλος Παναγιώτης ... 74

Ιατρός ... 71
Ισχαιμική προπόνηση ... 46

Καισαρική τομή ... 50, 56
Κάπνισμα ... 24, 118
Καρδιακή αναδιαμόρφωση ... 47
Κατάθλιψη ... 32
Κεχροειδής Φυματίωση ... 147
Κίρρωση ... 112

Λεμφοκύτταρα ... 110
Λιπώδης (Μη Αλκοολική) Νόσος του Ήπατος ... 106
Λοίμωξη ... 27, 110

Μητρόπουλος Ανδρέας ... 74
Μόνιμα στελέχη ... 25
Maternal age ... 99

Ναρκωτικά ... 152
Νοσηλευτές ... 60

Ομοιόσταση ... 32

Παγκρεατίτιδα ... 141
Παχυσαρκία ... 19, 105
Περιτονίτιδα ... 118
Parity ... 99

Ρευματικός πυρετός ... 55

Σαρτάνες ... 132
Στεφανιαία μονάδα ... 60
Στρατός ... 24
Στρατιώτες ... 25
Στρες ... 32

Τιαξινόμηση Weber ... 139
Τιμητική διάκριση ... 74
Τραχηλική κύηση ... 50
Τσιγάρα ... 118
Twin ... 99

Υπέρταση ... 132
Υποδοχέας ... 123

Φυματίωση ... 147

Χειρουργικοί ασθενείς ... 19

Ψυχοφαρμακολογία ... 122
Ψυχολογικό στρες ... 32

Ευρετήριο Συγγραφέων
Authors-Volume 29, 2010

Αγγελής Γεώργιος ... 131
Αλιβιζάτος Βασίλειος ... 19
Αλεξόπουλος Παναγιώτης ... 20
Αλεξόπουλος Ευάγγελος ... 104
Αναγνωστόπουλος Χρήστος ... 56, 148
Ανδρούτσου Μαρία–Ελένη ... 131

Βλαχάκος Δημήτριος ... 131

Γαβαλά Βασιλική ... 20
Γελαστοπούλου Ελένη ... 104
Γραμμένου Κων/να ... 118

Διαμαντόπουλος Αθανάσιος ... 64

Ζυγομαλάς Απόλλων ... 20

Θανασάς Ιωάννης ... 50, 140

Κάκκος Σταύρος ... 96
Καλαβριζιώτη Δήμητρα ... 131
Καλαγασίδου Σοφία ... 50
Καλινδέρης Μιχαήλ ... 50
Καλλιανέζος Παναγιώτης ... 104
Καρόγιαννης Κωνσταντίνος ... 33
Κεσκερίδης Παύλος ... 50
Κηλαιδόνης Κωνσταντίνος ... 131
Κουβαλακίδου Αφροδίτη ... 118
Κούνης Νίκος ... 16
Κουτσογεωργόπουλος Κωνσταντίνος ... 50
Κυριακίδης Δημήτριος ... 140
Κωστόπουλος Κύριλος Αρχιμανδρίτης ... 71, 152

Λιανού Χριστίνα ... 60

Μαρίνου Ασπασία ... 60
Ματσούκας Ιωάννης ... 131
Ματσούκας Μίνος–Τιμόθεος ... 131
Μερεκούλιας Γεώργιος ... 104
Μπακάλης Νικόλαος ... 60
Μπουρσιάνης Θεμιστοκλής ... 50

Νούλας Νικόλαος ... 117

Οnyiriuka N. Alphonsus ... 99

Πάνος Γεώργιος ... 111
Παπαδοπούλου Αριάδνη ... 140
Πικραμένος Ιωάννης ... 78, 159
Πλώτας Παναγιώτης ... 131
Πολυζωγοπούλου Ευτυχία ... 111

Ραζής Νικόλαος ... 45
Ρεσβάνη Αμαλία ... 131

Σαπουντζή–Κρέπια Δέσποινα ... 104
Σούφρας Γεώργιος ... 172
Σταυροπούλου Βασιλική ... 50

Ταγαρά Μαρία ... 118
Τζιομάκη Μαρία ... 140
Τσολάκης Ιωάννης ... 96

Φλωρδέλλης Χριστόδουλος ... 122

Χαλάς Ιωάννης ... 118
Χρά Παρασκευή ... 111
Χρυσανθακόπουλος Νικόλαος ... 25

Ευχαριστήριο 29 Τόμου
Thanks to Reviewers–Volume 29, 2010

Οι κάτωθι ιατροί πρόθυμα και χωρίς να υπολογίσουν χρόνο και κόπο έκριναν εργασίες που στάλθηκαν για δημοσίευση στο περιοδικό το 2010. Η Συντακτική Επιτροπή της ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ τους ευχαριστεί θερμά.

Αντωνίου Κατερίνα, Ιωάννινα
Αντωνάκης Γεώργιος, Πάτρα
Γώγος Χαράλαμπος, Πάτρα
Δάικος Γεώργιος, Αθήνα
Κούνης Νικόλαος, Πάτρα
Μητρόπουλος Ανδρέας, Πάτρα
Μυλωνά Ελένη, Αθήνα
Νικολακοπούλου Νικολέττα, Πάτρα
Πλώτας Παναγιώτης, Πάτρα
Τηνιακού Ντίνα, Αθήνα
Χρυσανθόπουλος Κωνσταντίνος, Πάτρα

9ο ΠΑΜΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΙΑΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

22-24 Οκτωβρίου 2010 – Συνεδριακό και Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστήμιου Πατρών

ΑΝΑΓΓΕΛΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΒΡΑΒΕΙΩΝ - ΠΡΟΚΗΡΥΞΗ

Η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος - Πελοποννήσου και η Οργανωτική Επιτροπή στο πλαίσιο του 9ου Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου προκηρύσσουν τα κάτωθι βραβεία:

Α) «Βραβείο Παθολογίας»
Β) «Βραβείο Χειρουργικής»
Γ) «Βραβείο Ιστορίας της Ιατρικής»
Δ) «Βραβείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας»

Κάθε βραβείο θα αποτελείται από Δίπλωμα και χρηματικό έπαθλο πεντακοσίων (500) ΕΥΡΩ. Οι εργασίες που θα βραβευθούν θα δημοσιευθούν στο περιοδικό «Αχαϊκή Ιατρική».

ΟΡΟΙ ΔΙΑΓΩΝΙΣΜΟΥ

Οι συγγραφείς πρέπει να είναι ιατροί που εργάζονται στην περιοχή της ΙΕΔΕΠ ή φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών. Η προθεσμία υποβολής των εργασιών στα γραφεία της ΙΕΔΕΠ (Βότση 42, Πάτρα) λήγει την 31η Ιουλίου του έτους 2010. Τα κείμενα θα υποβληθούν δακτυλογραφημένα σε πέντε αντίτυπα, εκ των οποίων μόνο το ένα θα φέρει τη διεύθυνση και τα ονόματα των συγγραφέων. Σχέδια, πίνακες και φωτογραφίες θα είναι έτοιμα για τυπογραφική αναπαραγωγή.

Οι υπό κρίση εργασίες θα πρέπει να έχουν εκτελεσθεί αποκλειστικά στο χώρο της ΙΕΔΕΠ και θα έχουν ως αντικείμενο:

Α) Για το θέμα της Παθολογίας ή της Χειρουργικής, πειραματική ή κλινική μελέτη σε οποιαδήποτε ειδικότητα του Παθολογικού ή του Χειρουργικού Τομέα, όπως αυτόν τον εννοεί ο νόμος περί ΕΣΥ

Β) Το θέμα της Ιστορίας της Ιατρικής θα αφορά στη μελέτη «Η ιστορία των Αντιφυματικών Ιδρυμάτων και Ιατρείων στην Πελοπόννησο».

Γ) Το βραβείο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας θα απονέμεται σε γιατρό ή γιατρούς που εργάζονται σε Κέντρα Υγείας ή Αγροτικά Ιατρεία της περιοχής της ΙΕΔΕΠ και αναφέρεται σε Κλινική Πειραματική ή Επιδημιολογική μελέτη ή στην Προληπτική ή Κοινωνική Ιατρική.

Οι αποφάσεις του Δ.Σ. της ΙΕΔΕΠ είναι τελεσίδικες. Στην κρίση θα βαρύνουν η πρωτοτυπία, η σαφήνεια, η καλή διατύπωση και τα καλώς εδραιωμένα συμπεράσματα. Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθύνεσθε στον Αντιπρόεδρο της ΙΕΔΕΠ, Παναγιώτη Θεοδωρόπουλο τηλ. 6977324224 ή στον Πρόεδρο της ΙΕΔΕΠ Καθηγητή Χαράλαμπο Γώγο τηλ. 6944 799784.

Για το Δ.Σ. ΙΕΔΕΠ, Ο Πρόεδρος
Καθηγητής ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΓΩΓΟΣ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ. Η εγγραφή στο Συνέδριο:

	Μέχρι 31/7/10	Μετά την 31/7/10
Ειδικευμένοι	80 ευρώ	100 ευρώ
Ειδικευόμενοι	50 ευρώ	70 ευρώ
Νοσηλευτές	20 ευρώ	30 ευρώ
Τεχνολόγοι Υγείας		
Φοιτητές	Δωρεάν	Δωρεάν

Το δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνει:

- Παραλαβή του χαρτοφύλακα με το πρόγραμμα, τον τόμο των περιλήψεων και τα λοιπά έντυπα του Συνεδρίου.
- Παρακολούθηση του επιστημονικού προγράμματος.
- Συμμετοχή στη Δεξίωση της επίσημης τελετής έναρξης.
- Συμμετοχή στο Επίσημο Δείπνο.
- Πιστοποιητικό παρακολούθησης του Συνεδρίου.

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ μέχρι τις 31/7/2010

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

ΚΕΓΜ Τουριστικές & Συνεδριακές Επιχειρήσεις ΑΕ Congress World, Μιχαλακοπούλου 27, 11528 Αθήνα, Τηλ.: 210 7210001, 210 7210051, www.congressworld.gr, e-mail: info @congressworld.gr, reception@congressworld.gr

ΒΡΑΒΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

Σύμφωνα με απόφαση της Καταστατικής Επιτροπής των Παμπελοποννησιακών Ιατρικών Συνεδρίων θα απονέμεται από κάθε Ιατρικό Σύλλογο ένα βραβείο 300 ευρώ. Συνολικά θα απονεμηθούν 9 βραβεία όσα δηλαδή και οι Ιατρικοί Σύλλογοι Πελοποννήσου. Από αυτά, 200 ευρώ θα απονεμηθούν στην καλλίτερη προφορική ανακοίνωση και 100 ευρώ στο καλλίτερο Poster. Η κρίση και επιλογή των προς βράβευση εργασιών που θα προέρχονται από την περιοχή δικαιοδοσίας του κάθε Ιατρικού Συλλόγου θα γίνει από την Καταστατική Επιτροπή μετά τη λήξη του Συνεδρίου. Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθύνεστε στον Αντιπρόεδρο της ΙΕΔΕΠ, Παναγιώτη Θεοδωρόπουλο τηλ. 6977324224 ή στον Πρόεδρο της ΙΕΔΕΠ Καθηγητή Χαράλαμπο Γώγο (6944 799784), ή στους κατά τόπους Ιατρικούς Συλλόγους.

Οι εργασίες που θα βραβευθούν θα δημοσιευθούν στο περιοδικό της ΙΕΔΕΠ «Αχαϊκή Ιατρική».

Πολιτισμός
Civilisation

Ακακία Κορδόση
Μια μικρή αντίσταση στο κύμα της χυδαιότητας που πάει να πνίξει τον κόσμο…

Ανδρονίκη Π. Χρυσάφη
Ιστορικός - Αρχαιολόγος, M.Sc.

Η Ακακία Κορδόση, γέννημα θρέμμα του Μεσολογγίου, είναι μια έντονη και πολυσχιδής προσωπικότητα. Βραβευμένη συγγραφέας στην Ελλάδα και το εξωτερικό αλλά και πολίτης με δυναμική παρουσία τόσο στα ελληνικά γράμματα όσο και στο κοινωνικό γίγνεσθαι της γενέτειράς της, όπου επέλεξε να ζήσει και να δραστηριοποιηθεί. Σπούδασε Γαλλική Φιλολογία στην Ελλάδα και τη Γαλλία, εργάστηκε στην υπηρεσία τύπου της Γαλλικής Πρεσβείας και υπηρέτησε στη Μέση Εκπαίδευση ως καθηγήτρια γαλλικής φιλολογίας στην Παλαμαϊκή Σχολή Μεσολογγίου. Διοργάνωσε τις πρώτες φιλοξενίες ξένων σχολείων στην Ελλάδα, προχώρησε στην αδελφοποίηση Λυκείων του Μεσολογγίου και της Γαλλίας, παρέδιδε μαθήματα γαλλικής λογοτεχνίας στο Κέντρο Λαϊκής Επιμόρφωσης Αιτωλοακαρνανίας, ίδρυσε την Κινηματογραφική Λέσχη Μεσολογγίου, είναι μέλος του Δ.Σ. του Πνευματικού Κέντρου της πόλης, ενώ από το 1999 που ιδρύθηκε στο Μεσολόγγι το Κέντρο Λόγου και Τέχνης «Διέξοδος», από τον αδελφό της Νίκο Κορδόση, ανέλαβε πρωταγωνιστικό ρόλο στις δραστηριότητές του. Ανάμεσα σε αυτές θα πρέπει να αναφέρουμε ότι από το 2007 είναι συντονίστρια της «Λέσχης Ανάγνωσης» της «Διεξόδου», που υλοποιείται σε συνεργασία με το ΕΚΕΒΙ.

Στη λογοτεχνική της πορεία η Ακακία Κορδόση υπηρέτησε όλες σχεδόν τις μορφές του πεζού λόγου: έγραψε μυθιστορήματα, διηγήματα, νουβέλες, θεατρικά έργα, σενάρια, δοκίμια, μελέτες, ιστορικούς οδηγούς, αρθρογραφεί συστηματικά στον ημερήσιο και περιοδικό Τύπο, κάνει εκπομπές στο ραδιόφωνο και την τηλεόραση τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό και μεταφράζει, για γνωστούς εκδοτικούς οίκους, έργα της γαλλικής λογοτεχνίας... Το έργο της έχει αναγνωριστεί στην Ελλάδα και το εξωτερικό, ενώ οι βραβεύσεις και οι έπαινοι που έχει δεχτεί στην καριέρα της αποτελούν αδιάψευστο κριτήριο για την ποιότητά του. Το 1979 βραβεύτηκε απ' την **Ακαδημία Αθηνών** για την μελέτη της «Μιλήστε Μεσολογγίτικα», ενώ το 1991 τιμήθηκε με το **Μεγάλο Βραβείο της Γαλλικής Ακαδημίας (Grand Prix d' Académie) -μια τιμή που για πρώτη φορά δόθηκε σε Έλληνα συγγραφέα**- για τις νουβέλες της με τίτλο «Οι Δεκατρείς Φωνές της Σιωπής», που είχαν κυκλοφορήσει με μεγάλη επιτυχία στη Γαλλία. Επαινέθηκε από κορυφαίους πνευματικούς ανθρώπους όπως η ελληνίστρια **Ζακλίν ντε Ρομιγύ**, και το 2003 αναγορεύτηκε ομόφωνα, για το σύνολο του έργου της και την πνευματική της προσφορά, **Επίτιμη Διδάκτορας του Πανεπιστημίου Αθηνών**.

«απ' το ροζ ως το κόκκινο».
Το νέο βιβλίο της βραβευμένης συγγραφέως κυκλοφορεί από τις εκδόσεις Α.Α. Λιβάνη.

Η «ποιητική» της Ακακίας Κορδόση διακρίνεται από κάποιους στέρεους άξονες που διαπερνούν όλο το λογοτεχνικό της έργο: την ισχυρή, αθέατη, εσωτερική δομή των μυθιστορημάτων της (το «οικοδόμημα»), τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιεί τα «άυλα και μαγικά υλικά» της γραφής της –έναν τρόπο που έχει παρομοιαστεί με τη γρήγορη πινελιά των ιμπρεσιονιστών- την ευαισθησία και τον πλούτο της γλώσσας της, και το προφίλ των αντι-ηρώων για τους οποίους επέλεξε να μιλήσει και να ψυχογραφήσει βαθιά στις σελίδες των βιβλίων της. Στα έργα της δεν υπάρχουν επιτυχημένες, ευτυχείς και δυνατές προσωπικότητες, αλλά παρελαύνουν μοναχικές, σιωπηλές φιγούρες, συγκαταβατικές, με απλά όνειρα και αναγνωρίσιμα ονόματα: Φώτης, Γιάννης, Βάσω, Ηλίας, Μαρία, Ρένα… Καθημερινές φιγούρες, που όμως μπορούν να οδηγηθούν και σε ακραίες πράξεις όπως είναι ο εμπρησμός, τον οποίο κάθονται και παρακολουθούν νηφάλια. Η **Μάρω Βαμβουνάκη** έχει πει: «Η Ακακία γράφει γιατί θέλει να είναι με το μέρος των αδυνάτων, των ασθενών και των οδοιπόρων. Των ασθενών από ευαισθησία και των οδοιπόρων από εξοστρακισμό. Υπάρχουν δεκάδες θαυμάσια ζωγραφισμένα, αδύναμα πλάσματα στα βιβλία της». Και ο **Φρέντυ Φερμανός** συμπλήρωσε: «Πάντα πίστευα ότι έτσι πρέπει να γράφονται οι ανθρώπινες ιστορίες: Όχι με κραυγές. Με ψιθύρους». Η δυναμική της γραφής της προχωρά πέρα από την εξωτερική περιγραφή ανθρώπων και καταστάσεων, θέτει το ερώτημα τι είναι αυτό που καθορίζει την πορεία μας στη ζωή και επαναπροσδιορίζει τη σχέση καλού και κακού. Το ύφος της είναι άρτιο, χωρίς συναισθηματικές εξάρσεις, οι διάλογοι ζωντανοί και άμεσοι και οι χαρακτήρες της διαγράφονται στέρεοι και πειστικοί.

Πρόσφατα κυκλοφόρησε από τις εκδόσεις Α.Α. Λιβάνη το νέο της μυθιστόρημα, με τίτλο «**απ' το ροζ ως το κόκκινο**». Πρόκειται στ' αλήθεια για το *μυθιστόρημα των χρωμάτων*. Με αφορμή μια ερωτική ιστορία και ένα αισθηματικό αδιέξοδο η Ακακία Κορδόση κάνει ένα από τα αγαπημένα της ψυχογραφικά μακροβούτια και διερωτάται γύρω από την ανθρώπινη δύναμη, τη διαμόρφωσή της και τα όρια της. Και όλα αυτά μέσα από μια ποιητική γραφή που περιστρέφεται, όπως δηλώνει και ο τίτλος του βιβλίου, γύρω από τα *χρώματα*. «Α μαύρο, Ε άσπρο, Ι κόκκινο, Υ πράσινο, Ο γαλάζιο: φωνήεντα, θα μιλήσω μια μέρα για την κρυφή γέννησή σας», μας βάζει στο πνεύμα ο Ρεμπώ από την προμετωπίδα του βιβλίου. Η Άννα, η ηρωίδα του βιβλίου, είναι «συναισθητική», έχει δηλαδή το χάρισμα να «ακούει» τα χρώματα, να συνδυάζει γράμματα, λέξεις ή αριθμούς με συγκεκριμένα χρώματα και τις λεπτές αποχρώσεις τους: *Η «πράσινη παιδική παράδεισος» λοιπόν –όπως την έλεγε ένας μεγάλος ποιητής- ήταν ροζ· όχι ρόδινη. Η μάνα της το χρώμα αυτό θα το έλεγε βιε ροζ*. Οι αναμνήσεις της, ο ήχος ενός γέλιου αλλά και οι περίοδοι της ζωής της έχουν τα δικά τους χρώματα. Σαν ένας μικρός Πικασό η Άννα πέρασε από τη ροζ στην γαλάζια περίοδο, από εκεί στην ασημιά περίοδο της εφηβίας για να καταλήξει στην κόκκινη, όπου την περίμενε η τραυματική ενηλικίωση.

Ένα ακόμα χαρακτηριστικό της γραφής της Ακακίας Κορδόση που εκφράζεται πολύ δυναμικά στο μυθιστόρημα αυτό είναι οι εικόνες που δημιουργεί: ισχυρές, στέρεες, προβάλλουν καθαρές και αυθύπαρκτες μέσα και πέρα από το κείμενο. Οι μητέρες που παίζουν με τα παιδιά ή απολαμβάνουν τον καφέ τους στη λιμνοθάλασσα σχηματίζουν έναν πίνακα του Μανέ στα μάτια του αναγνώστη, το σπίτι-προικώο της γιαγιάς στα πάτρια εδάφη διαγράφεται το ίδιο καθαρά με το σαλόνι του διαμερίσματος στην Αθήνα… Τέλος, θα πρέπει να αναφερθούμε στον *χρόνο*, ο οποίος στο μυθιστόρημα αυτό είναι διεπίπεδος και ο χειρισμός του γίνεται αριστοτεχνικά: το α' μέρος του βιβλίου, με την πλάγια γραφή και το τρίτο πρόσωπο αφήγησης κινείται κυρίως στο παρελθόν, το οποίο σιγά σιγά σβήνει και εμφανίζεται το «παρόν», τοποθετημένο στα τέλη της δεκαετίας του '60, όπου και εξελίσσεται το κύριο μέρος του μυθιστορήματος.

Το μυθιστόρημα αυτό αποτελεί μέρος μιας τριλογίας –της τριλογίας της *Αβρούπολης*– μαζί με τα βιβλία «Σαν μουσική τη νύχτα» και «Τα νοερά καλοκαίρια» (κυκλοφορούν από τις εκδόσεις Άγκυρα). Και τα τρία αυτά βιβλία εκτυλίσσονται κατά ένα μεγάλο μέρος σ' αυτή την ιδεατή πόλη της λιμνοθάλασσας, την *Αβρούπολη*, έχουν τον ίδιο αφηγητή και πρωτοπρόσωπη αφήγηση.