

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2015 ΤΟΜΟΣ 104 ΤΕΥΧΟΣ 5-6

# ιατρικὴ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Ρευματοειδής αρθρίτιδα  
Αναστολείς PCSK9  
Ηπαρίνη  
Χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος  
Επιδημιολογία και κόστος των ΑΕΕ  
Αποπληξία στην Ιπποκρατική Συλλογή  
Η ίαση στην Αρχαία Ελληνική Γραμματεία  
Εικόνες στην Κλινική Ιατρική

Rheumatoid arthritis  
PCSK9 Inhibitors  
Heparin  
Chronic pain after surgery  
Epidemiology and cost of stroke  
Apoplexy inside the Hippocratic Collection  
Healing in the Ancient Greek Literature  
Images in Clinical Medicine



*iatriki*

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

SEPTEMBER-DECEMBER 2015 VOLUME 104 No 5-6

# ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



# iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE  
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

### ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα

Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

## ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

## ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επταγές:



**BETA** Ιατρικές Εκδόσεις  
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ

115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: 210-67 15 015

e-mail: betamedarts@otenet.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

## EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

## Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών

60 €

## ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2015

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί- 130 €

Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλίνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Δ. Δημητρουλόπουλος

Α. Ζέτος

Χρ. Καλαντζής

Ι. Καλλιάντος

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Π. Καλοχαϊρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Μ. Καραμάνου

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παππαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλίδης

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

## EDITED BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. (+30) 210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: (+30) 210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

## PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

## EDITING

Subscription and  
Advertising Enquiries:



**BETA** Medical Publications

3, ADRIANIOU STR.

GR-115 25 ATHENS – GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: +30210-67 15 015

e-mail: betamedarts@otenet.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

## EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Vassilakou

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. (+30) 210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription

60 €

## 2015 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

## ADVISORY BOARD

President

I. Karaitianos

Vice President

K. Mavrandonis

Secretary General

A. Galinas

Dep. Secretary General

K. Stamou

Treasurer

P. Athanassiou

Members

D. Dimitroulopoulos

A. Zetos

Chr. Kalantzis

I. Kalliatos

## EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

A. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

A. Adamopoulos

P. Athanassiou

A. Alexopoulou

P. Kalocheritis

A. Karaitianou-Velonaki

I. Karaitianos

M. Karamanou

A. Karafoulidou

A. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

H. Migdalis

N. Papantoniou

Th. Peppas

L. Rallidis

G. Sakorafas

K. Syrigos

P. Tzardis

## Περιεχόμενα

### Ανασκοπήσεις

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα. Θεραπευτικές εξελίξεις και νέοι θεραπευτικοί ορίζοντες.**  
*Π. Αθανασίου* 243
- Αναστολείς PCSK9. Ένα νέο κεφάλαιο στην υπολιπιδαιμική θεραπεία.**  
*Κ.Η. Κοσμάς, Ε. DeJesus, D. Rosario, C. Arjona, Χ. Τσομίδου* 252
- Ηπαρίνη.** *Ε. Φέσκου, Σ.Ε. Μαυρουδέας, Δ. Μαυρουδέας* 257
- Ο χρόνιος πόνος μετά από επεμβάσεις. Ιατρική και ψυχοκοινωνική ανάλυση.** *Κ. Ντζέρος, Α. Μητσάκου, Μ. Σταματάκος* 267
- Επιδημιολογικά δεδομένα και οικονομικό κόστος αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.**  
*Α. Καυγά, Ε. Βλάχου, Α. Καλοκαιρινού-Αναγνωστοπούλου* 277
- Ιστορία της Ιατρικής**
- Αποπληξία στην Ιπποκρατική Συλλογή. Οι απόψεις του Ιπποκράτη περί της «νόσου» της αποπληξίας.**  
*Κ. Λάιος, Στ. Γιάτσιου, Γρ. Τσουκαλάς, Κ. Μακαρίτσης, Γ. Ντάιος, Μ. Σγάντζος* 288
- Η εξελικτική πορεία της ίασης στην Αρχαία Ελληνική Γραμματεία.**  
*Χρ. Τεσσερομάτη, Α. Κώτσιου* 293
- Εικόνες στην Κλινική Ιατρική**
- Επαπειλούμενη ρήξη θωρακικής αορτής, με αρχικά καλή κλινική εικόνα.**  
*Χ. Λούπα, Ι. Δούμας, Γ. Δημητρακοπούλου, Κ. Χριστόπουλος* 305

## Contents

### Reviews

- Rheumatoid arthritis. Therapeutic developments and novel therapeutic insights.**  
*P. Athanassiou* 243
- PCSK9 Inhibitors. A new chapter in lipid-lowering therapy.**  
*C.E. Kosmas, E. DeJesus, D. Rosario, C. Arjona, Ch. Tsomidou* 252
- Heparin.** *E. Feskou, S.E. Mavroudeas, D. Mavroudeas* 257
- Chronic pain after surgery. A surgical and psychosocial analysis.** *K. Ntzeros, A. Mitsaku, M. Stamatakos* 267
- Epidemiological and economical cost approaches of stroke.**  
*A. Kavga, E. Vlachou, A. Kalokerinou-Anagnostopoulou* 277
- History of Medicine**
- Apoplexy inside the Hippocratic Collection. The views of Hippocrates on the "disease" of apoplexy.**  
*K. Laios, St. Giatsiou, Gr. Tsoucalas, K. Makaritsis, G. Ntaios, M. Sgantzos* 288
- The evolutionary course of healing in Ancient Greek Literature.**  
*Chr. Tesseromatis, A. Kotsiou* 293
- Images in Clinical Medicine**
- Impending thoracic aorta rupture in a nearly asymptomatic patient.**  
*Ch. Loupa, J. Doumas, G. Dimitrakopoulou, C. Christopoulos* 305

## Ρευματοειδής αρθρίτιδα Θεραπευτικές εξελίξεις και νέοι θεραπευτικοί ορίζοντες

**Π. Αθανασίου**

*Ρευματολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι συστηματική, φλεγμονώδης, αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει την ποιότητα ζωής και εάν δεν αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά μπορεί να προκαλέσει αναπηρία. Η αντιμετώπιση της ΡΑ βασίζεται σήμερα σε δύο αρχές, την αρχή της πρόωμης έναρξης της θεραπευτικής αγωγής και την αρχή της θεραπείας με σκοπό την ύφεση των συμπτωμάτων και σημείων της νόσου-treat to target. Η αντιμετώπιση σκοπό έχει την ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την πρόληψη της αναπηρίας. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αντιμετώπιση της ΡΑ είναι τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, οι βιολογικοί παράγοντες και τα κορτικοστεροειδή. Τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα είναι η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη, η λεφλουνομίδα, η κυκλοσπορίνη, η υδροξυχλωροκίνη και η αζαθειοπρίνη. Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη ΡΑ είναι οι αντι-TNFα παράγοντες και αυτοί με διαφορετικό τρόπο δράσης. Οι αντι-TNFα παράγοντες είναι η ινφλιξιμάμπη, η ετανερσέπτη, η ανταλιμουμιάμπη, η σερολιτσουμιάμπη, η γκολιμουμιάμπη και η ινφλιξιμάμπη-dygb ή CT-P13, βιομοιειδές της ινφλιξιμάμπης. Οι βιολογικοί παράγοντες με διαφορετικό τρόπο δράσης είναι η ριτουξιμάμπη, το ανακίνα, η αμπασατέπτη, η τοσιλιτσουμιάμπη και η τοφασιτινίμπη. Όλοι οι βιολογικοί παράγοντες έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα. Σήμερα η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ύφεση της νόσου, οπότε και μπορεί να γίνει ελάττωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής με ταυτόχρονη μακροχρόνια παρακολούθηση, καθώς είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υποτροπή. Η επαναχορήγηση των φαρμάκων είναι αποτελεσματική.

**Λέξεις ευρετηρίου** Ρευματοειδής αρθρίτιδα, τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, βιολογικοί παράγοντες, κορτικοστεροειδή.

*Αλληλογραφία:* Π. Αθανασίου, Εθνικής Αντιστάσεως 161, 551 34 Θεσσαλονίκη  
e-mail: pathanassiou@yahoo.gr

## Rheumatoid arthritis Therapeutic developments and novel therapeutic insights

**P. Athanassiou**

*Department of Rheumatology, “St. Paul” General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

**ABSTRACT** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, inflammatory, autoimmune disorder which affects quality of life and if not treated may result in disability. RA treatment is currently based on two principles, the principles of early treatment and treatment to target. The aim is remission of signs and symptoms of the disease, improvement of quality of life and disability prevention. Agents currently used in RA treatment are disease modifying drugs (DMARDs), biological agents and corticosteroids. DMARDs used in RA are methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, cyclosporin, hydroxychloroquine and azathioprine. Biological agents used in RA are anti-TNFα agents and biological agents with a different way of action. Anti-TNFα agents are infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab and infliximab-dygb or CT-P13, an infliximab biosimilar. Biological agents with a different way of action are rituximab, anakinra, abatacept, tocilizumab and tofacitinib. All biological agents have the same efficacy. Currently, drug treatment may result in remission of the disease and drug treatment may be reduced or discontinued with simultaneous follow up, as relapses may occur. Treatment restart is effective.

**Key words** Rheumatoid arthritis, disease modifying drugs, biological agents, corticosteroids.

*Corresponding author:* P. Athanassiou, 161 Ethnikis Antistascos street, GR-551 34 Thessaloniki, Greece  
e-mail: pathanassiou@yahoo.gr

## 1. Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι συστηματική φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει από 0,5% έως 1% του πληθυσμού.<sup>1,2</sup> Η ΡΑ προσβάλλει τις αρθρώσεις, ειδικότερα τον ορογόνο υμένα του αρθρικού θυλάκου. Μπορεί να προσβάλει οποιαδήποτε άρθρωση και όλα τα συστήματα οργάνων. Αντιμετωπίζεται με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα και βιολογικούς παράγοντες. Η θεραπευτική αντιμετώπισή της βασίζεται σήμερα σε δύο αρχές, την αρχή της πρώιμης έναρξης θεραπευτικής αγωγής (early initiation of treatment)<sup>3,4</sup> και την αρχή της αντιμετώπισης με σκοπό την ύφεση των συμπτωμάτων και σημείων της νόσου (treat to target).<sup>5</sup> Ο σκοπός είναι η πρόληψη της καταστροφής των αρθρώσεων και των παραμορφώσεων και τελικά η αποφυγή της αναπηρίας και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η θεραπεία με σκοπό την ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα της νόσου υποστηρίζεται σήμερα διεθνώς.

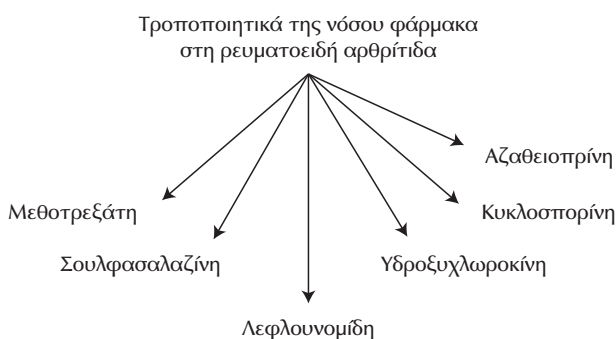
Η κλινική εικόνα των ασθενών με ΡΑ κατά την εισβολή της νόσου έχει μεταβληθεί. Οι ασθενείς εμφανίζονται με φλεγμονή των αρθρώσεων, κόπωση και συστηματικές εκδηλώσεις ως αποτέλεσμα της πρώιμης διάγνωσης, ενώ παλαιότερα η εμφάνιση των ασθενών ήταν με αρθρική καταστροφή και αναπηρία. Σήμερα οι πάσχοντες από ΡΑ εμφανίζουν εξωαρθρικές εκδηλώσεις όπως είναι η οστεοπόρωση και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής και διάμεσης πνευμονικής νόσου. Μέχρι και τη δεκαετία του 1980 σκοπός της θεραπείας των ασθενών με ΡΑ ήταν η ανακούφιση των συμπτωμάτων. Με την εισαγωγή στη θεραπευτική της νόσου των συμβατικών ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, και ειδικότερα της μεθοτρεξάτης κατέστη δυνατή η ελάττωση ή η αναστολή της προόδου της αρθρικής καταστροφής.<sup>6</sup> Πριν από 20 χρόνια η σοβαρή εξέλιξη της νόσου, η παραμόρφωση των αρθρώσεων και η αναπηρία ήταν συνήθης εξέλιξη. Σήμερα έχει βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών και έχει ελαττωθεί η λειτουργική ανικανότητα των ασθενών ως αποτέλεσμα της καλύτερης φαρμακευτικής αγωγής.<sup>7-9</sup> Η έλευση των βιολογικών παραγόντων έχει προκαλέσει επανάσταση στη θεραπεία της ΡΑ ρί-

χνοντας ταυτόχρονα φως στην παθογένεια της νόσου.<sup>10</sup> Ακόμη και η ίαση της αρθρικής βλάβης, ως έναν βαθμό, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να είναι πραγματικότητα.<sup>11</sup> Έχει αποδειχθεί αύξηση της ικανότητας για συμμετοχή στην εργασία των ασθενών με ΡΑ και κατ' επέκταση ελάττωση των ημερών απουσίας από την εργασία.<sup>12</sup> Σήμερα, είναι εφικτή η διακοπή ή η ελάττωση της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες, με τη νόσο να παραμένει σε ύφεση.<sup>13</sup> Νέοι βιολογικοί παράγοντες με καινοτόμο τρόπο δράσης εισέρχονται συνεχώς στη θεραπευτική της νόσου.<sup>14</sup> Η διαρκής αυτή ερευνητική δραστηριότητα έχει βελτιώσει την αντιμετώπιση της νόσου, αλλά έχει συμβάλει σημαντικά και στην κατανόησή της. Στην παρούσα εργασία θα συζητηθούν οι θεραπευτικές εξελίξεις στη ΡΑ και οι νέοι θεραπευτικοί ορίζοντες. Ειδικότερα, θα συζητηθούν οι αντι-TNFα βιολογικοί παράγοντες και νέοι βιολογικοί παράγοντες με εναλλακτικό τρόπο δράσης.

Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ χαρακτηρίζεται από στρατηγική με σκοπό την ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα νόσου, άμεση έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με τη διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπείας με τη χρήση σύνθετων μεθόδων εκτίμησης της ενεργότητας της νόσου. Υπάρχει πρόοδος στη θεραπευτική της ΡΑ. Ωστόσο, δεν έχει επιτευχθεί η πλήρης ίαση. Με την ελάττωση των δόσεων των φαρμάκων ή τη διακοπή τους υπάρχει κίνδυνος υποτροπής της νόσου.<sup>15,16</sup> Παρά ταύτα, η νόσος ανταποκρίνεται και πάλι στη θεραπευτική αγωγή με την επανέναρξη των φαρμάκων.<sup>15,16</sup> Σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στον ορισμό της έξαρσης της ΡΑ, που μπορεί να είναι μόνο μερικές ημέρες αρθρικού άλγους ή πλήρης αποσταθεροποίηση της νόσου.<sup>13,17,18</sup>

## 2. Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Για την αντιμετώπιση της ΡΑ χρησιμοποιούνται τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη και η λεφλουνομίδη. Η κυκλοσπορίνη, η υδροξυχλωροκίνη και η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπευτική της ΡΑ (εικ. 1).



**Εικόνα 1.** Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η θέση της μεθοτρεξάτης στη θεραπεία της ΡΑ είναι θεμελιώδης και δεν αμφισβητείται.<sup>19,20</sup> Η μεθοτρεξάτη αναπτύχθηκε αρχικά ως ένα χημειοθεραπευτικό αντικαρκινικό φάρμακο. Ωστόσο, δείχθηκε ότι σε μικρότερες δόσεις έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση στη ΡΑ.<sup>19</sup> Αναστέλλει την αναγωγή του τετραϋδροφυλλικού. Είναι αντιμεταβολίτης και αναστέλλει την κυτταρική διαίρεση. Σε χαμηλές δόσεις είναι αποτελεσματική έναντι των λεμφοκυττάρων, που δεν έχουν οδό διαφυγής. Εναλλακτικός τρόπος δράσης είναι η απελευθέρωση αδενοσίνης. Υπάρχουν πολλαπλά δεδομένα που συνηγορούν για την αποτελεσματικότητά της σε δόσεις από 5–25 mg/wk στη θεραπεία της ΡΑ.<sup>20</sup> Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η υποδόρια χορήγηση της μεθοτρεξάτης έχει πολύ καλά αποτελέσματα.<sup>21,22</sup>

Όταν η χορήγηση της μεθοτρεξάτης συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να χρησιμοποιηθούν η σουλφασαλαζίνη ή η λεφλουνομίδη. Η σουλφασαλαζίνη αναπτύχθηκε σαν αντιμικροβιακή θεραπεία της ΡΑ και έχει στόχο τα μικρόβια του εντερικού μικροβιώματος.<sup>23</sup> Ο μηχανισμός δράσης της παραμένει άγνωστος. Η λεφλουνομίδη είναι επίσης τροποποιητικό της νόσου φάρμακο που μπορεί να χρησιμοποιείται για τη ΡΑ. Η λεφλουνομίδη είναι αναστολέας της σύνθεσης της πυριμιδίνης.<sup>24</sup> Μαζί με τη μεθοτρεξάτη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η κυκλοσπορίνη Α στη ΡΑ.<sup>25</sup> Ως τροποποιητικά της νόσου φάρμακα χρησιμοποιούνται ακόμη η υδροξυχλωροκίνη και η αζαθειοπρίνη. Έχει δειχθεί ότι η υδροξυχλωροκίνη ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με ΡΑ.<sup>26</sup>

### 3. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή είναι ισχυρός ανοσοτροποποιητικός παράγοντας. Χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική της ΡΑ για το χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο μέχρις ότου τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα εξασκήσουν την πλήρη θεραπευτική τους επίδραση, δηλαδή σαν θεραπεία γεφύρωσης-bridging therapy.<sup>27,28</sup> Μπορεί να χρησιμοποιηθούν ακόμη για την ελάττωση της δόσης των βιολογικών παραγόντων ή των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων-biologic sparing therapy. Ακόμη, η προσθήκη χαμηλής δόσης πρεδνιζόνης στα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα βελτιώνει τα σημεία και συμπτώματα της ΡΑ, συμπεριλαμβανομένης της πρωινής δυσκαμψίας.<sup>29</sup> Τα κορτικοστεροειδή συνοδεύονται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η οστεοπόρωση, η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης και η καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>30</sup>

### 4. Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες εισήλθαν περίπου πριν από μία εικοσαετία στην αντιμετώπιση της ΡΑ και αποτέλεσαν θεραπευτική επανάσταση. Συμβάλλουν στην επαγωγή ύφεσης της νόσου και σήμερα φαίνεται ότι μπορεί να διακόπτονται και η νόσος να παραμένει σε ύφεση παρά τη διακοπή τους, ωστόσο δεν επιτυγχάνουν ίαση.<sup>31</sup> Ο στόχος της ίασης της ΡΑ δεν έχει ακόμη επιτευχθεί. Εάν εμφανισθεί υποτροπή της νόσου μετά τη διακοπή των βιολογικών παραγόντων, το παρήγορο είναι ότι η επαναχορήγηση τους είναι αποτελεσματική. Οι βιολογικοί παράγοντες χωρίζονται στους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α-TNFα-, που είναι η ινφλιξιμάμπη, η ετανερσέπτη, η ανταλιμουμάμπη, η σεργολιτισουμάμπη και η γκολιμουμάμπη και στους βιολογικούς παράγοντες με διαφορετικό τρόπο δράσης, που είναι η ριτουξιμάμπη, που δεσμεύει το CD20 μόριο στα Β-λεμφοκύτταρα, το ακακινρα, που είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1, η αμπατασέπτη, που είναι επιλεκτικός τροποποιητής της συνδιέγερσης των Τ-λεμφοκυττάρων, η τοσιλιτισουμάμπη, που είναι αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 και είναι διαθέσιμη για ενδοφλέβια και υποδόρια

χορήγηση και η τοφασιτινίμπη, που είναι αναστολέας των κινασών Janus (JAKs) (εικ. 2). Προ καιρού άρχισαν να εισέρχονται στη θεραπευτική της ΡΑ τα βιομοειδή. Τα βιομοειδή –biosimilars– είναι βιολογικοί παράγοντες που προέρχονται από ζωντανούς μικροοργανισμούς, έχουν την ίδια χημική σύνθεση με άλλον βιολογικό παράγοντα, που ήδη υπάρχει, αλλά διαφέρουν όσον αφορά στην τεταρτοταγή δομή, λόγω παραγωγής από άλλη μονάδα παραγωγής. Βιομοειδές που κυκλοφορεί σήμερα είναι το βιομοειδές της ινφλιξιμάμπης-infliximab-dyyb ή CT-P13.<sup>32</sup> Ωστόσο, βρίσκονται σε στάδιο παραγωγής βιομοειδή και άλλων βιολογικών παραγόντων. Σήμερα εισέρχονται στη θεραπευτική της ΡΑ και νέοι βιολογικοί παράγοντες με καινοτόμο τρόπο δράσης. Ο πλούτος αυτός, στα χέρια των ανθρώπων που αντιμετωπίζουν τους ασθενείς με ΡΑ, δημιουργεί το ερώτημα της επιλογής του καταλληλότερου βιολογικού παράγοντα για τον έναν έκαστον από τους ασθενείς, δηλαδή δημιουργεί το ζήτημα της εξατομίκευσης της θεραπευτικής αγωγής, με σκοπό τη βέλτιστη αντιμετώπιση του πάσχοντα και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

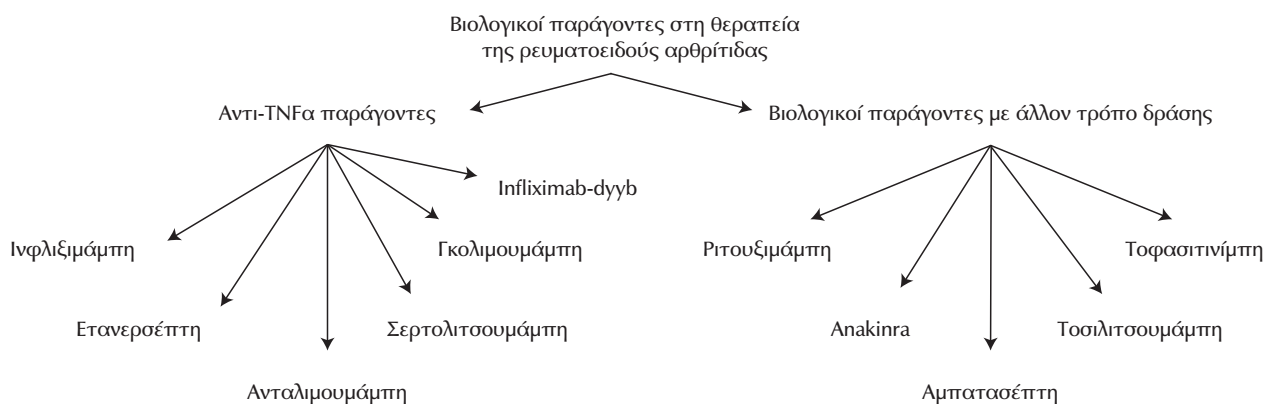
#### 4.1. Αναστολείς παράγοντα νέκρωσης όγκων α

Οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων α που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική της ΡΑ είναι η ινφλιξιμάμπη, η ετανερσέπτη, η ανταλιμουμάμπη, η σερτολιτσουμάμπη και η γκολιμουμάμπη. Στη θεραπευτική της ΡΑ έχει εισέλθει και το βιομοειδές της ινφλιξιμάμπης-infliximab-dyyb ή CT-P13. Τα φάρμακα αυτά έχουν πολύ καλά

αποτελέσματα όσον αφορά στην επαγωγή ύφεσης της ΡΑ, στη συμμόρφωση και την παραμονή στη θεραπεία. Ακόμη, μετά διακοπή της θεραπευτικής αγωγής λόγω ύφεσης της νόσου υπάρχουν πιθανότητες διατήρησης της ύφεσης, παρά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.

**4.1.1. Ινφλιξιμάμπη.** Η ινφλιξιμάμπη είναι αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων α που χορηγείται ενδοφλεβίως. Σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη επάγει ύφεση και αναστέλλει την ακτινολογική πρόοδο της νόσου σε μεγαλύτερο βαθμό από τη μεθοτρεξάτη χορηγούμενη μόνη της.<sup>33</sup> Ακόμη και σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν κλινική βελτίωση παρατηρήθηκε βελτίωση των δομικών μεταβολών της ΡΑ, ήτοι των διαβρώσεων στις αρθρώσεις σε ασθενείς που ελάμβαναν ινφλιξιμάμπη μαζί με μεθοτρεξάτη.<sup>34</sup> Το φάρμακο συνδέεται με την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων σε μεγαλύτερο ποσοστό από άλλους αντι-TNFα παράγοντες.

**4.1.2. Ετανερσέπτη.** Η ετανερσέπτη είναι διαλυτός υποδοχέας του TNFα και χρησιμοποιείται στη θεραπευτική της ΡΑ ως αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων α που χορηγείται υποδορίως. Επάγει ύφεση και αναστέλλει την ακτινολογική πρόοδο της νόσου. Η ετανερσέπτη σε δόση 25 mg χορηγούμενη υποδορίως δις εβδομαδιαίως μαζί με μεθοτρεξάτη ήταν πιο αποτελεσματική από είτε την ετανερσέπτη μόνη της είτε τη μεθοτρεξάτη μόνη της όσον αφορά στον δείκτη ACR50 και ελάττωσε την ακτινολογική πρόοδο της νόσου σε όλους τους ασθενείς, ακόμη και σε αυτούς που δεν είχαν κλινική ανταπόκριση.<sup>35</sup> Δεν υπήρχε



Εικόνα 2. Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

διαφορά στην επίπτωση λοιμώξεων μεταξύ των ομάδων ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη μόνη της, ετανερσέπτη μόνη της ή τα δύο φάρμακα σε συνδυασμό. Η ετανερσέπτη δεν συνδέεται με την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων που χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο. Φαίνεται ότι στους ασθενείς με RA υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νόσου Alzheimer. Όμως, σε ασθενείς με RA που έλαβαν ετανερσέπτη παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εμφάνισης Alzheimer.<sup>36</sup>

**4.1.3. Ανταλιμουμάμπη.** Η ανταλιμουμάμπη είναι αναστολέας του TNFα που χορηγείται υποδορίως ανά 2 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη επάγει ύφεση της νόσου και αναστέλλει την ακτινολογική της εξέλιξη σε μεγαλύτερο βαθμό από τη μεθοτρεξάτη χορηγούμενη μόνη της. Ανάλυση 5 ετών ανοικτής μελέτης επέκτασης είχε ως συμπέρασμα ότι η καθυστέρηση προσθήκης ανταλιμουμάμπης στη μεθοτρεξάτη είχε ως αποτέλεσμα χειρότερη κλινική, ακτινολογική και λειτουργική έκβαση σε ασθενείς με ενεργό RA.<sup>37</sup> Η συγχρήγηση μεθοτρεξάτης με ανταλιμουμάμπη έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα ανταλιμουμάμπης στο αίμα των ασθενών.<sup>38</sup> Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται στην ελάττωση της φλεγμονής από τη μεθοτρεξάτη και με τον τρόπο αυτόν την ελάττωση των στόχων δράσης της ανταλιμουμάμπης.

**4.1.4. Σερτολιτσουμάμπη.** Η σερτολιτσουμάμπη είναι πεγκυλιωμένος αναστολέας του TNFα που χορηγείται υποδορίως αρχικά ανά 2 και ακολούθως ανά 4 εβδομάδες. Η μονοθεραπεία με σερτολιτσουμάμπη ελαττώνει αποτελεσματικά τα σημεία και συμπτώματα της ενεργού RA σε ασθενείς στους οποίους η χορήγηση τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων είχε αποτύχει.<sup>39</sup> Σε μελέτη βρέθηκε ότι η σερτολιτσουμάμπη μαζί με μεθοτρεξάτη ήταν πιο αποτελεσματική από τον συνδυασμό μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο και είχε ως αποτέλεσμα ταχεία και σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της RA, της λειτουργικότητας και αναστολή της ακτινολογικής πρόοδου της νόσου.<sup>40</sup>

**4.1.5. Γκολιμουμάμπη.** Είναι ανθρώπινο αντι-TNFα μονοκλωνικό αντίσωμα που χορηγείται ενδοφλεβίως αλλά και υποδορίως άπαξ μηνιαίως με ισοδύναμα αποτελέσματα. Σε συνδυασμό με με-

θοτρεξάτη επάγει ύφεση της νόσου και αναστέλλει την ακτινολογική της εξέλιξη σε μεγαλύτερο βαθμό από τη μεθοτρεξάτη χορηγούμενη μόνη της. Σε μελέτη έχει διαπιστωθεί αποτελεσματικότητα της γκολιμουμάμπης χορηγούμενης υποδορίως είτε μόνη της είτε μαζί με μεθοτρεξάτη.<sup>41</sup> Σε μελέτη έχει επίσης διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της γκολιμουμάμπης χορηγούμενης ενδοφλεβίως μαζί με μεθοτρεξάτη. Η γκολιμουμάμπη χορηγούμενη ενδοφλεβίως μαζί με μεθοτρεξάτη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που επέτυχαν ACR50 απάντηση ήτοι 50% βελτίωση με τα κριτήρια ACR, συγκριτικά με τους ασθενείς που ελάμβαναν μεθοτρεξάτη με εικονικό φάρμακο.<sup>42</sup> Το χαρακτηριστικό της γκολιμουμάμπης ήταν η ταχεία θεραπευτική απόκριση των ασθενών από τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης του φαρμάκου.

**4.1.6. Infliximab-dyyb - CT-P13.** Το φάρμακο infliximab-dyyb ή CT-P13 είναι αντίσωμα έναντι του TNFα και είναι βιοομοειδές της ινφλιξιμάμπης. Έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοιο όσον αφορά στη φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα με το πρωτότυπο φάρμακο. Έχει εγκριθεί από το FDA. Σε μελέτη έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CT-P13 σε ασθενείς με RA.<sup>43</sup>

## 4.2. Βιολογικοί παράγοντες με διαφορετικό τρόπο δράσης

**4.2.1. Ριτουξιμάμπη.** Η ριτουξιμάμπη δεσμεύει το μόριο CD20 στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Χορηγείται ενδοφλεβίως ανά 6μηνο με την πρώτη έγχυση να γίνεται δις ανά 15νθήμερο. Έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ενεργό RA που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες.<sup>44-47</sup> Επάγει ύφεση και αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου.

**4.2.2. Anakinra.** Το anakinra είναι ανασυνδυασμένη, μη γλυκοζυλιωμένη μορφή του ανθρώπινου ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-IL-1ra. Το anakinra δεσμεύει τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 χωρίς να τον διεγείρει και παρεμποδίζει τη δέσμευση της ιντερλευκίνης-1 σε αυτόν. Σε κλινικές μελέτες έχει δειχθεί σημαντική

ανταπόκριση σε περίπου 40% των ασθενών με PA. Χορηγείται υποδορίως καθημερινά.

**4.2.3. Αμπατασέπτη.** Η αμπατασέπτη είναι επιλεκτικός τροποποιητής της συνδιέγερσης των T-λεμφοκυττάρων που αναστέλλει την ενεργοποίησή τους με τη δέσμευση στα μόρια CD80 και CD86, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή τους με το CD28. Η αλληλεπίδραση με το CD28 παρέχει σήμα στα T-λεμφοκύτταρα που είναι απαραίτητο για την πλήρη ενεργοποίησή τους. Η πλήρης ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων συμμετέχει στην παθογένεια της PA. Η αμπατασέπτη μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδοφλεβίως άπαξ μηνιαίως είτε υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως.<sup>48</sup> Σε ασθενείς με PA που δεν ανταποκρίθηκαν σε αντι-TNFα παράγοντα, η αμπατασέπτη είναι αποτελεσματική και ασφαλής, όπως αποδείχθηκε μετά από χορήγησή της για χρονικό διάστημα από 6 μήνες ως 5 έτη. Σε μελέτη ευθείας σύγκρισης –head to head– βρέθηκε ότι η υποδόρια αμπατασέπτη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την υποδόρια ανταλιμουμάμπη με συγκρίσιμη ασφάλεια.<sup>49</sup> Η προσθήκη είτε αμπατασέπτης είτε ανταλιμουμάμπης στη μεθοτρεξάτη παρείχε παρόμοια θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

**4.2.4. Τοσιλιτσουμάμπη.** Η τοσιλιτσουμάμπη είναι αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 και είναι διαθέσιμος για ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση. Ενδείκνυται για μετρίως σοβαρή ενεργό PA σε ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε έναν ή περισσότερους αντι-TNFα παράγοντες. Μπορεί να χορηγηθεί είτε μόνη της είτε μαζί με μεθοτρεξάτη ή άλλο τροποποιητικό της νόσου φάρμακο. Ωστόσο, έχει βρεθεί σε μελέτη ότι η τοσιλιτσουμάμπη μόνη της είχε ίδια αποτελέσματα με τον συνδυασμό της με τη μεθοτρεξάτη.<sup>50</sup> Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους αναστολείς του TNFα, η τοσιλιτσουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική, κλινικά εμφανή, ταχεία και διατηρήσιμη βελτίωση της PA.<sup>51,52</sup> Η υποδόρια μορφή της τοσιλιτσουμάμπης είναι εξίσου αποτελεσματική με την ενδοφλέβια. Η τοσιλιτσουμάμπη βελτιώνει την αναιμία στους ασθενείς με PA. Έχει διαπιστωθεί ότι ο αποκλεισμός της οδού της ι-

ντερλευκίνης-6 είναι αποτελεσματικός και ασφαλής σε ενήλικες ασθενείς με PA.<sup>53</sup>

**4.2.5. Τοφασιτινίμπη.** Οι κινάσες Janus (JAKs) είναι ομάδα ενδοκυττάρων τυροσινικών κινασών που μεταδίδουν σήματα από επίδραση κυτοκινών ή αλληλεπίδραση αυξητικών παραγόντων-υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη και επιδρούν σε κυτταρικές λειτουργίες όπως η αιμοποίηση και η ανοσιακή λειτουργία. Στο μονοπάτι σήμανσης, οι JAKs φωσφορυλιώνουν και ενεργοποιούν διαβιβαστές σημάτων και ενεργοποιητές μετάφρασης που τροποποιούν την ενδοκυττάρια δραστηριότητα και την έκφραση των γονιδίων. Οι αναστολείς JAKs τροποποιούν το σηματοδοτικό μονοπάτι στο σημείο των JAKs προλαμβάνοντας τη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση των ενεργοποιητών της μετάφρασης. Τα σήματα αυτά συντηρούν τη φλεγμονώδη διεργασία στη PA. Η αναστολή των JAKs ελαττώνει την παραγωγή και τροποποιεί τις φλεγμονογόνες κυτοκίνες που είναι θεμελιώδους σημασίας στην παθοφυσιολογία της PA.

Η τοφασιτινίμπη είναι αναστολέας JAK που χορηγείται από του στόματος.<sup>54</sup> Εγκρίθηκε από τον FDA τον Νοέμβριο του 2012 ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για μέτρια ως σοβαρή ενεργό PA. Η ένδειξή του είναι ειδικά για ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη μεθοτρεξάτη. Η τοφασιτινίμπη μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Δεν επιτρέπεται να χορηγείται σε συνδυασμό με βιολογικούς παράγοντες ή ισχυρά ανοσοτροποποιητικά όπως η αζαθειοπρίνη ή η κυκλοσπορίνη.

Η τοφασιτινίμπη ελαττώνει τα σημεία και συμπτώματα της PA και βελτιώνει τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών. Έχει δειχθεί βελτίωση ACR20 σε 59,8% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη 5 mg δις ημερησίως συγκριτικά με 26,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.<sup>55</sup> Η βελτίωση του δείκτη HAQ ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της τοφασιτινίμπης από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τον Φεβρουάριο του 2016 εγκρίθηκε από το FDA μορφή 11 mg βραδείας απελευθέρωσης για χορήγηση άπαξ ημερησίως.

## 5. Μακροχρόνια ύφεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Σήμερα η χορήγηση των βιολογικών παραγόντων προκαλεί μακροχρόνια ύφεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.<sup>56</sup> Σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται είτε ελάττωση της δόσης των βιολογικών παραγόντων είτε διακοπή τους είτε συνέχιση της θεραπείας μόνο με τροποποιητικό της νόσου φάρμακο. Συνιστάται παρακολούθηση καθώς σήμερα δεν υπάρχει ακόμη ίαση της νόσου και είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υποτροπή. Επί υποτροπής η επαναχορήγηση των βιολογικών παραγόντων είναι εξίσου αποτελεσματική.

## 6. Συμπεράσματα

Η ΡΑ είναι συστηματική, φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Αν η νόσος μείνει χωρίς συστηματική αντιμετώπιση μπορεί να προκαλέσει αναπηρία. Σήμερα υπάρχουν φάρμακα που βελτιώνουν την κλινική και δομική εικόνα της ΡΑ, αναστέλλουν την καταστροφική της επίδραση στις αρθρώσεις, βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και μπορεί να προλάβουν την εμφάνιση αναπηρίας. Τα φάρμακα αυτά είναι τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

και οι βιολογικοί παράγοντες. Χρησιμοποιούνται και τα κορτικοστεροειδή. Τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα είναι η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη, η λεφλουνομίδη, η κυκλοσπορίνη, η υδροξυχλωροκίνη και η αζαθειοπρίνη. Η θέση της μεθοτρεξάτης στην αντιμετώπιση της ΡΑ δεν αμφισβητείται σήμερα. Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΡΑ είναι οι αντι-TNFα παράγοντες και οι βιολογικοί παράγοντες με διαφορετικό τρόπο δράσης. Οι αντι-TNFα παράγοντες είναι η ινφλιξιμάμπη, η ετανερσέπτη, η ανταλιμουμάμπη, η σερολιτσουμάμπη, η γκολιμουμάμπη και η ινφλιξιμάμπη-dyyb ή CT-P13, βιομοειδές της ινφλιξιμάμπης. Οι βιολογικοί παράγοντες με διαφορετικό τρόπο δράσης είναι η ριτουξιμάμπη, το ανακίνα, η αμπατασέπτη, η τοσιλιτσουμάμπη και η τοφασιτινίμπη. Όλοι οι βιολογικοί παράγοντες έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα. Σήμερα η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ύφεση της νόσου, οπότε και μπορεί να γίνει ελάττωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής με ταυτόχρονη μακροχρόνια παρακολούθηση, καθώς είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υποτροπή. Η επαναχορήγηση των φαρμάκων είναι αποτελεσματική.

## Βιβλιογραφία

1. Carmona L, Cross M, Williams B et al. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010, 24:733–745
2. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6:468–476
3. Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis: Treat now, not later. *Ann Intern Med* 1996, 124:773–774
4. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* 1995, 54:944–947
5. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JWJ et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:631–637
6. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis: Current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther* 2016, 33:369–378
7. Sokka T, Kautiainen H, Häkkinen A et al. Radiographic Progression Is Getting Milder in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. Results of 3 Cohorts Over 5 Years. *J Rheumatol* 2004, 31:1073–1082
8. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum* 2005, 52:1009–1019
9. Momohara S, Inoue E, Ikari K et al. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis* 2010, 69:312–313
10. Aga AB, Lie E, Uhlig T et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis* 2015, 74:381–388
11. Wassenberg S, Rau R. Radiographic Healing With Sustained Clinical Remission in a Patient With Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate Monotherapy. *Arthritis Rheum* 2002, 46:2804–2807
12. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:1175–1183
13. Smolen JS, Nash P, Durez P et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthri-

- tis (PRESERVE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2013, 381:918–929
14. Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2013, 9:154–163
  15. van Vollenhoven R, Østergaard M, Leirisalo-Repo M et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016, 75:52–58
  16. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y et al. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol* 2014, 24:17–25
  17. Fautrel B, Pham T, Morel J et al. Results of the strass trial regarding impact of progressive spacing of TNF-blocker injections in rheumatoid arthritis patients in das28 remission: is there a difference between drugs –adalimumab and etanercept– or their mode of use-monotherapy or combination? 2013 ACR/ARHP Annual Meeting. October 25–30, San Diego, CA. (Abstract 2691)
  18. Cai Y, Liu X, Zhang W et al. Clinical trial of etanercept tapering in juvenile idiopathic arthritis during remission. *Rheumatol Int* 2013, 33:2277–2282
  19. Montesinos CM, Desai A, Delano D et al. Adenosine A2A or A3 Receptors Are Required for Inhibition of Inflammation by Methotrexate and Its Analog MX-68. *Arthritis Rheum* 2003, 48:240–247
  20. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 10, (6):CD000957
  21. O'Connor A, Thorne C, Kang H, Tin D et al. The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord* 2016, 17:364
  22. Curtis JR, Xie F, Mackey D, Gerber N et al. Patient's experience with subcutaneous and oral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016, 17:405
  23. Sulfasalazine PI. Drugs.com. Available at: <http://www.drugs.com/pro/sulfasalazine.html>. Accessed 7/11/2016
  24. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG et al. How Does Leflunomide Modulate the Immune Response in Rheumatoid Arthritis? *Biodrugs* 1999, 12:301–315
  25. Rath T, Rubbert A. Drug combinations with methotrexate to treat rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010, 28(Suppl 61):S52–S57
  26. Solomon DH, Massarotti E, Garg R et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011, 305:2525–2531
  27. Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F et al. Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6:693–702
  28. (Guideline) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis Jun* 2010, 69:964–975
  29. Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013, 72:204–210
  30. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol* 2011, 38:1601–1606
  31. Callhoff J, Weiss A, Zink A et al. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52:2127–2135
  32. Blair HA, Deeks ED. Infliximab Biosimilar (CT-P13, Infliximab-dyyb): A review in autoimmune inflammatory diseases. *Bio Drugs* 2016, 30:469–480
  33. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009, 374:459–466
  34. Smolen JS, Han C, Bala M et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005, 52:1020–1030
  35. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (5):CD004525
  36. Chou RC, Kane M, Ghimire S et al. Treatment for rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer's disease: a nested case-control analysis. *CNS Drugs* 2016 (Epub ahead of print)
  37. Keystone EC, Kavanaugh A, Weinblatt ME et al. Clinical consequences of delayed addition of adalimumab to methotrexate therapy over 5 years in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011, 38:855–862
  38. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015, 74:513–518
  39. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:805–811
  40. Smolen J, Landewe RB, Mease P et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:797–804
  41. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009, 60:2272–2283
  42. Weinblatt ME, Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2013, 72:381–389
  43. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol* 2016 (Epub ahead of print)

44. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004, 350:2572–2581
  45. Eisenberg R. Update on rituximab. *Ann Rheum Dis* 2005, 64(Suppl 4):iv55–57
  46. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007, 370:1861–1874
  47. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015, 74:979–984
  48. Genovese MC, Schiff M, Luggen M et al. Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy. *J Rheumatol* 2012, 39:1546–1554
  49. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013, 65:28–38
  50. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014, 73:803–809
  51. Strand V, Burmester GR, Ogale S et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51:1860–1869
  52. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2014, 73:69–74
  53. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2013, 72:482–492
  54. Fleischmann R. Novel small-molecular therapeutics for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24:335–341
  55. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012, 367:495–507
  56. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2015, 74:35–43
-

Ιατρική 2015, 104(5-6):252 – 256

Iatriki 2015, 104(5-6):252 – 256

## Αναστολείς PCSK9 Ένα νέο κεφάλαιο στην υπολιπιδαιμική θεραπεία

**K.H. Κοσμάς,<sup>1</sup> E. DeJesus,<sup>2</sup> D. Rosario,<sup>3</sup>  
C. Arjona,<sup>3</sup> X. Τσομίδου<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Τμήμα Καρδιολογίας, Ιατρικό Κέντρο Mount Sinai, Νέα Υόρκη, <sup>2</sup>Τμήμα Παθολογίας, Νοσοκομείο Bronx-Lebanon, Bronx, Νέα Υόρκη, <sup>3</sup>Καρδιολογική Κλινική, Cardiology Unlimited, PC, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ, <sup>4</sup>Γενική Κλινική Πειραιώς «Ιπποκράτης», Πειραιάς

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Πολλές κλινικές μελέτες κατά την τελευταία 20ετία έχουν δείξει ότι η μείωση της LDL-χοληστερόλης οδηγεί στην ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Επιπλέον, φαίνεται σαφώς ότι όσο χαμηλότερα καθίστανται τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι στατίνες αποτελούν σήμερα την κύρια και πλέον αποτελεσματική θεραπεία για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης. Παρά ταύτα, σε πολλούς ασθενείς δεν είναι δυνατόν να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα LDL-χοληστερόλης παρά την χρήση της μεγίστης ανεκτής δόσεως στατινών, ενώ άλλοι παρουσιάζουν δυσανεξία προς τις στατίνες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως μυαλγιών. Δυστυχώς, μέχρι πρόσφατα, η αποτελεσματικότητα των άλλων φαρμάκων των χορηγούμενων για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης (πλην στατινών) ήταν περιορισμένη και η επιτυγχανομένη μείωση της LDL-χοληστερόλης δεν υπερέβαινε το 20%. Οι αναστολείς της PCSK9 είναι μια νέα κατηγορία φαρμάκων που οδηγούν σε σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης με ευνοϊκή επίδραση και στις άλλες λιπιδικές παραμέτρους. Η παρούσα ανασκόπηση σκοπό έχει την παρουσίαση των κλινικών και επιστημονικών δεδομένων των αφορώντων στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορηγήσεως των αναστολέων της PCSK9 σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

**Λέξεις ευρετηρίου** LDL-χοληστερόλη, υπερχοληστερολαιμία, καρδιαγγειακή νόσος, στατίνες, αναστολείς PCSK9.

*Αλληλογραφία:* K.H. Κοσμάς, 168-24 Powells Cove Blvd, Beechhurst, NY 11357, USA  
e-mail: cekosmas1@gmail.com

## PCSK9 Inhibitors A new chapter in lipid-lowering therapy

**C.E. Kosmas,<sup>1</sup> E. DeJesus,<sup>2</sup> D. Rosario,<sup>3</sup>  
C. Arjona,<sup>3</sup> Ch. Tsomidou<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Mount Sinai Hospital, New York, <sup>2</sup>Department of Medicine, Bronx-Lebanon Hospital Center, Bronx, New York, <sup>3</sup>Cardiology Clinic, Cardiology Unlimited, PC, New York, USA, <sup>4</sup>General Hospital of Piraeus “Hippocrates”, Piraeus, Greece

**ABSTRACT** Many clinical trials over the last 20 years have shown that the reduction of LDL-cholesterol leads to reduction of cardiovascular risk. In addition, it has become evident that more aggressive reductions of LDL-cholesterol lead to larger reductions of cardiovascular morbidity and mortality. Statins represent today the main and most efficacious therapy for the reduction of LDL-cholesterol. However, many patients fail to achieve the desirable LDL-cholesterol goals, while others are intolerant to statins due to side effects, mainly myalgias. Unfortunately, until recently, the efficacy of other non-statin LDL-C-lowering agents was limited, achieving an LDL-C reduction of no more than 20%. PCSK9 inhibitors represent a new class of LDL-lowering agents, producing large reductions in LDL-cholesterol with additional favorable effects on the other lipid parameters. The purpose of this review is to present the current clinical and scientific data pertaining to the efficacy and safety of the administration of PCSK9 inhibitors in patients with hypercholesterolemia.

**Key words** LDL-cholesterol, hypercholesterolemia, cardiovascular disease, statins, PCSK9 inhibitors.

*Corresponding author:* C.E. Kosmas, 168-24 Powells Cove Blvd., Beechhurst, NY 11357, USA  
e-mail: cekosmas1@gmail.com

## 1. Εισαγωγή

Πολλές κλινικές μελέτες κατά την τελευταία 20ετία έχουν δείξει ότι η μείωση της LDL-χοληστερόλης, οδηγεί στην ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, τόσο στην πρωτογενή,<sup>1</sup> όσο και στη δευτερογενή<sup>2</sup> πρόληψη. Επιπλέον, φαίνεται σαφώς ότι όσο χαμηλότερα καθίστανται τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.<sup>1</sup> Παρά ταύτα, παρά τη μείωση της LDL-χοληστερόλης, παραμένει σημαντικός υπολειπόμενος κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια και η μεγίστη παρατηρηθείσα ελάττωση του σχετικού κινδύνου μεταξύ των κυριότερων κλινικών μελετών με στατίνες δεν υπερβαίνει το 47%.<sup>3,4</sup> Επιπλέον, σε πολλούς ασθενείς δεν είναι δυνατόν να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα LDL-χοληστερόλης παρά τη χρήση της μεγίστης ανεκτής δόσεως στατινών, ενώ άλλοι παρουσιάζουν δυσανεξία προς τις στατίνες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως μυαλγιών. Δυστυχώς, μέχρι πρόσφατα, η αποτελεσματικότητα των άλλων φαρμάκων των χορηγούμενων για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης (πλην στατινών) ήταν περιορισμένη και η επιτυγχανομένη μείωση της LDL-χοληστερόλης δεν υπερέβαινε το 20%. Για τους ανωτέρω λόγους, διεξάγεται εκτεταμένη επιστημονική έρευνα για την εύρεση νέων φαρμακευτικών ουσιών με αποδεκτό φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες, μόνες ή σε συνδυασμό με στατίνες, θα μπορούν να βελτιώνουν την ικανότητα επιτυχίας επιθυμητών επιπέδων LDL-χοληστερόλης και να επιφέρουν μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>5,6</sup>

## 2. Proprotein Convertase Subtilisin/ Kexin Type 9 (PCSK9)

Η PCSK9, η οποία ανακαλύφθηκε το 2003,<sup>7</sup> είναι μια πρωτεΐνη σερίνης, η οποία αποτελείται από 692 αμινοξέα και εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά και στο έντερο και στους νεφρούς. Το υπεύθυνο γονίδιο για την παραγωγή της ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p32.3. Η PCSK9 δρα διά της αποδομώσεως των υποδοχέων LDL-χοληστερόλης, μέσω της μειώσεως της ανακυκλώσεώς των και στοχοποίησεως των υποδοχέων για λυσοσωμα-

τικό καταβολισμό, με αποτέλεσμα τη μείωση της απομακρύνσεως της LDL-χοληστερόλης από την κυκλοφορία.<sup>6,8</sup> Μεταλλάξεις, οι οποίες αποφέρουν αύξηση των επιπέδων PCSK9, οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων LDL-χοληστερόλης και οικογενή υπερχοληστερολαιμία.<sup>9-11</sup> Αντιθέτως, μεταλλάξεις, οι οποίες αποφέρουν ελάττωση των επιπέδων PCSK9, οδηγούν σε μείωση των επιπέδων LDL-χοληστερόλης και σημαντική μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου.<sup>11,12</sup>

Εδώ θα πρέπει επίσης να σημειώσουμε το γεγονός ότι οι στατίνες προκαλούν αυξορρυθμισμό (upregulation) της PCSK9 με αποτέλεσμα την ελάττωση της ικανότητάς των για μείωση της LDL-χοληστερόλης.<sup>13</sup> Επομένως, εκ των ανωτέρω γίνεται φανερό ότι η αναστολή της PCSK9 θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της LDL-χοληστερόλης, μέσω αυξορρυθμίσεως των υποδοχέων LDL-χοληστερόλης, και πιθανώς σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Για τον σκοπό αυτόν, έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, αλλά τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν αναδειχθεί ως η νέα κατηγορία φαρμάκων που οδηγούν σε σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης.<sup>6,14</sup>

## 3. Αναστολείς PCSK9

Μέχρι σήμερα, τρία εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα (Evolocumab, Alirocumab & Bococizumab) έχουν κυρίως μελετηθεί ως αναστολείς της PCSK9.

Τα αποτελέσματα της χορηγήσεως evolocumab εξετάστηκαν σε δύο μελέτες (OSLER 1 και OSLER 2), οι οποίες συμπεριέλαβαν 4.465 ασθενείς διαφορετικού βαθμού καρδιαγγειακού κινδύνου και με μέσο χρόνο παρακολούθησεως 11,1 μήνες.<sup>15</sup> Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση evolocumab 140 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες ή 420 mg κάθε μήνα, επιπλέον πλήρους συγχρόνου τυπικής αγωγής, έναντι μόνον πλήρους συγχρόνου τυπικής αγωγής. Σε σύγκριση προς την ομάδα τυπικής μόνον αγωγής, στην ομάδα η οποία έλαβε evolocumab, επιτεύχθηκε σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης της τάξεως του 61%. Επιπλέον, η χορήγηση evolocumab επέφερε ελάττωση των επιπέδων της non-

HDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της λιποπρωτεΐνης (α) κατά 52,0%, 47,3%, 36,1%. 12,6% και 25,5%, αντιστοίχως. Επίσης, η χορήγηση enolocumab επέφερε αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Α κατά 7,0% και 4,2%, αντιστοίχως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της enolocumab περιοριζόνταν σε ορισμένα μη ειδικά συμπτώματα, όπως αρθραλγίες, κεφαλαλγίες, άλγη των άκρων ή αίσθημα κοπώσεως. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών δεν διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες των ασθενών, πλην των νευρογνωστικών διαταραχών, οι οποίες ήταν πιο συχνές στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν enolocumab (0,9% έναντι 0,3%). Η συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων μειώθηκε από 2,18% στη ομάδα τυπικής αγωγής σε 0,95% στην ομάδα που έλαβε enolocumab (μείωση κινδύνου κατά 53%,  $P=0,003$ ).<sup>15</sup>

Τα αποτελέσματα της χορηγήσεως alirocumab εξετάστηκαν στη μελέτη ODYSSEY LONG TERM, στην οποία συμμετείχαν 2341 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, οι οποίοι ελάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή δόση στατινών, μόνων ή και εν συνδυασμό με άλλα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα.<sup>16</sup> Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε μια αναλογία 2:1, ώστε να λάβουν alirocumab 150 mg ή εικονικό φάρμακο με υποδόρια ένεση κάθε 2 εβδομάδες για 78 εβδομάδες. Σε σύγκριση προς τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι έλαβαν alirocumab επιτεύχθηκε σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης της τάξεως του 62%. Επιπλέον (σε σύγκριση πάντοτε με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου), η χορήγηση alirocumab επέφερε ελάττωση των επιπέδων της non-HDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της λιποπρωτεΐνης (α) κατά 52,3%, 54,0%, 37,5%, 17,3% και 25,6%, αντιστοίχως. Επίσης, η χορήγηση alirocumab επέφερε περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Α κατά 4,6% και 2,9%, αντιστοίχως. Σε σύγκριση προς τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι έλαβαν alirocumab παρουσιάστηκαν υψηλότερες

συχνότητες τοπικών αντιδράσεων στην περιοχή της ενέσεως (5,9% έναντι 4,2%), μυαλγιών (5,4% έναντι 2,9%), νευρογνωστικών διαταραχών (1,2% έναντι 0,5%) και οφθαλμολογικών συμβαμάτων (2,9% έναντι 1,9%). Η συχνότητα των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων μειώθηκε από 3,3% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο σε 1,7% στην ομάδα που έλαβε alirocumab (μείωση κινδύνου κατά 48%,  $P=0,02$ ).<sup>16</sup>

Τα αποτελέσματα της χορηγήσεως bococizumab εξετάστηκαν σε μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη με χορήγηση εικονικού φαρμάκου μελέτη διπλού-τυφλού σχεδιασμού, η οποία είχε διάρκεια 24 εβδομάδων και στην οποία χρησιμοποιήθηκαν διάφορες δόσεις του φαρμάκου. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 351 ασθενείς με επίπεδα LDL-χοληστερόλης  $\geq 80$  mg/dL, οι οποίοι ελάμβαναν σταθερή δόση στατινών.<sup>17</sup> Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδοριώς διάφορες δόσεις bococizumab ή εικονικό φάρμακο. Η μελέτη έδειξε ότι οι πλέον αποτελεσματικές δόσεις bococizumab ήταν η δόση 150 mg κάθε 14 ημέρες και η δόση 300 mg κάθε 28 ημέρες. Σε σύγκριση προς τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι έλαβαν bococizumab 150 mg κάθε 14 ημέρες ή 300 mg κάθε 28 ημέρες επιτεύχθηκε σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης της τάξεως του 53,1% και 41,1%, αντιστοίχως. Επιπλέον (σε σύγκριση πάντοτε με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου), η χορήγηση bococizumab 150 mg κάθε 14 ημέρες ή 300 mg κάθε 28 ημέρες επέφερε ελάττωση των επιπέδων της non-HDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της λιποπρωτεΐνης (α) κατά 42,8% και 34,7%, 36,0% και 30,7%, 30,1% και 23,8%, 18,6% και 13,8%, και 9,0% και 10,7%, αντιστοίχως. Επίσης, η χορήγηση bococizumab 150 mg κάθε 14 ημέρες ή 300 mg κάθε 28 ημέρες επέφερε περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Α κατά 1,4% και 6,5%, και 6,5% και 2,7%, αντιστοίχως. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες των ασθενών (bococizumab και εικονικού φαρμάκου).<sup>17</sup>

Μια μεγάλη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριελάμβανε 24 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με-

λέτες με 10.159 ασθενείς, έδειξε ότι η θεραπεία με αναστολείς της PCSK9 επέφερε σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου από οιαδήποτε αιτία (λόγος πιθανοτήτων=0,45,  $P=0,015$ ). Επίσης βρέθηκε μια μη στατιστικώς σημαντική μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, παρότι ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου μειώθηκε σημαντικά (λόγος πιθανοτήτων=0,49,  $P=0,030$ ).<sup>18</sup>

Μια άλλη δικτυακή μετα-ανάλυση (network meta-analysis), η οποία συμπεριελάμβανε 17 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες με 13.083 ασθενείς, έδειξε ότι η θεραπεία με αναστολείς PCSK9 επέφερε σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου από οιαδήποτε αιτία (λόγος πιθανοτήτων=0,43,  $P=0,01$ ) αλλά συνοδευόταν με αύξηση των νευρογνωστικών διαταραχών (λόγος πιθανοτήτων=2,34,  $P=0,02$ ).<sup>19</sup>

#### 4. Συμπεράσματα

Από τα ανωτέρω, φαίνεται σαφώς ότι οι αναστολείς της PCSK9 οδηγούν σε σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης με ευνοϊκή επίδραση και στις άλλες λιπιδικές παραμέτρους. Ήδη στις ΗΠΑ, τα εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα enocumab και alirocumab έχουν εγ-

κριθεί από τον Αμερικανικό Εθνικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και μπορούν να συνταγογραφηθούν εφόσον υπάρχουν οι κατάλληλες ενδείξεις. Συγκεκριμένα, οι αναστολείς της PCSK9 ενδείκνυνται για ασθενείς με κλινική αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι ευρίσκονται σε κατάλληλη διαιτητική αγωγή και σε θεραπεία με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατινών, μόνων ή και εν συνδυασμό με άλλα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα, και στους οποίους απαιτείται επιπλέον μείωση της LDL-χοληστερόλης. Επιπροσθέτως, οι αναστολείς της PCSK9 ενδείκνυνται και για ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι ευρίσκονται σε κατάλληλη διαιτητική αγωγή και σε άλλη αντιλιπιδαιμική θεραπεία (στατίνες, εζετιμίμπη, LDL αφαίρεση), και στους οποίους απαιτείται επιπλέον μείωση της LDL-χοληστερόλης.

Παρά ταύτα, χρειάζονται περαιτέρω προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες με την απαιτούμενη στατιστική ισχύ για την αξιόπιστη επιστημονική τεκμηρίωση του ρόλου των αναστολέων της PCSK9 στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και για τη διακρίβωση του ρόλου των στην επίπτωση νευρογνωστικών διαταραχών.

#### Βιβλιογραφία

1. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:2142–2146
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005, 352:1425–1435
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008, 359:2195–2207
4. Κοσμάς ΚΗ, Φιλίππου Κ. Η λειτουργικότητα της HDL: ένα νέο κεφάλαιο στην κλινική λιπιδιολογία. *Ιατρική* 2011, 100:247–252
5. Kosmas CE, Frishman WH. New and emerging LDL cholesterol-lowering drugs. *Am J Ther* 2015, 22:234–241
6. Kosmas CE, DeJesus E. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: an emerging chapter in the field of clinical lipidology. *Enliven: Clin Cardiol Res* 2015, 2:e1
7. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:928–933
8. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Drug Discov* 2012, 11:367–383
9. Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003, 34:154–156
10. Naoumova RP, Tosi I, Patel D et al. Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene: long-term follow-up and treatment response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:2654–2660
11. Cameron J, Holla ØL, Ranheim T et al. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Hum Mol Genet* 2006, 15:1551–1558
12. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006, 354:1264–1272
13. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neu-

- ral apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:1454–1459
14. Stein EA, Raal FJ. New therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014, 43:1007–1033
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015, 372:1500–1509
16. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015, 372:1489–1499
17. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015, 115:1212–1221
18. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015, 163:40–51
19. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2015 Nov 17. pii: ehv563. [Epub ahead of print] Review
-

## Ηπαρίνη

Ε. Φέσκου,<sup>1</sup> Σ.Ε. Μανρουδέας,<sup>2</sup>

Δ. Μανρουδέας<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Αιματολογικό Εργαστήριο, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, <sup>2</sup>Medical University, Sofia, Bulgaria

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η ηπαρίνη είναι βλεννοπολυσακχαρίτης. Συνίσταται από εναλλασσόμενες ομάδες θειωμένης Ν-ακετυλο-γλυκοσαμίνης και D-γλυκουρονικού οξέος. Συντίθεται στα σιτευτικά κύτταρα (mast cells) και στα βασεόφιλα κοκκιοκύτταρα των ιστών. Το μοριακό της βάρος ποικίλει ανάλογα με τον βαθμό πολυμερισμού της. Δεν περνά τον πλακούντα. Διακρίνεται στην κλασική ηπαρίνη και στις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου, τη θεραπεία οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, την πρόληψη και θεραπεία εγκεφαλικών επεισοδίων εμβολικού τύπου και τη θεραπεία αρτηριακών περιφερικών εμβολών. Όλες οι ηπαρίνες χορηγούνται παρεντερικώς, ενδοφλεβίως (IV) ή υποδοριώς (SC). Η αποβολή τους γίνεται είτε από το ΔΕΣ είτε από τους νεφρούς. Η κλασική ηπαρίνη ελέγχεται με τον προσδιορισμό του APTT ενώ οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες με τον προσδιορισμό της αντι-Χα δράσης τους. Ως αντίδοτο χρησιμοποιείται η θειική πρωταμίνη. Η χορήγηση ηπαρίνης συνοδεύεται από την εμφάνιση επιπλοκών με κυριότερη την επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT).

**Λέξεις ευρετηρίου** Κλασική ηπαρίνη, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες, θρομβοεμβολική νόσος, θρομβοπενία επαγόμενη από την ηπαρίνη (HIT).

Αλληλογραφία: Ε. Φέσκου, Λεωφ. Αλεξάνδρου 171, 115 22 Αθήνα  
e-mail: haematol-lab@agsavvas-hosp.gr

## Heparin

E. Feskou,<sup>1</sup> S.E. Mavroudeas,<sup>2</sup>

D. Mavroudeas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Haematology Laboratory, “Agius Savvas” Hospital, Athens, Greece, <sup>2</sup>Medical University, Sofia, Bulgaria

**ABSTRACT** Heparin is a mucopolysaccharide. It consists of alternating groups of sulfated N-acetylglucosamine and D-glucuronic acid. It is synthesized in mast cells and in tissue basophils. The molecular weight varies depending on the degree of polymerization. It does not cross the placenta. It is distinguished in classical heparin and low molecular weight heparins. The indications of heparin are: prevention and treatment of thromboembolic disease, treatment of acute coronary syndrome, prevention and treatment of embolic stroke and treatment of peripheral arterial embolism. All heparins are administrated parenterally, intravenously (IV) or subcutaneously (SC). The elimination is done either by the reticuloendothelial system or by the kidneys. The action of classical heparin is tested with the determination of APTT while low-weight heparins are tested with the determination of their anti-Xa action. Protamine sulfate is used as antidote of heparin. The administration of heparin is accompanied by complications. The most important complication is heparin induced thrombocytopenia (HIT).

**Key words** Classical heparin, low molecular weight heparin, thromboembolic disease, heparin induced thrombocytopenia (HIT).

Corresponding author: E. Feskou, 171 Alexandras Ave., GR-115 22 Athens, Greece  
e-mail: haematol-lab@agsavvas-hosp.gr

## 1. Εισαγωγή

Η ηπαρίνη συντίθεται στα μεταχρωματικά κοκκία των σιτευτικών κυττάρων (mast cells) και των βασεοφίλων κοκκιοκυττάρων των διαφόρων ιστών. Είναι βλεννοπολυσακχαρίτης και συνίσταται από εναλλασσόμενες ομάδες θειωμένης Ν-ακέτυλο-γλυκοζαμίνης και D-γλυκουρονικού οξέος. Το μοριακό βάρος της ηπαρίνης κυμαίνεται από 5.000 μέχρι 50.000 Daltons ανάλογα με τον βαθμό πολυμερισμού της. Η ηπαρίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και τα προϊόντα αποδομής της αποβάλλονται με τα ούρα. Δεν περνά τον πλάκοντα (εικ. 1).

## 2. Μορφές ηπαρίνης

1. Κλασική ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Νατριούχος ή Ασβεστούχος).
2. Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (XMBHs):
  - α.  $MB \geq 5.000$  Daltons με δράση αντι-IIα και αντι-Χα.
  - β.  $MB \leq 5.000$  Daltons με δράση αντι-Χα.

Οι XMBHs παρασκευάζονται από την κλασική ηπαρίνη με χημικό ή ενζυμικό αποπολυμερισμό. Τα τελικά προϊόντα είναι διαφορετικά, με διαφορετική χημική δομή, χωρίς να έχουν βασικές διαφορές στη βιολογική τους λειτουργία οι οποίες καθορίζονται κατά κύριο λόγο από το MB.

## 3. Ο ρόλος του παράγοντα Χα και της θρομβίνης στο σύστημα της αιμόστασης

Τα αντιπηκτικά στοχεύουν στην αναστολή δημιουργίας των ενδαγγειακών θρόμβων.<sup>1-4</sup> Οι θρόμβοι δημιουργούνται με την ενεργοποίηση της εξωγενούς και της ενδογενούς οδού της πήξης. Η εξωγενής οδός ενεργοποιείται, όταν συμβεί βλάβη στο ενδοθήλιο, με την απελευθέρωση ιστικού παράγοντα (TF) ο οποίος ενεργοποιεί τον παράγοντα FVII. Η ενδογενής οδός, κατόπιν ενεργοποίησης των παραγόντων επαφής (καλλικρεΐνη, κινινογόνα υψηλού μοριακού βάρους - KHMW), προκαλεί την ενεργοποίηση

των παραγόντων FXII, FXI, FIX. Τελικός σκοπός των δύο συστημάτων είναι η ενεργοποίηση του παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας Χα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό του θρόμβου, διότι αυτός μαζί με τον ενεργοποιημένο παράγοντα FVa, παρουσία ιόντων  $Ca^{++}$  και φωσφολιπιδίων, σχηματίζουν το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, που θα καταλύσει τον μετασχηματισμό της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη καταλύει τον μετασχηματισμό του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και τον σχηματισμό του σταθερού θρόμβου ινικής. Στη διαδικασία αυτή συμμετέχει ο ενεργοποιημένος παράγοντας FXIIIa ο οποίος συμβάλλει στη σταθεροποίηση του θρόμβου. Άρα ο παράγοντας Χα και η θρομβίνη αποτελούν τους κύριους ρυθμιστές της πήξης και αποτελούν τα κεντρικά σημεία δράσης των αντιπηκτικών (εικ. 2).<sup>5</sup>

## 4. Ενδείξεις χορήγησης

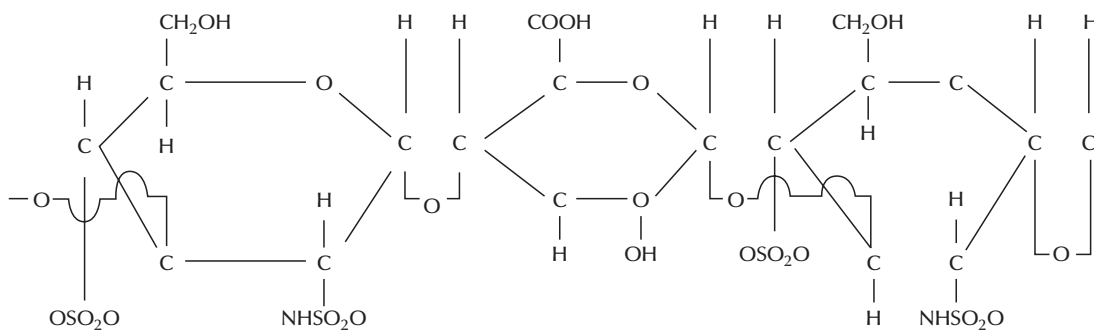
Χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ) η οποία εκδηλώνεται είτε ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) είτε ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ). Χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ), την πρόληψη και θεραπεία εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) εμβολικού τύπου και τη θεραπεία αρτηριακών περιφερικών εμβολών.<sup>2</sup>

## 5. Τρόποι δράσης της κλασικής ή μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και των XMBHs

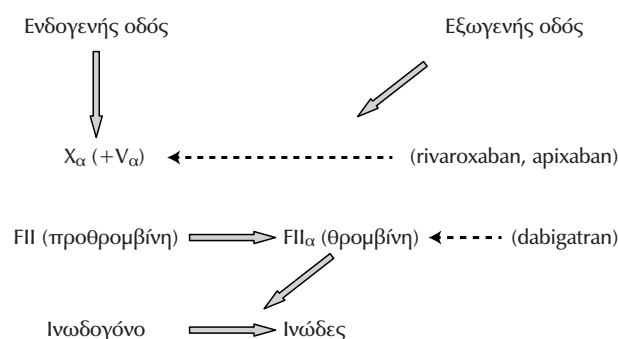
Αναστολή πήξης με τους εξής μηχανισμούς:

- α. Κατόπιν σύνδεσής της με τη AT-III.
- β. Αναστέλλει τη θρομβίνη μέσω του συμπαραγόντα II της ηπαρίνης.
- γ. Αναστολή της ενεργοποίησης της προθρομβίνης από τον Χα απουσία της AT-III

Αφού η ηπαρίνη επιτύχει το επιθυμητό αποτέλεσμα δηλαδή τη σύνδεση πρωτεάσης - αντιπρωτεάσης (πρωτεΐνη πλάσματος-φυσιολογι-



Εικόνα 1. Συντακτικός τύπος της ηπαρίνης



Εικόνα 2. Καταρράκτης πήξης και θέσεις δράσης των νεότερων αντιπηκτικών

κός ανασταλτής) εν συνέχεια αποδεσμεύει το σύμπλεγμα.<sup>6,7</sup>

## 6. Διαφορές και ομοιότητες κλασικής ηπαρίνης και ΧΜΒΗs

Οι αντιπηκτικές ιδιότητες τόσο της κλασικής ηπαρίνης όσο και των ΧΜΒΗs εξαρτώνται από την αλληλουχία των πεντασακχαριτών η οποία έχει υψηλή χημική συγγένεια με την αντιθρομβίνη III (ΑΤ-III) και ενισχύει τη δράση της. Η αντι-Χα δράση της ηπαρίνης απαιτεί την παρουσία πεντασακχαριτών MB: 5.400.<sup>8,9</sup> Επομένως, τα σκευάσματα ΧΜΒΗs έχουν εντονότερη αντι-Χα δραστηριότητα απ' ό,τι αντι-IIa, ενώ αντιθέτως, η κλασική ηπαρίνη έχει εντονότερη αντι-IIa δραστηριότητα από ό,τι αντι-Χα. Η αντι-Χα δράση των ΧΜΒΗs πραγματοποιείται χωρίς να ενωθεί η ίδια ηπαρίνη με τον Χα. Αρκεί μόνο η ένωσή της

μέσω ΑΤ-III, ενώ η κλασική ηπαρίνη εκφράζει τη δράση της με δύο τρόπους, δηλαδή με σύνδεση του μορίου της μέσω ΑΤ-III και απευθείας με τη θρομβίνη.<sup>10</sup>

Η κλασική ηπαρίνη επιδρά στα αιμοπετάλια και προκαλεί θρομβοπενία ενώ οι ΧΜΒΗs δεν επηρεάζουν τα αιμοπετάλια.<sup>11,12</sup>

Οι ΧΜΒΗs έχουν χρόνο ημισείας ζωής μεγαλύτερο από την κλασική ηπαρίνη. Ο χρόνος είναι για την *iv* χορήγηση περίπου 2 h ενώ για την SC χορήγηση 4 h. Ο χρόνος ημισείας ζωής της κλασικής ηπαρίνης σε θεραπευτικές *iv* δόσεις είναι περίπου 45–60 min.

Όσον αφορά στη βιοδιαθεσιμότητα των ηπαρινών, για όλες τις ΧΜΒΗs ύστερα από SC χορήγηση είναι 100%, ενώ της κλασικής ηπαρίνης είναι κάτω από 50%. Σε αυτή τη διαφορά οφείλεται η επιτυχής SC χρήση ΧΜΒΗs μία φορά την ημέρα για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Διάφορες πρωτεΐνες ανταγωνίζονται την αντιπηκτική δράση της κλασικής ηπαρίνης, όπως η HRG (Histidine Rich Glycoprotein), ο PF4 (τέταρτος αιμοπεταλιακός παράγοντας), η θειική πρωταμίνη και ο VWF.<sup>13</sup> Η συγγένεια σύνδεσης μεταξύ ηπαρίνης και πρωτεϊνών μειώνεται όσο μειώνεται το MB. Έτσι οι ΧΜΒΗs χρειάζονται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις PF4 ή πρωταμίνης για να επιτευχθεί η εξουδετέρωσή τους απ' ό,τι η κλασική ηπαρίνη.

Ως ομοιότητα αναφέρεται η *in vitro* δράση της κλασικής ηπαρίνης και των ΧΜΒΗs επί του ινωδολυτικού μηχανισμού. Αποτέλεσμα αυτής της δράσης είναι η αύξηση της ταχύτητας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου από τον t-PA (Tissue Plasminogen Activator) και η αύξηση της μετατροπής των scu-PA (ουροκινάσης μονής αλύσου) και tcu-PA (ουροκινάσης διπλής αλύσου) από την πλασμίνη.

Η κλασική ηπαρίνη διατίθεται ως άλας νατρίου ή ασβεστίου. Η αντιπηκτική δράση της ασβεστούχου ηπαρίνης είναι μικρότερη από τη δράση της νατριούχου ηπαρίνης μετά από υποδόρια έγχυση. Το κλινικό αποτέλεσμα είναι το ίδιο. Η ασβεστούχος ηπαρίνη ίσως προκαλεί λιγότερες τοπικές εκχυμώσεις από τη νατριούχο αλλά η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών εκδηλώσεων είναι η ίδια μεταξύ των δύο μορφών. Όλες οι ΧΜΒΗs κυκλοφορούν με τη μορφή νατριούχου άλατος, εκτός της Fraxiparine (ναδροπαρίνη) η οποία κυκλοφορεί ως ασβεστούχο άλας.

Τα εμπορικά σκευάσματα ηπαρίνης (USP) με μοριακά βάρη από 4.000 μέχρι 40.000 Daltons λαμβάνονται από βόειους πνεύμονες και από βλεννογόνο εντέρου χοίρου και υπάρχουν ως άλας νατρίου ή ασβεστίου. Τα σκευάσματα από βόειο πνεύμονα έχουν υψηλότερο μοριακό βάρος, μικρότερη αποτελεσματικότητα λόγω πιο ασθενούς δράσης έναντι του Χα και πιο ισχυρής έναντι του Ια και μεγαλύτερη συχνότητα θρομβοκυτταροπενίας. Η ηπαρίνη από βλεννογόνο εντέρου χοίρου έχει χαμηλότερο μοριακό βάρος, υψηλή δραστηριότητα έναντι του Χα, και χαμηλή έναντι του Ια, ως επίσης μικρότερη συχνότητα θρομβοκυτταροπενίας. Τα σκευάσματα αλάτων ασβεστίου έναντι του Χα έχουν υψηλότερη δραστηριότητα και χαμηλότερη συχνότητα αιμορραγίας σε σύγκριση με τα αντίστοιχα των αλάτων νατρίου. Τέλος η δραστηριότητα των αλατούχων σκευασμάτων έναντι του Ια είναι περίπου ίδια.

## 7. Τρόπος χορήγησης – μεταβολισμός

Όλες οι ηπαρίνες (κλασική και ΧΜΒΗs) χορηγούνται παρεντερικώς, ενδοφλεβίως (IV) ή υποδορίως (SC). Ο μεταβολισμός τους γίνεται με σύν-

δεσή τους με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η αποβολή τους από το ΔΕΣ, ή με νεφρική κάθαρση και αποβολή τους από τους νεφρούς.<sup>1,2</sup>

## 8. Τρόπος δράσης της κλασικής ηπαρίνης (ΚΗ)

Η κλασική ηπαρίνη χορηγείται ενδοφλεβίως ή υποδορίως και η αντιπηκτική της δράση αρχίζει ταχύτατα μετά τη χορήγησή της. Συνδέεται με την ενδογενή αντιθρομβίνη και εξουδετερώνει τους παράγοντες FII, FX, FIX και FXII.<sup>1,2</sup> Χορηγείται ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με ΦΘΕΝ, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σε παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς ως περιορισμένης διάρκειας προφυλακτική αγωγή από τη ΦΘΕΝ για την αποφυγή ΕΒΦΘ και ΠΕ.<sup>1,2</sup> Η δόση της κλασικής ηπαρίνης χρειάζεται τιτλοποίηση, ιδίως όταν χορηγείται συνεχώς στάγδην ενδοφλεβίως. Η αποτελεσματικότητα της δράσης της εκτιμάται από τον προσδιορισμό του ΑΡΤΤ.<sup>1,2</sup> Πρέπει να προσδιορίζεται πολύ συχνά κατά τη διάρκεια της χορήγησής της, μάλιστα σε ορισμένες περιπτώσεις συχνότερα από μία φορά ημερησίως. Με βάση την τιμή του ΑΡΤΤ καθορίζεται η αγωγή, η δε δόση της αναπροσαρμόζεται ώστε το ΑΡΤΤ να κυμαίνεται σε επίπεδα από 1,5–2 φορές πάνω από εκείνο του μάρτυρα.<sup>1,2</sup> Σε μερικές περιπτώσεις το ΑΡΤΤ παραμένει χαμηλό παρά τη χορήγηση επαρκών ποσοτήτων ΚΗ. Έχουμε «φαινομενική αντίσταση» στη χορήγηση ΚΗ. Συμβαίνει όταν τα επίπεδα των παραγόντων VIII και I είναι αυξημένα. Αυτό συμβαίνει σε εκτεταμένες θρομβώσεις ή άλλες φλεγμονές. Προτιμότερο τότε να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ΚΗ ο προσδιορισμός της αντι-Χα δράσης, ώστε να αποφεύγεται η χορήγηση ιδιαίτερα υψηλών δόσεων ΚΗ.<sup>14</sup>

Αντίδοτο για την εξουδετέρωση της δράσης της ΚΗ είναι κυρίως η θειική πρωταμίνη χορηγούμενη *in* 1 mg θειικής πρωταμίνης εξουδετερώνει 100 μονάδες ηπαρίνης. Πρέπει να χορηγείται αργά διότι μπορεί να προκαλέσει υπόταση και βραδυκαρδία.<sup>1,2</sup>

Η ΚΗ χορηγείται με IV συνεχή στάγδην έγχυση με τη χρήση ειδικής αντλίας ή με διακεκομμένη SC έγχυση στο πρόσθιο πλευρικό τοίχωμα της κοιλίας και στο ύψος του ομφαλού.

## 9. ΧΜΒΗs

Προέρχονται από τον χημικό ή ενζυμικό αποπολυμερισμό της ΚΗ.<sup>1</sup> Αναστέλλουν τον παράγοντα FXα και τη θρομβίνη με περισσότερο προβλέψιμο και σταθερό τρόπο απ' ό,τι η ΚΗ. Χρησιμοποιούνται στην πρόληψη και αρχική θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, όπως επίσης και στη θεραπεία οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.<sup>2</sup> Η χρονική διάρκεια για τις ενδείξεις αυτές είναι συγκεκριμένη και όσο το δυνατόν περιορισμένης διάρκειας λόγω του φόβου εμφάνισης HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia), ήτοι θρομβοπενίας που σχετίζεται με την ηπαρίνη και προκαλεί είτε επέκταση της θρόμβωσης είτε νέες θρομβώσεις.<sup>2</sup> Οι ΧΜΒΗs έχουν απόλυτη ένδειξη χορήγησης επί μακρό χρονικό διάστημα για την πρόληψη και θεραπεία ΦΘΕΝ σε νεοπλασματικούς ασθενείς καθότι υπάρχουν ενδείξεις ότι επηρεάζουν το προσδόκιμο επιβίωσης επειδή δρουν στην απόπτωση, στην αγγειογένεση και στη φλεγμονή.<sup>1</sup> Θεωρούνται οι ΧΜΒΗs (και η ΚΗ) φάρμακα ασφαλή για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβοεμβολικών παθήσεων κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Χρησιμοποιούνται με προσοχή σε τροποποιημένες δόσεις σε ασθενείς παχύσαρκους ή λιποβαρείς, σε ασθενείς με διαταραχή νεφρικής λειτουργίας και σε ηλικιωμένους.<sup>1</sup> Ο έλεγχος της δραστηριότητας πραγματοποιείται με τον προσδιορισμό της αντι-Χα δράσης. Εξέταση χρονοβόρα, δαπανηρή με περιορισμένη τη χρήση της καθότι πολύ πιθανόν να μην αντικατοπτρίζει επακριβώς την αντιπηκτική δραστηριότητα του φαρμάκου.<sup>1</sup> Αυτό συμβαίνει διότι οι ΧΜΒΗs εκτός από τον FXα αναστέλλουν και τη θρομβίνη σε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με το ιδιοσκεύασμα. Η αντιθρομβινική και αντι-Χα δραστηριότητά τους εξαρτάται από το μήκος των σακχαριδικών αλυσίδων που απαρτίζουν τις αλυσίδες των μορίων των ΧΜΒΗs. Για να υπάρχει αντι-

θρομβινική δράση απαιτείται αλυσίδα μήκους 18 σακχαριδίων.<sup>15</sup>

## 10. Αντίδοτο θειική πρωταμίνη

Η θειική πρωταμίνη αναστέλλει μόνο το 60% της δραστηριότητάς των. Η απαιτούμενη δόση θειικής πρωταμίνης που απαιτείται για την εξουδετέρωση της δράσης των ΧΜΒΗs είναι διαφορετική για το κάθε σκεύασμα και εξαρτάται από το μοριακό βάρος του καθενός και από την ικανότητα αναστολής της θρομβίνης ή του FXα που έχει το κάθε ιδιοσκεύασμα.<sup>16</sup>

Δεν προκαλούν συχνά αιμορραγίες επειδή έχουν προβλέψιμη δράση και δοσολογία σταθερή που καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος. Επί εμφάνισης αιμορραγίας μετά τη χορήγηση ΧΜΒΗs και εφόσον η θειική πρωταμίνη δεν είναι ικανή να περιορίσει την αιμορραγία, η δόση πρέπει να τιτλοποιείται με βάση το κλινικό αποτέλεσμα (επίσχεση αιμορραγίας) και όχι με βάση μόνο τον προσδιορισμό της αντι-Χα δραστηριότητας. Αυτό συμβαίνει διότι οι ΧΜΒΗs έχουν διττή αντι-Χα και αντιθρομβινική δράση. Εναλλακτικά, η αιμορραγική διάθεση αντιμετωπίζεται συμπτωματικά με τη χορήγηση πλασμάτων, κρυσταλλικών ή με τη χορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VII (Novoseven).<sup>1</sup>

## 11. Επιπλοκές ηπαρινοθεραπείας

- Αιμορραγία, η οποία μπορεί να οφείλεται στα ακόλουθα αίτια:
  - Υπερβολική δόση
  - Συνύπαρξη άλλης νόσου
  - Χρόνια χρήση αλκοόλ
  - Παράλληλη χρήση ασπιρίνης
- Οστεοπόρωση και αλωπεκία μετά από μακροχρόνια χορήγηση ηπαρίνης (συνήθως πάνω από έναν μήνα)<sup>1,2,17</sup>
- Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες (αύξηση συνήθως της αμινοτρανσφεράσης)
- Τοπική νέκρωση του δέρματος και αναφυλαξία λόγω υπερευαισθησίας
- Θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT).

Η θρομβοπενία από ηπαρίνη αποτελεί την πλέον σοβαρή επιπλοκή χορήγησής της. Ενίοτε συνοδεύεται από θρομβωτικά επεισόδια (αρτηριακά ή φλεβικά ή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ΔΕΠ). Η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης δεν σχετίζονται με την εκδήλωση του φαινομένου. Η HIT εμφανίζεται τόσο με την κλασική όσο και με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.<sup>18</sup>

Διακρίνονται δύο τύποι HIT, ο τύπος I και ο τύπος II. Ο τύπος I είναι μη ανοσολογικής αιτιολογίας. Εμφανίζεται μεταξύ της 1ης και 4ης ημέρας της ηπαρινοθεραπείας σε ποσοστό μεγαλύτερο από 10% των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από ήπια αναστρέψιμη θρομβοπενία (σπάνια <100.000/κχ). Είναι μέτριας βαρύτητας χωρίς παρουσία αιμορραγικών εκδηλώσεων, η οποία συνήθως υποχωρεί αυτόματα σε μερικές ημέρες και δεν απαιτεί διακοπή της θεραπείας με ηπαρίνη.<sup>18</sup>

Ο τύπος II είναι ανοσολογικής αιτιολογίας και οφείλεται στην ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος UFH/PF4. Εμφανίζεται την 4η μέχρι και τη 14η ημέρα της θεραπείας ενώ σε ασθενείς που έλαβαν τους προηγούμενους τρεις μήνες ηπαρίνη μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και το πρώτο εικοσιτετράωρο της επαναχορήγησης. Χαρακτηρίζεται από ελάττωση των αιμοπεταλίων κάτω του 50% της αρχικής τιμής, στο δε 10–15% των ασθενών η ελάττωση των αιμοπεταλίων φθάνει κάτω από 30.000/κχ. Παρατηρείται στο 3–5% των ασθενών που λαμβάνουν κλασική ηπαρίνη (UFH) και στο 1–2% αυτών που λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Χαρακτηρίζεται από συνεχή ενεργοποίηση, συγκόλληση και κατανόηση των αιμοπεταλίων. Θεωρείται ότι το σύμπλεγμα ηπαρίνης και PF4 συμπεριφέρεται ως αντιγόνο το οποίο προκαλεί την παραγωγή αντισώματος IgG, που με τη σειρά του προσκολλάται στο αντιγονικό σύμπλεγμα UFH/PF4 (τμήμα F<sub>AB</sub>) και στον υποδοχέα Fcγ:RIIa (τμήμα Fc) των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα διέγερση, ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Οι συγκολλήσεις των αιμοπεταλίων αποφράσσουν τα αγγεία με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ισχαιμίας,

εμφράκτων ζωτικών οργάνων και πολυοργανική ανεπάρκεια με τελική κατάληξη τον θάνατο. Ποσοστό ακρωτηριασμών 20% με συνοδό θνητότητα 30%. Έχει χαρακτηριστεί περισσότερο θρομβωτικό και λιγότερο αιμορραγικό. Παράλληλα το ανοσοσύμπλεγμα UFH/PF4 συνδέεται με τα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλώντας βλάβη του ενδοθηλίου και παραγωγή θρομβίνης που οφείλεται στην έκκριση των TF, PAF, ιντερλευκινών και μορίων προσκόλλησης.<sup>18–20</sup>

Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα και στην εργαστηριακή επιβεβαίωση. Τα κυριότερα κλινικά χαρακτηριστικά της HIT II αποτελούν η φλεβική θρόμβωση, η αρτηριακή θρόμβωση και άλλες εκδηλώσεις όπως δερματικές βλάβες στα σημεία ένεσης της ηπαρίνης και διάφορες αλλοιώσεις μετά από bolus *in* έγχυση της ηπαρίνης. Σημαντική είναι η μέτρηση και αξιολόγηση της μεταβολής του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως κριτήρια διάγνωσης αποτελούν η πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων τουλάχιστον <30%, ο χρόνος εμφάνισης της θρομβοπενίας και η απουσία άλλης αιτίας που μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία. Η θρομβοπενία προηγείται των θρομβωτικών επεισοδίων, μετά δε τη διακοπή της ηπαρίνης ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα.<sup>21–23</sup>

Η εργαστηριακή διάγνωση γίνεται με λειτουργικές και ανοσολογικές δοκιμασίες.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες έχουν μεγάλη ειδικότητα και αποκαλύπτουν μόνο τα IgG αντισώματα. Αυτές είναι:

- PAT (platelet aggregation test). Έλεγχος συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αξιόπιστη μέθοδος
- SRA (serotonin release assay). Δοκιμασία απελευθέρωσης σεροτονίνης. Ευαίσθητη και με μεγάλη ειδικότητα (>90%). Απαιτούνται ραδιενεργά υλικά (C14) και πλυμένα αιμοπετάλια
- Προσδιορισμός συσσώρευσης αιμοπεταλίων που προκύπτει από τη δράση της ηπαρίνης (HIPA-Test)
- Κυτταρομετρία ροής. Πολύ αξιόπιστη.

Οι ανοσολογικές δοκιμασίες είναι περισσότερο ευαίσθητες αλλά λιγότερο ειδικές και αποκαλύπτουν μόνο το PF4 αντιγόνο. Αυτές είναι:

- Ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) στερεάς και υγρής φάσης για την ανίχνευση του αντι-H/PF4
- ID-PaGIA (particle gel immunoassay) Τεστ συγκολλησεων σε γέλη. Όχι πολύ αξιόπιστη.<sup>24</sup>

Την ύπαρξη της HIT μπορούμε με ασφάλεια να πιθανολογήσουμε με τα διάφορα συστήματα βαθμολόγησης (scoring system). Για τη διάγνωση της θρομβοπενίας από ηπαρίνη (Heparin-Induced-Thrombocytopenia, HIT) έχει προταθεί το 4Ts score βάσει του οποίου κατηγοριοποιείται η πιθανότητα υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου σε ασθενείς με HIT. Η κατηγοριοποίηση στηρίζεται σε τέσσερα χαρακτηριστικά:

- Ποσοστό πτώσης αιμοπεταλίων
- Χρόνος πτώσης αιμοπεταλίων

- Εμφάνιση θρόμβωσης ή άλλων αντιδράσεων μετά τη χορήγηση ηπαρίνης
- Αναζήτηση ύπαρξης άλλων αιτίων θρομβοπενίας.

Επί χαμηλής πιθανότητας HIT (1–5%) και με 4Ts score <3 points συνήθως δεν χρειάζεται επιπλέον δοκιμασία για τη διάγνωση της HIT ή την εμπειρική αντικατάσταση της ηπαρίνης με άλλη αντιπηκτική αγωγή.

Επί μέσης ή υψηλής πιθανότητας HIT (14–64%) και με 4Ts score 4–8 points συνιστάται περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος με δοκιμασία αντισωμάτων και αντικατάσταση της ηπαρίνης με άλλο αντιπηκτικό (πίν. 1).<sup>25,26</sup>

Ως κανόνας θεραπευτικής αντιμετώπισης της HIT II επιβάλλεται η άμεση διακοπή της ηπαρίνης και επί θρομβοεμβολικού επεισοδίου η χορήγηση εναλλακτικής αντιπηκτικής θεραπείας (Λεπουριδίνη, Donaparoid, Argatroban, Funda-

**Πίνακας 1.** Εκτίμηση της πιθανότητας ανάπτυξης θρομβοπενίας από ηπαρίνη με το 4Ts score

Κατηγορία	2 βαθμοί	1 βαθμός	0 βαθμοί
Θρομβοπενία	Ελάττωση του αριθμού των PLTs >50% προηγούμενης μέτρησης και η χαμηλότερη τιμή αιμοπεταλίων (nadir) να είναι $\geq 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	Ελάττωση του αριθμού των PLTs κατά το 30–50% προηγούμενης μέτρησης ή χαμηλότερη τιμή αιμοπεταλίων (nadir) μεταξύ $10\text{--}19 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	Ελάττωση του αριθμού των PLTs <30% ή χαμηλότερη τιμή αιμοπεταλίων (nadir) $< 10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$
Χρόνος πτώσης αριθμού αιμοπεταλίων	Ελάττωση του αριθμού των PLTs μεταξύ 5ης–10ης ημέρας από την έναρξη της θεραπείας ή ελάττωση του αριθμού των PLTs σε $\leq 1$ ημέρα μετά από επανέκθεση στην ηπαρίνη (με προηγούμενη χορήγηση ηπαρίνης εντός 30 ημερών)	Συμβατή, αλλά όχι σαφής (π.χ. λόγω έλλειψης στοιχείων για τον αριθμό των PLTs), με την ελάττωση του αριθμού των PLTs μεταξύ 5ης–10ης ημέρας, ή έναρξη της πτώσης του αριθμού των PLTs μετά τη 10η ημέρα ή πτώση των PLTs σε $\leq 1$ ημέρα από την επανέκθεση στην ηπαρίνη (με προηγούμενη χορήγηση ηπαρίνης πριν από 30–100 ημέρες)	Ελάττωση του αριθμού των PLTs σε <4 ημέρες χωρίς πρόσφατη χορήγηση ηπαρίνης
Θρόμβωση	Νέα επεισόδια θρομβώσεων (επιβεβαιωμένα) ή δερματικές νεκρώσεις στα σημεία έγχυσης ηπαρίνης ή οξείες συστηματικές αντιδράσεις μετά από χορήγηση ηπαρίνης (bolus)	Προοδευτικά-επαναλαμβανόμενα επεισόδια θρομβώσεων ή μη νεκρωτικές δερματικές βλάβες (ερύθημα) ή πιθανολογούμενες θρομβώσεις (μη επιβεβαιωμένες)	Καμία
Άλλη αιτία θρομβοπενίας	Καμία εμφανής	Πιθανή	Βέβαιη

Βαθμολόγηση:

$\leq 3$ =Χαμηλή πιθανότητα HIT

4–5=Ενδιάμεση πιθανότητα HIT

$\geq 6$ =Μεγάλη πιθανότητα HIT

PLTs: Αιμοπετάλια, HIT: Heparin-Induced Thrombocytopenia - Θρομβοπενία από ηπαρίνη

parinux). Αντενδείκνυται η μετάγγιση αιμοπεταλίων όπως επίσης και η χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης. Σε περίπτωση που το σύνδρομο επιμένει μπορεί να γίνει χορήγηση γ-σφαιρίνης *in* ή πλάσμαφαίρεσης. Επί επέκτασης της θρόμβωσης και παρά τη χορήγηση εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής ενδείκνυται η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη. Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χορηγείται επί αρτηριακής θρόμβωσης όταν δεν ανταποκρίνεται η αντιπηκτική αγωγή. Οι αντιβιταμίνες Κ χορηγούνται μόνο όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα και αφού η θρόμβωση έχει ελεγχθεί πλήρως. Χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις και πάντα με τη συγχρήγηση εναλλακτικής αντιπηκτικής θεραπείας.<sup>27-29</sup>

## 12. Θεραπευτική χρήση των ηπαρινών

Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (XMBHs) έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο ποσοστό τη χορήγηση της κλασικής ηπαρίνης, λόγω περιορισμένης εμφάνισης HIT και λόγω απλούστερης τιτλοποίησης (υποδόρια χορήγηση μία ή δύο φορές ημερησίως), λαμβάνοντας υπόψη τη νεφρική λειτουργία και τους λόγους χορήγησης. Η χρήση της κλασματοποιημένης ή κλασικής ηπαρίνης έχει περιορισθεί. Κυρίως χορηγείται επί νεφρικής ανεπάρκειας όταν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινών.

Η ηπαρίνη (KH και XMBHs) δεν διαπερνά τον πλακούντα, έτσι αποτελεί το φάρμακο εκλογής κατά την εγκυμοσύνη εφόσον απαιτείται η χορήγησης της.<sup>30-32</sup>

## 13. Αντενδείξεις χορήγησης ηπαρίνης

- Αιμορραγική διάθεση κάθε αιτιολογίας<sup>33</sup>
- Ενδοκρανιακές κακώσεις
- Ενεργό γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος
- Θρομβοπενία
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Μεγάλο ανοικτό τραύμα.

## 14. Νεότερα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά

### 14.1. Αναστολείς της δράσης του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα ή της θρομβίνης

Τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος χορηγούμενα έχουν ως στόχο είτε να αναστέλλουν τη δράση του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα (rivaroxaban, apixaban, betrixaban, edoxaban), είτε να αναστέλλουν τη θρομβίνη. Στην τελευταία κατηγορία ανήκει το dabigatran.

Οι ενδείξεις τους είναι η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και η πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, η οποία μπορεί να εκφράζεται είτε ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) είτε ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ).<sup>34-42</sup>

### 14.2. Φάρμακα με άμεση αντιθρομβωτική δράση

Σε αντιδιαστολή με τις ηπαρίνες που είναι έμμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, φάρμακα με άμεση αντιθρομβωτική δράση είναι η hirudin, ή bivalirudin, η lepirudin και το argatroban. Έχουν ένδειξη κυρίως για τη θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που εμφανίζουν HIT II.<sup>43-46</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004, 126(Suppl 3):188S-203S
2. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008, 133(Suppl 6):141S-159S
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical

- Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008, 133(Suppl 6):160S–198S
4. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004, 126(Suppl 3):265S–286S
  5. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995, 74:1–6
  6. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995, 108(Suppl 4): 258S–275S
  7. Lindahl U, Bäckström G, Höök M et al. Structure of the anti-thrombin-binding site in heparin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979, 76:3198–3202
  8. Lane DA, Denton J, Flynn AM et al. Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4. *Biochem J* 1984, 218:725–732
  9. Lane DA, Pejler G, Flynn AM et al. Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4. *J Biol Chem* 1986, 261:3980–3986
  10. Boneu B, Caranobe C, Sie P. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin. *Baillieres Clin Haematol* 1990, 3:531–544
  11. Moeiker HCT. Heparins and platelet function. *Prog Pharmacol* 1982:44–49
  12. King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984, 100:535–540
  13. Lijnen HR, Hoylaerts M, Collen D. Heparin binding properties of human histidine-rich glycoprotein. Mechanism and role in the neutralization of heparin in plasma. *J Biol Chem* 1983, 258:3803–3808
  14. Uprichard J, Manning RA, Laffan MA. Monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. *J Haematol* 2010, 149:613–619
  15. Abbate R, Gori AM, Farsi A et al. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1998, 82:33L–36L
  16. Makris M, Hough RE, Kitchen S. Poor reversal of low molecular weight heparin by protamine. *Br J Haematol* 2000, 108:884–885
  17. Sivakumaran M, Ghosh K, Zaidi Y et al. Osteoporosis and vertebral collapse following low-dose, low molecular weight heparin therapy in a young patient. *Clin Lab Haematol* 1996, 18:55–57
  18. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:668–674
  19. Berry C, Tcherniantchouk O, Ley EJ et al. Overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in surgical ICU patients. *J Am Coll Surg* 2011, 213:10–17
  20. Mallik A, Carlson KB, DeSancho MT. A patient with “spontaneous” heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis after undergoing knee replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011, 1:73–75
  21. (Guideline) Cuker A, Crowther M. 2013 Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Adults with Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). American Society of Hematology Quick Reference Guides. Available at Accessed: October, 2015
  22. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR et al. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Sep 12. 9:CD007557
  23. Greinacher A Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015, 373:252–261
  24. Baroletti S, Hurwitz S, Conti NA et al. Thrombosis in suspected heparin-induced thrombocytopenia occurs more often with high antibody levels. *Am J Med* 2012, 125:44–49
  25. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012, 120:4160–4167
  26. Obeng EA, Harney KM, Moniz T et al. Pediatric heparin-induced thrombocytopenia: prevalence, thrombotic risk, and application of the 4Ts scoring system. *J Pediatr* 2015, 166:144–150
  27. Linkins LA, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(2 Suppl):495–530
  28. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012, 119(10):2209–2218
  29. Miyares MA, Davis KA. Direct-acting oral anticoagulants as emerging treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2015, 49:735–739
  30. Merli GJ, Groce JBP T. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: implications for prescribing practice and therapeutic interchange. *PT* 2010, 35:95–105
  31. Ian A. Greer MD. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2015, 373:540–547
  32. Simpson HK, Baird J et al. Long-term use of the low molecular weight heparin tinzaparin in haemodialysis. *Haemostasis* 1996, 26:90–97
  33. Levin MN, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost* 1986:12–39
  34. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004, 126:265S–286S
  35. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009, 361:2342–2352
  36. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009, 361:1139–1151
  37. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ et al. ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) *Circulation* 2007, 116:180–187

38. Buller HR, Lensing AW, Prins MH et al. Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood* 2008, 112:2242–2247
  39. Botticelli Investigators Writing Committee, Buller H, Deitchman D, et al. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2008, 6:1313–1318
  40. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL et al; EXPERT Study Group. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009, 101:68–76
  41. Raghavan N, Frost CE, Yu Z et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009, 37:74–81
  42. Rocio Hinojar, Jose Julio Jimenez-Natcher et al. New oral anticoagulants: apractical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015, 1:134–145
  43. Ogata K, Mendell-Harary J et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010, 50:743–753
  44. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009, 373:1673–1680
  45. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009, 374:29–38
  46. Mureebe L. Direct thrombin inhibitors: alternatives to heparin. *Vascular* 2007, 15:372–375
-

## Ο χρόνιος πόνος μετά από επεμβάσεις Ιατρική και ψυχοκοινωνική ανάλυση

Κ. Ντζέρος,<sup>1</sup> Α. Μητσάκου,<sup>2</sup> Μ. Σταματάκος<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Κέντρο Υγείας Αστρος, Παναρκαδικό Γενικό Νοσοκομείο Αρκαδίας, Τρίπολη, <sup>2</sup>Ξενώνας Φιλοξενίας Γυναικών Θυμάτων Βίας, Δήμος Τρίπολης, <sup>3</sup>Χειρουργική Κλινική, ΝΜ Μολάων, Γενικό Νοσοκομείο Λακωνίας, Λακωνία

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί μια απώτερη επιπλοκή αρκετών επεμβάσεων που δεν έχει μελετηθεί σε βάθος. Οι επεμβάσεις που εμφανίζουν συχνότερα αυτή την επιπλοκή είναι η μαστεκτομή, η θωρακοτομή, οι ακρωτηριαστικές επεμβάσεις και σε μικρότερο βαθμό οι γυναικολογικές και ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Ο βασικός μηχανισμός πρόκλησης του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου είναι η κεντρική ευαισθητοποίηση του νευρικού συστήματος με εκδηλώσεις κυρίως νευροπαθητικού πόνου και αισθητηριακή δυσλειτουργία. Έχουν αναγνωριστεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση αυτής της επιπλοκής. Η αντιμετώπιση του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου βασίζεται σε τρεις άξονες: την πρόληψη, την επίδραση της αναλγησίας και την επίδραση των ψυχοκοινωνικών παραγόντων. Λόγω της επίδρασης του χρόνιου πόνου στην ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και του σοβαρού κοινωνικο-οικονομικού αντίκτυπου του συνδρόμου, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την ικανοποιητική αντιμετώπισή του.

**Λέξεις ευρετηρίου** Χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος, μαστεκτομή, θωρακοτομή, βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο.

### 1. Εισαγωγή

Ο διεθνής οργανισμός για τη μελέτη του πόνου, IASP (International Association for the Study of Pain), ορίζει τον πόνο «ως μια δυσάρεστη αι-

## Chronic pain after surgery A surgical and psychosocial analysis

K. Ntzeros,<sup>1</sup> A. Mitsakou,<sup>2</sup> M. Stamatakos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Center of Astros, Panarcadian General Hospital of Tripolis, <sup>2</sup>Guesthouse, for Women Victims of Violence, Municipality of Tripoli, Tripoli, <sup>3</sup>Department of Surgery, Nursing Unit of Molaoi, General Hospital of Lakonia, Lakonia, Greece

**ABSTRACT** The chronic pain after surgery is considered as an important late complication of an operation. However, few studies have investigated this issue. Chronic post-operative pain is usually associated with mastectomy, thoracotomy, amputation and less commonly with gynecological and orthopedic operations. The main pathophysiological mechanism of this complication is the central sensitization of nervous system. Chronic post-operative pain is mainly a neuropathic pain with sensory symptoms. There are several risk factors associated with this complication. These factors are related to the operation or the person itself. The treatment of chronic postoperative pain is based on three axes: the prevention of chronic pain syndrome, the effect of analgesia and the effect of psychosocial factors. Due to the fact that chronic pain deteriorates the quality of life of such patients and it has a huge socioeconomic impact, more research is needed to successfully treat this morbidity.

**Key words** Chronic post-operative pain, mastectomy, thoracotomy, biopsychosocial model.

σθητική και συναισθηματική εμπειρία, η οποία συνοδεύεται από πραγματική ή δυνητική βλάβη των ιστών ή περιγράφεται ως τέτοια». Ο χρόνιος πόνος αποτελεί σωματική και ψυχική νόσο που

επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, με συνοδό κοινωνικο-οικονομικό αντίκτυπο λόγω της μεγάλης διάρκειάς του. Οι ασθενείς αυτοί αισθάνονται ψυχολογικό στρες και ανικανότητα ή αναπηρία μαζί με τον πόνο, υποδεικνύοντας την ολιστική προσέγγιση που απαιτεί η αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος.

Η επίδραση του πόνου είναι τόσο βαθιά που προκαλεί σημαντικές αλλαγές στις συνήθειες και ικανότητες του ατόμου. Παραδείγματος χάριν, μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο πρότυπο του ύπνου ή στην ικανότητα άσκησης του ατόμου ή στην εκτέλεση ημερήσιων υποχρεώσεων. Επιπλέον ο πόνος μπορεί να αποτρέψει το άτομο από την εργασία του ή από κοινωνικές εκδηλώσεις οδηγώντας σε μειωμένο κοινωνικό, ψυχολογικό και σωματικό «ευ ζην». Μπορεί να αυξήσει το άγχος και την κατάθλιψη και να μειώσει τη νοητική και τη φυσική λειτουργικότητα του ατόμου. Ο πάσχων επισκέπτεται συστηματικά τα κέντρα πρωτοβάθμιας υγείας και τα τμήματα επειγόντων των νοσοκομείων αναζητώντας πολλές φορές ακόμη και τη νοσηλεία.

Ο μετεγχειρητικός χρόνιος πόνος αποτελεί μια ειδική κατηγορία του χρόνιου πόνου. Επηρεάζει το ίδιο σημαντικά τη ζωή των ασθενών και ίσως περισσότερο, καθώς αυτοί οι ασθενείς προσμένουν τη λύση του προβλήματός τους μετά την επέμβαση και όχι την ανάδειξη ενός νέου. Ο βαθμός του προβλήματος φαίνεται από το γεγονός ότι σε κλινικές χρόνιου πόνου το 20–22% των ασθενών αναφέρει ότι ο χρόνιος πόνος προέκυψε μετά από επέμβαση.<sup>1,2</sup>

Οι σημαντικότερες επεμβάσεις που σχετίζονται με μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο είναι ο ακρωτηριασμός άκρου, η μαστεκτομή, η θωρακοτομή, οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η χολοκυστεκτομή, η επιδιόρθωση κήλης, η αρθροπλαστική ισχύων και η καισαρική τομή.<sup>3</sup> Η επίπτωση του μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου σε μείζονες επεμβάσεις κυμαίνεται στο 20–50% ενώ για μικρότερες επεμβάσεις, όπως η καισαρική τομή, στο 10%.<sup>4</sup>

Ένα σημαντικό πρόβλημα στη μελέτη και στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου μετά από επέμβαση, είναι σε πρώτη φάση η κατάταξη του

πόνου ως χρόνιου και εν συνεχεία ως μετεγχειρητικού, καθώς δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι ορισμοί. Συνήθως ως χρόνιος πόνος μετά από επέμβαση ορίζεται ο πόνος που διαρκεί περισσότερο από ό,τι ο αναμενόμενος χρόνος επούλωσης, δηλαδή περισσότερο από 12 εβδομάδες ή 3 μήνες.<sup>3</sup> Ωστόσο ο IASP ορίζει τον μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο ως τον πόνο που παραμένει 2 μήνες μετά την επέμβαση, αν και υπάρχουν αντιδράσεις σχετικά με το σύντομο χρονικό περιθώριο επούλωσης.<sup>4</sup>

Το δίλημμα που εμφανίζεται είναι αν οφείλεται στην επέμβαση ή αν προϋπήρχε και οφείλεται σε άλλη αιτία. Γι' αυτό, πρέπει να ικανοποιηθούν επιπλέον κριτήρια πριν την απόδοση του πόνου στην επέμβαση. Συγκεκριμένα ο πόνος πρέπει:<sup>5</sup>

1. Να έχει έναρξη μετά τη χειρουργική επέμβαση.
2. Να έχει διάρκεια τουλάχιστον 2 μήνες.
3. Να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες χρόνιου πόνου (φλεγμονή, κακοήθεια).
4. Να αποκλειστεί το γεγονός ότι ο πόνος μετά την επέμβαση οφείλεται σε ένα προϋπάρχον πρόβλημα που συνεχίζει να υφίσταται μετά την επέμβαση.

## 2. Ταξινόμηση

Υπάρχουν διάφορα συστήματα ταξινόμησης του πόνου ανάλογα με: τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό (ιδιοδεκτικός, νευροπαθητικός), τη διάρκεια (χρόνιος, οξύς/παροξυσμικός), την αιτιολογία (κακοήθους ή μη κακοήθους κατάστασης) και την ανατομική εντόπισή του. Στον μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο προτιμάται η ταξινόμηση ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό πρόκλησης του πόνου:

- Ιδιοδεκτικός (Nociceptive) πόνος: όταν εντοπίζεται ιστική βλάβη που ενεργοποιεί τους ιδιοδεκτικούς υποδοχείς πόνου. Οι υποδοχείς αυτοί αποκρίνονται σε ερεθίσματα θερμότητας, πίεσης, τάσης, χημικών ουσιών, σε ισχαιμία, σε λύση συνέχειας ιστών και σε φλεγμονή. Ο πόνος που προκαλείται από την ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων μπορεί να είναι σωματικός ή σπλαγχνικός ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης

- Νευροπαθητικός (Neuropathic) πόνος: Όταν προκαλείται δομική ή λειτουργική βλάβη νευρικών κυττάρων στο περιφερικό ή κεντρικό νευρικό σύστημα. Μπορεί να προκληθεί από τραυματικές, μεταβολικές, ισχαιμικές, τοξικές κ.ά. βλάβες στα νεύρα ή από συμπίεση νευρών, από ανώμαλη επεξεργασία των ερεθισμάτων του πόνου από τον εγκέφαλο ή τον νωτιαίο μυελό. Μπορεί να είναι περιφερικής ή κεντρικής αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από αισθητηριακή δυσλειτουργία με εκδηλώσεις αλλοδυνίας, υπεραλγησίας, υποαλγησίας, παραισθησίας, δυσαισθησίας, υπεραισθησίας και υπαισθησίας
- Μικτός πόνος: Όταν συνυπάρχει ο νευροπαθητικός πόνος με τον ιδιοδεκτικό
- Ιδιοπαθής/Ψυχογενής πόνος: Όταν δεν βρίσκεται κάποια υποκείμενη αιτία ή μηχανισμός που να δικαιολογεί την εμφάνιση του πόνου. Προτιμάται ο όρος ιδιοπαθής ώστε να αφήνεται ανοικτό το ενδεχόμενο εύρεσης κάποιας οργανικής αιτίας δίχως να υποβαθμίζονται οι ψυχολογικοί παράγοντες.

Ο μετεγχειρητικός χρόνιος πόνος αρχικά είχε ταξινομηθεί ως αποκλειστικά νευροπαθητικός πόνος διότι σε επεμβάσεις όπως η μαστεκτομή, η θωρακοτομή και ο ακρωτηριασμός άκρου συμβαίνει σημαντικός τραυματισμός ή ακόμη και διατομή μεγάλων νεύρων.<sup>4</sup> Τελευταία όμως πιστεύεται ότι ο μετεγχειρητικός χρόνιος πόνος έχει και στοιχεία ιδιοδεκτικού πόνου, κατατάσσοντάς τον μάλλον στον μικτό πόνο.

### 3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης παρατηρείται τραυματισμός και φλεγμονή λόγω των τομών και των χειρισμών ιστών και οργάνων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή κυτοκινών, βραδυκινίνης, και προσταγλανδινών από τις τραυματισμένες περιοχές που προκαλούν διέγερση των τοπικών ιδιοδεκτικών υποδοχέων. Εν συνεχεία, το ερέθισμα μεταφέρεται με κεντρομόλες Αδ και C νευρικές ίνες στο Γασσέριο γάγγλιο και από εκεί με τις οπίσθιες αισθητικές ίνες μεταδίδεται στους πυρήνες των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Από τα οπίσθια κέρατα, το ερέθισμα φθάνει στον θάλαμο μέσω της νω-

τιοθαλαμικής και της νωτιοδικτυωτής οδού, που είναι οι δύο κύριες οδοί του πόνου.<sup>6</sup> Από εκεί, μέσω διαφόρων θαλαμοφλοιωδών συνδέσεων, το ερέθισμα καταλήγει στον φλοιό όπου γίνεται αντιληπτή η αίσθηση του πόνου. Όλη αυτή η πορεία, από το αρχικό ερέθισμα μέχρι την αντίληψη του πόνου, περιλαμβάνει τέσσερις φυσιολογικές διαδικασίες:<sup>7</sup>

- Μετατροπή (transduction) των επώδυνων ερεθισμάτων σε ηλεκτρική δραστηριότητα (ώση) μέσω της διέγερσης των ιδιοδεκτικών υποδοχέων που αποτελούν τις τελικές απολήξεις των αισθητικών ινών
- Μεταβίβαση (transmission) των ώσεων διαμέσου της αισθητικής οδού από την περιφέρεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το δίκτυο αυτό αποτελείται από τρία τμήματα: τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες, τις ανιούσες οδούς και τις θαλαμοφλοιώδεις προβολές
- Τροποποίηση (modulation) του ανιόντος ερεθίσματος διαμέσου νευρωνικών επιδράσεων. Το ερέθισμα είτε καταστέλλεται είτε ενισχύεται από κατιούσες οδούς του πόνου
- Αντίληψη (perception) του ερεθίσματος από το άτομο, όπου η μετατροπή, η μεταβίβαση και η τροποποίηση αλληλεπιδρούν με την ψυχολογία του ατόμου για να δημιουργηθεί η υποκειμενική αίσθηση του πόνου.

Η επίδραση, όμως, του νευρικού συστήματος στο αίσθημα του πόνου, δεν περιορίζεται μόνο κατά την πορεία του ερεθίσματος, αλλά εμφανίζει και την ιδιότητα της πλαστικότητας περιφερικά και κεντρικά. Πιο συγκεκριμένα, σε επαναλαμβανόμενα περιφερικά επώδυνα ερεθίσματα παρατηρείται η περιφερική ευαισθητοποίηση, όπου οι εκλυόμενοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές προκαλούν αύξηση της ευαισθησίας των ιδιοδεκτικών υποδοχέων.<sup>6</sup> Δηλαδή, μείωση του ουδού διέγερσης, που με τη σειρά του προκαλεί αύξηση του ρυθμού πυροδότησης και αυτόματη δραστηριότητα με αποτέλεσμα την αυξημένη μεταβίβαση ώσεων στον νωτιαίο μυελό. Η περιφερική ευαισθητοποίηση έχει ως αποτέλεσμα την πρωτοπαθή υπεραλγησία, όπου ο πόνος γίνεται αντιληπτός με μεγαλύτερη ένταση στο σημείο τραυματισμού. Αντίστοιχη πλαστικότητα παρα-

τηρείται και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου παρατηρείται υπερδιέγερση των νευρώνων των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Η κεντρική ευαισθητοποίηση έχει ως αποτέλεσμα οι απαντήσεις ορισμένων νευρώνων να αυξάνουν υπερβολικά και να συνεχίζουν να διεγείρονται και μετά το πέρας των επώδυνων ερεθισμάτων.<sup>7</sup> Αυτή η διαδικασία προκαλεί δευτεροπαθή υπεραλγησία στις περιοχές γύρω από την κάκωση, αλλοδυνία και αυτόματο πόνο.<sup>6</sup> Η αλλοδυνία και η υπεραλγησία αυξάνουν τον μετεγχειρητικό πόνο και την πιθανότητα εγκατάστασης μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου.<sup>7</sup>

Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο περιγράφουν κυρίως στοιχεία νευροπαθητικού πόνου. Ο τραυματισμός κύριων νεύρων κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης αποτελεί μάλλον προαπαιτούμενο για την πρόκληση μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου.<sup>8</sup> Βέβαια, σε ένα ποσοστό ασθενών η συνεχόμενη φλεγμονώδης αντίδραση, όπως στις επεμβάσεις επιδιόρθωσης βουβωνοκήλης με πλέγμα, η φλεγμονή είναι αυτή που διατηρεί τον χρόνιο πόνο.<sup>8</sup> Κατά τον τραυματισμό ενός νεύρου παρατηρούνται αυτόματες εκπολώσεις χωρίς κάποιο ερέθισμα από το τραυματισμένο νεύρο αλλά και από τα διπλανά υγιή νεύρα. Οι συνεχόμενες εκπολώσεις συμβάλλουν στη δημιουργία κεντρικής ευαισθητοποίησης, αλλά και

αλλαγές στη δομή του νευρικού συστήματος τόσο στον νωτιαίο μυελό όσο και στον φλοιό.<sup>6,8</sup> Οι αλλαγές αυτές προκαλούν ενίσχυση παρά καταστολή του ερεθίσματος από κατιούσες οδούς του πόνου.<sup>8</sup>

#### 4. Παράγοντες κινδύνου

Σύμφωνα με τον IASP, οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε αυτούς που σχετίζονται με την επέμβαση και με το άτομο. Οι επεμβατικοί παράγοντες χωρίζονται σε προ-επεμβατικούς, ενδο-επεμβατικούς, μετα-επεμβατικούς. Οι ατομικοί παράγοντες χωρίζονται σε δημογραφικούς, γενετικούς και ψυχοκοινωνικούς (πίν. 1).<sup>6</sup>

Ο προεγχειρητικός πόνος αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου. Η συσχέτιση αυτή είναι πιο εμφανής σε επεμβάσεις ακρωτηριαστικές, επιδιόρθωσης κήλης και στη μαστεκτομή. Για παράδειγμα, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό και συνυπήρχε προεγχειρητικό άλγος του άκρου, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση μετεγχειρητικού πόνου του κολόβωματος και πόνου του «μέλους φάντασμα».<sup>9</sup> Η ίδια συσχέτιση εμφανίζεται ανάμεσα στη μασταλγία και στη μαστεκτομή αλλά όχι στην ολική αρθροπλαστική ισχίου.<sup>10-11</sup>

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου

Επεμβατικοί		Ατομικοί	
<i>Προ-επεμβατικοί</i>	Προεγχειρητικός μέτριος προς σοβαρός πόνος με διάρκεια >1 μήνα Προηγούμενη επέμβαση στην ίδια περιοχή	<i>Δημογραφικοί</i>	Γυναίκες Νεαρή ηλικία
<i>Ενδο-επεμβατικοί</i>	Χειρουργική τεχνική με σημαντική πιθανότητα νευρικής βλάβης Λαπαροτομία συγκριτικά με λαπαροσκοπική προσέγγιση	<i>Γενετικοί</i>	Γενετική προδιάθεση Ανεπάρκεια DNIC (ανασταλτική κατιούσα οδός του πόνου)
<i>Μετα-επεμβατικοί</i>	Οξύς μετεγχειρητικός πόνος μέτριος προς σοβαρός Ακτινοθεραπεία στην περιοχή της επέμβασης Νευροτοξική χημειοθεραπεία	<i>Ψυχοκοινωνικοί</i>	Ψυχολογική ευαλωτότητα (π.χ. καταστροφισμός) Προεγχειρητικό άγχος Αποζημίωση από τον εργοδότη Κατάθλιψη Αγχώδης διαταραχή Νευρωτισμός

Ο πόνος μετά τη χειρουργική επέμβαση αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου. Διάφορες επεμβάσεις όπως η επιδιόρθωση κήλης, η μαστεκτομή και η ολική αρθροπλαστική ισχίου έχουν συσχετισθεί.<sup>12</sup> Αυτό καθιστά τη μετεγχειρητική αναλγησία ως μείζονα παράγοντα επιτυχίας μιας επέμβασης. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο προκύπτει από τις εγκύους που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή, καθώς αυτές που υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία εμφάνισαν συχνότερα μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο συγκριτικά με αυτές που τους έγινε επισκληρίδιος.<sup>13</sup>

Από την άλλη, η ιδιοσυγκρασία ενός ατόμου μπορεί να έχει στοιχεία που να το καθιστούν πιο ευάλωτο στην εμφάνιση μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου. Π.χ. οι νεαρές γυναίκες σε επεμβάσεις μαστεκτομής είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο.<sup>14</sup> Επιπλέον, το φύλο του ασθενούς παίζει σημαντικό ρόλο. Μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες είναι πιο ευάλωτες στον μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο.<sup>8</sup>

Η αίσθηση όπως και η ευαισθησία στον πόνο διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο. Αυτή η ποικιλότητα όπως και οι διαφορές στην ανταπόκριση σε αναλγητικά, πιστεύεται ότι εν μέρει οφείλεται στο γενετικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου. Πολυμορφισμοί γονιδίων, όπως στην περίπτωση του *COMT* και του *GCH1*, επηρεάζουν την ευαισθησία στον πόνο.<sup>8</sup> Το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό πιστεύεται ότι είναι πολυγονιδιακό με αποτέλεσμα να μην έχουν επιτευχθεί συγκεκριμένοι συσχετισμοί με τον χρόνιο πόνο.<sup>8</sup>

Τέλος, διάφοροι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση του μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου. Η άποψη αυτή στηρίζεται σε μελέτες που συσχετίζουν το προεγχειρητικό άγχος αλλά και τη γενική ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικού πόνου. Ασθενείς με κατάθλιψη, αγχώδη διαταραχή, νευρωτισμό ή καταστροφισμό είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά από επέμβαση.<sup>12</sup> Οι παρατηρήσεις αυτές ενισχύονται και από τη στροφή της επιστημονικής κοινότητας από ένα βιοϊατρικό στο βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο για την επεξήγηση και αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.

Το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο είναι το πιο ευρέως αποδεκτό και παράλληλα αποτελεί την πιο διερευνητική προσέγγιση για την αντιμετώπιση και κατανόηση του χρόνιου πόνου. Η βασική διαφορά με το προηγούμενο δυαδικό μοντέλο είναι ότι πλέον ο νους και το σώμα δεν είναι δύο διαφορετικές μονάδες που δεν αλληλεπιδρούν, αλλά αντίθετα ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, όπως το συναισθηματικό άγχος, επηρεάζουν την έκταση των συμπτωμάτων μιας πάθησης και την ανταπόκριση στη θεραπεία.<sup>15</sup> Για να καταλάβουμε την αντίληψη και την αντίδραση ενός ατόμου στον πόνο, πρέπει να μελετήσουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στις βιολογικές αλλαγές που έχουν συμβεί στο σώμα του ασθενούς, την ψυχολογική κατάσταση που βρίσκεται και το κοινωνικο-πολιτισμικό πλαίσιο του ατόμου.<sup>15</sup>

## 5. Σύνδρομο μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου

### 5.1. Επεμβάσεις μαστού

Οι περισσότερες μελέτες για τον μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο μετά από επεμβάσεις μαστού αφορούν συνήθως στη μαστεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό. Οι συνηθέστερες μορφές χρόνιου πόνου σε αυτή την κατηγορία είναι ο πόνος του «μαστού φάντασμα» (13–24%), ο πόνος στην ουλή ή γύρω από αυτήν και στο θωρακικό τοίχωμα (11–57%), και ο πόνος στο σύστοιχο άνω άκρο και ώμο (12–51%).<sup>16</sup> Η πιθανότητα μια ασθενής να έχει κάποια από τις παραπάνω μορφές χρόνιου πόνου κυμαίνεται περίπου στο 50% κατά το πρώτο έτος μετά την επέμβαση.<sup>16</sup>

Οι σημαντικότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες σε αυτή την κατηγορία είναι ο προεγχειρητικός πόνος και η προϋπάρχουσα κατάθλιψη ή αγχώδης διαταραχή. Όσον αφορά στη χειρουργική προσέγγιση, οι συντηρητικές επεμβάσεις έχουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου συγκριτικά με τις ριζικές μαστεκτομές. Επιπλέον, γυναίκες με μαστεκτομή και ταυτόχρονη αποκατάσταση του μαστού με εμφύτευμα είχαν υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικού πόνου (51%) συγκριτικά με την απλή μαστεκτομή χωρίς αποκατάσταση (31%).<sup>17</sup> Ο λεμφαδενικός καθαρισμός αλλά και ο βαθμός

στον οποίο εκτελείται, σχετίζεται με διάφορα συμπτώματα και πόνο στο σύστοιχο άνω άκρο.<sup>18</sup> Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος και η ακτινοθεραπεία σχετίζονται με την εμφάνιση χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου.<sup>18</sup> Γενικά, ο πόνος στις επεμβάσεις μαστού αποδίδεται σε τραυματισμό του μεσοπλευροβραχιόνιου νεύρου κατά την επέμβαση ή την ακτινοθεραπεία.

### 5.2. Επεμβάσεις θώρακος

Ο μετεγχειρητικός χρόνιος πόνος μετά από θωρακοτομή είναι ένα αναμενόμενο γεγονός, διότι οι επεμβάσεις του θώρακος απαιτούν συνήθως την αφαίρεση μίας πλευράς ή τη διάσταση γειτονικών πλευρών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον τραυματισμό των μεσοπλευρίων νεύρων που είναι σε άμεση επαφή με τις πλευρές. Ο πόνος αυτός έχει νευροπαθητικά χαρακτηριστικά με συνοδές αισθητηριακές διαταραχές. Η εκτιμώμενη επίπτωση του μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου είναι περισσότερο από 50% των ασθενών που υπόκεινται σε θωρακοτομή.<sup>19</sup> Ωστόσο, το 80% των ασθενών αναφέρουν μέτριας ή ακόμη και μικρής έντασης πόνο παρόλο που τα πιο επώδυνα μετεγχειρητικά σύνδρομα πόνου αποδίδονται σε μερικό τραυματισμό νεύρων, όπως συμβαίνει σε αυτή την περίπτωση.<sup>20</sup>

Όσον αφορά στους παράγοντες κινδύνου, τα πράγματα είναι λιγότερο σαφή σε αυτή την κατηγορία των επεμβάσεων. Ο προεγχειρητικός πόνος, το άγχος και η κατάθλιψη πριν από την επέμβαση δεν έχουν συσχετισθεί σθεναρά με αυτό το σύνδρομο. Η πρώιμη έναρξη και η ένταση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου είναι ο μόνος στατιστικά σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης του μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου.<sup>16</sup> Η τεχνική της επέμβασης φαίνεται να επηρεάζει, με τις θωρακοσκοπικές επεμβάσεις να εμφανίζουν μικρότερη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου.<sup>2</sup>

### 5.3. Επεμβάσεις ακρωτηριασμού

Ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος μετά από επεμβάσεις ακρωτηριασμού είναι το πιο καλά μελετημένο σύνδρομο μετεγχειρητικού πόνου. Ο πόνος αυτός έχει δύο βασικές μορφές, τον πόνο του κολοβώματος και τον πόνο του «μέλους φάντασμα». Η συχνότητα εμφάνισης του πόνου

του κολοβώματος ποικίλει σημαντικά στις διάφορες μελέτες. Συνήθως, εμφανίζεται ως ένα επώδυνο σημείο στο κολόβωμα, που όμως ακόμα και διερευνητικές επεμβάσεις δεν ανευρίσκουν κάτι, ούτε βελτιώνουν το σύμπτωμα. Ο πόνος του «μέλους φάντασμα» από την άλλη, εμφανίζεται σε περισσότερο από 50% των ασθενών που υπόκεινται σε αυτού του τύπου τις επεμβάσεις.<sup>2</sup>

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πόνου του «μέλους φάντασμα» είναι ο πόνος του κολοβώματος, ο πόνος πριν από τον ακρωτηριασμό και μη επώδυνες αισθητηριακές ενοχλήσεις του «μέλους φάντασμα».<sup>2</sup> Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με την ηλικία, το φύλο, την περιοχή του ακρωτηριασμού, την εθνικότητα ή την εκπαίδευση. Ωστόσο, ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι η χρήση προσθετικού μέλους σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου του «μέλους φάντασμα».<sup>21</sup> Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με δύο τρόπους: είτε όντως η χρήση πρόσθεσης προστατεύει από την εμφάνιση του πόνου είτε ο πόνος αποθαρρύνει τη χρήση της πρόσθεσης.<sup>2</sup> Διάφορες υποθέσεις έχουν προταθεί για την εξήγηση του πόνου του «μέλους φάντασμα» περιγράφοντας αλλαγές στο περιφερικό αλλά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο καμία δεν καλύπτει πλήρως το φαινόμενο.

### 5.4. Ορθοπαιδικές επεμβάσεις

Ο μετεγχειρητικός χρόνιος πόνος δεν έχει μελετηθεί σε βάθος στις ορθοπαιδικές επεμβάσεις και υπάρχουν περιορισμένες μελέτες για το συγκεκριμένο θέμα. Το ίδιο ισχύει και για τον χρόνιο πόνο μετά από σημαντικούς τραυματισμούς. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες για συγκεκριμένες επεμβάσεις. Μια πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι το 50% των ασθενών που υπόκεινται σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις αναφέρουν επίμονο πόνο τρεις μήνες μετά από τη χειρουργική επέμβαση.<sup>22</sup> Πιο συγκεκριμένα, επεμβάσεις όπως η αρθρόδεση, η αρθροπλαστική γονάτος και τα χειρουργηθέντα κατάγματα κάτω άκρου σχετίζονται με αυξημένο μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο, ενώ οι επεμβάσεις στον αγκώνα, η μηνισκεκτομή, ο ακρωτηριασμός και η νευρόλυση σχετίζονται με αυξημένα ποσο-

στά εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου.<sup>22</sup> Μια άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι 44% των ασθενών που υπόκεινται σε μηνισκεκτομή, αναφέρουν δυσαισθητικούς πόνους μετά την επέμβαση.<sup>23</sup> Επιπλέον, στην ολική αρθροπλαστική γόνατος το 39% των ασθενών ανέφεραν χρόνιο πόνο μετά την επέμβαση.<sup>24</sup> Στις αρθροπλαστικές ισχίου το 16% των ασθενών ανέφεραν πόνο στην καθιστή θέση, ενώ το 35% στο περπάτημα.<sup>25</sup> Τέλος, στις επεμβάσεις της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης οι μελέτες είναι αντικρουόμενες και δεν μπορεί βγει κάποιο ασφαλές συμπέρασμα προς το παρόν.

### 5.5. Γυναικολογικές επεμβάσεις

Η μελέτη του χρόνιου πόνου μετά από γυναικολογικές επεμβάσεις είναι επίσης ένα παραμελημένο θέμα. Αυτό όμως δεν υποβαθμίζει το μέγεθος του προβλήματος, καθώς μια πρόσφατη μελέτη στη Δανία αναφέρει ότι το 32% των γυναικών παραπονέθηκε για χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο μετά από ολική υστερεκτομή για καλοήγη πάθηση.<sup>26</sup> Οι παράγοντες κινδύνου που αναγνωρίστηκαν από αυτή τη μελέτη είναι ο προεγχειρητικός πυελικός πόνος, προηγούμενες καισαρικές τομές και άλλα προβλήματα χρόνιου πόνου. Η προσπέλαση (κολπική ή κοιλιακή) δεν φαίνεται να επηρεάζει. Εκτός από την υστερεκτομή και η καισαρική τομή εμφανίζει το ίδιο πρόβλημα. Μια αυστραλιανή μελέτη αναφέρει ότι στους 2 μήνες μετά την καισαρική τομή μόνο το 7,8% των ασθενών παραπονιούνται για μετρίου βαθμού επίμονο μετεγχειρητικό πόνο, ενώ στον έναν χρόνο το ποσοστό αυτό πέφτει στο 1%.<sup>27</sup> Από την άλλη, μια γαλλική μελέτη αναφέρει ότι 3 μήνες μετά την επέμβαση, ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος παρέμεινε στο 15% των γυναικών και 4% ανέφερε μείωση της ποιότητας ζωής και των καθημερινών δραστηριοτήτων.<sup>28</sup> Επιπλέον, η τροποποιημένη τομή Joel-Cohen φαίνεται να υπερέχει έναντι της Pfannenstiel ως προς τον μετεγχειρητικό άμεσο και χρόνιο πόνο.<sup>29</sup> Μερικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου είναι ο άμεσος μετεγχειρητικός πόνος, ο προϋπάρχων πόνος, η νεαρή ηλικία και η γενική αναισθησία.<sup>28</sup> Μια ενδιαφέρουσα μελέτη αναφέρει ότι στην και-

σαρική τομή οι προεγχειρητικοί ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν λιγότερο σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση μετεγχειρητικού χρόνιου πόνου συγκριτικά με την υστερεκτομή, πιθανότατα λόγω των διαφορετικών συνθηκών που επιφέρει η γέννηση ενός παιδιού.<sup>30</sup>

## 6. Αντιμετώπιση

### 6.1. Πρόληψη

Η αντιμετώπιση του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου είναι δύσκολη και για αυτό η πρόληψη τέτοιων συνδρόμων αποτελεί μια αξιόλογη λύση. Σε πρώτη φάση, θα πρέπει να αναγνωριστούν οι ασθενείς που έχουν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιου πόνου μετά την επέμβαση και να αξιολογηθεί κατά πόσο είναι απαραίτητη η επέμβαση και αν μπορεί να αποφευχθεί. Σε δεύτερη φάση, θα πρέπει να αξιολογηθεί ο κίνδυνος τραυματισμού σημαντικών νεύρων κατά την επέμβαση και να επιλεγεί η προσέγγιση που θα επηρεάσει λιγότερο τα παρακείμενα νεύρα. Αυτή η άποψη βασίζεται στο γεγονός ότι ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος συνήθως έχει νευροπαθητικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν τραυματισμό νεύρου. Για παράδειγμα στη μαστεκτομή, μελέτες υποστηρίζουν ότι η διατήρηση του μεσοπλευροβραχιόνιου νεύρου θα μπορούσε να μειώσει τον χρόνιο πόνο.<sup>8</sup> Επιπλέον, η αυξανόμενη χρήση του φρουρού λεμφαδένα μειώνει την ανάγκη για ευρύ λεμφαδενικό καθαρισμό και κατά συνέπεια τον τραυματισμό νεύρων. Από την άλλη, οι θωρακοσκοπικές μέθοδοι διατηρούν ανέπαφα τα μεσοπλεύρια νεύρα συγκριτικά με τη θωρακοτομή. Μια ενδιαφέρουσα τεχνική παρουσιάστηκε από τους Cerfolio et al, όπου κατά τη σύγκλιση του θώρακα σε επεμβάσεις πνευμονεκτομής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, τα ράμματα αντί να περάσουν ως συνήθως από το άνω άκρο της 5ης πλευράς στο άνω άκρο της 7ης πλευράς, περνούσαν στο σώμα της 6ης πλευράς μετά τη διάνοιξη τρυπών.<sup>31</sup> Η τεχνική αυτή έδειξε να μειώνει την επίπτωση του μετεγχειρητικού πόνου. Η λογική πίσω από αυτή την παραλλαγή ήταν ότι το μεσοπλεύριο νεύρο που περνά στο κάτω χείλος της 6ης πλευράς δεν θα τραυματι-

στεί από τα ράμματα καθώς πλέον τα ράμματα περνούν μέσα από συμπαγές οστικό ιστό.

### 6.2. Περιεγχειρητική αναλγησία

Η βασική ιδέα σε αυτή την κατηγορία αντιμετώπισης είναι ότι η επαρκής περιεγχειρητική αναλγησία θα αποτρέψει την κεντρική ευαισθητοποίηση του νευρικού συστήματος περιορίζοντας έτσι την εμφάνιση χρόνιου πόνου. Η πιο απλή προσέγγιση είναι η εφαρμογή τοπικής αναισθησίας που μπορεί να μπλοκάρει τη μετάδοση νευρικών ώσεων κατά μήκος των νεύρων, ελαχιστοποιώντας τα ερεθίσματα που φθάνουν στον νωτιαίο μυελό. Αυτό αποτρέπει την κεντρική ευαισθητοποίηση. Η ραχιαία και επισκληρίδιος αναισθησία δρουν στην πορεία των νεύρων ενώ η περιοχική αναισθησία μπλοκάρει τα περιφερικά νεύρα.<sup>6</sup>

Η προληπτική αναλγησία (pre-emptive analgesia) αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου μετά από επέμβαση και ορίζεται ως μια αντι-ιδιοδεκτική θεραπεία που προλαμβάνει την καθιέρωση μιας τροποποιημένης κεντρικής επεξεργασίας ενός εισερχόμενου ερεθίσματος που ενισχύει τον μετεγχειρητικό πόνο.<sup>32</sup> Η βασική ιδέα πίσω από αυτή την προσέγγιση είναι ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση και κατά συνέπεια η αλλοδυνία και η υπεραλγησία μπορούν να αποφευχθούν με επιθετική πρώιμη αναλγησία πριν την τομή. Μια εξέλιξη στην περιεγχειρητική αναλγησία είναι η προλαμβάνουσα αναλγησία (preventive analgesia), όπου δεν έχει τόσο μεγάλη σημασία ο ακριβής χρόνος των αναλγητικών ή αναισθητικών παρεμβάσεων αλλά η παρατεταμένη αναστολή των εισερχόμενων ιδιοδεκτικών ερεθισμάτων προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Στόχος είναι η πρόληψη της περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, η συνολική διάρκεια της αναλγητικής θεραπείας ξεπερνά κατά πολύ την αναμενόμενη διάρκεια δράσης (χρόνο ημιζωής) του εκάστοτε αναλγητικού. Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν η προληπτική ή προλαμβάνουσα αναλγησία έχουν σημαντικά ευεργετικά κλινικά αποτελέσματα.

Τελευταία εξέλιξη στην περιεγχειρητική αναλγησία είναι η πολυδύναμη ή συνδυασμένη αναλγησία (multimodal analgesia), όπου γίνεται συν-

δυασμός δύο ή περισσότερων αναλγητικών φαρμάκων που δρουν σε διαφορετικούς μηχανισμούς πρόκλησης και μετάδοσης του πόνου. Έτσι υπάρχει μια συνεργική δράση που αποτρέπει την κεντρική ευαισθητοποίηση πιο αποτελεσματικά. Τα συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η κεταμίνη (ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA), η γκαμπαπεντίνη ή πρεγκαμπαλίνη, αναστολείς κυκλοξυγενάσης, στεροειδή κ.ά.

### 6.3. Ψυχοκοινωνική

Η συμμετοχή των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην ανάπτυξη αλλά και διατήρηση του χρόνιου πόνου είναι καλά αναγνωρισμένη και η τροποποίηση αυτών των καταστάσεων μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη βελτίωση του πόνου. Η παρούσα αντίληψη είναι ότι οι ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στον άμεσο όσο και στον χρόνιο πόνο, αλλά και στη μετάπτωση του άμεσου σε χρόνιο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η συσχέτιση του άμεσου μετεγχειρητικού πόνου με το προεγχειρητικό άγχος της ασθενούς σε επεμβάσεις μαστού.<sup>33</sup> Η ψυχολογική ευαλωτότητα με τη μορφή του καταστροφισμού, οι αγχώδεις διαταραχές, η κατάθλιψη, ο νευρωτισμός και η καθυστερημένη επιστροφή στην εργασία αποτελούν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου.<sup>34</sup> Η ανάπτυξη μοντέλων και η κατανόηση των ψυχολογικών διεργασιών που συμβαίνουν σε έναν ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε επέμβαση, αποτελούν το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.

Η στροφή της επιστημονικής κοινότητας από το δυαδικό βιοϊατρικό μοντέλο στο βιοψυχοκοινωνικό, ακολούθησε την αποδοχή ότι πλέον σώμα και νους αλληλεπιδρούν. Το μοντέλο αυτό ενσωματώνει μηχανικές και φυσιολογικές διαδικασίες του ανθρωπίνου σώματος με ψυχολογικές και κοινωνικο-πολιτισμικές παραμέτρους που συνδυαστικά μπορούν να προκαλέσουν και να διατηρήσουν τον χρόνιο πόνο. Το βιολογικό υπόβαθρο της ασθένειας μπορεί να επηρεάσει τόσο τους ψυχολογικούς παράγοντες του ατόμου, όπως η διάθεση, αλλά και το κοινωνικό περιβάλλον στο οποίο εντάσσεται, όπως οι διαπροσωπικές σχέσεις και επιδράσεις.

Το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο προκειμένου να εξετάσει μια ασθένεια χρησιμοποιεί τρεις διαστάσεις: τη βιολογική (γενετικό υλικό, κύτταρα, ιστοί, όργανα), την ψυχολογική (διαδικασία σκέψης, πεποιθήσεις, συμπεριφορά, συναισθήματα, κίνητρα) και την κοινωνική (επιδράσεις από την οικογένεια, την κοινότητα και την κοινωνία). Στην περίπτωση του χρόνιου πόνου αρχικά γίνεται αποδεκτό ότι υπάρχουν βιολογικές τουλάχιστον αλλαγές σε ιστούς, όργανα και νεύρα. Κατ' επέκταση, κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης υπάρχει διαφόρου βαθμού τραυματισμός που μπορεί να επιφέρει αντίστοιχες βιολογικές αλλαγές. Εν συνεχεία, οι αλλαγές αυτές προκαλούν ιδιοδεκτικά ερεθίσματα που αποστέλλονται στον εγκέφαλο. Όμως, η αντίληψη και εκτίμηση του πόνου επηρεάζεται από τις πεποιθήσεις που έχει αναπτύξει το άτομο.<sup>35</sup> Το άτομο μπορεί να αγνοήσει τον πόνο και να συνεχίσει να εκτελεί τις εργασιακές, προσωπικές και κοινωνικές του δραστηριότητες, υποβαθμίζοντας την αξία που έχει το βιολογικό ερέθισμα.<sup>35</sup> Ή μπορεί να αφήσει την εργασία του, να περιορίσει τις δραστηριότητές του και να λάβει τη στάση ζωής «ασθενούς ατόμου». Αυτό μεγεθύνει την αξία που έχει το βιολογικό ερέθισμα. Σε αυτό το σημείο το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο παρεμβαίνει με γνωσιακές και

συμπεριφορικές τεχνικές προκειμένου να αντιμετωπίσει τον χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο. Αυτές οι τεχνικές εμπεριέχουν αυτοκαθοδήγηση (πρσπασμό, αυτοενθάρρυνση), τεχνικές χαλάρωσης, βιοανατροφοδότηση, ανάπτυξη στρατηγικών αντιμετώπισης του πόνου (αυξημένη διεκδικητικότητα, περιορισμό αρνητικών σκέψεων), αλλαγή δυσπροσαρμοστικών πεποιθήσεων για τον πόνο και θέσπιση καινούργιων στόχων.<sup>36</sup> Αυτές οι τεχνικές μπορούν να συνδυαστούν με φαρμακοθεραπεία, με θεραπείες αποκατάστασης κ.ά.

## 7. Συμπεράσματα

Ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί μια σημαντική ατέλεια της σύγχρονης χειρουργικής. Ο χειρουργός θεραπεύει την υποκείμενη νόσο του ασθενούς αλλά τον καθιστά για πάντα ασθενή ενός πόνου που δεν μπορεί να θεραπευτεί. Η αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος θα πρέπει να είναι πολυδιάστατη συμπεριλαμβάνοντας τροποποιήσεις επεμβάσεων, σημαντικού βαθμού προεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία αλλά και γνωσιακή-συμπεριφορική παρέμβαση. Στόχος είναι να μην προλάβει ο πόνος να ριζώσει στον οργανισμό και στην ψυχοσύνθεση του ασθενούς.

## Βιβλιογραφία

1. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain* 1998, 76:167-171
2. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001, 87:88-98
3. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008, 101:77-86
4. Schug SA, Pogatzki-Zahn EM. *Chronic Pain after Surgery or Injury*. Pain: Clinical Updates 2011:19
5. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001, 87:88-98
6. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J* 2014, 90:222-227
7. Ιατρού Χ. Όσα πρέπει να γνωρίζουμε για τον αλγαισθητικό πόνο. *Ελλην Περιοδ Περιεγχειρητ Ιατρ* 2003, 1:48-57
8. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006, 367:1618-1625
9. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Krøner K et al. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997, 72:393-405
10. Krøner K, Knudsen UB, Lundby L et al. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clin J Pain* 1992, 8:346-350
11. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U et al. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006, 50:495-500
12. Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri* 2009, 21:1-9
13. Nikolajsen L, Sørensen HC, Jensen TS et al. Chronic pain following Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, 48:111-116
14. Smith WC, Bourne D, Squair J et al. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain* 1999, 83:91-95
15. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007, 133:581-624
16. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000, 93:1123-1133
17. Wallace MS, Wallace AM, Lee J et al. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996, 66:195-205

18. Keramopoulos A, Tsiou C, Minaretzis D et al. Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: a multivariate approach. *Oncology* 1993, 50:445–449
  19. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996, 12:50–55
  20. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H et al. Long-term post-thoracotomy pain. *Chest* 1991, 99:270–274
  21. Steinbach TV, Nadvorna H, Arazi D. A five year follow-up study of phantom limb pain in post traumatic amputees. *Scand J Rehabil Med* 1982, 14:203–207
  22. Fuzier R, Rousset J, Bataille B et al. One half of patients reports persistent pain three months after orthopaedic surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015, 34:159–164
  23. Swanson AJ. The incidence of prepatellar neuropathy following medial meniscectomy. *Clin Orthop Relat Res* 1983, 181:151–153
  24. Sakellariou VI, Poultsides LA, Ma Y et al. Risk Assessment for Chronic Pain and Patient Satisfaction After Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics* 2016, 39:55–62
  25. Johnsson R, Thorngren KG. Function after total hip replacement for primary osteoarthritis. *Int Orthop* 1989, 13:221–225
  26. Brandsborg B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Dan Med J* 2012, 59:B4374
  27. Liu TT, Raju A, Boesel T et al. Chronic pain after caesarean delivery: an Australian cohort. *Anaesth Intens Care* 2013, 41:496–500
  28. Nardi N, Campillo-Gimenez B, Pong S et al. Chronic pain after cesarean: Impact and risk factors associated. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013, 32:772–778
  29. Gizzo S, Andrisani A, Noventa M et al. Caesarean section: could different transverse abdominal incision techniques influence postpartum pain and subsequent quality of life? A systematic review. *PLoS One* 2015, 10:e0114190
  30. Richez B, Ouchchane L, Guttman A et al. The Role of Psychological Factors in Persistent Pain After Cesarean Delivery. *J Pain* 2015, 16:1136–1146
  31. Cerfolio RJ, Price TN, Bryant AS et al. Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2003, 76:407–411 discussion 411–412
  32. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000, 93:1138–1143
  33. Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain* 2005, 119:16–25
  34. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I et al. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – a systematic review. *Eur J Pain* 2009, 13:719–730
  35. Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *J Consult Clin Psychol* 2002, 70:678–690
  36. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007, 133:581–624
-

## Επιδημιολογικά δεδομένα και οικονομικό κόστος αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

A. Καυγά,<sup>1</sup> Ε. Βλάχου,<sup>1</sup>  
A. Καλοκαιρινού-Αναγνωστοπούλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας, <sup>2</sup>Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) έχει χαρακτηριστεί ως μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία σε εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των επιδημιολογικών και οικονομικών στοιχείων από την Ελλάδα και άλλες χώρες και η περιγραφή των προσδιοριστικών παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ΑΕΕ. Αν και οι δείκτες θνησιμότητας και θνητότητας έχουν βελτιωθεί παγκοσμίως, τα τελευταία χρόνια το ΑΕΕ παραμένει η δεύτερη αιτία θανάτου και η πρώτη αιτία αιφνίδιας και μακροχρόνιας ανικανότητας. Η λειτουργική ανικανότητα στις καθημερινές δραστηριότητες επηρεάζει την ποιότητα της ζωής του επιβιώσαντος και προκαλεί επιβάρυνση στην οικογένεια. Το πρόβλημα θα διογκωθεί τις επόμενες δεκαετίες λόγω της ραγδαίας αύξησης της γήρανσης του πληθυσμού. Θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος με ποικίλους παράγοντες κινδύνου, οι περισσότεροι εκ των οποίων έχουν σχέση με τις συμπεριφορές υγείας και μπορούν να τροποποιηθούν. Η αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την πρόβλεψη και σε μεγάλο ποσοστό (85%) την πρόληψη. Είναι μια δαπανηρή νόσος με ατομικές, οικογενειακές και κοινωνικές επιπτώσεις. Το κόστος διάγνωσης, θεραπείας, νοσηλείας και αποκατάστασης καλύπτει ένα μεγάλο ποσοστό των δαπανών για την υγεία σε κάθε χώρα. Μια σημαντική οικονομική παράμετρο αποτελεί και το κόστος της άτυπης φροντίδας από την οικογένεια.

**Λέξεις ευρετηρίου** Επιδημιολογία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παράγοντες κινδύνου, κόστος, συχνότητα εμφάνισης.

*Αλληλογραφία:* Α. Καυγά, Τροίας 23, 152 35 Βυλίτσια, Αθήνα  
e-mail: akavga@teiath.gr

## Epidemiological and economical cost approaches of stroke

A. Kavga,<sup>1</sup> E. Vlachou,<sup>1</sup>  
A. Kalokerinou-Anagnostopoulou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nursing, Technological Educational Institute (TEI) of Athens, <sup>2</sup>Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** Stroke is a clinical syndrome which has been characterized as a major problem for public health, both on a national and worldwide level. The aim of the current literature review is to present the epidemiological and economic data from Greece and other countries, as well as to describe the determining risk factors that contribute to the onset of stroke. Despite the fact that during the latest years the rate of mortality has decreased worldwide, the stroke remains the second most common cause of death and the first cause of sudden and long term disability. Furthermore, the disability to perform daily activities affects the quality of life of stroke survivor and burdens the family. Stroke is a multidimensional disease, with various risk factors, most of which are related to health behavior and can be modified. The coexistence and interaction of the determining factors increase the risk of a stroke over time. Changes in the life style can lead to prediction and to a large extent (85%) to the strokes' prevention. Stroke is a costly disease with negative effects on the person's life on the family and the society. The cost related to the diagnosis, therapy, hospitalization and patient's rehabilitation, consumes a large percentage of the national health system budget of each country. An important economic factor that must be taken into consideration is also the cost of the informal care, offered by the family.

**Key words** Epidemiology, stroke, risk factors, cost, incidence rate.

*Corresponding author:* A. Kavga, 23 Troias street GR-152 35 Vrillissia, Athens, Greece  
e-mail: akavga@teiath.gr

## 1. Εισαγωγή

Ιστορικά, το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι γνωστό από τον 5ο αιώνα από τον Ιπποκράτη (Ιπποκρατική Συλλογή) ο οποίος αναφέρεται στην αποπληξία και την περιγράφει με τα κλινικά χαρακτηριστικά αιφνίδια κατάρρευση, απώλεια των αισθήσεων και έλλειψη κίνησης, λόγω της ανισορροπίας των χυμών. Είναι μια οξεία, συχνά θανατηφόρος κατάσταση που δεν οφείλεται σε τραυματισμό.<sup>1,2</sup> Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται ως, το αιφνίδια έναρξης και ταχείας εξέλιξης εστιακό ή γενικευμένο νευρολογικό έλλειμμα, που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες ή οδηγεί στον θάνατο και είναι αγγειακής αιτιολογίας.<sup>3</sup> Ο ορισμός αυτός βρίσκεται στη φάση επικαιροποίησης και προσαρμογής στις σύγχρονες και παγκόσμιες εξελίξεις και ανάγκες του 21ου αιώνα.<sup>4</sup> Το ΑΕΕ είναι μια επείγουσα κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα, καθώς «ο χρόνος είναι εγκέφαλος» και η διάρκειά του καθορίζει σημαντικά την εγκεφαλική βλάβη και το υπολειπόμενο έλλειμμα.

Το ΑΕΕ αποτελεί ένα σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα λόγω της γήρανσης του πληθυσμού καθώς η πλειονότητα των περιστατικών αφορά σε ηλικίες άνω των 60 ετών. Στις αναπτυσσόμενες χώρες το πρόβλημα διευρύνεται καθώς η επιβάρυνση από τη νοσηρότητα και τη λειτουργική ανικανότητα των ασθενών αυξάνεται. Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 56 μελετών που αφορούσαν στο διάστημα 1970–2008, φάνηκε διαχρονικά ότι, αν και στις αναπτυσσόμενες χώρες η επίπτωση των ΑΕΕ μειώθηκε κατά 42%, στις αναπτυσσόμενες χώρες αυξήθηκε >100%. Επιπλέον, στις αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό θνησιμότητας και η αναλογία των αιμορραγικών ΑΕΕ ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις χώρες με υψηλό εισόδημα.<sup>5,6</sup> Το μεγαλύτερο ποσοστό (87%) των θανάτων από ΑΕΕ συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>7</sup>

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η κριτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων ερευ-

νών με τα σύγχρονα επιδημιολογικά δεδομένα, τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου και το μέγεθος του οικονομικού κόστους των ΑΕΕ σε εθνικό και διεθνές επίπεδο.

Τα ερωτήματα που θα απαντηθούν έχουν σχέση με τη διαχρονική εξέλιξη των επιδημιολογικών δεδομένων, των δεικτών θνησιμότητας, θνητότητας και συχνότητας εμφάνισης των ΑΕΕ, με τους τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου και με το κόστος τους στις διάφορες χώρες.

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των ηλεκτρονικών βάσεων PubMed, Sciencedirect, Scopus και IATROTEK, καθώς και μέσω της μηχανής αναζήτησης Google Scholar, κυρίως για τα έτη 2005–2016. Οι λέξεις ευρετηρίου που χρησιμοποιήθηκαν είναι: epidemiology, stroke, risk factor, cost, incidence rate. Από την αρχική αναζήτηση των βιβλιογραφικών πηγών, προέκυψε η ανάγκη και για δευτερογενή αναζήτηση.

## 2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Τα ΑΕΕ κατέχουν τη δεύτερη θέση ανάμεσα στις 10 πρώτες αιτίες θανάτου παγκοσμίως σε άτομα άνω των 60 ετών, με ποσοστό 11,13%.<sup>8</sup> Αποτελούν την πρώτη αιτία για σοβαρή και μακροχρόνια ανικανότητα στους ενήλικες, με σημαντική επιβάρυνση σε προσωπικό, οικογενειακό και κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο.<sup>9,10</sup>

Η παγκόσμια επιβάρυνση από τα ΑΕΕ αυξάνεται ραγδαία λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Σύμφωνα με τα τρέχοντα επιδημιολογικά δεδομένα, 16,9 εκατομμύρια άνθρωποι προσβάλλονται κάθε χρόνο από το πρώτο ΑΕΕ, που σημαίνει ότι συμβαίνουν 258 εγκεφαλικά επεισόδια τον χρόνο ανά 100.000, με τους άνδρες να υπερέχουν έναντι των γυναικών κατά 1,5 φορές.<sup>11</sup> Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μείωση της θνησιμότητας στις χώρες του δυτικού κόσμου και αύξηση στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης.<sup>12</sup> Η εξέλιξη αυτή έχει αποδοθεί στον τρόπο ζωής, τη γεωγραφική θέ-

ση, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και το σύστημα υγείας της κάθε χώρας.

Το ΑΕΕ αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου σε διεθνές και ευρωπαϊκό επίπεδο. Οι θάνατοι, που συμβαίνουν κάθε χρόνο παγκοσμίως, είναι 56 εκατομμύρια, εκ των οποίων το 10,8% οφείλεται στα εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>13</sup> Το μεγαλύτερο ποσοστό (85%), όλων των ηλικιών, καταγράφεται στις χώρες με χαμηλό και μέτριο εισόδημα.<sup>7</sup>

Η θνησιμότητα μειώθηκε σημαντικά στις αναπτυγμένες αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες τη δεκαετία 1990–2010, σε αντίθεση με τις προηγούμενες δεκαετίες. Σύμφωνα με την ανασκόπηση 119 μελετών από χώρες με υψηλό, μέτριο και χαμηλό εισόδημα, το ποσοστό μείωσης της θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες ήταν 37% και στις αναπτυσσόμενες 20%.<sup>9</sup> Αν και το ποσοστό θνητότητας έχει μειωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η παγκόσμια επίπτωση αυξάνεται, με τη μεγαλύτερη επίπτωση στις ασθενέστερες οικονομικά χώρες ή περιοχές. Το 2012, οι θάνατοι από ΑΕΕ ήταν 6,7 εκατομμύρια. Η τάση είναι αυξητική και, αν δεν γίνουν παρεμβάσεις, υπολογίζεται ότι μέχρι το 2030 οι θάνατοι θα είναι 7,8 εκατομμύρια και οι επιβιώσαντες 77 εκατομμύρια. Μέχρι το 2030 περισσότερα από 200 εκατομμύρια χρόνια ζωής απαλλαγμένα από ανικανότητα (DALYs, Disability Adjusted Life Years) θα έχουν χαθεί, σε σχέση με το 2010 που ήταν 102 εκατομμύρια.<sup>9</sup>

Στις ΗΠΑ τα ΑΕΕ αποτελούν την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου, μετά τον καρκίνο και την ισχαιμική νόσο και την κύρια αιτία για μακροχρόνια ανικανότητα.<sup>14</sup> Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία έχουν μειωθεί λόγω των προληπτικών μέτρων που εφαρμόζονται και βρίσκονται στην τέταρτη θέση των αιτιών θανάτου και από το 2013 στην πέμπτη θέση.<sup>15,16</sup> Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA), κατά τη χρονική περίοδο 1999–2009 ο πραγματικός αριθμός θανάτων από ΑΕΕ μειώθηκε κατά 23%.<sup>8</sup> Επιπλέον, από το 2000 μέχρι το 2010 το ετήσιο ποσοστό θανά-

των μειώθηκε κατά 35,8% και το 2013 μειώθηκε 1,9% σε σχέση με το 2012.<sup>15,17</sup>

Σύμφωνα με την ετήσια έκθεση της Εθνικής Εταιρείας Εγκεφαλικών και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (NSA, National Stroke Association, AHA, 2014), κάθε χρόνο καταγράφονται στις ΗΠΑ 795.000 περιστατικά εγκεφαλικών από τα οποία 610.000 περιπτώσεις αποτελούν το πρώτο επεισόδιο. Το 2010 κατά μέσον όρο, κάθε 40 sec συνέβαινε ένα εγκεφαλικό επεισόδιο και οι θάνατοι ήταν 129.476. Το διάστημα 2003–2013 ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε κατά 33% και ο πραγματικός αριθμός θανάτων κατά 18,2%.<sup>18</sup> Το 2013 οι θάνατοι ήταν 128.978 και η αναλογία ήταν 40,8/100.000 με αποτέλεσμα το εγκεφαλικό επεισόδιο να λάβει την πέμπτη θέση στις αιτίες θανάτου.<sup>15</sup> Υπολογίζεται ότι μέχρι το 2030 η αύξηση των ΑΕΕ σε σχέση με το 2012 θα είναι 20,5% και το ετήσιο κόστος θα αυξηθεί κατά 129%.<sup>19</sup> Το πρόβλημα για τις ΗΠΑ θα είναι ακόμα μεγαλύτερο τα επόμενα χρόνια μέχρι το 2050, καθώς εκτιμάται ότι θα διπλασιαστούν τα ΑΕΕ στις ηλικίες άνω των 75 και 85 ετών (oldest old), καθώς και στις μειονότητες, με τη μεγαλύτερη αύξηση στους ισπανόφωνους.<sup>20</sup>

Από το σύνολο των εγκεφαλικών επεισοδίων, ποσοστό 86% προκαλείται από έμφρακτο (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο), 10% από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και 3% από υπαραχνοειδή αιμορραγία. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Εθνικής Εταιρείας Εγκεφαλικών (NSA) των ΗΠΑ, μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο ποσοστό 10% των ασθενών ανακάμπτει σχεδόν πλήρως, 25% επιβιώνει με μικρής βαρύτητας υπολειπόμενες βλάβες, 40% παρουσιάζει μέτρια ή σοβαρή βλάβη που απαιτεί ειδική φροντίδα, 10% χρειάζεται φροντίδα σε ίδρυμα και 15% πεθαίνει σε σύντομο χρόνο μετά το επεισόδιο.<sup>21</sup>

Στον Καναδά, αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου. Κάθε χρόνο συμβαίνουν 62.000 εγκεφαλικά επεισόδια και Παροδικά Ισχαιμικά Επεισόδια (ΠΙΕ) και περισσότερα από 400.000 άτομα συνεχίζουν να ζουν μετά το εγκεφαλικό με μακρο-

χρόνια ανικανότητα. Το 2012 περισσότερα από 13.000 άτομα πέθαναν από ΑΕΕ.<sup>22</sup>

Ο δείκτης σοβαρότητας των εγκεφαλικών επεισοδίων ερευνήθηκε μέσω κλινικής μελέτης σε διάφορες χώρες ως προς τη λειτουργική και νευρολογική κατάσταση και δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές αλλαγές σε διάστημα 13 χρόνων. Οι ασθενείς των ΗΠΑ και του Καναδά είχαν την πιο σοβαρή ένδειξη ΑΕΕ. Οι ασθενείς της Γερμανίας είχαν το χειρότερο αποτέλεσμα στις 90 ημέρες ενώ οι καταγεγραμμένοι ασθενείς της Ελλάδας και άλλων χωρών είχαν ένα σημαντικό καλύτερο ποσοστό επιβίωσης από τους ασθενείς των ΗΠΑ και του Καναδά.<sup>23</sup>

Στην Ευρώπη, οι θάνατοι από ΑΕΕ κάθε χρόνο είναι περίπου 650.000 και αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου με ποσοστό 14%. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Eurostat κατά τη διάρκεια του 2013, στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) καταγράφηκαν 433.000 θάνατοι και το μεγαλύτερο ποσοστό (19,7%) καταγράφηκε στη Βουλγαρία. Στην Ελλάδα, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 13,4%.<sup>24</sup> Στο σύνολο των χωρών της Ευρώπης οι θάνατοι από εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν υπολογιστεί σε 1,1 εκατομμύρια ετησίως, με τις γυναίκες να έχουν υψηλότερο ποσοστό (15%) σε σχέση με τους άνδρες (10%).<sup>25</sup> Έχει βρεθεί ότι έξι μήνες μετά το ΑΕΕ 50% των ασθενών έχει ημιπάρεση, 30% έχει ανάγκη από βοήθεια στο περπάτημα, 26% εξαρτάται από άλλους για τις καθημερινές δραστηριότητες, 19% έχει αφασία και 35% έχει καταθλιπτικά συμπτώματα.<sup>26</sup> Στις χώρες της ΕΕ το 2011 τα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν η πρώτη αιτία θανάτου και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν η αιτία για το 11% των θανάτων. Στην Ευρώπη, η αναλογία του πληθυσμού ηλικίας άνω των 65 ετών προβλέπεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια και υπολογίζεται ότι το 2050 θα αποτελεί το 35% του συνολικού πληθυσμού. Με την αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων αναμένεται να αυξηθεί και ο αριθμός νέων εγκεφαλικών επεισοδίων από 1,1 εκατομμύρια που ήταν το 2000 σε 1,5 εκατομμύρια ετησίως το 2025.<sup>27</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι μεταξύ των χωρών της ΕΕ

υπάρχουν αρκετές διαφορές στα επιδημιολογικά στοιχεία.<sup>28</sup>

Στο Ηνωμένο Βασίλειο συμβαίνουν 152.000 εγκεφαλικά επεισόδια τον χρόνο και ο ένας στους οκτώ ασθενείς πεθαίνει τις πρώτες 30 ημέρες.<sup>29</sup>

Στην Ασία η επίπτωση των ΑΕΕ είναι ιδιαίτερα σοβαρή, λόγω της ραγδαίας αύξησης του ποσοστού των ηλικιωμένων και της αύξησης των παραγόντων κινδύνου εξαιτίας αλλαγών του τρόπου ζωής τις τελευταίες δεκαετίες.<sup>30</sup> Η θνησιμότητα είναι σε υψηλότερο επίπεδο σε σχέση με την Ευρώπη, ωστόσο σε χώρες όπως η Ιαπωνία, η Κορέα, η Ταϊβάν και οι αστικές περιοχές της Κίνας τα ποσοστά θνησιμότητας και θνητότητας έχουν μειωθεί.<sup>31</sup>

Στην Αυστραλία, σύμφωνα με τα στοιχεία του Ινστιτούτου Υγείας και Πρόνοιας<sup>32</sup> το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν η αιτία για 8.300 θανάτους το 2010, με αναλογία 6% στο σύνολο των θανάτων. Αν και το ποσοστό τους μειώθηκε κατά 25% το διάστημα 1997–2009, ο αριθμός των εγκεφαλικών επεισοδίων την ίδια περίοδο αυξήθηκε 6% λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Ο αριθμός των επιβιωσάντων στην Αυστραλία το 2009 ήταν 375.800, το 2012 ήταν 420.000 και το 2032 προβλέπεται ότι θα είναι περίπου 709.000, με αποτέλεσμα να αποτελούν το 2,4% του πληθυσμού.<sup>33</sup>

Στην Ελλάδα, το 2012 την πρώτη θέση στις αιτίες θανάτου κατείχαν τα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος με 49.728 θανάτους. Οι θάνατοι από καρδιακά νοσήματα ήταν 32.735, ποσοστό (28%) και από εγκεφαλικά νοσήματα 15.868, ποσοστό (14%). Ενώ ο αριθμός των θανάτων από καρδιακά νοσήματα από το 2000 είναι περίπου σταθερός, οι θάνατοι από εγκεφαλικά νοσήματα παρουσίασαν σημαντική μείωση (το 2000 καταγράφηκαν 18.753 θάνατοι και το 2012 καταγράφηκαν 15.868).<sup>34</sup> Το ποσοστό θανάτων το 2013, από ΑΕΕ, σύμφωνα με τα στοιχεία της Eurostat<sup>24</sup> ήταν 13,4%. Από τα στοιχεία του ΠΟΥ προκύπτει ότι το 2004 η θνησιμότητα στους άνδρες ήταν 14,7% και στις γυναίκες σχεδόν διπλάσια 22,9%. Η θνησιμότητα από νο-

σήματα των εγκεφαλικών αγγείων ήταν σχεδόν διπλάσια στην ηλικιακή ομάδα άνω των 75 ετών σε σχέση με τη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, σύμφωνα με στοιχεία του 2004.<sup>35</sup>

Από τη μελέτη της ετήσιας συχνότητας εμφάνισης του πρώτου διαγνωσμένου ΑΕΕ μεταξύ χριστιανών και μουσουλμάνων της Θράκης το διάστημα 1998–2002, βρέθηκε ότι η συχνότητα τη συγκεκριμένη περίοδο συνολικά ήταν 261,1/100.000 (173,9 περιστατικά στην ομάδα των χριστιανών και 87,2 μεταξύ των μουσουλμάνων).<sup>36</sup> Η συχνότητα αυτή είναι αρκετά μικρότερη από την περίοδο 1993–1995, όπου η επίπτωση της νόσου στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία της καταγραφής στην Αρκαδία, ήταν 319,4 νέα περιστατικά τον χρόνο ανά 100.000 κατοίκους, ηλικίας 45–84 ετών, ενώ η θνητότητα από ΑΕΕ, ήταν 26,6%.<sup>37</sup> Έναν μήνα μετά το ΑΕΕ πεθαίνει το 26% των ασθενών ανεξαρτήτως φύλου και μετά από έναν χρόνο η θνητότητα ανέρχεται σε 37%.<sup>38</sup> Από τους ασθενείς που επιβίωσαν, το ένα τρίτο περίπου είναι λειτουργικά ανίκανοι και χρειάζονται συνεχή φροντίδα και επίβλεψη για της καθημερινές δραστηριότητες της ζωής. Από τα στοιχεία του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD), φαίνεται ότι το 2011 στην Ελλάδα καταγράφηκαν 277 θάνατοι από ΑΕΕ/100.000 πληθυσμού.<sup>39</sup>

### 3. Παράγοντες κινδύνου

Το ΑΕΕ είναι μια ετερογενής και πολυπαραγοντική νόσος, με περισσότερους από 300 παράγοντες κινδύνου που αναφέρεται ότι συσχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και το ΑΕΕ.<sup>3</sup> Οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε γενετικούς (φύλο, ηλικία, φυλή, κληρονομικότητα), αγγειακούς (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου) και παράγοντες που έχουν σχέση με τον τρόπο ζωής (παχυσαρκία, έλλειψη άσκησης, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, χρήση αντισυλληπτικών). Κάποιοι από τους προδιαθεσικούς παράγο-

ντες είναι τροποποιήσιμοι. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα στεφανιαία νοσήματα και οι μη τροποποιήσιμοι είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή το οικογενειακό ιστορικό και το προηγούμενο ΑΕΕ ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>40,41</sup> Το οικογενειακό ιστορικό φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο σε σημαντικό βαθμό, περίπου 30%.<sup>42</sup> Σε μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό για τον ρόλο του οικογενειακού ιστορικού, ως παράγοντα κινδύνου, βρέθηκε ότι το 49% των ασθενών είχε θετικό κληρονομικό ιστορικό ενώ το 28% δεν είχε.<sup>43</sup> Αυτό μπορεί να έχει σχέση με γενετική προδιάθεση ή να είναι αποτέλεσμα έκθεσης της οικογένειας σε κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και συμπεριφορές υγείας. Ένα μεγάλο ποσοστό, περίπου το 80% των εγκεφαλικών επεισοδίων, θα μπορούσε να έχει μειωθεί με την αλλαγή του τρόπου ζωής.<sup>44</sup> Σύμφωνα με έρευνα, απλοί και τροποποιήσιμοι παράγοντες αποτελούν το 90% του κινδύνου να υποστεί κάποιος εγκεφαλικό επεισόδιο. Η έρευνα συνέκρινε παράγοντες κινδύνου σε 3000 άτομα που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο (78% ισχαιμικό και 22% αιμορραγικό) με 3000 υγιείς ιδίου φύλου και ηλικίας, από 22 χώρες. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για όλα τα ΑΕΕ, σύμφωνα με την έρευνα, είχαν σχέση με ιστορικό υπέρτασης, κάπνισμα, κακή διατροφή, έλλειψη σωματικής άσκησης, σακχαρώδη διαβήτη, κατανάλωση αλκοόλ, κατάθλιψη και καρδιολογικές αιτίες. Η συνύπαρξη πολλών παραγόντων αυξάνει αθροιστικά την πιθανότητα να υποστεί κάποιος εγκεφαλικό. Οι πέντε πιο σημαντικοί παράγοντες στους οποίους αποδίδεται το 80% του κινδύνου για ΑΕΕ είναι η υπέρταση, το κάπνισμα, η κακή διατροφή, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή και η έλλειψη σωματικής άσκησης.<sup>45</sup> Σε μελέτη που έγινε με σκοπό τη διερεύνηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων τη δεκαετία 2002–2012 σε αστικό πληθυσμό της Ελλάδας, μόνο το μεταβολικό σύνδρομο και το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη στους ηλικιωμένους βρέθηκε να έχουν σημαντική συσχέτιση με την αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>46</sup> Σε μια μεγάλη μελέ-

τη με δείγμα 23.927 άτομα και 12,7 χρόνια παρακολούθηση, 551 άτομα υπέστησαν το πρώτο εγκεφαλικό κατά το διάστημα της παρακολούθησης. Μελετώντας τους παράγοντες κινδύνου των περιπτώσεων αυτών, διαπιστώθηκε ότι το 38% των εγκεφαλικών επεισοδίων θα μπορούσε να έχει προληφθεί αν ακολουθούσαν υγιεινό τρόπο ζωής.<sup>47</sup> Αν τροποποιηθούν οι παράγοντες που αφορούν στην πρωτογενή πρόληψη όπως παχυσαρκία, κάπνισμα, κακή διατροφή και έλλειψη φυσικής άσκησης θα μειωθεί το ποσοστό των ΑΕΕ.

Επίσης αναφέρονται και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες που δεν έχει αποδειχθεί ακόμα η σημαντικότητά τους, όπως η γεωγραφική θέση, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και ο αλκοολισμός.<sup>44</sup> Η κατανάλωση αλκοόλ, σε άλλες μελέτες, χαρακτηρίζεται ως επιβαρυντικός παράγοντας.<sup>46</sup>

Στο παρελθόν, το εγκεφαλικό επεισόδιο θεωρείτο μια μη αναστρέψιμη δυσλειτουργία του εγκεφάλου, καθώς δεν υπήρχε αποτελεσματική θεραπεία. Σήμερα έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στον εντοπισμό και την κατανόηση των παραγόντων κινδύνου, στην πρόληψη, στη διάγνωση, τη θεραπεία και την αποκατάσταση. Σε μεγάλο ποσοστό είναι προβλέψιμο και το 85% περίπου των περιπτώσεων θα μπορούσαν να προληφθούν.<sup>48</sup>

Οι διαφορές στην ηλικία και το φύλο καταγράφονται σε έρευνα που έγινε στη Δανία. Στο σύνολο των εισαγωγών (40.102 εισαγωγές) στα νοσοκομεία της Δανίας την περίοδο 2001–2009 λόγω του πρώτου εγκεφαλικού, το ποσοστό των ανδρών (52,1%) ήταν μεγαλύτερο, σε σχέση με το ποσοστό των γυναικών (47,9%) και η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 73,2 έτη (SD=14,5) σε σχέση με τη μέση ηλικία των ανδρών που ήταν 68,1 (SD=12,8).<sup>49</sup> Από άλλη ανασκοπική μελέτη 119 άρθρων από χώρες με διαφορετικό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, από το 1990 έως το 2010, προέκυψε ότι η ηλικία της πρώτης προσβολής μειώθηκε σημαντικά στις αναπτυγμένες χώρες (12%) και αυξήθηκε 12% στις χώρες με χαμηλό εισόδημα. Από την άλλη μεριά

η θνησιμότητα μειώθηκε και στις δύο περιπτώσεις.<sup>9</sup> Σε μια συστηματική ανασκόπηση 98 μελετών<sup>50</sup> διερευνήθηκε η διαφορά μεταξύ των δύο φύλων και βρέθηκε ότι το ποσοστό επίπτωσης στους άνδρες υπερέχει των γυναικών κατά 33%, παρόλο που η θνητότητα έναν μήνα μετά το εγκεφαλικό στις γυναίκες ήταν υψηλότερη (24,7%), σε σύγκριση με τους άνδρες (19,7%). Όσον αφορά στην ηλικία του πρώτου εγκεφαλικού επεισοδίου στους άνδρες ήταν τα 68,6 χρόνια και στις γυναίκες 4,3 χρόνια αργότερα. Η μεγαλύτερη ηλικία και για τα δύο φύλα έχει καταγραφεί στη Δυτική Ευρώπη και είναι για τους άνδρες 71,8 έτη και τις γυναίκες 76,0. Αν και το ανδρικό φύλο είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου μέχρι την ηλικία των 85 ετών, μετά από αυτή την ηλικία οι γυναίκες βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο, αρρωσταίνουν πιο σοβαρά, υποτροπιάζουν ευκολότερα και έχουν περισσότερες προσβολές μετά το αρχικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον έχουν κακή ποιότητα ζωής και φτωχή υγεία.<sup>51,52</sup>

Όσον αφορά στην πιθανότητα προσβολής, ο κίνδυνος διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία της ζωής μετά τα 55 έτη, ανεξάρτητα από το φύλο.<sup>53</sup> Το μεγαλύτερο ποσοστό των εγκεφαλικών επεισοδίων (72%) συμβαίνει σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και ένα ποσοστό 17% σε άτομα άνω των 85 ετών.<sup>54</sup> Αν και το εγκεφαλικό επεισόδιο παραδοσιακά είναι μια νόσος των ηλικιωμένων, σύμφωνα με την έρευνα του 2012, το ποσοστό όλων των εγκεφαλικών που συνέβησαν σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 55 χρόνων αυξήθηκε από 12,9% το 1994 σε 18,6 το 2005, ενώ η μέση ηλικία μειώθηκε σημαντικά από 71,2 που ήταν το 1994 σε 69,2 το 2005 (P<0,002).<sup>55</sup>

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο να υποστούν εγκεφαλικό. Διερευνήθηκε η επίδραση του φύλου και της ηλικίας στο βαθμό ανικανότητας που δημιουργείται μετά από έξι μήνες από το εγκεφαλικό επεισόδιο και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με μεγαλύτερη ηλικία ήταν πε-

ρισσότερες κατά 40% σε σχέση με τους άνδρες με διαφορά στατιστικά σημαντική (μέση ηλικία γυναικών 80,8%, μέση ηλικία ανδρών 75,8 έτη,  $P=0,001$ ). Οι γυναίκες ήταν περισσότερο εξαρτημένες για την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων (33,9% έναντι 15,6%), ήταν περισσότερο πιθανό να χρειάζονται βοήθεια για να περπατήσουν, και περισσότερο πιθανό να ζουν σε ίδρυμα σε σχέση με τους άνδρες.<sup>56</sup> Αυτό μπορεί να συμβαίνει γιατί οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, συνεπώς και μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν ΑΕΕ σε μεγαλύτερη ηλικία, όπου ο κίνδυνος για φυσική ανικανότητα είναι μεγαλύτερος.

Όσον αφορά στη φυλή, έχει βρεθεί ότι υπάρχουν αρκετές διαφοροποιήσεις. Στις ΗΠΑ είναι περίπου 50% περισσότερο πιθανό να συμβεί ΑΕΕ στους Αφροαμερικανούς παρά στους Καυκάσιους. Στην Ασιατική φυλή και στις χώρες με χαμηλό εισόδημα υπάρχει υψηλή αναλογία αιμορραγικών επεισοδίων, πιθανόν λόγω αποτυχίας ρύθμισης της υπέρτασης.<sup>9</sup> Η μαύρη φυλή διατρέχει διπλάσιο κίνδυνο και σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τη λευκή φυλή, λόγω της υψηλής αρτηριακής πίεσης.<sup>57</sup>

Τα αντισυλληπτικά, η εγκυμοσύνη, το ιστορικό προεκλαμψίας ή εκλαμψίας, ο σακχαρώδης διαβήτης στην εγκυμοσύνη, το κάπνισμα και η ορμονοθεραπεία μετά την εμμηνόπαυση είναι μερικές αιτίες που αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες.

Το προηγούμενο παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό (ΠΙΕ) ή καρδιακό επεισόδιο, είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για νέο εγκεφαλικό επεισόδιο. Το ΠΙΕ είναι «ένα προειδοποιητικό εγκεφαλικό». Άτομα που έχουν υποστεί μία ή περισσότερες φορές παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο κινδυνεύουν 10 φορές περισσότερο από άλλα άτομα της ίδιας ηλικίας και του ίδιου φύλου. Το 63% των επιβιωσάντων ζει με τον φόβο ενός νέου εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>58</sup>

Το ΑΕΕ είναι η αιτία για το 15% περίπου των θανάτων των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>59</sup> Ο σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 1 και τύπου 2) διπλασιάζει τον κίνδυνο εγκεφαλι-

κού επεισοδίου. Η υπέρταση είναι ο πιο τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, προσβάλλει περισσότερους από 75 εκατομμύρια ενήλικες >20 ετών στις ΗΠΑ και αποτελεί το 50% του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>60,45</sup> Στην Ελλάδα, σύμφωνα με στοιχεία του ΠΟΥ για το 2008, το ποσοστό του πληθυσμού με αυξημένη αρτηριακή πίεση ήταν 27,4% (άνδρες 28,5%, γυναίκες 26,4%). Αν και η υπέρταση είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας, ο έλεγχος και η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή δεν είναι πάντα ικανοποιητικά. Αυτό φαίνεται σε ποιοτική μελέτη όπου βρέθηκε ότι μόνο το 60% ακολουθούσαν συστηματικά την αντιυπερτασική τους αγωγή.<sup>61</sup>

Η αρρυθμία είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου ειδικά όταν συνυπάρχει προχωρημένη ηλικία, υπέρταση, αγγειακή νόσος, προηγούμενο παροδικό εγκεφαλικό και το άτομο είναι ανδρικού φύλου.<sup>62</sup>

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ερευνητικό ενδιαφέρον για τη σχέση ατμοσφαιρικής ρύπανσης και ΑΕΕ.<sup>63,64</sup> Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το 2012 περίπου 7 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως αποδόθηκαν στην επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Σε συστηματική ανασκόπηση για τη διερεύνηση της παγκόσμιας επιβάρυνσης της σχετικής με τα χαμένα χρόνια ζωής (DALYs) και τους παράγοντες κινδύνου, το διάστημα 1990–2013 σε 188 χώρες, βρέθηκε ότι παγκοσμίως το 90,5% της επιβάρυνσης αποδίδεται σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Συγκεκριμένα το 74,2% αποδίδεται σε συμπεριφορές όπως κάπνισμα, φτωχή διατροφή και χαμηλή φυσική δραστηριότητα, το 72,4% έχει σχέση με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και το 33,4% με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επίσης, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι όλοι οι παράγοντες σημείωσαν αύξηση εκτός από το παθητικό κάπνισμα που μειώθηκε κατά 31% και τη μόλυνση της ατμόσφαιρας από τα στερεά καύσιμα.<sup>65</sup>

#### 4. Οικονομικό κόστος

Η υγεία είναι δημόσιο αγαθό και πρέπει να παρέχεται δωρεάν σε όλους τους πολίτες, ανε-

ξάρτητα από την οικονομική τους κατάσταση και την κοινωνική τους τάξη.<sup>66</sup> Η επένδυση στην υγεία αποτελεί βασική προτεραιότητα για όλες σχεδόν τις κοινωνίες. Στην Ελλάδα, από το 2009 οι δαπάνες υγείας μειώνονται συνεχώς, ως αποτέλεσμα της οικονομικής κρίσης και η χώρα βρίσκεται μαζί με την Ιταλία, την Ισπανία και την Πορτογαλία στις τελευταίες θέσεις. Πιο συγκεκριμένα, η Ελλάδα υπέστη μείωση των δαπανών υγείας κατά 12,88%.<sup>67</sup> Σε μελέτη που έγινε σε πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Αθήνας σε σύνολο 784 ασθενών, ο μέσος χρόνος νοσηλείας του ασθενούς στο νοσοκομείο ήταν 9,5 ημέρες και το μέσο κόστος ημερήσιας νοσηλείας για κάθε ασθενή υπολογίστηκε σε 244 ευρώ. Το σχετικό κόστος για μετρίου βαθμού αναπηρία ήταν 1.573 ευρώ και για σοβαρή αναπηρία 4.136 ευρώ.<sup>68</sup> Το μέσο ενδονοσοκομειακό κόστος ανά ασθενή με ΑΕΕ σύμφωνα με άλλη έρευνα που έγινε στην Ελλάδα, ήταν 3.624,9 ευρώ, με το αιμορραγικό εγκεφαλικό να έχει 70% υψηλότερο κόστος. Η διάρκεια νοσηλείας είχε ισχυρή συσχέτιση ( $P < 0,0001$ ) με το συνολικό ενδονοσοκομειακό κόστος και η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 10,9 ημέρες.<sup>69,70</sup> Το κόστος προγράμματος θεραπείας αποκατάστασης για ασθενείς που ζούσαν στο σπίτι, σύμφωνα με μελέτη του 2013, ήταν 5.553,3 ευρώ, για μέση διάρκεια 9,4 μηνών, ή 591,5 ευρώ τον μήνα. Το πρόγραμμα περιελάμβανε φυσικοθεραπεία, λογοθεραπεία και ασκήσεις στην πισίνα.<sup>71</sup> Το μέσο κόστος φροντίδας, σε Πανεπιστημιακό Νευρολογικό Τμήμα στη Γερμανία ήταν 3.060 ευρώ με μέσο χρόνο νοσηλείας 11,1 ημέρες. Συγκρίνοντας το κόστος φροντίδας του ΑΕΕ στην ειδική μονάδα νοσηλείας, βρέθηκε περίπου 16% υψηλότερο σε σχέση με τη νοσηλεία στο νευρολογικό τμήμα.<sup>72</sup>

Το κόστος των ΑΕΕ στις αναπτυσσόμενες χώρες υπολογίζεται μεταξύ 1,6% και 6,9% της συνολικής δαπάνης για την υγεία.<sup>73</sup> Στις ΗΠΑ το άμεσο κόστος το 2010 είχε υπολογιστεί σε 28,3 δις δολάρια και η πρόβλεψη για το 2030 είναι ότι θα τριπλασιαστεί (95,6 δις δολάρια), ενώ το έμμεσο κόστος για το ίδιο διάστημα, υπολογίζεται ότι από 25,6 δις θα αυξηθεί σε 44,4 δις δολάρια.<sup>74</sup> Το κόστος για τη φροντίδα των

επιβιωσάντων στις ΗΠΑ έχει υπολογιστεί σε 140.048 δολάρια ανά άτομο.<sup>75</sup> Στις χώρες της ΕΕ το συνολικό ετήσιο κόστος έχει υπολογιστεί σε 27 δις ευρώ, (68,5% το άμεσο και 31,5% το έμμεσο κόστος). Επιπλέον, έχει υπολογιστεί ότι ποσό ύψους 11,1 δις ευρώ καλύπτει το κόστος της άτυπης φροντίδας.<sup>76</sup> Στη Φινλανδία δαπανώνται ετησίως 1,6 δις δολάρια για τη φροντίδα των Φινλανδών ασθενών με ΑΕΕ, ποσό που αντιστοιχεί στο 7% των εθνικών δαπανών για την υγειονομική φροντίδα.<sup>77</sup> Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το συνολικό κόστος (θεραπεία και παραγωγική απώλεια) υπολογίστηκε σε 8,9 δις λίρες ετησίως. Συγκεκριμένα, το κόστος για τη φροντίδα υγείας και την κοινωνική φροντίδα είναι περίπου 4,38 δις λίρες ετησίως. Το κόστος της ανεπίσημης φροντίδας υπολογίζεται ετησίως σε 2,42 δις λίρες και αποτελεί το 27% του συνολικού κόστους.<sup>78</sup>

Στην Αυστραλία, η συνολική δαπάνη για τα εγκεφαλικά επεισόδια για το διάστημα 2008–2009 ήταν 606 εκατ. δολάρια, ποσό που αντιστοιχεί στο 8% της συνολικής δαπάνης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και στο 0,5% της συνολικής δαπάνης για την υγεία. Το μεγαλύτερο ποσοστό (92,4%) δαπανήθηκε για την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, 4,2% για τη συνταγογράφηση φαρμάκων και 3,4% για τις ιατρικές υπηρεσίες εκτός νοσοκομείου. Το κόστος για κάθε ΑΕΕ είναι 129.199 δολάρια.<sup>32</sup>

## 5. Συμπεράσματα

Τα ΑΕΕ αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου και την πρώτη αιτία μακροχρόνιας ανικανότητας στην Ευρώπη και παγκόσμια. Είναι μια επείγουσα κατάσταση και ένας σημαντικός παράγοντας θνητότητας και νοσηρότητας του πληθυσμού ηλικίας άνω των 60 ετών που απειλεί τη δημόσια υγεία. Αποτελεί σύνθετο πρόβλημα με σοβαρές κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις στον ίδιο τον ασθενή, στην οικογένεια και στο σύστημα υγείας κάθε χώρας. Είναι σοβαρή και πολυπαραγοντική νόσος με τους περισσότερους παράγοντες κινδύνου να είναι προβλέψιμοι και τροποποιήσιμοι. Το οικονομικό κόστος

για τη διαχείριση των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι πολύ μεγάλο για το σύστημα υγείας και την οικογένεια. Το πρόβλημα προβλέπεται να

αυξηθεί λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αλλαγής των κοινωνικο-οικονομικών δεδομένων με την αύξηση των παραγόντων κινδύνου.

### Βιβλιογραφία

1. Storey CE, Pols H. A history of cerebrovascular disease. *Handbook Clin Neurol* 2009, 95:401–415
2. Clark E. Apoplexy in the Hippocratic writing. *Bull Hist Med* 1963, 37:301–314
3. Mackay J, Mensah GA, Mendis S et al. *The atlas of heart disease and stroke*. World Health Organization, 2004
4. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013, 44:2064–2089
5. Feigin VL, Krishnamurthi R. Stroke prevention in the developing world. *Stroke* 2011, 42:3655–3658
6. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009, 8:355–369
7. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007, 6:182–187
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update. *Circulation* 2014, 129:e28–e292
9. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014, 383:245–254
10. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006, 113, e85–151
11. Bejot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol* 2016, 172:59–68
12. Μισιρλή Γ, Μπενέτου Β, Λάγιου Π. Η διατροφή στο πλαίσιο των παραγόντων κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2015, 32:16–27
13. WHO. The top ten causes of death-Fact sheet N310. World Health Organization, 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
14. Grant JS, Glanton GL, Elliot TR et al. Problems and associated feeling by family caregivers of stroke survivors during the second and third month of caregiving. *Top Stroke Rehabil* 2006, 13:66–74
15. Xu JQ, Murphy SL, Kochanek KD et al. Deaths: Final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016, 64:1–119
16. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011, 42:2351–2355
17. Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD. Deaths: final data for 2010. National Vital Statistics Reports: from the centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics *National Vital Statistics System* 2013, 61:1–117
18. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016, 447–454
19. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT et al. Forecasting the future of stroke in the United States a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2013, 44:2361–2375
20. Howard G, Goff DC. Population shifts and the future of stroke: forecasts of the future burden of stroke. *Ann N Y Acad Sci* 2012, 1268:14–20
21. National Stroke Association (NSA). Annual Report 2011 Available at: [https://www.stroke.org/sites/default/files/resources/NSA\\_AnnualReport\\_2011\\_web.pdf](https://www.stroke.org/sites/default/files/resources/NSA_AnnualReport_2011_web.pdf)
22. Heart and stroke foundation of Canada 2013 Available at: <http://www.heartandstroke.com/site/c.ikiQLcMWjtE/b.3483991/k.34A8/Statistics.htm>
23. Ali M, Atula S, Bath PM et al. Stroke outcome in clinical trial patients deriving from different countries. *Stroke* 2009, 40:35–40
24. EUROSTAT. Causes of death in 2013. Over a million persons died in the EU from a heart attack or a stroke 2016. Available at: <http://ec.europa.eu/eurostat>
25. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, 2012
26. Roger VL, Fox CS, Fullerton HJ et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2012, 125:e2–e220
27. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006, 13:581–598
28. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O et al. Epidemiology of stroke in Europe: Geographic and environmental differences. *J Neurol Sci* 2007, 262:85–88
29. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P et al. *Coronary heart disease statistics* (ed) British Heart Foundation, London, 2012
30. Sun H, Zou X, Liu L. Epidemiological factors of stroke: a survey of the current status in China. *J Stroke* 2013, 15:109–114
31. Kim JS. Stroke in Asia: a global disaster. *Int J Stroke* 2014, 9:856–857

32. Australian institute of health and welfare. *Stroke and its management in Australia: an update Cardiovascular disease series* no. 37. Cat. No. CVD 61. Cambera, AIHW, 2013
33. Economics, DA. *The economic impact of stroke in Australia*. Melbourne: NSF. 2013
34. Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ). Αιτίες θανάτων έτους 2012. Δελτίο Τύπου. Πειραιάς 31/03/2014 Διαθέσιμο στο [http://content-mcdn.feed.gr/pegasus/Multimedia/pdf/thanatoi\\_2012\\_id28723121.pdf](http://content-mcdn.feed.gr/pegasus/Multimedia/pdf/thanatoi_2012_id28723121.pdf)
35. Τούντας Γ, Φιλιππίδης Φ, Γκουβέρη Ε και συν. *Η Υγεία του Ελληνικού πληθυσμού. Κέντρο μελετών Υπηρεσιών Υγείας*. Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών 2007. Διαθέσιμο στο [http://www.neahygeia.gr/pdf/ygeia\\_tou\\_ellinikou\\_plithusμου.pdf](http://www.neahygeia.gr/pdf/ygeia_tou_ellinikou_plithusμου.pdf)
36. Papadopoulos V, Tsakiridis K, Filippou DK et al. Comparison of stroke among Christians and Muslims in Thrace, Greece. *Rur Remo Hlth* 2006, 6:505
37. Vemmos KN, Bots ML, Tsiouris PK et al. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: The Arcadia stroke registry. *Stroke* 1999, 30:363–370
38. Vemmos KN, Bots M, Tsiouris PK et al. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: Arcadia Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 69:595–600
39. OECD. *Health at a Glance: Europe 2014*. OECD Publishing. Available at: [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance\\_2014\\_en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_2014_en)
40. Seshadri S, Beiser A, Pikula A et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children the Framingham study. *Circulation* 2010, 121:1304–1312
41. Γιαννουλάκης Α, Κόντι Π. Τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου πρόκλησης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ισχαιμικής αιτιολογίας. *Βήμα Ασκληπ* 2010, 9:266–279
42. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004, 35:212–227
43. Polychronopoulos P, Gioldasis G, Ellul J et al. Family history of stroke in stroke types and subtypes. *J Neurol Sci* 2002, 195:117–122
44. Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2008, 3:105–116
45. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010, 376:112–123
46. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C et al. Ten-year (2002–2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol* 2015, 180:178–184
47. Tikk K, Sookthai D, Monni S et al. Primary preventive potential for stroke by avoidance of major lifestyle risk factors the European prospective investigation into cancer and nutrition-Heidelberg cohort. *Stroke* 2014, 45:2041–2046
48. Feigin V. *Εγκεφαλικό επεισόδιο*. Μετάφραση: Ε. Τσούδη. Διόπτρα, Αθήνα, 2007:21–22
49. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Age-and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke a Nationwide Danish Study. *Stroke* 2010, 41:2768–2774
50. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009, 40:1082–1090
51. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep* 2010, 12:6–13
52. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008, 7:915–926
53. Michael K, Shaughnessy M. Stroke prevention and management in older adults. *J Cardiovasc Nurs* 2006, 21(Suppl):S21–S26
54. Russo T, Felzani E, Marini C. Stroke in the very old: A systematic Review of studies on Incidence, Outcome and Resource Use. *J Aging Res* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161203/pdf/JAR2011-108785.pdf>
55. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012, 79:1781–1787
56. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase C et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke. The Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003, 12:119–126
57. Wang Y, Rudd AG, Wolfe CD. Age and ethnic disparities in incidence of stroke over time: the South London Stroke Registry. *Stroke* 2013, 44:3298–3304
58. Stroke Association: *Feeling Overwhelmed*. The emotional impact of stroke. London Stroke Association (Summer 2013) Available at: [https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/feeling\\_overwhelmed\\_final\\_web.pdf](https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/feeling_overwhelmed_final_web.pdf)
59. Hinkie J, Chanda B, Buchan A et al. Awareness of stroke risk and symptoms in diabetes patients. *Nurs Tim* 2008, 104:32–33
60. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011, 123: e18–e209
61. Gascon JJ, Sanchez-Ortuno M, Llor B et al. Why hypertensive patients do not comply with the treatment results from a qualitative study. *Fam Practice* 2004, 21:125–130
62. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010, 137:263–272
63. Maheswaran, R. Air pollution and stroke-an overview of the evidence base. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* 2016, 18: 74–81
64. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015, 36:83–93b
65. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016, 15:913–924
66. WHO. *Primary Health Care*. Report of the international Conference on Primary Health Care in Alma Ata. Geneva, 1978

67. Χαλκιά Β, Βαρακλιώτη Α. Δαπάνες υγείας και κοινωνικής προστασίας στην Ελλάδα στην ΕΕ-15. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2015, 32:546–555
68. Kritikou P, Spengos K, Zakopoulos N et al. Resource utilization and costs for treatment of stroke patients in an acute stroke unit in Greece. *Clin Neurol Neurosurg* 2015, 142:8–14
69. Gioldasis G, Talelli P, Chroni E, Daouli J et al. In-hospital direct cost of acute ischemic and hemorrhagic stroke in Greece. *Acta Neurol Scand* 2008, 118:268–274
70. Γιολλάσης Γ. Κόστος ενδονοσοκομειακής περίθαλψης ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Πατρών, 2008
71. Vasiliadis AV. Stroke rehabilitation: Demographic profile and rehabilitation therapy costs of outpatients with stroke in Greece. *J Publ Hlth Epidemiol* 2013, 2:42–49
72. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C et al. Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Hlth Polic* 2007, 81:339–349
73. Evers SM, Struijs JN, Van Genugten ML et al. International comparison of stroke cost studies. *Stroke* 2004, 35:1209–1215
74. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association *Circulation* 2011, 123:933–944
75. Wittenauer R, Smith L. Background Paper 6.6 Ischaemic and Haemorrhagic Stroke 2012. [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_6Stroke.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_6Stroke.pdf)
76. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network, Brussels, 2008
77. Meretoja A, Kaste M, Roine RO et al. Direct costs of patients with stroke can be continuously monitored on a National level performance, effectiveness, and costs of treatment episodes in stroke (PERFECT Stroke) Database in Finland. *Stroke* 2011, 42:2007–2012
78. Saka O, Mcguire A, Wolfe C. Cost of stroke in the United Kingdom. *Age Ageing* 2009, 38:27–32
-

Iatriki 2015, 104(5-6):288-292

Iatriki 2015, 104(5-6):288-292

## Αποπληξία στην Ιπποκρατική Συλλογή Οι απόψεις του Ιπποκράτη περί της «νόσου» της αποπληξίας

Κ. Λάιος,<sup>1\*</sup> Στ. Γιάτσιου,<sup>2\*</sup> Γρ. Τσουκαλάς,<sup>3</sup>  
Κ. Μακαρίτσης,<sup>4</sup> Γ. Ντάιος,<sup>4</sup> Μ. Σγάντζος<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, <sup>2</sup>Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, <sup>3</sup>Ιστορία της Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, <sup>4</sup>Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, <sup>5</sup>Εργαστήριο Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, \*Ισότιμη συμβολή

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Ο Ιπποκράτης ο Κώος αντιμετωπίζει την αποπληξία ως μια νοσολογική οντότητα που οφείλεται σε ξαφνική προσβολή του εγκεφάλου και απουσία της διανοητικής λειτουργίας του ανθρώπου. Πρόκειται για μια πάθηση με πλούσια νευρολογική συμπτωματολογία, εξαιρετικά δύσκολο να θεραπευθεί, με συχνά τη θανατηφόρο κατάληξη του πάσχοντος. Εφαρμόζει τη θεωρία των χυμών για την επεξήγησή της, ενώ δεν κάνει κάποια ειδική αναφορά ως προς τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

**Λέξεις ευρετηρίου** Ιπποκράτης, αποπληξία, θεωρία των χυμών, εγκεφαλος, νευρολογία.

### 1. Εισαγωγή

Ο Ιπποκράτης ο Κώος (460–377 π.Χ.) (εικ. 1), αποδέχθηκε τον τριμερή διαχωρισμό της ψυχής τοποθετώντας το κέντρο των διανοητικών λειτουργιών στον εγκέφαλο, γι' αυτό και συσχέτισε τις ψυχικές παθήσεις με αυτόν.<sup>1,2</sup> Στις περισσότερες νευρολογικές ασθένειες διατηρείται, έστω

Αλληλογραφία: Γρ. Τσουκαλάς, Κόνωνος 62–64, 116 33 Παγκράτι, Αθήνα  
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

## Apoplexy inside the Hippocratic Collection The views of Hippocrates on the "disease" of apoplexy

K. Laios,<sup>1\*</sup> St. Giatsiou,<sup>2\*</sup> Gr. Tsoucalas,<sup>3</sup>  
K. Makaritsis,<sup>4</sup> G. Ntaios,<sup>4</sup> M. Sgantzos<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, <sup>2</sup>Primary Health Care, Faculty of Medicine, <sup>3</sup>History of Medicine, Faculty of Medicine, <sup>4</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, <sup>5</sup>Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa, \*Equal contribution

**ABSTRACT** Hippocrates of Kos, considers apoplexy as a nosological entity, caused by a sudden brain boredom, with lack of human intellectual functioning. It is a condition with rich neurological symptomatology, extremely difficult to treat, resulting usually the death of the sufferer. He applies the humours theory for its explanation, but he does not make any specific reference towards the therapeutic approach.

**Key words** Hippocrates, apoplexy, humours theory, brain, neurology.

και σε μικρό βαθμό η διανοητική λειτουργία του ανθρώπου. Στην περίπτωση όμως της αποπληξίας αυτή απουσιάζει εντελώς, ενώ το σώμα χαρακτηρίζεται από καθολική παραλυσία. Για τον Ιπποκράτη, η αποπληξία εμπεριέχει την έννοια ενός συμπλόκου ασθενειών με κοινά χαρακτηριστικά, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ενώ ταυτόχρονα

Corresponding author: Gr. Tsoucalas, 62–64 Kononos street, GR-116 33 Pagkrati, Athens, Greece  
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr



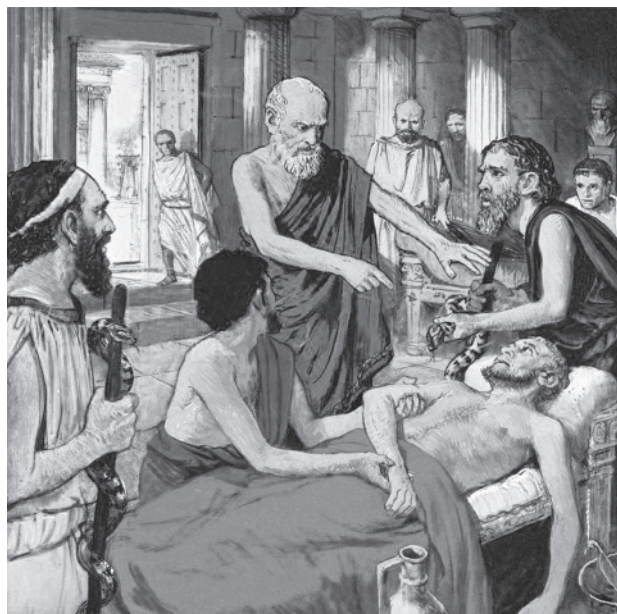
Εικόνα 1. Πορταίτο του Ιπποκράτη σε καμβά. Έργο του Jeremy Burges, 16ος αιώνας

σε πολλά σημεία της Ιπποκρατικής Συλλογής παρουσιάζεται ως σύμπτωμα κάποιας ασθένειας, όπως στην περίπτωση μελαγχολικών νοσημάτων, μέθης και ισχιακής προβολής. Στην παρούσα μελέτη εξετάζουμε μόνο την περίπτωση της νόσου (νόσος κατά Ιπποκράτη, σύμπλοκο ασθενειών σήμερα).

Η πολύ βαριά αυτή μορφή διανοητικής αλλά ταυτόχρονα και σωματικής διαταραχής τοποθετεί τη «νόσο» της αποπληξίας ως τη σοβαρότερη μορφή απώλειας συνείδησης. Ακόμη σε συνδυασμό με την εξίσου βαριά σωματική προσβολή, αλλά και τη δύσκολη διαχείρισή της στους αρχαίους χρόνους, καθώς η θανατηφόρος κατάληξη του ασθενούς θεωρείτο συνήθης έκβαση, αναδεικνύει τη «νόσο» αυτή ως μια από τις πιο δύσκολα αντιμετωπίσιμες κλινικές οντότητες που αντιμετώπιζαν οι ιατροί της αρχαιότητας. Το πρόβλημα της ολοκληρωτικής παύσης των πνευματικών λειτουργιών συντέλεσε, ώστε η αιτία του προβλήματος να αναζη-

τηθεί στο όργανο που τις ρύθμιζε, ανάλογα με τη σχολή ιατρικής σκέψης. Η σωματική παραλυσία υποδείκνυε πάθηση των νεύρων και εξαιτίας της σχέσης τους με τον εγκέφαλο παρέπεμπαν, αλλά και επιβεβαίωναν με τη σειρά τους, το ότι η «νόσος» αφορά στο όργανο της λογικής και κατ' επέκταση η αποπληξία εντασσόταν στο σύνολο των παθήσεων της ψυχής (εικ. 2).<sup>1,3</sup>

Ο εγκέφαλος για τον Ιπποκράτη θεωρείται ως αδένας, «Και ο εγκέφαλος είναι όμοιος με αδένα, γιατί ο εγκέφαλος είναι λευκός και μαλακός όπως ο αδένας... Είναι δε ο εγκέφαλος μεγαλύτερος από τους άλλους αδένες». Όπως δε κάθε αδένας, έτσι και ο εγκέφαλος έχει ως λειτουργία να απαλλάσσει τον οργανισμό από τα περιττά υγρά. Θεωρήθηκε λοιπόν ως δεξαμενή, όπου συσσωρεύονται τα υγρά, «οι χυμοί», απ' όπου διασκορπίζονται σε όλο το σώμα, «Απαλλάσσει ο εγκέφαλος την κεφαλή από την υγρασία και στέλνει προς τα άκρα έξω το πλεόνασμα που προέρχεται από κάθε ροή». Εάν οι χυμοί αυτοί αλλοιωθούν από τη χολή ή το φλέγμα και κατακρατηθούν από τον εγκέφαλο, δημιουργώντας υπερσυσσώρευση «χυμών», τότε προκαλούν σ' αυτόν διάφορες ασθένειες όπως είναι η αποπληξία.<sup>1,5</sup>



Εικόνα 2. Ο Ιπποκράτης αποθαρρύνει τη χρήση πρακτικής ιατρικής σε ασθενή πάσχοντα από αποπληξία. Έργο του Clive Upton, ιδιωτική συλλογή

## 2. Οι απόψεις του Ιπποκράτη περί της «νόσου» της αποπληξίας

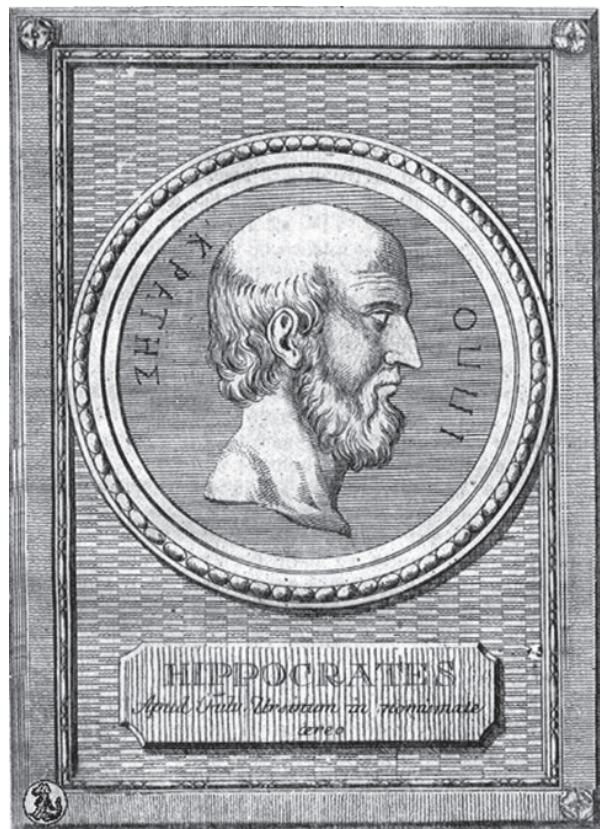
Η απόλυτη διακοπή της ψυχικής ενέργειας και των σωματικών κινήσεων συνετέλεσε, ώστε η αποπληξία να αναγνωριστεί σαν ένα πάγωμα όλων αυτών των δράσεων, με ταυτόχρονη χαλαρή παράλυση του σώματος, ωσάν να δέχθηκε ένα ισχυρό χτύπημα, από το οποίο τελικά πήρε και το όνομά της η «νόσος» στην Ιπποκρατική Συλλογή, όπως μαθαίνουμε από τον Ανώνυμο Ιατρό του Παρισινού παπύρου, αλλά και τον Caelius Aurelianus (εικ. 3).<sup>6,7</sup> Από τον ίδιο Ανώνυμο ιατρό θα πληροφορηθούμε την άποψη του Ιπποκράτη σχετικά με τα αίτια της «νόσου», την οποία είχε ασπαστεί και ο Ερασίστρατος, ότι η αποπληξία οφείλετο σε φλέγμα ψυχρό, με αποτέλεσμα το ψυχικό πνεύμα να καταπνίγεται από αυτή την αιτία και να κινδυνεύει να σβήσει, «Ιπποκράτης δέ

καί 'Ερασίστρατός φασι περί τὸν ἐγκέφαλον φλέγματος ψυχροῦ καὶ παγετώδους γίνεσθαι σύστασιν, ὕφ' οὗ καὶ τὰ ἀπὸ τούτου πεφυκότα νεῦρα πληρούμενα μὴ παραδέχεσθαι τὸ ψυχικὸν πνεῦμα, ἀλλ' ἐγκαταπνιγόμενον τοῦτο κινδυνεύειν ἀποσβεσθῆναι»,<sup>6</sup> «αἱ δὲ ἀποπληξία γίνονται καὶ αὐταὶ διὰ τὰς φύσας· ὅταν γὰρ αἱ φύσαι ψυχραὶ οὔσαι καὶ πολλαὶ διαδύνωσι καὶ ἐμφυσῆσωσι τὰς σάρκας, ἀναίσθητα ταῦτα γίνεται τοῦ σώματος· ἦν μὲν οὖν πολλαὶ φύσαι ἐν ὄλω τῷ σώματι διατρέχωσιν, ὅλος ὄνθρωπος ἀπόπληκτος γίνεται· ἦν δὲ ἐν μέρει τινὶ, τοῦτο τὸ μέρος· καὶ ἦν μὲν ἀπέλθωσιν αὐταὶ, παύεται ἡ νοῦσος· ἦν δὲ παραμείνωσι, παραμένει· ὅτι δὲ ταῦτα οὕτως ἔχει, χασμῶνται συνεχῶς».<sup>8</sup>

Στην Ιπποκρατική Συλλογή (εικ. 4) όμως θα συναντήσουμε ακόμη μία, διαφορετική προσέγγιση της αιτίας. Στο έργο «Περὶ ἀδένων» η εμφάνιση της αποπληξίας, οφείλεται στις εκροές υγρών από τον εγκέφαλο χωρίς να διαταράσ-



**Εικόνα 3.** Ο Caelius Aurelianus θεραπεύει με βότανα τους ασθενείς του. Γκραβούρα από το έργο *De morbis acutis et chronicis* που εκδόθηκε από τη Wetsten Amsterdam το 1709



**Εικόνα 4.** Εξώφυλλο σε γκραβούρα της Ιπποκρατικής Συλλογής, 16ος αιώνας, πιθανότερα σε τυπογραφείο της Ρώμης

σεται η διαδικασία της συνεχούς ανανέωσής τους, δηλαδή χωρίς να αλλοιώνεται η κεντρική ιδέα της θεωρίας των χυμών. Εντούτοις δεν κατονομάζεται το είδος του υγρού που εκρέει, αλλά απλώς αφήνεται να εννοηθεί ότι ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των χυμών, «ὁ δὲ ἐγκέφαλος πῆμα ἴσχει καὶ αὐτὸς οὐχ ὑγιαίνων· ἀλλ' εἰ μὲν δάκνοίτο, τάραχον πουλὺν ἴσχει, καὶ ὁ νόσος ἀφραίνει, καὶ ὁ ἐγκέφαλος σπᾶται καὶ ἔλκει τὸν ὅλον ἄνθρωπον, ἐνίοτε δ' οὐ φωνέει καὶ πνίγεται, ἀποπληξίη τῷ πάθει τοῦνομα».<sup>4</sup>

Η συμπτωματολογία της «νόσου» όπως καταγράφεται μέσα από τις παρατηρήσεις στην Ιπποκρατική Συλλογή, αποτέλεσε σταθμό αναφοράς για όλους τους μεταγενέστερους ιατρούς. Κατά την ιπποκρατική αντίληψη η αποπληξία ήταν ένας όρος που χρησιμοποιήθηκε, για να περιγραφεί η παράλυση ολόκληρου του σώματος ή μέρους του ή μόνο ενός μέλους του, είτε ακόμη αφορούσε στη συγκεκριμένη ασθένεια είτε ήταν δηλωτικός για ένα σύμπτωμα παράλυσης. Παράδειγμα που αφορά σε αποπληξία ολόκληρου του σώματος είναι εκείνο, όταν γίνεται λόγος για τα σωματικά νοσήματα της μέλαινας χολής, δηλώνοντας τη νέκρωση όλου του σώματος, «Τοῖσι μελαγχολικοῖσι νοσήμασιν ἐς τάδε ἐπικίνδυνοι αἱ ἀποσκήψιες· ἢ ἀπόπληξιν τοῦ σώματος, ἢ σπασμὸν, ἢ μανίην, ἢ τύφλωσιν σημαίνουσιν»,<sup>9</sup> ενώ για παράλυση κάποιου μέρους του σώματος, όπως για παράδειγμα εξαιτίας πυρετού, «Τῆσι δ' ἀρχῆσι τῶν πυρετῶν ἦν τε παραφροσύνη ἐπιγένηται, ἦν τε ἀπόπληξιν τῶν μελέων τινός, εἰδέναι τὸν ἄνθρωπον ἀπολλύμενον, ἦν μὴ παντάπασι ἢ τῶν καλλίστων τι σημείων ἐπιγένηται, ἢ σώματος ἀρετὴ ὑπόκειται».<sup>10</sup> Σε πολλές περιπτώσεις η αποπληξία αφορούσε σε παράλυση κυρίως των άκρων, αλλά και της γλώσσας, «Οἷσι κεφαλαλγία καὶ ἦχοι ἀπυρέτοισι, καὶ σκοτοδινίη, καὶ φωνῆς βραδυτής, καὶ νάρκη χειρῶν, ἢ ἀποπληκτοῦς, ἢ ἐπιληπτικοῦς προσδέχου τούτους ἔσεσθαι, ἢ καὶ ἐπιλήσιμονας» και «'Εν τοῖσι σπασμοῖσιν ἀναυδίη ἐπὶ πολὺν, κακόν· τὸ δὲ ἐπὶ μικρόν, ἦτοι γλώσσης ἀποπληξίην, ἢ βραχίονος, καὶ τῶν ἐπὶ δεξιὰ σημαίνει· λύεται δὲ οὔροισιν ἐξαπίνης ἐλθοῦσι, πολλοῖσιν, ἀθρόοισιν».<sup>11</sup> Ὅσον αφορά στη μορφή της «νόσου» της αποπληξίας ολόκληρου του σώματος, μια εξαιρετικά σοβαρὴ κατά-

σταση, γίνεται σύνδεση με την ηλικία και μάλιστα την ηλικία των σαράντα μέχρι εξήντα ετών, όπως και για την κατάταξή της στις νόσους που εμφανίζονται τον χειμώνα και τις ψυχρὲς εποχές, «Τοῖσι δὲ πρεσβύτησι, δύσπνοιαι, κατάρροοι βηχῶδες, στραγγουρία, δυσουρία, ἄρθρων πόνοι, νεφρίτιδες, ἴλιγγοι, ἀποπληξία, καχεξία, ξυρμοὶ τοῦ σώματος ὄλου, ἀγρυπνία, κοιλίης καὶ ὀφθαλμῶν καὶ ῥινῶν ὑγρότητες, ἀμβλυωπία, γλαυκώσεις, βαρυηκοία», «Απόπληκτοι δὲ μάλιστα γίνονται ἡλικίῃ τῇ ἀπὸ τεσσαράκοντα ἐτέων ἄχρις ἐξήκοντα», «Τοῦ δὲ χειμῶνος, πλευρίτιδες, περιπλευμονία, κόρυζαι, βράγχοι, βήχες, πόνοι στηθέων, πόνοι πλευρέων, ὄσφυος, κεφαλαλγία, ἴλιγγοι, ἀποπληξία», «Νοσήματα δὲ ἐν μὲν τῆσιν ἐπομβρίησιν ὡς τὰ πολλὰ γίνεται, πυρετοὶ τε μακροὶ, καὶ κοιλίης ῥύσιες, καὶ σηπεδόνες, καὶ ἐπίληπτοι, καὶ ἀπόπληκτοι, καὶ κυνάγχοι· ἐν δὲ τοῖσιν αὐχμοῖσι, φθινάδες, ὀφθαλμία, ἀρθρίτιδες, στραγγουρία, καὶ δυσεντερία». Πολύ σημαντικὴ ἦταν και η δήλωση ὅτι η βαριά μορφή της «νόσου» ἦταν αδύνατο να αντιμετωπιστεῖ, ενώ ακόμη και η ἥπια μορφή της αποπληξίας ἦταν και πάλι δύσκολη, ὡστε να υπογραμμιστεῖ ὅτι η πιο συχνὴ εξέλιξη της «νόσου» ἦταν ο θάνατος, στοιχεῖα που σαφῶς συνδέονται με καθολικὴ εμφάνιση στο σώμα, «Λύειν ἀποπληξίην ἰσχυρὴν μὲν αδύνατον, ἀσθενέα δὲ, οὐ ῥηίδιον».<sup>9</sup> Ὡς το μόνο σημάδι που θα μπορούσε να δώσει κάποια αισιοδοξία στην ἔκβαση της ασθένειας, θα αναγνωριστεῖ ο πυρετός, «'Εν τοῖσιν ἀποπληκτικοῖσιν ἐπὶ τῇ δυσφορίῃ τοῦ πνεύματος ἰδρῶς ἐπιγενόμενος, θανάσιμον· ἐν αὐτοῖσι δὲ πάλιν τούτοισιν ἦν πυρετὸς ἐπιγένηται, λύσις».<sup>11</sup>

Ὅσον αφορά στη θεραπευτικὴ αντιμετώπιση της αποπληξίας, ο Caelius Aurelianus στη λατινικὴ μετάφραση του ἔργου του Σωρανού του Εφέσιου για τις «Οξείες και Χρόνιες Νόσους», αναφέρει ὅτι κανεὶς ἀπὸ τους μεγάλους ιατρούς της αρχαιότητας δεν περιέγραψε μια συγκεκριμένη θεραπεία για την αποπληξία, αφού κατὰ κανόνα τη συμπεριελάμβαναν στην παραλυσία. Παρόλ' αυτά ο Caelius Aurelianus, αναφέρει ὅτι ιατροὶ διαφόρων ιατρικῶν σεκτῶν ἀλείφαν στο κεφάλι και στα ἄλλα μέρη του σώματος του πληγέντος, ξύδι και λάδι ελιάς, ενώ κάλυπταν τα ἄλλα μέρη του σώματος με ὑφασμα ἀπὸ ακατέργα-

στο μαλλί. Έπειτα άλειψαν ξανά το κεφάλι με το ίδιο μείγμα προσθέτοντας κισσό, θυμάρι ή θειάφι. Θεωρεί ότι οι ουσίες αυτές είναι ταυτόχρονα τοξικές, αλλά και ισχυρές και γι' αυτό θα πρέπει να αποφεύγονται.<sup>7</sup>

### 3. Εν κατακλείδι

Στην Ιπποκρατική Συλλογή θα διαπιστώσουμε την εισαγωγή του όρου αποπληξία στην ιατρική ορολογία.<sup>12</sup> Η αποπληξία θεωρείται ως μια νοσολογική οντότητα, μια «νόσος», η οποία με βάση τα σημερινά ιατρικά δεδομένα εμπεριέχει πλήθος νευρολογικών, ή άλλων ασθενειών, όπως το αγ-

γειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, οι όγκοι, οι εγκεφαλικές λοιμώξεις και οι εκφυλιστικές νόσοι του εγκεφάλου, αν και οι πιθανές ασθένειες δεν θα μπορούσαν να περιοριστούν μόνο στον χώρο της νευρολογίας. Η αποπληξία, εξετάζεται επίσης στην Ιπποκρατική Συλλογή και ως σύμπτωμα άλλων παθήσεων [1], κάτι που όμως δεν αποτελεί αντικείμενο της ανάλυσής μας. Οι μεταγενέστεροι ιατροί ασπάστηκαν το μεγαλύτερο μέρος των θεωρήσεων της Ιπποκρατικής Συλλογής στην προσπάθειά τους να ερμηνεύσουν και να θεραπεύσουν τη σοβαρή «νόσο» της αποπληξίας.<sup>1,13,14</sup>

### Βιβλιογραφία

1. Τσουκαλάς Ι. *Η Παιδιατρική από τον Όμηρο μέχρι σήμερα*. Science Press, Θεσσαλονίκη, Σκόπελος, 2004
2. Παναγής Γ, Δαφέρμος Μ. Ψυχή, Νους και Εγκέφαλος: Μία ιστορική αναδρομή στη μελέτη των μεταξύ τους σχέσεων. *Hel J Psychol* 2008, 5:324–366
3. Λάιος Κ. *Οι ψυχικές διαταραχές σύμφωνα με τους αρχαίους Έλληνες ιατρούς*. Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Δημοσίευτη Μεταδιδακτορική Έρευνα, 2013
4. Hippocrates Med. et Corp. De glandulis. Littré I (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Paris, Baillière 1853, Amsterdam, Hakkert 1962, 8:556–574
5. Αναξαγόρου Κλαζομενίου. *Testimonia*. Diels H, Kranz W (eds) *Die Fragmente der Vorsokratiker* 6th ed. Berlin, Weidmann 1952, Dublin, Zurich 1966, 2:5–32, 1–117, 32–44, 1–24
6. Anonymi Medici Med. *De morbis acutis et chroniis*. Garofalo I (ed), (ed and Commentary). *Anonymi medici de morbis acutis et chroniis*, Trans in English Fuchs B, 1997
7. Caelius Aurelianus. *On acute diseases and on chronic diseases*. Drabkin IE (ed) and Trans, 1950:328, 334–335
8. Hippocrates Med. et Corp. De flatibus. Littré I (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Paris, Baillière 1849, Amsterdam, Hakkert 1962, 6:90–114, (Cod, 2,923: Med)
9. Hippocrates Med. et Corp. Aphorismi. Littré (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Paris, Baillière 1844, Amsterdam, Hakkert 1962, 4:458–608 (Cod, 7,374, Med)
10. Hippocrates Med. et Corp. Prorrheticon, Littré I (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Paris, Baillière, 5:1846, 9:1861, Amsterdam, Hakkert 1962, 5:510–572, 9:6–74, Lib. 1:5:510–572, 9:6–74 (Cod, 10,563, Med)
11. Hippocrates Med. et Corp. Coa praesagia Littré I (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Paris, Baillière 1846, Amsterdam, Hakkert 1962, 5:588–732
12. Clarke E. Apoplexy in the Hippocratic writings. *Bull Hist Med* 1963, 37:301–314
13. Smith WD. *The Hippocratic tradition*. Cornell University Press, New York, 1979
14. Karenberg A. Reconstructing a doctrine: Galen on apoplexy. *J Hist Neurosci* 1994, 3:85–101

Ιατρική 2015, 104(5–6):293–304

Iatriki 2015, 104(5–6):293–304

## Η εξελικτική πορεία της ίασης στην Αρχαία Ελληνική Γραμματεία

**Χρ. Τεσσερομάτη, Α. Κώτσιου**

*Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Από τα βόθη των αιώνων οι άνθρωποι αναζήτησαν λύση στην αποκατάσταση της υγείας τους. Ο πρωτόγονος άνθρωπος συνδύασε από παρατήρηση και εμπειρία τις θεραπευτικές δράσεις φυτών, πετρωμάτων, μελών σώματος ζώων για την αντιμετώπιση νόσων. Στην Ελλάδα από την προϊστορία μέχρι σήμερα, παράλληλα με την άνθιση επιστημονικών/πνευματικών ιδεωδών – ο λόγος προφορικός καταρχήν και γραπτός έπειτα παρείχε στοιχεία της εξελικτικής πορείας της ίασης. Παράλληλα, συσχετίζοντας το φυσικό περιβάλλον με την ανάπτυξη νόσου, προσπαθούσε να βελτιώσει τις συνθήκες ζωής του (σύμφωνα με τη Γεωμυθολογία) με μηχανικά μέσα (εκτροπή ποταμών, αποξήρανση ελκών, διάνοιξη σηράγγων κ.λπ.). Συνειδητοποίησε ότι η θεραπεία απαιτούσε βαθιά γνώση «ίστημι» απ' όπου παράγεται η λέξη ιητήρ-γιατρός όπως αποκρυπτογραφήθηκε η λέξη “i-ja-te” = «ιητήρ» από τους Ventris και Chadwick. Η σπλαγχνοσκοπία στις θυσίες ζώων ίσως να προστατεύει από ζωνοносους εφόσον το σφάγιο καταναλισκετο από τους παρευρισκόμενους. Οι Έλληνες σύμφωνα με τον Όμηρο κατείχαν γνώσεις φαρμακολογικές/χειρουργικές, ψυχιατρικής και νευρολογίας. Θεράπευαν διά της υποβολής στα Ασκληπιεία. Αναγνώριζαν τις αντισηπτικές ιδιότητες χαλκού και θείου, τις κατασταλτικές ιδιότητες του οπίου και χρησιμοποιούσαν αιθέρια έλαια και αρωματικά φυτά. Ο Ιπποκράτης απάλλαξε την Ιατρική από την επιρροή φιλοσοφικών θεωριών και της μυθικής λατρείας των θεών, τα γραπτά κείμενά του υπήρξαν η πηγή της Ευρωπαϊκής Ιατρικής. Τα κείμενα περί Ιατρικής/Βοτανικής του Αριστοτέλη και του Θεόφραστου αποτελούσαν δόγμα.

**Λέξεις ευρετηρίου** Ίαση, ομηρικά έπη, σπλαγχνοσκοπία, γεωμυθολογία.

*Αλληλογραφία:* Α. Κώτσιου, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 76, 115 28 Αθήνα  
e-mail: akotsiou@med.uoa.gr

## The evolutionary course of healing in Ancient Greek Literature

**Chr. Tesseromatis, A. Kotsiou**

*National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Aretaieio Hospital, Athens, Greece*

**ABSTRACT** People in every civilization era, sought solutions to health problems i.e healing, restoration. The primitive man combined –from observation and experience– the therapeutic actions of plants, rocks, animal body parts depending on their effectiveness in physiological functions or to treat diseases. Greeks were the first to systematically approach medicine resulting in most of the modern medical terminology based on the Greek language. In prehistoric and historic Greece, along with scientific/spiritual ideals bloom, the spoken and written word provided evidence of the evolutionary path of healing. According to Geomythology, apart from seeking remedies they conducted preventive environmental interventions (diverting rivers, draining marshes, tunneling, etc.) and splachnoscropy to avoid zoonoses. Seeking treatment they realized that deep knowledge was necessary –“ίστημι – know” from where the word ιητήρ-doctor, as deciphered the word “i-ja-te – heal” by Michael Ventris and John Chadwick incised in linear beta clay tablet. Reports from the Homeric epics indicate medical/pharmacological/surgical knowledge of Greeks. Moreover the Greeks possessed knowledge of Psychiatry and Neurology, essential oils, aromatic plants, opium and antiseptic properties of copper and sulphur. They treated patients in Asklepieia through dream-like induced sleep known as “enkoimesis”. A key source for the evolution of European Medicine was the writings of Hippocrates. Aristotle and Theophrastus texts on Medicine and Botany were doctrine.

**Key words** Healing, homeric epic, splachnoscropy, geomythology.

*Corresponding author:* A. Kotsiou, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Aretaieio Hospital, 76 Vas. Sophias Ave., GR-115 28 Athens, Greece  
e-mail: akotsiou@med.uoa.gr

«Όποιος σκέπτεται σήμερα, σκέπτεται Ελληνικά, έστω κι αν δεν το υποπτεύεται»

*L' héritage de la Grèce antique dans la civilisation occidentale est capital.*

*Jaquelin de Romilly*

## 1. Μυθολογικά στοιχεία

Από τα βάθη των αιώνων οι άνθρωποι αναζητήσαν λύση στα διάφορα προβλήματα της υγείας τους δηλαδή την ίαση, την αποκατάσταση. Ο πρωτόγονος άνθρωπος συνδύασε από παρατήρηση και εμπειρία τις θεραπευτικές δράσεις φυτών, πετρωμάτων, μέρη σώματος ζώων ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους, στις φυσιολογικές λειτουργίες ή στην αντιμετώπιση νόσων, που με την πάροδο των χρόνων κατέληξαν σε εμπειριστατωμένη γνώση. Ειδικά στον ελλαδικό χώρο από την προϊστορία και τους ιστορικούς χρόνους μέχρι σήμερα, παράλληλα με την άνθιση επιστημονικών/πνευματικών ιδεωδών – ο λόγος προφορικός καταρχήν και γραπτός έπειτα παρείχε στοιχεία της εξελικτικής πορείας της ίασης. Στα δεδομένα αυτά στοιχεία στηρίχθηκε η εξέλιξη των σημερινών επιτευγμάτων της Ιατρικής με παγκόσμια εμβέλεια. Άλλωστε η ιατρική ορολογία παγκοσμίως είναι βασισμένη στον ελληνικό λόγο.

Παρατηρώντας και καταγράφοντας τους λανθασμένους και σωστούς χειρισμούς-αντιδράσεις των στοιχείων της φύσης αλλά και τη «μαγική» επίδραση που είχαν εκτός από το σώμα και στην ψυχή τους ο αέρας, η φωτιά, ο ήλιος ανεπτύχθη σιγά-σιγά ένα πρωτόγονο θεραπευτικό σύστημα, σ' όλο τον ελλαδικό χώρο. Εκτός από την αναζήτηση θεραπευτικών μέσων ο άνθρωπος, για την προστασία του, διενεργούσε και προληπτικούς χειρισμούς στην αξιοποίηση του φυσικού περιβάλλοντος με μηχανικά μέσα (εκτροπή ποταμών, αποξήρανση ελών κ.λπ.).

Η πρώτη αυτόματη πράξη άμυνας-θεραπείας τραυματισμού ή εγκαύματος σ' όλο το ζωικό βασίλειο είναι το γλείψιμο δηλαδή, επάλειψη της πληγής με σάλιο αποτέλεσμα εμπειρικής γνώσης, που στη συνέχεια δείχθηκε η ευεργετική παρουσία πρωτεϊνών του σιάλου (ιστατίνες) που δρουν καθοριστικά στη σύγκλειση και

επούλωση του τραύματος. *Lingua canis dum lingit vulnus curat. Langue de chien, langue de médecin*<sup>1</sup>.

Σε γραπτό κείμενο του αρχείου των ανακτόρων της Πύλου, με σύστημα γραφής των μυκηναϊκών χρόνων, ανακαλύφθηκε η λέξη “i-jate” εγχάρακτη σε πήλινη πινακίδα γραμμικής γραφής Β και αποκρυπτογραφήθηκε ως η λέξη «ιητήρ» από τους Michael Ventris και John Chadwick, που σημαίνει ιατρός. Στη γραμμική γραφή Β καταγράφονται στοιχεία 500–700 χρόνια πριν από την Ιλιάδα και την Οδύσσεια του Ομήρου.<sup>2</sup> Έχει σχέση η λέξη «*ίστημι*» που σημαίνει γνωρίζω με τη λέξη «ιητήρ». Δηλαδή, σημαίνει ότι ο ιατρός έχει την ιδιότητα να γνωρίζει. Στους προϊστορικούς χρόνους η εικόνα του ιατρού του γνώστη θεραπευτή είχε λάβει θεϊκές ιδιότητες, δυνατότητα θεραπείας θεών και ανθρώπων.

Στην Ιλιάδα, (Ε 330–403) όταν ο Άρης τραυματίζεται από τον Διομήδη, προσέρχεται στον Δία που καλεί τον Παιήονα, ως ιατρό. «*Τότε ο Παιήονας απιθώνοντας πάνω στην πληγή βοτάνια μαλαχτικά μεμιάς τον έγριανε*».<sup>3</sup>

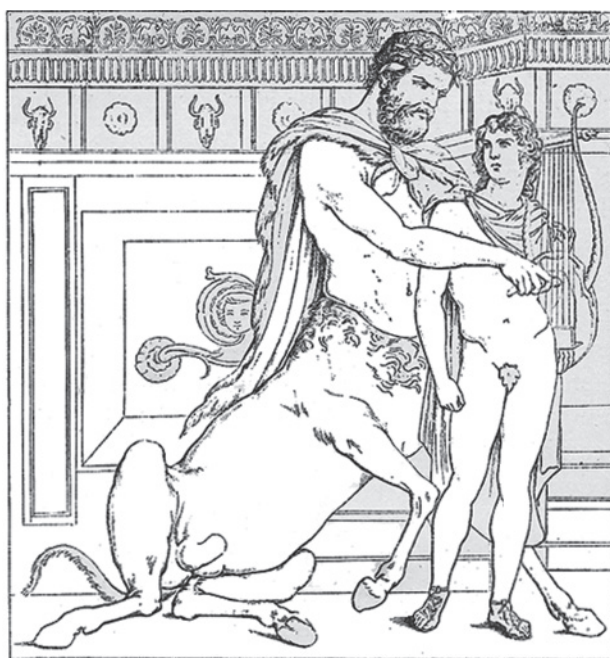
Ο Ασκληπιός, υιός του Απόλλωνα, εκπαιδεύτηκε από τον Κένταυρο Χείρωνα, θεραπευτική μορφή της ελληνικής μυθολογίας, πιθανώς προολύμπια, αφού απαντάται να διατρέχει τις πεδιάδες της Κρήτης, όταν γεννήθηκε ο Δίας. Ως πρώτο κάτοχο των θεραπευτικών μυστικών των βοτάνων η ελληνική μυθολογία αναφέρει τον Κένταυρο Χείρωνα, που «ήξερε να γιατρεύει με βότανα και με ρίζες φυτών».<sup>4</sup> Ο Χείρων αποτελεί το σύμβολο της προαιώνιας σοφίας, εκπαιδευτής πολλών ηρώων όπως του Αχιλλέα, Ακταίωνα, Ιάσωνα, Πατρόκλου κ.λπ.

Στην Ιλιάδα αναφέρεται ότι ο τραυματισμένος από τη μάχη Ευρύπυλος απευθύνεται στον Πάτροκλο παρακαλώντας τον: «*σώσε με τώρα ...και με μια νυστεριά βγάλε μου από τον μηρό το βέλος και ξέπλυνε με χλιαρό νερό το μαύρο αίμα από την πληγή, κι απάνω πασπάλισέ την με πραϋντικά φάρμακα για να γιάνει, που, καθώς λένε, τα 'μαθες από τον Αχιλλέα, που κι' αυτόν τον είχε δασκαλέψει ο Χείρων, ο πιο*

ήμερος από όλους τους Κενταύρους»,<sup>5</sup> «και ο Πάτροκλος έβαλε από πάνω με τα χέρια τρίβοντάς την με ρίζα πικρή που παύει τους πόνους έτσι ξεράθηκε η πληγή και σταμάτησε το αίμα»<sup>6</sup> (εικ. 1).

Στην Ιλιάδα επίσης αναφέρεται ο ιατρός Μαχάων που φρόντισε τον Μενέλαο από τραύμα βέλους, «άνδρας ίσος με τους θεούς, «ισόθεος», προσπάθησε το βέλος να τραβήξει... με πείρα πασπάλιση «ήπια φάρμακα» (φάρμακα μαλακτικά), που κάποτε τα χάρισε στον πατέρα του, τον Ασκληπιό, ο Χείρων».<sup>7</sup>

Παρόλο που ο Χείρων διδάσκει τη θεραπευτική τέχνη ο Ασκληπιός είναι η ιδεατή αντίληψη της ιαματικής δύναμης. Ωστόσο ως θεός της ιατρικής τέχνης παρουσιάζεται ο Απόλλων, που απαντά με τις επωνυμίες «ακέσιος» (θεραπευτής), «αλεξίκακος» (αυτός που απομακρύνει το κακό)<sup>8</sup> ακόμη και με την επωνυμία Παιών,<sup>9</sup> όπως επίσης με τα ονόματα «επικούριος», «σωτήρ», «ιατρός».<sup>10</sup> Στην Ιλιάδα (Όμηρος, Ιλιάδα, ραψωδία Π, 513–530) αναφέρεται ότι μπορεί να θεραπεύει ακόμη και μόνο με την προσευχή, όπως έκανε ο Γλαύκος που τραυματίστηκε στον ώμο.<sup>11</sup>



**Εικόνα 1.** Χείρων και Αχιλλέας, λεπτομέρεια από ρωμαϊκό ψηφιδωτό από το Herculaneum. Μουσείο Νάπολης

«Είπε, και την ευκή του επάκουσεν ο Απόλλωνας ο Φοίβος·

με μιας τους πόνους του σταμάτησε, ξεραίνει απ' την πληγή του

το μαύρο γαίμα, και το στήθος του με άγριαν ορμή γιομίζει. Κι ο Γλαύκος το 'νιωσε στα φρένα του και χάρηκε η καρδιά του,

που έτσι τρανός θεός συνάκουσε μεμιάς την προσευκή του».

Στην Ιλιάδα αναφέρονται οι δύο υιοί του Ασκληπιού, ο Μαχάων με χειρουργικές εξειδικεύσεις ειδικά στα πολεμικά τραύματα και ο Ποδαλλείριος που μεριμνούσε για τη διατροφή και εν γένει τη δίαιτα του ελληνικού στρατού. Κατά τον Αθανάσιο Σταγειρίτη ο Ποδαλλείριος ασχολείτο και με τις «εσωτερικές» αρρώστιες, προφανώς με την ψυχολογία των Ελλήνων στρατιωτών, τόσο προ των μαχών όσο και των επιπτώσεων της μακροχρόνιας πολεμικής επιχείρησης.<sup>12</sup>

## 2. Ιστορικά στοιχεία

Εκτός των ιατρικών πράξεων και των θεραπευτικών μεθόδων, οι αρχαίοι Έλληνες είχαν απόλυτη γνώση της σημασίας της υγιεινής διαβίωσης και σύμφωνα με μυθολογικά στοιχεία αλλά και ιστορικά ευρήματα είχαν αρδευτικά συστήματα και αποχετευτικό δίκτυο. Οι αρχαίοι Έλληνες κατασκεύασαν υδραγωγεία, διάνοιξαν σήραγγες (Ευπαλίνειο όρυγμα – σήραγγα 1036 μέτρων) και διώρυγες, άλλαξαν τη ροή των ποταμών, αποξήραναν λίμνες, κατασκεύασαν φράγματα κ.λπ. Ο Ηρόδοτος περιγράφει λεπτομερώς την κατασκευή του Ευπαλίνειου ορύγματος που κατασκευάστηκε κατ' εντολή του τυράννου Πολυκράτη.<sup>13</sup>

Κατά τον 5ον μύθο των άθλων του ο Ηρακλής καθάρισε την κοπριά των στάβλων του Αυγεία με τα 3000 βόδια σκάβοντας δύο χαντάκια στα θεμέλια των στάβλων και στρέφοντας σε αυτά τη ροή των ποταμών Πηνειού και Αλφειού προς τους στάβλους. Τα νερά των δύο αυτών ποταμών (κατ' άλλους μόνο του Πηνειού) παρέσυραν όλη την κοπριά σε μία μέρα.<sup>14</sup>

Κατά τον 2ον άθλο του ο Ηρακλής σκότωσε τη Λερναία Ύδρα, το μυθικό τέρας με τα εννέα

κεφάλια που στην ουσία αποξήρανε τον βαλτότοπο της Λέρνης – νότια του Άργους. Η Λερναία Ύδρα αποτελεί σύμβολο της υδρολογίας της περιοχής, δηλαδή, τα κεφάλια της Ύδρας υποδηλώνουν τις εκροές του νερού σε κάποια καρστικά σημεία της περιοχής της Λέρνης. Η αποκοπή ενός κεφαλιού, αντιπροσωπεύει μια εκροή νερού από κάποιο σημείο, ενδεχόμενα, τοποθετήθηκε κάποιο κώλυμα, πιθανόν βράχος και διεκόπη η εκροή και πιθανόν το νερό να ανέβλυσε από άλλα σημεία.<sup>15</sup>

Αξιοθαύμαστο ήταν το αποχετευτικό σύστημα των ανακτόρων της Κνωσού αποτελούμενο από σύστημα λίθινων ή πήλινων αγωγών που οδηγούσε τα όμβρια ύδατα εκτός του ανακτορικού συγκροτήματος. Παρόμοιο προηγμένο υδρευτικό και αποχετευτικό σύστημα απαντά και στα υπόλοιπα μινωικά ανάκτορα. Ο αγωγός, αποτελείτο από θηλυκό και αρσενικό τμήμα που το ένα εισέρχεται εντός του άλλου, ενώνοντο απολύτως στεγανά και αποφεύγεται η διαρροή. Η ύδρευση της Κνωσού, επιτυγχάνεται με τη διέλευση του νερού μέσω υδατογέφυρας από τις πηγές στις Αρχάνες, σε απόσταση 10 χιλιομέτρων περίπου.<sup>16,17</sup>

Από τα ανασκαφικά ευρήματα αναφέρονται στους ιστορικούς χρόνους ουροδοχεία και αμίδες από την αρχαία αγορά των Αθηνών. Πολλούς αιώνες μετά παρόμοια αντικείμενα χρησιμοποιούνταν στις Βερσαλλίες.

Στην αρχαία Ελλάδα τελούντο θυσίες, ζώων «τελείν τα ιερά», συνήθως στον βωμό που ήταν αφιερωμένος σε κάποιον θεό ή σπανιότερα σε περισσότερους θεούς. Το αίμα, τα σπλάγχνα και τα οστά του ζώου εψήνοντο στον βωμό. Το υπόλοιπο τμήμα του ζώου καταναλίσκετο από τους μετέχοντες στη θυσία. Μετά τη θανάτωση του ζώου και την απομάκρυνση των σπλάγχνων επιτελείτο μαντική μέσω παρατήρησης της μορφολογίας τους – σπλαγχοσκοπίας (εικ. 2). Η σπλαγχοσκοπία/ιερομαντεία προέρχεται από την Ανατολή (Βαβυλώνα) και η πλέον στοχευμένη ηπατοσκοπία, ήταν δημοφιλής στους Ετρούσκους. Η πιο ορθολογική θεώρηση της ηπατοσκοπίας θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μέσο υγιεινής προστασίας του πληθυσμού δεδομένου ότι σε ζωνοσούς παρατηρούνται αλλοιώσεις του ηπατικού παρεγχύματος και ενδεχόμενα το σφάγιο είναι ακατάλληλο προς κατανάλωση. Στην Πιατσέντσα, της Ιταλίας, στο Palazzo Farnese φυλάσσεται ετρουσκικό τεχνούργημα, ομοίωμα ήπατος (2ο αι. π.Χ.) με εγχάρακτα ανατομικά χαρακτηριστικά χοληδόχου κύστης, κερκοφόρου λοβού και οπίσθιας κοίλης φλέβας αλλά και γλυπτές προεξοχές (εικ. 3). Ανακαλύφθηκε κοντά στο Gossolengo το 1877.<sup>18-20</sup>



Εικόνα 2. 435 Βατικανό. Κάτοπτρο 400 π.Χ. Ο Κάλχας μελετά ένα ήπαρ

### 3. Αρχέγονες γνώσεις ψυχιατρικής και νευρολογίας

Σύμφωνα με τη μεθοδολογική προσέγγιση της νόσου τόσο στα ομηρικά έπη όσο και στην αρχαία τραγωδία διαφαίνεται η αναγνώριση του νοσολογικού υποστρώματος. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα διαταραχής της συνείδησης σε μορφές της αρχαίας ελληνικής γραμματείας.

Ο Αίας καταλαμβάνεται προσωρινά από μανία όταν δεν κατόρθωσε να πάρει τα όπλα του Αχιλλέα. Ο Όμηρος χρησιμοποιεί τη λέξη μαινάς και μαινόμεναι, δηλαδή κατέχομαι από μανία και λύσσα, ως την πολεμική μανία. Ο Αίας στην Ιλιάδα παρουσιάζεται να τρελαίνεται από τη θεά Αθηνά και για να μην προκαλέσει πιο μεγάλο κακό επιτίθεται στα πρόβατα. Όταν αντιλαμβάνεται το πρόβλημα τερματίζει τη ζωή του πέφτοντας πάνω στο ξίφος του. Η υπερεκτίμηση του Εγώ του και η ναρκισσιστική παθολογία δεν εισπράττει την αναμενόμενη/επιδιωκόμενη επιβεβαίωση και αποφασίζει να αυτοκτονήσει.<sup>21</sup>

Η παιδοκτονία της Μήδειας ως ένδειξη τιμωρίας προς τον άπιστο Ιάσωνα και η δολοφονία του Κρέοντα, βασιλιά της Κορίνθου, και της κόρης του, που θα παντρευτεί ο Ιάσωνας είναι καθαρά δείγμα διπολικής διαταραχής. Εμφανίζεται συγχρόνως ως θεότητα της γονιμότητας και της μητρότητας αλλά προβαίνει στην παιδοκτονία, στην καταστροφή του κοινωνικού δεσμού.<sup>22</sup> Ακόμη απαντούν φαινόμενα μελαγχολίας στον Ορέστη, στον Αχιλλέα κ.λπ. Αλλά και η μητρο-



**Εικόνα 3.** Ειδική έκθεση: Οι Ετρούσκοι από Βιλλανόβα στη Ρώμη 2016, Κρατική Συλλογή Αρχαιοτήτων, Μόναχο

κτονία του Ορέστη είναι δείγμα μη ελεγχόμενης οργής και παραβατικής συμπεριφοράς.

Οι Έλληνες δεν συμμετείχαν σε αιμομικτικές σχέσεις που θεωρούντο κατακριτέες. Ο Freud όρισε το Οιδιπόδειο σύμπλεγμα ως αιμομικτική, ανταγωνιστική σχέση και επιθυμία επιστροφής στην παιδική ηλικία.

Ο Επίκουρος (Σάμος 341–270 π.Χ.) αναφέρει ότι εκ φύσεως ο άνθρωπος έχει την τάση να αποφεύγει ό,τι του προκαλεί σωματικό ή ψυχολογικό πόνο και να αναζητεί την ευχαρίστηση που είναι ο αυτοσκοπός της ζωής του. Ο Επίκουρος, πριν τον Freud, εισάγει την ψυχιατρική έννοια της ηδονής. Έτσι, ηδονή δεν είναι μόνο οι σωματικές και οι υλικές απολαύσεις, αλλά και μηχανισμοί άμυνας του Εγώ, εναντίον του αλόγου πρωτόγονου μέρους της ψυχής που την καταπιέζει.

Τέλος ο Ηρακλής έπασχε από επιληψία –Ηράκλεια νόσο και σύμφωνα με περιγραφές του Ευριπίδη, να πρόκειται για μερικές-σύνθετες κρίσεις εστιακής επιληψίας. Επίσης διαφαίνεται η προκατάληψη που υπήρχε παλαιότερα ότι κατά τη διάρκεια ή μετά από κρίση το άτομο μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον του.

Σε βαβυλωνιακά και κινεζικά ιατρικά κείμενα (770–221 π.Χ.), ανευρίσκονται οι πρώτες σαφείς περιγραφές διαφόρων μορφών επιληπτικών κρίσεων. Η πρώτη προσπάθεια διάγνωσης και αντιμετώπισης της ιεράς νόσου με επιστημονικά κριτήρια και χωρίς θρησκευτικές προκαταλήψεις, είναι του Ιπποκράτη «Περί ιεράς νόσου» 5ο π.Χ. αιώνα, όπου διατυπώνεται με σαφήνεια ότι η νόσος έχει αίτιο και ότι το αποτέλεσμα της είναι η επιληπτική κρίση.<sup>23</sup> Ακόμη αναφέρει ότι πρόκειται για οργανική βλάβη του εγκεφάλου και δεν έχει σχέση με υπερφυσικά φαινόμενα (θεία προέλευση), όπως εθεωρείτο στις μέχρι τότε κοινωνίες. Οι απόψεις του ενισχύονται από σχετικές παρατηρήσεις σε ανατομές εγκεφάλων αιγών. Επιπλέον συστήνει κетονική δίαιτα που ακόμη και σήμερα εφαρμόζεται σε ανθεκτικές μορφές επιληψίας παιδιών. Διενεργεί λοβοτομές και χορηγεί μείγματα βοτάνων που μερικά από αυτά έχουν γκαμπεργική κατασταλτική δράση

στο ΚΝΣ όπως η *Valeriana officinalis* L. (βαλεριάνα) και η *Passiflora incarnata* L., 1753 (πασιφλόρα).<sup>24-25</sup>

#### 4. Τα φάρμακα από τα βόθη των αιώνων

Από ανασκαφές σε τάφους της Περσίας (Βαβυλώνιοι, Χεταίοι, Χαλδαίοι), στις Πυραμίδες, καθώς και στον ελλαδικό χώρο βρέθηκαν σπόροι φυτών. Τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν ότι ο άνθρωπος χρησιμοποιούσε τα φυτά ως βελτιωτικά της γεύσης, ως φάρμακα ή καλλυντικά και πριν από 60.000 χρόνια.<sup>26</sup>

Στα ομηρικά έπη αναφέρονται πολλά φάρμακα, όπως «πικρά» (στυπτικά), «οδυνήφατα» (πασίπιονα), «ήπια» (αντιφλογιστικά), «εσθλά» (ανακουφιστικά), «μητιόεντα» (πολύχρηστα), «λυγρά» (ανακουφιστικά), «θυμοφθόρα» (θανατηφόρα), «άχολα» (κατά της λύπης), «χαροποιά» όπως το περίφημο νηπενθές κ.λπ. Οι ομηρικοί «ιητροί» είχαν γνώσεις παρασκευής φαρμάκων.<sup>27</sup>

*ιητρός γαρ ανήρ πολλών αντάξιος άλλων  
ιούς τ' εκτάμνειν επί τ' ήπια φάρμακα πάσσειν*

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες των φυτών ήταν γνωστές από την ομηρική εποχή, όπως φαίνεται από τη χρήση βοτάνων στους μυθικούς ήρωες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η Κίρκη, που δίνει στους συντρόφους του Οδυσσέα κάποιο φυτό πιθανόν με αντιχολινεργική και ψευδαισθησιογόνο δράση και νομίζουν ότι έχουν μετατραπεί σε χοίρους. Στη συνέχεια ο Κυλλήνιος θεός (Ερμής) δίδει στον Οδυσσέα το «μόλυ» για να ανατάξει «τα μάγια» που τους είχαν μετατρέψει σε χοίρους.<sup>28</sup> Το «μόλυ» ή «μώλυ» (η λέξη μώλυ προέρχεται από το ρήμα μωλύω=αφανίζω, αδυνατίζω, παράλυω) είναι το φυτό *Galanthus nivalis* L. (Γάλανθος ο χιονόφιλος), που περιέχει το αλκαλοειδές γκαλανθαμίνη, χολινεργικό αγωνιστή, αναστολέα της ακετυλο-χολινεστεράσης.<sup>29</sup> Ωστόσο υπάρχουν ενστάσεις για την ταυτότητα του φυτού διότι με τα σημερινά δεδομένα δεν εμφανίζεται ο γάλανθος στην περιοχή της Κυλλήνης.

Κατ' άλλη εκδοχή, η Κίρκη φαίνεται ότι παρασκεύασε κυκεώνα με ψυχοτρόπα βότανα, που προκαλούν ψευδαισθήσεις και δίνουν την εξω-

πραγματική αίσθηση ότι μεταμορφώθηκαν σε χοίρους και λησμόνησαν το παρελθόν τους και την πατρίδα τους. Ο κυκεώνας περιέχει τυρί (αμινοξέα τυραμίνη, καζεΐνη, ζωικό λίπος και καζεϊνικό ασβέστιο), κριθάλευρο, μέλι και κρασί. Το κρασί μπορεί άριστα να θεωρηθεί ως μέσον διάλυσης αλκαλοειδών ουσιών. Στον Όμηρο, αναφέρονται αγρωστώδη όπως κριθάρι, σιτάρι και η σικάλη. Στους στάχεις των αγρωστωδών, εμφανίζονται εργότια/σκηρότια δηλαδή μυκήλια από τον μύκητα *Claviceps purpurea* που περιέχει αλκαλοειδή της ερεσυβώδους όλυρας (εργομητρίνη, εργονοβίνη και εργοβασίνη, ουσίες χρήσιμες στη γυναικολογία), εργοταμίνη κατά της ημικρανίας) και λυσεργικό οξύ, το διαιθυλαμίδιο του οποίου είναι γνωστό ως το ψευδαισθησιογόνο LSD. Οπότε, αν θεωρηθεί ότι η Κίρκη έδωσε κυκεώνα στους συντρόφους του Οδυσσέα, οι ψευδαισθήσεις ενδεχομένως αποδίδονται στο LSD (εικ. 4).

*σαν ήπιανε, μ' ένα ραβδί τους χτύπησε  
και μες στη χοιρομάντρα τους έκλεισε  
κι είχαν φωνή και τρίχες και σώμα χοίρων  
(Οδύσσεια, κ233)*

Η Κίρκη απεικονίζεται να φέρει μαγικό ραβδί ως σύμβολο εξουσίας και παραπέμπει στο χρυσό ραβδί με τα απολλώνεια φίδια του Ασκληπιού.

Κατά τον καθ. Εμμανουήλ πιθανολογείται σύμφωνα με τα μορφολογικά στοιχεία που περι-



Εικόνα 4. Ευλογαφία WOLGEMUT, Michael German woodcut designer (b. 1434, Nuernberg, d. 1519)

γράφονται στην Οδύσσεια ότι πρόκειται για τη *Fritillaria meleagris* L. ή για ένα είδος τουλίπας. Ωστόσο περισσότερο επικρατεί η άποψη του *Galanthus nivalis* L. Η γκαλανθαμίνη χρησιμοποιείται για την ανάταξη της μυϊκής χάλασης, της ατονίας του γαστρεντερικού και της ουροδόχου κύστης από κουράριο και στην αγωγή της νόσου Alzheimer (Reminyl®). Δημιουργεί παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις και αμνησία.<sup>28-32</sup>

Οι Έλληνες και οι Ρωμαίοι γιατροί αναμείγνυαν τα «πραγματικά» θεραπευτικά φυτά με άλλα κοινά χόρτα που δεν είχαν δράση και έτσι εισήγαγαν την έννοια του έκδοχου, συστατικού χωρίς φαρμακολογική δράση, που διευκολύνει τη λήψη του ενεργού φαρμάκου, π.χ. παρασκευή καταποτίων με μικρή ποσότητα δραστικού βοτάνου και προσθήκη άμυλου σίτου ή αραβοσίτου για αύξηση όγκου και εύληπτη χορήγηση. Γνώριζαν ότι τα αλκαλοειδή δεν διαλύονται στο νερό αλλά μόνο σε οργανικούς διαλύτες και γι' αυτό τα αναμείγνυαν με κρασί. (Τότε η Ελένη, του Διός η κόρη... σοφίστηκε και στο κρασί τους έριξε βοτάνι κατά της λύπης και της χολής, π' όλα τα πάθη σβήνει σαν σμίξουσι με το κρασί και κείνος που το πίνει δάκρυ να χύσει δε μπορεί).<sup>33</sup> Ακόμη φαίνεται ότι κατά κάποιον τρόπο (ίσως από εμπειρία) αναγνώριζαν τις δρόγες δηλαδή τα μέρη του φυτού με φαρμακολογική δράση.<sup>34</sup>

«ἔνθ' αὐτ' ἄλλ' ἐνόησ' Ἑλένη Διὸς ἐκγεγαυῖα·  
αὐτίκ' ἄρ' εἰς οἶνον βάλε φάρμακον, ἔνθεν ἔπινον,  
νηπενθές τ' ἄχολόν τε, κακῶν ἐπίληθον ἀπάντων.  
ὄς τὸ καταβρόξειεν, ἐπὴν κρητῆρι μιγείη,  
οὐ κεν ἐφημέριός γε βάλιοι κατὰ δάκρυ παρειῶν,  
οὐδ' εἴ οἱ κατατεθναίῃ μήτηρ τε πατήρ τε,  
οὐδ' εἴ οἱ προπάροιθεν ἀδελφεὸν ἢ φίλον υἱὸν  
χαλκῶ δηϊόφεν, ὃ δ' ὀφθαλμοῖσιν ὀρῶτο.  
τοῖα Διὸς θυγάτηρ ἔχε φάρμακα μητιόεντα,  
ἔσθλά, τὰ οἱ Πολύδαμνα πόρεν, Θῶνος παράκοιτις  
Αἰγυπτίη, τῇ πλείστα φέρει ζειδωρος ἄρουρα  
φάρμακα, πολλὰ μὲν ἐσθλά μεμιγμένα  
πολλὰ δὲ λυγρά·  
ἰητρὸς δὲ ἕκαστος ἐπιστάμενος περὶ πάντων  
ἀνθρώπων· ἢ γὰρ Παιήονός εἰσι γενέθλης».

Κατά την αρχαιότητα χρησιμοποιούσαν πυρακτωμένα μετάλλινα εργαλεία για την αντιμετώπιση τραυμάτων ως αιμοστατικά αλλά και ως

κοπτικά μέσα για την απομάκρυνση παθολογικών ιστών. Οι ιδιότητες του χαλκού ως αντισηπτικού μέσου ήταν γνωστές από την εποχή του Ιπποκράτη. Ο Ιπποκράτης (400 π.Χ.) χρησιμοποιούσε χαλκό για την απολύμανση ελκών από φλεβίτιδα, αντιμετώπιζε με χαλκό (ή χαλκό και μέλι) ανοιχτά τραύματα και δερματικά προβλήματα. Οι θεραπευτικές ιδιότητες του χαλκού εντοπίστηκαν αρχικά στους σκλάβους. Παρότι δούλευαν όλη μέρα κάτω από άσχημες συνθήκες και σε ακατάλληλο, υγρό περιβάλλον, δεν παρουσίασαν ποτέ προβλήματα ρευματοπάθειας ή αρθρικών, επειδή ήταν αλυσοδεμένοι. Κι αυτό γιατί οι λωρίδες χαλκού που είχαν στα χέρια και τα πόδια, τους προστάτευαν από τέτοιου είδους παθήσεις.

Ακόμη οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποιούσαν το θείο ως απολυμαντικό μέσον. Ο Οδυσσεύς παραγγέλλει στην πιστή τροφό του Ευρύκλεια:

«Φέρε μου θειάφι, που ξορκίζει το κακό, γερόντισσα, φέρε μου  
και φωτιά για να θειαφίσω το παλάτι».

Οι καπνισμοί θείου αποτελούσαν μέσον καθαρισμού και εξόντωσης εντόμων.<sup>35</sup>

Ο Αχιλλέας για να καθαρίσει το κύπελό του χρησιμοποιεί θειάφι, ίσως όμως εδώ ο καθαρισμός να έχει περισσότερο τελετουργικό χαρακτήρα [τό ρά τότ' ἐκ χηλοῖο λαβῶν ἐκάθηρε θεεῖω πρῶτον, ἔπειτα δ' ἔνιψ' ὕδατος καλῆσι ῥοῆσι/Την πήρε τότε απ' την κασέλα του, την πάστρεψε με θειάφι, με λαγαρό νερό τρεχούμενο την ξέπλυνε κατόπι...].<sup>36</sup>

Ο Όμηρος σε τρία διαφορετικά περιστατικά περιγράφοντας τους κεραυνούς του Δία παρατηρεί την οσμή θείου. Όταν ο Αίας ο Τελαμώνιος τραυματίζει τον Έκτορα, αυτός πέφτει ως βελανιδιά χτυπημένη από κεραυνό:

Πῶς ξεπατώνει δρυ απ' τις ρίζες του του Δία  
τ' αστροπελέκι  
και μυρωδιά από θειάφι γύρα του βαριά  
πολύ αναδίνει.

Σε άλλη σκηνή, ο κεραυνός χτυπάει πλοίο και πάλι αναδύεται οσμή θείου. Στην πραγματικότητα, κατά τις διάφορες ηλεκτρικές εκκενώσεις, των κεραυνών, σχηματίζεται όζον, η οσμή του

οποίου είναι παρόμοια με εκείνη του διοξειδίου του θείου.<sup>37</sup>

Στην τραγωδία του Ευριπίδη, Ελένη (στ 951), η Αιγύπτια μάγισσα Θεονόη λέει στην Ελένη:

*πήγαινε μπρος εσύ να μου φωτίζεις  
και κατά την πρεπούμενη συνήθεια  
μες στον αιθέρα ανέμιζε το θειάφι  
για να ῥθουν τ' ουρανού πνοές καθάριας  
με τη φωτιά καθάρισε τον δρόμο  
ανόσιο αν τον μόλυνε ποδάρι*

## 5. Αιθέρια και αρωματικά έλαια

Από τις πολλές αναφορές της χρήσης των αρωμάτων και των μύρων στην αρχαιότητα, από άνδρες και γυναίκες, κοινούς θνητούς και βασιλείς, από θεούς και θεές, εύκολα συνάγεται η αταξική υιοθέτηση των αρωματικών και των αιθερίων ελαίων και η χρήση τους στην καθημερινή ζωή.

Τα αιθέρια ή πτητικά έλαια είναι σύνθετα, αρωματικής οσμής και ελαιώδους σύστασης φυτικά μείγματα διαφόρων ενώσεων, τα οποία εξατμίζονται στη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Το αιθέριο έλαιο είναι μη συμπυκνωμένο υδρόφοβο υγρό που περιέχει πτητικές ενώσεις αρωμάτων από φυτά. Τα αιθέρια έλαια είναι επίσης γνωστά ως πτητικά έλαια, αιθέρια έλαια, aetherolea, ή απλά ως έλαιο του φυτού από το οποίο εξήχθησαν, όπως έλαιο ρόδου. Ένα λάδι είναι «ουσιώδες-essential» δηλαδή περιέχει την «ουσία του» άρωμα-χαρακτηριστικού του φυτού από το οποίο προέρχεται.

*τα σκυλιά τα απομάκρυνε η κόρη του Δία, η Αφροδίτη  
μέρα και νύχτα, και άλειφε τον Έκτορα με τριανταφυλλόλαδο αθάνατο,  
για να μην τον ξεγδάρει ο Αχιλλέας που τον έσερνε  
δώθε-κείθε.*

(Ιλιάδα, Ψ)

Το τριανταφυλλόλαδο ή ροδέλαιο λαμβάνεται με απόσταξη με υδρατμούς από τα άνθη του φυτού *Rosa gallica, damascena, centifolia* κ.ά. Είναι το κατ' εξοχήν αιθέριο.

Ο Όμηρος, παρουσιάζει την Αφροδίτη να εφαρμόζει τη φαρμακοτεχνία, την αρωματοθεραπεία, η οποία αναπτύσσεται και σήμερα καθώς υπόσχεται πολλά στον τομέα της θεραπείας.

Από μικρό πήλινο δοχείο τον αρύβαλο, που χρησίμευε για την αποθήκευση του τριανταφυλλόλαδου, η Αφροδίτη αλείφει τις άκρες των δαχτύλων, το θερμαίνει στις παλάμες της γίνεται λεπτόρρευστο ώστε να απορροφηθεί καλύτερα και το εναποθέτει απαλά στο πληγωμένο, καταξεσκισμένο δέρμα του Έκτορα.

Ο Όμηρος επίσης αναφέρει τόσο στην Ιλιάδα όσο και στην Οδύσσεια το μύρο. Ο Αχιλλέας π.χ. προστάζει να φροντίσουν τον νεκρό Πάτροκλο, να τον λούσουν, να τον αλείψουν με αρωματικό λάδι και να γεμίσουν τις πληγές του με μύρο. Το μύρο ή μύρα (Myrrha) είναι δρόγη που προέρχεται από πολλά είδη του γένους *Commifera*. Είναι από τα αρχαιότερα θυμιάματα, ακριβό και σπάνιο και η χρήση του δείχνει οικονομική άνεση. Το ίδιο ισχύει για τα αρωματικά ύδατα και τις αλοιφές, φαρμακοτεχνικές μορφές μεγάλης αξίας.

Ο Παιήονας, στο Ε' της Ιλιάδας καλείται να θεραπεύσει τον Άρη και τον Άδη, και επιπάσει τις πληγές τους με σκόνη από αναλγητικά βότανα. Οι κόνεις επιπάσεως-Pulveres, είναι επίσημη φαρμακοτεχνική μορφή που αναφέρεται στις σύγχρονες Φαρμακοποιίες.

Στο Δ' της Ιλιάδας υπάρχει η πρώτη αναφορά του όρου φάρμακο από τον Αγαμέμνονα, ο οποίος προστάζει να έρθει ο γιος του Ασκληπιού, ο Μαχάων για να γιατρέψει τον πληγωμένο Μενέλαο.<sup>38</sup>

*έλκος δ' ιητήρ επιμάσσεται ήδ' επιθήσει  
φάρμαχα κεν παύσησι μελαινάων οδυνάων  
την πληγή σου θα την εξετάσει γιατρός και πάνω του  
θα βάλει βότανα  
που θα σταματήσουν τους μαύρους πόνους.*

Ο πληγωμένος Ευρύπυλος ζητά από τον Πάτροκλο να τραβήξει τη σαΐτα από τον μηρό του και να πασπαλίσει πάνω της μαλακτικά βότανα, όπως τον δίδαξε ο Αχιλλέας.

Στη ραψωδία T-325 της Ιλιάδας ο Αχιλλέας αναφέρει ότι πολεμά στην Τροία λόγω της «ένεκα ριγεδανής Ελένης Τρωσίν πολεμίζω»,

δηλαδή πολεμώ με τους Τρώες εξαιτίας της φρικτής (ριγεδανής) Ελένης.<sup>39</sup>

*«που τώρα εκεί στη Φθία τα μάτια του ποτάμι λέω  
θα τρέχουν,*

τέτοιος τρανός υγιός που του 'λειψε κι εγώ σε τόπους ξένους

για τη φριχτήν Ελένη κάθουμαι και με τους Τρώες χτυπιέμαι».

Τα χειλανθή κοινά φυτά, της ελληνικής υπαίθρου, διεγείρουν τη μήτρα και προκαλούν συσπάσεις, όταν λαμβάνονται σε μεγάλες δόσεις. Το γένος των φαρμακευτικών φυτών *Origanum* περιλαμβάνει διάφορα είδη, *dictamnus*, *majorana*, *vulgare*, με θεραπευτικές ιδιότητες.

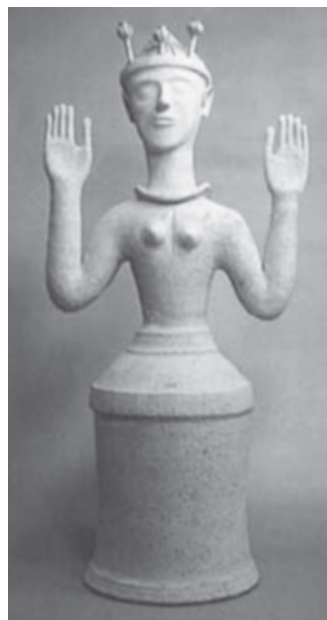
Η Ρίγανη-ριγεδανή συνδέεται με διακοπή της κύησης, και ενδεχόμενα η Ελένη γνώστης/χρήστης αυτών των ιδιοτήτων, θεωρείται υπεύθυνη για την απώλεια της ζωής πολλών ανθρώπων κατά τον Τρωικό πόλεμο.<sup>39</sup>

## 6. Μήκων η υπνοφόρος-όπιο

Η γνώση των ιδιοτήτων του οπίου στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι εμφανής από την παράσταση της θεάς της Μινωικής Κρήτης (εικ. 5,6). Επίσης, η χρήση και η καλλιέργεια της μήκωνος διαφαίνεται από απεικονίσεις και σε κοσμήματα που φέρουν οι ιέρειες της μεγάλης θεάς.

Ο Όμηρος στην Ιλιάδα κάνει παρομοιώσεις με τις κωδιές (Ξ 495). Από τα πολλά αλκαλοειδή του οπίου η μορφίνη είναι το ισχυρότερο αλκαλοειδές, φυσικό αναλγητικό με ευφορικές, υπνωτικές και αναλγητικές δράσεις. Η αλκοόλη του οίνου παρατείνει τη δράση της μορφίνης δεδομένου ότι το αλκαλοειδές διαλύεται στο γαστρεντερικό, αλλά ο εγκέφαλος δεν επηρεάζεται οργανικά, παρά μόνον λειτουργικά.

Η παπαρούνα ήταν ιερό φυτό της θεάς Δήμητρας, καθώς σαν παράσιτο των σιτηρών συμβόλιζε με την παρουσία της τη Δήμητρα, στα ανοιξιάτικα σπαρτά. Στα Ελευσίνια Μυστήρια οι πιστοί σε πομπές στόλιζαν τα αγάλματα της θεάς με άνθη παπαρούνας. Οι αρχαίοι γνώριζαν καλά τις υπνωτικές και ναρκωτικές ιδιότητες του φυτού, καθώς οι γιοι του Άδη ο Ύπνος και ο Θάνατος παριστάνονται να κρατούν παπαρούνες. Είναι προφανής ο συμβολισμός της χρήσης του φυτού καθώς από τον ύπνο που μπορεί να προκαλέσει η κοινή παπαρούνα (Μήκων η Ροιάς *Papaver Rhoeas*) φθάνουμε στον θάνατο που



Εικόνα 5. Μήκων η υπνοφόρος-όπιο. Ειδώλιο της «θεάς των μήκωνων Αρχαιολογικό Μουσείο Ηρακλείου)



Εικόνα 6. Δακτυλίδι τύπου σφραγίδας: Προσφορά κωδιών από ιέρειες της Μινωικής θρησκείας)

μπορεί να προκαλέσει η οπιούχος παπαρούνα (Μήκων η υπνοφόρος *Papaver somniferum*).<sup>34</sup>

Οι άνθρωποι αναζητούσαν βότανα ή φυτικές ουσίες που να επιδρούν ευνοϊκά στην ψυχική τους διάθεση, αλλά και για την ίαση σωματικών/οργανικών διαταραχών. Ήδη οι Σουμέριοι, από το 5.000 π.Χ. (κατ' άλλους από το 3.000 π.Χ.) γνώριζαν την παπαρούνα «μήκωνα την υπνοφόρο» ή το «φυτό της χαράς», όπως το ονόμαζαν και από το οποίο ελάμβαναν τον οπό, το γαλακτώδες υ-

γρό, που εκρέει όταν γίνουν τομές στον άγουρο καρπό της. Εξ ου, και η λέξις «όπιο», απ' τον οπό.

Το 3.500 π.Χ. σε αιγυπτιακό πάπυρο περιγράφεται παρασκευή αλκοολούχου ποτού με όπιο. Το 900 π.Χ. ο Όμηρος αναφέρει τα «νηπενθή» (νη και πένθος), που πιθανόν είναι παρασκευάσμα οπίου και το 300 π.Χ. ο Θεόφραστος στην Ελλάδα αναφέρεται στην παρασκευή και τη χρήση του. Λίγο αργότερα, το 50 π.Χ. ο Βιργίλιος στην «Αινειάδα» και τα «Γεωργικά» αναφέρει το όπιο, ενώ το 100 μ.Χ. περιγράφεται από τον Διοσκουρίδη στην Αθήνα και τον Πλίνιο τον πρεσβύτερο.<sup>40-41</sup>

## 7. Ασκληπιεία

*«Και γαρ τ' όναρ εκ Διός εστίν»*

*{Γιατί και το όνειρο σταλμένο από τον Δία»}*

*«Ιλιάδα» Α63*

Τα Ασκληπιεία ήταν ιερά και τόποι λατρείας του «ιητρού» και θεραπευτή θεού Ασκληπιού. Στην πραγματικότητα επρόκειτο για τα πρώτα νοσηλευτήρια, συγκροτήματα κτηρίων νοσηλείας, που λειτουργούσαν στην ελληνική επικράτεια, περίπου 300, για πολλούς αιώνες, από την εποχή περίπου του Τρωικού πολέμου ως και τον 6ο αιώνα μ.Χ. Παρόλο τον διωγμό που υπέστη ο αρχαίος ελληνικός πολιτισμός ως ειδωλολατρική πρακτική, από τον αυτοκράτορα Θεοδόσιο το 392 μ.Χ., η λατρεία του Ασκληπιού και ιδιαίτερα η φροντίδα υγείας στα Ασκληπιεία δεν ήταν δυνατόν να εξαλειφθεί τουλάχιστον για τους δύο επόμενους αιώνες.

Τα Ασκληπιεία είχαν δυνατότητες χειρουργικής κάλυψης των προσερχομένων πασχόντων, διενεργούσαν τοπικές αφαιμάξεις, και σε ορισμένα όπως στο Αμφιάρειο εφαρμόζετο η ονειροθεραπεία. Στην Κω υπήρχε συνταγή κατά των δηγμάτων ζώων εγχάρακτη σε μαρμάρινη πλάκα, στην Έφεσο δε χρησιμοποιούσαν θαυματουργό κολύριο σε νόσους των οφθαλμών.

Στο Ασκληπιείο της Επιδαύρου εδίδετο θεραπεία με «εγκοίμηση» στο Άβατο δηλαδή πρόκλησης θεραπευτικού ονείρου. Την κρίσιμη ημέρα εγένετο θυσία. Ο θεραπευόμενος αφού έτρωγε από το θυσιασμένο ζώο, που μεταφορικά είχε καταστεί φορέας ανανεωτικής δύναμης και έπινε πολύ ποτό και νέκταρ, με τη συνοδεία μουσι-

κής από τον αυλό του Ασκληπιού, οδηγείτο σε κατάσταση έκστασης –διευρυμένης κατάστασης συνειδητότητας– μέσω πολλών διαδρόμων στη λαβυρινθώδη κατασκευή του Θόλου, όπου κοιμόταν στο ακόμη ζεστό δέρμα του θυσιασμένου ζώου –πιθανόν για να επωφεληθεί από την ενέργεια του καθαγιασμένου ζώου– και του παρήγγειλαν να μείνει σιωπηλός οτιδήποτε κι αν άκουγε ή έβλεπε. Οι Ιερείς του Ασκληπιού ήταν ιατροί και θεολόγοι ταυτοχρόνως. Ήξεραν από ονειρομαντεία, χειρουργική και από βότανα. Οι Ιερείς παρακολουθούσαν τον άρρωστο καθώς κοιμόταν για να εντοπίσουν σημεία που θα έδειχναν ότι είναι έτοιμος να κοιμηθεί στο Άβατον. Όταν οι οιωνοί ήταν σωστοί, ο ασθενής εισέρχεται στο Άβατον όπου εθεωρείτο ότι θα κοιμηθεί δίπλα στον θεό Ασκληπιό. Θα έβλεπε ένα όνειρο, και είτε θα τον θεράπευε άμεσα ο θεός είτε θα του έλεγε τον τρόπο θεραπείας του. Η εγκοίμηση ήταν μίμηση θανάτου και η αφύπνιση συνοδευόταν από την αναγέννηση του εαυτού του απαλλαγμένου από τα κακά της μέχρι τότε ζωής του. Όταν θεραπευόταν, έπρεπε να χαράξει σε μια επιγραφή την εμπειρία που έζησε, ώστε οι νέοι ασθενείς να θαυμάζουν την ιαματική δύναμη του Ασκληπιού. Πάρα πολλά ιαματικά θαύματα καταγράφονται στις επιγραφές της Επιδαύρου. Τα Ασκληπιεία, ειδικά της Επιδαύρου ήταν εξοπλισμένα με πολλές αίθουσες συμποσίων που εξυπηρετούσαν διαφορετικές ομάδες πιστών ανάλογα με την πολιτική, θρησκευτική και κοινωνική τους θέση. Κάλυπταν όλες τις λειτουργικές ανάγκες των προσκυνητών με συλλογές βιβλίων με παραδόσεις λατρείας, ιατρικές γνώσεις ως και εμπορικές ανάγκες.<sup>42</sup>

## 8. Συστηματική θεραπευτική

Βασική πηγή για την εξέλιξη της Ευρωπαϊκής Ιατρικής υπήρξαν τα γραπτά κείμενα του Ιπποκράτη (460–377 π.Χ.) που αναφέρουν 336 φαρμακευτικά φυτά χωρίς την περιγραφή τους που τα κατέταξε σε κατηγορίες ανάλογα με τις θεραπευτικές ιδιότητές τους και τη χρήση τους στις διάφορες νόσους. Δίδασκε «επί πληρωμή» δηλαδή ελάμβανε ίατρον μισθόν θεραπείας. Απάλλαξε την Ιατρική από την επιρροή των

φιλοσοφικών θεωριών και της μυθικής λατρείας των θεών. Ο γαμβρός του Πόλυβος περιγράφει τους 4 χυμούς του σώματος που στον υγιή είναι σε ισορροπία-ισοδυναμία και αντιστοιχούν στα τέσσερα δομικά πρωταρχικά στοιχεία του σύμπαντος, χολή (κίτρινη χολή, φωτιά) μελανή χολή (μαύρη χολή, γή), αίμα (αίμα, αέρας) και φλέγμα (βλέννα, νερό) η δε κατηγοριοποίηση των ανθρώπων, σε μελαγχολικούς, αιματώδεις, φλεγματικούς και χολερικούς, ισχύει μέχρι σήμερα.

Ο Ιπποκράτης συνιστούσε τη αντιμετώπιση νόσων με καθαρτικά, εμετικά, αφαίμαξη με βεντούζες (σुकίες), ή φλεβοτομία ώστε να επανέλθουν στη σωστή λειτουργία. Τα αρχαία ιατρικά

κείμενα και η αντίστοιχη ορολογία της Αρχαίας Ιατρικής Γραμματείας αποτελεί πηγή έρευνας μέχρι και σήμερα στον διεθνή επιστημονικό ιατρικό χώρο.

Το «Περί ανέμων, υδάτων και τόπων» του Ιπποκράτη μεταφράστηκε από τον Αδαμάντιο Κοραή με τίτλο "Medicus Hippocraticus", στα Λατινικά το 1786, έκδοση που βραβεύτηκε το 1810 στη Γαλλία.<sup>43</sup>

Κατά τον Πausanias, στη Χαιρώνια υπήρχε ένα είδος φαρμακοβιομηχανίας της εποχής, όπου από άνθη κρίνου, τριαντάφυλλου, ναρκίσσου και ίριδας, παρασκευάζαν αναληθτικές αλοιφές, «αληθώνων ιάματα ανθρώποις γίνεται».<sup>44,45</sup>

## Βιβλιογραφία

- Oudhoff MJ, Bolscher JG, Nazmi K, Kalay H, van't Hof W, Amerongen AV, Veerman EC. Histatins are the major wound-closure stimulating factors in human saliva as identified in a cell culture assay. *FASEB J* 2008, 22:3805–3812
- Michael Ventris, John Chadwick Documents in Mycenaean Greek. - 2015 - History <https://books.google.gr/books?isbn>
- Ομήρου Ιλιάς (ed. D.B. Monro & T.W. Allen, Oxford, 1920) Μετάφραση: Ν. Καζαντζάκη - Ι.Θ. Κακριδίη
- Πλούταρχος Συμποσιακά Προβλήματα 3,1.3 647α.
- Όμηρος, Ιλιάδα Λ 828–832
- Όμηρος, Ιλιάδα Λ 844–848
- Όμηρος, Ιλιάδα Δ 212–218
- Πausanias, Ελλάδος περιήγησις, Αττικά (Ι–3,4)
- Πausanias, Ελλάδος περιήγησις, Αττικά (Ι–34,3)
- Ιπποκράτης, Όρκος, στ. 1
- Όμηρος, Ιλιάδα, ραψωδία Π, 513–530
- Αθ. Σταγειρίτης Ωγυγία, Περί Μαχάονος και Ποδαλειρίου, κεφ. Ι'
- Ηρόδοτος Βιβλίο Γ (Θάλεια), 60
- Ε. Μητροπέτρου. Οι απαρχές της ελληνικής γεωμυθολογίας μέσα από τις κοσμογονίες, τις θεογονίες και τον κύκλο του Ηρακλή. Διδακτορική διατριβή Πάτρα 2012
- Mariolakos I., "The Geomythological Geotope of Lerni Springs (Argolis, Greece)", *Geologica Balcanica* 1998, 28:101–108
- Angelakis AN, Koutsoyiannis D, Tchobanoglous G. Wastewater management technologies in the Ancient Greece. *Wat Res* 2005, 39:210–220
- Angelakis AN, Savvakis YM, Charalampakis G. Aqueducts During the Minoan Era. *Water Sci Techn Water Supply*, 2007, 7:95–102
- Natalie LC Stevens, A New Reconstruction of the Etruscan Heaven. *Am J Archaeol* 113.22 (April 2009), 153–164
- George Sarton, Ancient Science Through the Golden Age of Greece (1952, 1970), it is possible that the mysterious Etruscan brought Babylonian hepatoscopy with them from Western Asia [etruria9.ppt](http://etruria9.ppt - e-Class eclass.uth.gr/eclclass/modules/document/file.php/SEAD212/etruria9.ppt) Spicilegium Romanum [a cura di Angelo Mai]: Ang. Politiani interpretatio poetica librorum quatuor Iliadis, Τόμος 2siječnja 1839
- von Bartels W. Die Etruskische Bkonzeleber von Piacenza. <https://books.google.gr/books?isbn>, 2013
- Αίας Σοφοκλή στ 473–474
- Μπακιρτζόγλου Σ. Στιγμιότυπα από τις επανεγγραφές ενός μύθου: τα ποικίλα προσωπεία της Μήδειας τότε και τώρα (11/12/2010)
- Oeuvres Completes D'Hippocrate. By Hippocrates. Edited by: A. Littre Amsterdam Adolf M. Hakkert. Digital Hippocrates Collection Table of Contents, σελ. 78, κεφ. 22
- Chaudhary UJ, Duncan JS, Lemieux L. A dialogue with historical concepts of epilepsy from the Babylonians to Hughlings Jackson: persistent beliefs. *Epilepsy Behav* 2011, 21:109–114
- Todman D. Epilepsy in the Graeco-Roman world: Hippocratic medicine and Asklepien temple medicine compared. *J Hist Neurosci* 2008, 17:435–441
- Schoenfelder I. Und P. Der neue Kosmos Heilpflanzenfuehrer 2001 Franckh-Kosmos Verlags-GmbH & Co. Stuttgart
- Ομήρου, Ιλιάδα Λ-514
- Ομήρου, Οδύσσεια (κ 302–306) Μετάφραση Κακριδίη-Καζαντζάκη. Ίδρυμα Μανόλη Τριανταφυλλίδη, 2015
- Χαβιάρια Καραχάλιου Σ. Ερμηνευτική προσέγγιση του μυθώδους φυτού που αναφέρεται με το όνομα «μύλυ» από τον Όμηρο. Ιατρική Εταιρεία Χίου 1997
- Howes MJ, Perry E. The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia. *Drug Ag* 2011, 28:439–468
- Lee MR. The snowdrop (*Galanthus nivalis*): from Odysseus to Alzheimer. *Proc R Coll Physicians Edinb* 1999, 29:349–352

32. Σκαλτσά Ε. Τα φάρμακα στην αρχαία Ελλάδα [www.iama.gr/ethno/ororos/skaltsa.htm](http://www.iama.gr/ethno/ororos/skaltsa.htm) Διημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακογνωσίας Τμήμα Φαρμακευτικής. Τομέας Φαρμακογνωσίας, Πανεπιστημιούπολις, Ζωγράφου 2001 [www.iama.gr](http://www.iama.gr)
33. Όμηρου, Οδύσσεια δ 219-231
34. Μυρωνίδου Μ. *Η χρήση των οπιοειδών αναλγητικών στη μαιευτική περιτομική αναισθησία*. Μαυρουδής Α. (Συντ.) Πρακτικά 2ου Πανελληνίου Συνεδρίου Μελέτης Τοξικομανιογόνων Ουσιών. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1996, 224–238
35. Ομήρου, Οδύσσεια, Ραψωδία Χ, 353-501
36. Ομήρου, Ιλιάδα Π 228
37. Περί θείου στην αρχαία γραμματεία. Ομηρικά έπη. Οδύσσεια, Ραψωδία Χ, 353-501, Ιλιάδα Π 228 Ευριπίδη Ελένη (στ 951)
38. Ομήρου, Ιλιάδα, Δ-188-189
39. Ομήρου, Ιλιάδα, Τ 325
40. Harrison AP, Hansen SH, Bartels EM. Transdermal opioid patches for pain treatment in ancient Greece. *Pain Pract* 2012, 12:620–625
41. Kakridis FI (Nepenthe) *Psychiatriki* 2011, 22:17–23 Greek, Modern
42. Riethmüller JW. Asklepios: Heiligtümer und Kulte, 2 vols. Studien zu Antiken Heiligtümern. Heidelberg: Verlag Archäologie und Geschichte, 2005. Pp. 392, 502, 24 pls., ill. ISBN 3-935289-30-8
43. Αδαμάντιος Κοραΐς "Medicus Hippocraticus", λατινικά 1786 τη μετάφραση έχει κάνει Καλοσπύρος Νικόλαος. Χιακές Εκδόσεις αδελφών Αντώνη και Γιάννη Παληού, 2010
44. Πausanias, *Ελλάδος Περιήγησις Βοιωτικά* 41,7 Εκδόσεις Κάκτος 1992
45. Τεσσερομμάτη Χρ. Παραδοσιακή Ιατρική στις Κυκλάδες. Από το φυτό στο φαρμακείο. *Ιατρική* 2009, 95: 55–67
-

## Επαπειλούμενη ρήξη θωρακικής αορτής, με αρχικά καλή κλινική εικόνα

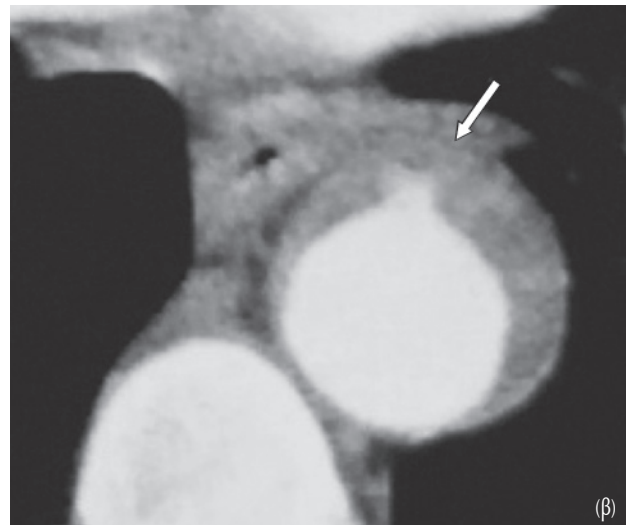
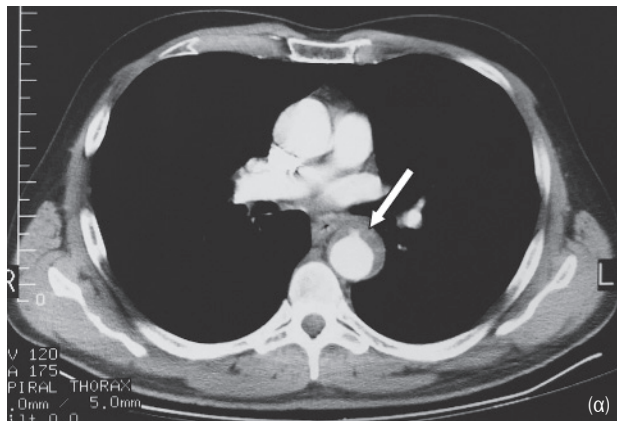
Χ. Λούπα,<sup>1</sup> Ι. Δούμας,<sup>1</sup> Γ. Δημητρακοπούλου,<sup>2</sup>  
Κ. Χριστόπουλος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Β' Παθολογικό Τμήμα, <sup>2</sup>Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα,  
Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «Α. Φλέμινγκ», Αθήνα

Ch. Loupa,<sup>1</sup> J. Doulmas,<sup>1</sup> G. Dimitrakopoulou,<sup>2</sup> C. Christopoulos<sup>1</sup> Impending thoracic aorta rupture in a nearly asymptomatic patient (Images in Clinical Medicine).  
<sup>1</sup>2nd Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Radiology, "A. Fleming" General Hospital, Melissia, Athens, Greece. Iatriki 2016, 104(5-6):305-306

Άνδρας 55 ετών, καπνιστής (60 πακέτα/έτη), με ελεύθερο αναμνηστικό, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω ραχιαλγίας από ωρών, αιφνιδίου ενάρξεως, εντοπιζόμενης στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, με αντανάκλαση στο επιγάστριο και επιδείνωση στην ύπτια θέση. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθη-

κε αρτηριακή πίεση 160/90 mmHg, σφύξεις 100/min, συμμετρικές σφύξεις άνω και κάτω άκρων, φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, επιγαστρική ευαισθησία χωρίς περιτοναϊσμό, απουσία ευαισθησίας κατά την πίεση των σπονδύλων. Δεν υπήρχαν καρδιακά φυσημάτα ή περικαρδιακός ήχος τριβής. Στο ΗΚΓ διαπιστώθηκε φλεβοκομβική ταχυκαρδία, χωρίς λοιπή παθολογία. Το άλγος δεν υφέτετο με PPIs. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε ήπια λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, φυσιολογικό βιοχημικό προφίλ, φυσιολογικές τιμές CRP και d-dimers, αέρια αίματος με αναπνευστική αλκάλωση και φυσιολογικό pO<sub>2</sub>. Η ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική, το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ελεύθερο παθολογικών ευρημάτων και το υπερηχογράφημα καρδιάς δεν ανέδειξε περικαρδιακή συλλογή. Παρά τη σχετικά καλή κλινική κατάσταση, ο ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω μη ικανοποιητικής ερμηνείας του άλγους. Την επόμενη ημέρα, το άλγος είχε επιδεινωθεί. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε CT θώρακος με *iv* σκιαγραφικό (εικ. 1), όπου



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία θώρακος του ασθενούς με *iv* σκιαγραφικό. (α) Τοιχωματικός θρόμβος κατιούσας αορτής (βέλος), (β) (λεπτομέρεια): Προσεκβολή του εμπλουτισμένου αυλού εντός του τοιχωματικού θρόμβου δίκην μύτης (βέλος)

Αλληλογραφία: Χ. Λούπα, Β' Παθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «Α. Φλέμινγκ», 25ης Μαρτίου 14, 151 27 Μελίσσια, Αθήνα  
e-mail: ch-loupa@hol.gr

Corresponding author: Ch. Loupa, 2nd Department of Internal Medicine, "A. Fleming" General Hospital, Melissia, 14 25th March street, GR-151 27 Melissia, Athens, Greece  
e-mail: ch-loupa@hol.gr

αναδείχθηκε τοιχωματικός θρόμβος κατιούσας αορτής με προσεκβολή του εμπλουτισμένου αυλού εντός αυτού (δίκην μύτης), εικόνα υποδηλούσα επαπειλούμενη ρήξη. Ο ασθενής είχε πλέον όψη πάσχοντος. Διακομίσθηκε επείγοντως σε καρδιοχειρουργικό τμήμα, όπου τοπο-

θετήθηκε ενδοαορτικό stent<sup>1,2</sup> με ύφεση των συμπτωμάτων.

Επαπειλούμενη ρήξη θωρακικής αορτής μπορεί να παρουσιαστεί με άτυπη και αρχικά ήπια κλινική εικόνα.<sup>3,4</sup>

### Βιβλιογραφία

1. Steuer J, Wanhainen A, Thelin S et al. Outcome of endovascular treatment of traumatic aortic transection. *J Vasc Surg* 2012, 56:973–978
2. Serra R, de Franciscis S, Grande R et al. Endovascular repair for acute traumatic transection of the descending thoracic aorta: experience of a single centre with a 12-years follow up. *J Cardiothorac Surg* 2015, 10:171
3. Castaper E, Andreu M, Gallardo X et al. CT in non traumatic acute thoracic aortic disease: typical and atypical features and complications. *Radiographics* 2003, 23:S93–S110
4. Tsai T, Nienaber C, Eagle K. Acute Aortic Syndromes. *Circulation* 2005, 112:3802–3813