

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 71 • Τεύχος 2
Απρίλιος – Ιούνιος 2005

Περιεχόμενα

- | | | |
|---------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ενημερωτικά
άρθρα</i> | 85 | Η αρτηριακή υπέρταση στο σακχαρώδη διαβήτη
<i>Χ. Σαμπάνης</i> |
| | 97 | Η θρομβοπροφύλαξη στην κολπική μαρμαρυγή
<i>Χ. Λαφάρας, Ε. Μανδαλά</i> |
| | 106 | Προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας στις ΗΠΑ
<i>Η. Κονδύλης, Α. Μπένος</i> |
| <i>Ερευνητικές
εργασίες</i> | 121 | Το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας ύπνου
προάγει τη νυχτερινή λευκωματινουρία
<i>Ε. Βλαχογιάννης, Ε. Δασκαλοπούλου, Χ. Λιάββας, Α. Δουγαλής,
Χρ. Κουρτίδου-Παπαδέλη, Ν. Ντόμπρος</i> |
| | 131 | Η εκτίμηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στις λοιμώξεις
του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
<i>Γ. Ηλονίδης, Ε. Μανδαλά, Π. Γλούφτσιος, Π. Τσεκούρα, Ι. Παραδιάς,
Ι. Γαβάζης, Κ. Κυδωνοπούλου, Κ. Αρβανιτάκης</i> |
| | 135 | Η νοσηρότητα του ελληνικού πληθυσμού από βρουκέλλωση
κατά την περίοδο 1978-1997
<i>Θ. Δαρδαβέσης, Α. Γιαννακός, Γ. Μαθιοπούλου, Ι. Τσουμπού, Μ. Ευσταθίου</i> |
| | 144 | Κατανομή και χαρακτηριστικά του νοσοκομειακού δυναμικού
στην Ελλάδα
<i>Θ. Δαρδαβέσης, Β. Νούλης, Ε. Κουτουρίδου, Β. Λειβαδίτης, Η. Σαλπικτιδής</i> |
| | 156 | Αρτηρίτιδα Takayasu υποδυσόμενη πυρετό άγνωστης αιτιολογίας
<i>Ν. Παπαϊωάννου, Μ. Αρμενάκα, Μ. Τσαμπάκης, Ι. Νικολαΐδης,
Β. Ίντζος, Μ. Σιών</i> |

Helliniki Iatriki

Volume 71 • No 2
April – June 2005

Contents

<i>Brief reviews</i>	85	Arterial hypertension in diabetes mellitus <i>Sambanis Ch.</i>
	97	Anticoagulant treatment in atrial fibrillation <i>Lafaras C, Mandala E.</i>
	106	Managed care plans in USA. A critical literature review <i>Kondilis E, Benos A.</i>
<i>Investigative papers</i>	121	Sleep apnea syndrome promotes nocturnal urine albumin excretion <i>Vlachogiannis E, Daskalopoulou E, Liavas Ch, Dougalis A, Kourtidou-Papadeli Ch, Dombros N.</i>
	131	C-reactive protein levels in lower respiratory tract infections <i>Ilonidis G, Mandala E, Glouftsiou P, Tsekoura P, Paradias I, Giavazis I, Kydonopoulou K, Arvanitakis C.</i>
	135	The morbidity of the Greek population due to brucellosis during the period 1978-1997 <i>Dardavessis Th, Giannakos A, Mathiopoulou G, Tsoubou J, Efstathiou M.</i>
	144	Distribution and characteristics of hospital potential in Greece <i>Dardavessis Th, Noulis V, Koutouridou E, Leivaditis V, Salpigtidis I.</i>
	156	Takayasu arteritis mimicking fever of unknown origin <i>Papaioannou N, Armenaka M, Tsambazis M, Nikolaidis I, Intzos B, Sion M.</i>

Η αρτηριακή υπέρταση στο σακχαρώδη διαβήτη

Χρήστος Σαμπάνης

Διαβητολογικό Κέντρο, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση αποτελούν δυο παθήσεις που συχνά συνυπάρχουν. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η συνύπαρξη αυτών των δυο νοσημάτων επιταχύνει τις μικροαγγειακές και τις μακροαγγειακές επιπλοκές και αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τον κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και για νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Πολλές καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ωφελούνται από επιθετική θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Το μέγιστο όφελος στα άτομα αυτά παρατηρείται σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης <130/80 mmHg. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός οι περισσότεροι διαβητικοί χρειάζονται χορήγηση συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I (α-MEA), οι ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, τα διουρητικά, οι β-αναστολείς και οι

ανταγωνιστές δίαυλων ασβεστίου είναι όλα αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα και καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν απέδειξε υπεροχή μιας κατηγορίας φαρμάκων έναντι άλλης, όσο αφορά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης ή στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Με βάση τις μελέτες στις οποίες διαπιστώθηκε επιβράδυνση εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας με τους α-MEA ή με τους ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα πρώτης επιλογής. Ως δεύτερη επιλογή μπορεί να χορηγηθούν τα διουρητικά, οι ανταγωνιστές δίαυλων ασβεστίου και οι νεότεροι β-αναστολείς. Για να προσφέρουν το μέγιστο όφελος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση οι κλινικοί ιατροί πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι στην ανάγκη για επιθετική θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και να τους αφιερώνουν περισσότερο χρόνο. *Ελλην Ιατρ 2005, 71: 85 - 96.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση αποτελούν δύο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και για νεφροπάθεια. Πρόσφατες επιδημιολογικές έρευνες από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι το 73% του ενήλικου διαβητικού πληθυσμού λαμβάνει αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή ή έχει επίπεδα αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερα από 130/80 mmHg¹.

Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν 7πλάσια αύξηση της συνολικής θνητότητας συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό χωρίς αυτούς τους

παράγοντες κινδύνου, ενώ όταν προστεθεί στο σακχαρώδη διαβήτη και την αρτηριακή υπέρταση ένας τρίτος παράγοντας, η διαβητική νεφροπάθεια, η αύξηση της θνητότητας είναι 37πλάσια¹.

Στο παρελθόν έγιναν πολλές προσπάθειες να ερμηνευτεί η αυξημένη συχνότητα της συνύπαρξης του σακχαρώδη διαβήτη και της αρτηριακής υπέρτασης. Οι θεωρίες που διατυπώθηκαν αφορούσαν στην επίδραση διαφόρων γονιδίων και τη σχέση τους με τη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων ή στην αυξημένη ευαισθησία των αδρενεργικών υποδοχέων στα αδρενεργικά ερεθίσματα. Καμία από τις θεωρίες αυτές δεν κατάφερε να εξηγήσει πλήρως

την αιτία της αυξημένης συχνότητας και την παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη².

Ανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων έδειξε ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν διπλάσια συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό³. Το κοινωνικοοικονομικό κόστος από την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι μεγάλο, καθώς ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη αναμένεται να προσεγγίσει τα 300 εκατομμύρια άτομα μέχρι το έτος 2025 και οι μισοί από αυτούς θα εμφανίσουν μελλοντικά αρτηριακή υπέρταση⁴.

Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 έχουν την ίδια συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης με το γενικό πληθυσμό, που αυξάνεται με την εμφάνιση νεφροπάθειας⁵. Παρόλο που οι πρώιμες αιμοδυναμικές διαταραχές είναι ίδιες και στους δυο τύπους σακχαρώδη διαβήτη, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η αρτηριακή υπέρταση φαίνεται ότι προηγείται των νεφρικών αιμοδυναμικών διαταραχών^{6,7}.

Οι έρευνες πολλών ετών καταλήγουν στην άποψη ότι η παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι πολυπαράγοντική και δεν μπορεί να εξηγηθεί με μια μόνο υπόθεση.

Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 υπάρχει καθαρή συσχέτιση μεταξύ έναρξης της αρτηριακής υπέρτασης και της μικρολευκωματινουρίας⁸. Η παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης φαίνεται να έχει άμεση συσχέτιση με τη νεφροπάθεια. Σε μια πρόσφατη εργασία στην οποία συμμετείχαν 75 έφηβοι και νέοι ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και νορμολευκωματινουρία, ασθενείς που παρουσίαζαν αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου εμφάνισαν αργότερα μικρολευκωματινουρία⁹. Διατυπώθηκε η άποψη ότι η διαταραχή αυτή της συστολικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να βοηθήσει να επισημανθούν άτομα υψηλού κινδύνου για νεφροπάθεια και τέθηκε το ερώτημα της χορήγησης φαρμάκων, όπως για παράδειγμα των α-MEA, ώστε να προληφθεί η διαβητική νεφροπάθεια. Αντίθετα, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 χωρίς διαταραχές της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου ή σε νορμοτασικά άτομα, η πιθανότητα

εμφάνισης μικρολευκωματινουρίας είναι πολύ μικρή^{10,11}.

Παλαιότερες έρευνες έδειξαν ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και προδιάθεση για ιδιοπαθή υπέρταση παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για διαβητική νεφροπάθεια. Η άποψη αυτή στηρίχτηκε στην παρατήρηση ότι οι γονείς των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και λευκωματινουρία παρουσίαζαν αυξημένη συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης¹²⁻¹⁴. Επιπλέον, αποδείχτηκε ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση έχουν αυξημένη δραστηριότητα μεταφορέων ιόντων νατρίου-λιθίου και νατρίου-υδρογόνου στις κυτταρικές μεμβράνες¹⁵⁻¹⁷.

Η μελέτη DCCT ανέδειξε τη σημασία του γλυκαιμικού ελέγχου για την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ ταυτόχρονα επισημάνθηκε και η μεγάλη σημασία του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη¹⁸.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος παρουσίασαν βελτίωση της αρτηριακής υπέρτασης, κάτι που δε διαπιστώθηκε όταν γινόταν μόνο μεταμόσχευση νεφρού. Με βάση τα ευρήματα αυτά διατυπώθηκε η άποψη ότι η υπεργλυκαιμία πιθανόν επηρεάζει την αρτηριακή πίεση στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Επιπλέον επισημάνθηκε και ο πιθανός ρόλος άλλων ουσιών, που προέρχονται από τα β κύτταρα του παγκρέατος, όπως της ινσουλίνης, η οποία έχει αγγειοδιασταλτική δράση ή της αμυλίνης, που φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε απουσία της ινσουλίνης¹⁹.

Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν διπλάσια συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι δύο αυτές οντότητες αποτελούν μαζί με την υπερλιπιδαιμία, την παχυσαρκία κεντρικού τύπου και την πρόωμη αθηρωμάτωση μέρος του μεταβολικού συνδρόμου^{20,21}.

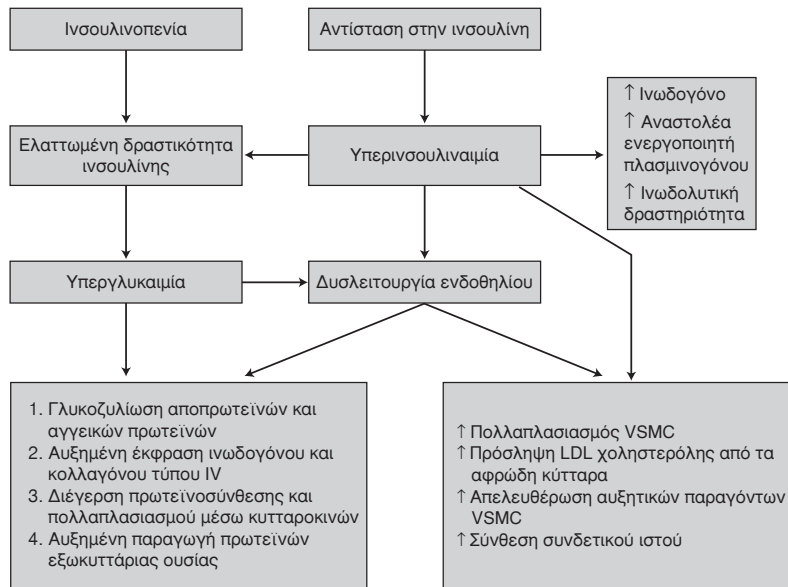
Ερμηνεία για την αιτία της συνύπαρξης αυτών των παραγόντων δεν υπάρχει, φαίνεται όμως ότι κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου διαδραματίζει η ινσουλινοαντοχή²¹.

Η ινσουλινοαντοχή χαρακτηρίζεται από την ελάττωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης στους σκελετικούς μύες που έχει ως συνέπεια να χρειάζεται για την επίτευξη του ίδιου επιπέδου χρησιμο-

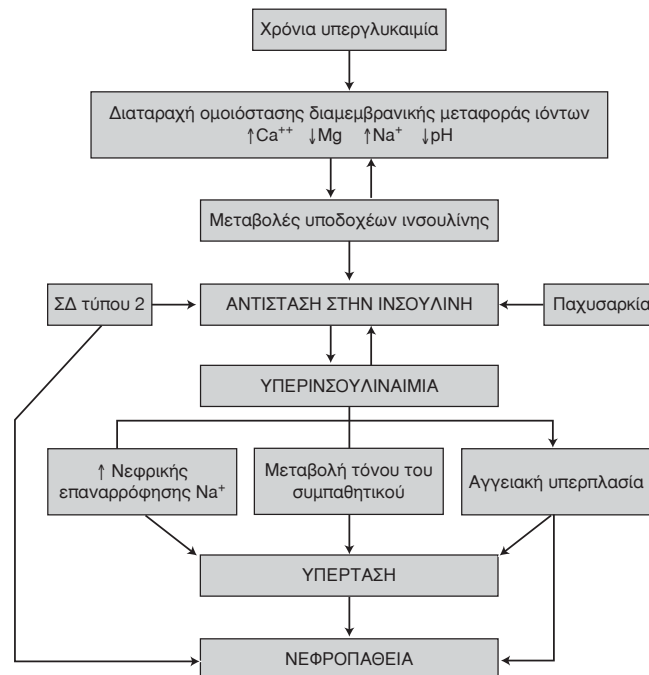
ποίησης της γλυκόζης μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης. Τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης προκαλούν μεταβολές στη λειτουργία των κυττάρων, συμβάλλουν στη δημιουργία αγγειακής βλάβης, επηρεάζουν την ομοιοστασία του νατρίου και αυξάνουν την ευαισθησία του συμπαθητικού νευρικού

συστήματος στα αδρενεργικά ερεθίσματα (Εικ. 1).

Παρόλο που στην πράξη όλοι οι παχύσαρκοι έχουν ινσουλινοαντοχή και αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, δεν αναπτύσσουν όλοι σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή αρτηριακή υπέρταση. Όπως παραι-
στάνεται στην εικόνα 2 πιθανολογείται η ύπαρξη



Εικ. 1. Οι μεταβολές της κυτταρικής φυσιολογίας υπό την επίδραση της υπερινσουλιναμίας και της υπεργλυκαμίας και η συμβολή τους στην αθηροσκλήρωση.



Εικ. 2. Παθοφυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται από τη χρόνια υπεργλυκαμία και την υπερινσουλιναμία, σχετιζόμενες με την εκδήλωση υπέρτασης και νεφροπάθειας.

γονιδιακής συσχέτισης μεταξύ της ινσουλινοαντοχής και της αρτηριακής υπέρτασης. Η ίδια η ινσουλινοαντοχή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ακόμη και απουσία της υπεργλυκαιμίας²², ενώ εκφράστηκε και η άποψη για την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της αγγειοτενσίνης II και της ινσουλινοαντοχής. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι η αγγειοτενσίνη II αναστέλλει τη δράση της ινσουλίνης σε διάφορα επίπεδα στο εσωτερικό των κυττάρων των αγγείων²³ και στο μυοκάρδιο, όπου αναστέλλει τη δραστηριότητα της φωσφαδυλινοσιτολ-3 κινάσης, ενός ενζύμου σημαντικού για τη δράση της ινσουλίνης²⁴.

Η ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί συχνή επιπλοκή και των δυο τύπων του σακχαρώδη διαβήτη και την πρώτη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στον Δυτικό Κόσμο²⁵.

Στο πρόσφατο παρελθόν επικρατούσε η άποψη ότι η διαβητική νεφροπάθεια είναι πιο συχνή στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 λόγω του μακρού προσδόκιμου επιβίωσης τους. Ακολούθησαν μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας με εξέλιξη της σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου είναι ίδια και στους δύο τύπους διαβήτη²⁶. Η αύξηση αυτή φάνηκε ότι είναι συνεχής και αφορούσε κυρίως στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι το 85% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια έχει και αρτηριακή υπέρταση²⁷.

Έτσι εγκαταλείφθηκε παλαιότερη άποψη που θεωρούσε το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καλοήγη κατάσταση, τουλάχιστον στους ηλικιωμένους, με σχετικά μικρή επίπτωση στην επιβίωση τους και στη νεφρική λειτουργία. Η μεγάλη αύξηση συχνότητας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στους ασθενείς αυτούς αποδόθηκε στην αύξηση της επιβίωσης τους λόγω της καλύτερης αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης και της στεφανιαίας νόσου²⁸.

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης σχετίστηκε με την παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας και στους δυο τύπους σακχαρώδη διαβήτη²⁹, ενώ και η αυξημένη αρτηριακή πίεση με τη σειρά της επιταχύνει την ελάττωση της σπειραματικής διήθησης στα άτομα αυτά^{30,31}.

Άτομα με ταυτόχρονη παρουσία σακχαρώδη

διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Ο κίνδυνος αυτός είναι 5 έως 6 πλάσιος συγκριτικά με τα υπέρτασια άτομα που δεν έχουν σακχαρώδη διαβήτη²⁷.

Στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας συμμετέχουν αιμοδυναμικοί και μεταβολικοί παράγοντες³². Μια σημαντική παράμετρος που επηρεάζει την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης που συμμετέχει στις ενδονεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές και στη δημιουργία της νεφρικής ίνωσης με τη μεσολάβηση του αυξητικού παράγοντα μετατροπής β (transforming growth factor-β, TGF-β) και των άλλων κυτταροκινών³³⁻³⁵.

Τα ευρήματα αυτά βοήθησαν να ερμηνευτεί η ευεργετική επίδραση της χορήγησης των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I και των αποκλειστών των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II³⁶ πέραν της ελάττωσης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και της ενδοσπειραματικής πίεσης³⁷.

Σε αυτό συνέβαλε η διαπίστωση ότι η αγγειοτενσίνη II εκτός από τις αιμοδυναμικές της ιδιότητες επιδρά και στη σύνθεση των κυτταροκινών, των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας, των χυμοκινών και στη δραστηριότητα και πολλαπλασιασμό των μακροφάγων³⁸. Η αλδοστερόνη η οποία παράγεται με την επίδραση της αγγειοτενσίνης II προάγει και αυτή τη νεφρική ίνωση, επομένως η αναστολή της δράσης της είναι επίσης χρήσιμη³⁹.

Τα τελευταία χρόνια έγιναν σημαντικές ανακαλύψεις και άλλων παραγόντων που συμμετέχουν στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας. Μια ενδιαφέρουσα ανακάλυψη αφορά την πρωτεΐνη νεφρίνη, η οποία συμμετέχει μαζί με άλλες πρωτεΐνες στη ρύθμιση της διαπερατότητας της βασικής μεμβράνης του νεφρικού σπειράματος⁴⁰. Σε πειραματικό μοντέλο διαβήτη και υπέρτασης η ιωμπεσαρτάνη προκαλούσε ελάττωση της νεφρίνης μέσα στα ποδοκύτταρα των νεφρικών σπειραμάτων που συνοδευόταν από ελάττωση της λευκωματινουρίας⁴¹.

Οι κλινικές μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα της νεφροπροστασίας διαπίστωσαν όφελος από την αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και στους δυο τύπους σακχαρώδη διαβήτη. Το 1993 ο Lewis και συνεργάτες παρατήρησαν ότι η καπτοπρίλη προκαλούσε σημαντική ελάττωση της λευκωματινουρίας και της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας σε νεφρική ανεπάρκεια τε-

λικού σταδίου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και μικρολευκωματινουρία⁴². Σε πρόσφατη μεταανάλυση 12 μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο η θεραπεία με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης I προκάλεσε σε 698 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και μικρολευκωματινουρία αναστολή εξέλιξης σε μικρολευκωματινουρία κατά ποσοστό 60% σε διάστημα 2 ετών, ενώ παρατηρήθηκε και τριπλάσια αύξηση υποστροφής μικρολευκωματινουρίας σε νορμολευκωματινουρία⁴³.

Διάφορες μελέτες όπου συγκρίθηκαν οι α-MEA με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έδειξαν ότι τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν σε μεγαλύτερο βαθμό τη λευκωματινουρία σε μεγαλύτερο βαθμό ακόμη και με τον ίδιο βαθμό ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης. Μια από τις μελέτες αυτές, η Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes- Heart Outcomes Prevention Evaluation study (MICRO-HOPE) έδειξε, ότι η ραμπριλίλη προκαλούσε ελάττωση της κλινικής νεφροπάθειας σε ποσοστό 24%⁴⁴.

Τα τελευταία χρόνια έγιναν πολλές κλινικές μελέτες με τους ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II, που και αυτά παρεμβαίνουν στο σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης και συγκριτικά με τους α-MEA έχουν λιγότερες παρενέργειες, όπως ο βήχας και το αγγειοοίδημα.

Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια έδειξαν ότι τα φάρμακα αυτά προσφέρουν σημαντική νεφροπροστασία⁴⁵⁻⁴⁷. Η μελέτη RENAAL περιελάμβανε κυρίως ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με μικρολευκωματινουρία και διαταραχή νεφρικής λειτουργίας. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκε η λισαρτάνη με τη συμβατική αντιυπερτασική θεραπεία, η οποία περιελάμβανε μεγάλο αριθμό ασθενών με θεραπεία με ανταγωνιστή ασβεστίου κατηγορίας διυδροπυριδίνης. Με τη λισαρτάνη παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου κατά 28% και ελάττωση της λευκωματινουρίας κατά 35%. Στη μελέτη IDTN στον ίδιο πληθυσμό όπως και στη μελέτη RENAAL έγινε σύγκριση της ιρμπεσαρτάνης με την αμιλοδιπίνη ή με συμβατική αντιυπερτασική θεραπεία. Η ομάδα ασθενών με συμβατική θεραπεία δεν λάμβανε φάρμακα όπως α-MEA, ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II, ή ανταγωνιστές δίαυλων ασβεστίου κατηγορίας διυδροπυριδινών.

Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η ιρμπεσαρτάνη ήταν πιο αποτελεσματική από τη συμβατική θεραπεία ως προς τον διπλασιασμό της τιμής της κρεατινίνης, τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και τη θνητότητα.

Στη μελέτη IRMA II, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και μικρολευκωματινουρία η ιρμπεσαρτάνη προλάμβανε σε μεγάλο βαθμό την εμφάνιση κλινικά σημαντικής λευκωματινουρίας, ακόμη προκαλούσε υποχώρηση της μικρολευκωματινουρίας σε νορμολευκωματινουρία. Πρέπει να σημειωθεί ότι η δράση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη με υπεροχή των μεγαλύτερων δόσεων της ιρμπεσαρτάνης (300 έναντι 150 mg/24ωρο).

Στις εργασίες αυτές έγινε προσπάθεια να τονιστούν ορισμένα πλεονεκτήματα των ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II έναντι των α-MEA. Ένα από τα επιχειρήματα για τον ισχυρισμό αυτόν ήταν ότι οι α-MEA δεν έχουν την ικανότητα να αναστείλουν πλήρως την παραγωγή της αγγιοτενσίνης II, όταν αυτή σχηματίζεται μέσω άλλων οδών, που δεν εξαρτώνται από την αναστολή της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου. Ο μηχανισμός της νεφροπροστατευτικής δράσης των ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων αποδόθηκε στην ελάττωση της ενδοσπειραματικής πίεσης, στην ευεργετική επίδραση της μείωσης της λευκωματινουρίας και στην ελάττωση σύνθεσης του κολλαγόνου, μέσω της ελάττωσης των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα μετατροπής β (transforming growth factor β) που διεγείρεται ο σχηματισμός του από την αγγιοτενσίνη II⁴⁵.

Άλλες δράσεις των αναστολέων των AT₁ υποδοχέων, οι οποίες δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες, είναι η αντιοξειδωτική τους δράση και η ελάττωση της παραγωγής αγγειοσπαστικών ουσιών, οι οποίες προέρχονται από την οδό της κυκλοοξυγενάσης^{48,49}.

Τα τελευταία χρόνια έγινε πολύ συζήτηση για τη χρησιμότητα του συνδυασμού των α-MEA με τους ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II. Αυτός ο συνδυασμός προκαλεί πληρέστερη αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης με την ταυτόχρονη χορήγηση των δυο κατηγοριών των φαρμάκων. Στη μελέτη CALM χορηγήθηκε η λισινοπρίλη σε συνδυασμό με καντεσαρτάνη σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία. Διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων προκαλούσε μείωση της αρτηριακής πίεσης και

της μικρολευκωματινουρίας σε μεγαλύτερο βαθμό από τη μονοθεραπεία⁵⁰.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα εργασίας, στην οποία συγκρίθηκαν η αποτελεσματικότητα ενός α-MEA, της εναλαπρίλης σε ημερήσια δόση 20 mg, με τον ανταγωνιστή των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη (80 mg ημερησίως) σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (DETAIL Study – the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study)⁵¹. Η εργασία αυτή είχε διάρκεια 5 έτη και μελετήθηκαν οι μεταβολές της σπειραματικής διήθησης, οι μεταβολές των τιμών της κρεατινίνης, της απέκκρισης της λευκωματίνης, της αρτηριακής πίεσης, η συχνότητα της εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και η θνητότητα από όλες τις αιτίες. Το συμπέρασμα ήταν ότι η τελμισαρτάνη δεν υπερέρχει της εναλαπρίλης, όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη νεφροπροστασία στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς η μεταβολή της σπειραματικής διήθησης στις δυο ομάδες ασθενών ήταν παρόμοια.

Άλλη αξιολογική μελέτη ήταν η BENEDICT, όπου σε 1204 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αρτηριακή υπέρταση και νορμολευκωματινουρία χορηγήθηκαν για χρονικό διάστημα τριών ετών τρανδολαπρίλη μαζί με βεραπαμίλη, τρανδολαπρίλη ως μονοθεραπεία, βεραπαμίλη ως μονοθεραπεία, ή εικονικό φάρμακο. Διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός τρανδολαπρίλης με βεραπαμίλη προσέφερε τον ίδιο βαθμό νεφροπροστασίας με τη μονοθεραπεία με τρανδολαπρίλη, ενώ η δράση της βεραπαμίλης ως μονοθεραπεία ήταν ίδια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου⁵². Ένα από τα πιο σημαντικά συμπεράσματα της μελέτης αυτής ήταν ότι η θεραπεία με τρανδολαπρίλη μόνη ή σε συνδυασμό με βεραπαμίλη μπορεί να προλάβει τη μικρολευκωματινουρία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο ισχυρισμός αυτός θα πρέπει να επιβεβαιωθεί και με άλλες μελέτες.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Ο συνύπαρξη του σακχαρώδη διαβήτη και της αρτηριακής υπέρτασης στον ίδιο ασθενή έχει καταστροφικές συνέπειες για το καρδιαγγειακό σύστημα. Η αρτηριακή υπέρταση επιδεινώνει όλες τις αγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, όπως την στεφανιαία νόσο, τη νεφροπάθεια, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τους ακρωτηρια-

σμούς των κάτω ακρών και την αμφιβληστροειδοπάθεια²⁷.

Επιδημιολογικές αναφορές έδειξαν ότι ο κίνδυνος για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή για καρδιαγγειακά συμβαματα διπλασιάζεται όταν συνυπάρχουν αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης⁵³. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Αξιοσημείωτο είναι ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης <120 mmHg έχουν σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με τους μη διαβητικούς με τα ίδια επίπεδα αρτηριακής πίεσης²⁷.

Στην αυξημένη συχνότητα μακροαγγειοπάθειας στο διαβητικό πληθυσμό συμμετέχουν διάφοροι παράγοντες, όπως για παράδειγμα η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Μια παράμετρος που φαίνεται ότι συμμετέχει στην αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη είναι και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, σε πρόσφατη εργασία που περιελάμβανε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση διαπιστώθηκε, ότι οι διαβητικοί έχουν μεγαλύτερο βαθμό υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και καρδιακής δυσλειτουργίας, από ότι τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Το συμπέρασμα από τη μελέτη αυτή ήταν ότι η αρτηριακή υπέρταση δεν αποτελεί το μοναδικό παράγοντα που συμμετέχει στη διαταραχή αυτή⁵⁴, αλλά ότι συμμετέχει και ο ίδιος ο σακχαρώδης διαβήτης μέσω της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας²¹.

Πρόσφατες κλινικές μελέτες απέδειξαν τη μεγάλη σημασία του έλεγχου της αρτηριακής πίεσης για τη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη⁵⁵. Οι Adler και συν. σε μελέτη 3642 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 διαπίστωσαν σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με την ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από τιμές >160 mmHg σε τιμές <120 mmHg. Το συμπέρασμα ήταν ότι όσο χαμηλότερες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνονται τόσο μικρότερος είναι και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος⁵⁶.

Άλλη μια μελέτη, η Hypertension Optimal Treatment Study (HOT Study), επιβεβαίωσε το μεγάλο όφελος του βαθμού ελέγχου της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Συμμετείχαν 1501 ασθενείς με σακχαρώδη

διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τους στόχους της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, που ορίστηκαν σε 90, 85 και 80 mmHg. Για την επίτευξη του στόχου αυτού χορηγήθηκε αρχικά ανταγωνιστής ασβεστίου (φελοδιπίνη), ενώ προστέθηκαν σε πολλές περιπτώσεις δεύτερο ή ακόμη και τρίτο φάρμακο. Στην εργασία αυτή διαπιστώθηκε ότι το μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία το είχαν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και διαστολική αρτηριακή πίεση <80 mmHg, όπου μειώθηκαν τα στεφανιαία επεισόδια κατά 60%, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά 43% και η συνολική θνητότητα κατά 77%⁵⁷.

Σε μια άλλη έρευνα, τη Syst-Eur trial, διαπιστώθηκε ότι ο ίδιος βαθμός ελάττωσης αρτηριακής πίεσης μείωνε τη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια κατά 13% στο μη διαβητικό πληθυσμό και κατά 76% σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη⁵⁸.

Η STOP-2 ήταν η μόνη ολοκληρωμένη μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση τριών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων⁵⁹. Περιελάμβανε 6614 ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς, από τους οποίους οι 719 είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν α-MEA εμφάνιζαν μικρότερη συχνότητα στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας. Παρόλο αυτά η συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και η συνολική θνητότητα ήταν μικρότερες στους ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με ανταγωνιστή ασβεστίου.

Στις μελέτες αυτές φάνηκε ξεκάθαρα ότι η επίτευξη στόχων που έχουν τεθεί διεθνώς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης στους διαβητικούς είναι η πιο σημαντική παράμετρος για την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η κατηγορία φαρμάκου με την οποία επιτυγχάνεται ο στόχος αυτός είναι δευτερεύουσας σημασίας⁶⁰.

Πολλά ενδιαφέροντα στοιχεία προέκυψαν από την πολυκεντρική μελέτη ALLHAT (The Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), στην οποία συμμετείχαν 33.357 άτομα ηλικίας ≥ 55 έτη με αρτηριακή υπέρταση και με έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου, όπως ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή επέμβασης επαναγγείωσης, ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, όπως σημαντική πτώση του τμήματος ST η αναστροφή κυμάτων T, άλλη επιβεβαιωμένη αθηρωματική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, HDL χοληστερόλη <35 mg/dl, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή κάπνισμα. Στη μελέτη αυτή συγκρί-

θηκε η επίπτωση της χορήγησης α-MEA ή ανταγωνιστών ασβεστίου με διουρητικά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης χρησιμοποιήθηκε και ανταγωνιστής των α υποδοχέων, η δοξαζοσίνη, που διακόπηκε μετά από διαπίστωση ότι προκαλούσε αύξηση της θνητότητας⁶¹. Στη μελέτη ALLHAT συμμετείχαν άτομα με μέσο όρο ηλικίας 67 έτη, το 47% ήταν γυναίκες, το 35% μαύροι, το 19% Ισπανόφωνοι και το 36% διαβητικοί, που χωρίστηκαν ομοιόμορφα σε τρεις ομάδες. Χορηγήθηκαν τυχαίοποιημένα ως φάρμακο πρώτης επιλογής χλωροθαλιδόνη 12,5 έως 25 mg σε 15255 ασθενείς, αμλοδιπίνη 2,5 έως 10 mg ημερησίως σε 9048 ασθενείς και 10 έως 40 mg λισινοπρίλης σε 9054 ασθενείς, ενώ ως φάρμακο δεύτερης επιλογής χρησιμοποιήθηκε ο β-αναστολέας, η ατενολόλη. Το βασικό συμπέρασμα που προέκυψε από τη μελέτη αυτή ήταν ότι η τα θειαζιδικά διουρητικά μειώνουν σε μεγαλύτερο βαθμό τον καρδιαγγειακό κίνδυνο από τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων, είναι πιο φθηνά και επομένως μπορεί να αποτελέσουν φάρμακα πρώτης επιλογής⁶².

Η πράγματι αξιολογή μελέτη ALLHAT υποβλήθηκε σε κριτική, όπως για παράδειγμα ότι οι ασθενείς στην ομάδα της λισινοπρίλης, όπου παρατηρήθηκε υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 4 mmHg είχαν λάβει διουρητικό μόνο σε ποσοστό 18% και μετά από 4 έως 5 χρόνια παρακολούθησης. Στο γεγονός αυτό αποδόθηκαν και οι υψηλότερες τιμές της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα αυτή. Άλλο γεγονός που δυσχέραινε την ερμηνεία των αποτελεσμάτων ήταν η δοσολογία της χλωροθαλιδόνης, η οποία διαφέρει από την υδροχλωροθειαζίδη. Οι δόσεις της χλωροθαλιδόνης που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία ALLHAT κυμαινόταν μεταξύ 12,5 έως 25 mg και αντιστοιχούν σε 25-37,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Το ερώτημα που τίθεται συχνά στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση είναι η κατάλληλη επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου, καθώς πολλά από τα φάρμακα αυτά επιδρούν στους μεταβολικούς παράγοντες, όπως τον γλυκαιμικό έλεγχο ή το λιπιδαιμικό προφίλ.

Ως προς τις μεταβολικές αυτές επιδράσεις, οι α-MEA φαίνεται να έχουν αρκετά πλεονεκτήματα, καθώς αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, δεν επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ παρόμοια πλεονεκτήματα πιθανόν έχουν και οι αναστολείς των AT₁ υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II. Για παράδειγμα η μελέτη The Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) Study έδειξε ότι α-

σθeneίς που λάμβαναν λοσαρτάνη εμφάνιζαν μικρότερο ποσοστό σακχαρώδη διαβήτη συγκριτικά με τους ασθενείς που βρισκόταν σε θεραπεία με ατενολόλη⁶³. Η ερμηνεία που δόθηκε ήταν η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τον ανταγωνιστή των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, την λοσαρτάνη.

Αντιθέτως οι β-αναστολείς προκαλούν αρκετά προβλήματα, όπως την αύξηση σωματικού βάρους, αυξάνουν τις ανάγκες για ινσουλίνη, καλύπτουν τα αδρενεργικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, επιδεινώνουν τη διαλείπουσα χωλότητα, προκαλούν εφιάλτες⁶⁴ και αυξάνουν την συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη⁶⁵.

Παρόλο αυτά και οι β-αναστολείς είναι χρήσιμα φάρμακα στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς αποδεδειγμένα μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, επιβραδύνουν την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας και μειώνουν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια⁶⁶. Η χρησιμότητα των β-αναστολέων επιβεβαιώθηκε σε πολλές μελέτες, όπου χορηγήθηκαν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη μόνα τους ή σε συνδυασμό με διουρητικά. Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ίδιο ή και σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τους μη διαβητικούς⁶⁷.

Οι επιφυλάξεις που επικρατούν για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των β-αναστολέων στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη φαίνεται να έχουν αμβλυνθεί τα τελευταία χρόνια με τη χρήση των νέων β-αναστολέων που έχουν αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες ή και δράση στους α1 υποδοχείς. Ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο το οποίο έχει λάβει ένδειξη σε ήπια η μέτρια αρτηριακή υπέρταση και σε μέτρια έως βαριά καρδιακή ανεπάρκεια είναι η καρβεδιλόλη. Το φάρμακο αυτό φαίνεται ότι δε μεταβάλλει ή ακόμη και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Σε πρόσφατη μελέτη η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό να μελετηθούν οι μεταβολικές επιδράσεις των β-αναστολέων σε 1210 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συγκρίθηκαν η μετοπρολόλη με την καρβεδιλόλη. Διαπιστώθηκε η υπεροχή της καρβεδιλόλης έναντι της μετοπρολόλης ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο (χαμηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 0,3%) και ουδέτερη επίδραση της καρβεδιλόλης στο λιπιδαιμικό προφίλ, το σωματικό βάρος και τη διαλείπουσα χωλότητα⁶⁸.

Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΙΣΟΔΙΑ

Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα αποτελούν συχνό εύρημα σε τυχαίο απεικονιστικό έλεγχο των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη⁶⁹. Σε πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε 12.000 άτομα ηλικίας μεταξύ 45 και 64 έτη χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, διαπιστώθηκε ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είχαν διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο για ισχαιμικό έμφρακτο⁷⁰. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης της αρτηριακής υπέρτασης στο διαβητικό πληθυσμό⁷⁰. Οι ερευνητές τόνισαν ιδιαίτερα την ανάγκη να δοθεί έμφαση στην επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, όπως της αρτηριακής υπέρτασης, της παχυσαρκίας και του καπνίσματος.

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization), η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association) και η έβδομη αναφορά της Εθνικής Επιτροπής των ΗΠΑ (Joint National Committee) για την πρόληψη, διάγνωση, διερεύνηση και θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης παρέχει κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή αντιυπερτασικής θεραπείας. Όσον αφορά τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη οι στόχοι της αρτηριακής πίεσης βρίσκονται πιο χαμηλά από τα όρια που έχουν τεθεί για το γενικό πληθυσμό. Ο καθορισμός αυτών των ορίων δεν ήταν αυθαίρετος, αλλά στηρίχτηκε στα ευρήματα των πολυκεντρικών μελετών, που ήδη αναφέραμε.

Στον πίνακα 1 παριστάνονται οι στόχοι της αρτηριακής πίεσης και η προτεινόμενη επιλογή φαρμάκου σε άτομα με νεφροπάθεια ή με σακχαρώδη διαβήτη. Όπως φαίνεται υπάρχει ομοφωνία των ειδικών ως προς το επιδιωκόμενο ύψος αρτηριακής πίεσης <130/80 mmHg και προτείνεται ο περιορισμός του αλατιού και η χορήγηση α-MEA ή σε ορισμένες περιπτώσεις εναλλακτικά ανταγωνιστή των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν, ότι για να επιτευχθούν οι στόχοι αυτοί χρειάζεται συνήθως συνδυασμός δύο, τριών ή και τεσσάρων αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφόρων κατηγοριών²⁷.

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

Οργανισμός	Στόχος ΑΠ (mmHg)	Αρχική θεραπεία
WHO –ISH (1999)	130/85	ACE
JNC VII (2003)	130/80	ACE*
ADA (2003)	130/80	ACE/ABR**
WHO – ISH	– World Health Organization – International Hypertension Society (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας-Διεθνής Εταιρία Υπέρτασης)	
JNC VII	– Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure Seventh Report (Έβδομη αναφορά της Εθνικής Επιτροπής των ΗΠΑ για την πρόληψη, διάγνωση, διερεύνηση και θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)	
ADA	– American Diabetes Association (Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία)	
ACE*	– Angiotensin converting enzyme inhibitor (α-MEA)	
ABR**	– Angiotensin receptor blocker (αποκλειστής των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)	

Ο συνδυασμός φαρμάκων είναι απαραίτητος όχι μόνο για να διατηρηθεί η αρτηριακή πίεση στα επίπεδα < 130/80 mmHg, αλλά και για την επίτευξη μεγαλύτερης δυνατής καρδιοπροστασίας και νεφροπροστασίας. Από διάφορες μελέτες προέκυψε ότι τα διουρητικά, οι α-MEA, οι ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, οι β-αναστολείς και οι αποκλειστές δίαυλων ασβεστίου είναι φάρμακα εξίσου αποτελεσματικά για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, επομένως μπορούν όλα να χρησιμοποιηθούν. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας (τιμές κρεατινίνης > 1,8 mg/dl) θα πρέπει να προτιμάται το διουρητικό της αγκύλης του Henle (φουροσεμίδα), αντί για θειαζειδικό διουρητικό.

Οι περισσότεροι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι άτομα μεγάλης ηλικίας. Στα άτομα αυτά θα πρέπει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο παρουσίας σημαντικών στενωτικών αγγειακών βλαβών, κυρίως των καρωτίδων, πριν αρχίσει η αντιυπερτασική θεραπεία.

Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με βραδύ ρυθμό και με στενή παρακολούθηση τους, έχοντας υπόψη την ελαττωμένη ικανότητα τους για εγκεφαλική και νεφρική αυτορύθμιση της αιματικής ροής⁷¹. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να γίνεται τόσο σε καθιστική, όσο και σε όρθια θέση, ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα της ορθοστατικής υπότασης, καθώς και η αυτόνομη νευροπάθεια η οποία είναι συχνή στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια και πολυνευροπάθεια.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν την τάση να κατακρατούν νάτριο και η υπέρταση τους είναι κατά κύριο λόγο ογκοεξαρωμένη. Επομέ-

ως επιβάλλεται ο περιορισμός νατρίου με, εφόσον αυτό είναι δυνατό την παρακολούθηση της απέκκρισης νατρίου στα ούρα και η χορήγηση διουρητικών.

Τα διουρητικά παρεμβαίνουν στην ευαισθησία της ινσουλίνης, η επίδραση αυτή είναι όμως μικρή, όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε μικρές δόσεις ή όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου. Η φόρτιση με νάτριο ελαττώνει την αντιυπερτασική και την αντιπρωτεϊνουρική δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου. Η εμπειρία δείχνει ότι η μη επαρκής δόση των διουρητικών και η αδυναμία λήψης βραχείας δράσης διουρητικών της αγκύλης πιο συχνά από μία φορά ημερησίως αποτελεί την πιο συχνή αιτία της πτωχής απάντησης στους χορηγούμενους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.

Οι α-MEA οι οποίοι φαίνεται ότι προτιμούνται για την έναρξη της θεραπείας στους διαβητικούς, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και ελαττώνουν την λευκωματινουρία. Η δράση αυτή των α-MEA στη λευκωματινουρία ελαττώνεται, καθώς πέφτει η αρτηριακή πίεση⁷².

Άλλο σημαντικό ερώτημα που τίθεται είναι οι λόγοι της αποτυχίας έλεγχου της αρτηριακής πίεσης σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών. Παρά τη σαφήνεια των κατευθυντήριων οδηγιών για τον έλεγχο των ατόμων με αρτηριακή υπέρταση, οι οδηγίες αυτές δεν έχουν βρει την ανάλογη ανταπόκριση στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το φαινόμενο αυτό ερμηνεύτηκε με την κακή συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή, το χαμηλό μορφωτικό τους επίπεδο, το κόστος των φαρμάκων κλπ.⁷³. Αποδείχτηκε όμως ότι μεγάλο μέρος της ευθύνης της μη επίτευξης των επιθυμητών στόχων της αρτηριακής πίεσης οφείλε-

ται και στους θεράποντες ιατρούς, οι οποίοι συχνά αποδέχονται υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης από τα προτεινόμενα, η απειρία τους όσο αφορά στη χρήση νέων ή ακόμη και παλαιότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων, η προσωπικότητα τους και η έλλειψη επαρκούς επικοινωνίας με τους ασθενείς⁷⁴.

Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα αυτό χρειάζεται ευαισθητοποίηση των κλινικών ιατρών στην ανάγκη της επιθετικής θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Με τον τρόπο αυτό θα μπορεί να μειωθούν οι καρδιαγγειακές επιπλοκές και η νεφροπάθεια στα άτομα αυτά και να βελτιωθεί η πρόγνωσή τους.

ABSTRACT

Sambanis Ch. Arterial hypertension in diabetes mellitus. *Hell Iatr* 2005, 71: 85-96.

Diabetes mellitus and arterial hypertension are two common diseases that often coexist. Patients with diabetes have much higher rate of hypertension that would be expected in general population. The coincidence of these disorders appears to accelerate microvascular and macrovascular complications and greatly increases the cardiovascular risk, risk of stroke and end stage renal disease. Finding of several well designed randomized controlled trials have provided evidence, that patients with diabetes will benefit from more aggressive treatment of hypertension. This benefit is seen at blood pressure level <130/80 mmHg. Most diabetic patients with hypertension require combination therapy to achieve optimal blood pressure goals. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers, diuretics, β -adrenoreceptor blockers and calcium-channel blockers are all effective antihypertensive agents in type 2 diabetes mellitus and no comparative trial showed the superiority of any particular class in either lowering blood pressure or reducing cardiovascular morbidity and mortality. On the basis of their apparent superiority in slowing diabetic nephropathy, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers should probably be the first choice. Second choice should be diuretics, calcium-channel blockers or newer β -blockers. To provide patients with diabetes and hypertension maximal benefit clinicians should be aware of the need for aggressive treatment of hypertension and spend more time for interaction with their patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. National Diabetes Information Clearinghouse. Diabetes Statistics. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000. NIH publication 02-3892.
2. Bakris G. Pathogenesis of hypertension in diabetes. *Diabetes Reviews*, 1995, 3: 460-74.
3. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992, 19: 403-18.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998, 21: 1414-31.
5. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia* 1983, 24: 10-12.
6. Vora J, Dolben J, Dean JD, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 1992, 41: 829-35.
7. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994, 43: 552-7.
8. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994, 43: 1248-53.
9. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002, 347: 797-805.
10. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000, 49: 1399-408.
11. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982, 1: 1430-2.
12. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J* 1987, 295: 515-7.
13. Earle K, Viberti GC. Familial, hemodynamic and metabolic factors in the predisposition to diabetic kidney disease. *Kidney Int* 1994, 45: 434-7.
14. Krolewski AS, Canessa M, Warram JA, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988, 318: 140-5.
15. Mangili R, Bending JJ, Scott G, et al. Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1988, 318: 146-50.
16. Roszkopf D, Fromter E, Siffert W. Hypertensive sodium-proton exchanger phenotype persists in immortalized lymphoblasts from essential hypertensive patients: a cell culture model for human hypertension. *J Clin Invest* 1993, 92: 2553-9.
17. Lurbe A, Fioretto P, Mauer M, et al. Growth phenotype of cultured skin fibroblasts from IDDM patients with and without nephropathy and overactivity of the Na^+/H^+ antiporter. *Kidney Int* 1996, 50: 1684-93.
18. *The Diabetes Control and Complications Trial Research*

- Group*. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993, 329: 977-86.
19. *Elliot MD, Kapoor A, Parker MA, et al*. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation* 2001, 104: 563-9.
 20. *Williams B*. Insulin resistance: the shape of things to come. *Lancet* 1994, 344: 521-4.
 21. *Sowers JR, Epstein M, Frolich ED*. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001, 37: 1053-9.
 22. *Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al*. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001, 24: 683-9.
 23. *Fukuda N, Satoh C, Hu WY, et al*. Endogenous angiotensin II suppresses insulin signaling in vascular smooth muscle cell from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2001, 19: 1651-8.
 24. *Velloso LA, Folli F, Sun XJ, et al*. Cross-talk between the insulin angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 12490-5.
 25. *Cooper ME*. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998, 352: 213-9.
 26. *Hasslacher C, Ritz E, Wahl P*. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989, 4: 859-63.
 27. *Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al*. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000, 36: 646-61.
 28. *Ritz E, Stefanski A*. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J. Kidney Dis* 1996, 27: 167-94.
 29. *Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, et al*. Kidney diseases in diabetes. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 1995: 349-400. NIH publication 95-1468.
 30. *National Kidney Foundation*. National Kidney Foundation Guidelines, part 9: approach to chronic kidney disease using these guidelines. *Am J Kidney Dis*. 2002, 39: 215-22.
 31. *National Kidney Foundation*. National Kidney Foundation Guidelines, part 1: executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002, 39: S17-31.
 32. *Cooper ME*. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001, 44: 1957-72.
 33. *Burns KD*. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis* 2000, 36: 449-67.
 34. *Anderson S, Jung FF, Ingeffinger JR*. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlation. *Am J Physiol* 1993, 265: F477-86.
 35. *Zimpelmann J, Kumar D, Levine DZ, et al*. Early diabetes mellitus stimulates proximal tubule renin mRNA expression in the rat. *Kidney Int* 2000, 58: 2320-30.
 36. *Taal MW, Brenner BM*. Renoprotective benefits of RAS inhibition from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000, 57: 1803-17.
 37. *Zats R, Dunn BR, Meyer TW, Brenner B*. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986, 77: 1925-30.
 38. *Taal MW, Chertow GM, Rennke HG, et al*. Mechanisms underlying renoprotection during renin-angiotensin system blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001, 280: 343-55.
 39. *Hostetter TH, Rosenberg ME, Ibrahim HN, Juknevičius I*. Aldosterone in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001, 10: 105-10.
 40. *Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovara J, et al*. Nephrin is specially located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96: 7962-7.
 41. *Bonnet F, Cooper ME, Kawachi H, et al*. Irbesartane normalizes the deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension. *Diabetologia* 2001, 44: 874-7.
 42. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD*. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993, 329: 1456-62.
 43. *The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group*. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001, 34: 370-9.
 44. *Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE, et al*. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000, 355: 253-9.
 45. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al*. The Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, Vol 345: 851-60.
 46. *Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, et al*. The RENAAL Study Investigators: Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, 345: 861-9.
 47. *Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, et al*. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345: 870-6.
 48. *Tiemmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al*. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993, 45: 205-51.
 49. *Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al*. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996, 97: 1916-23.
 50. *Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen L, et al*. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin

- system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril microalbuminuria (CALM) Study. *Brit Med J* 2000, 321: 1440-4.
51. *Barnett AH, Bain SC, Bouter P.* The Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. *N Engl J Med* 2004, 351: 1952-61.
 52. *Ruggeneti P, Fassi A, Parvanova Ilieva A.* The Bergamo Nephrologic Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004, 351: 1941-51.
 53. *American Diabetes Association.* Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25(suppl 1): 71-3.
 54. *Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, et al.* Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001, 87: 1260-5.
 55. *Cooper ME, Johnston CL.* Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. *JAMA* 2000, 283: 3177-9.
 56. *Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000, 321: 412-9.
 57. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998, 351: 1755-62.
 58. *Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al.* Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999, 40: 677-84.
 59. *Lindholm LH, Hansson H, Ekblom T, et al.* Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000, 18: 1871-65.
 60. *Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U.* High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* 2000, 160: 2447-52.
 61. *Sica DA.* Doxazosine and congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2002, 8: 178-84.
 62. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA* 2002, 288: 2981-97.
 63. *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359: 995-1003.
 64. *Bell DS.* Beta adrenergic blocking agents in patients with diabetes-friend and foe. *Endocr Pract* 1999, 5: 51-3.
 65. *Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al.* Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000, 342: 905-12.
 66. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997. NIH publication 98-4080.
 67. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998, 317: 703-13.
 68. *Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al.* Differential effect of chronic treatment with two different beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996, 14: 489-94.
 69. *Eguchi K, Kario K, Shimada K.* Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 2003, 34: 2471-4.
 70. *Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al.* For the Arteriosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999, 22: 1077-83.
 71. *Christensen PK, Hansen HP, Parving HH.* Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1997, 52: 1369-74.
 72. *Wiedmann P, Boehlen LM, de Courten M.* Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993, 8: 582-4.
 73. *Knight EL, Bohn RL, Wang PS, et al.* Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension* 2001, 38: 809-14.
 74. *Hyman DJ, Pavlik VN.* Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. *Arch Intern Med* 2000, 160: 2281-6.
- Αλληλογραφία:*
X. Σαμπάνης
Δ. Γληνού 9
542 49 Θεσσαλονίκη
- Corresponding Author:*
Ch. Sambanis
9, D. Glynou
542 49 Thessaloniki

Η θρομβοπροφύλαξη στην κοιλιακή μαρμαρυγή

Χρήστος Λαφάρας¹, Ευδοκία Μανδαλά²

¹ Καρδιολογική Μονάδα, ΑΝΘ Θεαγένειο, Θεσσαλονίκη

² Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η θρομβοπροφύλαξη στην κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί μείζον θεραπευτικό πρόβλημα. Παρά τη βελτίωση των μεθόδων θρομβοπροφύλαξης, οι ασθενείς με ΚΜ εξακολουθούν να εμφανίζουν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Το παρόν άρθρο πραγματεύεται την παθοφυσιολογία της θρομβογένεσης και τις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη των θρομβοεμ-

βολικών συμβαμάτων, τόσο κατά τη διάρκεια της ανάταξης της αρρυθμίας, όσο και τη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή. Επίσης, περιγράφονται τα κριτήρια διαστρωμάτωσης κινδύνου και συνεπώς ο υποκείμενος θρομβοεμβολικός κίνδυνος καθώς και τα νεότερα δεδομένα από τη χρήση των αντιθρομβωτικών παραγόντων.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 97 - 105.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι συνήθης αρρυθμία, με συχνότητα 1% σε άτομα άνω των 60 ετών, ενώ η συχνότητα γίνεται μεγαλύτερη από 5% σε άτομα άνω των 69 ετών. Οφείλεται σε πολλαπλή, σχεδόν ταυτόχρονη εκπόλωση διαφόρων εστιών στους κόλπους, με αποτέλεσμα να μην προκύπτει ενιαία κοιλιακή εκπόλωση και επομένως κοιλιακή συστολή.

Η απώλεια της οργανωμένης κοιλιακής συστολής προδιαθέτει τους ασθενείς σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, με πενταπλάσια αύξηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου¹. Οι σημαντικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη, η αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και η χρήση φαρμάκων που μπλοκάρουν τον κοιλιοκοιλιακό κόμβο για τον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας². Τα σημαντικότερα επιδημιολογικά στοιχεία προέρχονται από τη μελέτη Framingham, όπου βρέθηκε πως η εμφάνιση της ΚΜ σχετίζεται στενά με την ύπαρξη υποκείμενης οργανικής καρδιακής νόσου και με την ηλικία. Η καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ 4,5 φορές στους άν-

δρες και 5,9 στις γυναίκες, οι βαλβιδικές παθήσεις 1,8 και 3,4 φορές αντίστοιχα, ενώ το έμφραγμα 40% και στα δύο φύλα, η υπέρταση 1,5 φορές στους άνδρες και 1,4 φορές στις γυναίκες και ο σακχαρώδης διαβήτης 1,4 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Σίγουρα δεν αποτελεί καλοήγη αρρυθμία, αφού συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η δημιουργία του θρόμβου εντός του αριστερού κόλπου στην κοιλιακή μαρμαρυγή είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων μηχανισμών λόγω της αλληλεπίδρασης παραγόντων που σχετίζονται με στάση στον αριστερό κόλπο-ωτίο, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και συστηματική, πιθανόν και τοπική υπερπηκτικότητα. Ο θρόμβος που σχετίζεται με την κοιλιακή μαρμαρυγή εμφανίζεται συνήθως στο ωτίο του αριστερού κόλπου, το οποίο μπορεί να μελετηθεί μόνο με διεισφαγείο ηχοκαρδιογράφημα³.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι δύσκολο να χαρακτηριστεί ως ο μοναδικός ενδογενής μηχανισμός που συμβάλλει στο σχηματισμό θρόμβου

σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η κολπική μαρμαρυγή συνδυάζεται με βιοχημικούς δείκτες πηκτικότητας και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που μπορεί να εκφράζουν κατάσταση υπερπηκτικότητας^{4,5}. Ενδείξεις ενδοαγγειακής θρομβογένεσης εμφανίζονται στη μόνιμη και την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, διότι είναι αυξημένα τα επίπεδα του ινωδογόνου, των D-διμερών και του ινώδους⁶. Τα παθολογικά επίπεδα κάποιων δεικτών της πήξης γίνονται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας, ενώ κάποιοι δείκτες που αυξάνονται αμέσως μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, επανέρχονται στο φυσιολογικό στη συνέχεια^{7,8}.

Η αυτόματη ηχοαντίθεση είναι ένα πολυπαράγοντικό φαινόμενο που παρατηρείται στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η εμφάνιση του οποίου εξαρτάται από το μέγεθος του αριστερού κόλπου, την ταχύτητα ροής στο αριστερό ωτίο⁹, τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, τα επίπεδα ινωδογόνου και αιματοκρίτη¹⁰ και την αθηρωμάτωση της αορτής. Αποτελεί ένα αιμορρολογικό φαινόμενο που πιθανόν αντιπροσωπεύει τοπική κατάσταση υπερπηκτικότητας και μπορεί να ανιχνευτεί σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής¹¹.

Ο κίνδυνος των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην κολπική μαρμαρυγή μπορεί να εξηγηθεί με βάση τη θεωρία του «Virchow», σύμφωνα με την οποία για τη θρομβογένεση απαιτούνται διαταραχές στην αιματική ροή, το τοίχωμα αγγείων και/ή τα συστατικά του αίματος. Πράγματι, η κολπική μαρμαρυγή συνδέεται με διαταραχές στην αιματική ροή από τη στάση στον αριστερό κόλπο, που γίνεται αντιληπτή ως αυτόματη ηχοαντίθεση στη διοισοφάγειο μελέτη και μειωμένη ταχύτητα ροής στο ωτίο του αριστερού κόλπου. Επιπλέον, οι διαταραχές στην αιματική ροή μπορεί να είναι πιο σοβαρές και να αυξάνουν τον κίνδυνο των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, λόγω της στενής συσχέτισης της κολπικής μαρμαρυγής με την καρδιακή ανεπάρκεια, αφού η τελευταία προκαλεί, ως γνωστόν, εγκεφαλικά επεισόδια ακόμη και επί απουσίας κολπικής μαρμαρυγής.

Η στενή συσχέτιση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και αγγειοπάθειας, συμπεριλαμβανόμενης της υπέρτασης¹², συνδέεται με διαταραχές στο τοίχωμα των αγγείων που συμβάλλουν στην αυξημένη θρομβογένεση. Στη μελέτη SPAF¹³ η παρουσία αθηρωματώδους πλάκας στην αορτή ήταν ανεξάρτητος παράγοντας θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Μελέτη με χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου έδειξε περισσότερες ανωμαλίες στο ενδοκάρδιο του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, σε σύγκριση με ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, που επίσης συνηγορεί για αυξημένη θρομβογένεση.

Τέλος, το τρίτο στοιχείο της τριάδας του Virchow, οι διαταραχές των παραμέτρων του αίματος ανευρίσκονται στην κολπική μαρμαρυγή, όπως αποδεικνύεται από την παρουσία διαταραχών της αιμόστασης, των αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών παραγόντων ανεξάρτητα από την υποκείμενη καρδιακή πάθηση ή την αιτιοπαθογένεια της κολπικής μαρμαρυγής. Έτσι, η κολπική μαρμαρυγή είναι μια προθρομβωτική κατάσταση ή κατάσταση υπερπηκτικότητας με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Μελέτη των Heppel και συν. έδειξε διαταραχές σε δείκτες της αιμόστασης σε ασθενείς με θρόμβο στον αριστερό κόλπο συγκριτικά με ασθενείς χωρίς θρόμβο, αποδεικνύοντας άμεση συσχέτιση μεταξύ της διαδικασίας της θρομβογένεσης με αυτούς τους δείκτες¹⁴.

Επιπρόσθετα, αυτές οι διαταραχές στους δείκτες της αιμόστασης συνδέονται με αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως μειωμένη ταχύτητα ροής στο ωτίο του αριστερού κόλπου και παρουσία αυξημένης αυτόματης ηχοαντίθεσης στη διοισοφάγειο μελέτη. Πράγματι, η συνύπαρξη των δύο παραπάνω διαταραχών στην κολπική μαρμαρυγή οδηγεί στην πιθανότητα ο κίνδυνος των θρομβοεμβολικών επεισοδίων να μπορεί να καθοριστεί πλέον από τους δείκτες υπερπηκτικότητας.

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων όπως η ηλικία, η υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια, αυτοί μπορεί να δράσουν αθροιστικά στην προθρομβωτική ή υπερπηκτική κατάσταση της κολπικής μαρμαρυγής. Αν και μερικές μελέτες δεν έχουν αποδείξει συσχέτιση των αιμοστατικών δεικτών με την υποκείμενη καρδιακή νόσο ή την υπέρταση, πρόσφατη ανάλυση των ερευνητών της μελέτης SPAF έχει δείξει συσχέτιση παραγόντων κινδύνου όπως η ηλικία, υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια με δύο τουλάχιστον προθρομβωτικούς δείκτες, του τμήματος προθρομβίνης 1+2 (F1+2, δείκτης θρομβογένεσης) και της β-θρομβογλουμπουλίνης (δείκτης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων) στην κολπική μαρμαρυγή. Έτσι, αυτοί οι δείκτες μπορεί να είναι χρήσιμοι στην εκτίμηση νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων

αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Η μελέτη AFASAC 2 (Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulant Therapy Study) απέδειξε ότι μόνον η χρήση βαρφαρίνης σε θεραπευτικά επίπεδα (INR 2-3) προκαλεί σημαντική μείωση σε όλους τους δείκτες θρομβογένεσης, ενώ η σταθερή μικρή δόση βαρφαρίνης, ο συνδυασμός μικρής δόσης βαρφαρίνης-ασπιρίνης, ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης και η ασπιρίνη μόνη της δε μετέβαλλε τα επίπεδα τους¹⁵. Έτσι, φαίνεται ότι η αντιαμοπεταλιακή αγωγή δεν είναι επαρκής για την ελάττωση της επίπτωσης της θρόμβωσης στην κολπική μαρμαρυγή. Η κλινική ωφέλεια της αντιαμοπεταλιακής θεραπείας στην αθηρωματική αγγειακή νόσο και όχι στην κολπική μαρμαρυγή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο μηχανισμός της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων διαφέρει στην κολπική μαρμαρυγή. Βέβαια, παρότι υπάρχει ενεργοποίηση στην κολπική μαρμαρυγή, φαίνεται ότι οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου στην κολπική μαρμαρυγή.

Μερικές μελέτες δείχνουν διαφορά μεταξύ των δεικτών αιμόστασης που προσδιορίζονται στο αίμα και των αντίστοιχων στον αριστερό κόλπο, αλλά πιο πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχει δείξει ανάλογα επίπεδα αιμοστατικών δεικτών, τόσο στην περιφέρεια, όσο και στον αριστερό κόλπο σε ασθενείς με στένωση μιτροειδούς που υποβλήθηκαν σε βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι. Φαίνεται ότι στις καρδιαγγειακές παθήσεις η διαδικασία της θρομβογένεσης είναι απίθανο να εντοπίζεται μόνο στον αριστερό κόλπο.

Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα είναι εάν οι ασθενείς με παροξυστική, εμμένουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή έχουν όμοια προθρομβωτική ή υπερπηκτική κατάσταση. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με παροξυστική κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν διαταραχές στην αιμόσταση οι οποίες σχετίζονται με τη διάρκεια των παροξυσμών της κολπικής μαρμαρυγής και εάν ο ασθενής βρίσκεται σε κολπική μαρμαρυγή τη χρονική στιγμή της λήψης αίματος¹⁶. Το φαινόμενο της αυτόματης ηχοαντίθεσης έχει παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια των παροξυσμών της κολπικής μαρμαρυγής, αντανακλώντας συσχέτιση μεταξύ των αιμοστατικών και αιμοδυναμικών διαταραχών. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να εκτιμηθεί η επίδραση της καρδιοανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής στην αιμόσταση.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που συγκρίνουν την υπερπηκτική κατάσταση σε ασθενείς με παροξυστική, εμμένουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή, αν και πρόδρομα δεδομένα δείχνουν ανάλογες διαταραχές σε δείκτες υπερπηκτικότητας στην παροξυστική και εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή και όχι στη χρόνια κολπική μαρμαρυγή, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου με φλεβοκομβικό ρυθμό.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η κλινική εμπειρία δείχνει ότι η ηλεκτρική και φαρμακευτική ανάταξη ενέχει τον ίδιο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο, όσον αφορά στη θρομβοπροφυλακτική αγωγή. Το ερώτημα είναι εάν οι δείκτες της αιμόστασης μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και εάν αυτές οι διαταραχές είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της αρρυθμίας.

Επιπλέον, στην κολπική μαρμαρυγή έχει βρεθεί αύξηση των δεικτών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος, αλλά μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη σύνθεση μέσω κυτταροκινών, αυξημένη απέκκριση, αυξημένη de novo σύνθεση ή απελευθέρωση από κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Διαταραχές στην αιματική ροή επιδεινώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας¹⁷.

Ωστόσο, παραμένουν ακόμη αναπάντητα ερωτήματα για την αιτιοπαθογένεια του σχηματισμού του θρόμβου, αφού οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εξακολουθούν να εμφανίζουν θρομβοεμβολικά επεισόδια παρά τη βελτίωση των μεθόδων θρομβοπροφύλαξης. Ίσως η επικέντρωση της έρευνας στην προθρομβωτική και υπερπηκτική κατάσταση στην κολπική μαρμαρυγή να οδηγήσει σε απαντήσεις στο μέλλον¹⁸.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΙΣΟΔΙΟΥ (ΑΕΕ) ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ, ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Η συχνότητα ΑΕΕ σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή είναι περίπου 5% ανά έτος και είναι 2 έως 7 φορές μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή¹⁹. Αν υπολογιστούν τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια καθώς και τα σιωπηλά ΑΕΕ, η συχνότητα ισχαιμίας του εγκεφάλου που συνοδεύει τη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή υπολογίζεται ότι ξεπερνά το 7% ανά έτος (ACC/AHA/ESC American College of Cardi-

ology/ American Heart Assosiation/ European Society of Cardiology 2001)²⁰.

Σε ασθενείς με βαλβιδική στένωση μιτροειδούς, ρευματικής αιτιολογίας ο κίνδυνος για ΑΕΕ είναι 1,5-7% ανά έτος. Η έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής τον αυξάνει κατά 7-18 φορές. Το 30% αυτών συμβαίνει τον πρώτο μήνα²¹. Οι ασθενείς με βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή έχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΑΕΕ έναντι των ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή²². Επίσης, η ασβέσωση του μιτροειδικού δακτυλίου αυξάνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο²³.

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι αρκετά ετερογενείς, όπως αυξημένη ηλικία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, ελαττωμένη συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας, πυκνή ηχοαντίθεση στον αριστερό κόλπο, χαμηλή ταχύτητα ροής στο ωτίο του αριστερού κόλπου, παρουσία θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου και η σύμπλοκη αορτική πλάκα^{24,25}.

Αναλυτικότερα, η προχωρημένη ηλικία συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ με πολυπαραγοντικό τρόπο. Στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή η ηλικία συνδυάζεται με διάταση του αριστερού κόλπου, μειωμένη ταχύτητα ροής στο ωτίο και αυτόματη ηχοαντίθεση, γεγονός τα οποία προδιαθέτουν σε σχηματισμό θρόμβου εντός του αριστερού κόλπου. Η ηλικία επίσης σχετίζεται με προθρομβωτική διάθεση σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, αφού σε αυτά ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα του κλάσματος ενεργοποιημένης προθρομβίνης F1+2^{26,27}. Η ηλικία σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου, όταν συνδυάζεται με υπέρταση και το γυναικείο φύλο, ιδίως άνω των 75 ετών²⁸.

Η υπέρταση αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, διότι συνδυάζεται με μειωμένη ταχύτητα ροής στο ωτίο του αριστερού κόλπου, αυτόματη ηχοαντίθεση και σχηματισμό θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου, ενώ η διαστολική δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα της υπέρτασης μεταβάλλει την αιμοδυναμική του αριστερού κόλπου²⁹.

Η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως διαπιστώνεται είτε από ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας είτε από ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δε λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (SPAF 1991). Τα χαρακτηριστικά από τη διοισοφάγειο

ηχοκαρδιογραφία που συνδυάζονται ανεξάρτητα με το θρομβοεμβολικό κίνδυνο ήταν ο θρόμβος στο ωτίο του αριστερού κόλπου, η έντονη αυτόματη ηχοαντίθεση, η μειωμένη ταχύτητα ροής στο ωτίο του αριστερού κόλπου (<20 cm/sec) και η σύμπλοκη αορτική πλάκα^{29,30}.

Μια άλλη αιτία θρομβοεμβολής αποτελεί η μηχανική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου και του ωτίου, γνωστή ως αποπληξία (stunning), η οποία συμβαίνει μετά την αυτόματη, φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής και μπορεί να συνδυαστεί με την παρουσίαση αυτόματης ηχοαντίθεσης στο διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα³¹⁻³⁵. Η ανάνηψη της μηχανικής λειτουργίας μπορεί να διαρκέσει ακόμη και εβδομάδες και εξαρτάται από τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής πριν την ανάταξη³⁶. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν θρομβοεμβολικά επεισόδια, παρότι δε διαπιστώθηκε θρόμβος στον αριστερό κόλπο στη διοισοφάγειο μελέτη πριν την ανάταξη. Πιθανόν ο θρόμβος να σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της κατάστασης αποπληξίας του αριστερού κόλπου και η έξοδος του να συντελείται με την αποκατάσταση της μηχανικής λειτουργίας, που εξηγεί και την αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων συνήθως το πρώτο 10ήμερο μετά την καρδιοανάταξη³⁷.

Δείκτες λειτουργικότητας του ωτίου του αριστερού κόλπου έχουν θεωρηθεί ως καθοριστικές υπερηχογραφικές παράμετροι ικανές να διακρίνουν εκείνους τους ασθενείς που χρειάζονται απαραίτητα αντιπηκτική θεραπεία πριν την καρδιομετατροπή. Διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής <6 μήνες, μέγιστη επιφάνεια ωτίου <8 cm² και μέση ταχύτητα ροής του ωτίου ≥19 cm/sec προβλέπουν την αρχική αποκατάσταση σε φλεβοκομβικό ρυθμό³⁸. Οι Roijer και συν. βρήκαν επίσης ότι ο λόγος της ταχύτητας του χώρου εξόδου του ωτίου του αριστερού κόλπου, προς τη διάμετρο του προβλέπει με μεγάλη αξιοπιστία τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά την καρδιοανάταξη³⁹. Αν και είναι δεδομένο ότι το μέγεθος του αριστερού κόλπου σχετίζεται με την επανεμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, δεν υπάρχει ομοφωνία για το μέγεθος πέραν του οποίου η επανεμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής είναι συχνή. Γενικά, όταν η διάμετρος του αριστερού κόλπου είναι ≥65 mm συνδυάζεται πιθανόν με επανεμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής⁴⁰.

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ

Θρομβοπροφυλακτική θεραπεία χορηγείται στους ασθενείς με πρόσφατης έναρξης κολπική μαρμαρυγή κατά την καρδιοανάταξη και ως μακροχρόνια θεραπεία προφύλαξης από θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Η αντιθρομβωτική αγωγή κατά την καρδιοανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής είναι ένα θέμα σημαντικό και φλέγον και όχι πλήρως διευκρινισμένο, αφού η καρδιοανάταξη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ. Γι αυτό κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν οι κατευθυντήριες οδηγίες της επιτροπής των ACC/AHA/ESC (American College of Cardiology/ American Heart Association/ European Society of Cardiology), που ανακοινώθηκαν το 2001 για την αντιμετώπιση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή²⁰.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (GUIDELINES) ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΤΑΞΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Κατηγορία I

1. Χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ανεξάρτητα από τη μέθοδο (φαρμακευτική ή ηλεκτρική) που θα χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

2. Αντιπηκτική αγωγή σε κολπική μαρμαρυγή χρονικής διάρκειας μεγαλύτερης των 48 ωρών ή άγνωστης διάρκειας, για τουλάχιστον 3 έως 4 εβδομάδες πριν και μετά την καρδιοανάταξη.

3. Άμεση καρδιοανάταξη σε ασθενείς με οξεία (πρόσφατης έναρξης) κολπική μαρμαρυγή συνοδευόμενη από σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας, χωρίς αναμονή για εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής:

α) Εάν δεν υπάρχει αντένδειξη, μπορεί να ταυτόχρονα εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση ηπαρίνης, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση της, προσαρμοσμένη στην παράταση του aPTT 1,5-2 φορές της φυσιολογικής τιμής.

β) Στη συνέχεια δίνεται από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (INR 2-3) για μια περίοδο τουλάχιστον 3 έως 4 εβδομάδων.

γ) Δεδομένα πρόσφατων μελετών υποστηρίζουν την υποδότηση χορήγηση της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους.

Η εξέταση για την παρουσία θρόμβου στον

αριστερό κόλπο ή στο αριστερό ωτίο με το διεισοφάγιο ηχοκαρδιογράφημα αποτελεί εναλλακτική μέθοδο έναντι της αντιπηκτικής αγωγής πριν από την καρδιοανάταξη:

α) Σε ασθενείς που δε διαπιστώθηκε θρόμβος γίνεται μια εφάπαξ έγχυση ηπαρίνης πριν την ανάταξη, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση της, σε δόση προσαρμοσμένη σε aPTT 1,5-2 φορές της τιμής του μάρτυρα.

β) Στη συνέχεια χορηγείται αντιπηκτική αγωγή για 3 έως 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη.

γ) Περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους.

δ) Σε ασθενείς που ανιχνεύθηκε θρόμβος με το διεισοφάγιο ηχοκαρδιογράφημα χρησιμοποιείται από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (INR 2-3), τουλάχιστον για 3 με 4 εβδομάδες και μετά γίνεται επανέλεγχος με νέο διεισοφάγιο. Επί εξαφάνισης του θρόμβου γίνεται καρδιοανάταξη και μετά την αποκατάσταση του ρυθμού υποβάλλεται σε αντιπηκτική αγωγή για 3 έως 4 εβδομάδες.

Κατηγορία IIβ

Η καρδιοανάταξη χωρίς την καθοδήγηση του διεισοφάγιου μπορεί να εφαρμοστεί τις πρώτες 48 ώρες μετά την έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής:

α) Στις περιπτώσεις αυτές η απόφαση για αντιπηκτική αγωγή πριν ή μετά την καρδιοανάταξη εξατομικεύεται και εξαρτάται από την εκτίμηση του κινδύνου.

β) Για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανάταξη κολπικού περυσισμού ισχύουν, κατά κάποιον τρόπο, τα ίδια με τα της κολπικής μαρμαρυγής.

Η αύξηση των γνώσεων γύρω από την παθοφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής, η λεπτομερής γνώση του ιστορικού του ασθενούς και η ανίχνευση θρόμβου ή αυτόματης ηχοαντίθεσης στον αριστερό κόλπο με το διεισοφάγιο δίνουν στο σύγχρονο καρδιολόγο τη δυνατότητα παρέμβασης και πρόληψης του ΑΕΕ, αντιμετωπίζοντας την αρρυθμία αυτή καθαυτή και παράλληλα χρησιμοποιώντας θρομβοπροφυλακτική αγωγή.

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Σε ασθενείς στους οποίους ο φλεβοκομβικός ρυθμός αποκαθίσταται φαρμακευτικά ή ηλεκτρικά, ή με υποτροπιάζοντα επεισόδια αυτοανατασόμε-

νης κολπικής μαρμαρυγής υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής και προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη είναι απαραίτητη. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χρονικής διάρκειας μικρότερης των 48 ωρών, που δεν έχουν προηγούμενο ιστορικό ΑΕΕ, δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ή καρδιακή νόσο ρευματικής αιτιολογίας υπάρχει μικρός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων, εάν αναταχθούν άμεσα, ακόμη και χωρίς αξιολόγηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα⁴¹.

Ο ακριβής ρόλος της μακροχρόνιας αντιθρομβωτικής αγωγής στην παροξυστική κολπική μαρμαρυγή παραμένει υπό συζήτηση. Η μελέτη των Yamanouchi και συν. βρήκε ότι συμπτωματικά ΑΕΕ εμφάνισε το 54% των ασθενών με παροξυστική κολπική μαρμαρυγή, σε σύγκριση με το 22% της ομάδας ελέγχου. Τα ΑΕΕ ήταν 2,4 φορές συχνότερα στους ασθενείς με παροξυστική κολπική μαρμαρυγή και το 60% ήταν καρδιακής αιτιολογίας⁴².

Τα δεδομένα από τις μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με παροξυστική κολπική μαρμαρυγή όπως SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) και BAATAF (Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation)^{43,44} δείχνουν ότι οι ασθενείς με παροξυστική κολπική μαρμαρυγή έχουν ανάλογο ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων με τους ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Μεταξύ των αρρώστων που δεν έπαιρναν αντιπηκτική αγωγή, στη μελέτη SPAF, η συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο ένα έτος ήταν ίδια στην παροξυστική κολπική μαρμαρυγή με τη χρόνια κολπική μαρμαρυγή (5,6% έναντι 5,9%, αντίστοιχα).

Στη μελέτη BAATAF υπήρχε ίδια συχνότητα ΑΕΕ στις δύο ομάδες (13% έναντι 17%), με ετήσια συχνότητα 2,5% και 2%, αντίστοιχα. Όπως και με τη χρόνια κολπική μαρμαρυγή, η παρουσία υποκείμενης καρδιακής νόσου συσχετιζόταν με την πιθανότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Τα δεδομένα από τη μεταανάλυση των μελετών έδειξαν ότι ο τύπος της κολπικής μαρμαρυγής (παροξυστικής ή χρόνιας) και η διάρκεια της δεν είχε καμιά επίδραση στον ετήσιο θρομβοεμβολικό κίνδυνο (5,7%). Επίσης, τα παραπάνω συμφωνούν με ευρήματα που δείχνουν ότι ασθενείς με παροξυστική κολπική μαρμαρυγή έχουν παρόμοιο κίνδυνο θρομβοεμβολής με τους ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή⁴⁵.

Οι ασθενείς με παροξυστική κολπική μαρμαρυγή φαίνεται να εμφανίζουν τον ίδιο κίνδυνο

θρομβοεμβολικών επιπλοκών με τους ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. Δεν έχει διευκρινιστεί εάν ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος εξαρτάται από τη διάρκεια και τη συχνότητα των παροξυσμών, συνεπώς όλοι οι ασθενείς με παροξυστική κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφυλακτική αγωγή με τα ίδια κριτήρια διαστροφώματος κινδύνου, όπως και οι αντίστοιχοι με εμμένουσα αρρυθμία (Πίν. 1).

Πρόσφατη μετανάλυση των μελετών που συγκρίναν την αποτελεσματικότητα της χρήσης βαρφαρίνης με εικονικό φάρμακο έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ κατά 68%. Η χρήση ασπιρίνης έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ κατά 22% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο^{16,28}.

Επιπλέον, η μετανάλυση των μελετών που συγκρίναν τη βαρφαρίνη με την ασπιρίνη έδειξαν ότι η βαρφαρίνη μειώνει τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 36% σε σχέση με την ασπιρίνη, αν και η πιο ευεργετική δράση της βαρφαρίνης εκδηλώνεται στη δευτερογενή πρόληψη. Η μείωση του σχετικού κινδύνου είναι σταθερή ανεξάρτητα από τον υποκείμενο θρομβωτικό κίνδυνο, ενώ η μείωση του απόλυτου κινδύνου είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν έχουν ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου θα πρέπει να ταξινομούνται ανάλογα με τους κλινικούς και ηχοκαρδιογραφικούς παράγοντες κινδύνου, για να εκτιμηθεί με ακρίβεια ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος και, συνεπώς, η μείωση του απόλυτου κινδύνου που θα επιτευχθεί με τη χρήση της βαρφαρίνης^{18,46}. Αυτό είναι σημαντικό διότι η θεραπεία με βαρφαρίνη, ως γνωστόν, παρουσιάζει κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.

Χρησιμοποιώντας τη διαστροφώματος κινδύνου (Πίν. 1) μπορεί να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, στους οποίους τα οφέλη από τη βαρφαρίνη είναι μεγαλύτερα από τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Η αύξηση του μεγέθους του αριστερού κόλπου δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αν και σχετίζεται με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, διότι συνδέεται με πολλούς από τους υποκείμενους κλινικούς παράγοντες κινδύνου⁴⁶.

Η χορήγηση ασπιρίνης έχει το ρόλο της στην θρομβοπροφύλαξη της μη βαλβιδικής κολπικής

Πίνακας 1. Διαστρωμάτωση κινδύνου για πρωτογενή πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων στη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή

Μελέτη	Υψηλός κίνδυνος	Ενδιάμεσος κίνδυνος	Χαμηλός κίνδυνος
	Υψηλός και ενδιάμεσος κίνδυνος		
Atrial Fibrillation Investigators, 1994		– Ηλικία >65 ετών – Ιστορικό Υπέρτασης – Διαβήτης	– Ηλικία < 65 ετών – Χωρίς παράγοντες κινδύνου
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, 1994	– Γυναίκες ≥ 75 ετών – Συστολική αρτηριακή πίεση – Δυσλειτουργία αριστ. κοιλίας (κλάσμα βράχυνσης <25%)	– Ιστορικό Υπέρτασης – Χωρίς παράγοντες υψηλού κινδύνου	– Χωρίς ιστορικό υπέρτασης – Χωρίς παράγοντες υψηλού κινδύνου
American College of Chest Physicians Consensus, 1998	– Ηλικία >75 ετών – Ιστορικό Υπέρτασης – Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, – > 1 ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου	– Ηλικία 65-75 ετών – Διαβήτης – Στεφανιαία Νόσος	– Ηλικία <65 ετών – Χωρίς παράγοντες κινδύνου
Lip, 2002	– Ηλικία >75 ετών – Διαβήτης ή υπέρταση – Καρδιακή ανεπάρκεια – Συστολική δυσλειτουργία αριστ. κοιλίας – Θυροειδοπάθεια	– < 65 ετών με κλινικούς παράγοντες κινδύνου: Διαβήτη, Υπέρταση, Στεφανιαία Νόσο Περιφερειακή αγγειοπάθεια ή – >65 ετών χωρίς παράγοντες υψηλού κινδύνου	– < 65 ετών – Χωρίς παράγοντες κινδύνου
Ετήσιος κίνδυνος AEE	8-12%	4%	1%

μαρμαρυγής στους ασθενείς με αντενδείξεις στη χρήση βαρφαρίνης ή με χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Φαίνεται να μειώνει τα μικρά εγκεφαλικά επεισόδια εμποδίζοντας το σχηματισμό αιμοπεταλιακών θρόμβων στις καρωτίδες και τις εγκεφαλικές αρτηρίες, παρά με αναστολή των ενδοκολπικών θρόμβων. Τελευταία, χρησιμοποιείται από το στόμα ο αναστολέας της θρομβίνης ximelagatran, που έδειξε ανάλογη αποτελεσματικότητα με τα παράγωγα δικουμαρόλης στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (μελέτες SPORTIF I, II, III, IV)⁴⁷.

Η διαστρωμάτωση κινδύνου θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τακτικά σε κάθε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή χωρίς θεραπεία θρομβοπροφύλαξης με βαρφαρίνη, διότι οι κλινικοί και ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες δεν είναι σταθεροί και μπορεί να μεταβληθούν με το χρόνο²⁷.

ABSTRACT

Lafaras C, Mandala E. Anticoagulant treatment in atrial fibrillation. Hell Iatr 2005, 71: 97- 105.

Anticoagulant treatment in atrial fibrillation (AF) remains a main therapeutic problem. Despite

thromboprophylaxis methods' improvement, patients with AF suffer from thromboembolic disease. This article is dealing with thrombogenesis pathophysiology, the guidelines for primary and secondary thromboembolic events' prevention during pericardioversion period and long-term anticoagulant therapy thereafter. Also, risk stratification models which determine the individual thromboembolic risk are described, and the latest aspects concerning new anticoagulant drugs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chung SS, Blackshear JL, Shen W, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37: 371-8.
2. Wattanasuwan N, Khan IA, Mehta NJ, et al. Acute ventricular rate control in atrial fibrillation: iv. combination of diltiazem and digoxin vs. iv. diltiazem alone. *Chest* 2001, 119: 502-6.
3. Magge A, Kuhn H, Nikutta P, Groke J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with non-rheumatic atrial fibrillation identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23: 599-607.
4. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson V. Coagulation factors and the increased risk of

- stroke in non valvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990, 21: 47-51.
5. *Mitusch R.* Detection of a hypercoagulable state in non valvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996, 75: 219-23.
 6. *Lip GYH, Zarifis J, Watson RD, Beevers DG.* Physician variation in the management of patients with atrial fibrillation. *Heart* 1996, 7: 200-5.
 7. *Oltrona L, Broccolino M, Merlini PA, Spinala A, Pezzano A, Manoucci PM.* Activation of the hemostatic mechanism after pharmacological cardioversion of acute non valvular atrial fibrillation. *Circulation* 1997, 95: 2003-6.
 8. *Kamath S, Chin BS, Blann AD, Lip GY.* A study of platelet activation in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002, 13 (7): 627-36.
 9. *Goldman ME, Pearce LA, Hartz RG, et al.* Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in non valvular atrial fibrillation reduced flow velocity in the left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 12: 1080-7.
 10. *Rastegar R, Harnick D, Weidemann P, et al.* Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *JACC* 2003, 4: 603-10.
 11. *Asibger RW, Koehler S, Pearce LA, et al.* Pathophysiologic correlates of thromboembolism in non valvular atrial fibrillation dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation SPACE-III study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999, 12: 1088-96.
 12. *Lip GYH, Blann AD.* Does hypertension confer a prothrombotic state? *Circulation* 2000, 101: 218-20.
 13. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study: final results. *Circulation* 1991, 84: 527.
 14. *Heppell RM, Berkin KE, Mc Lenachan JM, et al.* Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997, 77: 407-11.
 15. *Gullov AI, Keofoed BG, Petersen P, et al.* Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulant Therapy Study (AFASAC 2). *Arch Intern Med* 1998, 158: 1513-21.
 16. *Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al.* Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* *J Am Coll Cardiol* 2000, 35: 183-7.
 17. *Conway DS, Heeringa J, Van Der Kuip DA, et al.* Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003, 34: 413-7.
 18. *Lip GYH, Hart RG, Conway DSG.* ABC of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002, 325: 1022-5.
 19. *Hardman SM, Cowie MR.* Fortnightly review: anticoagulation in heart disease. *BJM* 1999, 318: 238-44.
 20. *ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.* *Eur Heart J* 2001, 22: 1852-93.
 21. *Braunwald E, Zipes DP, Libby P.* *Heart Disease* 2001, Philadelphia: WB Saunders Company, 6th Edition, 834.
 22. *Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.* Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991, 22(8): 983-8.
 23. *Salem D, Levine H, Pauker S, et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease. Fifth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1998, 114: 590-601.
 24. *Stoddard MF, Singh P, Dawn B, Longaker RA.* Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003, 145(4): 582-5.
 25. *Illien S, Maroto-Jarvinen S, Von der Recke G, et al.* Atrial fibrillation, relation between clinical risk factors and transoesophageal echocardiographic risk factors for thromboembolism. *Heart* 2003, 89(2): 165-8.
 26. *Goldman ME, Pearce LA, Hartz RG, et al.* Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in non valvular atrial fibrillation. I: reduced flow velocity in the left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 12: 1080-7.
 27. *Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al.* For the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Left atrial diameter in non valvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1999, 137: 494-9.
 28. *Hart RE, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW.* For the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999, 30: 1223-9.
 29. *Zabalgotia M, Halperin JL, Pearce LA, et al.* For the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in non valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1622-6.
 30. *Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al.* Aortic plaque in atrial fibrillation prevalence, predictors and thromboembolic implications. *Stroke* 1999, 30: 834-40.
 31. *Prystowsky E.* Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000 1, 85(10A): 3-11.
 32. *Falcone RA, Morady F, Armstrong WF.* Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996, 78: 435-9.
 33. *Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, et al.* Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for atrial stunning as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23: 307-16.
 34. *Khan IA.* Transient atrial mechanical dysfunction

- (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 2002, 144(1): 11-22.
35. *Khan IA*. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003 , 145 : 787-94.
36. *Mitusch R, Garbe M, et al*. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995, 75: 944-7.
37. *Klein AL, Grimm RA, Murray D, et al*. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001, 344: 1411-20.
38. *Manabe K, Oki T, Tabata, et al*. Transesophageal echocardiographic prediction of initially successful electrical cardioversion of isolated atrial fibrillation. Effects of left atrial appendage function. *Jpn Heart J* 1997, 38: 487-95.
39. *Roijer A, Meurling CJ, Eskilsson J, Olson B*. Left atrial appendage outflow velocity index is superior to conventional criteria for prediction of maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Scand Card J* 2001, 35: 119-24.
40. *Volkman AS, Solbe JS, Neumann, et al*. Effect of left atrial size on recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion: atrial dimension versus volume. *Am J Card Imaging* 1996, 10: 261-5.
41. *Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al*. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997, 126: 615-20.
42. *Yamanouchi H, Mizutani T, Matsushita S, Esaki Y*. Paroxysmal atrial fibrillation: high frequency of embolic brain infarction in elderly autopsy patients. *Neurology* 1997, 49: 1691-4.
43. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation II: echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992, 116:6-12.
44. *Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators*. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with non rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990, 323: 1505-11.
45. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998, 128: 639-47.
46. *Pearce LA, Hart RG, Halperin JL*. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with non valvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000, 109(1): 45-51.
47. *Connolly SJ*. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation: current treatments and new concepts. *Am Heart J* 2003, 145: 418-23.

Αλληλογραφία:

Χ. Λαφάρας
Καρόλου Ντηλ 12
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

C. Lafaras
Carolou Diehl 12
546 23 Thessaloniki

Προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας στις ΗΠΑ Μια κριτική βιβλιογραφική ανασκόπηση

Ηλίας Κονδύλης, Αλέξης Μπένος

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η εμφάνιση των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας στις ΗΠΑ στις αρχές της δεκαετίας '80 συνοδεύτηκε από υψηλές προσδοκίες για εξασφάλιση αποτελεσματικότητας στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Στο παρόν άρθρο επιχειρείται μια ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικών με την επίδραση των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας και πιο ειδικά των Οργανισμών Διατήρησης της Υγείας στον έλεγχο του ρυθμού αύξησης των δαπανών υγείας, στην ασφαλιστική κάλυψη του πληθυσμού των ΗΠΑ και στην ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών. Από τη μελέτη αυτή δεν προκύπτουν επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν την άποψη ότι οι Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας έχουν θετική επίδραση στον έλεγχο του κόστους. Τα μικρότερα ποσοστά χρήσης νοσοκομειακών υπηρεσιών δεν συνεπάγονται και μικρότερα συνολικά κόστη για τα εν λόγω ιατροασφαλιστικά προγράμματα. Τα στοιχεία δεί-

χνουν ότι η αύξηση των διοικητικών εξόδων του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης στις ΗΠΑ πυροδοτήθηκε από την εξάπλωση των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας και του ανταγωνισμού στις υπηρεσίες υγείας. Τα δεδομένα της αντίστροφης επιλογής και των λοιπών μεθόδων αποφυγής του κινδύνου, που υιοθέτησαν οι Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας δείχνουν ότι τα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας είχαν καταστροφικές συνέπειες στην ασφαλιστική κάλυψη του πληθυσμού. Οι περισσότερες μελέτες που παρουσιάζονται στην εν λόγω βιβλιογραφική ανασκόπηση συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι οι περιοριστικές πολιτικές που ακολουθούν οι Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας επηρεάζουν αρνητικά, τόσο την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών, όσο και τα αποτελέσματα υγείας.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 106 - 120.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διεθνής οικονομική κρίση της δεκαετίας του '80 σε συνδυασμό με την επικράτηση στον ανεπτυγμένο κόσμο νεοφιλελεύθερων αξιών, αντιλήψεων και αντίστοιχης οικονομικής πολιτικής ανέδειξαν στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος της διεθνούς κοινότητας το κόστος των υπηρεσιών υγείας. Με βάση το παράδειγμα των ΗΠΑ – οι οποίες κατέχουν την πρώτη θέση παγκοσμίως στο κόστος των υπηρεσιών υγείας – σχεδιάζονται και εφαρμόζονται μεταρρυθμίσεις με στόχο τον έλεγχο του κόστους. Τα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας (managed care plans) μέσω των μεθόδων περιορι-

σμού του κόστους που υιοθέτησαν, δημιούργησαν κατά τη δεκαετία του '80 υψηλές προσδοκίες για τον περιορισμό των όλο και με υψηλότερους ρυθμούς αυξανόμενων δαπανών υγείας, αποτελώντας ένα ανθηρό μεταρρυθμιστικό κίνημα στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ¹.

Στα παραδοσιακά σχήματα ιδιωτικής ασφάλισης υγείας οι μεν προμηθευτές (health providers), αμειβόμενοι κατά πράξη και κατά περίπτωση (fee for service), παραγγέλνουν υπηρεσίες υγείας χωρίς να αναλαμβάνουν καμία ευθύνη για τις οικονομικές συνέπειες των πράξεών τους, οι δε ασφαλιστικές εταιρείες περιορίζονται στο ρόλο του εν-

διάμεσου (intermediary) του τρίτου που πληρώνει (third party payer), χωρίς καμία δυνατότητα ελέγχου τόσο στους προμηθευτές που παραγγέλνουν, όσο και στους χρήστες που καταναλώνουν τις υπηρεσίες υγείας. Τα Προγράμματα Ελεγχόμενης Φροντίδας Υγείας, αντικαθιστώντας τα παραδοσιακά ιδιωτικά ασφαλιστικά προγράμματα, ενσωματώνουν σε μία ενιαία οργανωτική δομή τη χρηματοδότηση και παροχή ενός ολοκληρωμένου πακέτου υπηρεσιών υγείας στα εγγεγραμμένα μέλη². Η δεκαετία του '80 και η εμφάνιση των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας, είτε με την μορφή των Οργανισμών Διατήρησης της Υγείας (Health Maintenance Organizations - HMOs), είτε με την μορφή των Οργανισμών Επιλεγμένων Προμηθευτών (Preferred Providers Organizations - PPOs) εγκαινιάζει την εποχή της ανταρσίας των χρηματοδοτών (revolt of purchasers)¹. Οι ιδιωτικές ασφαλιστικές εταιρείες από παθητικοί παρατηρητές επιχειρούν, μέσω ελέγχου και παροχής κινήτρων στους προμηθευτές για μείωση της χρήσης εξειδικευμένων κατά κύριο λόγο υπηρεσιών υγείας αλλά και μέσω της αμοιβής των προμηθευτών κατά κεφαλήν ασφαλισμένου (capitation), να μετακυλήσουν το χρηματοδοτικό κίνδυνο προς τους προμηθευτές των υπηρεσιών υγείας. Οι προμηθευτές εκτός από διαμορφωτές της ζήτησης καλούνται πλέον να αναλάβουν και τις οικονομικές συνέπειες των επιλογών τους. Η τακτική αυτή σε συνδυασμό με την εφαρμογή ελέγχων στη συμπεριφορά των ασφαλισμένων (πρόσβαση μόνο σε συμβεβλημένους προμηθευτές) δημιούργησε την προσδοκία ότι τα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας μπορούν να οδηγήσουν στην παροχή της κατάλληλης φροντίδας με χαμηλό κόστος².

Ο ανταγωνισμός μεταξύ των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας για τη σύναψη συμβολαίων με τους συλλογικούς μεσολαβητές (εργοδότες, κυβερνητικά ασφαλιστικά ταμεία, ιδιώτες) δημιουργεί με τη σειρά του και νέες προσδοκίες για εξασφάλιση υψηλής ποιότητας υπηρεσιών υγείας στο μικρότερο δυνατό κόστος³.

Οι HMOs αρχίζουν να επεκτείνονται στην ασφαλιστική αγορά υγείας των ΗΠΑ. Από 9 εκατ. που ήταν οι εγγεγραμμένοι στις λίστες τους το 1980 έφτασαν στα 42,1 εκατ. το 1993 και ξεπεράσαν τα 79 εκατ. το 2000⁴. Η δεκαετία του '90 και ο εντεινόμενος ανταγωνισμός μεταξύ των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας προκαλεί τη δημιουργία της δεύτερης γενιάς των HMOs. Χιλιάδες ιδιωτικά ιατρεία κλείνουν και παραχωρούν τη θέ-

ση τους στις Ανεξάρτητες Εταιρείες Ιατρικής Άσκησης (Independent Practice Associations - IPAs). Μέσα από μια έντονη διαδικασία συγχωνεύσεων και εξαγορών οι HMOs συγκροτούν ολιγοπώλια, με αποτέλεσμα σε πολλές πόλεις των ΗΠΑ οι εργοδότες να καλούνται να επιλέξουν μεταξύ δύο, το πολύ τριών προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας¹. Τα τέλη της δεκαετίας του '90 βρίσκουν τους HMOs, και μάλιστα τους ιδιωτικούς κερδοσκοπικούς HMOs απόλυτους κυρίαρχους στην ασφαλιστική αγορά υγείας των ΗΠΑ.⁵

Δεν είναι λίγοι εκείνοι που υποστηρίζουν ότι οι HMOs είναι σε θέση να μειώσουν την έμφυτη τάση της υπερβολικής κατανάλωσης υπηρεσιών που εμφανίζεται σε κάθε υγειονομικό σύστημα⁶ και ότι μέσω της μείωσης αυτής μπορούν να επιτύχουν τελικά και τον περιορισμό του κόστους των συστημάτων υγείας.⁷ Η θετική εμπειρία, κατά άλλους, των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας και κυρίως των τεχνικών χρηματοδότησης που χρησιμοποιούν μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία σε πολλά υγειονομικά συστήματα ανά τον κόσμο⁸. Άλλωστε ο τρόπος αμοιβής των ιατρών κατά κεφαλήν ασφαλισμένου (τεχνική σύμφυτη με τα προγράμματα managed care) θεωρείται από πολλούς ο πλέον σύγχρονος μηχανισμός κατανομής των πόρων στην ανοικτή περίθαλψη με αποτέλεσμα να ενσωματώνεται σε όλες τις μεταρρυθμίσεις που αποβλέπουν στην εισαγωγή μηχανισμών ανταγωνισμού σε εθνικά συστήματα υγείας⁹.

Σε αντίστοιχη τροχιά βρίσκεται και η χώρα μας, όπως αποδεικνύουν οι νομοθετικές απόπειρες (Ν.2519/97) αλλά και η διαρκής συζήτηση για την οργάνωση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας στη χώρα μας κατά τα πρότυπα των Οργανισμών Διατήρησης της Υγείας¹⁰⁻¹¹.

Με σκοπό την ανάλυση της υπάρχουσας πλούσιας εμπειρίας από την εφαρμογή αντίστοιχων μεταρρυθμίσεων στις ΗΠΑ, στο άρθρο αυτό γίνεται ανασκόπηση των αποτελεσμάτων των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας και πιο συγκεκριμένα των Οργανισμών Διατήρησης της Υγείας τόσο στη διαμόρφωση του κόστους των υπηρεσιών υγείας, όσο και στην ασφαλιστική κάλυψη του πληθυσμού και την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών.

2. Η ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΙΣ ΗΠΑ

(α) Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας (Health Maintenance Organizations - HMOs): οι HMOs

είναι ιατροασφαλιστικοί οργανισμοί οι οποίοι έναντι προκαθορισμένης μηνιαίας ή ετήσιας αμοιβής προσφέρουν υπηρεσίες υγείας στους ασφαλισμένους τους. Οι ασφαλισμένοι με τη σειρά τους κάνουν ελεύθερη χρήση των υπηρεσιών υγείας με τον περιορισμό ότι αυτή γίνεται εντός του πλαισίου του συγκεκριμένου ΗΜΟ. Τις ρίζες των ΗΜΟς πρέπει να τις αναζητήσει κανείς στις Προπληρωμένες Ομάδες Ιατρών (Prepaid Medical Groups), οι οποίες, έναντι προκαθορισμένης μηνιαίας κατά κεφαλήν αμοιβής, προσέφεραν υπηρεσίες υγείας σε εγγεγραμμένους στη λίστα τους ασθενείς. Τα Prepaid Medical Groups μετονομάστηκαν σε ΗΜΟς το 1973 στα πλαίσια της μεταρρύθμισης του συστήματος υγείας από τον πρόεδρο Νίξον¹.

i) *Πρώτη γενιά ΗΜΟς – καθετοποιημένα συστήματα παροχής υπηρεσιών (staff/group model HMO – vertically integrated system)*. Στην περίπτωση των καθετοποιημένων ΗΜΟς, η ασφαλιστική εταιρεία συνάπτει συμβόλαια με εργοδότες ή ιδιώτες, οι οποίοι καταβάλουν ένα μηνιαίο ή ετήσιο κατά κεφαλήν ασφάλιστρο. Η ασφαλιστική εταιρεία διαθέτει η ίδια δίκτυο νοσοκομείων καθώς και δίκτυο συμβεβλημένων ιατρών που παρέχουν πρωτοβάθμιες υπηρεσίες. Οι γιατροί, τα νοσοκομεία και οι υπόλοιποι εργαζόμενοι έχουν συμβόλαια μόνο με το συγκεκριμένο ασφαλιστικό πρόγραμμα. Η αποκλειστικότητα στη σύναψη συμβολαίων μεταξύ του ασφαλιστικού οργανισμού και των προμηθευτών των υπηρεσιών υγείας είναι εκείνη που χαρακτηρίζει τα καθετοποιημένα ΗΜΟς. Η αποπληρωμή των προμηθευτών γίνεται από την ασφαλιστική εταιρεία με ποικίλους τρόπους. Συγκεκριμένα τα νοσοκομεία αμείβονται με ημερησιο (per diem) νοσήλιο ή με σφαιρικό προϋπολογισμό (global budget), με τη χρήση των Ομοιογενών Διαγνωστικών Κατηγοριών (Diagnostic Related Groups – DRGs) ή ακόμη και κατά περίπτωση και κατά πράξη (Fee for service – FFS). Οι ομάδες ιατρών αμείβονται κατά κεφαλήν ασφαλισμένου, ενώ οι μεμονωμένοι ιδιώτες ιατροί με μισθό ή συνδυασμό μισθού και πριμ. Τέλος, οι ειδικοί ιατροί αμείβονται με σφαιρικό προϋπολογισμό. Χαρακτηριστικότερα παραδείγματα καθετοποιημένων ΗΜΟς είναι το Harvard Community Health Plan και το Kaiser Permanent Health Plan.

ii) *Δεύτερη γενιά ΗΜΟς – οριζόντια δίκτυα παροχής υπηρεσιών (IPA – model HMOs, horizontally integrated system)*. Στην περίπτωση αυτή οι ιατροί συνασπίζονται δημιουργώντας Ανεξάρτητες Εταιρείες Ιατρικής Άσκησης (Independent Practi-

ce Associations - IPAs) με μοναδικό σκοπό τη σύναψη συμβολαίων με τις ασφαλιστικές εταιρείες. Οι ιατροί των IPAs χρησιμοποιούν τις δικές τους υποδομές ενώ δικαιούνται να συνάπτουν συμβόλαια και με άλλους ΗΜΟς, να ανήκουν και σε άλλους IPAs και να έχουν το προσωπικό τους πελατολόγιο. Στην Καλιφόρνια για παράδειγμα ένας τυπικός ιατρός συνάπτει συμβόλαια με τουλάχιστον 15 προγράμματα υγείας⁸. Οι IPAs συνήθως συγκροτούν Διαχειριστικούς Οργανισμούς (Management Services Organizations) οι οποίοι αναλαμβάνουν τη διεκπεραίωση όλων των διαχειριστικών και διοικητικών υποχρεώσεων του IPA (σύναψη συμβολαίων με τους ασφαλιστικούς οργανισμούς, αποπληρωμή των συμβεβλημένων ιατρών) αλλά και τη διασύνδεση με τα νοσοκομεία και άλλες εξωνοσοκομειακές υποδομές οι οποίες έχουν συνάψει συμβόλαια με το αυτό ασφαλιστικό πρόγραμμα υγείας, επιδιώκοντας τη δημιουργία ενός οριζόντιου δικτύου. Είναι προφανές ότι η δημιουργία ενός IPAs – model ΗΜΟ είναι πολύ πιο εύκολη υπόθεση από τη δημιουργία ενός καθετοποιημένου ΗΜΟ, αφού αξιοποιούνται ήδη υπάρχουσες δομές.

Οι IPAs λαμβάνουν από την ασφαλιστική εταιρεία μία αμοιβή κατά κεφαλήν ασφαλισμένου. Με τη σειρά τους οι IPAs πληρώνουν τους συμβεβλημένους ιατρούς χρησιμοποιώντας ποικίλες τεχνικές:

1. *αμοιβή κατά κεφαλήν ασφαλισμένου (capitation)*

2. *αμοιβή κατά κεφαλήν ασφαλισμένου συν bonus μέσω του κοινού ταμείου (capitation plus bonus)*. Στην περίπτωση αυτή η Εταιρεία προσφέρει στους ιατρούς - μέλη της – μειωμένη σε σχέση με την αρχική αμοιβή κατά κεφαλήν ασφαλισμένου. Το υπόλοιπο ποσό τοποθετείται σε ένα κοινό ταμείο (risk pool), από όπου και αντλούνται χρήματα για την αγορά όλων των αναγκαίων εξετάσεων και τις πληρωμές για τις παραπομπές σε ειδικούς ιατρούς. Στο τέλος κάθε χρόνου τα χρήματα που περισεύουν από το risk pool μοιράζονται στους ιατρούς – μέλη της εταιρείας. Με βάση αυτό το σχήμα του capitation ο ιατρός έχει πλέον δύο δυνατότητες να αυξήσει τα κέρδη του, τόσο προσελκύοντας νέους ασφαλισμένους στις λίστες του όσο και ελαττώνοντας τη δαπάνη για διαγνωστικές παρεμβάσεις και παραπομπές των ασθενών του σε ειδικούς ιατρούς.

3. *αμοιβή κατά κεφαλήν ασφαλισμένου εντός ενός ορισμένου προϋπολογισμού (capitation within a budget)*. Πρόκειται για τρόπο αμοιβής κυρίως ει-

δικών ιατρών. Οι IPAs κάνουν συμβόλαια με ομάδες ειδικών ιατρών προπληρώνοντας τους ένα συγκεκριμένο προϋπολογισμό που αντλείται από το κοινό ταμείο (risk pool) της εταιρείας. Ο προϋπολογισμός αυτός κατανέμεται στους ειδικούς ιατρούς όχι με αμοιβές κατά πράξη και κατά περίπτωση αλλά με αμοιβές ανάλογα με τον αριθμό των περιστατικών που παρακολουθεί ο ειδικός ιατρός. Η κοστολόγηση των περιστατικών γίνεται με παραπλήσιο των DRGs τρόπο.

4. *αμοιβή κατά πράξη και περίπτωση με μειωμένα τιμολόγια (discounted fee-for-service).*

(β) Οργανισμοί Επιλεγμένων Προμηθευτών (Preferred Provider Organizations – PPOs): Πρόκειται για χαλαρούς ασφαλιστικούς οργανισμούς οι οποίοι συνάπτουν συμβόλαια με νοσοκομεία και ομάδες – εταιρείες ιατρών, οι οποίοι συμφωνούν στο να προσφέρουν υπηρεσίες υγείας στους ασφαλισμένους της ασφαλιστικής εταιρείας. Η αποπληρωμή (reimbursement) των προμηθευτών γίνεται από την ασφαλιστική εταιρεία κατά περίπτωση και κατά πράξη με μειωμένο όμως τιμολόγιο. Οι προμηθευτές προχωρούν στη σύναψη συμβολαίων με τους PPOs, ακόμη και με μειωμένα τιμολόγια, καθώς ευελπιστούν ότι η εγγραφή τους στις λίστες των PPOs θα τους εξασφαλίσει αυξημένο πελατολόγιο. Η ασφαλιστική εταιρεία διατηρεί το δικαίωμα του ποιοτικού ελέγχου και του ελέγχου του κόστους των παρεχομένων από τους συμβεβλημένους προμηθευτές υπηρεσιών υγείας. Στην περίπτωση όπου ένας προμηθευτής δεν πληροί τα κριτήρια της ασφαλιστικής εταιρείας διαγράφεται από τις λίστες της.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

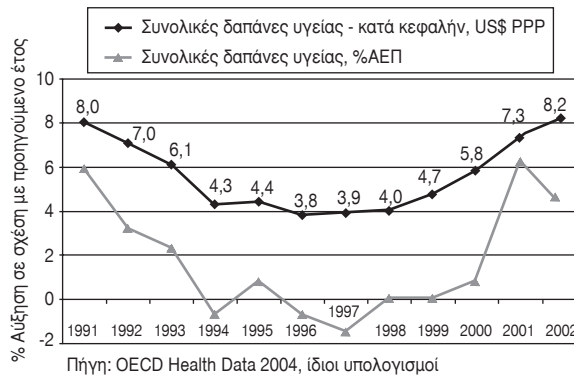
3.1. Αποτελέσματα στη διαμόρφωση του κόστους των υπηρεσιών υγείας

Οι Miller και Luft¹² σε μια μεγάλη βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών σχετικών με τις επιδόσεις των HMOs κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα: (α) οι HMOs είχαν σε σύγκριση με τα προγράμματα τα αμειβόμενα κατά πράξη και κατά περίπτωση (fee-for-service systems – FFS) μικρότερο ποσοστό παραπομπών στα νοσοκομεία. Το ποσοστό αυτό σε μερικές μελέτες ήταν 26%-37% μικρότερο συγκριτικά με τα προγράμματα FFS (β) οι HMOs σε σειρά μελετών έδειξαν ότι μειώνουν την Μέση Διάρκεια Νοσηλείας από 1-20% (γ) μείωση κατά 2-39% κατάφεραν να επιτύχουν οι HMOs

και στον αριθμό των Ημερών Νοσηλείας ανά Ασφαλισμένο (δ) πέτυχαν κατά 22% μείωση της χρήσης δαπανηρών διαγνωστικών εξετάσεων οι οποίες διέθεταν φθηνότερες εναλλακτικές.

Η μείωση της χρήσης νοσοκομειακών υπηρεσιών επιτυγχάνεται μέσω της χρησιμοποίησης ποικίλων μεθόδων από τους HMOs. Η αμοιβή των ιατρών κατά κεφαλήν ασφαλισμένου (capitation) και οι παραλλαγές του capitation, η μετατροπή των πρωτοβάθμιων ιατρών σε θυροφύλακες των υπηρεσιών του συστήματος (gate – keeping), ο διαχειριστικός έλεγχος στη χρήση των υπηρεσιών υγείας (utilization management) είναι μερικές από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές που χρησιμοποιούνται από τους HMOs και που έχουν συνδεθεί με την μείωση της χρήσης κύρια των νοσοκομειακών υπηρεσιών.

Η διαπιστωμένη αυτή μείωση της χρήσης νοσοκομειακών υπηρεσιών από τους HMOs δημιούργησε την πεποίθηση ότι η επέκταση των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας υγείας θα προκαλούσε σημαντική πτώση στο κόστος του συστήματος υγείας των ΗΠΑ. Αρκετοί μάλιστα βιάστηκαν να αποδώσουν στα προγράμματα managed care τόσο την επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης των συνολικών δαπανών υγείας στις ΗΠΑ κατά την περίοδο '90 - '96 όσο και την επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης των ασφαλιστρών κατά την ίδια περίοδο⁸. Υπήρχαν όμως και εκείνοι οι οποίοι σημείωναν ότι τα στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι οι HMOs συμβάλλουν στον περιορισμό του κόστους είναι ανεπαρκή, επισημαίνοντας παράλληλα ότι, μέχρις ότου προκύψουν επαρκή εμπειρικά δεδομένα, οι πολιτικοί αναλυτές δεν θα πρέπει να θεωρούν τα προγράμματα managed care πιο αποτελεσματικά ούτε θα πρέπει να θεωρούν ως δεδομένη τη συνεισφορά των HMOs στην επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης των δαπανών υγείας στις ΗΠΑ¹³. Η μείωση μάλιστα των ασφαλιστρών κατά τα πρώτα έτη της δεκαετίας του '90 αποδίδεται από τους ίδιους αναλυτές σε έναν αναμενόμενο κύκλο της αγοράς, σε μια δηλαδή προσπάθεια της να εξισορροπήσει τις πολύ μεγάλες αυξήσεις οι οποίες παρατηρήθηκαν κατά τα τέλη της δεκαετίας '80. Η εξέλιξη των πραγμάτων φαίνεται να δικαιώνει τους τελευταίους. Το 2002 οι συνολικές δαπάνες υγείας στις ΗΠΑ, υπολογισμένες είτε ως ποσοστό % του ΑΕΠ είτε ως κατά κεφαλήν δαπάνη (\$ ΗΠΑ Αγοραστικής Δύναμης - \$ US PPPs), τρέχουν με τους ίδιους ρυθμούς που έτρεχαν στις αρχές της δεκαετίας του '90 (Εικ. 1)¹⁴. Ανάλογη πορεία ακολουθούν και οι ρυθμοί αύξησης των

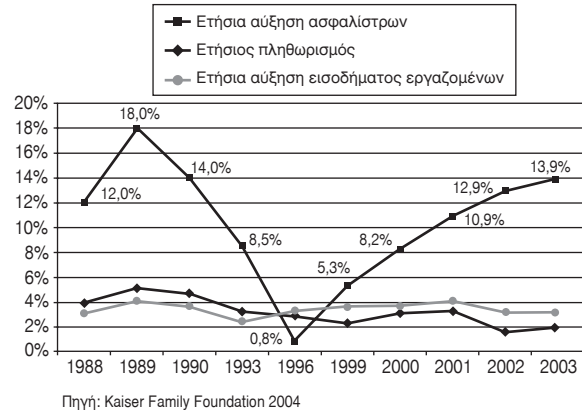


Εικ. 1. Ρυθμοί αύξησης δαπανών υγείας (ΗΠΑ 1991-2002), PPP = ισοτιμία των αγοραστικών δυνάμεων.

ασφαλιστρών των ΗΜΟs (Εικ. 2) σημειώνοντας ετήσια αύξηση κατά 13,9% το 2003, όταν ο πληθωρισμός κατά το ίδιο έτος έτρεχε με 2,2%¹⁵.

Μια δεύτερη ένσταση που μπορεί να διατυπωθεί είναι ότι, ακόμη και αν οι ΗΜΟs επιτυγχάνουν μείωση των ιατρικών δαπανών μέσω της μείωσης της χρήσης των νοσοκομειακών υπηρεσιών, αυτό δε συνεπάγεται ανταπόδεια και μείωση του συνολικού κόστους των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας υγείας. Είναι γνωστό ότι το συνολικό κόστος ενός προγράμματος υγείας (health plan) διαμορφώνεται από το άθροισμα των ιατρικών δαπανών, των διοικητικών εξόδων και του κέρδους ή του αποθεματικού. Στην περίπτωση των προγραμμάτων managed care υπάρχουν σοβαρά στοιχεία¹⁶ που αποδεικνύουν ότι τα τελευταία ενοχοποιούνται για σημαντική αύξηση της διοικητικής δαπάνης. Πρόσφατη μελέτη εκτίμησε ότι το διοικητικό κόστος του συστήματος υγείας των ΗΠΑ για το έτος 1999 ανέρχεται σε 294,3 δισ. \$US, ήτοι το 31% των συνολικών δαπανών υγείας, όταν η αντίστοιχη δαπάνη στον Καναδά ανέρχεται στο 16,7%¹⁷. Με βάση τους υπολογισμούς για το έτος 1999, η εκτίμηση για το διοικητικό κόστος του συστήματος υγείας των ΗΠΑ για το έτος 2003 προσδιορίστηκε στα 399,4 δισ. \$US¹⁸. Στην υποθετική μάλιστα περίπτωση όπου οι ΗΠΑ υιοθετούσαν ένα σύστημα εθνικής ασφάλισης υγείας αντίστοιχο του Καναδά, θα εξοικονομούσαν 286 δισ. \$US, ποσό ικανό να εξασφαλίσει πλήρη υγειονομική κάλυψη στα 41,6 εκατομμύρια των ανασφαλιστων Αμερικάνων του 2001¹⁸.

Η μεγάλη διοικητική δαπάνη του συστήματος υγείας στις ΗΠΑ, με βάση τις παραπάνω μελέτες, αποδίδεται στον κατακερματισμό του και κύρια στην εμφάνιση των προγραμμάτων ελεγχόμενης



Εικ. 2. Ρυθμοί αύξησης ασφαλιστρών στους ΗΜΟs (ΗΠΑ 1988-2003).

φροντίδας υγείας και του ελεγχόμενου ανταγωνισμού, καταστάσεις οι οποίες οδήγησαν στην υιοθέτηση περίπλοκων λογιστικών και χρηματοδοτικών πρακτικών. Ενδεικτικά της διοικητικής επιβάρυνσης που προκάλεσαν τα προγράμματα managed care στο σύστημα υγείας των ΗΠΑ είναι τα στοιχεία που δείχνουν ότι οι ιδιωτικές ασφαλιστικές εταιρείες διαθέτουν το 11,9% των εσόδων τους από τα ασφάλιστρα για την κάλυψη άλλων εξόδων, την ίδια στιγμή που το κυβερνητικό ασφαλιστικό πρόγραμμα Medicare διαθέτει μόλις το 3,6% των εσόδων του για την κάλυψη αντίστοιχων εξόδων (Πίν. 1). Σημαντική είναι και η επιβάρυνση με διοικητικά έξοδα των ιατρών των συμβεβλημένων με τα προγράμματα managed care. Η ίδια μελέτη δείχνει ότι οι ιατροί και το νοσηλευτικό προσωπικό που απασχολείται στο ιατρείο τους δαπανούν το 13,5% του χρόνου τους σε διοικητικές πράξεις, ενώ αναγκάζονται να προσλαμβάνουν και διοικητικό, υπαλληλικό προσωπικό για τη διεκπεραίωση των διοικητικών εκκρεμοτήτων. Ιατρεία 10-15 ιατρών συνήθως προσλαμβάνουν ένα διοικητικό στέλεχος (manager) που αναλαμβάνει θέματα όπως η χρέωση και η συλλογή των αποπληρωμών, η διαχείριση της ροής των ασθενών, η κατάρτιση προϋπολογισμού, ο ετήσιος προγραμματισμός, ενώ μεγαλύτερα ιατρεία προσλαμβάνουν ένα διοικητικό στέλεχος και αρκετούς βοηθούς¹⁹. Άλλωστε, οι διοικητικοί υπάλληλοι είναι το πιο γρήγορα αναπτυσσόμενο κομμάτι του εργατικού δυναμικού που απασχολείται στο χώρο της υγείας στις ΗΠΑ, παρουσιάζοντας από το 1970 έως το 1998 αύξηση κατά 2348%, δέκα φορές μεγαλύτερη από την αύξηση του ιατρικού προσωπικού κατά την ίδια χρονική περίοδο²⁰.

Πίνακας 1. Διοικητικό κόστος των υπηρεσιών υγείας στις ΗΠΑ και τον Καναδά, 1999

Κατηγορία δαπάνης	Δαπάνη κατά κεφαλήν στις ΗΠΑ (US\$)	Δαπάνη στις ΗΠΑ (δισ. US\$)	Αναλογία διοικητικής δαπάνης	Δαπάνη κατά κεφαλήν στον Καναδά (US\$)
Λοιπά έξοδα ιδιωτικών ασφαλιστικών εταιρειών	259	46,9	11,7% των συνολικών εσόδων από τα ασφάλιστρα	47
Λοιπά έξοδα Medicare & Medicaid		25,1	3,6% των συνολικών εσόδων του Medicare 6,8% των συνολικών εσόδων του Medicaid	
Διοικητικά έξοδα νοσοκομείων	315	87,6	24,3% των συνολικών εξόδων	103
Διοικητικά έξοδα γηροκομείων	62	17,3	19,2% των συνολικών εσόδων	29
Διοικητικά έξοδα υπηρεσιών φροντίδας υγείας στο σπίτι	42	11,6	35% των συνολικών εξόδων	13
Διοικητικά έξοδα ιδιωτικών ιατρείων	324	72,6	26,9% του συνολικού ακαθάριστου εισοδήματος των ιατρών	107
Διοικητικά έξοδα εργοδοτών για διαχείριση επιδομάτων υγείας	57	15,9	–	8
Σύνολο	1059	294,3	31,0% των συνολικών δαπανών υγείας στις ΗΠΑ	307

Πηγή: Woolhandler S, Campbell T, Himmelstein DU. (2003)

3.2. Αποτελέσματα στην ασφαλιστική κάλυψη του πληθυσμού

Είναι γνωστό ότι οι ασφαλιστικές εταιρείες δεν είναι σε θέση να γνωρίζουν εκ προοιμίου τις υγειονομικές απαιτήσεις του ασφαλισμένου, προκειμένου να εξατομικεύσουν το ασφάλιστρο. Οι ομάδες υψηλού κινδύνου αυξάνουν τον όγκο των εξόδων της ασφαλιστικής εταιρείας, γι' αυτό και οι τελευταίες επιχειρούν τον αποκλεισμό πληθυσμιακών ομάδων με γνωστές υψηλές υγειονομικές απαιτήσεις²¹. Οι ΗΜΟs, δεδομένου ότι η προκαθορισμένη αμοιβή κατά κεφαλήν ασφαλισμένου (capitation fee) είναι η ίδια για όλους τους ασφαλισμένους, έχουν ισχυρά κίνητρα αποφυγής του υψηλού κινδύνου που προκύπτει από τους ηλικιωμένους και χρόνια πάσχοντες που εγγράφονται στις λίστες τους.

Για την αποφυγή του υψηλού αυτού κινδύνου οι ΗΜΟs χρησιμοποιούν ποικίλες τακτικές. Μια από τις πιο διαδεδομένες είναι η εγγραφή στις λίστες τους υγιών ασφαλισμένων. Η διαδικασία αυτή της αντίστροφης επιλογής (adverse selection) είναι γνωστή στις ΗΠΑ ως “cream skimming” ή “cherry picking”¹. Σε μελέτη τετραετούς παρακολούθησης 2235 ασθενών εγγεγραμμένων σε προγράμματα ΗΜΟ και FFS διαπιστώθηκε ότι μέσα στη διάρκεια της τετραετίας ήταν πιο πιθανό να μεταπηδήσει κάποιος από τους υπό παρακολούθηση ασθενείς (στην συντριπτική τους πλειοψηφία

ηλικιωμένοι με χρόνια προβλήματα) από ένα πρόγραμμα ΗΜΟ σε ένα πρόγραμμα FFS (20% πιθανότητα) από ότι το αντίστροφο (15% πιθανότητα)²². Σε άλλη μελέτη οι Morgan et al.²³ επεξεργάστηκαν τα αρχεία του κυβερνητικού ασφαλιστικού προγράμματος για ηλικιωμένους, Medicare, στη νότια Florida για την τετραετία 1990-1993. Διαπίστωσαν ότι οι δικαιούχοι του Medicare οι οποίοι μεταπήδησαν κατά τη διάρκεια της τετραετίας από ένα πρόγραμμα FFS συμβεβλημένο με το Medicare, σε ένα πρόγραμμα ΗΜΟ συμβεβλημένο με το Medicare, πριν την εγγραφή τους στους ΗΜΟs είχαν μέσο όρο νοσοκομειακών παραπομπών κατά 34% μικρότερο σε σχέση με τον μέσο όρο των νοσοκομειακών παραπομπών των ασθενών στο παραδοσιακό Medicare FFS. Αντιθέτως, η ομάδα των δικαιούχων του Medicare η οποία ακολούθησε την αντίστροφη πορεία, εγκατάλειψε ενός ΗΜΟ και εγγραφή σε FFS, είχε κατά 80% υψηλότερο μέσο όρο νοσοκομειακών παραπομπών σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που παρέμειναν στο σύστημα FFS. Η μελέτη των Morgan et al. αποδεικνύει ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση οι συγκριτικά υγιείς δικαιούχοι του Medicare στη νότια Florida εγγράφηκαν σε ΗΜΟs, ενώ οι συγκριτικά βαρέως πάσχοντες εγκατέλειψαν τους ΗΜΟs και επανήλθαν στο Medicare FFS. Η διαδικασία αυτή της αντίστροφης επιλογής φαίνεται ότι πυροδοτή-

θηκε από τους ίδιους τους ιατρούς, οι οποίοι υπό το φόβο της απώλειας του bonus παρότρυναν τους πάσχοντες ασθενείς τους να εγκαταλείψουν τους HMOs και να εγγραφούν σε ένα δίκτυο FFS. Πρόσφατη έρευνα με δείγμα 787 πρωτοβάθμιους ιατρούς επιβεβαιώνει την παραπάνω υπόθεση²⁴. Το 40% των ιατρών στη συγκεκριμένη έρευνα δήλωσε ότι έχει παροτρύνει ασθενείς με πιο σοβαρά και περίπλοκα προβλήματα υγείας να αποφύγουν προγράμματα αμειβόμενα κατά κεφαλήν ασφαλισμένου, την ίδια στιγμή που το 23% των ιατρών δήλωνε ότι έχει παροτρύνει υγιέστερους ασθενείς να εγγραφούν σε τέτοια προγράμματα. Από την ίδια έρευνα προκύπτει ότι η παραπάνω συμπεριφορά των ιατρών δεν υπαγορεύθηκε μόνο από τις ανησυχίες τους για την ποιότητα των υπηρεσιών στα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας αλλά και από την πρόθεση τους να «μονώσουν» τα συγκεκριμένα προγράμματα από τους σοβαρά πάσχοντες άρα και δαπανηρούς ασθενείς.

Η διαδικασία αυτή της «περιστρεφόμενης πόρτας των HMOs», μέσω της οποίας οι υγιείς ασφαλισμένοι εισέρχονται και οι πάσχοντες εξέρχονται, έχει σαν αποτέλεσμα οι πληθυσμιακές ομάδες στις ΗΠΑ με τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας, άρα και με τις μεγαλύτερες ανάγκες υγείας, να έχουν την μικρότερη δυνατή κάλυψη²⁵. Οι HMOs διαλέγοντας και ξαναδιαλέγοντας τις λίστες τους απαλλάχτηκαν από τους ασύμφορους ασθενείς προσφέροντας σήμερα τις υπηρεσίες τους στους «πλούσιους υγιείς τους ανησυχούντες για την υγεία τους»²⁶.

Οι HMOs, στην προσπάθεια τους για αποφυγή του υψηλού κινδύνου (“risk – avoidance”) που προκύπτει από την εγγραφή στις λίστες τους βαρέως πασχόντων, εκτός από την επιλεκτική εγγραφή υγιών ασφαλισμένων χρησιμοποιούν και άλλες τεχνικές. Ο αποκλεισμός από την ασφαλιστική κάλυψη προϋπαρχουσών ασθενειών καθώς και διαγνωστικών και θεραπευτικών επεμβάσεων οι οποίες προσφέρονται, αλλά δεν καλύπτονται από το capitation (γνωστές ως carve – outs) είναι τεχνικές οι οποίες προφυλάσσουν τους HMOs από τους ασύμφορους, με υψηλές υγειονομικές απαιτήσεις ασθενείς¹. Η απουσία, τέλος, ασφαλιστικής κάλυψης στις περιπτώσεις καταστροφικών δαπανών υγείας (π.χ. τροχαία ατυχήματα όπου απαιτείται μακροχρόνια φροντίδα) μέσω της θέσπισης ανώτατου ετήσιου ή ισόβιου ορίου ασφαλιστικής κάλυψης από τους HMOs οδηγεί πολλούς ασθενείς στην οικονομική καταστροφή. Μελέτες άλλωστε

έχουν δείξει ότι τα ιατρικά προβλήματα και λογαριασμοί είναι υπεύθυνα για το 50% των χρεοκοπιών στις ΗΠΑ²⁰. Πρόσφατη μάλιστα μελέτη κατέδειξε ότι το 2001 1.9-2.2 εκατομμύρια Αμερικανών χρεοκόπησαν λόγω ιατρικών εξόδων, παρά το γεγονός ότι το 75.7% διέθετε ασφάλιση υγείας κατά την έναρξη της νόσου²⁷.

3.3. Αποτελέσματα στην ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας

Το πιο σοβαρό όμως ερώτημα που προκύπτει, σε σχέση με τα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας υγείας, είναι αν και κατά πόσο οι περιοριστικές πολιτικές στη χρήση των υπηρεσιών υγείας που ακολουθούν οι HMOs επηρεάζουν τα αποτελέσματα υγείας (health outcomes) των ασφαλισμένων τους. Οι υποστηρικτές των προγραμμάτων managed care δηλώνουν ότι τα εν λόγω προγράμματα έχουν θετική επίδραση στη συγκράτηση του κόστους χωρίς αντίστοιχη αρνητική επίδραση στην ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας^{8,12}. Οι Miller και Luft¹² αναφέρονται σε 16 μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι οι HMOs παρέχουν καλύτερης ή παρόμοιας ποιότητας υπηρεσίες υγείας με τα προγράμματα FFS. Οι μελέτες αυτές όμως στο σύνολό τους καλύπτουν την περίοδο των αρχών της δεκαετίας του '80, την πρώιμη δηλαδή περίοδο ανάπτυξης των προγραμμάτων managed care. Υπάρχουν βέβαια και πιο πρόσφατες μελέτες συγκριτικής ποιοτικής αξιολόγησης HMOs – FFS οι οποίες δε βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ούτε στα αποτελέσματα υγείας στο μέσο πληθυσμό²⁸⁻²⁹, ούτε στα αποτελέσματα υγείας ευπαθών ομάδων, όπως είναι οι ηλικιωμένοι³⁰⁻³¹, με τη διαφορά όμως ότι οι τελευταίες παρακολούθησαν τους ασθενείς για μικρό χρονικό διάστημα διάρκειας 1-2 ετών.

Στον αντίποδα των παραπάνω προσεγγίσεων και ερευνητικών δεδομένων συναντά κανείς πληθώρα απόψεων, αλλά και σημαντικό όγκο ερευνητικών μελετών οι οποίες, όπως αναλύεται παρακάτω, όλες συγκλίνουν στην ανησυχητική διαπίστωση πως οι περιοριστικές πολιτικές των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας υγείας στις ΗΠΑ έχουν αρνητική επίδραση, τόσο στην ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών, όσο και στα αποτελέσματα υγείας των ασφαλισμένων τους.

Αρκετοί είναι εκείνοι λοιπόν που υποστηρίζουν πως, όταν οι ιατροί αμειβονται κατά κεφαλήν διαχειριζόμενοι συγχρόνως προϋπολογισμού, ε-

ξαιτίας του ότι αναλαμβάνουν οι ίδιοι την οικονομική ευθύνη των επιλογών τους, είναι πολύ πιθανό να μην παρέχουν στους ασθενείς τους όλες τις αναγκαίες υπηρεσίες. Παύουν με άλλα λόγια να λειτουργούν ως συνήγοροι των ασθενών, μιας και καλούνται πολλές φορές να επιλέξουν ανάμεσα στη δική τους οικονομική επιβίωση και την ικανοποίηση του συμφέροντος των ασθενών τους³²⁻³³. Άλλοι επισημαίνουν ότι μέσα σε ένα σύστημα υγείας καθοδηγούμενο από τις δυνάμεις της αγοράς, η επικοινωνία ιατρού – ασθενή καθίσταται ευάλωτη. Είναι αναμενόμενη η μετάλλαξη της σε μια γρηγορότερη, τυποποιημένη διαδικασία όπου στόχος πάυει να είναι η διερεύνηση και κατανόηση των προβλημάτων του ασθενούς αλλά η διαλογή των περιστατικών με βάση το κόστος³⁴. Έρευνα η οποία έγινε το 1996 στις ΗΠΑ, σε 766 πρωτοβάθμιους ιατρούς οι οποίοι εργάζονταν σε προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας έδειξε ότι το 57% των ιατρών δήλωνε ότι αισθανόταν κάποια μορφή πίεσης προκειμένου να μειώσει τα παραπεμπτικά των ασθενών του, το 75% επίσης δήλωνε ότι δέχονταν πιέσεις προκειμένου να δεχτεί περισσότερους ασθενείς ανά ημέρα, ενώ τέλος το 28% των ιατρών δήλωνε ότι δέχεται πιέσεις προκειμένου να μην ενημερώσει τους ασθενείς του για όλες τις θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν³⁵. Το πιο ανησυχητικό βέβαια είναι ότι στην ίδια έρευνα οι ιατροί δήλωναν, σε ένα ποσοστό 17%, ότι οι πιέσεις που δέχονται για μείωση των παραπεμπτικών προκαλούν έκπτωση στην ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών, ενώ το 24% δήλωνε ότι αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν και οι πιέσεις για αύξηση του αριθμού των εξεταζόμενων ασθενών ανά ημέρα.³⁵ Μεγάλη έρευνα των Peter et al.³⁶, η οποία διενεργήθηκε το χρονικό διάστημα από τον Αύγουστο του 1996 έως τον Αύγουστο του 1997, με δείγμα 12.117 πρωτοβάθμιους και ειδικούς ιατρούς στις ΗΠΑ, έδειξε πως το 30% των πρωτοβάθμιων ιατρών θεωρούσε ότι η εμβέλεια (πολυπλοκότητα και σοβαρότητα) των περιστατικών που αναλαμβάνουν έχει αυξηθεί κατά τα δύο τελευταία χρόνια, ενώ το 38% των ειδικών ιατρών δήλωνε ότι η εμβέλεια των περιστατικών που αναλαμβάνουν οι πρωτοβάθμιοι ιατροί είναι μεγαλύτερη από αυτή που θα έπρεπε να είναι. Το πιο ανησυχητικό όμως εύρημα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ότι, όσο μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό του εισοδήματος ενός ιατρού που προερχόταν από συμβόλαια με ΗΜΟs, τόσο υψηλότερο ήταν και το ποσοστό εκείνων που δήλωναν ότι η εμβέλεια των περιστατικών

που αναλαμβάνουν είναι μεγαλύτερη από αυτή που θα έπρεπε (το 17% των πρωτοβάθμιων ιατρών των μη συμβεβλημένων με ΗΜΟs έναντι του 27% των πρωτοβάθμιων ιατρών, των οποίων το εισόδημα κατά 61-85% προερχόταν από συμβόλαια με ΗΜΟs, δήλωνε ότι η εμβέλεια των περιστατικών που αναλαμβάνει είναι μεγαλύτερη από ότι θα έπρεπε). Το γεγονός αυτό παρέχει ενδείξεις πως οι πρωτοβάθμιοι ιατροί, οι εργαζόμενοι σε προγράμματα managed care, αναγκάζονται, προφανώς λόγω των περιοριστικών πολιτικών που ακολουθούν οι ΗΜΟs, να αναλαμβάνουν περιστατικά τα οποία χρήζουν φροντίδας από ειδικούς ιατρούς.

Σειρά μελετών έχει δείξει ότι οι ευπαθείς πληθυσμιακές ομάδες και ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, οι χρόνια πάσχοντες και οι φτωχοί, είναι οι πιο ευάλωτες κατηγορίες ασφαλισμένων στα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας υγείας. Εμφανίζονται δε περισσότερο δυσαρεστημένοι με την παρεχόμενη φροντίδα και με περισσότερα προβλήματα πρόσβασης σε εξειδικευμένες υπηρεσίες σε σχέση με τους νεότερους, υγιέστερους και πλουσιότερους ασφαλισμένους των προγραμμάτων managed care³⁷. Μία από τις σημαντικότερες μελέτες συγκριτικής ποιοτικής αξιολόγησης ΗΜΟs – FFS είναι αυτή των Ware et al.²². Πρόκειται για μελέτη τετραετούς παρακολούθησης (1986-1990) 2235 ασθενών οι οποίοι ήταν εγγεγραμμένοι σε προγράμματα ΗΜΟs και δίκτυα FFS. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στα αποτελέσματα υγείας του μέσου πληθυσμού ανάμεσα σε ασφαλισμένους των ΗΜΟs και FFS, γεγονός όμως που δεν ισχύει και για τους ηλικιωμένους και τους ασθενείς χαμηλών εισοδημάτων με χρόνια προβλήματα. Οι δύο τελευταίες ομάδες ασθενών παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην εξέλιξη του επιπέδου της σωματικής τους υγείας στο τέλος της τετραετίας, μεταξύ ΗΜΟs και FFS (Πίν. 2). Το φαινόμενο της πλημμελούς φροντίδας ευπαθών πληθυσμιακών ομάδων στα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας είναι γνωστό ήδη από το 1986, οπότε και δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη συγκριτικής ποιοτικής αξιολόγησης ΗΜΟs – FFS η οποία σημείωνε 21% υψηλότερο κίνδυνο θανάτου για τους ασθενείς χαμηλών εισοδημάτων με χρόνια προβλήματα που ήταν ασφαλισμένοι σε προγράμματα ΗΜΟs, σε σχέση με εκείνους που παρακολουθούνταν από δίκτυα FFS. Ο υψηλότερος αυτός κίνδυνος θανάτου οφειλόταν κύρια στην επιδείνωση της αρτηριακής υπέρτασης της εν λόγω

Πίνακας 2. Σύγκριση αποτελεσμάτων υγείας μετά από τετραετή παρακολούθηση ασθενών εγγεγραμμένων σε HMOs και FFS (ΗΠΑ 1986-1990)*

		HMOs	FFS
Ηλικιωμένοι άνω των 65 ετών	Επιδείνωση	54%	28%
	Καμία μεταβολή	37%	63%
	Βελτίωση	9%	9%
Χρόνια πάσχοντες φτωχοί (εισόδημα ίσο με 200% ορίου φτώχειας)	Επιδείνωση	33%	5%
	Καμία μεταβολή	45%	38%
	Βελτίωση	22%	57%
Μη ηλικιωμένοι ασθενείς	Επιδείνωση	23%	29%
	Καμία μεταβολή	62%	57%
	Βελτίωση	16%	15%

*Τα ποσοστά εκφράζουν αριθμό ασθενών, % συνόλου ασθενών. Τα αποτελέσματα έχουν προτυπωθεί για σειρά δημογραφικών, κοινωνικοοικονομικών παραγόντων, για τη βαρύτητα της νόσου, συνυπάρχουσες παθήσεις κ.ά.

Πηγή: Ware JE, Bayliss MS, Rogers WH, Kosinski M, Tarlov AR (1996)

ομάδας ασθενών³⁸.

Ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του '80 τα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας επεκτείνουν τις δραστηριότητές τους στον τομέα των ψυχικών παθήσεων και της κατάχρησης ουσιών, επιτυγχάνοντας και σε αυτούς τους τομείς μείωση των νοσοκομειακών παραπομπών, της μέσης διάρκειας νοσηλείας και του μέσου ιατρικού κόστους ανά ψυχιατρικό ασθενή³⁹. Σειρά μελετών, οι οποίες και αναλύονται παρακάτω, δείχνουν ότι οι περιοριστικές πολιτικές στη χρήση των υπηρεσιών που ακολουθούν οι HMOs επηρεάζουν αρνητικά τα αποτελέσματα υγείας των ψυχιατρικών ασθενών, εξ ορισμού πιο ευάλωτων στις δυνάμεις της αγοράς και του ανταγωνισμού στο χώρο της υγείας⁴⁰. Είναι αναμενόμενο ότι η μείωση του χρόνου που αφιερώνει ανά ασθενή ένας πρωτοβάθμιος ιατρός συμβεβλημένος με HMOs μπορεί να προκαλέσει, τόσο μείωση του ποσοστού διάγνωσης ψυχιατρικών παθήσεων, όσο και πλημμελή αντιμετώπισή τους. Έρευνα με δείγμα 650 ασθενείς με εγκατεστημένη κατάθλιψη, που παρακολουθούνταν από 364 γενικούς ιατρούς και 286 ψυχιάτρους, έδειξε ότι οι γενικοί ιατροί οι συμβεβλημένοι με HMOs είχαν πολύ μικρότερα ποσοστά διάγνωσης και κατάλληλης θεραπείας της κατάθλιψης σε σχέση με τους γενικούς ιατρούς τους συμβεβλημένους σε δίκτυα FFS⁴¹. Δυσμενέστερα αποτελέσματα υγείας δείχνει και η μελέτη των Rogers et al.⁴² για ψυχιατρικούς ασθενείς οι οποίοι ήταν ασφαλισμένοι σε προγράμματα HMOs σε σχέση με ψυχιατρικούς ασθενείς ασφαλισμένους σε δίκτυα FFS. Τα δυσμενέστερα μάλιστα αποτελέσματα για τους ψυχιατρικούς ασθενείς τους ασφαλισμένους σε προγράμματα HMOs αποδίδονται κυρίως στην ποιότητα

των παρεχομένων υπηρεσιών, όπως για παράδειγμα περιοχές στη φαρμακευτική αγωγή, παρά σε προϋπάρχουσες διαφορές των δύο υπό παρακολούθηση ομάδων ασθενών. Πρόσφατη μελέτη 1204 ασθενών οι οποίοι παρακολουθούνταν από 181 πρωτοβάθμιους ιατρούς συμβεβλημένους με 7 προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας στις ΗΠΑ έδειξε ότι η ποιότητα των προσφερομένων υπηρεσιών υγείας κινείται σε αξιοσημείωτα χαμηλά επίπεδα (Πίν. 3)⁴³. Στη συγκεκριμένη μελέτη παρά το γεγονός ότι και οι τέσσερις ομάδες ασθενών έλαβαν σε ιδιαίτερα χαμηλά ποσοστά οποιαδήποτε φροντίδα ψυχικής υγείας, αυτοί που φαίνεται να καθίστανται πιο ευάλωτοι στα προγράμματα managed care είναι οι ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενα, σοβαρά αλλά «σιωπηλά» συμπτώματα, γεγονός που προφανώς σχετίζεται με το χρόνο που αφιερώνουν οι πρωτοβάθμιοι ιατροί των HMOs ανά ασθενή.

Οι αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία των ασφαλισμένων από τη χρήση περιοριστικών πολιτικών και οικονομικών κινήτρων στους HMOs δε φαίνεται να περιορίζονται μόνο στις περιπτώσεις των ευπαθών πληθυσμιακών ομάδων (ηλικιωμένοι, χρόνια πάσχοντες, ασθενείς με χαμηλά εισοδήματα, ψυχιατρικοί ασθενείς). Μελέτη 5892 λευκών μη – Ισπανόφωνων γυναικών με πρωτοεμφανιζόμενο καρκίνο του μαστού έδειξε ότι οι γυναίκες οι οποίες νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομεία HMO είχαν κατά 63% μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου (προτυπωμένο για ηλικία, είδος θεραπείας, μέγεθος όγκου και ιστολογικό τύπο), σε σχέση με εκείνες που νοσηλεύτηκαν σε μικρά κοινοτικά νοσοκομεία⁴⁴. Συσχέτιση ανάμεσα στον περιορισμό χρήσης εξειδικευμένων υπηρεσιών στους HMOs και της επιδείνωσης της επιβίωσης των ασφαλι-

Πίνακας 3. Ποιότητα προσφερομένων υπηρεσιών από γενικούς ιατρούς σε ασθενείς με κατάθλιψη, ασφαλισμένους σε προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας (ΗΠΑ 1997)

	Οποιαδήποτε φροντίδα ψυχικής υγείας	Οποιαδήποτε φροντίδα της κατάθλιψης ¹	Συμβολές για κατάθλιψη ²	Συμβολή για παραπομπή σε ειδικό	Τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής ³	Λήψη κατά το τελευταίο εξάμηνο αντικαταθλιπτικής αγωγής στη συνιστώμενη δόση ⁴
"διπλή κατάθλιψη"*	60,30%	42,60%	33,90%	24,40%	30,00%	42,30%
"κατάθλιψη"***	47,80%	29,20%	23,50%	16,20%	31,10%	34,70%
"χρόνια κατάθλιψη"****	40,70%	20,60%	15,90%	11,50%	21,60%	19,90%
"μόνο συμπτώματα"****	38,80%	18,80%	14,70%	13,20%	19,60%	14,00%

¹ Οποιαδήποτε φροντίδα της κατάθλιψης = αν ο γενικός ιατρός συζήτησε ή έλαβε θεραπευτικά μέτρα για την κατάθλιψη

² Συμβουλές για κατάθλιψη = αν ο γενικός ιατρός για αρκετά λεπτά συζήτησε με τον ασθενή για την κατάθλιψη, τη χρήση αλκοόλ ή άλλα προσωπικά ή συναισθηματικά προβλήματα του ασθενούς

³ Τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής = αν ο γενικός ιατρός ξεκίνησε ή τροποποίησε δόσεις φαρμακευτικής αγωγής

⁴ Λήψη κατά το τελευταίο 6-μηνο αντικαταθλιπτικής αγωγής στη συνιστώμενη δόση = με βάση τα κριτήρια που έχει διατυπώσει το Health Care Policy and Research Guidelines

* μείζονα κατάθλιψη επί 12-μηνο με συνυπάρχουσα δυσθυμική διαταραχή επί 12-μηνο

** μείζονα κατάθλιψη επί 12-μηνο ή δυσθυμική διαταραχή επί 12-μηνο

*** συμπτώματα κατά τις 30 τελευταίες μέρες με ιστορικό χρόνιας κατάθλιψης

**** συμπτώματα κατά τις τελευταίες 30 ημέρες (αυτοκτονικός ιδεασμός, κατάχρηση αλκοόλ κ.ά.) χωρίς ιστορικό κατάθλιψης

Σημείωση: όλα τα ποσοστά αντιπροσωπεύουν αριθμό ασθενών που έλαβε συγκεκριμένη φροντίδα, % συνόλου ασθενών με τη συγκεκριμένη διάγνωση

Πηγή: Wells KB, Schoenbaum M, Unützer J, Lagomasino IT, Rubenstein LV. (1999)

σμένων τους διαπίστωσαν στη μελέτη τους και οι Smith et al.⁴⁵. Συγκεκριμένα, σε παρακολούθηση 2320 ασθενών με διάγνωση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (Α.Ε.Ε.) που νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομεία της Minneapolis για το χρονικό διάστημα 1991-1993, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς οι ασφαλισμένοι σε HMOs είχαν σχεδόν 50% πιθανότητα να λάβουν φροντίδα από εξειδικευμένους νευρολόγους, σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι δεν ήταν ασφαλισμένοι σε HMOs. Η ομάδα των ασθενών που έλαβε εξειδικευμένη νευρολογική φροντίδα είχε κατά 29% μικρότερο κίνδυνο θανάτου μέσα στον πρώτο χρόνο από το Α.Ε.Ε., σε σχέση με εκείνους που δεν έλαβαν εξειδικευμένη νευρολογική φροντίδα. Οι Retchin et al.⁴⁶ σε μελέτη παρατήρησης δύο ομάδων ασθενών με διάγνωση Α.Ε.Ε. (402 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε 71 νοσοκομεία συμβεβλημένα με 19 HMOs και 408 ασθενείς που νοση-

λεύτηκαν σε 60 νοσοκομεία συμβεβλημένα με FFS κατά το έτος 1989) δε διαπίστωσαν διαφορές στην επιβίωση των δύο ομάδων ασθενών ανάλογες με αυτές που περιγράφηκαν στην πιο πάνω μελέτη. Παρόλα αυτά σημαντικές ήταν οι διαφορές στις παραπομπές των ασθενών σε εξωνοσοκομειακές υποδομές μετά το τέλος της νοσοκομειακής περιθαλψής, με τους ασφαλισμένους σε HMOs να έχουν πολύ μικρότερα ποσοστά παραπομπής σε κέντρα φυσικής αποκατάστασης σε σχέση με τους ασθενείς τους ασφαλισμένους σε δίκτυα FFS (Πίν. 4). Στη συγκεκριμένη μελέτη, δηλαδή, οι περιοριστικές πολιτικές των HMOs δε φαίνεται να επηρεάζουν την επιβίωση των ασφαλισμένων τους, αλλά επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής τους, περιορίζοντας την πρόσβαση σε αναγκαίες υπηρεσίες όπως είναι η φυσιοθεραπεία.

Είναι γνωστό ότι οι HMOs έχουν ισχυρά κίνη-

Πίνακας 4. Συσχέτιση παραπομπών ασθενών με Α.Ε.Ε. σε εξωνοσοκομειακές υποδομές - με είδος ασφάλισης υγείας (ΗΠΑ 1989)*

	Γηροκομείο	Κέντρο αποκατάστασης	Σπίτι
Medicare HMOs	41,80%	16,20%	42%
Medicare FFS	27,90%	23,40%	48,70%

* Αριθμός ασθενών που παραπέμπεται στην εν λόγω εξωνοσοκομειακή υποδομή, % του συνόλου των παραπομπών. Τα ποσοστά είναι προτυπωμένα για ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, ικανότητα αυτοσυντήρησης (ύπαρξη ή μη ουροκαθετήρα, βαρύτητα κινητικών προβλημάτων)

Πηγή: Retchin SM, Brown RS, Yeh SC, Chu D, Moreno L. (1997)

τρα προκειμένου να συνάψουν συμβόλαια με προμηθευτές που τους προσφέρουν χαμηλές τιμές. Το ερώτημα βέβαια που προκύπτει και σε αυτή την περίπτωση είναι αν και κατά πόσο η τακτική της επιλεκτικής σύναψης συμβολαίων με κριτήριο το κόστος επηρεάζει την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών. Πρόσφατη μελέτη επιχείρησε να συσχετίσει τις παραπομπές ασθενών για εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης – bypass σε νοσοκομεία υψηλής και χαμηλής θνησιμότητας με το είδος της ασφάλισης υγείας των ασθενών⁴⁷. Οι ερευνητές αξιοποίησαν τη βάση δεδομένων του Τμήματος Υγείας της Πολιτείας της Νέας Υόρκης (New York State Department of Health). Το δείγμα περιελάμβανε 58092 ασθενείς που παραπέμφθηκαν κατά τα έτη 1993-1996 για εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης σε 31 συνολικά καρδιοχειρουργικά κέντρα της Νέας Υόρκης, εκ των οποίων τα 14 είχαν χαρακτηριστεί ως χαμηλής θνησιμότητας (με μέση προτυπωμένη θνησιμότητα της τάξεως του 2,1%) και τα 17 ως υψηλής θνησιμότητας νοσοκομεία (με προτυπωμένη θνησιμότητα της τάξεως του 3,2%). Η έρευνα έδειξε ότι, τουλάχιστον για την περιφέρεια της Νέας Υόρκης, οι ασφαλισμένοι σε προγράμματα HMOs ήταν πολύ πιο πιθανό να παραπεμφθούν σε καρδιοχειρουργικά κέντρα υψηλής θνησιμότητας σε σχέση με τους ασθενείς τους ασφαλισμένους σε δίκτυα FFS (Πίν. 5), γεγονός που προφανώς σχετίζεται με τις χαμηλές τιμές που προσφέρουν τα εν λόγω καρδιοχειρουργικά κέντρα στους HMOs.

Οι παραπάνω μελέτες συγκριτικής ποιοτικής αξιολόγησης αφορούν στο σύνολο τους μελέτες

Πίνακας 5. Συσχέτιση ποσοστού παραπομπής ασθενών για εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης σε καρδιοχειρουργικά κέντρα υψηλής θνησιμότητας - με είδος ασφάλισης υγείας (Νέα Υόρκη 1993-1996)

Ασθενείς που παραπέμπονται για εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης σε καρδιοχειρουργικά κέντρα υψηλής θνησιμότητας, % συνόλου παραπομπών	
Medicare HMOs*	64,10%
Ιδιωτικά HMOs	59,20%
Medicare FFS**	49%
Ιδιωτικά FFS	44,70%

* Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας συμβεβλημένοι με το Medicare

**Δίκτυα Αμειβόμενα Κατά Πράξη και Περίπτωση συμβεβλημένα με το Medicare (FFS = fee-for service)

Πηγή: Erickson LC, Torchiana DF, Schneider EC, Newburger JW, Hannan EL. (2000)

συγκριτικής αξιολόγησης ιδιωτικών μη κερδοσκοπικών HMOs με δίκτυα FFS. Προκύπτει δε από αυτές τις μελέτες ότι οι Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας υπολείπονται ποιοτικά, ακόμη και όταν η σύγκριση γίνεται με τα δίκτυα FFS, τα οποία ως γνωστόν έχουν ενοχοποιηθεί από πολλούς ερευνητές στις ΗΠΑ για την αύξηση των δαπανών υγείας και την πρόκληση περιττών χειρουργικών επεμβάσεων και διαγνωστικών παρεμβάσεων¹, καθώς κατά κοινή ομολογία των οικονομολόγων της υγείας η αποπληρωμή των προμηθευτών υγείας κατά πράξη και κατά περίπτωση προκαλεί τεχνητή ζήτηση υπηρεσιών υγείας⁴⁸.

Παρά το γεγονός ότι ήδη από το 1997 οι κερδοσκοπικοί HMOs (for – profit HMOs) γίνονται οι κυρίαρχοι στην ασφαλιστική αγορά υγείας των ΗΠΑ έχοντας το 63,3% του συνόλου των ασφαλισμένων εγγεγραμμένους στις λίστες τους⁴, λίγα είναι γνωστά για την ποιότητα των υπηρεσιών υγείας που προσφέρουν σε σχέση με τους μη – κερδοσκοπικούς HMOs (nonprofit HMOs). Σε μια από τις πρώτες απόπειρες συγκριτικής ποιοτικής αξιολόγησης κερδοσκοπικών vs. μη – κερδοσκοπικών HMOs οι ερευνητές επεξεργάστηκαν τα αρχεία της Εθνικής Επιτροπής για την Εγγύηση Ποιότητας (National Committee for Quality Assurance), που παρείχαν στοιχεία για 329 HMOs, δηλαδή για το 56% του συνόλου των HMOs στις ΗΠΑ⁴⁹. Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας, και στους 14 ποιοτικούς δείκτες που εξετάστηκαν, οι κερδοσκοπικοί HMOs παρουσιάζουν υστέρηση (Πίν. 6). Αν λάβει κανείς υπόψη ότι τα ασφαλιστρα είναι σχεδόν τα ίδια και για τις δύο κατηγορίες HMOs, φαίνεται πως με βάση τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, οι κερδοσκοπικοί HMOs συμπεριφέρονται την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών σε προσπάθεια μεγιστοποίησης του κέρδους τους. Είναι δε χαρακτηριστικό ότι μετά τη δημοσίευση της εν λόγω μελέτης οι κερδοσκοπικοί HMOs διέκοψαν την παροχή στοιχείων, καθιστώντας αδύνατη την επανάληψη της έρευνας με τη χρήση των Αρχείων της Εθνικής Επιτροπής για την Εγγύηση Ποιότητας⁵⁰. Πρόσφατη επεξεργασία των ευρημάτων δύο μεγάλων εθνικών ερευνών με δείγμα 13.271 ασφαλισμένους έδειξε ότι οι ασφαλισμένοι σε κερδοσκοπικούς HMOs έχουν μικρότερα ποσοστά ικανοποίησης από τις παρεχόμενες υπηρεσίες σε σχέση με τους ασφαλισμένους σε μη – κερδοσκοπικούς HMOs⁵¹. Στην ίδια μάλιστα μελέτη όσον αφορά στην ικανοποίηση και στη δυνατότητα πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας η απόσταση μεταξύ

Πίνακας 6. Συγκριτική ποιοτική αξιολόγηση κερδοσκοπικών ΗΜΟs vs. μη – κερδοσκοπικών ΗΜΟs (ΗΠΑ 1996)*

	Κερδοσκοπικοί ΗΜΟs	Μη-κερδοσκοπικοί ΗΜΟs
Εμβολιασμός για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκίτη (DTP 3 δόσεις) σε παιδιά < 2 ετών	76,50%	82,80%
Εμβολιασμός για πολιομυελίτιδα (OPV 3 δόσεις) σε παιδιά < 2 ετών	83%	87,40%
Εμβολιασμός για ιλαρά-παρωτίτιδα-ερυθρά (MMR 1 δόση) σε παιδιά < 2 ετών	86,10%	90,70%
Εμβολιασμός για αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου Β (3 δόσεις) σε παιδιά < 2 ετών	82,40%	89,20%
Εμβολιασμός για Ηπατίτιδα Β (3 δόσεις) σε παιδιά < 2 ετών	78,80%	83%
Συμπλήρωση εμβολιασμού για όλα τα εμβόλια σε παιδιά < 2 ετών	63,90%	72,30%
Συμπλήρωση προγράμματος εμβολιασμού για παιδιά 13 ετών**	51,90%	59,10%
Μαστογραφία εντός διαστήματος 2 ετών σε γυναίκες ηλικίας 52-69 ετών	69,40%	75,10%
Τέστ Παπανικολάου εντός διαστήματος 3 ετών σε γυναίκες ηλικίας 21-64 ετών	69,20%	77,10%
Προγεννητικός έλεγχος πρώτου τριμήνου εγκυμοσύνης	83,10%	88,50%
Επαναληπτικός έλεγχος, εντός διαστήματος 42 ημερών, γυναικών μετά τον τοκετό	56,90%	59,60%
Χορήγηση β-αναστολέων σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου***	59,20%	70,60%
Βυθοσκόπηση εντός διαστήματος 1 έτους σε διαβητικούς ασθενείς	35,10%	47,90%
Επαναληπτικός έλεγχος, εντός διαστήματος 30 ημερών, ασθενών που νοσηλεύτηκαν για ψυχική διαταραχή	70,50%	77,10%

* Αριθμός ασφαλισμένων που έλαβε συγκεκριμένη φροντίδα, % συνόλου εγγεγραμμένων

** Περιλαμβάνει MMR, DT, Ηπατίτιδα Β, ***αφορά σε ασθενείς χωρίς σχετική αντένδειξη

Πηγή: Himmelstein DU, Woolhandler S, Hellander I, Wolfe SM. (1999)

υγιών και πασχόντων ασφαλισμένων φαίνεται να διευρύνεται ακόμη περισσότερο στην ομάδα των ασφαλισμένων σε κερδοσκοπικούς ΗΜΟs.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε περίοδο όπου το διαρκώς αυξανόμενο κόστος των υγειονομικών συστημάτων έχει τεθεί στο επίκεντρο των πολιτικών υγείας και όπου οι δαπάνες υγείας κατέληξαν από κινητήρια δύναμη ανάπτυξης να θεωρούνται σήμερα δυσβάσταχτο φορτίο, από το βάρος του οποίου καλούνται να ελαφρυνθούν οι δημόσιες οικονομίες⁵², τα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας παρουσιάστηκαν από πολλούς ως διέξοδος από την κρίση. Οι ΗΜΟs, με τις χρηματοδοτικές τεχνικές που χρησιμοποιούν, τα οικονομικά κίνητρα που δίνουν στους προμηθευτές των υπηρεσιών, καθώς και το μοντέλο των ανταγωνιζόμενων προγραμμάτων υγείας δημιούργησαν προσδοκίες για εξασφάλιση υψηλής ποιότητας υπηρεσιών στο μικρότερο δυνατό κόστος.

Τα στοιχεία¹⁴⁻¹⁵ δείχνουν ότι τα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας δεν κατάφεραν να αναχαιτίσουν το αυξανόμενο κόστος του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης στις ΗΠΑ. Το υψηλό δε διοικητικό τους κόστος¹⁶⁻²⁰ φαίνεται να ακυρώνει τα όποια κέρδη από την μείωση των ιατρικών δαπανών που προκαλούν οι Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας μέσω της μείωσης στη χρήση νοσοκομειακών υπηρεσιών.

Τα αποδεδειγμένα φαινόμενα αντίστροφης επιλογής²²⁻²⁴ καθώς και οι ποικίλες τεχνικές αποφυγής του κινδύνου¹ που υιοθετούν οι ΗΜΟs δημιουργούν ένα περιβάλλον έντασης του κοινωνικού αποκλεισμού και όξυνσης των ανισοτήτων στην υγεία.

Οι περισσότερες μελέτες^{22,35-38,41-47} όχι όμως και όλες^{12,28-31} δείχνουν ότι οι Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας στις ΗΠΑ επηρεάζουν αρνητικά τόσο την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών, όσο και τα αποτελέσματα υγείας στους ασφαλισμένους τους. Μελέτες επίσης δείχνουν ότι η εμφάνιση και επικράτηση των κερδοσκοπικών ΗΜΟs στην ασφαλιστική αγορά υγείας των ΗΠΑ θα προκαλέσει περαιτέρω έκπτωση στην ποιότητα των υπηρεσιών^{49,51}.

Δεν είναι λίγοι πλέον εκείνοι οι οποίοι υποστηρίζουν ότι μετά από δύο δεκαετίες εφαρμογής του ελεγχόμενου ανταγωνισμού και των προγραμμάτων ελεγχόμενης φροντίδας στις ΗΠΑ ο φονταμεταλισμός της αγοράς ηχεί λιγότερο αξιόπιστος, καθώς τα κόστη ξανά ανεβαίνουν, η ασφαλιστική κάλυψη υγείας ξανά συρρικνώνεται και οι ΗΜΟs ακολουθούν την πορεία των καπνοβιομηχανιών στην υπόληψη του κοινού²⁰. Τα προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας αναγνωρίζονται σήμερα από πολλούς ως προγράμματα ελεγχόμενου κόστους και όχι φροντίδας, ενώ οι αντίπαλοί τους τα αντικαθιστούν με τον όρο «προγράμματα καταστροφής υγείας» (damaged care vs. managed

care)⁵³. Άλλωστε σε έρευνα του 1999 το 72% της κοινής γνώμης αισθανόταν ότι οι ΗΜΟs ενδιαφέρονταν περισσότερο για την μείωση του κόστους παρά για την αντιμετώπιση των ασθενών, την ίδια στιγμή που το 95% των ιατρών θεωρούσε ότι αυξήθηκε κατά πολύ η γραφική δουλειά και το 72% πίστευε ότι οι ΗΜΟs χειροτέρεψαν την ποιότητα των υπηρεσιών¹.

Ανεξαρτήτως πάντως απόψεων ή προσδοκιών τα δεδομένα σχετικά με τις επιδόσεις των ΗΜΟs εγείρουν σοβαρότατους προβληματισμούς αναφορικά με την αποτελεσματικότητά τους. Οι εμπειρικές μελέτες από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι οι Οργανισμοί Διατήρησης της Υγείας και τα χρηματοδοτικά εργαλεία και οι τεχνικές που αυτοί εισήγαγαν ενοχοποιούνται για εκπτώσεις στην ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών, για αποκλεισμό από τις υπηρεσίες υγείας των πιο ευπαθών πληθυσμιακών ομάδων και για αδυναμία συγκράτησης του κόστους κύρια λόγω της διοικητικής επιβάρυνσης που προκαλούν. Η αξιοποίηση της εμπειρίας των ΗΜΟs και στο δημόσιο τομέα της χώρας μας, όπως κατά καιρούς έχει προταθεί και επιχειρηθεί, δεν μπορεί να γίνει άκριτα και αβίαστα, πόσο μάλλον υπό το φως αυτών των εμπειρικών δεδομένων των προερχόμενων από τις ΗΠΑ.

Τα συμπεράσματα της ανασκόπησης αυτής θέτουν υπό αμφισβήτηση την κοινή συναινέσει κυρίαρχη σήμερα αντίληψη η οποία στηρίζει τις προσπάθειες μεταρρύθμισης των υπηρεσιών υγείας στη μονομερή επικράτηση των κανόνων της αγοράς. Η ανεύρεση λύσεων στη σύγχρονη χρηματοδοτική κρίση και κρίση αποτελεσματικότητας των υπηρεσιών υγείας απαιτεί ευρύτερου φάσματος προσέγγιση και δράσεις, με δεδομένο στόχο την ισότιμη παροχή υψηλής ποιότητας φροντίδας υγείας σε όλο το πληθυσμό, χωρίς κοινωνικοοικονομικούς αποκλεισμούς, κατηγοριοποιήσεις ή διακρίσεις.

ABSTRACT

Kondilis E, Benos A. Managed care plans in USA. A critical literature review. *Hell Iatr* 2005, 72: 106-120.

Emerge of managed care plans in the USA in the early '80s created high expectations of efficiency accomplishment in the US health sector. In this article a literature review of evidence concerning managed care plans' and especially Health Maintenance Organizations' (HMOs) impact on controlling growth in health care costs, on the insurance co-

verage of the US population and managed care plans' performance on the quality of care is presented. This study showed no evidence of HMOs having a positive impact on controlling costs. Lower hospital utilization rates do not suggest lower overall costs for Health Maintenance Organizations. Evidence shows that the growth of US health care administrative costs coincided with the expansion of managed care and market – based competition. Evidence of both adverse selection and methods of avoiding the financial risk of health care, adopted by the Health Maintenance Organizations suggest that managed care had a deteriorating impact on the insurance coverage of the US population. Most studies presented in this literature review showed that Health Maintenance Organizations' restrictive policies compromise the quality of care and have a negative impact on health outcomes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bodenheimer T, Grumbach K. Understanding Health Policy. A clinical approach, 3rd ed, USA: Lange Medical Books/McGraw – Hill, 2002.
2. Οικονόμου Χ, Καραλής Γ, Κυριόπουλος Γ. Συμπληρωματική ασφάλιση και προγράμματα ελεγχόμενης φροντίδας για την υγεία στην Ελλάδα. Μια απόπειρα ανίχνευσης του πεδίου. Στο: Κυριόπουλος Γ, Λιαρόπουλος Α, Μπουρσανίδης Χ, Οικονόμου Χ. Η ασφάλιση υγείας στην Ελλάδα. Αθήνα: Θεμέλιο, 2001: 188-210.
3. Enthoven A, Kronick R. A consumer choice health plan for the 1990s. Universal Health insurance in a system designed to promote quality and economy (First of two parts). *N Eng J Med* 1989, 320: 29-37.
4. Kaiser Family Foundation. Trends in the structure of the health care marketplace. www.kff.org/7031/index 2004.
5. Woolhandler S, Himmelstein DU. The high costs of for – profit care. *CMAJ* 2004, 170: 1814-5.
6. Κυριόπουλος Γ, Νιάκας Δ. Θέματα οικονομικών και πολιτικής υγείας, Αθήνα: Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών της Υγείας 1994: 105-20.
7. Σουλιώτης Κ. Ο ρόλος του ιδιωτικού τομέα στο ελληνικό σύστημα υγείας. Αθήνα: Παπαζήσης 2000: 63-89.
8. Sekhri NK. Managed care: the US experience. *Bull WHO* 2000, 78: 830-44.
9. Κοντούλη – Γείτονα Μ. Πολιτική και Οικονομία της υγείας. Αθήνα: Εξάντας 1997: 49-67.
10. Κυριόπουλος Γ, Λιονής Χ, Δημολιάτης Γ, και συν. Η πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας ως θεμέλιο της υγειονομικής μεταρρύθμισης. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας 2000: 169-88.
11. Σουλιώτης Κ, Μαριόλης Α. Η διαμόρφωση ενός ολοκληρωμένου συστήματος πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στην Ελλάδα. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας 2004: 87-93.

12. Miller RH, Luft HS. Managed care plan performance since 1980. A literature analysis. *JAMA* 1994, 27: 1512-9.
13. Sullivan K. On the efficiency of managed care plans. *Int J Health Serv*, 2001, 31: 55-65.
14. OECD. Health data 2004. A comparative analysis of 30 countries, 1st edition, Organization for Economic Cooperation and Development. Paris 2004.
15. Kaiser Family Foundation. Trends in Health insurance premiums. www.kff.org/7031/index 2004.
16. Woolhandler S, Himmelstein DU. The deteriorating administrative efficiency of the US health care system. *N Eng J Med* 1991, 324: 1253-8.
17. Woolhandler S, Campbell T, Himmelstein DU. Costs of health care administration in the USA and Canada. *N Eng J Med* 2003, 349: 768-75.
18. Himmelstein DU, Woolhandler S, Wolfe SM. Administrative waste in the US health care system in 2003: the cost to the nation, the states and the district of Columbia, with state specific estimates of potential savings. *Int J Health Serv* 2004, 34: 79-86.
19. Bureau of Labor Statistics. Medical and Health Services Managers. www.bls.gov/oco/pdf/ocosol4.pdf, 2003.
20. Himmelstein DU, Woolhandler S, Hellander I. Bleeding the patient. The consequences of corporate health care, Monroe. Philadelphia: Common Courage Press 2001.
21. Ρόμπολης Σ. Κοινωνική ή ιδιωτική ασφάλιση στην υγεία; Στο: Κυριόπουλος Γ, επιμ. Η πολιτική υγείας στην Ελλάδα: στο σταυροδρόμι των επιλογών. Αθήνα: Θεμέλιο/Κοινωνία και υγεία 1995: 77-90.
22. Ware JE, Bayliss MS, Rogers WH. Differences in 4 – year health outcomes for elderly and poor, chronically ill patients treated in HMO and FFS systems. *JAMA* 1996, 276: 1039-47.
23. Morgan RO, Virnig BA, DeVito CA, Persily NA. The Medicare – HMO revolving door – the healthy go in and the sick go out. *N Eng J Med* 1997, 337: 169-75.
24. Wynia MK, Zucker D, Supran S, Selker HP. Patient protection and risk selection. Do primary care physicians encourage their patients to join or avoid capitated health plans according to the patients' health status? *J Gen Intern Med* 2002, 17: 40-7.
25. Navarro V, ed. Why the United States does not have a National Health Program, New York: Baywood Publishing Company 1992.
26. Hart JT. Health care or health trade? A historic moment of choice. *Int J Health Serv* 2004, 34: 245-54.
27. Himmelstein DU, Warren E, Thorne D. Woolhandler S. Illness and injury as contributors to bankruptcy. *Health Affairs - Web Exclusive*. February 2, 2005.
28. Greenfield S, Rogers W, Mangotich M, Carvey MF, Tarlov AR. Outcomes of patients with hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus treated by different systems and specialties: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1995, 274: 1436-74.
29. Yelin EH, Criswell LA, Feigenbaum PG. Health care utilization and outcomes among persons with rheumatoid arthritis in fee-for-service and prepaid group practice settings. *JAMA* 1996, 276: 1048-53.
30. Clement DG, Retchin SM, Brown RS, Stegall MH. Access and outcomes of elderly patients enrolled in managed care. *JAMA* 1994, 271: 1487-92.
31. Lurie N, Moscovice IS, Finch M, Christianson JB, Popkin MK. Does capitation affect the health of chronically mentally ill? Results of a randomized trial. *JAMA* 1992, 267: 3300-4.
32. Kassirer JP. Managed care and the morality of the marketplace. *N Eng J Med* 1995, 333: 50-2.
33. Levinsky N. The doctor's master. *N Eng J Med* 1984, 311: 1573-5.
34. Hart JT. Two paths for medical practice. *Lancet* 1992, 340: 772-75.
35. Grumbach K, Osmond D, Vranizan K, Jaffe D, Bindman AB. Primary care physicians' experience of financial incentives in managed care systems. *N Eng J Med*, 1998, 339: 1516-21.
36. Peter RF, Reed MC, Kemper P, Blumenthal D. Changes in the scope of care provided by primary care physicians. *N Eng J Med* 1999, 341: 1980-5.
37. Hellinger FJ. The effect of managed care on quality. *Arch Intern Med* 1998, 158: 833-41.
38. Ware JE, Brook RH, Rogers WH, et al. Comparison of health outcomes at a health maintenance organization with those of fee-for-service care. *Lancet* 1986, 1: 1017-22.
39. Iglehart J. Managed care and mental health. *N Eng J Med* 1996, 334: 131-5.
40. Arrow K. Uncertainty and the welfare economics of medical care. *Am Economic Rev* 1963, 53: 941-73.
41. Wells KB, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Greenfield S, Ware JE. Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or fee-for-service care. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989, 262: 3298-302.
42. Rogers WH, Wells KB, Meredith LS, Sturm R, Burnam MA. Outcomes for adult outpatients with depression under prepaid or fee-for-service financing. *Arch Gen Psychiatry*. 1993, 50: 517-25.
43. Wells KB, Schoenbaum M, Unützer J, Lagomasino IT, Rubenstein LV. Quality of care for primary care patients with depression in managed care. *Arch Fam Med*, 1999, 8: 529-36.
44. Lee – Feldstein A, Anton – Culver H, Feldstein PJ. Treatment differences and other prognostic factors related to breast cancer survival. Delivery systems and medical outcomes. *JAMA* 1994, 271: 1163-8.
45. Smith MA, Shahar E, McGovern PG, et al. HMO membership and patient age and the use of speciality care for hospitalized patients with acute stroke: The Minnesota stroke survey. *Med Care* 1999, 37: 1186-98.
46. Retchin SM, Brown RS, Yeh SCJ, Chu D, Moreno L. Outcomes of stroke patients in Medicare fee for service and managed care. *JAMA* 1997, 278: 119-24.
47. Erickson LC, Torchiana DF, Schneider EC, Newburger JW, Hannan EL. The relationship between managed care insurance and use of lower – mortality hospitals for CABG surgery. *JAMA* 2000, 283: 1976-82.

48. *Υφαντόπουλος Γ.* Τα οικονομικά της υγείας. Θεωρία και πολιτική, Αθήνα: τυπωθήτω ΓΙΩΡΓΟΣ ΔΑΡΔΑΝΟΣ 2003: 336-9.
49. *Himmelstein DU, Woolhandler S, Hellander I, Wolfe SM.* Quality of care in investor – owned vs. not – for – profit HMOs. JAMA 1999, 282: 159-63.
50. *Hellander I.* The deadly experiment: lessons from the United States. XIV International Conference of the International Association of Health Policy Europe – IAHPE. Thessaloniki; 25-28 May, 2005.
51. *Tu HT, Reschovsky JD.* Assessments of medical care by enrollees in for-profit and nonprofit Health Maintenance Organizations. N Eng J Med 2002, 346: 1288-93.
52. *Αντωνοπούλου Α.* Δαπάνες και πολιτικές υγείας στην Ευρώπη, Θεσσαλονίκη: Ζυγός 2002: 9-10.
53. *Geyman J.* Falling through the safety net. Americans without health insurance. Monroe: Common Courage Press 2005: 3-16.

Αλληλογραφία:

Α. Μπένος
Εργαστήριο Υγιεινής ΑΠΘ
540 06 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α. Benos
Lab of Hygiene
540 06 Thessaloniki

Το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας ύπνου προάγει τη νυχτερινή λευκωματινουρία

Ε.Γ. Βλαχογιάννης¹, Ε. Δασκαλοπούλου¹, Χ. Λιάββας¹, Α. Δουγαλής¹, Χρ. Κουρτίδου-Παπαδέλη¹, Ν. Ντόμπρος²

¹ Εργαστήριο Ύπνου, Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ»

² Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της υπόθεσης ότι το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας – υπόπνοιας ύπνου (ΣΑΑΥ-Υ) θα μπορούσε να είναι παράγοντας αύξησης της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα, κατά τη διάρκεια του ύπνου, μέσω των οξειών αιμοδυναμικών μεταβολών που προκαλεί. Μελετήσαμε 157 άνδρες ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ, ηλικίας 46 ± 10 ετών, BMI $33,6 \pm 6,4$ kg/m² και 44 μάρτυρες παρόμοιων ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών. Σε 109 από τους ασθενείς έγινε θεραπευτική εφαρμογή της συσκευής συνεχούς θετικής πίεσης αέρα (CPAP), ενώ σε 63 από τους ασθενείς, με τυχαία επιλογή, έγινε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Κανένας από τους ασθενείς δεν έπασχε από γνωστή παθολογική κατάσταση ή έπαιρνε φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολονύχτια μελέτη της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου. Έγινε προσδιορισμός της λευκωματίνης (Λ), της κρεατινίνης (Κ) και του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης (Λ/Κ) σε δείγμα ούρων προ του ύπνου και αμέσως μετά την αφύπνιση. Με βάση την 24ωρη μέτρηση της ΑΠ οι ασθενείς χωρίστηκαν σε dippers (n=34) και nondippers (n=29). Τα επίπεδα του λόγου Λ/Κ προ του ύπνου στους μάρτυρες ήταν $8,03 \pm 5,34$ και στους ασθενείς $16,26 \pm 32,47$ mg/g ($p=0,015$), ενώ κατά την αφύπνιση $5,83 \pm 2,69$ και $19,59 \pm 58,15$ mg/g αντίστοιχα ($p<0,0001$). Η επί τοις % μεταβολή του λόγου Λ/Κ μεταξύ ούρων αφύπνισης και νύχτας στους μάρτυρες ήταν $-18 \pm 24\%$ και στους ασθενείς $+34 \pm 100\%$ ($p<0,001$). Στους ασθενείς

που εφαρμόστηκε θεραπευτικά η συσκευή CPAP, ο λόγος Λ/Κ νύχτας ήταν $19,20 \pm 45,96$ mg/g και αφύπνισης $13,51 \pm 35,38$, ενώ η επί τοις % μεταβολή του ήταν $-18 \pm 30\%$. Τα επίπεδα του λόγου Λ/Κ στα πρωινά ούρα των ασθενών με ΣΑΑΥ-Υ συσχετίστηκαν θετικά με το BMI, το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας, το δείκτη αποκορεσμού, το % του χρόνου του ύπνου με SaO₂% <90 και αρνητικά με τη μέση τιμή και την ελάχιστη τιμή του SaO₂%. Στους ασθενείς που έγινε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, ο πρωινός λόγος Λ/Κ συσχετίστηκε με τη συστολική ($r=0,343$, $p=0,006$) και διαστολική πίεση εγρήγορσης ($r=0,420$, $p=0,001$), και με τη συστολική ($r=0,240$, $p=0,056$) και διαστολική πίεση κατά τον ύπνο ($r=0,384$, $p=0,002$). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον πρωινό λόγο Λ/Κ μεταξύ των dippers ($11,98 \pm 11,46$ mg/g) και των nondippers ($17,71 \pm 23,91$ mg/g, $p=0,05$) καθώς και στην επί τοις % μεταβολή του λόγου Λ/Κ μεταξύ πρωινών και βραδινών τιμών (dippers $29 \pm 105\%$, nondippers $55 \pm 80\%$, $p=0,018$). Συμπεραίνουμε ότι το ΣΑΑΥ-Υ προάγει τη λευκωματινουρία στη διάρκεια του ύπνου. Το εύρημα αυτό: α) έχει σημαντική αξία για τη διάγνωση του συνδρόμου, και β) είναι αναστρέψιμο μετά τη θεραπεία με CPAP. Επειδή η απέκκριση της λευκωματίνης στη διάρκεια του ύπνου διαπιστώθηκε ότι συσχετίζεται με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι η ανεύρεση νυχτερινής «λευκωματινουρίας» είναι ένα από τα πρώιμα ευρήματα ανάπτυξης υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ. *Ελλην Ιατρ 2005, 71: 121 - 130.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Σύνδρομο της Αποφρακτικής Άπνοιας-Υπόπνοιας Ύπνου (ΣΑΑΥ-Υ) είναι μια παθολογική κατάσταση με υψηλό επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, ο επιπολασμός του είναι παρόμοιος ή και υψηλότερος αυτού του σακχαρώδους διαβήτη. Σε μια σημαντική επιδημιολογική μελέτη διαπιστώθηκε ότι ήπιο, τουλάχιστον, ΣΑΑΥ-Υ παρουσιάζει το 9% των γυναικών και το 24% των ανδρών της παραγωγικής ηλικίας, ενώ από σοβαρό σύνδρομο πάσχει το 2 και 4% των ατόμων αυτών αντίστοιχα¹.

Το ΣΑΑΥ-Υ χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης του φάρυγγα στη διάρκεια του ύπνου, τα οποία οδηγούν σε μικροαπύπνισεις (arousal) και προκαλούν ημερήσια κόπωση και υπνηλία. Είναι γνωστό ότι, κατά τη διάρκεια των επεισοδίων αυτών, προκαλούνται οξείες αιμοδυναμικές διαταραχές. Έχει αποδειχτεί ότι στο τέλος κάθε απνοϊκού επεισοδίου παρατηρείται μια έκρηξη της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αποτέλεσμα των μεταβολών της ενδοθωρακικής πίεσης, της υποξυγοναιμίας και της μικροαπύπνισης, με συνέπεια τη στιγμιαία οξεία αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης².

Μεγάλες μελέτες έχουν καταδείξει ότι το ΣΑΑΥ-Υ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση υπερρινσοφιλίας και ινσουλινοαντοχής³, συστηματικής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου⁴. Ειδικότερα, αποδείχτηκε ότι ο λόγος συμπληρωματικής πιθανότητας (odds ratio) για εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με απνοϊκό-υποαπνοϊκό δείκτη >15/ώρα (ΑΥΔ) είναι 2,89 (95% CI 1,46-5,64)⁵.

Η συσκευή CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) αποτελεί επί του παρόντος την ιδανική θεραπευτική λύση, διότι, όχι μόνο ανακουφίζει τον ασθενή από τα ημερήσια και νυχτερινά συμπτώματα, αλλά, επίσης, φαίνεται να επηρεάζει το προσδόκιμο ζωής των πασχόντων⁶. Συγκεκριμένα έχει αποδειχτεί ότι η θεραπεία με τη συσκευή CPAP ελαττώνει τον τόνο του συμπαθητικού⁷, τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών⁸ στη διάρκεια του ύπνου και επίσης μειώνει τα επίπεδα της συστηματικής αρτηριακής πίεσης τόσο σε νορμοτασικούς, όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς⁹. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ αποτελούν μια ενδιαφέρουσα ομάδα από ερευνητικής άποψης, διότι, με την άμεση άρση των αποφρακτικών φαινομένων της

αναπνοής, με τη συσκευή CPAP, μπορούν να μελετηθούν παθολογικά φαινόμενα και να διερευνηθεί η παθογένειά τους, χωρίς ουσιαστικά να έχει μεταβληθεί κανένας άλλος από τους συμπαράγοντες νοσηρότητας.

Από την άλλη πλευρά είναι γνωστό ότι η ανεύρεση υψηλών επιπέδων λευκοματίνης στα ούρα αποτελεί δείκτη αυξημένης νεφρικής και γενικότερα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας¹⁰. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μικρολευκωματιουρία (30-300 mg/ημέρα ή 20-200 μg/min) αποτελεί αντανάκλαση μιας γενικευμένης διαταραχής του αρτηριακού δένδρου και ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της προσυμπτωματικής αθηροσκλήρωσης¹¹.

Σε 2.085 άτομα που παρακολούθηθηκαν για 10 χρόνια, διαπιστώθηκε ότι ο λόγος λευκοματίνης/κρεατινίνης σε πρωινό δείγμα ούρων >0,65 mg/mmol (αποδεκτές τιμές μικρολευκωματιουρίας 2,5-25 mg/mmol) αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (σχετικός κίνδυνος 2,3, 95% CI 1,3-3,9, p=0,002)¹². Εξάλλου, πρόσφατα αποτελέσματα από την Copenhagen City Heart Study¹³ καταδεικνύουν ότι επίπεδα λευκοματίνης >4,8 μg/min σε ολονύκτια συλλογή ούρων αποτελούσαν έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης στεφανιαίας νόσου (RR: 2,0, 95% CI 1,4 - 3,0, p<0,001) και θανάτου (RR: 1,9, 95% CI 1,5 έως 2,4, p<0,001). Οι μελέτες αυτές αποτελούν έναυσμα για αναθεώρηση των μέχρι τώρα αποδεκτών κατώτατων ορίων για τον ορισμό της μικρολευκωματιουρίας.

Οι μεταβολές στη νεφρική ροή του αίματος και στην πίεση διήθησης του σπειράματος, επηρεάζουν το κλάσμα διήθησης, το οποίο αντανακλά έμμεσα την υδροστατική πίεση διήθησης. Αυξημένο κλάσμα διήθησης συνεπάγεται αύξηση της απέκκρισης μακρομορίων στα ούρα που δεν οφείλεται σε διαταραχή της σωληναριακής επαναρρόφησης, αλλά σε αύξηση της σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον, η κατάδειξη, σε ομάδα υπερτασικών ασθενών, της στενής συσχέτισης της αρτηριακής πίεσης, του αυξημένου κλάσματος διήθησης και του ρυθμού απέκκρισης της λευκοματίνης, σε συνδυασμό με την ελάττωση της απέκκρισης της λευκοματίνης κατά την οξεία πώση της αρτηριακής πίεσης, αποδεικνύει αφενός τους αιμοδυναμικούς παράγοντες που την προκαλούν και αφετέρου ότι ως ένα σημείο είναι αναστρέψιμη¹⁴.

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της υπόθεσης ότι α) το ΣΑΑ-Υ προκαλεί αύξηση της

απέκκρισης λευκοματίνης στα πρωινά ούρα, μέσω των αιμοδυναμικών διαταραχών που παρατηρούνται. Η υπόθεση αυτή θα μπορούσε να επαληθευτεί με τη μείωση της απέκκρισης λευκοματίνης μετά τη θεραπεία με τη συσκευή CPAP, και β) ότι τα επίπεδα της «λευκοματινουρίας» είναι υψηλότερα στους nondippers απ' ό τι στους dippers, γεγονός που θα αποδείκνυε ότι η νυχτερινή λευκοματινουρία οφείλεται στην διαταραχή του φυσιολογικού κικαάδιου ρυθμού της αρτηριακής πίεσης και θα μπορούσε να ανιχνεύσει τους ασθενείς εκείνους που βρίσκονται σε μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Μελετήθηκαν 157 άνδρες ασθενείς (ηλικία 46 ± 10 έτη) οι οποίοι προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία αιτιώμενοι συμπτωματολογία συμβατή με ΣΑΑΥ-Υ. Τα κριτήρια επιλογής ήταν: 1) Δείκτης Άπνοιας-Υπόπνοιας/ώρα (ΑΥΔ) > 15 , όπως αναδείχτηκε από τη μελέτη στη διάρκεια του ύπνου, 2) απουσία στεφανιαίας νόσου ή άλλης καρδιοπάθειας, σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοπάθειας, νεφροπάθειας, γνωστού ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης ή συστολικής πίεσης ≥ 160 και διαστολικής ≥ 95 mmHg κατά τη μέτρηση στο Εργαστήριο Ύπνου (ΕΥ), 3) μη συστηματική λήψη οποιουδήποτε φαρμάκου και 4) φυσιολογική μικροβιολογική και βιοχημική εξέταση ούρων. Τα αποτελέσματα των ασθενών συγκρίθηκαν με αυτά 44 υγιών ανδρών, παρόμοιων ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, που δεν παρουσίαζαν στο ιστορικό τους κανένα από τα κλινικά συμπτώματα του ΣΑΑΥ-Υ και που οι σύντροφοί τους ανέφεραν ότι ροχάλιζαν ποτέ έως μερικές φορές, ενώ δεν περιέγραφαν άπνοιες ή άλλες διαταραχές του ύπνου.

Σε 109 ασθενείς, που παρουσίαζαν ΑΥΔ ≥ 30 ή μικρότερο ΑΥΔ συνοδευόμενο όμως από σοβαρά ημερήσια συμπτώματα, έγινε θεραπευτική εφαρμογή της συσκευής CPAP.

Το Holter της πίεσης τοποθετήθηκε σε 78 ασθενείς κατά τυχαίο τρόπο (σε κάθε δεύτερο ασθενή). Οι ασθενείς είχαν τη συνήθη δραστηριότητα και κοιμήθηκαν στο σπίτι τους εκτός από 8 που φιλοξενήθηκαν στο ΕΥ. Οι ασθενείς κατέγραφαν τις δραστηριότητές τους και το χρόνο του ύπνου τους. Για περαιτέρω μελέτη επιλέχθηκαν 63 ασθενείς των οποίων η καταγραφή έγινε απρόσκοπτα. Οι ασθενείς αυτοί διαχωρίστηκαν σε dippers και nondippers βάσει της διαφοράς της συστολικής

αρτηριακής πίεσης κατά 10% τουλάχιστον μεταξύ εγρήγορσης και ύπνου. Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα λευκοματίνης (Λ), κρεατινίνης (Κ) και ο λόγος λευκοματίνης / κρεατινίνης (Λ/Κ) σε δείγμα ούρων προ του ύπνου και κατά την αφύπνιση.

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τα ευρήματα από τη μελέτη του ύπνου, τα επίπεδα Λ, κρεατινίνης Κ και του λόγου Λ/Κ των ασθενών συνολικά, των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε η συσκευή CPAP, των ασθενών των οποίων χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα του Holter, καθώς και των μαρτύρων φαίνονται στον πίνακα 1.

Μέθοδοι

Για τη μελέτη της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου χρησιμοποιήθηκε το φορητό πολυκαταγραφικό σύστημα Embletta (Somnologica, Iceland) με το οποίο καταγράφονται οι θέσεις του σώματος, οι κινήσεις του σώματος και των άκρων, ο καρδιακός ρυθμός, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης, η ροή του αέρα στις ανώτερες αεροφόρους, ο περιορισμός της ροής λόγω αυξημένων αντιστάσεων, οι κινήσεις του θώρακα και της κοιλιάς, και το ροχαλητό. Η μελέτη έγινε στο ΕΥ ώστε να επιτηρείται ο ύπνος των ασθενών. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων όπως δίδονταν από το λογισμικό του προγράμματος, ελέγχονταν ανά δυο λεπτά και διορθώνονταν από εξειδικευμένους νοσηλευτές του ΕΥ.

Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για περαιτέρω μελέτη ήταν ο δείκτης άπνοιας υπόπνοιας (ΑΥΔ), ο δείκτης αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης(ΔΑ) δηλαδή ο αριθμός των επεισοδίων πτώσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (SaO₂%) κατά 4% της βασικής τιμής ανά ώρα μελέτης, η μέση και η ελάχιστη τιμή του SaO₂% και το ποσοστό του χρόνου που ο SaO₂% ήταν μικρότερος του 90% (SaO₂% < 90%), του 80% (SaO₂% < 80%) και του 70% (SaO₂% < 70%). Η αξιοπιστία του πολυκαταγραφικού συστήματος που χρησιμοποιήσαμε ελέγχθηκε από τους Dingli και συν.¹⁵ και διαπιστώθηκε ότι η διαφορά του ΑΥΔ μεταξύ του Embletta και της σύγχρονης πλήρους πολυπυνογραφίας, της «χρυσής διαγνωστικής μεθόδου», είναι 2 ± 5 άπνοιες ή υπόπνοιας/ώρα και ο συντελεστής συσχέτισης $r=0,98$ ($p < 0,001$).

Η μελέτη της αναπνοής κατά την εφαρμογή της συσκευής CPAP έγινε με τη συσκευή Edentec 3711. Η τιλοποίηση της πίεσης γίνονταν από τους νοσηλευτές του ΕΥ.

Για την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής

Πίνακας 1. Οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των ατόμων, τα αποτελέσματα της μελέτης του ύπνου και τα επίπεδα λευκωματίνης (Λ), κρεατινίνης (Κ) και του λόγου λευκωματίνης / κρεατινίνης (Λ/Κ) στα βραδινά (βρ) και τα πρώτα πρωινά (πρ) ούρα

	Ασθενείς συνολικά N=157	Ασθενείς με CPAP N=109	Ασθενείς με Holter N=63	Μάρτυρες N=44
Ηλικία	46±10	46±10	47±8	46±12
BMI (kg/m ²)	33,60±6,45	34,60±6,01	32,53±5,05	32,08±3,62
Κάπνισμα (πακέτο/έτη)	16±18	19±19	17±19	15±20
ΑΥΔ	53,89±24,79	60,06±23,07	50,73±24,48	2,18±1,69
ΔΑ	47,35±30,15	55,09±28,11	44,07±27,94	2,03±1,05
Μέση SaO ₂ %	92,08±5,23	90,93±5,72	92,39±5,52	96,20±2,5
Ελάχιστη SaO ₂ %	73,56±11,24	71,04±11,35	73,39±10,73	93,48±1,37
SaO ₂ %<90	20,15±24,60	25,74±26,77	17,11±22,71	0,00
SaO ₂ %<80	6,52±14,11	9,01±15,76	5,63±12,77	0,00
SaO ₂ %<70	1,75±6,30	2,25±6,08	1,32±5,06	0,00
Λ βρ (mg/dl)	20,38±34,80	22,56±40,62	14,93±21,10	8,73±5,77
Κ βρ (g/L)	147,76±93,50	138,96±80,59	123,69±72,55	140,46±92,29
Λ/Κ βρ (mg/g)	16,26±32,47	19,79±40,66	14,27±22,78	8,03±5,34
Λ πρ (mg/dl)	13,34±35,14	17,11±45,11	9,12±14,36	8,86±4,93
Κ πρ (g/L)	95,78±77,51	89,22±70,31	86,05±68,31	168,93±95,74
Λ/Κ πρ. (mg/g)	19,59±58,15	25,13±74,21	14,52±18,21	5,83±2,69
% δ Λ/Κ πρ / ΛΚ βρ	33,64±99,77	49,40±118,80	40,04±94,01	-18,15±24,50

πίεσης χρησιμοποιήθηκε το Holter Diasys Integra (NOVACOR SA, France), το οποίο ρυθμίστηκε να λειτουργεί κάθε 30 λεπτά στην αυτόματη επιλογή κατά την οποία χρησιμοποιείται βασικά η ακουστική μέθοδος και σε περίπτωση μη ανιχνεύσεως του μικροφώνου η ταλαντοσιομετρική¹⁶. Στους ασθενείς εφαρμόστηκε η κατάλληλη περιχειρίδα, ανάλογα με την περιμέτρο του βραχίονα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με βάση τις ώρες ύπνου που ανέφερε ο ασθενής και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων ελέγχονταν από εξειδικευμένο γιατρό ο οποίος δε γνώριζε τα αποτελέσματα των άλλων εξετάσεων.

Ο προσδιορισμός της Λ, της Κ και ο λόγος Λ/Κ έγινε με το DCA 2000 Microalbumin/ Creatinine Reagent Kit (Bayer). Οι ανώτατες φυσιολογικές τιμές (95th percentile) που δίνονται από τον κατασκευαστή για το λόγο Λ/Κ, σε δείγμα ολονύχτιας συλλογής ούρων, είναι 12 mg/g και σε τυχαίες μετρήσεις 16 mg/g. Κρατήθηκε δείγμα των προ του ύπνου ούρων, έγινε συλλογή των ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου και των πρώτων πρωινών, ενώ από τα τελευταία κρατήθηκε μικρό δείγμα για ανάλυση. Τα δείγματα των βραδινών και πρωινών ούρων φυλάσσονταν σε ψυγείο και εξετάστηκαν τα δείγματα των ασθενών οι οποίοι παρουσίαζαν ΑΥΔ >15.

Στους ασθενείς που κρίθηκε ότι η εφαρμογή της συσκευής CPAP αποτελούσε την ενδεδειγμένη θεραπευτική λύση ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση η ανάλυση καμπυλών ROC και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC ως δείκτης αξιολόγησης της διαγνωστικής αξίας των εργαστηριακών μετρήσεων της Λ, Κ, του λόγου Λ/Κ καθώς και της % μεταβολής του λόγου Λ/Κ μεταξύ των πρωινών και των βραδινών μετρήσεων, ο έλεγχος t-test και το ζευγαρωτό t-test για τη σύγκριση μέσων τιμών. Η συσχέτιση μεταξύ μετρήσεων αξιολογήθηκε με βάση το συντελεστή r (Pearson). Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS version 12.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Α. Η «λευκωματινουρία» στους ασθενείς με ΣΑΥΥ και τους μάρτυρες

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ως προς την ηλικία, το BMI και τις καπνιστικές συνήθειες (t-test, p>0,2). Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΑΥΥ-Υ παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα Λ στο βραδινό δείγμα ούρων (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC 0,627, p= 0,010) και χαμηλότερα επίπεδα Κ στο πρωινό δείγμα ούρων (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC 0,255, p<0,0001). Ο λόγος Λ/Κ ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στο βραδινό δείγμα ούρων των ασθενών (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC 0,620, p=0,015)

και στο πρωινό δείγμα (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC 0,794, $p < 0,0001$) σε σχέση με τους μάρτυρες. Η διαφορά του λόγου Λ/Κ ήταν $+33,64 \pm 99,77$ στους ασθενείς και $-18,15 \pm 24,50$ στους μάρτυρες (Πίν. 1). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC 0,692, $p < 0,0001$). Με την κατά Pearson δοκιμασία διαπιστώθηκε ότι ο λόγος Λ/Κ πρ δε συσχετίστηκε με την ηλικία ($r = -0,059$, $p = 0,456$), αλλά συσχετίστηκε σθενά με το BMI ($r = 0,383$, $p < 0,0001$). Επίσης ο λόγος Λ/Κ πρ συσχετίστηκε θετικά με τον ΑΥΔ ($r = 0,288$, $p < 0,0001$), το ΔΑ ($r = 0,337$, $p < 0,0001$), το ποσοστό του χρόνου του ύπνου με $\text{SaO}_2 < 90\%$ ($r = 0,539$, $p < 0,0001$), τον $\text{SaO}_2 < 80\%$ ($r = 0,395$, $p < 0,0001$), τον $\text{SaO}_2 < 70\%$ ($r = 0,246$, $p < 0,0001$) και αρνητικά με τη μέση τιμή του $\text{SaO}_2\%$ ($r = -0,539$, $p < 0,0001$) και την ελάχιστη τιμή του SaO_2 ($r = -0,489$, $p < 0,0001$). «Κλινικά σημαντική μικρολευκωματινουρία» στο πρωινό δείγμα ούρων (Λ/Κ > 30 mg/g) παρουσίαζαν 16 ασθενείς (10,2%), ενώ στο βραδινό δείγμα 13 (8,3%).

Β. Η επίδραση της CPAP στην απέκκριση της λευκωματινής

Στους 109 ασθενείς που μελετήθηκαν πριν και μετά την εφαρμογή CPAP διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του λόγου Λ/Κ ελαττώθηκαν στα πρωινά ούρα κατά $-17,63 \pm 29,90\%$, ενώ είχαν αυξηθεί κατά $49,40 \pm 118,80\%$ στη διάρκεια του ύπνου της πρώτης μελέτης. Ο όγκος των ούρων μειώθηκε από 712 ± 378 σε 314 ± 173 ml ($p < 0,0001$) και η νεφρική λειτουργία ομαλοποιήθηκε υπό την έννοια της νυχτερινής συμπίκνωσης των ούρων. Οι συγκρίσεις έγιναν με το ζευγαρωτό έλεγχο t-test. Τα αποτελέσματα φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 2. Τα επίπεδα του λόγου Λ/Κ στο βραδινό και πρωινό δείγμα των ασθενών ήταν αυξημένα σε

σχέση με τους μάρτυρες, αλλά η % μεταβολή στη διάρκεια του ύπνου ήταν παρόμοια με αυτή των μαρτύρων. Στην υποομάδα αυτή των ασθενών, με την κατά Pearson δοκιμασία, διαπιστώθηκε ότι ο λόγος Λ/Κ πρ δε συσχετίστηκε με την ηλικία ($r = -0,086$, $p = 0,391$), αλλά συσχετίστηκε θετικά με το BMI ($r = 0,415$, $p < 0,0001$), τον ΑΥΔ ($r = 0,301$, $p = 0,002$), το ΔΑ ($r = 0,403$, $p < 0,0001$), το ποσοστό του χρόνου του ύπνου με $\text{SaO}_2 < 90\%$ ($r = 0,400$, $p < 0,0001$), τον $\text{SaO}_2 < 80\%$ ($r = 0,379$, $p < 0,0001$), τον $\text{SaO}_2 < 70\%$ ($n = 95$, $r = 0,218$, $p = 0,034$) και αρνητικά με τη μέση τιμή του $\text{SaO}_2\%$ ($r = -0,539$, $p < 0,0001$) και την ελάχιστη τιμή του $\text{SaO}_2\%$ ($r = -0,489$, $p < 0,0001$).

Γ. Σχέση «λευκωματινουρίας» και συστηματικής αρτηριακής πίεσης

Αναλύθηκαν τα ευρήματα από την 24ωρη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης 63 ασθενών. Οι 34 ήταν dippers και οι 29 nondippers. Στον πίνακα 3 φαίνονται αναλυτικά τα ευρήματα από τη μελέτη του ύπνου, τον προσδιορισμό του λόγου Λ/Κ και τα ευρήματα από το Holter της πίεσης. Τα ευρήματα συγκρίθηκαν με το t-test και στατιστικά σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε στις τιμές της συστολικής πίεσης ύπνου ($p < 0,0001$), της διαστολικής ύπνου ($p = 0,001$) καθώς και στην % διαφορά της συστολικής ($p < 0,0001$) και της διαστολικής ($p < 0,0001$) μεταξύ εγρήγορης και ύπνου. Από τις παραμέτρους του ύπνου, στο σύνολο των ασθενών, μόνο ο ΔΑ συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την αρτηριακή πίεση. Συγκεκριμένα, ο κατά Pearson συντελεστής συσχέτισης του ΔΑ με τη διαστολική πίεση εγρήγορης ήταν 0,304 ($p = 0,012$), με τη συστολική κατά τον ύπνο 0,255 ($p = 0,036$) και την αντίστοιχη διαστολική 0,284 ($p = 0,019$). Για τη στατική αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας των επι-

Πίνακας 2. Οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των επιπέδων Λ, Κ και του λόγου Λ/Κ στα βραδινά και τα πρώτα πρωινά ούρα των ασθενών, στους οποίους εφαρμόστηκε η συσκευή CPAP, και των μαρτύρων. Η στατιστική ανάλυση αφορά στις προ και μετά CPAP μετρήσεις

	Προ CPAP N=109	Μετά CPAP N=109	Μάρτυρες N=44	p
Λβρ (mg/L)	22,56±40,62	23,97± 41,37	8,73±5,77	0,321
Κ βρ (mg/dl)	138,96±80,59	158,02±90,39	140,46±92,29	0,072
Λ/Κ βρ (mg/g)	19,79± 40,66	19,20±45,96	8,03± 5,34	0,695
Λ πρ (mg/L)	17,11± 45,11	21,38± 42,76	8,86±4,93	0,000
Κ πρ (mg/dl)	89,22±70,31	182,35±96,48	168,93±95,74	0,000
Λ/Κ πρ (mg/g)	25,13±74,21	13,51±35,38	5,83±2,69	0,006
% δ Λ/Κβρ/Λ/Κπρ	49,40±118,80	-17,63±29,90	-18,15±24,50	0,000
Όγκος ούρων (ml)	712±378	314±173		0,000

Πίνακας 3. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τα ευρήματα από τη μελέτη της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τον ύπνο, τα επίπεδα Λ, Κ, και του λόγου Λ/Κ στα βραδινά και πρωινά ούρα και τα αποτελέσματα της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης των dippers και των nondippers. Με αστερίσκο σημειώνονται οι συγκρίσεις που έγιναν με ανάλυση καμπύλων ROC

	Dippers (N=34)	Non-dippers (N=29)	p
Ηλικία	47,6±7,4	45,6±9,4	0,366
BMI (kg/m ²)	32,14±4,72	33,85±5,47	0,188
ΑΥΔ	47,73±22,42	56,70±26,30	0,149
ΔΑ	42,03±25,29	49,99± 30,47	0,262
Μέση SaO ₂ %	92,44±5,42	92,07±6,20	0,803
Ελάχιστη SaO ₂ %	73,29±11,85	71,80±9,31	0,584
SaO ₂ %<90	17,65±26,28	18,46±18,35	0,889
Λευκωματίνη βρ (mg/dl)	17,54±4,91	12,22±15,81	0,443*
Κρεατινίνη βρ (g/L)	132,33±65,15	115,82±80,95	0,095*
Λ/Κ βρ (mg/g)	13,62±16,27	15,29±29,24	0,638*
Λευκωματίνη πρ (mg/dl)	11,29±19,13	6,73±4,5	0,492*
Κρεατινίνη πρ (g/L)	105,24±74,08	64,38±55,46	0,005*
Λ/Κ πρ (mg/g)	11,98±11,46	17,71±23,91	0,05*
% δ Λ/Κ πρ / ΛΚ βρ	28,51±105	54,53±80,19	0,018*
Συστολική εγρήγορσης	136,94±17,06	140,99±21,27	0,405
Διαστολική εγρήγορσης	87,97±10,22	90,62±12,34	0,355
Συστολική ύπνου	116,56±14,81	135,01±21,59	0,000
Διαστολική ύπνου	72,35±9,70	83,00±14,46	0,001
δ Συστ. εγρήγ-ύπνου (%)	14,72±4,03	5,12±4,48	0,000
δ Διαστ. εγρήγ-ύπνου (%)	17,72±6,26	8,65±7,45	0,000

πέδων της Λ, Κ, του λόγου Λ/Κ και της % διαφοράς του λόγου μεταξύ πρωινών και βραδινών ούρων στις δυο ομάδες (dippers και nondippers) χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση καμπύλων ROC. Τα ευρήματα σημειώνονται με αστερίσκο στον πίνακα 3. Διαπιστώθηκε ότι τόσο ο λόγος Λ/Κ στο πρωινό δείγμα ούρων, όσο και η % διαφορά μεταξύ βραδινών και πρωινών τιμών του λόγου αυτού ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότεροι στους nondippers σε σχέση με τους dippers.

Με την κατά Pearson δοκιμασία διαπιστώθηκε ότι ο λόγος Λ/Κ των πρωινών ούρων δεν παρουσίασε συσχέτιση με την ηλικία ($r=-0,079$, $p=0,536$) και το BMI ($r=0,240$, $p=0,056$), συσχέτιστηκε θετικά με τον ΑΥΔ ($r=0,280$, $p=0,025$), το ΔΑ ($r=0,294$, $p=0,018$), το ποσοστό του χρόνου του ύπνου με SaO₂<90% ($r=0,376$, $p=0,002$) καθώς και τον SaO₂<80% ($r=0,382$, $p=0,002$) και αρνητικά με τη μέση τιμή του SaO₂% ($r=-0,259$, $p=0,041$) και την ελάχιστη τιμή του SaO₂ ($r=-0,342$, $p=0,006$). Επίσης ο λόγος Λ/Κ πρ συσχετίστηκε με τη συστολική πίεση εγρήγορσης ($r=0,343$, $p=0,006$), τη διαστολική πίεση εγρήγορσης ($r=0,420$, $p=0,001$), τη συστολική ύπνου ($r=0,240$, $p=0,056$) και τέλος τη διαστολική ύπνου ($r=0,384$, $p=0,002$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΣΑΑΥ-Υ και λευκωματινουρία

Στη μελέτη αυτή διαπιστώσαμε ότι τα επίπεδα του Λ/Κ στα πρώτα πρωινά ούρα των ασθενών ($19,59±58,15$) είναι υψηλότερα από αυτά των μαρτύρων ($5,83±2,69$).

Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου, η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός και ο ΚΛΟΑ μειώνονται¹⁷. Η σπειραματική διήθηση και η απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα, ακολουθώντας επίσης ένα κιοκάδιο ρυθμό, παρουσιάζουν τις χαμηλότερες τιμές στη διάρκεια του ύπνου¹⁸, όταν η σπειραματική διήθηση μειώνεται κατά $33±15\%$ με ανάλογη μείωση της απέκκρισης της λευκωματίνης. Πράγματι, στους μάρτυρες παρατηρήθηκε ελάττωση του λόγου Λ/Κ μεταξύ βραδινών και πρωινών ούρων κατά $18±24\%$, ενώ στους ασθενείς αύξηση κατά $34±100\%$. Διαπιστώθηκε ότι οι διαφορές αυτές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων είναι στατιστικά σημαντικές και ότι η αύξηση του λόγου Λ/Κ στα πρώτα πρωινά ούρα θα μπορούσε να αποτελέσει βιολογική παράμετρο διαχωρισμού των ασθενών από τους μάρτυρες.

Με την επίδραση του ΣΑΑΥ-Υ στα επίπεδα της λευκωματινουρίας ασχολήθηκαν στο παρελθόν διάφορες μελέτες που ακολούθησαν διαφορετικό

σχεδιασμό και μεθοδολογία. Ο Chaudhary και συν.¹⁹ παρατήρησαν ότι 6 από τους 34 ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ και κανένας από τους 34 μάρτυρες παρουσίαζαν σοβαρή λευκωματινουρία και διατύπωσαν την άποψη ότι το ΣΑΑΥ-Υ μπορεί να προκαλέσει λειτουργική λευκωματινουρία η οποία είναι αναστρέψιμη μετά τη θεραπεία του συνδρόμου. Οι Sklar και συν.²⁰ παρατήρησαν αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης στη διάρκεια του ύπνου στο 14% των παχύσαρκων ατόμων που μελέτησαν και στο 64% ασθενών με ΣΑΑΥ-Υ. Οι Plescu και συν.²¹ μελέτησαν 143 ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ και συμπέραναν ότι η επίπτωση της λευκωματινουρίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς και τους μάρτυρες και ότι στους ασθενείς τα επίπεδα της λευκωματινουρίας συσχετιζόνταν περισσότερο με την υποξυγοναιμία και πολύ ασθενώς με τον ΑΥΔ. Οι Casserly και συν.²¹ σε 148 ασθενείς με διάφορης βαρύτητας ΣΑΑΥ-Υ διαπίστωσαν ότι μόνον η ηλικία και η παρουσία υπέρτασης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετιζόνταν θετικά με το λόγο Λ/Κ και ότι το ΣΑΑΥ-Υ δεν προκαλεί κλινικά σημαντική λευκωματινουρία. Από τη μελέτη μας προκύπτει ότι στην πλειονότητα των ασθενών το ΣΑΑΥ-Υ δεν προκαλεί «κλινικά σημαντική λευκωματινουρία», βάσει των μέχρι τώρα αποδεκτών «φυσιολογικών» τιμών. Η βασική διαφορά της δικής μας από τις δυο τελευταίες μελέτες είναι ότι προσδιορίσαμε το λόγο Λ/Κ προ και αμέσως μετά τον ύπνο και, μελετώντας τις διαφορές αυτές, διαπιστώσαμε ότι η απέκκριση λευκωματίνης αυξάνεται στους ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ στη διάρκεια του ύπνου.

Ο λόγος Λ/Κ προ δε συσχετίζεται με την ηλικία, αλλά παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το BMI, με τον ΑΥΔ και κυρίως με την υποξυγοναιμία. Ο BMI είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΣΑΑΥ-Υ και επηρεάζει θετικά τόσο τον ΑΥΔ, όσο και κυρίως την εμφάνιση και τη βαρύτητα της υποξυγοναιμίας στη διάρκεια του ύπνου. Διαπιστώθηκε ότι ο BMI αποτελεί ισχυρό παράγοντα συσχετιζόμενο με τη λευκωματινουρία. Ωστόσο, η βελτίωση που παρουσίασαν οι ασθενείς και η πτώση των επιπέδων του λόγου Λ/Κ μετά τη CPAP καταδεικνύει ότι ο ρόλος του BMI στη διαμόρφωση της πρωινής λευκωματινουρίας ασκείται μέσω της επίδρασης που έχει στις αναπνευστικές παραμέτρους και όχι με απευθείας δράση. Η συσχέτιση με τον ΔΑ ήταν ισχυρότερη απ' ότι με τον ΑΥΔ. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματά μας οι ισχυρότερες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ του λόγου Λ/Κ προ και των παραμέτρων που

εκφράζουν την υποξυγοναιμία.

Η διαλείπουσα υποξία που βιώνουν οι ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ αναδεικνύεται, από πειραματικά²³ και κλινικά²⁴ δεδομένα, ως ο βασικότερος παράγοντας διέγερσης του συμπαθητικού μέσω των περιφερικών χημειούποδοχέων.

Έχει αποδειχτεί ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ παρουσιάζουν ρυθμό σπειραματικής διήθησης εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ η νεφρική ροή πλάσματος ελαττώνεται. Παρ' όλα αυτά παρατηρήθηκε αύξηση του κλάσματος διήθησης και κατ' επέκταση μια κατάσταση σπειραματικής υπερδιήθησης²⁵. Δύο παθογενετικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν για την κατάσταση αυτή. Πρώτον, η αυξημένη νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα, η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου²⁶ και δεύτερον ορμονικοί παράγοντες όπως η έκκριση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, λόγω της αυξημένης φλεβικής επαναφοράς στο δεξιό κόλπο, συνέπεια των αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων στη διάρκεια της άπνοιας. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο προκαλεί αγγειοδιαστολή στο προσαγωγό νεφρικό αρτηρίδιο και ήπια αγγειοσύσπαση στο απαγωγό αρτηρίδιο με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υψηλής ενδοσπειραματικής πίεσης. Ένα δείκτη νεφρικής υπερδιήθησης, με τις γνωστές συνέπειες, αποτελεί η αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα.

ΣΑΑΥ-Υ και υπέρταση

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΣΑΑΥ-Υ, που ποικίλλει από 40-70% στις διάφορες μελέτες, πάσχει από υπέρταση και, αντίστροφα, το 22-48% των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση παρουσιάζει κλινικά αξιολογήσιμο ΣΑΑΥ-Υ^{27,28}, ενώ πολλοί νορμοτασικοί ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ είναι nondippers^{29,30}. Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι παιδιά με ΣΑΑΥ-Υ παρουσίαζαν μικρότερη πτώση της ΑΠ στη διάρκεια του ύπνου, σε σχέση με τους μάρτυρες και ότι η πτώση της νυκτερινής μέσης πίεσης μπορούσε να προβλεφθεί από το δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης³⁰. Στη δική μας μελέτη 33 (52,4%) ασθενείς παρουσίαζαν από τις μετρήσεις του Holter, μέση συστολική πίεση εγρήγορσης >140 ή/και διαστολική >90 mmHg, ενώ το 46% ήταν nondippers (Πίν. 3). Οι τιμές της διαστολικής πίεσης της εγρήγορσης και οι τιμές της συστολικής και διαστολικής πίεσης κατά τον ύπνο συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με το ΔΑ.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το ΣΑΑΥ-Υ

προκαλεί υπέρταση δεν είναι ακόμα απολύτως σαφείς. Έχει αποδειχτεί σε πειραματόζωα ότι η έκθεσή τους επί ένα μήνα σε συνθήκες διαλείπουσας υποξίας για 6-8 ώρες/24ωρο προκαλεί αύξηση της συστηματικής αρτηριακής τους πίεσης καθ' όλο το 24ωρο και ότι η αύξηση αυτή διαρκεί για μερικές εβδομάδες²³. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στη διέγερση του συμπαθητικού από τους περιφερικούς χημειοϋποδοχείς. Η απονεύρωση των καρωτιδικών σωματίων, η εκτομή των συμπαθητικών νεύρων του νεφρού, η αφαίρεση του μυελού των επινεφριδίων και η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αποτρέπουν την αύξηση της πίεσης.

Τα τελευταία χρόνια ερευνάται εντατικά η συμμετοχή του ενδοθηλίου και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι στους ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ, τα επίπεδα του κυκλοφορούντος NO είναι χαμηλά και ότι υπάρχει διαταραχή των μηχανισμών αγγειοδιαστολής που εξαρτώνται από το ενδοθήλιο³².

Τα ελαττωμένα επίπεδα του NO και η αυξημένη δραστηριότητα των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II είναι οι δύο πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τη σύνδεση μεταξύ της διαλείπουσας υποξίας, των «εκρήξεων» της συμπαθητικής δραστηριότητας και της εγκατάστασης αυξημένης αγγειακής αντίστασης.

ΣΑΑΥ-Υ, Συστηματική Αρτηριακή Πίεση και Λευκωματινουργία

Μεγάλη μελέτη σε μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς αποκάλυψε ότι τα επίπεδα Λ και η σχέση Λ/Κ στα ούρα 24ώρου είναι σημαντικά αυξημένα στους nondippers και ιδιαίτερα σ' αυτούς που παρουσιάζουν αύξηση της συστολικής πίεσης τη νύχτα σε σχέση με την ημέρα, συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα των dippers³³.

Φυσιολογικά άτομα με μικρολευκωματινουργία έχουν ελαφρά, αλλά στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πίεση σε 24ώρες μετρήσεις από τους φυσιολογικούς μάρτυρες³⁴. Η κατάργηση του κινκάρδιου ρυθμού της αρτηριακής πίεσης πιθανόν να προηγείται της εγκατάστασης της συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης, αφού σε νορμοτασικά άτομα διαπιστώθηκε ότι οι nondippers παρουσιάζουν, υπερηχογραφικά, στατιστικά σημαντικά αυξημένο δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας και σχετική πάχυνση του τοιχώματος, συγκριτικά με τους dippers³⁵. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε επίσης ότι τα επίπεδα του εγκεφαλικού και κυρίως του

κολπικού νατριουρητιδικού πεπτιδίου ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους nondippers, ενώ τα επίπεδα της λευκωματίνης στα ούρα, αν και υψηλότερα, δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά³⁵. Ωστόσο, η συλλογή των ούρων άρχισε από τις 19:00 και τελείωνε στις 7:00 το πρωί.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι τα πρωινά επίπεδα του λόγου Λ/Κ και η % διαφορά μεταξύ του βραδινού και πρωινού δείγματος των nondippers ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από ότι των dippers, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο βραδινό δείγμα (Πίν. 3).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ παρουσιάζουν αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στη διάρκεια του ύπνου σε σχέση με τους μάρτυρες. Η λευκωματινουργία συσχετίζεται θετικά με τις παραμέτρους που εκφράζουν τη διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας στη διάρκεια του ύπνου και ιδιαίτερα με τα επεισόδια διαλείπουσας υποξίας, τη μέση τιμή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και το χρόνο του ύπνου που ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης βρίσκεται κάτω από το 90%. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών μας αποκαλύφθηκε ότι ήταν υπερτασικοί. Τα επίπεδα της διαστολικής πίεσης της ημέρας και της συστολικής και διαστολικής πίεσης του ύπνου συσχετίστηκαν στενά με το δείκτη αποκορεσμού (ΔΑ). Αν και οι nondippers είχαν παρόμοια διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας στη διάρκεια του ύπνου, συγκριτικά με τους dippers, είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα του λόγου Λ/Κ στα πρωινά ούρα. Η αύξηση του λόγου Λ/Κ στα πρωινά, σε σχέση με τα βραδινά ούρα, θα μπορούσε να αποτελέσει διαγνωστικό κριτήριο για το Σύνδρομο καθώς και κριτήριο για τη θεραπεία του αντιμετώπιση, διότι μπορεί να είναι σοβαρή ένδειξη της αύξησης της αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια του ύπνου.

ABSTRACT

Vlachogiannis E, Daskalopoulou E, Liavvas Ch. Dougalis A, Kourtidou-Papadeli Ch, Dombros N. Sleep apnea syndrome promotes nocturnal urine albumin excretion. Hell Iatr 2005, 71: 121 - 130.

The aim of this study was to investigate the hypothesis that Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) could induce albuminuria during sleep, through its known acute haemodynamic changes. We studied 157 male patients (mean age 46±10

years, BMI 33.6 ± 6.4 kg/m²) and 44 matched controls. Additionally, 109 of the patients were studied before and after one night under CPAP treatment. Ambulatory blood pressure was monitored randomly in 63 patients. None of the subjects had any known condition which could influence renal function. The patients underwent an overnight limited sleep study. Determination of albumin (A), creatinine (C) and albumin/creatinine ratio (A/C) was performed in urine samples before (A/C night) and after sleep (A/C morning). The apnea-hypopnea index (AHI) in all patients was 54 ± 25 , the desaturation index (DI) 47 ± 30 , the mean(m) SaO₂% during sleep 92 ± 5 , the nadir SaO₂% = 74 ± 11 and the percentage of sleep time with SaO₂% < 90 was 20 ± 25 %. Based on the degree of systolic blood pressure (SBP) decrease during sleep, patients were divided into dippers (>10% decrease, n= 34) and nondippers (<10% decrease, n=29). The levels of A/C night in controls was 8.03 ± 5.34 and in patients 16.26 ± 32.47 mg/g (area under the ROC curve 0.629, p=0.015), while the A/C morning was 5.83 ± 2.69 and 19.59 ± 58.15 mg/g respectively (area under the ROC curve 0.794, p<0.0001). The % change between morning and night in controls was $-18\% \pm 24$ and in patients $+34\% \pm 100$ (area under the ROC curve 0.692, p<0.001). In patients under CPAP treatment, the A/C night was 19.20 ± 45.96 mg/g and A/C morning 13.51 ± 35.38 , while the % change was $-18\% \pm 30$. The levels of A/C morning in OSAS patients were positively related (Pearson correlation test) to BMI (r=0.383, p<0.0001), AHI (r=0.288, p=0.001), DI (r=0.337, p<0.0001), the percentage of sleep with SaO₂<90% (r=0.539, p<0.0001) and inversely related to mSaO₂ (r=-0.539, p<0.0001) and the nadir SaO₂ (r=-0.489, p<0.0001). In the subgroup of patients who underwent ambulatory blood pressure measurements, the A/C morning levels correlated to BMI (r=0.240, p=0.056), AHI (r= 0.280, p=0.025), DI (r=0.294, p=0.018), SaO₂ <90% (r=0.376, p=0.002) and inversely to mSaO₂ (r=-0.259, p=0.041) and the nadir SaO₂ (r=-0.342, p=0.006). Additionally the A/C morning level correlated to daily systolic (r=0.343, p=0.006) and diastolic blood pressure (r=0.420, p=0.001), and to night systolic (r=0.240, p=0.056) and diastolic blood pressure (r=0.384, p=0.002). The prevalence of nondipping in SAS patients was found to be very high (46%). There was a statistically significant difference in A/C morning levels between dippers (11.98 ± 11.46 mg/g) and non-dip-

pers (17.71 ± 23.91 mg/g, p=0.05) and in the % A/C change between morning and night (dippers $29 \pm 105\%$, nondippers $55 \pm 80\%$, p=0.018). We conclude that OSAS promotes albuminuria during sleep. This finding; a) is of significant value for OSAS diagnosis, and b) is reversible after treatment of OSAS with CPAP. Since increased nocturnal albumin excretion was found to be related with elevated BP, one might postulate that nocturnal albuminuria may be one of the earliest findings of hypertension in patients with OSAS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993, 328: 1230-5.
2. Pepperell JCT, Davies RJO, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2002, 6: 157-73.
3. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1151-8.
4. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 19-25.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000, 342: 1378-84.
6. Mar J Reuda JR, Duran-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. The cost-effectiveness of n CPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2003, 21: 515-22.
7. Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001, 120: 887-93.
8. Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 1998, 37: 1009-13.
9. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, et al. Sympathetic activity is reduced by n-CPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004, 23: 55-262.
10. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001, 103: 1869-74.
11. Roest M, Banga JD, Janssen WMT, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001, 103: 3057-61.
12. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S,

- Schroll M, Jensen JS.* Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1992-7.
13. *Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al.* Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004, 110: 32-5.
 14. *Parving HH.* Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens* 1996, 14(suppl 2): 89-94.
 15. *Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, et al.* Evaluation for a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003, 21: 253-9.
 16. *O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG.* Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001, 322: 531-6.
 17. *Daskalopoulou-Vlachogianni E.* Cardiovascular function during sleep apneas. *Post Med J* 1989, 65: 67-73.
 18. *Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ, Arisz L.* Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1989, 77: 105-11.
 19. *Chaudhary BA, Sklar AH, Chaudhary TK, Kolbeck RC, Speir WAJ.* Sleep apnea, proteinuria, and nephrotic syndrome. *Sleep* 1988, 11: 69-74.
 20. *Sklar AH, Chaudhary BA, Harp R.* Nocturnal urinary protein excretion rates in patients with sleep apnea. *Nephron* 1989, 51: 35-8.
 21. *Iliescu EA, Lam M, Pater J, Munt PW.* Do patients with obstructive sleep apnea have clinically significant proteinuria? *Cin Nephrol* 2001, 55: 196-204.
 22. *Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb DJ, Epstein LJ, Kaufman JS.* Proteinuria in obstructive sleep apnea. *Kidney Int* 2001, 60: 1484-9.
 23. *Fletcher E.* Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 2001, 90: 1600-5.
 24. *Daskalopoulou-Vlachogianni E, Sanhagen B, Gislason T, Stalenheim G.* High ventilatory response to hypoxia in hypertensive patients with sleep apnea. *Upsala J Med Sci* 1989, 94: 89-94.
 25. *Kinebuchi SI, Kazama JJ, Satoh M, et al.* The short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004, 107: 317-22.
 26. *Denton KM, Shweta A, Anderson WP.* Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. *J Am Soc Nephrol* Jan 2002, 13: 27-34.
 27. *Shepard JW.* Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992, 13: 437-58.
 28. *Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C.* Prevalence of sleep apnea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002, 57: 602-7.
 29. *Davies CWH, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJO, Stradling JR.* Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal control subjects. *Thorax* 2000, 55: 736-40.
 30. *Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T.* Blood pressure "dipping" and "nondipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996, 19: 382-7.
 31. *Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, et al.* Twenty four hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169: 950-6.
 32. *Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al.* Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000, 102: 2607-10.
 33. *Marinakis AG, Vyssoulis GP, Michaelides AP, Kapranou EA, Cokkinos DV, Toutouzas PK.* Impact of abnormal nocturnal blood pressure fall on vascular function. *Am J Hypertens* 2003, 16: 209-13.
 34. *Clausen P, Jensen J, Borch-Johnsen K, Jensen G.* Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in clinically healthy subjects. *Hypertension* 1998, 32: 71-7.
 35. *Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, et al.* Association between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003, 16: 434-8.
- Αλληλογραφία:*
 Ε. Βλαχογιάννης
 Λήδα Μαρία-Άλκηστις ΙΙ
 570 01 Θέρμη
 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 Ε. Vlachogiannis
 Lida Maria-Alkistis II
 570 01 Thermi
 Thessaloniki
 Greece

Η εκτίμηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Γ. Ηλονίδης, Ε. Μανδαλά, Π. Γλούφτσιος, Π. Τσεκούρα,
Ι. Παραδιάς, Ι. Γιαβάζης, Κ. Κυδωνοπούλου, Κ. Αρβανιτάκης

Δ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί έναν εξαιρετικά ευαίσθητο δείκτη της οξείας φάσης μιας φλεγμονής με αξιόλογη διαγνωστική αξία. Αύξηση της τιμής της, κατά κανόνα, παρατηρείται σε οξείες και χρόνιες φλεγμονές, όπως επίσης και σε βλάβες των ιστών. Μελετήσαμε τη CRP σε 35 ασθενείς με λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος μέσης ηλικίας 63,4 έτη, 19 άνδρες και 16 γυναίκες. Οι 17 ασθενείς παρουσίασαν λοβώδη πνευμονία του δεξιού πνεύμονα, οι 9 λοβώδη πνευμονία του αριστερού πνεύμονα, οι 6 διάχυτες βρογχοπνευμονικές διηθήσεις αμφοτερόπλευρα και 3 πνευμονία και παραπνευμονική συλλογή, οι 2 στο δεξιό πλευροδιαφραγματικό χώρο και 1 στον αριστερό. Οι καλλιέργειες πτυέλων ήταν αρνητικές σε

19, θετικές σε 5 ασθενείς, 3 σε *S. Pneumoniae*, 1 σε *H. Influenza* και 1 σε *M. Catarrhalis*. Ακατάλληλο θεωρήθηκε το δείγμα σε 11. Οι καλλιέργειες αίματος ήταν θετικές σε 3 ασθενείς, 2 σε *S. Pneumoniae* και 1 σε *E. Coli*. Αντισώματα θετικά διαπιστώθηκαν σε 9 άτομα, 4 στο *M. Pneumoniae*, 4 στο *C. Pneumoniae* και 1 στην *Influenzae*. Όλα τα άτομα της μελέτης παρουσίασαν αυξημένη τιμή της CRP με μέση τιμή 143,5 mg/dl. Ιδιαίτερα αυξημένη η τιμή της CRP διαπιστώθηκε σε 3 ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή υγρού. Συμπερασματικά, οι ασθενείς με λοβώδη πνευμονία ανεξαρτήτως αιτιολογίας παρουσίασαν ιδιαίτερα αυξημένη τιμή της CRP.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 131-134.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης που συντίθεται αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα¹. Θεωρείται το πρότυπο και ο κύριος εκπρόσωπος των πρωτεϊνών οξείας φάσης¹.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι ένας ευαίσθητος δείκτης φλεγμονής μικροβιακής ή μη. Είναι τεκμηριωμένο ότι αυξάνεται σε οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού, όπως επίσης και σε συστηματικά νοσήματα, όπως τα αυτοάνοσα και τα νεοπλασματά²⁻⁴. Χρησιμοποιήθηκε και χρησιμοποιείται ως ένας σημαντικός και αξιόπιστος δείκτης της ενεργού της, αλλά και ως κριτήριο αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής.

Το έναυσμα για τη σύνθεση της CRP στην οξεία φλεγμονή οποιασδήποτε αιτιολογίας δίδεται από την ιντερλευκίνη 1 (IL-1), ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor – TNF)^{5,6}.

Σε προηγούμενες μελέτες διαπιστώθηκαν χαμηλότερες τιμές CRP στις ιογενείς απότι στις βακτηριακές λοιμώξεις.^{5,7} Μελέτες που αφορούσαν στην αιτιολογική αξιολόγηση της CRP στις τυπικές και άτυπες πνευμονίες μάλλον δεν ήταν διαφωτιστικές^{8,9}.

Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της CRP στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και η συσχέτισή της με τη μορφή και το πιθανό αίτιο της λοίμωξης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήσαμε τη CRP σε 35 ασθενείς με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, 19 άνδρες και 16 γυναίκες, μέσης ηλικίας 63 ± 12 έτη. Κανένα από τα άτομα της μελέτης δεν παρουσίαζε χρόνια πνευμονική, καρδιακή, νεφρική ή άλλη συστηματική νόσο και δεν έπαιρνε αντιβιοτική αγωγή προ της εισαγωγής στη μελέτη.

Η διάγνωση της λοίμωξης στηρίχτηκε στο ιστορικό, τα κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα. Όλα τα άτομα της μελέτης παρουσίαζαν υψηλό πυρετό και τα άλλα υποκειμενικά συμπτώματα της λοίμωξης, λευκοκυττάρωση με μέση τιμή των λευκών $12830/\mu\text{l}$ και με τύπο πολυμορφοποιητικό. Κανένα από τα άτομα δεν παρουσίασε σηπτικό shock, όπως επίσης σοβαρές διαταραχές των αερίων του αίματος. Η μέση PaO_2 ήταν $78,10 \pm 14$ mmHg και η μέση PaCO_2 $40,30 \pm 6$ mmHg.

Σε κάθε ασθενή εξετάστηκαν τρία δείγματα πτυέλων για καλλιέργεια αυτών, όπως επίσης τρία δείγματα αίματος για καλλιέργεια προ της έναρξης της αντιβιοτικής αγωγής. Επίσης, από της εισαγωγής στην κλινική πάρθηκαν δείγματα αίματος για την αναζήτηση αντισωμάτων έναντι βακτηριδίων και ιών. Η εκτίμηση αυτών έγινε με την ανοσοενζυμική δοκιμασία ELISA.

Από την απεικονιστική εκτίμηση με Α/α θώρακα, 17 ασθενείς παρουσίαζαν λοβώδη πνευμονία του δεξιού πνεύμονα, 9 λοβώδη πνευμονία του αριστερού πνεύμονα, 6 διάχυτες βρογχοπνευμονικές διηθήσεις και 3 πνευμονία με παραπνευμονική συλλογή. Η εκτίμηση της CRP έγινε την πρώτη ημέρα της εισαγωγής στην κλινική, με τη μέθοδο της νεφελομετρίας.

Πίνακας 1. Θετικές καλλιέργειες πτυέλων σε λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Αριθμός ασθενών	5
Είδος μικροοργανισμού	3 σε S. Pneumoniae 1 σε H. Influenzae 1 σε M. Catarrhalis

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι καλλιέργειες πτυέλων ήταν αρνητικές σε 19, θετικές σε 5 ασθενείς, 3 σε S. Pneumoniae, 1 στο H. Influenzae και σε 1 στη M. Catarrhalis (Πίν. 1). Ακατάλληλο θεωρήθηκε το δείγμα σε 11 άτομα. Οι καλλιέργειες αίματος ήταν θετικές σε 3 ασθενείς, 2 σε S. Pneumoniae και 1 σε E. Coli (Πίν. 2). Αντισώματα θετικά διαπιστώθηκαν σε 9 άτομα, 4 στο M. Pneumoniae με τίτλους IgM > 1488 U/ml, σε 4 άτομα με C. Pneumoniae IgA $> 29,3$ AU και 1 στην Influenzae IgM $> 17,9$ AU (Πίν. 3).

Όσον αφορά στη CRP, όλα τα άτομα της μελέτης παρουσίασαν αυξημένη τιμή με μέση τιμή $143,5 \pm 109,34$ mg/dl. Οι επιμέρους τιμές της CRP σε συγκεκριμένες ομάδες ήταν: στους ασθενείς με λοβώδη πνευμονία μέση τιμή της CRP $160,64 \pm 119,34$ mg/dl, στη βρογχοπνευμονία $77,7 \pm 54,29$ mg/dl και σε πνευμονία με παραπνευμονική συλλογή $213,66 \pm 170,09$ mg/dl (Πίν. 4).

Η μεγαλύτερη τιμή CRP, 400 mg/dl διαπιστώθηκε σε ένα άτομο με λοβώδη πνευμονία και με θετική την καλλιέργεια πτυέλων στο S. Pneumoniae. Ακολουθούν άλλες δύο περιπτώσεις. Μία περίπτωση με λοβώδη πνευμονία και CRP 388 mg/dl και άλλη μία περίπτωση με λοβώδη πνευμονία με τιμή CRP 322 mg/dl και θετική την καλλιέργεια αίματος σε E. Coli.

Πίνακας 2. Θετικές καλλιέργειες αίματος σε λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Αριθμός ασθενών	3
Είδος μικροοργανισμού	2 σε S. Pneumoniae 1 σε E. Coli

Πίνακας 3. Αντισώματα έναντι παθογόνων μικροοργανισμών σε λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Αριθμός ασθενών	9	
Είδος αντισωμάτων	4 σε M. Pneumoniae	IgM > 1488 U/ml
	4 σε S. Pneumoniae	IgA $> 29,3$ AU
	1 σε Influenzae	IgM $> 17,9$ AU

Πίνακας 4. Η τιμή της CRP σε οξείες λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

	Λοβώδης πνευμονία	Βρογχοπνευμονία	Πνευμονία και παραπνευμονική συλλογή υγρού
Αριθμός	26	6	3
Μέση τιμή	160,64	77,7	213,66
SD (mg/dl)	119,34	54,29	170,09

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι κύριος εκπρόσωπος των πρωτεϊνών οξείας φάσης. Τον πρωτεύοντα ρόλο στη σύνθεση της CRP διαδραματίζει η IL-6 που πυροδοτεί το μηχανισμό σύνθεσης στο ήπαρ και την απελευθέρωση στο πλάσμα^{1,10}. Η αύξηση γίνεται εμφανής τις πρώτες 4 ώρες και είναι σημαντική στις 8 ώρες. Η αύξηση φτάνει το μέγιστο στις 48-72 ώρες και στη συνέχεια παρατηρείται σχετικά ταχεία υποχώρηση της τιμής της.¹¹ Αντίθετα, σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως π.χ. στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ή κακοήθη νοσήματα, η CRP παραμένει αυξημένη και είναι συνάρτηση βασικά της έκτασης της ιστικής βλάβης^{12,13}. Είναι γενικά παραδεκτό ότι όσο μεγαλύτερη είναι η βλάβη, τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της CRP, όπως επίσης και η διατήρηση αυξημένης τιμής^{12,13}.

Η CRP χαρακτηρίζεται ως δείκτης ενεργής νόσου και ποσοτική αύξησή της παρατηρείται σε οξείες λοιμώξεις βακτηριακές και ιογενείς, στα νοσήματα του συνδετικού ιστού, σε νεκρώσεις ιστών, όπως για παράδειγμα στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην οξεία παγκρεατίτιδα, σε τραυματισμούς, σε κακοήθη νοσήματα, σε λευχαιμίες και τέλος στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου^{3,14}.

Υπάρχουν μελέτες από τις οποίες φαίνεται ότι η αύξηση της CRP μπορεί να αποτελέσει κριτήριο για τη διαφορική διάγνωση ιογενούς από βακτηριακή πνευμονία, ενώ από άλλες μελέτες αυτό δεν τεκμηριώνεται^{15,16}.

Από τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης διαπιστώσαμε αυξημένη τιμή της CRP σε όλα τα άτομα της μελέτης, με μέση τιμή τα 143,5 mg/dl. Σε ασθενείς με πνευμονία και παραπνευμονική συλλογή η μέση τιμή της CRP ήταν ακόμη μεγαλύτερη. Εντυπωσιακά αυξημένη τιμή της CRP διαπιστώθηκε σε τρία άτομα (400 mg/dl, 388 mg/dl και 322 mg/dl, αντίστοιχα), χωρίς την παρουσία ιδιαίτερης κλινικής εικόνας και χωρίς επιπλοκές την πρωτοπαθή νόσο.

Η διαπιστωθείσα αύξηση της CRP δεν μπορούμε να ισχυριστούμε ότι συσχετίζεται με τον αιτιολογικό παράγοντα. Η ανεύρεση αυξημένης τιμής ήταν σαφής τόσο στους ασθενείς στους οποίους βρέθηκε αιτιολογικός παράγοντας, όσο και στους ασθενείς που δε βρέθηκε.

Σε προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν στην αιτιολογική συσχέτιση και την αύξηση της CRP τα αποτελέσματα ήταν ασαφή και αντικρου-

όμενα^{8,16}. Οι Ponka και Sarna¹⁷ και ο Ortquist και συν.¹⁸ διαπίστωσαν ότι στην πνευμονία από *S. Pneumoniae* και ειδικά σε βακτηριακία παρατηρείται ιδιαίτερα αυξημένη τιμή της CRP και IL-6, συγκριτικά με πνευμονίες που οφείλονται στο *M. Pneumoniae* και σε ιογενείς πνευμονίες. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα των Lehtonaki και συν.¹⁹, που διαπίστωσαν ιδιαίτερα αυξημένες τιμές της CRP στην πνευμονιοκοκκική πνευμονία από άλλης αιτιολογίας πνευμονίες. Οι Garcia Vazquez και συν.⁴ διαπίστωσαν μεγαλύτερες τιμές της CRP σε πνευμονία από *L. Pneumophila* από άλλης αιτιολογίας πνευμονίες της κοινότητας ανεξάρτητα της κλινικής κατάστασης, εκδήλωσης, των απεικονιστικών ευρημάτων και της ηλικίας των ασθενών. Κατά τους ίδιους συγγραφείς η παραγωγή των κυτταροκινών και των πρωτεϊνών οξείας φάσης δε φαίνεται να είναι η ίδια στις διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις.⁴

Η οξεία λοίμωξη, ο βαθμός της παρεγχυματικής πνευμονικής βλάβης, η αυξημένη παραγωγή ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και η ανοσολογική διέγερση πιθανόν να συμμετέχουν ενεργά στην ηπατική σύνθεση της CRP^{1,5,6}. Η μεγαλύτερη παρεγχυματική πνευμονική καταστροφή προκαλεί αυξημένα επίπεδα CRP²⁰.

Η αυξημένη τιμή της CRP δεν ισχυριζόμαστε ότι αποτελεί διαγνωστικό, προγνωστικό ή θεραπευτικό κριτήριο. Είναι όμως ένα εργαστηριακό εύρημα που μπορεί να αποτελέσει κριτήριο του βαθμού και ενεργότητας μιας λοίμωξης με τις συνέπειες αυτής που εκφράζονται με την ιστική βλάβη. Η CRP αναμφισβήτητα είναι ένας αξιόπιστος δείκτης φλεγμονής που εύκολα εκτιμάται και μπορεί να αξιολογηθεί, ανεξάρτητα της αιτιοπαθογένειας της νόσου.

ABSTRACT

Ilonidis G, Mandala E, Glouftsiou P, Tsekoura P, Paradias I, Giavazis I, Kydonopoulou K, Arvanitakis C. C-reactive protein levels in lower respiratory tract infections. Hell Iatr 2005, 71: 131 - 134.

C-reactive protein (CRP) is one of the most sensitive indexes at the acute phase of inflammation. Increased levels of CRP are encountered in acute or chronic inflammation and in tissue lesions. We evaluated CRP levels in 35 patients, 19 men and 16 women, mean age of 63,4±12 years. 26 subjects presented pneumonia, 6 subjects bronchopneumonia and 3 subjects pneumonia and pleural effusion.

Sputum for Gram stain and culture was negative in 19 subjects, positive in 5 subjects, 3 of them to *S. Pneumoniae*, 1 to *H. Influenzae* and 1 to *M. Catarrhalis*. Blood cultures were positive in 3 subjects, 2 of them to *S. Pneumoniae* and 1 to *E. Coli*. Antibodies were positive in 9 subjects, 4 to *M. Pneumoniae*, 4 to *C. Pneumoniae* and 1 to *Influenzae*. All patients had high levels of CRP, particularly those suffering from pneumonia and pneumonia with pleural effusion. In conclusion, the data suggest that all patients with lobar pneumonia had significantly increased levels of C-reactive protein.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Clyne, Olshaker JS*. The C-reactive protein. *J Emergency Medicine* 1999, 6: 1019-25.
2. *Morley JJ, Kushner I*. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982, 389: 406-18.
3. *Gabay C, Kushner I*. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999, 340: 448-54.
4. *Garcia Vazquez E, Martinez JA, Mensa J, et al*. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003, 21: 702-5.
5. *Hansson LO, Lindquist L*. C-reactive protein: its role in the diagnosis and follow up of infectious disease. *Current Opinion Infectious Disease* 1997, 10: 196-201.
6. *Epstein F*. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999, 340: 448-54.
7. *Hansson LO, Hedlund JU, Ortquist AB*. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest* 1997, 57: 111-8.
8. *Smith RP, Lipworth B, Cree IA, Spiers EM, Winter JH*. C-reactive protein: 2 clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995, 108: 1288-91.
9. *Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al*. A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997, 336: 243-50.
10. *Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al*. Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990, 12: 1179-86.
11. *Sigal LH, Ron Y*. The acute phase response to inflammation. *Immunology and Inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences. International Editions* 1994, 16: 287-301.
12. *Volonakis JE*. Acute-phase proteins in rheumatic disease. In *Koopman WJ ed., Arthritis and Allied Conditions. 13th ed, Baltimore. Williams and Wilkins* 1997.
13. *Chierakul N, Kanitsap A, Chaeprasert A, Viriyataveekul R*. A simple c-reactive protein measurement for the differentiation between tuberculous and malignant pleural effusion. *Respirology* 2004, 9: 66-9.
14. *Hirschfield GM, Pepys MB*. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJ Med* 2003, 96: 793-807.
15. *Coral J, Repple M, Moxou R, Hughew T*. C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. *J Paediatr* 1981, 99: 365-9.
16. *Heiskanen-Kosma T, Korppi M*. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community acquired pneumonia in children in primary health care settings. *Scand J Infect Dis* 2000, 32: 339-402.
17. *Ponka A, Sarna S*. Differential diagnosis of viral, mycoplasma and bacteraemic pneumonias on admission to hospital. *Eur J Respir Dis* 1983, 4: 360-8.
18. *Ortquist A, Hedlund J, Wretling B, Carlstoom A, Kalin M*. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and c-reactive protein in community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1995, 27: 457-62.
19. *Lehtomaki K*. Clinical diagnosis of pneumococcal adenoviral, mycoplasma and mixed pneumonias in young men. *Eur Respir J* 1988, 1: 324-9.
20. *Smith RP, Lipworth BJ*. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995, 107: 1028-31.

Αλληλογραφία:

Γ. Ηλονίδης
 Δημοκρατίας 53
 552 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

G. Ilonidis
 53, Dimokratias St.
 552 36 Thessaloniki

Η νοσηρότητα του ελληνικού πληθυσμού από βρουκέλλωση κατά την περίοδο 1978-1997

Θ. Δαρδαβέσης, Α. Γιαννακός, Γ. Μαθιοπούλου,
Ι. Τσουμπού, Μ. Ευσταθίου

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας ήταν η καταγραφή και η ανάλυση της νοσηρότητας του ελληνικού πληθυσμού από βρουκέλλωση κατά την περίοδο 1978-1997. Με την επεξεργασία στοιχείων της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος, που αφορούσαν σε νοσηλευθέντες λόγω βρουκέλλωσης σε ελληνικά θεραπευτήρια κατά την περίοδο 1978-1997, διερευνήθηκε και αξιολογήθηκε η κατανομή της νόσου στους ασθενείς κατά φύλο, ομάδες ηλικιών, οικογενειακή κατάσταση και γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής, όπως επίσης η έκβαση και ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν αδρά: α) Η πλειοψηφία των νοσηλευθέντων λόγω βρουκέλλωσης, αφορά σε άνδρες (64,5%). β) Η ηλικιακή ομάδα που παρουσιάζει το μεγαλύτερο αριθμό, αφορά σε άτομα ηλικίας 50-59 ετών (18,4%), ενώ ακολουθεί η ηλικιακή ομάδα ατόμων έως 19 ετών (17,8%). γ) Η πλειοψηφία των νοσηλευθέντων αφορά σε άτομα έγγαμα (70,3%) και

σε άτομα τα οποία, κατά κύριο λόγο, δήλωσαν ως γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής τους τη Μακεδονία (32,0%). δ) Ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας των ασθενών κατά τη δεκαετία 1978-1987 ανήλθε σε 11,4 και κατά τη δεκαετία 1988-1997 σε 8,0. ε) Η συντριπτική πλειοψηφία (84,3%) των ασθενών παρουσίασε βελτίωση ως προς την έκβαση της νοσηλείας τους και κατά δεύτερο λόγο ίαση (11,0%), ενώ η θνησιμότητα κυμάνθηκε σε, σχεδόν, μηδενικά επίπεδα. Συμπεραίνεται, ότι η νοσηρότητα του ελληνικού πληθυσμού από βρουκέλλωση βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, κυρίως λόγω της κατανάλωσης παστεριωμένου γάλακτος και του εμβολιασμού των ζώων. Παραταύτα, επιβάλλεται η συνεχής εγρήγορση των υπηρεσιών δημόσιας υγείας και η συστηματική ενημέρωση του αγροτικού, κυρίως, πληθυσμού με στόχο τον πλήρη έλεγχο της νόσου.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 135 - 143.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βρουκέλλωση είναι ζωνοσός, η οποία ενδημεί σε περιοχές της Μεσογείου, της Μέσης Ανατολής και της Λατινικής Αμερικής¹⁻⁴. Αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας για ανθρώπους και ζώα και είναι αιτία σοβαρών επιπτώσεων στην οικονομία πολλών χωρών του κόσμου.

Η αρχαιότερη αναφορά της νόσου εντοπίζεται στο βιβλίο της Γένεσης της Π. Διαθήκης⁵, ενώ η πρώτη περιγραφή επιδημίας αποδίδεται στον Ιπποκράτη⁶. Ο Αριστοτέλης αναφέρεται σε εκτρώσεις προβάτων και χοίρων, ενώ το 278 π.Χ. εντοπι-

ζεται σε κείμενα με την ονομασία *Abortus epidemicus* και χαρακτηρίζεται ως θανατηφόρος νόσος για γυναίκες και ζώα που εγκυμονούν⁷. Το 1861 ο Βρετανός γιατρός Marston πραγματοποίησε την πρώτη ακριβή περιγραφή της νόσου, ενώ το 1886 ο D. Bruce ανακάλυψε τον αιτιοπαθογενετικό παράγοντά της^{8,9}. Το 1897 οι Wright και Smith ανέχνηυσαν συγγκολλητίνες έναντι της *Brucella melitensis* σε πειραματικά μολυσμένα ζώα και ασθενείς, εξακριβώνοντας τη συσχέτιση της νόσου με τα ζώα¹⁰. Έκτοτε, και παρά τα επιτεύγματα στους τομείς της πρόληψης, της διάγνωσης και της θεραπείας, η νό-

σος εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας σε πολλές χώρες του κόσμου.

Στην Ελλάδα και μέχρι τις αρχές της δεκαετίας 1980-1990, η βρουκέλλωση κατείχε μια από τις πρώτες θέσεις στη συχνότητα των δηλώσεων λοιμωδών νοσημάτων και αποτελούσε συχνή αιτία εισαγωγών σε νοσηλευτήρια της χώρας^{11,12}. Κατά τη μετέπειτα περίοδο η νόσος παρουσίασε, σε γενικές γραμμές, βαθμιαία υποχώρηση, χωρίς όμως να επιτευχθεί πλήρης εκρίζωσή της, αφού συνεχίζει να ενδημεί σε περιοχές με ανεπτυγμένη αιγοπροβατοτροφία και να αποτελεί απειλή για τη δημόσια υγεία¹³.

Συνεκτιμώντας τα προαναφερθέντα, αποφασίστηκε η εκπόνηση της εργασίας αυτής, σκοπός της οποίας ήταν η καταγραφή και η ανάλυση της νοσηρότητας του ελληνικού πληθυσμού από βρουκέλλωση κατά την περίοδο 1978-1997.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η νοσηλευτική κίνηση των θεραπευτηρίων της χώρας καταγράφεται κατά κατηγορίες νοσημάτων στις Στατιστικές Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγεινής που εκδίδει, σε ετήσια βάση, η Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος- Ε.Σ.Υ.Ε¹⁴. Από τις εκδόσεις αυτές των ετών 1978-1997 και από την κατηγορία νοσημάτων “Λοιμώδη και Παρασιτικά Νοσήματα”, επισημάνθηκε η βρουκέλλωση. Ακολούθησε η κατ’έτος καταγραφή και επεξεργασία των στοιχείων, που αφορούσαν στο φύλο, στην ηλικία, στην οικογενειακή κατάσταση και στο γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής των ασθενών με βρουκέλλωση. Καταγράφησαν και επεξεργάστηκαν, επίσης, η έκβαση και ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας και υπολογίστηκε η θνησιμότητα της νόσου επί των νοσηλευθέντων ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ετήσια κατανομή των νοσηλευθέντων σε θεραπευτήρια της χώρας λόγω βρουκέλλωσης την περίοδο 1978-1997 παρουσιάζει σταδιακή μείωση

μέχρι το έτος 1990. Το 1991 παρατηρείται μια μικρή αύξηση, την οποία διαδέχεται μείωση κατά τα έτη 1992 και 1993 και έκτοτε ακολουθεί μια σταδιακή αξιοσημείωτη αύξηση, που κορυφώνεται το έτος 1997, για το οποίο διαθέτουμε τα πλέον πρόσφατα στοιχεία (Εικ. 1).

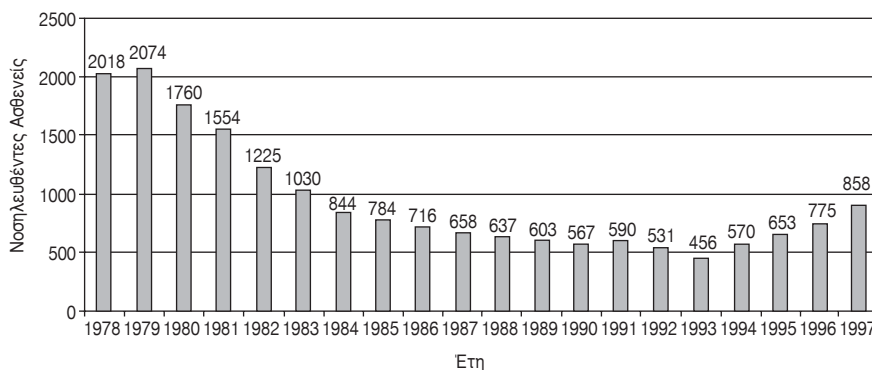
Επί του συνόλου των νοσηλευθέντων της συγκεκριμένης περιόδου, που ανέρχονται συνολικά σε 18903 ασθενείς, διαπιστώνεται ότι οι άνδρες (64,5%) υπερτερούν σαφώς των γυναικών (35,5%) (Πίν. 1).

Στον πίνακα 2 απεικονίζεται η κατανομή των νοσηλευθέντων λόγω βρουκέλλωσης κατά ομάδες ηλικιών. Διαπιστώνεται, ότι η σχετική πλειοψηφία των περιπτώσεων (18,4%) αφορά σε άτομα ηλικίας 50-59 ετών και ακολουθεί η ηλικιακή ομάδα των ασθενών έως 19 ετών (17,9%).

Ως προς την οικογενειακή κατάσταση των νοσηλευθέντων (Πίν. 3, Εικ. 2), οι έγγαμοι ασθενείς, οι οποίοι κατά την περίοδο 1978-1997 ανέρχονται συνολικά σε 13.297 (70,3%), αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.

Οι περισσότεροι, αναλογικά, ασθενείς, οι οποίοι ανέρχονται σε 6048 (32,0%) και νοσηλεύθηκαν λόγω βρουκέλλωσης σε ελληνικά θεραπευτήρια κατά την περίοδο 1978-1997, δήλωσαν ως γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής τη Μακεδονία (Πίν. 4). Ακολουθούν, από τα υπόλοιπα γεωγραφικά διαμερίσματα, η Πελοπόννησος (13,8 %) και η λοιπή Στερεά Ελλάδα και Εύβοια (13,6 %).

Ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας (Πίν. 5, Εικ. 3) από το επίπεδο των 11,4 ημερών της περιόδου 1978-1987, μειώθηκε στο επίπεδο των 8,0 ημερών κατά την περίοδο 1988-1997. Ο υψηλότερος μέσος όρος ημερών νοσηλείας (13) παρατηρείται κατά τα έτη 1980 και 1983 και ο μικρότερος (7) τα έτη 1993 και 1995.



Εικ. 1. Νοσηλευθέντες ασθενείς λόγω βρουκέλλωσης κατά τα έτη 1978-1997.

Πίνακας 1. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1978-1997 λόγω βρουκέλλωσης, κατά φύλο

Έτος	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο		Έτος	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%		Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
1978	1285	63,7	733	36,3	2018	100,0	1988	410	64,4	227	35,6	637	100,0
1979	1354	65,3	720	34,7	2074	100,0	1989	384	63,7	219	36,3	603	100,0
1980	1145	65,1	615	34,9	1760	100,0	1990	380	67,0	187	33,0	567	100,0
1981	978	62,9	576	37,1	1554	100,0	1991	389	65,9	201	34,1	590	100,0
1982	793	64,7	432	35,3	1225	100,0	1992	350	65,9	181	34,1	531	100,0
1983	675	65,5	355	34,5	1030	100,0	1993	295	64,7	161	35,3	456	100,0
1984	542	64,2	302	35,8	844	100,0	1994	386	67,7	184	32,3	570	100,0
1985	500	63,8	284	36,2	784	100,0	1995	431	66,0	222	34	653	100,0
1986	447	62,4	269	37,6	716	100,0	1996	491	63,4	284	36,6	775	100,0
1987	436	66,3	222	33,7	658	100,0	1997	513	59,8	345	40,2	858	100,0
1978-1987	8155	64,4	4508	35,6	12663	100,0	1988-1997	4029	64,6	2211	35,4	6240	100,0

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1978-1997 (επεξεργασία στοιχείων)

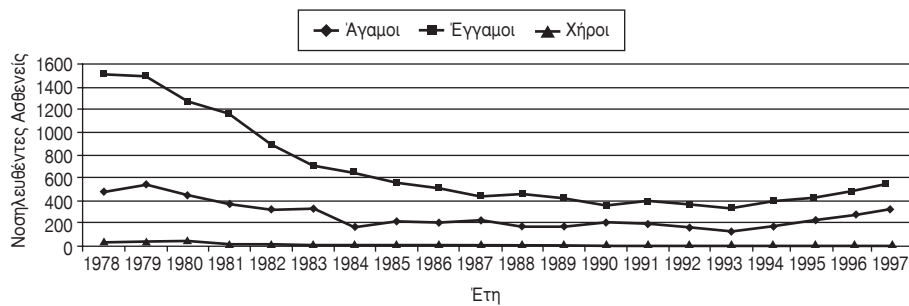
Πίνακας 2. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1978-1997 λόγω βρουκέλλωσης, κατά ομάδες ηλικιών και κατά έτος

Έτος	Γενικό σύνολο	Ομάδες ηλικιών							Μη δηλώσαντες
		Έως 19 ετών	20-29 ετών	30-39 ετών	40-49 ετών	50-59 ετών	60-69 ετών	70 ετών και άνω	
1978	2018	305	271	222	359	375	277	204	5
1979	2074	381	272	231	312	384	292	199	3
1980	1760	300	211	177	320	331	233	185	3
1981	1554	254	182	172	251	309	234	149	3
1982	1225	197	156	127	180	264	155	143	3
1983	1030	195	130	140	135	200	125	105	-
1984	844	122	93	110	140	161	130	85	3
1985	784	123	105	85	116	154	116	82	3
1986	716	129	100	75	82	157	103	70	-
1987	658	138	78	68	68	132	108	62	4
1988	637	117	64	70	83	137	97	63	6
1989	603	105	73	84	74	115	90	60	2
1990	567	130	69	66	73	82	92	52	3
1991	590	110	74	89	59	115	77	61	5
1992	531	95	53	65	69	86	103	59	1
1993	456	73	43	67	55	73	86	58	1
1994	570	81	91	54	81	84	103	63	13
1995	653	144	73	70	75	97	106	79	9
1996	775	167	73	77	78	98	157	110	15
1997	858	209	96	55	93	121	177	95	12
1978-1997	18903	3375	2307	2104	2703	3475	2861	1984	94

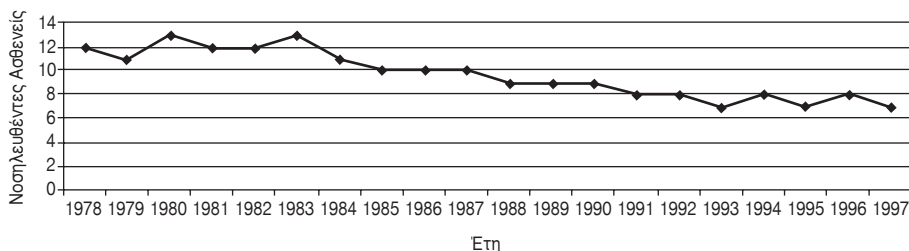
Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1978-1997 (επεξεργασία στοιχείων)

Στον πίνακα 6 απεικονίζεται, σε ετήσια βάση για την περίοδο 1978-1997, η κατανομή της έκβασης νοσηλείας των νοσηλευθέντων λόγω βρουκέλλωσης. Διαπιστώνεται μια κατ' έτος μείωση των περιπτώσεων ίασης μέχρι το έτος 1993. Τα επόμενα χρόνια ακολουθεί μια αυξομείωση των περιπτώσεων, με πλέον χαρακτηριστική την αύξηση του έτους 1996. Ως προς τη βελτίωση της έκβασης νοσηλείας, η οποία αφορά στη συντριπτική πλειο-

ψηφία των περιπτώσεων (84,3%), παρατηρείται μια σταδιακή μείωση κατά τα έτη 1978-1990, με εξαίρεση το έτος 1979 και ακολουθούν αυξομειώσεις, οι οποίες κυμαίνονται από 419 περιπτώσεις το 1993 έως 757 περιπτώσεις το 1997. Οι θάνατοι αφορούν σε ελάχιστες περιπτώσεις (0,12 %) επί του συνόλου των νοσηλευθέντων, γεγονός που συνεισφέρει στη διαμόρφωση της θνησιμότητας σε μηδενικά, σχεδόν, επίπεδα (Πίν. 7).



Εικ. 2. Νοσηλευθέντες ασθενείς λόγω βουκέλλωσης κατά τα έτη 1978-1997, κατά οικογενειακή κατάσταση και κατά έτος.



Εικ. 3. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά το έτος 1978-1997 λόγω βουκέλλωσης, κατά μέσο όρο ημερών νοσηλείας και κατά έτος.

Πίνακας 3. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1978-1997, λόγω βουκέλλωσης κατά οικογενειακή κατάσταση και κατά έτος

Έτος	Σύνολο	Άγαμοί/ες	Έγγαμοί/ες	Χήροι/ες	Διαζευγένοι/ες	Άγνωστης οικογενειακής κατάστασης
1978	2018	473	1511	29	-	5
1979	2074	536	1495	35	1	7
1980	1760	442	1268	40	4	6
1981	1554	370	1163	17	2	2
1982	1225	320	885	16	-	4
1983	1030	325	695	5	-	5
1984	844	181	648	7	-	8
1985	784	212	558	11	1	2
1986	716	205	500	8	-	3
1987	658	218	434	6	-	-
1988	637	179	448	7	-	3
1989	603	181	413	1	1	7
1990	567	200	351	4	1	11
1991	590	185	387	7	4	7
1992	531	157	366	7	-	1
1993	456	120	327	6	-	3
1994	570	164	394	5	-	7
1995	653	217	429	4	-	3
1996	775	264	494	13	1	3
1997	858	306	531	9	-	12
1978-1997	18903	5255	13297	237	15	99

Πίνακας 4. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1978-1997 λόγω βρουκέλλωσης, κατά γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής και κατά έτος

Έτος	Γεωγραφικό διαμέρισμα											Μη Δηλώσαντες
	Σύνολο Ελλάδος	Περιφέρεια Πρωτεύουσας	Λοιπή Στερεά & Εύβοια	Πελοπόν- νήσος	Ιόνια νησιά	Ήπειρος	Μακεδονία	Θράκη	Νησιά Αιγαίου	Κρήτη	Εξωτερικού	
1978	2018	101	221	156	6	132	831	188	20	52	1	39
1979	2074	70	221	175	8	183	745	201	15	58	97	4
1980	1760	115	194	171	5	177	604	151	9	46	2	49
1981	1554	109	198	153	6	146	501	148	15	39	2	45
1982	1225	115	151	125	6	105	404	116	5	53	3	39
1983	1030	70	125	160	-	105	320	100	-	25	-	45
1984	844	57	126	119	4	70	265	75	3	38	-	16
1985	784	75	104	131	7	56	249	49	9	26	-	13
1986	716	66	89	91	10	38	260	35	2	28	-	14
1987	658	58	104	108	12	52	174	42	2	28	2	28
1988	637	67	108	88	1	43	183	32	6	31	2	13
1989	603	66	108	113	1	44	166	34	5	13	-	17
1990	567	79	91	104	3	46	142	21	5	13	2	18
1991	590	60	90	112	4	21	214	21	3	10	3	15
1992	531	61	93	103	2	16	167	20	1	10	4	16
1993	456	70	72	85	2	36	107	20	8	10	1	15
1994	570	62	100	119	7	34	144	21	17	7	5	20
1995	653	46	124	108	6	55	203	17	11	9	5	25
1996	775	90	114	159	6	68	180	25	16	13	7	26
1997	858	100	132	220	4	54	189	41	15	4	4	32
1978-1997	18903	1537	2565	2600	100	1481	6048	1357	167	513	140	489

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1978-1997 (επεξεργασία στοιχείων)

Πίνακας 5. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1978-1997 λόγω βρουκέλλωσης, κατά μέσο όρο ημερών νοσηλείας και κατά έτος

Έτος	Σύνολο νοσηλευθέντων	Μέσος όρος ημερών νοσηλείας	Έτος	Σύνολο νοσηλευθέντων	Μέσος όρος ημερών νοσηλείας
1978	2018	12	1988	637	9
1979	2074	11	1989	603	9
1980	1760	13	1990	567	9
1981	1554	12	1991	590	8
1982	1225	12	1992	531	8
1983	1030	13	1993	456	7
1984	844	11	1994	570	8
1985	784	10	1995	653	7
1986	716	10	1996	775	8
1987	658	10	1997	858	7
1978-1987	12663	11,4	1988-1997	6240	8,0

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1978-1997 (επεξεργασία στοιχείων)

Πίνακας 6. Νοσηλευθέντες ασθενείς κατά τα έτη 1978-1997 λόγω βρουκέλλωσης, κατά έκβαση νοσηλείας και κατά έτος

Έτος	Σύνολο	Ίαση	Έκβαση νοσηλείας				
			Βελτίωση	Αμετάβλητη	Επιδείνωση	Θάνατος	Μη δηλωθείσα
1978	2018	351	1589	74	-	1	3
1979	2074	325	1676	68	1	-	4
1980	1760	215	1471	61	-	e	13
1981	1554	207	1303	41	-	1	2
1982	1225	158	1011	48	1	4	3
1983	1030	165	825	35	-	e	5
1984	844	99	709	32	-	e	4
1985	784	88	667	24	-	3	2
1986	716	66	617	25	1	1	6
1987	658	82	540	32	2	2	-
1988	637	54	537	40	1	1	4
1989	603	39	530	30	-	1	3
1990	567	38	495	28	1	1	4
1991	590	18	522	43	-	1	6
1992	531	19	479	28	4	-	1
1993	456	13	419	18	3	2	1
1994	570	28	514	26	1	-	1
1995	653	22	594	31	4	2	-
1996	775	60	681	29	1	3	1
1997	858	33	757	68	e	-	-
1978-1997	18903	2080	15936	781	20	23	63

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1978-1997 (επεξεργασία στοιχείων)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βρουκέλλωση είναι νόσος η οποία μεταδίδεται στους πληθυσμούς των οικοσφαιρών και των παραγωγικών, κυρίως, ζώων με επαφή με κόπρανα, ούρα, γάλα και προσβεβλημένους ιστούς. Η μετάδοση στον άνθρωπο συμβαίνει είτε με την επαφή με μολυσμένα ζώα, είτε με την κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος και άλλων γαλακτοκομικών προϊόντων, ενώ σπανιότερα αναφέρεται εργαστη-

ριακή μετάδοση με άμεση επαφή καλλιεργημάτων και μολυσμένου δείγματος αίματος, καθώς και με μικροσταγονίδια ή τρύπημα βελόνας¹⁵⁻¹⁷.

Από τα έξι είδη που ανήκουν στο γένος *brucella*, τα πλέον παθογόνα για τον άνθρωπο είναι κατά σειρά η *B. melitensis*, *B. abortus* και *B. suis*¹⁸. Στη χώρα μας νόσο προκαλεί, σχεδόν αποκλειστικά η *B. melitensis*, η οποία προσβάλλει αιγοπρόβατα και βοοειδή και κατ'επέκταση τον άνθρωπο^{13,19,20}.

Πίνακας 7. Κατ' έτος κατανομή της θνησιμότητας των νοσηλευθέντων λόγω βρουκέλλωσης σε ελληνικά θεραπευτήρια, κατά την περίοδο 1978-1997

Έτος	Θάνατοι από βρουκέλλωση	Θνησιμότητα (Κ=100000)	Έτος	Θάνατοι από βρουκέλλωση	Θνησιμότητα (Κ=100000)
1978	1	0,01	1988	1	0,01
1979	-	0,00	1989	1	0,01
1980	-	0,00	1990	1	0,01
1981	1	0,01	1991	1	0,01
1982	4	0,04	1992	-	0,00
1983	-	0,00	1993	2	0,02
1984	-	0,00	1994	-	0,00
1985	3	0,03	1995	2	0,02
1986	1	0,01	1996	3	0,03
1987	2	0,02	1997	-	0,00

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε.: Δελτία Στατιστικής Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1978-1997 (επεξεργασία στοιχείων)

Η πρώτη επιτυχής διάγνωση βρουκέλλωσης σε άνθρωπο, τέθηκε στην Ελλάδα το 1903 από τον ιατρό Θωμόπουλο²¹. Έκτοτε, παρατηρήθηκαν και καταγράφηκαν σποραδικά κρούσματα στην Αττική, Ήπειρο, Ζάκυνθο και Κεφαλλονιά²¹. Συνεκτιμώντας, όμως, την έλλειψη επαρκών διαγνωστικών μέσων και την πιθανή σύγχυση κρουσμάτων βρουκέλλωσης με κρούσματα ελονοσίας και τύφου, εκτιμάται, ότι ο πραγματικός αριθμός νοσούντων στην Ελλάδα κατά την πρώτη εικοσαετία του 20^{ου} αιώνα, πρέπει να ήταν πολλαπλάσιος.

Οι Lerpine και Πάγκαλος κατέγραψαν 24 κρούσματα βρουκέλλωσης την περίοδο 1932-1933 σε περιοχές της Ηπείρου, Μαγνησίας, Αιτωλοακαρνανίας και Φθιώτιδας, ενώ κατά την περίοδο 1950-1962 αναφέρθηκαν συνολικά 7567 κρούσματα σε όλη την επικράτεια^{22,23}. Έκτοτε και μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980, η βρουκέλλωση αποτελούσε ένα από τα πρώτα σε συχνότητα δήλωσης νοσήματα στις Στατιστικές της Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής της Ε.Σ.Υ.Ε.

Στην έρευνά μας, στην οποία έγινε προσπάθεια περιγραφής της νοσηρότητας του ελληνικού πληθυσμού από βρουκέλλωση, αξιοποιώντας τα πλέον πρόσφατα στοιχεία της Ε.Σ.Υ.Ε., που αφορούσαν σε νοσηλευθέντες από τη νόσο κατά την περίοδο 1978-1997, διαπιστώθηκαν επιγραμματικά τα εξής:

1. Η πλειοψηφία των νοσηλευθέντων, λόγω βρουκέλλωσης, αφορά σε άνδρες (64,5%).

2. Η ηλικιακή ομάδα, η οποία παρουσιάζει το μεγαλύτερο αριθμό, αφορά σε άτομα ηλικίας 50-59 ετών (18,4%), ενώ ακολουθεί η ηλικιακή ομάδα ατόμων έως 19 ετών (17,8%).

3. Η πλειοψηφία των νοσηλευθέντων αφορά σε άτομα έγγαμα (70,3 %) και σε άτομα, τα οποία, κα-

τά κύριο λόγο, δήλωσαν ως γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής τους τη Μακεδονία (32,0%).

4. Ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας των ασθενών μειώθηκε από 11,4 τη δεκαετία 1978-1987 σε 8,0 τη δεκαετία 1988-1997, ως συνέπεια της αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της νόσου.

5. Η συντριπτική πλειοψηφία (84,3%) των ασθενών παρουσίασε βελτίωση ως προς την έκβαση της νοσηλείας τους και κατά δεύτερο λόγο ίαση (11,0%), ενώ η θνησιμότητα κυμάνθηκε σε, σχεδόν, μηδενικά επίπεδα.

Η παγκόσμια διασπορά των βρουκελλώσεων και οι σοβαρές ιατροκοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις που τη συνοδεύουν, οδήγησαν τις υπηρεσίες δημόσιας υγείας σε κινητοποίηση και σε σύνταξη προγραμμάτων καταπολέμησης της νόσου. Τα συγκεκριμένα προγράμματα καταρτίστηκαν υπό την εποπτεία της W.H.O. και απέβλεπαν αφενός στον έλεγχο και μακροπρόθεσμα στην εκρίζωση της νόσου από τα ζώα και αφετέρου στη διατύπωση συστάσεων και στην παροχή μέτρων προστασίας για τον άνθρωπο²⁴.

Ειδικότερα, τα μέτρα πρόληψης και προστασίας έναντι της βρουκέλλωσης αφορούν επιγραμματικά στα εξής:

1. Συστηματικός έλεγχος των ζώων με ορολογικές δοκιμασίες, με στόχο την εντόπιση και τη σφαγή όσων εξ αυτών είναι μολυσμένα.

2. Λήψη υγειονομικών μέτρων και θέσπιση προδιαγραφών για τις συνθήκες εκτροφής των ζώων.

3. Εμβολιασμός ζώων ηλικίας μικρότερης των 12 μηνών.

4. Παστερίωση του γάλακτος και συνεχής έλεγχος κατά την παρασκευή και διάθεση γαλακτοκομικών προϊόντων.

5. Λήψη μέτρων ατομικής προστασίας για τα

άτομα εκείνα, των οποίων η εργασία έχει άμεση σχέση και επαφή με ζώα.

6. Εμβολιασμός σε άτομα εκτεθειμένα, λόγω των δραστηριοτήτων τους, σε υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από βρουκέλλα.

7. Συστηματική ενημέρωση του γενικού και ιδιαίτερα του αγροτικού πληθυσμού για τους τρόπους μετάδοσης της νόσου, τους κινδύνους που εγκυμονούνται και για τους τρόπους προστασίας που ενδείκνυνται.

Στις χώρες εκείνες, στις οποίες εφαρμόστηκαν με συνέπεια τα προαναφερθέντα μέτρα, η μείωση των κρουσμάτων βρουκέλλωσης υπήρξε εντυπωσιακή. Η Αυστρία, η Ελβετία, η Κύπρος, η Ρουμανία και η Τσεχοσλοβακία (τωρινή Τσεχία και Σλοβακία) θεωρούνται χώρες ελεύθερες από βρουκέλλωση βοοειδών, ενώ τα ελάχιστα κρούσματα που αναφέρονται στη Μ. Βρετανία είναι, κατά κύριο λόγο, εισαγόμενα^{24,25}. Στις Η.Π.Α τα κρούσματα έχουν μειωθεί σημαντικά και τα περισσότερα, εξ όσων καταγράφονται, συνδέονται με την κατανάλωση τυριών από το Μεξικό, που παρασκευάζονται από μη παστεριωμένο γάλα κασίικας²⁶.

Στην Ελλάδα, ο εμβολιασμός όλων των αιγοπροβάτων κάτω του έτους άρχισε να εφαρμόζεται το 1975 και συνεχίστηκε μέχρι το 1994, οπότε ξεκίνησε η εφαρμογή προγράμματος εντόπισης μολυσμένων ζώων με ορολογικές δοκιμασίες²⁷. Παράλληλα, άρχισε να εφαρμόζεται από το 1977 έλεγχος των βοοειδών με ορολογικές δοκιμασίες Rose Bengal και σύνδεση συμπληρώματος με στόχο την εντόπιση και σφαγή των μολυσμένων ζώων²⁸.

Η επιτυχής εφαρμογή των προαναφερθέντων μέτρων είχε ως συνέπεια τη μείωση της μόλυνσης των βοοειδών και των αιγοπροβάτων, με επακόλουθο τη μείωση των περιπτώσεων βρουκέλλωσης στον άνθρωπο. Πρέπει, όμως, να επισημανθεί, ότι από το 1995 και μετά παρατηρείται μια ανησυχητική αύξηση κρουσμάτων, η οποία επιβάλλει τη συνεχή εγρήγορση των υπηρεσιών δημόσιας υγείας και τη συστηματική ενημέρωση του αγροτικού, κυρίως, πληθυσμού, ώστε τα χαμηλά επίπεδα νοσηρότητας του ελληνικού πληθυσμού από βρουκέλλωση να μειωθούν ακόμη περισσότερο, με απώτερο στόχο τον πλήρη έλεγχο της νόσου.

ABSTRACT

Dardavessis Th, Giannakos A, Mathiopoulou G, Tsubou J, Efsthathiou M. The morbidity of the Greek population due to brucellosis during the period 1978-1997. Hell Iatr 2005, 71: 135 - 143.

The aim of this study was to register and analyze the morbidity of the Greek population due to brucellosis during the period 1978-1997. By processing data retrieved from the National Statistical Service of Greece concerning hospitalized patients due to brucellosis in Greek hospital during the period 1978-97, the distribution of the disease according to sex, age, marital status, place of permanent residence as well as the outcome and the average length of hospitalization was investigated and accessed. The results pointed at: a) The majority of hospitalized patients due to brucellosis were male (64.5%). b) The group of age which exhibits the greater numbers was the one consisted of 50 to 59 years old (18.4%), followed by patients up to 19 years old (17.8%). c) The majority of hospitalized patients were married (70.3%) mainly permanent inhabitants of Macedonia (32.0%). d) The average length of hospitalization during the decade 1978-1987 was 11.4 days, whereas during the decade 1988-1997 8.0 days. e) The vast majority (84.3%) of patients exhibits improvement at their clinical condition, 11.0% complete cure, whereas the morbidity was minimal. It is concluded that the morbidity of the Greek population due to brucellosis is low mainly due to the consumption of pasteurized milk and the vaccination of the animals. Nevertheless public health services should regularly inform mainly the rural population, in order to set the disease under complete surveillance.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Arnou PM, Swaron M, Ormiste V.* Brucellosis in a group of travelers to Spain. *J Am Assoc* 1984, 251: 505-7.
2. *Shehabi A, Shakir El, Khateeb M, Qubain H, et al.* Diagnosis and treatment of 106 cases of human brucellosis. *J Infect* 1990, 20: 5-10.
3. *Ruiz J, Lorente I, Perer J, Simarro E, Mertinez Campos L.* Diagnosis of brucellosis by using blood cultures. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 2417-8.
4. *Ariza J.* Brucellosis: An update. The perspective from the Mediterranean basin. *Rev Med Microbiol* 1999, 10: 125-35.
5. *Darlynpe C.* Brucella infection and undulant fever in men. London: Oxford University Press, 1960.
6. *Hughes ML.* Mediterranean, Malta or Undulant fever. London: Mac Millan, 1897.
7. *Fleming G.* Animal plagues. London: Chapman and Hall, 1871.
8. *Marston JA.* Report on fever. *Army Med Rep* 1861, 3: 486-9.
9. *Bruce D.* Note on the discovery of a microorganism in Malta fever. *Practitioner* 1887, 39: 351-7.

10. *Spin K WW*. Nature of brucellosis. Mineapolis University Press 1956.
11. *Κανσουζίδου-Κανακούδη Α*. Βρουκελλώσεις. Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 1997, 42,1: 37-41.
12. *Κανσουζίδου Α, Υφαντίδου Α, Μήτκα Ε, Χαριτίδου Χ, Βάρνης Θ, Χαϊδούλη Ε*. Αλλαγή στο βιότυπο της βρουκέλλας που προκαλεί νόσο στον άνθρωπο στη βόρεια Ελλάδα. Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 2002,47,(5): 385-91.
13. *Γαλανάκης Ε, Κεφαλληνού Α, Κωστούλα-Τσιάρα Α, Λαπατσάνης Π*. Η βρουκέλλωση των παιδιών στην Ήπειρο κατά τη δεκαετία 1980-1989. Παιδιατρική 1993, 56: 162-8.
14. *Ε.Σ.Υ.Ε.* Στατιστικές Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής των ετών 1978-1997.
15. *Παπαπαναγιώτου Ι*. Βρουκέλλες. Στο: *Ι. Παπαπαναγιώτου*. Ιατρική Μικροβιολογία και Ανοσολογία. Θεσσαλονίκη: Παρατηρητής, 1988.
16. *Martin-Mazuelos E, Nogales MC, et al*. Outbreak of *Brucella melitensis* among microbiology laboratory workers. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 2035-41.
17. *Young EJ*. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995, 21: 289-90.
18. *Corbel MJ*. Brucellosis: An overview. *Emerg Infect Dis* 1997, 3: 213-1.
19. *Ζιάκας Γ, Φυλακτάκης Ν, Σαραφίδης Σ, Παπαδόπουλος Μ, Αληβάνης Π*. Ανάλυση 804 περιπτώσεων βρουκέλλωσης. *Γαληνός* 1985, 527: 366-376
20. *Κιοσές Β, Πάγκαλος Ε, Μαρκόπουλος Α, και συν*. Η επιδημιολογία των λοιμωδών νόσων στη Βόρεια Ελλάδα κατά την τριετία 1980-1982. *Γαληνός* 1986, 28: 473-8.
21. *Κύρου Α*. Αναζήτησις βρουκελλικών αντισωμάτων εις τον ορόν αίματος βοοειδών και σφαγέων. Διατριβή επί Διδακτορία. Θεσσαλονίκη: Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., 1966.
22. *Καρβουνάρης Π*. Σύγχρονοι αντιλήψεις επί της αιτιολογίας και παθογένειας των βρουκελλώσεων. Δελτίο Ελλην Κτην Εταιρ 1960, 24: 1-17.
23. *Karvounaris P*. Etat actuel des brucelloses en Greece. F.A.O.-O.M.S, 1963.
24. *Joint F.A.O.-W.H.O.* Expert Committee on Brucellosis. Geneve: W.H.O. 1986, 6th report.
25. *CDR*. Brucellosis associated with unpasteurized milk products abroad. P.H.L.S. Communicable Disease Report 1995, 5: 32.
26. *Editorial*. Brucellosis in California, 1990. California Morbidity 1990: 29-30.
27. *W.H.O.* Mediterranean zoonoses Control Programme. Report of ISS-MZCP technical meeting on *Brucella melitensis* infections in man and small ruminants. Rome, 28-30 April 1988.
28. *W.H.O.* Mediterranean zoonoses Control Programme. MZCP training course on brucellosis. Diagnosis in humans and animals. Thessaloniki, 7-11 May 1990.

Αλληλογραφία:

Θ. Δαρδαβέσης
Αλ. Μιχαηλίδου 1
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Th. Dardavessis
1, Al. Michealidou Str.
546 40 Thessaloniki
Greece

Κατανομή και χαρακτηριστικά του νοσοκομειακού δυναμικού στην Ελλάδα

Θ. Δαρδαβέσης, Β. Νούλης, Ε. Κουτουρίδου,
Β. Λειβαδίτης, Η. Σαλπικτίδης

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας ήταν η καταγραφή και η αξιολόγηση του νοσοκομειακού δυναμικού στην Ελλάδα κατά ειδικότητες θεραπευτηρίων, γεωγραφική κατανομή, αριθμό κλινών και στελέχωση σε ιατρικό προσωπικό. Το υλικό της έρευνας, το οποίο ταξινομήθηκε και επεξεργάστηκε κατά έτος, αντλήθηκε από στοιχεία της «Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος» και αφορούσε σε δεδομένα της περιόδου 1990-1999. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των ετών 1990 και 1999: α) Ο αριθμός των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα μειώθηκε κατά 14,4%, ενώ οι αριθμοί των κλινών και του ιατρικού προσωπικού, το οποίο τα στελεχώνει, αυξήθηκαν, αντίστοιχα, κατά 0,1% και 24,1%. β) Η μεγαλύτερη αριθμητική αύξηση (20,0%) αφορά σε παιδιατρικά θεραπευτήρια και η μεγαλύτερη μείωση σε χειρουργικά (-46,2%), σε Ω.Ρ.Λ. (-45,5%) και σε μαιευτικά – γυναικολογικά (-38,8%) θεραπευτή-

ρια. γ) Η μεγαλύτερη αριθμητική αύξηση (9,9%) σε κλίνες αφορά σε γενικά θεραπευτήρια και η μεγαλύτερη μείωση (-45,6%) σε μαιευτικά – γυναικολογικά. δ) Η μεγαλύτερη αύξηση σε ιατρικό προσωπικό (411,2%) αφορά σε μικτά θεραπευτήρια και η μεγαλύτερη μείωση (-45,5%) σε μαιευτικά – γυναικολογικά. ε) Η μεγαλύτερη μείωση του αριθμού των θεραπευτηρίων κατά γεωγραφικό διαμέρισμα εμφανίζεται στην Ήπειρο (-38,5%), στην οποία, όμως, εμφανίζεται ταυτόχρονα και η μεγαλύτερη αύξηση σε αριθμό κλινών (35,3%). Συμπεραίνεται η ανάγκη επαναπροσδιορισμού του χάρτη του νοσοκομειακού δυναμικού στην Ελλάδα τόσο κατά ειδικότητες θεραπευτηρίων, όσο και κατά γεωγραφικό διαμέρισμα, με βάση τις σύγχρονες δημογραφικές και δημοπαθολογικές εξελίξεις.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 144 - 155.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υγειονομική φροντίδα και η περιθαλψη αποτελούν σύνθετα εννοιολογικά σκέλη του όρου «υπηρεσίες υγείας», που λειτουργούν, αποσκοπώντας στην προστασία και την προαγωγή του αγαθού της υγείας, για το οποίο η κοινωνία έχει διαμορφώσει την αντίληψη του «αναγκαίου»^{1,2}. Το γεγονός, ότι το κοινωνικά προσδιορισμένο αναγκαίο επίπεδο υγείας ενός προσώπου ή μιας κοινωνικής ομάδας δε συναρτάται, πάντα, με τη δυνατότητα των προσώπων αυτών να έχουν πρόσβαση στις απαιτούμενες υπηρεσίες υγείας, που προσφέρονται σε μια αγορά, συνέθεσε τη θεμελιώδη αιτία της προσπά-

θειας για οργανωτικό σχεδιασμό των υπηρεσιών υγείας, ανά τον κόσμο και της σταδιακής συγκρότησης Εθνικών Συστημάτων Υγείας (Ε.Σ.Υ.)^{3,4}. Σημείο αναφοράς της συγκεκριμένης προσπάθειας υπήρξε το Βρετανικό Ε.Σ.Υ., το οποίο, πρώτο, θεμελίωσε κανόνες κοινωνικής δικαιοσύνης και ίσης πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας⁵.

Η Ελλάδα εισήλθε στη μεταρρυθμιστική – αναπτυξιακή της φάση μετά το 1974, με ορόσημο την έκθεση του Κ.Ε.Π.Ε. για την υγεία το 1976 και το πρωτοποριακό για τη συγκεκριμένη περίοδο «Σχέδιο Δοξιάδη», το οποίο, λόγω ποικίλων συγκυριών, δεν ευοδώθηκε^{6,7}. Η πρόταση για τη συ-

γκρότηση Ε.Σ.Υ. θεσμοθετήθηκε το 1983 με το νόμο 1397, έχοντας ως κύρια σημεία αιχμής, της τότε πολιτικής υγείας, την ανάπτυξη των Κέντρων Υγείας, την επέκταση της νοσοκομειακής υποδομής, τη συρρίκνωση των ιδιωτικών κλινικών και τον περιορισμό της προκλητής ζήτησης⁸.

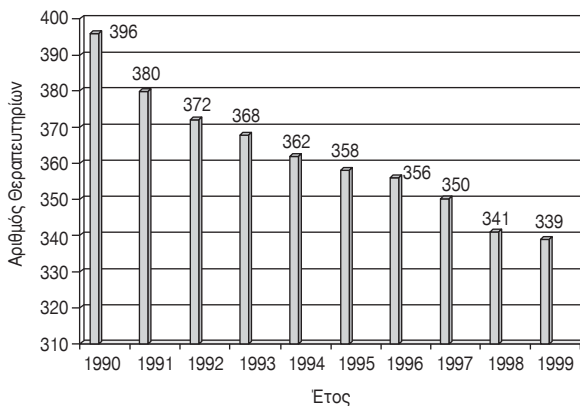
Με το δεδομένο, ότι η νοσοκομειακή υποδομή αποτελεί βασικό σκέλος της διάρθρωσης και της λειτουργίας του Ε.Σ.Υ., αποφασίστηκε η εκπόνηση της εργασίας αυτής, σκοπός της οποίας ήταν η καταγραφή και η αξιολόγηση του νοσοκομειακού δυναμικού στην Ελλάδα κατά ειδικότητες θεραπευτηρίων, γεωγραφική κατανομή, αριθμό κλινών και στελέχωση σε ιατρικό προσωπικό.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το πρωτογενές υλικό της έρευνας, το οποίο ταξινομήθηκε και επεξεργάστηκε κατ' έτος, αντλήθηκε από στοιχεία της «Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος» και αφορούσε στα δεδομένα της περιόδου 1990-1999⁹. Ειδικότερα, ταξινομήθηκαν και επεξεργάστηκαν ως προς τον αριθμό τους και σε ετήσια βάση, τα θεραπευτήρια της χώρας κατά ειδικότητα και κατά γεωγραφικό διαμέρισμα. Επίσης, έγινε καταγραφή του αριθμού των κλινών και του ιατρικού προσωπικού κατά ειδικότητα θεραπευτηρίου και κατά γεωγραφικό διαμέρισμα και υπολογίστηκε η αριθμητική και η ποσοστιαία (%) μεταβολή τους μεταξύ των ετών 1990 και 1999.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

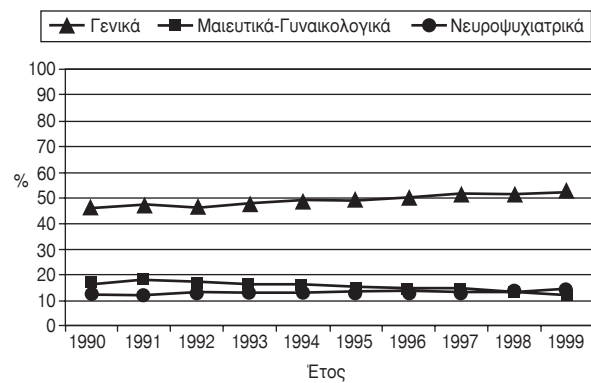
Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται η αριθμητική κατανομή των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-1999, η οποία παρουσιάζει, σε ετήσια βάση, σταδιακά μείωση. Ειδικότερα, ο συνολικός αριθμός των 396 θεραπευτηρίων της χώρας το 1990 μειώθηκε στα 362 το 1994 και έφθασε στο επίπεδο των 339 το 1999.



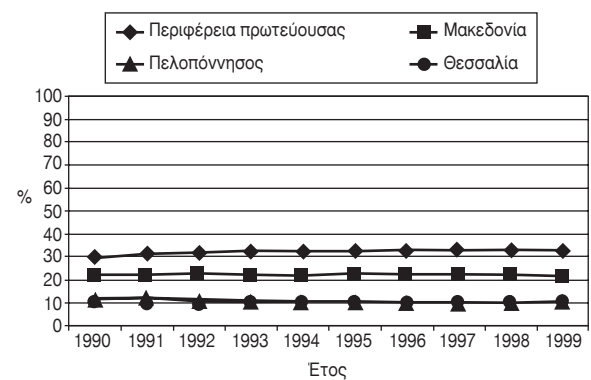
Εικ. 1. Αριθμητική κατανομή των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα κατά την περίοδο 1990-1999, κατ' έτος.

Η πλειοψηφία των θεραπευτηρίων αφορά σε γενικά, τα οποία παρουσιάζουν επί του συνόλου και σε ετήσια βάση, αύξηση του ποσοστού τους (1990: 45,9%, 1994: 48,9%, 1995: 52,2%). Ακολουθούν τα μαιευτικά – γυναικολογικά, τα οποία, με εξαίρεση το 1991, παρουσιάζουν επί του συνόλου των θεραπευτηρίων και σε ετήσια βάση μείωση του ποσοστού τους (1990: 16,9%, 1994: 16,0%, 1999: 12,1%) και έπονται τα νευροψυχιατρικά, τα οποία παρουσιάζουν μικρές διακυμάνσεις (Πίν. 1, Εικ. 2).

Τα θεραπευτήρια της χώρας βρίσκονται συγκεντρωμένα, κατά κύριο λόγο, στην περιφέρεια της πρωτεύουσας, στη Μακεδονία, την Πελοπόννησο και τη Θεσσαλία (Πίν. 2, Εικ. 3). Στην περιφέρεια της πρωτεύουσας ο μεγαλύτερος αριθμός θεραπευτηρίων, κατά την περίοδο 1990-1999, ανέρχεται σε 119 και εντοπίζεται το 1993 και ο μι-



Εικ. 2. Κατανομή των γενικών, των μαιευτικών-γυναικολογικών και των νευροψυχιατρικών θεραπευτηρίων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-1999, κατά ειδικότητα θεραπευτηρίου και κατ' έτος.



Εικ. 3. Ποσοστιαία (%) κατανομή των θεραπευτηρίων στην περιφέρεια της πρωτεύουσας, στη Μακεδονία, την Πελοπόννησο και τη Θεσσαλία την περίοδο 1990-1999, κατά γεωγραφικό διαμέρισμα και κατ' έτος.

Πίνακας 1. Αριθμητική κατανομή των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-1999, κατά ειδικότητες θεραπευτηρίων

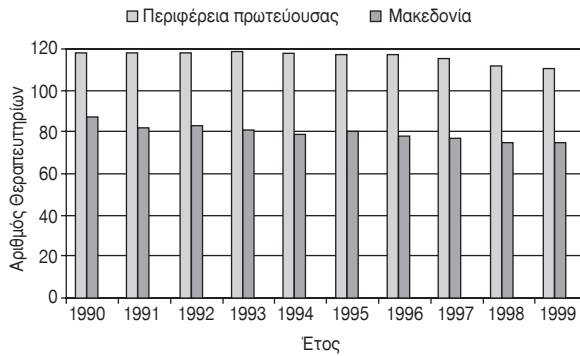
Ειδικότητες θεραπευτηρίων	1990		1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%
Γενικά	182	45,9	178	46,8	173	46,5	176	47,8	177	48,9	177	49,4	179	50,3	180	51,4	176	51,6	177	52,2
Μικτά	35	8,8	27	7,1	29	7,8	24	6,5	22	6,1	23	6,4	24	6,7	23	6,6	23	6,7	23	6,8
Αντικαρκινικά	4	1	4	1	4	1,1	4	1,1	4	1,1	4	1,1	4	1,1	4	1,1	4	1,2	4	1,2
Αφροδισίων-Δερματολογικά	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6
Καρδιολογικά	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6
Λαϊμωδών-Λεπτοκομεία	1	0,3	1	0,3	1	0,3	1	0,3	1	0,3	1	0,3	1	0,3	1	0,3	1	0,3	1	0,3
Μαιευτικά-Γυναικολογικά	67	16,9	67	18	64	17,2	60	16,3	58	16	54	15,1	51	14,3	50	14,3	44	12,9	41	12,1
Νευροψυχιατρικά	50	12,6	48	12,6	48	12,9	48	13,1	47	12,9	47	13,1	47	13,2	46	13,1	47	13,8	47	13,9
Ορθοπαιδικά	8	2	8	2,1	8	2,2	8	2,2	8	2,2	8	2,2	7	2	7	2	7	2	7	2
Οφθαλμολογικά	7	1,8	7	1,8	7	1,9	8	2,2	7	1,9	7	2	7	2	6	1,7	6	1,8	6	1,8
Παθολογικά	7	1,8	6	1,5	6	1,6	8	2,2	8	2,2	8	2,2	8	2,2	8	2,3	8	2,3	8	2,4
Παιδιατρικά	5	1,3	6	1,5	6	1,6	6	1,6	6	1,6	6	1,7	6	1,7	6	1,7	6	1,8	6	1,7
Φυματιολογικά	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6
Χειρουργικά	13	3,3	12	3,2	10	2,7	9	2,5	9	2,5	8	2,2	8	2,2	7	2	7	2	7	2
Ωτορινολαρυγγολογικά	11	2,8	10	2,6	10	2,7	10	2,7	9	2,5	9	2,5	8	2,2	6	1,7	6	1,8	6	1,8
Σύνολο	396	100	380	100	372	100	368	100	362	100	358	100	356	100	350	100	341	100	339	100

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστικές Επετηρίδες της Ελλάδος των ετών 1990-2002 (επεξεργασία στοιχείων)

Πίνακας 2. Αριθμητική κατανομή των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-1999, κατά γεωγραφικό διαμέρισμα

Γεωγραφικό διαμέρισμα	1990		1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%
Περιφέρεια πρωτευούσης	118	29,8	118	31,1	118	31,7	119	32,3	118	32,6	117	32,7	117	32,9	116	33,1	112	32,8	110	32,4
Λοιπή Στερεά Ελλάς και Εύβοια	30	7,6	29	7,6	29	7,8	27	7,3	26	7,2	26	7,3	28	7,9	28	8	27	7,9	27	8
Πελοπόννησος	46	11,6	45	11,8	40	10,7	39	10,6	38	10,5	38	10,6	35	9,8	34	9,7	34	10	34	10
Ιόνιοι Νήσοι	9	2,3	8	2,1	8	2,2	8	2,2	8	2,2	8	2,2	8	2,3	8	2,3	8	2,3	8	2,4
Ήπειρος	13	3,3	13	3,4	13	3,5	13	3,5	12	3,3	9	2,5	9	2,5	9	2,6	8	2,3	8	2,4
Θεσσαλία	39	9,8	36	9,5	36	9,6	37	10,1	36	9,9	36	10,1	36	10,1	35	10	36	10,6	36	10,6
Μακεδονία	87	22	82	21,6	83	22,3	81	22	79	21,8	80	22,4	78	21,9	77	22	75	22	74	21,8
Θράκη	8	2	8	2,1	7	1,9	8	2,2	8	2,2	8	2,2	9	2,5	8	2,3	7	2,1	8	2,4
Νήσοι Αιγαίου	17	4,3	16	4,2	14	3,8	14	3,8	14	3,9	14	3,9	14	3,9	14	4	14	4,1	14	4,1
Κρήτη	29	7,3	25	6,6	24	6,5	22	6	23	6,4	22	6,1	22	6,2	21	6	20	5,9	20	5,9
Σύνολο	396	100	380	100	372	100	368	100	362	100	358	100	356	100	350	100	341	100	339	100

Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε, Στατιστικές Επετηρίδες της Ελλάδος των ετών 1990-2002 (επεξεργασία στοιχείων)

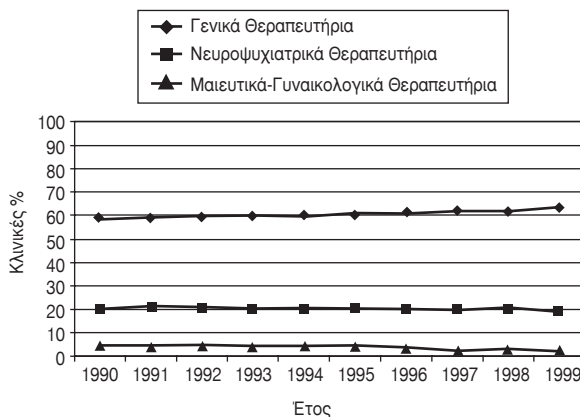


Εικ. 4. Αριθμητική κατανομή των θεραπευτηρίων στην περιφέρεια της πρωτεύουσας και στη Μακεδονία την περίοδο 1990-1999, κατά γεωγραφικό διαμέρισμα και κατά έτος.

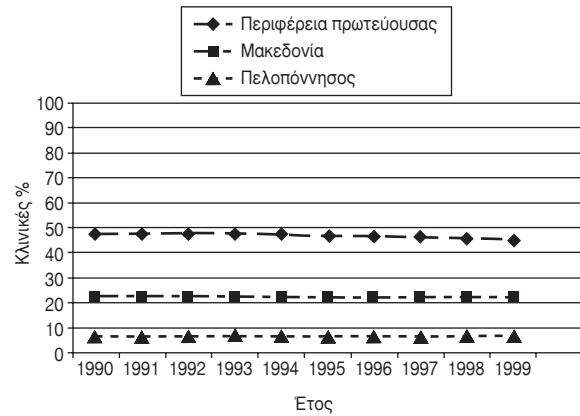
κρότερος σε 110 και εντοπίζεται το 1999 (Εικ. 4). Οι αντίστοιχοι αριθμοί για το γεωγραφικό διαμέρισμα της Μακεδονίας εντοπίζονται το 1990 (87 θεραπευτήρια) και το 1999 (74 θεραπευτήρια).

Ο αριθμός των κλινών των θεραπευτηρίων της χώρας αφορά, κατά κύριο λόγο, σε γενικά, σε νευροψυχιατρικά και σε μαιευτικά – γυναικολογικά θεραπευτήρια (Πίν. 3, Εικ. 5). Οι περισσότερες κλίνες των γενικών θεραπευτηρίων (32.823) εντοπίζονται το 1999, των νευροψυχιατρικών (10.852) το 1995 και των μαιευτικών – γυναικολογικών (2.624) το 1991.

Οι περισσότερες από τις κλίνες των ελληνικών θεραπευτηρίων, κατά την περίοδο 1990-1999, βρίσκονται συγκεντρωμένες στην περιφέρεια της πρωτεύουσας, στη Μακεδονία και την Πελοπόννησο (Πίν. 4, Εικ. 6). Στην περιφέρεια της πρωτεύουσας ο μεγαλύτερος αριθμός κλινών (24.512)



Εικ. 5. Ποσοστιαία (%) κατανομή των κλινών των γενικών, των νευροψυχιατρικών και των μαιευτικών-γυναικολογικών Θεραπευτηρίων της Ελλάδας την περίοδο 1990-1999, κατά κλίνες και κατά έτος.

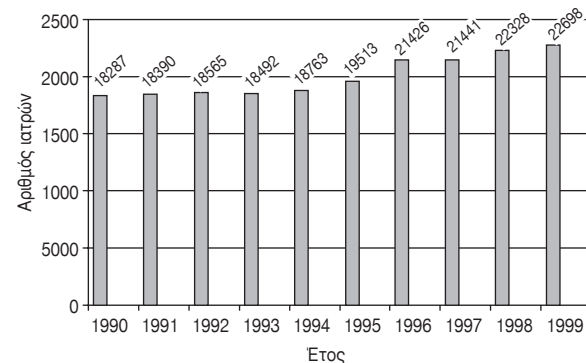


Εικ. 6. Ποσοστιαία (%) κατανομή των κλινών των ελληνικών θεραπευτηρίων στην περιφέρεια της πρωτεύουσας, στη Μακεδονία και την Πελοπόννησο την περίοδο 1990-1999, κατά γεωγραφικό διαμέρισμα και κατ' έτος.

εντοπίζεται το 1996, στη Μακεδονία (11.622) το 1995 και στην Πελοπόννησο (3.494) το 1993.

Ο αριθμός του ιατρικού προσωπικού, που στελέχωνε τα θεραπευτήρια της χώρας κατά την περίοδο 1990-1999, με εξαίρεση το 1993, παρουσιάζει σταδιακή κατ' έτος αύξηση με αποτέλεσμα οι 18.287 ιατροί, που καταγράφηκαν το 1990, ανήλθαν σε 22.698 το 1999 (Εικ. 7). Οι περισσότεροι εξ' αυτών στελεχώνουν τα γενικά θεραπευτήρια και δευτερευόντως, με σημαντική διαφορά, τα μαιευτικά – γυναικολογικά (Πίν. 5, Εικ. 8). Ο μικρότερος αριθμός ιατρών (13.652), που υπηρετεί σε γενικά θεραπευτήρια, εμφανίζεται το 1990 και ο μεγαλύτερος (17.372) το 1999.

Οι χαρακτηριστικότερες αριθμητικές και ποσοστιαίες (%) μεταβολές, που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ετών 1990 και 1999, αφορούν στη μείωση των χειρουργικών (-46,2%), Ω.Ρ.Α. (-45,5%), μαιευτικών –



Εικ. 7. Αριθμητική κατανομή του ιατρικού προσωπικού των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-1999, κατ' έτος.

Πίνακας 3. Αριθμητική κατανομή των κλινών των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-1999, κατά ειδικότητες θεραπευτηρίων

Ειδικότητες θεραπευτηρίων	1990		1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%
Γενικά	29859	58,2	30192	58,9	30431	59,2	31273	60	31077	60	31433	60,2	32344	61,5	32608	62,1	32349	61,6	32823	63,8
Μικτά	2003	3,9	1307	2,6	1381	2,7	1056	2	1034	2	1069	2	1114	2,1	1530	2,9	1495	2,8	1507	2,9
Αντικαρκινικά	1399	2,7	1400	2,7	1396	2,7	1385	2,7	1410	2,7	1336	2,6	1323	2,5	1336	2,5	1334	2,5	1336	2,6
Αφροδισίων-Δερματολογικά	218	0,4	218	0,4	213	0,4	213	0,4	213	0,4	213	0,4	213	0,4	213	0,4	213	0,4	184	0,3
Καρδιολογικά	38	0,1	41	0,1	41	0,1	41	0,1	41	0,1	41	0,1	45	0,1	46	0,1	38	0,1	41	0,1
Λοιμωδών-Λεπτοκομεία	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100	0,2
Μαιευτικά-Γυναικολογικά	2623	5,1	2624	5,1	2607	5	2549	4,9	2533	4,9	2452	4,7	2212	4,2	1732	3,3	1941	3,7	1427	2,8
Νευροψυχιατρικά	10588	20,6	10849	21,1	10708	20,8	10761	20,6	10654	20,6	10852	20,8	10614	20,2	10479	19,9	10607	20,2	9708	18,9
Ορθοπαιδικά	1134	2,3	1149	2,2	1171	2,3	1093	2,1	1105	2,1	1121	2,1	1092	2,1	1029	2	1034	2	1006	1,9
Οφθαλμολογικά	161	0,3	161	0,3	161	0,3	205	0,4	180	0,3	180	0,3	180	0,3	152	0,3	152	0,3	151	0,3
Παθολογικά	353	0,7	283	0,6	283	0,6	401	0,7	401	0,8	401	0,8	401	0,8	380	0,7	402	0,8	353	0,7
Παιδιατρικά	1543	3	1716	3,3	1729	3,4	1732	3,3	1728	3,3	1757	3,4	1708	3,3	1707	3,3	1672	3,2	1626	3,2
Φιμιατολογικά	783	1,5	753	1,5	775	1,5	828	1,6	828	1,6	814	1,5	802	1,5	769	1,5	765	1,4	762	1,5
Χειρουργικά	360	0,7	349	0,7	271	0,5	352	0,7	347	0,7	321	0,6	311	0,6	300	0,6	300	0,6	287	0,6
Ωτορινολαρυγγολογικά	167	0,3	155	0,3	155	0,3	155	0,3	137	0,3	137	0,3	127	0,2	93	0,2	93	0,2	93	0,2
Σύνολο	51329	100	51297	100	51422	100	52144	100	51788	100	52227	100	52586	100	52474	100	52495	100	51404	100

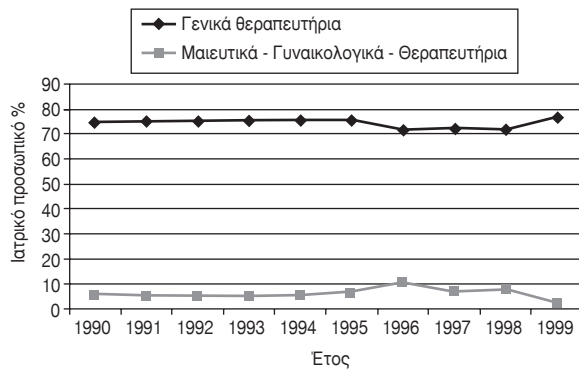
Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε, Στατιστικές Επετηρίδες της Ελλάδος των ετών 1990-2002 (επεξεργασία στοιχείων)

Πίνακας 4. Αριθμητική κατανομή των κλινών των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-1999, κατά γεωγραφικό διαμέρισμα

Γεωγραφικό διαμέρισμα	1990		1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%
Περιφέρεια πρωτευούσης	24486	47,7	24273	47,3	24489	47,6	24693	47,4	24489	47,3	24400	46,7	24512	46,6	24279	46,3	24073	45,9	23066	44,9
Λοιπή Στερεά Ελλάς και Εύβοια	1911	3,7	1935	3,8	1887	3,7	1841	3,5	1807	3,5	1931	3,7	2288	4,4	2246	4,3	2275	4,3	2226	4,3
Πελοπόννησος	3263	6,4	3312	6,5	3301	6,4	3494	6,7	3295	6,4	3373	6,5	3380	6,4	3453	6,6	3505	6,7	3463	6,7
Ιόνιοι Νήσοι	953	1,9	956	1,7	974	1,9	983	1,9	958	1,8	981	1,9	977	1,9	959	1,8	949	1,8	949	1,9
Ήπειρος	1070	2,1	1253	2,4	1316	2,5	1408	2,7	1414	2,7	1374	2,6	1375	2,6	1428	2,7	1427	2,7	1447	2,8
Θεσσαλία	2436	4,7	2361	4,6	2350	4,6	2506	4,8	2483	4,8	2493	4,8	2525	4,8	2585	4,9	2679	5,1	2740	5,3
Μακεδονία	11483	22,4	11446	22,3	11526	22,4	11562	22,2	11522	22,2	11662	22,3	11521	21,9	11587	22,1	11642	22,2	11561	22,5
Θράκη	831	1,6	850	1,6	821	1,6	843	1,6	823	1,6	895	1,7	995	1,9	978	1,9	978	1,8	977	1,9
Νήσοι Αιγαίου	2301	4,5	2296	4,5	2093	4,1	2113	4	2161	4,2	2168	4,2	2066	3,9	1993	3,8	1988	3,8	1986	3,9
Κρήτη	2595	5	2615	5,1	2665	5,2	2701	5,2	2836	5,5	2950	5,6	2947	5,6	2966	5,6	2979	5,6	2989	5,8
Σύνολο	51329	100	51297	100	51422	100	52144	100	51788	100	52227	100	52586	100	52474	100	52495	100	51404	100

Πίνακας 5. Αριθμητική κατανομή του ιατρικού προσωπικού των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα την περίοδο 1990-1999, κατά ειδικότητες θεραπευτηρίου

Ειδικότητες θεραπευτηρίων	1990		1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999	
	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%	αριθμ.	%
Γενικά	13652	74,7	13805	75	13938	75,1	13952	75,5	14136	75,3	14670	75,2	15380	71,8	15471	72,1	16013	71,7	17372	76,5
Μικτά	214	1,2	177	1	195	1	142	0,8	149	0,8	168	0,9	166	0,8	932	4,3	1040	4,7	1094	4,8
Αντικαρκινικά	776	4,2	785	4,3	753	4	721	3,9	694	3,7	692	3,5	722	3,4	723	3,4	738	3,3	703	3,1
Αφροδισίων - Δερματολογικά	137	0,7	141	0,8	139	0,7	151	0,8	147	0,8	148	0,8	154	0,7	161	0,8	155	0,7	162	0,7
Καρδιολογικά	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0
Λοιμωδών - Λεπτοκομεία	71	0,4	69	0,4	58	0,3	66	0,4	66	0,4	68	0,3	66	0,3	69	0,3	63	0,3	64	0,3
Μαιευτικά - Γυναικολογικά	1001	5,5	861	4,7	917	5	910	4,9	987	5,3	1273	6,5	2139	10	1435	6,7	1642	7,4	546	2,4
Νευροψυχιατρικά	798	4,4	798	4,3	805	4,3	744	4	761	4	731	3,7	768	3,6	788	3,7	767	3,4	790	3,5
Ορθοπαιδικά	388	2,1	398	2,1	415	2,2	396	2,1	407	2,2	372	1,9	365	1,7	376	1,7	386	1,7	389	1,7
Οφθαλμολογικά	44	0,2	37	0,2	42	0,2	51	0,3	46	0,2	50	0,3	46	0,2	45	0,2	44	0,2	46	0,2
Παθολογικά	60	0,3	51	0,3	52	0,3	66	0,4	68	0,4	70	0,4	69	0,3	69	0,3	68	0,3	58	0,3
Παιδιατρικά	712	3,9	809	4,4	796	4,3	785	4,2	775	4,1	747	3,8	775	3,6	827	3,9	865	3,9	886	3,9
Φυματιολογικά	391	2,1	408	2,2	415	2,3	397	2,1	393	2,1	388	2	631	2,9	410	1,9	415	1,8	458	2
Χειρουργικά	26	0,2	35	0,2	24	0,2	94	0,5	117	0,6	120	0,6	125	0,6	120	0,6	118	0,5	116	0,5
Ωτορινολαρυγγολογικά	15	0,1	14	0,1	14	0,1	15	0,1	15	0,1	14	0,1	18	0,1	13	0,1	12	0,1	12	0,1
Σύνολο	18287	100	18390	100	18565	100	18492	100	18763	100	19513	100	21426	100	21441	100	22328	100	22698	100



Εικ. 8. Ποσοστιαία (%) κατανομή του ιατρικού προσωπικού που στελεχώνει τα γενικά και τα μαιευτικά-γυναικολογικά θεραπευτήρια της χώρας την περίοδο 1990-1999, κατά ειδικότητα θεραπευτηρίων και κατ' έτος.

γυναικολογικών (-38,8%) και μικτών (-34,3%) θεραπευτηρίων. Καμία αριθμητική μεταβολή δεν εμφανίζουν κατά το διάστημα της δεκαετίας 1990-1999 τα αντικαρκινικά, αφροδισίων – δερματολογικά, καρδιολογικά, λοιμωδών και φυμιατιολογικά θεραπευτήρια (Πίν. 6). Ως προς τις μεταβολές των κλινών η πλέον χαρακτηριστική αύξηση, κατά 2.964 (9,9%) κλίνες, αφορά στα γενικά θεραπευτήρια, ενώ η μεγαλύτερη μείωση κατά 1.136 (-45,6%) αφορά στα μαιευτικά – γυναικολογικά θεραπευτήρια. Ως προς το ιατρικό προσωπικό, ο συνολικός αριθμός του, μεταξύ των ετών 1990 και 1999, παρουσιάζει αύξηση 24,1% και αντιστοιχεί σε 4.411 άτομα, από τα οποία τα 3.720 εντάχθηκαν στα γενικά θεραπευτήρια (Πίν. 6).

Τα περισσότερα θεραπευτήρια, που ανέστειλαν τη λειτουργία τους μεταξύ των ετών 1990 και 1999, είχαν ως έδρα, κατά σειρά, τις γεωγραφικές περιοχές της Πελοποννήσου (12), της Κρήτης (9) και της περιφέρειας της πρωτεύουσας (8). Ως προς τις κλίνες, η μεγαλύτερη μείωση κατά 1.420 κλίνες εντοπίζεται στην περιφέρεια της πρωτεύουσας, ενώ η μεγαλύτερη αύξηση κατά 394 κλίνες εντοπίζεται στην Κρήτη (Πίν. 6).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με τον όρο «Σύστημα» περιγράφεται ένα σύνολο μονάδων, ομάδων ή υποσυστημάτων, τα οποία, έχοντας σαφώς καθορισμένες προδιαγραφές οργάνωσης και λειτουργίας, αποσκοπούν στην υλοποίηση συγκεκριμένων στόχων¹⁰. Υιοθετώντας την άποψη ότι κάθε σύστημα μπορεί να αποτελεί υποσύστημα ενός ευρύτερου συστήματος, θεωρείται, ότι ο νοσοκομειακός τομέας είναι υποσύστημα του Ε.Σ.Υ., το νοσοκομείο υποσύστημα του νοσοκο-

μειακού τομέα και οι διάφορες υπηρεσίες του νοσοκομείου υποσυστήματά του.

Ο νοσοκομειακός τομέας, υπό την πίεση της επικεντρωμένης προς την κατεύθυνση της θεραπείας παραδοσιακής αντίληψης της ιατρικής επιστήμης, είναι δυσανάλογα διογκωμένος σε σχέση με τον τομέα της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και αποτελεί το μεγαλύτερο υποσύστημα σε κάθε Ε.Σ.Υ. παγκοσμίως^{11,12}. Επιπρόσθετα, οι πόροι που διατίθενται για τη λειτουργία του νοσοκομειακού τομέα, αποτελούν, στο σύνολο των αναπτυγμένων χωρών, τη μεγαλύτερη συνιστώσα των δαπανών υγείας^{13,14}.

Τα σύγχρονα νοσοκομεία αποτελούν μία από τις πλέον σύνθετες μονάδες παροχής υπηρεσιών, που ταυτόχρονα λειτουργούν ως χώροι παροχής ιατρικής εκπαίδευσης και ανάπτυξης ερευνητικών προσπαθειών. Επιπλέον, διαθέτουν πολύπλοκες υποδομές βιοϊατρικής τεχνολογίας και στελεχώνονται τόσο από ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, όσο και από άλλους επαγγελματίες ποικίλων επιστημονικών πεδίων και κατευθύνσεων. Τα δεδομένα αυτά απαιτούν σύγχρονο οργανωτικό πλαίσιο λειτουργίας και τεχνικών, καθώς και εμπειρία διοίκησης – διαχείρισης υψηλού επιπέδου.

Τα ελληνικά νοσοκομεία λειτουργούν, κατά κύριο λόγο, ως Νομικά Πρόσωπα Δημοσίου Δικαίου και ως αυτόνομοι και αυτοδιοικούμενοι Οργανισμοί, ενταγμένοι στο κράτος, αποδιαχειρίζονται τους ανθρώπινους και οικονομικούς τους πόρους, αναπτύσσοντας δραστηριότητες για τη συνεχή κάλυψη αναγκών του δημοσίου συμφέροντος. Στην πράξη, όμως, οι παρεμβάσεις του αρμόδιου Υπουργείου στη λειτουργία τους είναι συνεχείς και σε πολλές περιπτώσεις αλληλοσυγκρουόμενες¹². Επιπλέον, πολλά νοσοκομεία διαθέτουν παλαιωμένες και ελλειπείς κτιριακές υποδομές, ενώ διάφορες παρεμβάσεις, που επιχειρήθηκαν κατά καιρούς προς βελτίωση του κατασκευαστικού τους σχεδιασμού, δεν υπήρξαν πάντα επιτυχείς.

Ο εξοπλισμός των ελληνικών νοσοκομείων σε μηχανήματα βιοϊατρικής τεχνολογίας εκσυγχρονίζεται συνεχώς. Παραπαύτα, παρατηρείται, συχνά, το φαινόμενο να αναζητείται συνδρομή του ιδιωτικού τομέα προς κάλυψη συγκεκριμένων διαγνωστικών και θεραπευτικών αναγκών ασθενών που νοσηλεύονται σ' αυτά. Το συγκεκριμένο γεγονός αναδεικνύει την έλλειψη κεντρικού σχεδιασμού και την απουσία κανόνων ορθολογικής κατανομής της βιοϊατρικής τεχνολογίας ανά την επικράτεια. Επιπρόσθετα, τα ελληνικά νοσοκομεία είναι μεν στελεχωμένα με

Πίνακας 6. Κατανομή της αριθμητικής και ποσοστιαίας (%) μεταβολής των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα, των κλινών και του ιατρικού προσωπικού, που τα στελεχώνει μεταξύ των ετών 1990-1999, κατά ειδικότητα θεραπευτηρίου

Ειδικότητες θεραπευτηρίων	Θεραπευτήρια			Κλίνες			Ιατρικό προσωπικό			
	1990 αριθμ.	1999 αριθμ.	Μεταβολή μεταξύ των ετών 1990 και 1999 %	1990 αριθμ.	1999 αριθμ.	Μεταβολή μεταξύ των ετών 1990 και 1999 %	1990 αριθμ.	1999 αριθμ.	Μεταβολή μεταξύ των ετών 1990 και 1999 %	
Γενικά	182	177	-2,7	29859	32823	2964	13652	17372	3720	27,2
Μικτά	35	23	-34,3	2003	1507	-496	214	1094	880	411,2
Αντικαρκινικά	4	4	0	1399	1336	-63	776	703	-73	-9,4
Αφροδισίων - Δερματολογικά	2	2	0	218	184	-34	137	162	25	18,2
Καρδιολογικά	2	2	0	38	41	3	2	2	0	0
Λοιμωδών - Λεπροκομεία	1	1	0	100	100	0	71	64	-7	-9,9
Μαιευτικά - Γυναικολογικά	67	41	-38,8	2623	1427	-1196	1001	546	-455	-45,5
Νευροψυχιατρικά	50	47	-6	10588	9708	-880	798	790	-8	-1
Ορθοπαιδικά	8	7	-1	1134	1006	-128	388	389	1	0,3
Οφθαλμολογικά	7	6	-1	161	151	-10	44	46	2	4,5
Παθολογικά	7	8	1	353	353	0	60	58	-2	-3,3
Παιδιατρικά	5	6	1	1543	1626	83	712	886	-174	-24,4
Φυματιολογικά	2	2	0	783	762	-21	391	458	67	17,1
Χειρουργικά	13	7	-46,2	360	287	-73	26	116	90	346,2
Ωτορινολαρυγγολογικά	11	6	-45,5	167	93	-74	15	12	-3	-2
Σύνολο	396	339	-14,4	51329	51404	75	18287	22698	4411	24,1

Πίνακας 7. Κατανομή της αριθμητικής και ποσοστιαίας (%) μεταβολής των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα και των κλινών τους, μεταξύ των ετών 1990 και 1999, κατά γεωγραφικό διαμέρισμα

Γεωγραφικό διαμέρισμα	Θεραπευτήρια				Κλίνες			
	1990	1999	Μεταβολή μεταξύ των ετών 1990 και 1999		1990	1999	Μεταβολή μεταξύ των ετών 1990 και 1999	
	αριθμός	αριθμός	αριθμός	%	αριθμός	αριθμός	αριθμός	%
Περιφέρεια πρωτεύουσας	118	110	-8	-6,8	24486	23066	-1420	-5,8
Λοιπή Στερεά Ελλάς & Εύβοια	30	27	-3	-10	1911	2226	315	16,5
Πελοπόννησος	46	34	-12	-26,1	3263	3463	200	6,1
Ιόνιοι Νήσοι	9	8	-1	-11,1	953	949	-4	-0,4
Ήπειρος	13	8	-5	-38,5	1070	1447	377	35,3
Θεσσαλία	39	36	-3	-3,3	2436	2740	304	12,5
Μακεδονία	87	74	-13	-14,9	11483	11561	78	0,7
Θράκη	8	8	0	0	831	977	146	17,6
Νήσοι Αιγαίου	17	14	-3	-17,6	2301	1986	-315	-13,7
Κρήτη	29	20	-9	-31	2595	2989	394	15,2
Σύνολο	396	339	-57	-14,4	51329	51404	75	0,1

ιατρικό προσωπικό, το οποίο είναι αριθμητικά περισσότερο σε σχέση με το παρελθόν, οι ελλείψεις τους, όμως, σε νοσηλευτικό προσωπικό παραμένουν σημαντικές.

Στην έρευνά μας διαπιστώθηκε αδρά, ότι μεταξύ των ετών 1990 και 1999 ο συνολικός αριθμός των θεραπευτηρίων στην Ελλάδα μειώθηκε κατά 14,4%, ενώ οι αριθμοί των κλινών και του ιατρικού προσωπικού, το οποίο τα στελεχώνει, αυξήθηκαν, αντίστοιχα κατά 0,1% και 24,1%. Διαπιστώθηκε, επίσης, ότι η μεγαλύτερη αριθμητική αύξηση σε νοσοκομεία (20,0%) αφορά σε παιδιατρικά θεραπευτήρια, η μεγαλύτερη αύξηση σε κλίνες (9,9%) αφορά σε γενικά θεραπευτήρια και η μεγαλύτερη αύξηση σε ιατρικό προσωπικό (411,2%) σε μικρά θεραπευτήρια. Διαπιστώθηκε, τέλος, η υπερσυγκέντρωση θεραπευτηρίων, κλινών και ιατρικού προσωπικού στα μεγάλα αστικά κέντρα, γεγονός το οποίο, συνδυαστικά με τη σχετικά πλημμελή οργάνωση της νοσοκομειακής υποδομής στην επαρχία, έχει ως συνέπεια τη ροή ασθενών από την περιφέρεια στο κέντρο.

Η συγκεκριμένη, μείζονος σημασίας, διαπίστωση είχε επισημανθεί σε σχετική εργασία το 1993, στην οποία είχε τονιστεί η ανάγκη ενδυνάμωσης των περιφερειακών υγειονομικών υπηρεσιών, καθώς και η ανύψωση της στάθμης της παρεχόμενης νοσηλείας¹⁵. Είχε τονιστεί, επίσης, η ανάγκη στροφής προς την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, δίνοντας λιγότερη έμφαση στη νοσοκομειακή περίθαλψη και προσεγγίζοντας συστηματικότερα τις πραγματικές ανάγκες υγείας. Σήμερα, με-

τά παρέλευση δεκαετίας και πλέον, ισχύουν οι ίδιες διαπιστώσεις και προτάσεις, ενώ η ορθολογική κατανομή των κλινών και του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού των ελληνικών θεραπευτηρίων προβάλλει επιτακτικότερη παρά ποτέ και συνδέεται άμεσα με την ευρύτερη προσπάθεια διοικητικής και οικονομικής αποκέντρωσης της χώρας μας.

ABSTRACT

Dardavessis Th, Noulis V, Koutouridou E, Leivaditis V, Salpigtidis I. Distribution and characteristics of hospital potential in Greece. Hell Iatr 2005, 71: 144-155.

The aim of this study was to register and access the hospital potential in Greece according to medical specialties of health institutions, geographical distribution, number of beds and medical staff. The material for this study, which was classified and processed by year was retrieved from data from National Statistical Service of Greece and concerned the period 1990-1999. The results pointed out that during the above period: a) The number of health institutions in Greece decreased by 14.4% while the number of beds and medical staff increased by 0.1% and 24.1% according b) The greatest increase in numbers (20.0%) concerns pediatric hospitals and the greatest decrease surgical (-46.2%), E.N.T. (-45.5%) and obstetrical – gynecological (-38.8%) hospitals. c) The greatest increase in numbers in beds (9.9%) was observed in general hospitals, whereas the greatest decrease (-45.6%) in obstetrical – gynecological. d) The greatest

increase in medical staff (411.2%) concerns combined hospitals and the greatest decrease (-45.5%) obstetrical – gynecological. e) The greatest reduction in the number of hospitals in relation to geographical region is observed in Epirus (-38.5%) while the greatest increase in the number of beds is observed in the same region (35.3%). The need to redesign the map of hospital potential in Greece according to both specialties of health institutions and geographical distribution based on current demographical and demopathological developments is concluded.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Λιαρόπουλος Α.* Η συζήτηση για τις υπηρεσίες υγείας. Μια κρυφή επανάσταση. Ιατρική 1989, 56: 419-25.
2. *World Bank.* World development report 1997. The state in a changing world. New York: Oxford University Press, 1997.
3. *Wilkinson R.* Unhealthy societies. The afflictions of inequality. London: Rontledge, 1996.
4. *Marmot MG.* Improvement of social environment to improve health. Lancet 1998, 351: 57-60.
15. *Δαρδαβέσης Θ.* Το Εθνικό Σύστημα Υγείας (N.H.S.) της Μ. Βρετανίας: Η προϊστορία και η γέννηση του. Ιατρικά θέματα 2001, 22: 35-8.
6. Κέντρο Προγραμματισμού και Οικονομικής Ανάπτυξης. Υγεία: Μελέτη ομάδας εργασίας. Αθήνα: Κ.Ε.Π.Ε., 1976.
7. *Σισσούρας Α, Υφαντόπουλος Α.* Η προβληματική για την αναμόρφωση του Ε.Σ.Υ. Στο: Θ. Μάμας και συν., εκδ. Μελέτη για το σχεδιασμό και την οργάνωση των υπηρεσιών υγείας. Αθήνα: Υπουργείο Υγείας, Πρόνοιας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων 1994: 18-23.
8. Νόμος 1397 του 1983. Περί Εθνικού Συστήματος Υγείας.
9. Ε.Σ.Υ.Ε. Στατιστικές Επετηρίδες της Ελλάδος των ετών 1990-2002.
10. *Τσαλίκη Γ.* Το νοσοκομείο σαν σύστημα: Θεωρία και ανάλυση. Επιθεώρηση Υγείας 1992, 3,3: 34-7.
11. *OECD.* Measuring health care. Expenditure costs and performance. Paris: OECD, 1995.
12. *Σιγάλας Ι.* Σημερινή οργανωτική και διοικητική πραγματικότητα των ελληνικών νοσοκομείων. Ιατρικό Βήμα 1995, 39: 42-5.
13. *Donaldson C, Gerard K.* The economics of health care financing. London: Macmillan, 1993.
14. *Κυριόπουλος Ι.* Δαπάνες υγείας στην Ελλάδα. Αθήνα: Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών της Υγείας, 1993.
15. *Δαρδαβέσης Θ, Πηγαδάς Α, Γρηγοριάδου Α, Κατσουγιαννόπουλος Β.* Γεωγραφική και κατά πυκνότητα πληθυσμού κατανομή του ελληνικού νοσοκομειακού δυναμικού. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας 1993, 5,3: 134-43.

Αλληλογραφία:

Θ. Δαρδαβέσης
Αλ. Μιχαηλίδου 1
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Th. Dardavessis
1, Al. Michealidou Str.
546 40 Thessaloniki
Greece

Αρτηρίτιδα Takayasu υποδυόμενη πυρετό άγνωστης αιτιολογίας

N. Παπαϊωάννου¹, M. Αρμενάκα¹, M. Τσαμπάζης¹, I. Νικολαΐδης¹,
B. Ίντζος², M. Σιών¹

¹Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»

²Ακτινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Γυναίκα, ηλικίας 48 ετών, εισήλθε στο νοσοκομείο για κακουχία, αδυναμία και πυρετό $\geq 38,5^\circ\text{C}$ από μηνός. Κατά την κλινική εξέταση των συστημάτων δε βρέθηκαν παθολογικά ευρήματα. Η ΑΠ ήταν 110/70 και στα δύο άνω άκρα, ο σφυγμός ήταν συμμετρικά ίσος και οι σφύξεις 78 /λεπτό. Ο αιματολογικός έλεγχος αποκάλυψε την παρουσία νορμόχρωμης, νορμοκυτταρικής αναιμίας, πολύ υψηλή T.K.E. (>100 mm) και αυξημένα επίπεδα CRP στον ορό, ενώ οι καλλιέργειες αίματος και ούρων και ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικά. Ο απεικονιστικός έλεγχος των σπλάχνων ήταν επίσης φυσιολογικός. Ο έλεγχος του τραχήλου με υπερήχους έδειξε πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων, όχι όμως και στένωση του αυλού τους. Ο πλήρης αγγειογραφικός έλεγχος του αορτικού τόξου και των κυρίων κλάδων του έδωσε ευρήματα

συμβατά με νόσο Takayasu. Η διάγνωση ήταν ενεργός νόσος Takayasu, στο πρώιμο «προασφυγμικό» στάδιο και για το λόγο αυτό χορηγήθηκαν στεροειδή (Μεθυλοπρεδνιζολόνη 16 mg, τρεις ημερησίως), με αποτέλεσμα την εξαφάνιση του πυρετού και των υποκειμενικών ενοχλημάτων. Η άρρωστη εξήλθε με τη σύσταση προοδευτικής μείωσης των χορηγούμενων στεροειδών. Έξη μήνες μετά, είναι ελεύθερη συμπτωμάτων, ενώ στον υπερηχογραφικό έλεγχο των καρωτίδων διαπιστώθηκε μείωση του πάχους του τοιχώματος τους. Η πρώιμη διάγνωση της νόσου Takayasu και η άμεση χορήγηση στεροειδών φαρμάκων φαίνεται ότι βελτιώνει όχι μόνο την κλινική εικόνα, αλλά και τη μακροχρόνια πρόγνωση της νόσου.

Ελλην Ιατρ 2005, 71: 156 - 160.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηρίτιδα Takayasu είναι μια χρόνια φλεγμονώδης αρτηρίτιδα, άγνωστης αιτιολογίας, η οποία εμπλέκει συνήθως την αορτή και τους κύριους κλάδους της, όπως επίσης και τις πνευμονικές αρτηρίες. Η νόσος προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες ηλικίας 10-40 ετών. Στην Ιαπωνία, οι αναφερόμενες ανά έτος νέες περιπτώσεις υπολογίζονται σε 150, ενώ στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες η συχνότητα είναι 1-3 περιπτώσεις/έτος/1.000.000 πληθυσμού.

Τα συμπτώματα της νόσου ποικίλλουν και εξαρτώνται από τη φάση της νόσου κατά το χρόνο

της διάγνωσης. Στην πρώιμη φάση, την ονομαζόμενη και “προασφυγμική φάση” (prepulseless phase), τα κύρια συμπτώματα είναι η εύκολη κόπωση, η κακουχία, οι ήπιες αρθραλγίες και μια δεκατική πυρετική κίνηση, ενώ στην όψιμη φάση (άσφυγμη φάση) προέχουν οι εκδηλώσεις και τα ευρήματα από τα αγγεία. Ο πυρετός και ειδικά ο πυρετός άγνωστης αιτιολογίας (ΠΑΑ) ως κύρια κλινική εκδήλωση είναι ασυνήθιστος στην πρώιμη φάση της νόσου.

Περιγράφεται η περίπτωση γυναίκας ηλικίας 48 ετών, στην οποία ο ΠΑΑ ήταν η μοναδική εκδήλωση της νόσου.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα, ηλικίας 48 ετών, προσήλθε γιατί από ένα μήνα εμφάνιζε καθημερινό υψηλό πυρετό, μέχρι 38,5° C. Συνοδά συμπτώματα του πυρετού ήταν η αδυναμία, η ανορεξία, η απώλεια βάρους (6 kg), η μέτρια κεφαλαλγία και οι ήπιες, άτυπες αρθραλγίες, των μικρών κυρίως αρθρώσεων των άνω άκρων.

Το οικογενειακό, αλλά και το ατομικό αναμνηστικό της άρρωστης ήταν ελεύθερα.

Κατά την κλινική εξέταση η Α.Π. ήταν 110/75 mmHg και στα δύο άνω άκρα, οι σφύξεις 75/λεπτό και η θερμοκρασία 37,8°C.

Από την κατά συστήματα εξέταση δεν προέκυψε κάποιο παθολογικό εύρημα, ενώ το ΗΚΓ, αλλά και το υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς ήταν φυσιολογικά. Η απλή ακτινογραφία θώρακα επίσης ήταν φυσιολογική.

Τα περιφερικά αγγεία ήταν συμμετρικά φυσιολογικά κατά την ψηλάφηση, ενώ κατά την ακρόαση της αορτής και των καρωτίδων δε διαπι-

στώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρουσίαζε αναιμία, αύξηση της CRP και της ΤΚΕ.

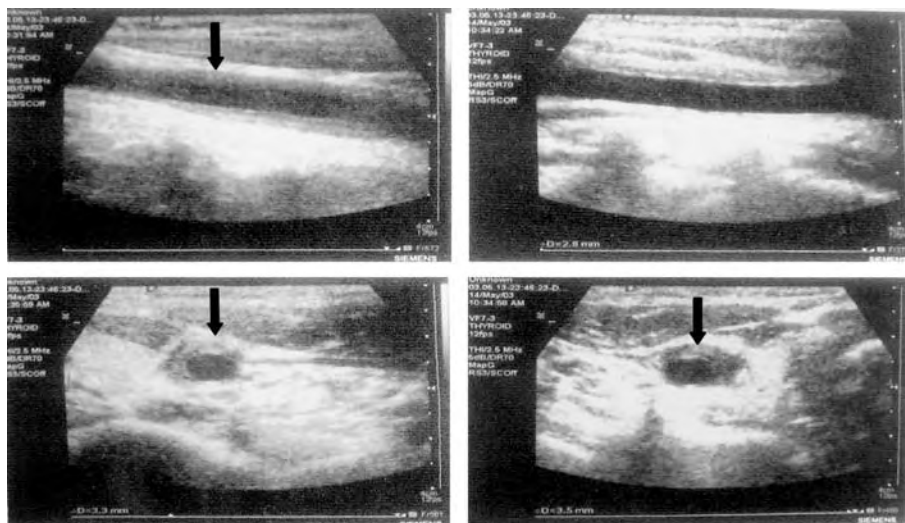
Η άρρωση διερευνήθηκε για τον πυρετό με τις παρακάτω παρακλινικές εξετάσεις: Λήφθηκαν δείγματα αίματος (8 συνολικά) και ούρων για καλλιέργεια, για ορολογικές αντιδράσεις (έλεγχος βρουκέλλωσης, σαλμονέλλωσης, CMV, EBV κ.ά.), όπως επίσης και για αυτοάνοσα νοσήματα. Ενδεικτικά ευρήματα των εξετάσεων καταγράφονται στον πίνακα 1.

Ο απεικονιστικός έλεγχος με CT θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας, δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Αρνητικός ήταν επίσης και ο ενδοσκοπικός έλεγχος του πεπτικού συστήματος.

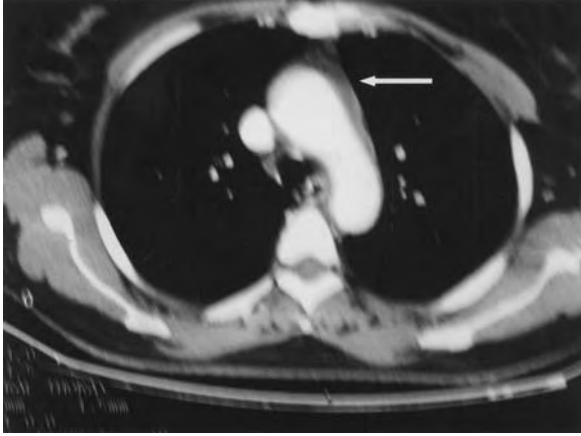
Κατά τον έλεγχο του τραχήλου με υπερήχους διαπιστώθηκε πάχυνση του έσω τοιχώματος των κοινών καρωτίδων άμφω (Εικ. 1), έως 4 mm, χωρίς στένωση του αυλού, εύρημα συμβατό με νόσο Takayasu. Ακολούθησε CT αγγειογραφία του αορτικού τόξου και των κυρίων κλάδων του και βρέθηκε επίσης πάχυνση του τοιχώματος του αορ-

Πίνακας 1. Τα εργαστηριακά ευρήματα της άρρωστης

Εξέταση	Αποτέλεσμα	Εξέταση	Αποτέλεσμα
Αιματοκρίτης (%)	31	Ινωδογόνο (mg/dl)	460
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	10	IgG σφαιρίνη (mg/dl)	1240
ΤΚΕ (mm)	130	Ορολογικές αντιδράσεις	Αρνητικές
Αριθμός λευκών (μl)	15.800	Καλλιέργειες αίματος	Αρνητικές
CRP (mg/dl)	10,4	Καλλιέργειες ούρων	Αρνητικές
ANA/ANCA	Αρνητικά	Αντίδραση Mantoux	Αρνητική
Anti-DNA	Αρνητικά		
RA-test	Αρνητικό		



Εικ. 1. Υπερηχογραφικός έλεγχος καρωτίδων. Με τα μαύρα βέλη επισημαίνονται τα σημεία πάχυνσης του τοιχώματος.



Εικ. 2. CT αγγειογραφία του αορτικού τόξου. Με το λευκό βέλος επισημαίνεται η πάχυνση του τοιχώματος.

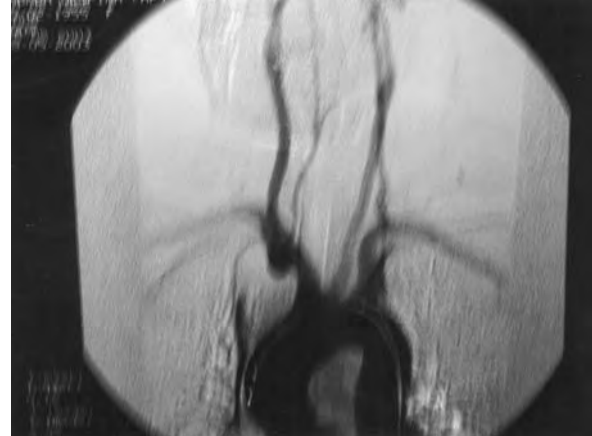
τικού τόξου και των υποκλειδιών αρτηριών άμφω (Εικ. 2). Η αγγειογραφία έδειξε ότι η διάμετρος του αυλού αυτών των αγγείων ήταν φυσιολογική (Εικ. 3), όπως επίσης φυσιολογική ήταν η διάμετρος του αυλού της ανιούσας και της κατιούσας αορτής και των πνευμονικών αγγείων. Σε ένα τμηματικό κλάδο της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας διαγνώστηκε ενδοαυλικός θρόμβος, για τη διερεύνηση του οποίου διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης, που ήταν φυσιολογικό, όπως επίσης φυσιολογικός ήταν ο έλεγχος για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικό του λύκου, πρωτεΐνες C, S, APCR και για την αντιθρομβίνη.

Με βάση τα ευρήματα αυτά, θεωρήθηκε ότι η άρρωστη έπασχε από νόσο Takayasu, αγγειογραφικού τύπου I κατά Shekhzadeh¹, παρά το γεγονός ότι δεν πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια που θέσπισε η Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία για τη νόσο Takayasu² (Πίν. 2). Θεωρήθηκε επίσης ότι η νόσος ήταν σε ενεργό φάση, σύμφωνα με τα κριτήρια NIH και για το λόγο αυτό χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή (μεθυλ-

Πίνακας 2. Τα κριτήρια της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας για τη διάγνωση της νόσου Takayasu

1. Ηλικία ≤ 40 ετών
2. Χωλότητα και αδυναμία, κυρίως στα άνω άκρα
3. Ελλάτωση ΑΠ και σφυγμού
4. Διαφορά ΑΠ > 10 mmHg μεταξύ των δύο βραχιονίων αρτηριών
5. Αγγειακό φύσημα αορτής ή των κυρίως κλάδων της
6. Στένωση ή/και απόφραξη της αορτής ή των πρωτευόντων κλάδων της

Απαραίτητα είναι τρία από τα κριτήρια. Η παρουσία περισσότερων των τριών κριτηρίων παρέχει διαγνωστική ευαισθησία 90,5% και εξειδίκευση 97,8%



Εικ. 3. Αγγειογραφία του αορτικού τόξου και των πρωτευόντων κλάδων του. Διακρίνεται το φυσιολογικό εύρος του αυλού τους.

πρεδνιζολόνη 16 mg, p.o., τρεις φορές την ημέρα).

Λίγες μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, η άρρωστη απυρέτησε, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε βελτίωση και των εργαστηριακών παραμέτρων (άνοδος του αιματοκρίτη, πτώση της CRP και της ΤΚΕ).

Η άρρωστη εξήλθε από το νοσοκομείο και ετέθη σε πρόγραμμα τακτικής παρακολούθησης, με παράλληλη προοδευτική μείωση της ημερήσιας δόσης των κορτικοειδών. Σε επαναληπτικό έλεγχο των καρωτίδων με υπερήχους μετά από μήνες βρέθηκε μείωση του πάχους του τοιχώματος από 4 mm σε 1 mm, ενώ σε όλο αυτό το διάστημα ήταν απολύτως απύρετη και ασυμπτωματική.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1905 από τον Takayasu, αλλά η αιτιολογία και η παθογένειά της παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστες. Η κλινική πορεία της νόσου, όπως ήδη αναφέρθηκε, διακρίνεται στην πρόιμη ή προασφυγμική φάση και στην όσιμη ή ασφυγμική. Ο πυρετός είναι ένα από τα συμπτώματα της νόσου και υπάρχει σε ποσοστά που κυμαίνονται από 24,5% έως 62% των αρρώστων^{3,4}, αλλά κυρίως αναφέρεται η ύπαρξή του στην όσιμη φάση της νόσου.

Η παθογένεια της νόσου είναι ουσιαστικά άγνωστη. Η διήθηση των αγγείων από τα ειδικά φλεγμονώδη κύτταρα (ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και γιγαντοκύτταρα-ιστιοκύτταρα), η οποία είναι πάντοτε παρούσα, υποδηλώνει ότι μάλλον πρόκειται για κυτταρική αυτοάνοση πορεία⁵. Η τυποποίηση του HLA, οι εθνολογικές διαφορές και

ο επιπολασμός της νόσου σε οικογένειες, αλλά και σε διδύμους, υποδηλώνουν την ύπαρξη μιας γενετικής προδιάθεσης^{6,7}. Ο πιθανός μηχανισμός βλάβης των αγγείων, με βάση τα ήδη γνωστά, φαίνεται στην εικόνα 1. Επιπρόσθετα, υπάρχει η παρατήρηση ότι οι άρρωστοι που πάσχουν από αγγειίτιδα, περιλαμβανομένων της Wegener και της Takayasu, έχουν αυξημένη αγγειογενετική δραστηριότητα και αυτή έχει αποδοθεί στην παρουσία μιας απτοσφαιρίνης στον ορό τους, ενώ ακόμη δεν έχει διευκρινιστεί ο μηχανισμός ρύθμισης των επιπέδων της απτοσφαιρίνης αυτής στον ορό⁸.

Η άρρωστη που περιγράφηκε είχε τα συμπτώματα της πρώιμης φάσης της νόσου, με τη σημαντική διαφορά του πυρετού, ο οποίος ήταν υψηλός και πληρούσε όλα τα χαρακτηριστικά του πυρετού άγνωστης αιτιολογίας. Η παρουσία της ιδιαίτερα αυξημένης T.K.E., της νορμόχρωμης και νορμοκυτταρικής αναιμίας και της αυξημένης CRP, ήταν οι μόνες ενδείξεις υποκείμενης χρόνιας, φλεγμονώδους μάλλον νόσου. Εφαρμόζοντας το πρωτόκολλο διερεύνησης του πυρετού άγνωστης αιτιολογίας, διενεργήθηκαν όλες οι αναφερθείσες παρακλινικές εξετάσεις, οι οποίες όμως δεν ήταν διαγνωστικές.

Η διάγνωση της νόσου ήταν τυχαία και οφειλόταν στην παρατηρητικότητα του γιατρού, ο οποίος, κατά τη διενέργεια ελέγχου του τραχήλου με

υπερήχους, διαπίστωσε την πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων άμφω, χωρίς στένωση του αυλού τους, σημεία που θεωρήθηκαν ενδεικτικά της νόσου Takayasu της πρώιμης φάσης.

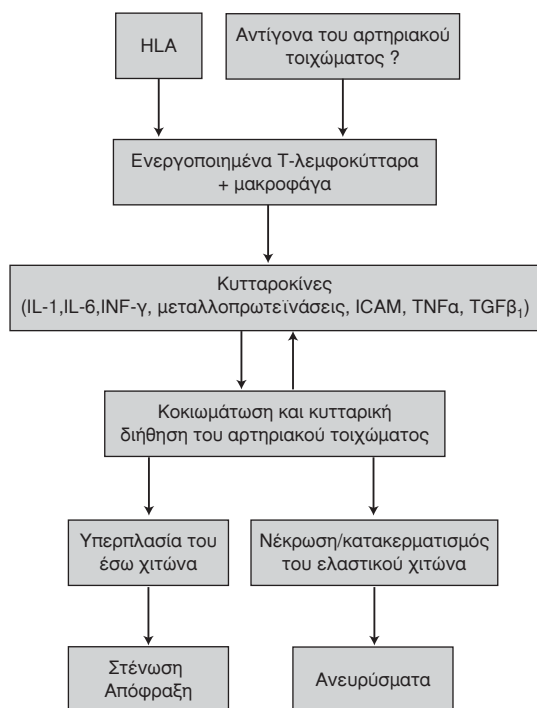
Ο έλεγχος των καρωτίδων με υπερήχους αναφέρεται ως μια εύκολη, φτηνή και ακίνδυνη μέθοδος της πρώιμης διάγνωσης της νόσου και επιπλέον έχει το πλεονέκτημα της παρακολούθησης της δραστηριότητας της νόσου⁹. Άλλες μέθοδοι που συμβάλλουν στην πρώιμη διάγνωση της νόσου είναι το σπινθηρογράφημα PET και η MRI¹⁰. Στην περίπτωση μας τα ευρήματα από τον αγγειογραφικό έλεγχο επιβεβαίωσαν τη διάγνωση.

Η συμμετοχή των πνευμονικών αρτηριών στη νόσο είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της. Αναφέρεται μάλιστα ότι, στα αρχικά στάδια, τα ευρήματα από τις πνευμονικές αρτηρίες υποδύονται την εικόνα θρόμβωσης και ότι συχνά η προσβολή των πνευμονικών αρτηριών είναι ένα από τα πρώτα ευρήματα¹¹. Στην άρρωστή μας η εμπλοκή κλάδου της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας παρείχε την εικόνα θρόμβωσης, αλλά αυτή αποκλείστηκε από τα ευρήματα του σπινθηρογραφήματος αερισμού αιμάτωσης.

Η άρρωστη δεν πληρούσε τα κριτήρια του American College of Rheumatology² και ούτε ήταν δυνατόν να καταταγεί ακριβώς σε έναν από τους 4 μορφολογικούς τύπους της νόσου κατά Sheikhzadeh¹, αλλά είχε αρκετά από τα κριτήρια του NIH⁸, τα ενδεικτικά ενεργού φάσης της νόσου και για το λόγο αυτό τέθηκε σε θεραπεία με κορτικοειδή, τα οποία αποτελούν τη θεραπεία πρώτης εκλογής. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με στεροειδή κυμαίνεται από 20% έως και 100%¹²⁻¹⁵. Στις ανθεκτικές στα στεροειδή περιπτώσεις είναι δυνατόν να χορηγηθούν εναλλακτικές θεραπείες με μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη, τα οποία είναι δραστηρικά στο 40%-50% των ανθεκτικών στα στεροειδή περιπτώσεων¹⁶.

Η άρρωστη ανταποκρίθηκε άριστα στη θεραπεία με κορτικοειδή και αυτό αποδεικνύεται όχι μόνο από την εξαφάνιση του πυρετού και από τη βελτίωση των παθολογικών εργαστηριακών παραμέτρων (TKE, αναιμία, CRP), αλλά κυρίως από την ελάττωση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων από 4 mm σε 1mm.

Η πρόγνωση της νόσου δεν είναι γενικά καλή. Βελτιώνεται όμως σημαντικά στις περιπτώσεις πρώιμης διάγνωσης, όταν ακόμη οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ήπιες και γίνει άμεση έναρξη θεραπείας με στεροειδή⁴.



Εικ. 4. Η πιθανή παθοφυσιολογία της νόσου Takayasu.

ABSTRACT

Papaioannou N, Armenaka M, Tsambazis M, Nikolaidis I, Intzos B, Sion M. Takayasu arteritis mimicking fever of unknown origin. Hell Iatr 2005, 71: 156-160.

A 48 year old female was admitted to the hospital with fatigue, weight loss and fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ for one month. The pulse rate was 78/min, the blood pressure 110/70 mmHg and they were equal and symmetrical in the upper extremities. Clinical examination of organ systems did not reveal any abnormal findings. The laboratory investigation demonstrated a normochromic and normocytic anaemia, marked elevation of the erythrocyte sedimentation rate (>100 mm) and elevated C-reactive protein. Immunologic studies were normal and cultures of the blood and urine were negative. Imaging studies of the chest, heart and abdomen were normal. A neck ultrasound showed bilateral thickening of the carotid artery vessel wall, without stenosis of the lumen. On angiography of the aortic arch and its branches, findings were consistent with Takayasu's disease without stenosis. The diagnosis of active Takayasu's disease, in the early "pre-pulseless" stage was made and oral corticosteroids was initiated, with resolution of fever and other symptoms. She was discharged from the hospital with instructions to gradually taper steroids. Six months later, she was symptom-free, while ultrasound of the carotid arteries showed decrease in carotid wall thickness. The early diagnosis of Takayasu's disease and the prompt initiation of corticosteroids appears to improve not only the clinical picture, but also the long-term prognosis of the disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Sheikhzadeh A, Ghabuss P, Razi M.* Occlusive thrombo-aortopathy (Takayasu's disease). Clinical findings and angiographic classification. *Herz* 1982, 5: 325-30.
2. *Arend WP, Michel BA, Block DA.* The American College of Rheumatology criteria for classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Reum* 1990, 33: 1129-39.
3. *Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, et al.* Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brasil. *Int J Cardiol* 1998, 1(suppl): 67-70.
4. *Sheikhzadeh A, Tetterborne I, Noohi F, et al.* Occlusive thrombo-aortopathy (Takayasu disease). Clinical and angiographic features and a brief review of literature. *Angiology* 2002, 53: 29-40.
5. *Rizzi R, Bruno S, Stellacci E, et al.* Takayasu's arteritis: A-cell mediated large vessels vasculitis. *Int J Clin Lab Res* 1999, 29: 8-13.
6. *Kimra A, Kitamara H, Date Y, et al.* Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996, 54: 61-9.
7. *Naik N, Kothari SS, Sharma S.* Familial Takayasu's aorto-arteritis in two sisters. *Indian Heart J* 1999, 51:75-6.
8. *NIH.* Annual report of the rare diseases and conditions research activities of the National Institute of Health. 1997.
9. *Seong HP, Jim WC, Joom WL, et al.* Carotid artery involvement in Takayasu arteritis: Evaluation the activity by ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2001, 20: 371-6.
10. *Meller J, Strutz F, Siefkrr U, et al.* Early diagnosis and follow-up of aortitis with $\{(18)\text{F}\}$ FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, 30: 730-6.
11. *Haghe U, Hellman D, Trail T, et al.* Takayasu's arteritis involving proximal pulmonary arteries and mimicking thromboembolic disease. *J Rheumatol* 1999, 26: 450-8.
12. *Ishikawa K.* Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *JACC*, 12: 964-72.
13. *Dabague J, Reyes PA.* Takayasu arteritis in Mexico. A 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996, 54(suppl): 103-9.
14. *Wilke WS.* Large vessels vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis). *Boullieres Clin Rheumatol* 1997, 11: 285-313.
15. *Nogushi S, Numado F, Gravanis MB, et al.* Increased levels of soluble forms of adhesion molecules in Takayasu's arteritis. *In J Cardiol* 1998, 66(suppl): 23-33.
16. *Hoffman GS, Leavitt RV, Kerr GS, et al.* Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrxate. *Arthritis Rheumatol* 1994, 37: 578-82.

Αλληλογραφία:

Μ. Σιών

Δ. Ευελπίδου 32

551 32 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Μ. Σιον

Δ. Ευελπίδου 32

552 32 Thessaloniki

Greece