

# Στρατηγικές διακοπής καπνίσματος

N. Ροβίνα<sup>1</sup>,  
X. Γκράτζιου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης,  
<sup>2</sup>Πνευμονολόγος, Επίκουρος Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος, Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος - Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: διακοπή καπνίσματος, κατευθυντήριες οδηγίες για τη διακοπή καπνίσματος, θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης, υδροχλωρική βουπροπιόνη, νέες θεραπείες

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Το κάπνισμα παγκοσμίως, αποτελεί ίσως το μοναδικό σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την υγεία, αλλά και ένα σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας, που μπορεί ωστόσο να προληφθεί. Το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για πολλά νοσήματα, όπως πολλούς τύπους καρκίνου, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, τη στεφανιαία νόσο, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τις περιφερικές αγγειοπάθειες και το πεπτικό έλκος, ενώ επηρεάζει τη διάπλαση και ανάπτυξη εμβρύων και νεογνών. Πολλές από τις επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία είναι αναστρέψιμες, ακόμη και αν κάποιος διακόψει το κάπνισμα στη μέση ηλικία, ενώ οι περισσότερες από τις θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος έχουν καλή σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας. Δεδομένου ότι η διάρκεια της καπνιστικής συνήθειας αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για τη θνησιμότητα σε σχέση με το κάπνισμα, ο στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η έγκαιρη διακοπή του καπνίσματος και η πρόληψη της υποτροπής. Από διάφορες ιατρικές οργανώσεις έχουν σχεδιαστεί κατευθυντήριες οδηγίες για τη διακοπή του καπνίσματος με στόχο να βελτιωθούν οι παρεμβάσεις για την απεξάρτηση από τη νικοτίνη και να αυξηθούν τα ποσοστά διακοπής του. Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες η φαρμακευτική θεραπεία είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της απεξάρτησης από τον καπνό. Η θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης και η υδροχλωρική βουπροπιόνη, σε συνδυασμό με παρεμβάσεις συμπεριφοράς, συστήνονται ως θεραπείες πρώτης γραμμής. *Πνεύμων 2005, 18(3):245-262.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάπνισμα, το οποίο, ως ένα βαθμό, οφείλεται στην εξάρτηση που προκαλεί η νικοτίνη, αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα για την υγεία. Αποτελεί μια χρόνια υποτροπιάζουσα κατάσταση, της οποίας η θεραπεία είναι πολλές φορές δύσκολη. Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως υπάρχουν περίπου 1,1 δισεκατομμύρια άνθρωποι που χρησιμοποιούν προϊόντα καπνού και οι περισσότεροι από αυτούς επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα<sup>1</sup>. Από τους καπνιστές, ποσοστό περίπου 70% έχουν σκεφτεί να δια-

Αλληλογραφία:  
Χριστίνα Γκράτζιου  
Ευγενίδειο Θεραπευτήριο  
Παπαδιαμαντοπούλου 20, 11528 Ιλίσια  
Τηλ. 210 7208373, 210 7293407  
Fax: 210 7242785

κόψουν το κάπνισμα έστω μια φορά, 35% προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα τουλάχιστον μια φορά το χρόνο, αλλά μόνο 6% από αυτούς καταφέρνουν να διατηρήσουν την αποχή από το κάπνισμα. Το κάπνισμα ενοχοποιείται για περίπου 80% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα, 80% των θανάτων από ΧΑΠ και 17% των θανάτων από στεφανιαία νόσο. Κατά μέσο όρο, το κάπνισμα οδηγεί σε απώλεια 12 υγιών χρόνων ζωής και ελαττώνει τη διάρκεια της ζωής κατά 8 χρόνια<sup>2</sup>.

Οι περισσότερες προσπάθειες διακοπής του καπνίσματος γίνονται χωρίς βοηθητικά μέσα (μόνο με τη δύναμη της θέλησης) και συνδέονται με χαμηλά ποσοστά επιτυχίας (3-5%)<sup>3</sup>. Υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας επιτυγχάνονται όταν οι καπνιστές ζητούν βοήθεια για τη διακοπή του καπνίσματος από τους ειδικούς. Ακόμη και τότε, η σταθερή αποχή από το κάπνισμα είναι δύσκολη και συχνά απαιτούνται πολλές προσπάθειες πριν επιτευχθεί η μακροπρόθεσμη αποχή<sup>4,5</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι ο οι καπνιστές που δεν καταφέρνουν να διακόψουν το κάπνισμα συνήθως έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα χαμηλό επίπεδο μόρφωσης, μικρό ενδιαφέρον για τις θεραπείες συμπεριφοράς που υποβοηθούν την προσπάθεια διακοπής, κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων εθιστικών ουσιών και ψυχιατρικά νοσήματα<sup>6</sup>. Επιπλέον, σήμερα καπνίζει μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών σε σχέση με το παρελθόν και οι γυναίκες συνήθως εκδηλώνουν εντονότερα συμπτώματα στέρεσης νικοτίνης και μεγαλύτερη καταθλιπτική διάθεση, κατά τη διάρκεια των προσπαθειών διακοπής καπνίσματος<sup>7</sup>, με αποτέλεσμα να ανταποκρίνονται λιγότερο στις θεραπείες με υποκατάστατα νικοτίνης. Οι καπνιστές που είχαν αποτύχει αρχικά στην προσπάθειά τους να διακόψουν το κάπνισμα, χρησιμοποιούν ευκολότερα φαρμακευτικές θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος. Όμως, συνήθως επιζητούν νέες προσεγγίσεις από αυτές που ήδη έχουν δοκιμάσει, γεγονός που υπαγορεύει την αναγκαιότητα για δημιουργία νέων και πιο αποτελεσματικών θεραπειών για τη διακοπή του καπνίσματος. Η καλύτερη κατανόηση των δράσεων της νικοτίνης στα νευροδιαβιβαστικά μονοπάτια του ΚΝΣ έχει κατευθύνει τη βασική και κλινική έρευνα στη δημιουργία νέων φαρμάκων, που στοχεύουν στη θεραπεία της εξάρτησης από τη νικοτίνη.

Η διακοπή του καπνίσματος, καθώς και οι στρατηγικές πρόληψης της έναρξης αλλά και της υποτροπής του

καπνίσματος μετά από επιτυχή διακοπή του, παρέχουν τεράστια δυνατότητα για τη βελτίωση της δημόσιας υγείας. Ήδη, η Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD), συστήνει τη διακοπή του καπνίσματος ως την πιο σημαντική θεραπευτική παρέμβαση στη θεραπεία της ΧΑΠ<sup>8</sup>.

#### ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Δεδομένου ότι τα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος είναι τεράστια και ότι σημαντικό ποσοστό θνητότητας, θνησιμότητας και οικονομικής επιβάρυνσης οφείλονται στο κάπνισμα, έχουν δημοσιευθεί κατά καιρούς κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική πράξη που παρέχουν προτάσεις για παρεμβάσεις, καθώς και στρατηγικές για την προώθηση της θεραπείας από την εξάρτηση από τον καπνό. Σε όλες αυτές τις προτάσεις υπάρχει μια γενική ομοφωνία για το τί συνιστά την επιτυχημένη θεραπεία.

Οι τελευταίες αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2000, βασίστηκαν κυρίως σε μετα-αναλύσεις ενός συνόλου 6000 άρθρων και τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, και είχαν ως στόχο τη θεραπεία της χρήσης καπνού σε ειδικές ομάδες, όπως έγκυες γυναίκες, νοσηλευόμενους καπνιστές, παιδιά και έφηβους και πιο ηλικιωμένους καπνιστές<sup>9</sup>. Με βάση αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές δημοσιεύθηκε στο περιοδικό "Chest" το 2002, ένα άρθρο τοποθέτησης του ACCP (American College of Chest Physicians) με τίτλο: "Η Θεραπεία της Χρήσης και Εξάρτησης από τον Καπνό: Κατευθυντήριες Οδηγίες που βασίζονται σε δεδομένα της Κλινικής Πράξης για τη Διακοπή του Καπνίσματος"<sup>10</sup>, με σκοπό να τονισθούν οι πιο σημαντικές στρατηγικές και προτάσεις των κλινικών γιατρών για τη διακοπή του καπνίσματος.

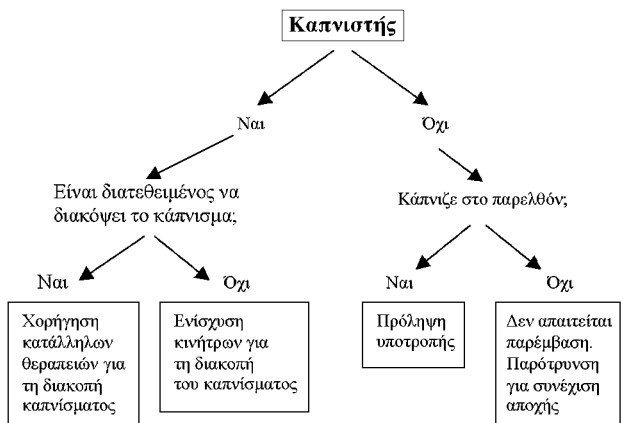
Έτσι, αυτό που τονίζεται αρχικά, είναι οι γιατροί να εντοπίζουν τους καπνιστές, να τους κινητοποιούν να κάνουν μια προσπάθεια να διακόψουν το κάπνισμα και να τους στηρίζουν στο να πετύχουν τη διακοπή μέσω συμβουλευτικής παραίνεσης, φαρμακοθεραπείας και μετέπειτα παρακολούθησης. Οι γιατροί θα πρέπει λοιπόν ως ρουτίνα, να αξιολογούν και να καταγράφουν την καπνιστική συνήθεια, να συμβουλευθούν τους καπνιστές να διακόψουν το κάπνισμα, να αξιολογούν την κινητο-

ποίησή τους να το πετύχουν και να τους βοηθούν προσφέροντάς τους υποστήριξη<sup>2,10</sup>. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο των καπνιστών. Οι καπνιστές ταξινομούνται σε μια από τις ακόλουθες ομάδες ανάλογα με την κινητοποίηση και την προθυμία τους να διακόψουν το κάπνισμα:

- α) Καπνιστές που επιθυμούν να προσπαθήσουν να διακόψουν το κάπνισμα
- β) Καπνιστές που αυτή τη στιγμή δεν είναι πρόθυμοι να προσπαθήσουν να διακόψουν το κάπνισμα και
- γ) Πρώην καπνιστές που διέκοψαν το κάπνισμα πρόσφατα.

Σύμφωνα λοιπόν, με αυτή την κατάταξη υπαγορεύεται και η θεραπευτική παρέμβαση (Σχήμα 1). Στους καπνιστές που είναι διατεθειμένοι να προσπαθήσουν να διακόψουν, είναι σημαντική η ενίσχυση των κινήτρων για να το πετύχουν (Πίνακας 1), ενώ στους καπνιστές που έχουν διακόψει το κάπνισμα σημαντική είναι η πρόληψη της υποτροπής (Πίνακας 2).

Δύο προσεγγίσεις έχουν ένδειξη ισχυρής αποτελεσματικότητας για τη διακοπή του καπνίσματος: η φαρμακευτική αγωγή και η συμβουλευτική παραίνεση<sup>2,9-13</sup>. Κάθε μια μέθοδος είναι αποτελεσματική από μόνη της, αλλά ο συνδυασμός και των δυο επιτυγχάνει τα υψηλότερα ποσοστά στη διακοπή του καπνίσματος. Η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας σχετίζεται με την έντασή της, αλλά ακόμη και βραχείες παρεμβάσεις γιατρών στις επισκέψεις στο γραφείο τους προάγουν το κίνητρο για τη διακοπή καπνίσματος. Η παροχή μιας μικρής διάρκειας συμβουλευτικής παραίνεσης (τρια λεπτά ή λιγότερο) είναι πιο αποτελεσματική από την απλή συμβουλή στον ασθενή να διακόψει το κάπνισμα και διπλα-



Σχήμα 1. Αξιολόγηση καπνιστικής συνήθειας.

Πίνακας 1. Ενίσχυση κινήτρων για τη διακοπή του καπνίσματος

1. Ατομική κινητοποίηση
  - Παρότρυνση του ασθενούς, δείχνοντάς του γιατί η διακοπή του καπνίσματος τον αφορά προσωπικά.
  - Ο γιατρός πρέπει να είναι πολύ συγκεκριμένος.
  - Ψυχολογική υποστήριξη με γνώμονα τις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου καπνιστή (π.χ. πρόβλημα υγείας που υπαγορεύει τη διακοπή του καπνίσματος, οικογενειακή ή κοινωνική κατάσταση του καπνιστή, ηλικία, φύλο, προηγούμενες εμπειρίες από προσπάθειες για διακοπή του καπνίσματος, προσωπικά εμπόδια για τη διακοπή του καπνίσματος).
2. Επισήμανση κινδύνων
  - Ασθένειες που σχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια (άσθμα, προβλήματα στην εγκυμοσύνη, στειρότητα, ανικανότητα κ.λπ.).
  - Μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, καρκίνος του πνεύμονα, εγκεφαλικά επεισόδια, άλλοι καρκίνοι, όπως λάρυγγα, στοματικής κοιλότητας, οισοφάγου, παγκρέατος, ουροδόχου κύστης, τραχήλου μήτρας).
  - Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
  - Μακροχρόνια αναπηρία και ανάγκη παρατεταμένης φροντίδας.
3. Αναφορά στα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος (π.χ. βελτίωση της υγείας, βελτίωση όσφρησης, εξοικονόμηση χρημάτων, καλύτερη εμφάνιση, θετικό πρότυπο για τα παιδιά του, πιο υγιή παιδιά στο οικογενειακό του περιβάλλον, καλύτερη φυσική κατάσταση, μείωση ρυτίδων/γήρανσης της επιδερμίδας).
4. Συζήτηση προβλημάτων (τα συμπτώματα στέρησης, ο φόβος της αποτυχίας, η αύξηση του βάρους, η έλλειψη υποστήριξης, η κατάθλιψη, η απόλαυση από το κάπνισμα).
5. Πρόληψη υποτροπής.

σιάζει το ποσοστό διακοπής συγκριτικά με τη μη παρέμβαση.

Όλες οι ιατρικές υπηρεσίες (π.χ. Κ.Υ., νοσοκομεία) πρέπει να καταγράφουν την καπνιστική συνήθεια των ασθενών, να προσφέρουν βοήθεια για τη διακοπή του καπνίσματος και να αρχειοθετούν αυτές τις ενέργειες.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες υπαγορεύουν στους ασφαλιστικούς φορείς την αναγκαιότητα, να καλύπτουν όλες τις προτεινόμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων της συμβουλευτικής παραίνεσης και της φαρμακευτικής θεραπείας<sup>2,9,10</sup>.

## Πίνακας 2. Πρόληψη υποτροπής

1. Έλλειψη υποστήριξης για τη διακοπή
  - Προγραμματισμός επισκέψεων παρακολούθησης ή τηλεφωνική επικοινωνία με τον ασθενή.
  - Παροχή βοήθειας στον ασθενή με σκοπό τον προσδιορισμό μέσων υποστήριξης στο περιβάλλον του
  - Παραπομπή του ασθενή σε αρμόδιο φορέα που παρέχει συμβουλευτική αγωγή ή ψυχολογική υποστήριξη για τη διακοπή του καπνίσματος.
2. Αρνητική διάθεση ή κατάθλιψη
  - Αν είναι σημαντική, παρέχετε ψυχολογική υποστήριξη, χορηγήστε κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ή παραπέμψτε τον ασθενή σε κάποιον ειδικό.
3. Έντονα ή παρατεταμένα συμπτώματα στέρησης
  - Αν ο ασθενής αναφέρει παρατεταμένη επιθυμία ή άλλα συμπτώματα στέρησης, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της χρήσης μιας εγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής ή προσθήκης/χορήγησης συνδυασμού φαρμάκων, για να μειώσετε τα έντονα συμπτώματα στέρησης.
4. Αύξηση βάρους
  - Συστήστε έναρξη ή αύξηση της σωματικής άσκησης, αποθαρρύνετε τις εξαντλητικές δίαιτες.
  - Διαβεβαιώστε τον ασθενή ότι μια μικρή αύξηση σωματικού βάρους μετά τη διακοπή του καπνίσματος είναι αναμενόμενη και σιγά-σιγά περιορίζεται από μόνη της.
  - Δώστε έμφαση στη σημασία που έχει η υγιεινή διατροφή.
  - Συνεχίστε της χορήγησης στον ασθενή φαρμάκων, που είναι γνωστό ότι καθυστερούν την αύξηση του βάρους (π.χ. βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης, υποκατάστατα νικοτίνης, ιδιαίτερα τσίχλα νικοτίνης).
  - Παραπέμψτε τον ασθενή σε κάποιον ειδικό ή σε κάποιο πρόγραμμα.
5. Μείωση των κινήτρων/συμπτώματα στέρησης
  - Διαβεβαιώστε τον ασθενή ότι αυτά τα συναισθήματα είναι συνηθισμένα.
  - Υποδείξτε δραστηριότητες επιβράβευσης.
  - Διασφαλίστε ότι ο ασθενής δεν καπνίζει περιστασιακά.
  - Δώστε έμφαση στο γεγονός ότι αρχίζοντας το κάπνισμα ξανά (ακόμη και μια ρουφηξιά) θα αυξηθεί η επιθυμία για κάπνισμα και η προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος θα γίνει πιο δύσκολη.

## ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΝΙΚΟΤΙΝΗ

Οι περισσότεροι καπνιστές (>98%) καπνίζουν τσιγάρα. Παρά το γεγονός ότι μια μικρή μερίδα καπνιστών δεν καπνίζουν καθημερινά, οι περισσότεροι καπνίζουν συστηματικά και φυσιολογικά έχουν εξάρτηση από τη νικοτίνη<sup>14</sup>. Η εξάρτηση από τη νικοτίνη ορίζεται κλινικά, ως το καθημερινό κάπνισμα (10-40 τσιγάρα την ημέρα) για πολλές εβδομάδες, με στοιχεία ανοχής στη νικοτίνη (δηλαδή, έλλειψη των αρνητικών δράσεων της νικοτίνης, όπως π.χ. της ναυτίας) και την παρουσία συμπτωμάτων στέρησης, κάθε φορά που επιχειρείται διακοπή του καπνίσματος (όπως δυσφορίας, άγχους, ευερεθιστότητας, ελαττωμένης καρδιακής συχνότητας, απύνιας, αυξημένης όρεξης και μεγάλης επιθυμίας για τσιγάρα)<sup>15</sup>. Επίσης, οι περισσότεροι καπνιστές αναφέρουν ότι καπνίζουν το πρώτο τσιγάρο της ημέρας μέσα στα πρώτα 30 λεπτά από την ώρα που ξυπνούν το πρωί. Στο ερωτηματολόγιο Fagerström, που αποτελεί ένα τεστ του βαθμού εξάρτησης από τη νικοτίνη, βαθμολογία  $\geq 4$  (σε μια κλίμακα από 0-10) αντικατοπτρίζει φυσιολογική εξάρτηση από τη νικοτίνη και αυτό έχει επιβεβαιωθεί και στην πράξη<sup>16</sup>.

Εκτός από τη θετική ενέργεια που δίνει η νικοτίνη (δηλαδή, την ικανοποίηση που παίρνει κανείς όταν καπνίζει), τα συμπτώματα στέρησης και την έντονη επιθυμία για κάπνισμα, υπάρχουν και δευτερεύουσες δράσεις της νικοτίνης και της χρήσης καπνού που συμβάλλουν στη συνέχιση του καπνίσματος και στην υποτροπή του καπνίσματος, όπως είναι η αλλαγή στη διάθεση (δηλαδή, η ελάττωση των αρνητικών αισθημάτων), η ελάττωση του άγχους, ο έλεγχος του βάρους και η καλύτερη συγκέντρωση. Διάφορες καταστάσεις μπορεί να πυροδοτήσουν ξανά την ανάγκη για κάπνισμα, ακόμη και μετά από μεγάλες περιόδους αποχής. Αυτές μπορεί να σχετίζονται με την εξατομικευμένη ανάγκη για έλεγχο της αύξησης βάρους, έλεγχο ψυχιατρικών διαταραχών (αλλαγής της διάθεσης ή ελάττωσης του άγχους) και καταστάσεων χρόνιου πόνου. Αυτές οι δευτερεύουσες δράσεις της νικοτίνης μπορούν να αποτελέσουν άλλον ένα στόχο των φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

## ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Σήμερα, υπάρχουν αρκετές αποτελεσματικές φαρμακευτικές θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος. Εκτός από την παρουσία αντενδείξεων, αυτές θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς που επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα.

Η σωστή ιατρική αξιολόγηση των καπνιστών (καπνιστική συνήθεια, ιατρικό ιστορικό, άλλη φαρμακευτική αγωγή, προηγούμενες προσπάθειες), που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα λαμβάνοντας φαρμακευτική αγωγή, είναι σημαντική και μπορεί να υπαγορεύσει και το είδος της θεραπείας που θα δοθεί στον εκάστοτε καπνιστή, ώστε να διασφαλιστεί η καλύτερη αποτελεσματικότητα με τις λιγότερες παρενέργειες από την αγωγή (Πίνακας 3, Σχήμα 2)<sup>2,10,13,17-20</sup>.

Έχουν αναγνωρισθεί 5 φαρμακευτικές αγωγές πρώτης γραμμής, που τεκμηριωμένα αυξάνουν τα ποσοστά μακροχρόνιας αποχής από το κάπνισμα: α) βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης, β) τσίγλες νικοτίνης, γ) εισπνεόμενη νικοτίνη, δ) ρινικό σπρεϊ νικοτίνης και ε) αυτοκόλλητα νικοτίνης.

Η θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης ή η βραδείας αποδέσμευσης βουπροπιόνη (Bupropion SR), σε συνδυασμό με τη παρέμβαση συμπεριφοράς για την αντιμετώπιση της διακοπής καπνίσματος, συστήνονται ως παρεμβάσεις πρώτης γραμμής.

Δύο δεύτερης γραμμής φαρμακευτικές θεραπείες (κλονιδίνη και νορτριπτυλίνη) έχουν αναγνωρισθεί ως αποτελεσματικές και μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους κλινικούς γιατρούς, αν οι πρώτης γραμμής φαρμακοθεραπείες αποδειχθούν μη αποτελεσματικές (Πίνακας 5).

### A. Θεραπεία υποκατάστασης της νικοτίνης (NRT)

Η εξάρτηση από τη νικοτίνη αποτελεί σημαντικό στοιχείο του εθισμού στον καπνό και ως αποτέλεσμα, η θεραπεία υποκατάστασης της νικοτίνης (NRT) είναι μία κλασική προσέγγιση φαρμακευτικής θεραπείας για τη διακοπή του καπνίσματος<sup>17,20</sup>. Η θεραπεία με NRT έχει ως στόχο να αντικαταστήσει τη νικοτίνη που προσλαμβάνεται από τα τσιγάρα, ελατώνοντας έτσι τα συμπτώματα στέρησης που παρουσιάζονται με τη διακοπή του καπνίσματος. Υπάρχουν διάφορες μορφές υποκατάστατων νικοτίνης, που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές

και καλά ανεκτές από τους καπνιστές, όπως είναι οι τσίγλες νικοτίνης, τα δερματικά αυτοκόλλητα, η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα, το ρινικό σπρεϊ νικοτίνης, οι υπογλώσσιες ταμπλέτες και οι παστίλιες<sup>20</sup> (Πίνακας 4).

Στην Ελλάδα, οι μόνες μορφές που διατίθενται στην αγορά είναι οι τσίγλες νικοτίνης (2 mg) και τα αυτοκόλλητα νικοτίνης (5, 10 και 15 mg/ 16 ώρες).

### A1. Τσίγλες νικοτίνης

Η τσίγλα που περιέχει νικοτίνη ήταν η πρώτη θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης.

Διατίθεται σε δύο δόσεις (2 και 4 mg ανά τεμάχιο, στην Ελλάδα δε κυκλοφορεί η τσίγλα των 2 mg). Οι καπνιστές που έχουν μικρό βαθμό εξάρτησης στη νικοτίνη (βαθμολογία μικρότερη από 5 βαθμούς στο ερωτηματολόγιο Fagerström ή αυτοί που ξεκινούν να καπνίζουν 30 λεπτά ή περισσότερο μετά το πρωινό ξύπνημα) πρέπει να χρησιμοποιούν την τσίγλα των 2 mg και αυτοί με υψηλό βαθμό εξάρτησης (περισσότερο από 5 βαθμούς στο ερωτηματολόγιο Fagerström ή αυτοί που ξεκινούν να καπνίζουν πριν τα 30 πρώτα λεπτά μετά το πρωινό ξύπνημα) πρέπει να χρησιμοποιούν τα τεμάχια των 4 mg.

Η οδηγία είναι να μασούν ένα τεμάχιο κάθε 1 ως 2 ώρες, κατά τη διάρκεια της ημέρας για 6-8 εβδομάδες, ελατώνοντας σταδιακά τη δόση σε ένα τεμάχιο κάθε 2 ως 4 ώρες για 7-9 εβδομάδες και στη συνέχεια ένα τεμάχιο κάθε 4-8 ώρες για 10 ως 12 εβδομάδες. Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι 12 εβδομάδες με μέγιστη δόση αυτή των 24 τεμαχίων την ημέρα. Οι καπνιστές με τον υψηλότερο βαθμό εξάρτησης θα πρέπει να ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν τη τσίγλα για 12-26 εβδομάδες ή και για ένα χρόνο<sup>20</sup>.

Μασώντας την τσίγλα απελευθερώνεται νικοτίνη η οποία απορροφάται από τον βλεννογόνο του στόματος. Οι καπνιστές που χρησιμοποιούν τσίγλες νικοτίνης πρέπει να συμβουλευονται να μη μασούν για πολλές ώρες τις τσίγλες νικοτίνης. Ο λόγος είναι ότι, η νικοτίνη που καταπίνεται μεταβολίζεται στο ήπαρ και χάνει τη θεραπευτική της δράση. Μεσολαμβάνουν 3-5 λεπτά πριν αρχίσουν να υποχωρούν τα στερεητικά συμπτώματα με την τσίγλα νικοτίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την τσίγλα είναι ήπιες, παροδικές τοπικές ενοχλήσεις στο στόμα, το λαι-

*Πίνακας 3. Κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη συνταγογράφηση φαρμακευτικής θεραπείας, για τη διακοπή του καπνίσματος.*

*Ποιός πρέπει να λάβει φαρμακευτική θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος;*

Όλοι οι καπνιστές που προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα, εκτός από ορισμένες ειδικές περιπτώσεις. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται πριν τη χρήση φαρμακευτικής θεραπείας, σε ειδικούς πληθυσμούς όπως άτομα με ιατρικές αντενδείξεις, άτομα που καπνίζουν λιγότερα από 10 τσιγάρα την ημέρα, έγκυες/θλάζουσες γυναίκες και έφηβοι καπνιστές.

*Ποιές είναι οι φαρμακευτικές θεραπείες πρώτης γραμμής, που συνιστώνται;*

Συνιστώνται πέντε φαρμακευτικές αγωγές για τη διακοπή του καπνίσματος και περιλαμβάνουν τη βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης, την τσίγλα νικοτίνης, την εισπνεόμενη νικοτίνη, τους ρινικούς ψεκασμούς νικοτίνης και τα αυτοκόλλητα νικοτίνης.

*Ποιούς παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν οι γιατροί, όταν επιλέγουν ανάμεσα στις πέντε φαρμακευτικές θεραπείες πρώτης γραμμής;*

Η επιλογή μιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής θεραπείας πρώτης γραμμής πρέπει να υπαγορεύεται από παράγοντες όπως η εξοικείωση του γιατρού με τα φάρμακα, οι αντενδείξεις για κάποιους ασθενείς, η προτίμηση του ασθενούς, η προηγούμενη εμπειρία του ασθενούς με κάποια συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή (θετική ή αρνητική) και οι ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς (π.χ. ιστορικό κατάθλιψης, ανησυχία για την αύξηση του βάρους).

*Είναι οι φαρμακευτικές αγωγές κατάλληλες για ελαφρύτερους καπνιστές, π.χ. 10-15 τσιγάρα/ημέρα;*

Σε ελαφρύτερους καπνιστές, η δόση της αγωγής με πρώτης γραμμής θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να μειωθεί. Δεν χρειάζεται να γίνει προσαρμογή όταν πρόκειται για τη βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης.

*Ποιές φαρμακευτικές θεραπείες δεύτερης γραμμής προτείνονται;*

Η κλονιδίνη και η νορτριπυλίνη.

*Πότε πρέπει να χρησιμοποιούνται τα φάρμακα δεύτερης γραμμής, για τη θεραπεία της εξάρτησης από τον καπνό;*

Θα πρέπει να συνταγογραφούνται σε ασθενείς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν πρώτης γραμμής φάρμακα, είτε εξ' αιτίας αντενδείξεων, είτε γιατί δεν τους φάνηκαν χρήσιμα σε προηγούμενη προσπάθεια διακοπής. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τις γνωστές παρενέργειες των φαρμάκων δεύτερης γραμμής.

*Ποιές φαρμακευτικές αγωγές θα πρέπει να προτείνονται σε ασθενείς που ανησυχούν ιδιαίτερα για την αύξηση του βάρους;*

Η βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης και οι θεραπείες με υποκατάστατα νικοτίνης, ιδιαίτερα η τσίγλα νικοτίνης, έχειδειχθεί ότι καθυστερούν, αλλά δεν αποτρέπουν, την αύξηση του βάρους.

*Υπάρχουν φαρμακευτικές θεραπείες που θα πρέπει να τις σκεφτόμαστε σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης;*

Η βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης και η νορτριπυλίνη φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματικές σε αυτούς τους ασθενείς.

*Θα πρέπει οι θεραπείες υποκατάστασης νικοτίνης να αποφεύγονται σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα;*

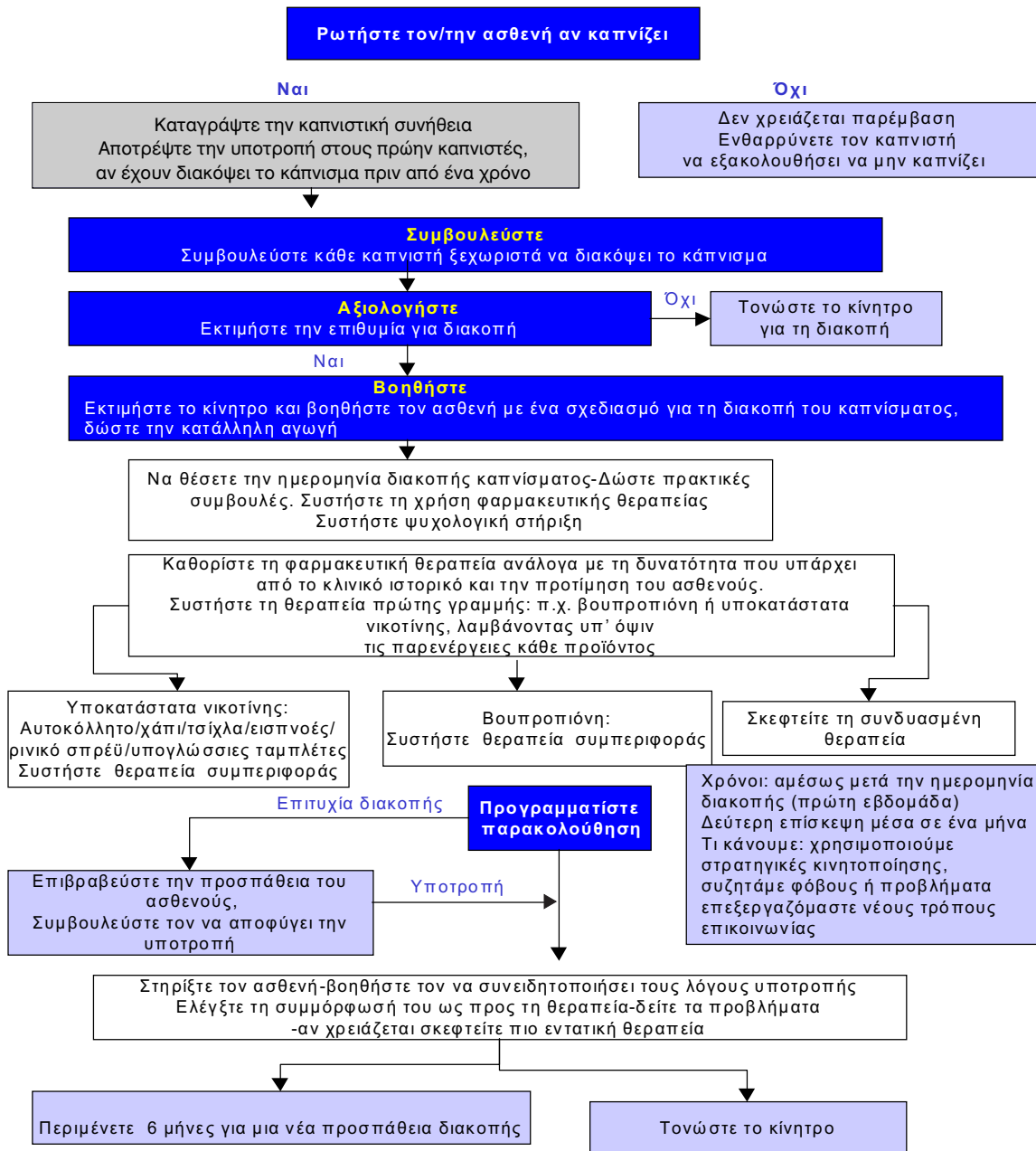
Όχι. Συγκεκριμένα, τα αυτοκόλλητα νικοτίνης είναι ασφαλή και δεν έχειδειχθεί ότι προκαλούν παρενέργειες από το καρδιαγγειακό.

*Μπορούν οι φαρμακευτικές αγωγές για την εξάρτηση από τον καπνό να χρησιμοποιηθούν επί μακρό χρονικό διάστημα;*

Ναι. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να φανεί χρήσιμη σε καπνιστές που αναφέρουν επίμονα συμπτώματα στέρεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαρμακευτικά σκευάσματα ή σε αυτούς που επιθυμούν μακροπρόθεσμη θεραπεία. Μια μειωμένη απόδοση που διακόπτουν το κάπνισμα επιτυχώς, χρησιμοποιούν κατά βούληση φάρμακα υποκατάστασης νικοτίνης (τσίγλα, εισπνοές, ρινικούς ψεκασμούς) μακροπρόθεσμα. Η μακροπρόθεσμη χρήση αυτών των φαρμάκων δεν παρουσιάζει κάποιο γνωστό κίνδυνο για την υγεία. Επιπλέον, προτείνεται και η χρήση της υδροχλωρικής βουπροπιόνης βραδείας αποδέσμευσης, με την ένδειξη της μακροπρόθεσμης συντήρησής.

*Μπορούν οι φαρμακευτικές θεραπείες κάποτε να συνδυαστούν;*

Ναι. Υπάρχει η ένδειξη ότι συνδυάζοντας τα αυτοκόλλητα νικοτίνης, είτε με την τσίγλα νικοτίνης, είτε με τους ρινικούς ψεκασμούς νικοτίνης, αυξάνονται τα ποσοστά μακροπρόθεσμης αποχής, συγκριτικά με αυτά που προκύπτουν από τη χορήγηση ενός μόνο φαρμάκου υποκατάστασης νικοτίνης. Καλύτερα αποτελέσματα επιτυχούς αποχής από το κάπνισμα προκύπτουν και από το συνδυασμό υδροχλωρικής βουπροπιόνης βραδείας αποδέσμευσης με αυτοκόλλητα νικοτίνης.



Σχήμα 2. Αλγόριθμος προτεινόμενων βημάτων για τη διακοπή του καπνίσματος και τις παρεμβάσεις πρώτης γραμμής.

μό και το στομάχι, όπως για παράδειγμα ναυτία, έμετος, δυσπεψία και ερυγές. Πολλές από αυτές τις παρενέργειες εμφανίζονται την πρώτη εβδομάδα και σχεδόν όλες εξαφανίζονται με τη συνεχιζόμενη και σωστή χρήση της τσίγκλας. Οι τσίγκλες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή από ασθενείς με προβλήματα στα δόντια, με πόνο στην κροταφογοναθική άρθρωση, ασταθή στηθάγχη, στεφανιαία νόσο με αρχική εμφά-

νιση σε διάστημα μικρότερο των 8 εβδομάδων και με χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος.

Με τη χρήση της τσίγκλας καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας επιτυγχάνονται επίπεδα νικοτίνης στο αίμα, που ισοδυναμούν με το 1/3-2/3 των επιπέδων που επιτυγχάνονται με το κάπνισμα<sup>21-23</sup>. Το κύριο πλεονέκτημα της τσίγκλας είναι η δυνατότητα που δίνεται σε κάθε καπνιστή να ρυθμίσει τη δόση ανάλογα με τις ανάγκες του.

*Πίνακας 4. Μορφές υποκατάστατων νικοτίνης που κυκλοφορούν διεθνώς*

1. **Διαδερμικά υποκατάστατα νικοτίνης**
  - 5 mg, 10 mg, 15 mg 16 ώρες/24ωρο (Nicorette, Pharmacia)
  - 7 mg, 14 mg, 21 mg το 24ωρο (Nicotnelle TTS 10 και TTS 30 (Novartis Consumer Health)
  - 7 mg, 14 mg, 21 mg (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline (GSK))
2. **Μασώμενες τσίχλες νικοτίνης**
  - 2 mg, 4 mg (Nicorette, Pharmacia) (Nicotnelle, Novartis Consumer Health)
3. **Υπογλώσσιες ταμπλέτες νικοτίνης**
  - 2 mg (Nicorette Microtab, Pharmacia)
4. **Χάπια νικοτίνης**
  - 1 mg (Nicotnelle, Novartis Consumer Health)
5. **Συσκευή εισπνοών με επιστόμιο για νικοτίνη**
  - 10 mg (Nicorette Inhalator, Pharmacia)
6. **Ρινικό σπρέϊ νικοτίνης**
  - 0,5 mg ανά ψεκασμό (Nicorette, Pharmacia)
7. **Χάπια νικοτίνης**
  - 2 mg και 4 mg (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline (GSK))

Όμως το κύριο μειονέκτημα είναι η πιθανή υποθεραπεία. Αυτό το πρόβλημα, καθώς και η ελαττωμένη απορρόφηση όταν λαμβάνεται με καφέ ή όξινα ποτά, οδηγεί σε στην ανάπτυξη άλλων μορφών και οδών χορήγησης θεραπειών υποκατάστασης.

## **A2. Δερματικά αυτοκόλλητα νικοτίνης**

Τα αυτοκόλλητα νικοτίνης επιτρέπουν την απορρόφηση της νικοτίνης από το δέρμα. Δρουν απελευθερώνοντας ένα σταθερό ποσό νικοτίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας και μπορούν να επικολληθούν σε σημεία που δεν φαίνονται.

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση τους είναι ο ερεθισμός του δέρματος. Το αυτοκόλλητο συνιστάται να τοποθετείται στο δέρμα των χεριών και του θώρακα (όχι πάνω από την καρδιά). Επιπλέον, πρέπει να τοποθετείται σε διαφορετικές θέσεις κάθε ημέρα. Το δέρμα πρέπει να είναι καθαρό και χωρίς πυκνό τρίχωμα.

Στην περίπτωση των αυτοκόλλητων με 16ωρη διάρκεια δράσης, πρέπει να τοποθετείται κάθε ημέρα το πρωί μετά την αφύπνιση και να αφαιρείται το βράδυ πριν τον ύπνο, ενώ στα 24ώρης διάρκειας δράσης πρέ-

πει να αφαιρείται την επόμενη ημέρα.

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 8-12 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι η σταδιακή ελάττωση είναι καλύτερη από την απότομη διακοπή τους. Η ημερήσια χρήση του αυτοκόλλητου, τις ώρες που ο καπνιστής είναι ξύπνιος (16 ώρες την ημέρα) έχει βρεθεί ότι είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη χρήση του σε 24ώρη βάση. Τα αυτοκόλλητα νικοτίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις τις πρώτες 6-8 εβδομάδες. Για τα 16ωρης δράσης αυτοκόλλητα η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg τη ημέρα και για τα 24ωρης τα 21 mg την ημέρα.

Στην Ελλάδα, διατίθενται στην αγορά τα αυτοκόλλητα 16ωρης διάρκειας δράσης (5, 10 και 15 mg) και το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 15 mg για 4 ή 8 εβδομάδες, 10 mg για 2 εβδομάδες και 5 mg για 2 εβδομάδες. Τα δοσολογικά θεραπευτικά σχήματα εξατομικεύονται και προσαρμόζονται ανάλογα με τις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες του κάθε καπνιστή<sup>24-26</sup>.

## **A3. Εισπνεόμενη νικοτίνη (ρινικό εκνέφωμα-εισπνοές από το στόμα)**

Υπάρχουν δυο μορφές εισπνεόμενης νικοτίνης, το ρινικό εκνέφωμα και η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα.

Η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα προσομοιάζει στο τσιγάρο και μπορεί να φανεί χρήσιμη σε ανθρώπους που θέλουν να υποκαταστήσουν την κίνηση του καπνίσματος. Αντίθετα, το ρινικό εκνέφωμα προσφέρει νικοτίνη γρηγορότερα από οποιαδήποτε άλλη μορφή θεραπείας υποκατάστασης και έτσι ικανοποιεί την ανάγκη για κάπνισμα.

Οι διαφορές που υπάρχουν στην ταχύτητα και στην ποσότητα νικοτίνης που απελευθερώνεται, επιτρέπουν στους ασθενείς να διαλέξουν τη μορφή της νικοτίνης που ταιριάζει περισσότερο στις ιδιαίτερες ανάγκες και προτιμήσεις τους.

Η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί, είτε εισπνέοντας βαθιά, είτε με γρήγορες και συχνές εισπνοές. Ανεξάρτητα από τον τρόπο χρήσης, η υποκατάσταση νικοτίνης που επιτυγχάνεται (βασίζομενη σε μετρήσεις μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας) αγγίζει το 38%-43% των επιπέδων που επιτυγχάνονται με το κάπνισμα<sup>27,28</sup>. Κάθε συσκευή εισπνοών περιέχει 10 mg νικοτίνης και 400 εισπνοές. Με



Πίνακας 5. Προτάσεις για την κλινική χρήση των φαρμακευτικών αγωγών για τη διακοπή του καπνίσματος.

Φαρμακευτική αγωγή	Προφυλάξεις/ αντενδείξεις	Παρενέργειες	Δοσολογία	Διάρκεια
Βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης	Ιστορικό σπασμών Ιστορικό νευρογενούς βουλιμίας/ανορεξίας	Αϋπνίες Ξηροστομία	150 mg κάθε πρωί για 6 ημέρες, μετά 150 mg δύο φορές την ημέρα (Έναρξη θεραπείας 2 εβδομάδες πριν την ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος)	7-12 εβδομάδες, διατήρηση έως 6 μήνες
Τσίγλα νικοτίνης		Στοματίτις Δυσπεψία	1-24 τσιγ/ημέρα - τσίγλα 2 mg (έως 24 κομμάτια/ημέρα) 25+ τσιγ/ημέρα - τσίγλα 4 mg (έως 24 κομμάτια/ημέρα)	Έως 12 εβδομάδες
Εισπνοές νικοτίνης		Τοπικός ερεθισμός στο στόμα και το λαιμό	6-16 εισπνοές/ημέρα	Έως 6 μήνες
Ρινικοί ψεκασμοί νικοτίνης		Ρινικός ερεθισμός	8-40 δόσεις/ημέρα	3-6 μήνες
Αυτοκόλλητα νικοτίνης		Τοπικός ερεθισμός του δέρματος Αϋπνία	21mg/24ωρο 14mg/24ωρο 7 mg/24ωρο 15 mg/16ωρο	4 εβδομάδες μετά 2 εβδομάδες μετά 2 εβδομάδες 8 εβδομάδες
Κλονιδίνη	Αρτηριακή υπέρταση	Ξηροστομία Υπνηλία Ζάλη Νάρκωση	0,15-0,75 mg/ημέρα	3-10 εβδομάδες
Νορτριπτυλίνη	Κίνδυνος αρρυθμιών	Νάρκωση Ξηροστομία	75-100 mg/ημέρα	12 εβδομάδες

κάθε εισπνοή απελευθερώνονται περίπου 2-3 mg νικοτίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν από 4 μέχρι 20 εισπνοές την ημέρα. Η θεραπεία μπορεί να παραταθεί για 6 μήνες, ελαττώνοντας τις δόσεις σταδιακά από τον τρίτο μήνα και μετά.

Το ρινικό σπρέϊ πρέπει να χρησιμοποιείται εφαρμόζοντας μία εισπνοή ανά ρουθούνι. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 2-3 mg νικοτίνης ανά ώρα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι 12 ως 26 εβδομάδες. Οι δόσεις πρέπει να ελαττώνονται σταδιακά από τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα. Προτείνεται να μην χρησιμοποιούνται πάνω από 5 mg την ώρα ή 40 mg την ημέρα. Κύριοι υποψήφιοι για αυτόν τον τύπο θεραπείας είναι οι σοβαρά εξαρτημένοι από τη νικοτίνη καπνιστές.

Κάθε εισπνοή περιέχει 0,5 mg νικοτίνης. Κατά τη διάρκεια συστηματικής χρήσης, μετά από μία απλή δόση 1 mg νικοτίνης, το μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης νικοτίνης επιτυγχάνεται σε 5-10 λεπτά, με επίπεδα πλάσματος 16-20 ng/ml<sup>29</sup>. Αυτό σημαίνει ότι το ρινικό εκνέφωμα επιτυγχάνει επίπεδα νικοτίνης όμοια με αυτά της τσίγλας στο μισό χρόνο. Αυτό είναι μοναδικό χαρακτηριστικό αυτού του τρόπου χορήγησης. Αυτός ο τύπος θεραπείας υποκατάστασης είναι ο ταχύτερος και αυτός που προσομοιάζει περισσότερο με το κάπνισμα.

Τα ρινικά σπρέϊ προκαλούν τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως φτάρνισμα, ερεθισμός της μύτης, καταρροή, βήχας, δακρύρροια και ερεθισμός των επιπεφυκτών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται

συχνά (80%-94%), αλλά οι περισσότερες υποχωρούν μέσα σε λίγες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ένα ποσοστό 5%-10% των ασθενών εγκαταλείπουν τη θεραπεία λόγω των παρενεργειών.

#### **A4. Παστίλιες νικοτίνης**

Στο εμπόριο διατίθενται δύο μορφές. Μία παλαιότερη, που περιέχει 1 mg νικοτίνης και δύο νεότερες που περιέχουν 2 και 4 mg αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και την αποτελεσματικότητα της μορφής του 1 mg. Στην Ελλάδα δεν κυκλοφορεί αυτή η μορφή.

Οι παστίλιες απελευθερώνουν 25% περισσότερη νικοτίνη από τις τσίγλες. Η τσίγλα συνήθως συγκρατεί κάποια ποσότητα νικοτίνης, ενώ η παστίλια απελευθερώνει όλη τη δόση. Η παστίλια τοποθετείται μέσα στο στόμα και διαλύεται σε 30 λεπτά. Πρέπει να μετακινείται περιοδικά μέσα στο στόμα και να αποφεύγεται η μάσηση ή η κατάποσή της.

Η δόση πρέπει να επιλέγεται με βάση τον βαθμό της εξάρτησης. Οι καπνιστές με υψηλό βαθμό εξάρτησης πρέπει να χρησιμοποιούν τις παστίλιες των 4mg (μία παστίλια κάθε 1-2 ώρες κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων εβδομάδων και στη συνέχεια σε σταδιακά ελαττούμενη δόση μέχρι τις 12 εβδομάδες). Οι καπνιστές με μικρό βαθμό εξάρτησης πρέπει να χρησιμοποιούν τις παστίλιες των 2mg ακολουθώντας το ίδιο σχήμα. Οι παστίλιες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για 6 μήνες και στη συνέχεια περιστασιακά από 12 μέχρι 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή. Αυτοί που χρησιμοποιούν περισσότερες παστίλιες έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας<sup>30</sup>.

Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οπισθοστερνικός καύσος, λόξυγγας και ναυτία, αν και μπορούν επίσης να εμφανισθούν βήχας και άλγος στο φάρυγγα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται με τον αριθμό των χρησιμοποιούμενων παστίλιων, αν και οι παστίλιες νικοτίνης θεωρούνται μία ασφαλής μορφή θεραπείας υποκατάστασης.

#### **A5. Υπογλώσσιες ταμπλέτες νικοτίνης**

Η μικροταμπλέτα είναι μία διαλυτή ταμπλέτα διαμέτρου 6mm, που περιέχει 2mg νικοτίνης συνδεδεμένης με βετακνυλοδεξτρίνη<sup>31</sup>. Η ταμπλέτα τοποθετείται κάτω από τη γλώσσα και διαλύεται σε 20 λεπτά. Η χορήγηση μιας μικροταμπλέτας των 2mg νικοτίνης την ώρα,

επιτυγχάνει σταθερά επίπεδα νικοτίνης στο πλάσμα περίπου 12 ng/ml.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και τοπικές και υποχωρούν μετά από 5-6 εβδομάδες περίπου. Αυτές είναι συνήθως ξηρότητα του στόματος και ερεθισμός/άλγος στο στόμα και το λαιμό. Στο 9% των περιπτώσεων, μπορεί να παρατηρηθεί υπερκεράτωση στη βάση του στόματος, στο σημείο επαφής της ταμπλέτας, η δε βλάβη υποχωρεί μετά από περίπου 6 μήνες<sup>31</sup>. Αυτή η μορφή της χορήγησης νικοτίνης μπορεί να φανεί χρήσιμη σε άτομα που δεν τους αρέσει να μασούν ή απορρίπτουν την τσίγλα.

Οι σοβαρά εξαρτημένοι καπνιστές πρέπει να χρησιμοποιούν 2 ταμπλέτες των 2 mg την ώρα, με μέγιστη δόση τις 40 ταμπλέτες την ημέρα, ενώ οι ήπια εξαρτημένοι πρέπει να χρησιμοποιούν τη μισή δόση. Η θεραπεία πρέπει να διαρκεί τρεις μήνες και μετά να ακολουθείται σταδιακή ελάττωση για συνολικά 6 μήνες (25% ελάττωση κάθε μήνα). Η χρήση αυτού του φαρμάκου συστήνεται περισσότερο στους σοβαρά παρά στους ήπια εξαρτημένους καπνιστές<sup>31</sup>.

#### **Κλινική αποτελεσματικότητα των NRT**

Όλες οι μορφές υποκατάστατων νικοτίνης διατίθενται σε καπνιστές ηλικίας άνω των 18 ετών, ενώ, σε μικρότερης ηλικίας καπνιστές παρέχονται μόνο μετά από σύσταση ιατρού. Στους καπνιστές με ειδικά προβλήματα υγείας (καρδιαγγειακά νοσήματα, υπερθυρεοειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, σοβαρή νεφρική και ηπατική νόσο, πεπτικό έλκος), θα πρέπει να προτείνονται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση των κινδύνων και των ωφελειών της θεραπείας και μετά από συζήτηση με έναν ειδικό. Το ίδιο ισχύει και για έγκυες γυναίκες ή μητέρες που θηλάζουν.

Οι θεραπείες υποκατάστασης της νικοτίνης είναι γενικά καλά ανεκτές. Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τοπικές αντιδράσεις και ειδικότερα ερεθισμός του δέρματος με τα αυτοκόλλητα και ερεθισμός της μύτης με τα εκνεφώματα, που συνήθως δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Οι διαταραχές του ύπνου που παρατηρούνται με τη διακοπή της νικοτίνης, μπορεί να παρατηρηθούν επίσης και με τα δερματικά αυτοκόλλητα<sup>20</sup>.

Οι δόσεις των NRT καθορίζονται σύμφωνα με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται την ημέρα. Η

διάρκεια της χρήσης πρέπει να περιορίζεται στη επιθυμητή και προκαθορισμένη για κάθε μορφή NRT. Όμως η χρήση μπορεί να παρατείνεται και μέχρι 3 μήνες στις περιπτώσεις συνέχισης της εξάρτησης από τη νικοτίνη (στην περίπτωση των αυτοκόλλητων, η δόση πρέπει να ελαττώνεται μετά από 3 μήνες). Η θεραπεία με NRT πρέπει να διακόπτεται αν ξαναρχίσει το κάπνισμα.

Η χρήση των NRT αυξάνει τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος σε βάθος χρόνου, ανακουφίζει από την επιθυμία για κάπνισμα και από τα στερεοτυπικά συμπτώματα. Τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος μεγιστοποιούνται όταν τα NRT εφαρμόζονται σε συνδυασμό με θεραπεία συμπεριφοράς<sup>20,25,26</sup>. Περίπου 20% των καπνιστών που λαμβάνουν NRT και έχουν ειδική στήριξη παραμένουν χωρίς κάπνισμα για 12 μήνες, ενώ 10% διατηρούν την αποχή από το κάπνισμα εάν τους δοθεί μία σύντομη ενημέρωση από έναν ειδικό σε συνδυασμό με υποκατάσταση της νικοτίνης<sup>19,20,24-33</sup>.

Η ανασκόπηση Cochrane, περιλαμβάνοντας περισσότερες από 90 μελέτες, κατέδειξε ότι η υποκατάσταση της νικοτίνης βοηθά τους καπνιστές να διακόψουν το κάπνισμα<sup>20</sup>. Ένα σύνολο 96 ελεγχόμενων με εικονική θεραπεία, τυχαιοποιημένων μελετών για τη χρήση των NRT, έδειξε ότι η χρήση τους αυξάνει την πιθανότητα για έναν καπνιστή να σταματήσει το κάπνισμα για τουλάχιστον 6 μήνες κατά ένα ποσοστό 7%. Ένα πρόγραμμα συμπεριφορικής υποστήριξης, με επαναλαμβανόμενες συνεδρίες ομάδων ή ατομικές, έδειξε επίσης ότι αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας κατά 7% και επί διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών<sup>32</sup>. Σε συνδυασμό με τη συμπεριφορική υποστήριξη τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος αυξάνονται στο 15%. Η πρόωγη υποτροπή είναι συχνή στις μελέτες των NRT και είναι ενδεικτική μίας ανεπιτυχούς προσπάθειας διακοπής<sup>20</sup>.

Υπάρχουν λίγα σαφή στοιχεία για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων NRT μεταξύ τους, γι' αυτό η απόφαση για το ποιο προϊόν θα χρησιμοποιηθεί μπορεί να καθορίζεται από τις ιδιαίτερες προτιμήσεις των καπνιστών<sup>20,25</sup>.

Οι μονοθεραπείες με NRT έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές σε καπνιστές που είναι αποφασισμένοι να κάνουν προσπάθεια διακοπής. Σε αυτούς όμως που είναι σοβαρά εξαρτημένοι, μπορεί να αποδειχθεί χρήσι-

μο να συνδυαστούν διαφορετικά προϊόντα NRT<sup>51-53</sup>. Μερικοί ειδικοί συνιστούν τέτοιου είδους συνδυασμούς (π.χ. εξασφάλιση ενός επιπέδου νικοτίνης με αυτοκόλλητα και έλεγχος της επιθυμίας με ταχύτερης δράσης προϊόντα). Σε έξι μελέτες φάνηκε ότι τα αυτοκόλλητα νικοτίνης με υψηλή δόση είναι πιο αποτελεσματικά από αυτά των συνήθων δόσεων<sup>25,26,34</sup>.

## B. Υδροχλωρική βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι η πρώτη φαρμακολογική ουσία που δεν περιέχει νικοτίνη και έχει εγκριθεί για τη διακοπή του καπνίσματος τόσο στις Η.Π.Α. όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το 1997<sup>2,10,13,18,19</sup>. Έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε άτομα που καπνίζουν περισσότερο από 10-15 τσιγάρα την ημέρα και είναι αποφασισμένα να διακόψουν το κάπνισμα.

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη θεωρείται καλή θεραπευτική επιλογή σε καπνιστές που επιχειρούν να κόψουν το κάπνισμα για πρώτη φορά καθώς και στους καπνιστές που δεν μπορούν να ανεχθούν τις NRT, θέλουν να λάβουν αγωγή που δεν περιέχει νικοτίνη ή τέλος σε αυτούς που η αγωγή με NRT έχει αποτύχει<sup>35-43</sup>. Συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής βουπροπιόνης για τη διακοπή του καπνίσματος είναι τα 150mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία ξεκινά με δόση 150mg την ημέρα για τις πρώτες 6 ημέρες, με αύξηση στα 300mg την ημέρα (150mg δύο φορές την ημέρα) από την 7<sup>η</sup> ημέρα και μετά. Οι καπνιστές που λαμβάνουν υδροχλωρική βουπροπιόνη συμβουλεύονται να συνεχίζουν το κάπνισμα μέχρι την ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος, που ορίζεται μέσα στις πρώτες δύο εβδομάδες θεραπείας. Μειωμένη δόση (μία ταμπλέτα την ημέρα) προτείνεται στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με ηπατική ή νεφρική βλάβη. Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι οι 7 έως 12 εβδομάδες<sup>2,10,13,18,19,35</sup>. Αντίθετα με τα NRT, η θεραπεία με υδροχλωρική βουπροπιόνη ξεκινά αμέσως με την προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος.

Η θεραπεία με υδροχλωρική βουπροπιόνη καλό θα είναι να συνδυάζεται με πρόγραμμα ψυχολογικής υποστήριξης και η αγωγή να δίνεται από ειδική ομάδα γιατρών/νοσηλευτών που να στηρίζουν την ανεύρεση/τόνωση κινήτρων για την επιτυχία, να έχουν τη γνώση να προσφέρουν επιπρόσθετες πληροφορίες για τη διακοπή του καπνίσματος και να προλαμβάνουν τις υποτροπές.

### **B1. Μηχανισμός δράσης**

Ο μηχανισμός δράσης της υδροχλωρικής βουπροπιόνης διαφέρει από αυτόν των υποκατάστατων νικοτίνης, με τα οποία γίνεται αντικατάσταση της νικοτίνης των τσιγάρων με νικοτίνη που προσφέρεται με διαφορετικό τρόπο. Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι μία μη-νικοτινική θεραπεία, που δρα σε νευρολογικά μονοπάτια εμπλεκόμενα στην εξάρτηση από τη νικοτίνη<sup>38</sup>. Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των νευρώνων επαναπρόσληψης των κατεχολαμινών (νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) με ελάχιστη επίδραση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και καμία ανασταλτική επίδραση στη μονοαμινοξειδάση. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ενισχύει την ικανότητα αποχής από το κάπνισμα δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη μειωμένη επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης στο μεσομεταιχμιακό σύστημα και της νοραδρεναλίνης στον υπομέλανα τόπο. Η νικοτίνη είναι γνωστό ότι ελαττώνει τη δράση του μεσομεταιχμιακού συστήματος, οδηγώντας στην απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικληνή πυρήνα. Αυτό είναι το μονοπάτι που πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνο για την ανταμοιβή και τις επιθυμίες, ενώ η διακοπή πιστεύεται ότι συσχετίζεται με αναστολή της νοραδρενικής δραστηριότητας στον υπομέλανα τόπο. Η βουπροπιόνη έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη δραστηριότητα αυτών των νευρώνων που απελευθερώνουν ντοπαμίνη και με αυτό τον τρόπο μπορεί να απενεργοποιεί τον κύκλο της ανταμοιβής και να ελαττώνει την επιθυμία. Έχει αποδειχθεί επίσης, ότι ελαττώνει τη δραστηριότητα των νευρώνων που απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη στα ζώα. Επιπλέον, σε κλινικές δόσεις στους ανθρώπους, ελαττώνει τον κύκλο της ολικής νορεπινεφρίνης του οργανισμού, χωρίς να ελαττώνει τα επίπεδα στο πλάσμα<sup>39</sup>. Αυτές οι νοραδρενικές επιδράσεις μπορεί να συμβάλουν στην ικανότητα της βουπροπιόνης να ελαττώνει τα συμπτώματα στέρησης από τη διακοπή του καπνίσματος.

Πρόσφατα *in vitro* στοιχεία δείχνουν ότι η υδροχλωρική βουπροπιόνη, αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης, μπορεί να αποτελεί έναν μη-ανταγωνισμό, λειτουργικό αναστολέα των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης<sup>39-41</sup>. Αυτή η αντι-νικοτινική δράση της υδροχλωρικής βουπροπιόνης ίσως να συμβάλει στην αποτελεσματικότητα της για τη θεραπεία της εξάρτησης από τη νικοτίνη.

### **B2. Αντενδείξεις και προφυλάξεις στη θεραπεία με βουπροπιόνη**

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι γενικώς καλά ανεκτή. Είναι καλό να συνταγογραφείται από ιατρό, ύστερα από λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση, έτσι ώστε να αποκλειστούν καταστάσεις και θεραπείες που αποτελούν αντενδείξεις ή απαιτούν προσοχή κατά τη χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν άγχος, ξηροστομία, κεφαλαλγία, αϋπνία και εξάνθημα και ήταν ήπιες<sup>35,41-46</sup>. Πιο συχνά αναφέρονται ξηροστομία και αϋπνία, οι οποίες, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εμφανίζονται δύο φορές πιο συχνά με τη χορήγηση βουπροπιόνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι πιο σοβαρές παρενέργειες είναι οι σπασμοί, οι οποίοι δεν παρουσιάζονται συχνά και συσχετίζονται με παράγοντες κινδύνου όπως η παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν σε κρίσεις (π.χ. επιληψία) και σε παράγοντες που σχετίζονται με το φαγητό (βουλιμία ή νευρογενής ανορεξία). Όταν η βουπροπιόνη χορηγείται σύμφωνα με τις προδιαγραφές και τις οδηγίες του προϊόντος, η πιθανότητα εμφάνισης σπασμών είναι 0,1%<sup>19,35,41</sup>.

Η βουπροπιόνη φθάνει σε μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα τρεις ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα και σε σταθερή συγκέντρωση μέσα σε 8 ημέρες. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20 ώρες και μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα p450.

Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε ασθενείς με τρέχον ή παλαιό ιστορικό επιληψίας. Επίσης, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις που ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (ιστορικό τραύματος στην κεφαλή, αλκοολισμός, σακχαρώδης διαβήτης που αντιμετωπίζεται με υπογλυκαιμικούς παράγοντες ή ινσουλίνη), καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. θεοφυλλίνη, αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή). Η βουπροπιόνη επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό νευρογενούς ανορεξίας ή βουλιμίας, σοβαρή ηπατική νέκρωση ή διπολική διαταραχή. Δεν πρέπει να συγχρηγείται με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, ενώ πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 14 ημέρες ανάμεσα στη διακοπή αυτής της θεραπείας και την έναρξη της βουπροπιόνης.

Η βουπροπιόνη αλληλεπιδρά με έναν μεγάλο αριθμό συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμάκων όπως αντικαταθλιπτικά, τύπου 1c αντιαρρυθμικά και αντιψυχωσικά (Πίνακας 2).

### **B3. Κλινική αποτελεσματικότητα**

Η κλινική αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές καλώς ελεγχόμενες μελέτες<sup>42,43,47</sup>. Η καθημερινή χορήγηση των 300mg την ημέρα έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από αυτή των 100mg, στη βραχυ- και μακροπρόθεσμη αποχή από το κάπνισμα<sup>42</sup>. Η βουπροπιόνη αυξάνει τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος και ελαττώνει την επιθυμία και τα στερητικά συμπτώματα.

Η αποτελεσματικότητά της δεν ποικίλλει σημαντικά με βάση το φύλο των ασθενών, το ιστορικό κατάθλιψης ή αλκοολισμού ή το βαθμό της εξάρτησης από τη νικοτίνη<sup>42,48</sup>.

Εκτός από την αποτελεσματικότητά της σε σχέση με τη διακοπή του καπνίσματος, όταν χορηγείται για σύντομα διαστήματα (7-12 εβδομάδες), η βουπροπιόνη χορηγούμενη για 12 μήνες αποδείχθηκε αποτελεσματική και στην καθυστέρηση των υποτροπών στους ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα εντός των 7 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Σε μία άλλη μελέτη, η βουπροπιόνη αύξησε τη μακροχρόνια διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς που αρχικά απέτυχαν στην προσπάθειά τους<sup>43</sup>. Το φάρμακο φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικό σε καπνιστές με ή χωρίς παλαιό ιστορικό κατάθλιψης, γεγονός που δείχνει ότι η αποτελεσματικότητά του δεν οφείλεται στην αντικαταθλιπτική του δράση<sup>37,39</sup>.

Στον κλινικό πρακτικό οδηγό του Τμήματος Υγείας και Ανθρώπινων Υπηρεσιών των Η.Π.Α. (US Department of Health and Human Services Clinical Practice Guideline) που δημοσιεύθηκε τον Ιούνιο του 2000, ο Fiore και συν.<sup>10</sup> ανακοίνωσαν ότι στο τέλος των 6 μηνών περίπου το 30% των καπνιστών που χρησιμοποιήσαν βουπροπιόνη δεν κάπνιζαν και το 18% έως 30% αυτών που ελάμβαναν NRT επίσης δεν κάπνιζαν. Στη μια μελέτη<sup>47</sup> καπνιστών που απέτυχαν στη θεραπεία, η συνέχιση της θεραπείας με βουπροπιόνη μόνο ή σε συνδυασμό με αυτοκόλλητα νικοτίνης είχε υψηλότερα βραχυπρόθεσμα (9 εβδομάδες) και μακροπρόθεσμα (6 με 12 μήνες) ποσοστά αποχής σε σχέση με τη θερα-

πεία με αυτοκόλλητα μόνο ή εικονικό φάρμακο.

Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες για τις θεραπείες διακοπής του καπνίσματος σε άτομα με χρόνιες νόσους όπως ΧΑΠ ή καρδιαγγειακές παθήσεις.

### **Γ. Άλλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις**

#### **Γ1. Αντικαταθλιπτικά και αγχολυτικά**

Δεν είναι σαφής ο μηχανισμός με τον οποίο τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα βοηθούν στη διακοπή του καπνίσματος. Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα και η κατάθλιψη συνδέονται, αλλά δεν είναι τεκμηριωμένο το κατά πόσον αυτό αντανακλά σε μία κοινή γενετική προδιάθεση ή νευροχημικές δράσεις της νικοτίνης. Στις διάφορες μελέτες τα φάρμακα αυτά ήταν αποτελεσματικά, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι κατάθλιψης. Επίσης άγνωστο είναι, αν η επιτυχία στη διακοπή του καπνίσματος οφείλεται στη δράση μιας ομάδας ή ενός συγκεκριμένου φαρμάκου.

Μελέτες άλλων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων για τη διακοπή του καπνίσματος είχαν ποικιλία αποτελεσμάτων. Εκτός από την υδροχλωρική βουπροπιόνη, η νορτριπτυλίνη (ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό), είναι ένα άλλο αντικαταθλιπτικό το οποίο έχει φανεί αποτελεσματικό. Όμως, για το φάρμακο αυτό δεν έχει χορηγηθεί άδεια για τη χρήση του στη διακοπή του καπνίσματος, παρόλο που η αποτελεσματικότητά του έχει τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες<sup>48-50</sup>.

Σε μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας ανάμεσα στη βουπροπιόνη και τη νορτριπτυλίνη για τη διακοπή του καπνίσματος, δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές, αν και υπήρχε μία τάση υπέρ της βουπροπιόνης. Επίσης, στους ασθενείς που είχαν ιστορικό καταθλιπτικής νόσου, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά αποχής από το κάπνισμα με τη βουπροπιόνη σε σχέση με τη νορτριπτυλίνη, (33% έναντι 13%, αντίστοιχα). Το χαμηλότερο κόστος της νορτριπτυλίνης σε σχέση με τη βουπροπιόνη θα πρέπει να εξετασθεί σε συνάρτηση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους, καθώς η νορτριπτυλίνη έχει συσχετισθεί με υψηλότερα ποσοστά σοβαρών καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο<sup>49</sup>.

Η δοξεπίνη, η φλουοξετίνη και η μοκλοπεμίδη έχουν δοκιμασθεί στη διακοπή του καπνίσματος χωρίς επιτυχία<sup>50</sup>.

Το κάπνισμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένας τρόπος

ελάττωσης του άγχους και της αγωνίας και έχει μελετηθεί η πιθανή αποτελεσματικότητα των αγχολυτικών φαρμάκων στη διακοπή του καπνίσματος. Η βουσπιρόνη έχει συσχετισθεί με ελάττωση των στερεοτικών συμπτωμάτων και της επιθυμίας για κάπνισμα<sup>50</sup>, αλλά δεν έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματική στη διακοπή του καπνίσματος.

Έχει επίσης ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών οπιοειδών ναλτρεξόνη και ναλοξόνη στη διακοπή του καπνίσματος, τα δε αποτελέσματα ήταν ποικίλα<sup>50,51</sup>.

## Γ2. Άλλες φαρμακολογικές θεραπείες

Σε κλινικές μελέτες έχουν δοκιμασθεί και άλλες φαρμακολογικές θεραπείες αλλά η χρήση τους στη διακοπή του καπνίσματος δεν έχει ακόμη εγκριθεί<sup>2,10,13,18,19</sup>. Η μεκαμυλαμίνη, είναι ένας ανταγωνιστής υποδοχέων νικοτίνης, με άδεια χρήσης ως αντιυπερτασικό και έχει μελετηθεί ως θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με αυτοκόλλητα νικοτίνης<sup>52</sup>.

Η κλονιδίνη, μια ιμιδαζολίνη που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, έχει επίσης βρεθεί ότι έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα ως θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος<sup>53-55</sup>. Στις κατευθυντήριες οδηγίες έχει προταθεί ως δεύτερης γραμμής φάρμακο<sup>10</sup>. Ωστόσο, ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπνηλία, κόπωση και ξηροστομία μπορεί να περιορίσουν τη χρήση του και την καθιστούν φάρμακο με δευτερεύοντα ρόλο στη διακοπή του καπνίσματος<sup>50</sup>.

Η λομπελίνη, ένα αλκαλοειδές παρόμοιο με τη νικοτίνη, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος<sup>50,56</sup>, καθώς προκαλεί δυσάρεστη γεύση όταν συνδυάζεται με τον καπνό του τσιγάρου αποτρέποντας έτσι το κάπνισμα<sup>57</sup>. Η λομπελίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής νικοτίνης που προέρχεται από τα φύλλα ενός είδους Ινδιάνικου καπνού (*Lobelia inflata*) και έχει χρησιμοποιηθεί σε εξατομικευμένες θεραπείες. Όμως, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να στηρίζουν τη χρήση της λομπελίνης στη διακοπή του καπνίσματος.

Η γλυκόζη έχει αναγνωρισθεί ως ένας δυναμικά φθηνός και απλός τρόπος βοήθειας για τη διακοπή του καπνίσματος, με μέτρια αποτελεσματικότητα. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι μασώντας ταμπλέτες

γλυκόζης κατά τη διάρκεια της διακοπής του καπνίσματος, μπορεί να ελαττωθεί η επιθυμία για κάπνισμα<sup>58,59</sup>.

## Γ3. Εναλλακτικές θεραπείες

### Βελονισμός

Η ανασκόπηση 20 μελετών από τη βάση δεδομένων Cochrane δεν βρήκε κανένα όφελος από τον βελονισμό σε σχέση με τον εικονικό βελονισμό. Η εφαρμογή του βελονισμού ίσως είναι καλύτερη από το να μην υπάρχει καμία παρέμβαση, αλλά μάλλον τα αποτελέσματά του οφείλονται σε εικονική δράση<sup>60</sup>.

### Υπνοθεραπεία

Η ανασκόπηση Cochrane επί 9 μικρών μελετών υπνοθεραπείας, δεν τη βρήκε πιο αποτελεσματική από άλλες παρεμβάσεις συμπεριφοράς. Είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της υπνοθεραπείας λόγω αδυναμίας σύγκρισης με μια εικονική διαδικασία, που θα μπορούσε να ελέγξει για πιθανές μη ειδικές δράσεις.

### Ποιά είναι το μέλλον στη θεραπεία της διακοπής του καπνίσματος;

Τα στοιχεία που υπάρχουν από προκλινικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα εμπλέκονται στη νευροβιολογία της εξάρτησης από τη νικοτίνη και ότι η παθοφυσιολογία κάποιων παθήσεων των καπνιστών αυξάνει, δυναμικά, τον κίνδυνο για κάπνισμα ή την υποτροπή στο κάπνισμα μετά από διακοπή<sup>61</sup>. Έτσι λοιπόν, διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για άλλες παθήσεις, όπως για παράδειγμα για κατάθλιψη, αλκοολισμό, ν. Parkinson και επιληψία, έχουν δοκιμαστεί στη θεραπεία των καπνιστών που δεν μπορούν να διακόψουν το κάπνισμα με τις συνήθεις εγκεκριμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις της απεξάρτησης από τη νικοτίνη<sup>62-64</sup>, με φτωχά σχετικά αποτελέσματα στο γενικό πληθυσμό.

Διάφορες ουσίες, όπως εκλεκτικοί ανταγωνιστές των κανναβινοειδών υποδοχέων (CB<sub>1</sub>) (Rimonabant)<sup>65</sup>, αγωνιστές των υποδοχέων μεταμοτροπικού glutamate (mGlu<sub>3</sub>)<sup>66</sup>, ανταγωνιστές των υποδοχέων της 5-υδροξυτρουπταμίνης (5-HT<sub>1A</sub>)<sup>67</sup>, ανταγωνιστές των ντοπαμινικών υποδοχέων DAD<sub>3</sub> (BP 897)<sup>68</sup>, οι αγωνιστές των υποδοχέων GABA<sub>B</sub><sup>69</sup>, οι εκλεκτικοί αναστολείς των υποδοχέων MAO-B (Selegiline/Eldepryl), και εκλεκτικοί αγωνιστές

των νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης β<sub>2</sub> (nACh) (Varenicline)<sup>70</sup> βρίσκονται σε επίπεδο προκλινικής ή κλινικής έρευνας και κάποιες από αυτές φαίνονται να προσφέρουν σημαντικά αποτελέσματα στη διακοπή του καπνίσματος (Rimonabant, Selegiline, Varenicline). Απαιτούνται όμως περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση του οφέλους που προσφέρουν μακροπρόθεσμα.

Τα εμβόλια, τα οποία επάγουν την παραγωγή αντινικοτινικών αντισωμάτων και το ενδαγγειακό sequestration της νικοτίνης μετά από κάπνισμα βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης και κάποια από αυτά έχουν ήδη δοκιμασθεί σε ανθρώπους σε μελέτες φάσης I (Xenova Research Limited και Cytos Biotechnology AG)<sup>71,72</sup>, έχουν δείξει καλή αποτελεσματικότητα, ενώ είναι σε γενικές γραμμές ασφαλή και καλά ανεκτά. Ένα τρίτο εμβόλιο, το NicVAX, βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα σε μελέτες φάσης II. Χρειάζονται περισσότερα στοιχεία προκειμένου να κατανοηθούν καλύτερα οι αλληλεπιδράσεις και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια αυτών των εμβολίων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξάρτηση από τον καπνό είναι μια χρόνια κατάσταση, που συχνά απαιτεί επανειλημμένες παρεμβάσεις. Ωστόσο, υπάρχουν σήμερα αποτελεσματικές θεραπείες οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε μακροχρόνια ή μόνιμη αποχή από το κάπνισμα.

Έτσι, όλοι οι ασθενείς που καπνίζουν θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτές και να παροτρύνονται να προσπαθήσουν.

Εκτός των ειδικών περιπτώσεων, οι θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε όλους τους καπνιστές που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στους καπνιστές που ανήκουν σε ειδικούς

πληθυσμούς, π.χ. με ιατρικές αντενδείξεις, με χαμηλή καπνιστική συνήθεια (<10 τσιγάρα/ημέρα), τις έγκυες/θηλάζουσες γυναίκες και τους έφηβους.

Οι θεραπείες που στοχεύουν στη διακοπή του καπνίσματος, από την απλή συμβουλευτική παραίτηση του γιατρού μέχρι τα ειδικά προγράμματα διακοπής καπνίσματος, δεν είναι μόνο κλινικά αποτελεσματικές, αλλά είναι και εξαιρετικά συμφέρουσες οικονομικά συγκριτικά με άλλες προληπτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για νοσήματα, όπως η υπερχοληστερολαιμία και η υπέρταση ή προληπτικές απεικονιστικές μεθόδους, όπως η μαστογραφία και το τεστ Παπανικολάου. Και αυτό, αν αναλογιστεί κανείς τα χρόνια νοσήματα και τις επιπλοκές που επιβαρύνουν τα συστήματα υγείας, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, καρκίνους, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τα οποία μπορούν να προληφθούν. Επίσης, όσον αφορά στην ειδική ομάδα των εγκύων γυναικών, η διακοπή του καπνίσματος οδηγεί σε λιγότερες γεννήσεις λιποβαρών εμβρύων, λιγότερους περιγεννητικούς θανάτους και σημαντικά οφέλη υγείας για τη μητέρα.

Η ταχύτατη ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών ουσιών, που από τα πρώτα αποτελέσματα των μελετών φαίνεται να υπόσχονται ακόμη καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες, θα διευρύνει το φάσμα των θεραπευτικών επιλογών αλλά και των δυνατοτήτων παροχής φαρμακευτικής βοήθειας σε ειδικές ομάδες καπνιστών, που έχουν περιορισμούς στη χρήση κάποιων φαρμάκων.

Δεδομένης της κλινικής αποτελεσματικότητας και της καλής σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας που προσφέρουν οι θεραπείες της εξάρτησης από τον καπνό και τα ειδικά προγράμματα διακοπής καπνίσματος, θα ήταν ιδανικό αν καλύπτονταν από τους ασφαλιστικούς φορείς, κάνοντάς τα προσιτά σε όλους τους καπνιστές.

## SUMMARY

### *Smoking cessation*

*Rovina N., Gratziou Ch.*

*Smoking Cessation Dpt, Pulmonary and Critical Care Dpt, Medical School, University of Athens*

*Tobacco use is the single most important preventable health risk in the developed world, and an important cause of premature death worldwide. Smoking causes a wide range of diseases, including*

many types of cancer, chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, and peptic ulcer, while it also affects fetal and neonatal growth and development. Many of the adverse health effects of smoking are reversible, and smoking cessation treatments represent some of the most cost effective of all health care interventions. In order to improve smoking cessation rates effective behavioral and pharmacological treatments, together with professional counseling and advice are required. Since smoking duration is the major risk factor for smoking-related morbidity the treatment goal should be early cessation and prevention of relapse. Nowadays, guidelines from national and worldwide medical organizations promote treatment for tobacco dependence. Pharmacological treatment is an essential cornerstone of treatment for tobacco dependence. Nicotine replacement therapy and sustained released bupropion are recommended as first line treatment in the updated guidelines, in conjunction with behavioral intervention for the management of smoking cessation. *Pneumon* 2005, 18(3):245-262.

**Key words:** smoking cessation, smoking cessation guidelines, nicotine replacement therapy, bupropion SR, new pharmacological treatments

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organisation (WHO). Tobacco or health: a global status report. Geneva: WHO, 1997.
2. Anderson JE, Jorneby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002; 121(3):932-941.
3. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, Shea P, Solomon LJ, Flynn BS. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol* 1992; 11(5):331-5.
4. Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1990. (DHHS publication no. (CDC) 90-8416.).
5. Royal College of Physicians. Nicotine addiction in Britain. London: Royal College of Physicians, 2000.
6. Hughes JR. The future of smoking cessation therapy in the United States. *Addiction* 1996; 91:1797-1802.
7. Gritz ER, Nielsen IR, Brooks LA. Smoking cessation and gender: the influence of physiological, psychological and behavioural factors. *J Am Med Women's Assoc* 1996; 51:35-42.
8. GOLD. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute 2000.
9. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283:3244-3254.
10. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000 Jun.
11. The American Psychiatric Association Practice guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996; 153(suppl):S1-S31.
12. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals: a guide to effective smoking cessation interventions for the healthcare system. *Thorax* 1998; 53 Suppl 5(Pt 1):S1-19.
13. West R, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Health Education authority. Thorax* 2000; 55:987-99
14. Rigotti MB. Treatment of tobacco use and dependence. *New Engl J Med* 2002; 346:506-512.
15. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> Edn, American Psychiatric Association, Washington.
16. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119-1127.
17. The smoking cessation clinical practice guideline. Panel and staff. The Agency for Health Care Policy and Research. *JAMA* 1996; 275:1270-1280.
18. World Health Organisation (WHO). European partnership to reduce tobacco dependence: WHO evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. Geneva: WHO, 2001 Jun.
19. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. National Institute



- for Clinical Excellence Technology Appraisal Guidance No. 39, 2002 Apr. Available from URL: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
20. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). Available in the Cochrane Library [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
  21. McNabb ME, Ebert RV, McCusker K. Plasma nicotine levels produced by chewing nicotine gum. *JAMA* 1982; 248:865-8.
  22. McNabb ME. Chewing nicotine gum for 3 months: What happens to plasma nicotine levels? *Can Med Assoc J* 1984; 131:589-92.
  23. Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnarsen AB, Forchammer H, Stockner M. Two and four mg nicotine chewing gum and group counseling in smoking cessation: An open, randomized, controlled trial with a 22 month follow-up. *Addictive Behaviors* 1988; 13:17-27.
  24. Abelin T, Ehrsam R, Buhler-Reichert A, Imhof PR, Muller P, Thommen A, Vesanen K. Effectiveness of a transdermal nicotine system in smoking cessation studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11(3):201-14.
  25. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA* 1994; 271(24):1940-7.
  26. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ. Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. *BMJ* 1994; 309:842-6.
  27. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A, Perruchoud AP, Sawe U. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000; 321:329-33.
  28. Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind placebo controlled trial. *Addiction* 1996; 91(9):1293-306.
  29. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999; 318:285-9.
  30. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002; 162:1267-1276.
  31. Wallstrom M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Addiction* 2000; 95:1161-1171.
  32. Lancaster T and Stead LF. Individual behavioral counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD001292.
  33. Kornitzer M, Boutsens M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med* 1995; 24(1):41-7.
  34. Coleman T. Smoking cessation: intergrating recent advances into clinical practice. *Thorax* 2001; 56:579-582.
  35. West R. Bupropion SR for smoking cessation *Expert Opinion*. *Drug evaluation* 2003; 533-40.
  36. Coleman T and West R. Newly available treatments for nicotine addiction: smokers wanting help to stop smoking now have effective treatment options. *BMJ* 2001; 322:1076-7.
  37. Holm KJ and Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59:1007-24
  38. Balfour DJK. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract* 2001; 55:53-7.
  39. Golden RN, Rudorfer MV, Sherer MA, Linnoila M, Potter WZ. Bupropion in depression: I. Biochemical effects and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:139-43.
  40. Fryer JD and Lukas RJ. Non-competitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:88-92.
  41. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295:321-7.
  42. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). Available in the Cochrane Library [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
  43. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281(1):72-6.
  44. Gonzales D, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerison BD, Segall N, Herrero LA, Krishen A, Sweeney A, Buaron K, Metz A. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:438-444.
  45. Ferry LH and Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J Addict Disord* 1994; 13:249.
  46. Gratziou C, Francis K, Maragianni A, Athanassa Z, Ef-

- thimiou K, Kalpakoglou Th, Katsani G, Roussou A, Kalantzi A, Roussos CH. Bupropion treatment and cognitive behavioral therapy in smoking cessation program. *Eur Respir J* 2001; 12s.
47. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-691.
  48. Hall S, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:930-935.
  49. Roose SP. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279:287-291.
  50. Benowitz NL and Wilson Peng M. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000; 13(4):265-285.
  51. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Feyerabend C. Naltrexone, smoking behaviour and cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* 1995; 120(4):418-425.
  52. Rose JE, Behm FM, Westman EC. Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6(3):331-343.
  53. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J, Cooper TB. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54(6):670-679.
  54. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, Raizman PS, Fleiss JL, Cooper TB, Covey LS. Heavy smokers smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomised trial. *JAMA* 1988; 259(19):2863-2866.
  55. Hilleman DE et al. Randomised controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 1993; 27(9):1025-1028.
  56. Dvoskin LP and Crooks PA. A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse. *Biochem Pharmacol* 2002; 63(2):89-98.
  57. Hymowitz N and Eckholdt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. *Prev Med* 1996; 25(5):537-546.
  58. West R, Courts S, Beharry S, May S, Hajek P. Acute effect of glucose tablets on desire to smoke. *Psychopharmacology* 1999; 147(3):319-321.
  59. West R. Glucose for smoking cessation: does it have a role? *CNS Drugs* 2001; 15(4):261-265.
  60. White A et al. A metaanalysis of acupuncture techniques for smoking cessation. *Tob Control* 1999; 8:393-397.
  61. Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression: a causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:36-43.
  62. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, Frederick S, Triffleman E. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:683-690.
  63. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157:1835-1842.
  64. Rohsenow DJ, Monti PM, Colby SM, Gulliver SB, Swift RM, Abrams DB. Naltrexone treatment for alcoholics: Effects on cigarette smoking rates. *Nicotine Tob. Res.* 2003; 5:231-236.
  65. Anonymous. Rimonabant SR 141716, SR 141716a. *Drugs R.D.* 2002; 3:65-66.
  66. Paterson NE. The mGluR5 antagonist MPEP decreased nicotine self-administration in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167:257-264.
  67. Rasmussen K, Calligaro DO, Czachura JF, Dreshfield-Ahmad LJ, Evans DC, Hemrick-Luecke SK, Kallman MJ, Kendrick WT, Leander JD, Nelson DL, Overshiner CD, Wainscott DB, Wolff MC, Wong DT, Branchek TA, Zgombick JM, Xu YC. The novel 5-hydroxytryptamine 1A antagonist LY426965: effects on nicotine withdrawal and interactions with fluoxetine. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:688-700.
  68. Andreoli M, Tessari M, Pilla M, Valerio E, Hagan JJ, Heidbreder CA. Selective antagonism at dopamine D3 receptors prevents nicotine-triggered relapse to nicotine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1272-1280.
  69. Fattore L, Cossu G, Martellotta MC, Fratta W. Baclofen antagonizes intravenous self-administration of nicotine in mice and rats. 2002; 37:495-498.
  70. Decker MW. The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2001; 10: 1819-1830.
  71. Kantak KM. Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment option? *Drugs* 2003; 63(4):341-352.
  72. Pentel PR. Vaccines and depot medications for drug addiction: rationale, mechanisms of action and treatment implications. In press in *Immunotherapies and Depot Medications for Substance Dependence*. National Academy Press, DC, USA.

# Η τρέχουσα αντοχή του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά

Σ. Καναβάκη<sup>1</sup>,  
Σ. Καράμπελα<sup>2</sup>,  
Μ. Μακαρώνα<sup>3</sup>,  
Ε. Μωραΐτου<sup>2</sup>,  
Π. Κουμαντάκης<sup>4</sup>,  
Α. Πεφάνης<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Αν. Διευθύντρια, <sup>2</sup>Επιμελήτρια Β', <sup>3</sup>Επιμελήτρια Α',  
<sup>4</sup>Ειδικευόμενος, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, <sup>5</sup>Επιμε-  
λητής Α', Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
Γενικό Νοσοκομείο "Η Σωτηρία", Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: Πνευμονιόκοκκος, αντοχή στη  
πενικιλίνη, ερυθρομυκίνη, μακρολίδες, πολυα-  
ντοχή

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί αιτία σοβαρών λοιμώξεων, κυρίως στην κοινότητα, αλλά και σοβαρή αιτία θανάτου. Η θεραπευτική αγωγή των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων αντιμετωπίζει σήμερα σημαντικές δυσκολίες, δεδομένης της αντοχής του μικροβίου στα αντιβιοτικά, κυρίως στα β-λακταμικά και στις μακρολίδες, αλλά και της πολυαντοχής του, δηλαδή της αντοχής σε αρκετές άλλες επιπλέον ομάδες αντιβιοτικών. Το Μικροβιολογικό Εργαστήριο πρέπει να είναι σε θέση να διαγιγνώσκει την αντοχή του πνευμονιοκόκκου, εφαρμόζοντας τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, οι δε κλινικοί ιατροί, να αναφέρονται στο εργαστήριο, ώστε να εξασφαλίζεται η επιτυχία του θεραπευτικού σχήματος. Μεταξύ των χωρών καταγράφονται σημαντικές αποκλίσεις στα επίπεδα αντοχής. Για την πενικιλίνη, τα υψηλότερα ποσοστά αφορούν τις χώρες της ΝΔ και ΒΑ Ευρώπης, καθώς και της Ν. Αφρικής. Για την ερυθρομυκίνη, η ανάπτυξη αντοχής παρουσιάζει ακόμα υψηλότερες τάσεις, με ακραία τα δεδομένα στις χώρες της ΒΑ Ασίας. Η ανάπτυξη πολυαντοχής, βρίσκεται σε συνάρτηση με την αντοχή στην πενικιλίνη, αλλά και στην ερυθρομυκίνη και περιορίζει ακόμη περισσότερο τα θεραπευτικά περιθώρια. Όλες οι χώρες πρέπει να παρακολουθούν τις συγκεκριμένες εξελίξεις, τόσο σε διεθνές, όσο και σε εθνικό επίπεδο, ώστε να διαμορφώνουν ανάλογα τα εμπειρικά τους σχήματα. *Πνεύμων 2005, 18(3):263-274.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί το συχνότερο μικροβιακό αίτιο της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, προσβάλλοντας κυρίως άτομα ακραίας ηλικίας, παιδιά μικρότερα των 5 ετών και ηλικιωμένους. Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία παρουσιάζει συχνά βαρεία κλινική εικόνα με πιθανότητες 90-95% εισαγωγής στο νοσοκομείο και με πρόγνωση πολλές φορές κακή. Πράγματι, ο πνευμονιοκόκκος θεωρείται το σημαντικότερο αίτιο των δυνητικά απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων της κοινότητας, με ποσοστά

θνησιμότητας να πλησιάζουν αυτά της φυματίωσης και τα οποία αριθμητικά μεταφράζονται σε 3.000.000 - 5.000.000 θανάτους ετησίως, σε όλο τον κόσμο. Στις περισσότερες χώρες, οι πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις είναι αρκετά συχνές. Στις ΗΠΑ καταγράφονται περίπου 500.000 περιπτώσεις πνευμονίας, 50.000 μικροβιαμίας, 5.000 - 6.000 μηνιγγίτιδας και 6.000.000 περιπτώσεις μέσης πυώδους ωτίτιδας κάθε χρόνο<sup>1</sup>.

Στο παρελθόν, η πενικιλίνη αποτελούσε το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων. Όμως, αυτό το σκηνικό της ευαισθησίας άρχισε σταδιακά να αλλάζει, με την απομόνωση του πρώτου ανθεκτικού στην πενικιλίνη στελεχούς, το 1967, σε ασθενή της φυλής Παπούα της Ν. Γουϊνέας. Τη δεκαετία που ακολούθησε, μόνο σποραδικές περιπτώσεις ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Το 1977, όμως, σηματοδότησε μια δραματική ανατροπή των επιδημιολογικών δεδομένων, με την απομόνωση, σε αρκετά νοσοκομεία της Ν. Αφρικής, ανθεκτικών στελεχών πνευμονιοκόκκου, με σημαντικά υψηλότερες ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες (MIC) στην πενικιλίνη και επιπλέον με αντοχή σε αρκετές ομάδες μη β-λακταμικών αντιβιοτικών, όπως η ερυθρομυκίνη, η τετρακυκλίνη, η χλωραμφαινικόλη, η στρεπτομυκίνη, η κλινταμυκίνη, ακόμη και η ριφαμπικίνη. Έτσι, η εποχή που ο πνευμονιοκόκκος αποτελούσε μικρόβιο με προβλέψιμη ευαισθησία είχε οριστικά κλείσει. Τα μόνα αντιβιοτικά που ανθίστανται σθεναρά είναι η βανκομυκίνη και δευτερευόντως η ιμιπενέμη, γι' αυτό, πρέπει να διαφυλάσσονται από την υπερβολική χρήση. Παρά το γεγονός ότι η αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη ήρθε με σημαντική χρονική καθυστέρηση 40 ετών, σήμερα, η αντοχή του στα αντιβιοτικά συνιστά ένα από τα φλέγοντα προβλήματα της θεραπευτικής<sup>2-4</sup>.

#### Η ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΣΤΗΝ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗ

Μεταξύ των διαφόρων χωρών καταγράφονται σημαντικές αποκλίσεις στα ποσοστά αντοχής, καθώς και πολλές φαινοτυπικές και γονοτυπικές ποικιλίες. Το γεγονός αποδίδεται στις κατά τόπους ιδιαιτερότητες στη συνταγογράφηση. Γι' αυτό, όλες οι χώρες οφείλουν να διεξάγουν ελέγχους σε εθνικό επίπεδο, ούτως ώστε να

έχουν τη δυνατότητα παρακολούθησης της αντοχής του πνευμονιοκόκκου και τροποποίησης των ισχυόντων εμπειρικών σχημάτων<sup>2-4</sup>. Στην Ευρώπη, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα του Ευρωπαϊκού Συστήματος Παρακολούθησης της Αντοχής στα Αντιβιοτικά (European Antimicrobial Resistance Surveillance System - EARSS), που αφορούν στην αντοχή στην πενικιλίνη στελεχών που απομονώθηκαν από ασθενείς με σοβαρές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις (Εικόνα 1), η αντοχή στις βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες, όπως η Νορβηγία, η Σουηδία, η Δανία αλλά και η Ολλανδία και η Γερμανία, κυμαίνεται μεταξύ 1 και 5%. Στην Αγγλία εξάλλου η αντοχή κυμαίνεται μεταξύ 5-10%, στην Ιρλανδία και την Ιταλία μεταξύ 10 και 25%, ενώ στη Γαλλία και την Ισπανία, αλλά και τη Ρουμανία και την Ουγγαρία, μεταξύ 25 και 50%<sup>5</sup>, στο Βέλγιο και την Αυστρία 5-10%, στην Αγγλία και Γερμανία 10-25%, ενώ στη Γαλλία, Ιταλία και Ισπανία πάνω από 25%<sup>5</sup>.

Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, στην Ισπανία τα ποσοστά πλησιάζουν το 65%, στη Γαλλία το 56%, και στην Ουγγαρία το 68%. Στις ΗΠΑ η αντοχή παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από πολιτεία σε πολιτεία, σημειώνοντας πάντως σταδιακή αύξηση κατά τα τελευταία χρόνια. Έτσι, ενώ πριν το 1989 δεν ξεπερνούσε το 5%, σήμερα στις πολιτείες της Νέας Αγγλίας κυμαίνεται στο



Εικόνα 1. Ποσοστά στελεχών, ανθεκτικού στη πενικιλίνη πνευμονιοκόκκου, που απομονώθηκαν από ασθενείς με σοβαρές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις (EARSS). <http://www.earss.rivm.nl>

11-16%, στις νοτιοατλαντικές περιοχές στο 19,5-24,8%, ενώ σε ορισμένες περιοχές ξεπερνά ακόμη και το 50%<sup>4</sup>. Αντίθετα, στον Καναδά, η αντοχή κυμαίνεται στο 20%<sup>6</sup>.

Ο συσχετισμός μεταξύ της κατά τόπους αντοχής του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη και της αντίστοιχης κατανάλωσης των πενικιλινών, είναι ιδιαίτερα αποκαλυπτικός. Σύμφωνα με ενδιαφέρουσα μελέτη, στην Ισπανία, το 1983, μια χρονιά με ιδιαίτερη έξαρση της αντοχής του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη, η κατανάλωση αμινοπενικιλινών σε εκατομμύρια μονάδες, ήταν στη συγκεκριμένη χώρα 27, ενώ στη Γαλλία 18, στην Ιταλία 16 και στην Αγγλία 5<sup>2</sup>. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην Ελβετία η αντοχή παραμένει σταθερή από το 1984, ανερχόμενη στο 7%, γεγονός που αποδίδεται στην ιδιαίτερα προσεκτική συνταγογράφηση, αλλά και συμπεριφορά των πολιτών, οι οποίοι τηρούν με αυστηρότητα τις δόσεις και τη διάρκεια της θεραπείας<sup>7</sup>.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η αντιβακτηριακή δράση της πενικιλίνης οφείλεται στην ικανότητα της να αναστέλλει πολλά βακτηριδιακά ένζυμα και ιδιαίτερα τη δράση των πενικιλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών (Penicillin-Binding Proteins-PBPs). Οι PBPs είναι ένζυμα που βρίσκονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του βακτηρίου καταλύοντας την τρανσπεπτιδίωση της πεπτιδογλυκάνης, στα τελικά στάδια της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος<sup>8,9</sup>. Η διερεύνηση της αντοχής του πνευμονιοκόκκου στα β-λακταμικά αντιβιοτικά με μοριακές μεθόδους, έδειξε ότι τα ανθεκτικά στελέχη συνθέτουν γενετικά διαφοροποιημένες PBPs, μειωμένης συγγένειας με τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά, ενώ τα ευαίσθητα διαθέτουν PBPs υψηλής συγγένειας με τις β-λακτάμες, οπότε σ' αυτά, η σύνδεση με τις PBPs είναι ευκολότερη και η δραστηριότητα του φαρμάκου μεγάλη. Ο πνευμονιοκόκκος διαθέτει έξι PBPs, τις 1α, 1β, 2α, 2χ, 2β και 3. Απ' αυτές, μόνο οι πέντε πρώτες αποτελούν αποδεδειγμένα σημείο σύνδεσης και συνεπώς στόχο δράσης των β-λακταμικών φαρμάκων. Η σύνθεση των PBPs κωδικοποιείται από αντίστοιχα *pbp* γονίδια. Η σύνθεση διαφοροποιημένων χαμηλής συγγένειας PBPs κωδικοποιείται από ανασυνδυασμένα *pbp* γονίδια "μωσαϊκής" δομής στα οποία η νουκλεοτιδική αλληλουχία είναι ετερογενής, σε αντίθεση με τα αντίστοιχα γονίδια των ευαίσθητων στελεχών που πα-

ρουσιάζουν μεγάλη ομοιογένεια. Η δημιουργία "μωσαϊκών" γονιδίων είναι αποτέλεσμα οριζόντιας μεταφοράς DNA αλλά και ανασυνδυασμών. Συγκεκριμένα, τμήματα *pbp* γονιδίων ευαίσθητων στελεχών αντικαθίστανται από τμήματα *pbp* γονιδίων ανθεκτικών στελεχών πνευμονιοκόκκου ή άλλων στρεπτοκόκκων (π.χ. *Streptococcus mitis*), τα οποία έχουν αποκτήσει ήδη αντοχή στα β-λακταμικά αντιβιοτικά από προηγούμενους ανασυνδυασμούς. Η παρουσία των ανασυνδυασμένων γονιδίων *pbp* 1α και 2χ, τα οποία κωδικοποιούν τις PBPs 1α και 2χ, προσδίδει στα στελέχη μικρού βαθμού αντοχή στην πενικιλίνη, ενώ η πρόσθετη παρουσία των ανασυνδυασμένων γονιδίων *pbp* 2β, τα οποία κωδικοποιούν την PBP 2β (*pbp* 1α, 2χ, 2β) προσδίδει στα στελέχη υψηλή αντοχή στην πενικιλίνη. Η διασπορά της αντοχής είναι είτε οριζόντια, με μεταφορά "μωσαϊκών" *pbp* γονιδίων από στέλεχος σε στέλεχος, είτε κλωνική, με μετάδοση ανθεκτικών στελεχών από άνθρωπο σε άνθρωπο<sup>8-10</sup>. Επειδή οι τροποποιημένες PBPs έχουν μειωμένη συγγένεια με τα περισσότερα β-λακταμικά αντιβιοτικά, τα ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη παρουσιάζουν ταυτόχρονη αντοχή στις κεφαλοσπορίνες. Στην πράξη όμως, οι κεφαλοσπορίνες είναι αποτελεσματικότερες της πενικιλίνης, επειδή επιτυγχάνουν υψηλότερες στάθμες, επί μακρότερο χρόνο στον ορό και το ENY<sup>10</sup>.

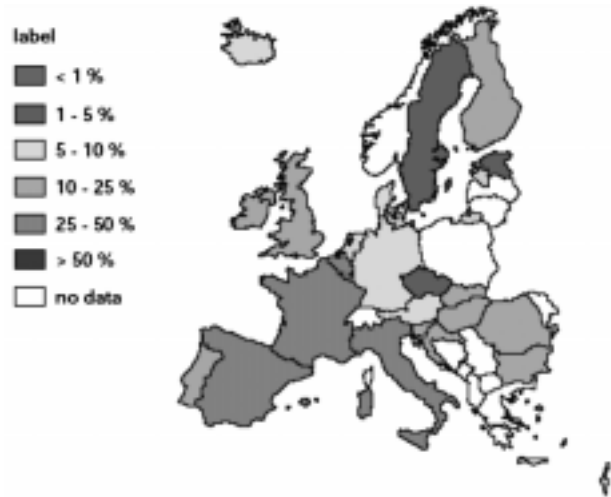
## ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Με αφορμή το γεγονός ότι η ευαισθησία του πνευμονιοκόκκου δεν είναι πλέον δεδομένη, η εφαρμογή εμπειρικής αγωγής είναι επισφαλής. Γι' αυτό, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι του προβλήματος και οι μικροβιολόγοι ικανοί να διαγιγνώσκουν την αντοχή στο εργαστήριο. Για το σκοπό αυτό, το NCCLS (National Center of Clinical Laboratory Standards) έχει εκδώσει ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες προβλέπουν, σε πρώτο στάδιο, την εφαρμογή της μεθόδου διάχυσης στο άγαρ κατά Kirby-Bauer και την ανίχνευση των μη ευαίσθητων στελεχών στην πενικιλίνη (Penicillin non susceptible *Streptococcus pneumoniae* - PNSP), με δίσκους οξακιλλίνης του 1μg, οι οποίοι περιλαμβάνονται στο αντιβιογράμμα. Ζώνη αναστολής στην οξακιλλίνη  $\geq 20$ mm συνεπάγεται ευαισθησία, τόσο στην πενικιλίνη, όσο και σε όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, ενώ αντίθετα, ζώνη αναστολής  $\leq 19$ mm, συνεπάγεται μη

ευαισθησία στην πενικιλίνη. Σε περίπτωση απομόνωσης PNSP στελεχών, ο έλεγχος πρέπει να προχωρήσει περαιτέρω, προκειμένου να καθορίσει αν τα στελέχη αυτά είναι μετρίως ή πλήρως ανθεκτικά στην πενικιλίνη, αλλά και για να καθορίσει επί πλέον, αν αυτά τα στελέχη είναι ευαίσθητα ή ανθεκτικά στις 3<sup>ης</sup> γενεάς κεφαλοσπορίνες. Αυτό επιτυγχάνεται με προσδιορισμό των MIC τόσο στην πενικιλίνη, όσο και στην κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη, με εφαρμογή διαφόρων μεθόδων, όπως των αραιώσεων σε άγαρη ή σε ζυμό ή και με εφαρμογή μοριακών τεχνικών. Η ευρύτερα καθιερωμένη μέθοδος, είναι αυτή με ταινίες E test. Ο προσδιορισμός της MIC, για τον διαχωρισμό των μετρίως και των πλήρως ανθεκτικών στελεχών είναι απαραίτητος, δεδομένου ότι η δοκιμασία με τους δίσκους οξακιλλίνης δεν είναι αρκετή για να επιτύχει κάτι τέτοιο. Σύμφωνα με το NCCLS, τα όρια ευαισθησίας (cut offs) των MIC που αντιστοιχούν σε ευαισθησία, μέτρια ευαισθησία και πλήρη αντοχή για την πενικιλίνη είναι  $\leq 0,06\mu\text{g/ml}$ ,  $0,12-1\mu\text{g/ml}$  και  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  αντίστοιχα, ενώ για την κεφοταξίμη και την κεφτριαξόνη είναι  $< 0,5\mu\text{g/ml}$ ,  $1\mu\text{g/ml}$  και  $> 2\mu\text{g/ml}$ , αντίστοιχα. Τα όρια αυτά αφορούσαν σε όλους τους πνευμονιοκόκκους. Η NCCLS πρόσφατα αναθεώρησε τα όρια ευαισθησίας, όσον αφορά στα στελέχη που απομονώνονται από όλες τις πιθανές εστίες λοίμωξης, πλην του ENY ή άλλου υγρού επί εδάφους μηνιγγίτιδας. Τα νέα όρια ευαισθησίας για τα μη μηνιγγιτιδικά στελέχη είναι  $< 1$ ,  $2$ , and  $> 4\mu\text{g/mL}$ <sup>11</sup> (Πίνακας 1). Είναι ευνόητο ότι ο λεπτομερής έλεγχος της αντοχής στην πενικιλίνη και στις 3<sup>ης</sup> γενεάς κεφαλοσπορίνες πρέπει να διεξάγεται πάντα με μεγάλη προσοχή και σχολαστικότητα, προκειμένου να διασφαλισθεί η επιτυχία του θεραπευτικού σχήματος<sup>3,12</sup>.

#### ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ

Από πλευράς κλινικής σημασίας, τα μετρίως ευαίσθητα στην πενικιλίνη στελέχη δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, με μόνη εξαίρεση την περίπτωση της μηνιγγίτιδας. Πράγματι, η θεραπευτική αντιμετώπιση πνευμονίας για την οποία ευθύνονται μετρίως ευαίσθητα στελέχη, δεν επιβάλλει τροποποίηση των ισχυόντων εμπειρικών σχημάτων. Όμως, η περίπτωση της μηνιγγίτιδας, η οποία οφείλεται σε μετρίως ευαίσθητα στην πενικιλίνη στελέχη ( $\text{MIC} \geq 0,12\mu\text{g/ml}$ ), απαιτεί άμεση αντι-



Εικόνα 2. Ποσοστό στελεχών, ανθεκτικού στην ερυθρομυκίνη πνευμονιοκόκκου, που απομονώθηκαν από ασθενείς με σοβαρές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις (EARSS).

<http://www.earss.rivm.nl>

μετώπιση με τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες. Σε κάθε περίπτωση συστηματικής λοίμωξης από πνευμονιοκόκκο, ο έλεγχος ευαισθησίας πρέπει να περιλαμβάνει εξ αρχής τον προσδιορισμό της MIC<sup>12</sup>. Τα πλήρως ανθεκτικά στελέχη ( $\text{MIC} \geq 2\mu\text{g/ml}$ ), αντίθετα με τα μετρίως ευαίσθητα, παρουσιάζουν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον.

Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι η πλειοψηφία ( $> 60\%$ ) των πνευμονιοκοκκικών στελεχών των προερχομένων από συστηματικές λοιμώξεις είναι ευαίσθητα στην πενικιλίνη. Ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη προέρχονται συνήθως από δείγματα του κατώτερου αναπνευστικού ή από υγιείς φορείς, ιδιαίτερα από παιδιά μικρότερα των 5 ετών. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ανθεκτικά στελέχη είναι περισσότερο θνησιγόνο από τα ευαίσθητα. Αρκετές μελέτες συνηγορούν ότι, σε περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής βακτηραιμίας, τα ποσοστά θνησιμότητας είναι παρόμοια μεταξύ ευαίσθητων και ανθεκτικών στελεχών στην πενικιλίνη, η δε έκβαση εξαρτάται από άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία, η υποκείμενη νόσος, κ.λπ.<sup>13</sup>. Ποικίλες αίτιες φαίνεται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντοχής στην πενικιλίνη, όπως προηγηθείσα νοσηλεία, αντιβιοτική αγωγή τους τελευταίους 3 μήνες, πνευμονία, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD), ανοσοκαταστολή με HIV λοίμωξη, καθώς επίσης και η μικρή ή μεγάλη ηλικία των ασθενών. Ενδιαφέρον είναι ότι η

απομόνωση ανθεκτικών στελεχών δεν συνδέεται αποκλειστικά με νοσοκομειακούς ασθενείς ή ασθενείς των πόλεων, αλλά αφορά ακόμη και άτομα των αγροτικών περιοχών<sup>2-4,14-17</sup>.

## ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΕΛΕΧΗ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, μεγάλος αριθμός πνευμονιοκόκκων ανθεκτικών στην πενικιλίνη, κυρίως αυτών με MIC  $\geq 1\mu\text{g/ml}$ , είναι ανθεκτικοί και σε άλλες ομάδες αντιβιοτικών, εκτός των β-λακταμών. Στελέχη με αντοχή σε τρεις τουλάχιστον διαφορετικές ομάδες αντιβιοτικών, καθορίστηκαν από το CDC (Center of Diseases Control), το 1991, ως πολυανθεκτικά (Multi Drug Resistant - MDR) και ήδη τότε, το 5,5% των στελεχών ήταν MDR, με αντοχή, επιπλέον της πενικιλίνης, στην ερυθρομυκίνη και την κωτριμοξαζόλη<sup>3</sup>. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον ότι, σε αντίθεση με τα MDR στελέχη άλλων μικροβίων, τα οποία απομονώνονται μόνο στο νοσοκομειακό περιβάλλον, οι MDR πνευμονιοκόκκοι αποτελούν πρόβλημα και της κοινότητας, αφού απομονώνονται ευρέως σε παιδικούς σταθμούς και γηροκομεία και από εκεί διασπείρονται εύκολα στην κοινότητα. Έχει επιβεβαιωθεί ότι ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας πολυαντοχής είναι η προηγηθείσα εξεσημασμένη έκθεση στα αντιβιοτικά<sup>16</sup>. Στην Ισπανία, το 33% των περιπτώσεων νοσοκομειακής πνευμονίας αφορά MDR πνευμονιοκόκκους, ενώ πολλές είναι οι χώρες, όπου παρατηρείται ανησυχητική αύξηση της πολυαντοχής<sup>2</sup>. Η απομόνωση MDR στελεχών απαιτεί επιβολή άμεσων μέτρων για περιορισμό της οριζόντιας διασποράς, τα οποία περιλαμβάνουν απομόνωση των ασθενών και ιδιαίτερα προσεκτική νοσηλευτική φροντίδα<sup>3</sup>. Παρ' όσον η πολυαντοχή αποτελεί πρωτίστως ιδιότητα των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών και ιδιαίτερα αυτών με υψηλή MIC στην πενικιλίνη (MIC  $\geq 2\mu\text{g/ml}$ ), σήμερα, διεθνώς απομονώνονται στελέχη ευαίσθητα στην πενικιλίνη, αλλά πολυανθεκτικά (MDR), με αντοχή στην ερυθρομυκίνη, κλινδαμυκίνη, τετρακυκλίνη, χλωραμφαινικόλη και κωτριμοξαζόλη. Για τα MDR στελέχη με ευαισθησία στην πενικιλίνη υπάρχει διεθνής εγρήγορση. Πολλά από αυτά ανήκουν στον ορότυπο 6B, ο οποίος αποικίζει συνήθως υγιή παιδιά στην Ελλάδα, Ιταλία και Ισραήλ<sup>18-20</sup>. Η διερεύνηση της πολυαντοχής σε μοριακό επίπεδο έδειξε ότι αυτή οφείλεται στο μεταθετό στοιχείο (transposon) Tn

1545, το οποίο φέρει γόνους αντοχής στην ερυθρομυκίνη (*erm B*), στην τετρακυκλίνη (*tet M*), στις αμινογλυκοσίδες (*aph A3*), αλλά και στη χλωραμφαινικόλη (*cat*), για την οποία ειδικά είναι υπεύθυνο το στοιχείο Pc 194<sup>7,19</sup>. Το Tn 1545 είναι σε μεγάλο βαθμό ομόλογο με το Tn 916, το οποίο κωδικοποιεί αντοχή και στην τετρακυκλίνη, αλλά όχι στην καναμυκίνη και ερυθρομυκίνη<sup>21</sup>. Πέραν του επιδημιολογικού ενδιαφέροντος, η πολυαντοχή στην πράξη επιφέρει ευρύτερη χρήση της βανκομυκίνης, γεγονός που έχει ως αλυσιδωτές συνέπειες την αύξηση της αντοχής του εντεροκόκκου στη βανκομυκίνη και στη συνέχεια και του σταφυλοκόκκου, οπότε το θέμα λαμβάνει ιδιαίτερα ανησυχητικές διαστάσεις<sup>3</sup>.

## ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΣΤΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

Το δεύτερο φλέγον ζήτημα στο κεφάλαιο της αντοχής του πνευμονιοκόκκου, πέραν της αντοχής στην πενικιλίνη, είναι η αντοχή στην ερυθρομυκίνη και τις μακρολίδες γενικότερα. Το πρόβλημα αυτό είναι εξ ίσου σημαντικό με την αντοχή στην πενικιλίνη, δεδομένου ότι η ερυθρομυκίνη αποτελεί συχνά την πρώτη επιλογή στα εμπειρικά σχήματα. Η αύξηση της αντοχής στις μακρολίδες είναι ραγδαία και τα ποσοστά, σε πολλές χώρες, ξεπερνούν αυτά της πενικιλίνης. Σύμφωνα με δεδομένα του διεθνούς συστήματος παρακολούθησης της αντοχής Alexander project της περιόδου 1992-1995, δώδεκα από τα 19 (63,2%) των κέντρων που συμμετείχαν στο σύστημα δήλωσαν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά αντοχής στην ερυθρομυκίνη σε σύγκριση με την πενικιλίνη<sup>5,22</sup>. Όπως προκύπτει από μελέτες, η αύξηση της αντοχής στις μακρολίδες αποδίδεται στην υπερκατανάλωση των συγκεκριμένων φαρμάκων. Όπως συμβαίνει και με την πενικιλίνη, καταγράφονται σημαντικές διαφορές στα ποσοστά αντοχής μεταξύ των χωρών, όμως γενικά, όλα τα στοιχεία συγκλίνουν στο ότι, διεθνώς, οι τάσεις είναι ιδιαίτερα αυξητικές<sup>23</sup>. Στις ΗΠΑ, οι τάσεις είναι επίσης αυξητικές, ξεπερνώντας το 20%, από 0,3% πριν από 25 περίπου χρόνια και συγκεκριμένα κατά την περίοδο 1979-87. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα του EARSS (Πίνακας 1), στις βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες, όπως η Σουηδία, η Νορβηγία, η Δανία, αλλά και η Ολλανδία, Γερμανία και Ελβετία, η αντοχή στην ερυθρομυκίνη κυμαίνεται μεταξύ 1 και 5%. Στην Αγγλία η αντοχή κυμαίνεται μεταξύ 10 και 25%, ενώ στην Ισπανία, Γαλλία, Ρουμανία, μεταξύ 25 και 50%<sup>5,22,23</sup>.

Πίνακας 1. Τί ορίζεται ως αντοχή του πνευμονιοκόκκου: NCCLS 2002<sup>11</sup>.

Χαρακτηρισμός του στελέχους <i>S. pneumoniae</i>	MIC			
	Πενικιλίνη	Αμοξικιλίνη ή Αμοξικιλίνη-Κλαβουλανικό		Κεφταξίμη ή Κεφτριαξόνη
		Λοίμωξη Αναπνευστικού	Λοίμωξη Αναπνευστικού	Λοίμωξη Αναπνευστικού
Ευαίσθητο	< 0,1 µg/ml	≤ 2 µg/ml	≤ 1 µg/ml	≤ 0,5 µg/ml
Ενδιάμεσης ευαισθησίας	0,1-1 µg/ml	4 µg/ml	2 µg/ml	1 µg/ml
Ανθεκτικό	≥ 2 µg/ml	≥ 8 µg/ml	≥ 4 µg/ml	≥ 2 µg/ml

MIC: Ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα

Οι μακρολίδες έχουν βακτηριοστατική δράση εμποδίζοντας την πρωτεϊνοσύνθεση του μικροβιακού κυττάρου. Δρουν δεσμευόμενες στην 23S υποομάδα του ριβοσώματος, η οποία αποτελεί τη θέση-στόχο του αντιβιοτικού, παρεμποδίζοντας τη μεταφορά των αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα<sup>24</sup>. Η αντοχή στις μακρολίδες εμφανίζεται με δύο βασικούς μηχανισμούς και συγκεκριμένα με την τροποποίηση του ριβοσωμιακού στόχου και την ενεργοποίηση της αντλίας εξώθησης (efflux). Η τροποποίηση του στόχου αφορά στη διμεθυλίωση μιας αδενίνης του ριβοσωμιακού 23S rRNA από μία μεθυλάση. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της συγγένειας των μακρολιδών με τη θέση σύνδεσης στο ριβόσωμα. Η τροποποίηση του στόχου επιφέρει διασταυρούμενη αντοχή στις μακρολίδες (M), στις λινκοσαμίδες (L) και στη στρεπτογραμίνη Β (S<sub>B</sub>), διαμορφώνοντας το φαινότυπο MLS<sub>(B)</sub>. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός κωδικοποιείται από το γονίδιο *erm(B)*, το οποίο μεταφέρεται από τα μεταθετά στοιχεία Tn 1545 και Tn 917, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ταχεία εξάπλωση της αντοχής. Ο φαινότυπος MLS<sub>B</sub> χαρακτηρίζεται από υψηλού βαθμού αντοχή στις μακρολίδες, δεν επηρεάζει τις κετολίδες, επικρατεί δε, στην Ευρώπη και τη Νότια Αφρική<sup>18,19,23,25,26</sup>. Ο δεύτερος μηχανισμός αντοχής στις μακρολίδες, με ενεργοποίηση της αντλίας εξώθησης (efflux), έχει ως αποτέλεσμα το μικρόβιο να εκβράζει σημαντική ποσότητα του αντιβιοτικού προς το περιβάλλον, περιορίζοντας τη στάθμη του φαρμάκου στο εσωτερικό του κυττάρου σε υποτοξικά επίπεδα. Ο μηχανισμός αυτός κωδικοποιείται από τα γονίδια *mef(A)* και *mef(E)*. Επειδή μεταξύ των δύο γονιδίων η ομολογία είναι >80%, οι δύο γόνιοι εκλαμβάνονται ως ένας, υπό την ονομασία *mef(A)*. Ο μηχανισμός efflux εκφράζει τον φαινότυπο M, ο οποίος χαρακτηρί-

ζεται από μέτρια αντοχή στις μακρολίδες με 14μελή και 15μελή λακτονικό δακτύλιο, εκ των οποίων γνωστότερες είναι η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη αφ' ενός και η αζιθρομυκίνη αφ' ετέρου, ενώ δεν επηρεάζει τις μακρολίδες με 16μελή δακτύλιο (μνοκαμυκίνη), ούτε και τις λινκοσαμίδες και στρεπτογραμίνες. Ο φαινότυπος M επικρατεί στη Β. Αμερική και στην Ιαπωνία, ενώ στην Ευρώπη και στη Ν. Αφρική η συχνότητα του δεν ξεπερνά το 20%<sup>18,19,23,25,26</sup>. Τελευταία προσδιορίστηκε και τρίτος μηχανισμός αντοχής, ο οποίος μάλιστα ανιχνεύθηκε στην Ελλάδα και ο οποίος χαρακτηρίζεται από υψηλού βαθμού αντοχή στην ερυθρομυκίνη<sup>27</sup>. Ο μηχανισμός αυτός κωδικοποιείται από το γονίδιο *erm(A)*.

Όσον αφορά στην επικράτηση των τριών τύπων γονιδίων *erm(A)*, *erm(B)* και *mef(A)* στη χώρα μας, σύμφωνα με έρευνα του Πανεπιστημίου Πατρών, αυτή είναι 3%, 67% και 30% αντίστοιχα, υποδηλώνοντας την υπεροχή του φαινοτύπου MLS<sub>(B)</sub>, ενώ αντίθετα, σύμφωνα με άλλες ερευνητικές μελέτες οι οποίες αφορούν στελέχη πνευμονιοκόκκου προερχόμενα από Νοσοκομεία της Αθήνας, φαίνεται ότι επικρατέστερα είναι τα γονίδια *mef(A)* και συνεπώς ο φαινότυπος M<sup>27,28</sup>. Δεδομένου ότι, οι MIC, οι οποίες προσδιορίζουν ευαισθησία, μέτρια ευαισθησία και αντοχή στην ερυθρομυκίνη είναι ≤1µg/ml, 1-4µg/ml, και ≥4µg/ml αντίστοιχα, τιμές MIC ≥64µg/ml θεωρούνται ενδεικτικές του φαινοτύπου MLS<sub>(B)</sub> και MIC 1-32µg/ml ενδεικτικές του φαινοτύπου (M)<sup>23</sup>.

Σημαντικότερα ποσοστά αντοχής στις μακρολίδες καταγράφονται σε στελέχη προερχόμενα από παιδιά ηλικίας <5 ετών, καθώς επίσης σε στελέχη που απομονώνονται από περιπτώσεις μέσης πυώδους ωτίτιδας, από το ρινοφάρυγγα, από το κατώτερο αναπνευστικό και γενικά από κλινικά δείγματα άλλα, εκτός του αίματος. Γενικά, η ένταξη σε παιδικούς σταθμούς, η παραμονή



στα νοσοκομεία, οι υποτροπές χρονίας βρογχίτιδας και μέσης πυώδους ωτίτιδας, η κατάχρηση μακρολιδών, αλλά και β-λακταμικών αντιβιοτικών αποτελούν τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες αντοχής στις μακρολίδες. Τη σημαντικότερη πάντως δεξαμενή αντοχής εξ όλων, αποτελούν τα μικρά παιδιά<sup>23</sup>.

Η αντοχή στις μακρολίδες είναι συχνότερη μεταξύ στελεχών πνευμονιοκόκκων ανθεκτικών στην πενικιλίνη. Υπολογίζεται ότι 48-70% των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών είναι ανθεκτικά στις μακρολίδες. Τα δεδομένα αυτά έχουν μεγάλη πρακτική αξία, διότι τυπικά οι μακρολίδες πρέπει να αποφεύγονται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών, εκτός αν το αντιβιογράμμα συνηγορεί υπέρ του αντιθέτου<sup>23</sup>. Όμως, παρ' όλα αυτά, αντοχή στις μακρολίδες εμφανίζεται με σταδιακά αυξανόμενη συχνότητα, όχι μόνο μεταξύ ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών, αλλά και μεταξύ ευαίσθητων, πολλά εκ των οποίων μάλιστα είναι ανθεκτικά σε πολλές διαφορετικές επιπλέον ομάδες αντιβιοτικών. Πρόκειται δηλαδή περί MDR στελεχών ευαίσθητων στην πενικιλίνη και στα β-λακταμικά αντιβιοτικά γενικότερα. Είναι ενδιαφέρον ότι σε πολλές χώρες, τα ποσοστά πολυαντοχής μεταξύ των ευαίσθητων στελεχών στην πενικιλίνη είναι πολύ μεγάλα, φθάνοντας στην Ιαπωνία το 48% και στην Κίνα το 72%, σύμφωνα με στοιχεία του συστήματος Alexander project<sup>22</sup>. Τα φαινόμενα αυτά αντανακλούν επιλεκτική πίεση από την ελεύθερη χορήγηση των μακρολιδών. Εξ άλλου, μεταξύ των ανθεκτικών στην ερυθρομυκίνη στελεχών πνευμονιοκόκκου, υψηλά ποσοστά είναι ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη. Τα ποσοστά αυτά στις ΗΠΑ ανέρχονται στο 60%, ενώ σε άλλες χώρες, όπως η Ιταλία και η Ισπανία, στο 80%. Ο διαπιστωμένος συσχετισμός αντοχής μεταξύ ερυθρομυκίνης και τετρακυκλίνης, όπως ήδη αναφέρθηκε, οφείλεται στο μεταθετό στοιχείο Tn 1545 το οποίο μεταφέρει συγχρόνως γόνους αντοχής που κωδικοποιούν την αντοχή στην ερυθρομυκίνη με τα γονίδια *erm*(B) και στην τετρακυκλίνη με τα γονίδια *tet*(M), καθώς και στην καναμυκίνη με τα γονίδια *aph* A3<sup>21,25,29</sup>.

#### ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

Σε αντίθεση με τις β-λακτάμες, η αντοχή στις μακρολίδες φαίνεται ότι οδηγεί σε περιπτώσεις κλινικής

αποτυχίας. Σε πρόσφατη μελέτη<sup>30</sup> θεραπείας πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων με μακρολίδες, σε 76 ασθενείς απομονώθηκε πνευμονιόκοκκος ανθεκτικός στην ερυθρομυκίνη. Δέκα οκτώ (24%) από αυτούς παρουσίασαν βακτηριαιμία ενώ ελάμβαναν μακρολίδη (breakthrough bacteraemia). Αντιθέτως, σε 136 ασθενείς (ομάδα ελέγχου) που απομονώθηκε ευαίσθητος πνευμονιόκοκκος δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο breakthrough bacteraemia. Τα δεδομένα αυτά καθώς και δεδομένα από άλλες μελέτες υποδηλώνουν την κλινική σημασία της αντοχής στις μακρολίδες. Εν τούτοις, το γεγονός ότι τουλάχιστον για τη σοβαρή πνευμονία της κοινότητας οι κατευθυντήριες οδηγίες<sup>31</sup> συνιστούν συνδυασμό β-λακτάμης με μακρολίδη, μειώνει την πιθανότητα κλινικής αποτυχίας, λόγω της παρουσίας της β-λακτάμης. Το πρόβλημα υφίσταται μόνο για τις περιπτώσεις μονοθεραπείας με μακρολίδη. Αλλά και σε αυτή την περίπτωση η κλινική σημασία της αντοχής είναι μικρή διότι μονοθεραπεία με μακρολίδη συνιστάται στις ελαφράς ή μέσης βαρύτητας πνευμονίες όπου η θνητότητα είναι πολύ μικρή. Επιπλέον, από πολλές μελέτες έχει δειχθεί ότι η θνητότητα της πνευμονίας της κοινότητας εξαρτάται από την ηλικία και τα υποκείμενα νοσήματα του ασθενούς και όχι από την καταλληλότητα ή μη της αρχικής θεραπείας.

Μια νέα κατηγορία φαρμάκων όμως, οι κετολίδες, ημισυνθετικά παράγωγα της ερυθρομυκίνης A, σχεδιάστηκαν για να ξεπεραστούν οι μηχανισμοί αντοχής στην ερυθρομυκίνη. Στις κετολίδες, έγινε προσθήκη μιας κετομάδας στη θέση 3 του λακτονικού δακτυλίου για παρεμπόδιση της επαγωγής MLS<sub>B</sub> αντοχής, καθώς και προσθήκη μιας πλευρικής αλύσου στις θέσεις 11 και 12 του λακτονικού δακτυλίου για βελτίωση της σύνδεσης του αντιβιοτικού στο ριβόσωμα. Έτσι οι κετολίδες, με ευρύτερα γνωστή εκπρόσωπο την τελιθρομυκίνη, δεν επάγουν αντοχή στις μακρολίδες, λινκοσαμίδες και στρεπτογραμίνες και είναι ενεργείς έναντι των Gram-θετικών κόκκων που φέρουν γονίδια τα οποία κωδικοποιούν τη μεθυλάση<sup>32,33</sup>.

#### ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΙΣ ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Η χορήγηση νεότερων κινολονών (λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη) ενδείκνυται μόνο για τις περιπτώσεις όπου η MIC της πενικιλίνης είναι μεγαλύτερη από 4μg/

ml ή υπάρχει αδυναμία λήψης συνδυασμού β-λακτάμης με μακρολίδη λόγω αλλεργίας ή ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την αγωγή εκτός νοσοκομείου με από του στόματος αντιβιοτικό<sup>34</sup>. Ο λόγος για αυτές τις προτάσεις είναι ότι αυξημένη θνητότητα έχει παρατηρηθεί σε πνευμονία από στελέχη με MIC > 4μg/ml, ενώ όλοι οι θάνατοι επήλθαν μετά την 4η ημέρα, με αποτέλεσμα να μην επηρεάζεται η πρώιμη ενδοноσοκομειακή θνητότητα από την αντιβιοτική αγωγή. Η συνεχιζόμενη αύξηση της αντοχής του *S. pneumoniae* στα κατ' εξοχήν πρώτης γραμμής αντιβιοτικά, την πενικιλίνη και τις μακρολίδες, ωθεί το ενδιαφέρον στις κινολόνες. Σε έρευνα περιόδου 1995-2001 στο Hong-Kong, τα PNSP στελέχη ανέρχονταν στο 37,4% (20% ενδιάμεση αντοχή και 17,4% πλήρης). Τα ανθεκτικά στην λεβοφλοξασίνη στελέχη ανέρχονταν στο 3,8%, ενώ μεταξύ των ανθεκτικών στην πενικιλίνη, η αντοχή στη λεβοφλοξασίνη ήταν 15,2%<sup>35</sup>. Σε άλλη πολυκεντρική μελέτη στην Ισπανία, περιόδου 2001-03, τα PNSP στελέχη ανέρχονταν στο 35,6%, (26,4% ενδιάμεση αντοχή και 9,2% πλήρης), ενώ η αντοχή στη σιπροφλοξασίνη ανέρχονταν στο 2,1%<sup>36</sup>. Τέλος, με βάση ενδιαφέρουσα μελέτη, που αφορούσε σε ανθεκτικά στη λεβοφλοξασίνη στελέχη πνευμονιοκόκκου προερχόμενα από διεισδυτικές λοιμώξεις, στις ΗΠΑ και κατά την περίοδο 1998-2002, τα στελέχη που παρουσίαζαν σύγχρονη αντοχή στην πενικιλίνη ήταν 36%, στις μακρολίδες 44% και στην πενικιλίνη, μακρολίδες και φλουροκινολόνες μαζί 28%. Από τα στελέχη που μελετήθηκαν, το 94% παρουσίαζαν πολλαπλές μεταλλάξεις στις περιοχές που καθορίζουν την αντοχή στις κινολόνες των γονιδίων *gyrA*, *gyrB*, *parC* και *parE*, ενώ στο 16% επικρατούσε ο μηχανισμός *efflux*<sup>37</sup>.

## ΟΡΟΤΥΠΟΙ ΚΑΙ ΑΝΤΟΧΗ

Η αντοχή του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με συγκεκριμένους οροτύπους, κυρίως με τους 6, 9, 11, 14, 15, 19 και 23. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με δεδομένα που αφορούν σε μελέτη<sup>38</sup> στελεχών προερχομένων από παιδιά της νότιοδυτικής Ελλάδας, οι επικρατούντες οροτύποι κατά φθίνουσα σειρά είναι οι 6, 23, 19, 21, 11, 16, 19, 14 και 15, ενώ σύμφωνα με στοιχεία μελέτης<sup>39</sup> στελεχών προερχομένων από παιδιά των Νοσοκομείων Παίδων της Αθήνας, η σειρά είναι 6, 14, 9, 3 και 23. Είναι γνωστό άλλωστε ότι ένα σημαντικό ποσοστό (75%) των ανθεκτικών στην πενικιλ-

λίνη στελεχών ανήκουν στους οροτύπους 14, 19 και 23, ενώ ο οροτύπος 6B όπως ήδη αναφέρθηκε, αφορά σε πολυανθεκτικά στελέχη ευαισθητα στην πενικιλίνη<sup>38</sup>. Ως προς την αντοχή στις μακρολίδες, οι οροτύποι 6 και 19 συνδέονται κατά κύριο λόγο με αντοχή στην ερυθρομυκίνη και συγκεκριμένα με αντοχή τύπου MLS<sub>B</sub>, συνδέονται οι οροτύποι 6B, 23F, 14 και 19F, ενώ με αντοχή τύπου M οι οροτύποι 14, 6A και 19F. Ο οροτύπος 14 εξ άλλου, σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με συστηματικές λοιμώξεις. Οι οροτύποι που προαναφέρθηκαν περιλαμβάνονται στο πολυδύναμο εμβόλιο κατά του πνευμονιοκόκκου<sup>15</sup>.

## ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Σχετικά με την αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην Ελλάδα, σύμφωνα με δεδομένα του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου "Σωτηρία" της χρονικής περιόδου 1997-2003, τα οποία αφορούν σε στελέχη πνευμονιοκόκκου που απομονώθηκαν από ασθενείς του Νοσοκομείου, τα μη ευαίσθητα στην πενικιλίνη στελέχη (PNSP) συνιστούν ποσοστό 18,4%, εκ των οποίων 71,1% ήταν μετρίως ευαίσθητα και 28,9% πλήρως ανθεκτικά στην πενικιλίνη. Στο σύνολο των στελεχών της μελέτης, η ευαισθησία στην πενικιλίνη ήταν 81,5%, η μέτρια ευαισθησία ήταν 13,1% και η πλήρης αντοχή 5,3%, ενώ ένα μόνο στέλεχος παρουσίαζε MIC > 2μg/ml<sup>40</sup>. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, τα PNSP στελέχη, την τελευταία δεκαετία, σημείωσαν αύξηση κατά 4,4%, συγκριτικά με τα δεδομένα της περιόδου 1991-1993 του ίδιου εργαστηρίου<sup>41</sup>. Μεγαλύτερη αύξηση και συγκεκριμένα κατά 10,2% σημείωσε η αντοχή στην ερυθρομυκίνη, η οποία κυμαίνεται στο 30,2% σε σχέση με 20% την περίοδο 1991-1993. Η αντοχή στην ερυθρομυκίνη μεταξύ των μη ευαίσθητων στελεχών κυμαίνεται στο 65,3% και μεταξύ των ευαίσθητων στο 22,6%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά της περιόδου 1991-1993 ήταν 55,9% και 1,3%. Συνεπώς, η αύξηση της αντοχής στην ερυθρομυκίνη μεταξύ των ευαίσθητων στελεχών στην πενικιλίνη, είναι αξιοσημείωτη. Σύμφωνα πάντα με την ίδια μελέτη<sup>40</sup>, τα MDR στελέχη ανέρχονται σήμερα στο 18,4%, ενώ τα MDR μεταξύ των PNSP στελεχών ανέρχονται στο 67,3% και μεταξύ των PSSP (Penicillin susceptible *S. pneumoniae*) στο 7,3%. Επίσης, η αντοχή στην κεφοταξίμη κυμαίνεται στο 0,3% και στη σιπροφλοξα-

σίνη 0,3%<sup>40</sup>. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι και στις δύο μελέτες<sup>40,41</sup> χρησιμοποιήθηκαν τα τότε ισχύοντα όρια ευαισθησίας (cut off), γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν τα στοιχεία αυτών συγκρίνονται με αυτά των νεότερων μελετών, δεδομένου ότι τα όρια ευαισθησίας αναθεωρήθηκαν πρόσφατα<sup>11</sup>. Σε άλλες αντίστοιχες μελέτες που έγιναν στην Ελλάδα, οι οποίες όμως, αφορούν αποκλειστικά σε παιδιά βρεφικών σταθμών της Πάτρας, το 1996, το ποσοστό PNSP στελεχών ήταν 29% (μέτρια ευαισθησία στην πενικιλίνη 17% και πλήρης αντοχή 12%). Η αντοχή στην ερυθρομυκίνη ήταν 19%, ενώ όσον αφορά την κεφοταξίμη, 10,5% των στελεχών ήταν μετρίως ευαίσθητα<sup>38</sup>. Σε άλλη έρευνα, την περίοδο 1997-1998, πάλι σε παιδιά, αυτή τη φορά της κεντρικής και νότιας Ελλάδας, τα PNSP στελέχη ήταν 16,6%, (μέτρια ευαισθησία στην πενικιλίνη 9% και πλήρης αντοχή 7,6%), ενώ η μέτρια ευαισθησία στην ερυθρομυκίνη ήταν 0,7% και η πλήρης αντοχή ήταν 18,1%<sup>42</sup>. Η πλήρης αντοχή στην κοτριμοξαζόλη στις δύο τελευταίες μελέτες ήταν 35% και 14,3%, αντίστοιχα, δηλαδή σημαντικά χαμηλότερη από τα δεδομένα του Νοσοκομείου “Σωτηρία”, όπου αυτή ξεπερνά το 88%<sup>40</sup>. Σε τρίτη εργασία, μία πολυκεντρική μελέτη στελεχών πνευμονιοκόκκου από διάφορα νοσοκομεία της Αθήνας, η αντοχή στην ερυθρομυκίνη ανέρχεται στο 42,8%<sup>43</sup>, ενώ σύμφωνα με ερευνητική εργασία του Πανεπιστημίου της Κρήτης<sup>45</sup>, η αντοχή στην πενικιλίνη, ερυθρομυκίνη, κεφοταξίμη και σιπροφλοξασίνη ανέρχεται σε 38%, 36%, 3,5% και 1%, αντίστοιχα. Σε πρόσφατη μελέτη της Ελληνικής ομάδας μελέτης της αντοχής του πνευμονιοκόκκου, το 23,2% και το 11,5% των στελεχών αποικισμού του ρινοφάρυγγα σε παιδιά απ’ όλη τη χώρα, είχαν ενδιάμεση ευαισθησία ή αντοχή στην πενικιλίνη, αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την κεφτριαξόνη ήταν 5,4% και 0%<sup>45</sup>. Μόνο 2% των στελεχών είχαν MIC >2 μg/ml (εύρος 2-4μg/ml). Δεν παρατηρήθηκε αντοχή στις “αναπνευστικές” κινολόνες. Όσον αφορά στην ερυθρομυκίνη, το 34% των στελεχών ήταν ανθεκτικά, ενώ 11% των στελεχών ήταν ανθεκτικά τόσο στην πενικιλίνη, όσο και στην ερυθρομυκίνη. Επιπλέον, μελετήθηκαν 28 κλινικά στελέχη. Εξ αυτών, 14,3% είχαν ενδιάμεση ευαισθησία και 14,3% ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη. Η αντοχή αυτών στην ερυθρομυκίνη και τις κινολόνες ήταν 33,3% και 0%, αντιστοίχως. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι, παρά την

τάση αύξησης των ποσοστών αντοχής, οι β-λακτάμες παραμένουν δραστικές, δεδομένου ότι δεν βρέθηκαν στελέχη με MIC >4 μg/ml<sup>45</sup>. Τέλος, σε μελέτη 696 στελεχών πνευμονιοκόκκου από το Νοσοκομείο Παιδών, ενδιάμεση ευαισθησία στην πενικιλίνη είχαν 15,8%, ενώ ανθεκτικά ήταν το 36,7%. Ευτυχώς, το 98,7% των στελεχών ήταν ευαίσθητα στην κεφοταξίμη, ενώ τα υπόλοιπα 1,3% είχαν ενδιάμεση ευαισθησία. Το 49,3% των στελεχών ήταν ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη. Ενδιαφέρον είναι ότι στα παιδιά ήταν ανθεκτικά το 31% των στελεχών από βακτηριαμία, ενώ ο επικρατών φαινότυπος αντοχής ήταν ο M<sup>46</sup>. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ της χρήσης κεφαλοσπορινών τρίτης γενεάς σε παιδιά με πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις.

Συμπερασματικά, τόσο διεθνώς όσο και στη χώρα μας, η αύξηση της αντοχής του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη και τις μακρολίδες, καθώς και της πολυαντοχής, αυξάνει σταθερά. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η πολυαντοχή δεν περιορίζεται μόνο στα ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη αλλά και στα ευαίσθητα σε αυτήν, ενώ πολλά στελέχη ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη είναι επίσης πολυανθεκτικά. Με αφορμή την σοβαρότητα των πολυανθεκτικών λοιμώξεων, το γεγονός ότι τα επίπεδα αντοχής διαφέρουν από χώρα σε χώρα, αλλά και ότι η έγκαιρη αντιμετώπιση των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων συμβάλλει αποφασιστικά στην επιτυχία της έκβασης, είναι ανάγκη η κάθε χώρα να παρακολουθεί την αντοχή στην δική της επικράτεια και να διαθέτει σαφή και αντικειμενικά στοιχεία για το θέμα αυτό. Κατ’ αυτόν τον τρόπο, παρέχεται η δυνατότητα σωστού συνδυασμού των εμπειρικών σχημάτων, σε κάθε χώρα ξεχωριστά. Ο καλύτερος τρόπος για να επιτευχθεί αυτό είναι η οργάνωση και ο σχεδιασμός πολυκεντρικών μελετών σε εθνικό επίπεδο, ώστε πράγματι τα εμπειρικά σχήματα να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά. Η σχετική ανομοιογένεια των επιδημιολογικών δεδομένων που αφορούν στην αντοχή του πνευμονιοκόκκου στη χώρα μας, επιβεβαιώνει την ανάγκη οργάνωσης συστηματικής διερεύνησης σε εθνικό επίπεδο, ώστε να παρακολουθείται η εξέλιξη της αντοχής του πνευμονιοκόκκου στα επιμέρους αντιβιοτικά και να διαμορφώνονται σωστά τα εμπειρικά μας σχήματα.

## SUMMARY

*Current antimicrobial resistance of pneumococcus*

**Kanavaki S., Karabela S., Makarona M., Moraiti H., Koumantakis P., Pefanis A.**

*Microbiology Lab, 3rd University Internal Medicine Department, Athens Chest Hospital (Sotiria)*

*Pneumococcus is a major cause of community-acquired infections and the most common cause of death due to CAP. Today, efficacy of empiric treatment is doubtful because of the rapid escalation of pneumococcus resistance to  $\beta$ -lactams and macrolides, as well as, of its multi-drug resistance, that is, the additional resistance to various other common agents. Therefore, microbiologists must work according to international recommendations, in order to provide accurate information about pneumococcus resistance, while clinicians must be alert, adopting laboratory results in order to avoid treatment failures. The incidence of resistance to  $\beta$ -lactams and macrolides is highly variable among countries. Specifically, penicillin resistance is higher in SW and NE Europe, as well as in S. Africa, while erythromycin resistance has escalated dramatically, especially in the countries of NE Asia. Finally, pneumococcus multi-resistance, higher among pneumococcal strains displaying penicillin resistance, provides new limitations in antibiotic treatment efficacy. Geographical variations and risks for treatment failure address the need for clinical trials at national level and in all countries in order for useful empiric schemes to be developed. **Pneumon 2005, 18(3):265-276.***

**Key words:** *S. pneumoniae, resistance to penicillin, erythromycin, macrolides and multiresistance*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1997; 24(Suppl 1):S85-S88.
2. Baquero F, Martinez-Beltran J, Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. J Antimicrob Chemother 1991; 28(Suppl C):31-38.
3. McGowan JE, Metchock BG. Penicilli-resistant pneumococci: an emerging threat to successful therapy. J Hosp Infect 1995; 30(Suppl):472-482.
4. Karlowky JA, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). Clin Infect Dis 2003; 36:963-970.
5. Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S, Schrijnemakers P, Degener J, Tiemersma E, Hryniewicz W, Monen J, Grundmann H; European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* in Europe. J Antimicrob Chemother 2004; 54:1045-1050.
6. Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA, Bellyou T, Low DE, Hoban DJ. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: results of the Canadian Respiratory Organism susceptibility study, 1997 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1867-1874.
7. Wóśt J, Huf E, Kayser FH. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of invasive *Streptococcus pneumoniae* strains in Switzerland. J Clin Microbiol 1995; 33:3159-3163.
8. Κουπάρη Γ, Τζουβελέκης ΛΣ, Τζελέπη Ε. Αντοχή του πνευμονιοκόκκου στα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 1998; 43:22-33.
9. Quintiliani R, Sahm DF, Courvalin P. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. In Manual of Clinical Microbiology. ASM Press, 7<sup>th</sup> edition, Washington 1999, chapter 117, p. 1505-1525.
10. Baquero F, Barrett JF, Courvalin P, Morrissey I, Pidcock L, Novick J. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. Clin Microbiol Inf 1998; 4(Suppl 2):2S19-2S26.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002; document no. NCCLS M100-S12.

12. Παρασκάκη Ε, Πάγκαλη Α. Μικροβιολογικές τεχνικές ελέγχου της αντοχής του πνευμονιοκόκκου στα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 2003; 48:357-366.
13. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, Martin R, Gudiol F. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333:474-480.
14. Crewe-Brown HH, Karstaedt AS, Saunders GL, Khoosal M, Jones N, Wasas A, Klugman KP. *Streptococcus pneumoniae* blood culture isolates from patients with and without Human Immunodeficiency Virus infection: Alterations in penicillin susceptibilities and in serogroups or serotypes. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1165-1172.
15. Leach AJ. Editorial response: multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an opportunity to further understand pneumococcal ecology and to better predict intervention outcomes. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1265-1267.
16. Ruhe JJ, Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1132-1138.
17. Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzales JA, Lopez-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sanchez-Porto A, Vergara-Campos A, Marin-Casanova P, Cordoba-Dona A. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1052-1059.
18. Bogaert D, Hermans WM, Grivea IN, Katopodis GS, Mitchell TJ, Sluijter M, de Groot R, Beratis NG, Syrogiannopoulos GA. Molecular epidemiology of penicillin-susceptible non-b-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from Greek children. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5633-5639.
19. Gherardi G, Del Grosso M, Scotto d'Abusco A, D'Amrosio F, Dicuonzo G, Pantosti A. Phenotypic and genotypic characterization of two penicillin-susceptible serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* clones circulating in Italy. *J Clin Microbiol* 2003; 41:2855-2861.
20. Syrogiannopoulos GA, Ronchetti F, Dagan R, Grivea I, Ronchetti MP, Porat N, Davies TA, Ronchetti R, Appelbaum PC, Jacobs MR. Mediterranean clone of penicillin-susceptible, multidrug-resistant serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* in Greece, Italy and Israel. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:219-224.
21. McDougal LK, Tenover FC, Lee LN, Rasheed K, Patterson JE, Jorgensen JH, LeBlanc J. Detection of Tn917-like sequences within a Tn916-like conjugative transposon (Tn3873) in erythromycin-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2312-2318.
22. Felmingham D, Washington J, the Alexander Project Group. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens-findings of the Alexander Project 1992-1996. *J Chemother* 1999; 11:5-21.
23. Lynch III JP, Martinez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34(Suppl 1):S27-46.
24. Yao JDC, Moellering RC. Antibacterial Agents. In *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press, 7<sup>th</sup> edition, Washington 1999, chapter 116. p. 1483-1485.
25. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Morris L, Buckridge S, Felmingham D. Molecular epidemiology of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* with both *erm(B)* and *mef(A)* mediated macrolide resistance. *J Clin Microbiol* 2004; 42:764-768.
26. Waites KB, Jones KE, Kim KH, Moser SA, Johnson CN, Hollingshead SK, Kang ES, Hong KS, Benjamin WH. Dissemination of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates containing both *erm(B)* and *mef(A)* in South Korea. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5787-5791.
27. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Ednie LM, Bozdogan B, Katopodis GD, Beratis N, Davies TA, Appelbaum PC. Antimicrobial susceptibility and macrolide resistance inducibility of *Streptococcus pneumoniae* carrying *erm(A)*, *erm(B)*, or *mef(A)*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2699-2702.
28. Fotopoulou N, Tassios PT, Beste DV, Ioannidou S, Efstratiou A, Lawrence ER, Papaparaskevas J, George RC, Legakis N. A common clone of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greece and the UK. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:924-929.
29. Montanari MP, Cochetti I, Mingoia M, Veraldo EP. Phenotypic and molecular characterization of tetracycline and erythromycin resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2236-2241.
30. Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 35:556-564.
31. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immuno-

- competent adults. Clin Infect Dis. 2003; 37:1405-1433.
32. Jorgensen JH, Crawford SA, McElmeel ML, Whitney CG. Activities of cethromycin and telithromycin against recent North American isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:605-607.
  33. Ackermann G, Rodloff AC. Drugs of the 21<sup>st</sup> century: telithromycin (HMR 3647) - the first ketolide. J Antimicrob Chemother 2003; 51:497-511.
  34. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson R, Yu VL; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1730-1754.
  35. Ho PL, Que TL, Chiu SS, Yung RW, Ng TK, Tsang DN, Seto WH, Lau YL. Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995-2001. Emerg Infect Dis 2004; 10:1250-1257.
  36. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. J Clin Microbiol 2004; 42:5571-5577.
  37. Pletz MW, McGee L, Jorgensen J, Beall B, Facklam RR, Whitney CG, Klugman KP. Levofloxacin-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in the United States: evidence for clonal spread and the impact of conjugate pneumococcal vaccine. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:3491.
  38. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Beratis N, Spiliopoulou AE, Fasola EL, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Jacobs MR. Resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* from carriers attending day care centers in Southwestern Greece. Clin Infect Dis 1997; 25:188-194.
  39. Kouppari G, Zaphiropoulou A, Tsolia M, Apostolopoulos N, Deligianni V, Kafetzis D. Serotyping and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric infections in central Greece. Clin Microbiol Infect 1998; 4:695-700.
  40. Kanavaki S, Karabela S, Makarona M, Moraitou E, Arbilia S, Triantafyllou S, Pefanis A. Isolation and resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in 6-year period (1997-2003). Clin Microbiol Infect 2004; 10(Suppl 3):312.
  41. Kanavaki S, Karabela S, Marinis E, Legakis N. Antibiotic resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Greece. J Clin Microbiol 1994; 32:3056-3058.
  42. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Katopodis GD, Geslin P, Jacobs MR, Beratis NG. Carriage of antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greek infants and toddlers. Eur J Microbiol Infect Dis 2000; 19:28-293.
  43. Ioannidou S, Tassios P, Salem Z, Kanelopoulou M, Kanavaki S, Chronopoulou G, Petropoulou N, Foustoukou M, Pangalis A, Trika-Graphakos E, Papafraggas E, Vatopoulos A. In vitro activity of telithromycin (HMR 3647) against Greek *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* clinical susceptibilities. Clin Microbiol Infect 2003; 9:704-707.
  44. Maraki S, Tselentis Y. In vitro activities of 17 antimicrobials against 200 clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Crete, Greece. Clin Microbiol Infect 2003; 9(Suppl 1):308.
  45. Poulakou G, Katsarolis I, Mathaiopoulou I, The Hellenic Study Group for the Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* 2004. Epidemiology and antimicrobial resistance of pneumococci in Greece: a preliminary report of the Hellenic Study for the Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Group 2004 (HSSSP). Intern J Antimicrob Agents 2004; 24(Suppl 2):S83.
  46. Παρασχήκη Ε, Χρυσάκη Α, Πάγκαλη Α, Παπαβασιλείου Ε, Λεγάκης Ν. Επιδημιολογία πνευμονοκοκκικών παιδιατρικών λοιμώξεων περιοχής Αθηνών: μελέτη της τριετίας 2001-2003. 30<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 2004 (τόμος περιλήψεων, Νο 227).

# Ο πνεύμων και η αναπνοή στα ελληνικά ιατρικά κείμενα του 18<sup>ου</sup> και αρχών 19ου αιώνας

Δ. Καραμπερόπουλος

Διδάκτωρ Ιστορίας της Ιατρικής

Λέξεις κλειδιά: πνεύμων, αναπνοή, οξυγόνο

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Παρουσιάζονται οι γνώσεις, που περιέχονται στα ελληνικά κείμενα του 18<sup>ου</sup> και αρχές 19<sup>ου</sup> αι., σχετικά με την ανατομία και τη λειτουργία της αναπνοής. Διαπιστώνεται ότι οι καινούργιες γνώσεις για τη σημασία του οξυγόνου στη λειτουργία της αναπνοής πολύ γρήγορα μεταφέρονται στον ελληνικό χώρο με τα μεταφρασμένα στην ελληνική ιατρικά κείμενα. *Πνεύμων 2005, 18(3):277-278.*

Από τα μέσα του 18<sup>ου</sup> και ιδιαίτερα κατά τις δύο προεπαναστατικές δεκαετίες, τα ελληνικά βιβλία θετικών-φυσικών επιστημών, στα οποία ανήκουν και τα ιατρικά βιβλία, αυξάνονταν προοδευτικά σε αριθμό. Από την έρευνά μας έχει διαπιστωθεί ότι τα ιατρικά βιβλία κατά κανόνα ήταν μεταφράσεις από αντίστοιχα ευρωπαϊκά βιβλία ή ήταν συμπιλήματα εξ αυτών<sup>1</sup> και ότι ιατρικές γνώσεις, κυρίως ανατομίας και φυσιολογίας του ανθρώπινου οργανισμού, περιέχονταν και σε μη ιατρικά βιβλία, όπως σε βιβλία φυσικής, χημείας, φιλοσοφικά κ.ά. Ενδιαφέρον έχει να εξετάσουμε τις γνώσεις ειδικότερα για την ανατομία του πνεύμονος και τη λειτουργία του, που έχουν καταγραφεί στα βιβλία αυτά της προεπαναστατικής εποχής, του Νεοελληνικού Διαφωτισμού και τα οποία μετέφεραν την ιατρική επιστημονική γνώση. Επί πλέον να δούμε τις προσπάθειες των λογίων συγγραφέων στη δημιουργία της ελληνικής ιατρικής ορολογίας των σχετικών ανατομικών όρων.

## ANATOMIA

Για τον λάρυγγα οι συγγραφείς<sup>2</sup> της εποχής σημειώνουν ότι αποτελείται από πέντε χόνδρους, τον “θυροειδή”, ο οποίος σχηματίζει εμπροσθεν το “μήλον του Αδάμ”, τον “κρικοειδή”, τους δύο “αρυταινοειδείς” και την “επιγλωττίδα”, καλούμενη “δια το τη γλωττίδα ήτοι του λάρυγγος στόμα καλύπτειν”, συνδεόμενη με τη γλώσσα, τον θυροειδή χόνδρο και το “υοειδές οστούν”<sup>3</sup>. Ο Νικηφόρος Θεοτόκης<sup>4</sup> στα 1757 παραθέτει και σχετικό παρασκεύασμα του λάρυγγος και της τραχείας αρτηρίας, σημειώνοντας ότι τα πέρατα της γλωττίδος σχηματίζουν τις φωνητικές χορδές, οι

οποίες δημιουργούν τους ήχους, όταν πλήττονται από τον διερχόμενο αέρα. Ενδιαφέρον έχει να επισημάνουμε ότι η μνημονευθείσα ορολογία για τους χόνδρους του λάρυγγος απαντάται στα κείμενα του Γαλιηνού<sup>5</sup>.

Συνέχεια του λάρυγγος βρίσκεται η αποκαλούμενη “τραχεία αρτηρία”, η οποία αποτελείται από χόνδρους, οι οποίοι, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, είναι σαν δακτύλιοι που το πρόσθιο μέρος είναι χόνδρινο ενώ το οπίσθιο είναι μυώδες, αποτελούμενο από ίνες κατά μήκος και πλαγίως φερόμενες για τις κινήσεις της τραχείας αρτηρίας. Κατά την είσοδο της στη θωρακική κοιλότητα διαιρείται σε δύο στελέχη για τους δύο πνεύμονες, διατηρώντας την ίδια υφή, και στη συνέχεια οι βρόγχοι διαιρούνται συνεχώς ώστε καταλήγουν στις υμενώδεις κυψελίδες, τις “φουσκαλίδες” κατά τον Κηρ. Χαιρέτη, “φούσκες” κατά τον Δημ. Δάρβαρι<sup>6</sup>, ενώ ο Ανθ. Γαζής<sup>7</sup> τις ονομάζει “φουσκαλίδες”, στην επιφάνεια των οποίων εκτείνονται, όπως σημειώνει, “ως δίκτυον τα αιματώδη αγγεία”. Τον σύγχρονο όρο “κυψελίς” χρησιμοποίησε ο Δημ. Μαυροκορδάτος<sup>8</sup> στην Ανατομία του στα 1836. Μεταξύ των λοβών του πνεύμονος διέρχονται κλάδοι της πνευμονικής αρτηρίας και φλεβός, τα “βρογχικά αγγεία”<sup>9</sup>, δια των οποίων ζωογονείται ο πνεύμων, νεύρα και “υδροφόρα αγγεία”, δηλαδή τα λεμφαγγεία.

Ο υμένας ο οποίος επενδύει την εσωτερική κοιλότητα του θώρακος και τα σπλάχνα του έχει την ίδια ουσία με το περιτόναιο και ονομάζεται από ορισμένους “πλεύρα” και “πλευρά”<sup>10</sup>, ενώ ο Κων. Κούμας<sup>11</sup> χρησιμοποίησε τον σύγχρονο όρο “υπεξωκώς”, που μνημονεύεται από τον Γαλιήνο “άπασαν ον εκατέραν του θώρακος υπεξώκασι την ένδον χώραν οι υμένες απλοί την φύσιν υπάρχοντες, ώσπερ αράχνια, καλούνται δε κατά μεν τας πλευράς υπεξωκότες”<sup>12</sup>.

## ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Οι αντιλήψεις, που επικρατούσαν μέχρι τα τέλη του 18<sup>ου</sup> αιώνας, σχετικά με την αναπνοή ήταν ότι ο εισπνεόμενος αέρας προσφέρει στους πνεύμονες την “ελαστικήν δύναμιν” κατά τον Νικηφόρο Θεοτόκη<sup>13</sup>, ή το “ζωτικόν πνεύμα” κατά τον Benjamin Martin (1704-1782), του οποίου βιβλίο μετέφρασε ο Άνθιμος Γαζής το 1799 και ο οποίος όμως έφερε την καινούργια γνώση. Συγκεκριμένα, σε υποσημείωση προσφέρει την πληροφορία ότι το χρήσιμο μέρος του αέρος για τον οργανισμό εί-

ναι το οξυγόνο, το οποίο εκείνα τα χρόνια ανακαλύφθηκε και από τον Α.Λ. Lavoisier (1743-1794) και το 1791 αποδείχθηκε πειραματικά ως το απαραίτητο στοιχείο για την αναπνοή του ανθρώπινου οργανισμού. Και από όσο είναι μέχρι σήμερα γνωστό, η αναφορά αυτή του Ανθ. Γαζή στο οξυγόνο, ως απαραίτητου στοιχείου στην αναπνοή, για πρώτη φορά καταγράφεται σε ελληνικό βιβλίο. Όμως με την ευκαιρία σημειώνουμε ότι την ίδια εποχή ο ιατρός Κήρυκος Χαιρέτης στο βιβλίο του που εκδόθηκε το 1798, τον επόμενο χρόνο από την αποφοίτηση από το Πανεπιστήμιο, δεν αναγράφει τις νέες γνώσεις για τη χρησιμότητα του οξυγόνου στην αναπνοή, στοιχείο που δείχνει ότι μάλλον δεν θα είχε διδαχθεί αυτές τις νέες γνώσεις στην Ιατρική Σχολή της Πάδοβας.

Για το οξυγόνο του εισπνεόμενου αέρος ο ιατρός Θεοδόσιος Μ. Ηλιάδης<sup>14</sup> στα 1802 γράφει επί πλέον ότι ενούται με το αίμα των πνευμόνων, ενώ ο ιατρός Αναστάσιος Γεωργιάδης και καθηγητής αργότερα στο νεοϊδρυθέν Πανεπιστήμιο Αθηνών, παρατηρεί στα 1810 ότι το οξυγόνο δημιουργεί την ερυθρά χροιά του αίματος. Παρόμοια γράφει και ο ιατρός Κων. Βαρδαλάχος<sup>15</sup>, ο οποίος μάλιστα τονίζει ότι “η αναπνοή των ζώων σκοπόν έχει να συνάψη το αίμα με τον αέρα” και ότι έχει σκοπό “να διατηρή το έμφυτον θερμόν εις το ζών”. Παραθέτει και σχετικά πειράματα, τα οποία αποδεικνύουν ότι το οξυγόνο του αέρος, που εισέρχεται στους πνεύμονες, δια των τοιχωμάτων κυψελίδων-αρτηριών διέρχεται στο αίμα. Χαρακτηριστικά σημειώνει ότι “κατά τας γενομένας παρατηρήσεις το οξυγόνον εμβαίνει εις το αίμα δια των πλευρών των αγγείων”. Ακόμη περιγράφει το πείραμα στο οποίο “έβαλαν εις μίαν κύστιν αίμα φλεβώδες και εις άλλην οξυγόνον, και έφεραν τας κύστεις πλησίον αλλήλους και το αίμα μετεβλήθη εις αρτηριώδες”. Ο Αναστάσιος Γεωργιάδης αναφέρει τις παρατηρήσεις του G. Dupretren (1777-1835), που δημοσιεύθηκαν στην “Ιατροχειρουργική εφημερίδα” του Σάλτσουργκ του 1808, ότι στη λειτουργία της αναπνοής συμβάλλουν και τα εις τον πνεύμονα νεύρα, κλάδοι της ογδός εγκεφαλικής συζυγίας και του συμπαθητικού, που δημιουργούν το πρόσθιο και οπίσθιο νευρικό πλέγμα του πνεύμονος.

Στο περιοδικό *Ερμής ο Λόγιος*<sup>16</sup> του 1816 δημοσιεύεται άρθρο “Φυσιολογία. Περί της ζωϊκής θερμής και αναπνοής”, μεταφρασμένο από ευρωπαϊκά περιοδικά του 1814 και 1815, όπως το *Gilbert's Annales des Physik* στοι-



χείο που δείχνει πόσο γρήγορα εκείνα τα χρόνια μεταφέρονταν η επιστημονική γνώση στον ελληνικό χώρο. Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι η ένωση του οξυγόνου με τον άνθρακα και το υδρογόνο γίνεται στο αίμα με αποτέλεσμα να δημιουργείται ανθρακικό οξύ και “υδατώδεις ατμοί”, δηλαδή ύδωρ, που αποβάλλονται με την εκπνοή μαζί “με το άλλο συστατικόν του αέρος το άζωτον”. Επίσης σε άρθρο από το περιοδικό *Journal de Pharmacie* τονίζεται ότι η αναπνοή κατά τον Lavoisier είναι το κυριότερο χημικό φαινόμενο του οργανισμού, διότι απορροφάται οξυγόνο για τη δημιουργία της θερμότητας.

Για τη θερμοκρασία του σώματος δηλαδή το “έμφυτον θερμόν”, μέχρι τα τέλη του 18<sup>ου</sup> αιώνας υποστηριζόταν η θεωρία ότι η θερμότητα, η “φλογιστική ύλη”, δημιουργείται από την κίνηση του αίματος στην καρδιά και τα αγγεία και ότι στη συνέχεια το αίμα “καταψύχεται” δια της αναπνοής. Όμως κατά τις δύο προεπαναστατικές δεκαετίες μεταφέρεται η σύγχρονη γνώση της φυσιολογίας του αίματος και της αναπνοής, σύμφωνα με την οποία επέρχεται μεταβολή του “ζωτικού αέρος εν τοις πνευμόνις και η ένωσις αυτού μετά του αίματος εν τω αναπνέειν”. Χαρακτηριστικά ο ιατρός Κων. Βαρδαλάχος<sup>17</sup> παρατηρεί ότι “πρώτος Λαουϊσήρος (Lavi-

osier, A.L.) είπεν ότι η θερμότης προέρχεται από τον οξυγονικόν αέρα. Είναι αναμφίβολον ότι ο οξυγονικός αήρ, όταν θέλη να ενωθή με τον άνθρακα και με το υδρογόνον του αίματος, δια να αποτελέση το ανθρακικόν οξύ και το ύδωρ, πρέπει ν’ αφήση εις τους πνεύμονας, μέσα εις τους οποίους γίνεται η ρηθείσα σύνθεσις, ποσότητα τινά θερμαντικόν, το οποίον διαχνομένον αδιαλείπτως εις το αίμα διατηρεί το έμφυτον θερμόν”. Παρόμοια ο Αναστάσιος Γεωργιάδης<sup>18</sup> αναφέρει ότι το οξυγόνο ενούμενο με τον άνθρακα και το υδρογόνο δημιουργεί το “θερμαντικόν”, το οποίο μεταφέρεται δια της κυκλοφορίας σε όλο το σώμα συμβάλλοντας κατ’ αυτόν τον τρόπο στη “ζωώδη θερμότητα”, τη θερμοκρασία του οργανισμού.

Τέλος, θα κλείσουμε το άρθρο με τις συστάσεις του ιατρού Κων. Βαρδαλάχου να μην στηριζόμαστε μόνο σε υποθέσεις αλλά να βεβαιωνόμαστε με τα πειράματα. Χαρακτηριστικά σημειώνει ότι “Εάν θέλωμεν να βεβαιώσωμεν το του Λαθοϊσήρου (Lavoisier) περί της αναπνοής σύστημα, πρέπει να κάμωμεν περί ταύτης πολλά πειράματα, και όχι να υποθέτωμεν, καθώς εκάμνομεν έως τώρα”.

## SUMMARY

### *Lung and respiratorion in Greek medical texts of the 18<sup>th</sup> and early 19<sup>th</sup> century*

**Karamberopoulos D.**

*Doctor of History of Medicine*

*Knowledge about lung anatomy and respiratory function appearing in Greek texts of the 18<sup>th</sup> and early 19<sup>th</sup> century is presented. It is documented that new knowledge about the critical role of oxygen in the function of respiration was quickly transferred in the Greek region by medical texts translated in the Greek language. **Pneumon 2005, 18(3):275-278.***

**Key words:** *pneumon, respiration, oxygen*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δημ. Καραμπερόπουλος, *Ιατρική ευρωπαϊκή γνώση στον ελληνικό χώρο, 1745-1821*, Αθήνα, Βιβλιοθήκη Ιστορίας της Ιατρικής αρ. 1, 2003, σελ. 33 κ. εξ.
2. Κ.Μ. Κούμας, *Σειράς στοιχειώδους των μαθηματικών και φυσικών πραγματειών*, τόμ. 8, Βιέννη 1807, σελ. 26 κ. εξ. Κήρυκος Χαιρέτης, *Εγχειρίδιον της των ζώων οικονομίας*, Βενετία 1798, σελ. 16 κ. εξ. Κυρ. και Μαν. Καπετανάκης, *Εικονολογία παιδική*, τόμ. 6, 1812, αρ. 49, όπου καταχωρίζουν και σχετική έγχρωμη ανατομική εικόνα.
3. “Υοειδές... δια το σχήμα ονομάζουσιν ότι έοικεν τω ν γραμματι”, Ρούφου Εφεσίου, *Περί ονομασίας των του ανθρώπου μορίων*, έκδ. Ch. Daremberg και Emile Ruelle, Paris, 1879, σελ. 155.
4. Νικηφόρος Θεοτόκης, *Στοιχεία φυσικής*, τόμ. Β', 1767,

- σελ. 192.
5. Γαληνού, *Περί χρείας των εν ανθρώπου σώματι μοριών*, Λόγος Η', κεφ. ια', έκδ. G.C. Kuehn, Cl. Galeni, Opera Omnia, τόμ. 3, Λειψία 1822, επανατύπωση Georg Olms Verlag, Hildesheim-Zurich-New York, 1997, σελ. 551-557.
  6. Δημ. Δάρβαρις, *Επιτομή φυσικής*, 1813, τόμ. Γ', σελ. 135.
  7. Άνθ. Γαζής, *Γραμματική των φιλοσοφικών επιστημών ή σύντομος ανάλυσις της πειραματικής φιλοσοφίας*, τόμ. Β', Βιέννη 1799, σελ. 554.
  8. Δημ. Μαυροκορδάτος, *Ανατομία του ανθρωπίνου σώματος*, Εν Αθήναις 1836, σελ. 554.
  9. Κήρ. Χαιρέτης, *Εγχειρίδιον της των ζώων οικονομίας*, Βενετία 1798, σελ. 19, όπου ο όρος "βρογχικά αγγεία" ίσως για πρώτη φορά απαντάται. Βλ. Δημ. Καραμπερόπουλος, *Ιατρική ευρωπαϊκή γνώση...*, ό. π., σελ. 230. Πρβλ. Στεφ. Κουμανούδης, *Συναγωγή νέων λέξεων*, Αθήνα 1900, (επανέκδοση Ερμής, Αθήνα 1980), σελ. 229, όπου όμως γίνεται παραπομπή σε μεταγενέστερα ιατρικά κείμενα.
  10. Οι όροι "πλεύρα" και "πλευρά", που τους αναγράφουν ορισμένοι συγγραφείς, μάλλον είναι αντούσια μεταφορά της γαλλικής λέξης "plevre" ή της ιταλικής "pleura".
  11. Κ.Μ. Κούμας, *Σειράς στοιχειώδους...*, ό. π., Βιέννη 1807, σελ. 25.
  12. Γαληνού, *Περί ανατομικών εγχειρήσεων*, C.G. Kuehn, *Γαληνού Άπαντα*, τόμ. 2, Λειψία 1821, επανατύπωση 2001, σελ. 522.
  13. Νικηφόρος Θεοτόκης, *Στοιχεία φυσικής*, τόμ. Β', Λειψία 1767, σελ. 192.
  14. Θεοδόσιος Μ. Ηλιάδης, *Χημική φιλοσοφία*, Βιέννη 1802, σελ. 166. Αναστ. Γεωργιάδης, *Αντιπανάκεια*, Βιέννη 1810, σελ. 190, όπου μεταφράζεται ο γαλλικός όρος "oxygene" σε "οξυγένιον".
  15. Κων. Βαρδαλάχος, *Φυσική πειραματική*, Βιέννη 1812, σελ. 279 κ. εξ.
  16. *Ερμής ο Λόγιος*, Βιέννη 1816, σελ. 82-87 1818, σελ. 220.
  17. Κων. Βαρδαλάχος, *Φυσική πειραματική*, Βιέννη 1812, σελ. 279 κ. εξ.
  18. Αναστ. Γεωργιάδης, *Αντιπανάκεια*, Βιέννη 1810, σελ. 192.

# Καρκίνος του πνεύμονα: Ανοσοεπιτήρηση, ανοσοδιαμόρφωση ή ανοσοεπιγενετική;

**A.E. Γερμενής,<sup>1</sup>**  
**B. Καρανίκας,<sup>2</sup>**  
**K.I. Γουργουλιάνης<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Αναπληρωτής Καθηγητής Ανοσολογίας – Διευθυντής, <sup>2</sup>EU Marie-Curie Fellow, Εργαστήριο Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, <sup>3</sup>Καθηγητής Πνευμονολογίας – Διευθυντής, Πνευμονολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

**Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του πνεύμονα, ογκογένεση, ανοσοθεραπεία, ανοσοεπιτήρηση, ανοσοδιαμόρφωση, ανοσοεπιγενετική**

Ο καρκίνος του πνεύμονα συγκαταλέγεται ανάμεσα στις συχνότερες αλλά και κακοηθέστερες νεοπλασίες. Κατέχοντας, μεταξύ όλων των μορφών του καρκίνου, την πρώτη θέση σε θνητότητα, ευθύνεται σε παγκόσμιο επίπεδο για περισσότερους από 1.000.000 θανάτους το χρόνο<sup>1</sup>. Πέραν τούτου, τη νόσο χαρακτηρίζει μια σειρά από βιολογικές και κλινικές ιδιαιτερότητες, οι οποίες τη φέρνουν στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος. Ανάμεσα σ' αυτές, σημειώνεται η πολύ μικρή, συγκριτικά με άλλους καρκίνους, αποτελεσματικότητα των ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων, που έχουν επιχειρηθεί μέχρι στιγμής<sup>2,3</sup>.

## ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Γενικώς, η ανοσοθεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου, στο σύνολό της, απέχει πολύ από το να μπορεί να θεωρηθεί κλινικά αποτελεσματική<sup>4,5</sup>. Εντούτοις, έστω και η μικρή ανταπόκριση ορισμένων όγκων στην ανοσοθεραπεία (10–15%) υποδεικνύει τα περιθώρια που υπάρχουν και δικαιολογεί την επίμονη και τεράστια ερευνητική προσπάθεια που καταβάλλεται για την επιδίωξη ευρηματικότερων λύσεων<sup>6</sup>. Στόχος αυτής της αμείωτης προσπάθειας είναι η αντιμετώπιση των διαδοχικών εμποδίων που εμφανίζονται καθημερινά, από τη συνεχή αποκάλυψη νεότερων πτυχών της πολύπλοκης σχέσης ανοσιακού συστήματος και καρκίνου. Ο κομβικός ρόλος των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας<sup>7,8</sup>, η αποδοχή ορισμένων τουλάχιστον από τις προτάσεις της Θεωρίας του Κινδύνου<sup>9</sup>, η μάλλον αδιευκρίνιστη ακόμη σημασία των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων (Tregs)<sup>10</sup> και η αναθεώρηση των απόψεων για την εξέλιξη της ανοσιακής μνήμης<sup>11-13</sup> είναι μερικές από αυτές τις πτυχές, που, μέσα σε πολύ λίγα χρόνια, εξανάγκασαν σε αναπροσανατολισμό την ανοσοθεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου.

Το θεωρητικό, εντούτοις, πλαίσιο όλης αυτής της προσπάθειας παραμένει το ίδιο και δεν είναι άλλο από τη *θεωρία της ανοσοεπιτήρησης του καρκίνου* (cancer immunosurveillance), που διατυπώθηκε, για πρώτη φορά, στα μέσα της δεκαετίας του '50, από τους McFarlane Burnet και Lewis Thomas. Είναι γνωστή η αμφισβήτηση που δέχθηκε αρχικά αυτή η

Αλληλογραφία:  
A.E. Γερμενής,  
Εργαστήριο Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας,  
411 10 Λάρισα,  
τηλ.: 2410-682173, fax: 2410-682580,  
e-mail: agermen@med.uth.gr

θεωρία, ως αποτέλεσμα των αντιφατικών αποτελεσμάτων στα οποία κατέληξαν οι πρώτες ερευνητικές προσπάθειες ελέγχου της εγκυρότητάς της. Άλλο τόσο, όμως, είναι γνωστή και η απόλυτη επιβεβαίωσή της που επιτεύχθηκε, τελικά, στα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του '80, κυρίως με τη χρήση γενετικά τροποποιημένων (knock-out) πειραματόζωων. Είναι πια βέβαιο ότι το ανοσιακό σύστημα διαθέτει μηχανισμούς για την αντιμετώπιση και την καταστροφή των κακοήθως εξαλλασσομένων κυττάρων, που δημιουργούνται συνεχώς στον οργανισμό, ως αποτέλεσμα του πλήθους των αυτόματων μεταλλάξεων, οι οποίες επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ζωής. Αυτούς ακριβώς τους μηχανισμούς επιχειρεί να χρησιμοποιήσει η ανοσοθεραπεία, ώστε ενισχύοντάς τους να επιτύχει τη λύση των όγκων. Το πρόβλημα, όμως, είναι ότι οι όγκοι κατορθώνουν και αναπτύσσονται μηχανισμούς διαφυγής από τη δράση του ανοσιακού συστήματος, οι οποίοι τελικά ακυρώνουν το αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας. Η διερεύνηση των μηχανισμών, με τους οποίους οι όγκοι επιτυγχάνουν να γίνονται ανεκτοί ή και βλαπτικοί για το ανοσιακό σύστημα, αποτελούν ένα επίσης θερμό πεδίο έρευνας, αλλά και στόχο θεραπευτικών προσεγγίσεων<sup>14-16</sup>.

Μέσα στο παραπάνω πλαίσιο, η αναγνώριση των όγκων από το ανοσιακό σύστημα και η κινητοποίηση των έναντι αυτών ανοσιακών απαντήσεων είναι απόλυτα κατανοητοί. Οι όγκοι παράγουν σήματα κινδύνου (danger signals) και εκφράζουν αντιγόνα (tumor antigens), που αναγνωρίζονται ως ξένα, με αποτέλεσμα την επαγωγή ανοσιακών απαντήσεων<sup>14</sup>. Το ίδιο κατανοητές, όμως, δεν είναι και οι βιολογικές διεργασίες, που υπόκεινται της διαφυγής των όγκων από τη δράση αυτών των απαντήσεων. Το επεξηγηματικό πλαίσιο της θεωρίας της ανοσοεπιτήρησης αφήνει το θέμα εντελώς ακάλυπτο.

Από παλιά είχε διατυπωθεί η άποψη ότι η δράση του ανοσιακού συστήματος, κατά τη διάρκεια της ογκογένεσης, οδηγεί σε επιλογή ποικιλιών των όγκων, οι οποίες διαθέτουν την ικανότητα να αναπτύσσονται ευκολότερα μέσα σε υγιές ανοσιακό περιβάλλον, όπως περίπου συμβαίνει με τα διάφορα παθογόνα. Η άποψη αυτή ενισχύθηκε από πειράματα μεταμόσχευσης όγκων, που είχαν αναπτυχθεί σε ανοσοεπαρκή και ανοσοανεπαρκή πειραματόζωα, σε πειραματόζωα με λειτουργικά αέριο ή ανεπαρκές ανοσιακό σύστημα<sup>17,18</sup>. Τα πειράμα-

τα αυτά έδειξαν ότι η ανοσογονικότητα και, κατά συνέπεια, η εξέλιξη των μεταμοσχευμένων όγκων είναι συνάρτηση της λειτουργικής ακεραιότητας του ανοσιακού συστήματος, μέσα στο οποίο είχαν αναπτυχθεί<sup>19</sup>. Η γενετική αστάθεια των καρκινικών κυττάρων αφήνει σημαντικά περιθώρια δημιουργίας βλαβών, τελική συνέπεια των οποίων μπορεί να είναι η παράκαμψη της δράσης διαφόρων ανοσοδραστικών στοιχείων και η διαφοροποίηση της ανοσογονικότητας των όγκων. Και μόνο ως αποτέλεσμα της χρωμοσωμιακής αστάθειας, εκτιμάται ότι μπορεί να επισυμβεί απώλεια ποσοστού 25-50% των αλληλίων του γενώματος του καρκινικού κυττάρου<sup>20</sup>. Ισχυρές πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι στόχους τέτοιων βλαβών ενδέχεται να αποτελούν τουλάχιστον τα γονίδια που κωδικοποιούν την παραγωγή των καρκινικών αντιγόνων, στοιχείων που εμπλέκονται στην επεξεργασία και παρουσίαση αυτών των αντιγόνων προς τα T-κύτταρα του ξενιστή<sup>21</sup>, ή στοιχείων που μεσολαβούν στη μεταβίβαση του μηνύματος του υποδοχέα της IFN- $\gamma$ <sup>22</sup>.

Στη βάση αυτών των δεδομένων, η ομάδα του Robert D. Schreiber προχώρησε, στις αρχές της δεκαετίας, στη διατύπωση μιας διαφορετικής, πιο ολοκληρωμένης θεωρίας για τη σχέση ανοσιακού συστήματος και καρκίνου, εισάγοντας τον όρο *ανοσοδιαμόρφωση του καρκίνου* (cancer immunoeediting)<sup>23-26</sup>. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η σχέση ανοσιακού συστήματος και καρκίνου ακολουθεί μια εξελικτική πορεία τριών φάσεων, η οποία οδηγεί τελικά στην καρκινογένεση ("the three Es of cancer immunoeediting"). Η πρώτη από αυτές τις φάσεις αντιπροσωπεύει την περίοδο, κατά την οποία το ανοσιακό σύστημα ασκεί αποτελεσματική ανοσοεπιτήρηση καταστρέφοντας τα εξαλλαγμένα κύτταρα και παρεμποδίζοντας την ανάπτυξη των όγκων (elimination). Κατά τη διάρκεια της δεύτερης φάσης αρχίζουν βαθμηδόν να επικρατούν τα καρκινικά κύτταρα, που αναπτύσσονται ικανότητες παράκαμψης των μηχανισμών ανοσοεπιτήρησης (equilibrium). Είναι αναμενόμενο ότι τα επικρατούντα καρκινικά κύτταρα διαμορφώνουν ανοσογονικό φαινότυπο, ο οποίος χαρακτηρίζεται από πλήρη αντιστοιχία προς τους ανοσοδραστικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Μετά από κάποιο σημείο, η ισορροπία μεταξύ ανοσοεπιτήρησης και ογκογένεσης, που επικρατεί κατά τη διάρκεια της προηγούμενης φάσης, αρχίζει να κλίνει υπέρ της ογκογένεσης. Έτσι, η διαδικασία εισέρχεται

σε μια τρίτη φάση, κατά την οποία η ανοσοεπιτήρηση δεν είναι πλέον ικανή να ελέγξει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την πλήρη επικράτησή τους, την ανάπτυξη και την κλινική εκδήλωση των όγκων (escape).

Τον πυρήνα αυτής της θεωρίας αποτελεί η θέση ότι το ανοσιακό σύστημα, αφενός προστατεύει τον οργανισμό από τον καρκίνο, αφετέρου, όμως, διαμορφώνει και την ανοσογονική ταυτότητα των όγκων. Από τη στιγμή κατά την οποία, σε πραγματικές συνθήκες, αυτό που ενδιαφέρει, είναι η ανάπτυξη των όγκων στα κατά τεκμήριο ανοσοϊκανά άτομα, συνεπάγεται ότι η ανοσογονική ταυτότητα κάθε όγκου αντικατοπτρίζει τις λεπτές διαφορές που υπόκεινται των, κατά τα άλλα, ανοσοεπαρκών μηχανισμών του συγκεκριμένου ξενιστή. Μια άλλη, εξίσου βασική, θέση της θεωρίας, είναι ότι οι μηχανισμοί διαφυγής των όγκων από τη δράση του ανοσιακού συστήματος δεν αναπτύσσονται κατά την περίοδο της κλινικά έκδηλης νόσου, αλλά αντιπροσωπεύουν το τελικό αποτέλεσμα της μακροχρόνιας αλληλεπίδρασης των εξαλλαγμένων κυττάρων με το ανοσιακό σύστημα, κατά τη διάρκεια της δεύτερης από τις παραπάνω φάσεις της ανοσοδιαμόρφωσης.

Είναι ευνόητο ότι η θεωρία της ανοσοδιαμόρφωσης εισάγει μια εντελώς διαφορετική αντίληψη, όχι μόνο για τη σχέση ανοσιακού συστήματος και καρκίνου, αλλά και για την καρκινογένεση στο σύνολό της. Μια αντίληψη, που μπορεί να επηρεάσει ριζικά τη μέχρι τώρα προσέγγιση αλλά και την προοπτική της ανοσοθεραπείας του καρκίνου, αρκεί, φυσικά, να συνεχίσουν να αθροίζονται ισχυρές ενδείξεις για την εγκυρότητα της θεωρίας. Κάτι, που πρέπει να σημειωθεί ότι είναι αρκετά δύσκολο, αφού το επίκεντρο του ενδιαφέροντος μετακινείται προς τη μακρά προκλινική φάση επιλογής των ανοσοανθεκτικών καρκινικών κλώνων.

Στο μεταξύ, όμως, η θεωρία της ανοσοδιαμόρφωσης εγείρει πλήθος ερωτημάτων αναφορικά με τη σχέση ανοσιακού συστήματος και καρκίνου. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η δυνατότητα των καρκινικών κυττάρων να αναπτύξουν, εξελικτικά, τον απαραίτητο για την ογκογένεση ανοσοανθεκτικό φαινότυπο (mutator phenotype), εδράζεται στην τεράστια ετερογένεια και γενετική αστάθεια που τα χαρακτηρίζει. Ποιές είναι, όμως, οι εξελικτικές “πιέσεις”, που ασκούνται από την πλευρά του ανοσιακού συστήματος (“editor”) και οι οποίες

καθορίζουν την εκάστοτε κατεύθυνση της διαμόρφωσης αυτού του φαινότυπου;

#### ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η ανοσοεπάρκεια του ξενιστή, όπως κλασικά ορίζεται κατά κλινικό τεκμήριο, αποτελεί γενική παραδοχή για το σύνολο της μέχρι σήμερα διερεύνησης της σχέσης ανοσιακού συστήματος και καρκίνου, αλλά και το προκείμενο, πάνω στο οποίο στηρίζονται οι διάφορες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις. Είναι γεγονός ότι οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες δεν μπορούν να αποτελέσουν κάποιο ανάλογο πλαίσιο, αφού ο επιπολασμός τους είναι τεραστίως μικρότερος από αυτόν του καρκίνου. Παρομοίως, οι καταστάσεις ιατρογενούς ανοσοκαταστολής, καθώς και τα μοντέλα επαγόμενης ανοσοκαταστολής σε πειραματόζωα, που τόσα έχουν προσφέρει στη σχετική έρευνα, απέχουν πολύ από το να αποτελούν ισοδύναμα του ανοσιακού μικροπεριβάλλοντος, μέσα στο οποίο εξελίσσεται η καρκινογένεση.

Από την άλλη πλευρά, εντούτοις, είναι γνωστό ότι το ανοσιακό σύστημα, με την τεράστια πολυπλοκότητα που το χαρακτηρίζει, εμφανίζεται με σημαντικού βαθμού δομικές και λειτουργικές διαφορές από άτομο σε άτομο, οι οποίες δεν καταλήγουν σε κλινικά έκδηλη ανοσοανεπάρκεια, λόγω της αντιρροπιστικής δράσης που, επίσης, χαρακτηρίζει τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού. Στο ανοσογενετικό επίπεδο, για παράδειγμα, ένας πολύ μεγάλος αριθμός αλληλομόρφων, που αποδεδειγμένα οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή των αντίστοιχων πρωτεϊνών, σπανίως συνεπάγονται κλινική ανοσοανεπάρκεια ή, έστω, προδιάθεση σε ανοσιακής αιτιολογίας νοσήματα (π.χ. αυτοάνοσα)<sup>27</sup>. Επιπλέον, αρκετές από τις ανοσολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στον καρκίνο, όπως, π.χ., η μείωση της παραγωγής IFN- $\gamma$ <sup>28</sup> και της έκφρασης των ζ-αλυσίδων στα T-κύτταρα<sup>29</sup>, είναι δύσκολο να εξηγηθούν ως δευτεροπαθές αποτέλεσμα των διαδικασιών της διαφυγής ή των ανοσιακών δράσεων των καρκινικών κυττάρων<sup>30</sup>. Το ερώτημα που προκύπτει, κατόπιν αυτών, είναι μήπως η συνδυασμένη παρουσία κάποιων τέτοιων διαφορών δημιουργεί ένα ανοσιακό μικροπεριβάλλον που ευοδώνει ή επηρεάζει, διαφορετικά κατά περίπτωση, την ανοσοδιαμόρφωση των καρκινικών κυττάρων.

Μια τέτοια υπόθεση, θεωρητικά τουλάχιστον, θα μπορούσε να ελεγχθεί σχετικά εύκολα, αρκεί η έρευνα να περιοριστεί σε μια στατική, “ποσοτικού” χαρακτη- ρα, προσέγγιση (π.χ. ανοσογενωμική). Το ανοσιακό περιβάλλον του οργανισμού, όμως, είναι κατ’ εξοχήν δυναμικό και μάλιστα όχι μόνο στο φαινοτυπικό επίπε- δο. Η έκφραση των γονιδίων, που υπόκεινται των ανο- σιακών λειτουργιών, ελέγχεται, εκτός των άλλων, και από μια σειρά αμιγώς πυρηνικών παραγόντων, όπως είναι οι επιγενετικοί<sup>31-33</sup>, οι οποίοι, με τη σειρά τους, μεταβάλλονται κάτω από διάφορες, σε σημαντικό βαθ- μό άγνωστες, περιβαλλοντικές συνθήκες. Έτσι, αρκετά βάσιμα μπορεί να θεωρηθεί ότι το ανοσιακό μικροπε- ριβάλλον, μέσα στο οποίο συντελείται η ανοσοδιαμόρ- φωση του καρκίνου, είναι πολύ πιο “ασταθές” απ’ όσο υποδηλώνει ακόμη και η τεράστια γενωμική του πολυ- πλοκότητα.

Εστιάζοντας τον παραπάνω προβληματισμό στις εν- δεχόμενες επιγενετικές μεταβολές των γονιδίων του ανοσιακού συστήματος, γεννάται το ερώτημα μήπως τα καρκινικά κύτταρα διαθέτουν τη δυνατότητα να τις επά- γουν και, σε μια πιθανώς καταφατική απάντηση, από ποιο στάδιο της ογκογένεσης; Η πορεία, δηλαδή, της καρκινογένεσης διέρχεται αναγκαστικά από το μονό-δρομο της ανοσοδιαμόρφωσης ή πρόκειται για μια αμ- φίδρομη σχέση, που αρχίζει να διαμορφώνεται πολύ πριν καταστούν ανιχνεύσιμοι οι μηχανισμοί διαφυγής των όγκων από την ανοσιακή απάντηση;

Το ίδιο ερώτημα αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα, αν εξε- ταστεί αφενός μέσα στο πλαίσιο της αποδεδειγμένης εμπλοκής της DNA-μεθυλίωσης στις διεργασίες οντο- γένεσης των ανοσιακών απαντήσεων και, ειδικότερα, στην έκφραση των HLA-αντιγόνων, στην ωρίμανση και τη διαφοροποίηση των Τ-κυττάρων, καθώς και στη δια- δικασία των TcR-αναδιατάξεων<sup>31-33</sup> και, αφετέρου, υπό το πρίσμα της εκτεταμένης μεθυλιωτικής διαταραχής, που χαρακτηρίζει τον καρκίνο<sup>34-37</sup>. Κατ’ αυτή την έννοια και από τη στιγμή, κατά την οποία τα αίτια των επιγενε- τικών διαταραχών που συνοδεύουν τον καρκίνο, παρα- μένουν ακόμη άγνωστα, γιατί αυτές να περιορίζονται σε συγκεκριμένα κύτταρα ή σε συγκεκριμένα γονίδια και να μην αντιπροσωπεύουν μια γενικότερη βλάβη, που επέρχεται ως αποτέλεσμα κοινών αιτιακών παραγόντων και θίγει, εξίσου με τα καρκινικά, και τα ανοσοϊκανά κύτταρα;

Σποραδικές βιβλιογραφικές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι ορισμένα τουλάχιστον γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο, εμφανίζονται με αλλοιώσεις της DNA-με- θυλίωσης των εκκινητών τους στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος, όπως, π.χ., το p53 στον καρκίνο του πνεύμονα<sup>38,39</sup>. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι, στα πειραματόζωα, η παρατηρούμενη προοδευτική μείωση της έκφρασης του Fas στα ειδικά έναντι του όγκου κυτ- ταρολυτικά κύτταρα εξαρτάται από τη μεθυλίωση του γονιδίου<sup>40</sup>.

Γενικότερα, η σχέση καρκίνου, αυτοανοσίας και γή- ρατος αφήνει σημαντικά περιθώρια για ένα τέτοιο εν- δεχόμενο. Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα αυτοδραστικών απαντήσεων, οι οποίες στρέφονται έναντι καρκινικών αντιγόνων, αλλά και έναντι φυσιολογικών πυρηνικών και κυτταροπλα- σματικών στοιχείων<sup>41</sup>. Αν και η αυτοάνοση απάντηση στον καρκίνο θεωρείται δευτεροπαθής, μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις γι’ αυτό<sup>42</sup>. Το ίδιο γνω- στό είναι ότι η επίπτωση, τόσο των ιογενών, όσο και των μη ιογενών όγκων, είναι αυξημένη στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα<sup>43,44</sup>. Παράλληλα, συρρέουσες εν- δείξεις των τελευταίων ετών υποστηρίζουν την ευθύνη επιγενετικών διαταραχών ορισμένων γονιδίων του ανο- σιακού συστήματος (π.χ. CD11a/CD18) για την εκδήλω- ση της αυτοανοσίας<sup>45,46</sup>. Είναι, κατά συνέπεια, αναμε- νόμενο ο καρκίνος να συνοδεύεται από μεθυλιωτικές διαταραχές γονιδίων του ανοσιακού συστήματος, οι οποίες όμως, προς το παρόν, δεν έχουν αναζητηθεί. Πολύ περισσότερο, μάλιστα, από τη στιγμή που, τόσο ο καρκίνος, όσο και η αυτοανοσία, αντιπροσωπεύουν νο- σήματα του γήρατος, το οποίο επίσης χαρακτηρίζεται από επιγενετικές διαταραχές γονιδίων που εμπλέκονται στην καρκινογένεση [π.χ. τα γονίδια του υποδοχέα των οιστρογόνων και του ανάλογου της ινσουλίνης αυξητι- κού παράγοντα 2 (IGF2)], αλλά και γονιδίων του ανο- σιακού συστήματος<sup>47,48</sup>.

Στην περίπτωση που η παραπάνω υπόθεση αποδει- χθεί βάσιμη, αναμένεται να δώσει απαντήσεις ή να επη- ρεάσει σημαντικά αρκετές από τις τρέχουσες πτυχές του καρκίνου. Για παράδειγμα, κάποιες μορφές καρκίνου (π.χ. μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) έχουν καλή αντα- πόκριση στην κυκλοσπορίνη A<sup>49,50</sup>. Παραμένει, όμως, ανοικτό το ερώτημα αν αυτό είναι αποτέλεσμα της ανο- σοκατασταλτικής δράσης του φαρμάκου, της αναστολής

του ηπατικού μεταβολισμού των κυτταροτοξικών, που χορηγούνται παράλληλα ή της παράκαμψης της έκφρασης των γονιδίων που ευθύνονται για τη φαρμακευτική αντοχή (multidrug resistance)<sup>51</sup>. Πολύ περισσότερο, ενδέχεται να επηρεαστεί η προσέγγιση της χρήσης των απομεθυλωτικών παραγόντων, που πρόσφατα έχουν εισαχθεί στη θεραπευτική φαρμάκων εναντίον του καρκίνου<sup>52</sup>. Θεωρητικά, η αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων στηρίζεται στην άρση της αποσιώπησης (silencing) των υπερμεθυλωμένων ογκοκατασταλτικών γονιδίων, αποτέλεσμα της οποίας πιθανολογείται ότι είναι η δημιουργία των όγκων. Έχοντας όμως υπόψη ότι η δράση των απομεθυλωτικών παραγόντων δεν είναι ειδική, δημιουργείται το ερώτημα ποιές μπορεί να είναι οι συνέπειες της χορήγησής τους, αναφορικά με την επίταση της γενικευμένης υπομεθυλίωσης (global hypomethylation) που χαρακτηρίζει τα καρκινικά κύτταρα, και ειδικότερα αναφορικά με την κατάσταση μεθυλίωσης γονιδίων του ανοσιακού συστήματος<sup>53</sup>.

Επίσης, στο βαθμό που η επιγενετική, γενικώς, αναμένεται να δώσει απαντήσεις για τους ασαφείς μοριακούς μηχανισμούς δράσης πολλών περιβαλλοντικών καρκινογόνων, όπως το κάπνισμα και το αλκοόλ,<sup>54,55</sup> ενδεχόμενη εμπλοκή επιγενετικών μεταβολών των γονιδίων του ανοσιακού συστήματος προσδίδει στον προβληματισμό μια επιπλέον διάσταση. Η διάσταση, μάλιστα, αυτή πιθανόν να είναι ιδιαίτερα σημαντική υπό το φως της επίδρασης που έχουν στη DNA-μεθυλίωση εξωγενείς παράγοντες, οι οποίοι μέχρι στιγμής δεν θεωρούνται καρκινογόνοι (epimutagens)<sup>47,56</sup>.

Γενικώς, η παραπάνω θεώρηση επιπροσθέτει στην πρόσφατα διατυπωμένη θεωρία της ανοσοδιαμόρφωσης και στη μέχρι τώρα αντίληψη για τη σχέση ανοσιακού συστήματος και καρκίνου, την υπόθεση έρευνας ότι το ανοσιακό σύστημα δεν αποτελεί μια σταθερή εξελικτική πίεση που κατευθύνει τη δημιουργία του ανοσοανθεκτικού φαινότυπου των καρκινικών κυττάρων, αλλά μια μεταβαλλόμενη κατάσταση που εξαναγκάζει τα τελευταία στην απαραίτητη για την ανάπτυξή τους προσαρμογή.

## ΕΣΤΙΑΖΟΝΤΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας από τους πρώτους όγκους, στους οποίους διαπιστώθηκε υπερμεθυλίω-

ση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Σημαντικός αριθμός μελετών έχουν επιβεβαιώσει ότι, όπως όλοι οι κακοήθεις όγκοι, έτσι και ο καρκίνος του πνεύμονα χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες διαταραχές της μεθυλίωσης των γονιδίων που σχετίζονται με την ογκογένεση, όπως π.χ. τα *APC*, *CDH13*, *RARβ*, *FHIT*, *RASSFLA*, *p16*, *p14* κ.ά.<sup>57,58</sup>. Βάσιμα, κατά συνέπεια, ισχύει και στην περίπτωση του συγκεκριμένου όγκου, η άποψη, που διατυπώθηκε στα προηγούμενα, ότι δηλαδή, μια τόσο γενικευμένη, άγνωστη αιτιολογία, επιγενετική διαταραχή δεν αποκλείεται να επεκτείνεται και σε γονίδια που σχετίζονται με την ανοσιακή απάντηση.

Ο καρκίνος του πνεύμονα, εντούτοις, δεν αποτελεί απλώς μια υπόθεση εργασίας για τον έλεγχο της παραπάνω άποψης. Το ενδιαφέρον για το συγκεκριμένο όγκο έγκειται στη σχέση του με το κάπνισμα και τα φλεγμονώδη νοσήματα των πνευμόνων και συγκεκριμένα με τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Είναι πολύ καλά γνωστό ότι το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου, τόσο για τον καρκίνο του πνεύμονα<sup>59</sup>, όσο και για τη ΧΑΠ. Όπως είναι, επίσης, γνωστό ότι η συσχέτιση των δύο νοσημάτων είναι ισχυρότερη από εκείνη που αναμένεται μόνο λόγω του καπνίσματος<sup>60,61</sup>. Οι περισσότερες μελέτες, σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στη μεθυλίωση του DNA, αφορούν γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο και έχουν γίνει μέσα στο πλαίσιο προσδιορισμού προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων. Υπάρχουν, όμως, ενδείξεις ότι το κάπνισμα προκαλεί διαταραχές της DNA-μεθυλίωσης ακόμη και σε μη καρκινωματώδεις ιστούς<sup>62</sup>.

Το θέμα των επιγενετικών διαταραχών, που συνοδεύουν τη ΧΑΠ, είναι πολύ πιο πολύπλοκο. Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί επίταση της DNA-μεθυλίωσης σε γονίδια, που ενδέχεται να είναι διαφορετικά και ειδικά για τα συγκεκριμένα είδη φλεγμονής<sup>63</sup>. Αποτέλεσμα αυτής της μεθυλίωσης είναι η διαταραχή της ακετυλίωσης των ιστονών, που συνεπάγεται την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μεσολαβητών στα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων. Το οξειδωτικό stress, εξάλλου, και οι μεσολαβητές της φλεγμονής, η παρουσία των οποίων χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ, επάγουν ακετυλίωση των ιστονών, στα ίδια κύτταρα, πιθανόν μέσω ενεργοποίησης της οδού των MAP-κινασών, με τελικό αποτέλεσμα την περαιτέρω ενίσχυση των φλεγμονωδών φαινομένων<sup>64</sup>. Από την άλλη πλευρά, μια σειρά μοριακών μηχανισμών, που

ενεργοποιούνται στη χρόνια φλεγμονή, έχουν βάσιμα ενοχοποιηθεί για την καρκινογένεση στον πνεύμονα<sup>65</sup>.

Από τα παραπάνω, είναι σαφές ότι ο καρκίνος του πνεύμονα αντιπροσωπεύει μια κατάσταση, στην οποία συγκλίνει μια σειρά γεγονότων που, για διάφορους λόγους και μέσα από διαφορετικές οδούς, ευοδώνουν τις επιγενετικές διαταραχές. Ως εκ τούτου, στον καρκίνο του πνεύμονα, περισσότερο ίσως από κάθε άλλη μορφή καρκίνου, είναι πιθανό οι διαταραχές αυτές να επεκτείνονται σε γονίδια που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση. Αυτή η ενδεχόμενη ανοσοεπιγενετική αλλοίωση μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία ενός εξαιρετικά δυναμικού πλαισίου διαμόρφωσης του ανοσογονικού φαινότυπου του όγκου. Το υποθετικό πλαίσιο λειτουργίας αυτού του φαινομένου, όπως λεπτομερέστερα περιγράφεται στο προηγούμενο κεφάλαιο, αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη εκδοχή της θεωρίας της ανοσοδιαμόρφωσης και, εφόσον επαληθευτεί, ίσως ανοίξει έναν ακόμη μεγάλο κύκλο γύρω από το τόσο επίμαχο θέμα της ανοσοθεραπείας του καρκίνου, γενικώς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
2. Pluygers E, Sadowska A, Chyczewski L, Niklinski J, Niklinska W, Chyczewska E. The impact of immune responses on lung cancer and the development of new treatment modalities. *Lung Cancer* 2001; 34:S71-S77.
3. Maione P, Rossi A, Airoma G, Ferrara C, Castaldo V, Gridelli C. The role of targeted therapy in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2004; 51:29-44.
4. Davis ID, Jefford M, Parente P, Cebon J. Rationale approaches to human cancer immunotherapy. *J Leuk Biol* 2003; 73:3-29.
5. Pardoll D, Allison J. Cancer immunotherapy: breaking the barriers to harvest the crop. *Nat Med* 2004; 10:887-892.
6. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10:909-913.
7. Ikeda H, Chamoto K, Tsuji T, Suzuki Y, Wakita D, Takeshima T, Nishimura T. The critical role of type-1 innate and acquired immunity in tumor immunotherapy. *Cancer Sci* 2004; 95:697-703.
8. Palucka AK, Laupeze B, Asford C, Saito H, Jego G, Fay J et al. Immunotherapy via dendritic cells. *Adv Exp Med Biol* 2005; 560:105-114.
9. Fuchs EJ, Matzinger P. Is cancer dangerous to the immune system? *Semin Immunol* 1996; 8:271-280.
10. Fehervari Z, Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control. *J Clin Invest* 2004; 114:1209-1217.
11. Woodland DL, Dutton RW. Heterogeneity of CD4+ and CD8+ T cells. *Curr Opin Immunol* 2003; 15:336-342.
12. Lanzavecchia A, Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr Opin Immunol* 17:326-332.
13. Coulie PG, Connerotte T. Human tumor-specific T lymphocytes: does function matter more than number? *Curr Opin Immunol* 2005; 17:320-325.
14. Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat Immunol* 2001; 2:293-299.
15. Ochsenshein AF. Principles of tumor immunosurveillance and implications for immunotherapy. *Cancer Gene Ther* 2002; 9:1043-1055.
16. Pawelec G. Tumour escape: antitumour effectors too much of a good thing? *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53:262-274.
17. Svane IM, Engel AM, Nielsen MB, Ljunggren HG, Rygaard J, Werdelin O. Chemically induced sarcomas from nude mice are more immunogenic than similar sarcomas from congenic normal mice. *Eur J Immunol* 1996; 26:1844-1850.
18. Engel AM, Svane IM, Rygaard J, Werdelin O. MCA sarcomas induced in scid mice are more immunogenic than MCA sarcomas induced in congenic immunocompetent mice. *Scand J Immunol* 1997; 45:463-470.
19. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, Schreiber RD. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410: 1107-1111.
20. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998; 396:643-649.
21. Rees RC, Mian S. Selective MHC expression in tumours modulates adaptive and innate antitumour responses. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48:374-381.
22. Smyth MJ. Type I interferon and cancer immunoeediting. *Nat Immunol* 2005; 7:646-648.
23. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3:991-998.
24. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of can-



- cer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:329-360.
25. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21:137-148.
  26. Schreiber RD. Cancer Vaccines 2004 opening address: The molecular and cellular basis of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Cancer Immunity* 2005; 5(Suppl 1):1-8.
  27. Jin P, Wang E. Polymorphism in clinical immunology – From HLA typing to immunogenetic profiling. *J Translation Med* 2003; 1:8.
  28. Caras I, Grigorescu A, Stavaru C, Radu DL, Mogos I, Szegli G, Salageanu A. Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53:1146-1152.
  29. Whiteside TL. Down-regulation of  $\zeta$ -chain expression in T-cells: a biomarker of prognosis in cancer? *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53:865-878.
  30. Blanck G. Mutations and regulatory anomalies effecting tumor cell immune functions. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53:1-16.
  31. Teitell M, Richardson B. DNA methylation in the immune system. *Clin Immunol* 2003; 109:2-5.
  32. Fitzpatrick DR, Wilson CB. Methylation and demethylation in the regulation of genes, cells, and responses in the immune system. *Clin Immunol* 2003; 109:37-45.
  33. Reiner SL. Epigenetic control in the immune response. *Hum Mol Genet* 2005; 14:R41-R46.
  34. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:143-153.
  35. Laird PW. Cancer epigenetics. *Hum Mol Genet* 2005; 14:R65-R76.
  36. Jones PA. Overview of cancer epigenetics. *Semin Hematol* 2005; 42:S3-S8.
  37. Belinsky SA. Silencing of genes by promoter hypermethylation: key event in rodent and human lung cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26:1481-1487.
  38. Woodson K, Mason J, Choi SW, Hartman T, Tangrea J, Virtamo J et al. Hypomethylation of p53 in peripheral blood DNA is associated with the development of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:69-74.
  39. Russo AL, Thiagalingam A, Pan H, Califano J, Cheng KH, Ponte JF et al. Differential DNA hypermethylation of critical genes mediates the stage-specific tobacco smoke-induced neoplastic progression of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:2466-2470.
  40. Walker IIP, Calzascia T, Schnuriger V, Chalmers D, Saas P, Dietrich P-Y. Loss of Fas (CD95/APO-1) expression by antigen-specific cytotoxic T cells is reversed by inhibiting DNA methylation. *Cell Immunol* 2000; 206:51-58.
  41. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:433-440.
  42. Tan EM, Shi F-D. Relative paradigms between autoantibodies in lupus and autoantibodies in cancer. *Clin Exp Immunol* 2003; 134:169-177.
  43. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy – is there an association? *Scand J Rheumatol* 2001; 30:185-188.
  44. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Soto A, Font J. Systemic autoimmune diseases in elderly patients: Atypical presentation and association with neoplasia. *Autoimmun Rev* 2004; 3:376-382.
  45. Richardson B. DNA methylation and autoimmune disease. *Clin Immunol* 2003; 109:72-79.
  46. Januchowski R, Prokop J, Jagodzinski PP. Role of epigenetic DNA alterations in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Appl Genet* 2004; 45:237-248.
  47. Richardson BC. Role of DNA methylation in the regulation of cell function: Autoimmunity, aging and cancer. *J Nutr* 2002; 132:2401S-2405S.
  48. Jiang Y, Bressler J, Beaudet AL. Epigenetics and human diseases. *Ann Rev Hum Genet* 2004; 5:479-510.
  49. Asano Y, Maeda M, Uchida N, Yokoyama T, Osaki K, Shimoda K et al. Immunosuppressive therapy for patients with refractory anemia. *Ann Hematol* 2001; 80:634-638.
  50. Sugimori C, Kaito K, Nakao S. Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairy cell leukemia mimicking aplastic anemia: two case reports. *Int J Hematol* 2003; 77:391-394.
  51. Ravandi F, Kantarjian H, Giles F, Cortes J. New agents in acute myeloid leukemia and other myeloid disorders. *Cancer* 2004; 100:441-454.
  52. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429:457-463.
  53. Esteller M. Relevance of DNA methylation in the management of cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4:351-358.
  54. Carbone M, Klein G, Gruber J, Wong M. Modern criteria to establish human cancer etiology. *Cancer Res* 2004; 64:5518-5524.
  55. Pöschl G, Stickel F, Wang XD, Seitz HK. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proc Nutr Soc* 2004; 63:65-71.

56. Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: Switching, buffering, releasing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:381-386.
57. Minna JD, Fong K, Zöchbauer-Müller S, Gazdar AF. Molecular pathogenesis of lung cancer and potential translational applications. *Cancer J* 2002; 8(Suppl. 1):S41-S46.
58. Zöchbauer-Müller S, Minna JD, Gazdar AF. Aberrant DANN methylation in lung cancer: Biological and clinical implications. *Oncologist* 2002; 7:451-457.
59. Miller YE. Pathogenesis of lung cancer. 100 year report. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33:216-223.
60. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk of lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:512-518.
61. Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV<sub>1</sub> and chronic productive cough in cigarette smokers: a 25-year prospective study of lung cancer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:289-298.
62. Hammons GJ, Yan Y, Lopatina NG, Jin B, Wise C, Blann EB et al. Increased expression of hepatic DNA methyltransferase in smokers. *Cell Biol Toxicol* 1999; 15:389-394.
63. Ushijima T, Okochi-Takada E. Aberrant methylations in cancer cells: Where do they come from? *Cancer Sci* 2005; 96:206-211.
64. Rahman I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Antioxidant therapeutic targets. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1:291-315.
65. Ballaz S, Mulshine JL. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. *Clin Lung Cancer* 2003; 5:46-62.

# Μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Α. Τίνα<sup>1</sup>,  
Ι. Φλώρος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια ΜΕΘ Γ.Π.Ν. Τρίπολης “Η Ευαγγελίστρια”, <sup>2</sup>Παθολόγος-Εντατικολόγος. Αναπληρωτής Διευθυντής ΜΕΘ Γ.Ν.Α “Ο Ευαγγελισμός”

Λέξεις κλειδιά: αναιμία, μεταγγίσεις, απογαλακτισμός, έκβαση, ερυθροποιητίνη

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η χορήγηση μεταγγίσεων αποτελεί συνήθη πρακτική στη ΜΕΘ. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ εμφανίζει αναιμία από την τρίτη ημέρα της νοσηλείας τους, που μπορεί να οφείλεται στις καθημερινές φλεβοκεντήσεις αλλά και στη βαριά κλινική τους κατάσταση. Συντηρητική αντιμετώπιση της αναιμίας αυτής με χορήγηση μεταγγίσεων σε τιμές αιμοσφαιρίνης μικρότερες από 7gr/dl είναι καλώς ανεκτή. Πιθανή εξαίρεση αποτελούν ασθενείς με καρδιολογικό νόσημα, οι οποίοι φαίνεται να χρειάζονται υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης (>10gr/dl). Ο χρόνος αποθήκευσης των χορηγούμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων φαίνεται να επηρεάζει το προσδόκιμο και την ιστική οξυγόνωση των ασθενών της ΜΕΘ, κυρίως των σηπτικών. Δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν οι μεταγγίσεις βοηθούν στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα, παρά τα θετικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η χορήγηση ερυθροποιητικής βοηθά στη διατήρηση ικανοποιητικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης και περιορίζει τον συνολικό αριθμό των μεταγγίσεων στους ασθενείς της ΜΕΘ. *Πνεύμων 2005, 18(3):298-304.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) χορηγούνται έντεκα περίπου εκατομμύρια μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων σε πάνω από τρία εκατομμύρια σθeneίς<sup>1</sup>. Το κόστος αυτών των μεταγγίσεων, αλλά και η προοδευτικά φθίνουσα διαθεσιμότητα παραγώγων αίματος καθιστούν αναγκαία την αποσαφήνιση ενδείξεων μετάγγισης<sup>2</sup>. Ο αλγόριθμος του ACP (American College of Physicians) περιέχει συμπεράσματα ειδικών που όμως δεν περιλαμβάνουν τα τελευταία δεδομένα κλινικών μελετών<sup>3</sup>. Το όριο εκείνο της αιμοσφαιρίνης για το οποίο κρίνεται αναγκαία η μετάγγιση στο βαρέως πάσχοντα ασθενή κυμαίνεται από 7-12gr/dl<sup>4</sup>. Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελούν συνήθη πρακτική στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)<sup>5</sup>. Υπολογίζεται ότι από το σύνολο των βαρέως πασχόντων ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ

το 31% θα μεταγγισθεί<sup>6</sup>. Οι Corwin και συνεργάτες μελέτησαν το 1995 τον τρόπο χορήγησης μεταγγίσεων στις ΜΕΘ σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν περισσότερο από μία εβδομάδα<sup>5</sup>. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι το 85% των ασθενών αυτών έλαβε τουλάχιστον μία μονάδα συμπυκνωμένα ερυθρά κατά τη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ. Ο μέσος όρος χορήγησης ήταν 9,5 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά για κάθε ασθενή, με ρυθμό χορήγησης 2-4 μονάδες εβδομαδιαίως. Ο λόγος μετάγγισης που αφορούσε στο ένα τέταρτο του συνόλου των ασθενών ήταν τιμή αιματοκρίτη (Hct) μικρότερη από 25%, ενώ στα 2/3 των ασθενών που μεταγγίσθηκαν δεν συνυπήρχαν κλινικές ενδείξεις που θα δικαιολογούσαν την αναγκαιότητα μετάγγισης<sup>5</sup>.

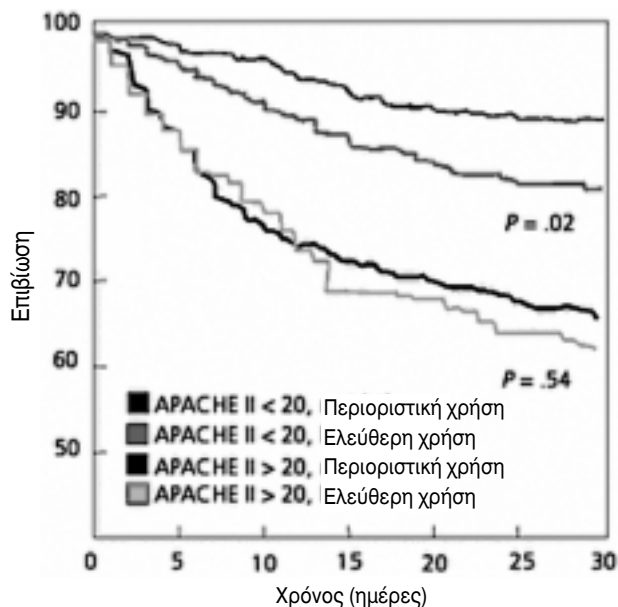
Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ παρουσιάζουν τιμές Hct <38% συνήθως μέσα στις πρώτες ημέρες της νοσηλείας τους. Βασική αιτία αποτελούν οι επαναλαμβανόμενες φλεβοκεντήσεις με τις οποίες καθημερινά αφαιρούνται κατά μέσο όρο 70ml αίματος από κάθε ασθενή, στο πλαίσιο παρακολούθησης των εργαστηριακών ευρημάτων<sup>5</sup>. Άλλα αίτια αναιμίας αποτελούν η μη εμφανείς απώλειες αίματος από το πεπτικό καθώς και οι συχνές συνεδρίες αιμοκάθαρσης στις οποίες υποβάλλεται μεγάλο ποσοστό βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ<sup>7</sup>. Επίσης, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών στη ΜΕΘ παρουσιάζουν αναιμία χρόνιας νόσου. Αναφέρεται ότι το 90% των ασθενών αυτών έχουν χαμηλά επίπεδα σιδήρου και μειωμένη σιδηροδεσμευτική ικανότητα<sup>7</sup>. Το 95% εμφανίζει υψηλά επίπεδα φερριτίνης στον ορό, γεγονός που αποδίδεται στο ότι η φερριτίνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και για αυτό τα επίπεδά της είναι τόσο υψηλά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της Μ.Ε.Θ. Στο σύνολό τους οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης ή/και μειωμένη δράση της ενδογενούς ερυθροποιητίνης<sup>7</sup>.

#### ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘ: Είναι καλύτερη η συντηρητική αντιμετώπιση;

Ο Hebert και συνεργάτες μελέτησαν 838 νορμογκαιμικούς ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε πολυδύναμη ΜΕΘ και που είχαν συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hgb) στον ορό μικρότερη από 9gr/dl, σε διάστημα 72 ωρών από την έναρξη της νοσηλείας τους. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με ηλικία κάτω των 16 ετών, ασθενείς με ενεργό

αιμορραγία, ασθενείς με χρόνια αναιμία, έγκυες, ασθενείς σε βαρύτερη κατάσταση που ήταν πιθανό να καταλήξουν σε 24 ώρες ή ασθενείς με εγκεφαλικό θάνατο, και τέλος εξαιρέθηκαν ασθενείς με αντένδειξη στη χορήγηση παραγώγων αίματος. Η βαρύτητα των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη εκτιμήθηκε με το σύστημα APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Οι 418 από τους ασθενείς αυτούς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και μεταγγίσθηκαν όταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στον ορό ήταν μικρότερη από 7gr/dl. Στόχος στην ομάδα αυτή ήταν τιμές αιμοσφαιρίνης 7-9gr/dl. Οι υπόλοιποι 420 ασθενείς μεταγγίσθηκαν όταν οι τιμές αιμοσφαιρίνης ορού ήταν μικρότερες από 10gr/dl με στόχο επίπεδα αιμοσφαιρίνης 10-12gr/dl<sup>8</sup>.

Στο τέλος της μελέτης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα και στις δύο ομάδες των ασθενών (σε χρονικό διάστημα 30 ημερών από τη νοσηλεία τους, P=0,11) (Εικόνα 1). Τα ποσοστά όμως θνητότητας ήταν σημαντικά χαμηλότερα στη συντηρητική ομάδα αντιμετώπισης για τους ασθενείς εκείνους που έπασχαν λιγότερο (APACHE score ≤20) (P=0,03), και για τους ασθενείς με ηλικία <55 ετών (P=0,02). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη θνητότητα και στις δύο ομάδες των ασθενών για ασθενείς που έπασχαν από καρδιολογικό νό-



Εικόνα 1. Θνητότητα και βαθμός βαρύτητας κατά το σύστημα APACHE II (από παραπομπή [8]).

σημα ( $P=0,69$ ). Από τους ασθενείς όμως με ισχαιμία μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη, μικρότερη θνητότητα είχαν εκείνοι που έλαβαν μεταγγίσεις για τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω από 10gr/dl, συγκριτικά με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Η συνολική θνητότητα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ήταν στατιστικά μικρότερη για το πλήρες χρονικό διάστημα ενδονοσοκομειακής νοσηλείας τους ( $P=0,05$ ), εκτός από τις ημέρες νοσηλείας τους στη ΜΕΘ<sup>8</sup> (Πίνακας 1). Στη μελέτη αυτή συμπεραίνεται ότι μία πιο συντηρητική αντιμετώπιση της αναιμίας των ασθενών της ΜΕΘ είναι εξίσου αποτελεσματική και ενδεχομένως υπερέχει, με εξαίρεση ασθενείς με οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη<sup>8</sup>.

Σε μελέτη των Taylor και συνεργατών η μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων στους μεταγγισθέντες ασθενείς και η συσχέτιση αυτή φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη. Οι ασθενείς που έλαβαν μεταγγίσεις είχαν εξαπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν ενδονοσοκομειακή λοίμωξη συγκριτικά με εκείνους που δεν μεταγγίστηκαν και για κάθε μονάδα συμπληκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων που ελάμβαναν το ενδεχόμενο λοίμωξης αύξανε κατά ένα παράγοντα της τάξεως του 1,5, και αυτό ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς<sup>9</sup>. Στην ίδια μελέτη η συνολική διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και τα ποσοστά θνητότητας είναι σημαντικά αυξημένα στην ομάδα των μεταγγιζό-

μενων ασθενών<sup>9</sup>.

Τέλος, στη μελέτη των Corwin και συνεργατών ο αριθμός των χορηγούμενων μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και παρατεταμένη νοσηλεία, ενώ το ίδιο συμβαίνει για επίπεδα αιμοσφαιρίνης <9gr/dl<sup>10</sup>.

**ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΑΝΑΠΝΟΗ:** Βοηθούν στο απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα;

Η διαδικασία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα (weaning) ενδεχομένως να αυξάνει τις απαιτήσεις σε οξυγόνο μέσω του έργου των αναπνευστικών μυών<sup>11</sup>. Η αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου πρέπει να συνοδεύεται και από αυξημένη παροχή οξυγόνου στα ζωικά όργανα, την καρδιά<sup>12,13</sup>, τους αναπνευστικούς μύες<sup>14</sup> και τη σπλαχνική κυκλοφορία<sup>15</sup>. Βελτιώνοντας την παροχή οξυγόνου μέσω της χορήγησης μεταγγίσεων, πιστεύεται ότι βοηθούμε τους ασθενείς σε weaning να αντιμετωπίσουν τις αυξημένες απαιτήσεις τους σε οξυγόνο<sup>16,17</sup>. Άλλοι όμως μελετητές θεωρούν ότι οι αλλαγές των ερυθρών αιμοσφαιρίων που σχετίζονται με τη διαδικασία αποθήκευσής τους ενδεχομένως να επιδεινώνουν τη δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα. Επιπλοκές όπως πνευμονικό οίδημα από υπερφόρτωση<sup>8</sup> ή αυξημένο ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων που μπορεί να οφείλεται σε ανοσοκαταστολή συσχετιζόμενη με μεταγγίσεις, παρατείνουν την παραμονή στον αναπνευστήρα και μειώνουν την επιτυχία του weaning<sup>18</sup>. Είναι λίγες οι μελέτες που αφορούν σε αυτό το θέμα. Ο Schonhofer και συνεργάτες περιγράφουν επιτυχία στο weaning σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) που μετά τη λήψη μεταγγίσεων είχαν τιμές αιμοσφαιρίνης στον ορό πάνω από 12gr/dl. Η μελέτη αυτή αναφέρεται σε πέντε ασθενείς με βαρεία ΧΑΠ που αποτύγχαναν κατ'επανάληψη να απογαλακτιστούν από τον αναπνευστήρα<sup>17</sup>. Σε δεύτερη μελέτη των ίδιων μετρήθησαν, μέσω διάφορων αναπνευστικών παραμέτρων, οι επιδράσεις μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αναπνευστικό έργο 10 ασθενών με ΧΑΠ, αναιμία και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και 10 ασθενών με αναιμία, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και άλλες διαγνώσεις (εκτός ΧΑΠ). Παρατήρησαν μειωμένο αναπνευστικό έργο μόνο στην ομάδα των ασθενών

Πίνακας 1. Σχέση στρατηγικής μεταγγίσεων ερυθρών και έκβασης.

Έκβαση	Ελεύθερη χορήγηση (n=420)	Περιοριστική χορήγηση (n=418)	Τιμή p
Θνητότητα			
30 ημέρες	98 (23%)	78 (19%)	.11
60 ημέρες	111 (26%)	95 (23%)	.23
ΜΕΘ	68 (16%)	56 (13%)	.29
Νοσοκομείο	118 (28%)	93 (22%)	.05

(Από παραπομπή [8]).

με σοβαρή ΧΑΠ που είχαν λάβει μεταγρίσεις. Δεν διευκρινίζεται όμως εάν το έργο της αναπνοής βελτιώθηκε λόγω της υψηλότερης καρδιακής παροχής ή επειδή αυξήθηκε η μεταφορά οξυγόνου στους αναπνευστικούς μύες<sup>16</sup>. Στη μελέτη του Hebert και συνεργατών που προαναφέρθηκε ελέγχθησαν υποομάδες ασθενών που ήταν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής<sup>19</sup>. Από τους 713 ασθενείς σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, οι 357 ανήκαν στην ομάδα συντηρητικής αντιμετώπισης χαμηλών τιμών αιμοσφαιρίνης (οι στόχοι έχουν προαναφερθεί) και 356 στην άλλη ομάδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διάρκεια παραμονής στον αναπνευστήρα, στον αριθμό ημερών εκτός αναπνευστήρα ή στο συνολικό διάστημα που χρειάστηκε για απογαλακτισμό-αποσωλήνωση, και στις δύο ομάδες των ασθενών. Η συγκεκριμένη μελέτη δεν ενίσχυσε την υπόθεση ότι οι μεταγρίσεις βοηθούν στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα<sup>19</sup>.

#### ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ: Είναι αποτελεσματικές;

Οι μεταγρίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων έχουν στόχο να μεγιστοποιήσουν τη μεταφορά οξυγόνου και να βοηθήσουν στο να αποφευχθούν οι καταστρεπτικές συνέπειες ένδειας οξυγόνου στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Το 1993 έγινε μελέτη που ως στόχο είχε να καταδείξει τη βελτίωση της σπλαχνικής οξυγόνωσης μέσω της χορήγησης συμπληκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ως δείκτης χρησιμοποιήθηκε η μεταβολή στο pH του γαστρικού βλεννογόνου (pHi). Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη νοσηλεύονταν σε πολυδύναμη ΜΕΘ, ήταν σηπτικοί και στόχος ήταν η αύξηση της παροχής οξυγόνου κατά 20% (αύξηση των τιμών αιμοσφαιρίνης 15-20%) με τη χορήγηση 2-3 μονάδων συμπληκνωμένων ερυθρών<sup>20</sup>.

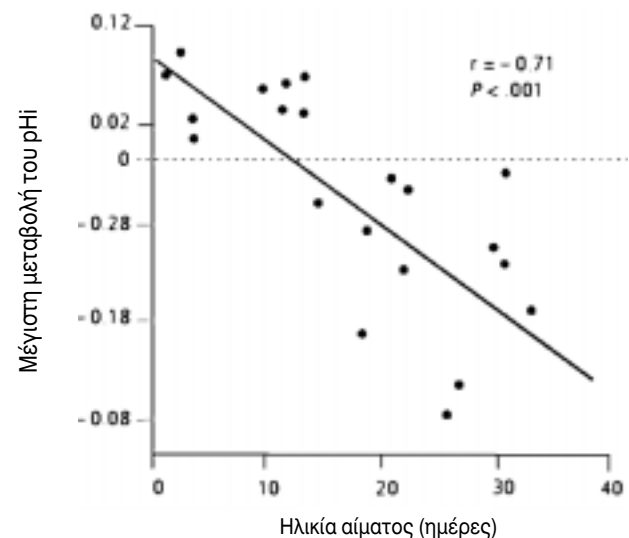
Το pHi δεν αυξήθηκε σε όλους τους ασθενείς και το παράδοξο ήταν ότι παρατηρήθηκε και μείωση του Phi σε κάποιους. Η μείωση αυτή φάνηκε να συσχετίζεται με το χρόνο αποθήκευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων που χορηγήθηκαν. Ενδεχομένως η χορήγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων με χρόνο αποθήκευσης άνω των 15 ημερών να επιδεινώνει την ισχαιμία του γαστρικού βλεννογόνου<sup>20</sup>. Άλλη μελέτη που έγινε την ίδια χρονική περίοδο δεν κατάφερε επίσης να δείξει ότι η μετάγγιση ερυ-

θρών αιμοσφαιρίων βελτίωσε το χαμηλό Ph του γαστρικού βλεννογόνου σε ασθενείς με σήψη<sup>21</sup>.

Όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποθηκεύονται για περισσότερο από 15 ημέρες, χάνουν την ικανότητά τους να παραμορφώνουν το τοίχωμά τους λόγω της απώλειας τριφωσφορικής αδενοσίνης<sup>20</sup>. Επιπλέον το ενδοθήλιο των σηπτικών ασθενών είναι οιδηματώδες και αυτό επιδεινώνει περαιτέρω την κυκλοφορία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Εικόνα 2)<sup>20</sup>. Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι ερυθρά αιμοσφαίρια που χορηγούνται σε ασθενείς με σήψη θα προσκολληθούν σε κατεστραμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, και αυτό θα μειώσει επιπλέον την παροχή οξυγόνου στους ιστούς<sup>22</sup>. Έτσι φαίνεται πώς ο λόγος για τον οποίο οι μεταγρίσεις δεν αύξησαν κατά την παροχή οξυγόνου στις μελέτες που προαναφέρθηκαν, ήταν ο συνδιασμός “παλαιών”, δύσκαμπτων ερυθρών αιμοσφαιρίων και προσβεβλημένης μικροκυκλοφορίας.

Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι οι μεταγρίσεις μπορεί να αποτελούν πηγή κυτταροκινών και αυτό γιατί τα επίπεδα TNFα και IL1b αυξάνουν κατά τη διάρκεια αποθήκευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μέσω των κυτταροκινών αυτών προκαλούνται περαιτέρω βλάβες στη μικροκυκλοφορία<sup>23</sup>.

Σε αναδρομική μελέτη των Purdy και συνεργατών συσχετίστηκε το προσδόκιμο των ασθενών της ΜΕΘ σε σήψη με την “ηλικία” των ερυθρών αιμοσφαιρίων που



Εικόνα 2. Μεταβολές του pHi και “ηλικία” των χορηγούμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων (από παραπομπή [20]).

έλαβαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους<sup>24</sup>. Οι ασθενείς που επιβίωσαν έλαβαν ερυθρά αιμοσφαίρια με χρόνο αποθήκευσης μικρότερο των 17 ημερών, ενώ οι ασθενείς που απεβίωσαν έλαβαν συμπυκνωμένα ερυθρά που είχαν διατηρηθεί για περισσότερο από 25 ημέρες. Φαίνεται πως ο μεγάλο χρονικό αποθήκευσης των χορηγούμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς της ΜΕΘ<sup>24</sup>.

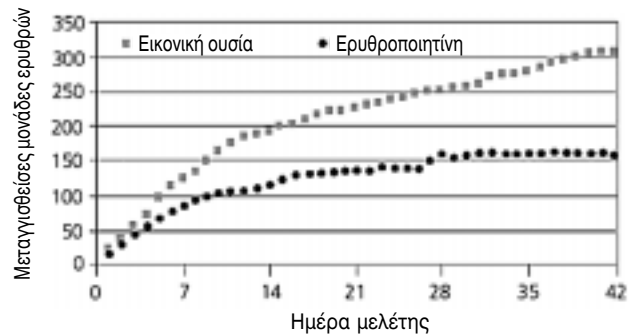
Σε αντίθεση με τα προηγούμενα είναι τα συμπεράσματα πρόσφατης μελέτης των Walsh και συνεργατών που αφορά στην επίπτωση μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων, με χρόνο αποθήκευσης άνω των 20 ημερών, στην ιστική οξυγόνωση αναιμικών, βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ. Η μεταβολή γαστρικού pH, αρτηριακού pH, περιόσσειας βάσεως και συγκέντρωσης γαλακτικού δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τον χρόνο αποθήκευσης των χορηγούμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων<sup>25</sup>.

#### ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ: Χορήγηση ερυθροποιητίνης

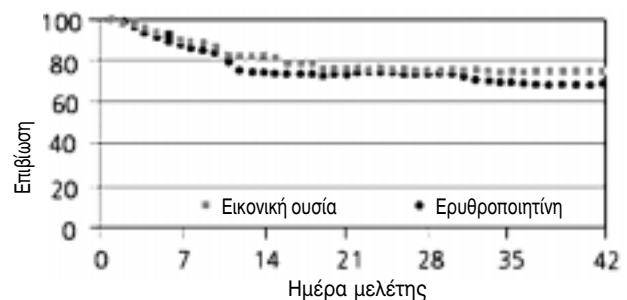
Σε πρόσφατη διπλή τυφλή μελέτη ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα χορήγησης ερυθροποιητίνης (EPO) σε ασθενείς της ΜΕΘ. Σε δύο ομάδες ασθενών χορηγήθηκαν 300 μονάδες EPO ή placebo την τρίτη ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ, καθημερινά για πέντε ημέρες και έκτοτε παρ'ημέρα, συνολικά για διάστημα δύο εβδομάδων. Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν περισσότερο από δύο εβδομάδες έλαβαν EPO έως και την έξοδό τους από τη ΜΕΘ. Οι ασθενείς στο σύνολό τους έλαβαν συμπληρώματα σιδήρου διεντερικά ή παρεντερικά. Μεταγγίσεις χορηγούνταν σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η χορήγηση EPO μείωσε το συνολικό αριθμό μεταγγίσεων σε ποσοστό 50% (Εικόνα 3). Δεν ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά στην επιβίωση και στις δύο ομάδες των ασθενών. Το 55% των ασθενών που έλαβαν EPO επιβίωσε κατά την 42<sup>η</sup> ημέρα της μελέτης και δεν χρειάστηκε μετάγγιση στο χρονικό διάστημα μεταξύ 8-42<sup>ης</sup> ημέρας (Εικόνα 4). Το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν placebo ήταν 45%.

Στους ασθενείς που έλαβαν EPO χορηγήθηκαν λι-



Εικόνα 3. Αποτέλεσμα της χορηγίσεως ερυθροποιητίνης στη χορήγηση μεταγγίσεων (από παραπομπή [26]).



Εικόνα 4. Αποτελέσματα μελέτης επιβίωσης ασθενών (από παραπομπή [26]).

γότερες μεταγγίσεις συγκριτικά με την άλλη ομάδα των ασθενών, η διαφορά όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης ορού στο τέλος της μελέτης ήταν σημαντικά υψηλότερη (κατά 5%) στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν EPO<sup>26</sup>.

Σε άλλη μελέτη, η εβδομαδιαία χορήγηση 40000 μονάδων EPO φαίνεται να μειώνει την ανάγκη χορήγησης μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων και να αυξάνει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης<sup>27</sup>. Ο μυελός των βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ ανταποκρίνεται στη χορήγηση εξωγενούς EPO με αύξηση στη συγκέντρωση δικτυοερυθροκυττάρων και υποδοχέων φερριτίνης ορού<sup>28</sup>. Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση όμως μελετών που αφορούσαν στη χορήγηση EPO, δεν έχει προσδιορισθεί η ιδανική δόση αυτής, ούτε και το εάν επηρεάζει το προσδόκιμο και την επιβίωση των βαρέως πασχόντων ασθενών και έτσι δεν μπορεί να αποτελέσει τη συνιστώμενη λύση για τον περιορισμό της ανάγκης χορήγησης μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων στους ασθενείς αυτούς<sup>29</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση της αναιμίας των ασθενών στη ΜΕΘ είναι εκείνη που λαμβάνει υπόψην τόσο τους κινδύνους που συνεπάγονται τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (κυρίως την ιστική υποξία), όσο και εκείνους των μεταγγίσεων (πιθανή μετάδοση λοιμώδους νοσήματος, αύξηση στην επίπτωση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, προβλήματα που σχετίζονται με το χρόνο διατήρησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και το ενδεχόμενο ανασοκαταστολής). Στη μελέτη των Hebert και συνεργατών, οι ασθενείς της ΜΕΘ που αντιμετώπισθηκαν συντηρητικά στη χορήγηση μεταγγίσεων είχαν ανάλογο και πολλοί από αυτούς καλύτερο προσδόκιμο, συ-

γκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μεταγγίσεις με στόχο υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Τα καλώς όμως ανεκτά επίπεδα αιμοσφαιρίνης δεν είναι και απαραίτητα τα ιδανικά. Ενδεχομένως για κάποιες ομάδες ασθενών (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη) υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να είναι τα επιθυμητά.

Η χορήγηση ερυθροποιητίνης φαίνεται να μας δίνει τη δυνατότητα διατήρησης υψηλότερων επιπέδων αιμοσφαιρίνης, αποφεύγοντας έτσι τους κινδύνους των μεταγγίσεων. Περισσότερες και καλύτερα οργανωμένες μελέτες θα προσδιορίσουν την ιδανική δόση της χορηγηθείσας ΕΡΟ και της επίπτωσής της στο κλινικό προσδόκιμο των βαρέως πασχόντων ασθενών.

## SUMMARY

### *Red cells' transfusion in the ICU*

*Tina L.<sup>1</sup>, Floros J.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>ICU, Tripoli General Hospital, <sup>2</sup>ICU Evangelismos General Hospital, Athens, Greece*

*Red cells' transfusions are a cornerstone of critical care practice. By the day 3 in the ICU, most of the patients are anemic, due to phlebotomy or due to their clinical condition. A restrictive strategy of red-cell transfusion for Hgb values <7gr/dl is effective and well tolerated, with the possible exception of patients with cardiovascular diseases. The age of red-blood cells transfused is related to the outcome and oxygen delivery of ICU patients. It is not clear if blood transfusions improve the outcome related to mechanical ventilation, even if there are some studies that show improvement in the weaning process of severe COPD patients. The use of EPO reduces the number of blood transfusions and helps to achieve higher Hgb levels. **Pneumon 2005, 18(3):298-304.***

**Key words:** *anemia, transfusions, weaning, outcome, erythropoietin*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Wallace EL, Churchill WH, Surgenor DM et al. Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, 1994. *Transfusion* 1998; 38:625-636.
- Nauwari NS. The risks of blood transfusions and the storage of supply leads to the quest for blood substitutes. *AANA J* 2004; 72(5):359-64.
- American College of Physicians. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116:403-406.
- Hebert PC, Wells G, Martin C et al. A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26:482-487.
- Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU: is there a reason? *Chest* 1995; 108:767-71.
- Hebert PC, Wells G, Tweeddale M et al. Does transfusion practice affect the mortality in critically ill patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1618-1623.
- von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999; 27(12):2630-2639.
- Hebert PC, Wells G, Blajchman M et al. A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial of Transfusion



- Requirements in Critical Care. *N Engl J Med* 1999; 340(13):1056.
9. Taylor R, Manganaro L, O'Brien J et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30(10):2249-2254.
  10. Corwin HL, Gettinger A, Pearl R et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32(1):39-52.
  11. Swinamer DL, Fedoruk LM, Jones RL et al. Energy expenditure associated with CPAP a T-piece spontaneous ventilatory trials: changes after prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1989; 96:867-872.
  12. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high risk vascular patients in ICUs. *Crit Care Med* 1993; 21:860-866.
  13. Elia S, Liu P, Hilgenberg A et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism during weaning from mechanical ventilation in cardiac surgical patients. *Can J Anesth* 1991; 38:564-571.
  14. Jurdan A, Tobin MJ. Pathophysiology basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:906-915.
  15. Mohsenifar Z, Hay A, Hay J et al. Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. *Ann Intern Med* 1993; 119:794-798.
  16. Sconhofer B, Wenzel M, Geibel M et al. Blood transfusion and lung function in chronic anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1998; 26:1824-1828.
  17. Schonhofer B, Bohrer H, Kohler D. Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anesthesia* 1998; 53:181-184.
  18. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leucocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994; 84:1703-1721.
  19. Hebert PC, Blajchman A et al. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 2001; 119:1850-1857.
  20. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024-3029.
  21. Silverman HJ, Tuma P. Gastric tonometry in patients with sepsis: effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992; 102:184-188.
  22. Eichelbronner O, Sielenkamper A, Cepinskas G et al. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med* 2000; 28:1865-1870.
  23. Zallen G, Moore EE, Ciesla DJ et al. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA2. *Shock* 2000; 13:29-33.
  24. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 1997; 44:1256-1261.
  25. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA et al. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med* 2004; 32(2):364-371.
  26. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critical ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346-2350.
  27. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:2827-2835.
  28. van Iperen CE, Gaillard CAJ, Kraaijenhagen RJ et al. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28(8):2773-2778.
  29. Darveau M, Notebaert E, Denault AY, Belisle S. Recombinant human erythropoietin use in intensive care. *The Annals of Pharmacoth* 2002; 36:1068.

# Σημασία αντιοξειδωτικών ουσιών στον ορό, σε ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση άσθματος ή εξωνοσοκομειακή πνευμονία

Κ. Κατσούλης<sup>1</sup>,  
Θ. Κοντακιώτης<sup>2</sup>,  
Γ. Μπαλτόπουλος<sup>3</sup>,  
Α. Κωτσοβίλη<sup>4</sup>,  
Ν.Ι. Λεγάκης<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογική κλινική 424 Γεν. Στρατ. Νοσ. Θεσ/νίκης, <sup>2</sup>Πνευμονολογική κλινική Α.Π.Θ., <sup>3</sup>Νοσηλευτική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, <sup>4</sup>Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Λέξεις κλειδιά:** Πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα, σπάνια νεοπλασμάτα πνεύμονος, χημειοθεραπεία, πρόγνωση

Αλληλογραφία:  
Κατσούλης Κωνσταντίνος  
Ηροδότου 38, 55133, Θεσσαλονίκη  
Τηλ: 2310-434605  
Κιν: 6944-670388  
E-mail: kfocus@panafonet.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η παρουσία οξειδωτικού stress, ως αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, έχει αναφερθεί σε αρκετά νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένου του βρογχικού άσθματος και της πνευμονίας. Σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιορισθεί η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAS) στον ορό ασθενών με σοβαρή παρόξυνση άσθματος ή εξωνοσοκομειακή πνευμονία και να διερευνηθεί τυχόν συσχέτιση με παράγοντες που σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου. Μελετήθηκαν 20 ασθενείς (10Α-10Γ, ηλικίας  $42 \pm 20$  ετών) με σοβαρή παρόξυνση άσθματος και 30 ασθενείς (22Α-8Γ, ηλικίας  $48 \pm 21$  ετών) με εξωνοσοκομειακή πνευμονία. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν επίσης και 10 υγιείς μάρτυρες ηλικίας  $44 \pm 16$  ετών. Κατά την 1<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας γινόταν λήψη αίματος για προσδιορισμό της ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης στον ορό με χρωματομετρική μέθοδο στα 600 nm. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα καταγράφονταν κλινικοεργαστηριακά κριτήρια βαρύτητας και για τις δύο ομάδες ασθενών. Και στα δύο νοσήματα το TAS κατά την 1<sup>η</sup> μέτρηση ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένο ως προς τους μάρτυρες ( $0,98 \pm 0,08$  έναντι  $1,19 \pm 0,09$  mmol/L,  $p < 0,001$  και  $0,84 \pm 0,13$  έναντι  $1,19 \pm 0,09$  mmol/L,  $p < 0,001$ , αντιστοίχως). Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και για τη σύγκριση του TAS μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> μέτρησης ( $0,98 \pm 0,08$  έναντι  $1,12 \pm 0,17$  mmol/L,  $p < 0,001$  για το άσθμα και  $0,84 \pm 0,13$  έναντι  $1,00 \pm 0,17$  mmol/L,  $p < 0,001$ , για την πνευμονία). Στους ασθενείς με άσθμα, η μεταβολή του TAS σχετίζεται με τη μεταβολή της FEV<sub>1</sub> ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,007$ ). Η μεταβολή του TAS σχετίζεται με τους προδιαθεσικούς παράγοντες για πνευμονία ( $p < 0,001$ ), με την παρουσία επιπλοκών ( $p = 0,005$ ) και με τα Gram(-) μικρόβια ως αιτιολογικό παράγοντα ( $p = 0,008$ ). Επίσης βρέθηκε συσχέτιση του TAS με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,03$ ) και ειδικότερα των πολυμορφοκυττάρων ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,05$ ).

**Η σύγκριση του TAS μεταξύ των δύο νοσημάτων έδειξε τέλος, μειωμένες τιμές στην πνευμονία σε σχέση με το άσθμα, και για τις δύο μετρήσεις ( $0,84 \pm 0,13$  έναντι  $0,98 \pm 0,08$  mmol/L,  $p < 0,001$  και  $1,00 \pm 0,17$  έναντι  $1,12 \pm 0,17$  mmol/L,  $p < 0,001$ , αντιστοίχως). Συμπεραίνεται ότι η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό του αίματος ασθενών με σοβαρή παρόξυνση άσθματος ή εξωνοσοκομειακή πνευμονία είναι μειωμένη κατά την εκδήλωση της νόσου. Στην πορεία παρατηρείται αύξηση, παράλληλα με τη βελτίωση των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, η οποία όμως προσεγγίζει τα φυσιολογικά επίπεδα περισσότερο στο άσθμα παρά στην πνευμονία. Τόσο στο άσθμα όσο και στην πνευμονία, η μεταβολή στην ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό του αίματος σχετίζεται με παραμέτρους που καθορίζουν τη βαρύτητα της νόσου. *Πνεύμων 2005, 18(3):305-314.***

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, τα αντιοξειδωτικά και γενικότερα το οξειδωτικό stress αποκτούν τα τελευταία χρόνια όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον καθώς αυξάνει διαρκώς ο αριθμός των νοσημάτων στα οποία φαίνεται να ενέχονται. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (EPO) είναι παραπροϊόντα του φυσιολογικού αερόβιου μεταβολισμού και εξουδετερώνονται από πολύπλοκους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν ένζυμα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης αλλά και άλλες ουσίες όπως βιταμίνη C και E, β-καροτένιο, τρανσφερρίνη, σερουλοπλασμίνη, λακτοφερρίνη, ουρικό οξύ κ.α.<sup>1</sup>

Διαταραχή οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών έχει αναφερθεί σε μεγάλο αριθμό πνευμονικών νοσημάτων όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, το εμφύσημα, η πνευμονοκονίωση, η υπεροξία, η τοξικότητα μπλεομυκίνης, η κυστική ίνωση, το βρογχικό άσθμα, η πνευμονία κ.α.<sup>2,3</sup>. Ειδικότερα για το άσθμα, υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που αναφέρονται σε διαταραχή συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών ουσιών. Υπάρχουν μάλιστα ισχυρές ενδείξεις ότι η διαταραχή αυτή μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση του άσθματος καθώς και με την παθογένεια της νόσου<sup>4,6</sup>. Στην πνευμονία αναφέρονται επίσης διαταραχές αντιοξειδωτικών αν και ο αριθμός των σχετικών μελετών είναι περιορισμένος<sup>7,8</sup>. Ωστόσο, στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει έως σήμερα μελέτη που να επικεντρώνεται στην ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στη σοβαρή παρόξυνση άσθματος ή στην πνευμονία.

Τα τελευταία χρόνια έχουν επινοηθεί εργαστηριακές μέθοδοι που επιτρέπουν τη μέτρηση της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας ή κατάστασης σε βιολογικά υγρά όπως ο ορός του αίματος ή το πλάσμα. Έτσι, εκτός από το πλεονέκτημα να προσδιορίζεται η συνολική εικόνα γύρω από την αντιοξειδωτική ικανότητα των

συγκεκριμένων δειγμάτων, αποφεύγεται και η δυσκολία να ανιχνευθεί ξεχωριστά το κάθε τμήμα του πολύπλοκου αντιοξειδωτικού μηχανισμού<sup>9,10</sup>.

Εφ' όσον τόσο το άσθμα όσο και η πνευμονία χαρακτηρίζονται από την παρουσία οξειδωτικού stress, υποθέσαμε ότι αυτό θα είχε κάποια επίπτωση στην ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό του αίματος. Για την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης επιλέχθηκαν ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για σοβαρή παρόξυνση άσθματος ή για εξωνοσοκομειακή πνευμονία. Στους ασθενείς αυτούς μετρήθηκε η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό του αίματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και αναζητήθηκαν πιθανές συσχετίσεις με εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα που καθορίζουν τη βαρύτητα των δύο αυτών νοσημάτων.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με άσθμα και πνευμονία φαίνονται στους πίνακες 1 και 2 αντιστοίχως. Μελετήθηκαν συνολικά 50 ασθενείς, εκ των οποίων 20 με σοβαρή παρόξυνση άσθματος (10 άνδρες-10 γυναίκες, ηλικίας  $41 \pm 20$  ετών) και 30 με εξωνοσοκομειακή πνευμονία (22 άνδρες-8 γυναίκες, ηλικίας  $48 \pm 21$  ετών). Μελετήθηκαν επίσης 10 υγιείς, μη καπνιστές, ως μάρτυρες (8 άνδρες-2 γυναίκες, ηλικίας  $44 \pm 16$  ετών).

Κανείς από τους ασθενείς δεν έπαιρνε στεροειδή από το στόμα επί τουλάχιστον 1 μήνα πριν την ένταξη στη μελέτη, ούτε άλλου είδους φαρμακευτική αγωγή με γνωστές αντιοξειδωτικές ιδιότητες όπως τριμεταζιδίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή νιμεσουλίδη. Στη μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν όσοι ασθενείς είχαν διάρκεια νόσου προ της εισαγωγής μεγαλύτερη από τέσσερις ημέρες και όσοι νοσηλεύθηκαν για διάστημα λιγότερο της μιας εβδομάδος.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με άσθμα.

	Άσθμα		
	Όλοι (n=20)	Μη καπνιστές (n=10)	Καπνιστές (n=10)
Ηλικία (χρόνια)	42±21 (19-80)	37±18 (19-66)	47±22 (21-80)
FEV <sub>1</sub> (Lt) Εισαγωγής	1,47±0,72 (0,5-3,1)	1,44±0,59 (0,7-2,7)	1,51±0,85 (0,5-3,1)
FEV <sub>1</sub> (Lt) Εξόδου	2,6±1,12 (0,9-4,5)	2,79±1,11 (1,10-3,95)	2,37±1,15 (0,9-4,5)
PaO <sub>2</sub> (mmHg) εισαγωγής	63±11 (47-80)	61±9 (47-77)	64±12 (47-80)
PaO <sub>2</sub> (mmHg) εξόδου	80±23 (70-100)	80±29 (70-81)	80±14 (70-100)
Κάπνισμα (πακέτα-έτη)	22±21 (2-60)	22±21 (2-60)	

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές με τη διακύμανση σε παρένθεση

Την ημέρα εισαγωγής και την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, γινόταν λήψη φλεβικού αίματος για πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Μέρος του φλεβικού αίματος (5ml) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης (Total Antioxidant Status=TAS) στον ορό την 1<sup>η</sup> ημέρα (TAS1) και την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας (TAS2).

### Ασθενείς με άσθμα

Σε ότι αφορά στους ασθματικούς ασθενείς, κατά την εισαγωγή γινόταν πλήρης καταγραφή λεπτομερούς ιστορικού σχετικά με καπνιστική συνήθεια, ατοπία και προηγούμενη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Κλινικοεργαστηριακά κριτήρια βαρύτητας καταγράφονταν τόσο κατά την εισαγωγή όσο και κατά την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, σύμφωνα με τις πρόσφατες διεθνείς οδηγίες<sup>11</sup>.

### Ασθενείς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία

Σε ότι αφορά στους ασθενείς με πνευμονία, κατά την εισαγωγή καταγράφονταν το ιστορικό σχετικά με κάπνισμα, προδιαθεσιακούς παράγοντες για πνευμονία και προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Κλινικοεργαστηριακά κριτήρια βαρύτητας καταγράφονταν τόσο κατά την εισαγωγή όσο και κατά την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας<sup>12</sup> και επιπλέον προσδιοριζόταν βαθμολογία βαρύτητας σύμφωνα με τους Fine και συν<sup>13</sup>. Επί-

σης γινόταν ακτινογραφία θώρακος σε οπισθοπροσθία και πλαγία θέση για τον καθορισμό του είδους και της έκτασης των ακτινολογικών βλαβών (ετερόπλευρη, αμφοτερόπλευρη, λοβώδης) καθώς και τυχόν ανεύρεση υπεζωκοτικής συλλογής ως επιπλοκή της πνευμονίας. Για τη διερεύνηση του αιτιολογικού παράγοντα γινόταν: χρώση πτυέλων κατά Gram, καλλιέργεια πτυέλων για κοινά μικρόβια (αερόβια-αναερόβια), καλλιέργειες αίματος, χρώση Gram και καλλιέργεια πλευριτικού υγρού (εάν υπήρχε σε ποσότητα επαρκή για θωρακική παρακέντηση) επίσης για αερόβια και αναερόβια μικρόβια.

### Συλλογή δειγμάτων και μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης

Την 1<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας γινόταν λήψη 5ml φλεβικού αίματος την ίδια περίπου πρωινή ώρα. Σε χρο-

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών με πνευμονία.

	Πνευμονία		
	Όλοι (n=30)	Μη καπνιστές (n=11)	καπνιστές (n=19)
Ηλικία (χρόνια)	48±21 (20-87)	55±20 (21-80)	43±22 (20-87)
PaO <sub>2</sub> (mmHg) εισαγωγής	73±14 (37-98)	66±13 (37-85)	77±14 (51-98)
PaO <sub>2</sub> (mmHg) εξόδου	78±14 (45-98)	75±14 (45-95)	80±14 (53-98)
Βαθμολογία βαρύτητας εισόδου	71±35 (30-158)	83±40 (31-158)	64±31 (30-117)
Βαθμολογία βαρύτητας εξόδου	56±31 (20-113)	64±31 (21-113)	50±31 (20-107)
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων εισόδου	13576±5992 (5000-28000)	15490±6950 (8800-28000)	12468±5242 (5000-22600)
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων εξόδου	8907±3191 (4840-20000)	8349±2130 (4840-11770)	9230±3685 (5060-20000)
Κάπνισμα (πακέτα-έτη)	21±20 (2-60)	21±20 (2-60)	

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές με τη διακύμανση σε παρένθεση

νικό διάστημα μιας ώρας από την αιμοληψία τα δείγματα είχαν φυγοκεντρηθεί για 10 λεπτά στις 3.000/λεπτό, είχε αποχωρισθεί ο ορός και είχαν φυλαχθεί σε βαθιά κατάψυξη, στους  $-70^{\circ}\text{C}$ , μέχρι να γίνουν οι μετρήσεις. Η συλλογή των δειγμάτων έγινε σε διάστημα 6 μηνών και οι μετρήσεις έγιναν ταυτόχρονα σε όλα τα δείγματα. Για τη μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης στον ορό χρησιμοποιήθηκε kit της εταιρείας Randox Ltd, Crumlin, Co Antrim, UK που βασίζεται σε χρωματομετρική μέθοδο στα 600 nm κατάλληλη για δείγματα ορού<sup>14</sup>.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 11.5). Τα αποτελέσματα για την ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAS) εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση. Και στις δύο ομάδες ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κατά ζεύγη ανάλυση (paired t-test) για τη σύγκριση του TAS μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> ημέρας νοσηλείας. Η μη κατά ζεύγη ανάλυση (unpaired t-test) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών 1<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> ημέρας με τις τιμές στους υγιείς μάρτυρες. Στους ασθενείς με άσθμα έγινε συσχέτιση κατά Pearson (Pearson bivariate correlation) μεταξύ μεταβολών του TAS ( $\Delta\text{TAS}=\text{TAS2}-\text{TAS1}$ ) και μεταβολών της  $\text{FEV}_1$  (βιαίως εκπνεόμενου όγκου αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο κατά τη σπιρομέτρηση). Επίσης έγινε ανάλυση πολλαπλών παραγόντων (multivariate analysis) με εξαρτώμενες μεταβλητές τις TAS1, TAS2 και  $\Delta\text{TAS}$ , και σταθερούς παράγοντες το κάπνισμα, το εξωγενές άσθμα και τη λήψη εισπνεομένων κορτικοειδών. Στους ασθενείς με πνευμονία, συσχέτιση κατά Pearson έγινε μεταξύ  $\Delta\text{TAS}$  και αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και πολυμορφοπύρηνων (κατά την εισαγωγή). Ανάλυση πολλαπλών παραγόντων έγινε με εξαρτημένες μεταβλητές τις TAS1, TAS2 και  $\Delta\text{TAS}$  και σταθερές το κάπνισμα, τα ακτινολογικά ευρήματα, τις επιπλοκές, τους προδιαθεσικούς παράγοντες και τη χρώση Gram. Σε όλα τα tests η μηδενική υπόθεση απορρίπτονταν αν η πιθανότητα ήταν μικρότερη του 0,05 (null hypothesis,  $p<0,05$ ).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Ασθενείς με άσθμα

Δέκα από τους 20 ασθενείς με άσθμα ήταν καπνι-

στές ενώ δεκαπέντε έπασχαν από εξωγενές και 5 από ενδογενές άσθμα, όπως αυτό προέκυπτε από το ιστορικό σχετικά με συμπτώματα και θετικές δερματικές δοκιμασίες σε κοινά αεροαλλεργιογόνα. Δεκαπέντε ασθενείς έπαιρναν εισπνεόμενα κορτικοειδή πριν την πρόξυση της νόσου τους. Κανείς από τους ασθματικούς ασθενείς δεν χρειάστηκε να μεταφερθεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

### Ασθενείς με πνευμονία

Δεκαεννιά ασθενείς με πνευμονία ήταν καπνιστές, έντεκα είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες για πνευμονία (καρδιακή ανεπάρκεια  $n=5$ , χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια  $n=4$ , ανοσοκαταστολή  $=2$ ) και είκοσι ασθενείς είχαν λευκοκυττάρωση κατά την εισαγωγή  $>20.000/\text{ml}$  στο περιφερικό αίμα. Δεκατέσσερις ασθενείς εμφάνισαν επιπλοκή (παραπνευμονική συλλογή  $n=10$ , εμπύημα  $n=3$ , αρθρίτιδα  $n=1$ ). Δύο από τους ασθενείς με εμπύημα αντιμετωπίστηκαν με κλειστή θωρακική παροχέτευση και ένας διακομίσθηκε στη Θωρακοχειρουργική κλινική για ανοιχτή παροχέτευση μέσω θωρακοτομής. Κανείς από όσους μελετήθηκαν δεν χρειάστηκε να μεταφερθεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Σε ότι αφορά στα ακτινολογικά ευρήματα, πέντε ασθενείς εμφάνιζαν αμφοτερόπλευρες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα και έντεκα είχαν λοβώδη πύκνωση.

Ο αιτιολογικός παράγοντας ανιχνεύθηκε σε δώδεκα περιπτώσεις (ποσοστό 40%) κυρίως μέσω χρώσης Gram των πτυέλων, θετικής καλλιέργειας αίματος ή θετικής καλλιέργειας πλευριτικού υγρού. Τα συχνότερα μικρόβια ήταν: *Streptococcus pneumoniae* ( $n=5$ ), *Haemophilus influenzae* ( $n=3$ ), *Branhamella catarrhalis* ( $n=2$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n=1$ ) και *Acinetobacter* ( $n=1$ ).

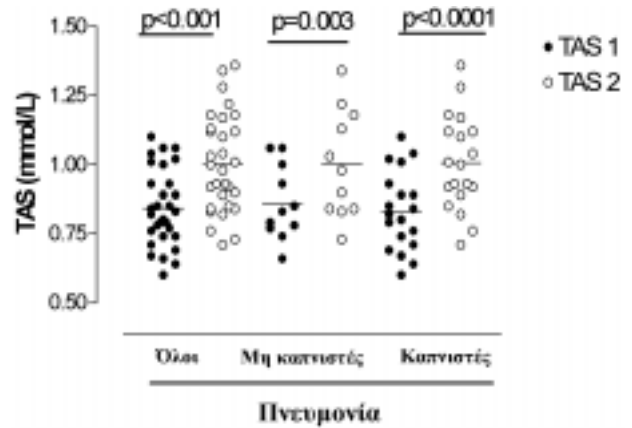
### Ολική αντιοξειδωτική κατάσταση

Στατιστικά σημαντικά μειωμένη τιμή ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης στον ορό κατά την εισαγωγή (TAS1) βρέθηκε τόσο στους ασθενείς με άσθμα όσο και στους ασθενείς με πνευμονία σε σχέση με τους μάρτυρες ( $0,98\pm 0,08$  έναντι  $1,19\pm 0,09\text{mmol/L}$ ,  $p<0,001$  και  $0,84\pm 0,14$  έναντι  $1,19\pm 0,09\text{mmol/L}$ ,  $p<0,001$  αντιστοίχως). Η TAS1 βρέθηκε επίσης στατιστικά σημαντικά μειωμένη ως προς τη μέτρηση την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας (TAS2) και τις δύο ομάδες ασθενών ( $0,98\pm 0,08$  έναντι  $1,12\pm 0,17\text{mmol/L}$ ,  $p<0,001$  και  $0,84\pm 0,13$  έναντι  $1,00\pm 0,17\text{mmol/L}$ ,  $p<0,001$ , αντιστοίχως) (Εικόνα 1Α,

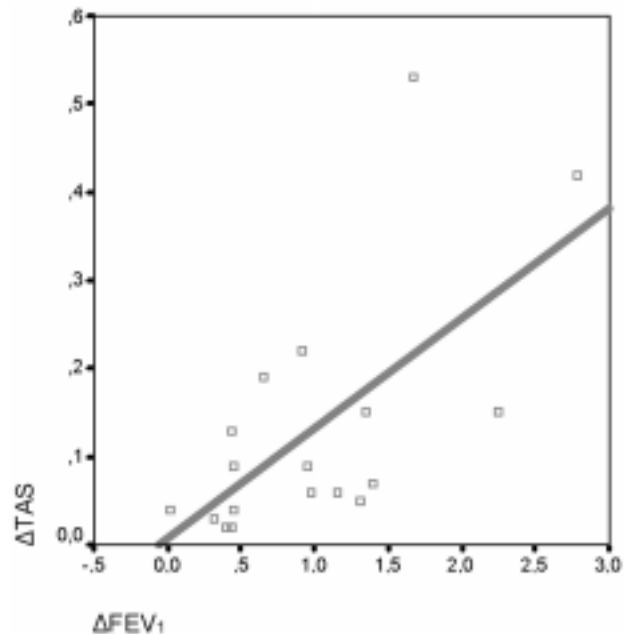
Εικόνα 1B). Η TAS2 μέτρηση στους ασθματικούς ήταν πιο κοντά στις φυσιολογικές τιμές ( $1,12 \pm 0,01$  έναντι  $1,19 \pm 0,09 \text{ mmol/L}$ ,  $p=0,26$ ) σε αντίθεση με τους ασθενείς με πνευμονία στους οποίους εξακολουθούσε να βρίσκεται κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα ( $1,00 \pm 0,17$  έναντι  $1,19 \pm 0,09 \text{ mmol/L}$ ,  $p=0,005$ ). Όταν οι ασθματικοί ασθενείς ταξινομήθηκαν σε υποομάδες σύμφωνα με το ιστορικό καπνίσματος (μη καπνιστές - καπνιστές) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ TAS1 και TAS2 ( $0,98 \pm 0,096$  έναντι  $1,16 \pm 0,21 \text{ mmol/L}$ ,  $p=0,006$  και  $0,98 \pm 0,08$  έναντι  $1,07 \pm 0,12 \text{ mmol/L}$ ,  $p=0,027$ , αντιστοίχως) (Εικόνα 1A). Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και για τους ασθενείς με πνευμονία ( $0,86 \pm 0,13$  έναντι  $1,00 \pm 0,19 \text{ mmol/L}$ ,  $p=0,003$  και  $0,83 \pm 0,14$  έναντι  $1,00 \pm 0,17 \text{ mmol/L}$ ,  $p<0,001$ , αντιστοίχως) (Εικόνα 1B). Η σύγκριση τιμών TAS1 και TAS2 μεταξύ άσθματος και πνευμονίας έδειξε μειωμένες τιμές στην πνευμονία και για τις δύο μετρήσεις ( $0,84 \pm 0,13$  έναντι  $0,98 \pm 0,08 \text{ mmol/L}$ ,  $p<0,001$  και  $1,00 \pm 0,17$  έναντι  $1,12 \pm 0,17 \text{ mmol/L}$ ,  $p<0,001$ , αντιστοίχως). Παρ'όλα αυτά όμως δεν υπήρχε διαφορά στη μεταβολή του TAS μεταξύ των δύο ομάδων ( $0,13 \pm 0,14$  έναντι  $0,16 \pm 0,14$  αντιστοίχως,  $p=0,5$ ).

**Συσχετίσεις**

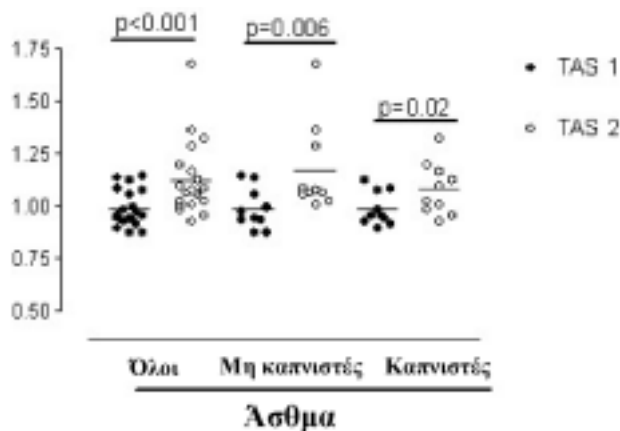
Στους ασθενείς με άσθμα βρέθηκε θετική συσχέτιση της μεταβολής του TAS ( $\Delta\text{TAS}$ ) με τη μεταβολή της  $\text{FEV}_1$  ( $\Delta\text{FEV}_1$ ) ( $r=0,58$ ,  $p=0,007$ ) (Εικόνα 2). Δεν βρέθηκε όμως συσχέτιση μεταξύ TAS1, TAS2 ή  $\Delta\text{TAS}$ , και καπνίσματος, εξωγενούς ή ενδογενούς άσθματος ή λή-



Εικόνα 1B. Μετρήσεις TAS στην εισαγωγή [(TAS1) ●] και την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας [(TAS2) ○] σε ασθενείς με πνευμονία και σε υποομάδες σύμφωνα με το κάπνισμα.



Εικόνα 2. Συσχέτιση μεταξύ μεταβολών TAS ( $\Delta\text{TAS}$ ) και μεταβολών  $\text{FEV}_1$  ( $\Delta\text{FEV}_1$ ) σε ασθενείς με άσθμα.



Εικόνα 1A. Μετρήσεις TAS στην εισαγωγή [(TAS1) ●] και την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας [(TAS2) ○] σε ασθενείς με άσθμα και σε υποομάδες σύμφωνα με το κάπνισμα.

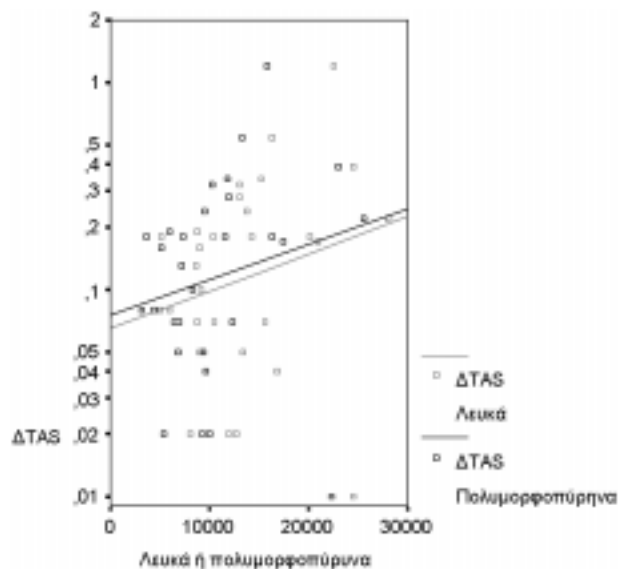
ψεως εισπνεομένων κορτικοειδών πριν από τη μελέτη. Στους ασθενείς με πνευμονία, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ TAS1, TAS2 ή  $\Delta\text{TAS}$  και καπνίσματος, λοβώδους ή αμφοτερόπλευρης κατανομής στην ακτινογραφία. Βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ  $\Delta\text{TAS}$  και προδιαθεσικών παραγόντων για πνευμονία ( $p<0,0001$ ), επιπλοκών κατά την εισαγωγή ( $p=0,005$ ) και Gram (-) μικροβίων ως αιτιολογικού παράγοντα ( $p=0,008$ ) (Πίνακας 3). Επιπλέον, το  $\Delta\text{TAS}$

Πίνακας 3. Ανάλυση πολλαπλών παραγόντων μεταξύ χαρακτηριστικών των ασθενών με πνευμονία και μετρήσεων TAS.

$p =$ πιθανότητα	TAS1	TAS2	$\Delta$ TAS
Κάπνισμα	0,58	0,87	0,17
Λοβώδης	0,61	0,98	0,13
Αμφοτερόπλευρη	0,81	0,46	0,28
Προδιαθεσικοί παράγοντες	0,47	0,008*	0,000*
Gram(-)	0,99	0,21	0,008*
Επιπλοκές	0,73	0,28	0,005*

\*στατιστικά σημαντικές διαφορές

συσχετίζονταν με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος κατά την εισαγωγή ( $r=0,39$ ,  $p=0,03$ ) και ειδικότερα με τον αριθμό των πολυμορφοκυττάρων ( $r=0,36$ ,  $p=0,05$ ) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Συσχέτιση μεταξύ TAS ( $\Delta$ TAS) και αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων ή πολυμορφοκυττάρων στο αίμα κατά την εισαγωγή σε ασθενείς με πνευμονία.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAS) στον ορό του αίματος ασθενών με σοβαρή παρόξυνση άσθματος ή εξωνοσοκομειακή πνευμονία είναι μειωμένη κατά την έναρξη της νόσου. Το

TAS, και στα δύο νοσήματα, αυξάνεται σε διάστημα 7 ημερών και βαίνει παράλληλα με την κλινικοεργαστηριακή βελτίωση. Η μείωση αυτή του TAS είναι ενδεικτική διαταραχής της ισορροπίας οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών, προφανώς λόγω αυξημένου οξειδωτικού stress.

Η μείωση του TAS που βρέθηκε στους ασθματικούς ασθενείς συμφωνεί με τα ευρήματα των Rahman και συν<sup>15</sup>, οι οποίοι σε μελέτη 11 ασθενών με έξαρση του άσθματος βρήκαν μειωμένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα. Μελέτες που έχουν επικεντρωθεί στο περιφερικό αίμα έχουν δείξει μειωμένα επίπεδα βιταμίνης C και αλβουμίνης στον ορό, αλλά αυξημένα επίπεδα σερουλοπλασμίνης<sup>16</sup>.

Αντιθέτως σε παιδιά, δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις βιταμίνης C, ρετινόλης, ατοκοφερόλης, ουρικού, β-καροτενίου ή λυκοπενίου, πιθανώς διότι και οι δύο μελέτες αναφέρονται σε σταθεροποιημένο ελεγχόμενο άσθμα<sup>17,18</sup>. Στον ορό έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις σεληνίου, βασικού συστατικού της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης<sup>19,20</sup>. Σε ασθενείς υπο θεραπεία με κορτικοειδή, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα σεληνίου στον ορό, πιθανώς λόγω της αλατοκορτικοειδούς τους δράσης που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη νεφρική απέκκριση του σεληνίου<sup>21</sup>.

Άλλες μελέτες αντιοξειδωτικών στο άσθμα δίνουν αντιφατικά στοιχεία και αυτό εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου, το είδος του αντιοξειδωτικού που μελετάται, και το εάν πρόκειται για ενδοκυττάριο ή εξωκυττάριο αντιοξειδωτικό μηχανισμό. Έτσι, σε ασθματικούς με ήπια νόσο, δεν βρέθηκαν διαφορές στην ενεργότητα της καταλάσης ή της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης<sup>22</sup>, ενώ αυξημένη έκφραση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης έχει βρεθεί στα ηωσινόφιλα<sup>23</sup>.

Σε σύγκριση με τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα, η παρούσα μελέτη διαφοροποιείται σε δύο σημεία. Πρώτον, επικεντρώθηκε στη σοβαρή παρόξυνση άσθματος που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο και δεύτερον, προσδιορίστηκε η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό, αποφεύγοντας από τη μια μεριά τον προσδιορισμό κάθε συγκεκριμένου συστατικού του πολύπλοκου αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος και δίνοντας από την άλλη, μία σφαιρική εικόνα της αντιοξειδωτικής ικανότητας στο συγκεκριμένο βιολογικό υγρό.

Ενδιαφέρον ήταν το εύρημα ότι η μεταβολή της FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>) μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> ημέρας σχετίζεται θετικά με τη μεταβολή του TAS ( $\Delta$ TAS). Οι ελεύθερες ρίζες

οξυγόνου μπορούν εκτός των άλλων να προκαλέσουν σύσπαση των λείων μυικών ινών των βρόγχων, να αυξήσουν την παραγωγή βλέννης και να προκαλέσουν μικροαγγειακή διαρροή που με τη σειρά της οδηγεί στον σχηματισμό οιδήματος<sup>3</sup>. Η ταυτόχρονη βελτίωση τόσο στη σπιρομέτρηση, όσο και στα ολικά αντιοξειδωτικά, δείχνει ότι το TAS σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα του άσθματος και ότι η βελτίωση των αντιοξειδωτικών επηρεάζει προφανώς έναν ή περισσότερους από τους παράγοντες που προκαλούν απόφραξη των αεραγωγών, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες και αναστέλλοντας ορισμένες τουλάχιστον από τις βλαπτικές για τους αεραγωγούς δράσεις τους. Τα προηγούμενα ευρήματα συμφωνούν με αυτά άλλων μελετών, στις οποίες η ενεργότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης ή η παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα, είχαν αρνητική συσχέτιση με τη FEV<sub>1</sub><sup>24,25</sup>.

Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκαν διαφορές του TAS μεταξύ των ασθενών με εξωγενές ή ενδογενές άσθμα, αλλά ούτε και μεταξύ αυτών που έπαιρναν και αυτών που δεν έπαιρναν εισπνεόμενα κορτικοειδή πριν από την παρόξυνση της νόσου τους.

Η μη επίδραση των εισπνεομένων κορτικοειδών αναφέρεται και από τους Rahman και συν<sup>15</sup>, οι οποίοι βρήκαν ότι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή δεν επηρεάζουν την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα ασθενών με άσθμα. Χορήγηση πρεδνιζολόνης από το στόμα σε δόση 15mg αυξάνει τα επίπεδα σεληνίου στο πλάσμα, αλλά η εισπνεόμενη μεπκλομεθαζόνη, ενώ προκαλεί μεταβολή στα αντιοξειδωτικά ένζυμα των ερυθροκυττάρων, δεν φαίνεται να επηρεάζει την αντιοξειδωτική κατάσταση στο πλάσμα<sup>21,26</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι η μικρή δόση και η τοπική δράση των εισπνεομένων κορτικοειδών δεν έχουν επίπτωση στην αντιοξειδωτική κατάσταση του ορού, σε αντίθεση με τα συστηματικώς χορηγούμενα τα οποία είναι γνωστό ότι δρουν κατασταλτικά σε κύτταρα φλεγμονής όπως τα ηωσινόφιλα αλλά και τα ουδετερόφιλα. Στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικώς κορτικοειδή κατά τη νοσηλεία τους που προφανώς συνέβαλαν στη βελτίωση τόσο της νόσου όσο και του TAS. Η μη χορήγησή τους όμως κρίθηκε ότι θα ήταν έξω από τα όρια της ιατρικής ηθικής.

Αν και δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη μεταβολή των αντιοξειδωτικών κατά τη διάρκεια της νόσου σε ασθενείς με πνευμονία, το διάστημα των 7 ημερών στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε με βάση

την κλινική εμπειρία σύμφωνα με την οποία οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν κλινική και εργαστηριακή βελτίωση στο διάστημα αυτό. Οι μέχρι τώρα αναφορές σε αντιοξειδωτικά είναι περιορισμένες και τα αποτελέσματα αντιφατικά. Έτσι ενώ οι Umeki και συν<sup>7</sup> αναφέρουν μειωμένη ενεργότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης, οι Duflo και συν<sup>27</sup> δεν βρήκαν ουσιαστικές διαφορές. Απ' την άλλη μεριά, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα βιταμίνης E και υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στο πλάσμα<sup>28</sup>. Αντιθέτως, τα επίπεδα της βιταμίνης C στο πλάσμα και στα λευκά αιμοσφαίρια βρέθηκαν μειωμένα σε υπερχήλικες με πνευμονία, όπως και τα επίπεδα της βιταμίνης A στο πλάσμα σε παιδιά<sup>29,30</sup>.

Παρά το γεγονός ότι δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ TAS1, TAS2 ή ΔTAS σε ασθενείς με λοβώδη ή αμφοτερόπλευρη πνευμονία, εν τούτοις το ΔTAS βρέθηκε να συσχετίζεται με την παρουσία προδιαθεσικών για πνευμονία παραγόντων. Το εύρημα αυτό θεωρείται αναμενόμενο αν σκεφτεί κανείς ότι καταστάσεις όπως η ΧΑΠ ή η καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίες συγκαταλέγονται στους προδιαθεσικούς παράγοντες για πνευμονία, συνοδεύονται από οξειδωτικό stress και συνεπώς οι ασθενείς αυτοί είχαν επιπλέον οξειδωτικό φορτίο που προφανώς οδήγησε και στην ανάγκη για μεγαλύτερη αύξηση των αντιοξειδωτικών.

Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και για τους ασθενείς που κατά την εισαγωγή τους εμφάνιζαν επιπλοκή ή έπασχαν από πνευμονία οφειλόμενη σε Gram(-) μικρόβια. Ειδικά για το δεύτερο, υπάρχουν ενδείξεις ότι συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των Gram(-) μικροβίων, και ειδικότερα οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), προκαλούν μεταβολές στην έκφραση ορισμένων γονιδίων, προάγοντας όχι μόνον τη φλεγμονώδη αντίδραση αλλά και την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου με ταυτόχρονη μεταβολή στην ενεργότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως υπεροξειδική δισμουτάση, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και καταλάση<sup>31</sup>.

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, αλλά και ο αριθμός των πολυμορφοκυττάρων, φάνηκε επίσης να συσχετίζεται με τις μεταβολές στην ολική αντιοξειδωτική κατάσταση. Είναι γνωστό ότι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού και ειδικά στην πνευμονία<sup>32</sup> απελευθερώνοντας διάφορα ένζυμα, αλλά κυρίως ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μέσα από το φαινόμενο που είναι γνωστό ως “αναπνευστική έκρηξη”<sup>33,34</sup> καταστρέφοντας έτσι



τους παθογόνους μικροοργανισμούς. Αυτό ίσως ερμηνεύει κατά ένα μέρος και το εύρημα ότι όσο μεγαλύτερος ήταν ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων, στην παρούσα μελέτη, τόσο μεγαλύτερη ήταν και η αύξηση των αντιοξειδωτικών, προφανώς ως απάντηση στην αυξημένη απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Ενδιαφέρον ήταν επίσης το εύρημα ότι και στο άσθμα αλλά και στην πνευμονία, η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό δεν σχετίζεται με το κάπνισμα. Αρχικά αυτό φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με τη γνώση ότι το κάπνισμα προκαλεί οξειδωτικό stress και επηρεάζει τα αντιοξειδωτικά στο αίμα<sup>35</sup>. Παρ' όλα αυτά, έχουν αναφερθεί ανάλογα ευρήματα και σε άλλες μελέτες, με πιθανή ερμηνεία ότι το κάπνισμα προκαλεί πρωτίστως ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων στους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα, γεγονός που ενδεχομένως να μην αποδεικνύεται μετρώντας οξειδωτικά ή αντιοξειδωτικά σε περιφερικά δείγματα αίματος ή ορού<sup>36</sup>.

Η σύγκριση του TAS μεταξύ των δύο νοσημάτων έδειξε περισσότερο μειωμένες τιμές στην πνευμονία σε σχέση με το άσθμα, τόσο κατά την 1<sup>η</sup>, όσο και κατά τη 2<sup>η</sup> μέτρηση. Πρόκειται βέβαια για δύο νοσήματα με εντελώς διαφορετική παθοφυσιολογία και με διαφορετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Εφ' όσον όμως η διάρκεια της νόσου ήταν ίδια και στις δύο ομάδες και η μεταβολή των ολικών αντιοξειδωτικών ήταν επίσης ίδια, μπορούμε εξ αποκλεισμού να θεωρήσουμε το μεγαλύτερο οξειδωτικό φορτίο ως αιτία της μεγαλύτερης μείωσης του TAS στους ασθενείς με πνευμονία σε σχέση με τους ασθματικούς ασθενείς. Σε αυτό ίσως συμβάλει και το διαφορετικό κυτταρικό υπόστρωμα, με τα ουδετερόφιλα και το φαινόμενο της “αναπνευστικής έκρηξης” να

υπερτερούν στην πνευμονία.

Ένας πιθανός περιορισμός της μελέτης είναι η απουσία δεδομένων σχετικά με την επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Η μελέτη όμως ασθενών σε παρόξυνση (άσθμα) ή οξεία φάση (πνευμονία) καθιστά δύσκολη την ερμηνεία επαναληπτικών μετρήσεων εφ' όσον τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα μεταβάλλονται από μέρα σε μέρα.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό του αίματος ήταν μειωμένη στη σοβαρή παρόξυνση άσθματος και στην εξωνοσοκομειακή πνευμονία κατά την έναρξη της νόσου, επιβεβαιώνοντας την αρχική μας υπόθεση ότι η παρουσία αυξημένου οξειδωτικού stress θα είχε επίπτωση στην ολική αντιοξειδωτική άμυνα. Η συσχέτιση της μεταβολής των ολικών αντιοξειδωτικών με τη βαρύτητα του άσθματος ή της πνευμονίας, καθώς και η ταυτόχρονη βελτίωση κλινικοεργαστηριακής εικόνας και αντιοξειδωτικών, δείχνει ότι οι όποιες μεταβολές δεν αποτελούν απλώς ένα επιφανόμενο, αλλά σχετίζονται άμεσα με την παθοφυσιολογία και την εξέλιξη των συγκεκριμένων νοσημάτων. Θα χρειασθεί περαιτέρω μελέτη για να αποδειχθεί:

- α) ποιά ή ποιές από τις αντιοξειδωτικές ουσίες έχει ρόλο-κλειδί στην εξέλιξη της παρόξυνσης του άσθματος ή της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας
- β) ποιά είναι η τοπική αντιοξειδωτική άμυνα στο όργανο στόχος (βρόγχοι ή κυψελίδες, για άσθμα και πνευμονία αντιστοίχως) και
- γ) ποιά η θέση της χορήγησης ποιών αντιοξειδωτικών ουσιών για την πρόληψη ή βελτίωση της πορείας εξέλιξης των δύο αυτών νοσημάτων.

## SUMMARY

### *Significance of serum antioxidant status in patients with severe asthma exacerbation or community-acquired pneumonia*

**Katsoulis K.<sup>1</sup>, Kontakiotis Th.<sup>2</sup>, Baltopoulos G.<sup>3</sup>, Kotsovilli A.<sup>4</sup>, Legakis N.I.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Pulmonary Medicine Department, 424 General Army Hospital, Thessaloniki, <sup>2</sup>Pulmonary Medicine Department, Aristotle University of Thessaloniki, <sup>3</sup>Faculty of Nursing, University of Athens, <sup>4</sup>Microbiology Laboratory, University of Athens

*Oxidative stress due to increased production of oxygen free radicals has been reported in various respiratory diseases including asthma and pneumonia. An imbalance between oxidant and antioxidant production has also been proposed in these patients. In the present study, serum total antioxidant status (TAS) was measured in patients with severe exacerbation of bronchial asthma or community-*

acquired pneumonia; a possible correlation between TAS and disease severity was investigated. Twenty patients (10 men, 10 women; mean age  $41 \pm 20$  years) admitted to hospital for severe exacerbation of asthma and thirty patients (22 men, 8 women; mean age  $48 \pm 21$  years) with community-acquired pneumonia were studied. Ten healthy non-smokers ( $44 \pm 16$  years of age) were also included in the study. On days 1 and 7, serum total antioxidant status was measured using a colorimetric method in 600 nm. At the same time, clinical and laboratory severity criteria were recorded in both groups of patients. In the first measurement, TAS values were found statistically significantly lower in both asthma and pneumonia patients compared to normal subjects ( $0.98 \pm 0.08$  vs  $1.19 \pm 0.09$  mmol/L,  $p < 0.001$ ; and  $0.84 \pm 0.13$  vs  $1.19 \pm 0.09$  mmol/L,  $p < 0.001$ , respectively). TAS values obtained on day 1 were also lower compared to the respective values on day 7 in both groups of patients ( $0.98 \pm 0.08$  vs  $1.12 \pm 0.17$  mmol/L,  $p < 0.001$ ;  $0.84 \pm 0.13$  vs  $1.00 \pm 0.17$  mmol/L,  $p = 0.0001$ , respectively). In asthmatic patients, TAS changes correlated with FEV<sub>1</sub> changes ( $r = 0.58$ ,  $p = 0.007$ ). In pneumonia patients, TAS changes were associated with factors predisposing to pneumonia ( $p > 0.001$ ); complications ( $p = 0.005$ ); and pneumonia caused by Gram (-) bacteria ( $p = 0.008$ ). Additionally, TAS changes correlated with white blood count ( $r = 0.39$ ,  $p = 0.03$ ), especially polymorphonuclear cell count ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.05$ ). Finally, the comparison between TAS values in asthma and pneumonia showed statistically significantly lower values in pneumonia in both measurements ( $0.84 \pm 0.13$  vs  $0.98 \pm 0.08$  mmol/L,  $p < 0.001$ ;  $1.00 \pm 0.17$  vs  $1.12 \pm 0.17$  mmol/L,  $p < 0.001$ , respectively). We concluded that serum total antioxidant status in patients with severe exacerbation of bronchial asthma or community-acquired pneumonia is relatively low at the onset of the disease. In the course of the disease, an increase in total antioxidant status is consistent with clinical and laboratory improvement. Total antioxidant status changes are associated with respective changes in parameters related to disease severity in both asthma and pneumonia patients. *Pneumon 2005, 18(3):305-314.*

**Key words:** total antioxidant status, oxidative stress, asthma, pneumonia, disease severity

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Haliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity and reactive oxygen species. In: Haliwell B, Gutteridge JMC Free radicals in Biology and Medicine, Oxford: Oxford University Press, 1999:24-27.
- Bast A, Haenen GR, Delman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; 91(3C):3C-13S
- Doelman CJA, Bast A. Oxygen radicals in lung pathology. *Free Radic Biol Med* 1990; 9(5):381-400.
- Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990; 9:235-243.
- Dworski R. Oxidative stress in asthma. *Thorax* 2000; 55(Suppl 2):S51-S53.
- MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429(1-3):195-207.
- Umeki S, Sumi M, Niki Y, Soejima R. Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infections and compromised immune systems. *Clin Chem* 1987; 33(12):2230-2233.
- Braun J, Pein M, Djonlagic H, Dalhoff K. Production of reactive oxygen species by central venous and arterial neutrophils in severe pneumonia and cardiac lung edema. *Intensive Care Med* 1997; 23(2):170-176.
- Haliwell B, Gutteridge JMC. Assays of total antioxidant activity. In: Free radicals in Biology and Medicine, Third edition, Oxford University Press, 1998, p. 422-425.
- Chiseli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol med* 2000; 29(11):1106-1114.
- Global strategy for asthma management and prevention: National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 02-3659, 2004.
- Neiderman MS, Lionel A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-1754.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community acquired

- pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-250.
14. McLemore JL, Beeley P, Thornton K, Morrisroe K, Blackwell W, Dascupta A. Rapid automated determination of lipid hydroperoxide concentrations and total antioxidant status of serum samples from patients infected with HIV. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:268-273.
  14. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, Macnee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:55-60.
  15. Vural H, Uzun K. Serum and red blood cell antioxidant status in patients with bronchial asthma. *Can Respir J* 2000; 7(6):476-480.
  16. Powell VC, Nash AA, Powers PH, Primhak RA. Antioxidant status in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18(1):1301-1307.
  17. Schock BC, Young IS, Brown V et al. Antioxidants and oxidative stress in BAL fluid of atopic asthmatic children. *Pediatr Res* 2003; 53(3):375-381.
  18. Qujeq D, Hidari B, Bijani K, Shirdel H. Glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in intrinsic asthmatic patients. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(2):200-202.
  19. Misso NI, Powers KA, Gillon RL, Stewart GA, Thompson PJ. Reduced platelet glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in atopic asthmatic patients. *Clin Exp allergy* 1996; 26(7):838-847.
  20. Marano G, Fischioni P, Graziano C, Iannone M, Morisi G. Increased serum selenium levels in patients under corticosteroid treatment. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67(2):120-122.
  21. Fenech AG, Ellul-Micallef R. Selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase in maltese patients; effect of glucocorticoid administration. *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11(4):301-308.
  22. Tekin D, Sin BA, Mungan D, Misirgili Z, Yavuzer S. The antioxidant defense in asthma. *J Asthma* 2000; 37(1):59-63.
  23. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML. Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostanes is related to disease severity in mild asthma. *Lipids* 2000; 35(9):967-974.
  24. Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest* 1991; 100:1319-1322.
  25. Pennings HJ, Borm PJ, Evelo CT, Wouters EF. Changes in levels of catalase and glutathione in erythrocytes of patients with asthma, treated with beclomethasone dipropionate. *Eur Respir J* 1999; 13(6):1260-1266.
  26. Duflo F, Debon R, Goudable J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum oxidative stress in ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth* 2002; 89(2):231-236.
  27. Tangney CC, Stibolt TB Jr, Zheutlin L, Jacobs E, Hanley M. Comparison of vitamin E levels in plasma, bronchoalveolar lavage, and lung tissues of adult pulmonary patients. *J Am Coll Nutr* 1989; 8(3):203-214.
  28. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res* 1994; 64(3):212-219.
  29. Velasquez-Melendez G, Okani ET, Kiertsman B, Roncada MJ. Vitamin A status in children with pneumonia. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49(5):379-384.
  30. Clerch LB, Wright A, Chung DJ, Massaro D. Early divergent lung antioxidant enzyme expression in response to lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 1996; 271:L949-954.
  31. Sibille Y, Marchandise FX. Pulmonary immune cells in health and disease: polymorphonuclear neutrophils. *Eur Respir J* 1993; 6:1529-1543.
  32. Dalhoff K, Braun J, Kothe M, Korber M, Pein M, Wiessmann KJ. Oxidative metabolism of pulmonary phagocytes in acute pneumonia. *Respiration* 1994; 61(3):144-149.
  33. Shepherd VL. The role of the respiratory burst of phagocytes in host defense. *Semin Respir Infect* 1986; 1(2):99-106.
  34. Abou-Seif MA. Blood antioxidant status and urine sulfate and thiocyanate levels in smokers. *J Biochem Toxicol* 1996; 11:133-137.
  35. Irfan Rahman. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2000; 55:189-193.

# Αγγειοσάρκωμα πνεύμονος: ένα σπάνιο νεόπλασμα

Γ. Δημόπουλος<sup>1</sup>,  
Ρ. Τριγγίδου<sup>2</sup>,  
Η. Πέρρος<sup>1</sup>,  
Σ. Μεσογίτης<sup>2</sup>,  
Α. Σακελλαρόπουλος<sup>1</sup>,  
Α. Ζέτος<sup>1</sup>,  
Α. Ρασιδάκης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας και <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"

Λέξεις κλειδιά: Πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα, σπάνια νεοπλασμάτα πνεύμονος, χημειοθεραπεία, πρόγνωση

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα του πνεύμονος είναι ένα εξαιρετικά σπάνιο νεόπλασμα που διαγιγνώσκεται δύσκολα. Παρουσιάζουμε την περίπτωση άρρενος ασθενούς 33 ετών που προσήλθε με δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και οπισθοστερνικό άλγος. Τα κλινικά, εργαστηριακά και ακτινογραφικά ευρήματα κατά τη νοσηλεία του ασθενούς ήταν μη διαγνωστικά, γεγονός που οδήγησε στη διενέργεια ανοικτής βιοψίας πνεύμονος. Η ιστολογική εξέταση και ανοσοϊστοχημική ανίχνευση έθεσε τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αγγειοσαρκώματος πνεύμονος. Η σταδιοποίηση του ασθενούς ήταν αρνητική για δευτεροπαθείς μεταστάσεις. Ο ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία αλλά ένα χρόνο αργότερα παρουσίασε εγκεφαλικές μεταστάσεις και κατέληξε 14 μήνες μετά τη διάγνωση. *Πνεύμων 2005, 18(3):325-328.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

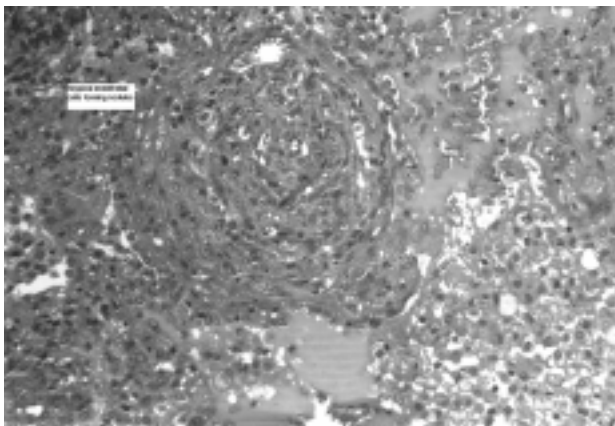
Τα αγγειοσαρκώματα που προσβάλλουν τους πνεύμονες συνιστούν ποσοστό μικρότερο από το 2% όλων των περιπτώσεων αγγειοσάρκωματος και μικρότερο από το 0,2% όλων των μορφών καρκίνου του πνεύμονος<sup>1-2</sup>. Συνήθως το αγγειοσάρκωμα του πνεύμονος εκφράζει μετάσταση από πρωτοπαθή εντόπιση στο δέρμα, το μαστό, το ήπαρ, τα οστά, το σπλήνα ή την καρδιά<sup>1</sup>. Το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα του πνεύμονος είναι ένα εξαιρετικά σπάνιο και θανατηφόρο νεόπλασμα που εμφανίζεται με μη ειδικά κλινικά συμπτώματα. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζουμε την περίπτωση άρρενος ασθενούς 33 ετών με πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα πνεύμονος επιχειρώντας ιδιαίτερη αναφορά στις δυσκολίες της διάγνωσης και της διαφορικής διάγνωσης.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής άνδρας 33 ετών, καπνιστής (45py) προσήλθε στην κλινική του ΚΑΑ λόγω δύσπνοιας, οπισθοστερνικού άλγους και βήχα. Από το ιατρικό ιστορικό αναφέρεται ένα επεισόδιο οξείας ιογενούς περικαρδίτιδας δύο έτη προ της εισαγωγής του. Η φυσική εξέταση κατά την εισαγωγή

Αλληλογραφία:  
Γεώργιος Δημόπουλος MD, FCCP  
Κύπρου 5, Άνοιξη-Αττική, 145 69, Αθήνα  
Τηλ. +30.210.814.37.98  
Fax. +30.210.831.92.91  
e-mail: dimop@panafonet.gr

ανέδειξε τελοεισπνευστικούς τριζόντες άμφω στις βάσεις των πνευμόνων και η ακτινογραφία θώρακα αμφοτερόπλευρες διάχυτες σκιάσεις. Οι συνήθεις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, τα αέρια αίματος και ο υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς ήταν φυσιολογικά. Η αξονική τομογραφία θώρακος επιβεβαίωσε τις αμφοτερόπλευρες οζώδεις σκιάσεις που απεικονίζονταν στην απλή ακτινογραφία θώρακα και ανέδειξε επιπλέον ινώδεις γραμμοειδείς ατελεκτασίες. Η βρογχοσκόπηση, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και η κυτταρολογική εξέταση δεν ανέδειξαν στοιχεία κακοήθειας. Οι καλλιέργειες πτυέλων, οι ορολογικές και ανοσολογικές εξετάσεις για ειδικές λοιμώξεις ή συστηματικά νοσήματα, οι καρκινικοί δείκτες και το ολόσωμο Scanning με γάλλιο<sup>6,7</sup> ήταν φυσιολογικά. Ο ασθενής υπεβλήθη σε ανοικτή βιοψία πνεύμονα και λήψη τεμαχίων ιστού. Η ιστολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη των ιστοτεμαχίων [βιμεντίνη (Vimentine) (+), παράγοντας VIII (+), κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους (cytokeratin LMW) (-), Keratin 18(-), πρωτεΐνη S-100 (-), εστιακά θετική αντίδραση στην ακτίνη των λείων μυικών ινών (focally smooth muscle actine SMA): (+)] έθεσε τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αγγειοσαρκώματος πνεύμονος. Κατά την ιστολογική εξέταση ο όγκος αποτελείτο από άτυπα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία σχημάτιζαν αγγειακούς χώρους ποικίλου μεγέθους “δίκην καναλιών” από ατρακτόμορφα κύτταρα ή κατά τόπους όζους αποτελούμενους από επιθηλιοειδή κύτταρα (Εικόνα 1). Ο ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία (Ifosfamide, Doxirou-



Εικόνα 1. Αθροίσεις άτυπων ενδοθηλιακών κύτταρων που σχηματίζουν οξίδια. Χρώση H-E x 250.

bicine, Uromitexan) με ικανοποιητική ανταπόκριση. Μετά διάστημα ενός έτους από τη διάγνωση διαπιστώθηκε εγκεφαλική μετάσταση και υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία και συμπληρωματική χημειοθεραπεία αλλά κατέληξε 2 μήνες αργότερα (14 μήνες από τη διάγνωση).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία κατά τα έτη από 1980 έως 2003 βρήκαμε 11 αναφορές πρωτοπαθούς αγγειοσαρκώματος πνεύμονος και εστίασαμε τη σύζητηση του περιστατικού μας στη διαφορική διάγνωση της νόσου διότι α) το αγγειοσάρκωμα του πνεύμονα χαρακτηρίζεται από μη ειδικά κλινικά, εργαστηριακά και ακτινογραφικά ευρήματα, β) η διάγνωση τίθεται μόνο με ανοικτή βιοψία πνεύμονος, γ) απαιτείται διαφοροδιάγνωση από ένα αριθμό παρόμοιων νεοπλασμάτων αγγειακής προέλευσης και δ) συχνά είναι δύσκολος ο διαχωρισμός της πρωτοπαθούς από τη μεταστατική προέλευση της νόσου<sup>1-5</sup>. Οι Askokumar και συν. αναφέρουν την αιμόπτυση ως τη συχνότερη κλινική εκδήλωση του πρωτοπαθούς αγγειοσαρκώματος πνεύμονος που ακολουθείται από απώλεια βάρους, βήχα και θωρακικό άλγος<sup>2</sup>. Οι Atesoy και συν. και οι Tateishi και συν. θεωρούν την αξονική και μαγνητική τομογραφία θώρακα ιδιαίτερα χρήσιμες απεικονιστικές μεθόδους στη διαφορική διάγνωση του αγγειοσαρκώματος από το καρκίνο του πνεύμονος<sup>6,7</sup>.

Στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, η κλινική εικόνα του ασθενούς (δύσπνοια, οπισθοστερνικό άλγος και βήχας), ο φυσιολογικός εργαστηριακός έλεγχος, τα μη ειδικά ευρήματα της αξονικής τομογραφίας θώρακος και η μη διαγνωστική βρογχοσκόπηση (επισκόπηση, βιοψία και BAL) οδήγησαν στη διενέργεια ανοικτής βιοψίας πνεύμονος. Στη διαφορική μας διάγνωση δεν είχε συμπεριληφθεί ως πιθανή διάγνωση το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα πνεύμονος.

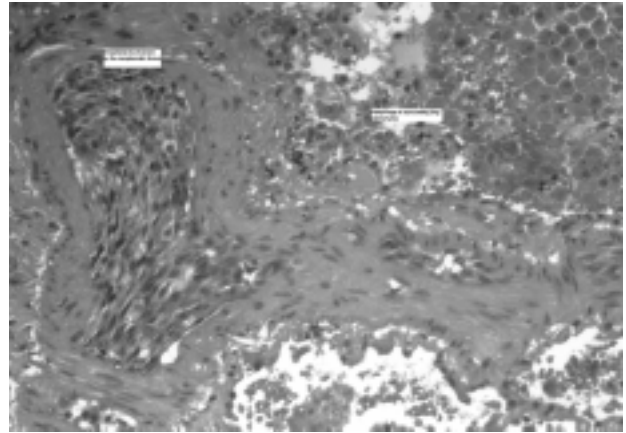
Ιστολογικά αυτό το νεόπλασμα τίθεται σε διαφορική διάγνωση από το σάρκωμα Kaposi, το αγγειοσάρκωμα που προσβάλλει τα μεγάλα αγγεία (κύρια την πνευμονική αρτηρία), το μεταστατικό αγγειοσάρκωμα, το καρκίνωμα από ατρακτοειδή κύτταρα, το ψευδοαγγειακό αδενοειδές πλακώδες καρκίνωμα (pseudovascular adenoid squamous cell-carcinoma (PASCC)) που υποδύ-

εται αγγειοσάρκωμα, το αιμαγγειοπερικύττωμα, το επιθηλιοειδές αγγειοσάρκωμα και από τη διάχυτη πνευμονική λεμφαγγειομάτωση/αιμαγγειομάτωση<sup>8</sup>. Το σάρκωμα Karosi με πνευμονική συμμετοχή και το σάρκωμα που προσβάλλει τα μεγάλα αγγεία αποτελούν τα πλέον συνήθη νεοπλάσματα από τα οποία πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα του πνεύμονος. Στην περίπτωση του σαρκώματος Karosi το ιατρικό ιστορικό [HIV(+), ευκαιριακές λοιμώξεις] σε συνδυασμό με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά (διάμεσες διηθήσεις όχι μόνο γύρω από τις αρτηρίες αλλά και από τους αεραγωγούς) θέτουν τη διάγνωση<sup>9</sup>.

Η αγγειογραφία και η αξονική τομογραφία των πνευμόνων βοηθούν στη διάγνωση του σαρκώματος των μεγάλων αγγείων που συχνά υποδύεται πνευμονική εμβολή<sup>9</sup>. Στο δικό μας περιστατικό η ενδο- και περιαρτηριακή προσβολή από το κακόηθη νεοπλασματικό ιστό (κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό) σε συνάρτηση με την ύπαρξη εκτεταμένων περιοχών αιμορραγίας (πρόσφατης και παλαιάς) στο γύρω πνευμονικό παρέγχυμα οδήγησε στην επιβεβαίωση της διάγνωσης (Εικόνα 2)<sup>10</sup>.

Ο διαχωρισμός του πρωτοπαθούς από το μεταστατικό αγγειοσάρκωμα είναι δύσκολος και συχνά μη επιτυχής<sup>11</sup>. Ο εν λόγω ασθενής δεν παρουσίαζε άλλες εστίες νεοπλασματικής νόσου γεγονός που μας οδήγησε στη θεώρηση της διάγνωσης του πρωτοπαθούς αγγειοσαρκώματος του πνεύμονος.

Τα αγγειοσαρκώματα χαρακτηρίζονται από καθυστέρηση στη διάγνωση (λόγω των ατύπων ευρημάτων) και από την πτωχή πρόγνωση παρά τη χορήγηση χημειοθεραπείας<sup>3</sup>. Ο εν λόγω ασθενής μετά την ιστολογική διάγνωση υπεβλήθη σε χημειοθεραπεία αλλά αρκετά ενω-



Εικόνα 2. Ενδοαρτηριακή προσβολή από το κακόηθη νεοπλασματικό ιστό. Αιμορραγία στο γύρω πνευμονικό παρέγχυμα. Χρώση H-E x 250.

ρίς (ένα έτος μετά τη διάγνωση) παρουσίασε εγκεφαλικές μεταστάσεις, υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία και συμπληρωματική χημειοθεραπεία και κατέληξε 2 μήνες αργότερα (14 μήνες από την αρχική διάγνωση).

Συμπερασματικά, το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα του πνεύμονος είναι ένα εξαιρετικά σπάνιο και θανατηφόρο νεόπλασμα. Η διάγνωση είναι δύσκολη, απαιτεί συνήθως ανοικτή βιοψία πνεύμονος και συναξιολόγηση του προηγούμενου κλινικού ιστορικού, των κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων. Παρά το ότι τα ιστολογικά και τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα μετά από την ανοικτή βιοψία πνεύμονος θέτουν τη διάγνωση, η διαφοροδιάγνωση από άλλα σπάνια νεοπλάσματα ή από μεταστατική νόσο παραμένει δύσκολη. Η πρόγνωση είναι πτωχή παρά την εφαρμογή χημειοθεραπείας.

## SUMMARY

### *Lung angiosarcoma: A rare neoplasm*

*Dimopoulos G., Triggidou R.<sup>2</sup>, Perros I.<sup>1</sup>, Mesogitis S.<sup>2</sup>, Sakellaropoulos A.<sup>1</sup>, Zetos A.<sup>1</sup>, Rasidakis A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Respiratory Insufficiency Center, <sup>2</sup>Pathology Lab, Athens Chest Hospital, Athens, Greece

*Primary angiosarcomas involving the lung are extremely rare neoplasms characterized by non-specific manifestations and difficult diagnosis. We report the case of a 33-year old male with dyspnea, non-productive cough and retrosternal pain. The clinical, laboratory and radiological evaluation of the patient was not diagnostic leading to open lung biopsy performance. Histology and immunohistochemical analysis of surgical specimens confirmed the diagnosis of primary lung angiosarcoma. The de-*

*tailed examination was negative for secondary metastasis. The patient received chemotherapy but after a follow-up period of one year he presented with brain metastasis. He died 14 months after the confirmation of diagnosis. Pneumon 2005, 18(3):325-328.*

**Key words:** *Primary angiosarcoma, rare lung tumors, chemotherapy, prognosis*

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Spragg RG, Wolf PL, Haghighi P, Abraham JL, Astari-ta RW. Angiosarcoma of the lung with fatal pulmonary hemorrhage. *Am J Med* 1983; 74:1072-1076.
2. Ashokakumar MR, Ryu JH. Angiosarcoma in the lung. *Chest* 1993; 103:1531-1535.
3. Bacha EA, Wright CD, Grillo HC, Wain JC, Moncure A, Keel SB, Donahue DM, Mathisen DJ. Surgical treatment of primary pulmonary sarcomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(4):456-460.
4. Junge K, Toens C, Peiper C, Hermanns B, Schumpelick V. Primary angiosarcoma of the lung. *Chirurg* 2001; 72(8):969-972.
5. Mullick SS, Mody DR, Schwartz MR. Angiosarcoma at unusual sites. A report of two cases with aspiration cytology and diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1997; 41(3):839-844.
6. Atasoy C, Fitoz S, Yigit H, Atasoy P, Erden I, Akyar S. Radiographic, CT and MRI findings in primary pulmonary angiosarcoma. *Clin Imaging* 2001; 25(5):337-340.
7. Tateishi U, Hasegawa T, Kusumoto M, Yamazaki N, Iinuma G, Muramatsu Y, Moriyama N. Metastatic angiosarcoma of the lung: spectrum of CT findings. *Am J Roentgenol* 2003; 180(6):1671-1674.
8. Corrin B. Rare pulmonary tumors. In: *Pathology of the lung*, ed. Corrin Bryan. Churchill Livingstone, 2000; 529-540.
9. Groldblum JR. Epithelioid angiosarcoma of the pulmonary artery. *Hum Pathol* 1995; 26:1275-1277.
10. Stout AP. Hemagio-endothelioma: a tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells. *Ann Surg* 1943; 118:445-451.
11. Pui MH, Yu SP, Chen JD. Primary intrathoracic fibrous histiocytoma and angiosarcoma. *Australias Radiol* 1999; 43(1):3-6.