

ΕΙΚΟΝΑ 1-1 Ξυλόγλυπτα από το *Fasciculus Medicinae* του Johannes de Ketham, το πρώτο έντυπο εικονογραφημένο ιατρικό κείμενο. Απεικονίζονται οι μέθοδοι πρόσβασης και ανταλλαγής πληροφοριών στην ιατρική πράξη κατά τα πρώτα χρόνια της Αναγέννησης. Το *Fasciculus Medicinae* εκδόθηκε αρχικά το 1491 για φοιτητές ιατρικής και επαγγελματίες, και επανεκδόθηκε έξι φορές σε διάστημα 25 ετών. Αριστερά: Ο Petrus de Montagnana, γνωστός ιατρός και καθηγητής στο Πανεπιστήμιο της Πάντοβα, και συγγραφέας μιας ανθολογίας εκπαιδευτικών μελετών περιστατικών, συμβουλεύεται ιατρικά συγγράμματα από την αρχαιότητα έως τα πρώτα χρόνια της Αναγέννησης. Δεξιά: Ασθενής με πανώλη τον οποίο φροντίζει ο ιατρός και οι εκπαιδευόμενοι του. (Παραχώρηση από U.S. National Library of Medicine.)

Κλινική εξέταση Ο σκοπός της κλινικής εξέτασης είναι να προσδιορίσει τα φυσικά σημεία της νόσου, τα οποία αποτελούν αντικειμενικές ενδείξεις της νόσου και η σημασία τους ενισχύεται όταν επιβεβαιώνουν μια λειτουργική ή οργανική αλλαγή που υποδηλώνεται ήδη από το ιστορικό του ασθενούς. Μερικές φορές, τα κλινικά σημεία μπορεί να είναι η μοναδική ένδειξη της νόσου.

Η κλινική εξέταση πρέπει να διενεργείται μεθοδικά και διεξοδικά, χωρίς να ενοχλεί ή να προσβάλλει τον ασθενή. Μολονότι το ιστορικό συχνά κατευθύνει την εξέταση προς το πάσχον όργανο ή τμήμα του σώματος, η εξέταση ενός νέου ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει όλο το σώμα, από την κεφαλή μέχρι τα δάκτυλα των ποδιών, σε μια αναζήτηση παθολογικών σημείων. Εάν η κλινική εξέταση δεν είναι συστηματική και δεν εκτελείται κατά τον ίδιο τρόπο σε κάθε ασθενή, υπάρχει ο κίνδυνος παράλειψης σημαντικών περιοχών. Τα αποτελέσματα της εξέτασης όπως και οι λεπτομέρειες του ιστορικού πρέπει να καταγράφονται αμέσως και όχι μετά από ώρες, ώστε να μην ξεχαστεί κάτι. Η ικανότητα στην κλινική διάγνωση αποκτάται με την πείρα, αλλά δεν είναι μόνο η τεχνική που καθορίζει την επιτυχία στην ανεύρεση σημείων της νόσου. Η ανακάλυψη ορισμένων διάσπαρτων πετεχειών, ενός αδύναμου διαστολικού φυσήματος ή μιας μικρής μάζας στην κοιλιά δεν είναι απλώς αποτέλεσμα καλής ακοής και όρασης ή πιο ευαίσθητων δακτύλων, αλλά και ενός μυαλού σε εγρήγορση για αντίστοιχα ευρήματα. Επειδή τα φυσικά ευρήματα μεταβάλλονται με τον χρόνο, η κλινική εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται όσο συχνά το υπαγορεύει η κλινική κατάσταση.

Επειδή είναι διαθέσιμος ένας μεγάλος αριθμός άκρως ευαίσθητων διαγνωστικών εξετάσεων, ιδίως απεικονιστικών, ενεδρεύει ο πειρασμός να δίνεται λιγότερη έμφαση στην κλινική εξέταση. Πράγματι, πολλοί ασθενείς εξετάζονται για πρώτη φορά αφού έχουν ήδη κάνει

σειρά εξετάσεων τα αποτελέσματα των οποίων είναι γνωστά. Αυτό δεν πρέπει να αποτρέψει τον ιατρό να κάνει πλήρη κλινική εξέταση, επειδή συχνά υπάρχουν κλινικά ευρήματα που «διέφυγαν» από τον καταγισμό των διαγνωστικών εξετάσεων. Η ενέργεια της εξέτασης (δηλαδή, του αγγίγματος του ασθενούς) προσφέρει επίσης τη δυνατότητα επικοινωνίας και μπορεί να έχει καθυστερημένες επιδράσεις, ενισχύοντας τη σχέση ιατρού-ασθενούς.

Διαγνωστικές εξετάσεις Η ευχέρεια εκτέλεσης μεγάλου αριθμού εργαστηριακών εξετάσεων έχει αυξήσει την εξάρτησή μας από αυτές για την επίλυση των κλινικών προβλημάτων. Ωστόσο, η συσσώρευση εργαστηριακών αποτελεσμάτων δεν απαλλάσσει τον ιατρό από την ευθύνη της προσεκτικής παρακολούθησης, εξέτασης και διερεύνησης του ασθενούς. Είναι επίσης απαραίτητο να μη λησμονούνται οι περιορισμοί αυτών των εξετάσεων. Επειδή είναι αυτοματοποιημένες, περίπλοκες και φαινομενικά ακριβείς, συχνά συνοδεύονται από έναν αέρα αυθεντικότητας, ανεξάρτητα από το περιθώριο σφάλματος που ενέχουν τα μηχανήματα που χρησιμοποιήθηκαν και τα άτομα που εκτέλεσαν ή ερμήνευσαν τις εξετάσεις. Ο ιατρός πρέπει να σταθμίζει το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων που παραγγέλλει σε σχέση με την αξία των στοιχείων που αναμένει από αυτές.

Μεμονωμένες εργαστηριακές εξετάσεις σπανίως ζητούνται. Συνήθως οι ιατροί ζητούν «πακέτα» πολλών εξετάσεων, συχνά χρήσιμων. Για παράδειγμα, οι διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να ερμηνεύσουν μη ειδικά συμπτώματα όπως η γενικευμένη καταβολή και η μεγάλη κόπωση, παραπέμποντας στη διάγνωση χρόνιας ηπατικής νόσου. Μερικές φορές ένα και μόνο παθολογικό αποτέλεσμα, π.χ. το αυξημένο επίπεδο του ασβεστίου στον ορό, υποδεικνύει συγκεκριμένη νόσο, όπως ο υπερπαραθυρεοειδισμός ή η υποκείμενη κακοήθεια.

Η λογική χρήση προληπτικών εξετάσεων (όπως της LDL χοληστερόλης) μπορεί να φανεί πολύ χρήσιμη. Ένας ικανός αριθμός εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να εκτελεστεί άνετα με ένα μόνο δείγμα αίματος και με σχετικά χαμηλό κόστος. Η μεγάλη χρησιμότητα των προληπτικών εξετάσεων αναδεικνύεται όταν αυτές εστιάζονται σε συνήθεις νόσους ή διαταραχές και τα αποτελέσματά τους υποδεικνύουν άλλες χρήσιμες – αλλά συχνά δαπανηρές – εξετάσεις ή επεμβάσεις. Από τη μία πλευρά, οι βιοχημικές μαζί με απλές εργαστηριακές εξετάσεις όπως η γενική αίματος, η ανάλυση ούρων και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, συχνά παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για την παρουσία παθολογικής εξεργασίας. Από την άλλη πλευρά, ο ιατρός πρέπει να μάθει να αξιολογεί τις περιστασιακές διαταραχές στα αποτελέσματα των προληπτικών εξετάσεων, οι οποίες μπορεί να μην έχουν σχέση με σημαντική ασθένεια. Μια διερεύνηση σε βάθος εξαιτίας μεμονωμένου παθολογικού εργαστηριακού ευρήματος σε άτομο κατά τα άλλα υγιές σχεδόν πάντοτε είναι περιττή και αντιπαραγωγική. Μεταξύ των 40 και πλέον εξετάσεων που εκτελούνται τακτικά σε ασθενείς, δεν είναι σπάνιο μία ή δύο να είναι ελαφρώς παθολογικές. Εάν δεν υπάρχει υποψία υποκείμενης νόσου, αυτές οι εξετάσεις συνήθως επαναλαμβάνονται, για να διαπιστωθεί εάν η ανωμαλία οφείλεται σε εργαστηριακό σφάλμα. Εάν πράγματι υπάρχει ανωμαλία, είναι σημαντικό να συσχετιστεί η πιθανή σημασία της με τη γενική κατάσταση του ασθενούς και με τα άλλα εργαστηριακά ευρήματα.

Οι τεχνικές δυνατότητες των απεικονιστικών μεθόδων είναι από τους πιο γρήγορα αναπτυσσόμενους τομείς της ιατρικής. Οι εξετάσεις αυτές δίνουν εξαιρετικά λεπτομερείς ανατομικές πληροφορίες, οι οποίες μπορεί να είναι σημαντικός παράγων για τη λήψη ιατρικών αποφάσεων. Η υπερηχογραφία, τα σπινθηρογραφήματα, η αξονική, η μαγνητική και η τομογραφία συντονισμού ποζιτρονίων έχουν βοηθήσει αρκετούς ασθενείς ανοίγοντας νέους διαγνωστικούς ορίζοντες και αντικαθιστώντας άλλες περισσότερο επεμβατικές τεχνικές. Δεδομένων των δυνατοτήτων τους και στην προσπάθεια να σχηματιστεί γρήγορα διάγνωση, υπάρχει η τάση να ζητούνται πολλές απεικονιστικές εξετάσεις. Όλοι οι ιατροί έχουν περιπτώσεις ασθενών, των οποίων οι απεικονιστικές εξετάσεις είχαν ευρήματα που οδήγησαν σε απρόσμενη διάγνωση. Παρ' όλα αυτά οι ασθενείς πρέπει να υποστούν τις εξετάσεις, ενώ το προστιθέμενο κόστος μη απαραίτητων εξετάσεων είναι σημαντικό. Ο έμπειρος κλινικός πρέπει να χρησιμοποιεί τα σημαντικά αυτά εργαστηριακά εργαλεία με σύνεση και πάντα να σκέπτεται εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεων θα επηρεάσουν την αντιμετώπιση και θα ωφελήσουν τον ασθενή.

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ

Ιατρική βασισμένη σε τεκμήρια Ο όρος «ιατρική βασισμένη σε τεκμήρια» σημαίνει ότι οι κλινικές αποφάσεις υποστηρίζονται από στοιχεία, κατά προτίμηση δεδομένα από προοπτικά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με μάρτυρες κλινικές μελέτες. Αυτό έρχεται σε ευθεία αντίθεση με την ατομική εμπειρία που μπορεί συχνά να είναι προκατειλημμένη. Ακόμη και οι πιο έμπειροι ιατροί μπορεί να επηρεαστούν από πρόσφατες εμπειρίες με συγκεκριμένους ασθενείς, εκτός εάν είναι έτοιμοι να προσφύγουν στις πληροφορίες από μεγάλες, σημαντικές, πιο αντικειμενικές μελέτες, για να πάρουν την απόφασή τους. Η βασισμένη σε στοιχεία ιατρική έγινε σημαντικό τμήμα της καθημερινής άσκησης της ιατρικής και οδήγησε στη δημοσίευση πολλών πρακτικών οδηγιών.

Οδηγίες για την άσκηση της ιατρικής Πολλές επαγγελματικές οργανώσεις και κρατικές υπηρεσίες συντάσσουν επίσημες οδηγίες για την άσκηση του ιατρικού επαγγέλματος, προσπαθώντας να βοηθήσουν τους ιατρούς και άλλους παρόχους ιατρικών υπηρεσιών σε αυτό το έργο. Όταν οι οδηγίες είναι σύγχρονες και εφαρμόζονται κατάλληλα, μπορούν να προσφέρουν ένα χρήσιμο πλαίσιο για την περίθαλψη ασθενών με συγκεκριμένες παθήσεις ή συμπτώματα. Δυνατόν να προστατεύσουν τους ασθενείς – ειδικά όσους δεν έχουν ικανοποιητική υγειονομική περίθαλψη – από χαμηλή ποιότητα ιατρονοσηλευτικής φροντίδας. Οι οδηγίες μπορούν επίσης να προστατεύσουν τους ευσυνειδητούς ιατρούς από αδικαιολόγητες κατηγορίες για κακή άσκηση επαγγέλματος και την κοινωνία από το υπερβολικό κόστος που συνεπάγεται η κατάχρηση των ιατρικών υπηρεσιών. Από την άλλη

πλευρά, οι κλινικές οδηγίες έχουν την τάση να υπεραπλουστεύουν την πολυπλοκότητα της επιστήμης. Διάφορες ομάδες με διαφορετικούς σκοπούς μπορεί να διατυπώσουν αποκλίνουσες προτάσεις για θέματα τόσο βασικά όσο η αναγκαιότητα της μαστογραφίας στις γυναίκες άνω των 40 ετών ή της δοκιμασίας προστατικού αντιγόνου στους άνδρες άνω των 50 ετών. Επιπλέον, οι κατευθυντήριες οδηγίες, όπως υπονοείται από τον όρο δεν λαμβάνουν υπ' όψιν (ούτε αναμένεται να λαμβάνουν υπ' όψιν) τη μοναδικότητα κάθε ατόμου και της ασθένειάς του. Η πρόκληση για τον ιατρό είναι να συνδυάσει την κλινική πράξη με τις χρήσιμες προτάσεις των ειδικών οι οποίοι καταρτίζουν τις οδηγίες για την άσκηση του επαγγέλματος, χωρίς να τις αποδέχεται τυφλά ή να περιορίζεται υπερβολικά από αυτές.

Λήψη ιατρικών αποφάσεων Η λήψη ιατρικών αποφάσεων είναι σημαντική ευθύνη του ιατρού και γίνεται σε κάθε στάδιο της διαγνωστικής και θεραπευτικής διαδικασίας. Συμπεριλαμβάνει την εκτέλεση επιπρόσθετων διαγνωστικών εξετάσεων, συνεργασία με ειδικούς και αποφάσεις που σχετίζονται με την πρόγνωση και τη θεραπεία. Η διαδικασία αυτή προϋποθέτει βαθιά γνώση της παθοφυσιολογίας και της φυσικής πορείας της νόσου. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η λήψη ιατρικών αποφάσεων πρέπει να στηρίζεται σε στοιχεία ώστε ο ασθενής να αποκομίσει το μεγαλύτερο όφελος της επιστημονικής γνώσης που είναι διαθέσιμη στους ιατρούς. Η διαφορική διάγνωση προϋποθέτει όχι μόνο πολλές γνώσεις, αλλά και ικανότητα αξιολόγησης των σχετικών πιθανοτήτων των διαφόρων νόσων και κατανόηση της σημασίας να παραλειφθούν διαγνώσεις που θα ήταν λιγότερο πιθανές. Η κατάληξη σε διάγνωση απαιτεί την εφαρμογή επιστημονικής μεθοδολογίας. Αναπτύσσονται υποθέσεις, συλλέγονται στοιχεία και διατυπώνονται αντικειμενικά συμπεράσματα αναφορικά με την αποδοχή ή απόρριψη συγκεκριμένης διάγνωσης. Η ανάλυση της διαφορικής διάγνωσης είναι παραγωγική διαδικασία. Με την άφιξη νεότερων στοιχείων ή εργαστηριακών αποτελεσμάτων, η ομάδα των νόσων που βρίσκονται υπό διερεύνηση μεγαλώνει ή μικραίνει ανάλογα.

Παρά τη σημασία της βασισμένης σε στοιχεία ιατρικής, οι πιο πολλές από τις ιατρικές αποφάσεις στηρίζονται στην κρίση του ιατρού – διαδικασία η οποία είναι πολύ δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί ή και να εκτιμηθεί ποιοτικά. Ιδιαίτερα όταν η στοιχειοθετημένη βάση δεν υπάρχει, οι ιατροί πρέπει να χρησιμοποιήσουν τη γνώση και την εμπειρία τους ως βάση, για να ζυγίσουν γνωστούς παράγοντες και κάποιες αβεβαιότητες, και μετά να κάνουν τη σωστή εκτίμηση. Πολλά ποσοτικά εργαλεία μπορεί να κάνουν τη σωστή εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένων των διαγνωστικών δοκιμασιών, του θεωρήματος του Bayes και των συστημάτων πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Οι *διαγνωστικές εξετάσεις* βοηθούν να ελαττωθεί η αβεβαιότητα σχετικά με τη διάγνωση και πρόγνωση για το συγκεκριμένο άτομο και βοηθούν τον ιατρό να αποφασίσει πώς θα αντιμετωπίσει καλύτερα την κατάσταση του ασθενούς. Η πληθώρα των διαγνωστικών εξετάσεων συμπληρώνει το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Η ακρίβεια μιας διαγνωστικής δοκιμασίας επιβεβαιώνεται με τον έλεγχο της ευαισθησίας (συχνότητα αληθώς θετικών), της ειδικότητας (συχνότητα αληθώς αρνητικών), καθώς επίσης και της διαγνωστικής αξίας ενός θετικού και ενός αρνητικού αποτελέσματος. Το *θεώρημα του Bayes* χρησιμοποιεί πληροφορίες σχετικές με την ευαισθησία και εξειδίκευση της δοκιμασίας, σε συνδυασμό με την προεξεταστική πιθανότητα της διάγνωσης και βρίσκει με μαθηματικό τρόπο τη μετεξεταστική πιθανότητα της διάγνωσης. Πιο πολύπλοκα κλινικά προβλήματα μπορεί να προσεγγιστούν με *πολυπαραγοντικά στατιστικά μοντέλα*, τα οποία προσφέρουν πολύ ακριβείς πληροφορίες, ακόμη και όταν πολλοί παράγοντες δρουν ανεξάρτητα ή μαζί και επηρεάζουν την επικινδυνότητα της νόσου, την εξέλιξή της ή την απάντηση στη θεραπεία. **Για μια πληρέστερη συζήτηση σχετικά με τη λήψη αποφάσεων στην κλινική ιατρική, ανατρέξτε στο Κεφάλαιο 3.**

Ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία Η αυξανόμενη διάδοση των ηλεκτρονικών υπολογιστών και η ισχύς της τεχνολογίας της πληροφορικής αποκτούν όλο και πιο σημαντικό ρόλο στην ιατρική. Η πρόσβαση στα εργαστηριακά δεδομένα σχεδόν καθολικά γίνεται μέσω υπολογιστών. Πολλά ιατρικά κέντρα έχουν τώρα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία με μηχανογραφημένη σειρά εισαγωγής και κωδικοποιημένη παρακολούθηση των φαρμάκων. Ορισμένα από αυτά τα συστήματα

ΤΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΤΗΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Διάφορες πολιτικές και οικονομικές ανησυχίες έχουν οδηγήσει συχνά σε παρεμβάσεις στην παγκόσμια υγεία. Όπως αναφέρθηκε, οι πρώιμες προσπάθειες για τον έλεγχο του κίτρινου πυρετού, συνδυάστηκαν με την ολοκλήρωση της Διώρυγας του Παναμά. Ωστόσο, η φυσική σχέση μεταξύ οικονομίας και υγείας παραμένει θέμα για συζήτηση. Ορισμένοι οικονομολόγοι και δημοσιογράφοι υποστηρίζουν ότι η βελτίωση της υγείας του πληθυσμού πρέπει να ξεκινήσει με την οικονομική ανάπτυξη, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι η αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας αποτελεί το έναυσμα για την ανάπτυξη των φτωχών κρατών. Σε κάθε περίπτωση, οι επενδύσεις στον τομέα της υγείας, ειδικά στον έλεγχο των μεταδοτικών ασθενειών, θα πρέπει να οδηγεί σε αύξηση της παραγωγικότητας. Το ερώτημα όμως που ανακύπτει είναι πού θα βρεθούν τα χρήματα για να ξεκινήσει ο προβλεπόμενος «εποικοδομητικός κύκλος».

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, οι δαπάνες για την υγεία έχουν αυξηθεί δραματικά. Σύμφωνα με μια μελέτη από το Ινστιτούτο Μέτρησης και Αξιολόγησης της Υγείας (Health Metrics and Evaluation, IHME) του πανεπιστημίου της Ουάσινγκτον, η συνολική αναπτυξιακή βοήθεια για την παγκόσμια υγεία αυξήθηκε σε 28,3 δισεκατομμύρια δολάρια το 2010, έναντι 5,6 δις δολάρια το 1990. Το 2010, στους κορυφαίους συνεργάτες περιλαμβάνονταν οι διμερείς οργανισμοί των Η.Π.Α. όπως η PEPFAR, το Παγκόσμιο Ταμείο, οι Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις (ΜΚΟ), ο ΠΟΥ, η Παγκόσμια Τράπεζα και το Gates Foundation. Φαίνεται, όμως, ότι η συνολική αναπτυξιακή βοήθεια για την υγεία σταθεροποιήθηκε το 2010, και είναι ασαφές κατά πόσον η αύξηση θα συνεχιστεί την προσεχή δεκαετία.

Για την επίτευξη των Αναπτυξιακών Στόχων της Χιλιετίας των Ηνωμένων Εθνών, που περιλαμβάνει τη μείωση της φτώχειας, την καθολική πρωτοβάθμια εκπαίδευση και την ισότητα των φύλων, οι δαπάνες στον τομέα της υγείας θα πρέπει να αυξηθούν πάνω από τα επίπεδα του 2010. Για να προσδιοριστεί πόσο και για ποιο χρονικό διάστημα, είναι επιτακτική ανάγκη να βελτιωθεί η ικανότητα εκτίμησης της νοσοεπιβάρυνσης και να σχεδιαστούν παρεμβάσεις οι οποίες να ανταποκρίνονται περισσότερο στις ανάγκες.

ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΝΟΣΟΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ

Οι νεότερες και πιο ειδικές μετρήσεις αποτελούν σημαντικό έργο για την παγκόσμια υγεία: μόλις πρόσφατα εμφανίστηκαν ισχυρά δεδομένα σχετικά με την παγκόσμια νοσοεπιβάρυνση. Η πρώτη μελέτη που εξέτασε σοβαρά αυτό το θέμα, η οποία διενεργήθηκε το 1990, έθεσε τα θεμέλια για την πρώτη έκθεση *Disease Control Priorities in Developing Countries* (Προτεραιότητες Ελέγχου των Νοσημάτων στις Αναπτυσσόμενες Χώρες) για την έκθεση της Παγκόσμιας Τράπεζας το 1993 για την Παγκόσμια Ανάπτυξη με τίτλο *Investing in Health* (Επενδύοντας στην Υγεία). Οι προσπάθειες αυτές αποτέλεσαν μια σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της κατάστασης της υγείας στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η έκθεση *Investing in Health* είχε ιδιαίτερη απήχηση: κατάφερε να εξοικειώσει ένα ευρύ κοινό με την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας για συγκεκριμένες παρεμβάσεις για την υγεία, καθώς και με την έννοια «έτη ζωής σε συνθήκες αναπηρίας» (disability-adjusted life years, DALY). Το DALY, το οποίο μετατράπηκε σε πρότυπο μέτρο επίδρασης μιας συγκεκριμένης κατάστασης της υγείας σε έναν πληθυσμό, συνδύασε τον απόλυτο αριθμό των χαμένων χρόνων ζωής και τα χρόνια που χάνονται λόγω αναπηρίας. (Βλέπε [Εικόνα 2-1](#) και [Πίνακα 2-1](#) για την ανάλυση της παγκόσμιας νοσοεπιβάρυνσης με βάση τα DALY.)

Το 2012, το IHME και τα ιδρύματα που συνεργάζονται με αυτό άρχισε να δημοσιεύει τα αποτελέσματα από τη Μελέτη για την Παγκόσμια Επιβάρυνση από Νοσήματα, Τραυματισμούς και Παράγοντες Κινδύνου του 2010 (GBD 2010). Η GBD 2010 είναι η πιο ολοκληρωμένη προσπάθεια μέχρι σήμερα που παράγει εν συνόλω, σε παγκόσμιο επίπεδο πλήρεις και συγκρίσιμες εκτιμήσεις της επιβάρυνσης από νοσήματα, τραυματισμούς, και παράγοντες κινδύνου. Η έκθεση αυτή αντανάκλα την αύξηση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την υγεία στις φτωχότερες χώρες και της ικανότητας για ποσοτικοποίηση των επιπτώσεων των ειδικών συνθηκών σε έναν πληθυσμό. Μετρά τα τρέχοντα επίπεδα και τις πρόσφατες τάσεις σε

όλες τις σημαντικές ασθένειες, τους τραυματισμούς, και παράγοντες κινδύνου μεταξύ 21 περιφερειών και 20 ηλικιακών ομάδων και για τα δύο φύλα. Το 2010 η ομάδα GBD αναθεωρεί και βελτιώνει το κύρος του συστήματος προσδιορισμού της βαρύτητας μιας κατάστασης υγείας, συγκεντρώνει τα δημοσιευμένα δεδομένα και χρησιμοποιεί τοπικές έρευνες και στοιχεία για την ενίσχυση του εύρους και της ακρίβειας των στοιχείων για τη νοσοεπιβάρυνση. Καθώς βελτιώνονται οι μέθοδοι ανάλυσης και ποιότητας των στοιχείων, μπορούν να διαπιστωθούν σημαντικές τάσεις όσον αφορά την παγκόσμια νοσοεπιβάρυνση από το 1990 μέχρι το 2010.

ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Από τα 52,8 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως το 2010, το 24,6% (13 εκατομμύρια) οφείλονταν σε μεταδοτικά νοσήματα, σε μητρικές και περιγεννητικές καταστάσεις και διατροφικές ανεπάρκειες – σημαντική μείωση σε σύγκριση με τα στοιχεία για το 1990, όταν οι καταστάσεις αυτές αντιπροσώπευαν το 34% της παγκόσμιας θνησιμότητας. Ανάμεσα στο κλάσμα των θανάτων που σχετίζονται με τα μεταδοτικά νοσήματα, τις μητρικές και περιγεννητικές καταστάσεις, και τις διατροφικές ανεπάρκειες, ποσοστό 76% παρατηρήθηκε στην Υποσαχάρια Αφρική και στη Νότια Ασία. Ενώ το ποσοστό των θανάτων που οφείλονται σε αυτές τις συνθήκες έχει μειωθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία, υπήρξε μια δραματική αύξηση στον αριθμό των θανάτων από μη μεταδοτικά νοσήματα, γεγονός που τροποποίησε τα πέντε πρώτα αίτια θανάτου το 2010. Το κύριο αίτιο θανάτου μεταξύ των ενηλίκων το 2010 ήταν η ισχαιμική καρδιακή νόσος, αντιπροσωπεύοντας 7,3 εκατομμύρια θανάτους (13,8% του συνόλου των θανάτων) σε όλο τον κόσμο. Στις χώρες υψηλού εισοδήματος η ισχαιμική καρδιακή νόσος αντιπροσώπευε το 17,9% του συνόλου των θανάτων, και στις αναπτυσσόμενες (χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος) χώρες αντιπροσώπευε το 10,1%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ισχαιμική καρδιοπάθεια ήταν υπεύθυνη για μόλις το 2,6% του συνόλου των θανάτων στην Υποσαχάρια Αφρική ([Πίνακας 2-2](#)). Στη δεύτερη θέση –προκαλώντας το 11,1% της παγκόσμιας θνησιμότητας– ήταν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), το οποίο αντιπροσώπευε το 9,9% των θανάτων στις χώρες υψηλού εισοδήματος, το 10,5% στις αναπτυσσόμενες χώρες, και το 4,0% στην Υποσαχάρια Αφρική. Παρά το γεγονός ότι η τρίτη κυριότερη αιτία θανάτου στις χώρες υψηλού εισοδήματος ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (αντιπροσωπεύοντας το 5,6% του συνόλου των θανάτων), η αιτία αυτή δεν περιλαμβανεται μεταξύ των 10 κορυφαίων αιτιών στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Μεταξύ των 10 κύριων αιτιών θανάτου στην Υποσαχάρια Αφρική, τα 6 οφείλονται σε λοιμώδη νοσήματα, με την ελονοσία και το HIV/AIDS να αποτελούν τις κυρίαρχες παθήσεις. Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, ωστόσο, μόνο μία μολυσματική ασθένεια, η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, κατατάσσεται μεταξύ των 10 κορυφαίων αιτιών θανάτου.

Η GBD 2010 διαπίστωσε ότι η παγκόσμια θνησιμότητα στα παιδιά <5 ετών μειώθηκε από 16,39 εκατομμύρια το 1970 σε 11,9 εκατομμύρια το 1990 και σε 6,8 εκατομμύρια το 2010 – μείωση που ξεπέρασε τις προβλέψεις. Τα 3,1 εκατομμύρια (40%) από τους θανάτους σε παιδιά σημειώθηκαν κατά τη νεογνική περίοδο. Περίπου το ένα τρίτο των θανάτων σε παιδιά <5 ετών σημειώθηκε στη Νότια Ασία και σχεδόν το ήμισυ στην Υποσαχάρια Αφρική. ποσοστό <1% σημειώθηκε στις χώρες υψηλού εισοδήματος.

Η παγκόσμια επιβάρυνση σε θάνατο εξαιτίας του ιού HIV/AIDS και της ελονοσίας ήταν σε ανοδική τάση μέχρι το 2004: έκτοτε έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές βελτιώσεις. Οι παγκόσμιοι θάνατοι από τον ιό HIV μειώθηκαν από 1,7 εκατομμύρια το 2006 σε 1,5 εκατομμύριο το 2010, ενώ οι θάνατοι από ελονοσία μειώθηκαν από 1,2 εκατομμύρια σε 980.000 κατά την ίδια περίοδο. Παρά τις βελτιώσεις αυτές, η ελονοσία και το HIV/AIDS εξακολουθούν να αποτελούν σημαντικές επιβαρύνσεις σε συγκεκριμένες περιοχές, με παγκόσμιες επιπτώσεις. Αν και έξω από την Υποσαχάρια Αφρική και τη Νοτιοανατολική Ασία η επίδραση στη θνησιμότητα είναι μικρή, η ελονοσία είναι η ενδέκατη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Η λοίμωξη από HIV κατατάσσεται τριακοστή τρίτη στην παγκόσμια DALY το 1990, αλλά ήταν η πέμπτη κύρια αιτία νοσοεπιβάρυνσης το 2010, με το

Μέση κατάταξη 1990

| | |
|----|---------------------------------------|
| 1 | Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού |
| 2 | Διαρροϊκά σύνδρομα |
| 3 | Επιπλοκές πρόωρου τοκετού |
| 4 | Ισχαιμική καρδιακή νόσος |
| 5 | ΑΕΕ |
| 6 | ΧΑΠ |
| 7 | Ελονοσία |
| 8 | Φυματίωση |
| 9 | Διατροφή φτωχή σε πρωτεΐνες |
| 10 | Εγκεφαλοπάθεια νεογνών |
| 11 | Τροχαία |
| 12 | Οσφυαλγία |
| 13 | Συγγενείς ανωμαλίες |
| 14 | Σιδηροπενική αναιμία |
| 15 | Μείζων καταθλιπτική διαταραχή |
| 16 | Ιλαρά |
| 17 | Νεογνική σήψη |
| 18 | Μηνιγγίτιδα |
| 19 | Αυτο-τραυματισμοί |
| 20 | Πνιγμός |
| 21 | Διαβήτης |
| 22 | Πτώσεις |
| 23 | Κίρρωση |
| 24 | Καρκίνος του πνεύμονα |
| 25 | Αυχεναλγία |
| 26 | Μητρικές διαταραχές |
| 27 | Άσθμα |
| 28 | Τέτανος |
| 29 | Άλλα μυοσκελετικά προβλήματα |
| 30 | Διαπροσωπική βία |
| 31 | Αγχώδεις διαταραχές |
| 33 | HIV/AIDS |
| 36 | Ημικρανία |
| 39 | Χρόνια νεφρική νόσος |

Μέση κατάταξη 2010

| | |
|----|---------------------------------------|
| 1 | Ισχαιμική καρδιακή νόσος |
| 2 | Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού |
| 3 | ΑΕΕ |
| 4 | Διαρροϊκά σύνδρομα |
| 5 | HIV/AIDS |
| 6 | Ελονοσία |
| 7 | Οσφυαλγία |
| 8 | Επιπλοκές πρόωρου τοκετού |
| 9 | ΧΑΠ |
| 10 | Τροχαία |
| 11 | Μείζων καταθλιπτική διαταραχή |
| 12 | Νεογνική εγκεφαλοπάθεια |
| 13 | Φυματίωση |
| 14 | Διαβήτης |
| 15 | Σιδηροπενική αναιμία |
| 16 | Νεογνική σήψη |
| 17 | Συγγενείς ανωμαλίες |
| 18 | Αυτοτραυματισμοί |
| 19 | Πτώσεις |
| 20 | Διατροφή φτωχή σε πρωτεΐνες |
| 21 | Αυχεναλγία |
| 22 | Καρκίνος του πνεύμονα |
| 23 | Άλλα μυοσκελετικά προβλήματα |
| 24 | Κίρρωση |
| 25 | Μηνιγγίτιδα |
| 26 | Αγχώδεις διαταραχές |
| 27 | Διαπροσωπική βία |
| 28 | Άσθμα |
| 29 | Χρόνια νεφρική νόσος |
| 30 | Ημικρανία |
| 32 | Πνιγμός |
| 40 | Μητρικές διαταραχές |
| 56 | Ιλαρά |
| 80 | Τέτανος |

Μεταδοτικές, μητρικές, νεογνικές και διατροφικές διαταραχές

Μη μεταδοτικές ασθένειες

Τραυματισμοί

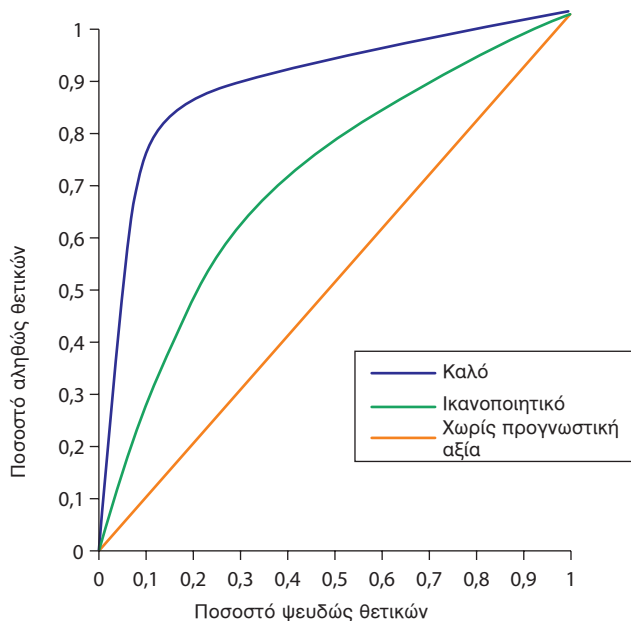
ΕΙΚΟΝΑ 2-1 Η παγκόσμια DALY (έτη ζωής σε συνθήκες αναπηρίας) κατατάσσεται στις κορυφαίες αιτίες νοσοεπιβάρυνσης το 1990 και το 2010. ΧΑΠ, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. (Αναπαραγωγή κατόπιν αδείας από C Murray et al: Disability-adjusted life years [DALYs] for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2197–2223, 2012.)

μεγαλύτερο μέρος αυτής της επιβάρυνσης να παρατηρείται στην Υποσαχάρια Αφρική (Εικόνα 2-1).

Ο πληθυσμός ζει πλέον περισσότερο σε παγκόσμιο επίπεδο: το παγκόσμιο προσδόκιμο ζωής έχει αυξηθεί σημαντικά κατά τα τελευταία 40 χρόνια από 58,8 χρόνια το 1970 σε 70,4 χρόνια το 2010. Αυτή η δημογραφική αλλαγή, η οποία συνοδεύεται από το γεγονός ότι η επικράτηση των μη μεταδοτικών νοσημάτων αυξάνεται με την ηλικία, αλλάζει δραματικά τη νοσοεπιβάρυνση προς τα μη μεταδοτικά νοσήματα, οι οποίες έχουν ξεπεράσει τα μεταδοτικά, τα μητρικά, τα διατροφικά και τα νεογνικά αίτια. Μέχρι το 2010, το 65,5% του συνόλου των θανάτων σε όλες τις ηλικίες και το 54% του συνόλου των DALY οφειλόνταν σε μη μεταδοτικά νοσήματα. Ολοένα και περισσότερο, η παγκόσμια νοσοεπιβάρυνση περιλα-

βάνει καταστάσεις και τραυματισμούς που προκαλούν αναπηρία και όχι τον θάνατο.

Παγκοσμίως, αν και έχουν αυξηθεί τόσο το προσδόκιμο ζωής όσο και τα έτη ζωής με καλή υγεία, έχουν επίσης αυξηθεί και τα χρόνια ζωής σε συνθήκες αναπηρίας. Παρά την υψηλότερη επικράτηση ασθενειών που συναντώνται συχνά στους ηλικιωμένους πληθυσμούς (π.χ. άνοια και μυοσκελετικές παθήσεις) στις ανεπτυγμένες χώρες και στις χώρες υψηλού εισοδήματος, οι εκτιμήσεις από το 2010 αποκαλύπτουν ότι τελικά η αναπηρία οφείλεται σε καρδιαγγειακές παθήσεις, χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, καθώς και στη μακροπρόθεσμη επίπτωση των μεταδοτικών νοσημάτων που ήταν μεγαλύτερη στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Στις περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες, οι άνθρωποι ζούσαν λιγότερο και βίωναν την αναπηρία και



ΕΙΚΟΝΑ 3-1 Κάθε καμπύλη του λειτουργικού χαρακτηριστικού του αποδέκτη (LXA) απεικονίζει την αντιστάθμιση που συμβαίνει μεταξύ της βελτιωμένης ευαισθησίας της δοκιμασίας (ακριβής εντοπισμός των ασθενών με νόσο) και της βελτιωμένης ειδικότητας της δοκιμασίας (ακριβής εντοπισμός των ασθενών χωρίς νόσο), επειδή η τιμή της δοκιμασίας που καθορίζει το πότε μετατρέπεται η δοκιμασία από «αρνητική» σε θετική μεταβάλλεται. Μια γραμμή 45° υποδεικνύει δοκιμασία χωρίς προγνωστική αξία (ευαισθησία = ευαισθησία σε κάθε δοκιμαστική τιμή). Η περιοχή κάτω από κάθε καμπύλη LXA αποτελεί μέτρηση του περιεχομένου της δοκιμασίας. Έτσι, η μεγαλύτερη περιοχή LXA σηματοδοτεί αυξημένη διαγνωστική ακρίβεια.

λής ειδικότητας cut point (κάτω αριστερά στην καμπύλη LXA) (π.χ. αμνιοκέντηση, που μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτική άμβλωση ενός φυσιολογικού εμβρύου). Η επιλογή του cut point μπορεί επίσης να εξαρτάται από την πιθανότητα της νόσου, όπου στις παθήσεις με χαμηλή πιθανότητα δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στις αρνητικές συνέπειες της θεραπείας από τις ψευδώς θετικές δοκιμασίες, ενώ στις παθήσεις με υψηλή πιθανότητα δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στο χαμένο όφελος από τη μη εφαρμογή θεραπείας λόγω των ψευδώς αρνητικών τεστ.

ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΘΕΩΡΗΜΑ BAYES

Δυστυχώς δεν υπάρχουν τέλειες εξετάσεις· μετά από κάθε εξέταση η πραγματική κατάσταση της νόσου εξακολουθεί να είναι ασαφής. Η ποσοτική εκτίμηση αυτής της κατάλοιπης αβεβαιότητας μπορεί να πραγματοποιηθεί με το θεώρημα Bayes. Το θεώρημα αυτό προσφέρει έναν απλό μαθηματικό τρόπο υπολογισμού της μετά την εξέταση (μετεξεταστικής) πιθανότητας της νόσου από τρεις παραμέτρους: την προ της εξέτασης (προεξεταστική) πιθανότητα της νόσου, την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης. Η προεξεταστική πιθανότητα είναι η ποσοτική έκφραση της εμπιστοσύνης στη διάγνωση πριν διενεργηθεί η εξέταση και συνήθως εκτιμάται από τον επιπολασμό της νόσου στον ελεγχόμενο πληθυσμό, αν και περιστασιακά μπορεί να είναι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Για ορισμένες συνήθεις παθήσεις, όπως η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), έχουν σχεδιαστεί νορμογραφήματα και στατιστικά μοντέλα, προκειμένου να εκτιμηθεί καλύτερα η προεξεταστική πιθανότητα από στοιχεία του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και να δοκιμάσει τα ευρήματα. Επομένως, η μετεξεταστική πιθανότητα (που ονομάζεται επίσης προγνωστική αξία της δοκιμής) αποτελεί την αναθεωρημένη έκφραση της πιθανότητας της διάγνωσης, αντιπροσωπεύοντας τόσο την προεξεταστική πιθανότητα όσο και τα αποτελέσματα των δοκιμών. Για την πιθανότητα της νόσου ύστερα από ένα θετικό τεστ (δηλαδή, θετική προγνωστική αξία), το θεώρημα του Bayes υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{μετεξεταστική (μετά τη δοκιμασία) πιθανότητα} = \frac{\text{προεξεταστική (προ της δοκιμασίας) πιθανότητα} \times \text{ευαισθησία}}{\text{προεξεταστική (προ της δοκιμασίας) πιθανότητα} \times \text{ευαισθησία} + (1 - \text{προεξεταστική πιθανότητα}) \times \text{ψευδώς θετικά ποσοστά}}$$

Για παράδειγμα, με προ της δοκιμασίας πιθανότητα της τάξης του 0,50 και θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα (ευαισθησία = 0,90 και ειδικότητα = 0,90):

$$\begin{aligned} \text{μετεξεταστική (μετά τη δοκιμασία) πιθανότητα} &= \\ &= 0,50 \times 0,90 / 0,50 \times 0,90 + (1 - 0,50) \times 0,10 \\ &= 0,90 \end{aligned}$$

Ο όρος *προγνωστική αξία* χρησιμοποιείται μερικές φορές ως συνώνυμο της μετεξεταστικής πιθανότητας. Δυστυχώς, οι κλινικοί συνήθως ερμηνεύουν εσφαλμένα τις αναφερόμενες προγνωστικές αξίες ως εγγενή μέτρα της ακρίβειας της εξέτασης. Η μελέτη των διαγνωστικών εξετάσεων περιπλέκει τη σύγχυση υπολογίζοντας τις προγνωστικές αξίες στο ίδιο δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Επειδή όλες οι μετεξεταστικές πιθανότητες είναι συνάρτηση του επιπολασμού της νόσου στον ελεγχόμενο πληθυσμό, τέτοιοι υπολογισμοί είναι κλινικά άσχετοι, εκτός εάν η εξέταση εκτελεστεί κατόπιν σε πληθυσμό με τον ίδιο επιπολασμό της νόσου. Για τους λόγους αυτούς, ο όρος *προγνωστική αξία* καλύτερα να αποφεύγεται και να χρησιμοποιείται ο πιο ακριβής *μετεξεταστική πιθανότητα* ύστερα από ένα θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

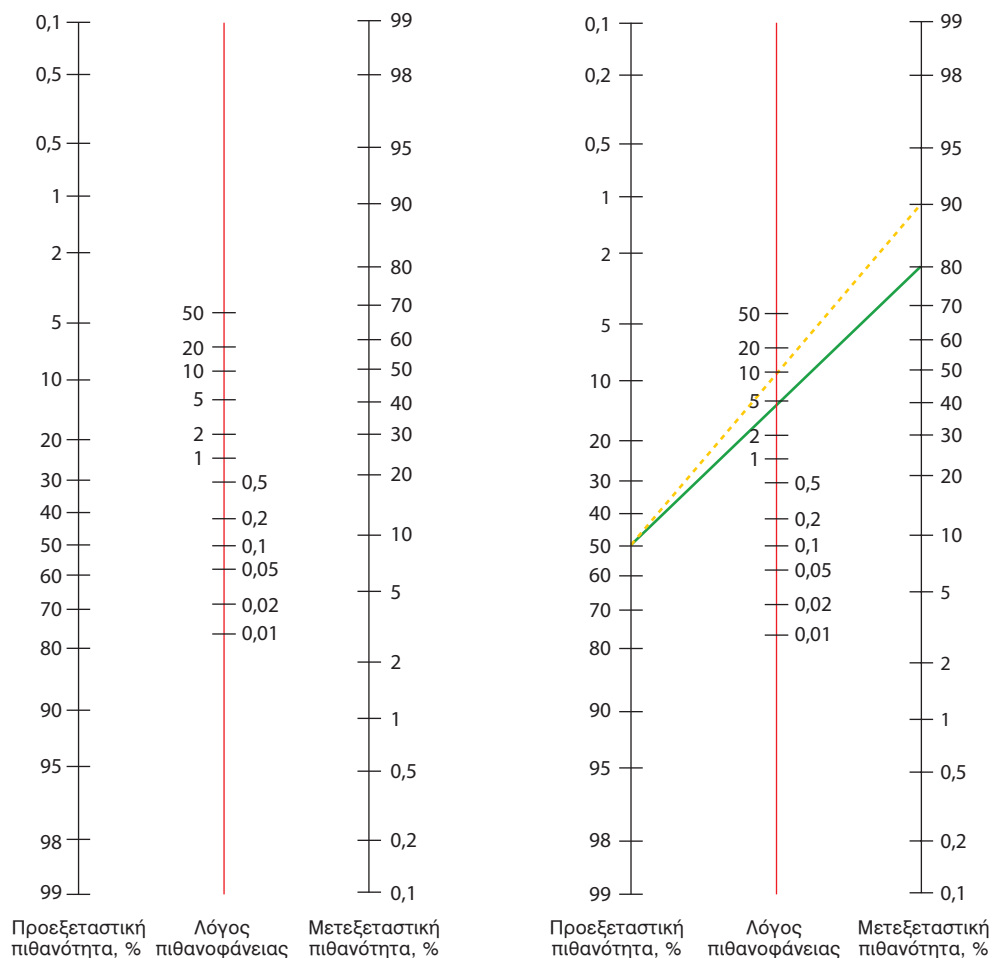
Η νομογραφική εκδοχή του θεωρήματος του Bayes (Εικόνα 3-2) μας βοηθά να κατανοήσουμε εννοιολογικά πώς εκτιμά τη μετά τη δοκιμή πιθανότητα της νόσου. Στο νομογράμμα αυτό, η ακρίβεια της εν λόγω διαγνωστικής εξέτασης συνοψίζεται με τον *λόγο πιθανοφάνειας*, ο οποίος είναι το πηλίκο της πιθανότητας ορισμένου αποτελέσματος της εξέτασης (π.χ. «θετικό» ή «αρνητικό») σε ασθενή που έχει τη νόσο προς την πιθανότητα αυτού του αποτελέσματος σε ασθενή που δεν έχει τη νόσο.

Για τη θετική εξέταση, ο λόγος πιθανοφάνειας υπολογίζεται ως πηλίκο της αναλογίας των αληθώς θετικών προς την αναλογία των ψευδώς αρνητικών [ή ευαισθησία/(1 - ειδικότητα)]. Για παράδειγμα, μια εξέταση με ευαισθησία 0,90 και ειδικότητα 0,90 έχει λόγο πιθανοφάνειας 0,90/(1 - 0,90) ή 9. Επομένως, για την υποθετική αυτή εξέταση, το «θετικό» αποτέλεσμα είναι 9 φορές πιθανότερο σε ασθενή με τη νόσο παρά σε ασθενή χωρίς τη νόσο. Οι περισσότερες εξετάσεις στην ιατρική έχουν λόγους πιθανοφάνειας για το θετικό αποτέλεσμα μεταξύ 1,5 και 20. Οι υψηλότερες τιμές προέρχονται από εξετάσεις που έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια στην ανεύρεση ασθενών με τη νόσο, και ιδιαίτερη σημασία έχουν οι τιμές από 10 και άνω. Εάν η ευαισθησία είναι εξαιρετική αλλά η ειδικότητα είναι λιγότερο καλή, ο λόγος πιθανοφάνειας θα ελαττωθεί σημαντικά (π.χ. με ευαισθησία 90% αλλά ειδικότητα 55%, ο λόγος πιθανοφάνειας είναι 2,0).

Για την αρνητική εξέταση, ο λόγος πιθανοφάνειας υπολογίζεται ως πηλίκο της αναλογίας των ψευδώς αρνητικών προς την αναλογία των αληθώς αρνητικών [ή (1 - ευαισθησία)/ειδικότητα]. Όσο μικρότερος ο λόγος πιθανοφάνειας (δηλ. πλησιέστερος στο 0), τόσο καλύτερη είναι η εξέταση για τον αποκλεισμό της νόσου. Στο παραπάνω παράδειγμα της υποθετικής εξέτασης με ευαισθησία 0,90 και ειδικότητα 0,90, ο λόγος πιθανοφάνειας για αρνητικό αποτέλεσμα θα ήταν το ένα δέκατο ως πιθανότητα σε ασθενείς με νόσο από ό,τι σε αυτούς χωρίς νόσο (ή 10 φορές πιο πιθανό σε αυτούς χωρίς νόσο από ό,τι σε εκείνους με νόσο).

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ (ΣΝ)

Έστω δύο εξετάσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διάγνωση της ΣΝ: η δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα και η απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CT εκπομπής μονήρων φωτονίων (SPECT) με θάλλιο-201 και μετά κόπωση (Κεφάλαιο 270e). Η μεταγενέστερη ανάλυση έδειξε για τη θετική δοκιμασία κόπωσης από το διάστημα ST μέσο όρο ευαισθησίας 66% και μέσο όρο ειδικότητας 84%, που δίνουν λόγο πιθανοφάνειας ίσο με 4,1 [0,66/(1 - 0,84)] (σύμφωνα με μικρή διακριτική ικανότητα επειδή πέφτει μεταξύ 2 και 5). Σε ασθενή με 10% προεξεταστική πιθανότητα για ΣΝ, η μετεξε-



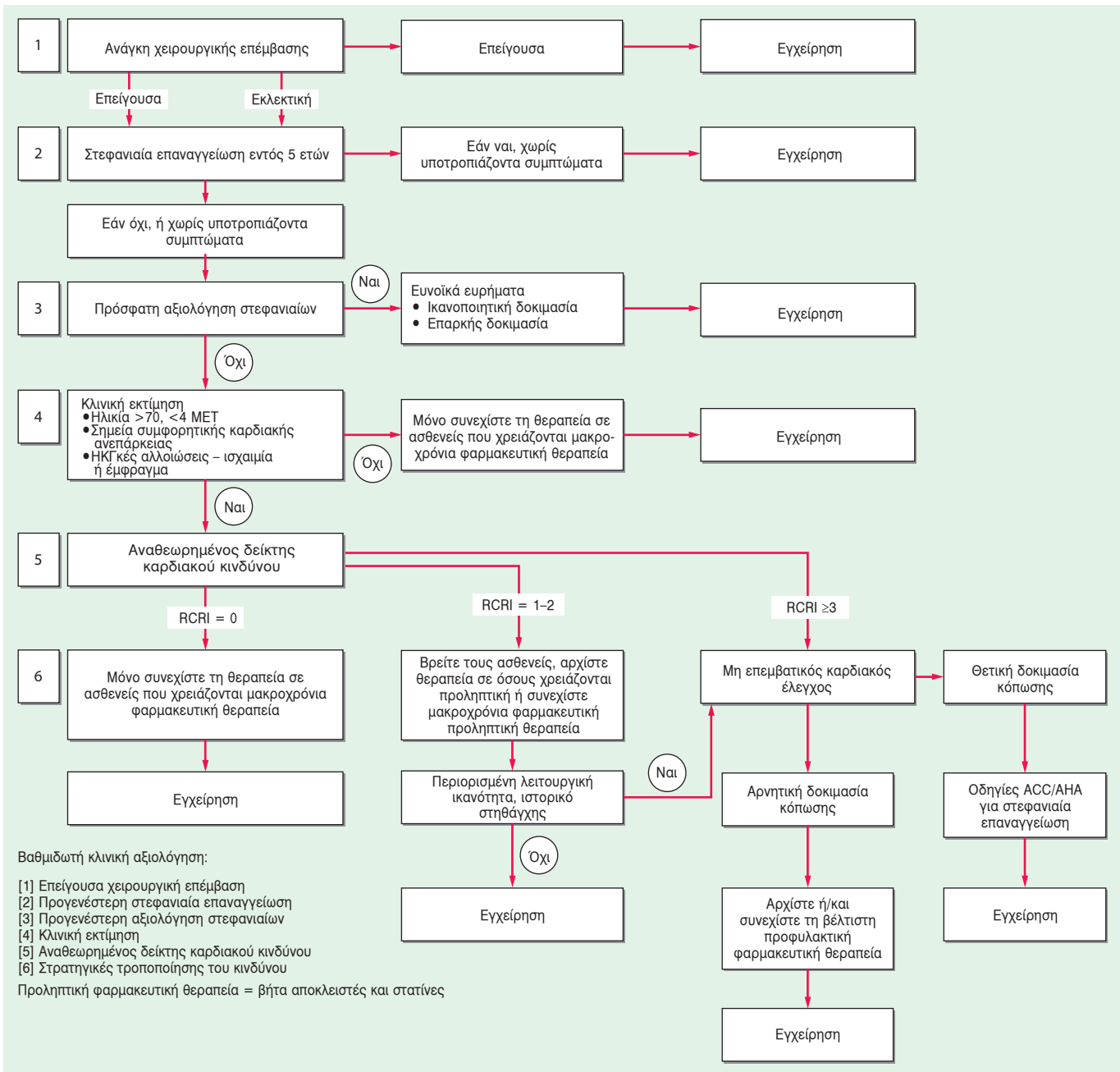
ΕΙΚΟΝΑ 3-2 Το θεώρημα του Bayes υπό μορφή νομογράμματος χρησιμοποιήθηκε για να προβλεφθεί η μετεξεταστική πιθανότητα νόσου (δεξιά κλίμακα) από την προεξεταστική πιθανότητα (αριστερή κλίμακα) και τον λόγο πιθανοφάνειας με θετική εξέταση (μεσαία κλίμακα). Βλέπε στο κείμενο πώς υπολογίζεται ο λόγος πιθανοφάνειας. Για να χρησιμοποιήσετε το νομογράμμα, ενώστε με ευθεία γραμμή την προεξεταστική πιθανότητα με τον λόγο πιθανοφάνειας και βρείτε τη μετεξεταστική πιθανότητα. Στο δεξί ήμισυ της εικόνας παρουσιάζονται οι τιμές για θετική δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα (λόγος πιθανοφάνειας 4, πράσινη γραμμή) και θετική δοκιμασία SPECT με θάλλιο (λόγος πιθανοφάνειας 9, διακεκομμένη κίτρινη γραμμή) σε ασθενή με προεξεταστική πιθανότητα στεφανιαίας νόσου 50%. (Τροποποίηση από Centre for Evidence-Based Medicine: Likelihood ratios. Διαθέσιμο στο <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1043>.)

ταστική πιθανότητα για τη νόσο ύστερα από θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης θα έφτανε μόλις στο 30%. Εάν ένας ασθενής με 80% προεξεταστική πιθανότητα για ΣΝ είχε θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης, η μετεξεταστική πιθανότητα για τη νόσο θα έφτανε περίπου στο 95%.

Αντιθέτως, η δοκιμασία αιμάτωσης του μυοκαρδίου με SPECT και θάλλιο είναι περισσότερο ακριβής για τη διάγνωση της ΣΝ. Για λόγους απλότητας, ας υποθέσουμε ότι ένα εύρημα αντιστρεπτής ανωμαλίας της αιμάτωσης έχει τόσο ευαισθησία όσο και ειδικότητα 90%, με λόγο πιθανοφάνειας 9,0 $[0,90/(1 - 0,90)]$ (σύμφωνα με μια μέτρια διακριτική ικανότητα επειδή πέφτει μεταξύ 5 και 10). Για το ίδιο 10% προ της εξέτασης πιθανότητα των ασθενών, ένα θετικό τεστ αυξάνει την πιθανότητα ΣΝ έως 50% (Εικόνα 3-2). Ωστόσο, παρά τις διαφορές στις πιθανότητες μετά τη δοκιμή μεταξύ αυτών των δύο δοκιμών (30% έναντι 50%), το πιο ακριβές τεστ δεν μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική πιθανότητα αρκετά για να αλλάξει την αντιμετώπιση του ασθενούς (π.χ. την απόφαση να παραπεμφθεί σε καρδιακό καθετηριασμό), επειδή η πιο ακριβή δοκιμή μετακίνησε μόνο τον ιατρό από το σημείο που είναι αρκετά βέβαιος ότι ο ασθενής δεν είχε ΣΝ σε σημείο πλήρους αβεβαιότητας (πιθανότητα 50:50 για τη νόσο). Σε έναν ασθενή με προεξεταστική πιθανότητα 80%, η χρησιμοποίηση της ακριβέστερης μεθόδου SPECT με θάλλιο αυξάνει τη μετεξεταστική πιθανότητα στο 97% (σε σύγκριση με το 95% της δοκιμασίας κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα). Πάλι, η ακριβέστερη εξέταση δεν βελτιώνει αρκετά τη μετεξεταστική εμπιστοσύνη για να τροποποιηθεί η περίθαλψη, ενώ καμία από τις δύο εξετάσεις δεν προσέφερε κάτι περισσότερο από τα ήδη γνωστά κλινικά στοιχεία.

Σε γενικές γραμμές, θετικά αποτελέσματα με ένα υψηλής ακρίβειας τεστ (π.χ. αναλογία θετικής πιθανότητας 10), όταν η προ εξέτασης πιθανότητα είναι χαμηλή (π.χ. 20%) δεν μετακινεί τη μετά την εξέταση πιθανότητα σε αρκετά υψηλό εύρος ώστε να συμπεριλάβει τη νόσο (π.χ. 80%). Σε κατάστας διαλογής, οι πιθανότητες προμέτρησης είναι συχνά ιδιαίτερα χαμηλές, επειδή οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η ειδικότητα έχει ιδιαίτερη σημασία. Για παράδειγμα, στη διαλογή γυναικών που γίνονται δότες αίματος για πρώτη φορά και δεν παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για HIV, ένα θετικό τεστ έθεσε την πιθανότητα του HIV μόνο στο 67% παρά την ειδικότητα του 99,995% επειδή ο επιπολασμός ήταν 0,01%. Αντίθετα, με μια υψηλή προεξεταστική πιθανότητα, το αρνητικό αποτέλεσμα της εξέτασης δεν θα αποκλείσει επαρκώς τη νόσο. Επομένως, το μεγαλύτερο κέρδος σε διαγνωστική εμπιστοσύνη από μια εξέταση προκύπτει όταν ο κλινικός έχει μεγάλη αμφιβολία πριν την εκτέλεση (π.χ. προεξεταστική πιθανότητα μεταξύ 30% και 70%). Για παράδειγμα, εάν ένας ασθενής έχει προεξεταστική πιθανότητα 50% για ΣΝ, το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα θα μετακινήσει τη μετεξεταστική πιθανότητα στο 80% και ένα θετικό αποτέλεσμα της SPECT με θάλλιο θα τη μετακινήσει στο 90% (Εικόνα 3-2).

Το θεώρημα Bayes, όπως παρουσιάζεται παραπάνω, εισάγει μερικές σημαντικές απλοποιήσεις, οι οποίες πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν. Πρώτον, λίγες εξετάσεις έχουν μόνο θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα, ενώ πολλές εξετάσεις δίνουν πολλαπλά αποτελέσματα (π.χ. η κατάσταση του ST διαστήματος και η διάρκεια της άσκησης



ΕΙΚΟΝΑ 9-1 Σύνθετος αλγόριθμος για την εκτίμηση και διαστρωμάτωση του καρδιακού κινδύνου σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση. Βαθμιδωτή κλινική αξιολόγηση: [1] Επείγουσα χειρουργική επέμβαση. [2] Προγενέστερη στεφανιαία επαναγγείωση. [3] Προγενέστερη αξιολόγηση των στεφανιαίων. [4] Κλινική εκτίμηση. [5] Αναθεωρημένος δείκτης καρδιακού κινδύνου. [6] Στρατηγικές τροποποίησης του κινδύνου. Προληπτική φαρμακευτική θεραπεία = βήτα αποκλειστές και στατίνες. RCRI, αναθεωρημένος δείκτης καρδιακού κινδύνου. (Προσαρμογή από LA Fleisher et al: *Circulation* 116:1971, 2007, κατόπιν αδειας.)

θα ωφεληθούν από περαιτέρω διαστρωμάτωση του κινδύνου με μη επεμβατικούς καρδιακούς ελέγχους ή με έναρξη προεγχειρητικής προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής.

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Δεν υπάρχει λόγος να επεκταθεί ο προεγχειρητικός μη επεμβατικός καρδιακός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς που θα υποστούν σοβαρή χειρουργική επέμβαση. Προτιμάται, ως περισσότερο χρήσιμη κλινικά και οικονομικότερη, η επιλεκτική εφαρμογή που βασίζεται στην εκτίμηση του κλινικού κινδύνου. Επιπρόσθετο πλεονέκτημα είναι η ανεύρεση ασυμπτωματικών, αλλά υψηλού κινδύνου, ασθενών, όπως π.χ. οι πάσχοντες από ΣΝ της αριστερής κύριας αρτηρίας ή από ΣΝ των πριόνων με ελαττωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, που μπορεί να ωφεληθούν από επαναγγείωση των στεφανιαίων (Κεφάλαιο 293). Πάντως, δεν υπάρχουν υποστηρικτές της επιθετικής προσπάθειας να αναγνωριστούν οι ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου με ασυμπτωματική αλλά προχωρημένη ΣΝ, επειδή η στε-

φανιαία επαναγγείωση δεν φαίνεται να υπερτερεί κατά πολύ της φαρμακευτικής θεραπείας.

Στους ασθενείς με RCRI ≥3 και σοβαρή ισχαιμία του μυοκαρδίου στη δοκιμασία κόπωσης πρέπει να εξετάζεται η στεφανιαία επαναγγείωση πριν από τη μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση. Ο μη επεμβατικός καρδιακός έλεγχος είναι ο πιο κατάλληλος, όταν προβλέπεται ότι ο ασθενής με ισχυρώς θετική δοκιμασία θα πληροί τις προϋποθέσεις για στεφανιογραφία και επαναγγείωση. Οι δοκιμασίες φαρμακευτικού στρες είναι πιο χρήσιμες από τις δοκιμασίες της αντοχής στην κόπωση για τους ασθενείς με περιορισμένη λειτουργικότητα. Το υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη και η δοκιμασία αιμάτωσης του μυοκαρδίου με περσαντίνη, αδενοσίνη ή δοβουταμίνη (Κεφάλαιο 270e) έχουν εξαιρετική αρνητική προγνωστική αξία (σχεδόν 100%) αλλά πενιχρή θετική (<20%) για την ανεύρεση ασθενών που κινδυνεύουν από περιεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο. Επομένως, το αρνητικό αποτέλεσμα είναι καθησυχαστικό, αλλά το θετικό αποτέλεσμα αποτελεί σχετικά ασθενή προγνωστικό παράγοντα για «σοβαρό» περιεγχειρητικό καρδιακό επεισόδιο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9-3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΟ ΔΕΙΚΤΗ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

| |
|------------------------------------------------------------------------|
| Χειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κινδύνου |
| Αγγειοχειρουργικές |
| Σοβαρές ενδοπεριτοναϊκές ή ενδοθωρακικές εγχειρήσεις |
| Ισχαιμική καρδιακή νόσος |
| Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου |
| Παρουσία στηθάγχης πιθανώς ισχαιμικής |
| Ανάγκη υπογλώσσιας νιτρογλυκερίνης |
| Θετική δοκιμασία κόπωσης |
| Παθολογικά κύματα Q στο ΗΚΓ |
| Ιστορικό PCI ή/και CABG με την παρούσα στηθάγχη να θεωρείται ισχαιμική |
| Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια |
| Κλινικά συμπτώματα ανεπάρκειας αριστερής κοιλίας |
| Ιστορικό παροξυσμικής νυκτερινής δύσπνοιας |
| Ιστορικό πνευμονικού οιδήματος |
| Καλπαστικός S ₃ στην ακρόαση της καρδιάς |
| Αμφοτερόπλευροι ρόγχοι στην ακρόαση του πνεύμονα |
| Πνευμονικό οίδημα στην ακτινογραφία του θώρακα |
| Εγκεφαλοαγγειακή νόσος |
| Ιστορικό παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου |
| Ιστορικό εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου |
| Σακχαρώδης διαβήτης |
| Ινσουλινοθεραπεία |
| Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια |
| Κρεατινίνη ορού >2 mg/dL |

Σημείωση: ΗΚΓ, ηλεκτροκαρδιογράφημα· PCI, διαδερμική διαυλική στεφανιαία αγγειοπλαστική· CABG, στεφανιαία παράκαμψη.

Πηγή: Προσαρμογή από TH Lee et al: Circulation 100:1043, 1999.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ: ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Περιεγχειρητική στεφανιαία επαναγγείωση Σήμερα, οι δυνατές επιλογές για να ελαττωθεί ο περιεγχειρητικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι η επαναγγείωση στεφανιαίας αρτηρίας ή/και οι περιεγχειρητικές προληπτικές φαρμακευτικές αγωγές (**Κεφάλαιο 293**). Η προφυλακτική στεφανιαία επαναγγείωση, είτε με μόσχευμα παράκαμψης (CABG, coronary artery by-pass grafting) είτε με διαδερμική παρέμβαση (PCI,

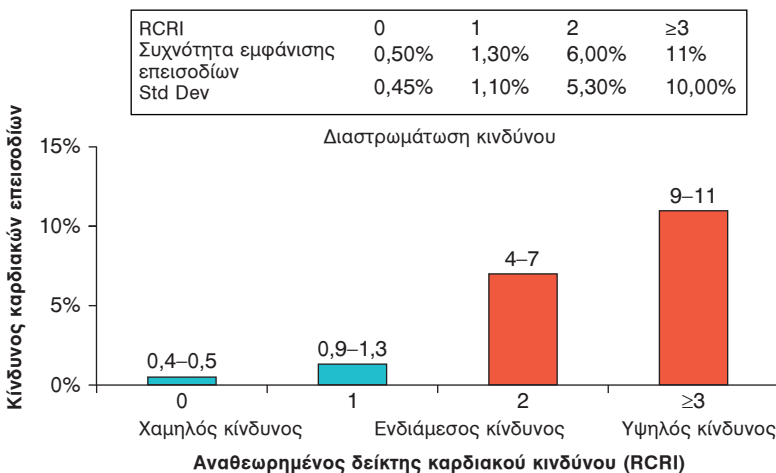
percutaneous coronary intervention), δεν προσφέρει βραχυπρόθεσμη ή μεσοπρόθεσμη βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς χωρίς ΣΝ της αριστερής κύριας αρτηρίας ή ΣΝ τριών αγγείων με κακή συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και δεν συνιστάται σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο πριν από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μολονότι η PCI ως προεγχειρητική επέμβαση είναι λιγότερο επικίνδυνη από την CABG, η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) σε στεφανιαία αρτηρία λίγο πριν από μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας στη διάρκεια της εγχείρησης, εάν χορηγηθεί διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη). Επιπλέον αυξάνεται ο περιεγχειρητικός κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακού θανάτου λόγω θρόμβωσης στην ενδοπρόθεση, εάν η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία διακοπεί πρόωρα (**Κεφάλαιο 296e**). Συνιστάται, όποτε αυτό είναι δυνατόν, η μη καρδιακή εγχείρηση να καθυστερήσει 30–45 ημέρες μετά την τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης από γυμνό μέταλλο, και 365 ημέρες όταν η ενδοπρόθεση απελευθερώνει φάρμακο. Για τους ασθενείς που πρέπει να υποστούν τη μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση νωρίς (από λίγες ημέρες έως 4 εβδομάδες) μετά την PCI, η απλή αγγειοπλαστική με μπαλονάκι χωρίς την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης φαίνεται λογική εναλλακτική λύση, επειδή στους ασθενείς αυτούς δεν είναι απαραίτητη η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Μια πρόσφατη κλινική έρευνα έρχεται να υποστηρίξει την άποψη ότι μετά από 6 μήνες, οι μη επικαλυμμένες και οι επικαλυμμένες με φάρμακο ενδοπρόθεσεις μπορεί να μην αποτελούν απειλή.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ Η περιεγχειρητική χορήγηση β-αδρενεργικών ανταγωνιστών, αναστολέων της ΗΜG-CoA αναγωγάσης (στατίνες) και ασπιρίνης αποβλέπει στην ελάττωση της περιεγχειρητικής αδρενεργικής διέγερσης, της ισχαιμίας και της φλεγμονής που πυροδοτούνται αυτή την περίοδο.

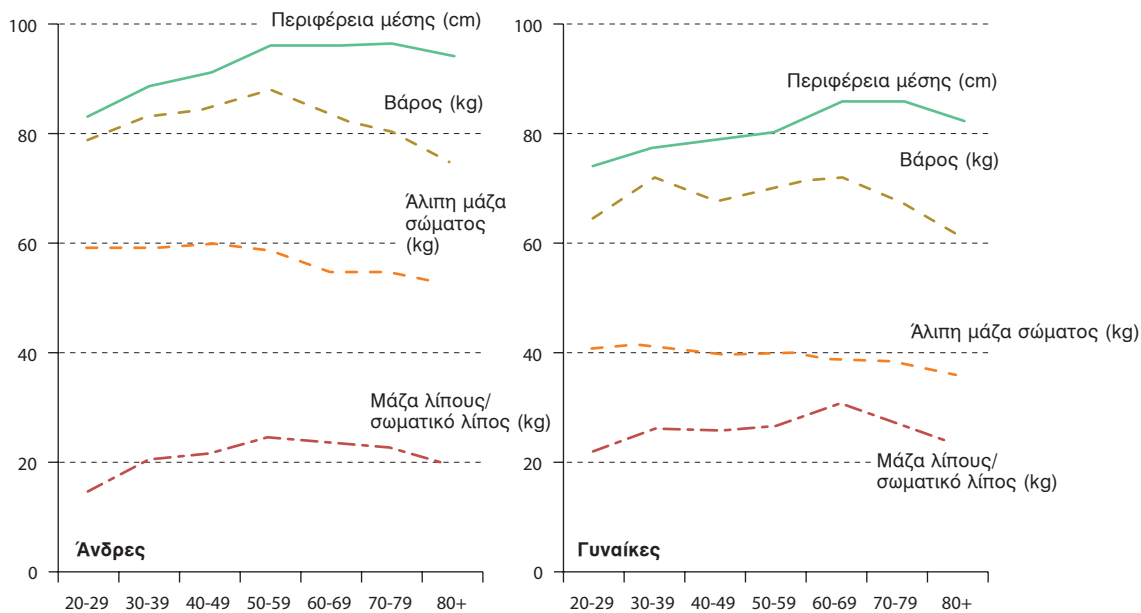
β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Η χρήση των β αποκλειστών περιεγχειρητικά θα πρέπει να βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση της περιεγχειρητικής κλινικής εικόνας και του ειδικού χειρουργικού καρδιακού κινδύνου (RCRI ≥ 2) ενός ασθενούς. Για τους ασθενείς με ή χωρίς ήπια έως μέτρια υπερευαισθησία των αεραγωγών, οι καρδιοεκλεκτικοί βήτα αποκλειστές αποτελούν φάρμακα επιλογής που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται και να τιτλοποιούνται ώστε να διατηρείται η καρδιακή συχνότητα στους 60–80 παλμούς/λεπτό χωρίς να προκαλείται υπόταση στη διεγχειρητική και περιεγχειρητική περίοδο. Σε ασθενείς με RCRI ≥ 2 χωρίς μακροχρόνια ένδειξη για β-αποκλειστές, τα φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν IV ως προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, με στοχευμένη καρδιακή συχνότητα 60–80 παλμών/λεπτό χωρίς υπόταση, και να συνεχιστεί για >7

ημέρες (κατά προτίμηση 30 ημέρες) μετά την επέμβαση. Θα πρέπει να αποφεύγεται η απότομη περιεγχειρητική αποκοπή των βήτα αποκλειστών, εκτός εάν είναι αναγκαίο, λόγω της σχετικής αύξησης του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και στηθάγχης. Τα ενδοφλέβια σκευάσματα μπορούν να αντικαταστήσουν τους από του στόματος β-αποκλειστές, αν οι ασθενείς δεν μπορούν να καταπιούν ή να απορροφήσει τα χάπια στην περιεγχειρητική περίοδο. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη Perioperative Ischemic Evaluation (POISE) έδειξαν ότι, αν και ο καρδιακός θάνατος, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η καρδιακή ανακοπή μετώθησαν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μετοπρολόλη και όχι εικονικό φάρμακο, υπήρξε αυξημένη επίπτωση θανάτου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων μεταξύ αυτών που έλαβαν μετοπρολόλη λόγω υψηλής δόσης και ταχείας φόρτισης του φαρμάκου. Η μελέτη POISE τονίζει τη σημασία μιας σαφούς εκτίμησης κινδύνου και οφέλους, με προσεκτική έναρξη και τιτλοποίηση σε θεραπευτική αποτελεσματικότητα προεγχειρητικά των β-αποκλειστών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε τη μελέτη POISE υποστηρίζει περαιτέρω ότι η υπερβολική δοσολογία β-αποκλειστή είναι, πράγματι, επιβλαβής.

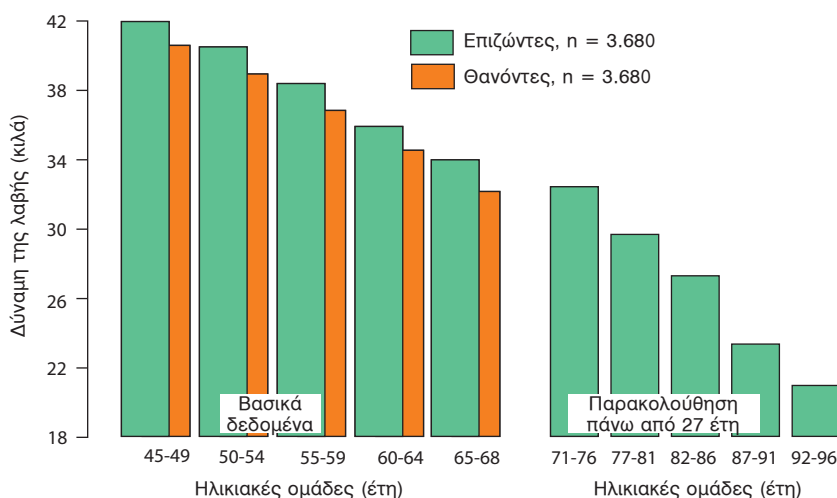
Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ACC/AHA συνιστούν τα ακόλουθα: (1) Οι βήτα αποκλειστές θα πρέπει να



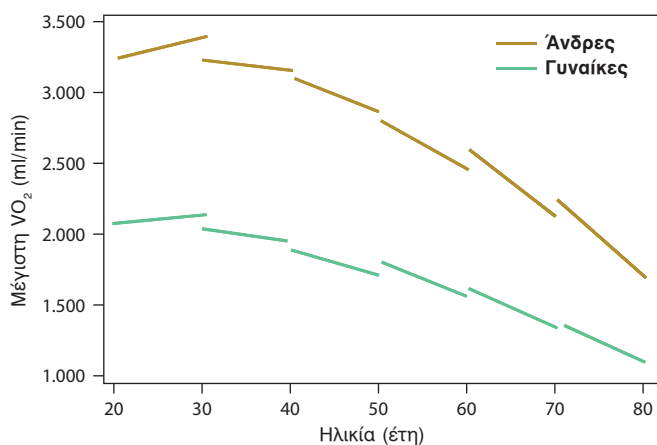
ΕΙΚΟΝΑ 9-2 Διαστρωμάτωση του κινδύνου με βάση τον αναθεωρημένο δείκτη καρδιακού κινδύνου. Υπολογισμός και τεκμηρίωση ενός απλού προγνωστικού δείκτη για τον καρδιακό κίνδυνο από σοβαρές μη καρδιακές εγχειρήσεις. Τα καρδιακά επεισόδια περιλαμβάνουν έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ασυστολία και πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. (Προσαρμογή από TH Lee et al: Circulation 100:1043, 1999.)



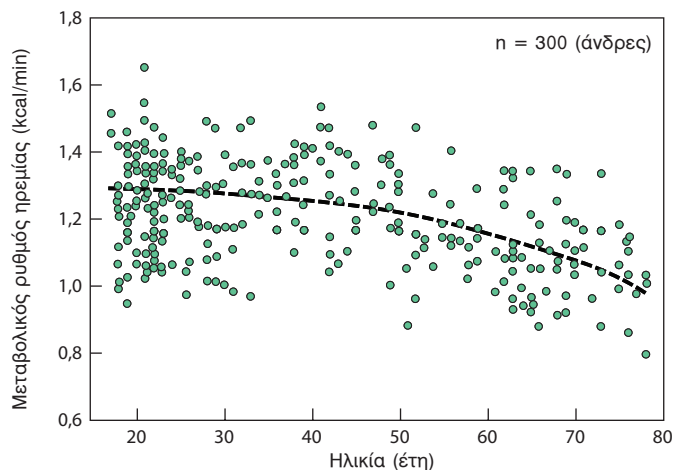
ΕΙΚΟΝΑ 11-8 Διαμήκειες αλλαγές του βάρους, της σύνθεσης του σώματος και της περιμέτρου της μέσης κατά τη διάρκεια της ζωής, σε 1.167 συμμετέχοντες στη διαχρονική μελέτη της γήρανσης της Βαλτιμόρης. Η άλιπη μάζα σώματος (LBM) και η λιπώδης μάζα εκτιμήθηκαν με απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας ακτίνων Χ. (Πηγή: *The Baltimore Longitudinal Study of Aging 2010*-μη δημοσιευμένα δεδομένα.)



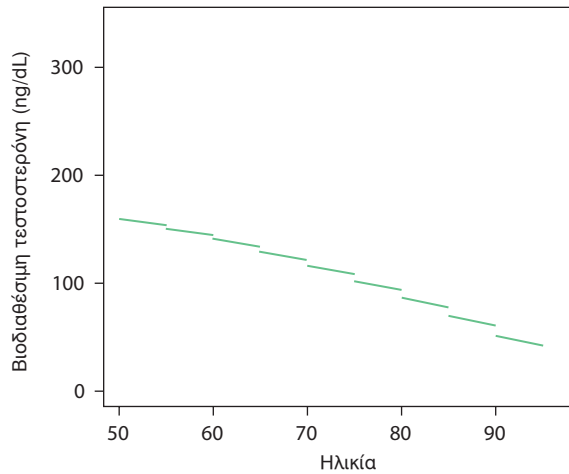
ΕΙΚΟΝΑ 11-9 Διατμηματικές διαφορές και διαμήκειες αλλαγές στη μυϊκή δύναμη μετά από 27 έτη παρακολούθησης. Σημειώστε ότι τα πρόσωπα που έχασαν τη ζωή τους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είχαν χαμηλότερη αρχική τιμή μυϊκής δύναμης. (Από *T Rantanen et al: J Appl Physiol 85:2047, 1998*.)



ΕΙΚΟΝΑ 11-10 Διαμήκειες αλλαγές στην αερόβια δυνατότητα των συμμετεχόντων στη διαχρονική μελέτη της γήρανσης της Βαλτιμόρης. (Από *JL Fleig: Circulation 112:674, 2005*.)



ΕΙΚΟΝΑ 11-11 Αλλαγές στον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας με τη γήρανση. (Μη δημοσιευμένα δεδομένα από τη Διαχρονική Μελέτη της Γήρανσης της Βαλτιμόρης.)



ΕΙΚΟΝΑ 11-12 Διαμήκης πορεία της βιοδιαθέσιμης συγκέντρωσης τεστοστερόνης πλάσματος στη Διαχρονική Μελέτη της Γήρανσης της Βαλτιμόρης (BLSA). Το σχήμα βασίζεται σε 584 άνδρες που ήταν 50 ετών και άνω με συνολικά 1.455 σημεία δεδομένων. Η μέση παρακολούθηση για κάθε θέμα ήταν 3,2 χρόνια. (Το σχήμα δημιουργήθηκε με τη χρήση μη δημοσιευμένων δεδομένων από την BLSA.)

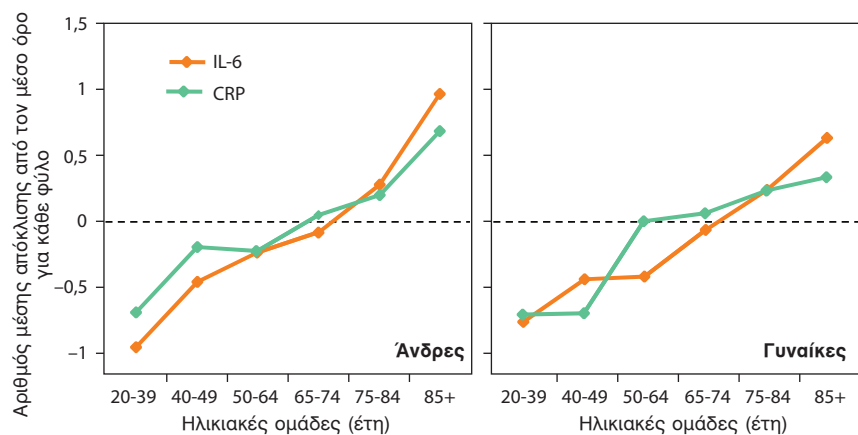
νοσηρότητα έχουν υψηλότερο RMR από υγιέστερα άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου και (2) ότι ο υψηλός RMR είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα και μπορεί να συμβάλει στην απώλεια βάρους που συχνά συνοδεύει τις σοβαρές παθήσεις. Τέλος, για λόγους που δεν είναι ακόμη απολύτως σαφείς, αλλά που σίγουρα περιλαμβάνουν αλλαγές στη μηχανική επί των ζώντων οργανισμών, της κίνησης, στα χαρακτηριστικά της μεγαλύτερης ηλικίας, της παθολογίας, και της σωματικής αναπηρίας αυξάνουν το ενεργειακό κόστος των κινητικών δραστηριοτήτων όπως το περπάτημα. Συνολικά, τα ηλικιωμένα άτομα με πολλαπλές χρόνιες παθήσεις έχουν χαμηλά επίπεδα διαθέσιμης ενέργειας και χρειάζονται περισσότερη ενέργεια, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας. Έτσι, οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας μπορούν να καταναλώσουν όλη τη διαθέσιμη ενέργειά τους για την εκτέλεση των πιο βασικών ADL, και η επακόλουθη κόπωση και ο περιορισμός αυτός μπορεί να οδηγήσουν σε καθιστική ζωή. Η ενεργειακή κατάσταση μπορεί να αξιολογηθεί κλινικά ζητώντας απλώς από τους ασθενείς να ορίσουν το επίπεδο της κόπωσης κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων τους όπως το περπάτημα ή το ντύσιμο. Το ενεργειακό δυναμικό μπορεί να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια με την ανοχή στην άσκηση κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας κόπωσης ή μιας δοκιμασίας κόπωσης σε τάπητα σε συνδυασμό με σπιρομέτρηση.

Οι κύριες οδοί σηματοδότησης που ελέγχουν την ομοίωση περιλαμβάνουν τις ορμόνες, τους φλεγμονώδεις παράγοντες και τα αντιοξειδωτικά, τα οποία επηρεάζονται έντονα από τη γήρανση. Τα επίπεδα των ορμονών του φύλου, όπως η τεστοστερόνη στους άνδρες (Εικόνα 11-12) και τα οιστρογόνα στις γυναίκες, μειώνονται με την ηλικία, ενώ άλλες ορμόνες παρουσιάζουν μικρότερες αλλαγές (Πίνακας 11-3). Η πλειονότητα των ηλικιωμένων ατόμων, ακόμη και εκείνοι που παραμένουν υγείς και πλήρως λειτουργικοί, τείνουν να αναπτύξουν μια ήπια προφλεγμονώδη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών δεικτών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (Εικόνα 11-13). Η γήρανση φαίνεται επίσης ότι σχετίζεται με βλάβη από αυξημένο οξειδωτικό στρες, είτε επειδή η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου αυξάνεται είτε επειδή οι ρυθμιστικοί αντιοξειδωτικοί παράγοντες είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Δεδομένου ότι οι ορμόνες, οι δείκτες φλεγμονής και τα αντιοξειδω-

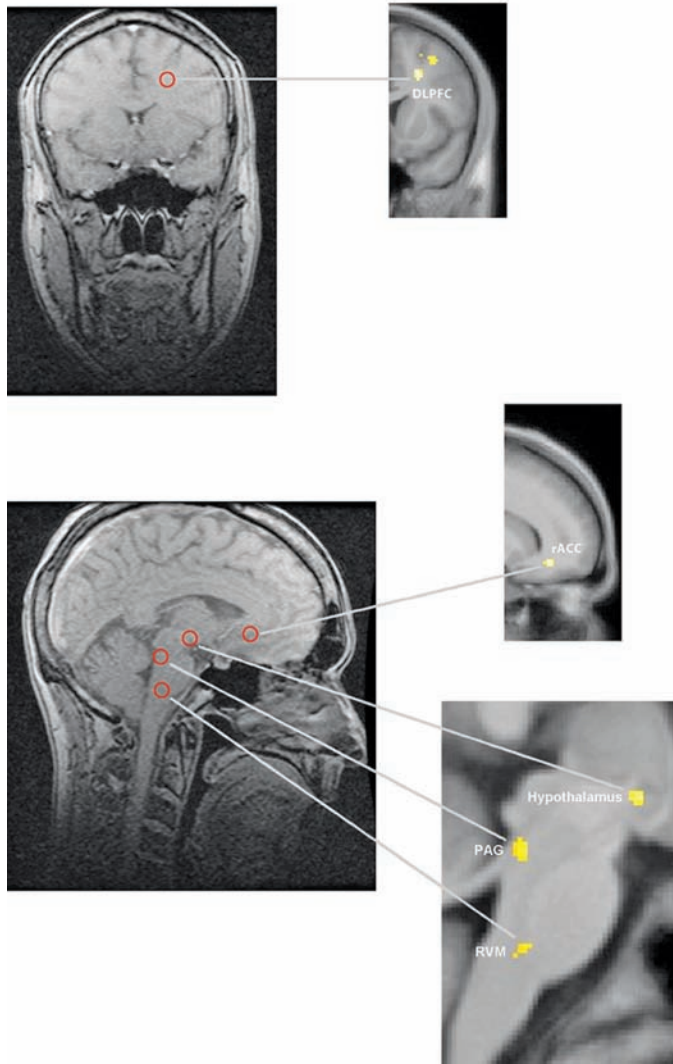
ΠΙΝΑΚΑΣ 11-3 ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ, ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΣΤΑΘΕΡΕΣ, ΚΑΙ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΜΕ ΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

| Μείωση | Αμετάβλητη τιμή | Αύξηση |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Αυξητική ορμόνη | Προλακτίνη | Χολοκυστοκινίνη |
| Ωχρινότροπος ορμόνη (άνδρες) | Θυρεοειδοτρόπος | Ωχρινότροπος ορμόνη (γυναίκες) |
| Αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης 1 | Θυρεοειδικές ορμόνες | Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη |
| Τεστοστερόνη | Επινεφρίνη | Κορτιζόλη |
| Οιστραδιόλη | Ομοιάζων με γλυκαγόνη πεπτιδιο 1 | Προλακτίνη |
| Δεϋδροεπιανδροστερόνη | Γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπτιδιο | Νορεπινεφρίνη |
| Πρεγνενολόνη | | Ινσουλίνη |
| 25-βιταμίνης D | | Παραθορμόνη |
| Αλδοστερόνη | | |
| Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδιο | | |
| Μελατονίνη | | |

τικά έχουν ενσωματωθεί σε πολύπλοκα δίκτυα σηματοδότησης, τα επίπεδα των επιμέρους βιοδεικτών μπορεί να αντανακλούν την προσαρμογή μέσα σε αναδραστικά ομοιοστατικά κυκλώματα, παρά τους πραγματικούς αιτιολογικούς παράγοντες. Έτσι, η θεραπευτική στρατηγική της αντικατάστασης ενός μόνο μορίου μπορεί να είναι αναποτελεσματική ή ακόμα και αντιπαραγωγική. Η παρουσία αυτών των δικτύων σηματοδότησης και μηχανισμών ανάδρασης μπορεί να βοηθήσει στο να εξηγήσει γιατί η μονο-ορμονική «θεραπεία υποκατάστασης» παρουσίασε μικρό όφελος στα προβλήματα που οφείλονται στη γήρανση. Το επίκεντρο της έρευνας σε αυτόν τον τομέα είναι πλέον σε πολλαπλο-ορμονική απορρύθμιση. Για παράδειγμα, αξιολογώντας μεμονωμένα κάθε φορά τα επίπεδα της τεστοστερόνης, της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA), και του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) δεν μπορούμε να προβλέψουμε τη θνησιμότητα, αλλά ο συνδυασμός αυτών των επιπέδων είναι ιδιαίτερα προγνωστικός για τη μακροζωία. Η σημασία του συνδυασμού παραγόντων είναι ιδιαίτερα ισχυρή στη ρύθμιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Παρομοίως, πολλά ιχνοστοιχεία, όπως βιταμίνες (κυρίως βιταμίνη D), μέταλλα (σελήνιο και μαγνήσιο), και αντιοξειδωτικά (βιταμίνες D και E), ρυθμίζουν επίσης ζητήματα του μεταβολισμού. Τα χαμηλά επίπεδα αυτών των μικροθρεπτικών συστατικών έχουν συσχετιστεί με την επιτάχυνση της γήρανσης και του υψηλού κινδύνου ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων. Ωστόσο, εκτός από τη βιταμίνη D, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις που να δείχνουν ότι τα συμπληρώματα έχουν θετικές επιδράσεις στην υγεία. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν τυποποιημένα κριτήρια που επιτρέπουν την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της απορρύθμισης της ομοίωσης ως γενικό φαινόμενο.



ΕΙΚΟΝΑ 11-13 Μεταβολή στην ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) με τη γήρανση. Οι τιμές εκφράζονται ως Z-score για να καταστούν συγκρίσιμες. (Από L Ferrucci et al: *Blood* 105:2294, 2005.)



ΕΙΚΟΝΑ 18-5 Λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI), που επιδεικνύει εγκεφαλική δραστηριότητα, ενισχυμένη με εικονικό φάρμακο (placebo) στις ανατομικές περιοχές που σχετίζονται με το κατιόν οπιοειδεργικό σύστημα ελέγχου του πόνου.

Πάνω: Πρόσθια εικόνα fMRI, που δείχνει εγκεφαλική δραστηριότητα ενισχυμένη με placebo στον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC). Κάτω: Οβελιαίες εικόνες fMRI, που δείχνουν ενισχυμένες με placebo αποκρίσεις στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (rACC), στον κοιλιακό μυελό (RVM), στην περιοχή της περιυδραγωγού ουσίας (PAG) και στον υποθάλαμο. Η ενισχυμένη με placebo δραστηριότητα σε όλες τις περιοχές μειώθηκε με τη ναλοξόνη, επιδεικνύοντας τη σχέση ανάμεσα στο κατιόν οπιοειδεργικό σύστημα και στην αναλγητική απόκριση στο placebo. (Προσαρμογή κατόπιν αδείας από F Eippert et al: *Neuron* 63:533, 2009.)

σουν τη δραστηριότητα των οδών μεταβίβασης του πόνου. Αν και είναι πολύ πιθανόν να υπάρχουν αρκετά κύκλωμα που μπορούν να τροποποιήσουν τον πόνο, μόνο ένα έχει μελετηθεί εκτενώς. Αυτό το κύκλωμα έχει διασυνδέσεις με τον υποθάλαμο, τον μεσεγκέφαλο και τον προμήκη και ελέγχει επιλεκτικά τους νωτιαίους νευρώνες μεταβίβασης του πόνου μέσω κατιούσας οδού (Εικόνα 18-4).

Οι μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου σε ανθρώπους εμπλέκουν αυτό το κύκλωμα διαμόρφωσης του άλγους στην επίδραση που έχει η προσοχή, η υπόδειξη και τα αναλγητικά οπιοειδή φάρμακα στην ανακούφιση από το άλγος (Εικόνα 18-5). Κάθε μία από τις επί μέρους δομές της οδού περιέχει υποδοχείς οπιοειδών και είναι ευαίσθητη στην άμεση επίδραση των οπιοειδών φαρμάκων. Στα ζώα, οι βλάβες του συστήματος ελαττώνουν την αναλγητική επίδραση των συστηματικά

χορηγούμενων οπιοειδών, όπως η μορφίνη. Εκτός από τον υποδοχέα οπιοειδών, οι πυρήνες αυτού του κυκλώματος τροποποίησης του πόνου περιέχουν ενδογενή οπιοειδή πεπτιδία, όπως οι εγκεφαλικές και η β-ενδορφίνη.

Ο πιο αξιόπιστος τρόπος για την ενεργοποίηση αυτού του τροποποιητικού μέσω ενδογενών οπιοειδών συστήματος είναι με τον παρατεταμένο πόνο ή/και τον φόβο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ενδογενή οπιοειδή που ανακουφίζουν από τον πόνο εκλύονται μετά από χειρουργικές επεμβάσεις και σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται placebo για την ανακούφιση του άλγους.

Τα κύκλωμα τροποποίησης του πόνου όχι μόνο προκαλούν αναλγησία, αλλά είναι ικανά να αυξάνουν τον πόνο. Τόσο οι νευρώνες αναστολής του πόνου όσο και οι νευρώνες ευόδωσης του πόνου στον προμήκη προβάλλουν στους νωτιαίους νευρώνες μεταβίβασης του πόνου και τους ελέγχουν. Εφόσον οι νευρώνες τροποποίησης του πόνου μπορούν να ενεργοποιηθούν από τους τροποποιητικούς νευρώνες, θεωρητικά είναι δυνατή η παραγωγή ενός σήματος πόνου χωρίς την ύπαρξη περιφερικού επιβλαβούς ερεθίσματος. Μάλιστα, λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις έχουν δείξει αυξημένη δραστηριότητα σε αυτό το κύκλωμα κατά τη διάρκεια ημικρανίας. Ένα κεντρικό κύκλωμα που ευοδώνει το άλγος μπορεί να ευθύνεται για την πρόκληση του πόνου και μόνο με την αναφορά του ή να ενισχυθεί λόγω αναμονής και ίσως να μπορούσε να παρέχει ένα πλαίσιο για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο ψυχολογικοί παράγοντες μπορούν να συμβάλουν στον χρόνιο πόνο.

ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΑΛΓΟΣ

Το φυσιολογικό νευρικό σύστημα μεταβιβάζει κωδικοποιημένα σήματα που προκαλούν τον πόνο. Γι' αυτό, οι βλάβες του περιφερικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσουν στην εξαφάνιση ή στη διαταραχή της αίσθησης του πόνου. Παραδόξως, η βλάβη ή η δυσλειτουργία αυτών των οδών μπορεί να δημιουργήσει πόνο. Για παράδειγμα, η βλάβη στα περιφερικά νεύρα, όπως συμβαίνει στη διαβητική νευροπάθεια ή στις κύριες προσαγωγούς ίνες, όπως στον έρπητα ζωστήρα, μπορεί να προκαλέσει πόνο που αντανάκλα σε περιοχή του σώματος η οποία νευρώνεται από τα προσβεβλημένα νεύρα. Πόνος μπορεί, επίσης, να προκληθεί από βλάβη του ΚΝΣ, για παράδειγμα σε ορισμένους ασθενείς μετά από τραύμα ή αγγειακή βλάβη του νωτιαίου μυελού. Τέτοιοι νευροπαθητικοί πόνοι είναι συχνά σοβαροί και ιδιαίτερα ανθεκτικοί στις κλασικές θεραπείες του πόνου.

Οι νευροπαθητικοί πόνοι τυπικά έχουν χαρακτήρα ασυνήθιστου καύσου, νυγμού ή ηλεκτρικής εκκένωσης και μπορεί να εκλυθούν με πολύ ελαφρό άγγιγμα. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι σπάνια στους άλλους τύπους του πόνου. Κατά την εξέταση, υπάρχει χαρακτηριστικά αισθητικό έλλειμμα στην περιοχή του άλγους. Η υπερπάρθεια είναι, επίσης, χαρακτηριστικό του νευροπαθητικού πόνου. Οι ασθενείς πολύ συχνά παραπονούνται ότι και το παραμικρό κινητικό ερέθισμα εγείρει ισχυρό πόνο (αλλοδυνία). Έτσι, είναι κλινικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι τοπικά παρασκευάσματα 5% λιδοκαΐνης σε μορφή εμπλάστρου είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, που έχουν σοβαρή αλλοδυνία.

Ποικιλία μηχανισμών συμβάλλει στο νευροπαθητικό άλγος. Όπως συμβαίνει με τους ευαίσθητοποιημένους πρωτεύοντες υποδοχείς του πόνου, οι κύριες προσαγωγί ίνες που έχουν υποστεί βλάβη, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων του πόνου, καθίστανται πολύ ευαίσθητες στη μηχανική διέγερση και αρχίζουν να παράγουν ώσεις εν απουσία διέγερσης. Υπάρχουν στοιχεία ότι αυτή η αυξημένη ευαισθησία και η αυτόματη δραστηριοποίηση οφείλονται στην αυξημένη συγκέντρωση διαύλων νατρίου. Οι κύριες προσαγωγί ίνες που έχουν υποστεί βλάβη μπορούν επίσης να αναπτύξουν ευαισθησία στη νορεπινεφρίνη. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι νωτιαίοι νευρώνες μεταβίβασης του πόνου που έχουν απομονωθεί από τη φυσιολογική εισροή ερεθισμάτων μπορούν να ενεργοποιηθούν αυτομάτως. Γι' αυτό, οι βλάβες τόσο του κεντρικού όσο και του περιφερικού νευρικού συστήματος μπορούν να συμβάλουν στο νευροπαθητικό άλγος.

Πόνος συντηρούμενος από το συμπαθητικό Ενίοτε, οι ασθενείς με κάκωση περιφερικού νεύρου αναπτύσσουν αιφνίδιο άλγος στην

περιοχή που νευρώνεται από το νεύρο. Συχνά, ο πόνος αυτός περιγράφεται ως αίσθημα καύσου. Τυπικά αρχίζει με καθυστέρηση ωρών έως ημερών ή ακόμη και εβδομάδων. Συνοδεύεται από οίδημα του άκρου, περιαρθρική οστεοπόρωση και αρθρικές αλλοιώσεις των περιφερικών αρθρώσεων. Ο πόνος είναι πάρα πολύ έντονος και αναστέλλεται αμέσως μετά την απονέυρωση του συμπαθητικού του προσβεβλημένου άκρου. Οι κατεστραμμένοι πρωτογενείς υποδοχείς του πόνου αποκτούν αδρενεργική ευαισθησία και μπορεί να ενεργοποιούνται με ερεθισμό του συμπαθητικού συστήματος. Αυτός ο σχηματισμός του αυθόρμητου άλγους και τα σημεία δυσλειτουργίας του συμπαθητικού συστήματος μετά από τραυματισμό έχουν ονομαστεί *πολύπλοκο περιφερειακό σύνδρομο πόνου* (complex regional pain syndrome, CRPS). Όταν αυτό συμβεί μετά από μια διαπιστωμένη νευρική βλάβη, καλείται CRPS τύπου II (επίσης γνωστή ως *μετατραυματική νευραλγία* ή, εάν είναι σοβαρή, *καυσαλγία*). Όταν εμφανιστεί μια παρόμοια κλινική εικόνα χωρίς εμφανή κάκωση των νευρών, καλείται τύπος CRPS I (επίσης γνωστή ως *αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία*). Τα CRPS μπορούν να παραχθούν από μια ποικιλία τραυματισμών, συμπεριλαμβανομένων των καταγμάτων του οστού, το τραύμα του μαλακού ιστού, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (**Κεφάλαιο 446**). Το CRPS τύπου I συνήθως υποχωρεί με συμπτωματική θεραπεία, ωστόσο, όταν επιμένει, η λεπτομερής εξέταση συχνά αποκαλύπτει στοιχεία περιφερειακής νευρικής βλάβης. Αν και η παθοφυσιολογία αυτής της κατάστασης είναι ελάχιστα κατανοητή, ο πόνος μπορεί να ανακουφιστεί εντός λεπτών με αποκλεισμό του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτό υποδηλώνει ότι η συμπαθητική δραστηριότητα ενεργοποιεί υποδοχείς του πόνου ακόμη και όταν αυτοί δεν έχουν υποστεί εμφανή βλάβη. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν, επίσης, ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μπορεί, υπό ορισμένες συνθήκες, να διαδραματίζει ενεργό ρόλο στη φλεγμονή. Σημεία υπερσυμπαθητικής δραστηριότητας πρέπει να διερευνώνται σε ασθενείς με μετατραυματικό πόνο και φλεγμονή χωρίς καμία άλλη εμφανή εξήγηση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΥ ΑΛΓΟΣ

Η ιδανική θεραπεία για κάθε πόνο είναι η άρση του αιτίου και γ' αυτό η διάγνωση θα πρέπει να προηγείται του θεραπευτικού σχεδιασμού. Μερικές φορές, η αντιμετώπιση της υποκείμενης κατάστασης δεν οδηγεί σε άμεση υποχώρηση του άλγους. Επίσης, μερικές καταστάσεις είναι τόσο επώδυνες, ώστε να είναι αναγκαία η ταχεία και αποτελεσματική αναλγησία (π.χ. μετεγχειρητική κατάσταση, εγκαύματα, τραύματα, καρκίνος, δρεπανοκυτταρική κρίση). Τα αναλγητικά φάρμακα αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις και όλοι οι ιατροί πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τη χρήση τους.

ΑΣΠΙΡΙΝΗ, ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ ΚΑΙ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ)

Αυτά τα φάρμακα περιγράφονται μαζί, επειδή χρησιμοποιούνται για παρόμοια προβλήματα και μπορεί να έχουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης (**Πίνακας 18-1**). Όλες αυτές οι ουσίες αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση (COX) και, εκτός από την ακεταμινοφαίνη, όλες έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις, ιδίως σε υψηλές δόσεις. Είναι πολύ αποτελεσματική στην ελαφρά έως μέτρια κεφαλαλγία και στον πόνο μυοσκελετικής προέλευσης.

Επειδή τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά για τους συνήθεις τύπους πόνου και διατίθενται χωρίς συνταγή, οι αναστολείς COX είναι με μεγάλη διαφορά τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αναλγητικά. Απορροφώνται καλώς από τον γαστρεντερικό σωλήνα και, με περιστασιακή χρήση τους, έχουν μόνο ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Με χρόνια χρήση, ο ερεθισμός του στομάχου είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ασπιρίνης και των ΜΣΑΦ και είναι το πρόβλημα που συνήθως περιορίζει τη δόση που μπορεί να χορηγηθεί. Ο γαστρικός ερεθισμός είναι πιο σοβαρός με την ασπιρίνη, η οποία μπορεί να προκαλέσει διάβρωση και εξέλκωση του βλεννογόνου, οδηγώντας σε αιμορραγία και διάτρηση. Επειδή η ασπιρίνη ακετυλιώνει με μη αναστρέψιμο τρόπο τα αιμοπετάλια και παρεμβαίνει στην πήξη του αίματος, η γαστρεντερική αιμορραγία είναι ένας

ιδιαίτερος κίνδυνος. Η αυξημένη ηλικία και το ιστορικό γαστρεντερικής νόσου αυξάνουν του κινδύνους της ασπιρίνης και των ΜΣΑΦ. Εκτός από τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό των ΜΣΑΦ, η νεφροτοξικότητα συνιστά σημαντικό πρόβλημα στους ασθενείς που χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ σε χρόνια βάση και οι ασθενείς με νεφρική επιβάρυνση πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Τα ΜΣΑΦ προκαλούν σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε αρκετούς ασθενείς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά για μεγάλο διάστημα πρέπει να ελέγχονται για την αρτηριακή τους πίεση και να θεραπεύονται, εάν θεωρείται απαραίτητο. Εάν και είναι ηπατοτοξική, όταν λαμβάνεται σε υψηλή δόση, η ακεταμινοφαίνη σπανίως προκαλεί γαστρικό ερεθισμό και δεν επηρεάζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Η εισαγωγή της παρεντερικών μορφών ΜΣΑΦ, της κετορολόνης και της δικλοφενάκης, επεκτείνει τη χρησιμότητα αυτής της κατηγορίας ουσιών στην αντιμετώπιση του οξέος σοβαρού άλγους. Αμφότερα τα φάρμακα είναι αρκετά ισχυρά και ενεργούν γρήγορα, άρα μπορεί να υποκαταστήσουν τα οπιοειδή στους περισσότερους ασθενείς με οξεία σοβαρή κεφαλαλγία και μυοσκελετικό άλγος.

Υπάρχουν δύο κύριες ομάδες COX: η COX1 εκφράζεται ιδιοσυστασιακά και η COX2 επάγεται στη φλεγμονώδη κατάσταση. Τα εκλεκτικά για την COX2 φάρμακα έχουν ήπια αναλγητική δράση και προκαλούν λιγότερο γαστρικό ερεθισμό σε σχέση με τους μη εκλεκτικούς ανταγωνιστές. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο εάν η χρήση των εκλεκτικών ανταγωνιστών συνοδεύεται με χαμηλότερο κίνδυνο νεφροτοξικότητας σε σχέση με τους μη εκλεκτικούς ανταγωνιστές. Από την άλλη πλευρά, οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές προσφέρουν σημαντικό όφελος στον μετεγχειρητικό πόνο, γιατί δεν επηρεάζουν την ηπαικτικότητα του αίματος. Αυτή είναι μια κατάσταση στην οποία οι μη εκλεκτικοί COX αναστολείς θα αντενδείκνυνται, επειδή διαταράσσουν τον μεσολαβούμενο από αιμοπετάλια σχηματισμό θρόμβου και, έτσι, σχετίζονται με αυξημένη αιμορραγία στο χειρουργικό πεδίο. Οι COX-2 αναστολείς, συμπεριλαμβανομένων της σελεκοξίμης (Celebrex) και της βαλντεκοξίμης (Bextra), σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Είναι πιθανόν αυτό να είναι μια δράση της κατηγορίας των ΜΣΑΦ, εξαιρουμένης της ασπιρίνης. Αυτά τα φάρμακα αντενδείκνυνται σε ασθενείς κατά την άμεση περίοδο μετά από επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό ή σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Τα οπιοειδή είναι τα πιο ισχυρά φάρμακα από όσα κυκλοφορούν σήμερα για την ανακούφιση του πόνου. Επιπλέον εμφανίζουν την πλέον κύρια δράση από όλα τα αναλγητικά, αποτελώντας το πιο αξιόπιστο μέσον για την ταχεία ανακούφιση του πόνου. Αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές, οι περισσότερες είναι αναστρέψιμες: ναυτία, έμετος, κνησμός και δυσκοιλιότητα είναι οι πιο συχνές και ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η καταστολή του αναπνευστικού είναι ασυνήθιστη με τις κλασικές αναλγητικές δόσεις, αλλά μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λήψη οπιοειδών αντιστρέφονται γρήγορα με τη χορήγηση της ναλοξόνης, ενός ανταγωνιστή των οπιοειδών υποδοχών. Πολλοί ιατροί, νοσηλευτές και ασθενείς έχουν μια ιδιαίτερη ανησυχία σχετικά με τη χρήση οπιοειδών, που βασίζεται στον υπερβολικό φόβο για εθισμό. Στην πραγματικότητα, η πιθανότητα εθισμού των ασθενών στα οπιοειδή από την κατάλληλη ιατρική χρήση τους είναι πολύ μικρή. Ο ιατρός δεν πρέπει να διστάζει να χρησιμοποιεί οπιοειδή αναλγητικά σε ασθενείς με οξύ σοβαρό πόνο. Ο Πίνακας 18-1 περιλαμβάνει τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα οπιοειδή αναλγητικά.

Τα οπιοειδή προκαλούν αναλγησία, καθώς δρουν στο ΚΝΣ. Ενεργοποιούν ανασταλτικούς νευρώνες του πόνου και αναστέλλουν απευθείας τους νευρώνες μεταβίβασης του πόνου. Τα περισσότερα από τα διαθέσιμα στο εμπόριο οπιοειδή αναλγητικά δρουν στον ίδιο υποδοχέα οπιοειδών (υποδοχέας μ), διαφέροντας κυρίως ως προς την ισχύ, την ταχύτητα έναρξης και τη διάρκεια της δράσης, καθώς και ως προς την ιδανική οδό χορήγησης. Ορισμένες ανεπιθύμητες

προσβάλλει την εξωκρανιακή καρωτιδική κυκλοφορία. Είναι συνήθης νόσος των ηλικιωμένων. Η ετήσια επίπτωσή της είναι 77 ανά 100.000 άτομα άνω των 50 ετών. Η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 70 έτη και οι γυναίκες αποτελούν το 65% των περιπτώσεων. Το ήμισυ περίπου των ασθενών με μη υποβαλλόμενη σε κροταφική αρτηρίτιδα χωρίς θεραπεία παθαίνει τύφλωση, λόγω της προσβολής της οφθαλμικής αρτηρίας και των κλάδων της· πράγματι, η ισχαιμική οπτική νευροπάθεια που προκαλείται από τη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα είναι το κύριο αίτιο της ταχέως εξελισσόμενης αμφοτερόπλευρης τύφλωσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών. Επειδή η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι αποτελεσματική για την πρόληψη αυτής της επιπλοκής, είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση της πάθησης.

Τα τυπικά συμπτώματα είναι η κεφαλαλγία, η ρευματική πολυμυαλγία (**Κεφάλαιο 385**), η χλωτότητα της γνάθου, ο πυρετός και η απώλεια βάρους. Η κεφαλαλγία είναι το κυρίαρχο σύμπτωμα και συχνά εμφανίζεται σε συνδυασμό με κακουχία και μυαλγίες· μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη και εντοπίζεται στον κρόταφο στο 50% των ασθενών, αλλά μπορεί να εντοπιστεί σε οποιαδήποτε ή και σε όλες τις περιοχές του κρανίου. Ο πόνος συνήθως εμφανίζεται βαθμιαία εντός λίγων ωρών πριν από την κορύφωση της έντασης· μερικές φορές είναι έντονος από την αρχή. Ο πόνος σπανίως είναι σφύζων· σχεδόν πάντα περιγράφεται ως βύθιος και ενοχλητικός, με παρεμβαλλόμενα επεισόδια διαξιφιστικού πόνου, όμοια με τους οξείς πόνους που εκδηλώνονται στην ημικρανία. Οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να αναγνωρίσουν ότι η προέλευση της κεφαλαλγίας τους είναι επιφανειακή, έξω από το κρανίο, παρά εν τω βάθει, μέσα στο κρανίο (όπως στην ημικρανία). Υπάρχει ευαισθησία στο τριχωτό της κεφαλής, συχνά εκσεσημασμένη. Το χτένισμα των μαλλιών ή η ανάπαυση της κεφαλής σε μαξιλάρι μπορεί να είναι αδύνατα εξαιτίας του πόνου. Η κεφαλαλγία συνήθως είναι χειρότερη τη νύχτα και συχνά επιδεινώνεται με την έκθεση στο ψύχος. Επιπρόσθετα ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν ερυθρά, επώδυνα οζίδια ή ερυθρές γραμμές στο δέρμα άνωθεν της κροταφικής αρτηρίας, όπως και ευαισθησία των κροταφικών ή σπανιότερα των ινιακών αρτηριών.

Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) συνήθως, όχι όμως πάντα, είναι αυξημένη. Η φυσιολογική ΤΚΕ δεν αποκλείει τη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Όταν η κλινική υποψία είναι υψηλή, πρέπει να γίνεται βιοψία της κροταφικής αρτηρίας ακολουθούμενη από έναρξη της χορήγησης πρεδνιζόνης, 80 mg ημερησίως για τις πρώτες 4–6 εβδομάδες. Ο επιπολασμός της ημικρανίας στους ηλικιωμένους είναι σημαντικός, αρκετά υψηλότερος από αυτόν της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Οι ασθενείς με ημικρανία συχνά αναφέρουν εξασθένηση της κεφαλαλγίας με την πρεδνιζόνη, οπότε χρειάζεται προσοχή στην ερμηνεία της θεραπευτικής απόκρισης.

ΓΛΑΥΚΩΜΑ

Το γλαύκωμα μπορεί να εκδηλωθεί με βασανιστική κεφαλαλγία, που συνοδεύεται από ναυτία και εμέτους. Η κεφαλαλγία συχνά ξεκινά με σοβαρό οφθαλμικό άλγος. Κατά την κλινική εξέταση ο οφθαλμός συνήθως είναι ερυθρός με ακίνητη, σε μέτρια μυδρίαση, κόρη.

Το γλαύκωμα αναλύεται στο **Κεφάλαιο 39**.

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

Οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες είναι διαταραχές, στις οποίες η κεφαλαλγία και τα συνοδά χαρακτηριστικά της εμφανίζονται σε απουσία οποιουδήποτε εξωγενούς αιτίου. Οι πιο συχνές είναι η ημικρανία, η κεφαλαλγία τύπου τάσης και οι αυτόνομες κεφαλαλγίες του τριδύμου, κυρίως η αθροιστική κεφαλαλγία. Αυτές οι οντότητες αναλύονται λεπτομερώς στο **Κεφάλαιο 447**.

ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

Η διάγνωση της χρόνιας καθημερινής κεφαλαλγίας (CDH) τίθεται όταν ένας ασθενής εμφανίζει πονοκέφαλο 15 ή περισσότερες ημέρες κάθε μήνα. Η CDH δεν είναι μια ενιαία οντότητα. Περιλαμβάνει διάφορα σύνδρομα κεφαλαλγίας, τόσο πρωτογενή όσο και δευτερογενή (**Πίνακας 21-3**). Γενικά, αυτή η ομάδα ασθενών παρουσιάζει σημαντική αναπηρία και γι' αυτόν τον λόγο έχει ξεχωριστή θέση σε αυτό το κεφάλαιο. Τα δεδομένα με βάση τον πληθυσμό υποδηλώνουν ότι περίπου το 4% των ενήλικων ατόμων παρουσιάζουν καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά κεφαλαλγία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 21-3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

| Πρωτοπαθής | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| >4 ώρες ημερησίως | <4 ώρες ημερησίως | Δευτεροπαθής |
| Χρόνια ημικρανία ^α | Χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία ^β | Μετατραυματική Κάκωση κεφαλής Ιατρογενής Μεγαλοϊμώδης |
| Χρόνια κεφαλαλγία τύπου ίασης | Χρόνια παροξυσμική ημικρανία | Φλεγμονώδης, όπως Κροταφική αρτηρίτιδα Σαρκοείδωση Σύνδρομο Behcet |
| Συνεχής κεφαλαλγία ^α | SUNCT/SUNA | Χρόνια λοίμωξη ΚΝΣ |
| Νέα καθημερινή συνεχής κεφαλαλγία | Υπνική κεφαλαλγία | Κεφαλαλγία από κατάχρηση φαρμάκων ^α |

^α Μπορεί να επιπλέκεται από κατάχρηση φαρμάκων. ^β Κάποιοι ασθενείς μπορεί να έχουν νευραλγία >4 ώρες ημερησίως.

Συνομογραφίες: ΚΝΣ, κεντρικό νευρικό σύστημα· SUNA, βραχεία ετερόπλευρα νευραλγικά επεισόδια με συμπτώματα από το κρανιακό αυτόνομο σύστημα· SUNCT, βραχεία ετερόπλευρα νευραλγικά επεισόδια με υπεραιμία του επιπεφυκότα και δάκρυα.

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

Χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία

Το πρώτο βήμα στη διαχείριση των ασθενών με CDH είναι η διάγνωση των δευτεροπαθών αιτιών της κεφαλαλγίας και η αντιμετώπισή τους (**Πίνακας 21-3**). Αυτό μπορεί μερικές φορές να αποτελεί πρόκληση, επειδή το υποκείμενο αίτιο μπορεί απλώς να επιδεινώνει την ιδιοπαθή κεφαλαλγία. Στους ασθενείς με ιδιοπαθή κεφαλαλγία η διάγνωση του τύπου της κεφαλαλγίας θα καθοδηγήσει τη θεραπεία. Προληπτικές θεραπείες, όπως τα τρικυκλικά, είτε αμιτριπτυλίνη είτε νοτριπτυλίνη σε δόσεις μέχρι 1 mg/kg, είναι πολύ χρήσιμες σε ασθενείς με CDH που οφείλονται σε ημικρανία ή κεφαλαλγία τύπου τάσης ή όπου το δευτερογενές αίτιο επιδεινώνει την κύρια πρωτοπαθή κεφαλαλγία. Τα τρικυκλικά χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις (10–25 mg) ημερησίως και συνήθως χορηγούνται πριν από τον ύπνο, ώστε να αποφεύγεται η υπερβολική υπνηλία το πρωί. Τα αντιεπιληπτικά, όπως η τοπιραμάτη, το βαλπροϊκό οξύ, η φλουναριζίνη (δεν διατίθεται στις Ηνωμένες Πολιτείες) και η καντεροσατάνη χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπεία της ημικρανίας.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η διαχείριση της φαρμακευτικά μη αντιμετωπίσιμης κεφαλαλγίας είναι δύσκολη. Επί του παρόντος υπάρχουν πολλά υποσχόμενες νευροτροποποιητικές μέθοδοι, όπως η διέγερση του ινιακού νεύρου, που φαίνεται να ρυθμίζει τη διέγερση της θαλάμου στην ημικρανία και αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο, όσον αφορά στη χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία, στα βραχεία επεισόδια κεφαλαλγίας του τριδύμου με κρανιακά συμπτώματα (SUNA), στα βραχεία επεισόδια κεφαλαλγίας του τριδύμου με συμμετοχή του αμιφβληστροειδούς και δακρύρροια (SUNCT) και στη συνεχή μονόπλευρη κεφαλαλγία (**Κεφάλαιο 447**). Η διακρανιακή μαγνητική διέγερση χρησιμοποιείται στην Ευρώπη και έχει εγκριθεί για την ημικρανία με αύρα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Άλλες λεπτομέρειες συζητούνται στο **Κεφάλαιο 447**.

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΑΠΟ ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η υπερβολική χρήση αναλγητικών φαρμάκων για την κεφαλαλγία μπορεί, αντί να βελτιώσει, να επιδεινώσει τη συχνότητα εμφάνισης της κεφαλαλγίας, να μειώσει σημαντικά την επίδραση των προληπτικών φαρμάκων και να προκαλέσει μια κατάσταση επίμονης καθημερινής ή σχεδόν καθημερινής κεφαλαλγίας, που ονομάζεται *κεφαλαλγία από υπερβολική χρήση φαρμάκων*. Ένα ποσοστό ασθε-

νών που σταματούν να λαμβάνουν αναλγητικά θα παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση της βαρύτητας και της συχνότητας εμφάνισης της κεφαλαλγίας τους. Ωστόσο, ακόμη και μετά τη διακοπή των αναλγητικών φαρμάκων, πολλοί ασθενείς συνεχίζουν να έχουν πονοκέφαλο, παρ' όλο που μπορεί να αισθάνονται καλύτερα κατά κάποιον τρόπο, ιδίως εάν χρησιμοποιούν τακτικά οπιοειδή ή βαρβιτουρικά. Τα υπολειπόμενα συμπτώματα πιθανώς να αντιπροσωπεύουν την υποκείμενη πρωτογενή διαταραχή της κεφαλαλγίας και συνήθως αυτό το πρόβλημα παρατηρείται στους επιρρεπείς σε ημικρανία ασθενείς.

Αντιμετώπιση της υπερβολικής χρήσης φαρμάκων: εξωτερικοί ασθενείς Για ασθενείς που κάνουν υπερβολική χρήση φαρμάκων πρέπει η χρήση των αναλγητικών να μειώνεται και να διακόπτεται. Μια προσέγγιση είναι η μείωση της δόσης της φαρμακευτικής αγωγής κατά 10% κάθε 1-2 εβδομάδες. Η άμεση διακοπή της αναλγητικής χρήσης μπορεί να εφαρμοστεί σε ορισμένους ασθενείς, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη. Και οι δύο προσεγγίσεις διευκολύνονται από τη χρήση ενός ημερολογίου φαρμάκων κατά τη χρονική διάρκεια ενός ή δύο μηνών πριν από τη διακοπή της αγωγής. Αυτό βοηθά στον εντοπισμό του εύρους του προβλήματος. Μια μικρή δόση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ), όπως η ναπροξένη, 500 mg δύο φορές την ημέρα, εάν είναι ανεκτή, θα βοηθήσει στην ανακούφιση του υπολειπόμενου πόνου, καθώς η αναλγητική χρήση μειώνεται. Η υπερβολική χρήση των ΜΣΑΦ δεν αποτελεί συνήθως πρόβλημα για τους ασθενείς με καθημερινή κεφαλαλγία, όταν λαμβάνεται ένα ΜΣΑΦ με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και χορηγείται μία ή δύο φορές ημερησίως. Ωστόσο, ενδέχεται να προκύψουν προβλήματα υπερευαισθησίας με συχνότερα δοσολογικά σχήματα ή με λιγότερο ενεργά ΜΣΑΦ. Μόλις ο ασθενής έχει ουσιαστικά μειώσει αρκετά τη χρήση αναλγητικών φαρμάκων, πρέπει να εισαχθεί ένα προληπτικό φάρμακο. Πρέπει να τονιστεί ότι *τα προληπτικά μέτρα συνήθως δεν είναι αποτελεσματικά, όταν υπάρχει κατάχρηση αναλγητικών*. Το πιο κοινό αίτιο μη ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι η χρήση ενός προληπτικού φαρμάκου ενώ συνεχίζεται η λήψη αναλγητικών σε τακτική βάση. Για ορισμένους ασθενείς η διακοπή των αναλγητικών είναι πολύ δύσκολη. Συχνά η καλύτερη προσέγγιση είναι να ενημερώσετε άμεσα τον ασθενή ότι κατά τη διάρκεια αυτής της αρχικής περιόδου θα υπάρχει πονοκέφαλος κάποιας έντασης.

Αντιμετώπιση της υπερβολικής χρήσης φαρμάκων: εσωτερικοί ασθενείς Κάποιοι ασθενείς θα χρειαστούν νοσηλεία για αποτοξίνωση. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως έχουν αποτύχει να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα ως εξωτερικοί ασθενείς ή πάσχουν από κάποιο σοβαρό ιατρικό νόσημα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το οποίο θα δυσκολέψει αρκετά την προσπάθεια αντιμετώπισης του προβλήματος σε ένα εξωτερικό ιατρείο. Μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, τα φάρμακα οξείας δράσης αποσύρονται πλήρως την πρώτη ημέρα ελλείψει αντένδειξης. Αντιμετικά και υγρά χορηγούνται, εφόσον απαιτείται. Η κλονιδίνη χρησιμοποιείται για συμπτώματα στέρησης οπιοειδών. Για την οξεία επίμονη πρωινή κεφαλαλγία είναι χρήσιμη η ασπιρίνη, 1 g IV (μη εγκεκριμένη στις Ηνωμένες Πολιτείες). Η

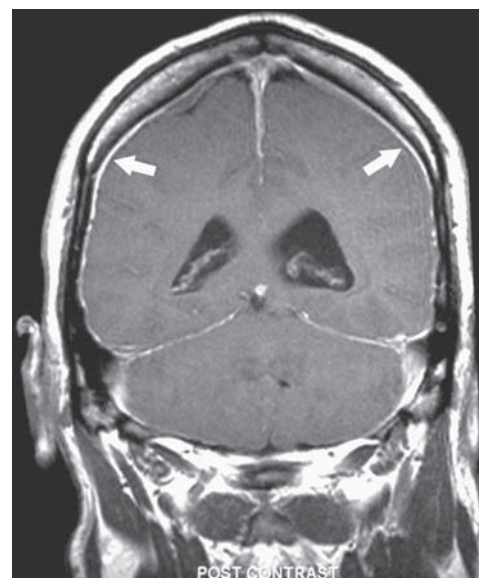
χλωροπρομαζίνη χρησιμοποιείται τη νύχτα. Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι. Τρεις έως πέντε ημέρες από την εισαγωγή και καθώς εξασθενεί η επίδραση από τη μη χορήγηση των αναλγητικών φαρμάκων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα πρωτόκολλο IV διυδροεργοταμίνης (DHE). Η DHE, που χορηγείται κάθε 8 ώρες για 5 συνεχείς ημέρες, μπορεί να προκαλέσει σημαντική ύφεση, που επιτρέπει την καθιέρωση προληπτικής θεραπείας. Οι ανταγωνιστές 5-HT₂, όπως η ονδανσετρόνη ή η γρανισετρόνη ή ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της νευροκινίνης απρεπιτάντη, μπορεί να συγχρηρηθούν με την DHE για την πρόληψη της σημαντικής ναυτίας, ενώ αρκετά αποτελεσματική φαίνεται να είναι και η δομπεριδόνη (μη εγκεκριμένη στις Ηνωμένες Πολιτείες) από του στόματος ή σε υπόθετο. Είναι σημαντικό να αποφευχθεί η καταστολή ή οποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια προκαλείται από τα αντιεμετικά.

ΝΕΟΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΗ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΕΠΙΜΟΝΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

Η νεοεμφανιζόμενη καθημερινή επίμονη κεφαλαλγία (NDPH) είναι ένα κλινικά διακριτό σύνδρομο. Τα αίτια αυτής παρατίθενται στον Πίνακα 21-4.

Κλινική εικόνα Ο ασθενής με NDPH εμφανίζεται με κεφαλαλγία στις περισσότερες ημέρες, εάν όχι σε όλες, και ο ασθενής μπορεί να ανακαλέσει με λεπτομέρεια τη στιγμή της έναρξης. Ο πονοκέφαλος συνήθως εμφανίζεται αιφνιδίως, αλλά η έναρξη μπορεί να είναι πιο σταδιακή. Ως ανώτατο όριο γι' αυτό το σύνδρομο έχει προταθεί η εξέλιξη (πορεία) μέσα σε 3 ημέρες. Οι ασθενείς συνήθως θυμούνται την ακριβή ημέρα και τις περιστάσεις της εμφάνισης του πονοκεφάλου. Ο νέος, επίμονος πόνος στο κεφάλι δεν υποχωρεί. Η πρώτη προτεραιότητα είναι να γίνει διάκριση μεταξύ ενός πρωτογενούς και ενός δευτερογενούς αιτίου αυτού του συνδρόμου. Η υπαρχονοειδής αιμορραγία είναι το σοβαρότερο από τα δευτεροπαθή αίτια και πρέπει να αποκλειστεί είτε από το ιστορικό είτε από τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο (Κεφάλαιο 330).

Δευτεροπαθείς NDPH • ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΛΟΓΩ ΧΑΜΗΛΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟΥ ΥΓΡΟΥ Σε αυτά τα σύνδρομα ο πονοκέφαλος σχετίζεται με τη στάση του σώματος: αρχίζει όταν ο ασθενής κάθεται ή στέκεται όρθιος και επιλύεται όταν ξαπλώνει. Η κεφαλαλγία, η οποία είναι μετωποϊνιακή, αποτελεί συνήθως έναν αμβλύ πόνο, αλλά μπορεί να έχει και παλμικό χαρακτήρα. Οι ασθενείς με

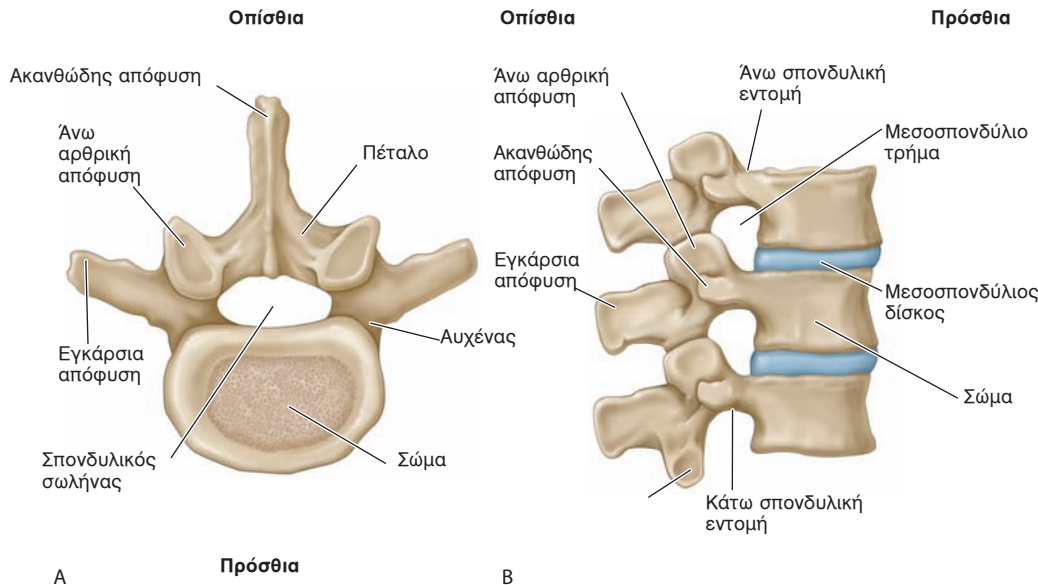


ΕΙΚΟΝΑ 21-1 Εικόνα μαγνητικού συντονισμού που δείχνει διάχυτη πρόσληψη των μηνιγγίων μετά από χορήγηση γαδολινίου σε ασθενή με κεφαλαλγία λόγω χαμηλού όγκου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY).

ΠΙΝΑΚΑΣ 21-4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΕΠΙΜΟΝΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ

| Πρωτοπαθής | Δευτεροπαθής |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Τύπου ημικρανίας | Υπαραχνοειδής αιμορραγία |
| Χαρακτηριστικά (τύπου τάσης) | Κεφαλαλγία λόγω χαμηλού όγκου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού |
| | Κεφαλαλγία που αποδίδεται σε υψηλή πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού |
| | Μετατραυματική κεφαλαλγία ^α |
| | Χρόνια μηνιγγίτιδα |

^α Περιλαμβάνει και τους μεταλοιδώδεις τύπους.

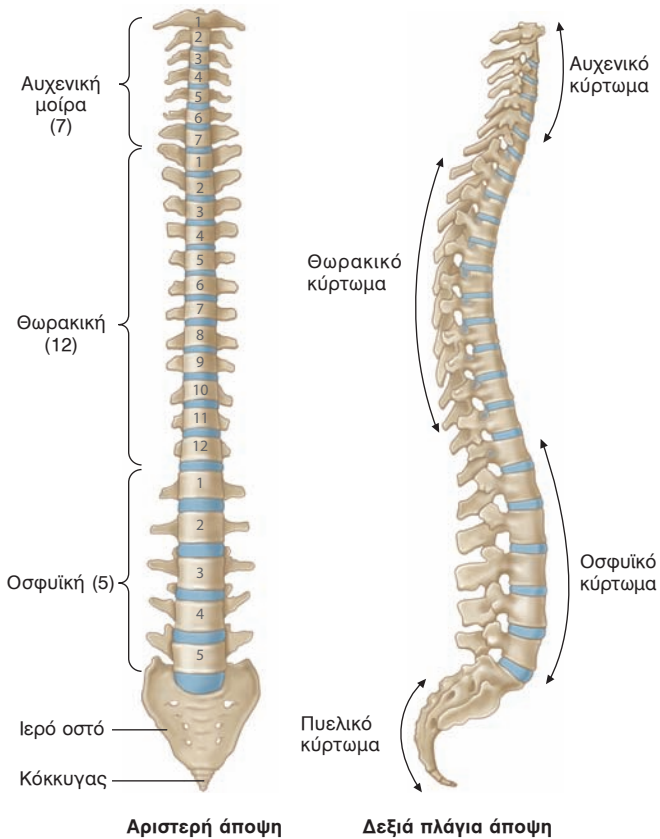


ΕΙΚΟΝΑ 22-1 Ανατομία σπονδυλικής στήλης. (Από A Gauthier Cornuelle, DH Gronfeldt: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998· κατόπιν αδείας.)

γιστική προβολή για την αξιολόγηση πιθανής συμπίεσης είτε στην πλευρική εσοχή είτε στο μεσοσπονδύλιο τρήμα.

Οι ευαίσθητες στον πόνο δομές της σπονδυλικής στήλης περιλαμβάνουν το περίοστεο των σπονδύλων, τη σκληρά μήνιγγα, τις αρθρώσεις των πετάλων, το ινώδες δακτύλιο του μεσοσπονδύλιου

δίσκου, τις επισκληρίδιες φλέβες και αρτηρίες και τους διαμήκεις συνδέσμους. Οι παθήσεις αυτών των διαφορετικών δομών μπορούν να εξηγηθούν πολλές περιπτώσεις άλγους στην πλάτη, χωρίς συμπίεση των νευρικών ριζών. Υπό κανονικές συνθήκες ο πηκτοειδής πυρήνας του μεσοσπονδύλιου δίσκου δεν είναι ευαίσθητος στον πόνο.



ΕΙΚΟΝΑ 22-2 Σπονδυλική στήλη. (Από A Gauthier Cornuelle, DH Gronfeldt: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998· κατόπιν αδείας.)

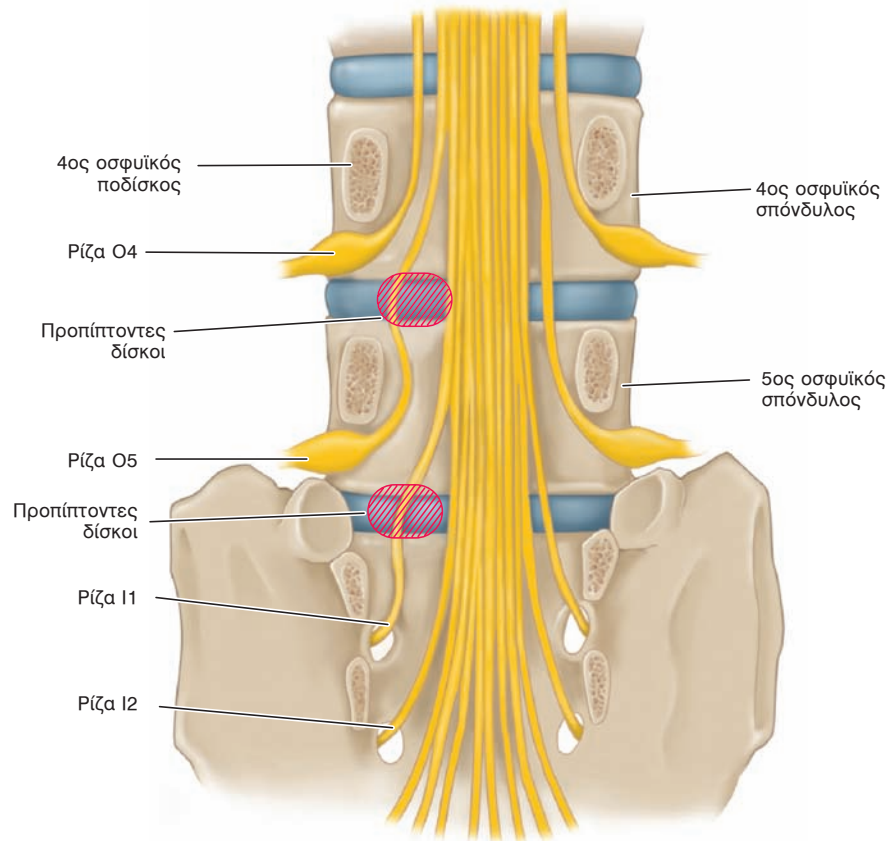
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:
Ραχιαλγία

ΤΥΠΟΙ ΡΑΧΙΑΛΓΙΑΣ Η κατανόηση της φύσης του πόνου, όπως περιγράφεται από τον ασθενή, είναι το ουσιαστικό πρώτο βήμα στη διερεύνηση. Η προσοχή εστιάζεται επίσης στην ανεύρεση παραγόντων κινδύνου για σοβαρά υποκείμενα νοσήματα που απαιτούν ειδική διερεύνηση. Η πλειονότητα αυτών οφείλεται σε ριζοπάθεια, κάταγμα, όγκο, λοίμωξη ή αντανακλώμενο άλγος από σπλαγχνικές δομές (Πίνακας 22-1).

Ο εντοπισμένος πόνος προκαλείται από διάταξη των ευαίσθητων στον πόνο δομών που πιέζουν ή ερεθίζουν τις αισθητικές νευρικές απολήξεις. Η εστία του πόνου βρίσκεται κοντά στο προσβεβλημένο τμήμα της ράχης.

Ο αντανακλαστικός πόνος της ράχης μπορεί να προέλθει από τα σπλάγχνα της κοιλίας ή της πύελου. Ο πόνος περιγράφεται συνήθως ως κατ' εξοχήν κοιλιακός ή πυελικός, αλλά συνοδεύεται από ραχιαλγία και συνήθως δεν επηρεάζεται από τη στάση του σώματος. Ο ασθενής μπορεί μερικές φορές να παραπονείται μόνο για ραχιαλγία.

Ο πόνος από τη σπονδυλική στήλη μπορεί να εντοπίζεται στην οσφυ ή να αντανακλά στους γλουτούς ή στα κάτω άκρα. Τα νοσήματα που προσβάλλουν την άνω οσφυϊκή μοίρα έχουν την τάση να προκαλούν πόνο στην οσφυϊκή περιοχή, στους βουβώνες ή στην πρόσθια επιφάνεια των μηρών. Τα νοσήματα που προσβάλλουν την κάτω οσφυϊκή μοίρα έχουν την τάση να προκαλούν πόνο που αντανακλά στους γλουτούς, στην οπίσθια επιφάνεια των μηρών και σπανίως στις γαστροκνημίες ή στους άκρους πόδες. Οι εκλυτικές εγχύσεις στις ευαίσθητες στον πόνο δομές της οσφυϊκής σπονδυλικής στήλης (δισκογραφία) μπορεί να προκαλέσουν πόνο στο κάτω άκρο που δεν ακολουθεί δερματομακική κατανομή. Αυτό το «σκληροτομικό» άλγος μπορεί να εξηγήσει κάποιες περιπτώσεις ραχιαλγίας και άλγους κάτω άκρου, χωρίς στοιχεία συμπίεσης νευρικής ρίζας.



ΕΙΚΟΝΑ 22-3 Συμπίεση των Ο5 και Ι1 ριζών από κήλες δίσκων. (Από AH Ropper, MA Samuels: *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2009· κατόπιν αδείας.)

ΠΙΝΑΚΑΣ 22-1 ΘΞΕΙΑ ΧΑΜΗΛΗ ΡΑΧΙΑΛΓΙΑ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΝΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΔΟΜΙΚΟ ΑΙΤΙΟ

Ιστορικό

Επιδείνωση του άλγους στην ηρεμία ή τη νύχτα.
 Προηγούμενο ιστορικό κακοήθειας.
 Ιστορικό χρόνιας λοίμωξης (ιδίως πνευμονίας, ουροποιητικής οδού, δέρματος).
 Ιστορικό τραυματισμού.
 Ακράτεια.
 Ηλικία >70 ετών.
 Ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου.
 Χρήση γλυκοκορτικοειδών.
 Ιστορικό ταχέως εξελισσόμενου νευρολογικού ελλείμματος.

Εξέταση

Ανεξήγητο εμπύρετο.
 Ανεξήγητη απώλεια βάρους.
 Ευαισθησία κατά την επίκρουση επί της σπονδυλικής στήλης.
 Κοιλιακή, ορθική ή πυελική μάζα.
 Εξωτερική/εσωτερική στροφή του ποδιού στο ισχίο· σήμα επίκρουσης στο ισχίο.
 Σημείο ανύψωσης ευθιαιασμένου κάτω άκρου ή αντίστροφο σημείο ΑΕΚΑ.
 Εξελισσόμενο εστιακό νευρολογικό έλλειμμα.

Το ριζικό άλγος της ράχης είναι τυπικά οξύ και επεκτείνεται από την οσφυϊκή σπονδυλική στήλη προς το κάτω άκρο κατά την κατανομή μιας νευρικής ρίζας (βλ. «Οσφυϊκή δισκοπάθεια», παρακάτω). Ο βήχας, το φτάρνισμα ή η εκούσια σύσπαση των κοιλιακών μυών (άρση βαρέων αντικειμένων ή σφίξιμο κατά την αφόδευση) μπορεί να εκλύσουν τον ακτινοβολούντα πόνο. Ο πόνος επιτεί-

νεται στις στάσεις του σώματος που διατείνουν τα νεύρα και τις νευρικές ρίζες. Το κάθισμα διατείνει το ισχιακό νεύρο (ρίζες Ο5 και Ι1), επειδή το νεύρο διέρχεται πίσω από το ισχίο. Το μηριαίο νεύρο (ρίζες Ο2, Ο3 και Ο4) διέρχεται εμπρός από το ισχίο και δεν διατείνεται στο κάθισμα. Η απλή περιγραφή του πόνου συχνά δεν μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση του σκληροτομακού πόνου από τη ριζοπάθεια, αν και η αίσθηση καύσου ή ηλεκτρικού ρεύματος συνηγορεί στη ριζοπάθεια.

Ο πόνος που συνδέεται με μυϊκό σπασμό, αν και ασαφούς προέλευσης, συχνά σχετίζεται με πολλές διαταραχές της σπονδυλικής στήλης. Οι σπασμοί συνοδεύονται από ανώμαλη στάση του σώματος, σύσπαση παρασπονδυλικών μυών και αμβλύ άλγος.

Η γνώση των συνθηκών έναρξης της ραχιαλγίας είναι σημαντική, όταν εκτιμώνται τα πιθανά σοβαρά υποκείμενα αίτια για τον πόνο. Κάποιοι ασθενείς που εμπλέκονται σε ατυχήματα ή σχετιζόμενες με την εργασία κακώσεις μπορεί να μεγαλοποιήσουν τον πόνο τους, με σκοπό την αποζημίωση ή για ψυχολογικούς λόγους.

ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΡΑΧΗΣ

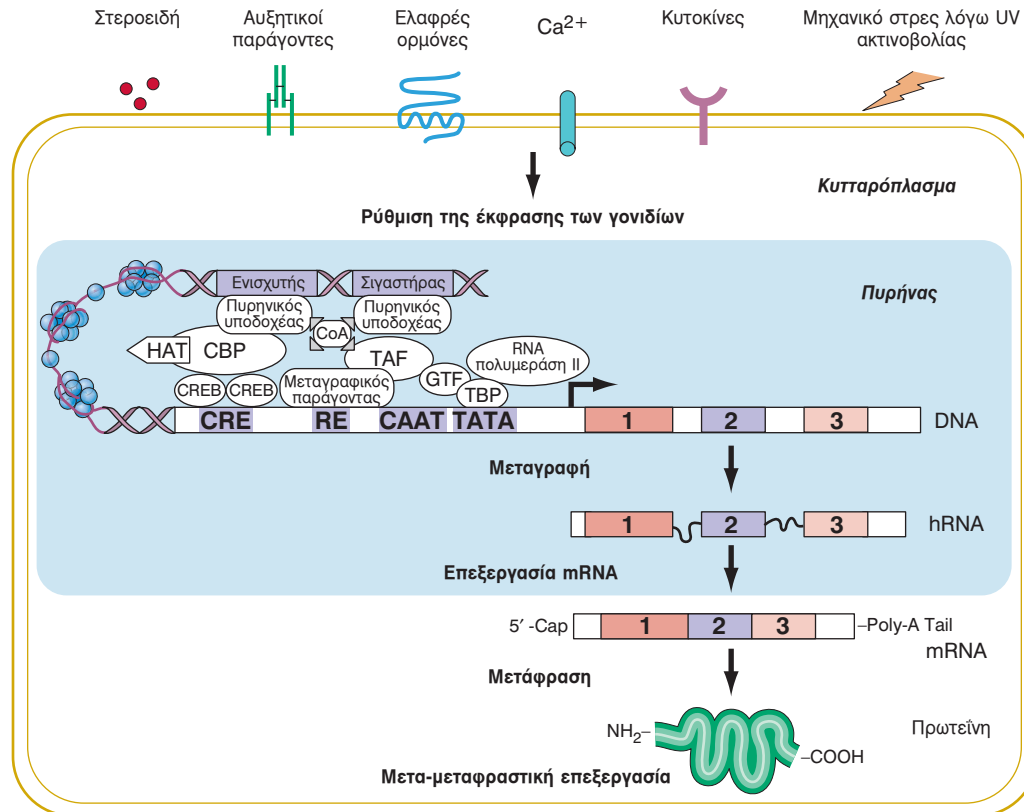
Συνιστάται κλινική εξέταση που θα συμπεριλάβει την κοιλιά και το ορθό. Ο αντανακλαστικός πόνος της ράχης από σπλαγχνικά όργανα μπορεί να αναπαραχθεί κατά τη διάρκεια της ψηλάφησης της κοιλιάς (παγκρεατίτιδα, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής) ή την επίκρουση πάνω από τις πλευροσπονδυλικές γωνίες (πυελονεφρίτιδα).

Η φυσιολογική σπονδυλική στήλη εμφανίζει θωρακική κύφωση, οσφυϊκή και αυχενική λόρδωση. Η επίταση αυτών των φυσιολογικών κυρτωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε υπερκύφωση της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή σε υπερλόρδωση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Ο σπασμός των οσφυϊκών παρασπονδυλικών μυών οδηγεί σε επιπέδωση της συνήθους οσφυϊκής λόρδωσης. Η επισκόπηση μπορεί να αποκαλύψει πλάγια

| Νόσος | Αιτιολογία | Περιγραφή | Προσβαλλόμενη ομάδα/ επιδημιολογικοί παράγοντες | Κλινικό σύνδρομο | Κεφάλαιο |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα με κεντρική κατανομή | | | | | |
| Οξεία μηνιγγοκοκκαίμια ^a | — | — | — | — | 180 |
| Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) [η άλλη ονομασία είναι φαρμακογενές σύνδρομο υπερευαισθησίας (DIHS)] ^b | — | — | — | — | 74 |
| Ιλαρά (πρώτη νόσος) | Παραμυξοϊός. | Μεμονωμένες βλάβες που συρρέουν, καθώς το εξάνθημα διασπείρεται από τη γραμμή του τριχωτού της κεφαλής προς τα κάτω, χωρίς να προσβάλλει παλάμες και πέλματα. Διαρκεί ≥ 3 ημέρες- κηλίδες του Koplik. | Μη εμβολιασμένα άτομα. | Βήχας, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, σοβαρή καταβολή δυνάμεων. | 229 |
| Ερυθρά (τρίτη νόσος) | Toga-ϊός. | Επεκτείνεται από τη γραμμή του τριχωτού της κεφαλής προς τα κάτω, εξαφανιζόμενο καθώς διασπείρεται- κηλίδες Forschheimer. | Μη εμβολιασμένα άτομα. | Αδενοπάθεια, αρθρίτιδα. | 230e |
| Λοιμώδες ερύθημα (πέμπτη νόσος) | Ανθρώπινος παρβοϊός B19. | Εικόνα με εξέρυθρο μάγουλο («χαστουκισμένο μάγουλο») που ακολουθείται από ένα γενικευμένο δικτυωτό εξάνθημα που αυξομειώνεται επί 3 εβδομάδες. Σπανίως εμφανίζεται βλατιδώδες-αιμορραγικό με κατανομή «γαντιών και καλτσών» στα χέρια και στα πόδια. | Συχνότερο σε παιδιά ηλικίας 3–12 ετών. Εκδηλώνεται τον χειμώνα και την άνοιξη. | Ήπιος πυρετός, αρθρίτιδα στους ενήλικους, εξάνθημα στην ύφεση του πυρετού. | 221 |
| Αιφνίδιο ερύθημα (ροδάνθη, έκτη νόσος) | Ανθρώπινος ερπητοϊός 6. | Γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (φείδεται του προσώπου), υποχωρεί εντός 2 ημερών. | Συνήθως προσβάλλει παιδιά ηλικίας <3 ετών. | Εξάνθημα ακολουθεί την πτώση του πυρετού. Παρόμοιο με το εξάνθημα της Βοστώνης (ιός echo 16). Μπορεί να εκλυθεί πυρετικός σπασμός. | 219 |
| Πρωτοπαθής λοίμωξη HIV | HIV. | Μη ειδικές διάσπαρτες κηλίδες και βλατίδες. Μπορεί να είναι κνιδωτικό. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχουν έλκη του στόματος ή των γεννητικών οργάνων. | Άτομα προσφάτως μολυνθέντα από HIV. | Φαρυγγίτιδα, αδενοπάθεια, αρθραλγίες. | 226 |
| Λοιμώδης μονοπυρήνωση | Ιός Epstein-Barr. | Γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (10–15% των περιπτώσεων, 90% εάν χορηγηθεί αμπικιλίνη), κνίδωση σε μερικές περιπτώσεις, περικογχικό οίδημα (50%), υπερώριες πετέχειες (25%). | Έφηβοι, νέοι ενήλικοι. | Ηπατοσπληνομεγαλία, φαρυγγίτιδα, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, άτυπη λεμφοκυττάρωση, ετερόφιλα αντισώματα. | 218 |
| Άλλα ιογενή αντισώματα | Ιοί Echo 2, 4, 9, 11, 16, 19 και 25, ιοί coxsackie A9, B1, B5 κ.λπ. | Δερματικά ευρήματα που υποδύονται την ερυθρά ή την ιλαρά. | Προσβάλλει τα παιδιά συχνότερα από τους ενήλικους | Μη ειδικά ιογενή σύνδρομα | 228 |
| Εξανθηματικές φαρμακευτικές αντιδράσεις | Φάρμακα (αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά, διουρητικά κ.λπ.). | Έντονα κνησμώνες, εξέρυθρες κηλίδες και βλατίδες, συμμετρικό στον κορμό και στα άκρα. Μπορεί να συρρέει. | Εκδηλώνεται 2–3 ημέρες μετά την έκθεση σε εκείνους που έχουν προηγουμένως ευαισθητοποιηθεί. Ειδάλλως μετά από 2–3 εβδομάδες (αλλά μπορεί να εκδηλωθεί οποιαδήποτε στιγμή, ακόμη και μετά τη διακοπή του φαρμάκου). | Ποικίλα ευρήματα: πυρετός και ηωσινοφιλία | 74 |
| Επιδημικός τύφος | <i>Rickettsia prowazekii</i> . | Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα εμφανίζεται στις μασχάλες, επεκτείνεται στον κορμό και μετά στα άκρα. Συνήθως φείδεται του προσώπου, των παλαμών και των πελμάτων. Εξελίσσεται από κηλίδες που εξαφανίζονται με την πίεση σε συρρέον εξάνθημα με πετέχειες- παροδικό εξάνθημα στον υπόστροφο τύφο (νόσος Brill-Zinsser). | Έκθεση στη φθείρα του σώματος, εμφάνιση υπόστροφου τύφου ως υποτροπή μετά από 30–50 έτη. | Κεφαλαλγία, μυαλγίες, θνησιμότητα 10–40% χωρίς θεραπεία. Ηπιότερη κλινική εκδήλωση στην υπόστροφη μορφή. | 211 |
| Ενδημικός τύφος | <i>Rickettsia typhi</i> | Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, συνήθως φείδεται των παλαμών και πελμάτων. | Έκθεση σε ψύλλους τρωκτικού ή γάτας. | Κεφαλαλγία, μυαλγίες. | 211 |
| Πυρετός της λόχμης | <i>Orientia tsutsugamushi</i> . | Γενικευμένο κηλιδώδες εξάνθημα που ξεκινά από τον κορμό, εσχάρα στο σημείο του δήγματος από το άκρο. | Ενδημικός στον Ν. Ειρηνικό, στην Αυστραλία, στην Ασία. Μεταδίδεται από ακάρεα. | Κεφαλαλγία, μυαλγίες, επιχώρια αδενοπάθεια, θνησιμότητα έως 30% χωρίς θεραπεία. | 211 |

(συνεχίζεται)

| Νόσος | Αιτιολογία | Περιγραφή | Προσβαλλόμενη ομάδα/ επιδημιολογικοί παράγοντες | Κλινικό σύνδρομο | Κεφάλαιο |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Κηλιδώδεις πυρετοί από ρικέτσιες | <i>Rickettsia conorii</i> (φυματιώδης πυρετός), <i>Rickettsia australis</i> (τύφος από τον κρότωνα στο Βόρειο Κουίνσλαντ), <i>Rickettsia sibirica</i> (τύφος εκ του σιβηρικού κρότωνα). | Εσχάρα συχνά στο σημείο του δήγματος, κηλιδοβλατιδώδες (σπανίως φυσαλιδώδες και πετεχειώδεις) εξάνθημα στο κεντρικό μέρος των άκρων, εξαπλώμενο προς τον κορμό και το πρόσωπο. | Έκθεση σε κρότωνα, <i>R. conorii</i> στη μεσογειακή περιοχή, στην Ινδία, στην Αφρική· <i>R. australis</i> στην Αυστραλία, <i>R. sibirica</i> στη Σιβηρία, στη Μογγολία. | Κεφαλαλγία, μυαλγίες, επιχώρια αδενοπάθεια. | 211 |
| Κυτταροτροπική ερλιχώση του ανθρώπου* | <i>Ehrlichia chaffeensis</i> . | Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (40% των περιπτώσεων), περιλαμβάνει τον κορμό και τα άκρα. Μπορεί να είναι πετεχειώδεις. | Προκαλείται από κρότωνα. Πιο συχνή στις Νοτιοανατολικές Η.Π.Α., στις νοτιότερες κεντροδυτικές και στις μεσοατλαντικές περιοχές. | Κεφαλαλγία, μυαλγίες, λευκοπενία. | 211 |
| Λεπτοσπείρωση | <i>Leptospira interrogans</i> . | Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, αιμορραγία σκληρού. | Έκθεση σε ύδωρ μολυσμένο από ούρα ζώου σε μερικές περιπτώσεις. | Μυαλγίες, άσηπτη μηνιγγίτιδα, κεραυνοβόλος μορφή: ικτεροαιμορραγικός πυρετός (νόσος Weil). | 208 |
| Νόσος Lyme | <i>Borrelia burgdorferi</i> (το μοναδικό αίτιο στις Η.Π.Α.), <i>Borrelia afzelii</i> , <i>Borrelia garinii</i> . | Βλατίδα που εξελίσσεται σε ερυθματώδη δακτυλιοειδή περιοχή με κεντρική ίαση (ΧΜΕ, μέση διάμετρος 15 cm), μερικές φορές με συγκεντρικούς δακτυλίους, μερικές φορές με διηθημένο ή φυσαλιδώδες κέντρο, πολλαπλές, δευτεροπαθείς βλάβες ΧΜΕ σε μερικές περιπτώσεις. | Δήγμα του φορέα του κρότωνα | Κεφαλαλγία, μυαλγίες, ρίγη, φωτοφοβία οξέως εμφανιζόμενη, νόσος ΚΝΣ, μυοκαρδιοπάθεια, αρθρίτιδα μετά από εβδομάδες ή μήνες σε μερικές περιπτώσεις. | 210 |
| Εξανθηματική νόσος από νότιους κρότωνα (STAR1, νόσος Master) | Άγνωστη. Πιθανώς <i>Borrelia lonestari</i> ή άλλες σπειροχαιτές της <i>Borrelia</i> . | Μοιάζει με το μεταναστευτικό ερύθημα της νόσου Lyme με σημαντικές διαφορές, όπως: λιγότερες-μικρότερες δευτεροπαθείς βλάβες (μέσος όρος ~8 cm), συχνότερα κεντρική επούλωση. | Δήγμα κρότωνα <i>Amblyomma americanum</i> (κρότωνα Lone Star). Ανευρίσκεται συχνά σε περιοχές όπου σπανίζει η νόσος Lyme, όπως οι Νότιες Η.Π.Α. | Συγκριτικά με τη Lyme, λιγότερα σημαντικά συμπτώματα, συχνότερη η ανάκληση δήγματος κρότωνα. Χωρίς τις επιπλοκές της νόσου Lyme. | 210 |
| Τυφοειδής πυρετός | <i>Salmonella typhi</i> . | Παροδικές, εξαφανιζόμενες με την πίεση, ερυθματώδεις κηλίδες και βλατίδες, 2-4 mm, συνήθως στον κορμό (ροδόχρους κηλίδες). | Λήψη μολυσμένης τροφής ή ύδατος (σπάνια στις Η.Π.Α.). | Κυμαινόμενο κοιλιακό άλγος και διάρροια, κεφαλαλγία, μυαλγίες, μεγαλοηπατοσπληνία. | 190 |
| Δάγγειος πυρετός ^δ | Ιός του Δάγγειου (4 ορότυποι φαλαβοίοι). | Εξάνθημα στο 50% των περιπτώσεων, διάχυτη ερυθρότητα, έναρξη με κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που αρχίζει από τον κορμό και συνεχίζει φυγόκεντρα από τα άκρα και το πρόσωπο, κνησμός και υπεραίσθησία σε μερικές περιπτώσεις. Μετά τη λήψη εμφανίζονται πετέχειες στα άκρα σε μερικές περιπτώσεις. | Εμφανίζεται σε τροπικά και υποτροπικά κλίματα, μεταδίδεται με τα κουνούπια. | Κεφαλαλγία μυοσκελετικά άλγη, λευκοπενία, περιστασιακά διφασικός (saddleback) πυρετός. | 233 |
| Πυρετός από δήγμα αρουραίου (sodoku) | <i>Spirillum minus</i> . | Εσχάρα στο σημείο του δήγματος. Στη συνέχεια στικτό ιώδες ή ερυθρόφαιο εξάνθημα, που προσβάλλει τον κορμό και τα άκρα. | Δήγμα αρουραίου. Κυρίως ανευρίσκεται στην Ασία, σπανίως στις Η.Π.Α. | Επιχώρια αδενοπάθεια, υποτροπιάζοντες πυρετοί, εάν δεν χορηγηθεί θεραπεία. | 167e |
| Υπόστροφος πυρετός | Στελέχη <i>Borrelia</i> . | Κεντρικό εξάνθημα στο τέλος του εμπύρετου επεισοδίου, πετέχειες σε μερικές περιπτώσεις. | Έκθεση σε κρότωνα ή φθείρα του σώματος. | Υποτροπιάζων πυρετός, κεφαλαλγία, μυαλγίες, ηπατοσπληνομεγαλία. | 209 |
| Δακτυλιοειδές ερύθημα (ρευματικός πυρετός) | <i>Streptococcus</i> ομάδας A. | Ερυθματώδεις δακτυλιοειδείς βλατίδες και πλάκες, που εμφανίζονται ως πολυκυκλικές βλάβες κατά κύματα στον κορμό και στο κεντρικό τμήμα των άκρων. Εξελίσσεται και υποχωρεί εντός ωρών. | Ασθενείς με ρευματικό πυρετό. | Φαρυγγίτιδα που προηγείται της πολυαρθρίτιδας, καρδίτιδα, υποδόρια οξίδια, χορεία. | 381 |
| Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) | Αυτοάνοση νόσος. | Κηλιδώδεις και βλατιδώδες ερύθημα, συνήθως στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές, βλάβες δισκοειδούς λύκου (τοπική ατροφία, λέπια, μελαγχρωστικές αλλοιώσεις), περιωνύχια τελαγγειεκτασία, εξάνθημα στην παρειά, αγγειίτιδα που μερικές φορές προκαλεί κνίδωση, ψηλαφητή πορφύρα, στοματικές εξελκώσεις σε μερικές περιπτώσεις. | Πιο συχνό σε νέες έως μεσήλικες γυναίκες, εξάρσεις εκλύονται από την έκθεση στον ήλιο. | Αρθρίτιδα, καρδιακή, πνευμονική, νεφρική, αιματολογική και αγγειιτιδική νόσος. | 378 |
| Νόσος του Still | Αυτοάνοση νόσος. | Παροδικές ερυθματώδεις βλατίδες 2-5 mm, που εμφανίζονται κατά την αιχμή του πυρετού στον κορμό, στο κεντρικό τμήμα των άκρων· παροδικές βλάβες. | Παιδιά και νέοι ενήλικοι. | Υψηλός πυρετός με αιχμή, πολυαρθρίτιδα, σπληνομεγαλία. Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών >100 mm/h. | 398 |



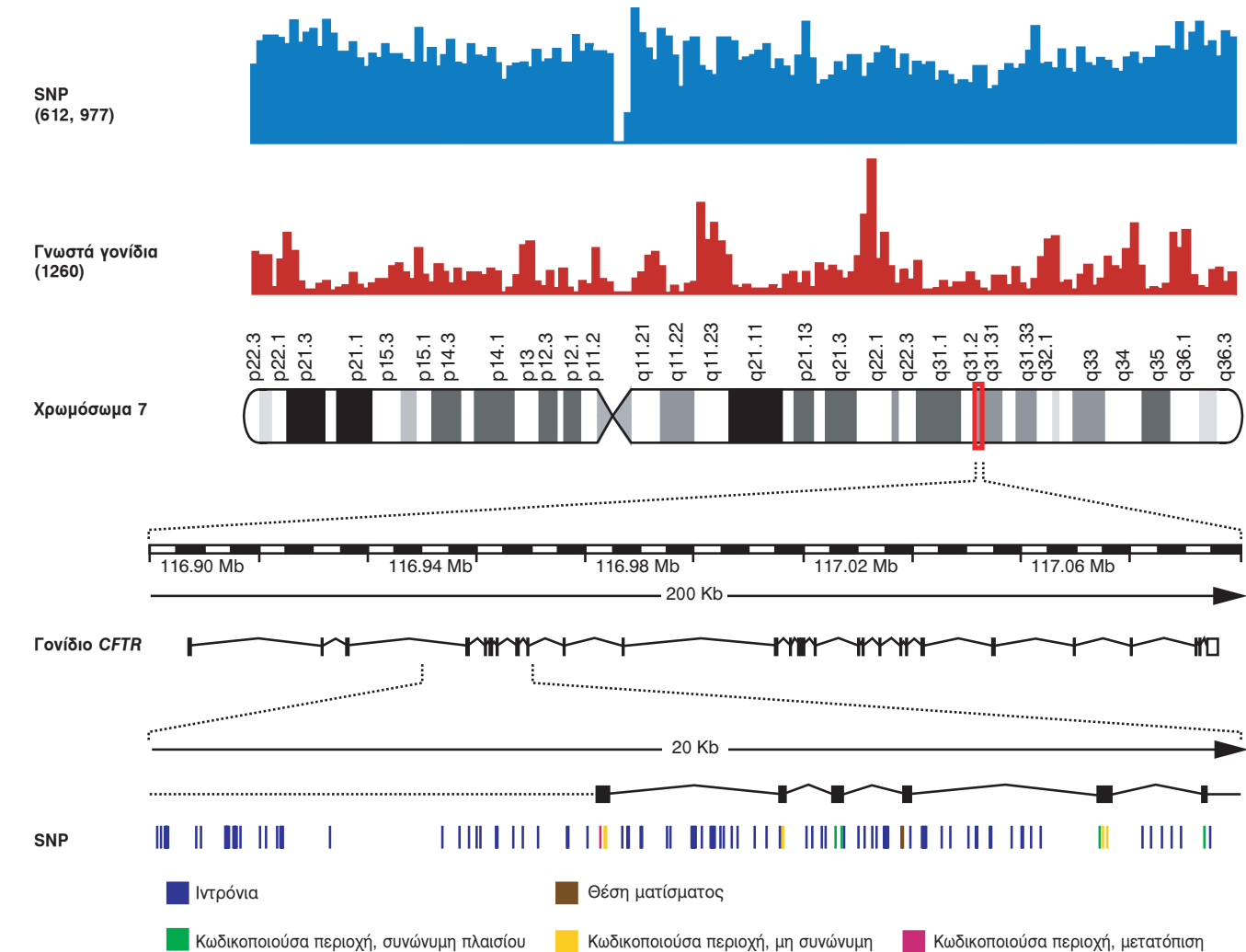
ΕΙΚΟΝΑ 82-2 Η ροή της γενετικής πληροφορίας. Πολλαπλά εξωκυτταρικά σήματα ενεργοποιούν ενδοκυτταρικούς καταρράκτες σημάτων, οι οποίοι καταλήγουν στην αλλοίωση της ρύθμισης της έκφρασης ενός γονιδίου, μέσω της αλληλεπίδρασης μεταγραφικών παραγόντων και ρυθμιστικών περιοχών του γονιδίου. Η RNA πολυμεράση μετατρέπει το DNA σε RNA, το οποίο υφίσταται επεξεργασία σε mRNA μέσω της εκτομής των αλληλοχίων των ιντρονίων. Το mRNA μεταφράζεται σε μια πολυπεπτιδική αλυσίδα προς σχηματισμό της ώριμης πρωτεΐνης ύστερα από μετα-μεταφραστική επεξεργασία. CBP, CREB πρωτεΐνη σύνδεσης· CoA, συνενεργοποιητής A· COOH, καρβοξυλικό τελικό άκρο· CRE, υπεύθυνο συστατικό κυκλικής AMP· CREB, πρωτεΐνη πρόσδεσης στο στοιχείο απόκρισης στην κυκλικής AMP· GTF, γενικοί μεταγραφικοί παράγοντες· HAT, ακετυλοτρανσφεράση ιστόνης· NH₂, αμινοτελικό άκρο· RE, συστατικό απόκρισης· TAF, παράγοντες σχετιζόμενοι με TBP· TATA, κουτί TATA· TBP, πρωτεΐνη σύνδεσης TATA.

χίας και ευθύνονται για ~90% όλων των παραλλαγών αλληλουχίας. Συμβαίνουν κατά μέσο όρο σε κάθε 100 έως 300 βάσεις και είναι η κύρια πηγή γενετικής ετερογένειας. Είναι αξιοσημείωτο, όμως, πως η κύρια αλληλουχία του DNA του ανθρώπου έχει ~99,9% ομοιότητα με εκείνη οποιουδήποτε άλλου ανθρώπου. Οι SNP που βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση κληρονομούνται μαζί (π.χ. αυτά συνδέονται) και αναφέρονται ως **απλότυποι** (Εικόνα 82-4). Το HarMap περιγράφει τη φύση και τη θέση αυτών των SNP απλότυπων και πώς διανέμονται μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού και μεταξύ πληθυσμών. Οι πληροφορίες του χάρτη απλότυπων, που αναφέρονται ως HarMap, διευκολύνουν σε μεγάλο βαθμό τις GWAS, που έχουν σχεδιαστεί για να διαφωτίσουν τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλών γονιδίων και παραγόντων του τρόπου ζωής στις πολυπαραγοντικές διαταραχές (βλ. παρακάτω). Επιπλέον, οι αναλύσεις των απλότυπων είναι χρήσιμες για την εκτίμηση των διακυμάνσεων στις αποκρίσεις σε φάρμακα (**φαρμακογονιδιωματική**) και των περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως επίσης και για την πρόβλεψη της προδιάθεσης ασθενειών.

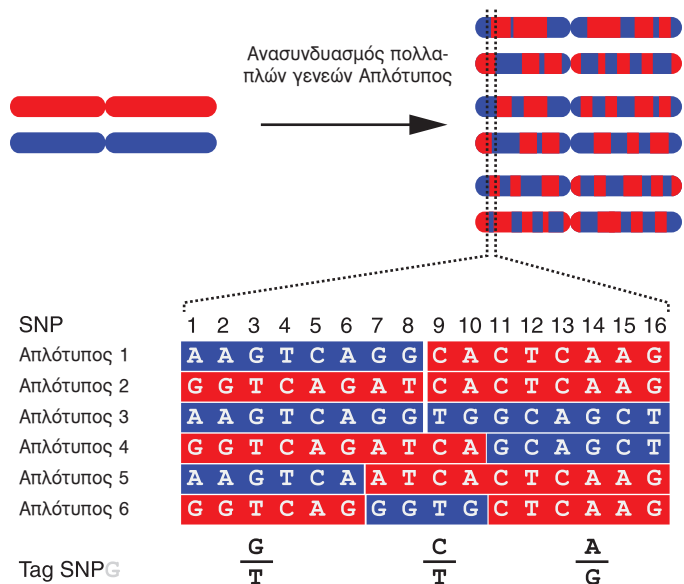
ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΑΡΙΘΜΟΥ ΑΝΤΙΓΡΑΦΩΝ Οι παραλλαγές του αριθμού των αντιγράφων (CNV) είναι σχετικά μεγάλες περιοχές του γονιδιωματός (1 kb έως διάφορα Mb) που έχουν αντιγραφεί ή διαγραφεί σε ορισμένα χρωμοσώματα (Εικόνα 82-5). Έχει εκτιμηθεί ότι 1.500 CNV, διάσπαρτες σε όλο το γονιδίωμα, είναι παρούσες σε ένα άτομο. Κατά τη σύγκριση των γονιδιωμάτων δύο ατόμων, περίπου 0,4–0,8% των γονιδιωμάτων τους διαφέρουν από την άποψη των CNV. Αξίζει να σημειωθεί ότι *de novo* CNV έχουν παρατηρηθεί μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων, οι οποίοι έχουν διαφορετικά πανομοιότυπα γονιδιώματα. Ορισμένες CNV έχουν συσχετιστεί με ευαισθησία ή αντίσταση σε ασθένειες και CNV μπορεί να είναι αυξημένες σε καρκινικά κύτταρα.

Αντιγραφή του DNA και μίτωση Η γενετική πληροφορία του DNA μεταδίδεται στα θυγατρικά κύτταρα κάτω από δύο διαφορετικές συνθήκες: (1) τα σωματικά κύτταρα διαιρούνται με **μίτωση**, επιτρέποντας στο διπλοειδές ($2n$) γονιδίωμα να αναπαράγει τον εαυτό του πλήρως σε συνδυασμό με την κυτταρική διαίρεση, και (2) τα γεννητικά κύτταρα (σπερματοζώαρια και ωάρια) υφίστανται **μείωση**, μια διαδικασία που επιτρέπει τη μείωση του διπλοειδούς ($2n$) σετ των χρωμοσωμάτων σε απλοειδή κατάσταση ($1n$).

Πριν από τη μίτωση, τα κύτταρα εξέρχονται από την ανάπαυση, ή την κατάσταση G_0 και εισέρχονται στον κυτταρικό κύκλο (Κεφάλαιο 101e). Μετά, διέρχονται ένα κρίσιμο σημείο ελέγχου στο G_1 , τα κύτταρα υφίστανται σύνθεση του DNA (φάση S), κατά την οποία αντιγράφεται το DNA σε κάθε χρωμόσωμα, δίνοντας δύο ζεύγη αδελφών χρωματίδων ($2n \rightarrow 4n$). Η διαδικασία της σύνθεσης του DNA απαιτεί αυστηρή πιστότητα, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση σφαλμάτων στις επόμενες γενιές των κυττάρων. Γενετικές ανωμαλίες αναντιστοιχίας/επισκευής του DNA περιλαμβάνουν τη μελαγχρωστική ξηροδερμία, το σύνδρομο Bloom, την αταξία τηλαγγειεκτασίας και τον κληρονομικό καρκίνο του παχέος εντέρου χωρίς πολύποδες (HNPCC), μεταξύ άλλων. Πολλές από αυτές τις διαταραχές προδιαθέτουν σε μεγάλο βαθμό σε νεοπλασία, λόγω της ταχείας απόκτησης πρόσθετων μεταλλάξεων (Κεφάλαιο 101e). Μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης του DNA, τα κύτταρα εισάγονται στην G_2 και προχωρούν μέσα από ένα δεύτερο σημείο ελέγχου πριν από την είσοδο στη μίτωση. Σε αυτό το στάδιο, τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται και ευθυγραμμίζονται κατά μήκος της ισημερινής πλάκας στη μετάφαση. Οι δύο πανομοιότυπες αδελφές χρωματίδες, που συγκρατούνται μεταξύ τους στο κεντρομερίδιο, διαχωρίζονται και μεταναστεύουν στους αντίθετους πόλους του κυττάρου. Μετά τον σχηματισμό μιας πυρηνικής μεμβράνης γύρω από τα δύο διαχω-



ΕΙΚΟΝΑ 82-3 Επάνω απεικονίζεται το χρωμόσωμα 7 με την πυκνότητα του πολυμορφισμού ενός νουκλεοτιδίου (SNP) και των γονιδίων. Κάτω απεικονίζεται μια περιοχή 200-kb στο 7q31.2 που περιέχει το γονίδιο *CFTR*. Το γονίδιο *CFTR* περιέχει 27 εξόνια. Σε ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν βρεθεί πάνω από 1.900 μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου. Μια περιοχή 20-kb, η οποία περιλαμβάνει τα εξόνια 4–9, απεικονίζεται περαιτέρω μεγεθυμένη, για να φανούν οι SNP σε αυτήν την περιοχή.



ΕΙΚΟΝΑ 82-4 Η προέλευση των απλότυπων οφείλεται σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια ανασυνδυασμού, τα οποία συμβαίνουν επί πολλές γενεές. Με τον καιρό, αυτό οδηγεί σε διακριτούς απλότυπους. Αυτές οι ομάδες απλότυπων μπορούν συχνά να χαρακτηριστούν από γονοτυπικούς επιλεγμένους Tag πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (SNP), μια προσέγγιση που διευκολύνει την πραγματοποίηση μελετών συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (GWAS).

ρισμένα σύνολα χρωματίδων, το κύτταρο διαιρείται και δύο θυγατρικά κύτταρα σχηματίζονται, αποκαθιστώντας έτσι τη διπλοειδή (2n) κατάσταση.

Συλλογή και διαχωρισμός των γονιδίων κατά τη μείωση Η μείωση συμβαίνει μόνο στα γεννητικά κύτταρα των γονάδων. Μοιράζει ορισμένα χαρακτηριστικά με μίτωση, αλλά περιλαμβάνει δύο διακριτά στάδια κυτταρικής διαίρεσης που μειώνουν τον αριθμό των χρωμοσωμάτων σε απλοειδή κατάσταση. Επιπλέον, υπάρχει ενεργός ανασυνδυασμός που παράγει γενετική ποικιλομορφία. Κατά την πρώτη κυτταρική διαίρεση, δύο αδελφές χρωματίδες (2n → 4n), σχηματίζονται για κάθε ζεύγος χρωμοσωμάτων και υπάρχει μια ανταλλαγή DNA μεταξύ ομόλογων πατρικών και μητρικών χρωμοσωμάτων. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει τον σχηματισμό *χιασμάτων*, δομές που αντιστοιχούν στα τμήματα DNA, τα οποία διασταυρώνονται μεταξύ των μητρικών και πατρικών ομόλογων (Εικόνα 82-6). Συνήθως υπάρχει τουλάχιστον μία διασταύρωση σε κάθε χρωμοσωματικό βραχίονα· ανασυνδυασμός συμβαίνει πιο συχνά στις γυναίκες κατά τη μείωση απ’ ό,τι στους άνδρες. Στη συνέχεια, τα χρωμοσώματα διαχωρίζονται τυχαία. Επειδή υπάρχουν 23 χρωμοσώματα, υπάρχουν 2²³ (>8.000.000) πιθανοί συνδυασμοί χρωμοσωμάτων. Μαζί με τις γενετικές ανταλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ανασυνδυασμού, ο χρωμοσωματικός διαχωρισμός δημιουργεί τεράστια ποικιλομορφία και κάθε γαμέτης είναι γενετικά μοναδικός. Η διαδικασία ανασυνδυασμού και ο ανεξάρτητος διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων παρέχουν τη βάση για τη διενέργεια αναλύσεων διασύνδεσης, σύμφωνα με τις οποίες ένας επιχειρεί να συσχετίσει την κληρονομικότητα ορισμένων