



E.KO.N.Y.

Διοργάνωση:

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

www.ekony.org

2009 - 2010

14^η Εκδήλωση

πρόγραμμα
συνεχιζόμενης
εκπαίδευσης
στη **νεφρολογία**
και στην **αρτηριακή**
υπέρταση



Κέρκυρα, 4-6 Φεβρουαρίου, 2010

Ξενοδοχείο «Corfu Palace»

Τελικό Πρόγραμμα & Βιβλίο Περιλήψεων
«Αντιπαραθέσεις στη Νεφρολογία»

Χορήγηση πιστοποιητικού (Credits) με δεκαπέντε (15) μόρια,
αμοιβαία αναγνωρίσιμα από την UEMS-EACGM

Συνδιοργάνωση:

- Ιατρικός Σύλλογος Κέρκυρας
- Ιατροχειρουργική Εταιρεία Κέρκυρας

Υπό την αιγίδα του
Υπουργείου Υγείας
& Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Οργάνωση - Γραμματεία





ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Α. Διαμαντόπουλος
Αντιπρόεδρος: Δ. Βλαχάκος
Γεν. Γραμματέας: Ε. Κουλουρίδης
Ταμίας: Κ. Εδιπίδης
Ειδ. Γραμματέας: Κ. Φουρτούνας
Σύμβουλοι: Γ. Μυσερλής
Ε. Ψημένου
Αναπλ. Μέλη: Π. Γούδας
Χρ. Καρβούνης
Κ. Παναγοδήμος

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Κουλουρίδης Ευστάθιος
Αντιπρόεδρος: Ζηρογιάννης Παναγιώτης
Γραμματέας: Νικολακάκης Νικόλαος
Μέλη: Γιαννάτος Ευάγγελος
Δαρδαμάνης Μάνθος
Ζέρβα Αγγελική
Κατσαρού Ειρήνη
Κολλίος Κων/νος
Κορώνης Χρήστος
Κουρέτα Παναγιώτα
Κουτρούλια Ελένη
Κυριακόπουλος Γεώργιος
Μπαλοδήμος Χρήστος
Παπαχρήστου Φώτιος
Σταυρόπουλος Αθανάσιος

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Πρόεδρος: Φουρτούνας Κων/νος
Αντιπρόεδρος: Βλαχάκος Δημήτριος
Γραμματέας: Αγραφιώτης Αθανάσιος
Μέλη: Γιατράς Ιωάννης
Γεράκης Αλέξανδρος
Γούδας Παύλος
Γράψα Ειρήνη
Δαφνής Ευγένιος
Διαμαντόπουλος Αθανάσιος
Κωστάκης Αλκιβιάδης
Λιάκος Σπυρίδων
Μυσερλής Γρηγόριος
Πιερίδης Άλκης
Χατζητόλιος Απόστολος
Ψημένου Ερασμία

ΤΟΠΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Πρόεδρος: Κωστήμα Ιουλία
Αντιπρόεδρος: Μάνδουλα Μαρία
Γραμματέας: Μαρτζούκος Αλέξιος
Μέλη: Κουλουρίδης Ιωάννης
Μανάτου Χαρίκλεια
Χουλιάρα Δέσποινα
Ψαράκης Εμμανουήλ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Πρόεδρος: Βέργουλας Γεώργιος
Αντιπρόεδρος: Κουλουρίδης Ευστάθιος
Μέλη: Κωστήμα Ιουλία
Μυσερλής Γρηγόριος

Οι συμμετέχοντες στην εκδήλωση θα λάβουν πιστοποιητικό παρακολούθησης με δεκαπέντε (15) μόρια, αμοιβαία αναγνωρίσιμα από την UEMS - EACCME.

Περιεχόμενα

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗσελ. 8

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑσελ. 9-12

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

● **ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΣΤΗ ΧΝΝ**

Κωνσταντίνος Φουρτούναςσελ. 13

● **ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΗ ΧΝΝ**

Μαρία Νικοδημοπούλουσελ. 15

● **ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΘΡΑΚΙΚΗ ΣΕΒΕΛΑΜΕΡΗ**

Σοφία Σπαΐασελ. 17

● **ΤΙ ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΥ**

Αθανάσιος Διαμαντόπουλοςσελ. 18

● **ΤΙ ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΠΑΘΟΥΣ**

Χρήστος Καραγκιόζηςσελ. 20

● **ΥΠΑΡΧΕΙ ΟΦΕΛΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΠΑΘΟΥΣ ΑΠΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟ;**

-ΝΑΙ Αλέξανδρος Γεράκηςσελ. 21

● **ΕΙΝΑΙ ΔΥΝΑΤΟΣ Ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ;**

-ΝΑΙ/ΟΧΙ Μιχαήλ Κοντομπνάς, Ιωάννα Αποστόλου, Γεώργιος Βαγενάςσελ. 22

● **ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗΣ ΣΕ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Παύλος Γούδαςσελ. 23

● **ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ Η ΚΥΗΣΗ ΣΕ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ Ή ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ;**

-ΝΑΙ Χρήστος Καρβούνηςσελ. 24

-ΟΧΙ Κυριάκος Εδιπίδηςσελ. 25

● **ΔΙΑΚΟΠΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΣΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΣΤΗΝ ΑΜΒΛΩΣΗ**

Ιωάννης Στεφανίδηςσελ. 27

● **ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ESA**

Παναγιώτης Ζηρογιάννηςσελ. 28

● **ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΥ**

Βασιλική Κυριαζήσελ. 32

● **ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΥ**

Γεώργιος Τσαγγάληςσελ. 34

● **ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ**

Κυριακή Σταματέλουσελ. 37

● **ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ (I)**

Μάνθος Δαρδαμάνηςσελ. 39

● ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ (II)	
Σιμέλα Προβατοπούλου	σελ. 41
● ΕΙΝΑΙ ΗΘΙΚΗ Η ΔΩΡΕΑ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΖΩΝΤΟΣ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙ ΣΕ ΠΑΙΔΙ;	
-ΝΑΙ Μαρία Στάμου	σελ. 42
-ΟΧΙ Κωνσταντίνος Κολλιός	σελ. 44
● Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΔΑΠΑΝΩΝ ΓΙΑ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΑΝΑΜΦΙΣΒΗΤΗΤΑ ΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΩΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΩΝ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΗΝΩΜΕΝΕΣ ΠΟΛΙΤΕΙΕΣ	
Απόστολος Λέτσιος	σελ. 46
● ΔΙΚΑΙΟΛΟΓΕΙΤΑΙ Η ΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΔΙΕΘΝΩΣ;	
-ΝΑΙ Ειρήνη Γράψα	σελ. 47
-ΟΧΙ Κωνσταντίνος Περάκης	σελ. 50
● ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ	
Ευάγγελος Πέπτας	σελ. 51
● ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ: ΑΙΤΙΟ Ή ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΟ;	
Βασίλειος Κώτσος	σελ. 52
● ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	
Κωνσταντίνος Μακαρίτσας.....	σελ. 53
● Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Α-ΜΕΑ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΤ1 ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΩΝ ΤΗΣ ΑΤΙΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ & ΤΗ ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ. ΤΙ ΜΑΣ ΕΔΕΙΞΑΝ ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ	
Μαρία Μπαλτατζή	σελ. 55
● ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ ΣΡΑ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΙ ΤΗ ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ. ΤΙ ΔΕΙΧΝΟΥΝ ΟΙ ΠΡΩΤΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΛΙΣΚΙΡΕΝΗ	
Χρήστος Σαββόπουλος	σελ. 58
● ΕΙΝΑΙ ΕΦΙΚΤΗ Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟ ΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΕΝΤΑΞΗΣ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ;	
-ΝΑΙ Ευστάθιος Κουλουριδής.....	σελ. 60
-ΟΧΙ Νικόλαος Νικολακάκης	σελ. 62
● P2X7 ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΑΠΟ ΙΔΙΟΓΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΗ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ	
Ειρήνη Βασιλείου	σελ. 63
● ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ	
Γεώργιος Βέργουλας	σελ. 65
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ	σελ. 66
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	σελ. 69
ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΕΡΚΥΡΑ	σελ. 70

Πρόσκληση

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το ΕΚΟΝΥ διοργανώνει τη 14^η επιστημονική εκδήλωσή του στην Κέρκυρα από **Πέμπτη 4/2/2010 έως Κυριακή 7/2/2010**, στο ξενοδοχείο Corfu Palace.

Το θέμα του Σεμιναρίου είναι **«Αντιπαραθέσεις στη Νεφρολογία»**. Η θεματολογία είναι πρωτότυπη και αποφασίσαμε να συζητήσουμε με τη μορφή αντιπαραθέσεων όλα τα θέματα που σχετίζονται με ηθική, δεοντολογία, κοινωνιολογία, ποιότητα ζωής των ασθενών μας, περιβάλλον και οικονομία της υγείας τα οποία αναφέρονται από την καθημερινή άσκηση της ειδικότητάς μας και όχι μόνο.

Ίσως θεωρηθεί περίεργη η ενσασχόληση με τέτοια θέματα, όμως η Διεθνής Επιστημονική Νεφρολογική Οικογένεια, ασχολείται ήδη εντονότατα με αυτά.

Υπενθυμίζουμε πως όταν αναγγείλαμε τη διοργάνωση της τελευταίας συνάντησης στη Ναύπακτο με θέμα «Νεφρός και Παχυσαρκία» είχαμε γίνει αποδέκτες παρόμοιων επιφυλάξεων, όμως κατά γενική ομολογία των συμμετασχόντων η εκδήλωση ήταν άκρως επιτυχής.

Γνωρίζουμε ότι το εγχείρημά μας δεν έχει επιχειρηθεί ποτέ στον τόπο μας μέχρι σήμερα. Γνωρίζουμε επίσης ότι θα συναντήσουμε δυσκολίες, αλλά είμαστε βέβαιοι ότι πολλοί από εσάς επιθυμείτε να ανοίξουν κάποτε αυτά τα θέματα και να συζητηθούν δημόσια. Εμείς κάνουμε το πρώτο βήμα. Περιμένουμε ότι η συμμετοχή σας θα είναι μεγάλη και η συζήτηση με το ακροατήριο θα είναι ζωντανή και ενδιαφέρουσα.

Επειδή τα συμπεράσματα που θα προκύψουν από το συγκεκριμένο Σεμινάριο δεν πρέπει να μείνουν μόνο στο ακροατήριο που θα το παρακολουθήσει, γι' αυτό αποφασίσαμε να προχωρήσουμε σε δύο ακόμα πρωτοτυπίες. Πρώτο να δημοσιεύσουμε τις εισηγήσεις των ομιλητών σε ειδικό supplement του περιοδικού HIPPOKRATIA και δεύτερο να συγκροτήσουμε Ειδική Επιτροπή Συμπερασμάτων του Σεμιναρίου.

Η συγκεκριμένη Επιτροπή θα προσπαθήσει στη διάρκεια των τριήμερων εργασιών του Σεμιναρίου, να κωδικοποιήσει τα συμπεράσματα τα οποία θα ανακοινωθούν στη λήξη του και θα προωθηθούν στη συνέχεια στα αρμόδια θεσμικά όργανα του χώρου μας, προκειμένου να τα επεξεργαστούν και να προβληματιστούν περαιτέρω.

Πιστεύουμε ότι το Σεμινάριο θα έχει την αντίστοιχη επιτυχία των προηγούμενων εκδηλώσεων του ΕΚΟΝΥ.

Θα χαρούμε πολύ να σας δούμε στην Κέρκυρα και να συμβάλετε με την παρουσία σας στην επιτυχία του εγχειρήματός μας.

Ο Πρόεδρος του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.
Αθανάσιος Διαμαντόπουλος

Ο Γενικός Γραμματέας του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.
Ευστάθιος Κουλουρίδης

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Πέμπτη 4 Φεβρουαρίου 2010

- 14.00-16.00** Περιήγηση στην παλιά πόλη της Κέρκυρας
(μνημείο πολιτιστικής κληρονομιάς UNESCO)
- 16.30-17.30** **Προσέλευση - Εγγραφές**
- 17.30-19.30** **Δορυφορικό Συμπόσιο Εταιρειών «Δεσμευτικά φωσφόρου στη Χρόνια Νεφρική Νόσο»**
Συντονιστές: Δ. Γρέκας, Ι. Τζανάκης
Εισηγητές:
Κ. Φουρτούνας «Μεταβολισμός φωσφόρου στη ΧΝΝ»
Μ. Νικοδημοπούλου «Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και όργανα στόχος στη ΧΝΝ»
Σ. Σπαΐα «Υδροχλωρική και Ανθρακική σεβελαμέρη»
Δ. Βλαχάκος «Το λανθάνιο ως νέο δεσμευτικό του φωσφόρου στη ΧΝΝ»
- 19.30-19.45** **Διάλειμμα**
- 19.45-20.15** **Τελετή έναρξης - Χαιρετισμοί**
- 20.15-21.15** **Διάλεξη** «Τι σημαίνει ποιότητα ζωής για το νεφροπαθή από τη σκοπιά του νεφρολόγου και από τη σκοπιά του νεφροπαθούς»
Προεδρείο: Α. Μαρτζούκος, Μ. Μάνδυλα
Ομιλητές: Α. Διαμαντόπουλος, Χ. Καραγκιόζης
- 21.15-21.35** **Καλωσόρισμα συνέδρων από τη Δημοτική Χορωδία Κέρκυρας**
- 21.35** **Δεξίωση υποδοχής**

Παρασκευή 5 Φεβρουαρίου 2010

- 09.00-11.00 Αντιπαραθέσεις**
1) «Υπάρχει όφελος από την παρακολούθηση του νεφροπαθούς από νεφρολόγο;»
Συντονιστές: **Α. Ζέρβα, Β. Δερβενιώτης**
ΝΑΙ: **Α. Γεράκης**
ΟΧΙ: **Σ. Κατσούδας**
2) «Είναι δυνατός ο αποτελεσματικός έλεγχος της ποιότητας τροφίμων;»
Συντονιστές: **Ε. Σταυρακάκη, Σ. Βασιλείου**
ΝΑΙ/ΟΧΙ: **Μ. Κοντομπνάς**
ΝΑΙ/ΟΧΙ: **Ι. Αποστόλου**
ΝΑΙ/ΟΧΙ: **Γ. Βαγενάς**
- 11.00-11.30 Διάλεξη** «Επαναξιολόγηση των κατευθυντήριων οδηγιών και της ιατρικής βασισμένης σε ενδείξεις»
Προεδρείο: **Α. Δημητριάδης, Μ. Μαλιάρα**
Εισηγητής: **Π. Γούδας**
- 11.30-12.00 Διάλειμμα**
- 12.00-13.00 Αντιπαραθέσεις** «Ενδείκνυται η κύηση σε νεφροπαθείς ή μεταμοσχευμένες γυναίκες;»
Συντονιστές: **Ε. Κουτρούλια, Α. Αβδελίδου**
ΝΑΙ: **Χ. Καρβούνης**
ΟΧΙ: **Κ. Εδιπίδης**
- 13.00-13.30 Διάλεξη** «Διακοπή εγκυμοσύνης σε συγγενή νεφρικά νοσήματα σε σχέση με το δικαίωμα στην άμβλωση»
Προεδρείο: **Α. Αγραφιώτης, Ο. Λιάμος**
Εισηγητής: **Ι. Στεφανίδης**
- 13.30-14.30 Διακοπή** (Πρόχειρο φαγητό για τους συμμετέχοντες στο συμπόσιο)
- 14.30-16.30 Δορυφορικό Συμπόσιο Εταιρειών** «Αναιμία ΧΝΝ. Η χρήση της ερυθροποιτίνης: 30 χρόνια μετά»
Συντονιστές: **Π.Ν. Ζηρογιάννης, Ι. Μάνος**
Β. Κυριαζή «Αναιμία από τη σκοπιά του Αιματολόγου»
Γ. Τσαγγάλης «Αναιμία από τη σκοπιά του Νεφρολόγου»
Κ. Σταματέλου «Ανασυνδυασμένη ερυθροποιτίνη»
Μ. Δαρδαμάνης «Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση αναιμίας (I)»
Σ. Προβατοπούλου «Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση αναιμίας (II)»
- Ελεύθερο Απόγευμα**

Σάββατο 6 Φεβρουαρίου 2010

- 09.00-11.00 Αντιπαραθέσεις**
1) «Είναι ηθική η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας στη νεογνική και βρεφική ηλικία;»
Συντονιστές: Ε. Γεωργάκη, Κ. Παπαχριστοφόρου
ΝΑΙ: Ν. Στεργίου
ΟΧΙ: Φ. Ανατολίτου
2) «Είναι ηθική η δωρεά νεφρικού μοσχεύματος ζώντος από παιδί σε παιδί;»
Συντονιστές: Π. Ανάσης, Σ. Λιάκος
ΝΑΙ: Μ. Στάμου
ΟΧΙ: Κ. Κολλιός
- 11.00-11.40 Διαλέξεις**
Προεδρείο: Ο. Οικονόμου, Χ. Καμπούρης
1) «Ο περιορισμός των δαπανών για την υγεία επηρεάζει αναμφισβήτητα τη νοσηρότητα και θνητότητα του πληθυσμού;»
Εισηγητής: Ι. Υφαντόπουλος
2) «Η αύξηση των δαπανών για εναλλακτικές μεθόδους αιμοκάθαρσης επηρεάζει αναμφισβήτητα τη νοσηρότητα και θνητότητα του πληθυσμού των αιμοκαθαιρομένων; Η εμπειρία από τις Ηνωμένες Πολιτείες»
Εισηγητής: Α. Λέτσιος
- 11.40-12.00 Διάλειμμα**
- 12.00-13.00 Αντιπαραθέσεις** «Δικαιολογείται η υστέρηση της εφαρμογής περιτοναϊκής κάθαρσης έναντι της αιμοκάθαρσης διεθνώς;»
Συντονιστές: Α. Σταυρόπουλος, Χ. Κορώνης
ΝΑΙ: Ε. Γράψα
ΟΧΙ: Κ. Περάκης
- 13.00-13.30 Διάλεξη** «Αιμοκάθαρση και περιβάλλον»
Προεδρείο: Κ. Παναγοδήμος, Μ. Δαρδαμάνης
Εισηγητής: Ε. Πέππας
- 13.30-14.30 Διακοπή** (Πρόχειρο φαγητό για τους συμμετέχοντες στο συμπόσιο)
- 14.30-16.30 Δορυφορικό Συμπόσιο Εταιρειών** «Αρτηριακή Υπέρταση στη Χρόνια Νεφρική Νόσο»
Συντονιστές: Α. Καραγιάννης, Α.Ι. Χατζητόλιος
Β. Κώτσης «Αρτηριακή Υπέρταση και Νεφρική βλάβη: Αίτιο ή επακόλουθο;»
Κ. Μακαρίτσας «Αντιμετώπιση της Υπέρτασης στους Νεφροπαθείς. Ο ρόλος των β-αποκλειστών και των ανταγωνιστών ασβεστίου»

Μ. Μπαλατζή «Ο ρόλος των α-MEA και των AT1 αποκλειστών της ATII στην αντιμετώπιση της Υπέρτασης στους Νεφροπαθείς και τη Νεφροπροστασία. Τι μας έδειξαν οι μελέτες»

Χ.Γ. Σαββόπουλος «Νεότερα δεδομένα του ΣΡΑ. Ο ρόλος της αναστολής της ρενίνης στην αντιμετώπιση της Υπέρτασης στους Νεφροπαθείς και τη Νεφροπροστασία. Τι δείχνουν οι πρώτες μελέτες με την αλισκιρένη»

16.30-17.00 Συνεδρίαση Δ.Σ. ΕΚΟΝΥ

17.00-17.30 Διάλειμμα

17.30-19.30 Αντιπαραθέσεις

1) «Είμαστε ικανοποιημένοι από την παρακολούθηση των νεφροπαθών και των υπερτασικών στα Εξωτερικά Ιατρεία των Νοσοκομείων και στα Ιδιωτικά Ιατρεία;»

Συντονιστές: Δ. Βλαχάκος, Σ. Κατσούδας

ΝΑΙ: Δ. Βλαχάκος

ΟΧΙ: Μ. Πέππα

2) «Είναι εφικτή η εφαρμογή της διαιτητικής αγωγής και ποιο το όφελος στην ποιότητα ζωής και στην καθυστέρηση ένταξης σε αιμοκάθαρση;»

Συντονιστές: Σ. Μουτάφης, Δ. Χατζηγιαννακός

ΝΑΙ: Ε. Κουλουρίδης

ΟΧΙ: Ν. Νικολακάκης

19.30-19.45 Διάλειμμα

19.45-20.00 Παρουσίαση έργου υποτρόφου ΕΚΟΝΥ «P2X7 Υποδοχείς και παραγωγή κυτοκινών από ιδιογενή νεφρικά κύτταρα στη νεφροτοξική νεφρίτιδα»

Προεδρείο: Δ. Γρέκας, Κ. Εδιπίδης

Εισηγήτρια: Ε. Βασιλείου

20.00-20.30 Διάλεξη «Σύγχρονοι προβληματισμοί για την αύξηση νεφρικών μοσχευμάτων»

Προεδρείο: Γ. Μυσερλής, Ε. Ψημένου

Εισηγητής: Γ. Βέργουλας

20.30-20.45 Συμπεράσματα από Πρόεδρο ειδικής επιτροπής νέων νεφρολόγων

Πρόεδρος: Κ. Φουρτούνας

20.45-21.00 Τελετή λήξης

21.30 Δείπνο

Κυριακή 7 Φεβρουαρίου 2010

10.00-12.00 Περιήγηση στην παλιά πόλη της Κέρκυρας (μνημείο πολιτιστικής κληρονομιάς UNESCO)

Περίληψεις

ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΑ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Κωνσταντίνος Φουρτούνας

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Νεφρολογικό Κέντρο - Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Μεταβολισμός φωσφόρου στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) χαρακτηρίζεται από αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, οι οποίες δεν μπορούν να εξηγηθούν όπως στο γενικό πληθυσμό, μόνο με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Οι διαταραχές του μεταβολισμού του φωσφόρου στη XNN είναι γνωστές από καιρό, αλλά τα σύγχρονα δεδομένα παρέχουν πολλές ενδείξεις ότι οι διαταραχές αυτές δεν έχουν καταστρεπτικά αποτελέσματα μόνο για τα οστά (νεφρική οστεοδυστροφία), αλλά εμπλέκονται με πολλούς (γνωστούς ή και άγνωστους ακόμη) μηχανισμούς στην παθοφυσιολογία της πρώιμης αθηροσκληρυνσης των ασθενών με XNN (Hruska και συν 2008, Kestenbaum και συν 2005, Spasovski και συν 2009). Η ομάδα μελέτης KDIGO από το 2006 έχει προτείνει την αντικατάσταση του όρου νεφρική οστεοδυστροφία με τον όρο Χρόνια Νεφρική Νόσος - Διαταραχή Αλάτων και Οστών (Chronic Kidney Disease- Mineral Bone Disorder, CKD-MBD) με σκοπό να επισημάνει την συστηματική επίδραση των διαταραχών αυτών όχι μόνο στα οστά, αλλά και σε ολόκληρο τον οργανισμό του νεφροπαθούς ασθενούς (Hruska και συν 2009).

Ο φωσφόρος αποτελεί φορέα ενέργειας στον ανθρώπινο οργανισμό (φωσφορυλιωμένα μόρια) και δομικό συστατικό των οστών. Σε ποσοστό περίπου 85% ευρίσκεται στα οστά, σε ποσοστό 14% ενδοκυττάρια και μόνον κατά 1% εξω-κυττάρια. Η δίαιτα δυτικού τύπου εμπεριέχει περίπου 1000-1200 mg φωσφόρου ημερησίως και έχει ως αποτέλεσμα την απορρόφηση περίπου 800 mg ημερησίως, σε μια δεξαμενή «ανταλλάξιμου» φωσφόρου η οποία αποτελείται από τον ενδοκυττάριο φωσφόρο (70%), το φωσφόρο στο μέτωπο ασβέστωσης των οστών (29%) και τον κυκλοφορούντα φωσφόρο (1%) (Hruska και συν 2008, Prie και συν 2009). Η έξοδος του φωσφόρου από τη δεξαμενή αυτή είναι δυνατή μέσω επανευπόθεσης στα οστά (σε πλήρη ισορροπία σε φυσιολογικά άτομα), μέσω νεφρικής απέκκρισης και μέσω εντερικής έκκρισης. Από αυτές, η νεφρική απέκκριση είναι η πιο σημαντική και αυτή που επιτρέπει την καθημερινή διατήρηση του ισοζυγίου του φωσφόρου.

Η XNN επιφέρει διαταραχή του ισοζυγίου αυτού μέσω ελαττωμένης απέκκρισης του φωσφόρου από τους νεφρούς, η οποία οδηγεί βαθμιαία σε αύξηση της συγκέντρωσής του (υπερφωσφαταιμία). Επίσης η διαταραχή του μεταβολισμού των οστών μέσω του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού (ΔΥΠΘ) έχει το ίδιο αποτέλεσμα (υπερφωσφαταιμία) μέσω αυξημένης αποβολής από αυτά (high turn-over). Με τον τρόπο αυτό, η αρχική δεξαμενή ανταλλάξιμου φωσφόρου (νεφρός και οστών) διαταράσσεται, με αποτέλεσμα να αναλαμβάνουν να τη διατηρήσουν άλλα όργανα (μαλακός συνδετικός ιστός και αγγεία) με ολέθριες όμως συνέπειες, όπως οι εξωοστικές επασβεστώσεις και η πρώιμη αθηροσκληρυνση). Επομένως, ο παραπάνω μηχανισμός αποτελεί ένα παράδειγμα «κακής» προσαρμογής (maladaptation) στην οποία συμμετέχουν διάφοροι γνωστοί και άγνωστοι παράγοντες. (βιταμίνη D, παραθορμόνη (PTH), αυξητικός παράγων 23 των ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor 23, FGF-23, klotho κλπ). Η ελαττωμένη παραγωγή ενεργού βιταμίνης D από τα νεφρικά παρέγχυμα στη XNN έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου από τον εντερικό σωλήνα και την υπασβεστιαίμια, η οποία αποτελεί παράγοντα διέγερσης της PTH και η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην αυξημένη αποβολή φωσφόρου από τους νεφρούς παρά τη μείωση της λειτουργικότητάς τους. Η ελαττωμένη παραγωγή ενεργού βιταμίνης D έχει όμως και ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη παραγωγή του παράγοντα FGF-23 από τα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες. Ο FGF-23 φυσιολογικά δρα συνδεδεμένος με την klotho, ως φωσφατουρική ορμόνη, αυξάνοντας την απέκκριση του φωσφόρου από το νεφρό, αλλά και καταστέλλει την παραγωγή της ενεργού βιταμίνης D (Komaba και συν 2009). Τα επίπεδα του FGF-23 αυξάνονται στα πρώιμα στάδια της XNN με σκοπό να διατηρήσουν σταθερά τα επίπεδα του

φωσφόρου, τα οποία με τη σειρά τους συνήθως αυξάνονται σε πιο προχωρημένα στάδια (eGFR < 30-40 ml/min) (Kestenbaum και συν 2005, Stubbs και συν 2007). Παρόλα αυτά, οι φυσιολογικές τιμές φωσφόρου στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ υποκρύπτουν υπερφωσφαταιμία λόγω των αυξημένων επιπέδων του FGF-23 και αποτελούν ένα ακόμη παράδειγμα κακού προσαρμοστικού μηχανισμού (Hruska και συν 2008). Είναι ενδιαφέρον ότι, ενώ φυσιολογικά ο FGF-23 δρα καταστέλλοντας την ΡΤΗ, στην ουραιμία παρατηρείται μια μορφή «αντίστασης» λόγω ελαττωμένης έκφρασης του συμπλέγματος κlotho-FFGR1 στους υπερπλαστικούς παραθυροειδείς αδένες (Feng και συν 2009). Αν και οι δράσεις του FGF-23 σε διάφορα όργανα δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, έχει προταθεί ως «δείκτης» για τη χρήση φωσφοδεσμευτικών ουσιών σε πρώιμα στάδια ΧΝΝ με ακόμη και «φυσιολογικές» τιμές φωσφόρου (Wolf, 2009).

Αν και παλαιότερα, η χαμηλή σε φωσφόρο δίαιτα είχε προταθεί ως μέθοδος επιβράδυνσης της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι παρόμοιοι τύπου δίαιτες σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα, πιθανώς λόγω υποθρεψίας και θα πρέπει να αποφεύγονται (Shinaberger και συν 2008). Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση φωσφοδεσμευτικών ουσιών στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ κρίνονται προς το παρόν ως ανεπαρκή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, αλλά μικρές μελέτες με τη χρήση σεβελαμέρης (υδροκλωρικής και ανθρακικής) δείχνουν μάλλον ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Ketteler και συν 2008).

Η υπερφωσφαταιμία (λανθάνουσα ή εμφανής) έχει σχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα τόσο στη ΧΝΝ όσο και σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες σε νεαρά «υγιή» άτομα (Folley 2009), διαβητικούς ασθενείς (Chonchol και συν 2009) και ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Tonelli και συν 2005). Αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο φωσφόρος εμπλέκεται στην αγγειακή ασβέστωση (vascular calcification) δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί (Giachelli 2009), τα μέχρι σήμερα δεδομένα από τη βασική έρευνα αλλά και τις επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ίσως να αποτελεί ένα «τροποποιήσιμο» (modifiable) παράγοντα του οποίου οι μεταβολές θα οδηγήσουν στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας τόσο στους ασθενείς με ΧΝΝ όσο και στο γενικό πληθυσμό (Wolf 2009).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chonchol M, Dale R, Schrier RW, Estacio R. Serum phosphorus and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *Am J Med* 2009;122: 380-386
2. Feng JQ, Ye L, Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18; 285-291
3. Folley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4; 1136-1139
4. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890-897
5. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 148-157
6. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Memon I, Saab G. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: The links between bone and vasculature. *Semin Nephrol* 2009;29: 156-165
7. Ketteler M, Rix M, Fan S et al. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 1125-1130
8. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:520-528.
9. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-prathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009 October 20 [Epub ahead of print]
10. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637-1647
11. Mathew S, Tustison K, Sugatani T, et al. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 1092-1105
12. Prie D, Urena Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009;75: 882-889
13. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1511-1518
14. Spasovski G, Massy Z, Vanholder R. Phosphate metabolism in chronic kidney disease: from pathophysiology to clinical management. *Semin Dial* 2009; 22:357-362
15. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20: 302-308
16. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627-2633.
17. Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and the future of phosphorus management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 463-468.

ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΑ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Μαρία Νικοδημοπούλου

Επιμελήτρια Β΄, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και όργανα στόχος στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και η ανεπάρκεια βιταμίνης D εμφανίζονται ήδη από τα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου και ευθύνονται για πολλές από τις επιπλοκές του ουραιμικού συνδρόμου. Τα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) φαίνεται ότι αυξάνονται σημαντικά μετά το 3ο στάδιο της ΧΝΝ, ενώ τα επίπεδα της βιταμίνης D μειώνονται κατά 50% όταν η eGFR < 50mL/min/1.73m².

Πέρα από την 'κλασική' γνώση για το ρόλο της PTH και της βιταμίνης D στη νεφρική οστεοδυστροφία, έχει διαπιστωθεί και η επίδρασή τους σε άλλα όργανα, κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η δράση αυτή της PTH ασκείται είτε άμεσα, μέσω υποδοχέων PTH που διαθέτουν τα κύτταρα των οργάνων στόχου, είτε έμμεσα, μέσω διαταραχής της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου, που με τη σειρά της επηρεάζει τις μεταβολικές διεργασίες των κυττάρων. Τα τελευταία χρόνια μελετήθηκε ο ρόλος των υποδοχέων βιταμίνης D (VDR) στα όργανα στόχος, καθώς και η επίδρασή τους στα όργανα στόχος των ασθενών με νεφρική νόσο.

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και νεφρική οστεοδυστροφία

Οι συχνότερες εκδηλώσεις της νεφρικής οστεοδυστροφίας είναι η αφαλάτωση των οστών με μείωση της οστικής πυκνότητας, η ινώδης κυστική οστεΐτιδα και η οστεοσκλήρυνση.

Η μείωση της οστικής πυκνότητας είναι συχνότερη σε ασθενείς με ΧΝΝ παρά στον υγιή πληθυσμό της ίδιας ηλικίας και φύλου, και είναι συχνότερη και μεγαλύτερου βαθμού στα προχωρημένα στάδια της νεφρικής νόσου. Η ινώδης κυστική οστεΐτιδα χαρακτηρίζεται από αυξημένη ίνωση του μυελού και υποπεριοστική απορρόφηση λόγω αυξημένης δραστηριότητας των οστεοκλαστών, με χαρακτηριστικά σημεία εντόπισης τις φάλαγγες των δακτύλων και την άπω επίφυση των κλειδών. Η οστεοσκλήρυνση προκαλείται από την αυξημένη δραστηριότητα των οστοβλαστών, λόγω της αυξημένης οστικής αφαλάτωσης, η οποία οδηγεί σε εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στα οστά, χωρίς όμως να διατηρείται η ομαλή αρχιτεκτονική του οστίτη ιστού καθιστώντας τα οστά περισσότερο εύθραυστα και αυξάνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων.

Η νεφρική οστεοδυστροφία οφείλεται κυρίως στα αυξημένα επίπεδα PTH, στα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και στη μεταβολική οξέωση. Η θεραπεία του ΔΥΠ με χορήγηση βιταμίνης D βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών.^{1,2}

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και καρδιαγγειακό σύστημα

Σχεδόν 70% των ασθενών εμφανίζουν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία κατά την ένταξή τους στην αιμοκάθαρση. Το ποσοστό θνησιμότητας αυτών των ασθενών είναι σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με ασθενείς χωρίς υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μετά τον πρώτο χρόνο την ένταξη στην αιμοκάθαρση. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D καθώς και τα υψηλά επίπεδα PTH σχετίζονται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και αυξημένη νοσηρότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα.³

Υπαρξη υποδοχέων PTH έχει διαπιστωθεί τόσο στα μυοκαρδιακά κύτταρα, όσο και στις ΛΜΙ του τοιχώματος των αρτηριών. Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι ξεκάθαρος, ωστόσο φαίνεται ότι η σύνδεση της PTH στους υποδοχείς αυξάνει την είσοδο ιονισμένου ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και πιθανόν αυξάνει την παραγωγή ενδοθηλίνης-1. Επίσης, τα υψηλά επίπεδα PTH σχετίζονται με αθηρωμάτωση και επασβεστώση του τοιχώματος των αρτηριών, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει αυξημένο γινόμενο CaXP.^{4,5}

Η ενεργοποίηση των VDR υποδοχέων ασκεί ευνοϊκή επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω καταστολής (PTH, κολλαγόνο Ι, οστική σιαλοπρωτεΐνη, ρενίνη, IL-1, IL-6, TNF, υποδοχέα ενδοθηλίνης), ή αυξημένης παραγωγής πρωτεΐνων (VDR, CaSR, οστεοποντίνη, καλβιδίνη, IL-10, IL-4, μεγαλίνη, υποδοχέα ινσουλίνης). Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η εκλεκτική διέγερση των VDR με

παρिकाλσιτόλη βελτίωσε τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ουραιμικά ποντίκια.⁶

Σε ότι αφορά την αρτηριακή υπέρταση, μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα της συστολικής πίεσης, καθώς και τα υψηλά επίπεδα ενεργότητας της ρενίνης πλάσματος συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D. In vitro μελέτη σε κύτταρα παρασπειραματικής συσκευής, η χορήγηση εκλεκτικού διεγέρτη των υποδοχέων VDR (παρिकाλσιτόλη) μείωσε σημαντικά την έκκριση ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής. Ασθενείς με σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια βιταμίνης D (<30pg/mL) είχαν περίπου τριπλάσια επίπεδα αλδοστερόνης.^{7,8}

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και μεταβολικό σύνδρομο

Η διαταραχή στο μεταβολισμό της ινσουλίνης και της γλυκόζης είναι συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ και μάλιστα διαπιστώνεται από τα πρώιμα στάδια. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα PTH σχετίζονται με διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης και αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Αν και ο ακριβής ρόλος της PTH δεν είναι ξεκάθαρος, φαίνεται ότι η PTH μπορεί να επιδρά σε κάθε στάδιο του μεταβολισμού των υδατανθράκων, από τη σύνθεση της ινσουλίνης στο β-κύτταρο του παγκρέατος έως τη γλυκονογένεση στο ήπαρ και την τελική είσοδο της γλυκόζης στους ιστούς.⁹ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση βιταμίνης D βελτιώνει τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου ανεξάρτητα από τις μεταβολές των επιπέδων της PTH. Επίσης, η εκλεκτική διέγερση των υποδοχέων VDR με παρिकाλσιτόλη βελτίωσε την υπερινσουλιναίμια και την αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης σε μη διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Συμπεράσματα

Στη χρόνια νεφρική νόσο, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D προκαλούν σοβαρές επιπλοκές από το μυοσκελετικό και το καρδιαγγειακό σύστημα, αυξάνοντας σημαντικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η διόρθωση των επιπέδων της παραθυρομόνης και της βιταμίνης D, καθώς και η διέγερση των VDR υποδοχέων, βελτιώνουν σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με ΧΝΝ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hsu CY, Chertow GM: Chronic renal confusion: Insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis* 36:415-418, 2000
2. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58:396-399, 2000
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. (1995). Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney International*, 47: 186-192
4. Strozeccki P, Adamowicz A, Nartowicz E et al. (2001). Parathormone, calcium, phosphorus and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Renal Failure*, 23: 115-126
5. Schlüter K-D, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 1998;37:34-41
6. Andress DL. *Kidney Int* 2008; 69:33-43
7. Kristal Bohne. *Hypertension* 1997
8. Resnick et al. *Ann Intern Med* 1996; 105:646-654
9. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 4: 31-36, 2004

ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΑ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Σοφία Σπαΐα

Νεφρολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Β΄ ΙΚΑ Θεσσαλονίκης «Η ΠΑΝΑΓΙΑ»

Υδροχλωρική και Ανθρακική σεβελαμέρη

Δεν είναι υπερβολή να θεωρήσουμε την υπερφωσφαταιμία ως ένα σιωπηλό δολοφόνο για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η τήρηση των τιμών στόχων επιτυγχάνεται με την τακτική παρακολούθηση ανάλογα με το στάδιο, τη σωστή δίαιτα τα φάρμακα και -στο στάδιο 5- την επαρκή κάθαρση. Ο Slatopolski το 1998 παρουσίασε ένα νέο δεσμευτικό του Ρ που δεν περιείχε μέταλλα ή ασβέστιο, την υδροχλωρική σεβελαμέρη. Οι μεταβολές Ca, P, Ca X P σε ετήσια χορήγηση υδροχλωρικής σεβελαμέρης αποδείχθηκε ότι διατηρούνται σε σταθερά επίπεδα, ενώ παράλληλα περιγράφηκε και η ευεργετική επίδραση της επί των λιπιδίων. Συνοπτικά η χρήση της υδροχλωρικής σεβελαμέρης οδηγεί σε αποτελεσματική μείωση της υπερφωσφαταιμίας (Slatopolski EA et al, Kidney Int 1999), συντελεί στην αποφυγή υπερασβεσταιμίας και στη διατήρηση ικανοποιητικών γινομένων Ca x P. Επιπρόσθετα, προκαλεί μείωση της ολικής και LDL-χοληστερίνης ορού και αύξηση της HDL-χοληστερόλης ορού (Chertow GM et al, Nephrol Dial Transplant 1999). Ακολούθησαν δεδομένα που δεικνύουν ότι προστατεύει από τη δημιουργία στεφανιαίων/αγγειακών επασβεστώσεων (Katsumata K et al, Kidney Int 2003). Η συνήθης δοσολογία είναι 2,5-15g/24h, ενώ οι παρενέργειες της επικεντρώνονται σε ενοχλήματα από το γαστρεντερικό (3-16%), τη μεταβολική οξέωση και το υψηλό κόστος. (Brezina B et al, Kidney Int (Suppl 90) 2004)

Ως εναλλακτική λύση για την υδροχλωρική σεβελαμέρη (Renagel®). Πρόσφατα αναπτύχθηκε η ανθρακική σεβελαμέρη (Renvella®). Η ανθρακική σεβελαμέρη είναι μια ρητίνη ανταλλαγής με την ίδια δομή όπως η πολυμερής υδροχλωρική σεβελαμέρη, στην οποία μια ανθρακική ρίζα αντικαθιστά τη χλωριούχα. Παρά τη διαφορά των δυο αλάτων, το πολυμερές δραστικό μέρος παραμένει το ίδιο και δεσμεύει τα φωσφορικά άλατα με τον ίδιο τρόπο. Συγκριτική μελέτη των δύο μορφών σεβελαμέρης, έδειξε ότι η σκόνη ανθρακικού είναι καλά ανεκτή, και δεσμεύει αποτελεσματικά τα φωσφορικά. Η αντιστοιχία των δισκίων ανθρακικής σεβελαμέρης με τα δισκία υδροχλωρικής σεβελαμέρης είναι 1:1, ενώ διατίθεται και σε μορφή σκόνης με τριπλάσια δραστικότητα για τον έλεγχο του φωσφόρου του ορού σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αλλά και αυτούς του προτελικού σταδίου. Η χρήση της οδήγησε σε βελτίωση των διπτανθρακικών στον ορό και δεν μετέβαλε το υπόλοιπο προφίλ της υδροχλωρικής σεβελαμέρης. Η σκόνη ανθρακικού επί πλέον παρέχει μια νέα εύληπτη μορφή για τη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας για ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο. Stanley Fan et al NDT Advance Access published online on August 7, 2009.

ΤΙ ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΥ

Αθανάσιος Διαμαντόπουλος

Αμ. Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Π.Α.,

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Η ΧΝΑ τελικού σταδίου αποτελεί νόσο που μπορεί να διακόψει το φυσιολογικό ρυθμό ζωής του ασθενή και της οικογένειάς του και να δημιουργήσει παράλληλα με τα προβλήματα υγείας και ψυχοκοινωνικά. Η θεραπεία της οδηγεί τον άρρωστο από την ανεξαρτησία σε μια κατάσταση εξάρτησης, σε σημαντικές απώλειες σωματικής αντοχής και δύναμης καθώς και σε συνεχείς στερήσεις. Στο άρθρο αυτό προσπαθήσαμε να παρουσιάσουμε τα στοιχεία στα οποία συμπίπτουν αλλά και εκείνα που διαφέρουν οι απόψεις μας με τους νεφροπαθείς, έχοντας πάντα κατά νου πως ζούμε μαζί για πολλά - πολλά χρόνια στον ίδιο χώρο, μοιραζόμενοι τα ίδια προβλήματα, και έχοντας αμοιβαία παραδεχθεί πως η χρόνια αιμοκάθαρση δημιουργεί ένα ειδικό «μικρόκοσμο» στον οποίο οι διαπροσωπικές σχέσεις και οι ψυχολογικές παράμετροι μεταφέρουν ένα ειδικό βάρος. Εισάγοντας στη δική μας τοποθέτηση παρουσιάζουμε τον τρόπο που ο νεφρολόγος - ο κάθε γιατρός βέβαια, αλλά εδώ ενδιαφερόμαστε για τη δική μας ειδικότητα - αποκτά την δική του αντίληψη σχετικά με τη ποιότητα ζωής του ασθενούς του.

Δύο είναι οι μέθοδοι:

Η κλειστή και η ανοικτή διαδικασία.

Η πρώτη δημιουργείται από τη χρήση όλων εκείνων των πηγών που μορφώνουν το γιατρό. Ενδεικτικά αναφερόμαστε στις προπτυχιακές και μεταπτυχιακές σπουδές, στα βιβλία, στα άρθρα, στα συνέδρια, στις διαλέξεις και σε ό,τι γενικά εννοούμε λέγοντας επιμόρφωση. Η δεύτερη, η ανοικτή, είναι η συνεχής επαφή του νεφρολόγου με τον νεφροπαθή, τους συγγενείς του, την ευρύτερη κοινωνία. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν οι γνώσεις που αποκτώνται με βάση αυτές τις δύο διαδικασίες. Ενώ η πρώτη είναι αντικειμενική και λίγο πολύ ενιαία για όλους τους νεφρολόγους, η δεύτερη είναι υποκειμενική και εξαρτάται από τους συγκεκριμένους ασθενείς που ο γιατρός έτυχε να συναντήσει αλλά και από τις προσλαμβάνουσες δυνατότητες του κάθε συγκεκριμένου γιατρού. Επειδή, αρχή σοφίας ονομάτων επίσκεψις, θα πρέπει να προκαθορισθεί τι εννοούμε ως ποιότητα ζωής. Πολλοί ορισμοί έχουν προταθεί. Για τη παρούσα συζήτηση προτιμότερος είναι ο εξής:

Διακρίνουμε την υποκειμενική και την αντικειμενική ποιότητα ζωής (Π.Ζ.).

Η Υποκειμενική Π.Ζ. αφορά στο αίσθημα ευεξίας και ικανοποίησης από τη ζωή γενικώς.

Η Αντικειμενική Π.Ζ. αφορά στην ικανοποίηση των κοινωνικών και πολιτιστικών απαιτήσεων για υλικό πλούτο, κοινωνική αναγνώριση και σωματική ευεξία

Έχουν επίσης προταθεί διάφορες συνιστώσες της Ποιότητας Ζωής. Ίσως οι πλέον επιτυχείς συνοψίζονται στο τρίπτυχο: **Το είναι, Το ανήκειν, Το δραστηριοποιείσθαι** (2). Αναλυτικότερα κάθε συνιστώσα περιλαμβάνει τα κάτωθι:

ΤΟ ΕΙΝΑΙ:

1) ΤΟ ΦΥΣΙΚΟ ΕΙΝΑΙ

- Να έχω τη σωματική ικανότητα να αυτοεξυπηρετούμαι
- Η διατροφή μου

2) ΤΟ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΕΙΝΑΙ

- Να είμαι ελεύθερος από έγνοιες και άγχος
- Η διάθεση στην οποία συνήθως βρίσκομαι

3) ΤΟ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟ ΕΙΝΑΙ

- Να ελπίζω για το μέλλον
- Να έχω τις δικές μου ιδέες για το ορθό και το λάθος

ΤΟ ΑΝΗΚΕΙΝ

1) ΤΟ ΦΥΣΙΚΟ ΑΝΗΚΕΙΝ

- Το σπίτι και η γειτονιά που ζω

2) ΤΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΑΝΗΚΕΙΝ

- Να νοιώθω κοντά στην οικογένειά μου και γενικά στους ανθρώπους
- Να έχω ένα εξαιρετικό σύντροφο

3) ΤΟ ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΑΝΗΚΕΙΝ

- Να έχω τη δυνατότητα να χρησιμοποιώ ιατρικές και άλλες υπηρεσίες.
- Να έχω χρήματα

ΤΟ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΠΟΙΕΙΣΘΑΙ

1) ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Οικιακές εργασίες
- Εργασία επ' αμοιβή
- Παρακολούθηση σχολείων

2) ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

- Εξωτερικές: Περίπατοι, ποδήλατο, κ.λπ.
- Εσωτερικές: Τηλεόραση, ποδήλατο, κ.λπ.

ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

- Βελτίωση της φυσικής κατάστασης,
- Ικανότης να αντιμετωπίζω αλλαγές στη ζωή μου

Από τους πίνακες που μόλις έδειξα φαίνεται πως από τις εννέα συνιστώσες μόνον η μία, το φυσικό είναι, εξαρτάται άμεσα από την ιατρική φροντίδα αφού αφορά αποκλειστικά στη σωματική κατάσταση του αρρώστου.

Για να αξιολογήσουμε τη ποιότητα ζωής των ασθενών μας και τους παράγοντες που την επηρεάζουν διεξάγαμε μια μελέτη για τη ποιότητα ζωής των αιμοκαθαρομένων στη Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης του Νοσοκομείου μας. Η μελέτη αυτή μόλις τελείωσε και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά για πρώτη φορά τώρα εδώ. Η μέθοδος συνίστατο στην συλλογή απαντήσεων εκ μέρους των αιμοκαθαρομένων σε ερωτηματολόγιο 18 ερωτήσεων το οποίο είχαμε σχεδιάσει εμείς. Δεν χρησιμοποιήσαμε τα πολλά έτοιμα ερωτηματολόγια που αφορούν στη Ποιότητα της Ζωής των αιμοκαθαρομένων αλλά εκλεκτικά επιλέξαμε στοιχεία από ορισμένα από αυτά.

Εντυπωσιάζει η εξαιρετικά μεγάλη εκτίμηση που είχαν για την υποστήριξη που τους παρείχε το οικογενειακό τους περιβάλλον και κυρίως ο/η σύντροφός τους. Επειδή οι αριθμοί και οι στατιστικές, αν και απαραίτητες, δεν εκφράζουν τα συναισθήματα των ασθενών και των γιατρών, παρουσιάζονται στο τελευταίο μέρος του άρθρου τέσσερις περιπτώσεις αιμοκαθαρομένων που αναδεικνύουν ακριβώς το μήνυμά μας. Πως δηλαδή η ποιότητα ζωής δεν συμπίπτει πάντοτε με αυτό που η «καθαρή» ιατρική πιστεύει, πως το θεμέλιο της ευτυχίας κρύβεται μέσα μας και στις σχέσεις μας με τους αγαπημένους μας, που δεν είναι αναγκαστικά μόνο οι άνθρωποι.

Αιωρείται η απορία αν είναι οι νεφροπαθείς που εθίζονται και αποδέχονται χαμηλή ποιότητα ζωής ή είναι οι νεφρολόγοι που εθίζονται και αδιαφορούν για τη χαμηλή ποιότητα ζωής των ασθενών; Ή και οι δύο επιλέγουν σιωπηρά να τη παραβλέπουν; Αυτή είναι μια ερώτηση - πρόκληση για το προσωπικό των νεφρολογικών τμημάτων. Θέλουμε να πιστεύουμε πως η απάντηση βρίσκεται αλλού. Αν οι ασθενείς που παρουσιάζουμε ανέβαιναν καρτερικά τον Γολγοθά τους, αυτό οφείλεται στο ότι το οικογενειακό τους περιβάλλον και το προσωπικό, ποτέ δεν έπαψαν να τους θεωρούν πλήρεις ανθρώπινες υπάρξεις, που εν ισοτιμία τους αγαπούσαν και τους φρόντιζαν. Σε αυτούς χρωστούν την αντοχή τους.

ΤΙ ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ ΑΠΟ ΤΗ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΠΑΘΟΥΣ

Χρήστος Καραγκιόζης

Πρόεδρος Συλλόγου Νεφροπαθών Θεσσαλονίκης,
Αντιπρόεδρος Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Νεφροπαθών

Η ποιότητα της ζωής των νεφροπαθών τελικού σταδίου (υπό αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση), επηρεάζεται από τέσσερις αλληλένδετους και αλληλοεξαρτώμενους παράγοντες, που αναδιαμορφώνονται συνεχώς. Ο πρώτος αφορά τη φυσική δραστηριότητα που μπορεί να αναπτύξει ο νεφροπαθής, σαφώς μειωμένη σε σχέση με ένα υγιές άτομο, που επηρεάζει τις λειτουργικές σωματικές ικανότητες, την ικανότητα για εργασία, τη γυμναστική, τις δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου κ.λ.π. Η φυσική δραστηριότητα και η αυξομείωση του επιπέδου της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις εξελίξεις στην υγεία του πάσχοντα ή οποία σε σημαντικό βαθμό μπορεί να καθορίζεται και από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που τον παρακολουθεί. Ο δεύτερος παράγοντας σχετίζεται με την θεώρηση του κόσμου υπό το πρίσμα των επιπτώσεων της ασθένειας και της θεραπείας και τις επιπτώσεις στην ψυχολογία του νεφροπαθή. Αφορά το αίσθημα ικανοποίησης από τη ζωή του, την ευχαρίστηση, την ευημερία, το βαθμό αυτοεκτίμησης, την ύπαρξη άγχους, ανησυχίας και των ανάπτυξη σε μεγάλο βαθμό φαινομένων κατάθλιψης και μελαγχολίας. Ο τρίτος αφορά τη κοινωνική προσαρμογή, όπως είναι η αποκατάσταση στην εργασία, η διασκέδαση, η ψυχαγωγία και οι οικογενειακές και κοινωνικές αντιδράσεις, η αξιοπρέπεια.

Τα φαινόμενα κοινωνικής περιθωριοποίησης είναι συχνά στους νεφροπαθείς και πολλές φορές τραγικά. Παρουσιάζονται προβλήματα οικογενειακής συνοχής, διαταραχές στη σεξουαλική δραστηριότητα (συνέπεια ιατρικών και ψυχολογικών παραγόντων), αποκρύβεται για μεγάλο χρονικό διάστημα το πρόβλημα υγείας από τους οικείους και τους συναδέλφους στους χώρους εργασίας. Παρατηρούνται φαινόμενα παραίτησης από την διεκδίκηση προσωπικών και επαγγελματικών στόχων, από τις φιλικές συναναστροφές, αυτοαποκλεισμού στο ελάχιστο καθημερινά εφικτό. Ο τέταρτος και όχι λιγότερο σε σπουδαιότητα παράγοντας είναι οι σχέσεις του πάσχοντα με τον ιατρό του και το νοσηλευτικό προσωπικό που τον κουράρουν. Δεν πρέπει να ξεχνιέται ότι ο χρόνος που καταναλώνει ο νεφροπαθής, ιδιαίτερα ο αιμοκαθαρόμενος, στην ιατρική του περίθαλψη είναι πολλές φορές περισσότερος από ότι με την οικογένεια του. Η μέθοδος και ο τρόπος προσέγγισης του ιατρού συμβάλει τα μέγιστα στην ανύψωση της αυτοπεποίθησης και της βελτίωσης της ψυχολογίας του νεφροπαθή. Ελαφρύνουν από τους ώμους του το βάρος και το άγχος της εξέλιξης και της εμφάνισης συνοδών νοσημάτων και φαινομένων.

Τέλος η πραγματική «έγνοια» του ιατρού για τον ασθενή μπορούν να προκαλέσουν σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των νεφροπαθών στο πλαίσιο των τεσσάρων αλληλοεξαρτώμενων παραγόντων που αναφέρθηκαν.

ΥΠΑΡΧΕΙ ΟΦΕΛΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΠΑΘΟΥΣ ΑΠΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟ;

Αλέξανδρος Γεράκης

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «ΥΓΕΙΑ»

ΝΑΙ

Η παρακολούθηση των ασθενών με νεφρική νόσο σε ένα μικρό μόνο ποσοστό γίνεται από ειδικευμένο νεφρολόγο. Το 25-50 % των ασθενών εντάσσονται σε αιμοκάθαρση, μόλις ένα μήνα μετά από την πρώτη νεφρολογική εκτίμηση. Πολλοί μάλιστα δεν έχουν εξετασθεί ποτέ από νεφρολόγο, γεγονός που έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα της παρεχόμενης περίθαλψης.

Ο ρόλος του νεφρολόγου στην οξεία νεφρική βλάβη και στις οξείες διαταραχές ύδατος, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισοροπίας είναι καθοριστικός. Εκτιμάται ότι η οξεία νεφρική βλάβη ευθύνεται για το 5%, τουλάχιστον, των ασθενών που είναι ενταγμένοι σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης. Σε μεγάλο ποσοστό αυτό θα είχε αποφευχθεί, εάν έγκαιρα είχαν εξετασθεί από νεφρολόγο.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ΧΝΝ ευεργετούνται από την χρήση νεφροπροστατευτικών και καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων. Ειδικότερα λαμβάνονται μέτρα μείωσης της λευκωματουρίας και ανακοπής της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, όπως η χρήση των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης I και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και η εντατική ρύθμιση της υπέρτασης. Πιο συγκεκριμένα, αναστέλλεται σε μεγάλο βαθμό η διαβητική νεφροπάθεια που αποτελεί σήμερα διαδεδομένο πρόβλημα υγείας στις αναπτυγμένες χώρες και την κύρια αιτία ένταξης των ασθενών σε κάθαρση. Αντιμετωπίζεται η αναιμία, οι διαταραχές οστών και των μετάλλων και δίδονται οδηγίες για την διατροφή και τον τρόπο ζωής (αν και δεν επιτυγχάνεται τις περισσότερες φορές η διακοπή του καπνίσματος και η μείωση της παχυσαρκίας). Η αποφυγή και διαχείριση των παρενεργειών των φαρμάκων απαιτούν ειδική εκπαίδευση σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν συνοδό νοσηρότητα άλλων οργάνων. Επιπλέον περιορίζεται η συνταγογράφηση νεφροτοξικών φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, σκιαγραφικά).

Οι ασθενείς που παραπέμπονται καθυστερημένα στον ειδικό, δηλαδή λιγότερο από 6 μήνες πριν από την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης δεν έχουν προετοιμασθεί έγκαιρα με αρτηριοφλεβική αναστόμωση και υποβάλλονται συχνότερα σε επείγουσα χρήση καθετήρων για αιμοκάθαρση ή περιτονακή κάθαρση. Αυτό έχει ως συνέπεια αυξημένες νοσηλείες τόσο σε διάρκεια όσο και συχνότητα, λόγω κυρίως των λοιμώξεων και αυξημένη θνητότητα τους πρώτους μήνες έναρξης της εξωνεφρικής κάθαρσης. Έχει βρεθεί συνολικά διπλάσια καρδιαγγειακή νοσηρότητα και αύξηση της θνητότητας κατά 70% σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν επιλογή της μεθόδου θεραπείας, δέχονται βαρύτατο ψυχολογικό stress όταν επειγόντως, χωρίς προετοιμασία και νοσηλεύόμενοι επί μακρόν εντάσσονται σε χρόνια πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης. Το γεγονός αυτό επιφέρει συχνά οικογενειακή, εργασιακή και επαγγελματική κατάρρευση.

Συνεπώς με βάση τα παραπάνω, ο νεφρολόγος οφείλει τους νεφροπαθείς προσφέροντας την βέλτιστη περίθαλψη, βασισμένη στις σύγχρονες επιστημονικές αντιλήψεις και την κλινική του εμπειρία.

ΕΙΝΑΙ ΔΥΝΑΤΟΣ Ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ;

Μιχαήλ Κοντομηνάς

Καθηγητής Χημείας Τροφίμων Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ιωάννα Αποστόλου

Κτηνίατρος, Κτηνιατρικό Εργαστήριο Ιωαννίνων

Γεώργιος Βαγενάς

Χημικός, Χημική Διεύθυνση Ιωαννίνων

ΝΑΙ/ΟΧΙ

Γίνεται παρουσίαση των μορφών ποιοτικού ελέγχου στα τρόφιμα με έμφαση στο χημικό και μικροβιολογικό έλεγχο, τους οργανισμούς που διενεργούν τον ποιοτικό έλεγχο στα τρόφιμα στην Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΦΕΤ, Χημικές Δ/νσεις, Κτηνιατρικές Δ/νσεις, FVO), τα προβλήματα που εμφανίζονται κατά την εφαρμογή του ελέγχου, καθώς και χαρακτηριστικά case studies όπου ο έλεγχος εφαρμόστηκε έγκαιρα ή όχι.

ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗΣ ΣΕ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Παύλος Γούδας

Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Η έκφραση «Ιατρική Βασισμένη σε Ενδείξεις» πιθανά επινοήθηκε προς το τέλος της δεκαετίας του 1980 στο πανεπιστήμιο Mc Master του Καναδά. Το κύριο χαρακτηριστικό της ήταν η αξιολόγηση των επιστημονικών μελετών και των αποτελεσμάτων τους με βάση κάποια κριτήρια, σύμφωνα με τα οποία θα μπορούσαν τα αποτελέσματα αυτά να αποτελέσουν αδιαμφισβήτητες επιστημονικές αρχές για την διαγνωστική και θεραπευτική. Η Ιατρική Βασισμένη σε Ενδείξεις (Evidence Based Medicine, EBM) δεν θα μπορούσε να γεννηθεί και να ευδοκιμήσει εάν δεν υποστηριζόταν, σε μεγάλο βαθμό, από την επιστήμη της Στατιστικής.

Η διάδοση των ηλεκτρονικών υπολογιστών και των στατιστικών εφαρμογών μαζί με την άνοδο του διαδικτύου έδωσε τη δυνατότητα ταχύτατης επεξεργασίας μεγάλου αριθμού δεδομένων, προσφέροντας έτσι για πρώτη φορά την ευκαιρία επαλήθευσης ή διάψευσης παλαιότερων απόψεων κυρίως βασισμένων στις προσωπικές εμπειρίες, ή, στην καλύτερη των περιπτώσεων, βασισμένων σε μικρές μεμονωμένες μελέτες κάποιων ερευνητών.

Θεωρητικά η EBM χρησιμοποιεί τις καλύτερες ερευνητικές ενδείξεις, δηλαδή τις ενδείξεις που προκύπτουν από καλά σχεδιασμένες εργαστηριακές και κλινικές μελέτες με μεγάλους πληθυσμούς, κατάλληλη επιλογή δηγμάτων ώστε να είναι αντιπροσωπευτικά του συνόλου του πληθυσμού για επαρκή χρονικά διαστήματα και επεξεργασμένα με τις κατάλληλες, για τη φύση της μελέτης, στατιστικές μεθόδους.

Δυστυχώς, παρόλο που σύμφωνα με τα παραπάνω, η EBM φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει την σημαντικότερη εξέλιξη στη σύγχρονη ιατρική, ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που υπεισέρχεται στις διαδικασίες της την καθιστά σε αρκετές περιπτώσεις ανεπαρκή.

Οι παράγοντες αυτοί, οι οποίοι αναλύονται διεξοδικά, είναι: 1. Εσωτερικές αδυναμίες της στατιστικής επιστήμης. 2. Αδυναμία ελέγχου πολλαπλών παραμέτρων. 3. Υστερόβουλες μελέτες. 4. Κατευθυνόμενες μελέτες. 5. Οικονομικοί παράγοντες. 6. Εργαστηριακά σφάλματα.

Εξαιτίας όλων αυτών παρατηρείται το φαινόμενο να αλλάζουν συχνά οι κατευθυντήριες οδηγίες των διαφόρων διεθνών ιατρικών εταιρειών, σε βαθμό που κάποιες οδηγίες φτάνουν σήμερα να είναι εκ διαμέτρου αντίθετες από κάποιες παλαιότερες.

Συμπερασματικά, η EBM αποτελεί ένα νέο τρόπο προσέγγισης του ασθενούς και της νόσου ο οποίος είναι τουλάχιστον ατελής. Ως πυξίδα για την ασφαλή χρήση της υπάρχουν τέσσερις ασφαλιστικές δικλείδες: 1. Κάθε μελέτη θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από τουλάχιστον δύο ακόμα ανεξάρτητους ερευνητές που να βρίσκουν ανάλογα αποτελέσματα. 2. Ακόμα και μία μελέτη μέσα σε δεκάδες άλλες, η οποία βρίσκει διαφορετικά αποτελέσματα, καθιστά τις υπόλοιπες υπό αμφισβήτηση. 3. Μελέτες οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές οικονομικού τύπου αλλαγές πρέπει να τίθενται υπό αμφισβήτηση. 4. Μελέτες που αφορούν σε συγκεκριμένους πληθυσμούς δεν θα πρέπει ποτέ να γενικεύονται αυθαίρετα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Straus, S. E., Richardson, W. S., Glasziou, P., and Haynes R. B. (2005), Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM, Edinburgh: Churchill-Livingstone.

Eisenberg, M. S. (1997), Life in the Balance, New York: Oxford University Press

Hacking, I. (1975), The Emergence of Probability: A Philosophical Study of Early Ideas about Probability, Induction and Statistical Inference, Cambridge: Cambridge University Press.

Diamandopoulos A., Goudas P., Kassimatis T. Early Evidence-Based Medicine: Clues on Statistical Analysis in Medicine from Galen's Writings. The American Statistician. May 2007, Vol. 61, No. 2

How to lie with statistics. Huff Darrel ed., w.w.Norton pub, New York, 1993.

ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ Η ΚΥΗΣΗ ΣΕ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ Ή ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ;

Χρήστος Π. Καρβούνης

Διευθυντής Παθολογικού Τομέα & Επιστημονικής Επιτροπής,
Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

ΝΑΙ

Οι νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε κάθαρση έχουν σοβαρές ορμονικές διαταραχές του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - ωοθηκών με συνέπεια μόνο 40% να έχουν έμμηνο ρύση, τις πιο πολλές φορές με ανωορρηκτικούς κύκλους και στειρότητα. Σπάνια, λιγότερο από μία γυναίκα στις διακόσιες, δυνατόν να συλλάβει αλλά και τότε περισσότερο από τις μισές καταλήγουν σε αυτόματη αποβολή. Αυτές που φτάνουν στο δεύτερο τρίμηνο έχουν ένα ποσοστό 60-70% να καταλήξουν σε επιτυχή τοκετό. Αυτό προϋποθέτει εντατικοποίηση της αιμοκάθαρσης (≥ 20 ώρες εβδομαδιαίως, ήτοι 6 συνεδρίες των 4 ωρών, ουρία 30-40mg/dl πριν από την κάθαρση, αύξηση σωματικού βάρους ≤ 1 kg μεταξύ συνεδριών) ή αλλαγή τρόπου περοτοναϊκής κάθαρσης (cycler με μικρό όγκο και αυξημένη συχνότητα). Επιπλέον αλλαγές σχετικά με την διατροφή (αύξηση πρωτεΐνης), φαρμακοθεραπεία (στοπ αΜΕΑ ή ανταγωνιστικών υποδοχέων αγγειοτενσίνης), αύξηση ερυθροποιτίνης, μείωση διπτανθρακικών στο υγρό αιμοκάθαρσης), και «ξηρού βάρους» (αύξηση κατά 400 gr εβδομαδιαίως μετά το 1^ο τρίμηνο). Παρ' όλα αυτά, εξακολουθούν να υπάρχουν σοβαροί κίνδυνοι τόσο για την μητέρα (σοβαρή υπέρταση, προ-εκλαμψία), όσο και για το έμβρυο (πρόωρο στη γέννηση, βάρος μικρότερο της ηλικίας) αν και τα αποτελέσματα έχουν καλύτερα αποτελέσματα, ιδίως με την χρήση ερυθροποιτίνης. Συνεπώς η σύσταση είναι να συνεχιστεί η εγκυμοσύνη σε άτομα που έχουν γενικώς καλή υγεία (όχι υπέρταση ή μόνο μικρού βαθμού, μικρές διακυμάνσεις του βάρους, καλή διατροφή και καρδιαγγειακό σύστημα) και δύνανται να λαμβάνουν εντατική θεραπεία όπως περιγράφη προηγουμένως.

Μετά από μεταμόσχευση νεφρού εντός 1-12 μηνών, οι ορμονικές διαταραχές αποκαθίστανται και η έμμηνη ρύση και η γονιμότητα επανακάμπτουν στην πλειονότητα των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών. Η σύλληψη και η εγκυμοσύνη είναι σαφώς συχνότερα και κατά τεκμήριο ασφαλέστερα. Περισσότερες από 90% από τις εγκυμοσύνες που εισήλθαν στο 2^ο τρίμηνο έχουν τελικά επιτυχή έκβαση. Όπως έδειξε μια Διεθνής Διάσκεψη το 2005 θα πρέπει να υπάρξει κοντινή παρακολούθηση για πιθανά προβλήματα στη μητέρα όπως διαταραχή ανοχής γλυκόζης λόγω της χρήσης γλυκοκορτικοειδών, υπέρταση (47-73%), προ-εκλαμψία (30%), λοιμώξεις (ουρολοίμωξη) ή στο έμβρυο όπως αυξημένες πιθανότητες πρόωρης γέννησης ή μειωμένη ενδομήτριο ανάπτυξη. Γενικώς αν ακολουθεί κανείς τις κατευθυντήριες οδηγίες πριν την σύλληψη, οι πιθανότητες για τέτοιου είδους προβλήματα περιορίζονται όπως αναφέρεται και στις ανακοινώσεις του Εθνικού Οργανισμού Εγκυμοσύνης στις Μεταμοσχεύσεις (National Transplantation Pregnancy Registry) και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Κάθαρσης και Μεταμόσχευσης (European Dialysis and Transplantation Association). Αυτές οι οδηγίες περιλαμβάνουν τον περιορισμό υπέρτασης ή πρωτεϊνουρίας, καλή νεφρική λειτουργία, έλλειψη πυελοκαλυκτικής διάτασης, καθορισμένη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και τουλάχιστον 1-2 έτη μετά την μεταμόσχευση. Δεδομένων όλων αυτών η σύσταση είναι υπέρ της εγκυμοσύνης σε μεταμοσχευμένες γυναίκες εφόσον πληρούν αυτές τις συνθήκες.

ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ Η ΚΥΗΣΗ ΣΕ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ Ή ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ;

Κυριάκος Εδιπίδης

Νεφρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «ΥΓΕΙΑ»

ΟΧΙ

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μία μακροχρόνια και εργώδη φυσιολογική αναπαραγωγική διαδικασία, η οποία κορυφώνεται και ολοκληρώνεται με τον τοκετό και την χαρμόσυνη γέννηση και ένταξη στον οικογενειακό και κοινωνικό ιστό, ενός νέου ανθρώπινου οργανισμού.

Αυτονόμο είναι ότι όταν η φυσιολογική αυτή διαδικασία διαταράσσεται όπως συμβαίνει στην Χρόνια Νεφρική Νόσο(ΧΝΝ), οι επιπτώσεις στην υγεία και την εξέλιξη της μέλλουσας μητέρας και του μέλλοντος νεογνού είναι καθοριστικές. Για τους λόγους αυτούς στην υποψήφια για εγκυμοσύνη μητέρα δέον όπως παρέχεται πλήρης και τεκμηριωμένη ενημέρωση για τους πιθανούς κινδύνους και τις επιπλοκές που μπορούν να εμφανισθούν.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την εκκίνηση της διαδικασίας της εγκυμοσύνης αποτελεί η σύλληψη η οποία στα αρχικά στάδια ΧΝΝ είναι πραγματοποιήσιμη όταν όμως η κρεατινίνη υπερβεί τα (3mg%), πρακτικά είναι ανέφικτη.

Ανάλογα με το στάδιο της, η νεφρική νόσος επηρεάζει την εγκυμοσύνη και με την σειρά της επηρεάζεται από αυτήν, η δε παρουσία υπερτάσεως η και λευκωματουρίας, παίζουν καθοριστικό ρόλο τόσο στην εξέλιξη και στην έκβαση της εγκυμοσύνης, όσον και στην νεφρική λειτουργία της εγκύου. Το ίδιο παρατηρείται όταν η αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται κατά την διαδρομή πρωτοπαθών νοσημάτων όπως χρόνια σπειραματονεφρίτις, πυελονεφρίτις, πολυκυστική νεφρική νόσος, διαβητική νεφροπάθεια, οζώδης περιαρτηρίτις, σκληρόδερμα.

Ο ΣΕΛύκος αποτελεί μία ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα και η πραγματοποίηση επιτυχούς εγκυμοσύνης στις πάσχουσες από ΣΕΛ γυναίκες απαιτεί ιδιαίτερους θεραπευτικούς χειρισμούς και προποθέσεις.

Έτσι σε φυσιολογική η ελαφρώς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ($κρ < 1.4 \text{ mg\%}$) και ταυτόχρονα επί απουσίας αρτηριακής υπέρτασης πρό κύσεως, η έκβαση της εγκυμοσύνης είναι συνήθως επιτυχής και δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την υποκείμενη νόσο και την νεφρική λειτουργία.

Στα πλέον προχωρημένα όμως στάδια νεφρικής νόσου ($κρ 1.4-1.9 \text{ mg\%}$), και στις περιπτώσεις όπου η κύηση συνεχίζεται μετά το πρώτο τρίμηνο, παρατηρείται μεν 80-90% επιτυχία στην ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης, αλλά σε ποσοστό 40-60% εμφανίζονται επιπλοκές, όπως πρόωρος τοκετός, καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου και προεκλαμψία.

Κατ' επέκταση όταν το επίπεδο της κρεατινίνης υπερβαίνει το 2 mg\% οι περιγεννητικές επιπλοκές κυμαίνονται από 60-90% και η εμβρυική απώλεια σε ποσοστό 10%, ένα δε έτος μετά τον τοκετό, περισσότερες από το 1/3 των εγκύων νεφροπαθών μητέρων, θα εμφανίσουν σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής τους λειτουργίας κατά 30-45% και κάποιες (25%) εξ αυτών, τελικό στάδιο νεφρικής νόσου.

Η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και λευκωματουρίας, προκαλούν επι πλέον ραγδαία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στις ανωτέρω περιπτώσεις.

Κατά τα τελευταία έτη, έχουν δημοσιευθεί διάφορα άρθρα, άλλα με ενθαρυντικά και άλλα με απογοητευτικά αποτελέσματα και προσδοκίες, που αφορούν την έκβαση της εγκυμοσύνης σε νεφροπαθείς υπο αιμοκάθαρση γυναίκες.

Φαίνεται όμως, ότι παρά την πρόοδο που έχει επιτελεσθεί στις τεχνικές μεθόδους και στην κατανόηση της φυσιολογίας και θεραπευτικής της ΧΝΝ υπο ΧΠΑ στην εγκυμοσύνη, τα αποτελέσματα δεν επιτρέπουν σήμερα την ενθάρυνση αυτής της διαδικασίας.

Η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, δείχνει ότι διάφοροι τρόποι που έχουν κατά καιρούς προταθεί για την βελτίωση της εξέλιξης της εγκυμοσύνης στις αιμοκαθαρόμενες γυναίκες,

δεν προκάλεσαν ιδιαίτερες μεταβολές στην εξέλιξή της, αφού μόνο το 35-50% των εγκύων υπό αιμοκάθαρση καταλήγει σε γέννηση ζώντων νεογνών, εξ αυτών δε το 80% αφορά πρόωρα ή με άλλες επιπλοκές, όπως αποβολές, καθυστέρηση ανάπτυξης, πολυυδράμιο και προεκλαμψία.

Η νεφρική μεταμόσχευση, επαναφέρει την γονιμότητα στην νεφροπαθή γυναίκα και τα ποσοστά επιτυχούς εγκυμοσύνης σε ωρισμένες δημοσιεύσεις, αγγίζουν το 90%.

Και εδώ όμως, οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την εξέλιξη και τύχη της εγκυμοσύνης, είναι το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος, ο επαρκής έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης και ο βαθμός της λευκωματουρίας.

Έτσι, εφ' όσον η κρεατινίνη υπερβαίνει το (1.5mg%), ή η λευκωματουρία το 300 mg%, τόσο οι πιθανότητες πρόωρου τοκετού και η γέννηση ελλιποβαρούς νεογνού είναι μεγάλες αλλά και η λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος απειλείται με σημαντική και επιταχυνόμενη επιδείνωση.

Συμπερασματικά η εγκυμοσύνη στις γυναίκες με νεφρική νόσο δεν θα πρέπει να ενθαρρύνεται στις περιπτώσεις εκείνες, μετρίου και σοβαρού βαθμού νεφρικής νόσου, βασικά για την αποφυγή των επιπλοκών και των επιπτώσεων, τόσο στην μητέρα όσο και στο έμβρυο.

Ομοίως, παρά την διαρκώς αυξανόμενη εξέλιξη στην κατανόηση των μηχανισμών της νεφρικής νόσου και την πραγματοποιηθείσα πρόοδο, η εγκυμοσύνη κατά την αιμοκάθαρση θα πρέπει να αποφεύγεται δεδομένου ότι, οι κίνδυνοι και οι επιπλοκές, παραμένουν σε υψηλά επίπεδα.

Τέλος, χρειάζεται χρόνος και παρακολούθηση για την έκδοση ασφαλών συμπερασμάτων στις μεταμοσχευμένες εκείνες γυναίκες των οποίων η λειτουργία του μοσχεύματος εμφανίζει έκπτωση πριν την γονιμοποίηση.

ΔΙΑΚΟΠΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΣΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΣΤΗΝ ΑΜΒΛΩΣΗ

Ιωάννης Α. Στεφανίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στην Ελλάδα η τεχνητή διακοπή της εγκυμοσύνης (άμβλωση) που διενεργείται με τη συναίνεση της εγκύου από γιατρό μαιευτήρα-γυναικολόγο με τη συμμετοχή αναισθησιολόγου σε οργανωμένη νοσηλευτική μονάδα είναι νόμιμη, εκτός των άλλων επιμέρους περιπτώσεων, και αν «έχουν διαπιστωθεί με τα σύγχρονα μέσα προγεννητικής διάγνωσης ενδείξεις σοβαρής ανωμαλίας του εμβρύου που επάγονται τη γέννηση παθολογικού νεογνού και η εγκυμοσύνη δεν έχει διάρκεια περισσότερο από είκοσι τέσσερις εβδομάδες» (Ν.1609/86 ΦΕΚ Α/86). Τόσο ο νόμος όσο και η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής αποδέχονται την προγεννητική διάγνωση, προκειμένου να εντοπισθούν εγκαίρως πιθανές ανωμαλίες ή παθήσεις. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την προγεννητική διάγνωση είναι μη επεμβατικές (π.χ. υπερηχογράφημα, εξέταση του μητρικού αίματος) ή επεμβατικές (αμνιοκέντηση, έλεγχος τροφοβλάστης) και διενεργούνται, σήμερα, συνήθως, στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η σύγχρονη προγεννητική διάγνωση και η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχουν οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό διαπίστωσης εμβryών που παρουσιάζουν αναπτυξιακές ανωμαλίες ή σοβαρές παθήσεις.

Επιπλέον, με την ολοκλήρωση του προγράμματος του ανθρώπινου γονιδιώματος και με τη συνεχή πρόοδο της μοριακής γενετικής, οι κλινικοί γιατροί έχουν στη διάθεσή τους ένα συνεχώς αυξανόμενο αριθμό διαγνωστικών τεχνικών για την προγεννητική διάγνωση συγγενών παθήσεων. Συγκεκριμένα μέχρι σήμερα, περισσότερα από 2.000 ανθρώπινα γονίδια ασθενειών έχουν προσδιοριστεί, στα οποία συμπεριλαμβάνονται και γονιδίων που προκαλούν διαταραχές της λειτουργίας ή της δομής του νεφρού ή και της ανάπτυξης των ουροφόρων οδών. Κεντρική θέση έχουν οι συγγενείς νεφρικές παθήσεις με σημαντική περιγεννητική θνησιμότητα (π.χ. αυτοσωματικός υπολειπόμενος τύπος πολυκυστικής νόσου) και νοσηρότητα (π.χ. νεφρογενής άποιος διαβήτης). Ο κατάλογος των μονογονιδιακών διαταραχών των νεφρών στις οποίες είναι εφικτή μια προγεννητική διάγνωση είναι αρκετά μακρύς. Απαραίτητη προϋπόθεση όμως για μια αξιόπιστη διάγνωση αποτελεί η προηγούμενη ταυτοποίηση είτε της αιτιοπαθογόνου μετάλλαξης του γονιδίου σε ένα πάσχοντα συγγενή ή στο γονέα που είναι φορέας είτε ο καθορισμός στην οικογένεια του συνδεδεμένου με τη νόσο απλοτύπου. Ο καθορισμός αυτός συχνά δεν είναι εφικτός στην καθημερινή κλινική πρακτική. Το γεγονός αυτό μειώνει δραστικά τον αριθμό των περιπτώσεων όπου τελικά επιτυγχάνεται μια αξιόπιστη προγεννητική διάγνωση. Επιπροσθέτως είναι σημαντικό, ότι σε περιπτώσεις με διαπιστωμένη φυλοσύνδετη νεφρική νόσο στην οικογένεια (π.χ. φυλοσύνδετο Σύνδρομο Alport, Νόσος Fabry) η επιλογή φύλλου αποτελεί μια δυνατότητα.

Ωστόσο, εφόσον διαπιστωθούν γενετικές ανωμαλίες στο έμβρυο, μια ενδομήτρια θεραπευτική επέμβαση μόνον σε ελάχιστες περιπτώσεις είναι σήμερα εφικτή. Οι μελλοντικοί γονείς βρίσκονται μεταξύ δύο επιλογών: είτε να αποδεχθούν την εξακολούθηση της εγκυμοσύνης, όντας σχεδόν βέβαιοι ότι θα αποκτήσουν ένα παιδί με σοβαρά προβλήματα υγείας, είτε να τη διακόψουν. Παρότι η διακοπή είναι νόμιμη το βιοηθικό δίλλημα δεν είναι διόλου απλό. Η επιλογή του φύλλου είναι αποδεκτή μόνο για σοβαρούς λόγους υγείας και ποτέ για κοινωνικούς. Η όποια απόφαση πάντως θα πρέπει να βασίζεται στην ελευθερία επιλογής και μάλιστα μιας πλήρως ενημερωμένης επιλογής.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΝΝ. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ: 30 ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑ

Παναγιώτης Ν. Ζηρογιάννης

Νεφρολόγος, Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου, Διευθνής Νεφρολογικού Τμήματος,
Πολυκλινική Λαμίας

Αναδυόμενες προκλήσεις στην αντιμετώπιση της αναιμίας με ESA

Η αντιμετώπιση της αναιμίας της χρόνια νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) αποτελεί ένα σύνθετο πρόβλημα, με πολλές και αλληλοδιαπλεκόμενες παραμέτρους.

Οι δεκαετίες 1970 και 1980 αποτελούν παραδείγματα μιας εποχής, πριν από τη συνθετική παραγωγή των παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση (Erythropoiesis stimulating agents, ESA), η οποία χαρακτηρίζεται από μονοψήφιο αριθμό στάθμης Hb των ασθενών σε χρόνια αιμοκάθαρση (ΧΑ), συχνές μεταγγίσεις αίματος και από την εμφάνιση περιπτώσεων με μαζική υπερφόρτωση του οργανισμού με Fe.

Χορήγηση Fe και ESA

Η ερυθροποίηση και η ομοιόσταση του Fe διαταράσσονται στη ΧΝΝ, λόγω της παρεμβολής μιας αλυσίδας καταστάσεων που περιλαμβάνουν: τη σχετική ανεπάρκεια της ερυθροποιητίνης (EPO), τη χρόνια φλεγμονή, την απώλεια αίματος, τη μειωμένη απορρόφηση και χρήση Fe. Έτσι, οι ασθενείς σε ΧΑ ευρίσκονται σε έναν δυνητικό κίνδυνο για ανεπάρκεια Fe.

Μετά την εισαγωγή και την ευρεία κλινική εφαρμογή των ESA και του Fe στην αντιμετώπιση της αναιμίας των ασθενών σε ΧΑ έχει διαπιστωθεί μια δραματική αύξηση της μέσης τιμής της Hb και της ποιότητας ζωής τους, καθώς και μια μείωση έως εξάλειψη των μεταγγίσεων αίματος.^{1,2} Την περίοδο αυτή ήταν αναμενόμενη η εκδήλωση ανεπάρκειας Fe στους ασθενείς σε ΧΑ. Παρόλα αυτά, η προσδοκία αυτή περιεπλάκη διαγνωστικά από την αυξημένη στάθμη Hb και φερριτίνης ορού τα τελευταία 15 χρόνια.³ Η αύξηση της ποιότητας ζωής των ασθενών σε ΧΑ όπως προκύπτει από τις κλινικές μελέτες⁴⁻⁶ άρχισε να προβληματίζει τελευταία τους κλινικούς ιδιαίτερα όσον αφορά τη χρονική διάρκειά της μετά την επίτευξη της Hb στόχος.

Πρόσφατα, εξελίξεις έχουν συμβάλει στην κατανόηση του μεταβολισμού και των μηχανισμών μεταφοράς του Fe, ενώ άλλες έχουν δείξει τη χρησιμότητα της ενδοφλέβιας (IV) χορήγησής του και έχουν προσδιοριστεί με σαφήνεια τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση των ESA. Το ερώτημα που παραμένει ακόμη αναπάντητο είναι ο ιδανικός τρόπος χρήσης των ESA, καθώς και η ιδανική τιμή στόχος για την Hb. Έχουν περάσει 25 περίπου χρόνια από την πρώτη εφαρμογή της EPO και 22 από την αρχική έγκριση αποδοχής της για κλινική χρήση στους ασθενείς με ΧΝΝ. Εκτοτε, η αναλογία των ασθενών με ΧΝΝ που αντιμετωπίζονται με EPO, η δόση χορήγησής της και η μέση τιμή της Hb αυξάνουν δραματικά. Παράλληλα, η επαναλαμβανόμενη IV χορήγηση Fe αυξάνει την απάντηση στη θεραπεία με ESA, αναπληρώνοντας το Fe που χάνεται και συμβάλλοντας, έτσι, στη διατήρηση της Hb στόχος στα επιθυμητά όρια, που έχουν θέσει οι οδηγίες των K/DOQI. Έτσι, σήμερα πάνω από το 90% των ασθενών σε ΧΑ και περίπου το 20% των ασθενών με ΧΝΝ λαμβάνουν ESA για την αντιμετώπιση της αναιμίας.⁷

Από ιστορική σκοπιά η IV χρήση του Fe έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, λόγω της in vitro διαπίστωσης της αδυναμίας των ουδετεροφίλων να καταστρέφουν τα βακτηρίδια παρουσία Fe.⁸ Επιπλέον, η υπόθεση σιδήρου, η οποία διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Sullivan το 1981 επεσήμανε το γεγονός ότι η ανεπάρκεια Fe είναι δυνατό να δρα προστατευτικά στην αθηροσκλήρωση. Η συμμετοχή όμως του Fe σε πλήθος βιοχημικών αντιδράσεων (Haber-Weiss, Fenton) έχει ως αποτέλεσμα η χρήση του να γίνεται με πολλές επιφυλάξεις από τους κλινικούς.⁹ Η αυξημένη χορήγηση Fe στους ασθενείς σε ΧΑ είναι δυνατό να προκαλέσει υπερφόρτωση με Fe, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση Fe στα όργανα με συνέπεια την πρόκληση βλάβης, ιδιαίτερα στο ήπαρ.¹⁰ Επιπλέον, πρόσφατα υποστηρίζεται ότι ο αυξημένος Fe είναι δυνατό να προκαλέσει ανοσολογικές διαταραχές, μέσω καταστολής του ενδοπλασματικού δικτύου¹¹ και προαγωγή της αθηροσκλήρωσης, μέσω επαγωγής του οξειδωτικού στρες.¹² Για τους λόγους αυτούς, το ολικό ποσό του Fe, των αποθηκών του οργανισμού, πρέπει να κυμαίνεται σε στενά φυσιολογικά όρια. Ιδιαίτερο

κλινικό ενδιαφέρον αποκτά, στην περίπτωση αυτή, η ανεύρεση ειδικών δεικτών οι οποίοι θα αξιολογούν με ασφάλεια τα επίπεδα αυτά του Fe.¹³

Αναμφισβήτητα οι ESA και ο IV χορηγούμενος Fe αποτελούν σήμερα τους μόνους τρόπους θεραπείας της αναιμίας στους ασθενείς με ΧΝΝ και ΧΑ, όπως φαίνεται από τις οδηγίες των Κ/DOQI.¹⁴ Μετά τη δημοσίευση των οδηγιών των Κ/DOQI το 1997, για τη διατήρηση της Hb στόχος στα επίπεδα των 11-12 g/dL, με αντίστοιχες τιμές για τον Ht 33%-36%, στους ασθενείς σε ΧΑ που αντιμετωπίζονται με χορήγηση EPO, η μέση τιμή της Hb αυξήθηκε από 59% στο 84% μεταξύ των ετών 1998 και 2005.¹⁵

Πιν. Τάσεις στην αντιμετώπιση της αναιμίας: Επιτυχάνοντας υψηλές στάθμες Hb με υψηλές δόσεις ESA

Ασθενείς με τις χαμηλότερες στάθμες Hb από το τέλος του 1997, έως το τέλος του 2004, έχουν λάβει τις μεγαλύτερες δόσεις EPO σε εβδομαδιαία βάση.¹⁶ Η παρατήρηση αυτή εκφράζει την προοδευτικά αυξανόμενη δόση EPO στην προσπάθεια των κλινικών γιατρών να επιτύχουν την επιθυμητή στάθμη Hb.

Μεταξύ των ετών 1991 και 2005 η εβδομαδιαία δόση της EPO αυξήθηκε στο τριπλάσιο σε >19000 U/εβδομάδα, ενώ η μέση μηνιαία στάθμη της Hb αυξήθηκε κατά 2,4 g/dL, φθάνοντας τα 12g/dL στο τέλος του 2005.¹⁷

Ποσοστό 80% των ασθενών σε ΧΑ έχουν επιτύχει την Hb στόχο των 12g/dL, υπάρχει όμως και ένα σημαντικό ποσοστό 57% στο 2005 που επέτυχαν Hb στόχο >13 g/dL.¹⁷

Φερριτίνη και Fe

Οι οδηγίες των Κ/DOQI συνιστούν τη χρήση της φερριτίνης ορού για τον υπολογισμό των αποθηκών του Fe στους ασθενείς σε ΧΑ. Παρόλα αυτά δεν έχει επιβεβαιωθεί αν η φερριτίνη ορού αυξάνει το ποσό του Fe στο μυελό των οστών στους ασθενείς σε ΧΑ.¹³ Είναι όμως γνωστό ότι, το εσωτερικό περιβάλλον των ασθενών σε ΧΑ ευρίσκεται σε μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η φερριτίνη ορού πιθανόν να αντανakλά περισσότερο μια κατάσταση φλεγμονής παρά τις αποθήκες του οργανισμού σε Fe.

Προβληματισμοί από τη χρήση των ESA

Συχνά, διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης της αναιμίας έχουν δημιουργήσει ερωτηματικά, όσον αφορά στην ασφάλεια της EPO, μετά τη χορήγηση αυξημένων δόσεων, καθώς και στη μεγάλη αναλογία των ασθενών που επιτυγχάνουν αυξημένη στάθμη Hb. (Πιν.)^{18,19} Τα δεδομένα αυτά έρχονται να ενισχύσουν πρόσφατες μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι η προσπάθεια αύξησης της Hb στόχος σε επίπεδα > 13 g/dL όχι μόνο δεν βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών, αλλά αντίθετα αυξάνει τον καρδιαγγειακό (ΚΑ) κίνδυνο και τη νοσηρότητα.^{4,6}

Τα ιδιαίτερα προβλήματα που αναδύονται από την αυξημένη οικονομική επιβάρυνση των ασφαλιστικών ταμείων από την υπερχρήση των φαρμάκων ιδιαίτερα των ESA έχουν οδηγήσει στη δημιουργία συστημάτων τα οποία στοχεύουν στο διαχωρισμό του κόστους της ΑΚ από εκείνο των φαρμάκων.²⁰⁻²² Στο πλαίσιο αυτό, οι γιατροί θα πρέπει να κινούνται, για την αντιμετώπιση της αναιμίας των ασθενών αυτών, σε δύο άξονες με στόχο την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά των ESA.

Αρχικά, η χρήση των ESA περιοριζόταν στους ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ πρόσφατα χρησιμοποιούνται και σε άλλους τύπους αναιμίας περιλαμβανομένης εκείνης του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, των ασθενών με θρησκευτικές πεποιθήσεις άρνησης της μετάγγισης, της αναιμίας των βαριά πασχόντων, καθώς και των ασθενών με νεοπλασία και μετά από χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Έχουν, επίσης, χρησιμοποιηθεί πριν από προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, με στόχο την αύξηση της αυτόλογης μετάγγισης, ή τη μείωση των αλλογενών μεταγγίσεων.

Αναδυόμενες προκλήσεις από την αντιμετώπιση της αναιμίας

Μεταξύ των αναδυόμενων προκλήσεων, από την αντιμετώπιση της αναιμίας, είναι και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση υψηλών δόσεων ESA και Fe που οδηγούν στην αύξηση της στάθμης της Hb και την υπερφόρτωση του οργανισμού με Fe, η διακύμανση της στάθμης της Hb, καθώς και των άλλων βιοχημικών παραμέτρων και η μειωμένη απάντηση στην EPO. Εξελίξεις στη μοριακή

βιολογία έχουν συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση του μηχανισμού της αναιμίας της χρόνιας νόσου, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης της ΧΝΝ. Πρόσφατα, η διερεύνηση των σημείων διαταραχής της λειτουργίας των ερυθροειδών του μυελού, ιδιαίτερα από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, καθώς και η επαγωγή της εψιδίνης από τη φλεγμονή έχει βελτιώσει την κατανόηση της μειωμένης απάντησης στην ΕΡΟ. Οι εξελίξεις αυτές σε συνδυασμό με τις μη ερυθροποιητικές δράσεις των ΕSΑ, συμβάλλουν στη βελτίωση της αντιμετώπισης της αναιμίας της ΧΝΝ.⁹

Το βασικό ερώτημα, σήμερα, για τον κλινικό Νεφρολόγο εστιάζεται κύρια στην ιδανική δόση της ΕΡΟ, της στάθμης της Hb, του Fe και της φερριτίνης καθώς και στον τρόπο με τον οποίο θα επιτευχθούν αυτά τα επίπεδα.

Το πρόβλημα της αντιμετώπισης της αναιμίας της ΧΝΝ θα συνεχίσει να απασχολεί την ιατρική κοινότητα, και παρόλο ότι γνωρίζουμε ότι το υψηλότερο είναι το καλύτερο, αυτό δεν σημαίνει ότι είναι και το αληθινό.

Στο Συμπόσιο αυτό πέντε συνάδελφοι θα προσπαθήσουν να δώσουν σαφείς απαντήσεις, σε κλινικό επίπεδο, σηματοδοτώντας τα σημεία εκείνα που έχουν διευκρινιστεί, καθώς και αυτά που αναμένεται να απαντηθούν στο μέλλον, με έμφαση στην επιδημιολογία, τη διάγνωση, τη θεραπεία με τη χορήγηση των ΕSΑ και του Fe.

Η αιματολόγος κα. Βίκυ Κυριαζή θα περιγράψει τα στάδια της ερυθροποίησης και το ρόλο της ΕΡΟ σ'αυτά. Θα επισημάνει τη σημασία της κατανόησης της παθογένειας της αναιμίας και των παραγόντων που την επηρεάζουν, καθώς και της παθοφυσιολογίας της αναιμίας της χρόνιας νόσου.

Ο κος. Γεώργιος Τσαγγάλης θα προσεγγίσει το θέμα της αναιμίας της ΧΝΝ από την επιδημιολογική της πλευρά, ενώ θα δώσει τα νέα στοιχεία για την αιτιολογία και την παθογένειά της και τη συμμετοχή της ΕΡΟ, καθώς και τη διαγνωστική αξιολόγηση των βιοχημικών δεικτών της αναιμίας.

Η κα. Κυριακή Σταματέλου θα φωτίσει και θα αναδείξει, με τον τρόπο που εκείνη γνωρίζει, τις παραμέτρους της ΕΡΟ σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, αναλύοντας τους μηχανισμούς που διέπουν την κλινική εφαρμογή της.

Ο κ. Μάνθος Δαρδαμάνης και η κα. Σιμέλλα Προβατοπούλου θα αναδείξουν την πολύπλευρη διάσταση της σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης της αναιμίας με έμφαση στους στόχους θεραπείας της με τη χορήγηση των διαφόρων μορφών των ΕSΑ, ενώ θα αναδειχθούν και οι μη-ερυθροποιητικές δράσεις των φαρμάκων αυτών. Ιδιαίτερη μνεία θα γίνει στην έννοια της διακύμανσης, η οποία φαίνεται ότι θα προβληματίσει στο μέλλον τους Νεφρολόγους έντονα.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει ίσως να σταθούμε για λίγο στη θέση του ιατρο-φιλοσόφου William James ο οποίος είπε: "Όταν ένα πράγμα είναι νέο οι άνθρωποι λένε: Δεν είναι αληθινό. Αργότερα, όταν η αλήθεια λάμψει λένε: Δεν είναι σημαντικό. Τελικά, όταν γίνει εμφανής η σημασία του και δεν μπορούν να την αρνηθούν λένε: Εν πάση περιπτώσει, δεν είναι νέο".

Ας ακούσουμε, συνεπώς, τη συμβουλή του ασθενούς μας: Όλα με μέτρο τίποτε στα όρια της υπερβολής. Οι Νεφρολόγοι που αντιμετωπίζουν ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία θα πρέπει να έχουν ένα στόχο: **να αγωνίζονται για την καλύτερη επιβίωση των ασθενών τους.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. US Renal Data System.USRDS 1996 Annual Data Report. Bethesda, MD: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1996;
2. Crowther M, Radwi G. Erythropoietin-stimulating agents: ongoing concerns with safety. Am J Kidney Dis. 2008;52:1039-41.
3. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Emerging Challenges of Anemia Management in CKD. Adv in Chr Kidney Dis, 2009;Volume 16, Issue 2, Pages 74-75.
4. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.CREATE Investigators Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;355:2071-2084.
5. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.CHOIR Investigators Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355:2085-2098.
6. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998;339:584-590.

7. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of Increased Mortality Risk with Erythropoietin Treatment to Higher Hemoglobin Targets . Clin J Am Soc Nephrol 2007 ;2: 1274-1282
8. Deicher R, Zial F, Cohen G, et al. High-dose parenteral iron sucros depresses neutrophil intracellular killing capacity. Kidney Int. 2003;64:728-736.
9. Yee J. Anemia of Chronic Kidney Disease: Forward to the Past. Adv in Chr Kidney Dis , 2009,Volume 16, Issue 2, Pages 71-73.
10. Kazama JJ, Arakawa M, Gejyo F, et al: Intraosteoblastic iron assimilation in two dialysis cases with iron overload. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2807 -2808.
11. Wang L, Jonson EE, Shi HN, et al: Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation. J Immunol181 ,2008:2723-2731.
12. Yuan XM, Li W: Iron involvement in multiple signaling pathway of atherosclerosis: A revisited hypothesis. Curr Med Chem 2008;15:2157 -2172.
13. Kazama JJ, Kaneko Y. Egg on the Table. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4: 14-15,.
14. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2006;47:S11-S145.
15. Centers for Medicare & Medicaid Services. 2006 Annual Report, End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project. Bethesda, MD: Department of Health and Human Services, Centers for Medicare & Medicaid Services, Office of Clinical Standards and Quality; 2007.
16. Besarab A: Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease : The case for subcutaneous administration. Am J Kidney Dis 1993;22;13-22.
17. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al: Excerpts from the United States Renal Data System 2006 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 2007;49;S1-S296.
18. Centers for Medicare & Medicaid Services. 2005 Annual Report, End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project. Baltimore, MD: Department of Health and Human Services, Centers for Medicare & Medicaid Services, Office of Clinical Standards and Quality; 2005;.
19. US Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report. Bethesda, MD: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2007;.
20. Leavitt MO. Secretary of Health and Human Services (Report to Congress: A Design for a Bundled End-Stage Renal Disease Prospective Payment System, 2008). <http://www.cms.hhs.gov/ESRDGeneralInformation/Downloads/ESRDReportToCongress.pdf> Accessed April 24, 2008.
21. Thamer M, Zhang Y, Kaufman J, et al. Dialysis facility ownership and epoetin dosing in patients receiving hemodialysis. JAMA. 2007;297:1667-1674.
22. Wish JB. The economic realities of erythropoiesis-stimulating agent therapy in kidney disease. Kidney Int Suppl. 2006;70: S21-S25.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΝΝ. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ: 30 ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑ

Βασιλική Ι. Κυριαζή

Αιματολόγος, Επιμελήτρια Β΄, Νοσοκομείο Θείας Πρόνοιας «Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ»

Αναιμία από τη σκοπιά του Αιματολόγου

Η ερυθροποίηση αποτελεί μέρος μίας γενικότερης διαδικασίας, της αιμοποίησης, η οποία ξεκινά στο λεκιθικό ασκό και μεταναστεύει στο μυελό των οστών τη 10^η-12^η εμβρυϊκή εβδομάδα.¹ Το αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο, (Hemopoietic Stem Cell, HSC), είναι πολυδύναμο με δυνατότητα διαφοροποίησης προς όλες τις αιμοποιητικές σειρές. Στα καλλιεργητικά μέσα, τα προγονικά κύτταρα ορίζονται ως “μονάδες που σχηματίζουν αποικίες” (Colony Forming Units, CFU). Το πρωιμότερο ανιχνεύσιμο προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο, από το οποίο προέρχονται τα κοκκιόκυτταρα, οι ερυθροβλάστες, τα μονοκύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα, αποκαλείται CFUGEMM ή CFUmix. Από το μεταγενέστερο προγονικό κύτταρο MEP (Megakaryocyte-Erythroid Progenitor), θα προέλθουν οι “δεσμευμένες” -για την ερυθρά σειρά- αποικίες κυττάρων BFUE και CFUE. Ως BFUE (Burst Forming Unit, erythroid), χαρακτηρίζεται ένα προγονικό κύτταρο, πρωιμότερο του CFUE, με δυνατότητα να σχηματίζει “εκρηκτικά” μεγάλες αποικίες. Η ωρίμανση της ερυθράς σειράς χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη, συμπύκνωση της πυρηνικής χρωματίνης και ολοκληρώνεται με την αποβολή του πυρήνα στο στάδιο της νορμοβλάστης.^{2,3}

Η υποξία, μέσω του μεταγραφικού παράγοντα HIF (Hypoxia Inducible Factor) και η αλληλεπίδραση της ερυθροποιητίνης (EPO) με τον υποδοχέα της, οδός EPO - EPOR, αποτελούν βασικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς της ερυθροποιητικής διαδικασίας. Επιπλέον, απαραίτητοι παράγοντες για την επιτέλεσή της είναι η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ, τα οποία συμμετέχουν στην παραγωγή του πυρηνικού DNA και ο σίδηρος, ο οποίος είναι απαραίτητος για την επαρκή αιμοσφαιριοποίηση.^{2,4} Ο σίδηρος απαντά στην αποθηκευμένη μορφή (φερριτίνη, αιμοσιδηρίνη), τη λειτουργική μορφή (αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη) και τη μορφή με την οποία μεταφέρεται στους διάφορους ιστούς (τρανσφερίνη). Σε ημερήσια βάση η διαιτητική πρόσληψη (1-2 mg) ισοδυναμεί με τις απώλειες και τα επίπεδά του ρυθμίζονται από ένα σύνολο πρωτεϊνών, ώστε να επαρκούν για την ερυθροποίηση (20-30 mg).^{5,6,8} Ο σίδηρος από τα εντεροκύτταρα ή από τις θέσεις αποθήκευσης περνά στην κυκλοφορία με τη βοήθεια της φερροπορτίνης. Η λειτουργία της φερροπορτίνης ελέγχεται από την επιδίνη που παράγεται στο ήπαρ, ως απάντηση στα επίπεδα σιδήρου, στη φλεγμονή, στην υποξία και στην αναιμία.^{7,15} Η γνώση των παραγόντων και των ρυθμιστικών μηχανισμών της ερυθροποίησης επιτρέπει την κατανόηση των αναιμιών, τους τρόπους διαγνωστικής εκτίμησης και θεραπευτικής παρέμβασης.

Η αναιμία αποτελεί σύνδρομο, ενδεικτικό μιας υποκείμενης παθολογικής κατάστασης, που χαρακτηρίζεται από τη μείωση της συνολικής μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή της αιμοσφαιρίνης ή και των δύο ανάλογα με το φύλο και την ηλικία του ατόμου. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει την αναιμία ως αιμοσφαιρίνη <13 g/dL σε ενήλικες άνδρες και <12 g/dL σε ενήλικες γυναίκες, ορισμός που βασίζεται σε δεδομένα πριν το 1968. Τα όρια ορισμού της αναιμίας έκτοτε διαφοροποιούνται αναλόγως των πηγών δεδομένων για το γενικό πληθυσμό. 9,10 Η αιτιολογική προσέγγιση της αναιμίας την αποδίδει σε μειωμένη παραγωγή ή παθολογική ωρίμανση των ερυθρών στο μυελό ή σε αυξημένη καταστροφή ή απώλεια των ερυθρών στο μυελό ή στην περιφέρεια. Με τους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές, ο αυτόματος καθορισμός του όγκου των ερυθροκυττάρων και της περιεκτικότητάς τους σε αιμοσφαιρίνη, κατέστησε την ταξινόμηση των αναιμιών με βάση τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες (MCV, MCH) πιο εύκολη και πρακτική. Αναμφίβολα, η κατάσταση των αναιμιών με βάση την επάρκεια του μυελού να ανταποκρίνεται στην αναιμία, θεωρείται σημαντική στην πρόγνωση και στη θεραπευτική αγωγή της νόσου.^{11,12}

Η διαγνωστική διερεύνηση της αναιμίας περιλαμβάνει το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο. Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από τη βαρύτητα της υποξίας, τη διάρκεια εγκατάστασης της αναιμίας, το υποκείμενο νόσημα, την ηλικία, το βαθμό δραστηριότητας και το βαθμό προσαρμογής του ατόμου.¹¹ Το πρώτο βήμα στη διερεύνηση της αναιμίας είναι η

αξιολόγηση της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, των ερυθροκυτταρικών δεικτών, του διορθωμένου αριθμού δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ), του αριθμού των υπολοίπων έμμορφων στοιχείων του αίματος και της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ). Πρόσθετα στοιχεία παρέχονται από την εκτίμηση της ηπατικής και νεφρικής βιοχημείας, την εξέταση του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών. Οι ειδικές δοκιμασίες (σίδηρος ορού, σιδηροδεσμευτική ικανότητα, κορεσμός της τρανσφερίνης, φερριτίνη ορού, ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, επίπεδα βιταμίνης Β12 και φυλλικού οξέος, δοκιμασία Coombs κ.α.) εφαρμόζονται αναλόγως του διαγνωστικού προσανατολισμού.^{13,14}

Η υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από παθολογικά μειωμένες τιμές MCV και MCH και συνθέστερη μορφή αυτής αποτελεί η σιδηροπενική αναιμία, ως αποτέλεσμα δυσανάλογα αυξημένων αναγκών του οργανισμού σε σίδηρο σε σχέση με τις εφεδρείες αυτού. Η αναιμία αποτελεί την τελική εκδήλωση της σιδηροπενίας και θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από άλλες μικροκυτταρικές αναιμίες (π.χ. μεσογειακά σύνδρομα, σιδηροβλαστική αναιμία) και την αναιμία της χρόνιας νόσου, με τις οποίες είναι δυνατό να συνυπάρχει.^{15,16} Ο συνδυασμός των εργαστηριακών δεδομένων μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της επάρκειας του σιδήρου και μηχανισμού της σιδηροπενικής ερυθροποίησης.

Λέξεις - κλειδιά: Ερυθροποίηση - Μεταβολισμός σιδήρου - Εψιδίνη - Αναιμία - Αναιμία χρόνιας νόσου

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Palis J, Robertson S, et al. Development of erythroid and myeloid progenitors in the yolk sac and embryo proper of the mouse. *Development* .1999;126: 5073-84
2. AV Hoffbrand, D Catovsky, EGD Tuddenham. *Postgraduate Haematology*. 5th ed. 2005, Blackwell Publishing
3. Walter Fried. Erythropoietin and erythropoiesis. *Experimental Hematology* 2009;37:1007-15
4. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF alpha targeted for VHL-mediate destruction by praline hydroxylation: implications for O2 sensing. *Science* 2001; 292:464-468
5. Herbert Y. Lin. Erythropoiesis: The Roles of Erythropoietin and Iron. *Textbook of Nephro-Endocrinology* 2009; 19-25, Elsevier
6. S.S. Nadadur, K. Srirama, Anuradha Mudipalli. Iron transport & homeostasis mechanisms: Their role in health & disease. *Indian J Med Res* 2008; 128: 533-544
7. Bleackley MR, Wong AY, Hudson DM, et al. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19304112?ordinalpos=82&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum" Blood iron homeostasis: newly discovered proteins and iron imbalance. *Transf Med Rev* 2009; 23:103-23
8. Cecilio Morón and Fernando E Viteri. Update on common indicators of nutritional status: food access, food consumption, and biochemical measures of iron and anemia. *Nutrition Reviews* 2009; 67(Suppl. 1):S31-S35
9. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747-50
10. Burnett D, Blair C, Haeney MR, et al. Clinical pathology accreditation standards for the medical laboratory. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55:729-33
11. Λουκόπουλος Δ. Αξιολόγηση Εργαστηριακών Εξετάσεων, Αθήνα 1998, Π.Χ. Πασχαλίδη
12. Μελέτης Ι. Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση, 3^η Έκδοση, Αθήνα 1996, Νηρέας
13. Harrison: Εσωτερική Παθολογία - συνοδό εγχειρίδιο, 14^η Έκδοση, Αθήνα 2001, Γ. Παρισιάνος
14. Goldman: Cecil Medicine. 23rd ed. 2007, Elsevier
15. Alberto Piperno, Raffaella Mariani, Paola Trombini, et al. Hcpicidin modulation in human diseases: From research to Clinic. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 538-551
16. Achille Iolascon, Luigia De Falco, Carole Beaumont. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis *Haematologica* 2009; 94:395-408

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΝΝ. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ: 30 ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑ

Γεώργιος Τσαγγάλης

Επιμελητής Β΄ Νεφρολογίας, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Αναιμία από τη σκοπιά του Νεφρολόγου

Επιδημιολογία

Η αναιμία αποτελεί ένα πολύ συχνό εύρημα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), με μια επίπτωση που αυξάνεται προοδευτικά, καθώς μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR). Τα δεδομένα που αφορούν τον επιπολασμό της αναιμίας στη ΧΝΝ παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με το μέγεθος του πληθυσμιακού δείγματος της μελέτης, την επιλογή των συμμετεχόντων (άτομα του γενικού πληθυσμού, έναντι ατόμων που παρακολουθούνται από ιατρό, τον ορισμό της αναιμίας και την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη). Δύο διαφορετικές μελέτες που χρησιμοποίησαν τη βάση δεδομένων της National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES) III και διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Hb) και του GFR στο γενικό πληθυσμό κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς. Σύμφωνα με τη NHANES III και χρησιμοποιώντας ως ορισμό για την αναιμία της ΧΝΝ επίπεδα Hb < 13 g/dL στους άνδρες και < 11 g/dL στις γυναίκες, η επίπτωση της αναιμίας της ΧΝΝ αυξήθηκε από 1% για GFR 60 mL/min/1,73m² σε 9% για GFR 30 mL/min/1,73m² και σε 33-67% για GFR 15 mL/min/1,73m².⁽¹⁻³⁾ Αντίθετα, στην NHANES IV, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένας διαφορετικός ορισμός για την αναιμία (κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας: επίπεδα Hb < 12g/dL στις γυναίκες και < 13g/dL τους άνδρες), τα αποτελέσματα έδειξαν μικρότερη επίπτωση της αναιμίας για κάθε στάδιο GFR.⁽⁴⁾ Ένας μείζων περιορισμός αρκετών μελετών αποτελούν τα σχετικά λίγα δεδομένα για ασθενείς με GFR < 30 mL/min/1,73m². Η Canadian Multicentre Longitudinal Cohort Study που σχεδιάστηκε για να απαντήσει σε αυτό το ερώτημα, έδειξε ότι η επίπτωση της αναιμίας (οριζόμενη ως Hb < 11g/dL) ήταν μεγαλύτερη στα χαμηλότερα επίπεδα του GFR αλλά προσέγγιζε το 20% για GFR 30 έως 44 mL/min/1,73m².⁽⁵⁾ Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) αυξάνει την επίπτωση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στο πρόγραμμα πρώιμης πρόληψης νεφρικών παθήσεων [Kidney Early Prevention Program (KEEP 2,0)], η επίπτωση της αναιμίας στους ασθενείς με ΣΔ ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς σε κάθε στάδιο ΧΝΝ: 8,7% έναντι 6,9% στο στάδιο 2 (p=μη σημαντικό), 7,5% έναντι 5,0% στο στάδιο 3 (P=0,015), 22,2% έναντι 7,9% στο στάδιο 4 (p<0.001) και 52,4 έναντι 50% το στάδιο 5 (p=0,88).⁽⁶⁾

Αιτιολογία-Παθογένεια

Στον ενήλικα άνθρωπο παράγονται περίπου 2,3 εκατομμύρια ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) κάθε δευτερόλεπτο. Ο κύριος ρυθμιστής της διαδικασίας αυτής είναι η ερυθροποιητίνη, (EPO) μια γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη που βρίσκεται σε συγκεντρώσεις ίσες με το 1% των συγκεντρώσεων των άλλων ορμονών στον ανθρώπινο οργανισμό.^(7,8) Η EPO παράγεται, κυρίως, στα περιωληνιακά κύτταρα του νεφρικού φλοιού, που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην υποξία. Η EPO κυκλοφορεί στο πλάσμα και αφού συνδεθεί με ειδικούς υποδοχείς στη μεμβράνη ερυθροειδών προγονικών κυττάρων (BFU-E) προκαλεί τη μετατροπή τους σε προερυθροβλάστες [CFU-E].⁽⁹⁾ Οι προερυθροβλάστες έχοντας με τη σειρά τους υποδοχείς EPO, πολλαπλασιάζονται και μετατρέπονται σε ερυθροβλάστες και τελικά σε ΔΕΚ. Στη συνέχεια, εισέρχονται στην κυκλοφορία όπου και μετατρέπονται σε ώριμα ερυθροκύτταρα.

Η αναιμία στη ΧΝΝ οφείλεται, πρωταρχικώς, στη μειωμένη παραγωγή EPO από τους νεφρούς εξαιτίας της μείωσης του λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος) και δευτερευόντως σε μια σειρά άλλων παραγόντων, οι κυριότεροι των οποίων είναι οι ακόλουθοι:

- Η ένδεια Fe [συνεισάει απώλεια αίματος στο φίλτρο της αιμοκάθαρσης (ΑΚ), απώλειες από το πεπτικό, πολλαπλές εργαστηριακές εξετάσεις]
- Ο υπερπαραθυρεοειδισμός
- Οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις

Η ένδεια φυλλικού οξέος και B12

Ο υποθυρεοειδισμός

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες

Η μειωμένη επιβίωση των ερυθρών στο ουραιμικό πλάσμα

Σε ένδεια Fe, η σύνθεση Hb που ακολουθεί την ταχεία κυτταρική διαίρεση επηρεάζεται με αποτέλεσμα την παραγωγή μικρών ΔΕΚ με χαμηλό περιεχόμενο σε Hb και την εμφάνιση υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας. Το φυλλικό οξύ και η B₁₂ είναι απαραίτητα για να εξασφαλιστεί η επαρκής σύνθεση DNA, κυρίως, κατά την φάση της ταχείας διαίρεσης των ερυθροβλαστών.

Η χρόνια φλεγμονή, που είναι συχνή στη ΧΝΝ, συμβάλλει στην αναιμία της ΧΝΝ με τους εξής μηχανισμούς: (1) αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών των RBC, (2) ελαττώνει την ανταπόκριση στην EPO, (3) διαταράσσει την ομοίωση του Fe και (4) βραχύνει το χρόνο ζωής των RBC. Οι περισσότερες από τις παραπάνω δράσεις ασκούνται από ένα σύνθετο δίκτυο κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη 1, η ιντερφερόνη-γ, ο παράγων νέκρωσης των όγκων, ο αυξητικός παράγων μετατροπής, η ιντερλευκίνη-6 κ.α. Επιπλέον η φλεγμονή διεγείρει την ηπατική παραγωγή επιδίνης που αναστέλλει τόσο την απορρόφηση του Fe από το έντερο όσο και από τα μακροφάγα.

Οι ουραιμικές τοξίνες και ο υποθυρεοειδισμός συμβάλλουν στην εμφάνιση αναιμίας στη ΧΝΝ μειώνοντας το χρόνο ζωής των RBC.

Κλινικά χαρακτηριστικά αναιμίας ΧΝΝ

Όπως σε κάθε περίπτωση αναιμίας χρόνιας νόσου, η σταδιακή μείωση της μάζας των κυκλοφορούντων RBC οδηγεί στην ενεργοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών που αποσκοπούν στη μείωση της ιστικής υποξίας. Η αναιμία επηρεάζει το σύνολο των ιστών και των οργάνων του σώματος και οδηγεί στην εμφάνιση μιας μεγάλης ποικιλίας σημείων και συμπτωμάτων που παλαιότερα θεωρούνταν ότι οφείλονται στην παρουσία ουραιμικών τοξινών. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της αναιμίας περιλαμβάνουν ωχρότητα, δυσανεξία στο ψύχος, κόπωση, ανορεξία, δύσπνοια, μειωμένη γενετήσια ορμή, ταχυκαρδία, διαταραχές εμμήνου ρύσεως και σπθθάγχη.

Η αναιμία μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή λειτουργία με διαφόρους μηχανισμούς. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η αύξηση της καρδιακής παροχής και η σπθθάγχη μπορούν να επηρεάσουν την καρδιακή λειτουργία ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου της καρδιονεφρικής αναιμίας.⁽¹⁰⁾

Διαγνωστική προσέγγιση

Με βάση το δεδομένο ότι η EPO δεν αποτελεί το μοναδικό αίτιο αναιμίας στη ΧΝΝ, η διερεύνησή της θα πρέπει να περιλαμβάνει μια σειρά εξετάσεων που θα δίνουν πληροφορίες για τη λειτουργία του μυελού, την επάρκεια των αποθηκών σε Fe και τη διαθεσιμότητά του σιδήρου για ερυθροποίηση αυτές είναι:

Hb

Μέση ποσότητα Hb στα ερυθρά (MCH)

Μέσος όγκος ερυθρών (MCV)

Μέση συγκέντρωση Hb ανά ερυθρό (MCHC)

Απόλυτος αριθμός λευκών (WBC) και τύπος

Απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων

Απόλυτος αριθμός ΔΕΚ

Φερριτίνη ορού

Κορεσμός τρανσφερρίνης (TSAT), ή περιεχόμενο Hb στα δικτυοερυθρόκύτταρα (CHr)

Επίπεδα B12 και φυλλικού οξέος στο αίμα

Δείκτες αναιμίας στη ΧΝΝ (Σίδηρος, Φερριτίνη, TSAT)

Η λειτουργική και η απόλυτη σιδηροπενία αποτελούν σημαντικά αίτια αναιμίας στη ΧΝΝ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αδυναμίας ανταπόκρισης στην EPO. Αληθής σιδηροπενία υπάρχει σε ποσοστό που προσεγγίζει το 40% στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5. Οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται μεγάλες ποσότητες διαθέσιμου Fe προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η δράση της εξωγενώς χορηγούμενης EPO και να διατηρηθεί η Hb στα επίπεδα στόχου.

Καμμία από τις παραδοσιακές βιοχημικές παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της σιδηροπενίας δεν βοηθάει ικανοποιητικά στη μελέτη νεφροπαθών που λαμβάνουν Fe και EPO. Η φερριτίνη, ένα σύμπλοκο Fe και πρωτεΐνης χάνει μεγάλο μέρος της διαγνωστικής της αξίας στους ασθενείς με ΧΝΝ, γιατί αυξάνεται εξαιτίας ανεξαρτήτων παραγόντων που δεν σχετίζονται με το μέγεθος των αποθηκών του Fe (πρωτεΐνη οξείας φάσης). Ο Fe του ορού εμφανίζει σημαντικές διακυμάνσεις από ημέρα σε ημέρα και στη διάρκεια της ημέρας, ενώ ο κορεσμός της τρανσφερρίνης (Fe/ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα της τρανσφερρίνης σε Fe) έχει καλή ευαισθησία αλλά μη ικανοποιητική ειδικότητα ^(11,12) εξαιτίας της διακύμανσης της τρανσφερρίνης. Παρ' όλους αυτούς τους περιορισμούς και με δεδομένη τη μη ευρεία χρησιμοποίηση στην καθημέρα κλινική πράξη των νεότερων δεικτών της γενικής αίματος, η διάγνωση της σιδηροπενίας (απόλυτης ή λειτουργικής) μπορεί να βασισθεί στις ακόλουθες παραμέτρους:

Χαμηλή συγκέντρωση Fe ορού και μειωμένη σιδηροδεσμευτική ικανότητα

Μειωμένος κορεσμός της τρανσφερρίνης (<20%). Αποτελεί δείκτη της ποσότητας του Fe που είναι διαθέσιμος για ενσωμάτωση στην Hb. Πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα >20%.

Φερριτίνη ορού < 100ng/mL: Σε συνδυασμό με τη μέτρηση της CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των αποθεμάτων Fe. Αν ο ασθενής λαμβάνει EPO, επίπεδα < 150ng/mL θεωρούνται ανεπαρκή. Επίπεδα 150-400 ng/mL θεωρούνται, επίσης, ανεπαρκή (εκτός αν η Hb είναι φυσιολογική), ενώ στα 400-1000 ng/mL οι αποθήκες Fe είναι επαρκείς και επίπεδα φερριτίνης >1000 ng/mL σηματοδοτούν υπερφόρτωση με Fe.

Ποσοστό υπόχρωμων ερυθρών > 7-10%, σηματοδοτεί λειτουργική σιδηροπενία. Φυσιολογικά το ποσοστό των υπόχρωμων ερυθρών είναι < 2,5%.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Astor, BC, Muntner, P, Levin, A, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162:1401.
2. Hsu, CY, McCulloch, CE, Curhan, GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:504.
3. El-Achkar, TM, Ohmit, SE, McCullough, PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005; 67:1483.
4. US Renal Data System: *USRDS 2004 Annual Data Report*. Bethesda, MD, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
5. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al: Left Ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34: 125-134.
6. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al: Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005;67:1483-1488.
7. Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. *STEM CELLS* 2002;20:485-492.
8. Maxwell AP. Novel erythropoiesis-stimulating protein in the management of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;62:720-729.
9. Erslev AJ, Gabuzda TG. *Pathophysiology of Blood*, third edition. Philadelphia: WB Saunders, 1985:28-134.
10. Silverberg D, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:681-686.
11. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1996;7: 265-407.
12. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kid Dis*, 1995;26:292.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΝΝ. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ: 30 ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑ

Κυριακή Σταματέλου

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού και Νεφρολογικού, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

Ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη

Γενικά για την Ερυθροποιητίνη.

Η ερυθροποιητίνη (erythropoietin, EPO) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μέλος της οικογενείας των Τάξης I κυτταροκινών και η τριτογενής δομή της καθορίζεται από 4 αντιπαράλληλες α-έλικες. Το μοριακό της βάρος είναι 30,4 kDa. Στην εμβρυϊκή ζωή η EPO παράγεται στα ηπατοκύτταρα. Μετά τη γέννηση το μεγαλύτερο μέρος της κυκλοφορούσας EPO προέρχεται από τα περιωληνιακά κύτταρα του νεφρικού φλοιού.^{1,2}

Μεταγραφικοί παράγοντες της οικογενείας GATA ελέγχουν την ειδική κατά ιστό και χρόνο έκφραση του γονιδίου της EPO.³

Στους ενήλικες ελάχιστες ποσότητες mRNA της EPO εκφράζονται στο ηπατικό παρέγχυμα, το σπλήνα, τους πνεύμονες, τους όρχεις και τον εγκέφαλο.^{4,5}

Η υποξία είναι ο κύριος μηχανισμός διέγερσης της παραγωγής EPO και επάγεται από τον επαγόμενο από την υποξία μεταγραφικό παράγοντα HIF-1.⁶

Στα άτομα με φυσιολογική λειτουργία τα επίπεδα EPO στο πλάσμα αυξάνονται εκθετικά με την ελάττωση της συγκέντρωσης της Hb. Οι τιμές μπορεί να αυξηθούν σε 10000 U/l σε σύγκριση με τα φυσιολογικά επίπεδα που είναι περίπου 15U/l.⁷

Η έκφραση του γονιδίου της EPO δεν διεγείρεται μόνο όταν ελαττώνεται η συγκέντρωση του O₂ που αντιστοιχεί στη συγκέντρωση της Hb, αλλά επίσης και όταν ελαττώνεται η αρτηριακή πίεση του O₂ όπως για παράδειγμα σε μεγάλα υψόμετρα ή όταν αυξάνεται η χημική συγγένεια του αίματος προς το O₂. Όπως και οι άλλες γλυκοπρωτεΐνες η EPO κυκλοφορεί ως σύνολο ισομορφών που διαφέρουν στη γλυκοζυλίωση τη μοριακή μάζα τη βιολογική δράση και την ανοσογονικότητα.^{8,9}

Τα επίπεδα της ενδογενούς EPO παρουσιάζουν ημερήσια διακύμανση: τα μεσάνυχτα τα επίπεδα είναι περίπου 40% υψηλότερα από ότι το πρωί.¹⁰

Ο μηχανισμός απομάκρυνσης της κυκλοφορούσας EPO είναι κατά κύριο λόγο η ενδοκυττάρωση, πρόσληψη από τα ερυθροκύτταρα και γενικά τα κύτταρα που φέρουν τον υποδοχέα της EPO, (erythropoietin receptor, EPOR) και σε μικρότερο βαθμό η νεφρική και η ηπατική κάθαρση. Για το λόγο αυτό, οι νεότεροι ερυθροποιητικοί παράγοντες περιλαμβάνουν methoxy-polyethylene γλυκόλη που εμποδίζει την ενδοκυττάρωση του φαρμάκου και έχει σαν αποτέλεσμα την παραταση της βιολογικής ημίσειας ζωής.¹¹

Μετά την απομόνωση της καθαρής μορφής της ενδογενούς ανθρώπινης EPO¹² οι Lin et al.¹³ και οι Jacobs et al.¹⁴ κλωνοποίησαν το γονίδιο της EPO και το μετέφεραν σε κυτταρική σειρά από ωρία πειραματόζων από όπου παρήγαγαν ανασυνδυασμένη EPO για ευρεία κλινική χρήση στη θεραπεία της αναιμίας. Ως “ερυθροποιητίνες” αναφέρονται σήμερα τα σκευάσματα ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης που διαθέτουν αλληλουχία αμινοξέων και θέσεις γλυκοζυλίωσης όμοια με την ενδογενή ερυθροποιητίνη.¹⁵

Οι πρώτες ανασυνδυασμένες ερυθροποιητίνες, ερυθροποιητίνη-άλφα και ερυθροποιητίνη-βήτα χρησιμοποιούνται ευρέως πάνω από 20 χρόνια.

Ακολούθησαν 1. η δημιουργία της Δαρβεποετίνης-άλφα, ανάλογο ερυθροποιητίνης δεύτερης γενιάς, που είναι μεγαλύτερη ισομορφή με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής¹⁶ και 2. η δημιουργία του «Συνεχούς Ενεργοποιητή του Υποδοχέα της Ερυθροποίησης» (CERA), που είναι ερυθροποιητικό μόριο τρίτης γενιάς, με διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και χαρακτηριστικά σύνδεσης με τον υποδοχέα EPOR.^{17,18}

Άλλες ερυθροποιητίνες που κυκλοφορούν, ερυθροποιητίνη-ωμέγα¹⁹⁻²¹ και ερυθροποιητίνη-δέλτα²²⁻²⁴ καθώς και αντίγραφα της ερυθροποιητίνης-άλφα και άλλα βιοισοδύναμα, ερυθροποιη-

τήνη-ζήτα, διαθέτουν όμοια αλληλουχία αμινοξέων αλλά προέρχονται από διαφορετικές κυτταροκαλλιέργειες και συστήματα ξενιστών.²⁵

Τέλος τα νεότερα ΕΡΟ μιμητικά πεπτιδία ερευνώνται²⁶ και μαζί με άλλα μικρά μη πεπτιδικά μόρια που μιμούνται τα αποτελέσματα της ερυθροποίησης προτείνονται ως οι μελλοντικές λύσεις για τη διέγερση της ερυθροποίησης.²⁷

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Maxwell PH, Ferguson DJ, Nicholls LG et al. Sites of erythropoietin production. *Kidney Int* 1997;51:393-401.
2. Bachmann S, Le Hir M, Eckardt KU. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *J Histochem Cytochem* 1993;41: 335-341.
3. Dame C, Sola MC, Lim K-C, et al. Hepatic erythropoietin gene regulation by GATA-4. *J Biol Chem* 2004;279: 2955-2961.
4. Tan CC, Eckardt KU, Firth JD, et al. Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. *Am J Physiol* 1992;263: F474-F481.
5. Fandrey J, Bunn HF. In vivo and in vitro regulation of erythropoietin mRNA: measurement by competitive polymerase chain reaction. *Blood* 1993;81: 617-623.
6. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992;72: 449-489.
7. Jelkmann W. Biochemistry and assays of Epo, in Jelkmann W (ed): *Erythropoietin: Molecular Biology and Clinical Use*, chap 2. Johnson City, TN, USA, 2003: 35-63.
8. Sherwood JB, Carmichael LD, Goldwasser E. The heterogeneity of circulating human serum erythropoietin. *Endocrinology* 1988;122: 1472-1477.
9. Sohmiya M, Kato Y. Molecular and electrical heterogeneity of circulating human erythropoietin measured by sensitive enzyme immunoassay. *Eur J Clin Invest* 2000;30: 344-349.
10. Wide L, Bengtsson C, Birgegard G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol* 1989;72: 85-90.
11. Macdougall L, Bailon P, Tare N, et al. CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator) for the treatment of renal anemia: an innovative agent with unique receptor binding characteristics and prolonged serum half-life. *J Am Soc Nephrol* 2003 ;14: 769A.
12. Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977;252:5558-5564.
13. Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;92:7850-7884.
14. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al. Isolation and characterization of genomic cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985;313:806-810.
15. World Health Organization. International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances. (2006); 179:1-29. INN Working Document 05.
16. Egrie JC, Browne JK: Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001;84: 3-10.
17. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al: Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 2392-2395.
18. Macdougall, I. C. C.E.R.A. Continuous Erythropoietin Receptor Activator: a new erythropoiesis stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4: 436440.
19. Acharya VN, Sinha DK, Almeida AF, et al: Effect of low dose recombinant human omega erythropoietin (rHuEPO) on anaemia in patients on hemodialysis. *J Assoc Physicians India* 1995;43: 539-542.
20. Bren A, Kandus A, Varl J, et al: A comparison between epoetin omega and epoetin alfa in the correction of anemia in hemodialysis patients: A prospective, controlled crossover study. *Artif Organs* 2002;26: 91-97.
21. Sikole A, Spasovski G, Zafirov D, et al: Epoetin omega for treatment of anemia in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002;57: 237-245.
22. Spinowitz BS, Pratt RD: Epoetin delta is effective for the management of anaemia associated with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2006;22: 2507-2513.
23. Kwan JT, Pratt RD: Epoetin delta, erythropoietin produced in a human cell line, in the management of anaemia in 204 pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Curr Med Res Opin* 2007;23: 307-311.
24. Martin KJ, on behalf of the Epoetin Delta 3001 Study Group: Epoetin delta in the management of renal anaemia: Results of a 6-month study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 3052-3054.
25. Schellekens H: The first biosimilar epoetin: But how similar is it? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 174-178.
26. Stead RB, Lambert J, Wessels D, et al. Evaluation of the safety and pharmacodynamics of Hematide, a novel erythropoietic agent, in a phase 1, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy volunteers. *Blood* (2006) ;108:1830-1834.
27. Qureshi SA, Kim, RM, Konteatis Z., et al. Mimicry of erythropoietin by a nonpeptide molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* (1999);96 :12156-12161.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΝΝ. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ: 30 ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑ

Μάνθος Δαρδαμάνης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας

Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση αναιμίας (I)

Η αναιμία έχει καθοριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) κάτω από 13.0 g/dL για τους ενήλικες άνδρες και τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, ενώ για τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση κάτω από 12 g/dL.

Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια περίπου το 90% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και σπειραματική διήθηση (GFR) < 25 - 30 mL/min έχουν αναιμία, πολλοί από τους οποίους με επίπεδα Hb < 10 g/dL.¹ Λαμβάνοντας υπόψη, όμως, τις διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες που υπάρχουν, επιλέγονται για θεραπεία όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (ΑΚ) ή /και πριν την έναρξη αυτής, και έχουν Hb < 11g/dL.² Η Hb-στόχος, ή τα επίπεδα του αιματοκρίτη (Ht), για τους ασθενείς στους οποίους χορηγείται ερυθροποιητίνη (EPO), αποτελούν αντικείμενο συζήτησεων.

Ως ιδανική Hb ή Ht στους ασθενείς με ΧΝΝ ή/και ΑΚ που αντιμετωπίζονται με EPO, θα μπορούσε να θεωρηθεί η τιμή εκείνη που επιφέρει την πλέον άριστη κλινική κατάσταση σε κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του καθενός, όπως το επίπεδο εργασίας και απασχόλησης και τυχόν συνοδές νοσηρές καταστάσεις, όπως η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για εφαρμογή ενδεχόμενης τέτοιας εξατομικευμένης θεραπείας. Από μέχρι τούδε βιβλιογραφία και τις κατευθυντήριες οδηγίες η Hb στόχος πρέπει να είναι >11 g/dL και < 13 g/dL.³

Για την αντιμετώπιση της αναιμίας της ΧΝΝ αρχικά χρησιμοποιήθηκαν οι μεταγγίσεις αίματος και τα ανδρογόνα, ενώ στη συνέχεια η EPO. Η EPO έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της αναιμίας της ΧΝΝ.⁴ Η χορήγηση της EPO προϋποθέτει την παρουσία κριτηρίων που αφορούν τόσο τα αρχικά επίπεδα της Hb, όσο και τα επίπεδα άλλων παραγόντων όπως ο σίδηρος (Fe), η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ. Ταυτόχρονα, θα πρέπει να εξεταστούν και άλλα πιθανά αίτια αναιμίας δυνητικώς θεραπεύσιμα (π.χ. φλεγμονή, αιμόλυση).⁵

Τα επίπεδα της Hb σε ασθενείς με ΧΝΝ ή ΑΚ που υποβάλλονται σε θεραπεία με EPO, παρουσιάζουν πολύ συχνά διακύμανση πάνω ή κάτω από τα επιδιωκόμενα όρια Hb 11-13 g/dL. Διακύμανση παρατηρείται ακόμη και όταν οι απόλυτες τιμές της Hb βρίσκονται εντός των ανωτέρω ορίων.⁶ Τόσο τα ιδιαίτερα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά όσο και η δοσολογία των διάφορων μορφών EPO μπορεί να ευθύνονται για την κυκλική διακύμανση των επιπέδων της Hb και εντός των προκαθορισμένων ορίων.

Η διακύμανση της Hb επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι: οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της EPO, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, παράγοντες που επηρεάζουν την κλινική κατάσταση των ασθενών, καθώς και την εκάστοτε των κατευθυντήριων οδηγιών, των θεραπευτικών πρωτοκόλλων και την πολιτική των Ασφαλιστικών Οργανισμών Υγείας της κάθε χώρας.

Η σύγχρονη έρευνα εστιάζει το ενδιαφέρον της στην ανεύρεση νέων ερυθροποιητικών παραγόντων, οι οποίοι παρέχουν ελπίδες για καλύτερο χειρισμό του αιμοποιητικού συστήματος στο μέλλον. Τέτοιοι πιθανοί μελλοντικοί αιμοποιητικοί παράγοντες περιλαμβάνουν μικρά μόρια, πεπτίδια ή αντισώματα που συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς, προκαλώντας διέγερση ενδοκυττάρων μηχανισμών.⁷

Η έρευνα συνεχίζεται σε όλους τους παράγοντες που εμπλέκονται στην ερυθροποίηση, γίνονται δε προσπάθειες για την παραγωγή αιμοποιητικών παραγόντων δεύτερης γενιάς που θα λαμβάνονται per os, οι οποίοι αυξάνουν την παραγωγή της ενδογενούς EPO διεγείροντας τον παράγοντα που ευαισθητοποιείται από την υποξεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kazmi, WH, Kausz, AT, Khan, S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:803.
2. Working Party for European Best Practices Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Target Guideline II.1: What are the appropriate haemoglobin targets for anaemia treatment?. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2):ii6.
3. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:474.
4. Eschbach, JW, Abdulhadi, MH, Browne, JK, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111:992.
5. Ifudu, O, Uribarri, J, Rajwani, I, et al. Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1166.
6. Kamyar Kalandar-Zadeh and George R. Aronoff. Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:479-487
7. Iaian C. MacDougall. Novel Erythropoiesis-Stimulating Agents: A New Era in Anemia Management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:200-207.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΝΝ. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ: 30 ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑ

Σιμέλα Προβατοπούλου

Ειδικευόμενη Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αμαλιάδας

Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση αναιμίας (II)

Σχεδόν 20 χρόνια μετά την εισαγωγή της στην κλινική πράξη, η ερυθροποιητίνη (ΕΡΟ) έχει μεταβάλλει ριζικά την αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Η αποτελεσματική διόρθωση της αναιμίας που συνοδεύει τη ΧΝΝ επέτρεψε τη μείωση των μεταγίσεων και τη συνοδή νοσηρότητα. Εξαλείφθηκαν οι δραματικές συνέπειες της αναιμίας ως προς τη λειτουργικότητα, την αντοχή στην άσκηση, τις γνωσιακές λειτουργίες και συνολικά την ποιότητα ζωής. Επιπλέον, σημειώθηκε θεαματική βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της εξωγενώς χορηγούμενης ΕΡΟ, όπως υπέρταση, σπασμοί, θρομβωτικά επεισόδια, αιμικής απλασίας ερυθράς σειράς, είναι σπάνιες και καλά αναγνωρισμένες. Πρόσφατα, μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η χορήγηση ΕΡΟ, με στόχο την πλήρη διόρθωση της αναιμίας της ΧΝΝ, συνοδεύεται από σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας, σε σχέση με τη μερική διόρθωσή της. Η παρατήρηση αυτή έχει οδηγήσει σε εντατική μελέτη των μηχανισμών δράσης της ΕΡΟ στον οργανισμό και την πιθανή συμβολή άλλων παραγόντων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται η επάρκεια σιδήρου, οι συννοσηρότητες και η αντίσταση ή μειωμένη ανταπόκριση των ασθενών αυτών στην ΕΡΟ. Στα πλαίσια αυτά, έχει προταθεί η υπόθεση της τοξικότητας, οφειλόμενης στις υψηλές δόσεις ΕΡΟ και στις πλειότερες δράσεις της σε άλλα συστήματα οργάνων, εκτός του αιμοποιητικού. Η αναγνώριση των εξωαιμοποιητικών βιολογικών δράσεων της ΕΡΟ προέκυψε ως αποτέλεσμα της καλύτερης κατανόησης της αλληλεπίδρασής της με τους αντίστοιχους υποδοχείς ΕΡΟ, σε διάφορους ιστούς και όργανα, τόσο κατά την εμβρυική ανάπτυξη, όσο και στον ενήλικα οργανισμό. Συγκεκριμένα, έχουν δειχθεί πειραματικά οι αντιαποπτωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αγγειογενετικές και κυτταροπροστατευτικές δράσεις της ΕΡΟ στους νεφρούς, την καρδιά, το αγγειακό ενδοθήλιο, τον εγκέφαλο και τον αμφιβληστροειδή. Προς το παρόν, το διαχωριστικό όριο μεταξύ των ωφέλιμων και των πιθανά τοξικών δράσεων της ΕΡΟ παραμένει άγνωστο. Επομένως, ενόψει μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, συστήνεται σύνεση κατά τη χορήγηση της ΕΡΟ για τη διόρθωση της αναιμίας της ΧΝΝ, αν και δικαιολογείται η αισιοδοξία για τη μελλοντική χρήση της σε πλήθος ισχαιμικών και τραυματικών καταστάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Π.Ν. Ζηρογιάννης, Σ. Προβατοπούλου, Γ. Παπαθεοδώρου. Ερυθροποιητίνη. Πρακτικά 10^{ου} Κύκλου Αλκυονίδων Ημερών Νεφρολογίας, "Η Επίδραση των Ορμονών στη Νεφρική και Καρδιαγγειακή Βλάβη", Γ' Τόμος, Καμένα Βούρλα, 12-14 Φεβρουαρίου 2009.
2. Vaziri ND. Anemia and anemia correction: Surrogate markers or causes of morbidity in chronic kidney disease? *Nat Rev Nephrol* 2008; 4: 436-445.
3. Singh AK. The controversy surrounding hemoglobin and erythropoiesis stimulating agents: What should we do now? *Am J Kid Dis* 2008; 52: S5-S13.
4. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, et al. Mortality and target hemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388.
5. Littlewood TJ. Normalization of hemoglobin in patients with CKD may cause harm: But what is the mechanism? *Am J Kid Dis* 2008; 52: 642-644.
6. Bahlmann FH, Song R, Boehm SM, et al. Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial akt and attenuates progressive organ failure. *Circulation* 2004; 110: 1006-1012.
7. Cai Z, Semenza GL. Extra-hematopoietic action of erythropoietin. In: *Textbook of Nephro-Endocrinology*. Singh AK, Williams GH. Academic Press, 2009, pp.27-33.
8. Arcasoy MO. The non-hematopoietic biological effects of erythropoietin. *Brit J Haematol* 2008; 141: 14-31.
9. Bahlmann FH, Kielstein JT, Haller H, et al. Erythropoietin and progression of CKD. *Kidney Int* 2007; 72: S21-S25.
10. Bahlmann FH, Fliser D. Erythropoietin and renoprotection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 15-20.

ΕΙΝΑΙ ΗΘΙΚΗ Η ΔΩΡΕΑ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΖΩΝΤΟΣ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙ ΣΕ ΠΑΙΔΙ;

Μαρία Στάμου

Επιμελήτρια Α΄, Β΄ Παιδιατρική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

ΝΑΙ

Τα τελευταία πενήντα χρόνια οι μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων είναι συνήθης τρόπος θεραπείας, για πολλές νόσους, τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Κύριος περιορισμός των μεταμοσχεύσεων είναι η έλλειψη οργάνων, η οποία συνεχώς επιδεινώνεται, λόγω της αυξανόμενης ζήτησης, παρά το γεγονός ότι αυξάνει η προσφορά οργάνων από ζώντες δότες. Τα παιδιά σπανιότατα χρησιμοποιούνται ως ζώντες δότες συμπαγών οργάνων. Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά μεταμόσχευσης νεφρών από υγιή παιδιά ηλικίας κάτω των 18 χρόνων (10-17 έτη) αφορά σε 60 περιπτώσεις στην Αμερική για το χρονικό διάστημα από το 1987 έως το 2000. Ο αριθμός αυτός αντιστοιχεί στο 0,15% του συνολικού αριθμού των ζώντων δοτών νεφρικών μοσχευμάτων για το ίδιο χρονικό διάστημα. Από τους νεφρούς αυτούς μόνο οι 24 (40%) μεταμοσχεύθηκαν σε παιδιά.

Η μεταμόσχευση νεφρού από παιδί σε παιδί θέτει σημαντικά **ηθικά διλήμματα** και προκαλεί ερέθισμα για συζητήσεις με αντικρουόμενες απόψεις. Αφετηρία για τη συζήτηση επί του προκειμένου αποτελεί η παραδοχή ότι η Ιατρική επιστήμη και η τεχνολογία εξασφαλίζει τι μπορεί να γίνει, η ηθική με βάση ένα σύστημα αξιών ορίζει τι πρέπει να γίνει και ο νόμος αποφασίζει τι επιτρέπεται να γίνει.

Αναζητώντας **ηθική βάση** στο θέμα αυτό, η σύγχρονη Βιοηθική χρησιμοποιεί τέσσερις βασικούς άξονες πάνω στους οποίους δομείται το σκεπτικό της μεταμόσχευσης νεφρού από ζώντα δότη:

- α) Το σεβασμό στην αυτοδιάθεση
- β) Το όφελος του δότη
- γ) Τη μη πρόκληση βλάβης και
- δ) Τη νομιμότητα.

Αντίστοιχα η ομάδα των ειδικών στις μεταμοσχεύσεις νεφρού στις ΗΠΑ ομόφωνα κατέληξε στην άποψη ότι ανήλικοι μικρότεροι των 18 χρόνων μπορούν να είναι δότες νεφρού εν ζωή μόνο σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, κάτω από εξαιρετικές συνθήκες και εφόσον υφίστανται οι εξής προϋποθέσεις:

- α) Το όφελος που θα προκύψει σε δότη και λήπτη να είναι απολύτως δεδομένο
- β) Ο κίνδυνος της χειρουργικής επέμβασης για τον δότη να είναι ιδιαίτερα χαμηλός
- γ) Όλες οι άλλες δυνατότητες μεταμόσχευσης από πτωματικό ή ζώντα δότη να έχουν αποκλειστεί
- δ) Η απόφαση της δωρεάς νεφρού να είναι ελεύθερη και να μην είναι αποτέλεσμα εξαναγκασμού.

Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία προσθέτει επιπλέον την προϋπόθεση ο συναισθηματικός και ψυχολογικός κίνδυνος για τον δότη να είναι μηδαμινός.

Αναφορικά με το νομικό πλαίσιο, που ορίζει τη δυνατότητα στα παιδιά να είναι δότες νεφρικών μοσχευμάτων, αν και χωρίς μεγάλες αποκλίσεις, διαφοροποιείται από κράτος σε κράτος. Στη χώρα μας η δωρεά οργάνων επιτρέπεται μόνο από ζώντες ενήλικες. Κατ' εξαίρεση επιτρέπεται η δωρεά μυελού των οστών και από ανήλικο δότη, όταν πρόκειται για μεταμόσχευση σε αδελφό ή αδελφή και συναινούν σε αυτήν και οι δύο γονείς. Εάν πρόκειται για δότη, που έχει συμπληρώσει το δωδέκατο έτος της ηλικίας του, κρίνεται απαραίτητη και η δική του συγκατάθεση (άρθρο 10, Ν 2737/1999: Μεταμοσχεύσεις ανθρώπινων ιστών-οργάνων και άλλες διατάξεις). Στις ΗΠΑ μεταμόσχευση νεφρού από ανήλικο ζωντανό δότη, για πρώτη φορά, έγινε το 1957 και αποφασίστηκε από το ανώτατο δικαστήριο της Μασσαχουσέτης. Έκτοτε και έως τώρα, σε πολλές δικαστικές αίθουσες των ΗΠΑ, εξελίχθηκαν δίκες με αίτημα ανήλικος να γίνει δότης νεφρού κυρίως σε μέλος της οικογένειας, συνήθως αδελφό. Η θετική εισήγηση στηρίχθηκε κυρίως στην ύπαρξη ισχυρών ενδοοικογενειακών δεσμών, στο ότι ο ανήλικος ήταν ο μοναδικός συμβατός δότης, στην ιδιαίτερη

συναισθηματική σχέση του δότη με τον λήπτη και στο όφελος του δότη από τη μείωση του άγχους και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής στην οικογένεια.

Η ηθική θεώρηση του προβλήματος έχει ομολογουμένως πολλές όψεις. Εάν δεχθούμε την παραδοχή ότι η δωρεά νεφρού είναι πράξη υψίστης προσφοράς στους ενήλικες, δεν μπορούμε να ακυρώσουμε το μεγαλείο της αντίστοιχης ενέργειας στα παιδιά. Με άλλα λόγια η δωρεά οργάνων, που εμπεριέχει έννοιες όπως την προσφορά, τον αλτρουισμό και σε ακραίες περιπτώσεις τη θυσία, δεν μπορεί να θεωρείται ανήθικη πράξη. Το ζητούμενο στην προκειμένη περίπτωση είναι κατά πόσο τα παιδιά θεωρούνται ικανά για αυτοδιάθεση και για λήψη αποφάσεων σε θέματα που βάζουν σε κίνδυνο την ίδια τους τη ζωή. Η της Αμερικάνικη Παιδιατρική Εταιρία προτείνει τη συγκρότηση ανεξάρτητης ομάδας ειδικών, η οποία θα εξασφαλίζει συνθήκες έτσι ώστε ο υποψήφιος δότης:

- α) Να αντιλαμβάνεται απολύτως τους κινδύνους και τα οφέλη της πράξης του
- β) Να αναγνωρίζει το ακριβές νόημα του εθελοντισμού και
- γ) Να αποφασίζει ελεύθερα και χωρίς εξαναγκασμό.

Εάν κάτι από τα πιο πάνω δε συντρέχει, η ομάδα ειδικών προτείνει τον αποκλεισμό του ανήλικου ως δότη νεφρού. Επιπλέον ελέγχονται η καταλληλότητα του λήπτη (εξασφάλιση της προστασίας του μοσχεύματος), η μη διαθεσιμότητα συμβατού ενήλικα δότη, το επικίνδυνο της αναμονής σε λίστα για πτωματικό δότη και η συναίσθηση των γονέων για τις θετικές ή αρνητικές συνέπειες και για τα δύο τους παιδιά.

Είναι σαφές ότι η απόφαση για τη δωρεά νεφρού από ανήλικο δότη είναι ένα πολύπλοκο θέμα με αντικρουόμενες λογικές και από τις δύο πλευρές. Επιβεβλημένη καθίσταται επομένως η συλλογή δεδομένων για μεγάλο χρονικό διάστημα ώστε να αξιολογηθούν ρεαλιστικά οι κίνδυνοι και τα οφέλη του δότη. Τα δεδομένα αυτά θα χρησιμοποιηθούν για το σχεδιασμό και τις οδηγίες στο μέλλον. Επιπλέον με βάση το συλλογισμό ότι ο νόμος και η επιστήμη δεν προσδιορίζουν την ηθική υπόσταση μιας ενέργειας, αλλά διασφαλίζουν τα δεδομένα και τους κανόνες στην πραγμάτωση αυτής της ενέργειας, ο νόμος πρέπει να προστατεύσει αυτήν την σπουδαία πράξη από ανήθικες προεκτάσεις, όπως οικονομική συναλλαγή, εκμετάλλευση, εξαναγκασμό, και ψυχολογική βία του ανήλικου δότη, η δε επιστήμη να εγγυηθεί πως αυτή θα πραγματοποιηθεί με το ελάχιστο σωματικό και ψυχικό κόστος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ross FR, Thistlethwaite R Jr and the Committee on Bioethics. Minors as Living Solid-Organ Donors. *Pediatrics* 2008; 122: 454-461.
2. Delmonico FL, Harmon WE. The use of a minor as a living kidney donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 333-336.
3. Baudoin P, Provoost AP, Molenaar JC. Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(6): 603-611.
4. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, Gross CR, Matas AJ. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009; 360(5): 459-69
5. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical Ethics*, 5th edn. Oxford: Oxford University Press, 2001.
6. Abecassis M, Adams P, et al. Consensus statement on the live organ donor. *JAMA* 2000; 284(22): 2919-2926.
7. Webb NJA, Fortune P-M. Should children ever be living kidney donors? *Pediatr Transplantation* 2006; 10: 851-855.
8. *Medical Ethics today; Its Practice and Philosophy* London: British Medical Association, 1998. The Ethics Committee of the Transplantation Society.
9. Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004; 78(4): 491-2
10. Ojo AO, Heinrichs D, Emond JC, McGowan JJ, Guidinger MK, Delmonico FL, Metzger RA. Organ donation and utilization in the USA. *Am J Transplant* 2004; 4 Suppl 9: 27-37.
11. Council on Ethical and Judicial Affairs. *The Use of Minors as Organ and Tissue Donors*. Chicago, IL: American Medical Association, 1993.
12. Re M. 2 FLR 1097, 1999.
13. Ross LF. Justice for children: the child as organ donor. *Bioethics* 1994; 8(2): 105-126.
14. David Steinberg. Kidney transplants from young children and the mentally retarded. *Theoretical medicine* 2004; 25: 229-241.
15. Richard N. Fine. Live unrelated donor renal transplantation in children-criteria of acceptability. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1425.
16. Baskin JH. Giving until it hurts?: Altruistic donation of solid organs. *J Am Acad Psychiatry Law* 2009; 37(3): 377-9.

ΕΙΝΑΙ ΗΘΙΚΗ Η ΔΩΡΕΑ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΖΩΝΤΟΣ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙ ΣΕ ΠΑΙΔΙ;

Κωνσταντίνος Κολλιός

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νεφρολογίας Α.Π.Θ,
Γ΄ Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΟΧΙ

Δεδομένα από το United Network for Organ Sharing (UNOS) έχουν δείξει ότι, μεταξύ του 1987 και του 2000, τουλάχιστον 60 παιδιά < 18 ετών ήταν δότες νεφρών. Ακόμη, πολύ πιο σπάνιες στην βιβλιογραφία ήταν οι περιπτώσεις με δότη νεφρού από παιδιά ηλικίας < 10 ετών.

Το παραπάνω θέμα, του αν δηλαδή επιτρέπεται τα παιδιά να είναι δότες μοσχευμάτων, αποτελεί αντικείμενο αντικρουόμενων απόψεων. Ειδικότερα, τίθενται τα ερωτήματα:

Επιτρέπεται τα παιδιά να είναι δότες νεφρού στα αδέρφια τους;

Από ποιόν χρειάζεται συγκατάθεση και ποιός θα ορίσει την ανάγκη για μεταμόσχευση;

Ποια είναι η ελάχιστη ηλικία που ένα παιδί μπορεί να γίνει δότης;

Πολλοί ειδικοί που ασχολούνται με αυτό το θέμα, θεωρούν ότι το θέμα θα πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά για τους δότες μοσχεύματος μικρής ηλικίας από τους δότες μεγαλύτερης ηλικίας. Το Συμβούλιο ηθικών και νομικών υποθέσεων της Αμερικάνικης Ιατρικής Εταιρείας, έκρινε το 1994 ότι οι έφηβοι ηλικίας >14 ετών είναι ικανοί να παίρνουν αποφάσεις για την ιατρική φροντίδα τους, όμως συνέστησε την προσοχή ότι η ικανότητα αυτή πρέπει να εκτιμάται σε κάθε περίπτωση. Το ίδιο Συμβούλιο επίσης παραπέμπει στους επαγγελματίες υγείας και στα δικαστήρια να επιβεβαιώσουν τη θέληση του παιδιού να γίνει δότης.

Για τις ηλικίες παιδιών < 14 ετών είναι δύσκολο να δεχθεί κανείς ότι μπορεί να είναι δότες, επειδή δεν μπορούν να πάρουν σωστές αποφάσεις για την υγεία τους, αλλά και επιπλέον επειδή οι επιλογές τους είναι φυσικό να επηρεάζονται από τους γονείς τους. Επειδή η προσέγγιση αυτή θεωρείται πολύ περιοριστική από πολλούς, μερικοί ειδικοί δέχονται να γίνεται δότης νεφρού ένα παιδί αυτής της ηλικίας αρκεί να συντρέχουν ειδικές συνθήκες.

Τα επιχειρήματα που μπορούν να υποστηρίξουν την άποψη κατά της δωρεάς νεφρού από παιδί σε παιδί μπορεί να συνοψιστούν στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Στοιχεία κατά της άποψης της δωρεάς νεφρού από παιδί σε παιδί

1. Πιθανοί κίνδυνοι κατά την χειρουργική
2. Μικρό ή μηδαμινό ψυχολογικό και συναισθηματικό όφελος του δότη σε πολλές περιπτώσεις
3. Αισθήματα ενοχής και κατάκρισης του δότη, σε περίπτωση απόρριψης του μοσχεύματος ή θανάτου του λήπτη
4. Πιθανός εξαναγκασμός του γονέα προς το παιδί, επειδή δύσκολα τα παιδιά μπορούν να αρνηθούν στους γονείς τους

Η US Live Organ Donor Consensus Group συμφώνησε ότι παιδιά < 18 ετών μπορεί να είναι δότες αλλά μόνο σε σπάνιες και εξαιρετικές περιπτώσεις. Οι περιπτώσεις αυτές φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Πότε είναι ηθικό τα παιδιά να είναι δότες συμπαγών οργάνων* (US Live Organ Donor Consensus Group, Abecassis M et al, JAMA, 2000)

Τα παιδιά μπορεί να είναι δότες συμπαγών οργάνων όταν:

Είναι πολύ πιθανόν και ο δότης και ο λήπτης να έχουν ωφέλεια

Ο κίνδυνος στο δότη από την χειρουργική επέμβαση είναι εξαιρετικά μικρός

Έχει εξαντληθεί κάθε πιθανότητα εξεύρεσης πτωματικού μοσχεύματος ή μοσχεύματος από ενήλικα ζώντα δότη

Η απόφαση του παιδιού να είναι δότης δεν είναι αποτέλεσμα εξαναγκασμού (αυτό θα προκύπτει από ανεξάρτητη ομάδα που θα συνηγορεί επ' αυτού)

Οι συναισθηματικοί και ψυχολογικοί κίνδυνοι για τον δότη να είναι ελάχιστοι

* (US Live Organ Donor Consensus Group, Abecassis M et al, JAMA, 2000)

Με βάση τα παραπάνω, γίνεται φανερό ότι το παιδί μπορεί να είναι δότης, με την προϋπόθεση ότι έχει εξασφαλιστεί ότι έχει ελεγχθεί η γνωστική ικανότητα και η αναπτυξιακή ωριμότητά του για την λήψη μιας τέτοιας απόφασης. Αυτό μπορεί να γίνει από ανεξάρτητη ομάδα που θα συνηγορεί επ' αυτού (donor advocacy team) και η οποία θα έχει εκπαιδευτεί στην ανάπτυξη και την ψυχολογία του παιδιού. Σε πιο πολύπλοκες περιπτώσεις, όπως σε γνωσιακές διαταραχές του παιδιού, θα χρειαστεί εκτίμηση από ψυχίατρο ή από την Επιτροπή Ηθικής του Νοσοκομείου. Τέλος, μπορεί να γίνει παραπομπή στα δικαστήρια σε ακόμη πιο πολύπλοκες και σπάνιες περιπτώσεις, π.χ. όταν υπάρχει αμφιβολία αν ισχύουν τα κριτήρια του Πίνακα 2 και η Επιτροπή Ηθικής του Νοσοκομείου δεν έχει επαρκή εμπειρία.

Συμπέρασμα

Η απάντηση με ναι ή όχι στο ερώτημα του αν είναι ηθική η δωρεά νεφρικού μοσχεύματος από παιδί σε παιδί δεν είναι καθόλου εύκολο να δοθεί. Οι περιπτώσεις που θα χρειαστεί το παιδί να είναι δότης ζώντος μοσχεύματος είναι σπάνιες, αφού για να αναζητηθεί η λύση να είναι δότης το παιδί πρώτα θα έχει εξαντληθεί κάθε πιθανότητα πτωματικού μοσχεύματος ή μοσχεύματος από ενήλικα δότη.

Θα πρέπει να αποκλείεται πάντοτε ο πιθανός εξαναγκασμός των γονέων προς το παιδί και αυτό να διαπιστώνεται από ανεξάρτητη ομάδα που θα συνηγορεί επ' αυτού (donor advocacy team). Η δωρεά νεφρικού μοσχεύματος από παιδί σε παιδί μπορεί να αποτελέσει ηθική πράξη μόνο όταν συντρέχουν ειδικές συνθήκες, αλλά και με την προϋπόθεση ότι αυτές οι συνθήκες έχουν εξεταστεί με κάθε λεπτομέρεια από ειδικούς που διαθέτουν τη γνώση και την εμπειρία στην ανάπτυξη και την ψυχολογία του παιδιού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abecassis M, Adams M, Adams P, Arnold RM, Atkins CR, Barr ML et al. Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor. JAMA 2000; 284(22): 2919-26.

Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. Transplantation 2005; 79(6 Suppl): S53-66.

Mazaris E, Papalois VE. Ethical issues in living donor kidney transplantation. Exp Clin Transplant 2006; 4(2): 485-97.

Ross FR. Children, Families, and Health Care Decision Making (Issues in Biomedical Ethics). Oxford University Press, 1st ed, 1999.

Ross FR, Thistlethwaite R Jr and the Committee on Bioethics. Minors as Living Solid-Organ Donors. Pediatrics 2008; 122: 454-461.

Spital A. Should children ever donate kidneys? Views of U.S. transplant centers. Transplantation 1997; 64(2): 232-6.

Webb NJ, Fortune PM. Should children ever be living kidney donors? Pediatr Transplant 2006; 10(7): 851-5.

Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΔΑΠΑΝΩΝ ΓΙΑ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΑΝΑΜΦΙΣΒΗΤΗΤΑ ΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΩΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΩΝ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΗΝΩΜΕΝΕΣ ΠΟΛΙΤΕΙΕΣ

Απόστολος Λέτσιος

Στατιστικός - Τ. Διοικητής Νοσοκομείου ΕΣΥ

Είναι χαρακτηριστικό ότι οι ΗΠΑ παρουσιάζουν παγκοσμίως την δεύτερη μετά την Ταιβάν (μέσος όρος πενταετίας 2003-2007) μεγαλύτερη συχνότητα νεοεισαχθέντων ασθενών ανά εκατομμύριο πληθυσμού στην αιμοκάθαρση (ΑΜΚ). Το γεγονός αυτό καθιστά την εμπειρία από τις ΗΠΑ χαρακτηριστικό πρότυπο ανάλυσης για εξαγωγή συμπερασμάτων, που σχετίζονται με την αύξηση των δαπανών για εναλλακτικές μεθόδους αιμοκάθαρσης, καθώς και την επίδρασή τους στην ποιότητα και στον χρόνο ζωής των αιμοκαθαιρομένων.

Η τάση αύξησης των δαπανών η οποία παρατηρείται, πρωτίστως οφείλεται στο αυξανόμενο ποσοστό των νεοεισαχθέντων ασθενών. Η τάση αυτή ενισχύεται ακόμη περισσότερο λόγω του αυξανόμενου κόστους εργασίας, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες, του κόστους χρήσης βελτιωμένων υλικών αιμοκάθαρσης, μηχανημάτων σύγχρονης τεχνολογίας, κτιριακών υποδομών καθώς και σύγχρονων θεραπευτικών αγωγών.

Οι παραπάνω παράγοντες, σε συνδιασμό με την μέθοδο αιμοκάθαρσης που εφαρμόζεται (hemodialysis, peritoneal dialysis, home dialysis), συμβάλλουν με διαφορετικό τρόπο στην τελική διαμόρφωση του κόστους. Παράλληλα η εφαρμοζόμενη μέθοδος σχετίζεται με την ποιότητα-διάρκεια ζωής του αιμοκαθαιρούμενου και την παραγωγική συμμετοχή του στο κοινωνικό-οικονομικό γίγνεσθαι.

Οι συγγραφείς με την παρούσα εργασία επιχειρούν, παρουσιάζοντας αναλύσεις δεδομένων τόσο από τις ΗΠΑ, όσο και από άλλες χώρες, στις οποίες οι παραπάνω παράγοντες αλληλοσυσχετίζονται, να συμβάλλουν στην εξαγωγή συμπερασμάτων ικανών να βελτιστοποιήσουν την αντιμετώπιση του ζητήματος.

Συγκεκριμένα παρουσιάζονται:

- i. η αποτίμηση του κόστους των εναλλακτικών μεθόδων αιμοκάθαρσης
- ii. η μελέτη των παραγόντων που επιδρούν στην μαζική υιοθέτηση κάποιων από αυτές τις μεθόδους
- iii. η σύνδεση των εναλλακτικών μεθόδων αιμοκάθαρσης με την ποιότητα ζωής των αιμοκαθαιρομένων, τη νοσηρότητα και τον δείκτη θνητότητας (ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής - QALY)
- iv. και η αξιολόγηση του δείκτη κόστους-χρησιμότητας ανά μέθοδο αιμοκάθαρσης.

Οι τελευταίες μελέτες καθιστούν την ενδονοσοκομειακή αιμοκάθαρση μια από τις πιο δαπανηρές υγειονομικές παρεμβάσεις και διαπιστωμένα την πιο δαπανηρή μεταξύ των υπολοίπων μεθόδων, ενώ αντίθετα έχει την μικρότερη συμβολή στην ποιότητα ζωής των αιμοκαθαιρομένων.

Θα μπορούσε η ανάπτυξη των εναλλακτικών μεθόδων αιμοκάθαρσης στις ΗΠΑ να αμβλύνει την αύξηση του προβλεπόμενου συνολικού κόστους στο υγειονομικό σύστημα; Και αν ναι, ποιες θα ήταν οι συνέπειες όσον αφορά την ποιότητα ζωής, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα του πληθυσμού των αιμοκαθαιρομένων;

ΔΙΚΑΙΟΛΟΓΕΙΤΑΙ Η ΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΔΙΕΘΝΩΣ;

Ειρήνη Ι. Γράφα

Επίκουρος Καθηγήτρια Νεφρολογίας Π.Α., Αναπληρώτρια Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

ΝΑΙ

Η ανάπτυξη της περιτοναϊκής κάθαρσης στις αρχές του 1900 σαν μορφή αντικατάστασης της νεφρικής λειτουργίας έγινε δυνατή από τη σημαντική πρόοδο των επιστημών και της Ιατρικής που έλαβε χώρα κατά το 18^ο και 19^ο αιώνα. Η εργασία του Thomas Graham (1805-1869) που ανακάλυψε τον νόμο διάχυσης των αερίων σε αντίστροφη συσχέτιση με το μοριακό τους βάρος αποτέλεσε την θεωρητική βάση για την κλινική εφαρμογή της κάθαρσης. Πρώτη εμφάνιση του τεχνητού νεφρού 1913-1914 από τον Abel, Rowntree, και Turner σε ζώα. Η πρώτη ανθρώπινη αιμοκάθαρση έγινε το 1924 στη Γερμανία από τον G. Haas. Επίσης στη Γερμανία ο Heinrich Necheles ψάχνοντας μία καλύτερη μεμβράνη Αιμοκάθαρσης για εξωτερική κάθαρση χρησιμοποίησε τη μεμβράνη του περιτοναίου. Το 1923 ο Ganter έκανε τη πρώτη προσπάθεια για τη περιτοναϊκή κάθαρση.⁽¹⁾

Από τα ιστορικά δεδομένα βλέπουμε μία παράλληλη εμφάνιση των δύο μεθόδων σε παγκόσμιο επίπεδο χωρίς όμως να υπάρξει και παράλληλη εφαρμογή παρά την ανάπτυξη και βελτίωση και των δύο μεθόδων. Η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί την κατεξοχήν θεραπεία στο σπίτι της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Απαιτεί προσωπική απασχόληση, οικογενειακό περιβάλλον κατάλληλο, οικονομική ευρωστία και βέβαια κατάλληλη κυβερνητική πολιτική που να παρέχει τις δυνατότητες για την εφαρμογή της. Βασικό χαρακτηριστικό είναι η διαφορετική κατανομή στη συχνότητα στα διάφορα κράτη. Μπορεί να είναι πολύ χαμηλή όπως 2-4 % στη Χιλή, χαμηλή, όπως 5-10% στην Γαλλία, Γερμανία και ΗΠΑ, ικανοποιητική όπως 20-30% στα Σκανδιναβικά κράτη Αυστραλία και Καναδά ή και πολύ καλή όπως πάνω από 75% στο Μεξικό και το Χον-Κονγκ. Το ποσοστό μπορεί επίσης να μεταβάλλεται από κέντρο σε κέντρο σε κέντρο στην ίδια πόλη. Στην Ιταλία το ποσοστό διαφέρει από κέντρο σε κέντρο από 0-50% (2,3,4,5). Το 1980 παρουσιάστηκε ταχεία αύξηση των ασθενών στην περιτοναϊκή κάθαρση η οποία συνεχίστηκε έως το 1995. Έτσι έχουμε ποσοστό που φθάνει το 15% σε παγκόσμιο επίπεδο.⁽⁶⁾ Το 1997, 115000 ασθενείς σε όλο τον κόσμο αντιμετωπίζονταν με περιτοναϊκή κάθαρση και αποτελούσαν το 14% όλου του πληθυσμού ασθενών σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.⁽⁷⁾ Τα επόμενα χρόνια το ποσοστό μειώθηκε στο 11% με 149000 ασθενείς το 2004 (σύνολο ατόμων σε κάθαρση 1.371000).⁽⁸⁾

Είναι φανερό ότι η εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες οι οποίοι υπήρξαν αντικείμενο μελέτης.

Εκτός της κυβερνητικής πολιτικής και η διαφορά κόστους της μεθόδου των διαφόρων κρατών (το κόστος της μεθόδου στις χώρες της Ασίας είναι μεγαλύτερο με αποτέλεσμα την περιορισμένη χρήση)⁽⁹⁾ που επηρεάζουν αναμφισβήτητα την εφαρμογή της φαίνεται ότι οι ιατρικοί, οι ψυχο-κοινωνικοί παράγοντες καθώς και η εκπαίδευση των ασθενών αποτελούν σημαντικά σημεία αναφοράς για την εφαρμογή της. Σε 1347 ασθενείς στην Ολλανδία (μελέτη NECOSAD) που ερωτήθηκαν για το τύπο της κάθαρσης που θα επιθυμούσαν βρέθηκε 36% με αντενδείξεις τόσο για την αιμοκάθαρση όσο και για την περιτοναϊκή κάθαρση. Η πιο συχνή για την περιτοναϊκή κάθαρση ήταν τα κοινωνικά αίτια, βασικά η ανικανότητα του ασθενούς να κάνει μόνος του την θεραπεία, ενώ τα ηλικιωμένα άτομα προτιμούσαν την Αιμοκάθαρση. Ο χρόνος αναφοράς στους νεφρολόγους φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην επιλογή της μεθόδου. Το 30% των ασθενών φθάνει τον τελευταίο μήνα και εξ αυτών το 77% αρχίζει αιμοκάθαρση σε σύγκριση με το 55% όταν φθάνει νωρίτερα.^(10, 11) Οι ιατρικές αντενδείξεις, και η προτίμηση των ασθενών για την αιμοκάθαρση αποτελούν βασικές αιτίες για την μειωμένη χρήση της μεθόδου αλλά και ο χρόνος αναφοράς στους νεφρολόγους επηρεάζει το ποσοστό εφαρμογής της. Ερχόμενοι τώρα στους ασθενείς που ήδη ευρίσκονται στην μέθοδο ο χρόνος παραμονής τους εξαρτάται από δύο βασικούς συντελεστές όπως είναι οι επιπλοκές λόγω λοιμώξεων, αλλά και ο χρόνος λειτουργικότητας της περιτοναϊκής μεμβράνης.

Φαίνεται λοιπόν ότι οι επιπλοκές που προέρχονται από την τεχνική της μεθόδου όπως υψηλό ποσοστό περιτονίτιδας, λοιμώξεις στο στόμιο εξόδου και στην υποδόρια σήραγγα του καθετήρα καθώς και η καθυστέρηση μείωσης της συχνότητας, σε σχέση με τον χρόνο εμφάνισης της μεθόδου, αποτελούν μία βασική αιτία εξόδου από τη μέθοδο (32%) και επομένως, θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν κατά ένα μέρος, τον μειωμένο αριθμό ασθενών σε σχέση με την αιμοκάθαρση.⁽¹²⁾ Μία άλλη βασική αιτία που οδηγεί στην έξοδο από την μέθοδο είναι η ανεπάρκεια στην κάθαρση και την υπερδιήθηση που επέρχεται με την χρήση των περιτοναϊκών διαλυμάτων μεγάλης περιεκτικότητας σε γλυκόζη χωρίς να υπάρχουν επεισόδια περιτονίτιδας. Η μεμβράνη του περιτοναίου υπό τον συνεχή ερεθισμό των μη βιοσυμβατών διαλυμάτων φαίνεται να έχει ημερομηνία λήξεως και επομένως οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με περιτοναϊκή κάθαρση σε κάποια χρονική στιγμή θα χρειασθούν αν δεν έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, να εξέλθουν από την μέθοδο και να αντιμετωπισθούν με αιμοκάθαρση. Η ανεπάρκεια της υπερδιήθησης μπορεί να έλθει σε οποιοδήποτε στάδιο. Αναφέρεται ότι ποσοστό που κυμαίνεται από 31% ως και 51% των ασθενών, μπορεί να παρουσιάσει πρόβλημα μετά τα 6 χρόνια που ευρίσκεται στην μέθοδο και να γίνει αναγκαστική διακοπή της θεραπείας.^(13,14,15,16) Από όσα αναφέρθηκαν ανωτέρω γίνεται φανερό ότι πολλαπλοί παράγοντες συντελούν στην διατήρηση του χαμηλού ποσοστού της περιτοναϊκής κάθαρσης σε παγκόσμιο επίπεδο και επομένως στο ερώτημα

«Δικαιολογείται η υστέρηση της εφαρμογής περιτοναϊκής κάθαρσης έναντι της αιμοκάθαρσης διεθνώς;» η απάντηση είναι ΝΑΙ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Negoj and K.D.Nolph. History of peritoneal dialysis, Nolph and Gokal's textbook of Peritoneal dialysis. Third edition 2009 Chapter 1p:1-19
2. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204281?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2) "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204281?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2" ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 ;20(12):2587-93
3. Gokal R, Blake PG, Passlick-Deetjen J, Schaub TP, Prichard S, Burkart JM [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100453?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=7) "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100453?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=7" What is the evidence that peritoneal dialysis is underutilized as an ESRD therapy? *Semin Dial.* 2002 ;15(3):149-61. Review.
4. Mignon F, Michel C, Viron B.. [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623536?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=5) "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623536?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=5" Why so much disparity of PD in Europe? *Nephrol Dial Transplant.* 1998 ;13(5):1114-7
5. Nissenson AR, Prichard SS, Cheng IK, Gokal R, Kubota M, Maiorca R, Riella MC, Rottembourg J, Stewart JH. [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9152482?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=7) "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9152482?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=7" ESRD modality selection into the 21st century: the importance of non medical factors. *ASAIO J.* 1997 ;43(3):143-50. Review.
6. Nolph KD. [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8725676?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=7) "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8725676?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=7" Has peritoneal dialysis peaked? The impact of the CANUSA study. *The Canadian-USA Multicenter study. ASAIO J.* 1996 ;42(3):136-8
7. Annual Baxter World wide Survey .Baxter health care corporation 1998
8. Nissenson AR, Prichard SS, Cheng IK, Gokal R, Kubota M, Maiorca R, Riella MC, Rottembourg J, Stewart JH. [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264874?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=8) "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264874?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=8" Home care assistance and the utilization of peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2007 ;71(7):673-8.
9. [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Li%20PK%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract%20parent%20Li%20PK) "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Li%20PK%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract%20parent%20Li%20PK" Li PK, [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Chow%20KM%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract%20parent%20Chow%20KM) "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Chow%20KM%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract%20parent%20Chow%20KM" Chow KM.. The cost barrier to peritoneal dialysis in the developing world—an Asian perspective. *Perit Dial Int.* 2001;21 Suppl 3:S307-13.

10. Van Biesen W, Wiedemann M, Lameire N.
 HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443769?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=3"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443769?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=3) \t "_parent" End-stage renal disease treatment: a European perspective. *J Am Soc Nephrol.* 1998 ;9(12 Suppl):S55-62. Review.
11. Jager KJ, Korevaar JC, Dekker FW, Krediet RT, Boeschoten EW; HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15112180?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=5"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15112180?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=5) \t "_parent" The effect of contraindications and patient preference on dialysis modality selection in ESRD patients in The Netherlands.Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group.*Am J Kidney Dis.* 2004 ;43(5):891-9.
12. HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kim%20GC%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kim%20GC%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract) Kim GC, HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vonesh%20EF%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vonesh%20EF%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract) Vonesh EF, HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Korbet%20SM%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Korbet%20SM%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract) Korbet SM.The effect of technique failure on outcome in black patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443769?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443769?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1) \t "_parent" javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Perit%20Dial%20Int.');" \o "Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis." *Perit Dial Int.* 2002 ;22(1):53-9.
13. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Tranaeus A, Lindholm B.
 HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2232493?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2232493?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1) \t "_parent" Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int.* 1990 ;38(3):495-506.
14. Kawaguchi Y, Hasegawa T, Nakayama M, Kubo H, Shigematu T.. HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9350695?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=17"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9350695?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=17) \t "_parent" Issues affecting the longevity of the continuous peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int Suppl.* 1997 ;62:S105-7.
15. Smit W, Schouten N, van den Berg N, Langedijk MJ, Struijk DG, Krediet RT; Netherlands HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15559486?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15559486?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2) \t "_parent" Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15559486?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15559486?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2) \t "_parent" dialysis: a cross-sectional study. Ultrafiltration Failure Study Group. *Perit Dial Int.* 2004 ;24(6):562-70.
16. Mujais S and Smit W Ultrafiltration Failure Nolph and Gokal's textbook of Peritoneal dialysis .Third edition 2009 ;Chapter 17: 505-523

ΔΙΚΑΙΟΛΟΓΕΙΤΑΙ Η ΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΔΙΕΘΝΩΣ;

Κωνσταντίνος Περάκης

Αναπληρωτής Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΟΧΙ

Η περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) αποτελεί τη 3^η πιο συχνή μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και σήμερα το 11% (149.000) των ασθενών σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου παγκόσμια είναι ενταγμένα σε αυτήν.⁽¹⁾

Η τεχνική της έχει εξελιχθεί αρκετά με τη καθιέρωση του συστήματος διπλού σάκου με Y-set (>90%). Ο πλέον χρησιμοποιούμενος καθετήρας είναι ο Tenckoff με 2 cuff (επιβίωση >80% σε 1ετος) και υπάρχει τάση για τοποθέτηση του από τους ίδιους τους νεφρολόγους.

Η χρήση διαλυμάτων πλέον βιοσυμβατών με σκοπό τη μείωση του PH, της οσμωτικότητας, των AGEs και GDPs στοχεύει στη μειωμένη τοξικότητα του περιτοναίου και στη παράταση επιβίωσης της μεθόδου και των ασθενών. Η αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση κερδίζει συνεχώς έδαφος, προσφέρει μεγαλύτερες δυνατότητες επιλογής κάθαρσης και συμβάλλει στη καλύτερη ποιότητα ζωής, γι' αυτό και προτιμάται από τους ασθενείς.

Η ραγδαία αύξηση των ηλικιωμένων, οι υπερβολικοί στόχοι κάθαρσης, η απελευθέρωση και ευρεία χρήση της αιμοκάθαρσης, οικονομικοί, ψυχοκοινωνικοί και ιατρικοί λόγοι οδήγησαν σε διαφορετική μεταχείριση της ΠΚ από χώρα σε χώρα αλλά και μέσα στην ίδια χώρα χάνοντας συνεχώς έδαφος έναντι της ΑΚ.

Στη προσπάθεια σύγκρισης των δυο μεθόδων στα επιμέρους ζητήματα τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Από μελέτες επιβίωσης ασθενών σε ΠΚ, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου ΠΚ έναντι ΑΚ διαφέρει ανάλογα με το χρόνο παραμονής στη ΠΚ, ενώ η συνοδός νοσηρότητα (ΣΝ) επηρεάζει την επιβίωση. Η χαμηλή ΣΝ δίδει μεγαλύτερο όφελος επιβίωσης στη ΠΚ τα πρώτα 1-2 έτη, ενώ η μεγάλη ΣΝ μειώνει το πλεονέκτημα της ΠΚ τα πρώτα 1-2 έτη και αυξάνει το κίνδυνο μετά τα 2 έτη. Όσον αφορά μελέτες επιβίωσης της μεθόδου, υπάρχουν διαφορές από χώρα σε χώρα αλλά και από το ένα κέντρο στο άλλο της ίδιας χώρας.

Η ΠΚ φαίνεται να υπερέχει στις νεότερες ηλικίες έναντι της ΑΚ, υπολείπεται σε κάποιες φυλετικές ομάδες και σε καθυστερημένη προσέλευση, ενώ η μέση επιβίωση είναι > 70% το 1^ο έτος. Κύρια επιπλοκή εξόδου από τη μέθοδο είναι η λοίμωξη εάν εξαιρεθεί ο θάνατος και η μεταμόσχευση.

Η υπολειπομένη νεφρική λειτουργία επηρεάζει τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνησιμότητα των ασθενών σε κάθαρση ενώ συμβάλει σημαντικά στη ποιότητα ζωής. Είναι 30% μεγαλύτερη σε ΠΚ έναντι της ΑΚ.⁽²⁾ Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι ίδιοι σε ΠΚ και ΑΚ.

Από τους μη κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, η φλεγμονή έχει άμεση συσχέτιση με τη ΥΝΛ, η αναιμία έχει ίδια επίδραση σε ΠΚ και ΑΚ ενώ η διόρθωση της σε φυσιολογικά επίπεδα αυξάνει το κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ΑΚ (πιθανά και σε ΠΚ?)

Από τις διαταραχές μεταλλικών στοιχείων η υπερφωσφαταιμία έχει συσχετιστεί με μειωμένη επιβίωση σε ΑΚ και ΠΚ. Η περιτονίτιδα είναι η «Αχιλλεύς Πτέρνα» της ΠΚ με αποτυχία τεχνικής και απώλεια του Π. Καθετήρα. Σήμερα με τις βελτιώσεις στη συνδεσμολογία, τα διαλύματα και τη χρήση micropip or gentamisin στο στόμιο του καθετήρα έχουμε μείωση της συχνότητας περιτονίτιδας σε 0,5 επεισόδια/ασθ./έτος

Η ποιότητα ζωής επηρεάζεται εξίσου και στις δυο μεθόδους ΠΚ και ΑΚ κατά την ένταξη. Η συνοδός νοσηρότητα, η αναιμία και η ΥΝΛ παίζουν καθοριστικό ρόλο. Με βάση τα παραπάνω η ΠΚ μπορεί και πρέπει να διεκδικήσει μια καλύτερη θέση με κύρια όπλα της, τη διατήρηση της ΥΝΛ, της καλύτερης επιβίωσης σε νέους, με χαμηλή συνοδό νοσηρότητα και διαβητικούς. Η καλύτερη ενημέρωση των ασθενών από καλύτερα εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό, η ανάπτυξη μονάδων ΠΚ με >20 ασθενείς και η μείωση του κόστους, θα συμβάλει αποτελεσματικά στη παραπέρα ανάπτυξη της ΠΚ παίρνοντας τη θέση που της αναλογεί.

ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Ευάγγελος Πέττας

Χημικός Μηχανικός, MSc Biochemical Engineering

«Από στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας κάθε χρόνο μολύνονται από ηπατίτιδα και AIDS 23.000.000 άνθρωποι λόγω της πλημμελούς διαχείρισης των ιατρικών αποβλήτων. Ειδικότερα αναφέρεται ότι σε περίπτωση που τα ιατρικά απόβλητα αποθηκεύονται ανεπεξέργαστα σε χώρους προσβάσιμους στο κοινό, το μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης έχουν τα παιδιά. (Management of Solid Health Care Waste at Primary Health Care Centres, World Health Organization, Geneva 2005)».

Από την μη ορθολογική διαχείριση των επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων οι ομάδες που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο είναι οι εργαζόμενοι στις υγειονομικές μονάδες και στις υπηρεσίες υποστήριξης αυτών, οι ασθενείς και επισκέπτες των υγειονομικών μονάδων, οι εμπλεκόμενοι στην αποθήκευση, μεταφορά και διαχείριση των ΕΙΑ, οι εργαζόμενοι στις υπηρεσίες καθαριότητας των Δήμων και στους ΧΥΤΑ καθώς και οι κάτοικοι πλησίον των υγειονομικών μονάδων.

Τον Οκτώβριο του 2003 η Ελληνική νομοθεσία με την ΚΥΑ 37591/2003 εναρμονίστηκε με την Ευρωπαϊκή νομοθεσία καθορίζοντας τα μέτρα και όρους για την διαχείριση των ιατρικών αποβλήτων που παράγονται από Υγειονομικές Μονάδες με σκοπό να διασφαλίζεται η δημόσια υγεία και το περιβάλλον καθώς και ο αποτελεσματικός έλεγχος των αποβλήτων αυτών. Μέσα από αυτή την απόφαση κατηγοριοποιούνται με τον πιο σαφή τρόπο τα Επικίνδυνα Ιατρικά Απόβλητα (Ε.Ι.Α.) και καταγράφονται οι όροι και οι προϋποθέσεις για τη διαχείρισή τους.

Τα Επικίνδυνα Ιατρικά Απόβλητα (ΕΙΑ) κατηγοριοποιούνται κυρίως ως εξής: 1) Αμιγώς Μολυσματικού Χαρακτήρα Απόβλητα (ΕΙΑ-MX), 2) Απόβλητα που έχουν ταυτόχρονα και Μολυσματικό και Τοξικό Χαρακτήρα (ΕΙΑ-MTX) και 3) Απόβλητα Αμιγώς Τοξικού Χαρακτήρα (ΕΙΑ-TX).

Στην Ελλάδα οι πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια ξεπερνούν τις 8.500. Κατά την διαδικασία της αιμοκάθαρσης παράγονται επικίνδυνα ιατρικά απόβλητα όπως βελόνες παρακέντησης, σύριγγες, φίλτρα και γραμμές αιμοκάθαρσης, γάντια, γάζες και τσιρότα με αίμα. Σύμφωνα με έρευνες τα παραγόμενα ιατρικά απόβλητα ανά αιμοκάθαρση είναι 0,85 kg. Καθώς πραγματοποιούνται περίπου 1.350.000 αιμοκαθάρσεις ανά έτος τα ιατρικά απόβλητα που προκύπτουν είναι 1.147,5 τόνοι/έτος.

Σύμφωνα με την ΚΥΑ 37591/2003 τα παραπάνω ιατρικά απόβλητα χαρακτηρίζονται ως Επικίνδυνα Ιατρικά Απόβλητα Αμιγώς Μολυσματικού Χαρακτήρα (ΕΙΑ-MX). Οι διαθέσιμες μέθοδοι επεξεργασίας των εν λόγω αποβλήτων είναι η Αποτέφρωση ή η Αποστείρωση. Κατά την επεξεργασία των εν λόγω αποβλήτων με την μέθοδο της Αποτέφρωσης παράγονται επικίνδυνοι ρύποι όπως διοξίνες και φουράνια καθώς περιέχουν πάνω από 1% αλογονούχων οργανικών ουσιών, καθιστώντας την μη φιλική προς το περιβάλλον. Η πλέον περιβαλλοντικά αποδεκτή μέθοδος επεξεργασίας των ΕΙΑ - MX είναι η Αποστείρωση κυρίως λόγω της πλήρους απουσίας ρύπων οποιασδήποτε μορφής.

Στην παρούσα ομιλία γίνεται μία σύντομη περιγραφή των σταδίων της μεθόδου της Αποστείρωσης και παρουσιάζονται τα οφέλη που προκύπτουν για τον άνθρωπο και το περιβάλλον.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Βασίλειος Κώτσος

Λέκτορας Παθολογίας Α.Π.Θ., Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Γ΄ Παθολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Αρτηριακή Υπέρταση και Νεφρική βλάβη: Αίτιο ή επακόλουθο;

Ο νεφρός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στους περισσότερους τύπους υπέρτασης. Η νεφρική λειτουργία εμπλέκεται στην παθογένεια της πρωτοπαθούς υπέρτασης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρωτοπαθής υπέρταση οφείλεται σε ένα παθολογικό νεφρό που δεν δείχνει μεγάλη προθυμία να αποβάλλει Νάτριο. Χρησιμοποιώντας ποντίκια ευαίσθητα ή ανθεκτικά στην υπερτασική δράση του νατρίου της τροφής οι Dahl και Heine (1975) με μια σειρά μεταμοσχεύσεων έδειξαν ότι όταν ο νεφρός υπερτασικού πειραματόζωου μεταμοσχεύτηκε σε νορμοτασικό ο λήπτης ανέπτυξε υπέρταση. Στην ίδια κατεύθυνση οι Lauragh και Sealey πρότειναν μια άλλη υπόθεση η οποία βασίζεται στην παρουσία ενός υποπληθυσμού νεφρώνων που ισχαιμούν είτε λόγω αγγειοσύσπασης του προσαγωγού αρτηριδίου είτε λόγω ενδογενούς στένωσης του αυλού. Η έκκριση ρενίνης από την υποομάδα αυτή των νεφρώνων είναι αυξημένη, η οποία παρεμβαίνει στην ικανότητα των υγιών νεφρώνων να απεκκρίνουν Νάτριο και διαταράσσει την ομοιοστασία της ΑΠ. Ο Brenner υποστήριξε την άποψη ότι η υπέρταση μπορεί να οφείλεται σε συγγενώς μειωμένο αριθμό νεφρώνων ή μειωμένη διηθητική επιφάνεια ανά σπείραμα που έχει ως συνέπεια την διαταραχή αποβολής Νατρίου και την αύξηση της ΑΠ. Η υπέρταση αποτελεί κοινό εύρημα σε όλους τους τύπους επίκτητης ή συγγενούς νεφροπαρεχυματικής νόσου και η ύπαρξη της πάντοτε επιταχύνει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί την πιο συχνή αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης και απαντά στο 2-5% του συνόλου των υπερτασικών ασθενών. Η υπέρταση προκαλεί επίταση της λευκωματινουρίας και ελάτπωση του GFR σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Η οξεία σπειραματονεφρίτιδα και η οξεία απόφραξη του ουροποιητικού σχετίζονται με εμφάνιση υπέρτασης, ενώ όγκοι του νεφρού μπορεί να συνοδεύονται από υπέρταση. Η νεφραγγειακή υπέρταση επίσης είναι αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης και απαντά στο 1% των ανεπίπλεκτων υπερτασικών ασθενών

Ο νεφρός αποτελεί ταυτόχρονα ένα όργανο στόχο το οποίο προσβάλλεται στην πορεία της πρωτοπαθούς υπέρτασης. Οι κύριες παθολογοανατομίες αλλοιώσεις συνίστανται σε υαλίνωση και σκλήρυνση του τοιχώματος του προσαγωγού αρτηριδίου που περιγράφεται ως υπερτασική νεφροσκλήρυνση. Η προσβολή του νεφρού είναι συνήθως ασυμπτωματική συχνά όμως η νυκτουρία είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση απώλειας της συμπακνωτικής ικανότητας του νεφρού. Το πρώτο εργαστηριακό εύρημα αποτελεί η συνήθως η μικρολευκωματινουρία που αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των ενδονεφρικών αγγείων και είναι προγνωστικός δείκτης όχι μόνο της νεφρικής βλάβης αλλά και της συνολικής καρδιαγγειακής θνητότητας. Σε επόμενο στάδιο η νεφρική βλάβη εξελίσσεται σε μακροαλβουμινουρία, πρωτεϊνουρία, χρόνια νεφρική βλάβη και καταλήγει σε τελικό στάδιο νεφρική ανεπάρκεια. Στις ΗΠΑ η υπέρταση αποτελεί μετά τον σακχαρώδη διαβήτη το συχνότερο αίτιο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Κωνσταντίνος Π. Μακαρίτσας

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Αντιμετώπιση της Υπέρτασης στους Νεφροπαθείς.

Ο ρόλος των β-αποκλειστών και των ανταγωνιστών ασβεστίου

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί το δεύτερο συχνότερο αίτιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ). Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΝ πάσχει από αρτηριακή υπέρταση, ανεξαρτήτως του αιτίου της νεφρικής νόσου. Είτε ως αίτιο είτε ως συνέπεια της ΧΝΝ, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβλήματα, τα οποία αποτελούν και την κυριώτερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας ασθενών με ΧΝΝ. Ως εκ τούτου, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ΧΝΝ έχει ευεργετικά αποτελέσματα αφενός στην καθυστέρηση του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αφετέρου στην μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει πράγματι, ότι η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μειώνει το ρυθμό επιδείνωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ, καθώς και σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια.

Οι παρούσες οδηγίες συνιστούν μείωση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα των 130/80 mmHg σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ ανεξαρτήτως του αιτίου της νεφρικής νόσου. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACEi) και οι ανταγωνιστές των AT1 υποδοχέων της αγγιοτενσίνης (ARBs) θεωρούνται τα φάρμακα εκλογής σε αυτούς τους ασθενείς. Οι β-αποκλειστές των αδρενεργικών υποδοχέων και οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (Ca) χρησιμοποιούνται συχνά για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ΧΝΝ. Συνδυασμός μείωσης της πρόσληψης του άλατος με χορήγηση ενός διουρητικού της αγκύλης απαιτείται επίσης συχνά για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αν η επίτευξη της τιμής στόχου της αρτηριακής πίεσης γίνει απότομα, μπορεί να παρατηρηθεί αρχικά μια πρώιμη ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Αποκλειστές β αδρενεργικών υποδοχέων

Αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος παρατηρείται συχνά στη ΧΝΝ και συνεισφέρει σημαντικά στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ έχει σοβαρή συσχέτιση με την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η νεφρική ισχαιμία αποτελεί το σημαντικότερο αιτιολογικό παράγοντα για την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού. Ωστόσο, φαίνεται ότι διαταραχή των επιπέδων νιτρικού οξειδίου (NO) σε σχέση με τα επίπεδα αγγιοτενσίνης II ενδεχομένως συμβάλλει στη αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα σε ΧΝΝ. Επιπλέον, αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, στους οποίους η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι αρρυθμίες ευθύνονται για το 60% των θανάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών με ΧΝΝ.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι σχετικά μικρό ποσοστό ασθενών με ΧΝΝ βρίσκονται υπό αγωγή με β-αποκλειστές, ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, όπου ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών είναι σημαντικά υψηλότερος. Λίγες μελέτες έχουν συγκρίνει άμεσα τους β-αποκλειστές με άλλα νεφροπροστατευτικά αντιυπερτασικά φάρμακα (ACEi, ARBs), αλλά και την ενδεχόμενη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τους β-αποκλειστές σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου.

Οι β-αποκλειστές είναι ισχυρά αντιυπερτασικά φάρμακα αλλά παρουσιάζουν διαφορές ως προς τις αιμοδυναμικές δράσεις τους στο νεφρό. Οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές ατενολόλη και μετοπρολόλη μειώνουν το ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, αλλά σε μικρότερο βαθμό από τα φάρμακα που αποκλείουν το σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης. Ωστόσο, οι νεώτεροι β-απο-

κλειστές (καρβεδιλόλη, λαβεταλόλη και νεπιβολόλη), που προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή, έχουν ευεργετική αιμοδυναμική επίδραση στο νεφρό, κυρίως μέσω του αποκλεισμού των α1 αδρενεργικών υποδοχέων και της παραγωγής νιτρικού οξειδίου (NO). Η καρβεδιλόλη μειώνει τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και ελαττώνει το ρυθμό επιδείνωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιμάτωσης σε ασθενείς με υπέρταση και ΧΝΝ. Επιπροσθέτως, η καρβεδιλόλη ελαττώνει τη λευκωματουρία και μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Είναι προφανές ότι συχνότερη χρήση των β-αποκλειστών σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου θα μειώσει ακόμη περισσότερο την καρδιακή ανεπάρκεια και τον κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, τα οποία αποτελούν και τη συχνότερη αιτία θανάτου σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (Ca)

Η χρήση των ανταγωνιστών Ca είναι ασφαλής και συχνά απαραίτητη για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι ανταγωνιστές Ca ασκούν αγγειοδιασταλτική δράση στο προσαγωγό αρτηρίδιο και ως εκ τούτου δεν μειώνουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης όταν ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση. Παρότι η διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης είναι ωφέλιμη, η αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου σε ένα νεφρό με διαταραγμένη την ικανότητα αυτορύθμισης έχει ως αποτέλεσμα τη μετάδοση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης στο σπείραμα και την επιτάχυνση της απώλειας νεφρώνων μακροπρόθεσμα. Αυτή η δράση των ανταγωνιστών Ca μάλλον ερμηνεύει το λόγο που η αμλοδιπίνη έχει συσχετιστεί με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, μολονότι προκαλεί αρχικά αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Παρότι όλοι οι ανταγωνιστές Ca διαταράσσουν την νεφρική αυτορύθμιση, το φαινόμενο αυτό παρατηρείται πολύ λιγότερο με τη χρήση των μη διυδροπυριδινικών ανταγωνιστών Ca (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη). Η ιδιότητα αυτή των μη διυδροπυριδινών εξηγεί την ωφέλιμη δράση αυτών των φαρμάκων στη νεφρική λειτουργία, είτε όταν χρησιμοποιούνται σαν μονοθεραπεία είτε όταν συνδυάζονται με αποκλειστές του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης. Ειδικότερα, οι μη διυδροπυριδίνες μειώνουν τη λευκωματουρία και ασκούν νεφρική προστασία ανάλογη με αυτή των αποκλειστών του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης, ενώ όταν συγχρησιμοποιούνται με αποκλειστές του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης έχουν προστιθέμενα αποτελέσματα μετά από παρακολούθηση ασθενών με ΧΝΝ για διάστημα 5 ετών.

Οι διυδροπυριδίνες είναι λιγότερο αποτελεσματικές στην επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης και όταν χρησιμοποιούνται θα πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση της λευκωματουρίας και της νεφρικής λειτουργίας. Εν τούτοις, επειδή οι ασθενείς με ΧΝΝ κινδυνεύουν περισσότερο από τα καρδιαγγειακά συμβάματα παρά από την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται να γίνεται χρήση των ανταγωνιστών Ca για την επίτευξη της τιμής στόχος της αρτηριακής πίεσης με ταυτόχρονη στενή παρακολούθηση της προόδου της νεφρικής λειτουργίας. Νεώτερες διυδροπυριδίνες, όπως η μανιδιπίνη, η βενιδιπίνη και η λερκανιδιπίνη, έχει δείξει ότι δεν αυξάνουν την λευκωματουρία και σχετίζονται με ευεργετικές δράσεις στη νεφρική λειτουργία.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Μαρία Μπαλατζή

Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Ο ρόλος των α-MEA και των AT1 αποκλειστών της ATII στην Αντιμετώπιση της Υπέρτασης στους Νεφροπαθείς & τη Νεφροπροστασία. Τι μας έδειξαν οι μελέτες

Είναι διεθνώς γνωστό ότι η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί κύριο τροποποιήσιμο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη Καρδιαγγειακής Νόσου (ΚΑΝ) και νεφρικής βλάβης που οδηγεί σε Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ) και Τελικού Σταδίου Νεφρική Ανεπάρκεια (ΤΣΝΑ). (1) Η συχνότερη αιτία ΤΣΝΑ είναι ο ΣΔ με ποσοστό 50% περίπου και ακολουθούν η ΑΥ με ποσοστό 27%, οι σπειραματονεφρίτιδες 13% και άλλες αιτίες με ποσοστό 10%. Δεδομένου λοιπόν του ότι ο αριθμός των ασθενών που καταλήγουν σε ΤΣΝΑ και έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης συνεχώς αυξάνει τα τελευταία 15 έτη, είναι φανερό το πόσο σημαντική είναι η αντιμετώπιση της αρχικής νόσου (ΑΥ,ΣΔ) και της νεφρικής βλάβης σε αρχόμενο στάδιο.⁽¹⁾

Η ΑΥ αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ΧΝΑ, αλλά η εμφάνιση νεφρικής βλάβης οποιασδήποτε αιτίας αποτελεί αίτιο εμφάνισης ή επιδείνωσης της προϋπάρχουσας ΑΥ, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο μεταξύ ΑΥ και ΧΝΑ. Η Αγγειοτενσίνη II (ATII) παίζει κεντρικό ρόλο με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στην δημιουργία και συντήρηση της νεφρικής νόσου, είτε μέσω μετασχηματισμού παθολογικών σημάτων, όπως το μηχανικό και οξειδωτικό στρες κ.α, είτε άμεσα στα κύτταρα, διεγείροντας την παραγωγή ή ενεργοποίηση μεσολαβητικών παραγόντων, όπως μόρια προσκόλλησης (ICAM-1 -InterCellular Adhesion Molecule-1 και VCAM-1 -Vascular Cell Adhesion Molecule-1), αυξητικούς παράγοντες κ.α, που προκαλούν διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, αυξημένη παραγωγή μεσαγγειακής και διάμεσης ουσίας και ίνωση, με επακόλουθη σπειραματική και σωληναριακή βλάβη και καταστροφή των νεφρώνων. Οι εναπομείναντες φυσιολογικοί νεφρώνες, αντιρροπούν την βλάβη αυξάνοντας τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), που επί παρουσία αυξημένης ΑII αυξάνει την σπειραματική τριχοειδική πίεση και οδηγεί έτσι σε συνεχή προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.⁽²⁾

Η αυστηρή ρύθμιση της ΑΥ αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Ο κίνδυνος ΤΣΝΑ σε ασθενή με $cre > 2mg/dl$ είναι διπλάσιος αν συνυπάρχει ΑΥ, ενώ άτομα με NA IV σταδίου εμφανίζουν 22 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ΤΣΝΑ επί συνύπαρξης ΑΥ. Επιπλέον, η ΧΝΑ διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενή με ΑΥ.⁽³⁾ Η μικροαλβουμινουρία και η μειωμένη σπειραματική διήθηση ($< 60ml/min$) αποτελούν παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ (1) Σύμφωνα λοιπόν με μελέτες, η Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ) σε ΧΝΑ πρέπει να ελέγχεται σε επίπεδα μικρότερα του 130/80mmHg ενώ τα επίπεδα αυτά πρέπει να είναι ακόμη χαμηλότερα (125/75mmHg) αν η αποβολή λευκώματος υπερβαίνει το 1gr/ημέρα.⁽⁴⁾ Στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής και των επιλεγόμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα ίσα ή χαμηλότερα του στόχου, αλλά και η μείωση της λευκωματουρίας σε επίπεδα όσο το δυνατόν χαμηλότερα έως και φυσιολογικά, δεδομένου του ότι η μείωση της λευκωματουρίας συνοδεύεται από καθυστέρηση της εξέλιξης σε ΤΣΝΑ, αλλά και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.⁽¹⁾

Από το 1898, όταν απομονώθηκε πρώτη φορά η ρενίνη, το Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) απέκτησε μεγάλο ενδιαφέρον το οποίο συνεχίζεται αμείωτο μέχρι και σήμερα. Σήμερα, έχει ξεκαθαρίσει ότι υπάρχουν δύο ΣΡΑ, το «κυκλοφορούν», που είναι υπεύθυνο για την ρύθμιση οξέων διαταραχών της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος, και το «ιστικό», υπεύθυνο για ρύθμιση μακροχρόνιων μεταβολών. Πολύ νωρίς φάνηκε ότι η χρήση των αναστολέων του Μεταρρεπτικού Ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων τύπου 1 της ATII (AT1) δεν ήταν μόνο η μείωση της ΑΥ, αλλά και ποικίλες άλλες ευεργετικές τόσο για το καρδιαγγειακό σύστημα όσο και για την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.⁽⁵⁾ Η αναστολή του ΣΡΑ με τους αΜΕΑ και AT1 οδηγεί σε αναστολή της δράσης της ATII η οποία εκτός της μείωσης της ΑΠ έχει επιπλέον οφέλη για την λειτουργία του νεφρού, λόγω διαστολής του απαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος και μείωσης της ενδοσπειραματικής πίεσης, άρα και της λευκωματουρίας, μείωσης

της ίνωσης και κυτταρικής απόπτωσης, (6) ενώ μελέτες αποδεικνύουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση με μείωση δεικτών φλεγμονής (CRP, TNF-a, IL6) (7), και παραγόντων οξειδωτικού stress (Ισοπροστάνη 15(S)-8-ισο-PGF2a) (8) Επίσης, ο χρόνιος αποκλεισμός του AT1-υποδοχέα ενδέχεται να προλαμβάνει την (αγγειακή) νεφρική βλάβη σε διαβητικούς, μέσω της μείωσης της φλεγμονής ή/και της παραγωγής ROS.⁽⁶⁾

Μετα-ανάλυση πολλών μελετών σύγκρισης aMEA, AT1 με placebo, και διυδροπυρηδινικούς ανταγωνιστές ασβεστίου (DHCCB), επιβεβαιώνουν την αντιπρωτεϊνουρική δράση τους επιπλέον αυτής των συγκρινόμενων παραγόντων και της αντιυπερτασικής. Όμως αυτή η μετα-ανάλυση δεν αναφέρει τελικά καταληκτικά σημεία νεφρικής βλάβης, όπως ο διπλασιασμός της κρεατινίνης του πλάσματος (DSC), η μείωση της σπειραματικής διήθησης και η ΤΣΝΑ.⁽⁶⁾ Πολλές άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν την δράση αυτή: Οι AT1 είναι περισσότερο αποτελεσματικοί από τους b-blockers (LIFE), τους CCB (MARVAL), ή τα θειαζιδικά διουρητικά (ARAMIS), οι aMEA από τους NDHCCB (BENEDICT). Τα αποτελέσματα όμως άλλων μελετών δείχνουν τους aMEA εξίσου αποτελεσματικούς με τους CCB (DIAL) ή τα διουρητικά (NESTOR).⁽¹⁾

Ως αναφορά στην νεφροπροστατευτική τους δράση, πολλές μελέτες σύγκρισης των aMEA, AT1 με placebo επιβεβαιώνουν την καθυστέρηση ΤΣΝΑ εκτός από την μείωση της λευκωματουρίας σε διαβητική και μη διαβητική νεφροπάθεια. Στις περισσότερες όμως υπάρχει μία διαφορά στην μείωση της ΑΥ στην ομάδα των aMEA, AT1 σε σχέση με το placebo.⁽¹⁾

Τα αποτελέσματα σύγκρισης των aMEA, AT1 με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες είναι αντικρουόμενα όσον αφορά τα τελικά καταληκτικά σημεία νεφρικής νόσου. Οι ALLHAT και TRANSCENT δεν δείχνουν διαφορά ως προς το DSC και ΤΣΝΑ, ενώ οι AASK, REIN ASDN, RENAAL, εμφανίζουν σαφή διαφορά. Οι διαφορές στις μελέτες αυτές είναι ότι στις δύο πρώτες οι ασθενείς είναι χαμηλού νεφρικού κινδύνου (υψηλότερη GFR, μικρότερη λευκωματουρία), ενώ στις τελευταίες υψηλότερου. Ίσως οι ασθενείς που οφελούνται περισσότερο από την αναστολή του ΣΠΑ είναι εκείνοι με περισσότερο προχωρημένη νεφρική νόσο.⁽⁹⁾ Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με μετα-ανάλυση η οποία δεν αποδεικνύει διαφορές σε καταληκτικά σημεία με την χρήση των αναστολέων του ΣΠΑ παρόλη την διαφορά στην μείωση της λευκωματουρίας.⁽¹⁰⁾ Οι ασθενείς των μελετών αυτών εμφάνιζαν ήπιες νεφρικές βλάβες.

Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα των μελετών οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την ρύθμιση της ΑΥ σε νεφρική νόσο συνιστούν τη χρήση aMEA, AT1 ως πρώτη θεραπεία σε διαβητική νεφροπάθεια, καθώς και σε μη διαβητική νεφροπάθεια με λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων >.200mg/g, ενώ δεν υπάρχει σαφής προτίμηση σε μη διαβητική νεφρική νόσο με λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων <.200mg/g.^(4,11)

Ένα νέο κεφάλαιο στην αντιμετώπιση της ΑΥ και της λευκωματουρίας στην ΧΝΑ, είναι συνδυασμός aMEA και AT1. Ο διπλός αποκλεισμός του ΣΠΑ έχει πολλά πλεονεκτήματα καθώς δίνει λύση στην παραγωγή ATII από παράπλευρες ενζυμικές οδούς (χυμάση) η οποία παρατηρείται κατά την χρήση των aMEA και στην τοπική ιστική παραγωγή ATII. Και ο αποκλεισμός όμως των υποδοχέων τύπου 1 της ATII με τους AT1 οδηγεί με παλίνδρομη ρύθμιση σε αύξηση της ATII και δράση της σε άλλους υποδοχείς (τύπου 2,3 και 4) με άγνωστη δράση.⁽⁵⁾ Λίγες είναι οι μελέτες συνδυασμού των φαρμάκων αυτών, περιορισμένο αριθμό ασθενών, μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης με έλεγχο της λευκωματουρίας και όχι του SCD, ΤΣΝΑ, μείωση του GFR. Η μελέτη CALM σε διαβητικούς ασθενείς έδειξε μείωση της ΑΠ και της λευκωματουρίας με τον συνδυασμό και ήπια αύξηση του K και της CRE του πλάσματος. Η CALM II μετά 5 έτη με διπλάσια δόση aMEA δε έδειξε καμία διαφορά.⁽¹²⁾ Η μελέτη COOPERATE που αρχικά έδειξε σε μη διαβητική νεφροπάθεια μείωση της αλβουμινουρίας, του DSC, ΤΣΝΑ με τον συνδυασμό, απορρίφθηκε λόγω προβλημάτων στον σχεδιασμό και την επεξεργασία των αποτελεσμάτων.⁽¹³⁾ Μετα αναλύσεις των Douilton και συν και MacKinnon και συν έδειξαν σημαντική μείωση της λευκωματουρίας με τον συνδυασμό σε διαβητική και μη νεφροπάθεια, με μικρή αλλά σημαντική αύξηση του K του πλάσματος και μείωση της GFR.⁽⁵⁾ Μετα-ανάλυση των Catarano και συν σε περιστατικά σπειραματονεφρίτιδας έδειξε μείωση της ΑΠ, λευκωματουρίας, καμία διαφορά στην GFR.⁽⁵⁾ Η μελέτη IMPROVE δεν έδειξε διαφορές την λευκωματουρία με τον συνδυασμό, πα'όλη την μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ, ενώ μεγαλύτερη αλλά μη σημαντική βελτίωση στην λευκωματουρία έδειξαν οι

ασθενείς με την μεγαλύτερη νεφρική βλάβη και λευκωματουρία. (14) Η μελέτη VALERIA έδειξε σαφή μείωση στην λευκωματουρία και την ΑΠ (15) Μεγάλη μελέτη σε χρονική διάρκεια και σε αριθμό ασθενών είναι η ONTARGET η οποία έδειξε μείωση στην λευκωματουρία και την ΑΠ με τον συνδυασμό, αλλά αυξημένα ποσοστά υποτασικών επεισοδίων, DSC, μείωσης GFR, ΤΣΝΑ, διακοπής της αγωγής και θανάτου. Οι ασθενείς της όμως ήταν υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά μικρής νεφρικής βλάβης, οι οποίοι φαίνεται να οφελούνται λιγότερο από τον διπλό αποκλεισμό.⁽¹⁶⁾

Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Μελέτες όπως οι VALID, VA NEPHRON-D, SDBRAS, HALT PKD σε ασθενείς με διαβητική και μη νεφρική νόσο αναμένεται να ρίξουν φως στο ερωτηματικό του διπλού αποκλεισμού. ⁽⁵⁾

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Kidney and cardiovascular risk- Implications for management: A consensus statement from the European Society of Hypertension. Ruilope L, Kjeldsen S, De La Sierra A, et al. *Blood Press* 2007;16:72-79
2. Lloyd CM, Gutierrez-Ramos JC. The role of chemokines in tissue inflammation and autoimmunity in renal diseases. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:281-287.
3. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int.* 2005 ;68:228-36.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-1762
5. Dual blockade of the rennin-Angiotensin System for Cardiorenal protection: An update Arici M. Erdem Y. *Am J Kidn Dis* 2009;53:332-345
6. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of Internal Medicine* 2008;148:30-49
7. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102:203-10
8. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ; Val-MARC Investigators Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension* 2006;48:73-9
9. Haynes R, Mason P, Rahimi K, Landray MJ. Dual blockade of the renin-angiotensin system: are two better than one? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3602-7
10. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis *Lancet.* 2005;366:2026-33.
11. Tsukamoto Y. Principles and methodology of K/DOQI clinical guidelines *Clin Calcium.* 2004;14:689-92.
12. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321;1440-1444
13. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361;117-124
14. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, et al: Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72;879-885
15. Menne J, Farsang C, Deak L, et al: Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens* 2008;26;1860-1867
16. The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Χρήστος Γ. Σαββόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

**Νεότερα δεδομένα του ΣΡΑ. Ο ρόλος της αναστολής της ρενίνης
στην αντιμετώπιση της Υπέρτασης στους Νεφροπαθείς και τη Νεφροπροστασία.**

Τι δείχνουν οι πρώτες μελέτες με την αλισκιρένη

Το ΣΡΑ, τριάντα περίπου χρόνια μετά την κυκλοφορία της καπτοπρίλης, της πρώτης ουσίας που χρησιμοποιήθηκε ως αναστολέας της δράσης του, βρίσκεται εκ νέου στο επίκεντρο της έρευνας, δεδομένου ότι η ανάγκη παραγωγής αντιυπερτασικών φαρμάκων με στόχο την μεγαλύτερη δυνατή οργανοπροστασία, παρείχε στοιχεία διεύρυνσης της σημασίας του, που αποδείχθηκε σημαντικά σπουδαιότερη απ' ό,τι αρχικά εθεωρείτο.

Σήμερα, έχει ξεκαθαρίσει ότι υπάρχουν δύο ΣΡΑ, το «κυκλοφορούν», που είναι υπεύθυνο για την ρύθμιση οξέων διαταραχών της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος, και το «ιστικό», υπεύθυνο για τη ρύθμιση μακροχρόνιων μεταβολών. Επίσης, ότι το ΣΡΑ αποτελεί ένα πολύπλοκο σύστημα με περισσότερα κλάσματα αγγειοτασίνης (Α), διαφορετικούς υποδοχείς, δράσεις και αλληλεπιδράσεις, των οποίων μέρος μόνο είναι γνωστό. Εξάλλου, και όσον αφορά την Α II, έχουν περιγραφεί νέα ένζυμα του βιολογικού καταρράκτη του ΣΡΑ που αφορούν εναλλακτικές οδούς μετατροπής της, ενώ και η δράση που ευοδώνεται μέσω των υποδοχέων της Α1 και Α2 συνεχώς διευρύνεται.

Οι α-MEA, αναστέλλοντας την μετατροπή της Α I σε Α II μέσω της κλασσικής οδού (MEA) και οι AT1 αποκλειστές, αναστέλλοντας την δράση της Α II στους υποδοχείς της τύπου I, έχουν παρόμοια επίδραση στην μείωση της ΑΠ και την οργανοπροστασία, όπως προκύπτει από πειραματικές και κλινικές μελέτες, αλλά και μετα-αναλύσεις. Δέκα τουλάχιστον χρόνια μετά από την κυκλοφορία του πρώτου AT1 αποκλειστή λοσαρτάνης, ανοίγει ο δρόμος για αποκλεισμό του ΣΡΑ σε κεντρικότερο επίπεδο, με τη χορήγηση ενός αναστολέα ρενίνης, την αλισκιρένη, η οποία σε πειραματικό επίπεδο, αλλά πρόσφατα και σε κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική, τόσο στην θεραπεία της ΑΥ, όσο και στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη νεφροπροστασία. Μάλιστα, ο συνδυασμός της με α-MEA ή AT1 αποκλειστές φαίνεται ότι προσφέρει επιπρόσθετη νεφροπροστασία.

Τόσο οι α-MEA, όσο και οι AT1 αποκλειστές, μειώνουν την Α II, αλλά αυξάνουν αντιρροπιστικά τη συγκέντρωση ρενίνης και τη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος - PRA, που προσδιορίζεται ως ο ρυθμός παραγωγής Α I (σε μονάδες ng/mL/h) και παρέχει μία ένδειξη της δραστηριότητας του ΣΡΑ (περισσότερη ρενίνη, συνεπάγεται περισσότερη Α I και συνεπώς αύξηση της PRA). Η αύξηση της PRA σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου (για κάθε αύξηση 2 μονάδων στην PRA, επέρχεται συνολική αύξηση κατά 25% στην επίπτωση ΕΜ) και βλάβη στα όργανα στόχους γενικότερα. Η αλισκιρένη συνδέεται σε μία «θήκη» στο μόριο της ρενίνης, αναστέλλοντας την μετατροπή του αγγειοτασινόγνου σε Α I και σε αντίθεση με τους α-MEA και τους AT1 αποκλειστές, δρώντας κεντρικά, ακριβώς στο σημείο ενεργοποίησης του ΣΡΑ, προκαλεί μιν αύξηση της συγκέντρωσης της ρενίνης, αλλά ελάττωση της Α I, Α II και της PRA.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της αλισκιρένης (υψηλή διαλυτότητα στο νερό και βιολογικά υγρά, χρόνος ημίσειας ζωής ~ 40 ώρες, μέγιστη συγκέντρωση ~1-3 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου) επιτρέπει την χορήγηση αυτής άπαξ ημερησίως, χωρίς προσαρμογή της δόσης της σε άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ δεν εμφανίζονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις σε συγχορήγησή της με συνήθη χορηγούμενα φάρμακα, όπως βαρφαρίνη, λοβασατίνη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, σιμετιδίνη, διγοξίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη και βαλσαρτάνη.

Η αλισκιρένη στο δοσολογικό εύρος των 150 - 300 mg (δοσολογία των 600 mg δεν προσφέρει περαιτέρω πτώση της ΑΠ σε σύγκριση με τα 300 mg) μειώνει την ΑΠ αποτελεσματικά σε νέους και ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς, αλλά και σε υποομάδες υπερτασικών με ιδιαίτερες δυ-

σκολίες στην ρύθμιση της ΑΥ, όπως οι διαβητικοί, οι παχύσαρκοι και οι έχοντες μεταβολικό σύνδρομο, παρέχοντας μάλιστα σταθερή 24-ωρη ρύθμιση της ΑΠ και εξασφαλίζοντας ότι οι υπερτασικοί - ιδιαίτερα οι νεφροπαθείς ασθενείς-θα είναι ρυθμισμένοι τις «κρίσιμες» πρώτες πρωινές ώρες, που είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες για καρδιαγγειακά επεισόδια.

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με διουρητικό, α-MEA, AT1 αποκλειστή ή ανταγωνιστή ασβεστίου προσφέρει μεγαλύτερες μειώσεις της ΑΠ σε σχέση τη μονοθεραπεία και εξουδετερώνει την αύξηση της PRA που προκαλείται από τα αντιυπερτασικά που ενεργοποιούν την έκκριση ρενίνης. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με την προσθήκη αλισκιρένης σε συνδυασμό είναι αντίστοιχη της μονοθεραπείας, ενώ ενίοτε παρατηρείται και χαμηλότερη επίπτωση αυτών, όπως π.χ. ο βήχας στον συνδυασμό με α-MEA και τα οιδήματα στον συνδυασμό με ανταγωνιστές ασβεστίου.

Το πρόγραμμα ASPIRE HIGHER είναι ένα δετές εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικών μελετών με την αλισκιρένη, στο οποίο συνολικά θα συμμετέχουν περισσότεροι από 35.000 ασθενείς, με σκοπό εκτός από την μείωση της ΑΠ να αξιολογηθεί και το όφελος στην καρδιο- και νεφρο-προστασία, πέρα από τους α-MEA ή AT1 αποκλειστές. Περιλαμβάνει μελέτες καρδιοπροστασίας (ALOFT, ASPIRE, AVANT-GARDE, ALLAY, AQUARIUS), νεφροπροστασίας (AVOID), νοσηρότητας και θνητότητας (ALTITUDE, ATMOSPHERE, ASTRONAUT, APOLLO), καθώς και σε ηλικιωμένους με μεμονωμένη υψηλή ΣΑΠ (AGELESS).

Πρωτεύων στόχος της AVOID, μιας διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, διάρκειας 24 εβδομάδων, σε 599 διαβητικούς ασθενείς με ήπια προς μέτρια υπέρταση, ήταν η μεταβολή των αρχικών τιμών του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη (UACR) στο τέλος της μελέτης, όταν σε λοσαρτάνη 100 mg (μια φορά την ημέρα) και βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία προστεθεί αλισκιρένη, σε σύγκριση με προσθήκη εικονικού φαρμάκου.

Στους δευτερεύοντες στόχους συμπεριλαμβάνονται το ποσοστό των ασθενών με $\geq 50\%$ ελάττωση του λόγου UACR στο τέλος της μελέτης, η επίδραση της θεραπείας στην απέκκριση αλβουμίνης ούρων και στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), η επίδραση της θεραπείας στην ΑΠ και η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησης αλισκιρένης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, παρότι τα επίπεδα ΑΠ δεν διέφεραν ανάμεσα στην ομάδα της αλισκιρένης και του εικονικού φαρμάκου σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, η αλισκιρένη προκάλεσε μεγαλύτερη ελάττωση (κατά 20%) των αρχικών τιμών του UACR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ και σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών επέτυχαν $\geq 50\%$ ελάττωση του UACR με την αλισκιρένη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (24,7% έναντι 12,5%, $p=0.0002$). Επιπρόσθετα, η θεραπεία με αλισκιρένη διατήρησε σταθερό το eGFR, ενώ γενικώς η προσθήκη αλισκιρένης στη λοσαρτάνη και στη βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία ήταν καλά ανεκτή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Η αντι-πρωτεϊνουρική δράση της αλισκιρένης ελέγχθηκε και σε μελέτη μονοθεραπείας της. Συγκεκριμένα, η εν λόγω μελέτη, σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνηθεί η χρονική πορεία της αντι-πρωτεϊνουρικής και αντιυπερτασικής δράσης της αλισκιρένης (300 mg/day) σε ασθενείς με ΣΔ- 2, ΑΥ και αλβουμινουρία που ελάμβαναν σταθερές δόσεις φουροσεμίδης αργής αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της μελέτης (28 ημέρες έκπλυσης με φουροσεμίδα, 28 ημέρες θεραπείας με αλισκιρένη 300 mg και φουροσεμίδα και 28 ημέρες μονοθεραπείας με φουροσεμίδα μετά διακοπή της αλισκιρένης). Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι η αλισκιρένη μειώνει σημαντικά τη λευκωματινουρία, η οποία διατηρείται μερικώς μετά τη διακοπή της (56^η ημέρα).

Συμπερασματικά, παρότι τα πρώτα αποτελέσματα αναφορικά με την νεφροπροστασία είναι ενθαρρυντικά, ωστόσο, φαίνεται ότι αρκετά πρέπει ακόμη να επιτελεσθούν, έως ότου επιτευχθεί πλήρης εμπέδωση του ρόλου του αποκλεισμού του ΣΡΑ και κατ' επέκταση του ελέγχου αυτού με την αλισκιρένη, ιδιαίτερα στους νεφροπαθείς, ώστε να εφαρμοσθούν πλέον αποτελεσματικές παρεμβατικές αγωγές σ' αυτούς (συνδυασμοί φαρμάκων), με σκοπό τη θεραπεία καρδιαγγειακών και μη διατραχών (ΑΥ, ΚΑ, νεφρική ανεπάρκεια).

ΕΙΝΑΙ ΕΦΙΚΤΗ Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟ ΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΕΝΤΑΞΗΣ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ;

Ευστάθιος Κουλουρίδης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας

ΝΑΙ

Ο περιορισμός του λευκώματος της τροφής στην θεραπεία των νεφρικών νοσημάτων προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Beale το 1869, βασισμένος στη θεωρητική γνώση ότι ο ανθρώπινος οργανισμός μεταβολίζει τις πρωτεΐνες της τροφής σε ουρία την οποία απεκκρίνει από τους νεφρούς και συνεπώς η μείωση του φορτίου της ουρίας ανακουφίζει το «έργο» των νεφρών.

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα οι MacKay και Addis έδειξαν σε πειραματόζωα ότι η αύξηση του λευκώματος της τροφής οδήγούσε σε νεφρική υπερτροφία (αύξηση του βάρους των νεφρών) η οποία ήταν ευθέως ανάλογη της ποσότητας του λευκώματος που καταλάωναν. Στην συνέχεια ο Newberg έδειξε ότι η αύξηση του λευκώματος της τροφής προκαλούσε σπειραματοσκλήρυνση σε ποντίκια, παρατήρησε μάλιστα ότι η καθαρή πρωτεΐνη (καζεΐνη) δεν προκαλούσε νεφρική βλάβη, χρειάζονταν να τραφούν τα ποντίκια με ιστούς ζώων (σुकώτι ή μυς βοδιού) προκειμένου να παρουσιάσουν σπειραματική βλάβη.

Πρωτοπόρος στην εφαρμογή δίαιτας χαμηλού λευκώματος σε ανθρώπους ήταν ο Millard Smith, ο οποίος το 1926 χορήγησε σε έναν εθελοντή φοιτητή δίαιτα περιεκτικότητας 300 mg λευκώματος το 24-ωρο και 4.000 θερμίδες για 24 ημέρες. Ο εθελοντής διέκοψε αυτοβούλως τη δίαιτα χωρίς να παρουσιάσει σοβαρές παρενέργειες, στη συνέχεια χορήγησε την δίαιτα σε έναν ουραιμικό άρρωστο για έξι μήνες ο οποίος όμως παρουσίασε καχεξία.

Η χορήγηση δίαιτας πολύ χαμηλού λευκώματος σε νεφροπαθείς, στις αρχές του 20ου αιώνα, συνδυάστηκε με καχεξία γεγονός που αποθάρρυνε τους γιατρούς της εποχής για περαιτέρω έρευνα πάνω σε αυτό το αντικείμενο και τους οδήγησε στο να υιοθετήσουν την ακριβώς αντίθετη τακτική δηλαδή χορήγηση δίαιτας υψηλού λευκώματος αφού η αυξημένη κατανάλωση λευκώματος, εκείνη την περίοδο, θεωρούνταν η αιτία της δύναμης του πολιτισμένου ανθρώπου. Η επέλευση του 2ου Παγκοσμίου πολέμου απομάκρυνε κάθε σκέψη για δίαιτες αλλά και μετά τον τερματισμό του η έρευνα οδηγήθηκε σε άλλες κατευθύνσεις. Στα μέσα της 10-ετίας του '60 αναζωπυρώθηκε το ενδιαφέρον με την εμφάνιση της δίαιτας Giordano-Giovanetti η οποία όμως δεν έτυχε ευρείας αποδοχής.

Σταθμό στη γνώση και την αντίληψή μας για τη σημασία του λευκώματος της τροφής στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης αποτέλεσαν τα πειράματα των Shimamura και Morrison οι οποίοι την 10-ετία του '70 περιέγραψαν την πειραματική πρόκληση σπειραματοσκλήρυνσης σε υφολικώς νεφρεκτομηθέντα ποντίκια (νεφρεκτομή 5/6) και την απέδωσαν στην υπερδιήθηση των εναπομεινάντων νεφρώνων. Στη συνέχεια η ομάδα του Brenner απέδειξε ότι η υπερδιήθηση στα πειραματόζωα με 5/6 νεφρεκτομή οφείλονταν στην αύξηση του ανά νεφρώνα ρυθμού σπειραματικής διήθησης (SNGFR) και ότι οι νεφρικές βλάβες των πειραματόζωων μπορούσαν να προληφθούν με την μείωση του λευκώματος της τροφής.

Στις αρχές της 10-ετίας του '80 υπήρχε στη διάθεσή μας η εμπειρία και η γνώση που θα επέτρεπε την ευρεία εφαρμογή της δίαιτας χαμηλού λευκώματος στην αντιμετώπιση των νεφροπαθών προ-τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, όμως η ραγδαία διάδοση της αιμοκάθαρσης, της περιτοναϊκής κάθαρσης και της μεταμόσχευσης νεφρού στην αντιμετώπιση του τελικού σταδίου της χρόνιας νεφρικής νόσου οδήγησε γιατρούς και ασθενείς πάλι μακριά από τις επίπονες δίαιτες εν μέσω μάλιστα αφθονίας και ευμάρειας.

Στη συνέχεια η επιδημιολογική έκρηξη της χρόνιας νεφρικής νόσου και η επακόλουθη ανεξέλεγκτη αύξηση των δαπανών για την θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ομάδων πληθυσμού οδήγησε τους «προμηθευτές» υπηρεσιών υγείας σε σκεπτικισμό με αποτέλεσμα να αποφασιστεί, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η διενέργεια μιας επιδημιολογικής έρευνας με σκοπό να

ελεγχθεί το αποτέλεσμα της εφαρμογής διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λεύκωμα στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Πρόκειται για τη μελέτη Modification of Diet in Renal Disease, γνωστή ως MDRD study, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν το 1994 και αποδείχθηκε ότι η διαίτα χαμηλού λευκώματος ήταν σε θέση να εξασφαλίσει μικρή επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου μόνο σε ασθενείς με μετρίου βαθμού μείωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης.

Η δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων της MDRD study δίχασε την ιατρική κοινότητα με αποτέλεσμα οι περισσότεροι να θεωρήσουν το εγχείρημα ως αποτυχία και να στραφούν προς την κατεύθυνση της πρώιμης υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας υπό το φόβο της πιθανής πρόκλησης καχεξίας στους ασθενείς τους. Παρά ταύτα οι θιασώτες της διαιτητικής αγωγής συνέχισαν τις έρευνές τους βασιζόμενοι στα στοιχεία της MDRD study αλλά και σε νεότερα δεδομένα με αποτέλεσμα να αναγνωριστεί ο σημαντικός ρόλος του φωσφόρου της τροφής τόσο στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης όσο και στην παθογένεια της καρδιακής νόσου όχι μόνο στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο αλλά και στο γενικό πληθυσμό. Πιστεύεται σήμερα ότι ο φωσφόρος των τροφών παρουσιάζει ανεξάρτητη αθροιστική δράση με τις πρωτεΐνες των τροφών στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, την αθηρωμάτωση των αγγείων και την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω εξελίξεων η National Kidney Foundation της Αμερικής ενσωμάτωσε στις οδηγίες για την αντιμετώπιση της χρόνιας νεφρικής νόσου (K/DOQI guidelines) τον περιορισμό του λευκώματος της τροφής στα 0,6 - 0,75 gr/kgBΣ/24-ωρο και τον περιορισμό του φωσφόρου της τροφής στα 800 - 1000 mg/24-ωρο.

Νεότερα δεδομένα από το registry της Αμερικής (United States Renal Data System) δείχνουν ότι το 11% των νεοεισερχομένων επείσως ασθενών σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών με ετήσια θνησιμότητα τον πρώτο χρόνο 35%. Ειδικότερα οι ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών παρουσιάζουν θνησιμότητα 58% στους πρώτους 12 μήνες και από τους υπόλοιπους το 29% παρουσιάζει επιδείνωση της γενικής τους κατάστασης έτσι ώστε να απαιτείται υποστήριξη από άλλο άτομο για την επιβίωσή τους. Υπό το φως των ανωτέρω εξελίξεων διατυπώνεται, πλέον, ανοικτός προβληματισμός για το κατά πόσον είναι προτιμότερη η αντιμετώπιση ορισμένων ομάδων πληθυσμού με προχωρημένο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας μόνο με διαίτα και υποστηρικτική αγωγή και όχι με υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

ΕΙΝΑΙ ΕΦΙΚΤΗ Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟ ΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΕΝΤΑΞΗΣ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ;

Νικόλαος Ι. Νικολακάκης

**Παθολόγος - Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου Κρήτης**

ΟΧΙ

Πάνω από εκατόν τριάντα χρόνια (Beale) πιστεύεται πως η μείωση της πρόσληψης των πρωτεϊνών και του νατρίου είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου και την αντιμετώπιση των συνοδών ανωμαλιών του μεταβολισμού όπως της ουραιμίας και της υπέρτασης. Επικρατέστερος μηχανισμός θεωρείται η διαμεσολάβηση στην μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης, στη σύνθεση των κυτοκινών και της θεμέλιας ουσίας.

Μεγάλος αριθμός κλινικών κα σε πειραματόζωα μελετών αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εφαρμογής ειδικού διαιτητικού προγράμματος στη Χ.Ν.Ν. Συγκεκριμένα σκοπός των μελετών είναι να προσδιοριστεί (1) εάν υπάρχει όφελος από τη διαιτητική παρέμβαση (2) σε ποιες νεφρικές παθήσεις και σε ποιο στάδιο της νεφρικής νόσου υπάρχει όφελος και (3) ποια η σύνθεση της δίαιτας ώστε ο ασθενής να έχει όσο γίνεται πιο ιδανικό μεταβολικό προφίλ χωρίς να είναι ταυτόχρονα υποθρεπτικός. Τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και σαφής, κοινά αποδεκτή απάντηση στα ζητήματα αυτά δεν έχει δοθεί έως σήμερα. Το δεδομένο αυτό ερμηνεύει τις διαφωνίες στις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες διάφορων επιστημονικών εταιρειών. Η συμμόρφωση των ασθενών αποτελεί επιπλέον πρόβλημα στην εφαρμογή τέτοιου προγράμματος στην καθημερινή κλινική πράξη. Γενικά, προτείνεται με συντηρητικό τρόπο λόγω των αμφίβολων αποτελεσμάτων του, ο μέτριος περιορισμός του ημερησίου προσλαμβανόμενου λευκώματος (0,8gr λευκώματος υψηλής βιολογικής αξίας ανά kg σωματικού βάρους) με ταυτόχρονη λήψη αναστολέων της αγγειοτενσίνης και στενή παρακολούθηση του ασθενούς για την αποφυγή της οξέωσης και της υποθρεψίας. Η προσθήκη κετο-οξέων σε τέτοια δίαιτα πιθανώς προλαμβάνει τις παρενέργειες της χαμηλής πρόσληψης πρωτεϊνών.

P2X7 ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΑΠΟ ΙΔΙΟΓΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΗ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Ειρήνη Βασιλείου

Επιμελήτρια Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Καστοριάς

Οι P2X υποδοχείς είναι κατηγορία μεμβρανικών υποδοχέων οι οποίοι ενεργοποιούνται από το εξωκυττάριο ATP λειτουργούν σαν μη εκλεκτικοί, κατιονικοί δίαυλοι και μεσολαβούν ποικίλες βιολογικές λειτουργίες.

Ο P2X7 υποδοχέας είναι το 7^ο μέλος αυτής της ομάδας των P2X υποδοχέων διότι εκτός από την παραπάνω λειτουργία, σε παρατεταμένη ενεργοποίηση του από το ATP, σχηματίζει έναν μεγάλο πόρο, ο οποίος επιτρέπει την έξοδο από το κύτταρο υδρόφιλων μορίων μεγέθους ως 900kDa αφενός και αφετέρου οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο.

Εκφράζεται κυρίως σε κύτταρα αιματογενούς προέλευσης όπου μεσολαβεί ανοσιακές αποκρίσεις, την φλεγμονή, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, τον κυτταρικό θάνατο, την απομάκρυνση ενδοκυττάρων παθογόνων και τον σχηματισμό και την αποδόμηση των οστών, μελέτες που επιβεβαιώθηκαν με την χρήση γενετικά τροποποιημένου μμ στον οποίο απουσιάζει το γονίδιο παραγωγής του υποδοχέα.

Η πιο εκτεταμένη μελέτη του έχει γίνει σε ενεργοποιημένα μακροφάγα από μυς και επίμυς όπου έχει συνδεθεί με την ραγδαία απελευθέρωση ώριμης, βιολογικά δραστήριας IL-1β. Η έκφραση του σε υγιή νεφρό είναι ελάχιστη αυξάνει όμως σημαντικά σε περιπτώσεις νόσου.

Έτσι αυξημένη έκφραση του ανευρέθηκε σε αυτόχθονα και κυκλοφορούντα νεφρικά κύτταρα στην πειραματική νεφρίτιδα σε επίμυς, σε μοντέλα διαβητικής νεφροπάθειας, σε διαγονιδιακούς μυς ρενινοεξαρτώμενης αρτηριακής υπέρτασης, και σε βιοψίες ασθενών με νεφρίτιδα του λύκου.

Η απουσία του γονιδίου του ελάττωσε τους δείκτες της νεφρικής ίνωσης σε ένα μοντέλο αμφοτερόπλευρης ουρηπτικής απόφραξης.

Μελέτη στο κνοσκουτ μμ P2X7^{-/-} στον οποίο προκλήθηκε πειραματική νεφρίτιδα με την χρήση νεφροτοξικού ορού, σε σύγκριση με το WT έδειξε σημαντικά μειωμένη έκκριση πρωτεΐνης στα ούρα, βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και μειωμένη σπειραματική βλάβη ιστολογικά τεκμηριωμένη.

Επιπρόσθετα ο εκλεκτικός ανταγωνιστής A438079 εμπόδισε την ανάπτυξη της σπειραματικής βλάβης της μεσολαβούμενης από αντισώματα στους επίμυς.

Με τον παρόντα πειραματικό σχεδιασμό επιχειρείται η συσχέτιση του P2X7 με την παραγωγή MCP-1 από μεσαγγειικά κύτταρα απομονωθέντα από WKY επίμυ, μιάς χημειοκίνης η οποία διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα προκαλώντας την χημειοταξία των κυκλοφορούντων μακροφάγων στον πάσχοντα νεφρό.

Ο υποδοχέας έχει σχετισθεί με την παραγωγή αυτής της χημειοκίνης στο ΚΝΣ καθώς επίσης και με την ελάττωση αυτής της χημειοκίνης στα ούρα μμ πάσχοντα από πειραματική νεφρίτιδα προκαλούμενη με νεφροτοξικό ορό και στον οποίο απουσιάζει το γονίδιο του P2X7.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η καλλιέργεια κεκαθαρωμένων μεσαγγειακών κυττάρων από WKY επίμυ και ειδική ELISA για την μέτρηση της MCP-1, ο αγωνιστής BzATP, και για πρώτη φορά ο εκλεκτικός ανταγωνιστής A438079.

Τα πρώτα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά φανέρωσαν ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα αύξησε την παραγωγή της χημειοκίνης ενώ ο ανταγωνιστής την ελάττωνε σημαντικά.

Συμπερασματικά, ο P2X7 υποδοχέας φαίνεται να αποτελεί έναν ρεαλιστικό μελλοντικό στόχο για την θεραπεία ποικίλων νεφρικών παθήσεων, γεγονός το οποίο διευκολύνεται τελικά με την εμφάνιση εκλεκτικών ανταγωνιστών του υποδοχέα και την καλύτερη κατανόηση της δράσης του, όπως προκύπτει από την πληθώρα των μελετών γύρω από αυτόν τον εξαιρετικά ενδιαφέροντα υποδοχέα.

BIBΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pathophysiology and Therapeutic Potential of Purinergic Signaling BURNSTOC G., Pharmacol Rev 58:58-86, 2006 Autonomic Neuroscience Centre, Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom
2. The role of the purinergic P2X7 receptor in inflammation Martin F Lister¹ John Sharkey² Deborah A Sawatzky¹ Joseph P Hodgkiss² Donald J Davidson¹ Adriano G Rossi¹ and Keith Finlayson² Journal of Inflammation 2007, 4:5
3. The Pattern of Distribution of Selected ATP-Sensitive P2 Receptor Subtypes in Normal Rat Kidney: An Immunohistological Study C.M. Turner^{a,b}, O. Vonend^{a,b}, C. Chan^a, G. Burnstock^c, R.J. Unwin^{a,c} Vol. 175, No. 2, 2003 Cells Tissues Organs 2003;175:105-117
4. Glomerular expression of the ATP-sensitive P2X₇ receptor in diabetic and hypertensive rat models. Kidney Int 66:157-166 Vonend O, Turner CM, Chan CM, et al. (2004)
5. Increased expression of the pro-apoptotic ATP-sensitive P2X₇ receptor in experimental and human glomerulonephritis Clare M. Turner¹, Frederick W. K. Tam³, Ping-Chin Lai^{3,5}, Ruth M. Tarzi³, G. Burnstock², Charles D. Pusey³, H. Terence Cook⁴ and Robert J. Unwin¹, NDT, 2007 22(2):386-395;
6. The role of purinergic P2X7 receptors in the inflammation and fibrosis of unilateral ureteral obstruction in mice R G GonçalvesHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff1" \o "affiliated with 1" 1, HYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff2" \o "affiliated with 2" 2, L GabrichHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff1" \o "affiliated with 1" 1, A Rosário JrHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff1" \o "affiliated with 1" 1, C M TakiyaHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff3" \o "affiliated with 3" 3, M L L FerreiraHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff4" \o "affiliated with 4" 4, L B ChiariniHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff4" \o "affiliated with 4" 4, P M PersechiniHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff2" \o "affiliated with 2" 2, R Coutinho-SilvaHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff2" \o "affiliated with 2" 2 M Leite JrHYPERLINK "http://www.nature.com/ki/journal/v70/n9/abs/5001804a.html" \l "aff1" \o "affiliated with 1" 1 Kidney International (2006) 70,1599-1606.
7. Inhibition of chemokine expression in rat inflamed paws by systemic use of the antihyperalgesic oxidized ATP Alessandro Fulgenzi¹, Giacomo Dell'Antonio², Chiara Foglieni², Elena Dal Cin², Paolo Ticozzi¹, Josè S Franzone³ and Maria Elena Ferrero¹ BMC Immunology 2005, 6:18
8. Expression and function of the P2X7 receptor in rat C6 glioma cells Wei Wei, Jae K. Ryu, Hyun B. Choi, James G. McLarnon * Cancer Letters, 260 (2008) 79-87

ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Γεώργιος Βέργουλας

**Διευθυντής Νεφρολογίας, Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»**

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η θεραπεία εκλογής για ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. Τα τελευταία χρόνια, οι στρατηγικές αύξησης της προσφοράς νεφρών περιλαμβάνουν τη χρήση νεφρικών μοσχευμάτων μετά από καρδιακό θάνατο, από οριακούς δότες (πτωματικούς και ζώντες) και τη χρήση νεφρών από ζωντανούς μη συγγενείς δότες (ζεύγη ζωντανών δοτών, μη κατευθυνόμενες μεταμοσχεύσεις από ζωντανούς μη συγγενείς δότες). Πολλά ηθικά και νομικά προβλήματα που αφορούν τις πτωματικές μεταμοσχεύσεις από νεκρούς με πάλλουσα ή μη καρδιά καθώς και προβλήματα που αφορούν τη δωρεά από ζωντανού μη συγγενείς δότες έχουν λυθεί αλλά και πολλά άλλα είναι υπό συζήτηση και περιμένουν τη λύση τους.

Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

Αβδελίδου Αφροδίτη

Επιμελήτρια Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών

Αγραφιώτης Αθανάσιος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Ασκληπείο Βούλας, Αθήνα

Ανάσης Παύλος

Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας -
Παθοφυσιολογίας Πανεπιστημίου Πελοποννήσου,
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης

Ανατολίτου Φανή

Αναπληρώτρια Διευθύντρια ΕΣΥ,
Β' Εντατική Μονάδα Πρόωρων,
Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Αποστόλου Ιωάννα

Κτηνίατρος, Κτηνιατρικό Εργαστήριο Ιωαννίνων

Βαγενάς Γεώργιος

Χημικός, Χημική Διεύθυνση Ιωαννίνων

Βασιλείου Ειρήνη

Επιμελήτρια Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Καστοριάς

Βασιλείου Στυλιανός

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Βέργουλας Γεώργιος

Διευθυντής Νεφρολογίας, Χειρουργική Κλινική
Μεταμοσχεύσεων, Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Βλαχάκος Δημήτριος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Υπεύθυνος Νεφρολογικής
Μονάδας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική Π.Α., Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Γεράκης Αλέξανδρος

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα,
Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «ΥΓΕΙΑ»

Γεωργάκη Ελένη

Υφηγήτρια Παιδιατρικής Π.Α.,
Διευθύντρια Παιδονεφρολογικού Τμήματος,
Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Γούδας Παύλος

Επιμελητής Α' Νεφρολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Γράβα Ειρήνη

Επίκουρος Καθηγήτρια Νεφρολογίας Π.Α.,
Αναπληρώτρια Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού
Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Γρέκας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής
Κλινικής Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Δαρδαμάνης Μάνθος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας

Δερβενιώτης Βασίλειος

Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Δράμας

Δημητριάδης Αθανάσιος

Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος,
Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης

Διαμαντόπουλος Αθανάσιος

Αμ. Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Π.Α.,
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό
Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Εδιπίδης Κυριάκος

Νεφρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης,
Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «ΥΓΕΙΑ»

Ζέρβα Αγγελική

Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Κυπαρισσίας

Ζηρογιάννης Παναγιώτης

Νεφρολόγος, Πρόεδρος Επιστημονικού
Συμβουλίου, Διευθυντής Νεφρολογικού
Τμήματος, Πολυκλινική Λαμίας

Καμπούρης Χαράλαμπος

Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Καραγιάννης Αστέριος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

Καραγκιόζης Χρήστος

Πρόεδρος Συλλόγου Νεφροπαθών Θεσσαλονίκης, Αντιπρόεδρος Πανελληνίας Ομοσπονδίας Νεφροπαθών

Καρβούνης Χρήστος

Διευθυντής Παθολογικού Τομέα & Επιστημονικής Επιτροπής, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

Κατσούδας Σπυρίδων

Επιμελητής Α', Νεφρολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Π.Α., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Κολλιός Κωνσταντίνος

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νεφρολογίας Α.Π.Θ., Γ' Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Κοντομηνάς Μιχαήλ

Καθηγητής Χημείας Τροφίμων Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κορώνης Χρήστος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Λευκάδας

Κουλουρίδης Ευστάθιος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας

Κουτρούλια Ελένη

Επιμελήτρια Β', Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»

Κυριαζή Βασιλική

Αιματολόγος, Επιμελήτρια Β', Νοσοκομείο Θεΐας Πρόνοιας «Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ»

Κώτσος Βασίλειος

Λέκτορας Παθολογίας Α.Π.Θ., Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

Λέτσιος Απόστολος

Στατιστικός - Τ. Διοικητής Νοσοκομείου ΕΣΥ

Λιάκος Σπυρίδων

Υπεύθυνος Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Euromedica, Κεντρική Κλινική Θεσσαλονίκης

Μακαρίτης Κωνσταντίνος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Μαλιάρα Μαρία

Επιμελήτρια Α' Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης

Μάνδουλα Μαρία

Παιδίατρος, Πρόεδρος Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας (ΙΧΕΚ)

Μάνος Ιωάννης

Δρ. Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Μαρτζούκος Αλέξιος

Δρ. Νευρολογίας, Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Κέρκυρας

Μουτάφης Σπυρίδων

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού & Νεφρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ»

Μπαλτατζή Μαρία

Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Μυσερλής Γρηγόριος

Διευθυντής Νεφρολογίας, Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Νικοδημοπούλου Μαρία

Επιμελήτρια Β', Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Νικολακάκης Νικόλαος

Παθολόγος - Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου Κρήτης

Οικονόμου Όλγα

Πρόεδρος Πανελληνίας Εταιρείας
Νοσοκομειακών Φαρμακοποιών,
Πρώην Αντιπρόεδρος ΕΟΦ

Παναγοδήμος Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού
Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου

Παπαχριστοφόρου Κωνσταντίνος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου «ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΑΝΕΙΟ»

Πέππα Μελομένη

Λέκτορας Ενδοκρινολογίας, Β΄ Προπαιδευτική -
Παθολογική Κλινική - Μονάδα Έρευνας και
Διαβητολογικό Κέντρο Π.Α., Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Περάκης Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική
Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ηρακλείου Κρήτης

Πέττας Ευάγγελος

Χημικός Μηχανικός, MSc Biochemical
Engineering

Προβατοπούλου Σιμέλα

Ειδικευόμενη Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο
Αμαλιάδας

Σαββόπουλος Χρήστος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Σπαΐα Σοφία

Νεφρολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια,
Β΄ ΙΚΑ Θεσσαλονίκης «Η ΠΑΝΑΓΙΑ»

Σταματέλου Κυριακή

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Μονάδας
Τεχνητού Νεφρού και Νεφρολογικού, Κλινική
«ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

Στάμου Μαρία

Επιμελήτρια Α΄, Β΄ Παιδιατρική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Σταυρακάκη Ελένη

Δρ. Χημείας Τροφίμων - Βιοχημείας,
Προϊσταμένη Χημικής Υπηρεσίας Κέρκυρας,
Γενικό Χημείο του Κράτους

Σταυρόπουλος Αθανάσιος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου

Στεργίου Νικόλαος

Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Παιδιατρικής
Κλινικής Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Στεφανίδης Ιωάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικής
Κλινικής, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τζανάκης Ιωάννης

Αναπληρωτής Διευθυντής Νεφρολογικού
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Χανίων

Τσαγγάλης Γεώργιος

Επιμελητής Β΄ Νεφρολογίας, Μονάδα Τεχνητού
Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Υφαντόπουλος Ιωάννης

Πρόεδρος Δ.Σ. Εθνικού Κέντρου Κοινωνικών
Ερευνών, Καθηγητής Οικονομικών της Υγείας Π.Α.

Φουρτούνας Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο - Τομέας
Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Πατρών

Χατζηγιαννακός Δημήτρης

Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «ΑΜΑΛΙΑ
ΦΛΕΜΙΝΓΚ»

Χατζητόλιος Απόστολος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Ψημένου Ερασμία

Επιμελήτρια Α΄, Νεφρολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή της 14^{ης} Επιστημονικής Εκδήλωσης του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.
ευχαριστεί θερμά για τη συμμετοχή τους τις παρακάτω εταιρείες:

- ABBOTT LABORATORIES A.B.E.E.
 - ALAPIS A.B.E.E.
- ASTELLAS PHARMACEUTICALS S.A.
 - DEMO A.B.E.E.
 - DIOPHAR A.E.
 - ELPEN A.E.
- GENESIS PHARMA S.A.
- GENZYME ΕΛΛΑΣ Ε.Π.Ε.
- LEO PHARMA HELLAS
- MEDIPRIME S.A. JANSSEN - CILAG A.B.E.E.
 - NEPHROTECH A.E.
 - PFIZER HELLAS A.E.
 - ROCHE HELLAS A.E.
 - SANOFI - AVENTIS S.A.
 - SHIRE HELLAS A.E.
 - VERMA DRUGS A.B.E.E.
 - ΕΝΟΡΑΣΙΣ Α.Ε.
- ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ Ε.Π.Ε.
 - ΝΤΙΑΛ Α.Ε.
- ΠΑΡΟΦΙΛ - B.BRAUN

Λίγα λόγια για την Κέρκυρα



Η Κέρκυρα είναι το βορειότερο και δεύτερο σε μέγεθος νησί του συμπλέγματος των Επτανήσων, στο Ιόνιο Πέλαγος. Με πυκνότητα πληθυσμού 193 κατοίκους ανά τετραγωνικό χιλιόμετρο, συγκαταλέγεται στα πλέον πυκνοκατοικημένα νησιά της Μεσογείου.

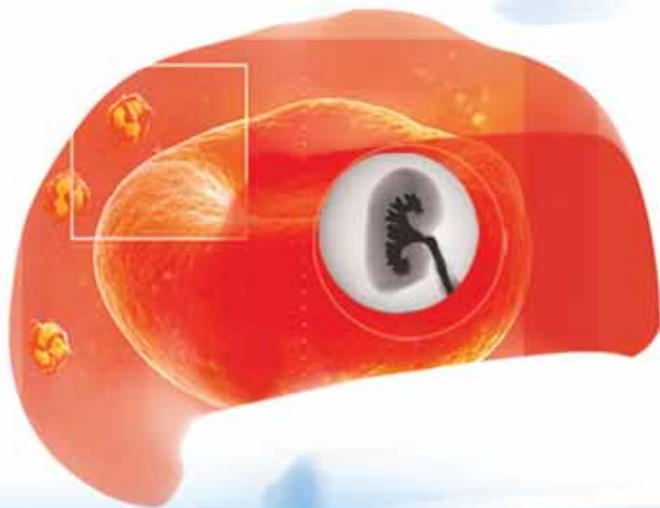


Η πόλη της Κέρκυρας, πληθυσμού 28.185 κατοίκων, με έντονα ενετικά και αγγλο-γαλλικά στοιχεία, προσφέρει σπουδαία αξιοθέατα όπως το Ποντικονήσι, το Κανόνι και το Μον Ρεπό, και αξιόλογα κτίρια: η Αγγλική Αρμοστεία, τα παλαιά ανάκτορα του Ταξιάρχου Μιχαήλ και Αγίου Γεωργίου, το μέγαρο Καποδίστρια, το μητροπολιτικό μέγαρο, το σημερινό Δημαρχείο, το μέγαρο της Ιονίου Ακαδημίας. Εξίσου σημαντικό αξιοθέατο, στην περιφέρεια της πόλης, αποτελεί το Αχιλλείο, το παλάτι της βασίλισσας Ελισάβετ. Ο πολιούχος της πόλης είναι ο Άγιος Σπυρίδων, το άφθαρτο σκήνωμα του οποίου αποτελεί πόλο έλξης για χιλιάδες τουρίστες ετησίως. Η Κέρκυρα είναι έδρα του Ιονίου Πανεπιστήμιου που ιδρύθηκε το 1984 και περιλαμβάνει έξι τμήματα σπουδών: τμήμα Ιστορίας, τμήμα Ξένων Γλωσσών, Μετάφρασης και Διερμηνείας, τμήμα Μουσικών Σπουδών, τμήμα Αρχαιονομίας και Βιβλιοθηκονομίας, τμήμα Πληροφορικής και τμήμα Τεχνών Ήχου και Εικόνας. Στις ακτές της Κέρκυρας συναντώνται δεκάδες παραλίες με ψιλή άμμο (Αη Γόρδης, Γλυφάδα, Σιδάρι, Αχαράβη, Παλαιοκαστρίτσα) ενώ στην ενδοχώρα υπάρχουν χωριά εξαιρετικής φυσικής ομορφιάς.



Η Κέρκυρα φημίζεται για τη μουσική της παράδοση, από τις «καντάδες» μέχρι την περίφημη «Φιλαρμονική», η οποία συνοδεύει τη λιτανεία του Επιταφίου τη Μεγάλη Παρασκευή. Το πρωινό του Μεγάλου Σαββάτου, η κερκυραϊκή παράδοση θέλει τους κατοίκους της Παλιάς πόλης να ρίχνουν στάμνες με νερό από τα μπαλκόνια γεγονός που συμβολίζει την «πρώτη ανάσταση» του Χριστού. Η πόλη είναι γνωστή και για το Καρναβάλι της, που συνοδεύεται από παρελάσεις με παραδοσιακές στολές. Τέλος, η Κερκυραϊκή κουζίνα φημίζεται για την «πασπισάδα», το «σοφρίτο», το «μπουρδέτο», τις «μάντολες» και το «παστέλι». Ανάμεσα στα προϊόντα τοπικής παραγωγής είναι το κουμ-κουάτ (για γλυκά κουταλιού και λικέρ), η γραβιέρα και το βούτυρο Κέρκυρας, το λάδι ελιάς και η ρίγανη.





πρόγραμμα
συνεχιζόμενης
εκπαίδευσης
στη **νεφρολογία**
και στην **αρτηριακή
υπέρταση**

Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας
Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457
E-mail: alebesei@free-spirit.gr



REPLAGAL[®]
agalsidase alfa



Η φυσική επιλογή στη νόσο του Fabry

Shire
HELLAS S.A.