

ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ΣΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΣΤΟΧΟΥ LDL-C<sup>1</sup>

**ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**  
ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ  
ΜΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΟ ΟΙΚΟΓΕΝΗ  
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ<sup>1</sup>

**INEGY™**  
(ezetimibe/simvastatin)

**EZETROL™**  
(ezetimibe)



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος INEGY™

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.



Υπεύθυνος Άδειας κυκλοφορίας

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε

**ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ:** Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος  
Τηλ.: 210 9897300

**ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ:** 9ο χλμ. Θεσ/νίκης - Θέρμης,  
570 01 ΠΥΛΑΙΑ

Τηλ.: 2310 863634, FAX: 2310 863687

[www.merck.com](http://www.merck.com)



Συμπροώθηση από την εταιρεία:

**ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.** ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
LICENSEE / DISTRIBUTOR OF MERCK SHARP & DOHME  
Division of MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA

**ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ**  
**ΑΘΗΝΑ:** Οδός Τατσοπού, 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ:** Β. Χατζή 2, Τηλ.: 2310 833893

**ΠΑΤΡΑ:** Μαιζώνος 131, Τηλ.: 2610 221397

E-mail: [mailbox@vianex.gr](mailto:mailbox@vianex.gr) • [www.vianex.gr](http://www.vianex.gr)

# HJM Οδηγίες προς Συγγραφείς



## Πεδίο εφαρμογής και κάλυψης του περιοδικού HJM

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HJM" είναι το επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος και στοχεύει στη δημοσίευση άρθρων υψηλής ποιότητας σχετικά με όλες τις πτυχές της εσωτερικής παθολογίας. Πρωταρχικός στόχος είναι να δημοσιεύει σε κάθε τεύχος μια σειρά από πρωτότυπα άρθρα σχετικά με κλινικές και βασικές ερευνητικές εκθέσεις ή παρουσίαση περιστατικών. Πολλές από αυτές θα συνοδεύονται από συντακτικές παρατηρήσεις. Άρθρα επικαιρότητας συχνά θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση συγγραφέων που είναι διακεκριμένοι στο αντίστοιχο πεδίο. Η Συντακτική Επιτροπή αποδίδει μεγάλη σημασία σε θέματα που σχετίζονται με την συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, την εφαρμογή των κατευθυντήριων γραμμών και την αποτελεσματικότητα στην εσωτερική παθολογία.

## Διαδικασία αξιολόγησης άρθρων

Όλα τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό θα υποβληθούν σε διαδικασία αξιολόγησης από δύο περισσότερους κριτές, πριν από τη λήψη της τελικής απόφασης από την Επιτροπή Σύνταξης.

## Γλώσσες

Η επίσημη γλώσσα του περιοδικού είναι η Ελληνική ή η Αγγλική. Η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να προβεί σε απαραίτητες γραμματικές και συντακτικές αλλαγές.

Στα άρθρα στα οποία περιγράφεται έρευνα για τον άνθρωπο, οι συγγραφείς πρέπει να αναφέρουν σαφώς ότι όλες οι πειραματικές διαδικασίες που διενεργήθηκαν έγιναν σύμφωνα με τα πρότυπα δεοντολογίας της αρμόδιας θεσμικής επιτροπής για τον ανθρώπινο πειραματισμό καθώς και με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, αναθεωρημένη το 2000. Κατά την υποβολή ερευνών πάνω σε ζώα, οι συγγραφείς πρέπει επίσης να αναφέρουν ότι ακολούθησαν τις διαδικασίες που ορίζουν οι θεσμικοί και εθνικοί οδηγοί για τη φροντίδα και τον χειρισμό των πειραματόζωων. Πρωτότυπα άρθρα, γίνονται δεκτά προς εξέταση για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι ούτε το αντικείμενο ούτε μέρος του άρθρου έχει ή πρόκειται να δημοσιευθεί αλλού πριν εμφανιστούν στο περιοδικό. (Αυτός ο περιορισμός δεν ισχύει για τα αποσπάσματα) Εάν κάποια στοιχεία ή πίνακες του άρθρου έχουν ήδη δημοσιευθεί αλλού, άδεια για τη χρήση τους πρέπει να λαμβάνεται από τον κάτοχο των πνευματικών δικαιωμάτων. Οι δεκτές εργασίες γίνονται μόνιμη ιδιοκτησία του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση και δεν μπορούν να αναπαραχθούν αυτούσιες ή μέρος αυτών, χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση του Εκδότη.

## Οδηγίες συγγραφής

### Τύποι άρθρων

Editorials (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Οι απόψεις αναγνωρισμένων επιστημόνων για την εσωτερική παθολογία θα δημοσιεύονται ως editorials σε τακτική βάση. Συντακτικές παρατηρήσεις επί συγκεκριμένων άρθρων μπορεί επίσης να ζητηθούν από εμπειρογνώμονες στον σχετικό τομέα.

Άρθρα ανασκόπησης (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Άρθρα ανασκόπησης περιλαμβάνουν σημαντικά επικαιροποιημένα θέματα, πρόσφατες πληροφορίες στα αντίστοιχα πεδία ή άρθρα που αναφέρονται σε νέα σημαντικά ευρήματα ή αποτελέσματα έρευνας που μπορούν να αξιοποιηθούν στην κλινική πράξη.

Πρωτότυπα άρθρα Έρευνας (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Περιγραφές ειδικών κλινικών και βασικών ερευνητικών μελετών σε όλους τους επιμέρους τομείς της εσωτερικής παθολογίας μπορούν να γίνουν επίσης δεκτά προς δημοσίευση στο περιοδικό.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις (περιορίζεται σε 500 λέξεις). Παρουσιάσεις και συζητήσεις από ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις μπορούν να υποβάλλονται ως σύντομες εκθέσεις.

### Επιστολές προς τη Σύntαξη.

Οι επιστολές προς τη Σύntαξη πρέπει να περιορίζονται σε 500 λέξεις. Μπορούν να περιλαμβάνουν σύντομες επιστημονικές εκθέσεις ή απαντήσεις σε άρθρα που δημοσιεύθηκαν σε προηγούμενα τεύχη του περιοδικού.

### Προετοιμασία άρθρων

Το Περιοδικό "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - ΗJΜ" δέχεται άρθρα που πληρούν τις προϋποθέσεις της Διεθνούς Επιτροπής Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών, όπως ενημερώθηκε το Νοέμβριο του 2003. Το άρθρο πρέπει να είναι γραμμένο με διπλό διάστιχο με ευρύ περιθώριο γύρω από το κείμενο. Ηλεκτρονική μορφή των άρθρων πρέπει να είναι σε μορφή MicrosoftWord. Οι σελίδες πρέπει να αριθμούνται διαδοχικά, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου. Οι συντομογραφίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με συνέπεια σε όλο το άρθρο αφού ορισθούν αρχικά στο κυρίως κείμενο. Όλα τα υποβληθέντα άρθρα θα πρέπει να συνοδεύονται από υπογεγραμμένη δήλωση των συμμετεχόντων συγγραφέων για ύπαρξη ή μη οικονομικών συμφερόντων ή άλλης προσωπικής σχέσης τους με οποιοδήποτε φορέα σχετίζεται με την υπό δημοσίευση έρευνα. Μονάδες μέτρησης: Όλες οι μετρήσεις θα πρέπει να εκφράζονται σε διεθνείς μονάδες (SI).

### Μορφοποίηση άρθρων

Σελίδα τίτλου (σε ελληνικά και αγγλικά). Η σελίδα τίτλου θα πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες: το είδος του άρθρου, τον τίτλο του άρθρου, τα ονόματα των συγγραφέων (όνομα και επώνυμο), τουλάχιστον πέντε λέξεις-κλειδιά, για να χρησιμοποιηθούν ως ευρετήριο (όροι σύμφωνα με το MeSH θα προτιμούνται, διότι θα διευκολύνει την εύρεση στο PubMed / Medline), υπεύθυνος συγγραφέας και στοιχεία επικοινωνίας.

Περίληψη (σε ελληνικά και αγγλικά). Σε πρωτότυπα άρθρα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται περίληψη έκτασης 250 λέξεων στην δεύτερη σελίδα του άρθρου η οποία θα έχει την εξής δομή: εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα και συμπεράσματα. Για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις η περίληψη θα πρέπει να έχει την μορφή μιας παραγράφου (100 λέξεις) στην οποία θα συνοψίζονται τα κύρια σημεία ενδιαφέροντος της υπό εξέταση υπόθεσης.

### Κείμενο

Τα πρωτότυπα άρθρα θα πρέπει να έχουν τις εξής βασικές ενότητες: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση.

### Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

Θα πρέπει να περιλαμβάνουν μια σύντομη εισαγωγή, που ακολουθείται από την παρουσίαση της υπόθεσης και Συζήτηση. Κριτικές, Editorials, και άλλα είδη άρθρου θα πρέπει να χωρίζονται σε ενότητες ανάλογα με αντικείμενό τους.

### Ευχαριστίες

Τα άτομα που έχουν συμβάλει στο άρθρο μπορούν να συμπεριληφθούν στο τέλος του τμήματος του κειμένου.

Οι αναφορές θα πρέπει να διαμορφωθούν αριθμητικά, από την πρώτη φορά που εμφανίζονται στο κείμενο, για παράδειγμα 1 Αναφορές (δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 30 για πρωτότυπο άρθρο, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 10 για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις και τα γράμματα) Οι αναφορές πρέπει να έχουν διπλό διάστημα με αριθμητική ακολουθία, ξεκινώντας σε μια νέα σελίδα μετά το τέλος του κειμένου. Η αρίθμηση των αναφορών θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Όλοι οι συγγραφείς θα πρέπει να εμφανίζονται στις αναφορές.

Οι πίνακες θα πρέπει να είναι ένα σε κάθε σελίδα και αριθμημένος. Οι εικόνες επίσης θα πρέπει να είναι αριθμημένες με καλή ευκρίνεια ώστε να γίνονται κατανοητές από τους αναγνώστες και να υποστηρίζονται από βιβλιογραφία που παρέχεται εντός του κειμένου. Συντομογραφία ή οποιαδήποτε αναφορά που χρήζει επεξήγησης εντός κάθε εικόνας θα πρέπει να αναγράφεται στην σχετική λεζάντα ανά εικόνα.

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - ΗJΜ" θα δέχεται άρθρα μόνο με ηλεκτρονική υποβολή. Τα άρθρα θα πρέπει να υποβάλλονται, αποστέλλονται ως συννημένο αρχείο στη διεύθυνση e-mail της Γραμματείας του Περιοδικού: [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr) ή [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr), με Θέμα «Υποβολή Άρθρου» και αναφορά του τίτλου του άρθρου. Ο υπεύθυνος για επικοινωνία συγγραφέας θα λάβει επιστολή από την Συντακτική Επιτροπή του Περιοδικού τόσο για την παραλαβή του άρθρου όσο και για την αποδοχή ή απόρριψη του. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις οδηγίες μπορείτε να συνδεθείτε με την ιστοσελίδα της ΕΠΒΕ [www.epbe.gr](http://www.epbe.gr) (Περιοδικό, Οδηγίες προς Συγγραφείς).

# HJM Instructions for authors



**Scope and Coverage of the Journal:** The “Hellenic Journal of Medicine - HJM” is the official journal of the North Greece Hellenic Society of Internal Medicine and aims to publish high-quality articles on all aspects of internal medicine. A primary goal is to publish in each issue a number of original articles related to clinical and basic research or case reports. Many of these will be accompanied by invited editorial comments. Hot topics will be invited frequently in the journal as invited expert articles. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects related to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in internal medicine.

## Peer review process:

All articles submitted to the Journal will undergo a peer review process involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

## Languages

The official language of the journal is Greek or English. The Editorial Committee retains the right to make necessary grammatical and syntactical changes.

## Ethics

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals. Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts) If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of “HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Publisher.

## Manuscript Guidelines

### Types of article

**Editorials** (limited to 2000 words). The opinions of recognised leaders in internal medicine are invited as

editorials on a regular basis. Editorial comments on specific articles may also be sought from experts in the relevant field. Review articles (limited to 2000 words). Review articles include comprehensive contemporary articles, updated information, or articles in new areas of research important and interesting to the medical community. Original Research articles (limited to 2000 words). Descriptions of specific clinical and basic research studies in all sub-fields of internal medicine are welcomed by the Journal. Case Reports (limited to 500 words). Presentations and discussion of interesting clinical cases may be submitted as brief reports. Letters to the Editor. Letters to the Editor should be limited to 500 words. They may include brief scientific reports or responses to articles published in previous issues of the Journal.

### Preparation of manuscripts

“HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003. The manuscript should be double-spaced throughout with wide margins all around. Electronic manuscript formats should be in Microsoft Word format. Pages should be numbered consecutively, beginning with the title page. Abbreviations must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined only in the main text. All manuscripts submitted should be accompanied by the authors’ disclosure of any financial or personal relationship or other conflict of interest that might influence their participation in the work described. Units of measurement: All measurements must be expressed in international units (SI).

### Formatting of submissions

**Title page** (both in Greek and English). The title page should include the following information: the type of submission; the title of the manuscript; the names of the authors (first name and family name, authors’ affiliations; a list of up to five key words, to be used for indexing purposes (MeSH terms should be preferred, as they will facilitate indexing in PubMed/Medline); author responsible for correspondence.

**Abstract** (both in Greek and English). For Original Research articles an abstract no more than 250 words in length must be included as the second page of the manuscript including introduction, methods, results and conclusions. For Case Reports the abstract should be a single paragraph (100 words) summarising the main points of interest of the case presented.

**Text** Original Research articles should organise the text into the following main sections: Introduction, Methods, Results and Discussion.

Case reports should include a brief introduction, followed by Case presentation and Discussion. Reviews, Editorials, and other types of article should be divided into sections according to their subject matter.

**Acknowledgements.** Persons who have contributed to the article may be acknowledged at the end of the Text section.

Reference citations in the text should be formatted numerical when first appeared in the text for example 1

**References** (not exceed 30 per original paper, review, not exceed 10 for case reports, letters) References should be typed double-spaced in numerical sequence, starting on a new page after the end of the text. The numbering of references should reflect the order in which they are cited in the text. All authors should appear in the references.

**Tables** Tables should be arranged one per page and numbered. Figure Legends. Figures should be numbered. Legends should be concise, but should be sufficient to enable the reader’s comprehension of a figure without reference to the main text. Explanations of any annotations on a figure should be appended to the respective legend.

“HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” will accept only electronic manuscript submissions. Articles to be submitted, are sent as an attached file to the e-mail address of the Secretariat of the “HJM”: [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr) or [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr). “Manuscript submission” and the title of the manuscript should be written in the subject section of the e-mail. The corresponding author will receive a letter from the Editorial Board of the “HJM” upon receipt of the article, as well as upon possible acceptance or rejection.



## Ανακοινώσεις

### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

**Πρόεδρος:** Ευστράτιος Μαλτέζος

**Α' Αντιπρόεδρος:** Απόστολος Χατζητόλιος

**Β' Αντιπρόεδρος:** Γεώργιος Νταλέκος

**Γεν. Γραμματέας:** Δημήτριος Παπάζογλου

**Ταμίας:** Χρήστος Σαββόπουλος

**Μέλη:** Γεώργιος Λιάμης, Στέφανος Μυλωνάς,  
Σπυρίδων Μπακατσέλος, Δημήτριος Σκούτας

### ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

**Πρόεδρος:** Ευάγγελος Τούλης

**Αντιπρόεδρος:** Απόστολος Χατζητόλιος

**Γεν. Γραμματέας:** Σόλων Κωτούλας

**Αναπλ. Γεν. Γραμματέας:** Παναγιώτης Χαλβατσιώτης

**Ταμίας:** Δημήτριος Βήτος

**Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης:** Σπυρίδων Κόκκινος

**Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων:** Σπυρίδων Ντουράκης

**Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης:** Μάριος Πυρπασόπουλος

**Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων:** Αχιλλέας Γκίκας

# HJM

# Hellenic Journal of Medicine

# Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

**Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος**

**Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Τηλ.: 210 8980461, Facsimile: 210 8986265

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr), email: [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr)

**Εκδίδεται από την Εταιρία:  
“VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική,  
Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε.”**

**Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, 166 74

**Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas  
President and CEO at “VEGA E.C.M. LTD”**

[www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr) - email: [chairman@vegacom.gr](mailto:chairman@vegacom.gr)  
45-47, Ioustinianou Str. 16674, Glyfada, Hellas Tel. +30 210 8980461

**Πρόεδρος Συντακτικής  
Επιτροπής**

Ευστράτιος Μαλτέζος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης,  
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής Π.Γ. Νοσοκομείου Αλεξανδρουπόλεως.

**Διευθυντής Συντάξεως**

Βασίλειος Κώτσης

Επικ. Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής, Γ' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.  
Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη. Συντονιστής Ομάδας Εργασίας Ε.Π.Β.Ε.  
για το Περιοδικό.

**Editor In Chief**

Efstratios Maltezos, MD.

Professor of Internal Medicine , Medical School Democritus University of Thrace.  
University General Hospital of Alexandroupolis.

**Managing Editor**

Vasileios Kotsis, MD.

Assistant Professor in Internal Medicine  
Medical School “Aristotle University of Thessaloniki”.  
Coordinator I.M.S.N.G. Working Group for the Journal

**Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία** LITHOS O.E.


**Τιμή Τεύχους** 1 λεπτό Ευρώ - 1Eurocent **Ετήσιες Συνδρομές:** Ιατροί 20 ευρώ Ιδρύματα - Εταιρείες 50 ευρώ

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Β. Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: [et.pathologies@hotmail.com](mailto:et.pathologies@hotmail.com)

Παλαιότερα τεύχη του περιοδικού “ H J M ” καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας “ VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε. ” : [www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr) στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση , η αναπαραγωγή , ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού H J M με οποιονδήποτε τρόπο , μηχανικό , ηλεκτρονικό , φωτοτυπικό , ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα .

©2014 Hellenic Journal of Medicine.All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



**2<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗΝ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ  
ΜΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ**

**2<sup>nd</sup> PANHELLENIC CONGRESS  
ON CONTINUING EDUCATION IN INTERNAL MEDICINE  
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION**



**ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ**  
INTERNAL MEDICINE SOCIETY  
OF NORTHERN GREECE



**ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ  
ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ**  
HELLENIC PROFESSIONAL  
UNION OF INTERNISTS



**24-28/2/2016  
Makedonia Palace  
Θεσσαλονίκη**



# Συντακτική Επιτροπή

## Αλφαβητικώς

### **Αλεξανδρίδης Θεόδωρος**

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

### **Γώγος Χαράλαμπος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

### **Δαούσης Δημήτριος**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

### **Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος**

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

### **Ελισάφ Σ. Μωυσής**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

### **Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος**

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

### **Καλφαρέντζος Φώτιος**

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

### **Kantartzis Konstantinos**

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology , Diabetology Nephrology , Vascular Disease and Clinical Chemistry, University of Tübingen, Germany

### **Κολιάκος Γεώργιος**

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### **Κωλέττης Μ. Θεόφιλος**

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

### **Μαλτζές Ευστράτιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης Αλεξανδρούπολη

### **Mantzoros Christos**

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief , Metabolism, Clinical and Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School, Cambridge, U.S.A.

### **Bakris George ,**

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago Medicine, Chicago, U.S.A.

### **Μπασούκας Δ. Ιωάννης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

### **Μπούρα Παναγιώτα**

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### **Νάκος Χ. Γεώργιος**

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

### **Νταλέκος Γεώργιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

### **Ντουράκης Π. Σπυρίδων**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

### **Παπανδρέου Χρήστος**

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

### **Παπαδάκη Ελένη**

Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

### **Πετρίκκος Γεώργιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

### **Σιαφάκας Νικόλαος**

Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

### **Spyridopoulos Ioakim**

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle, United Kingdom

### **Στεφανάδης Χριστόδουλος**

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

### **Tsakiris A. Dimitrios**

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University Hospital Basel, Switzerland

### **Τσαταλάς Κωνσταντίνος**

Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

### **Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής**

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

### **Χίτογλου - Μακέδου Αρετή**

Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

# ΗJΜ



# VEGA

## 1996

Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία  
Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών  
Getting Sponsors and Sponsorship  
Sponsorship Research  
# 1 Resource in Finding a Sponsor



**Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος  
Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Γλυφάδα-Χαλάνδρι (Γραφεία Βορείων Προαστίων)  
Εδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47 Γλυφάδα 16674  
Τηλ.: 210 8980461 Fax: 210 8986265  
[www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr), e-mail: [info@vegacom.gr](mailto:info@vegacom.gr)



## Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος

Στιλπ. Κυριακίδη 1 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Τ.Κ. 546 36  
Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 993480 Fax: 2310 994918,  
23730 23745  
e-mail: epbe@epbe.gr / www.epbe.gr



## Internal Medicine Society of Northern Greece

1, Stilponos Kiriakidi AHEPA Hospital  
54636  
Thessaloniki Hellas  
Tel.: 2301 993489  
fax : 2310 99418  
e-mail: epbe@epbe.gr / www.epbe.gr

### Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Π.Β.Ε.

<b>Πρόεδρος</b>	Ευστράτιος Μαλτέζος
<b>Α' Αντιπρόεδρος</b>	Απόστολος Χατζητόλιος
<b>Β' Αντιπρόεδρος</b>	Γεώργιος Νταλέκος
<b>Γενικός Γραμματέας</b>	Δημήτριος Παπάζογλου
<b>Ταμίας</b>	Χρήστος Σαββόπουλος
<b>Μέλη Δ.Σ.</b>	Γεώργιος Λιάμης, Στέφανος Μυλωνάς, Σπυρίδων Μπακατσέλος, Δημήτριος Σκούτας

### Board of Directors I.M.S.N.G.

<b>President</b>	Efstratios Maltezos
<b>First Vice-President</b>	Apostolos Hatzitolios
<b>Second Vice-President</b>	George Ntalekos
<b>Secretary General</b>	Dimitris Papazoglou
<b>Tressurer</b>	Christos Savopoulos
<b>Members</b>	George Liamis, Stefanos Milonas, Spiridon Bakatselos, Dimitris Skoutas

### Ομάδες Εργασίας Ε.Π.Β.Ε.

Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων  
& Θρομβοεμβολικών Νόσων  
Αγγειολογίας - Υπερήχων  
Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το Κοινό  
Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων  
Ανοσολογίας - Ρευματικών Νοσημάτων  
Αρτηριακής Υπέρτασης  
Γηριατρικής  
Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας  
Δυσλιπιδαιμιών  
Λοιμώξεων  
Νοσημάτων Ήπατος  
Παχυσαρκίας - Καπνίσματος - Διαταραχών Ύπνου  
Περιοδικού  
Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θε-  
μάτων Ειδικευομένων  
Σακχαρώδη Διαβήτη

### Βοηθί Συντάξεως Περιοδικού ΗJM

Αποστολοπούλου Μάρθα,  
Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων,  
Κουλαρά Παυλίνα,  
Επιμέλεια Θεμάτων Ειδικότητας  
Κακαλέτσης Νικόλαος,  
Επιμέλεια Ειδήσεων από το Διαδίκτυο  
Κωτούλας Σόλων,  
Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων  
Τζιόμαλος Κωνσταντίνος,  
Βιβλιογραφική Ενημέρωση  
Κανέλλος Ηλίας,  
Επιμέλεια θεμάτων συναφών ειδικοτήτων  
Φωτιάδης Σπύρος,  
Επιμέλεια ειδήσεων Υγειονομικού  
Ενδιαφέροντος Ελληνικού & Διεθνούς  
Ημερησίου & Περιοδικού Τύπου - Διαδίκτυο



**Cholib**<sup>®</sup>  
Fenofibrate/Simvastatin

A-01209 CHO 1 - 11/2014

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221 (ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

**BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.**  
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ. 210 98 91 777

 **Mylan**  
Seeing  
is believing

Τεύχος 107  
Ιούλιος-  
Σεπτέμβριος  
2015

Σελ. 134-137	<b>HJM Οδηγίες προς Συγγραφείς</b>
Σελ. 146	<b>Άρθρο Σύνταξης</b> Ευστράτιος Μαλτέζος
Σελ. 147-158	<b>Άρθρα Ανασκόπησης</b> <b>Ορμονικές διαταραχές στη νεοπλασματική νόσο</b> <b>Μέρος II: Λοιπές νόσοι, Κωνσταντίνος Νώτας</b>
Σελ. 159-163	<b>Παραοξονάση - 1 και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2</b> Αναστάσιος Χατζηκηδηρόγλου
Σελ. 164-174	<b>Δευτερογενής Πρόληψη Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων</b> Νικόλαος Κακαλέτσης
Σελ. 175-183	<b>Ο Ελληνικός Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας και η ποινική ευθύνη των ιατρών για προσβολές εννόμων αγαθών των ασθενών από αμέλεια, Μ. Καϊάφα-Γκμπάντι</b>
Σελ. 184-196	<b>Η Ιατρική από την σκοπιά ενός αστικολόγου Νομικού</b> Αχιλλέας Γ. Κουτσοουράδης
Σελ. 197	<b>Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες</b>
Σελ. 198-200	<b>Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου</b>
Σελ. 201-202	<b>Ειδήσεις Υγειονομικού Ενδιαφέροντος Ελληνικού Ημερησίου &amp; Περιοδικού Τύπου - Διαδίκτυο</b>
Σελ. 203-204	<b>Δίαιτα &amp; Διατροφή</b>

**Contents**

Number 107  
July -  
September  
2015

Pg. 134-137	<b>HJM Instructions for authors</b>
Pg. 146	<b>Editorial</b> Efstratios Maltezos
Pg. 147 - 158	<b>Review Articles</b> <b>Stroke due to systemic diseases</b> <b>Part II: Other diseases, Konstantinos Notas</b>
Pg. 159-163	<b>Paraoxonase 1 and Diabetes Mellitus</b> Anastasios Chatzihidiroglou
Pg. 164-174	<b>Secondary stroke prevention</b> Nikolaos Kakaletsis
Pg. 175-183	<b>The Greek Code of Medical Ethics and Deontology and the criminal liability of physicians for medical negligence</b> M Kaiafa - Gbanti
Pg. 184-196	<b>Medicine, the perspective of a civil litigation lawyer</b> Achilleas G. Koutsouradis
Pg. 197	<b>Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties</b>
Pg. 198-200	<b>International Medicine Review</b>
Σελ. 201-202	<b>Medical News from the Daily &amp; Monthly Journals and the Web</b>
Σελ. 203-204	<b>Diet &amp; Nutrition</b>

# Άρθρο Σύνταξης- Editorial



**Ευσ. Μαλτέζος**

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Θεωρώ ότι βρισκόμαστε σήμερα στη χώρα μας σε μια μεταβατική περίοδο που θα οδηγήσει σε σημαντική μεταβολή του τρόπου και των συνθηκών άσκησης της Ιατρικής και ιδιαίτερα της Παθολογίας τόσο στο ιδιωτικό ιατρείο όσο και στα Νοσοκομεία ή στα Κέντρα Υγείας.

Η συνεχώς συρρικνούμενη χρηματοδότηση της Δημόσιας Υγείας και κυρίως η με απειλητικό πλέον ρυθμό μείωση του αριθμού των ειδικών και ειδικευομένων ιατρών σε όλα σχεδόν τα Νοσοκομεία της χώρας μας επιβάλλουν την όσο το δυνατό ορθολογικότερη λειτουργία μας, η οποία θα εξασφαλίζει εξοικονόμηση πόρων και προσωπικού χωρίς να μειώνεται η ποιότητα των υπηρεσιών υγείας προς τους ασθενείς μας.

Στο πλαίσιο αυτό διαφαίνεται επιτακτική η ανάγκη της καλύτερης και συνεχούς εκπαίδευσης του Παθολόγου καθώς και η αναβάθμιση της ειδικότητας της Παθολογίας στη χώρα μας. Στην επίτευξη αυτών των στόχων μπορεί να διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο και το περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση» της Ε.Π.Β.Ε.

Καλώ όλους του συναδέλφους και ιδιαίτερα τους νέους Παθολόγους και τους ειδικευόμενους στην Παθολογία να πλαισιώσουν την Ε.Π.Β.Ε. και να εντάξουν το περιοδικό της στις πηγές επιμόρφωσης και πληροφόρησής τους καθώς και να το χρησιμοποιήσουν ως βήμα επιστημονικού ή επαγγελματικού προβληματισμού και έκφρασης.

Παρακαλώ επίσης τους συναδέλφους και το Δ.Σ. της Επαγγελματικής Ένωσης Παθολόγων Ελλάδος να στηρίξουν την προσπάθεια για περαιτέρω αναβάθμιση του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση», ώστε να καταστεί σημαντικό όργανο επιστημονικής κατάρτισης των Ελλήνων Παθολόγων και προβολής των επαγγελματικών μας θεμάτων ή προβληματισμών και των δίκαιων διεκδικήσεών μας.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους συγγραφείς των ιδιαίτερα αξιόλογων άρθρων που δημοσιεύονται στο παρόν τεύχος του Περιοδικού.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς.

Ο Πρόεδρος της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος  
& Επιστημονικός Υπεύθυνος του Περιοδικού

**Ευστράτιος Μαλτέζος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου  
Πανεπιστημίου Θράκης

# Άρθρα Ανασκόπησης

## Ορμονικές διαταραχές στη νεοπλασματική νόσο

### Μέρος II: Λοιπές νόσοι



Κωνσταντίνος Νώτας

Νώτας Κωνσταντίνος<sup>1</sup>, Τέγος Θωμάς<sup>1</sup>, Σαββόπουλος Χρήστος<sup>2</sup>, Ξέρρας Χρυσόστομος<sup>1</sup>, Καϊάφα Γεωργία<sup>2</sup>, Χατζητόλιος Απόστολος<sup>2</sup>, Ωρολογάς Αναστάσιος<sup>1</sup>  
1. Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α. 2. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α.

#### Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Νώτας Κωνσταντίνος,  
Α΄ Νευρολογική ΑΧΕΠΑ,  
Στ. Κυριακίδη 1, ΤΚ 54636 Θεσ/νίκη,  
Τηλ. 2310993309

#### Περίληψη

Στο παρόν άρθρο επιχειρείται η συνοπτική αναφορά των συστηματικών παθολογικών νόσων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή να παρουσιάσουν ΑΕΕ ως πρώτη εκδήλωσή τους. Επιχειρείται η συσχέτιση μιας πλειάδας παθολογικών νόσων με την εκδήλωση ενός ΑΕΕ, όπως οι ενδοκρινείς και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι λοιμώδεις νόσοι, οι φλεγμονώδεις νόσοι, οι αυτοάνοσες διαταραχές, οι διαταραχές του συνδετικού ιστού, η ανεπάρκεια βασικών οργάνων, η κακοήθεια, η μεταμόσχευση ανθρωπίνων οργάνων, οι διάφορες τοξικές ουσίες και οι αιματολογικές παθήσεις. Στο δεύτερο μέρος γίνεται εκτενής αναφορά στις ενδοκρινείς και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, στην εγκυμοσύνη, στις λοιμώδεις νόσους, στις οργανικές ανεπάρκειες, στη μεταμόσχευση οργάνων, στην κακοήθεια, στις διάφορες τοξικές ουσίες και στις αιματολογικές παθήσεις. Η αναγνώριση και κατανόηση αυτών των σχέσεων και συσχετίσεων, όπως και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε ΑΕΕ από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων πέραν του νευρολόγου και του

παθολόγου, μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση και ορθή αντιμετώπιση των επεισοδίων.

**Λέξεις ευρετηρίου:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματικές νόσοι, ενδοκρινείς διαταραχές, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, λοιμώδη νοσήματα, εγκυμοσύνη, αιματολογικά νοσήματα, θρομβοφιλία, καρκίνος, μεταμόσχευση οργάνων

## Stroke due to systemic diseases

### Part II: Other diseases

Notas Konstantinos<sup>1</sup>, Tegos Thomas<sup>1</sup>, Savopoulos Christos<sup>2</sup>, Xerras Chrisostomos<sup>1</sup>, Kaiafa Georgia<sup>2</sup>, Hatzitolios Apostolos<sup>2</sup>, Orologas Anastasios<sup>1</sup>

1. 1st Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece 2. 1st Propaedeutic Internal Medicine Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece

#### Summary

In this article (part I and part II considered collectively) we are briefly presenting the systemic diseases that can either lead to a stroke or present stroke as their first manifestation. We examine the association between stroke and a variety of systemic diseases, such as endocrine and electrolyte disorders, infectious and inflammatory diseases, autoimmune and connective tissue disorders, organ failure, cancer, organ transplantation, drugs and hematologic diseases. In this second part we focus on endocrine diseases, electrolyte imbalance, cancer, infectious diseases, pregnancy, hematologic diseases, thrombophilia and organ transplantation. An understanding of these correlations can lead to an early diagnosis and a prompt intervention.

**Key words:** stroke, systemic diseases, endocrine diseases, electrolyte imbalance, infectious diseases, pregnancy, hematologic diseases, thrombophilia, cancer, organ transplantation

#### Εισαγωγή

##### Ενδοκρινείς διαταραχές

###### • Υπερθυρεοειδισμός

Ο υπερθυρεοειδισμός έχει άμεση συσχέτιση με την κοιλιακή μαρμαρυγή (15% των ασθενών<sup>1</sup>). Στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό υπάρχει αυξημένη επίπτωση εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυ-

γής, ενώ σε θυρεοτοξίκωση ο κίνδυνος καρδιοεμβολισμού λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής είναι προφανής. Παράλληλα, η νόσος Graves έχει συσχετιστεί με σπάνιες περιπτώσεις θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων, νόσου MoyaMoya και γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας, χωρίς όμως αυτή η συσχέτιση να έχει επαρκώς αποδειχτεί<sup>2,3</sup>. Αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου



(ΑΕΕ) προκύπτει επιπρόσθετα από την υψηλή συσχέτιση του υπερθυρεοειδισμού με το δευτεροπαθές αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο 4. Υπάρχουν τέλος αναφορές για αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού εμβολισμού λόγω υπερπηκτικότητας σε θυρεοτοξίκωση, οι οποίες, ενώ αποδεικνύονται σε εργαστηριακό επίπεδο, δεν φαίνεται να παρουσιάζουν σαφή κλινική συσχέτιση 5.

#### • Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός έχει ενοχοποιηθεί για συσχέτιση με αθηρωματική νόσο των μικρών και μεγάλων αγγείων, μέσω της αύξησης της LDL χοληστερόλης, της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, της διαταραχής του ενδοθηλίου των αγγείων, της αύξησης της CRP και της αύξησης των επιπέδων της ομοκυστεΐνης<sup>6,7,8</sup>.

#### • Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός οδηγεί σε αυξημένη έκκριση της παραθορμόνης (PTH), προκαλώντας υπερασβεστιαϊμία. Η υπερασβεστιαϊμία ενοχοποιείται για αρτηριακή υπέρταση, αθηροσκλήρωση και αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στο αρτηριακό τοίχωμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο για αγγειακά συμβάματα<sup>9,10</sup>. Παράλληλα, ο υπερπαραθυρεοειδισμός παρουσιάζει συσχέτιση με το σύνδρομο αναστρέψιμου εστιακού εγκεφαλικού αγγειόσπασμου, οδηγώντας σε εγκεφαλική ισχαιμία<sup>11</sup>.

#### • Τεστοστερόνη

Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σε μεσήλικες άντρες, όπως και σε μεγαλύτερες ηλικίες, σχετίζεται με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, την αντίσταση στην ινσουλίνη και με το μεταβολικό σύνδρομο<sup>12</sup>, αποτελώντας προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και ΑΕΕ<sup>13</sup>.

#### • Υποφυσιακή αποπληξία

Η υποφυσιακή αποπληξία είναι μια επείγουσα νευροενδοκρινολογική πάθηση, η οποία μπορεί να συμβεί λόγω ισχαιμικής απόφραξης, αιμορραγίας ή αιμορραγικής απόφραξης των αγγείων του αδένου της υπόφυσης. Η πλειάδα των περιπτώσεων υποφυσιακής αποπληξίας προκύπτουν ως αποτέλεσμα της πιεστικής απόφραξης των αγγείων της υπόφυσης από ένα υποφυσιακό μακροαδένωμα. Κλινικά,

ο ασθενής υποφέρει από χαρακτηριστική οπισθοβολβική κεφαλαλγία, μνηγιγισμό, απώλεια όρασης από πίεση του οπτικού χιάσματος, διαταραχές της οφθαλμοκίνησης (κυρίως βλάβη του κοινού κινητικού νεύρου) και υποϋποφυσισμό (ανεπαρκής έκκριση της επινεφριδιοφλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH), η οποία είναι υπεύθυνη για την έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, οδηγώντας τον ασθενή σε επινεφριδική κρίση). ΑΕΕ στην κατανομή της έσω καρωτιδας εμφανίζεται συχνά, είτε μέσω αγγειόσπασμου, είτε μέσω άμεσης πίεσης ή και διαχωρισμού της έσω καρωτιδας αρτηρίας, λόγω της γειτνίασης των δομών της υπόφυσης, του οπτικού χιάσματος και του κοινού κινητικού νεύρου με την έσω καρωτιδα (τελική μοίρα) <sup>14,15</sup>. Η έσω καρωτιδα είναι η κύρια οδός άρδευσης της υπόφυσης, με δεύτερη οδό το σπονδυλοβασικό σύστημα (η άρδευση της υπόφυσης έχει αφετηρία τον κύκλο του Willis).

#### • Οιστρογόνα- λήψη αντισυλληπτικών

Χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, κυρίως κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, λόγω της αυξημένης εναπόθεσης λιπιδίων, της παχυσαρκίας και της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη<sup>16</sup>. Αντίθετα όμως, οι θεραπείες υποκατάστασης με λήψη οιστρογόνων αντί να μειώνουν, αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού σε σημαντικό βαθμό (ύπαρξη αναφορών για αύξηση κατά 40%)<sup>17</sup>.

Η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα είναι ένας γνωστός και επαρκώς τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό συμβάν εδώ και 30 χρόνια, με αύξηση του κινδύνου στο διπλάσιο σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Επειδή όμως η επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών σε αυτή την ηλικία είναι μικρή, ο απόλυτος κίνδυνος με τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων είναι χαμηλός, μόλις 8 σε 100.000 γυναίκες<sup>18</sup>. Η επίπτωση αυτή όμως αυξάνεται κατακόρυφα όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση (συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προ της λήψης), η παχυσαρκία (διπλάσιος κίνδυνος), το κάπνισμα (διπλάσιος έως οκταπλάσιος κίνδυνος), η ημικρανία (οκταπλάσιος κίνδυνος, ειδικά σε ασθενείς με αύρα προ της ημικρανίας) και οι αιματολογικές διαταραχές που οδηγούν στην υπερπηκτικότητα (ειδικά ο παράγοντας V-Leiden και η μετάλλαξη του γονιδίου

ου της ομοκυστείνης)19,20. Όλα τα παραπάνω σχετίζονται με τη λήψη οιστρογόνων ως αντισύλληψη, ενώ η λήψη αγωγής με προγεστερόνη δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού συμβάντος.

#### • Εγκυμοσύνη

Η περίοδος της εγκυμοσύνης και του τοκετού έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, όπως και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν εμφανίζεται στατιστικά ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού συμβάντος, παρά μόνο στις εγκύους που εμφανίζουν προεκλαμψία, λόγω της διαταραχής του ενδοθηλίου των αγγείων και της κακοήθους υπέρτασης. Κατά τη διάρκεια του τοκετού, όπως και στις μέρες μετά τον τοκετό ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι αυξημένος, με κυριότερη αιτιολογία τις διακυμάνσεις των ορμονών, τις αιμοδυναμικές διαταραχές λόγω απώλειας όγκου αίματος και της φυσιολογικά αυξημένης ηπικτικότητας για την προστασία της εγκύου από επικίνδυνη αιμορραγία κατά τον τοκετό. Η αυξημένη ηλικία, το ιστορικό ημικρανίας, η θρομβοφιλική διάθεση, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η δρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελούν εδώ ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Τέλος, στην επιλόχεια περίοδο μπορεί να εμφανιστεί το σύνδρομο της αναστρέψιμης εστιακής εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης (επιλόχειος αγγειοπάθεια), ιδιαίτερα σε γυναίκες που λαμβάνουν εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης για την αντιμετώπιση της επιλόχειας κατάθλιψης21,22,23.

### Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

#### • Υπονατρίαμια

Η υπονατρίαμια είναι μια από τις πιο συχνές ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε νευρολογικούς ασθενείς, λόγω των παρενεργειών αρκετών νευρολογικών φαρμάκων (SSRIs, NSAIDs, νευροληπτικά, καρβαμαζεπίνη κ.α.). Συχνά, η βαριά υπονατρίαμια μιμείται την εικόνα ενός αγγειακού εγκεφαλικού συμβάντος, ενώ η ταχεία διόρθωσή της μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο της κεντρικής γεφυρικής μυελινολύσης. Σπανιότερα, το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης, με συνοδό υπονατρίαμια, έχει συσχετιστεί ως επακόλουθο υπαραχνοειδούς και ενδοεγκεφαλικής

αιμορραγίας24.

#### • Υπερνατρίαμια

Η υπερτονική αφυδάτωση, επιπλοκή συνήθως βαριάς γαστρεντερίτιδας με υπερνατρίαμια σε ηλικιωμένους και παιδιά, είναι μια καλά αναγνωρισμένη αιτία εγκεφαλικής αιμορραγίας και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων25.

#### • Υπερασβεστιαμία:

Η υπερασβεστιαμία ενοχοποιείται για πρόκληση αγγειοσύσπασης και ενίσχυση της συσώρευσης και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, προκαλώντας πιθανώς αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αθηροσκλήρωση και η αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στο αρτηριακό τοίχωμα αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακά συμβάντα. Σπανιότερα, μια επασβεστωμένη αορτική ή μιτροειδής βαλβίδα μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό εμβολισμό26.

### Ανεπάρκεια οργάνων

#### • Καρδιακή ανεπάρκεια

Τη δεκαετία του 90 η μελέτη SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study) κατέδειξε ότι κάθε μείωση κατά 5% του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας αυξάνει κατά 18% τον κίνδυνο για ΑΕΕ27. Αντίστοιχα, η πολυκεντρική μελέτη SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) κατέδειξε πως κάθε μείωση κατά 10% του κλάσματος εξώθησης αυξάνει κατά 58% τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ στις γυναίκες, αλλά όχι στους άντρες28. Σύγχρονες πολυκεντρικές μελέτες κοόρτης καταδεικνύουν πλέον ότι η ύπαρξη κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας μικρότερο του 50%, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΕ και σε άντρες και σε γυναίκες29. Τέλος, η καρδιομυοπάθεια Takotsubo (το σύνδρομο της ραγισμένης καρδιάς ή καρδιομυοπάθεια λόγω stress) μπορεί να αποτελέσει πιθανή αιτία καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου30.

#### • Αναπνευστική ανεπάρκεια-

#### Αποφρακτική άπνοια του ύπνου

Οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ εμφανίζουν συχνότερα επιπλοκές από το αναπνευστικό, λόγω της αύξησης του κινδύνου για πνευμονία, της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων και συνοδού πνευμονικής εμβολής, καθώς και της εμφάνισης νευρογενούς πνευμονικού οιδήματος. Σπα-

νιότερα, ασθενείς που έχουν υποστεί πνευμονική εμβολή μπορούν να εμφανίσουν συγχρόνως ΑΕΕ μέσω παράδοξου εμβολισμού, λόγω ανοικτού ωοειδούς τρήματος<sup>31</sup>. Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου ενοχοποιούνταν για δεκαετίες για πιθανή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ. Η επιβεβαίωση ήρθε μέσα από την μεγάλη πολυκεντρική μελέτη SHHS (Sleep Heart Health Study) του 2010, η οποία κατέδειξε ότι η υπνική άπνοια (ακόμα και μικρού βαθμού) στους άντρες αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ (χαρακτηριστικά συγκρίνεται με την προσθήκη μιας δεκαετίας στην ηλικία του άνδρα)<sup>32</sup>. Στις γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση μόνο σε βαριές διαταραχές υπνικής άπνοιας. Ο μηχανισμός δράσης δεν έχει επαρκώς αποσαφηνιστεί, αλλά υπάρχουν προτάσεις για το ρόλο του stress, της εγκεφαλικής υποαιμάτωσης, της διαταραχής του καρδιακού ρυθμού, με πιθανή την εμφάνιση παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και της αυξημένης ηλεκτρικότητας του αίματος.

#### • Νεφρική ανεπάρκεια-

##### Πολυκυστική νεφρική νόσος

Ο ρόλος της παρεγχυματικής και αγγειακής νεφρικής δυσλειτουργίας στην γέννηση αρτηριακής υπέρτασης είναι προφανής και σαφώς περιγραφμένος. Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας ανεξάρτητος και εν δυνάμει αντιμετωπίσιμος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ, ειδικά σε νεότερες ηλικίες, με τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας να είναι απαραίτητος σε κάθε περίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού συμβάντος. Η συμβολή της αυξημένης ηλεκτρικότητας του αίματος, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, του οξειδωτικού stress, της φλεγμονής και της ομοκυστεϊναιμίας στην αιτιοπαθογένεια του ΑΕΕ στα πλαίσια νεφρικής ανεπάρκειας είναι άξια μνείας. Τα διάφορα νεφρωσικά και νεφριτιδικά σύνδρομα σχετίζονται με αρτηριακά και φλεβικά εγκεφαλικά έμφρακτα, με χαρακτηριστική τη συσχέτιση της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας με αρτηριακές θρομβώσεις και της παιδικής λιποειδικής νέφρωσης με θρομβώσεις των εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων<sup>33,34</sup>. Η πολυκυστική νεφρική νόσος (αυτοσωματική επικρατούσα μορφή) χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρες νεφρικές κύστες, διάφορες εξω-νεφρικές εκδηλώσεις και χαρακτηριστική την πα-

ρουσία ενδοκράνιων ανευρυσμάτων σε τετραπλάσια συχνότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό<sup>35</sup>. Οι ασθενείς έχουν συνήθως οικογενειακό ιστορικό ενδοκράνιων ανευρυσμάτων και εμφανίζουν μικρά ανευρύσματα κυρίως στην μέση εγκεφαλική αρτηρία, με συχνή την εμφάνιση υπερτασικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

#### Κακοήθεια και παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

Ισχαιμικά και αιμορραγικά ΑΕΕ μπορούν να εμφανιστούν ως επιπλοκές των νεοπλασματικών διαταραχών.

Ισχαιμικό ΑΕΕ μπορεί να προκληθεί με πολλούς μηχανισμούς:

- συχνότερα, μέσω της μη βακτηριακής (μαραντικής) θρομβωτικής ενδοκαρδίτιδας (παρουσία στις καρδιακές βαλβίδες εκβλαστήσεων που δεν προκαλούνται από βακτήρια, αλλά από τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και ινικής, λόγω της κακοήθειας). Τα πολλαπλά εμβολικά ΑΕΕ, το καρδιακό φύσημα όψιμης έναρξης και τα αρνητικά αποτελέσματα των καλλιιεργειών αίματος, σε συνδυασμό με τον διοισοφάγειο υπέρηχο καρδιάς, οδηγούν στην διάγνωση<sup>36</sup>.
- μέσω της άμεσης συμπίεσης ή ενδοαυλικής επέκτασης ενός εγκεφαλικού όγκου (κυρίως το μηνιγγίωμα και το γλοίωμα μέσω συμπίεσης των ενδοκράνιων αγγείων και συνοδού υποαιμάτωσης<sup>37</sup>, ή η εμφάνιση εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης με αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης από συμπίεση του φλεβικού δικτύου από τον όγκο).
- μέσω της προκαλούμενης από τον όγκο υπερπηκτικότητας και ενδοθηλιακών αγγειακών διαταραχών (αλληλεπίδραση μακροφάγων και μονοκυττάρων με τα καρκινικά κύτταρα και ενεργοποίηση της IL-1, IL-6, του TNF-α, των αιμοπεταλίων και των παραγόντων X και XII)<sup>38</sup>.
- μέσω της προκαλούμενης αύξησης του ιξώδους του αίματος που σχετίζεται με παραπρωτεϊναιμικές διαταραχές<sup>39</sup>.
- μέσω εμβολισμού από τον όγκο (ειδικά το καρδιακό μύξωμα προκαλεί εγκεφαλικό θρομβοεμβολισμό σε ποσοστό 30%)<sup>40</sup>.
- μέσω των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπευτική αγωγή. Η ακτινοθεραπεία επιταχύνει σημαντικά την αθηροσκλήρωση των μεγάλων και μικρών αγγείων (ειδικά η ακτινοθε-

ραπεία στα λεμφώματα της κεφαλής και του τραχήλου μπορεί να προκαλέσει σοβαρή καρωτιδική αθηροσκλήρωση). Αντίστοιχα η χημειοθεραπεία (κυρίως η L-ασπαραγινάση, η σισπλατίνη, η ταμοξιφένη, οι νευροτρόφοι παράγοντες ανάπτυξης και η φθοριοουρακίλη) ενοχοποιούνται για αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικών ΑΕΕ<sup>41</sup>.

#### **Αιμορραγικό ΑΕΕ μπορεί να προκληθεί:**

- μέσω αιματολογικών κακοθειών που δημιουργούν αιμορραγική διάθεση.
- μέσω της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (η οποία επιδεινώνεται από την λύση των κυττάρων των όγκων από την χημειοθεραπεία).
- μέσω αιμορραγικών εγκεφαλικών μεταστάσεων.
- μέσω της ρήξης ενδοκράνιων παρανεοπλασματικών ανευρυσμάτων.
- δευτερογενώς, μετά από θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων, λόγω της υπερπηκτικότητας του αίματος από τον όγκο.
- μέσω θρομβοκυτταροπενίας από μεταστάσεις στο μυελό των οστών.
- μέσω της μείωσης των παραγόντων πήξης από ηπατικές μεταστάσεις<sup>39</sup>.

Η χορήγηση αντιπηκτικών, παρότι δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί, είναι η συνήθης αντιμετώπιση της υπερπηκτικότητας λόγω ενός νεοπλασματος. Η πρόγνωση όμως ενός ΑΕΕ σε ασθενείς με κακοήθεια δεν είναι καλή, περιοριζόμενη σε μήνες επιβίωσης.

#### **Λοιμώδεις νόσοι**

Οποιαδήποτε οξεία λοίμωξη μπορεί να αποτελέσει αιτία πρόκλησης ενός ΑΕΕ<sup>42</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, των κυτταροκινών και των άλλων ουσιών που εκκρίνονται στην οξεία φάση λόγω μιας συστηματικής λοίμωξης συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου και των παραγόντων πήξεως VII, VIII, XII, οδηγώντας στη γέννηση προθρομβωτικών καταστάσεων<sup>43</sup>. Η πρόληψη, λοιπόν, των λοιμώξεων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ καθίσταται αναγκαία, με τις κατευθυντήριες οδηγίες να περιλαμβάνουν τον εμβολιασμό κατά της γρίπης ως απαραίτητο για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με στεφανιαία ή άλλη αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο<sup>44</sup>. Παράλληλα, η εμφάνιση λοίμωξης κατά τη διάρκεια ενός οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ

συνιστά δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.

#### **• Βακτηριακή μηνιγγίτιδα**

Σε μια οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η υπαραχνοειδής φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικά ΑΕΕ μέσω πίεσης των αρτηριών από πυώδη εκκρίματα στον υπαραχνοειδή χώρο, λοιμώδους εγκεφαλικής αρτηρίτιδας ή παρατεταμένου εγκεφαλικού αγγειόσπασμου<sup>45</sup>. Τόσο οι μικρές, όσο και οι μεγάλες αρτηρίες μπορούν να αποφραχθούν, όπως και να παρουσιαστούν θρομβώσεις των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου<sup>46</sup>. Η ενδοκράνια αιμορραγία δεν είναι σπάνια, λόγω της ρήξης μυκωτικών ανευρυσμάτων<sup>47</sup>.

#### **• Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα**

Το ΑΕΕ αποτελεί τη συχνότερη, και συχνά πρώτη, εκδήλωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας (10 έως 45% των ασθενών)<sup>48</sup>. Αποτελούν αποτέλεσμα εγκεφαλικού εμβολισμού από λοιμώδες υλικό σε μη ελεγχόμενη λοίμωξη, ενώ ενοχοποιείται σήμερα κυρίως ο *Staphylococcus aureus* (λόγω χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών) σε αντίθεση με την παλαιότερη συχνότερη ρευματική βαλβιδική νόσο της καρδιάς από τον *Streptococcus viridians*. Συχνή είναι και η πρόκληση ενδοκράνιας αιμορραγίας, λόγω της ρήξης μυκωτικών ανευρυσμάτων και της πυογόνου αρτηρίτιδας, τα οποία και υποχωρούν με την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή<sup>49</sup>.

#### **• Λοιμώξεις σφηνοειδών και ηθμοειδών κόλπων-οδοντικά αποστήματα**

Η επέκταση λοιμώξεων των σφηνοειδών και των ηθμοειδών κόλπων, αλλά και οδοντικών αποστημάτων, μπορεί να οδηγήσουν σε σπηκτική θρόμβωση των σπραγγωδών φλεβικών κόλπων του εγκεφάλου, με τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Δευτερογενώς, μέσω της απόφραξης της καρωτίδας αρτηρίας μπορούν να παρατηρηθούν ισχαιμικά ΑΕΕ<sup>50</sup>.

#### **• Λεπτοσπείρωση**

Η λεπτοσπείρωση μπορεί να παρουσιάσει ως επιπλοκή ενδοκράνια αιμορραγία, λοιμώδη αρτηρίτιδα ή σύνδρομο Moya-moya (έχει συζητηθεί στο προηγούμενο άρθρο)<sup>51</sup>.

#### **• Φυματίωση**

Τα ΑΕΕ αποτελούν μια συχνή επιπλοκή της φυ-

ματιώδους μηνιγγίτιδας (40%). Οι φλεγμονώδεις μεταβολές των αρτηριών προκαλούν στένωση κυρίως στους μικρούς τελικούς κλάδους του φακοειδή πυρήνα και του ραβδωτού σώματος, που προέρχονται από τη μέση και πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, ενώ χαρακτηρίζονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα 52.

#### • Μήνιγγο-αγγειακή σύφιλη

Υποψία εμφάνισης μήνιγγο-αγγειακής σύφιλης τίθεται συνήθως σε νεαρούς ασθενείς που φέρουν ιστορικό σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων ή HIV, και εμφανίζουν κεφαλαλγία και ΑΕΕ. Τα εγκεφαλικά έμφρακτα προκαλούνται λόγω της υποκείμενης αρτηρίτιδας, μέσω της ινώδους και φλεγμονώδους μεταβολής του έξω αγγειακού χιτώνα, της λέπτυνσης του μέσου χιτώνα και του ινώδους πολλαπλασιασμού εντός του έσω αγγειακού χιτώνα, οδηγώντας σε αγγειακή στένωση ή απόφραξη (Heubner αρτηρίτιδα στα μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αγγεία, Nissl-Alzheimer αρτηρίτιδα στα μικρού μεγέθους αγγεία)53,54.

#### • Μυκητιασικές λοιμώξεις

Οι πιο κοινοί μύκητες που σχετίζονται με ΑΕΕ είναι ο ασπέργιλλος, ο κρυπτόκοκκος και ο μουκορμύκητας. Ειδικότερα, η μηνιγγίτιδα από *Aspergillus fumigatus*, ο οποίος παρατηρείται συχνά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, σχετίζεται με συγκεκριμένο σύνδρομο αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, αφού μέσω της διήθησης των μικρών και μεσαίου μεγέθους αγγείων προκαλείται θρομβωτική νέκρωση του αρτηριακού τοιχώματος, οδηγώντας είτε σε θρόμβωση, είτε στην εξασθένηση του αρτηριακού τοιχώματος και στη γέννηση μυκητικών ανευρυσμάτων, με υψηλό κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων55,56. Η μουκορμύκωση εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή/και διαβητική κετοξέωση.

#### • HIV λοίμωξη

Η λοίμωξη από HIV αυξάνει τον κίνδυνο δημιουργίας ισχαιμικού ΑΕΕ και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας 57. Ενδοκρανιακά, η HIV αγγειοπάθεια χαρακτηρίζεται από προσβολή του έσω χιτώνα των μεσαίου μεγέθους αγγείων με δημιουργία σακκοειδών ανευρυσμάτων, στένωσης ή πρόκλησης ποικι-

λομορφίας της διαμέτρου των αγγείων με απόληξη στην εγκεφαλική ισχαιμία ή αιμορραγία58,59. Παράλληλα, οι λοιμώξεις λόγω της ανοσοκαταστολής δημιουργούν αυξημένο κίνδυνο γέννησης ισχαιμικού ΑΕΕ, λόγω κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε έδαφος AIDS60. Αντίστοιχα, η αντιρετροϊκή θεραπεία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη61. Τέλος, ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην αξιολόγηση του εργαστηριακού ελέγχου ηπκτικότητας, καθώς ενώ μπορεί να παρουσιάζει συχνά δευτερογενώς θετικά αποτελέσματα λόγω του HIV, πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη (ειδικά το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), αφού λόγω της λοίμωξης αυξάνει ο κίνδυνος εγκεφαλικής ισχαιμίας, μέσω αύξησης της υπερηπκτικότητας62.

#### • Νευροκυστικέρκωση

Αποτελεί μια από τις πιο συχνές παρασιτικές λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, στον υπαραχνοειδό χώρο και στον νωτιαίο μυελό, οδηγώντας σε φλεγμονώδεις αποφράξεις των διατριπαινόντων κλάδων των αγγείων, προξενώντας πολλαπλά κενотоπιώδη (lacunar) έμφρακτα63.

#### • Έρπης ζωστήρας τριδυμικής κατανομής

Ο έρπης ζωστήρας συνιστά ένα επαρκώς αποδεδειγμένο αίτιο ιϊκής αρτηρίτιδας. Το κλινικό σύνδρομο περιλαμβάνει το όψιμο ισχαιμικό ΑΕΕ, με έκφραση την ημιπληγία αντίστοιχα με την εμφάνιση του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα64. Τα νεκροτομικά παρασκευάσματα ασθενών με αρτηρίτιδα από έρπητα ζωστήρα κατέδειξαν φλεγμονώδεις νεκρωτικές αρτηρίες, με κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις64, καθώς και αποφραχθείσες αρτηρίες με ελάχιστα σημεία φλεγμονής, με ισχυρή όμως την παρουσία ερπητικού ιϊκού φορτίου στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος τους65.

#### • Μεταμόσχευση οργάνων

Οι νευροαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων περιλαμβάνουν ισχαιμικά ΑΕΕ, υπαραχνοειδή αιμορραγία και θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων. Σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση

καρδιάς, η αρτηριακή υπόταση, οι μετεγχειρητικές αρρυθμίες, η παραμονή θρόμβου στην αριστερή κοιλία και ο εμβολισμός είτε με αέρα κατά τη διάρκεια της τοποθέτησης του μοσχεύματος, είτε με αθηρωματικό υλικό κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού, αποτελούν το υπόβαθρο γέννησης ισχαιμικού ΑΕΕ66. Σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση πνεύμονα ή νεφρών οι ευκαιριακές λοιμώξεις και οι παρενέργειες των φαρμάκων ανοσοκαταστολής μπορούν να οδηγήσουν σε εγκεφαλικές βλάβες67.

### **Τοξικές ουσίες, αλκοόλ και ανεπάρκειες βιταμινών.**

#### **• Οπιοειδή**

Η ηρωίνη, κυριότερη εκπρόσωπος των οπιοειδών, σχετίζεται με την εμφάνιση ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ, ανάλογα με την οδό λήψης της από τον χρήστη. Ισχαιμικά ΑΕΕ μπορούν να εμφανιστούν λόγω λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, εγκεφαλικής αγγειίτιδας χωρίς την ύπαρξη σπηκτικών εμβόλων, βακτηριακής μηνιγγίτιδας (ειδικά σε χρήστες με HIV λοίμωξη), γενικευμένης υποαιμιάς και εμβολισμού από ξένο υλικό κατά την ενδοφλέβια λήψη. Αιμορραγικά ΑΕΕ προκαλούνται λόγω ρήξης ενδοεγκεφαλικών μυκωτικών ανευρυσμάτων, λόγω αγγειίτιδας και λόγω διαταραχών της πήξης στα πλαίσια συχνής συνυπάρχουσας ηπατικής βλάβης (ηπατίτιδα Β ή C). Ισχαιμικά ΑΕΕ περιγράφονται σπανιότερα αμέσως μετά τη λήψη ηρωίνης μέσω του βλεννογόνου της μύτης (sniffing) 68,69.

#### **• Αμφεταμίνες-κοκαΐνη**

Οι αμφεταμίνες, όπως και οι διάφορες ουσίες που μιμούνται τη δράση της (εφεδρίνη, ψευδοεφεδρίνη, φαινυλπροπανολαμίνη, έκσταση) μπορούν να προκαλέσουν ισχαιμικά και αιμορραγικά ΑΕΕ λόγω χρόνιας ή οξείας αρτηριακής υπέρτασης, μέσω μικροαγγειοπάθειας, λόγω παρατεταμένου αγγειόσπασμου που περιλαμβάνει και το σύνδρομο αναστρέψιμου εστιακού εγκεφαλικού αγγειόσπασμου, μέσω μικροεμβολισμού από τάλκ (έκσταση) και λόγω βαλβιδικής καρδιακής νόσου. Η κοκαΐνη μπορεί να προκαλέσει ΑΕΕ με παρόμοιους με τους ανωτέρω μηχανισμούς, επιπρόσθετα όμως συχνά είναι τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ που ακολουθούν ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, λόγω του επαγόμενου από κοκαΐνη αγγειόσπασμου των στεφανιαίων

αγγείων, ειδικά σε νεότερες ηλικίες70.

#### **• Άλλες τοξικές ουσίες**

Το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LSD) μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρού βαθμού αρτηριακή υπέρταση και εγκεφαλικό αγγειόσπασμο. Αντίθετα, η χρήση μαρικουάνας ή υπναγωγών φαρμάκων οδηγεί σε αρτηριακή υπόταση και καταστολή των αναπνευστικών κέντρων, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε ΑΕΕ λόγω γενικευμένης υποαιμιάς70.

#### **• Κατάχρηση αιθανόλης**

Η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου πρόκλησης καρδιαγγειακών συμβάντων όπως και ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ. Η υπερβολική χρήση αλκοόλης οδηγεί σε αρτηριακή υπέρταση, προκαλεί καρδιακή νόσο, οδηγεί σε επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ μέσω της αύξησης των τριγλυκεριδίων, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοθειών, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές αρρυθμίες, οδηγεί σε αύξηση της ομοκυστεΐνης και μείωση των βιταμινών του συμπλέγματος Β και του φυλλικού οξέως, ενώ τέλος η ηπατική βλάβη που προκαλεί, μπορεί να οδηγήσει σε βαριές διαταραχές της πήξης71. Η λελογισμένη χρήση αλκοόλης, αντίθετα, ασκεί προστατευτικό ρόλο στην επέλευση ενός ισχαιμικού ΑΕΕ.

#### **• Ομοκυστεΐνη, βιταμίνες συμπλέγματος Β και φυλλικό οξύ**

Η ομοκυστεΐνη προάγει την αθηροσκλήρωση και αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ72. Υπερομοκυστεΐναιμία μπορεί να προκληθεί συγγενώς, από μεταλλάξεις συνθεστέρας της αναγωγής του μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR, μετάλλαξη C677T), της συνθεστέρας της μεθειονίνης (MS, μετάλλαξη D919G) και της συνθεστέρας της κυστεΐνης (CBS) και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έλλειψη των βιταμινών Β6, Β12 και φυλλικού οξέος. Η μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, η υψηλή λήψη πρωτεϊνών, η μεγάλη ηλικία, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η λήψη φαρμάκων (ειδικά η L-Dopa, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, οι φιβράτες, οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος και η μεθοτρεξάτη) και διάφορες νόσοι (κακοήθειες και ειδικότερα η λευχαιμία, νεφρική ανεπάρκεια και η δρεπανοκυτταρική αναιμία) οδηγούν σε υψηλά επίπεδα ομοκυ-

στεΐνης. Η χορήγηση φυλλικού οξέος και συμπληρώματος βιταμινών του συμπλέγματος Β ενώ προτείνεται ως αντιμετώπιση, οδηγώντας σε ομαλοποίηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν μειώνει τον κίνδυνο πρόκλησης ενός αγγειακού συμβάντος, καθιστώντας αναγκαία την παράλληλη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα<sup>73</sup>.

#### • Βιταμίνη D

Η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, αύξηση του έσω-μέσου χιτώνα των αγγείων, επασβεστώσεις των στεφανιαίων αγγείων, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και ΑΕΕ<sup>74</sup>.

### Αιματολογικές νόσοι και ΑΕΕ

Οι κληρονομικές παθήσεις, οι οποίες προδιαθέτουν σε εγκεφαλική θρόμβωση, και ειδικότερα στο φλεβικό δίκτυο, περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III (AT), την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C και S, τη μετάλλαξη του γονιδίου της αναγωγάσης τετραϋδροφολικού μεθυλενίου (MTHFR), την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C με ή χωρίς την μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (FVL), την μετάλλαξη της προθρομβίνης (G20210A), την ανεπάρκεια του συμπαράγοντα II της ηπαρίνης (HCII) και τις ανωμαλίες του ινωδογόνου και του πλασμινογόνου.

Οι επίκτητες ή δευτεροπαθείς υπερπηκτικές καταστάσεις περιλαμβάνουν μια ετερογενή ομάδα νόσων, που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (σύνδρομο Hughes), συστηματικές καταστάσεις οι οποίες είναι δυνατόν να επιφέρουν αλλαγές στο σύστημα της πήξης [νεοπλασμάτα, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (σύνδρομο Marchiani-Micheli)], παθήσεις των αιμοπεταλίων [θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (H.I.T. syndrome), θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP ή νόσος του Moschowitz)], νόσοι των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοσφαιρινοπάθειες (δρεπανοκυτταρική αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, θαλασσαιμία), μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση, αληθής πολυκυτταραιμία), η κύηση, η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών, το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών και το νε-

φρωσικό σύνδρομο<sup>75,76</sup>.

Ειδικότερα, τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί η ιδιαίτερη συσχέτιση των ΑΕΕ με τη σιδηροπενική αναιμία. Συγκεκριμένα, από το 15-29% της αναιμίας που παρατηρείται σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, το 6.4% αφορά ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία. Μάλιστα, χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με δυσμενέστερη εξέλιξη των ασθενών με ΑΕΕ, ενώ ο κίνδυνος θνητότητας είναι μεγαλύτερος σε περιπτώσεις που οι ασθενείς παρουσιάζουν αναιμία κατά την πρώτη νοσηλεία.

Ως πιθανή αιτία της συσχέτισης αυτής έχει προταθεί η δευτεροπαθής λόγω σιδηροπενίας θρομβοκυττάρωση, η σχετιζόμενη με τη φλεγμονή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, οι μεταβολές της ροής του αίματος λόγω παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων και η μειωμένη παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο<sup>76</sup>.

Αναφορικά με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, ο κίνδυνος για ΑΕΕ ανέρχεται σε 25-30% (75% ισχαιμικά). Σε περιπτώσεις εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική αναιμία, ο κίνδυνος υποτροπής σε δεύτερο επεισόδιο-εφόσον δεν λάβει αγωγή- ανέρχεται στο 50%. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στο 50% των δρεπανοκυτταρικών ασθενών παρατηρούνται σιωπηλά ή πολύ ήπια ΑΕΕ<sup>76</sup>.

Όσον αφορά τη θαλασσαιμία, παρατηρείται μεγαλύτερος κίνδυνος (4,8 φορές) για θρομβοεμβολικό ΑΕΕ στην ενδιάμεση σε σύγκριση με τη μείζονα θαλασσαιμία. Αντίθετα όμως, τα ΑΕΕ που προκαλούνται από τη μείζονα θαλασσαιμία είναι μεγάλα και ημισφαιρικά, ενώ στην ενδιάμεση είναι μικρότερα, ασυμπτωματικά και αφορούν βαθύτερες περιοχές του φλοιού. Οι συχνές μεταγγίσεις προλαμβάνουν την επανεμφάνιση των ΑΕΕ<sup>76</sup>.

Μια σειρά, αντίστοιχα, από αιματολογικές διαταραχές είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε εγκεφαλική αιμορραγία: λευχαιμία, θρομβοπενία, απλαστική αναιμία, οξεία μυελοϊνώση, αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια, πορφύρα μετά από μετάγγιση, δυσμυελοποιητικά σύνδρομα, παραπρωτεΐναιμίες, σύνδρομα αυξημένου ιξώδους του αίματος, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αληθής πολυκυτταραιμία, ανεπάρκεια παράγοντα VIII (αιμοφιλία Α), ανεπάρκεια παράγοντα IX (αιμοφιλία Β), υποπροθρομβιναίμια, ανεπάρκεια ινωδογόνου, ανεπάρκεια παραγόντων V και XIII και νόσος von Willebrand<sup>77</sup>.

### Βιβλιογραφία

1. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*. 1990; 21: 4–13.
2. Sasaki T, Nogawa S, Amano T. Co-morbidity of moyamoya disease with Graves' disease. Report of three cases and a review of the literature. *Intern Med*. 2006; 45: 649–653.
3. Siegert CEH, Smelt AHM, De Bruin TWA. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis. Possible association in two cases. *Stroke*. 1995; 26: 496–497.
4. Marongiu F, Conti M, Murtas ML, Sorano GG, Mameli G, Salis G, et al. Anticardiolipin antibodies in Graves' disease: relationship with thrombin activity in vivo. *Thromb Res*. 1991; 64: 745–749.
5. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Buller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke*. 2005; 36: 2302–2310.
6. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J*. 2010; 57(3): 253–258.
7. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2010; 52(3–4): 151–156.
8. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a doubleblind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003; 166: 379–386.
9. Resnick LM. Calcium, parathyroid disease, and hypertension. *Cardiovasc Rev Rep*. 1982; 3: 1341.
10. Perkovic V, Hewitson TD, Kelyack KJ, Matic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on the vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res*. 2003; 26: 27–33.
11. Yarnell RR, Caplan LR. Basilar artery narrowing and hyperparathyroidism: illustrative case. *Stroke*. 1986; 17: 1022–1024.
12. Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diab Care*. 2010; 33(7): 1618–24.
13. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7): 2353–2359.
14. Ahmed SK, Semple PL. Cerebral ischaemia in pituitary apoplexy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008; 150(11): 1193–1196.
15. Romano A, Chibbaro S, Marsella M, Ippolito S, Benericetti E. Carotid cavernous aneurysm presenting as pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci*. 2006; 13(4): 476–479.
16. Renoux C, Dellaniello S, Garbe E, Suissa S. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas*. 2008; 61(4): 305–309.
17. Billeci AM, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Hormone replacement therapy and stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008; 6(2): 112–123.
18. Peragallo UR, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 380–9.
19. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quisenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1996; 335: 8–15.
20. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 998–1005.
21. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 1996; 335: 768–774.
22. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocchio R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology*. 2001; 12: 456–460.
23. Crovetto F, Ossola MW, Spadaccini G, Duiella SF, Somigliana E, Fedele L. Ischemic stroke recurrence during pregnancy: a case series and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286: 599–604.
24. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(3): 250–254.



25. AlOrainy IA, O’Gorman AM, Decell MK. Cerebral bleeding, infarcts, and presumed extrapontine myelinolysis in hypernatraemic dehydration. *Neuroradiology*. 1999; 41(2): 144–146.
26. Gorelick PB, Sloan MA, Caplan LR. Chapter 48. Uncommon Causes of Stroke. In: Louis R Caplan, editor, 2nd ed. Cambridge University Press, 2008.
27. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997; 336: 251–257.
28. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(5): 1074–1080.
29. Hays AG, Sacco RL, Rundek T, Sciacca RR, Jin Z, Liu R, et al. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke*. 2006; 37: 1715–1719.
30. Banning AP, Cuculi F, Lim CC. Takotsubo cardiomyopathy. *Br Med J*. 2010; 340: c1272.
31. Allendorfer J, Tanislav C, Puille M, Grebe M, Stolz E, Jauss M. Risk factors for pulmonary embolism in patients with stroke and patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24(1): 138–139.
32. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb D, Shahar E, O’Connor G, Resnick H et al. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Incident Stroke. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 269–277.
33. Leno C, Pascual J, Polo JM, Berciano J, Sedano C. Nephrotic syndrome, accelerated atherosclerosis, and stroke. *Stroke*. 1992; 23(6): 921–922.
34. Cameron JS. The nephritic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis*. 1987; 10: 157–171.
35. Huston J, Torres VE, Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1993; 3(12): 1871–7.
36. Haller S, Lyrer P. Malignancy and stroke. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke*. 2005; 5: 47–54.
37. Zuchner S, Kawohl W, Selhaus B, Mull M, Mayfrank L, Kosinski CMI. A case of gliosarcoma appearing as ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(3): 364–366.
38. Winters J, Garcia D. Cancer-associated thrombosis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010; 24(4): 695–707.
39. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(2): 109–111.
40. Ekinci EI, Donnan GA. Neurological manifestations of cardiac myxoma: a review of the literature and report of cases. *Intern Med J* 2004; 34(5): 243–249.
41. Dietrich J, Wen PY. Neurologic complications of chemotherapy. In: *Cancer Neurology in Clinical Practice*, 2nd, Schiff D, Kesari S, Wen PY (Eds), Humana Press, Totowa, New Jersey 2008. p.287.
42. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008; 7: 341–353.
43. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993; 82: 513–520.
44. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation*. 2006; 114: 1549–1553.
45. Sanchette P. Stroke and central nervous system infections. *J Indian Med Assoc*. 2009; 107(6): 372–377.
46. Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U, Bauer M, Einhaupl KM. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology*. 1992; 42: 1497–1504.
47. Gironell A, Domingo P, Mancebo J, Coll P, Marti-Vilalta JL. Hemorrhagic stroke as a complication of bacterial meningitis in adults: report of three cases and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 21(6): 1488–1491.
48. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs. aortic valve endocarditis. *Neurology*. 2003; 61: 1341–1346.
49. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intra-

- cranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 742–748.
50. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007; 6(2): 162–170.
  51. del Brutto OH. Cerebrovascular disease in the tropics. *Rev Neurol.* 2001; 33(8): 750–762.
  52. Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *J Infect.* 2009; 59(3): 156–166.
  53. Adeva Bartolome MT, Zurdo Hernandez JM, Hernandez Bayo JM. Meningovascular neurosyphilis. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(8): 405–407.
  54. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010; 16(5): e157-68.
  55. Del Brutto OH. Central nervous system mycotic infections. *Rev Neurol.* 2000; 30(5): 447–459.
  56. Walsh TJ, Hier EB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. *Ann Neurol.* 1985; 18: 574–582.
  57. Dobbs MR, Berger JR. Stroke in HIV infection and AIDS. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7(10): 1263–1271.
  58. Connor MD, Lammie GA, Bell JE, Warlow CP, Simmonds P, Brett RD. Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from the Edinburgh HIV autopsy cohort. *Stroke.* 2000; 31: 2117–2126.
  59. Kossorotoff M, Touze E, Godon-Hardy S, Serre I, Mateus C, Mas JL, et al. Cerebral vasculopathy with aneurysm formation in HIV-infected young adults. *Neurology.* 2006; 66(7): 1121–1122.
  60. Rodriguez-Quinonez A, Schneck MJ, Biller J, Brown HG. AIDS, stroke, and cryptococcus infection. *Seminars in cerebrovascular disease and stroke* 2004; 4(4):234–237.
  61. Jerico C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayon JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients. Role of combination antiretroviral therapy. *Stroke.* 2006; 37: 812–817.
  62. Restrepo L, McArthur J. Stroke and HIV infection. *Stroke.* 2003; 34: e176–e177.
  63. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebrovascular complications of neurocysticercosis. Clinical and neuroimaging spectrum. *Arch Neurol.* 1996; 53: 233–239.
  64. Bourdette DN, Rosenberg NL, Yatsu FM. Herpes zoster ophthalmicus and delayed ipsilateral cerebral infarction. *Neurology.* 1983; 33: 1428-1432.
  65. Doyle PW, Gibson G, Dolman C. Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia: Identification of cause. *Ann Neurol.* 1983; 14: 84-85.
  66. Perez-Miralles F, Sanchez-Manso JC, Almenar-Bonet L, Sevilla-Mantecon T, Martinez-Dolz L, Vilchez-Padilla JJ. Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. *Transpl Proc.* 2005; 37(9): 4067–4070.
  67. Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009; 22(3): 269–278.
  68. Bartolomei F, Nicoli F, Swiader L, Gastaut JL. Ischemic cerebral vascular stroke after heroin sniffing. A new case. *Presse Med.* 1992; 21(21): 983–986. French
  69. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. Review. *Eur J Neurol.* 2000; 7(6): 595–606.
  70. Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D. The role of drugs in the etiology of stroke .Review. *Clin Neuropharmacol.* 1992; 15 (4): 249–275.
  71. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373 (9662): 492–501.
  72. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003; 34(5): 1258–1261.
  73. Ntaios G, Savopoulos C, Grekas D, Hatzitolios A. The controversial role of B-vitamins in cardiovascular risk: an update. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102: 847–854.
  74. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7: 414–422.
  75. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke.* 1990; 21: 1111-1121.
  76. Καϊάφα ΓΔ, Κανέλλος ΗΕ, Σαββόπουλος ΧΓ, Γοδόσης Δ, Καλεβρόσογλου Ι, Παπαδόπουλος Α, Χατζητόλιος ΑΙ. Αναιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος. Θεραπευτικά διλήμματα. *Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση.* 2014; 103: 126-138.
  77. Triplett DA. Coagulation and disorders: review and update. *Chem.* 2000; 46: 1260-1269

# Παραοξονάση - 1 και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2



Αναστ. Χατζηκηδήρογλου

Χατζηκηδήρογλου Αναστάσιος<sup>1</sup>, Παθολόγος, Μακέδου Καλή<sup>2</sup>, Λέκτορας Ιατρικής Βιοχημείας, Σαββόπουλος Χρήστος <sup>1</sup>, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Χατζητόλιος Απόστολος<sup>1</sup>, Καθηγητής Παθολογίας, Χίτογλου Αρετή<sup>3</sup>, Καθηγήτρια Κλινικής Βιοχημείας  
1. Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης,  
2. Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,  
3. Εργαστήριο Λιπιδίων και Πρόληψης των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων από την Παιδική Ηλικία, Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Χατζηκηδήρογλου Αναστάσιος  
Μιαούλη 25, 55337, Τριανδρία, Θεσσαλονίκη  
Τηλ. 2310900077,  
e-mail: [tasosxatzi@yahoo.com](mailto:tasosxatzi@yahoo.com)

## Περίληψη

Η παραοξονάση-1 (PON-1) είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο, συνδεδεμένο με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία από την οξείδωση και την παραγωγή οξειδωμένων μορίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), αλλά και από την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Υπάρχουν πολυμορφισμοί του γονιδίου της PON-1, στους οποίους οφείλεται σε μεγάλο βαθμό η ετερογένεια στην ενεργότητα του ενζύμου ανάμεσα στα άτομα ενός πληθυσμού και ανάμεσα στους πληθυσμούς ανά τον κόσμο. Η PON-1 φαίνεται να υφίσταται μεταβολές στο Σακχαρώδη Διαβήτη αφού επηρεάζεται η ενεργότητά της από την πρόοδο της νόσου αλλά και από άλλους παράγοντες, όπως η αντιδιαβητική αγωγή. Με τον τρόπο αυτό, ελαττώνεται η προστατευτική δράση του ενζύμου και επιτείνονται οι επιπλοκές της νόσου.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Παραοξονάση-1, αθηροσκλήρωση, οξείδωση, σακχαρώδης διαβήτης

# Paraoxonase 1 and Diabetes Mellitus

Chatzihidirolou A<sup>1</sup>, Makedou K<sup>2</sup>, Savvopoulos C<sup>3</sup>, Hatzitolios A<sup>1</sup>, Hitoglou A<sup>3</sup>

1. 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, A.U.Th., 2. Laboratory of Biological Chemistry, Medical School, A.U.Th., 3. Laboratory of Lipids and Cardiovascular Disease Prevention for Childhood, AHEPA University Hospital, A.U.Th

## Summary

Paraoxonase-1 (PON-1) is an antioxidant enzyme, linked to high density lipoprotein (HDL), and plays an important role in the protection from oxidation and formation of oxidized low density lipoprotein (LDL) molecules, as well as from atherosclerosis. There are polymorphisms of the PON-1 gene which are responsible for the differences in PON-1 activity among individuals. In patients with Diabetes Mellitus, PON-1 activity is affected by the progress of the disease, the antidiabetic drugs and by other factors, resulting in diminished enzyme activity and in various Diabetes Mellitus vascular complications.

## Εισαγωγή

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια μακροχρόνια διαδικασία, στην οποία η οξειδωση παίζει σημαντικό ρόλο. Η οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (oxLDL) στο πλάσμα και στο αρτηριακό τοίχωμα θεωρείται ότι συμβάλλει καθοριστικά στην έναρξη της δημιουργίας και την οργάνωση της αθηρωματικής πλάκας [1]. Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση [2], που θεωρείται ότι οφείλεται σε μεγαλύτερη ευαισθησία της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) στην οξειδωση, στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες των ατόμων αυτών, αλλά και στη διαταραχή της δράσης της παραοξονάσης-1 (PON-1), ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου που σχετίζεται με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) [3].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η HDL προστατεύει από τη λιπιδική υπεροξειδωση με τη βοήθεια της PON-1, που βρίσκεται συνδεδεμένη με το σωματίδιο της HDL [4]. Έχει διαπιστωθεί ότι η μεγαλύτερη ενεργότητα του ενζύμου αυτού παρατηρείται σε εκείνες τις υποτάξεις της HDL που εξυπηρετούν την ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης προς το ήπαρ

[5]. Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιαστεί η PON-1, η βιοχημεία, η γενετική και ο ρόλος του ενζύμου, αλλά και οι μελέτες που έχουν συνδέσει τη μεταβολή της ενεργότητας του ενζύμου αυτού στο ΣΔ με την εξέλιξη της νόσου και τις επιπλοκές της.

## Παραοξονάση-1: γενετική

Η PON-1 είναι μια πρωτεΐνη 354 αμινοξέων, με μοριακό βάρος 43kDa, και αποτελεί ένα από τα τρία ένζυμα της οικογένειας των ενζύμων της παραοξονάσης. Η PON-1 περιγράφηκε λεπτομερώς από τον Aldridge το 1953, στο πλαίσιο της μελέτης του ρυθμού υδρόλυσης της παραοξόνης, του τοξικού μεταβολίτη του παραθείου, σε διάφορους ιστούς αρουραίων και κονίκλων [6]. Από τους δύο τύπους εστερασών που μελέτησε (Α και Β) την Α-εστεράση του ορού την ονόμασε παραοξονάση (PON). Αργότερα διακρίθηκαν τρεις διαφορετικοί τύποι παραοξονάσης (PON-1, PON-2, PON-3) [7].

Μελέτες έδειξαν ότι η δραστηριότητα PON-1 του ορού του ανθρώπου είναι διαφορετική ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα. Είχε φανεί ότι υπάρχουν δύο ή και τρεις διαφορετικοί φαινότυποι, οι οποίοι αντιστοιχούσαν σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή ενεργότητα του ενζύμου. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι

υπάρχει διαφορά στη συχνότητα του χαμηλής ενεργότητας ενζύμου στους διάφορους πληθυσμούς με διαφορετική γεωγραφική και φυλετική κατανομή. Συγκεκριμένα, ήταν πιο αυξημένη η συχνότητα του χαμηλής ενεργότητας ενζύμου στους Καυκάσιους από ότι στους Αφρικανούς ή στους Ασιάτες [8].

Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων της PON-1 μελετήθηκαν αρχικά από τους Adkins και συν., οι οποίοι διερεύνησαν την κωδική περιοχή της PON-1 στο ανθρώπινο γονιδίωμα και διαπίστωσαν δύο θέσεις πολυμορφισμού: η μια Arg/Gln στη θέση 192 [τα δύο αλληλόμορφα ονομάστηκαν Q και R (Q192R)], και η δεύτερη στη θέση 55, με L και M τα δύο αλληλόμορφα (M55L). Οι πολυμορφισμοί αυτοί ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για τη διαφορετική ενεργότητα της PON-1 ανάμεσα σε διάφορα άτομα [9]. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι οι ομοζυγώτες QQ παρουσίαζαν χαμηλότερη ενεργότητα της PON-1, σε σχέση με τους RR [10]. Λίγα χρόνια αργότερα, διαπιστώθηκε ότι ο πολυμορφισμός M55L της PON-1 δεν επηρεάζει μόνο την ενεργότητα, αλλά και τη συγκέντρωση της PON-1, δηλαδή άτομα με την L ισομορφή είχαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις PON-1 από εκείνα με την μεθειονίνη στη θέση 55 (M ισομορφή) [11]. Υπάρχουν, όμως, μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα R και L αλληλόμορφα σχετίζονται όχι μόνο με αυξημένη ενεργότητα του ενζύμου, αλλά και με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα [12, 13], κάτι που αποτελεί παράδοξο φαινόμενο.

### Παραοξόνωση -1: βιοχημεία και ρόλος

Στον άνθρωπο η PON-1 παράγεται στο ήπαρ, δεδομένου ότι έχει βρεθεί mRNA της μόνο σ' αυτόν από τους ανθρώπινους ιστούς που μελετήθηκαν [14]. Στον ορό βρίσκεται ενσωματωμένη στο σωματίδιο της HDL. Πρόκειται για ένα ένζυμο με τρεις υδατανθρακικές αλυσίδες να αποτελούν το 15,8% του βάρους της [15]. Διακρίνονται δύο μορφές της PON-1 ανάλογα με την οξειδωτική κατάστασή της: η μια με ελεύθερα κατάλοιπα κυστεΐνης και η άλλη, η δραστική μορφή, με δισουλφιδικό δεσμό [16].

Η PON-1 έχει δραστηριότητα οργανοφωσφατάσης, αρυλεστεράσης και λακτονάσης. Η PON-1 υδρολύει συγκεκριμένα οργανοφωσφορικά, όπως η παραοξόνη που είναι μεταβολίτης του εντομοκτόνου παραθεΐο. Ο φυσιολογικός της ρόλος σχετί-

στηκε αρχικά με την αναστολή της παραγωγής των υπεροξειδίων κατά τη λιπιδική υπεροξείδωση στο σωματίδιο της LDL. Με τον τρόπο αυτό συμβάλλει στην αντιαθηρογόνο δράση της HDL, προστατεύοντας την LDL από την οξείδωση [17, 18]. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι προστατεύει την LDL και την HDL και με την αποδόμηση συγκεκριμένων οξειδωμένων εστέρων της χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων που περιέχονται στις οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες [19]. Είναι φανερό, ότι η PON-1 έχει μοναδικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και η δράση της συνεχίζεται και μετά την εξάντληση των αντιοξειδωτικών βιταμινών, όπως η βιταμίνη E, που περιέχονται στο σωματίδιο της LDL και είναι, συνεπώς, πιο προστατευτική από αυτές.

Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την ενεργότητα της PON-1. Η ηλικία, το φύλο, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η δίαιτα είναι κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες. Συγκεκριμένα, η ενεργότητα της PON-1 ελαττώνεται με την ηλικία πιθανόν λόγω αυξημένου οξειδωτικού στρες, αλλά και λόγω ελάττωσης της περιεκτικότητας της PON-1 σε -SH ομάδες [18, 20]. Στις γυναίκες φαίνεται να είναι οριακά πιο αυξημένη η ενεργότητα της PON-1, αλλά τα δεδομένα είναι πολύ λίγα [21]. Η μελέτη των Marshillah και συν. έδειξε ότι σε αλκοολικούς ασθενείς η ενεργότητα της PON-1 είναι ελαττωμένη [22], αλλά και το κάπνισμα ελαττώνει την ενεργότητα του ενζύμου μέσω ελάττωσης της περιεκτικότητάς του σε θειολικές ομάδες [23]. Φαίνεται ότι χρειάζεται να περάσουν δύο με τρεις μήνες μετά τη διακοπή του καπνίσματος για να επανέλθει η ενεργότητα της PON-1. Η διατροφή είναι ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει την ενεργότητα της PON-1. Ένα λιπαρό γεύμα μπορεί να ελαττώσει παροδικά την ενεργότητα κατά 27% [24], ενώ τα αντιοξειδωτικά των τροφών προστατεύουν το ένζυμο από την οξειδωτική τροποποίηση και ενισχύουν την αντιοξειδωτική του δράση [19, 25]. Επιπλέον, διάφορα φάρμακα φαίνεται να επηρεάζουν θετικά την ενεργότητα της PON-1. Τα υπογλυκαιμικά φάρμακα φαίνεται να δρουν αντιοξειδωτικά και η γεμφιβροζίλη αυξάνει την ενεργότητα του ενζύμου [26].

### Σακχαρώδης Διαβήτης και PON-1

Ο ΣΔ είναι μεταβολικό νόσημα που σχετίζεται, γενικότερα, με οξειδωτικές βλάβες στον οργανισμό.

Κατά συνέπεια, η LDL αποτελεί ένα πιθανό στόχο της γλυκόζης και μπορεί εξίσου να υποστεί γλυκοζυλίωση και οξειδωση [27]. Η παρουσία προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσης θα μπορούσε να εξηγηθεί τόσο από την αυξημένη ευαισθησία των λιποπρωτεϊνών στην οξειδωση, αλλά και από ελάττωση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών του πλάσματος στο ΣΔ.

Αναφορικά με την PON-1, μελέτες των Lettelier και συν. [28] και Gupta και συν. [29] έδειξαν ότι η ενεργότητα της PON-1 είναι ελαττωμένη ακόμη και στα πρώτα στάδια του ΣΔ. Η ελάττωση αυτή της ενεργότητας έχει αποδοθεί στη γλυκοζυλίωση του ίδιου του ενζύμου, σύμφωνα με τη μελέτη των Hendrick και συν. [30] στην οποία επώαση κεκαθαρμένης παραοξονάσης με γλυκόζη *in vitro* οδήγησε σε ελάττωση της ενζυμικής ενεργότητας κατά 40%. Ανάλογη ελάττωση διαπιστώθηκε στην ίδια μελέτη και *in vivo* σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2. Προγενέστερες μελέτες είχαν δείξει ότι η HDL παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία στη γλυκοζυλίωση και στην ομοκυστεϊνυλίωση *in vitro* [31].

Επιπλέον, μελέτη των Ikeda και συν. κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είχαν μικρότερη ενεργότητα της PON-1 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε σύγκριση με υγιείς, αλλά και ασθενείς με μακροαγγειακές επιπλοκές ΣΔ σε σχέση με άλλους χωρίς επιπλοκές [32]. Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν την παραπάνω άποψη σε ασθενείς με διαβητικό πόδι και αμφιβληστροειδοπάθεια [33, 34]. Επιπλέον, τα επίπεδα της PON-1 ελαττώνονται με την πρόοδο της νόσου του ΣΔ τύπου 2 [35]. Πιθανολογήθηκε ότι η απομάκρυνση της PON-1 από το σωματίδιο της HDL την καθιστά ελεύθερη και δυσλειτουργική [36]. Σε μια άλλη προσπάθεια για αιτιολόγηση διατυπώθη-

κε η άποψη ότι στο ΣΔ που η HDL είναι μικρότερη σε μέγεθος, η έκκριση της PON-1 ελαττώνεται [36], αλλά και ότι τα ελαττωμένα επίπεδα της HDL στο ΣΔ σχετίζονται με ελαττωμένη ενεργότητα της PON-1 [37] και άρα με αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές. Οι απόψεις είναι αντικρουόμενες αναφορικά με την παρατήρηση για την ελάττωση της συγκέντρωσης της PON-1, αφού αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι στο ΣΔ δεν μεταβάλλεται η συγκέντρωση, αλλά η ενεργότητα του ενζύμου [34, 38].

Επιπλέον, και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έχει παρατηρηθεί χαμηλή ενεργότητα της PON-1 η οποία, μαζί με υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β-48 και ελαττωμένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Ε, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αγγειακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακή νόσο [39].

### Συμπεράσματα

Η PON-1 είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο με ευεργετικές ιδιότητες για τον οργανισμό. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, αλλά και πολυμορφισμοί του γονιδίου της επηρεάζουν τη λειτουργικότητά της. Στο ΣΔ φαίνεται ότι επηρεάζεται η ενεργότητα του ενζύμου. Η ελαττωμένη λειτουργικότητα της HDL και η ελαττωμένη ενεργότητα της PON-1 ευθύνονται σε ένα βαθμό για τον αυξημένο κίνδυνο των διαβητικών ασθενών τύπου 1 και 2 για αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά συμβάματα. Πιθανόν, η PON-1 να μπορέσει στο μέλλον να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο, ώστε με τη βελτίωση της ενεργότητάς της να μπορέσουν να ελαττωθούν οι επιπλοκές του ΣΔ, και κατ'επέκταση η θνητότητα από αυτές, αλλά και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των διαβητικών ασθενών.

### Βιβλιογραφία

1. Witztum JL and Steinberg D. Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-1792.
2. Fagan TC and Sowers J. Type 2 diabetes mellitus: greater cardiovascular risks and greater benefits of therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1033-1034.
3. Sampson MJ, Braschi S, Willis G, Astley SB. Paraoxonase-1 (PON-1) genotype and activity and *in vivo* oxidized plasma low-density lipoprotein in Type II diabetes. *Clin Sci* 2005; 109: 189-197.
4. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L. Structure and evolution of the serum Paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11(5): 412-419.
5. Bergmeir C, Siekmeir R, Gross W. Distribution of Paraoxonase activity in HDL Fractions. *Clin Chem* 2004; 50(12): 2309-2315.
6. Aldridge WN. Serum esterases I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate and a method for their determination. *Biochem J* 1953; 53: 110-117.
7. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498-507.
8. Diepgen TL, Geldmacher von Mallinkrodt M. The human

- serum paraoxonase polymorphism. *Arch Toxicol Suppl* 1986; 9: 154–158.
9. Deakin SP and James RW. Genetic and environmental factors for modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase. *Clin Sci* 2004; 107: 435–437.
  10. Adkins S, Gan Kn, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191 for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993; 52:598–608.
  11. Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanché H, Passá P, Froguel P, Ruiz J. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99: 62–66.
  12. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1995; 96: 3005–3008.
  13. Mackness B, Mackness MI, Durrington PN, Arrol S, Evans AE, McMaster D, Ferrières J, Ruidavets JB, Williams NR, Howard AN. Paraoxonase activity in two healthy populations with differing rates of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 4–10.
  14. Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ, Furlong CE. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry* 1991; 30: 10141–10149.
  15. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. The hunt for nutritional and pharmacological modulators of paraoxonase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1248–1250.
  16. Abbot CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1812–1818.
  17. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152–154.
  18. Jaouad L, de Guise C, Berrougui H, Cloutier M, Isabelle M, Fulop T, Pavette H, Khalil A. Age-related decreased in high-density lipoproteins antioxidant activity is due to an alteration in the PON1's free sulfhydryl groups. *Atherosclerosis* 2006; 185: 191–200.
  19. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581–1590.
  20. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004; 39: 59–66.
  21. Ali AB, Zhang Q, Lim YK, Dong F. Expression of Major HDL-associated antioxidant PON1 is gender dependent and regulated during inflammation. *Free Rad Biol Med* 2003 34(7): 824–829.
  22. Marsillach J, Ferre N, Vila MC and Lligona A. Serum Paraoxonase-1 in chronic alcoholic: Relationship with Liver disease. *Clin Biochem* 2007; 40: 645–650.
  23. Nishio E, Watnabe Y. Cigarette smoke extracts inhibits Paraoxonase activity by modification of the Enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236: 289–293.
  24. Milutinovic ZR, Popovic T, Pekovic GP, Arsic A. Lower Serum Paraoxonase-1 Activity Is Related to Linoleic and Docosahexanoic Fatty Acids in Type 2 Diabetic Patients. *Arch Med Res* 2012; 43: 75–82.
  25. Rock W, Rosenblat M, Lotan RM, Levy AP. Consumption of Wonderful Variety Pomegranate Juice and Extract by Diabetic Patients Increases Paraoxonase 1 Association with High-Density Lipoprotein and Stimulates Its Catalytic Activities. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 8704–8713.
  26. Balogh Z, Series I, Harangi M, Kovacs P. Gemfibrozil increases Paraoxonase activity in type 2 Diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of Fibrates. *Diabetes Metab (Paris)* 2001; 27: 604–610.
  27. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405–412.
  28. Letellier C, MP Durou, AM Jouanolle, JY Le Gall. Serum Paraoxonase activity and Paraoxonase gene polymorphism in type 2 Diabetic patients with or without vascular complications. *Diabetes Metab* 2002; 28(4):297–304.
  29. Gupta N, Binukumar BK, Singh S, Sunkaria A. Serum paraoxonase-1 (PON1) activities (PONase/AREase) and polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus in a North-West Indian population. *Gene* 2011; 487: 88–95.
  30. Hedrick CC, Thorpe SR, Fu M-X, Harper CM. Glycation impairs high density lipoprotein function. *Diabetologia* 2000; 43: 312–320.
  31. Singh S, Venketesh S, Verma JS, Verma M. Paraoxonase (PON1) activity in north west Indian Punjabis with coronary artery disease & type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2007; 125: 783–787.
  32. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47: 598–602.
  33. Lixandru RD, Mohora M, Coman A, Stoian I. Diet and Paraoxonase 1 Enzymatic activity in diabetic foot patients from Romani and Belgium: Favorable Association of High Flavanoid Dietary intake with arylesterase activity. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 294–301.
  34. Inoue M, Suehiro T, Nakamura T, Ikeda Y. Serum arylesterase /Diazoxone Activity and genetic polymorphisms in patients with type 2 Diabetes. *Metabolism* 2000; 49(11): 1400–1405.
  35. Rozek LS, Hatsukami TS, Richter RJ and Ranchalis J. The correlation of paraoxonase (PON1) activity with lipid and lipoprotein levels differs with vascular disease status. *J Lipid Res* 2005; 46(9):1888–1895.
  36. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein – deficient serum: Relevance to diabetes. *Atherosclerosis* 2006, 187; 74.e1–e10.
  37. Suvarna R, Rao SS, Joshi C, Kedage V. Paraoxonase activity in Type 2 Diabetes Mellitus patients with and without complications. *J Clin Diagn Res* 2011; 5(1): 63–65.
  38. Jamuna Rani A, Mythili SV, Nagarajan S. Study on Paraoxonase 1 in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol* 2014; 58(1): 13–16.
  39. Gaidukov L, Viji RI, Yacobson S, Rosenblat M, Aviram M, Tawfik DS. ApoE induces serum paraoxonase PON1 activity and stability similar to ApoA-I. *Biochemistry* 2010, 49(3):532–538.

# Δευτερογενής Πρόληψη Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων



Νικόλαος Κακαλέτσος

Νικόλαος Κακαλέτσος, Χρήστος Σαββόπουλος, Απόστολος Ι. Χατζητόλιος  
Α΄ Προπαιδευτική παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ  
Τμήμα Καρδιαγγειακών Παθήσεων Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων –  
Stroke Unit

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Απόστολος Ι. Χατζητόλιος  
Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής  
Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,  
Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 54636, Θεσσαλονίκη  
Τηλ: 2310994770, 2310993480, 6937017432  
Φαξ: 2310994773, 2310994918  
e-mail: axatzito@med.auth.gr

## Περίληψη

Η νοσηρότητα και θνησιμότητα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) είναι μεγάλη και ως εκ τούτου η δευτερογενής πρόληψη με στόχο την πρόληψη υποτροπής ενός νέου ΑΕΕ μετά από παροδικό ή μόνιμο ισχαιμικό ΑΕΕ, είναι εξαιρετικά μεγάλης σημασίας. Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες ο μέσος ετήσιος κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ, από 8-15% έχει μειωθεί στο 3-4%, γεγονός στο οποίο φαίνεται να συνέβαλε η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών για την εντατικοποιημένη δευτερογενή πρόληψη μετά το ΑΕΕ. Ο κίνδυνος υποτροπής φαίνεται ότι σχετίζεται με την ταυτόχρονη συνύπαρξη και άλλων αγγειακών νοσημάτων (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια, καρωτιδική νόσος), αλλά και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) και συνεπώς η δευτερογενής πρόληψη του ΑΕΕ αποτελεί ουσιαστικά διασταυρούμενη πρόληψη και για τις άλλες καρδιαγγειακές κλινικές οντότητες, καθιστώντας καθοριστικής σημασίας την αντιμετώπιση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου με την ιδανική ρύθμιση όλων αυτών των παραγόντων. Η δευτερογενής πρόληψη σύμφωνα



με τις κατευθυντήριες οδηγίες μπορεί να αφορά τη φαρμακευτική ή και επεμβατική αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, των πιθανών αιτιών καρδιο- ή αγγειοεμβολικών ΑΕΕ, τη σύγχρονη αντιμετώπιση τυχόν συνυπαρχόντων καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και την τροποποίηση παραγόντων που αφορούν έξεις και συνήθειες με την υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής. Σε ορισμένους επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης και η επεμβατική αντιμετώπιση (ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική) σημαντικών αρτηριακών στενώσεων, κυρίως στον εξωκρανιακό χώρο (καρωτίδες, σπονδυλικές αρτηρίες).

## Secondary stroke prevention

Nikolaos Kakaletsis· Christos Savvopoulos, Apostolos Hatzitolios

1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital of Thessaloniki  
Unit of Cardiovascular Diseases - Stoke Unit

### Summary

Stroke and transient ischaemic attack are major health problems and a leading cause of morbidity and mortality. These patients are at significant risk of subsequent new stroke, highlighting the great importance of secondary prevention interventions. Indeed, according to recent studies, the average annual risk (8-15%) of recurrent stroke has fallen to 3-4%, which was attributed to guidelines implementation after stroke. This risk appears to be related with other cardiovascular diseases (coronary artery disease, peripheral artery disease, carotid artery disease) and cardiovascular risk factors (such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, smoking), and thus the secondary prevention of stroke is targeting to the overall cardiovascular risk by the optimal management of each one of all these risk factors. Secondary prevention includes the optimal medical treatment and management of all cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors, cardioembolic and non-cardioembolic causes of stroke, modification and adopting of a healthy lifestyle. Finally, invasive treatment (endarterectomy or angioplasty) of severe mainly extracranial arterial stenoses, may be used in selected stroke patients as a secondary prevention.

### Εισαγωγή

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα εξαιτίας των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) είναι μεγάλη. Σε αυτό συμβάλλουν τόσο η αναπηρία ως αποτέλεσμα του νευρολογικού ελλείμματος, όσο και ο κίνδυνος υποτροπής ενός νέου ΑΕΕ. Ως εκ τούτου, η δευτερογενής πρόληψη που έχει ως στόχο την πρόληψη εμφάνισης ενός νέου ΑΕΕ μετά

από παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ (ΠΙΕ) ή το πρώτο ΑΕΕ, είναι εξαιρετικά μεγάλης σημασίας.

Από το 80-85% των ασθενών που επιβιώνουν μετά το πρώτο ισχαιμικό ΑΕΕ (1), το 8-15% αυτών εμφανίζουν δεύτερο ΑΕΕ μέσα στον πρώτο χρόνο, κίνδυνος που είναι 15 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού και ο οποίος είναι μεγαλύτερος τις πρώτες εβδομάδες

και στη συνέχεια μειώνεται (2, 3), φθάνοντας συνολικά στο 30% στην πενταετία (4). Σε ότι αφορά το ΠΙΕ, πρόσφατες μελέτες προσδιορίζουν την πιθανότητα εμφάνισης εγκατεστημένου ΑΕΕ μετά το ΠΙΕ σε 4-20% μέσα στις πρώτες 90 ημέρες, ενώ τα μισά επεισόδια από αυτά εκτιμάται ότι θα εμφανισθούν εντός του πρώτου 48ώρου (3, 5). Μάλιστα, σύμφωνα με τελευταίες μελέτες, ο μέσος ετήσιος κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ έχει μειωθεί στο 3-4%, φαινόμενο στο οποίο φαίνεται να συνέβαλε η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών για την εντατικοποιημένη δευτερογενή πρόληψη μετά το ΑΕΕ (6).

Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται ότι σχετίζεται με την ταυτόχρονη συνύπαρξη άλλων αγγειακών νοσημάτων (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια, καρωτιδική νόσος), αλλά και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) και συνεπώς η δευτερογενής πρόληψη του ΑΕΕ αποτελεί ουσιαστικά διασταυρούμενη πρόληψη και για τις άλλες καρδιαγγειακές κλινικές οντότητες, καθιστώντας καθοριστικής σημασίας την αντιμετώπιση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου με την ιδανική ρύθμιση όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου (7).

Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να υπολογισθεί με τη χρήση διαφόρων υπολογιστικών μοντέλων, όπως το ABCD2 για τα ΠΙΕ (8) και τα Essen Stroke Risk (9) και Stroke Prognostic Instrument II (10) για μικρής βαρύτητας ΑΕΕ και ΠΙΕ. Οι ασθενείς με ΑΕΕ (ή ΠΙΕ) αποτελούν ασθενείς με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο και άρα ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ότι αυτό συνεπάγεται από πλευράς εντατικότερης ρύθμισης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και αυστηρότερες τιμές στόχους.

Η δευτερογενής πρόληψη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες μπορεί να αφορά τη φαρμακευτική ή και επεμβατική αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, των πιθανών αιτιών καρδιο- ή αγγειοεμβολικών ΑΕΕ, τη σύγχρονη αντιμετώπιση τυχόν συνυπαρχόντων καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και την τροποποίηση παραγόντων που αφορούν έξεις και συνήθειες με την υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής. Σε ορισμένους επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης και η επεμ-

βατική αντιμετώπιση (ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική) σημαντικών αρτηριακών στενώσεων, κυρίως στον εξωκρανιακό χώρο (καρωτίδες, σπονδυλικές αρτηρίες).

Είναι σημαντικό να εμπεδωθεί ότι η δευτερογενής πρόληψη αρχίζει ήδη από την οξεία φάση του ΑΕΕ κατά τη νοσηλεία του ασθενούς. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά κυρίως στην αντιμετώπιση του ασθενούς από πλευράς δευτερογενούς πρόληψης μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο.

### Ιδανική ρύθμιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

#### • Αρτηριακή Υπέρταση

Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα δευτερογενούς πρόληψης του ισχαιμικού ΑΕΕ, καθώς η ΑΥ αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου, τόσο σε επίπεδο πρωτογενούς, όσο και δευτερογενούς πρόληψης. Ο επιπολασμός της ΑΥ στους ασθενείς που έχουν υποστεί προσφάτως ΑΕΕ είναι ~70%. (3) Ενώ ο κίνδυνος να υποστεί κάποιος ΑΕΕ σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), η σχέση τους με τον κίνδυνο για νέο ΑΕΕ είναι λιγότερο μελετημένος, αλλά ενδεχομένως να είναι παρόμοιος (11). Από σχετικές μελέτες (HOPE, PROGRESS, ACCESS, MOSES, PRoFESS) φαίνεται ότι η αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενείς που υπέστησαν ΑΕΕ ή ΠΙΕ ελαττώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ (RR:0,78, 95%CI:0,68-0,90) (12, 13). Μάλιστα, η ελάττωση αυτή των ΑΕΕ φαίνεται ότι τείνει να είναι μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερη είναι η ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), ανεξαρτήτως των τιμών της ΑΠ και του τύπου του ΑΕΕ. Συνεπώς, η ΑΠ πρέπει να ελαττώνεται και να παρακολουθείται επ' αόριστον μετά από ΑΕΕ και ΠΙΕ. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας και Εταιρείας Εγκεφαλικών (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) (14) ως στόχος ΑΠ, τίθενται επίπεδα κατώτερα των 140/90mmHg, μετά όμως από την παρέλευση κάποιων ημερών από το οξύ ΑΕΕ. Για την επίτευξη της ΑΠ-στόχου, συνδυάζονται αλλαγές και υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής (ελάττωση κατανάλωσης άλατος, αλκοόλ, σωματικού βάρους και αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και

λαχανικών και αερόβιας άσκησης), ενώ ΑΠ-στόχος <130mmHg τίθεται σε περίπτωση lacunar AEE. Μάλιστα, η επιλογή του αντιυπερτασικού επαφίεται στην απόφαση του ιατρού αναλόγως με το προφίλ του ασθενούς, ενώ προτείνονται κυρίως τα διουρητικά ή/και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

#### • Διαταραχές του Μεταβολισμού της Γλυκόζης και Σακχαρώδης διαβήτης

Οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης στις οποίες περιλαμβάνονται: ο προ-διαβήτης (διαταραχή γλυκόζης νηστείας και διαταραχή ανοχής γλυκόζης) και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 1 και 2 (15), συναντώνται στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που έχουν υποστεί ένα AEE, με το ποσοστό αυτό να αγγίζει το 60-70% (7, 16, 17). Δεν υπάρχει κάποια μεγάλη κλινική μελέτη για τη δευτερογενή πρόληψη μετά το AEE που να εξετάζει ειδικές παρεμβάσεις που αφορούν τον προ-διαβήτη και το ΣΔ και γι' αυτό το λόγο η αντιμετώπισή τους γίνεται βάσει των μελετών σε ασθενείς χωρίς AEE ή σε μικτούς πληθυσμούς. Σε κάθε περίπτωση, συστήνεται ο έλεγχος όλων των ασθενών με AEE για διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, σε απώτερο όμως χρόνο μακριά από την οξεία φάση του AEE (παρατηρείται αντιδραστικά παροδική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης) ή εναλλακτικά με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Σε περίπτωση επιβεβαίωσης της νόσου, συστήνεται η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών των επιστημονικών ιατρικών εταιρειών για το σακχαρώδη διαβήτη όπως της American Diabetes Association (14, 18).

#### • Δυσλιπιδαιμία

Σημαντικό μέρος της δευτερογενούς πρόληψης μετά το AEE περιλαμβάνει και η ρύθμιση των επιπέδων του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και κυρίως της LDL-χοληστερόλης. Μεγάλες μελέτες, όπως η SPARCL και η μελέτη Heart Protection Study έδειξαν ότι η θεραπεία με ατορβαστατίνη και σιμβαστατίνη αντιστοίχως μειώνει τον κίνδυνο νέου AEE (19, 20). Βέβαια, και στις δυο μελέτες παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του κινδύνου αιμορραγικού AEE μετά την θεραπεία με στατίνη. Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν στη δευτερογενή πρόληψη, χορήγηση στατίνης με εντατική μείωση των επιπέδων του λιπιδαιμικού προφίλ

σε ασθενείς με αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας AEE και LDL-χοληστερόλη  $\geq 100\text{mg/dL}$ . Γενικά, συστήνεται η θεραπεία των ασθενών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των αντίστοιχων επιστημονικών ιατρικών εταιρειών αθηροσκλήρωσης (21, 22).

#### • Παχυσαρκία - Μεταβολικό Σύνδρομο

Η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος  $\geq 30$ ) αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και κατ' επέκταση και πρώιμη θνητότητα. Η συσχέτιση αυτή αποδίδεται στη συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, αντίστασης στην ινσουλίνη, σακχαρώδους διαβήτη και φλεγμονωδών διαδικασιών σε αυτούς τους ασθενείς (23). Ωστόσο, στους ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί AEE, η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και νέου AEE είναι αμφιλεγόμενη και δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα πλήρως. Μάλιστα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με AEE έχουν μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν μελλοντικά κάποιο μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα (24). Η παρατήρηση αυτή είναι γνωστή και ως «παράδοξο της παχυσαρκίας», αλλά τελικώς φαίνεται πως αποτελεί προϊόν στατιστικού σφάλματος, καθώς είναι γνωστό ότι η απώλεια βάρους βελτιώνει όλους τους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (23).

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι γνωστό ότι αποτελεί κλασικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων (25), μάλιστα στους ασθενείς με AEE ο επιπολασμός του ΜΣ κυμαίνεται από 30% έως 50% (26). Ο κλασικός ορισμός του ΜΣ περιλαμβάνει την ταυτόχρονη ύπαρξη στον ίδιο ασθενή τουλάχιστον 3 από τις ακόλουθες διαταραχές: αυξημένη περιμέτρο μέσης, υπερχοληστερόλαια ( $\geq 150\text{mg/dL}$ ), χαμηλή HDL-C ( $< 40\text{mg/dL}$  (για τους άνδρες) και  $< 50\text{mg/dL}$  (για τις γυναίκες)), ΑΠ  $\geq 130/85\text{mmHg}$  και γλυκόζη νηστείας  $\geq 100\text{mg/dL}$  (25).

Ωστόσο, το όφελος από την ανίχνευση και την κατηγοριοποίηση των ασθενών με AEE σε σχέση με την ύπαρξη του ΜΣ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Σε κάθε περίπτωση, σε ασθενείς που έχουν υποστεί AEE και έχουν ΜΣ θα πρέπει να συστήνεται αλλαγή του τρόπου ζωής κυρίως με δίαιτα, φυσική άσκηση και μείωση του σωματικού βάρους με στόχο την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (14). Προφανώς, ο έλεγχος και η ρύθμιση των επιμέρους συνι-

στωσών του ΜΣ, όπως η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση που αποτελούν κλασικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, είναι απαραίτητη.

#### • Υπνική άπνοια

Οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο αποτελούν όχι μόνο παράγοντα κινδύνου, αλλά και συνέπεια του ΑΕΕ και σχετίζονται με δυσμενέστερη μακροπρόθεσμη έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα (27). Πάνω από το 50% των ασθενών με ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ εμφανίζουν διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι περισσότεροι του τύπου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (28). Παρόλο τον υψηλό επιπολασμό της σε αυτούς τους ασθενείς, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η υπνική άπνοια δεν διαγιγνώσκεται ή/και δεν θεραπεύεται. Η συνεχής χορήγηση οξυγόνου με μάσκα θετικής πίεσης (CPAP) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην αποφρακτική υπνική άπνοια και συστήνεται η εφαρμογή της στις περιπτώσεις που αυτή διαγιγνώσκεται σε ασθενείς με ΑΕΕ, καθώς φαίνεται ότι βελτιώνει την έκβαση (14).

#### • Φυσική Δραστηριότητα

Είναι γνωστό ότι η φυσική δραστηριότητα βελτιώνει τους παράγοντες κινδύνου ΑΕΕ, με πτώση της ΑΠ, βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, μείωση του σωματικού βάρους αλλά και βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου και του μεταβολισμού των λιπιδίων (29-31). Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που να εξετάζει την επίδραση της φυσικής άσκησης ως παρέμβαση δευτερογενούς πρόληψης στο ΑΕΕ.

Ωστόσο, οι επιδράσεις αυτές, συνεπικουρούμενες από τα έμμεσα οφέλη της αερόβιας άσκησης μέσω της βελτίωσης της καρδιαγγειακής ευεξίας, της βελτίωσης της κινητικότητας, ισορροπίας και αντοχής (32) οδήγησαν στο να συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες η σύσταση για μέτριας με έντονης έντασης αερόβιας άσκησης για τους ασθενείς που έχουν την ικανότητα, τουλάχιστον 3-4 φορές την εβδομάδα (14).

#### • Διατροφή

Η σχέση της διατροφής στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ μπορεί να σχετίζεται είτε κυρίως με υπερσιτισμό – παχυσαρκία, είτε με υποσιτισμό. Γενικά, συστήνεται η εξατομικευμένη παρακο-

λούθηση από διατροφολόγο και η υιοθέτηση Μεσογειακού τύπου διατροφής πλούσιας σε λαχανικά, φρούτα, φυτικές ίνες, τροφές χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, γαλακτοκομικά προϊόντα, πουλικά, ψάρια, όσπρια, ελαιόλαδο και ξηρούς καρπούς και περιορισμένη κατανάλωση γλυκών και κόκκινων κρεάτων (14, 33). Δεν συστήνεται η λήψη βιταμινούχων συμπληρωμάτων (34), ενώ η ελάττωση του προσλαμβανόμενου νατρίου από 3,3 σε 2,5 και <1,5mg/d σταδιακά, ελαττώνει την ΑΠ (35).

#### • Κάπνισμα

Σε αντίθεση με την πληθώρα δεδομένων για την σχέση καπνίσματος και κινδύνου για το πρώτο ΑΕΕ, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τη δευτερογενή πρόληψη. Στη μελέτη, Cardiovascular Health Study το κάπνισμα σχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για υποτροπή εκδήλωσης ΑΕΕ (HR, 2,06, 95% CI: 1,39–3,56) (36). Δεδομένα που αφορούν τις επιβλαβείς συνέπειες του καπνίσματος αλλά και μελέτες παρατήρησης για τα οφέλη από τη διακοπή του, αρκούν για την σύσταση διακοπής της επιβλαβούς αυτής συνήθειας και σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ ή ΠΙΕ (37).

#### • Αλκοόλ

Για τα ισχαιμικά ΑΕΕ, φαίνεται να υπάρχει σχέση καμπύλης «J» μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου ΑΕΕ. Μικρή έως μέτρια κατανάλωση (μέχρι ≈1 ποτό/ημέρα στις γυναίκες και έως ≈2 ποτά/ημέρα για τους άνδρες) φαίνεται να δρα προστατευτικά, ενώ μεγαλύτερες ποσότητες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΑΕΕ (38). Για τα αιμορραγικά ΑΕΕ όμως η κατανάλωση οποιασδήποτε ποσότητας αλκοόλ έχει σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο (39).

#### • Υποκατάσταση στην εμμηνόπαυση

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν προφυλάσσει δευτερογενώς από τον κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων και ενδεχομένως να αυξάνει τη βαρύτητα των ΑΕΕ (40).

### Φαρμακευτική αγωγή σε ΑΕΕ ή ΠΙΕ μη καρδιοεμβολικής αιτιολογίας

Από τον FDA έχουν εγκριθεί τέσσερα διαφορετικά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με

ΑΕΕ ή ΠΙΕ μη καρδιοεμβολικής αιτιολογίας: ασπιρίνη, συνδυασμός ασπιρίνης/διπιριδαμόλης, κλοπιδογρέλη και τικλοπιδίνη. Η θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στους ασθενείς αυτούς ελαττώνει τα αγγειακά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των μη θανατηφόρων ΑΕΕ και των αγγειακής αιτιολογίας θανάτων, περίπου κατά 22% (RR 0,78; 95% CI: 0,76-0,80) (41).

Μετα-ανάλυση έντεκα τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών της ασπιρίνης για δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ έδειξε μια μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 13% (95% CI: 6-19) για όλα τα καταληκτικά σημεία: ΑΕΕ, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), και καρδιαγγειακός θάνατος (42). Η ασπιρίνη ανεξάρτητα της χορηγούμενης δόσης (50 έως 1.500 mg ημερησίως) μειώνει τις υποτροπές (43), αν και οι υψηλές δόσεις (>150mg ημερησίως) αυξάνουν τις επιπλοκές από το γαστρεντερικό και τα επεισόδια αιμορραγίας (44).

Στη μελέτη CAPRIE, φάνηκε ότι η κλοπιδογρέλη (ανταγωνιστής του υποδοχέα ADP των αιμοπεταλίων), σε σύγκριση με την ασπιρίνη σχετίζονταν με χαμηλότερο –έστω και στατιστικά μη σημαντικό– επίσηο κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ, ΟΕΜ ή καρδιαγγειακού θανάτου (7,15% vs 7,71%,  $p=0,260$ ) μετά το ΑΕΕ (45). Στη μελέτη PRoFESS, σε 20.332 ασθενείς με μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ που παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 2,5 χρόνων, βρέθηκε 8,8% ποσοστό υποτροπής ΑΕΕ στους ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με το 9% αυτών που λάμβαναν συνδυασμό ασπιρίνης/διπιριδαμόλης (HR:1,01, 95% CI: 0,92-1,11) (46).

Η διπιριδαμόλη αναστέλλει την φωσφοδιεστεράση και επαυξάνει την σχετιζόμενη με την προστακυκλίνη αναστολή συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η δράση της, συγχρηγούμενη με ασπιρίνη σε ασθενείς με ΠΙΕ ή ΑΕΕ έχει εξετασθεί σε τέσσερις μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT, ProFESS) (46-49). Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι ο συνδυασμός αυτός είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικός στη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, αλλά λιγότερο καλά ανεκτός από τους ασθενείς.

Σύμφωνα με τη μελέτη MATCH, ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε σύγκριση με τη

μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη δεν ελαττώνει τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακής αιτιολογίας θανάτου ή επανεισγώγης στο νοσοκομείο (50). Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός αυτός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά 1,3%. Ο συνδυασμός αυτός έχει μελετηθεί επιπλέον σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε τέσσερις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (SPS3, CHARISMA, FASTER, CHANCE) (51-54), Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, δεν συστήνεται η μακροχρόνια χορήγηση του συνδυασμού αυτού μετά από ήπιο ΑΕΕ ή ΠΙΕ καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγικών συμβαμάτων (14).

Η τικλοπιδίνη, ένας αποτελεσματικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της ADP των αιμοπεταλίων, έχει αξιολογηθεί σε τρεις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ασθενών με ΑΕΕ, ωστόσο λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών και της ύπαρξης νεότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων χρησιμοποιείται ελάχιστα σήμερα στη καθ' ημέρα κλινική πράξη (14).

Η τριφλουζάλη έχει παραπλήσια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη και λιγότερες παρενέργειες (55) και συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες του European Stroke Organization για τη χορήγηση της ως εναλλακτική μονοθεραπεία στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ (56). Άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες που μελετήθηκαν στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ είναι η σιλοσταζόλη (αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης), της οποίας η κυκλοφορία έχει εγκριθεί πρόσφατα και στη Ελλάδα με ένδειξη την διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αρτηριακή νόσος) (57), η σαρπογρελάτη (εκλεκτικός ανταγωνιστής 5-HT<sub>2A</sub>) (58) και η τεροτρομπάνη (αναστολέας υποδοχέων της θρομβοξάνης) (59).

Η χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ δεν υπερέρχει έναντι της ασπιρίνης, ενώ προκαλεί περισσότερες αιμορραγίες και γι' αυτό το λόγο δεν συνίσταται η χορήγηση τους (Μελέτες WARSS, SPIRIT, ESPRIT) (14). Εξαιρούνται ειδικές περιπτώσεις, όπως η ύπαρξη ατρακτοειδών ανευρυσμάτων της βασικής αρτηρίας, διαχωρισμού της σπονδυλικής αρτηρίας ή συνύπαρξης ανοικτού ωοειδούς τρήματος με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή ανεύρυσμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και θρομβοφιλίας (56).

Η δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς που εκδηλώνουν ΑΕΕ ενώ βρίσκονται ήδη υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν έχει αποσαφηνισθεί. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η επανεκτίμηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και η αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Εναλλακτικά, θα μπορούσε να μη μεταβληθεί η χορηγούμενη αγωγή, να χορηγηθεί ή να προστεθεί κι άλλη αντιαιμοπεταλιακή ουσία, ή να ξεκινήσει η χορήγηση αντιπηκτικών, χωρίς όμως να υπάρχουν κλινικές μελέτες που να εξετάζουν το συγκεκριμένο θέμα (14, 56).

### Φαρμακευτική αγωγή σε ΑΕΕ ή ΠΙΕ καρδιοεμβολικής αιτιολογίας

#### • Κολπική Μαρμαρυγή

Η βασικότερη επιπλοκή στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι το ΑΕΕ. Υπολογίζεται ότι το 10-12% όλων των ισχαιμικών ΑΕΕ οφείλονται στην ΚΜ (60). Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να εκτιμηθεί με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (61). Δεδομένα από πολλές κλινικές μελέτες έδειξαν το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς σε ότι αφορά την πρωτογενή αλλά και δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Η θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (θεραπευτικός στόχος INR 2,0-3,0) (62) ή και με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (arixaban, dabigatran, rivaroxaban) (63-65) συστήνεται στις περιπτώσεις μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ, λαμβάνοντας υπόψη τους επιμέρους παράγοντες κινδύνου, το κόστος, την επιθυμία του ασθενούς, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά (νεφρική λειτουργία, ρύθμιση INR) (14). Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν δείξει σε μεγάλες μελέτες (ROCKET AF, RE-LY, AVVEROES, ARISTOTLE) (63, 65-67) ισοδυναμία και ασφάλεια σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται τις πρώτες 14 ημέρες από το ΑΕΕ, εκτός και αν υπάρχουν παράγοντες που προδιαθέτουν σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής (όπως, μεγάλο έμφρακτο, αιμορραγική μετατροπή στην αρχική απεικόνιση, αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, αιμορραγική διάθεση) (68). Επίσης, χρήσιμο εργαλείο για τον υπολογισμό του κινδύνου αιμορραγίας στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά αποτελεί το προγνωστικό μοντέλο HAS-BLED (69).

Ο συνδυασμός από του στόματος αντιπηκτικά με

αντισταμοπεταλιακά στη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΚΜ και ΑΕΕ, συστήνεται μόνο σε αυτούς με πρόσφατο ΟΕΜ και τοποθέτηση stent (14, 62). Μάλιστα στους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν τα από του στόματος αντιπηκτικά (αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, επιθυμία του ασθενούς, ανεπαρκής συμμόρφωση παρακολούθησης του INR) μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες που ερευνούν την σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου με τη συσκευή WATCHMAN ως μέθοδος δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ (70).

#### • Βαλβιδοπάθειες

Ο κίνδυνος για ΑΕΕ σε ασθενή με βαλβιδοπάθεια εξαρτάται από το είδος και τη βαρύτητα της βλάβης. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου συνήθως λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των Καρδιολογικών Επιστημονικών Εταιρειών, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις τίθεται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή και καθόλου. Γενικά, σε όλες τις περιπτώσεις θα πρέπει να αξιολογείται ταυτόχρονα ο κίνδυνος για θρομβοεμβολή, αλλά και για αιμορραγία (14).

#### • Ανοικτό Ωοειδές Τρήμα

Αναφορές περιπτώσεων και προοπτικές μελέτες συσχετίζουν την ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος (Patent foramen ovale - PFO) με κρυψιγενή ΑΕΕ σε μικρότερης και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (71). Σε ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα ο συνολικός κίνδυνος υποτροπής είναι μικρός. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή της αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενής με PFO. Ωστόσο, συστήνεται η έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εκτός από τις περιπτώσεις που συνυπάρχει εστία φλεβικής θρόμβωσης, όπου έχει ένδειξη η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής και επί αντενδείξεων αυτής, συστήνεται η τοποθέτηση φίλτρου στη κάτω κοίλη φλέβα (14).

### Επεμβατική αντιμετώπιση: Ενδαρτηρεκτομή και Αγγειοπλαστική

#### • Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή

Τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (VASC, NASCET, ECST) έχουν δείξει ότι καρωτιδική ενδαρ-

τηρεκτομή ταυτόχρονα με φαρμακευτική θεραπεία ελαττώνει τον κίνδυνο νέου, σοβαρού ΑΕΕ ή θανάτου κατά 7,1% σε σύγκριση με μόνο την φαρμακευτική θεραπεία, σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού αθηροσκληρωτική καρωτιδική στένωση (>70%) (72-74). Επιπλέον, οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή δεν ελαττώνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ στους ασθενείς με στενώσεις <50%. Η επέμβαση αυτή συστήνεται να πραγματοποιείται το συντομότερο δυνατόν (ιδανικά εντός διαστήματος 2 εβδομάδων) μετά από το πιο πρόσφατο ΑΕΕ (14, 75).

#### • Αγγειοπλαστική της καρωτίδας με τοποθέτηση stent

Η αγγειοπλαστική (τοποθέτηση stent) στην καρωτιδική αρτηρία είναι μία λιγότερο επεμβατική διαδερμική επέμβαση με αρκετές μελέτες να την συγκρίνουν με την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης (SAPPHIRE, CAVATAS, SPACE, EVA-3S, ICSS, CREST) (76-79).

Η αγγειοπλαστική φαίνεται να έχει παρόμοιο κίνδυνο επιπλοκών με την ενδαρτηρεκτομή στους νεότερους ασθενείς (<70 ετών), ενώ στους μεγαλύτερους, η ενδαρτηρεκτομή σχετίζεται με καλύτερη έκβαση κυρίως στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν ανατομικές δυσκολίες στη καρωτιδική αρτηρία, για

την πραγματοποίησή της. Επιπλέον, αμφότερες συστήνεται να πραγματοποιούνται σε κέντρα όπου η συχνότητα των περι-επεμβατικών επιπλοκών (ΑΕΕ, θάνατος) είναι <6%. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να συνδυάζονται με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή όπως αντιαιμοπεταλιακά, στατίνες, και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου (14).

#### • Αποφρακτική νόσος των ενδοκράνιων και των σπονδυλικών αρτηριών

Η αθηροσκλήρωση των ενδοκράνιων αγγείων αποτελεί την πιο κοινή αιτία ΑΕΕ παγκοσμίως με μεγάλο κίνδυνο υποτροπής (80). Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνεται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ρύθμιση της ΑΠ ενώ η αγγειοπλαστική σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της μελέτης SAMMPRIS δεν συστήνεται (14, 81).

Η στένωση της εξωκράνιας μοίρας της σπονδυλικής αρτηρίας ευθύνεται για το 9% των ΑΕΕ της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας (82). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν καταρχήν την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία (αντιαιμοπεταλιακά, ρύθμιση υπερλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης και αλλαγές στον τρόπο ζωής) και επί ενδείξεων (συμπτώματα παρά την φαρμακευτικής αγωγή) ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική επέμβαση (14).

### Βιβλιογραφία

1. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.
2. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svensson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology*. 2004;62(11):2015-20.
3. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62(4):569-73.
4. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1994;25(2):333-7.
5. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005;36(4):720-3.
6. Hong KS, Yegiaian S, Lee M, Lee J, Saver JL. Declining stroke and vascular event recurrence rates in secondary prevention trials over the past 50 years and consequences for current trial design. *Circulation*. 2011;123(19):2111-9.
7. Kotsaftis P, Ntaios G, Savopoulos C, Kiparoglou R, Agapakis D, Baltatzi M, et al. Trend in incidence of cardiovascular risk factors in elderly and over-aged stroke patients between 2003 and 2007 in Greece. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(3):e31-5.
8. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283-92.
9. Weimar C, Diener HC, Alberts MJ, Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued

10. Health (REACH) registry. *Stroke*. 2009;40(2):350-4.
11. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Roberts RS, et al. The stroke prognosis instrument II (SPI-II) : A clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(2):456-62.
12. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35(4):1024.
13. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(11):2741-8.
14. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32(11):1032-40.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
16. Tziomalos K, Spanou M, Bouziana SD, Papadopoulou M, Giampatzis V, Kostaki S, et al. Type 2 diabetes is associated with a worse functional outcome of ischemic stroke. *World J Diabetes*. 2014;5(6):939-44.
17. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes care*. 2006;29(4):792-7.
18. Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Garrity BM, Sorkin JD, Goldberg AP, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting plasma glucose in the chronic phase of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(5-6):368-71.
19. (7) Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S41-8.
20. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006;355(6):549-59.
21. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363(9411):757-67.
22. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
23. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
24. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 2013;44(1):278-86.
25. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savwari P, Vemou A, Pappa T, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke*. 2011;42(1):30-6.
26. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
27. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):363-9.
28. Cereda CW, Petrini L, Azzola A, Ciccone A, Fischer U, Gallino A, et al. Sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: effects on short- and long-term outcome and efficacy of treatment with continuous positive airways pressure--rationale and design of the SAS CARE study. *Int J Stroke*. 2012;7(7):597-603.
29. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(2):131-7.
30. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):787-98.
31. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol*. 2003;54(5):582-90.
32. Schenk S, Horowitz JF. Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1690-8.
33. Duncan P, Studenski S, Richards L, Gollub S, Lai SM, Reker D, et al. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke*. 2003;34(9):2173-80.



33. Apostolopoulou M, Michalakis K, Miras A, Hatzitolios A, Savopoulos C. Nutrition in the primary and secondary prevention of stroke. *Maturitas*. 72. Ireland: 2012 Elsevier Ireland Ltd; 2012. p. 29-34.
34. Ntaios GC, Savopoulos CG, Chatzini kolaou AC, Kaiafa GD, Hatzitolios A. Vitamins and stroke: the homocysteine hypothesis still in doubt. *Neurologist*. 2008;14(1):2-4.
35. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10.
36. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005;65(6):835-42.
37. Taylor DH, Jr., Hasselblad V, Henley SJ, Thun MJ, Sloan FA. Benefits of smoking cessation for longevity. *Am J Public Health*. 2002;92(6):990-6.
38. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
39. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010;10:258.
40. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1243-9.
41. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
42. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):255.
43. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(2):197-9.
44. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(18):1261-6.
45. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
46. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51.
47. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet*. 1987;2(8572):1351-4.
48. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1-2):1-13.
49. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665-73.
50. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.
51. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367(9):817-25.
52. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.
53. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Li H, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-9.
54. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):961-9.
55. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD004296.
56. Committee ESOEE, Committee EW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
57. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):959-68.
58. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*. 2008;39(6):1827-33.
59. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PER-

- FORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011;377(9782):2013-22.
60. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-84.
  61. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American journal of medicine*. 2011;124(2):111-4.
  62. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
  63. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
  64. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Walentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
  65. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
  66. Khoo CW, Lip GY. Insights from the dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (RE-LY) trial. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(4):685-7.
  67. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J*. 2010;159(3):348-53 e1.
  68. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e601S-36S.
  69. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
  70. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-42.
  71. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262-8.
  72. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
  73. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
  74. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289-94.
  75. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*. 2011;42(8):e464-540.
  76. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):755-63.
  77. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-97.
  78. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1660-71.
  79. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1239-47.
  80. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. 2008;39(8):2396-9.
  81. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9914):333-41.
  82. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, et al. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol*. 1998;55(4):470-8.

# Ο Ελληνικός Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας και η ποινική ευθύνη των ιατρών για προσβολές εννόμων αγαθών των ασθενών από αμέλεια



Μ. Καϊάφα-Γκμπάντι

1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης  
Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία  
Ομιλίες Εναρκτήριας Τράπεζας

Μ. Καϊάφα-Γκμπάντι  
Καθηγήτρια Νομικής Σχολής στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Μαρία Καϊάφα - Γκμπάντι  
Καθηγήτρια Νομικής Σχολής Α.Π.Θ.  
Τηλ.: 2310996497  
e-mail: [kaiafagb@law.auth.gr](mailto:kaiafagb@law.auth.gr)

## Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί στην Ελλάδα τα περιστατικά αναζήτησης ευθυνών από τους ιατρούς για ιατρικά λάθη, δικαιολογημένα ή και αδικαιολόγητα. Αντικείμενο της παρούσης μελέτης είναι ανάπτυξη θεμάτων που αφορούν την ποινική ευθύνη του ιατρού, η οποία στη χώρα μας με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία από τις υποθέσεις των δικαστηρίων έχει την πρωτοκαθεδρία, με βάση τις ρυθμίσεις του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας.

# The Greek Code of Medical Ethics and Deontology and the criminal liability of physicians for medical negligence

**M Kaiafa - Gbanti**

Professor of Faculty Law School, Department of Criminal Law and Criminology,  
Aristotle University of Thessaloniki

## Summary

Medical malpractice lawsuits against physicians are increasingly frequent for almost any complication or supposed medical malpractice. The present study will discuss the criminal liability of physicians for medical negligence in accordance to the principal of Greek Code of Medical Ethics and Deontology.

## Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί στην Ελλάδα τα περιστατικά αναζήτησης ευθυνών από τους γιατρούς για ιατρικά λάθη. Τούτο μπορεί να συμβαίνει δικαιολογημένα ή και αδικαιολόγητα. Στην πρώτη περίπτωση η αναζήτηση ευθυνών σημαίνει απλά απόδοση δικαιοσύνης και είναι ευκαταίμα σ' ένα κράτος δικαίου. Στη δεύτερη περίπτωση πέρα από τον άδικο διασυρμό και την ταλαιπωρία του γιατρού μπορεί να έχει και παραπέρα γενικότερες αρνητικές συνέπειες για το κοινωνικό σύνολο, όπως π.χ. την εξώθηση των γιατρών σε μια αμυντική ιατρική που στερεί από τους ασθενείς σημαντικές θεραπευτικές ευκαιρίες. Ιδιαίτερη σημασία έχει γι' αυτό το λόγο να γνωρίζει πρώτα απ' όλα ο ίδιος ο ιατρικός κόσμος ποια είναι τα πεδία των ευθυνών του κατά το δίκαιο και τα ακριβή τους όρια, για να μπορεί να καταβάλλει έτσι την απαιτούμενη προσοχή.

Θα προσπαθήσω σήμερα να συμβάλλω σ' αυτό το στόχο της απαραίτητης ενημέρωσής σας και θα ξεκινήσω από μια σημαντική διευκρίνιση που θα με βοηθήσει να οριοθετήσω και το πεδίο της ιατρικής ευθύνης για το οποίο θα σας μιλήσω.

Η ποινική ευθύνη του γιατρού μπορεί να εμφανι-

στεί σε τρία επίπεδα:

- Ως πειθαρχική ευθύνη απέναντι σε επαγγελματικά όργανα, όπως οι ιατρικοί σύλλογοι της χώρας, για παραβάσεις του ΚΙΔ

- Ως αστική ευθύνη του γιατρού απέναντι στον ασθενή, ιδίως όταν προκαλεί σ' αυτόν ζημία, οπότε και γεννάται υποχρέωση αποζημίωσης, και τέλος

- Ως ποινική ευθύνη στη βάση της οποίας η πολιτεία τιμωρεί τον ιατρό για την προσβολή εννόμων αγαθών του ασθενούς, όπως π.χ. πρόκληση σωματικής βλάβης ή θανάτου με ποινές, οι οποίες συνεπάγονται και έναν στιγματισμό του γιατρού στον κοινωνικό χώρο και εγγράφονται στο ποινικό μητρώο

Αντικείμενο της σημερινής μου παρουσίασης θα είναι αποκλειστικά η ποινική ευθύνη του γιατρού, η οποία στη χώρα μας τουλάχιστον με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία από τις υποθέσεις των δικαστηρίων έχει την πρωτοκαθεδρία.

Στο πλαίσιο της ποινικής ευθύνης τώρα αξίζει ήδη εξαρχής να επισημανθεί ότι τούτη σε ό, τι αφορά τους γιατρούς αναφέρεται κυρίως στη διάπραξη λαθών κατά τη διεξαγωγή ιατρικών πράξεων, από τα οποία προκύπτουν συνήθως σωματικές βλάβες ή και θάνατοι, αποτελέσματα που οδηγούν στη διε-

ρεύνηση της ευθύνης των γιατρών για τα εγκλήματα της ανθρωποκτονίας και της σωματικής βλάβης από αμέλεια (άρθρα 302 και 314 ΠΚ). Είναι όντως σπάνιες οι περιπτώσεις που θα μπορούσαν να αποδοθούν οι σχετικές αξιόποινες πράξεις σε δόλο των γιατρών, αφού τότε απαιτείται τουλάχιστον αποδοχή των βλαπτικών αποτελεσμάτων για τον ασθενή από μέρους τους. Έτσι δεν είναι υπερβολή να πει κανείς ότι ο χώρος της ιατρικής ευθύνης κυριαρχείται από τα εγκλήματα αμέλειας.

Αυτό που καλούμαι να κάνω, λοιπόν, είναι να ξεκαθαρίσω πρώτα απ' όλα τις προϋποθέσεις με βάση τις οποίες μπορεί να θεμελιωθεί ποινική ευθύνη του γιατρού για μια ανθρωποκτονία ή σωματική βλάβη από αμέλεια. Ωστόσο πριν το κάνω αυτό πρέπει να προτάξω ακόμη μια σημαντική παρατήρηση που αφορά τη σχέση του δικαίου με την επιστημονική δεοντολογία.

Το δίκαιο οργανώνει τις κοινωνίες και στηρίζεται στην εμπειρία τους. Γι' αυτό και πολύ συχνά υιοθετεί άτυπους κανόνες ρύθμισης σχέσεων που έχουν προκύψει από μια καταξιωμένη στην πράξη εμπειρία. Τέτοιοι άτυποι κανόνες μπορεί να στηρίζονται και σε επιστημονική γνώση και εμπειρία. Οι κανόνες ιατρικής δεοντολογίας π.χ. έχουν καθιερωθεί από τους ίδιους τους υπηρέτες (της ιατρικής επιστήμης και) του ιατρικού λειτουργήματος και έχουν ενσωματωθεί στον ΚΙΔ που ισχύει στη χώρα μας από το 2005.

### Γενικά χαρακτηριστικά του ΚΙΔ

Αυτός ακολουθώντας σημαντικά διεθνή κείμενα και συμβάσεις αναμόρφωσε ριζικά το νομικό καθεστώς της ιατρικής σχέσης με τον ασθενή. Από την άποψη που μας ενδιαφέρει εδώ πρέπει να συγκρατήσουμε ότι ο ΚΙΔ έχει τρία κεντρικά χαρακτηριστικά:

- Έχει ολιστικό χαρακτήρα τόσο ως προς το πεδίο εφαρμογής του (άρθρο 1 παρ. 5) όσο και ως προς τον ορισμό των ιατρικών πράξεων (άρθρο 1 παρ. 1). Αυτό σημαίνει ότι όσα ορίζει διεκδικούν εφαρμογή σε όλες τις βαθμίδες υγείας και σε όλους τους τομείς, δημόσιο ή ιδιωτικό, δηλ. ανεξάρτητα από το αν ο ιατρός είναι ιδιώτης ή δημόσιος υπάλληλος, λειτουργεί κατά μόνος ή σε συνεργασία με άλλους, ακόμη και υπό τη μορφή εταιριών. Από την άλλη πλευρά, δηλ. ως προς τις ιατρικές πράξεις, αυτό σημαίνει ότι κατά την έννοια του νό-

μου ιατρική πράξη θεωρείται ακόμη π.χ. και η συνταγογράφηση, με όποια ευθύνη μπορεί τούτο να συνεπάγεται για ένα γιατρό από τη χορήγηση υπερδοσολογούμενου φαρμάκου που προκαλεί σωματική βλάβη ή και θάνατο, ενώ ιατρική πράξη θεωρείται επίσης η έκδοση ιατρικών πιστοποιητικών. Χαρακτηριστικά φαίνεται ο ολιστικός χαρακτήρας των ρυθμίσεων του ΚΙΔ αφενός στο γεγονός ότι με το άρθρο 19 παρ. 5 κάνει τον κόπο να ορίσει ρητά, προφανώς ενόψει της αρνητικής σχετικής εμπειρίας στη χώρα μας, ότι «ο ιατρός που προσφέρει τις υπηρεσίες του στο δημόσιο τομέα ή σε οργανισμό κοινωνικής ασφάλισης απαγορεύεται να αξιώνει, να συμφωνεί ή να εισπράττει από τον ασθενή οποιοδήποτε οικονομικό αντάλλαγμα ή άλλο ωφέλημα οποιασδήποτε φύσης ή να δέχεται υπόσχεση τούτου πέρα από τη μηνιαία ή άλλη αποζημίωση ή αμοιβή του», ρύθμιση που παραπέμπει στο αδίκημα της δωροληψίας, και αφετέρου σε σχέση με την έκδοση ιατρικών πιστοποιητικών φτάνει στο σημείο να εξομοιώσει με το άρθρο 5 παρ. 3 εδ. τελ. τους ιδιώτες ιατρούς που εκδίδουν ιατρικά πιστοποιητικά με υπαλλήλους κατά την έννοια του ΠΚ, με αποτέλεσμα πέρα από το αδίκημα της χορήγησης ψευδών ιατρικών πιστοποιήσεων (άρθρο 221 ΠΚ) να μπορούν οι ιδιώτες γιατροί να τιμωρηθούν και για πράξεις δωροληψίας με το άρθρο 235 ΠΚ.

- Οι ρυθμίσεις του ΚΙΔ καταλαμβάνουν πεδία με νεωτεριστικό χαρακτήρα. Έτσι, όχι μόνο διευρύνεται π.χ. ήδη με το άρθρο 2 παρ. 1 ο σκοπός της άσκησης του ιατρικού λειτουργήματος και στην ανακούφιση από τον πόνο, δηλ. στον τομέα της αλγολογίας και παρηγορητικής ιατρικής που πρόσφατα διεκδικεί να αποτελεί ειδικό αντικείμενο του προγράμματος σπουδών τουλάχιστον στις ιατρικές σχολές, αλλά υπάρχουν και ρυθμίσεις για ειδικά θέματα στα άρθρα 29 επ., όπως για τις ιατρικές αποφάσεις στο τέλος της ζωής, την ιατρική υποβοήθηση της ανθρώπινης αναπαραγωγής κ.λπ. Και εδώ η επαφή με τις ποινικές ευθύνες του ιατρού γίνεται προφανής: αν σκοπός του ιατρικού λειτουργήματος είναι π.χ. και η ανακούφιση από τον πόνο, η παράλειψη του ιατρού για ανακούφισή του είναι ικανή να οδηγήσει σε ποινική ευθύνη για σωματική βλάβη του ασθενή.

- Ο ΚΙΔ έχει, τέλος, ένα χαρακτήρα προσεκτικής στάθμισης αλλά παράλληλα και αυξημένων απαιτήσεων στον τομέα ρύθμισης των σχέσεων ιατρού

και ασθενή (Κεφάλαιο Γ΄ άρθρα 8 επ.). Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να τα αντιληφθεί κανείς εύκολα τόσο από ρυθμίσεις όπως αυτή του άρθρου 2 παρ. 5, κατά την οποία ο ιατρός έχει δικαίωμα να μη μετέχει σε νόμιμες ιατρικές επεμβάσεις στις οποίες αντιτίθεται συνειδησιακά, οπότε και καταλύεται η ιδιαίτερη νομική του υποχρέωση και συνακόλουθα τυχόν ευθύνη του για κάποιο βλαπτικό αποτέλεσμα από παράλειψη, όσο και από ρυθμίσεις αυξημένων απαιτήσεων για την ενημέρωση του ασθενή ενόψει της απαραίτητης συναίνεσης για μια ιατρική πράξη ή το χειρισμό των επειγόντων περιστατικών που θα μας απασχολήσουν και παρακάτω.

Στη συνέχεια, με βάση τα γενικά χαρακτηριστικά που ανέδειξα πιο πάνω θα επικεντρώσω την προσοχή μου στην επίδραση των ρυθμίσεων του ΚΙΔ για το κύριο πεδίο ποινικής ιατρικής ευθύνης που αφορά τις από αμέλεια κυρίως προσβολές της υγείας ή της ζωής των ασθενών, στο μέτρο που η ιατρική ευθύνη εδώ προκύπτει από το συνδυασμό των διατάξεων του ΠΚ με αυτές του ΚΙΔ και καταλαμβάνει στη σχετική με την ποινική ιατρική ευθύνη νομολογία των δικαστηρίων ποσοστό γύρω στο 90%.

### **Ποινική ιατρική ευθύνη για ανθρωποκτονίες ή σωματικές βλάβες από αμέλεια**

#### ***A) Ευθύνη από ιατρικές παραλείψεις – Θεμελίωση και κατάλυση της ιδιαίτερης νομικής υποχρέωσης των ιατρών***

Η ποινική ιατρική ευθύνη μπορεί να στηρίζεται είτε σε μια εσφαλμένη ενέργεια του γιατρού (π.χ. χορήγηση φαρμάκου στο οποίο είναι αλλεργικός ο ασθενής) είτε σε μια παράλειψη παροχής στον ασθενή της ενδεδειγμένης ιατρικής βοήθειας, η οποία καταλήγει σε σωματική βλάβη ή ακόμη και σε θάνατο. Η ποινική ευθύνη με βάση μια παράλειψη του γιατρού χρειάζεται, εξάλλου, ιδιαίτερη προσοχή, γιατί το μέγεθος της παράλειψης από μόνο του ενέχει αξιολογικά στοιχεία και μπορεί εύκολα να οδηγήσει σε αυθαίρετη δικαστική κρίση. Στη νομολογία των ποινικών δικαστηρίων οι υποθέσεις ιατρικής ποινικής ευθύνης από παράλειψη διεκδικούν ένα πολύ μεγάλο ποσοστό που φαίνεται να βρίσκεται κοντά στο 60%. Στις περιπτώσεις αυτές για τη χρέωση του βλαπτικού αποτελέσματος στον

ιατρό πρέπει να συντρέχει η λεγόμενη ιδιαίτερη νομική υποχρέωση του για παροχή υπηρεσιών στον ασθενή, η οποία πρέπει να θεμελιώνεται είτε στο νόμο, είτε σε σύμβαση που έχει συνάψει ο ιατρός με τον ασθενή, είτε πάντως σε de facto ανάληψη καθηκόντων του ιατρού έναντι αυτού, είτε τέλος, όπως λέμε, σε προηγούμενη επικίνδυνη πράξη του. Το καθεστώς αυτό σημαίνει μέχρι τη θέση σε ισχύ του ΚΙΔ –ακόμη και για ένα επειγόν περιστατικό– ότι ο ιατρός που δεν παρείχε γι' αυτό τη βοήθειά του π.χ. ως τυχαίος διαβάτης στο δρόμο ή ως συνεπιβάτης σε ένα αεροπλάνο δεν μπορούσε να ευθύνεται παρά μόνο για παράλειψη λύτρωσης από κίνδυνο ζωής (άρθρο 307 ΠΚ) δηλ. για ένα πολύ ελαφρύ πλημμέλημα που τιμωρείται με φυλάκιση μέχρι ένα έτος, όπως κάθε άλλος διαβάτης ή επιβάτης μέσου μαζικής μεταφοράς, επειδή για το γιατρό δεν υπήρχε η νομική βάση μιας ιδιαίτερης νομικής υποχρέωσης.

Με τον ΚΙΔ όχι μόνο θεμελιώνεται ρητά αλλά και εμφανίζεται σημαντικά διευρυμένη η ιδιαίτερη νομική υποχρέωση των ιατρών για την παροχή φροντίδας σε επείγοντα περιστατικά. Κατά το άρθρο 9 παρ. 3 ορίζεται πρώτα απ' όλα ότι ο ιατρός οφείλει να παρέχει τις υπηρεσίες του για την αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών ανεξάρτητα από την ειδικότητά του. Η υποχρέωση αυτή τον βαρύνει, εξάλλου ακόμη και αν δεν υπάρχουν τα κατάλληλα μέσα για την άσκηση της ιατρικής, και ισχύει μέχρι την παραπομπή του ασθενή σε γιατρό κατάλληλης ειδικότητας ή τη μεταφορά του σε κατάλληλη μονάδα παροχής υπηρεσιών φροντίδας και περίθαλψης. Σε κάθε περίπτωση, τέλος, ο ιατρός οφείλει να εξαντλήσει τις υπάρχουσες, κάτω από τις δεδομένες συνθήκες, δυνατότητες, σύμφωνα με τις επιταγές της ιατρικής επιστήμης.

Η ρύθμιση αυτή δημιουργεί ιδιαίτερη νομική υποχρέωση για την παροχή ιατρικής φροντίδας σε επείγοντα περιστατικά ιδίως στα πλέον συχνά παραδείγματα των επειγόντων περιστατικών που προσέρχονται ή μεταφέρονται σε νοσοκομεία τα οποία δεν εφημερεύουν ή παραδίδονται σε τμήματα αναρμόδια για την περίσταση. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις πρέπει πλέον να είναι σαφές ότι αν οι ιατροί δεν ενεργήσουν με την επίκληση ότι το νοσοκομείο τους δεν εφημερεύει ή ότι το τμήμα τους δεν έχει αρμοδιότητα για το περιστατικό και από την καθυστέρηση προκύψουν βλάβες ή και θάνα-

τος του ασθενή, τότε η αντικειμενική βάση ευθύνης για μια σωματική βλάβη ή ανθρωποκτονία είναι δεδομένη. Το ίδιο εξάλλου συμβαίνει και αν πρόκειται για ειδικευμένους γιατρούς. Με άλλα λόγια, στα επείγοντα περιστατικά τη βάση της ιδιαίτερης νομικής υποχρέωσης για την παροχή ιατρικής φροντίδας τη δημιουργεί ο ίδιος ο ΚΙΔ, και μάλιστα με πολύ διευρυμένους όρους, αφού την απεξαρτά από ειδικότητα ή κατάλληλα μέσα άσκησης της ιατρικής.

Ταυτόσημο είναι το σκηνικό και στις περιπτώσεις των έκτακτων αναγκών και των μαζικών καταστροφών, όπου κατά το άρθρο 9 παρ. 5 ΚΙΔ ο ιατρός οφείλει να προσφέρει τις ιατρικές του υπηρεσίες ανεξαρτήτως της ένταξης του σε σχέδιο αντιμετώπισης αυτών των έκτακτων καταστάσεων και μάλιστα ακόμη και χωρίς αμοιβή ή αποζημίωση.

Με αυτές τις προβλέψεις ο ΚΙΔ επιχειρεί να κάνει πράξη τον απόλυτο σεβασμό στην ανθρώπινη ζωή και αξιοπρέπεια στον οποίο υπάγει την άσκηση του ιατρικού λειτουργήματος (άρθρο 2 παρ. 3).

Βέβαια, από την άλλη πλευρά ο ιατρός έχει δικαίωμα ακόμη και να διακόψει την παροχή των υπηρεσιών που ήδη προσφέρει σε ασθενή, για λόγους επιστημονικούς (π.χ. περιορισμένες γνώσεις σε συγκεκριμένο πεδίο) ή και προσωπικούς (π.χ. αδυναμία συνεργασίας με τον ασθενή), πράγμα που σημαίνει ότι η κατάλυση της ιδιαίτερης νομικής υποχρέωσης του γιατρού απέναντι στον ασθενή, και συνακόλουθα η αποκοπή τυχόν ευθύνης π.χ. για σωματικές βλάβες με παράλειψη, μπορεί να προκύψει και ως επιλογή του ίδιου του γιατρού. Τούτο είναι εφικτό ωστόσο, μόνο όσο δεν τίθεται σε άμεσο κίνδυνο η υγεία ή η ζωή του ασθενή και εφόσον σε περίπτωση σχετικού αιτήματος ο ιατρός έχει ήδη υποδείξει στον ασθενή άλλο συνάδελφό του για αναπλήρωσή του.

Η σχέση ιατρού και ασθενή μπορεί επίσης να καταλυθεί και πάλι από την πλευρά του ιατρού εφόσον ο τελευταίος έχει συνειδησιακούς λόγους που στηρίζουν τη μη συμμετοχή του σε νόμιμες ιατρικές επεμβάσεις. Σ' αυτές της περιπτώσεις ο ΚΙΔ του αναγνωρίζει ρητά σχετικό δικαίωμα μη συμμετοχής που καταλύει την ιδιαίτερη νομική υποχρέωση του γιατρού και αποκόπτει την οποιαδήποτε ευθύνη του για παράλειψη ιατρικής φροντίδας, εφόσον βέβαια δεν πρόκειται για επείγοντα περιστατικά (άρθρο 2 παρ. 5). Έτσι, ένας γυναικολόγος έχει δικαίωμα να

αρνηθεί να εφαρμόσει ή να συμπράξει σε διαδικασία ιατρικής υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως και τεχνητής διακοπής της κύησης, εφόσον στην τελευταία περίπτωση δεν υπάρχει όμως αναπότρεπτος κίνδυνος για τη ζωή της εγκύου ή κίνδυνος σοβαρής και διαρκούς βλάβης της υγείας της. Με ρητή αναγνώριση του δικαιώματος αυτού των γιατρών ο ΚΙΔ δείχνει ότι στη σχέση ιατρού ασθενή σέβεται αμφιμερώς την αξία τους ως ανθρώπων και ενόψει της γενικής διάταξης του άρθρου 2 η συγκεκριμένη δυνατότητα πρέπει να αναγνωρίζεται στους ιατρούς και σε τομείς όπου δεν προβλέπεται ρητά, όπως π.χ. στις μεταμοσχεύσεις, για τις οποίες ο ΚΙΔ δεν περιλαμβάνει σχετική ρύθμιση.

Η ενέργεια ή παράλειψη του γιατρού, δηλ. η παραβίαση της λεγόμενης *lege artis* διεξαγωγής του ιατρικού εγχειρήματος, πρέπει να γίνει κατανοητό ότι έχει νόημα για το χώρο του ποινικού δικαίου, μόνο όταν δημιουργεί πράγματι κίνδυνο κάποιας μορφής για τα έννομα αγαθά. Έτσι εξηγείται γιατί η επιλογή του γιατρού για το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί, δεν μπορεί να θεωρηθεί «επικίνδυνη» με την παραπάνω έννοια, αν αυτός προτίμησε μια συγκεκριμένη μέθοδο θεραπείας μεταξύ περισσότερων ιατρικά υποστηρίξιμων για τη συγκεκριμένη περίπτωση, μια και εδώ ενυλώνεται ουσιαστικά η αρχή της επιστημονικής ελευθερίας στη μέθοδο. Αντίθετα, όμως, αποτελεί επικίνδυνη παράλειψη του γιατρού η μη συμπλήρωση π.χ. του ιατρικού ιστορικού του ασθενή κατά την προεγχειρητική φάση με στοιχεία που είναι σημαντικά, όπως π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις σε χορηγούμενα φάρμακα κ.λπ.

Συχνά η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενή αποτελεί πεδίο συγκλίνουσας δράσης περισσότερων προσώπων, όπως π.χ. του παθολόγου και του καρδιολόγου. Εδώ μπορεί ο παθολόγος, ενώ ενεργεί *lege artis*, να δει τη δράση του να καταλήγει σε ένα βλαπτικό αποτέλεσμα λόγω επικίνδυνης ενέργειας του συναδέλφου του. Πρόκειται για τις περιπτώσεις του επηρεάζοντος αλλότριου σφάλματος, όπως συνήθως ονομάζονται. Ως γενική αρχή στον καθορισμό πεδίων αρμοδιότητας, που χρησιμεύει αντίστοιχα στον εντοπισμό ευθύνης των επιμέρους γιατρών θα μπορούσε να δεχτεί κανείς την ακόλουθη πρόταση: «Αφού το νόημα μιας εξειδίκευσης βρίσκεται στη κατανομή εργασίας, ο κάθε γιατρός είναι αρμόδιος για το πεδίο της δικής του ειδι-

κότπας. Μεταξύ τους ισχύει, όπως σε όλες τις περιπτώσεις συγκλίνουσας δράσης, σε υποκειμενικό επίπεδο πλέον, η αρχή της εμπιστοσύνης, σύμφωνα με την οποία ο καθένας δεν οφείλει κατά τη δράση του να λάβει υπόψη του το ενδεχόμενο σφάλματος άλλου, παρά μόνο αν υπάρχουν εμφανείς ενδείξεις για το αντίθετο, δηλ. εμφανή και σοβαρά κενά κατάρτισης». Όσο διάφανη και αν φαντάζει η παραπάνω πρόταση, στην πράξη ο καθορισμός των πεδίων αρμοδιότητας δεν είναι καθόλου εύκολος, γιατί τα όρια κάποιων πεδίων αρμοδιότητας δεν είναι πάντα δυνατό να περιγραφούν ευκρινώς, αλλά και γιατί η νομική αρχή της εμπιστοσύνης προϋποθέτει ανάλογο υπόβαθρο ανθρώπινων σχέσεων που δεν είναι πάντα υπαρκτό.

Η ίδια προβληματική της συγκλίνουσας δράσης που καθιστά αναγκαία την εφαρμογή της αρχής της εμπιστοσύνης, εμφανίζεται και σε περιπτώσεις συνεργασίας του γιατρού με βοηθητικό προσωπικό, όπως π.χ. τις νοσοκόμες. Υπάρχουν πράγματι πεδία στα οποία το προσωπικό αυτό εργάζεται έχοντας ειδική αρμοδιότητα, όπως π.χ. η χορήγηση φαρμάκων μετά από σχετική εντολή. Εδώ ο γιατρός δεν χρειάζεται να ελέγξει το φάρμακο, εκτός και αν έχει υπόνοιες για το αντίθετο ή δείγματα ασυνέπειας από το συγκεκριμένο πρόσωπο, με το οποίο τυχαίνει να συνεργάζεται.

Παρόμοια ισχύουν και για τους ειδικευόμενους γιατρούς. Συγκεκριμένα σε ό,τι τους αφορά υπάρχουν ιατρικές πράξεις που αυτονόητα μπορούν να διενεργούν αυτοδύναμα, όπως π.χ. μια αιμοληψία, γιατί για τις πράξεις αυτές διαθέτουν την απαραίτητη εκπαίδευση ήδη από τις βασικές τους σπουδές. Συνεπώς γι' αυτές φέρουν ακέραια την ευθύνη ιατρικού λάθους. Σε ιατρικές πράξεις που ανήκουν όμως στο πεδίο ανήκουν όμως στο πεδίο των γνώσεων που αποκτούν κατά τη διάρκεια εκπαίδευσης της ειδικότητάς τους, τέτοια δυνατότητα αυτοδύναμης δράσης δεν είναι καθόλου δεδομένη. Εδώ επιβάλλεται η επιτήρηση του έργου τους από τους ειδικούς γιατρούς, ανάλογα βέβαια και με το στάδιο της εκπαίδευσης στο οποίο βρίσκονται. Έτσι για τυχόν ιατρικό τους λάθος μπορεί να ευθύνεται και ο ειδικός γιατρός που παρέλειψε τη σχετική εποπτεία. Αξίζει να επισημανθεί ότι αποτελεί ιατρικό σφάλμα για τους ειδικούς γιατρούς, αν κατά τη διάρκεια εφημεριών των νοσοκομείων απουσιάζουν από τη θέση τους και αφήνουν τη διεκπεραίωση του ια-

τρικού έργου στους ειδικευόμενους. Σε τέτοιες περιπτώσεις τυχόν ιατρικά λάθη των ειδικευόμενων που οδηγούν σε σωματικές βλάβες ή θάνατο ασθενών μπορούν να γεννήσουν και δική τους ποινική ευθύνη, αλλά και των ειδικευόμενων που τυχόν δεν τους καλούν προσπαθώντας να αντιμετωπίσουν ένα περιστατικό μόνοι τους.

Τέλος το βλαπτικό αποτέλεσμα πρέπει να οφείλεται αιτιακά στη συγκεκριμένη επικίνδυνη ενέργεια ή παράλειψη του γιατρού. Για παράδειγμα, ακόμη και αν ο γιατρός δε διενήργησε συγκεκριμένες απαραίτητες για την περίπτωση προεγχειρητικές εργαστηριακές εξετάσεις δε θα ευθύνεται για το θάνατο του ασθενή, αν αυτός επήλθε από μια μη αναφερθείσα από τον ασθενή και μη προβλέψιμη για τους γιατρούς αλλεργική αντίδραση σε συγκεκριμένα φάρμακα που οδήγησε σε αλλεργικό μη ανατρέψιμο σοκ και έτσι στο θάνατο. Ας κρατήσουμε, λοιπόν, εδώ ένα ενδιάμεσο συμπέρασμα: Το ποινικό δίκαιο δε χρεώνει ευθύνη στο γιατρό για τυχαία αποτελέσματα. Σωματικές βλάβες ή θάνατοι ασθενών μπορεί να του χρεωθούν, μόνο εφόσον έχουν προκύψει πράγματι αιτιακά από δικές του επικίνδυνες ή αλλιώς εξωτερικά αμελείς πράξεις ή παραλείψεις.

### ***B) Η συναίνεση του ενημερωμένου ασθενή και η σημασία της για την ποινική ιατρική ευθύνη***

Σημαντικό είναι να τονιστεί στη συνέχεια ότι η συναίνεση αποτελεί κομβική προϋπόθεση κάθε ιατρικής πράξης και η εγκυρότητα της εξαρτάται από μια πολύ απαιτητική ενημέρωση που επιβάλλεται πλέον από τον ΚΙΔ και άλλες σημαντικές παραμέτρους όπως την ικανότητα συναίνεσης του ασθενή, την ελευθερία του κατά τη παροχή της (να μην είναι δηλ. αποτέλεσμα πλάνης, απάτης ή απειλής), τη μη αντίθεσή της στα χρηστά ήθη και την κάλυψη από αυτήν όχι μόνο της ιατρικής πράξης κατά το συγκεκριμένο περιεχόμενο τη αλλά και κατά το χρόνο εκτέλεσής της.

Για την ποινική ευθύνη των ιατρών είναι ξεκάθαρος ο ρόλος της μη παροχής συναίνεσης για μια ιατρική πράξη. Στην περίπτωση αυτή ακόμη και αν ο ιατρός έχει ιδιαίτερη νομική υποχρέωση για τη φροντίδα του ασθενή, όπως π.χ. ένας εφημερεύων ιατρός σε νοσοκομείο όπου προσέρχεται ο ασθενής, η έλλειψη συναίνεσής του καταλύει την ίδια την παράλειψη του γιατρού και αποκόπτει κάθε παραπέρα έρευνα για ποινική του ευθύνη, αφού τότε



δεν είναι ούτε κοινωνικά ούτε και νομικά αναμενόμενο να δράσει ο ιατρός προς χάριν της υγείας και της ζωής του ασθενή.

Οι περιπτώσεις στις οποίες κατ' εξαίρεση συμβαίνει το αντίθετο, διατηρείται δηλ. η υποχρέωση του ιατρού για δράση, είναι εντελώς περιορισμένες και ρυθμίζονται στον ΚΙΔ ρητά. Έτσι, ο ιατρός δε χρειάζεται συναίνεση:

- για τη δράση του στα επείγοντα περιστατικά στα οποία δεν μπορεί να ληφθεί κατάλληλη συναίνεση και συντρέχει άμεση, απόλυτη και κατεπείγουσα ανάγκη παροχής ιατρικής φροντίδας,

- στην περίπτωση απόπειρας αυτοκτονίας, καθώς επίσης και

- όταν οι γονείς ανηλίκου ή οι συγγενείς ασθενή που δεν μπορεί για οποιοδήποτε λόγο να συναινέσει, αρνούνται να δώσουν την αναγκαία συναίνεση και υπάρχει ανάγκη άμεσης παρέμβασης για να αποτραπεί ο κίνδυνος για την υγεία ή τη ζωή του ασθενή (άρθρο 12 παρ. 3).

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί για την τυχόν δημιουργία ποινικής ευθύνης η τελευταία περίπτωση, η οποία όχι μόνο οδηγεί κάποτε τους γιατρούς υπό την πίεση των συγγενών σε μοιραίες παραλείψεις, αλλά αποτελεί και καινοτομία σε νομικό επίπεδο ρύθμισης σε σχέση με το προϊσχύσαν καθεστώς. Με βάση αυτήν, η άρνηση π.χ. των γονέων ενός νεογέννητου για διενέργεια μετάγγισης που θα αντιμετώπιζε τον νεογνικό ίκτερο, επειδή οι ίδιοι είναι μάρτυρες του Ιεχωβά, είναι φανερό ότι δεν καταλύει την υποχρέωση των ιατρών για δράση και μάλιστα χωρίς να χρειάζεται κατά νόμο πλέον, όπως στο προϊσχύσαν καθεστώς, η σχετική ενημέρωση και άδεια του εισαγγελέα. Αυτή η ρύθμιση αναγνωρίζει μεγαλύτερη ευχέρεια δράσης στους γιατρούς αλλά και διευρύνει αντίστοιχα την ποινική τους ευθύνη, αφού τούτη εξαρτάται πλέον αποκλειστικά από την παράλειψή τους να δράσουν προς χάριν της υγείας ή της ζωής του ασθενή και όχι από οποιαδήποτε επιπρόσθετη άδεια μιας δικαστικής αρχής.

Σημαντικό είναι, λοιπόν, να συγκρατήσει κανείς ότι η συναίνεση των ασθενών αναβαθμίζεται στον ΚΙΔ και αποτελεί πολύ σημαντική προϋπόθεση για τη δράση των ιατρών. Για τον τομέα της τυχόν ποινικής τους ευθύνης, μολονότι υποστηρίζεται ισχυρά ότι οι επιτυχημένες ιατρικές πράξεις δεν μπορεί να θεωρηθούν καν ως σωματικές βλάβες, η συναίνεση

συνεχίζει να παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο, όχι μόνο γιατί ο γιατρός ποτέ δεν μπορεί να είναι σίγουρος εκ των προτέρων για το αποτέλεσμα της πράξης του, οπότε χωρίς συναίνεση του ασθενή δε θα μπορεί να αρθεί και το άδικο μιας προκληθείσας τελικά σωματικής βλάβης, αλλά και γιατί ακόμα και στις επιτυχημένες τελικά ιατρικές επεμβάσεις δεν αποκλείεται με την έλλειψη της συναίνεσης να συντρέχει ευθύνη για άλλες αξιόποινες πράξεις.

### Γ) Κριτήρια εσωτερικής αμέλειας

Τέλος για την απόδοση ποινικής ευθύνης χρειάζεται παραπέρα να αποδειχθεί, ότι την επικίνδυνη συμπεριφορά ην κάλυπτε ο γιατρός και υποκειμενικά με έλλειψη προσοχής ή σύνεσης, που τον οδήγησε είτε να μη προβλέψει καθόλου το αξιόποينو αποτέλεσμα, δηλ. τη σωματική βλάβη ή τον θάνατο του ασθενή, είτε να το προβλέψει ως ενδεχόμενο αλλά να πιστέψει ή να ελπίζει επιπόλαια ότι πάντως θα το αποφύγει. Το ζήτημα που τίθεται εδώ πλέον στο υποκειμενικό επίπεδο της αμέλειας, είναι σε τι συνίσταται ακριβώς αυτή η έλλειψη προσοχής και με τι κριτήρια την προσεγγίζει κανείς. Το άρθρο 28 ΠΚ μας βοηθά στη διαπίστωση ότι έλλειψη προσοχής σε υποκειμενικό επίπεδο υπάρχει, όταν σε σχέση με την αντικειμενικά επικίνδυνη που έδειξε ο γιατρός όφειλε κατά τις περιστάσεις και μπορούσε κατά τις προσωπικές του ιδιότητες να προβλέψει ή να εκτιμήσει σωστά ότι η συμπεριφορά του θα οδηγήσει σε μια βλάβη, ώστε να την αποφύγει. Αυτή η πρόταση έχει ως αναγκαίο υπόβαθρό της, βέβαια, ότι το αποτέλεσμα ήταν πραγματικά προβλεπτό και η επικίνδυνη δράση αποτρέψιμη, γιατί μόνο τότε μπορώ να μεμφθώ τον γιατρό λέγοντας ότι αν πρόσεχε θα πρόβλεπε ή θα εκτιμούσε σωστά και θα απέφευγε το αποτέλεσμα.

Διαδικαστικά εξετάζεται πρώτα, αν ο συγκεκριμένος γιατρός που φέρεται ως δράστης του εγκλήματος αμέλειας έδειξε έλλειψη της προσοχής, την οποία όφειλε από τις περιστάσεις. Εδώ η κρατούσα στη θεωρία και νομολογία άποψη κρίνει με βάση το μέσο συνετό ειδικό γιατρό του κλάδου. Ωστόσο επειδή το μέγεθος του μέσου συνετού ειδικού γιατρού είναι ένα πλάσμα του δικαίου και οδηγεί σε αυθαίρετες κρίσεις, ορθό είναι η οφειλόμενη από τις περιστάσεις προσοχή να κρίνεται ως η μέγιστη προσοχή που απαιτούσε το έννομο αγαθό της ζωής ή της σωματικής ακεραιότητας του ασθενή κάτω

από τις συγκεκριμένες περιστάσεις. Εφόσον αυτή δεν καταβλήθηκε από το συγκεκριμένο γιατρό, θα πρέπει να εξετάζεται στη συνέχεια και πάντα προς όφελος του αν και ο ίδιος μπορούσε πράγματι σύμφωνα με τις προσωπικές του ικανότητες να δείξει την απαιτούμενη προσοχή αποφεύγοντας την επικίνδυνη συμπεριφορά. Έτσι για παράδειγμα, το μέγεθος της προσοχής που απαιτεί η ζωή των ασθενών σ' ένα επαρχιακό νοσοκομείο, το οποίο στερείται σύγχρονων μηχανημάτων περιορίζεται αναγκαία από τις αντικειμενικές συνθήκες της υλικής υποδομής του νοσοκομείου. Ο γιατρός με άλλα λόγια, οφείλει να δείξει τη συγκέντρωση και προσοχή που είναι αντικειμενικά εφικτή κάτω από τις συγκεκριμένες περιστάσεις και να παρακολουθεί τις ζωτικές λειτουργίες με βάση τα υπάρχοντα μέσα. Πέραν αυτού όμως σημαντικές είναι εδώ και οι προσωπικές του ιδιότητες. Δεν μπορεί να κρίνει κανείς, με άλλα λόγια, με τα ίδια μέτρα και σταθμά ως προς ένα διαγνωστικό λάθος έναν έμπειρο διευθυντή κλινικής με ένα νέο ειδικό γιατρό που εφαρμόσε ευσυνείδητα όλες τις γνώσεις που του παρέχει η εκπαίδευσή του, αλλά δεν κατάφερε να φτάσει στη σωστή διάγνωση μιας περίπλοκης και σπάνιας ασθένειας. Το ποινικό δίκαιο τιμωρεί, με άλλα λόγια, για όσα προσέχοντας μπορούσαμε να κάνουμε και δεν κάναμε και όχι για όσα δεν ήταν εφικτά παρά τη μέγιστη δυνατή για μας προσοχή.

Εδώ αξίζει να τονιστεί όμως, ότι όταν αναφερόμαστε στην προσοχή και σύνεση που μπορούσε να δείξει ο γιατρός σύμφωνα με τις προσωπικές του ικανότητες και τις λοιπές προσωπικές περιστάσεις, δεν σημαίνει ότι απαλλάσσεται της ευθύνης, αν ανέλαβε το εγχείρημα όντας π.χ. κατάκοπος ή μη έχοντας επαρκή εμπειρία μιας μεθόδου την οποία εφήρμοσε, γιατί τότε δεν έπρεπε καν να προχωρήσει στην ιατρική πράξη. Αξίζει πράγματι να προσέξει κανείς, ότι αμέλεια στο ποινικό δίκαιο καταφάσκειται όχι μόνο για τον τρόπο διεξαγωγής μιας δραστηριότητας αλλά και για την ανάληψη της δραστηριότητας καθεαυτήν.

Σ' αυτό το σημείο θα ήθελα να προλάβω ένα ερώτημα που μπορεί να έχει γεννηθεί σε πολλούς από εσάς: Τι γίνεται, άραγε, όταν από τα στοιχεία που υπάρχουν δεν μπορούμε να είμαστε πεπεισμένοι, αν η πράξη του γιατρού ήταν πράγματι επικίνδυνη ή αν αυτή προκάλεσε τη σωματική βλάβη ή το θάνατο του ασθενή; Αξίζει να είναι γνωστό ότι στην

ποινική δίκη το δικαστήριο αν έχει αμφιβολίες για τα θέματα αυτά, είναι υποχρεωμένο με βάση σχετική θεμελιώδη δικονομική αρχή να απαλλάξει τον κατηγορούμενο.

Ο ΚΙΔ περιέχει όμως και διατάξεις που μπορούν να βοηθήσουν τη νομολογία σε μια ορθή απόδοση ευθύνης στο πεδίο των ιατρικών πράξεων που καταλήγουν σε αμελείς προσβολές εννόμων αγαθών. Το άρθρο 3 παρ. 2 ΚΙΔ, το οποίο ορίζει ότι ο ιατρός ενεργεί με βάση:

- την εκπαίδευση που του έχει παρασχεθεί στις προπτυχιακές σπουδές, κατά την ειδικότητα και τη συνεχιζόμενη εκπαίδευσή του
- την πείρα και τις δεξιότητες που αποκτά κατά την άσκηση της ιατρικής και
- τους κανόνες της τεκμηριωμένης και βασισμένης σε ενδείξεις ιατρικής επιστήμης.

Η πρόβλεψη αυτή σημαίνει ότι η προσοχή που μπορεί να δείξει ένας ιατρός δεν είναι καθόλου ανεξάρτητη από το επίπεδο των ιατρικών σπουδών, το οποίο έχει στη χώρα μας τα γνωστά ελλείμματα, ούτε από τα χρόνια άσκησης της ειδικότητας ή το στάδιο της ειδικότητας στο οποίο βρίσκεται ο κάθε ιατρός, ούτε πολύ περισσότερο θα έλεγα από το πραγματικό πλαίσιο στο οποίο του παρέχεται η εξειδίκευση, όταν όλοι γνωρίζουμε ότι ειδικοί γιατροί λείπουν πολλές φορές από τη θέση τους και ειδικευόμενοι αναγκάζονται αν ανταπεξέλθουν χωρίς εποπτεία σε περιστατικά που δεν μπορεί να υποστηρίξει η γνώση τους. Με άλλα λόγια, το άρθρο 3 παρ. 2 του ΚΙΔ μπορεί να αποτελέσει τη βάση για τη βελτίωση και της νομολογιακής πρακτικής στο πεδίο της ιατρικής ποινικής ευθύνης, αφού εξειδικεύει τα στοιχεία με βάση τα οποία επιβάλλεται αλλά και μπορεί να ενεργεί ένας γιατρός κατά τη διενέργεια ιατρικών πράξεων. Έτσι, η διάταξη αυτή πρέπει να αναδεικνύεται από τους συνηγότερους στις σχετικές ποινικές δίκες.

### Συμπέρασμα

Αν θα θέλαμε στο σημείο αυτό να διατυπώσουμε ένα συμπέρασμα για τον κύριο τομέα της ποινικής ιατρικής ευθύνης για σωματικές βλάβες ή ανθρωποκτονία από αμέλεια, θα λέγαμε ότι ο ΚΙΔ του 2005 αποσαφηνίζει αλλά και διευρύνει τις βάσεις της ποινικής ευθύνης του ιατρού. Τούτο το έχει πράξει όμως ισορροπημένα λαμβάνοντας υπόψη του όχι μόνο την εξαιρετική σημασία των αγαθών

της ζωής και της υγείας που διαχειρίζεται ο ιατρός, αλλά και τα όρια που θέτουν σε τούτη την ευθύνη η ορθή άσκηση του ιατρικού λειτουργήματος, η προσωπική συνείδηση του ίδιου του ιατρού αλλά και τα όρια της γνώσης και εκπαίδευσης των ιατρών γενικότερα.

Επιτρέψτε μου ωστόσο να κλείσω με μια γενικότερη παρατήρηση. Ο ΚΙΔ όπως και κάθε άλλο νομοθέτημα για να αποδώσει τα οφέλη του χρειάζεται ανθρώπους κατά την εφαρμογή του που θα εννοούν το ιατρικό λειτούργημα πράγματι όπως του αρμόζει: χρειάζεται με άλλα λόγια πρώτα απ' όλα καθηγητές πανεπιστημίων οι οποίοι με την αφιέρωσή τους στα πανεπιστημιακά τους καθήκοντα θα εμπνεύσουν τους φοιτητές τους για την ιατρική δεοντολογία και τη σημασία της, χρειάζεται ει-

δικούς ιατρούς συμπαραστάτες στην καθημερινότητα των ειδικευόμενων, χρειάζεται γενικά ιατρούς που θέτουν τους ασθενείς πάνω από το χρήμα, και όταν τα πράγματα πάνε στραβά, χρειάζεται δικαστές που θα μπορούν να κοιτάξουν την πραγματικότητα κατάματα και να αποδεχθούν ότι δεν υπάρχουν γιατροί που να μπορούν να τηρούν τους κανόνες ασφάλειας όταν δουλεύουν λόγω της έλλειψης προσωπικού άγρυπνοι μετά από εφημερία ή όταν οι γνώσεις που τους παρέχονται είναι ανεπαρκείς. Ο ΚΙΔ, με άλλα λόγια, όσο και αν το προσπαθεί δε θα εισφέρει από μόνος του χωρίς τη δική μας βοήθεια. Και το μήνυμα αυτό έχει νομίζω εξίσου μεγάλη σημασία με το να κατανοήσουμε τα νέα δεδομένα για την ποινική ιατρική ευθύνη που εισάγουν οι ρυθμίσεις του ΚΙΔ.

# Η Ιατρική από την σκοπιά ενός αστικολόγου Νομικού

---



Αχιλ. Γ. Κουτσοουράδης

## 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία Ομιλίες Εναρκτήριας Τράπεζας

Αχιλλέας Γ. Κουτσοουράδης<sup>1</sup>  
Καθηγητής Αστικού Δικαίου στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης  
Δικηγόρος Αθηνών στον Άρειο Πάγο

### Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Κουτσοουράδης Αχιλλέας  
Καθηγητής Νομικής Σχολής Α.Π.Θ.  
Τηλ: 2310996626  
e-mail: devechi@law.auth.gr

### Περίληψη

Η Ιατρική είναι συνδεδεμένη με ένα σύστημα (ιδιωτικό ή δημόσιο) παροχής υπηρεσιών υγείας, από το οποίο επηρεάζεται αλλά και το οποίο συνδιαμορφώνει. Για να επιτύχει τους στόχους της, η Ιατρική είναι αναγκασμένη σε συνεργασία με άλλες κοινωνικές ομάδες, με κρατικούς φορείς και φυσικά με τους Νομικούς αποτελώντας αναπόσπαστο μέρος της Κοινωνίας, της Οικονομίας και της Πολιτικής. Το νομικό μας σύστημα δεν ωθεί, εξ ορισμού, τους δικηγόρους σε εχθρικές προς τους ιατρούς ενέργειες, ούτε τους γιατρούς σε αμυντική Ιατρική. Ο νόμος επιβάλλει στους ιατρούς και τους δικηγόρους ιδίως, την διαμόρφωση και διατήρηση σχέσης αμοιβαίας εμπιστοσύνης με τους τρίτους-πελάτες τους καθώς και στις μεταξύ τους σχέσεις.

# Medicine, the perspective of a civil litigation lawyer

**Achilleas G. Koutsouradis**

Professor of Faculty Law School, Department of Civil Law, Aristotle University of Thessaloniki  
Lawyer of Athens

## Summary

Medicine, as a special sector of everyday community, financial and policies life, is associated with various social groups, government agencies and of course with lawyers. Greek legal system does not stimulate, by definition, lawyers against physicians and their actions or physicians to develop the so-called “defensive medicine”. Law requires physicians and lawyers in particular, the creation and maintenance of mutual trust with their customers but also concerning the relationships between them.

## 1. Εισαγωγή

Η Ιατρική ακόμη και πριν την ανύψωση της σε επιστήμη, με την σύγχρονη έννοια του Όρου ,παριστάνει ήδη από την Αρχαιότητα, μια ουσιώδη και κορυφαία πολιτισμική συμβολή , υπηρετώντας όλους τους ανθρώπους. «Ιατρική τεχνέων μεν πασέων εστίν επιφανεστάτη<sup>2</sup>». Η Ιατρική δεν είναι μια καθαρά θετική επιστήμη, σε αντιπαράθεση προς τις λεγόμενες θεωρητικές ή ανθρωπιστικές. Η έδραση της, επειδή έχει ως αντικείμενο τον πάσχοντα άνθρωπο, είναι ευρεία και περιλαμβάνει εκτός φυσικά από τις θετικές επιστήμες, τους συνδυασμούς και τις εξειδικεύσεις τους (Φυσική, Χημεία, Βιολογία, Μαθηματικά) συνοδευόμενη από το γενικό μεθοδολογικό τους υπόβαθρο (παρατήρηση- πείραμα), την δική της (ιπποκρατική) Μέθοδο<sup>3</sup> , την Φιλοσοφία της και την πρακτική Δράση. Διαβάζει έτσι κανείς στο ΠΕΡΙ ΕΥΣΧΗΜΟΣΥΝΗΣ<sup>4</sup> ,βιβλίο της Ιπποκρατικής Συλλογής (CORPUS HIPPOCRATICUM) : «Ιατρός γαρ φιλόσοφος ισόθεος. Ου πολλή γαρ διαφορά επί τα έτερα. και γαρ ένι τα προς σοφίν εν ιατρική πάντα...»

## 2. Η σχέση των δύο επιστημών-

### A) Ιατρική και Νομική.

Την συνύπαρξη στη Κοινωνία της Ιατρικής και της Νομικής δικαιολογεί πολύ παραστατικά ο ΠΛΑΤΩΝ στο κορυφαίο έργο του, την ΠΟΛΙΤΕΙΑ. Γράφει λοιπόν με την μορφή διαλογικών ερωτήσεων: Αν πληθαίνουν μέσα στην πόλη η διαφθορά και οι αρρώστιες δεν ανοίγουν πολλά δικαστήρια και ιατρεία και δεν αποκτούν μεγάλη τιμή η Δικανική και η Ιατρική, όταν μάλιστα ασχολούνται μαζί τους με ζήλο πολλοί ελεύθεροι πολίτες? Και παραπέρα: Δεν πρέπει να έχουμε στη πόλη μας καλούς γιατρούς? Τέτοιοι θα μπορούσαν να είναι όσοι ασχολήθηκαν με πολλούς ,άλλους με γερά σώματα και άλλους με νοσπρά και το ίδιο για τους δικαστές, όσοι σχετίζονται με κάθε είδους χαρακτήρες<sup>5</sup> .Οι γιατροί σε μια άλλη αποστροφή του λόγου του, θεραπεύουν το σώμα με την ψυχή (τις επιστημονικές γνώσεις τους), ενώ οι δικαστές εξουσιάζουν (αποφαινονται δηλαδή δεσμευτικά) άλλες ψυχές με την ψυχή τους (την νομική κρίση τους).

Στη ρωμαϊκή εποχή, η οιοινεί αντιπαλότητα των δύο επαγγελμάτων(γιατρού και νομικού), εκ-

φράζονταν με την προειδοποιητική υπόμνηση: Male secum agit aeger, qui medicum haeredem facit.=Κακώς πράττει ο ασθενής που εγκαθιστά κληρονόμο τον γιατρό του! Ιστορικά η κακόβουλη αυτή προειδοποίηση δικαιολογούνταν από την αντιπάθεια των Ρωμαίων, προς την Ιατρική, από τον λόγο, ότι η επιστήμη βρίσκονταν σταθερά στα χέρια των Ελλήνων γιατρών της εποχής. Ο ΚΑΤΩΝ και ο ΠΛΙΝΙΟΣ έχουν καταγραφεί στην Ιστορία ως εχθροί των (ελληνικής καταγωγής)γιατρών της Ρώμης. Ο ΚΑΤΩΝ μάλιστα στο έργο του Libri ad Marcum filium, θεωρεί πως οι έλληνες γιατροί είναι συμφορά και σκοπό έχουν να καταστρέψουν τους Ρωμαίους, ενώ ο ΤΑΚΙΤΟΣ υπερηφανευόμενος πως επί 600 χρόνια οι ρωμαίοι δεν χρειάζονταν γιατρούς, χάρις στους δικούς τους εμπειρικούς θεραπευτικούς κανόνες(res utilissima ), στο έργο του Naturalis historia, αναφέρει πως είδε ένα τάφο που είχε ως επίγραμμα-προειδοποίηση,ότι ο ταφείς είχε συμβουλευτεί όσο ζούσε πολλούς γιατρούς, Ο ίδιος συγγραφέας στο ιστορικό έργο του Annales, προσάπτει τέλος (αβάσιμα) στον κωο γιατρό GAIUS STERTINIUS XENOPHON,την δολοφονία (δηλητηρίαση) του αυτοκράτορα ΚΛΑΥΔΙΟΥ σε συνέργεια με την ΑΓΡΙΠΙΝΑ.

### **B) Χρειάζεται η Ιατρική νομικούς κανόνες?**

Ο γιατρός ασκώντας κοινωνικό λειτουργήμα χρειάζεται (προϋπάρχοντες) κανόνες, που βγαίνουν πέραν από την lex artis medicinae. Χρειάζονται κανόνες νομικούς, οικονομικούς και κυρίως ηθικούς-δηλαδή γενικούς κανόνες-αρχές<sup>6</sup>. Οι διαχρονικά ισχύοντες γενικοί κανόνες της ιατρικής δράσης, διατυπωμένοι διεθνώς στα Λατινικά είναι οι εξής τέσσερις: 1)Primum Utilis esse, 2)Primum non nocere, 3)Salus Aegroti suprema lex esto, και 4)Voluntas Aegroti suprema lex esto<sup>7</sup>.

Οι γενικές αυτές αρχές αποτελούν την βάση του λεγόμενου ιατρικού δικαίου και της ιατρικής δεοντολογίας. Μόνοι τους δεν μπορούν να προσφέρουν τον αγωνιούντα γιατρό κυρίως λύσεις, αλλά αποτελούν σαφώς σημαντικά ερμηνευτικά εργαλεία κατά την κατανόηση και εφαρμογή των ειδικών κανόνων, που υπάρχουν και οι οποίοι τους μετουσιώνουν σε σαφέστερες νομικές ρυθμίσεις, που διεκδικούν εφαρμογή.

### **Γ) Η λεγόμενη «Εκνομίκευση» της Ιατρικής.**

Με διαρκώς αυξανόμενη επιτυχία, οφειλόμενη στη συνεχή επιστημονική έρευνα και πρόοδο, αποκτά η Ιατρική περισσότερες δυνατότητες αλλά ταυτόχρονα και ισχύ, οικονομική και κοινωνική. Αυτή η διεύρυνση του ιατρικού επαγγελματικού ορίζοντα ,δεν είναι χωρίς συνέπειες. Συνεπάγεται εισδοχή της Ιατρικής και σε άλλες περιοχές κοινωνικής δράσης αλλά και στη Αγορά ,ώστε να μιλά πια κανείς ,με κάποια υπερβολή σαφώς, για «Ιατροποίηση-Medikalisierung» ευρέων περιοχών της κοινωνικής ζωής, που καθιστά αναγκαία την οριοθέτηση της από την Νομική, την Θεολογία, την Οικονομία κλπ. Η δράση για παράδειγμα του γιατρού ως πραγματογνώμονα ή τεχνικού συμβούλου στο χώρο της ποινικής ή της αστικής δίκης, ή έκδοση πιστοποιήσεων που θα χρησιμοποιηθούν ενώπιον δημόσιων Αρχών ή δικαστηρίων κλπ<sup>8</sup>. αναδεικνύουν τον σοβαρότατο ρόλο που καλείται να διαδραματίσει η Ιατρική στον χώρο της έννομης τάξης. Στο κρίσιμο αυτό σημείο ,η θέση του γιατρού είναι αποφασιστική<sup>9</sup> και η δύναμη του αδιαμφισβήτητη ,αφού αυτός ,από την δικονομική θέση του πραγματογνώμονα κυρίως, ακόμη και αν δεν ισχύει πια αυτό, που διατυμπάνισαν οι ψυχίατροι στην Γαλλία του 19ου αιώνα( Ως ιατρός είμαι δικαστικά αρμόδιος!)<sup>10</sup> θα δώσει ουσιαστικά «ζωή» και περιεχόμενο στη εφαρμοστέα από τον δικαστή νομοθετική διάταξη ,όπως λ.χ συμβαίνει στη περίπτωση της ΑΚ 330, ως προς το κριτήριο της ιατρικής επιμέλειας, για την οποία θα γίνει λόγος παρακάτω.

Η αντίθετη τάση , η λεγόμενη «εκνομίκευση» της Ιατρικής(«Verrechtlichung der Medizin»)<sup>11</sup> ,μέσω της συνεχούς έκδοσης νόμων, διαταγμάτων, διοικητικών πράξεων και εγκυκλίων καθώς και δικαστικών αποφάσεων, ιατρικού ενδιαφέροντος είναι ένα σημείο των καιρών, αλλά και οιονεί απάντηση στη διαφαινόμενη παντοδυναμία της. Το θεμελιώδες ερώτημα διατυπώνεται ως εξής: Μόνος ο λεγόμενος ιατρικός Ουμανισμός(Medizinischer Humanismus)αρκεί για να θέσει όρια, ανάμεσα σε αυτά που θέλει και μπορεί να επιτύχει η Ιατρική και σε αυτά που, στο πλαίσιο της έννομης τάξης και των κρατουσών κοινωνικών αντιλήψεων της επιτρέπονται να πράξει<sup>12</sup>; Η απάντηση, με βάση την μέχρι τώρα ακολουθούμενη πολιτική είναι αρνητική. Ο νομοθέτης επεμβαίνει και απαγορεύει λ.χ την ενεργητική ευθανασία, την υποβοήθηση στην αναπαραγωγή μετά από κάποια ηλικια-

κά όρια, την κλωνοποίηση ανθρώπου, ή ακόμη την επιλογή φύλου, ενώ επιτρέπει υπό όρους την διακοπή της κύησης, την θεραπευτική δράση χωρίς προηγούμενη συναίνεση, την ιατρική έρευνα σε άνθρωπο κλπ. Στη εποχή μας, δεν μπορεί πια να γίνεται πια λόγος για «Νομοθέτηση», αλλά γενικότερα και εντονότερα για «Παραγωγή Δικαίου<sup>13</sup>», που στο πεδίο της Ιατρικής έχει να επιδείξει επιβλητική παρουσία. Η πληθωρική νομική πλαισίωση λ.χ της σχέσης γιατρού-ασθενή<sup>14</sup>, εντάσσεται στη γενικότερη εξέλιξη του σύγχρονου κράτους, που προσπαθεί να αντιμετωπίσει τις συγκρούσεις συμφερόντων με πνεύμα δικαιοσύνης μέσω της εξαντλητικής ρύθμισης και διαφοροποιημένης αντιμετώπισης περιπτώσεων και καταστάσεων. Ο νομοθέτης και ο εφαρμοστής του δικαίου (δικαστής, διοικητικός υπάλληλος, ακόμη και ο ίδιος ο ιατρός στο πλαίσιο άσκησης διοικητικής δράσης, έκδοσης πιστοποιητικών ή ως δικαστικός πραγματογνώμονας), που ασχολούνται με την ιατρική δραστηριότητα σήμερα, σε μια έκταση που πριν μερικές δεκαετίες ήταν αδιανόητη, εκφράζουν ειδικότερα την γενικότερη κοινωνική τάση για όσο τον δυνατό πιο λεπτομερή καταμερισμό εργασίας, ενώ ταυτόχρονα ωθούνται προς αυτόν τον στόχο από τις συνεχείς επιστημονικές-τεχνολογικές εξελίξεις των φυσικών επιστημών και τους συνδεδεμένους με αυτές κινδύνους. Η αποτροπή κινδύνων και η τήρηση επαγγελματικών προτύπων συμπεριφοράς απαιτούν εκτενείς και λεπτομερείς ρυθμίσεις, όμως αυτή η ανάγκη αποκαλύπτει και της αδυναμίες της έννομης τάξης να αντιμετωπίσει με επιτυχία πάντα τα προβλήματα. Η διαμόρφωση κριτηρίων (π.χ του *bonus medicus*, προκειμένου να οροθετηθεί η επιμελής ιατρική συμπεριφορά από την αμελή στο πλαίσιο της γενικής ρύθμισης του αρθρ.330 ΑΚ αλλά και του αρθρ. 24 του Α.Ν. 1565/1939 "περί Κώδικος ασκήσεως του ιατρικού επαγγέλματος", που διατηρήθηκε σε ισχύ κατά το άρθρο 47 ΕισΝΑΚ, αλλά και με το άρθρ. 37 Κ.Ι.Δ.ε *contrario*)<sup>15,16</sup> και οι εξειδικευμένες, κύριες και παρεπόμενες ιατρικές νομικές υποχρεώσεις και καθήκοντα χαράζουν τα νομικά όρια της ιατρικής δραστηριότητας και με πύλη εισόδου τα άρθρα 330 και 914ΑΚ, αλλά τώρα πια και του αρθρ.8 Ν.2251/1994 για την προστασία του ασθενή ως καταναλωτή-αποδέκτη υπηρεσιών, εισχωρούν στο γενικό δίκαιο, θέτοντας ενδεχομένως μέσω της άσκησης, ως *ultimum refugium*

της λεγόμενης «αμυντικής ιατρικής», σε κίνδυνο την επιστημονική ελευθερία στη επιλογή και εφαρμογή της θεραπείας<sup>17,18</sup>. Όμως η νομοθετική υπερπαραγωγή ή αντίθετα η παράλειψη νομοθέτησης (π.χ στο θέμα της αποσαφήνισης της ιατρικής αμέλειας ή της διαμόρφωσης της σύμβασης παροχής ιατρικών υπηρεσιών, η αντιφατική, ασαφής ή διστακτική νομολογιακή αντιμετώπιση των γενικών κανόνων δικαίου, οι δίκαιο-πολιτικοί πειραματισμοί, οι παλινωδίες και οι συμβιβασμοί, οι δισταγμοί και υποχωρήσεις του νομοθέτη, η έλλειψη πειστικών δικαιολογητικών βάσεων, όλα αυτά με μια λέξη προκαλούν κρίση. Ο νόμος μετεξελίσσεται πια ο ίδιος σε πρόβλημα. Άλλωστε δεν υπάρχουν απόλυτα κριτήρια Δικαιοσύνης, όπως δεν υπάρχει και Μεταφυσική του Δικαίου<sup>19</sup>. Αυτό τελικά σημαίνει πως το κρατικό δίκαιο με την υπερτροφία, τις ασάφειες, τις ελλείψεις και τις αντιφάσεις του κάνει την πειστική του δύναμη προς όφελος της αυτορρύθμισης (μέσω επαγγελματικών κωδίκων συμπεριφοράς), ακόμη και αν ο κοινός νομοθέτης προσπαθεί να το αποτρέψει χρησιμοποιώντας ακόμη και ψευδή-γράφους νομοθετικούς τίτλους, όπως στον απλό Ν.3418/2005, που τον τιτλοφορεί καθ υπερβολή, θα έλεγε κανείς, Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας<sup>20</sup>, ενώ δεν πρόκειται για αποτέλεσμα κωδικοποίησης διάσπαρτης νομοθετικής ύλης, με χαρακτηριστικά μονιμότητας, σταθερότητας και πληρότητας, αλλά για πρόσδοση νομικής ισχύος σε ένα κείμενο που ανήκει στο χώρο της επαγγελματικής, μη δεσμευτικής αυτορρύθμισης, πράγμα που δικαιολογεί και το ύψος της διατύπωσης των διατάξεων του.

#### Δ) Η αντίδραση (αμυντική Ιατρική).

Αποτελεί η Νομική, ιδίως η Νομοθεσία, αλλά κυρίως η Δικαιοσύνη, απειλή για τον γιατρό και εμπόδιο στη άσκηση του λειτουργήματός του? Η επικινδυνότητα μπορεί να στοιχειοθετηθεί από τον όγκο των μηνύσεων και των αγωγών, που τις τελευταίες Δεκαετίες σε σύγκριση με παλαιότερες εποχές, βγαίνει διαρκώς αυξανόμενος? Ιατρικά σφάλματα, στατιστικά, θα γίνονται δυστυχώς πάντα (συντελούσης και της τάσης των ΜΜΕ να προβάλουν όχι την επιτυχή θεραπεία αλλά την αποτυχία της) δοθέντος ότι η πρόσβαση στη Δικαιοσύνη, σε κάθε ευνομούμενο κράτος δικαίου, είναι για κάθε πολίτη ακώλυτη και ο γιατρός δεν απολαμβάνει νομικής ασυλίας. Ανεύ-

θυνος γιατρός (αστικά, ποινικά ή πειθαρχικά) όμως δεν υπάρχει σήμερα τουλάχιστον και η ευθύνη του γιατρού, αν υπάρχει, είναι πλήρης. Η πρόταση του καθηγητή της Χειρουργική στη Ιατρική σχολής του πανεπιστημίου Αθηνών Κωνσταντίνου Μέρμηγκα στις αρχές του 20 αιώνα πως: «Πρεσβευω ότι ο γιατρός δεν πρέπει να απειλείται υπό ποινικής τιμωρίας δι' οιαδήποτε πράξιν ην επιχειρήσεν προς θεραπευτικόν σκοπόν από αγαθού συνειδότος»<sup>21</sup>, δεν μπορεί σήμερα πια να γίνει αποδεκτή. Πέραν από την διασπορά του κινδύνου σε ευρύτερο κύκλο προσώπων, μέσω της ασφάλισης του επαγγελματικού κινδύνου (Διαβάζει κανείς στην Ιστοσελίδα του Ι.Σ.Α, ότι όλοι σχεδόν οι γιατροί χειρουργικών ειδικοτήτων είναι ασφαλισμένοι, για την περίπτωση που θα διαπράξουν ιατρικό σφάλμα και θα κληθούν να αποζημιώσουν τον ασθενή ή τρίτους, για ποσά ύψους 300.000 ΕΥΡΩ και άνω) η ασφαλιστική κάλυψη σε συνδυασμό με καλύτερη ενημέρωση των ασθενών, ότι ο γιατρός δεν είναι αλάνθαστος ούτε και αντίπαλος τους, αποτελεί μια καβαφική «κάποια λύση», δίπλα στη λύση που διαβάζω ότι υπάρχει στο αυστριακό δίκαιο, όπου συστάθηκε το 2001 ειδικό ταμείο για αποζημιώσεις νοσοκομειακών ασθενών που υπέστησαν ζημιά από ιατρικά λάθη (Patienten-Entschädigungsfonds) και χρηματοδοτείται από εισφορές των νοσοκομειακών ασθενών καθώς και η ίδρυση από μέρους των ιατρικών συλλόγων επιτροπών φιλικού διακανονισμού διαφορών μεταξύ γιατρών και ασθενών (Schlichtungsstellen).

Εκείνο που σίγουρα είναι κατακριτέο είναι η άσκηση αμυντικής ιατρικής, για την οποία έγινε ήδη λόγος παραπάνω, είτε με την μορφή υπερβολικών, έως ανώφελων εργαστηριακών εξετάσεων, είτε ως διακριτική μεταχείριση, είτε τέλος και την μορφή της άρνησης ή διακοπής παροχής ιατρικών υπηρεσιών. Πόσο αρνητικό για τον γιατρό είναι το δημιουργούμενο κλίμα, που πλήττει καίρια την σχέση γιατρού-ασθενή, όχι τόσο ως έννομη όσο κυρίως ως σχέση εμπιστοσύνης και σεβασμού (Βλ. αρθρ. 8-9 Κ.Ι.Δ) αποκαλύπτει το εξής παράδειγμα, που έγινε γνωστό και στον περιοδικό νομικό τύπο: Πολίτης ειδήθη σε κρατικό επαρχιακό νοσοκομείο όπου του επιδόθηκε έντυπο "Υπεύθυνης δήλωσης ασθενούς" και του υποδείχθηκε να το υπογράψει. Στο έντυπο αυτό αναφερόταν ότι ο ασθενής έδιδε τη συγκατάθεσή για "οποιαδήποτε διαγνωστική μέθοδο και थे-

ραπευτική αγωγή ενδείκνυται με χειρουργικά, φαρμακευτικά και ακτινολογικά μέσα" και επίσης "για κάθε άλλη ιατρική πράξη". Ο εν λόγω ασθενής αρνήθηκε να υπογράψει το παραπάνω έντυπο και έτσι χορηγήθηκε στον ως άνω ασθενή "πειθαρχικό εξιτήριο", λόγω της άρνησής του. Της υπόθεσης επιλήφθηκε ο συνήγορος του πολίτη, που εξέδωσε το υπ αριθμ. 13218/26-11-2001 πόρισμα του, με το οποίο η απαίτηση από ασθενή μιας γενικής συναίνεσης για "ο,τιδήποτε" (λευκή συναίνεση), αποτελεί πράξη αντίθετη στην υποχρέωση σεβασμού της προσωπικότητας του ανθρώπου και παραβίαση των δικαιωμάτων του νοσοκομειακού ασθενούς ενώ η άρνηση συνέχισης της θεραπείας του ασθενούς, μέσω "πειθαρχικού" εξιτηρίου, δημιουργεί (και) ζήτημα άρνησης παροχής ιατρικής βοήθειας.

### 3. Ειδικά θέματα αστικολογικού ενδιαφέροντος

#### A) Η σύμβαση παροχής ιατρικών υπηρεσιών.

Στο πεδίο του αστικού δικαίου, η έννομη σχέση ανάμεσα στον θεράποντα γιατρό και τον ασθενή στηρίζεται είτε σε σύμβαση είτε απευθείας στον νόμο. Η σύμβαση παροχής θεραπευτικών-ιατρικών υπηρεσιών αποτελεί κομβικό σημείο στις έννομες σχέσεις που δημιουργούνται. Τυπικά τα δύο μέρη βρίσκονται σε σχέση ισότητας, όπως συμβαίνει με όλες τις συναλλακτικές σχέσεις που προβλέπει και ρυθμίζει ο αστικός κώδικας, ως το γενικό δίκαιο, που διεκδικεί στις ιδιωτικές έννομες σχέσεις γενική εφαρμογή. Όμως στη περίπτωση του ασθενή που προστρέχει στον γιατρό, υπάρχουν σοβαρές ιδιαιτερότητες, που δεν πρέπει να παραγνωρίζονται. Ο ασθενής δεν είναι απλά ο φορέας της ασθένειας και ο μειονεκτών-πάσχων, αλλά σήμερα πια, όπως και η νομολογία αποδέχεται, προστατευταίος αποδέκτης υπηρεσιών υγείας, δηλαδή (και) καταναλωτής, προς όφελος του οποίου εφαρμόζεται πλήρως ο Ν. 2251/1994 και γενικότερα όλο το πλέγμα των προστατευτικών ρυθμίσεων του ευρωπαϊκού δικαίου. Ο γιατρός από την δική του πλευρά, βρίσκεται λόγω του γνωστικού-επιστημονικού προβαδίσματος σε θέση υπεροχής εξαιτίας της προς όφελος του πληροφορικής ασυμμετρίας και λόγω της δυσμενούς θέσης του ασθενή, επιβάλλει σε αυτόν έμμεσα την βούλησή του, κατά παρόμοιο ίσως τρόπο με τον φορέα της γονικής μέριμνας, δηλαδή



του γονέα έναντι του ανήλικου τέκνου. Ο γιατρός ασκεί δηλαδή άτυπα εξουσία, λόγω του λειτουργήματος του και με βάση την έννομη σχέση του προς τον ασθενή, ενώ από την άλλη πλευρά βρίσκεται υπό την πίεση του ασθενή και των οικείων του κυρίως για επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος. Είναι έτσι συνεπές, να προσδιοριστεί επακριβώς η συμβατική σχέση μεταξύ τους, πέραν από την γενικόλογη τοποθέτηση ότι έχουμε ενοχική αμφοτεροβαρή σχέση. Η νομολογία μας πελαγοδρομεί, ανάμεσα στην σύμβαση έργου (ΑΚ 681 επ.) και στη σύμβαση παροχής ανεξαρτήτων εμπιστευτικών υπηρεσιών (ΑΚ 676), από το γεγονός ότι μια τόσο συνήθης και σπουδαία συμβατική μορφή δεν ρυθμίστηκε στον αστικό κώδικα, ως επώνυμος συμβατικός τύπος, με τα δικαστήρια μας, για να αποφύγουν τις επικίνδυνες ατραπούς της αναλογικής εφαρμογής διατάξεων ή το ολισθηρό έδαφος της άντλησης κανόνων από την θεωρία των μικτών ή ανωνύμων συμβάσεων, να καταφεύγουν στις ενοχές εκ του νόμου, ιδίως στην ΑΚ 914, όταν πρόκειται για θέματα ιατρικής ευθύνης, παρακάμπτοντας την ευνοϊκότερη για τον ασθενή (λόγω του τεκμηρίου του πταίσματος του γιατρού), ενδοσυμβατική ευθύνη, και επιδικάζοντας επιπρόσθετα αποζημίωση για ηθική (ΑΚ 932).

Όντως η σύμβαση παροχής ιατρικών υπηρεσιών, είναι σύμβαση *sui juris*, που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με την προσφυγή στην ΑΚ 288, η στις ρυθμίσεις του Κ.Ι.Δ. Με την σύμβαση ο γιατρός δεν αναλαμβάνει (ούτε μπορεί άλλωστε, από την φύση του πράγματος) ενοχική υποχρέωση αποκατάστασης της υγείας του ασθενή, αλλά απλά καταβολής όλων των προσπαθειών εκείνων, που κατά τους κανόνες και τα μέσα της ιατρικής επιστήμης, κατά τον χρόνο σύναψης της σύμβασης και έναρξης της θεραπείας (*state of art*), αν δεν υπάρξει συντρέχον πταίσμα του ασθενή, π.χ αν δεν ενημερώσει και αυτός τον γιατρό, στο πλαίσιο της αμοιβαίας σχέσης εμπιστοσύνης, για κρίσιμα στοιχεία που αφορούν στη νόσο του, ή να δεν ακολουθήσει κατά γράμμα τις ιατρικές οδηγίες (ΑΚ 300) ή δεν μεσολαβήσουν αναπότρεπτοι εξωγενείς παράγοντες, θα αποκατασταθεί, κατά την συνήθη πορεία των πραγμάτων καθώς και τα πορίσματα και εμπειρίες της επιστήμης, η υγεία. Με άλλη διατύπωση πρόκειται, στη περίπτωση κατάρτισης και εξέλιξης σύμβασης παροχής ανεξάρτητων ιατρικών υπηρεσιών, για συμ-

βατική ενοχή όπου οφείλονται από τον γιατρό στον ασθενή τα μέσα και όχι το αποτέλεσμα<sup>22</sup>.

Στη Γερμανία τέθηκε σε ισχύ ειδικός νόμος στις 20/2/2013, που πρόσθεσε στον αστικό κώδικα, ειδικό κεφάλαιο, που ρυθμίζει ως επώνυμο πια συμβατικό τύπο, την σύμβαση παροχής θεραπευτικής φροντίδας (§§ 630a-630h γερμΑΚ)<sup>23</sup>, όπου ρητά ορίζεται πως με την επώνυμη πια αμφοτεροβαρή σύμβαση, ο μεν ασθενής πρέπει να καταβάλει την συμφωνηθείσα αμοιβή και ο γιατρός να προσφέρει επιμελώς, στο γενικότερο πλαίσιο παροχής ανεξάρτητων υπηρεσιών, την υποσχεθείσα (και αποδεχθείσα από τον ενημερωθέντα ασθενή) θεραπευτική αγωγή (κα όχι να επιφέρει το αποτέλεσμα της) σύμφωνα με τα ισχύοντα και γενικά αναγνωρισμένα επαγγελματικά πρότυπα. Αν δεν μπορούν να διαπιστωθούν συγκεκριμένα πρότυπα, θα εφαρμοστεί το κριτήριο του μέσου συνετού γιατρού της ίδιας ειδικότητας, ενώ είναι δυνατή η συμβατική απόκλιση από τα πρότυπα αυτά. Αξίζει στο σημείο αυτό να προστεθεί ότι στο γερμανικό δίκαιο, η κυοφορία της νομοθετικής αναγνώρισης της συγκεκριμένης σύμβασης υπήρξε μακρά και η επιστημονική συζήτηση ξεκίνησε ήδη το 1919 με την διδακτορική διατριβή του Teufel: Der Arztvertrag, για να καταλήξει στον νόμο του 2013.

Πιστεύω ότι έχει επέλθει και σε μας η στιγμή για επέμβαση του αστικού νομοθέτη, που θα κωδικοποιήσει όχι μόνο τις νομολογιακές λύσεις, αλλά και θα προσφέρει, μέσα από τον αστικό κώδικα, ένα σύγχρονο και ισορροπημένο νομοθετικό πλαίσιο, που θα κατοχυρώνει όλους τους εμπλεκόμενους. Η διασυννοιακή κυκλοφορία ασθενών επιβάλλει εξάλλου την διαμόρφωση και στη χώρα μας την πρόβλεψη ενός σύγχρονου και σύμφωνου με τα ευρωπαϊκά δεδομένα νομικού περιβάλλοντος, ιδίως τώρα πια που ήδη έχουν τεθεί οι βάσεις, σε νομοθετικό επίπεδο, για τον λεγόμενο ιατρικό Τουρισμό<sup>24</sup>.

### **B) Η συναίνεση σε ιατρική πράξη.**

Το λεγόμενο πατερναλιστικό πρότυπο στις σχέσεις γιατρού-ασθενή αποκλείει ή στη καλύτερη περίπτωση περιθωριοποιεί την συναίνεση του ασθενή για την διενέργεια ιατρικής πράξης, που τον αφορά, αφού ο γιατρός γνωρίζει πώς να θεραπεύσει τον ασθενή, ο οποίος παθητικά εμπιστεύεται τα έννομα αγαθά του σε αυτόν. Σήμερα το πατερναλιστικό

πρότυπο έχει αντικατασταθεί από το πρότυπο της ισοδυναμίας γιατρού-ασθενή, όπου τον τελευταίο λόγο έχει ο ασθενής, που αφού λάβει χώρα ενημέρωση του από τον γιατρό συναινεί στην θεραπευτική επέμβαση (Βλ. αρθρ.5 Ν.2619/1999-Σύμβαση Οβιέδο και αρθρ.11-12 Κ.Ι.Δ.). Η μετά από ενημέρωση, συναίνεση (informed consent) επιτελεί τριπλή νομική λειτουργία: Αφενός πιστοποιεί την αυτονομία και αυτοδιάθεση του ασθενή, που δεν βρίσκεται πια υπό την οιονεί κηδεμονία του γιατρού, αφετέρου κατοχυρώνει τον γιατρό, αφού η συναίνεση συνιστά λόγο άρσης του παράνομου *per se* χαρακτήρα κάθε ιατρικής επέμβασης στη σωματική ή ψυχική ακεραιότητα του ασθενή και εκ τρίτου συνιστά ουσιώδη περιορισμό της θεραπευτικής ελευθερίας του γιατρού (αρθρ.3 Ι Κ.Ι.Δ.), που αντανάκλα στη άρση ή περιορισμό της αστικής ευθύνης του, ως συντρέχον πταίσμα του ασθενή κατά την ΑΚ 300, αν αυτός δεν συμφωνεί με την υποδεικνυόμενη θεραπεία και του επιτρέπει την παραίτηση ή διακοπή της, αν δεν συμφωνεί με την προτίμηση του ασθενή και εμμένει στη δική του άποψη.

Στη πράξη όμως το θεσμικό πλαίσιο εμφανίζει ορισμένα κρίσιμα κενά παραλείποντας τις δογματικές πτυχές της έννοιας της συναίνεσης. Ο κανόνας είναι ότι πριν από κάθε ιατρική πράξη συναινεί σε αυτή ο προηγουμένως πληροφορημένος ασθενής, ή αν αυτός είναι ανίκανος για δικαιοπραξία (π.χ ανήλικος ή τεθείς σε καθεστώς δικαστικής συμπαράστασης), ο νόμιμος αντιπρόσωπος του (γονέας, επίτροπος, δικαστικός συμπαραστάτης). Αν ο ίδιος δεν είναι σε θέση (νομικά ή πραγματικά) να συναινέσει και δεν υπάρχει νόμιμος αντιπρόσωπος, ο γιατρός θα πρέπει πάση θυσία να ανεύρει την βούληση του ασθενή, αφού αυτό αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της ιατρικής δεοντολογίας και τον κατοχυρώνει, όπως λέχθηκε, έναντι του.

Ένα πρώτο στοιχείο, προς την κατεύθυνση αυτή είναι η τυχόν προϋπάρχουσα και σε ανύποπτο χρόνο εκφρασθείσα ίδια βούληση του ασθενή, όπως έχει τυχόν καταγραφεί, ως «ιατρική διαθήκη» (Βλ. αρθρ.9 Συμβ.Οβιέδο, βλ. και αρθρ.29 ΙΙ Κ.Ι.Δ.), ή η βούληση του εκούσιου αντιπροσώπου του, αν είχε ορίσει τέτοιο πρόσωπο με αντίστοιχη παροχή επιτρεπόμενης φυσικά αντιπροσωπευτικής εξουσίας. Αν αποκλεισθεί αυτό το ενδεχόμενο, θα πρέπει να συναχθεί η εικαζόμενη βούληση του ασθενή (Βλ. ΑΚ 730), με βάση τις τυχόν επιθυμίες, που είχε σε ανύ-

ποπτο χρόνο εκφράσει, οι τις γνωστές ιδεολογικές, θρησκευτικές κλπ, αντιλήψεις του κλπ (βλ. αρθρ.8 ΙV Κ.Ι.Δ.). Αν ούτε αυτό είναι δυνατόν, θα καταφύγει ο γιατρός στη βούληση των οικείων του ασθενή (Βλ. αρθρ.12 ΙΙ ββ Κ.Ι.Δ.). Εδώ όμως αναφέρονται σοβαρά προβλήματα. Ποιοί είναι Οικείοι ορίζει το άρθρ.1 ΙV β Κ.Ι.Δ.: Οι συγγενείς εξ αίματος και εξ αγχιστείας σε ευθεία γραμμή, οι θετοί γονείς και τα θετά τέκνα, οι σύζυγοι, οι μόνιμοι σύντροφοι (εδώ προσθέτω και τους συντρόφους από σύμφωνο συμβίωσης, που δεν είχε νομικά προβλεφθεί όταν τέθηκε σε ισχύ ο Κ.Ι.Δ το 2005), οι αδελφοί, οι σύζυγοι και μόνιμοι σύντροφοι αδελφών, καθώς και οι επίτροποι ή επιμελητές του ασθενούς κλπ. Και στο σημείο αυτό αρχίζουν τα προβλήματα για τον γιατρό, που θέλει και πρέπει κατά νόμο να ενημερώσει τον ασθενή και να εκμαιεύσει την συναίνεση του. Σταχυολογώ μερικά: 1) Η σειρά των προσώπων είναι επιτακτική ή ενδεικτική? Θα στραφεί δηλαδή ο γιατρός στον πρώτο για να λάβει την συναίνεση και αν αρνηθεί να εκφέρει γνώμη θα απευθυνθεί στον επόμενο ή θα ρωτήσει τον πρώτο παρευρισκόμενο ή τον γνωστότερο του? 2) Μήπως προηγείται ο σύζυγος των εξ αίματος συγγενών και ποιοί είναι τελικά οι συγγενείς εξ αίματος ή εξ αγχιστείας σε ευθεία γραμμή? 3) Μήπως το όριο είναι αυτό που προδιαγράφει ο ΑΚ για την εξ αδιαθέτου ή την αναγκαστική διαδοχή? 4) Θα πρέπει μήπως να συγκληθεί οιονεί οικογενειακό συμβούλιο όλων? Αν ναι η απόφαση θα ληφθεί ομόφωνα ή με πλειοψηφία και αν ναι με ποια? Η γνώμη μου προς τον αγωνιούντα γιατρό να λάβει τελικά την νομιμοποιούσα την δράση του συναίνεση είναι η ακόλουθη, εν όψει των αδιεξόδων που καταδείχτηκαν: Ο γιατρός θα πρέπει να ενημερώσει εκείνους τους αναφερόμενους στον νόμο Οικείους, που *de facto* ενδιαφέρονται για τον ασθενή (π.χ τον συνοδεύουν στο νοσοκομείο, καλύπτουν έξοδα της θεραπείας, ρωτούν τον γιατρό, ζητούν σύγκλιση ιατρικούς συμβουλίου κλπ.) και θα προσπαθήσει να αποκομίσει ομόφωνη απόφαση τους, ενώ σε διαφορετική περίπτωση, θα κρίνει αποκλειστικά ο ίδιος, έχοντας θεωρήσει ότι έχει αποτύχει η ενημέρωση και η λήψη συναίνεσης, θεωρουμένης πια της περιπτώσεως ως επειγούσης, με βάση το αντικειμενικό συμφέρον του ασθενή (Βλ. και αρθρ.2 Ι,3 Ι,8 Ι,9 Ι Κ.Ι.Δ.)<sup>25</sup>

**Γ) Η αστική ιατρική ευθύνη.**

Όπως σε όλους τους τομείς της ανθρώπινης δράσης, έτσι και στο χώρο της παροχής υπηρεσιών στο χώρο της υγείας, τα λάθη και οι αστοχίες είναι δυστυχώς, αναπόφευκτες. Ο γιατρός καλείται προς δράση και μάλιστα συχνά κάτω από αντίξοες συνθήκες και πιεστικές χρονικές συγκυρίες καθώς και σε περιβάλλον αβεβαιότητας, όπως διαπίστωσε ο ίδιος ο ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ στους ΑΦΟΡΙΣΜΟΥΣ του<sup>26</sup>, πράγμα που δεν αποκλείει καθόλου θεραπευτικές αστοχίες. Λέγεται μάλιστα προσφύως (όπως το αντιγράφο από το Διαδίκτυο<sup>27</sup>) πώς όποιος λέγει πως δεν υποπίπτει σε σφάλματα ,ψεύδεται, ακόμη δε και αν είναι ο ίδιος γιατρός!. Ήδη ο θεμελιωτής της επιστημονικής ιατρικής, στο αποδιδόμενο στον ίδιο, φιλοσοφικότερο ίσως έργο του Corpus hippocraticum, τον ΝΟΜΟ, ψηλάφισε την αναπόδραστη σχέση Νομικής και Ιατρικής, όταν κατέκρινε την έλλειψη νομοθετικών ρυθμίσεων στην εποχή του, για την μεταχείριση των αμαθών άρα επιβλαβών γιατρών, που αντιμετώπιζονταν τότε μόνο με την «Αδοξία», δηλαδή την κοινωνική ανυποληψία, σε βάρος όμως τελικά, του ατυχούς ασθενούς τους<sup>28</sup>. Θέλοντας κανείς να ανατρέξει στις νομικές ρίζες της ιατρικής ευθύνης, θα συναντήσει τον Ρωμαίο Νομοδιδάσκαλο ΟΥΛΠΙΑΝΟ ,σύμφωνα με τον οποίο δεν πρέπει μιν να καταλογίζεται στον γιατρό ,ότι επιβεβαιώνει το θνησιγενές των ανθρώπων (medico imputari eventus mortalitatis non debet), εκτός εάν ενήργησε από απειρία: «Ως επισυμβάς θάνατος δεν πρέπει να αποδίδεται εις τον ιατρόν. Ούτως, ο,τι εξ απειρίας διέπραξε, πρέπει εις αυτόν να αποδίδεται. Υπό το πρόσχημα του ευθραύστου της ανθρωπίνης φύσεως, δεν πρέπει να είναι ατιμώρητον έγκλημα, απατώντος τους ανθρώπους, εν περιπτώσει κινδύνου»<sup>29</sup>.

Όταν γίνεται ειδικά λόγος για αστική ευθύνη του γιατρού, εννοείται, εντελώς σχηματικά, η υποχρέωση του προς αποζημίωση του ασθενή (ή κατ'εξαίρεση και τρίτων προσώπων) για την ζημιά που υπέστη από θεραπευτικό σφάλμα που αποδίδεται (καταλογίζεται) αιτιωδώς σε αυτόν και που βασίζεται είτε σε ευθεία είτε σε τεκμαιρομένη υπαιτιότητα του, ιδίως δε σε αμέλεια, (έλλειψη δηλαδή της ικανότητας πρόβλεψης πιθανών μελλοντικών γεγονότων) γιατί για δόλο εκ μέρους του γιατρού είναι δύσκολο σήμερα και να το φανταστεί κανείς, εκτός από τις ευτυχώς οριακές περιπτώσεις διάπραξης άλλων ποινικών αδικημάτων, όπως η παθητική δω-

ροδοκία, η νόθευση εγγράφων, η ψευδείς βεβαιώσεις, για να μην αναφερθώ παραπέρα σε καταδικαστέα ιστορικά παραδείγματα, όπως τα πειράματα σε βάρος εγκλεισμένων σε στρατόπεδα συγκέντρωσης, την συμμετοχή σε βασανιστήρια ή τον εγκλεισμό σε ψυχιατρικά ιδρύματα, πολιτικά αντιφρονούντων.

Καταρχήν η νομολογία των δικαστηρίων μας<sup>30</sup> μας δέχεται ύπαρξη αμέλειας (άρα και ιατρικού λάθους<sup>31</sup>) στις εξής περιπτώσεις: α) εσφαλμένη διάγνωση λόγω μη συμμόρφωσης προς τους κοινώς αναγνωρισμένους ιατρικούς κανόνες, β) πλημμελής ή εσφαλμένη θεραπεία, γ) μη παραπομπή του ασθενή σε ειδικό θάλαμο και ανάληψης διαγνωστικού ή θεραπευτικού εγχειρήματος χωρίς ειδικές γνώσεις και μέσα και δ) μη εκπλήρωση του καθήκοντος ιατρικής μέριμνας. Από την στιγμή που το ιατρικό σφάλμα επικεντρώνεται κατά κύριο λόγο, όπως λέχθηκε, στη αμελή ιατρική συμπεριφορά, που επέφερε το ζημιογόνο για τον ασθενή αποτέλεσμα, κρίσιμο είναι αναγκαστικά να προσδιοριστεί, πότε υπάρχει καταλογιστή στον γιατρό έλλειψη επιμέλειας (αμέλεια). Στο κομβικό αυτό σημείο οι δρόμοι του αστικού δικαίου χωρίζονται από αυτούς του ποινικού δικαίου. Ενώ στο ποινικό δίκαιο, η αμελής συμπεριφορά ορίζεται στο άρθρο 28 ΠΚ σε σχέση με τον συγκεκριμένο δράστη πάντοτε (Από αμέλεια πράττει όποιος από έλλειψη της προσοχής την οποία όφειλε κατά τις περιστάσεις και μπορούσε να καταβάλει είτε δεν προέβλεψε το αξιόποιο αποτέλεσμα που προκάλεσε η πράξη του είτε το προέβλεψε ως δυνατό, πίστεψε όμως ότι δεν θα έρχονταν.», ο αστικός νομοθέτης διακρίνει τρεις βαθμίδες αμέλειας, από τις οποίες οι δύο είναι αντικειμενικές και η μια μόνο υποκειμενική<sup>32</sup>. Οι αντικειμενικές είναι η βαρεία αμέλεια («Το μη νοείν ο πάντες νοούσι», που οι Ρωμαίοι εξίσωναν με τον δόλο) και η ελαφρά αφηρημένη αμέλεια («..Αμέλεια υπάρχει όταν δεν καταβάλλεται η επιμέλεια που απαιτείται στις συναλλαγές»), ενώ η ελαφρά συγκεκριμένη αμέλεια, για την οποία δεν υπάρχει ορισμός στον κώδικα, κρίνεται με βάση την επιμέλεια που δείχνει συνήθως ο συγκεκριμένος οφειλέτης στις δικές του υποθέσεις. Όπου είναι αυστηρός ο νόμος απαιτεί πάντοτε πταίσμα ή κάθε αμέλεια (π.χ ΑΚ 344 εδ.1, 1632), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αναγνωρίζει ευθύνη και για τα λεγόμενα «Τυχερά» (π.χ ΑΚ 344 εδ.2). Υπάρχουν, αντίθετα όμως και περιπτώ-

σεις που ο νομοθέτης, για λόγους εύνοιας, περιορίζει το μέτρο του πταίσματος στον δόλο και την βαρεία αμέλεια μόνο(π.χ ΑΚ 732,811),ενώ σε άλλες απαιτεί την εν τοις ιδίοις επιμέλεια (π.χ ΑΚ 746,823,1531),ενώ παράλληλα δεν τον απαλλάσσει για την βαρεία αμέλεια του(ΑΚ 333).

Το πρόβλημα που ανακύπτει τόσο σε περίπτωση αδικοπρακτικής όσο και ενδοσυμβατικής ευθύνης του γιατρού έγκειται στην ανυπαρξία ειδικής πρόβλεψης στον νόμο για τον βαθμό της αμέλειας του, προκειμένου να θεμελιωθεί η αστική ευθύνη του, πράγμα αναμενόμενο, αφού, όπως λέχθηκε προηγουμένως, η σχέση γιατρού ασθενή είναι αρρυθμιστή στον αστικό κώδικα. Επί του προκειμένου έχουν υποστηριχτεί τρεις απόψεις προς καλυψη του ρυθμιστικού κενού:

1) Θα ισχύσει η γενική διάταξη της ΑΚ 330 εδ.2,προσαρμοσμένη στη περίπτωση.

2)Θα κριθεί η ιατρική αμέλεια με μέτρο σύγκρισης το σύνολο των προτύπων επιμέλειας, ποιότητας και προδιαγραφών του λειτουργήματος(ιατρικά standards),κάτι που μπορεί να ληφθεί ότι ίσως βρίσκεται, σε μας, στήριγμα στη ρύθμιση του αρθρ.3 ΙΙ Κ.Ι.Δ και 8 Ν.2251/1994,που ισχύει και στη περίπτωση μας, όπως δέχεται παγίως πια η νεώτερη νομολογία και μαλιστα και στο επίπεδο του Αρειου Πάγου<sup>33</sup>, ενώ αποτελεί ισχύον θετικό δίκαιο στη Γερμανία μετά την ρητή ρύθμιση της σύμβασης παροχής θεραπευτικής αγωγής, στη διάταξη της § 630a ΙΙ γερμΑΚ.Με βάση τα κρατούντα πια στη Γερμανία, (αντικειμενικό)κριτήριο επιμέλειας του γιατρού είναι τα γενικώς αναγνωρισμένα, κατά τον χρόνο της περιθαλψης, ιατρικά πρότυπα ποιότητας στον οικείο επαγγελματικό χώρο και ειδικεύονται από τους σύγχρονους επιστημονικούς κανόνες, την κτηθείσα εμπειρία και της συνθήκης παροχής των ιατρικών υπηρεσιών. Συνεπώς σύμφωνα με αυτήν την τοποθέτηση δεν ισχύει πια για την κατάφαση της αμέλειας το νομικό κριτήριο του μέσου συνετού γιατρού, της ίδιας ειδικότητας, μόρφωσης και εμπειρίας, με αυτήν του συγκεκριμένου γιατρού, αλλά το ιατρικό κριτήριο των αναγνωρισμένων ιατρικών προτύπων ποιότητας<sup>34</sup>. Αυτό σημαίνει πως ο γιατρός πρέπει(για να μην θεωρηθεί αμελής) να εφαρμόσει εκείνη την θεραπευτική μέθοδο, όπως προϋποτίθεται και αναμένεται ότι θα έπραττε ένας ευσυνείδητος και προσεκτικός γιατρός, σύμφωνα με τα προαπαιτούμενα επαγγελματικά πρότυπα

της ειδικότητάς του("Facharztstandard"). Χαρακτηριστικά λέγεται πως τα πρότυπα ιατρικής συμπεριφοράς παριστούν ένα νοπτό διάδρομο εντός του οποίου κινείται ο γιατρός και η παρέκκλιση του από αυτόν, π.χ με την επιλογή μιας άλλης εναλλακτικής θεραπείας ή χορήγησης άλλου φαρμάκου, συνιστά ιατρικό σφάλμα, αν οδήγησε σε βλάβη του ασθενή, αν δεν προηγήθηκε ενημέρωση και λήφθηκε συγκατάθεση του.

3)Θα ισχύσει ότι με βάση και το άρθρ.3 ΙΙΙ Κ.Ι.Δ,αμελής είναι η ιατρική συμπεριφορά όταν βλάπτει το συμφέρον του συγκεκριμένου ασθενή.

Η νομολογία μας, στο μέτρο που δεν εφαρμόζει την ειδική νομοθεσία για την προστασία του καταναλωτή και ειδικά του αποδεκτής υπηρεσιών(υγείας) μένει σταθερά προσκολλημένη στη πρώτη άποψη, στη εφαρμογή του γενικού δικαίου, δηλαδή του άρθρου 330 εδ.2 ΑΚ, με τις αναγκαίες διαφοροποιήσεις, ποιοτικές και ποσοτικές. Με μεγάλη σαφήνεια κατέγραψε το πολυμελές πρωτοδικείο Λάρισας στη υπ αριθμ.191/2012 απόφασή του:

«Κατ' άρθρο 24 του α.ν. 1565/1939 «περί Κώδικος ασκήσεως του ιατρικού επαγγέλματος», που διατηρήθηκε σε ισχύ κατά το άρθρο 47 ΕισΝΑΚ, «ο ιατρός οφείλει να παρέχει με ζήλο, ευσυνειδησία και αφοσίωση την ιατρική του συνδρομή, σύμφωνα με τις θεμελιώδεις αρχές της ιατρικής επιστήμης και της κτηθείσας πείρας, τηρώντας τις ισχύουσες διατάξεις για την διαφύλαξη των ασθενών και προστασία των υγιών». Από τη διάταξη αυτή σε συνδυασμό με τις διατάξεις των άρθρων 330 και 914 ΑΚ προκύπτει ότι, ο ιατρός ευθύνεται σε αποζημίωση, εάν ενεργήσει από δόλο ή αμέλεια, η δε τελευταία συντρέχει, εάν ο ιατρός προβεί σε ενέργεια ή παράλειψη κατά παράβαση των διδαγμάτων της ιατρικής επιστήμης, έστω και αν είναι ελαφρά, ενώ ουδεμία ευθύνη φέρει αν ενήργησε κατά τους πιο πάνω κανόνες (lege artis)<sup>35</sup> και ειδικότερα όπως θα ενεργούσε κάτω από τις ίδιες συνθήκες και περιστάσεις(άρα σε έκτακτες περιστάσεις μπορεί να γίνει ανεκτή και απόκλιση προς τα χείρω από αυτόν το μέσο όρο επιμέλειας) και με τα στην διάθεσή του μέσα, ο συνετός και επιμελής ιατρός<sup>36</sup>». Κατά νομολογιακή όμως παραδοχή (την οποία εισήγαγε, με αμφισβητήσεις, αρχικά ο Άρειος Πάγος( ΑΠ 768/1954 ΕΕΝ 1955. 27) γίνεται δεκτό ότι «ο γιατρός οφείλει να παρέχει την ζητηθείσα ιατρική συνδρομή ουχί μόνο, όπως ορίζει το άρθρ-

θρο 330 ΑΚ, κατά το μέτρον της εν ταις συναλλαγαίς επιμέλειας, που πρέπει να επιδεικνύει ο μέσος εκπρόσωπος του αντίστοιχου επαγγελματικού κλάδου αλλά επαυξημένη μετά ζήλου, ευσυνειδησίας και αφοσιώσεως συμφώνως προς τας θεμελιώδεις αρχάς της ιατρικής επιστήμης και της κτηθείσης πείρας». Η επιμέλεια δηλαδή που απαιτείται από το γιατρό πρέπει να είναι, στο πλαίσιο μιας, κατ'εμέ *contra verba legis* ερμηνεία της ΑΚ 330 «ιδιαιτέρη και αυξημένη» (*bonus medicus*), με το επιχείρημα πως η ιατρική πράξη ενέχει επικινδυνότητα *per se* και ο ασθενής βρίσκεται σε μειονεκτική θέση. Η θέση αυτή, μπορεί να λεχθεί πως δεν προσθέτει κάτι νέο στο άρθρο 330 ΑΚ, αλλά επιβάλλει να ληφθούν υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ιατρικής δραστηριότητας, όπως είναι ιδίως η εγγενής επικινδυνότητά της για αγαθά της προσωπικότητας με μεγάλη βαρύτητα (ζωή, υγεία) και η υπαγωγή της σε «κανόνες» ή πρότυπα συμπεριφοράς, που καθορίζονται από την επιστήμη και εμπειρία. Γι' αυτό άλλωστε οι δικαστικές αποφάσεις καταλήγουν στο ότι ο ιατρός δεν φέρει ευθύνη «εάν ενήργησε κατά τους κανόνες της ιατρικής επιστήμης (*lege artis*) όπως έχει επισημανθεί από τον Εισαγγελέα του Αρείου Πάγου, ΑΝΔΡΕΑ ΤΟΥΣΗ στην αντίθετη εισαγγελική του πρόταση επί της οποίας εκδόθηκε η ανωτέρω ΑΠ 768/195 και ειδικότερα όπως θα ενεργούσε κάτω από τις ίδιες συνθήκες και περιστάσεις και τα στη διάθεσή του μέσα ο μέσος συνετός και επιμελής ιατρός».

Η ανωτέρω διατύπωση αποδίδει την λεγόμενη αντικειμενική θεωρία για την αμέλεια, σύμφωνα με την οποία ως μέτρο σύγκρισης λαμβάνεται υπόψη όχι η συμπεριφορά που μπορούσε να επιδείξει ο ίδιος ο δράστης, αλλά η συμπεριφορά που μπορούσε να επιδείξει ο μέσος εκπρόσωπος του επαγγέλματος, δηλαδή ο τυπικός εκπρόσωπος του κύκλου του με τα μέσα και το επίπεδο της επιστήμης που υπήρχαν, όταν συνέβη το γεγονός. Η επιλογή λοιπόν ως μέτρου σύγκρισεως της συμπεριφοράς όχι αφηρημένα του μέσου συνετού και επιμελούς ανθρώπου, σύμφωνα με την ΑΚ 330 εδ.2, αλλά του μέσου εκπροσώπου του αντίστοιχου ιατρικού κλάδου, ουσιαστικά δηλαδή μια *praeter legem*, διεύρυνση του γράμματος του νόμου, αποτελεί τον πυρήνα της κρατούσας γνώμης. Σημαίνει δηλαδή, η ζητούμενη επιμέλεια να έχει την έννοια, ότι ο γιατρός πρέπει να ενεργεί πάντοτε σύμφωνα με τους

κανόνες της ιατρικής επιστήμης, τέχνης και δεοντολογίας και να επιδεικνύει προς τον ασθενή εκείνο το ενδιαφέρον που αναμένει η κοινωνία και η πολιτεία να δείξει ένας μέσος εξειδικευμένος γιατρός. Με άλλα λόγια θα πρέπει δηλαδή, η ζητούμενη επιμέλεια να έχει την έννοια, ότι ο γιατρός πρέπει να ενεργεί πάντοτε σύμφωνα με τους κανόνες της ιατρικής επιστήμης, τέχνης και δεοντολογίας και να επιδεικνύει προς τον ασθενή εκείνο το ενδιαφέρον που αναμένει η κοινωνία και η πολιτεία να δείξει ένας μέσος εξειδικευμένος γιατρός.

Τα όρια του κριτηρίου αυτού αναδεικνύονται σε περιπτώσεις όπου η επιβαλλόμενη επιμέλεια του γιατρού της οικείας ειδικότητας τηρείται, αλλά η ζημία θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί με την τήρηση μεγαλύτερης (εξειδικευμένης) επιμέλειας. Είναι δε σύνηθες ο ασθενής να γνωρίζει τα αυξημένα προσόντα του ιατρού και σε αυτά ακριβώς να αποβλέπει, συμφωνώντας αντίστοιχα την καταβολή υψηλότερης αμοιβής<sup>37</sup>. Και το ερώτημα που τίθεται είναι, αν ο ιατρός με τα αυξημένα προσόντα πρέπει πια ίσως να κριθεί με βάση ένα άλλο πρότυπο αυξημένης επιμέλειας και σε καταφατική περίπτωση ποίο. Το ζητούμενο βέβαια είναι η περαιτέρω ίσως εξειδίκευση του αντικειμενικού κριτηρίου επιμέλειας και όχι η *contra verba legis* αλλοίωσή του σε υποκειμενικό. Προς αυτή την κατεύθυνση θα είχε σημασία να αναζητηθούν όχι οι «μεγάλες επιδόσεις» και οι «ιδιαιτέρες ικανότητες» του συγκεκριμένου φυσικού προσώπου (ιατρού), αλλά εάν αυτός αντικειμενικά λόγω της περαιτέρω εξειδίκευσής του (θεωρητικής και πρακτικής) - ως προς ορισμένο πάντα πεδίο- ανήκει πλέον όχι στον ευρύτερο κύκλο των ανθρώπων που συναπαρτίζουν την ειδικότητά του αλλά σε ένα στενότερο κύκλο. Εάν αυτός ο στενότερος κύκλος υφίσταται ως προϊόν της επιστημονικής εξέλιξης και εξειδίκευσης, εάν αυτό αντικατοπτρίζεται λ.χ. στο ότι η παραπομπή του ασθενούς γίνεται ακριβώς στον γιατρό αυτό όχι ως φορέα «εξαιρετικών ατομικών ικανοτήτων» αλλά ως φορέα αντικειμενικά μετρήσιμης (π.χ. με τίτλους μετεκπαίδευσης) επιστημονικής γνώσης ή στο ότι ο ίδιος ο ιατρός βασίζει την επιστημονική, επαγγελματική και οικονομική του πρόοδο στην ιδιότητα του ως φορέα αυτής της ειδικής γνώσης και εμπειρίας.

Στην αστική δίκη, για αποζημίωση, κατά πάγια νομολογία των δικαστηρίων, το βάρος απόδει-

ξης της έλλειψης υπαιτιότητας, φέρει ο γιατρός<sup>38</sup>. Η ratio έγκειται στο ότι ο ασθενής δεν γνωρίζει τους κανόνες της ιατρικής επιστήμης και συνεπώς δεν έχει πληροφόρηση σχετικά με το τι έγινε λ.χ στο χειρουργείο κατά την θεραπευτική επέμβαση ή αν κατά την εκτέλεση της ιατρικής πράξης βρίσκονταν σε νάρκωση ή καταστολή ή υπό την επήρεια άγχους. Ο γιατρός επομένως πρέπει να αποδείξει ότι ενήργησε κατά τον πρόποντα τρόπο, ότι τήρησε τους κανόνες της ιατρικής επιστήμης, και ότι η βλάβη του ασθενή δεν οφείλεται αιτιωδώς σε δική του αμελή συμπεριφορά(πράξη ή παράλειψη), αλλά είτε ενδογενές ή τυχαίο αίτιο είτε και στον ίδιο (τον ασθενή).Σίγουρα λοιπόν δεν θα καταλογίσει βεβαίως κανείς αστική ευθύνη στον γιατρό που δεν διατήρησε στη ζωή έναν ανίατο ασθενή(π.χ καρκινοπαθή τελικού σταδίου), ή αν ο βλαφθείς ασθενής δεν ακολούθησε τις οδηγίες του γιατρού, ή αν υπάρχουν σοβαρά υποκείμενα νοσήματα, λ.χ. ζαχαρώδης διαβήτης ή αν η νόσος δεν είχε εμφανή συμπτώματα, ή δεν υπήρχε και επαρκής χρόνος για ασφαλή διάγνωση ή αν η διάγνωση δεν θα ήταν εύκολη για τον μέσο γιατρό. Στη τελευταία περίπτωση η πεπλανημένη διάγνωση δεν καταλογίζεται, ως αμελής συμπεριφορά στο γιατρό, όπως σωστά κρίθηκε από τα δικαστήριά μας<sup>39</sup>.

Η ανάλυση που προηγήθηκε δείχνει και τα όρια της lex lata. Το βάρος πέφτει στον νομοθέτη, να προσδιορίσει πια ρητά τον βαθμό της αμέλειας που στοιχειοθετεί το πταίσμα (και την παρανομία)<sup>40</sup> της ιατρικής δράσης. Όπως είναι σήμερα τα πράγματα ζητάμε από τον δικαστή να συγκρίνει την αστοχήσασα δράση του συγκεκριμένου γιατρού, με την προσδοκώμενη δράση ενός «νομικού φαντάσματος» (μέσος γιατρός, της ίδιας ειδικότητας, εμπειρίας κλπ.), πράγμα που στη πράξη σημαίνει μετακύλιση του προβλήματος σε πραγματώσιμα-γιατρό, να προβεί ουσιαστικά σε αυτήν

την σύγκριση! Η λύση de lege ferenda θα ήταν, να ισχύει εδώ είτε το αντικειμενικό κριτήριο(ιατρικό πρότυπο), που θέσπισε ο γερμανός νομοθέτης και φαίνεται να έχει και κάποιο έρεισμα στο θετικό μας δίκαιο, μέσω του εφαρμοζόμενου άρθρ.8 Ν.2251/1994, ή σε περίπτωση που έχει καταρτισθεί σύμβαση για παροχή ιατρικών υπηρεσιών, να αξιώσουμε επίδειξη από τον συγκεκριμένο πια γιατρό της επιμέλειας που δείχνει στις δικές του υποθέσεις (diligentia quam in suis), αφού άλλωστε ο ασθενής επιλέγει τον γιατρό, άρα τον γνωρίζει και συνεπώς πρέπει να φέρει τις συνέπειες της επιλογής του και να επέλθει έτσι και εναρμονισμός με τα ισχύοντα στο ποινικό δίκαιο.

## 6. Ως επίλογος.

Η Ιατρική δεν είναι αποκομμένη από τις κοινωνικές δομές, αλλά απεναντίας είναι συνδεδεμένη με ένα σύστημα(ιδιωτικό ή δημόσιο) παροχής υπηρεσιών υγείας, από το οποίο επηρεάζεται αλλά και το οποίο συνδιαμορφώνει<sup>41</sup>. Για να επιτύχει τους στόχους της η Ιατρική είναι αναγκασμένη σε συνεργασία με άλλες κοινωνικές ομάδες, με κρατικούς φορείς και φυσικά με τους Νομικούς. Είναι επομένως και αυτή αναπόσπαστο μέρος της Κοινωνίας, της Οικονομίας και της Πολιτικής. Το νομικό μας σύστημα(απονομή της δικαιοσύνης από επαγγελματίες δικαστές, μη δέσμευση από δικαστικό προηγούμενο, αποκαταστατική λειτουργία της αποζημίωσης) δεν ωθεί, εξ ορισμού, τους δικηγόρους σε εχθρικές προς τους γιατρούς ενέργειες, ούτε τους γιατρούς σε αμυντική Ιατρική. Ο νόμος επιβάλλει στους γιατρούς και τους δικηγόρους ιδίως, την διαμόρφωση και διατήρηση σχέσης αμοιβαίας εμπιστοσύνης με τους τρίτους-πελάτες τους<sup>42</sup>. Θα πρέπει το ίδιο κλίμα συνεπώς να χρωματίζει, κατά λογική και μαθηματική, θα έλεγε κανείς αναγκαιότητα, και τις σχέσεις μεταξύ τους.

## Βιβλιογραφία

1. Το κείμενο, με τις αναγκαίες συμπληρώσεις, αποδίδει την διάλεξη του συγγραφέα στο πρώτο πανελλήνιο συνέδριο της Εταιρίας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος, στη Θεσσαλονίκη στις 26 Φεβρουαρίου 2015.
2. Ιπποκρατική Συλλογή-Νόμος.Στοιχ.1.
3. Η ιπποκρατική ιατρική μεθοδολογική πρόταση στηρίζεται, ως γνωστό, στην Εμπειρία-Γνώση, τον Ορθολογισμό και την κλινική Παρατήρηση και στη συνέχεια εξειδικεύεται στη Διάγνωση της νόσου-στη πρόβλεψη εξέλιξης της-στη επιλογή θεραπείας-εφαρμογή θεραπείας.
4. Στοιχ.5.2-3.
5. ΠΟΛΙΤΕΙΑ Γ,405,408d, .
6. Πρβλ.Ferliz,σε Maximen in der Medizin.(Hrsg.Leo Koslowski),Kempten 1992,22.
7. Οι δύο πρώτες Αρχές περιέχονται στο Corpus Hip-

- rokraticum, ΕΠΙΔΗΜΕΙΩΝ Ι,11: «Ασκέειν περί τα νουσήματα δύο, ωφελείν ή μη βλάπτειν»,
8. Βλ. ΚΟΥΤΣΟΥΡΑΔΗ, Η λεγόμενη «σύγκρουση συμφερόντων» στον περίγυρο της σχέσης του γιατρού με τον ασθενή του-Μια νομικό-δεοντολογική προσέγγιση. Σε Εταιρία διάδοσης ιπποκράτειου πνεύματος. Σύγκρουση συμφερόντων(επιμ.Π. ΖΗΡΟΓΙΑΝΝΗΣ /Σ .ΠΡΟΒΑΤΤΟΠΟΥΛΟΥ /Δ.ΣΚΑΡΛΟΣ) .Τομ.6ος,Αθήνα 2011,140επ.
  9. Βλ. έτσι και ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΟΥ, Η δικαιοπρακτική ανικανότητα των ευρισκόμενων σε ψυχική ή διανοητική διαταραχή κατά το ΑΚ 131. Σε Αφιέρωμα στη Πελαγία ΓΕΣΙΟΥ-ΦΑΛΤΣΗ, Επιστ. Επετηρ. Τμημ. Νομ. ΑΠΘ.Τεύχος 9.Τόμ.ΙΙ. Θεσσαλονίκη 2007,1175επ. Του ιδίου, ΓενΑρχΑστΔ. 2η εκδ.Αθήνα/Θεσσαλονίκη 2009,421,που ορθά υποστηρίζει πως οι νομικοί όροι «Ψυχική ή διανοητική διαταραχή», μόνο με την βοήθεια της Ψυχιατρικής μπορούν να προσεγγιστούν. Πρβλ. παραπέρα και ΚΟΥΤΣΟΥΡΑΔΗ,(Ψυχ)ιατρική και Δίκαιο. Μερικές σκέψεις για τα όρια της συνύπαρξής τους,ΧρδΔ 2014,(Ανάτυπο),8επ.
  10. ΦΟΥΚΩ, Οι μη Κανονικοί-Παραδόσεις στο Κολλέγιο της Γαλλίας,1974-1975. (μεταφρ. Σ.ΣΙΑΜΑΝΔΟΥΡΑΣ), Αθήνα 2010,89.
  11. Βλ.έτσι LAUFS,Zum Wandel des ärztlichen Berufsbildes im Recht.Festvortrag anlässlich des 83ten deutschen Röntgenkongresses am 8 Mai 2002. (αδημ.).
  12. BARTA, Zivilrecht-Grundriss und Einführung in das Rechtstendenken.Wien 2004,1069.
  13. ΠΑΠΑΧΡΙΣΤΟΥ,Πόσο αντέχει ακόμη η πυραμίδα. Σε ΑΥΤΟΡΥΘΜΙΣΗ (επιμ. Γ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ). Αθήνα/Θεσσαλονίκη2005,19.
  14. Για την οποία λ.χ ο Κ.Ι.Δ αφιερώνει ολόκληρο κεφάλαιο, που περιέχει τα άρθρα 8-17.
  15. Βλ. το κείμενο του άρθρου: «Ο ιατρός οφείλει να παρέχει με ζήλο, ευσυνειδησία και αφοσίωση την ιατρική του συνδρομή, σύμφωνα με τις θεμελιώδεις αρχές της ιατρικής επιστήμης και της κτηθείσας πείρας τηρώντας τις ισχύουσες διατάξεις για τη διαφύλαξη των ασθενών και την προστασία των υγιών»
  16. Βλ. αντ'ι πολλών ΚΑΡΑΚΩΣΤΑ, Ιατρική ευθύνη. Αθήνα 2008,15.
  17. Βλ.ΤΑΥΡΙΤΖ,Rechtliche Bindungen des Arztes. Erscheinungsweise, Funktionen, Sanktionen. NJW 1986,2851.
  18. Βλ.σχετικά ΚΟΥΤΣΟΥΡΑΔΗ,Το ιατρικό σφάλμα: Σημείο τομής μεταξύ Ιατρικής και Νομικής Επιστήμης. Σε ΑΧΑΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ.Τομ.27ος (2008),166επ.,ιδίως 169επ.
  19. Βλ.LAUFS,ο.π.
  20. Σε θέματα καθαρά ιατρικής δεοντολογίας βλ. Β.Δ. 25 Μαΐου/6 Ιουλίου 1955 (ΦΕΚ Α/171) "Περί κανονισμού ιατρικής Δεοντολογίας", που όμως καταργήθηκε στο σύνολό του ρητά από το αρθρ.37 Κ.Ι.Δ και άρθρ.61-62 Ν.2071/1992.
  21. ΨΑΡΟΥΛΗΣ/ΒΟΥΛΤΣΟΣ, Ιατρικό δίκαιο. Θεσσαλονίκη 2010,232.
  22. Πρβλ.αντι πολλών ΓΕΩΡΓΙΑΔΗ, Ενοχικό δίκαιο.Ειδικό Μέρος.Τομ.ΙΙ.Αθήνα 2007,§8
  23. Βλ. σχετικά ΠΕΛΕΝΗ-ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ,Η σύμβαση ιατρικής αγωγής ως νέος συμβατικός τύπος στον γερμανικό αστικό κώδικα. ΕφΑΔ 2013,1034 επ.
  24. Βλ. Άρθρο 26 Ι του Ν.4276/2014:Ιατρικός και Ιαματικός Τουρισμός . « Η παρ. 1 του άρθρου 20 του ν. 4179/2013 (Α'175) αντικαθίσταται ως εξής:«1. Οι ειδικοί όροι, οι προϋποθέσεις, η σύσταση και τήρηση Μητρώου Παρόχων Ιατρικού Τουρισμού στο Υπουργείο Τουρισμού, η χορήγηση Διακριτικού Σήματος Ιατρικού Τουρισμού, η πιστοποίηση των Παρόχων Ιατρικού Τουρισμού και κάθε άλλο σχετικό ζήτημα που αφορά στον ιατρικό τουρισμό, ρυθμίζονται με κοινή απόφαση των Υπουργών Οικονομικών, Εσωτερικών, Παιδείας και Θρησκευμάτων, Εργασίας, Κοινωνικής Ασφάλισης και Πρόνοιας, Υγείας και Τουρισμού. Με την ίδια απόφαση ορίζεται το ύψος του παραβόλου υπέρ του Ελληνικού Δημοσίου, το οποίο καταβάλλεται για την εγγραφή στο Μητρώο Παρόχων Ιατρικού Τουρισμού. Ο Πάροχος Ιατρικού Τουρισμού, ο οποίος παραβιάζει τις διατάξεις περί ιατρικού τουρισμού, διαγράφεται από το Μητρώο Παρόχων Ιατρικού Τουρισμού και ανακαλείται το Διακριτικό Σήμα Ιατρικού Τουρισμού.»
  25. Σε μια ενδιαφέρουσα παρουσίαση του στις 18/3/2009,ο γερμανός καθηγητής Ιατρικής Hartmut Krenz, ασχολήθηκε με το πρόβλημα της αυτοδιάθεσης του ασθενή στο πλαίσιο του κοινωνικού-πολιτισμικού Πλουραλισμού στα τέλη της ζωής και ιδίως τους θεραπευτικούς σκοπούς που συνδέονται με αυτήν την τελική φάση της νόσου. Αναφέρει ο συγγραφέας αυτός το παράδειγμα ενός τούρκου 55 ετών, ο οποίος αιφνιδίως περιέπεσε σε μη ανατάξιμο κώμα ,με συνέπεια να συνδεθεί με μηχανήματα τεχνητής υποστήριξης των βασικών λειτουργιών .Η σύζυγος και τα παιδιά του, μετά από ενημέρωση έδωσαν την συγκατάθεση τους για διακοπή της τεχνητής υποστήριξης, όμως την τελική απόφαση θα την έπαιρνε κατά τα ισλαμικά και τουρκικά έθιμα ο πρωτότοκος γιός, που βρισκονταν στο εξωτερικό και ο οποίος αρνούσαν να συναινέσει, μέχρι ότου η Βιολογία ,έδωσε μετά από 6 ημέρες την λύση, με την θάνατο του ασθενή.
  26. Πρβλ.Corpus Hippocraticum.ΑΦΟΡΙΣΜΟΙ Ι.1 «Η ζωή είναι σύντομη αλλά η Ιατρική τέχνη μακροχρονη, η ευκαιρία φευγαλέα, η πείρα απατηλή, η σωστή κρίση δύσκολη..»(Εκδ.ΚΑΚΤΟΣ,Ιπποκράτης-Απαντα. Τομ.Ι,223),όπου με ειλικρ'ία τονίζεται ότι [http://www.aphorismen.de\(7/3/2008\)](http://www.aphorismen.de(7/3/2008))
  27. Βλ.Corpus Hippocraticum ,Νόμος,1. «...δια δε αμαθίην των τε χρωμένων αυτή,και των εική τους τοιούσδε κρινόντων,πολύ δε πασέων ήδη των τεχνών απολείπεται.Η δε των τώνδε αμαρτάς τα μάλιστα μοι δοκεί έχειν αιτίην τοιήνδε .πρόστιμον γαρ ιπτρικής μούνης εν τήσι πόλεσιν ουδέν ώρισται,πλην αδοξίης..» D.1.18,6.7 Sicuti medico imputari eventus mortalitatis non debet, ita quod per imperitiam commisit, imputari ei debet: praetextu humanae fragilitatis de-
  - 29.

- lictum decipientis in periculo homines innoxium esse non debet
30. Βλ. χαρακτηριστικά Εφ.Λαρισσης 216/2014 ΙΣΟΚΡΑΤΗΣ Τράπεζα νομικών πληροφοριών Δικηγορικού Συλλόγου Αθηνών
31. Στην αυστριακή νομική θεωρία γίνεται διάκριση μεταξύ ιατρικού λάθους(Behandlungsfehler) εν στενή εννοία και εν ευρεία εννοία. Στη πρώτη κατηγορία εντάσσονται όλες οι πράξεις ή παραλείψεις του γιατρού, που άθελα του(άρα χωρίς δόλο) κατά την ιατρική πράξη οδηγούν σε ζημία του ασθενή. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα λάθη κατά την ενημέρωση του ασθενή, η παράβαση οργανωτικών υποχρεώσεων στη θεραπευτική μοναδα, έλεγχου και συντήρησης ιατρικών οργάνων και συσκευών, συντήρησης υλικών,δειγμάτων και φαρμάκων κλπ. BARTA,ο.π,689.
32. Ο λόγος για την διαφοροποίηση της έννοιας της αμέλειας ανάμεσα στο ποινικό και το αστικό δίκαιο είναι προφανής,, καθόσον σκοπός της αστικής ευθύνης δεν είναι η μομφή και η επιβολή κύρωσης (όπως στην ποινική ευθύνη όπου κάθε προσπάθεια «υποκειμενικοποίησης» του κριτηρίου επιμέλειας μπορεί να γίνει μόνο προς όφελος του κατηγορουμένου , αλλά πρωτίστως η αποκατάσταση της ζημίας του θύματος, το πρόσωπο του οποίου ενδιαφέρει περισσότερο .
33. Η αδικοπρακτική ευθύνη του ιατρού ρυθμίζεται ως προς ορισμένα ζητήματα και από το άρθρο 8 του ν. 2251/1994 για την «προστασία των καταναλωτών», (όπως τροποποιήθηκε με το άρθρο 10 ν. 3587/2007) το οποίο ορίζει, μεταξύ άλλων, ότι «ο παρέχων υπηρεσίες ευθύνεται για κάθε περιουσιακή ή ηθική βλάβη που προκάλεσε παράνομα και υπαίτια, με πράξη ή παράλειψή του κατά την παροχή αυτών στον καταναλωτή» (§ 1), ότι «ως παρέχων υπηρεσίες θεωρείται όποιος παρέχει κατά τρόπο ανεξάρτητο υπηρεσία στο πλαίσιο της άσκησης επαγγελματικής δραστηριότητας» (§ 2 εδ. β´), ότι «ο ζημιωθείς υποχρεούται να αποδείξει τη ζημία και την αιτιώδη συνάφεια μεταξύ της παροχής της υπηρεσίας και της ζημίας» (§ 3), ότι «ο παρέχων τις υπηρεσίες φέρει το βάρος της απόδειξης της έλλειψης παρανομίας και υπαιτιότητας» (§ 4 εδ. α´), ότι «για την εκτίμηση της έλλειψης υπαιτιότητας λαμβάνονται υπόψη η ευλόγως προσδοκώμενη ασφάλεια και το σύνολο των ειδικών συνθηκών και ιδιαίτερα: α) η φύση και το αντικείμενο της υπηρεσίας, ιδίως σε σχέση με τον βαθμό επικινδυνότητάς της, β) η παρουσίαση και ο τρόπος παροχής της, γ) ο χρόνος παροχής της, δ) η ελευθερία δράσης που αφήνεται στον ζημιωθέντα στο πλαίσιο της υπηρεσίας, ε) το αν ο ζημιωθείς ανήκει σε κατηγορία μειονεκτούντων ή ευπρόσβλητων προσώπων και στ) το αν η παρεχόμενη υπηρεσία αποτελεί εθελοντική προσφορά του παρέχοντος» (§ 4 εδ. β´) και ότι «μόνη η ύπαρξη ή δυνατότητα τελειότερης υπηρεσίας κατά τον χρόνο παροχής της συγκεκριμένης υπηρεσίας ή μεταγενέστερα δεν συνιστά υπαιτιότητα» (§ 5). Έτσι, αν, στο πλαίσιο μιας ιατρικής πράξεως, παραβιασθούν οι κανόνες και αρχές της ιατρικής επιστήμης και εμπειρίας ή (και) οι εκ του γενικού καθήκοντος πρόνοιας και ασφάλειας απορρέουσες υποχρεώσεις επιμέλειας του μέσου συνετού ιατρού της ειδικότητας του ζημιώσαντος, τότε η συμπεριφορά αυτή είναι παράνομη και, συγχρόνως, υπαίτια. Βλ.ΕφΛαρισσης 216/2014 και από την νομολογία του Ακυρωτικού, ΑΠ 687/2013,1009/2013 και 1227/2007. ΙΣΟΚΡΑΤΗΣ Τράπεζα νομικών πληροφοριών Δικηγορικού Συλλόγου Αθηνών.
34. ΠΕΛΕΝΗ-ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ,ο.π.,1037επ.
35. Βλ.αρθρ.2 ΙΙΙ, 3 ΙΙΙ και 10 ΙΚ.Ι.Δ.
36. Βλ. και ΨΑΡΟΥΛΗΣ/ΒΟΥΛΤΣΟΣ,Ι ατρικό δίκαιο. Θεσσαλονίκη 2010,233.
37. Πρβλ. ΕφΑθ 197/1988 ΕλλΔνη 29. 1240, ΕφΑθ 4964/2008 ΝοΒ 2009. 523
38. Για σύγκριση, θα αναφέρω την νέα ρύθμιση της §630h I γερμΑΚ στο πλαίσιο της ρυθμισμένης πια από το 2013 σύμβασης παροχής θεραπευτικών υπηρεσιών, που προβλέπει πως τεκμαίρεται η ύπαρξη λάθους του θεράποντα γιατρού, αν έχει πραγματοποιηθεί (σε βάρος του ασθενή) ένας γενικός θεραπευτικός κίνδυνος(παρενέργειες-επιπλοκές κλπ.),ο οποίος όμως ήταν πλήρως ελεγχόμενος από τον γιατρό και οδήγησε σε προσβολή της ζωής, του σώματος και της υγείας του ασθενή.
39. Βλ. χαρακτηριστικά την σχετικά πρόσφατη απόφαση 1693/2013 του Άρειου Πάγου. ΙΣΟΚΡΑΤΗΣ Τράπεζα νομικών πληροφοριών Δικηγορικού Συλλόγου Αθηνών Εδώ πρόκειται για περίπτωση που από εσφαλμένη εκτίμηση παθολογοανατόμου, η ενάγουσα αναγκάστηκε να υποβληθεί σε επίπονη αντικαρκινική θεραπεία, ενώ εκ των υστέρων διαπιστώθηκε ότι ο όγκος που της αφαιρέθηκε χειρουργικά ήταν καλοήθης. Η εσφαλμένη εκτίμηση οφειλόταν σε επιστημονική ανεπάρκεια του εναγομένου να αντιμετωπίσει μια τέτοια δυσχέρεια ή σε παραπλάνηση του από ορισμένα ευρήματα της βιοψίας , όπου όμως η εσφαλμένη εκτίμηση κρίθηκε ότι ήταν δικαιολογημένη και ότι θα μπορούσε να συμβεί σε κάθε μέσο συνετό παθολογοανατόμο της ειδικότητας του.
40. Για τη θεμελίωση της (αδικοπρακτικής) ιατρικής ευθύνης απαιτείται παράνομη και υπαίτια πρόκληση ζημίας. Αμφότερες οι προϋποθέσεις αυτές (παράνομη και υπαιτιότητα) συντρέχουν ταυτοχρόνως, με βάση τη θεώρηση της αμέλειας ως μορφής πταίσματος και ως μορφής παρανομίας («διπλή λειτουργία της αμέλειας»)
41. Βλ.αρθρ.16 Κ.Ι.Δ, που αναφέρεται ειδικά στη σχέση του γιατρού με την κοινωνία. Πρβλ. επίσης αρθρ.20 Κ.Ι.Δ για την άσκηση της Ιατρικής στο πλαίσιο της κοινωνικής ασφάλισης.
42. Για τους δικηγόρους, ο ΚωδΔικ(αρθρ.63 ΙΥ και Υ,63Α,95) και η Νομολογία του Α.Π(ΑΠ Ολομ.21/2004 ΝοΒ 53,66) η σχέση δικηγόρου-πελάτη είναι σχέση απόλυτης προσωπικής εμπιστοσύνης. Βλ. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ,ΕνοχΔΕΙΔΜ ΙΙ.Αθήνα 2007,231επ.



# Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

Επιμέλεια: Μάρθα Αποστολοπούλου, Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.



**2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης  
Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία,**  
24-28/2/2016 Ξενοδοχείο Makedonia  
Palace Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Παθολογίας  
Βορείου Ελλάδος

**35ο Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό  
Συνέδριο,** 08-11/10/2015 Συνεδριακό  
Ξενοδοχείο Elite, Καλαμάτα, Ελληνική  
Γαστρεντερολογική Εταιρεία

- **14th European Congress of Internal Medicine**, 14-16/10/2015, Μόσχα, Ρωσία, European Federation of Internal Medicine -Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine
- **18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου**, 22-24/10/2015, Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Λιπιδιολογίας Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου
- **«Αυτοάνοσα, Ρευματικά και Μεταβολικά νοσήματα. Το πρόβλημα των συννοσηροτήτων και η συμβολή της συνεργασίας των ιατρικών ειδικοτήτων στην ποιότητα ζωής των ασθενών»**, 30/10-1/11/2015, Ξενοδοχείο Grand Serai, Ιωάννινα, Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών σε συνεργασία με την Ρευματολογική Κλινική του ΓΝΘ Άγιος Παύλος
- **1η Επιστημονική Συνάντηση «Λοιμώξεις & Διαβήτης»**, 30/10-1/11/2015, Συνεδριακό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα, Ινστιτούτο Μελέτης Λοιμώξεων στο Διαβητικό Ασθενή
- **5th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)**, 5-7/11/2015, Hilton Istanbul Bomonti Hotel & Conference Center, Κωνσταντινούπολη, Τουρκία, The Academy for Clinical Debates & Controversies in Medicine
- **29ο Πανελλήνιο ετήσιο Συνέδριο ΔΕΒΕ**, 11-14/11/2015, Ξενοδοχείο Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη, Διαβητολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος
- **5ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης**, 13-15/11/2015, Xenia Portaria, Πορταριά, Πήλιο, Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης
- **6th Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection**, 13-15/11/2015, Porto Palace Hotel, Θεσσαλονίκη, Mediterranean Society of Chemotherapy and Infection
- **4ο Σεμινάριο Αιματολογίας "Από το κλινικοεργαστηριακό εύρημα στην αιματολογική διάγνωση και θεραπεία"**, 20-22/11/2015, Συνεδριακό & Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών - Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών - Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

# Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



**Hellenic Journal of Medicine**  
**2015 : 107 : 198-200**

**Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Τζιόμαλος**  
**Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.**

---

---

**N Engl J Med 2015; 373: 232-42.**

**Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η χορήγηση σιταγλιπτίνης δεν αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα**

Η αντιδιαβητική αγωγή ελαττώνει σημαντικά τις μικροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη αλλά η επίδρασή της στις μακροαγγειακές επιπλοκές (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσος) είναι ασαφής και η επιθετική αντιδιαβητική αγωγή ενδεχομένως εγκυμονεί κινδύνους. Για τους λόγους αυτούς, όλα τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα υποχρεούνται από το FDA να διενεργήσουν μελέτη που να αποδεικνύει ότι δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Στην παρούσα μελέτη, 14.671 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως (ή 50 mg άπαξ ημερησίως αν ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν 30-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ή εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, επιτρεπόταν η προσθήκη ή η αύξηση της δόσης άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων, με στόχο τον άριστο γλυκαιμικό έλεγχο. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών, η HbA1c ήταν 0,3% χαμηλότερη στην ομάδα της σιταγλιπτίνης. Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή σπθθάγχη) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (11,4 και 11,6% αντίστοιχα). Ο κίνδυ-

νος νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ίδιος στις δύο ομάδες (3,1%). Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας, παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος ήταν επίσης παρόμοιος στις δύο ομάδες.

Σχόλιο

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η σιταγλιπτίνη είναι εξίσου ασφαλής με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η παρούσα μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη να εκτιμήσει αν η σιταγλιπτίνη ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής σε ασθενείς που δεν πετυχαίνουν τον στόχο της HbA1c με μετφορμίνη πρέπει να εξατομικεύεται.

---

---

## N Engl J Med 2015; 373: 823-33.

**Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation.**

**Σε ασθενείς στους οποίους πρέπει να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών λόγω επεμβατικών πράξεων, η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους αυξάνει τις αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς να ελαττώνει τα θρομβοεμβολικά επεισόδια**

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και επιβάλλεται η διακοπή τους προκειμένου να υποβληθούν σε επεμβατικές πράξεις, δεν είναι σαφές αν είναι απαραίτητη η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους κατά την περιεπεμβατική περίοδο. Αν και η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ενδεχομένως ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της διακοπής των κουμαρινικών αντιπηκτικών, μπορεί όμως παράλληλα να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Στην παρούσα μελέτη, 1.884 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό βαρφαρίνη που έπρεπε να υποβληθούν σε επεμβατική πράξη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δαλτεπαρίνη 100 IU/kg δις ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, με έναρξη 3 μέρες πριν την επεμβατική πράξη ως 24 ώρες πριν την πράξη και στην συνέχεια για 5 ως 10 μέρες μετά την πράξη. Ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα αποκλείστηκαν από την μελέτη. Το 90% των ασθενών υποβλήθηκε σε επεμβατική πράξη χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου (γαστροσκόπηση ή κολonosκόπηση με ή χωρίς λήψη βιοψίας και στεφανιογραφία με ή χωρίς αγγειοπλαστική). Η χορήγηση βαρφαρίνης σταματούσε 5 μέρες πριν την επεμβατική πράξη και ξεκινούσε 24 ώρες μετά την πράξη. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 30 μέρες μετά την επεμβατική πράξη. Η επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (παροδικό ή μόνιμο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη και εικονικό φάρμακο (0,4 και 0,3% αντίστοιχα). Η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη (3,2% έναντι 1,3% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο,  $p = 0,005$ ).

Σχόλιο

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε συνήθεις πράξεις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου (γαστροσκόπηση, κολonosκόπηση, στεφανιογραφία), η χορήγηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της διακοπής της βαρφαρίνης δεν ελαττώνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο αλλά αυξάνει σημαντικά τις αιμορραγίες. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι σαφές αν ισχύουν και σε ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αυξημένου αιμορραγικού και θρομβοεμβολικού κινδύνου (π.χ. νευροχειρουργικές, καρδιοχειρουργικές ή ογκολογικές επεμβάσεις).

**N Engl J Med 2015;373:511-20.****Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. Το μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab αναστέλλει άμεσα την αντιπηκτική δράση της νταμπιγκατράνης**

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Ένα μειονέκτημα των φαρμάκων αυτών είναι η έλλειψη ειδικού αντιδότη. Στην παρούσα μελέτη περιλήφθησαν 51 ασθενείς που εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία ενώ λάμβαναν νταμπιγκατράνη (κυρίως ενδοκράνια αιμορραγία ή από το γαστρεντερικό) και 39 ασθενείς που έπρεπε να υποβληθούν σε επείγουσα επέμβαση ενώ λάμβαναν νταμπιγκατράνη. Στους ασθενείς χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση του μονοκλωνικού αντισώματος idarucizumab ενδοφλεβίως. Η χορήγηση του idarucizumab επέφερε πλήρη αποκατάσταση της αντιπηκτικής δράσης της νταμπιγκατράνης, όπως εκτιμήθηκε με εργαστηριακό έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού, σε λιγότερο από 10 λεπτά. Ο μέσος χρόνος διακοπής της αιμορραγίας ήταν 11 ώρες. Η επέμβαση ήταν εφικτή στους 36 από τους 39 ασθενείς που έπρεπε να υποβληθούν σε επέμβαση, και στους 33 από τους 36 η αιμόσταση διεχειρητικά ήταν επαρκής. Συνολικά 5 ασθενείς εμφάνισαν θρομβωτικά επεισόδια (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, έμφραγμα, εγκεφαλικό επεισόδιο), 2 ως 26 μέρες μετά τη χορήγηση του idarucizumab. Κανείς από τους 5 αυτούς ασθενείς δε λάμβανε αντιπηκτική αγωγή όταν εμφάνισε το θρομβωτικό επεισόδιο.

**Σχόλιο**

Η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος idarucizumab επιφέρει άμεση αναστολή της αντιπηκτικής δράσης της νταμπιγκατράνης, όπως εκτιμήθηκε με εργαστηριακό έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης ομάδας ελέγχου στην παρούσα μελέτη, δεν είναι σαφές αν αυτό το αποτέλεσμα θα μεταφραστεί και σε βελτίωση της έκβασης των ασθενών που εμφανίζουν αιμορραγία κατά τη λήψη της νταμπιγκατράνης.



## **Ειδήσεις Υγειονομικού Ενδιαφέροντος Ελληνικού & Διεθνούς Ημερησίου & Περιοδικού Τύπου - Διαδίκτυο**

### **Medical News from the Daily & Monthly Journals and the Web**

**2015: 107 : 201-202**

**Επιμέλεια : Σπύρος Φωτιάδης Παθολόγος - Διαβητολόγος  
Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.**

---

**«[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 29.04.2015»**

### **Διακοπή καπνίσματος και ρύθμιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Ωστόσο, μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς δείχνουν ότι ο έλεγχος του διαβήτη ίσως επιδεινώνεται μετά την διακοπή του καπνίσματος. Μια τέτοια, αναδρομική μελέτη κούρτης σε 10.692 καπνιστές με ΣΔτ2 που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό The Lancet Diabetes & Endocrinology έδειξε ότι στους 3.131 ασθενείς (29%) οι οποίοι διέκοψαν το κάπνισμα, η HbA1c αυξήθηκε κατά 0,21% ( $p < 0,001$ ) εντός του πρώτου έτους. Η HbA1c μειωνόταν καθώς εξακολουθούσε η αποχή και έγινε συγκρίσιμη με εκείνη των καπνιστών που συνέχιζαν το κάπνισμα μετά από 3 χρόνια. Σε επίπεδο πληθυσμού, αυτή η προσωρινή άνοδος θα μπορούσε να αυξήσει τις μικροαγγειακές επιπλοκές.

«[www.nejm.org](http://www.nejm.org) 08.06.2015»

## Καρδιαγγειακή ασφάλεια και σιταγλιπτίνη: Αποτελέσματα μελέτης TECOS

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης TECOS παρουσιάστηκαν προσφάτως στο 75ο Συνέδριο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και παράλληλα δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό «New England Journal of Medicine». Πρόκειται για μία συγκριτική μελέτη με εικονικό φάρμακο, στην οποία αξιολογήθηκε η καρδιαγγειακή ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (αναστολέας DPP-4) όταν προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία σε περισσότερους από 14.000 ασθενείς. Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο της μη-κατωτερότητας το οποίο ήταν ο χρόνος έως το πρώτο επιβεβαιωμένο επεισόδιο: καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού, ή νοσηλείας λόγω ασταθούς στηθάγχης, σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία χωρίς τη λήψη σιταγλιπτίνης. Συνολικά, το πρωτεύον τελικό σημείο επετεύχθη στο 11,4% των ασθενών που έλαβαν σιταγλιπτίνη, σε σύγκριση με το 11,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, δεν προέκυψε αύξηση της νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και τα ποσοστά θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία ήταν όμοια και στις δύο ομάδες, στοιχεία που αποτελούσαν τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης.

« [www.pnas.org](http://www.pnas.org) 22.06.2015»

## Το έξυπνο επίθεμα ινσουλίνης

Σύμφωνα με άρθρο που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό «Proceedings of the National Academy of Sciences», ερευνητές ανέπτυξαν το πρώτο έξυπνο επίθεμα ινσουλίνης που μπορεί να εντοπίζει αυξήσεις στα επίπεδα σακχάρου και να απελευθερώνει δόσεις ινσουλίνης στο αίμα αναλόγως των αυξήσεων του σακχάρου. Το επίθεμα με μέγεθος κέρματος επικαλύπτεται με περισσότερες από 100 μικροσκοπικές βελόνες. Οι μικροβελόνες είναι εφοδιασμένες με μικροσκοπικές μονάδες αποθήκευσης ινσουλίνης και ενζύμων ανίχνευσης γλυκόζης που απελευθερώνουν γρήγορα το φορτίο τους όταν τα επίπεδα σακχάρου είναι πολύ υψηλά. Η έρευνα ανακάλυψε ότι το νέο επίθεμα θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης σε ποντικούς με διαβήτη τύπου 1 για διάστημα μέχρι 9 ώρες. Θα χρειαστούν περισσότερες δοκιμές σε ανθρώπους πριν το επίθεμα γίνει διαθέσιμο σε ασθενείς, αλλά φαίνεται ότι αποτελεί μια μελλοντικά πολλά υποσχόμενη μέθοδο αντιμετώπισης του διαβήτη.

«[www.nejm.org](http://www.nejm.org) 22.6.2015»

## Idarucizumab αντίδοτο για το Dabigatran

Το idarucizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που επιλεκτικά και άμεσα εξουδετερώνει την αντιπηκτική δράση του *ros* αναστολέα της θρομβίνης dabigatran. Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό «New England Journal of Medicine» περιγράφονται τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης των δεδομένων από 90 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν dabigatran και παρουσίασαν είτε σοβαρή αιμορραγία ή την ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση και για το λόγο αυτό τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια idarucizumab. Αυτή η πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης αξιολόγησε την επίδραση της εφάπαξ χορήγησης της δόσης των 5g του αντισώματος σε αυτούς ασθενείς. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η φαρμακοδυναμική αξιολόγηση της ικανότητας του idarucizumab να εξουδετερώνει την αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το αντίδοτο αυτό εξουδετερώνει αποτελεσματικά και άμεσα τη δράση του dabigatran με ένα ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας. Κανονική αιμόσταση αναφέρθηκε σε περισσότερο από το 90% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση μετά τη χορήγηση του idarucizumab.

# Diet & Nutrition



## Πού οφείλεται η ανθρώπινη «τάση» προς τη γλυκιά γεύση; Νέα από το Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Παχυσαρκίας

Δρ. Αναστάσιος Παπαλαζάρου  
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος, MSc, PhD

Η ανθρώπινη επιθυμία για τρόφιμα ή ροφήματα με γλυκιά γεύση αποτελεί έναν ιδιαίτερα πολύπλοκο μηχανισμό που επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων. Η γενετική προδιάθεση που μας ωθεί στο να προτιμούμε τη γλυκιά γεύση, οι διαφορές στην προτίμηση των ανθρώπων και οι όποιες επιπτώσεις της στο αίσθημα κορεσμού, την όρεξη και τη διαχείριση του βάρους, ήταν μερικά μόνο από τα βασικά σημεία που παρουσίασε μια ομάδα κορυφαίων επιστημόνων στο πλαίσιο του 22ου Ευρωπαϊκού Συνεδρίου Παχυσαρκίας, που πραγματοποιήθηκε στις 6-9 Μαΐου, στην Πράγα.

«Η έλξη προς τη γλυκιά γεύση εξηγείται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων».

Αυτό ήταν ένα από τα βασικά συμπεράσματα της Δρ. Η. Tuorila, Καθηγήτριας Επιστήμης Τροφίμων του Πανεπιστημίου του Ελσίνκι, που παρουσίασε στη διάλεξή της. Στη μελέτη της σχετικά με το κληρονομικό υπόβαθρο της προτίμησης στη γλυκιά γεύση, σε πληθυσμούς συνολικά 3000 διδύμων Βρετανών και Φινλανδών, αναζήτησε τις διαφορές μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων όσον αφορά στην επιθυμία για κατανάλωση γλυκών προϊόντων (όπως σοκολάτες, παγωτά), αναψυκτικών και προϊόντων που περιέχουν φυσικά σάκχαρα (όπως φρούτα, χυμοί). Μεταξύ των συμπερασμάτων της Δρ. Tuorila ήταν ότι:

- Η επιθυμία για κατανάλωση γλυκών προϊόντων μειώνεται με την αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) στους νέους ενήλικες (στους Φινλανδικούς πληθυσμούς), αλλά όχι σε όλες τις ηλικίες (στους Βρετανούς).
- Σε νέους ενήλικες, η προτίμηση στη γλυκιά γεύση διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων, ενώ με την ηλικία φαίνεται να μειώνεται στις γυναίκες και να αυξάνεται στους άντρες (μη ύπαρξη αιτιότητας-δεδομένα συγχρονικού χαρακτήρα).
- Τα φρούτα και οι χυμοί φρούτων που περιέχουν φυσικά σάκχαρα, φαίνεται να προτιμώνται σε μεγάλο βαθμό και από τα δύο φύλα όλων των ηλικιών, ωστόσο δεν φαίνεται να ικανοποιούν την έντονη επιθυμία τους για γλυκιά γεύση.

«Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν υποστηρίζεται ότι τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά μπορεί να

αυξήσουν την όρεξη για γλυκιά γεύση, ενώ τα άτομα που συμπεριλαμβάνουν τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά στη διατροφή τους είναι λιγότερο πιθανό να υπερκαταναλώνουν τρόφιμα που περιέχουν σάκχαρα».

Αυτά είπε μεταξύ άλλων η Δρ. F. Bellisle, Καθηγήτρια Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου της Γαλλίας, στη διάλεξή της, παρουσιάζοντας τα αποτελέσματα των τελευταίων 25 ετών από μελέτες παρατήρησης και ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά, αναφορικά με την έμφυτη «αγάπη» για τη γλυκιά γεύση, τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά και την επίδρασή τους στην όρεξη και τη διαχείριση του βάρους.

Σε προηγούμενη πρόσφατη μελέτη της που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Current Obesity Reports*, η Δρ Bellisle διαπίστωσε ότι τα άτομα που καταναλώνουν ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά τείνουν να έχουν συνολικά ένα πιο υγιεινό πρότυπο διατροφής και να καταναλώνουν λιγότερα τρόφιμα με ζάχαρη. Επιπλέον, μελετώντας κλινικές μελέτες παρέμβασης σε παιδιά και ενήλικες, κατέληξε ότι τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση του βάρους λόγω της μικρότερης κατανάλωσης προϊόντων που περιέχουν γλυκαντικά που αποδίδουν θερμίδες. Τέλος, ο ρόλος των ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών αποδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντικός και στη διατήρηση του βάρους που χάθηκε, σύμφωνα με τη Δρ Bellisle.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά (όπως η ασπαρτάμη, η ακεσουλφάμη, το γλυκαντικό από το φυτό στέβια κ.λπ.) ανήκουν στα πρόσθετα τροφίμων τα οποία αξιολογούνται εκτενώς ως προς την ασφάλειά τους πριν εγκριθούν για χρήση στα τρόφιμα και τα ροφήματα. Στην ΕΕ, αρμόδιος φορέας είναι η Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA), η οποία επαναλαμβάνει τους ελέγχους σε τακτά χρονικά διαστήματα. Τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά μπορούν να καταναλώνονται με ασφάλεια από όσους επιθυμούν να απολαύσουν τη γλυκιά γεύση χωρίς θερμίδες, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό, των παιδιών και των ατόμων με διαβήτη. Εξαίρεση αποτελούν τα άτομα με τη σπάνια γενετική νόσο φαινυλκετονουρία, που δεν πρέπει να καταναλώνουν ασπαρτάμη.

Συμπερασματικά, τα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η προτίμηση των ανθρώπων σε γλυκά προϊόντα, και η σχέση της με το σωματικό βάρος, επηρεάζεται, όχι μόνο από το περιβάλλον, αλλά και από γενετικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Η πολυεπίπεδη έρευνα σχετικά με τις διατροφικές μας τάσεις και προτιμήσεις, καθώς και τις «γλυκές» εναλλακτικές -παράδειγμα των οποίων αποτελούν τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά- μπορεί να βοηθήσει σημαντικά τους επαγγελματίες υγείας ώστε να παρέχουν μία πιο εξατομικευμένη προσέγγιση σε άτομα αυξημένου βάρους. Έτσι, θα τα διευκολύνουν ώστε να συμμορφωθούν σε ένα πρόγραμμα διατροφής και τελικά, να προσεγγίσουν ένα υγιεινότερο και πιο ισορροπημένο τρόπο ζωής.

Για περισσότερες πληροφορίες:

- Ευρωπαϊκό Συνέδριο Παχυσαρκίας, 2015. <http://eco2015.easo.org/>
- Bellisle F. Intense Sweeteners, Appetite for the Sweet Taste, and Relationship to Weight Management. *Current Obesity Reports*, 2015.