



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

---

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΖΟΥΠΙΔΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

ΙΑΤΡΟΣ, ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

«ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ  
ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

*ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ*

*«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»*

---

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

*ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ*

*ΖΟΥΠΙΔΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ*

ΙΑΤΡΟΣ. ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

*«ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ  
ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019



# NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS MEDICAL SCHOOL

*POST-GRADUATE PROGRAM  
«METABOLIC BONE DISEASES»*

---

LABORATORY FOR THE RESEARCH OF MUSCULOSKELETAL DISEASES «TH.  
GAROFALIDES»

DIRECTOR: PROFESSOR ISMINI DONTA

## **MASTER THESIS**

*PERIOPERATIVE CARE OF THE RHEUMATIC DISEASE PATIENT*

**By:**

**KONSTANTINA ZOUPIDOU**

PHYSICIAN, RESIDENT IN RHEUMATOLOGY

**Athens, 2019**

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **Προσωπικά Στοιχεία**

Όνοματεπώνυμο: Κωνσταντίνα Ζουπίδου

Ημ/να και Τόπος Γέννησης : 04-03-1981, Ορεστιάδα –Έβρου

Ηλεκτρονική διεύθυνση : [zoupikon@gmail.com](mailto:zoupikon@gmail.com)

Τηλέφωνο Εργασίας: 2132086298

Διεύθυνση Εργασίας: Νίκης 2 Κηφισιά 145 61, Αθήνα

### **Προπτυχιακές Σπουδές**

1999-2001 : Ιατρική Σχολή “Facolta Di Medicina e Chirurgia” Μεσσήνης, Ιταλία

2002-2006 : Ιατρική Σχολή του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Αλεξανδρούπολης

### **Επαγγελματική Εμπειρία**

2008-2009 : Υπηρεσία υπαίθρου στο Αγροτικό Ιατρείο Μεταξάδων και ΓΝ  
Διδυμοτείχου

2009-2010 : Ειδικευόμενη Παθολογίας στο ΓΝ Πύργου

2012-2015 : Ιατρός εν γένει στο Φαρμακείο Κυριακίδου- Ζουπίδου Νίκη και ΣΙΑ

2015-έως και σήμερα : Ειδικευόμενη Ρευματολογίας στο ΓΝΑ «ΚΑΤ-ΕΚΑ»

### **Επιστημονική Δραστηριότητα**

Συμμετοχή σε Ελληνικά και Διεθνή συνέδρια

Προφορικές ομιλίες σε ελληνικά συνέδρια

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά και Διεθνή Ιατρικά συνέδρια

Συμμετοχή σε Κλινικές Μελέτες Γλώσσες : Αγγλικά,

Ιταλικά

***“Poison is in everything, and no thing is without poison. The dosage makes it either a poison or a remedy.”***

***Paracelsus***

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών».

Πριν την παρουσίαση της διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα και έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω στον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής εργασίας, Καθηγητή Γεώργιο Λυρίτη για την πολύτιμη καθοδήγηση του.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον δρ. Γεώργιο Λάμπρου, για την άριστη συνεργασία που είχαμε κατά την διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ειδικότητα της ρευματολογίας καλείται να διαγνώσει, να αντιμετωπίσει τα κλινικά συμπτώματα, και να θεραπεύσει ένα ευρύ φάσμα παθήσεων, κάποιες εκ των οποίων εντοπίζονται στις αρθρώσεις, ενώ κάποιες άλλες έχουν συστηματική φύση και μπορούν να πλήξουν τους συνδετικούς ιστούς σε πολλά σημεία τους σώματος. Όλες, όμως, έχουν κοινά σημεία τον εκφυλισμό και την προοδευτικότητα, με χαρακτηριστικές περιόδους εξάρσεων και υφέσεων- που δύσκολα μπορούν να προβλεφθούν- και την σταδιακή μείωση της λειτουργικής ικανότητας των ατόμων που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή ακόμα και στο θάνατο.

Κατά την δεκαετία του '90 καινούργιες ανακαλύψεις στο εργαστήριο βοήθησαν στο να γίνουν περισσότερα κατανοητά τα παθοφυσιολογικά συμβάματα που διέπουν τις ρευματικές κλινικές οντότητες, και κατά συνέπεια να δοθεί μία ώθηση στην φαρμακευτική αντιμετώπισή τους. Αυτά τα νέα φάρμακα (βιολογικοί DMARD) προστέθηκαν στην φαρέτρα των κλινικών ρευματολόγων, σε συνδυασμό με τα παραδοσιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνταν για τις ασθένειες αυτές. Η πολυδιάστατη φύση των ρευματικών νοσημάτων καθιστά συχνά την πολυφαρμακία αναπόφευκτη, γεγονός που δυσκολεύει αρκετά την διαχείριση της αγωγής ενός ασθενούς κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Οι κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδουν και αναθεωρούν τακτικά οι διεθνείς οργανισμοί αποτελούν πολύτιμο σύμμαχο των γιατρών, προσθέτουν, όμως πάντα ότι η κλινική συνεκτίμηση είναι απαραίτητη και ότι την τελική απόφαση λαμβάνεται πάντα από τον θεράποντα. Με άλλα λόγια, οι κατευθυντήριες γραμμές που βασίζονται σε συστηματικές ανασκοπήσεις, expert opinions και συνήθως μικρού δείγματος κλινικές μελέτες αποτελούν ένα αδρό οδοδεικτικό πλαίσιο, αλλά δεν θεωρούνται πρωτόκολλα διαχείρισης που πρέπει να ακολουθούνται πιστά.

### **Λέξεις κλειδιά:**

Ρευματικές παθήσεις, περιεγχειρητική φροντίδα, DMARDs, anti-TNFa, γλυκοκορτικοειδή.

## **ABSTRACT**

Rheumatology focuses on diagnosing, treating clinical symptoms and providing therapy for a broad spectrum of diseases, some of which have localized symptoms at the joints, whereas others present a systemic nature and can affect connective tissues in multiple sites. They all share a degenerative and progressive course, with characteristic phases of flare and recession, which are difficult to predict, and the gradual loss of functional ability that can lead to serious inhibition or even death.

During the 90s laboratory research helped in understanding the pathophysiologic pathways that lead to rheumatologic clinical entities, and thus gave a new thrust to their pharmaceutical treatment. These new drugs (biologic DMARD) were added to the options of clinicians in combination with traditional drugs already used for such cases. The multidimensional nature of rheumatic diseases renders the use of multiple drugs unavoidable, which in turn makes perioperative drug management difficult.

Guidelines issued and revised on a regular base by international organizations, though invaluable to doctors, never fail to point out that clinical assessment is sine qua non and that the ultimate decision lies with the clinician in charge of the therapeutic scheme. In other words, guidelines based mainly on systematic reviews, expert opinions and research with small sample, are to be viewed as an outline of possible pathways and not as treatment protocols that allow very little room for deviation.

### **Keys Words:**

Rheumatic diseases, perioperative management, DMARDs, anti-TNFa, glucocorticoids.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	iv
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	vi
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	vii
ABSTRACT .....	viii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	xii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	xiii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ .....	xv
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	xvi
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΒΕΛΤΙΣΤΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ .....	21
2.1. Προεγχειρητική αξιολόγηση.....	21
2.1.1. Λεπτομερές ιστορικό .....	22
2.1.2. Εργαστηριακές Εξετάσεις.....	23
2.2. Αξιολόγηση των Κινδύνων της Επέμβασης .....	25
2.2.1. Εξατομικευμένη Αξιολόγηση .....	25
2.2.2. Η Επικινδυνότητα Ενός Χειρουργείου Μέσα από Επιδημιολογικές Μελέτες .....	27
2.3. Αξιολόγηση της Αυχανικής Μοίρας της Σπονδυλικής Στήλης σε Ασθενείς με Ρευματικές Παθήσεις .....	28
2.4. Η Χορήγηση Αναισθησίας στους Ρευματικούς Ασθενείς .....	30
2.4.1. Τύποι Αναισθησίας.....	30
2.4.2. Μετεγχειρητική Αναλγησία.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ . 33	
3.1. Αντιμετώπιση του Ρευματικού και Καρδιολογικού Ασθενή.....	34
3.1.1. Ισχαιμική Νόσος του Μυοκαρδίου .....	34
3.1.2. Υπέρταση .....	38
3.1.3. Βαλβιδοπάθειες .....	39
3.1.4. Αρρυθμίες .....	39
3.2. Διαχείριση της Συννοσηρότητας που Προκύπτει από τις Ρευματικές Νόσους και το Αναπνευστικό Σύστημα.....	40
3.3. Συννοσηρότητα Ρευματικών και Ενδοκρινικών Παθήσεων.....	45
3.4. Συννοσηρότητα Ρευματικών και Γαστρεντερολογικών Παθήσεων .....	47
3.5. Νευρολογικά Θέματα .....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΕΡΙΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ. Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ .....	51
4.1. DMARDS .....	52
4.1.1. Υδροξυχλωροκίνη (Hydroxychloroquine) .....	52
4.1.2. Μεθοτρεξάτη (Methotrexate (MTX)) .....	52
4.1.3. Λεφλουνομίδη (Leflunomide).....	53
4.1.4. Αζαθειοπρίνη (Azathioprine) .....	54
4.1.5. Σουλφασαλαζίνη (Sulfasalazine).....	54
4.1.6. Κυκλοσπορίνη (Cyclosporine).....	54
4.2. Βιολογικοί DMARDS .....	56
4.2.1. Anti-TNFα (Tumor Necrosis Factor alpha antagonist)-Ανταγωνιστής του Παράγοντα Νέκρωσης του Όγκου άλφα.....	56
4.2.2. Βιολογικοί DMARDS Πέρα από τον TNFα .....	58
4.2.2.1. Τοσιλιζουμάμπη (Tocilizumab).....	58
4.2.2.2. Αμπατασέπτη (Abatacept).....	59

4.2.2.3. Ριτουξιμάμπη ( <i>Rituximab</i> ) .....	60
4.2.2.4. <i>Anakinra</i> .....	60
4.2.2.5. <i>Tofacitinib</i> .....	61
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ DMARDs ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ I: ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ.....</b>	<b>63</b>
<b>5.1. Ο Μηχανισμός Δράσης των Γλυκοκορτικοειδών .....</b>	<b>64</b>
<b>5.2. Δοσολογία.....</b>	<b>66</b>
5.2.1. Ανοσοκατασταλτική Αγωγή με Γλυκοκορτικοειδή .....	66
5.2.2. Συνδυαστική Θεραπεία που Περιλαμβάνει Γλυκοκορτικοειδή.....	66
<b>5.3. Ο Ρόλος των Γλυκοκορτικοειδών σε Συγκεκριμένες Ρευματικές Παθήσεις....</b>	<b>68</b>
5.3.1. Τα Γλυκοκορτικοειδή στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.....	68
5.3.2. Τα Γλυκοκορτικοειδή στη Ρευματική Πολυμυαλγία και στη Γιγαντοκυτταρική (Κροταφική) Αρθρίτιδα.....	69
5.3.3. Τα Γλυκοκορτικοειδή στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο .....	70
5.3.4. Τα Γλυκοκορτικοειδή στην Ουρική Αρθρίτιδα.....	70
<b>5.4. Παρενέργειες των Γλυκοκορτικοειδών.....</b>	<b>72</b>
5.4.1. Επιδράσεις στα Οστά .....	73
<b>5.4.1.1. Οστεοπόρωση .....</b>	<b>73</b>
<b>5.4.1.2. Οστεονέκρωση .....</b>	<b>75</b>
5.4.2. Παρενέργειες στο Ενδοκρινικό Σύστημα .....	75
<b>5.4.2.1. Αύξηση Σωματικού Βάρους.....</b>	<b>75</b>
<b>5.4.2.2. Διαβήτης και Παθήσεις του Καρδιαγγειακού Συστήματος .....</b>	<b>76</b>
<b>5.4.2.3. Ο Άξονας Υπόφυσης-Υποθαλάμου-Επινεφριδίων .....</b>	<b>77</b>
5.4.3. Λοιμώξεις.....	77
5.4.4. Γλυκοκορτικοειδή και Θέματα που Προκύπτουν στο Πεπτικό Σύστημα .....	77
<b>5.4.4.1. Αιμορραγίες .....</b>	<b>77</b>
<b>5.4.4.2. Διατρήσεις Εντέρου και Παγκρεατίτιδα.....</b>	<b>78</b>
5.4.5. Επιπτώσεις των Γλυκοκορτικοειδών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).....	78
5.4.6. Δερματολογικά Ζητήματα .....	78
<b>5.5. Περιεχειριτική Διαχείριση των Γλυκοκορτικοειδών .....</b>	<b>78</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ DMARDs ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ II: NSAIDS ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ .....</b>	<b>82</b>
<b>6.1. Χρήση και Μηχανισμός Δράσης των NSAIDS .....</b>	<b>82</b>
<b>6.2. Παρενέργειες των Μη-Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων.....</b>	<b>85</b>
6.2.1. Γαστρεντερικό.....	85
6.2.2. Καρδιαγγειακό Σύστημα .....	86
6.2.3. Νεφροί .....	87
6.2.4. Αναπνευστικό Σύστημα .....	87
6.2.4. Ήπαρ.....	87
6.2.4. Θεραπεία κατά της Οστεοπόρωσης.....	87
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΛΗΨΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ/ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ.....</b>	<b>92</b>
<b>7.1. Λοιμώξεις από τους Ιούς της Ηπατίτιδας Β και C (HBV και HCV) .....</b>	<b>92</b>
<b>7.2. Λοιμώξεις από Ερπητοϊούς.....</b>	<b>93</b>
7.2.1. HHV-8 και HSV.....	93
7.2.2. Varicella Zoster .....	93
7.2.3. Epstein Barr (EBV) .....	94
7.2.4. Κυτταρομεγαλοϊός (Cytomegalovirus CMV).....	94
<b>7.3. Φυματίωση (Tuberculosis, TB) .....</b>	<b>95</b>
<b>7.4. Μυκητιασικές Λοιμώξεις .....</b>	<b>96</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ.....</b>	<b>98</b>
<b>8.1. Παθοφυσιολογία του Πόνου στις Ρευματικές Παθήσεις .....</b>	<b>98</b>
<b>8.2. Αξιολόγηση του Πόνου.....</b>	<b>100</b>
<b>8.3. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις.....</b>	<b>101</b>
8.3.1. Μη-Φαρμακευτική Θεραπεία .....	101
8.3.2. Φαρμακευτική Θεραπεία .....	102
8.3.2. Επικουρική Φαρμακευτική Αγωγή για την Αντιμετώπιση του Πόνου .....	104

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΟΥ ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ .....</b>	<b>105</b>
<b>9.1. Θεραπευτικοί Στόχοι.....</b>	<b>105</b>
<b>9.1. Θεραπευτικοί Στόχοι.....</b>	<b>106</b>
9.1.1. Μείωση του Πόνου .....	106
9.1.2. Εύρος Κίνησης .....	107
9.1.3. Μυϊκή Ενδυνάμωση.....	108
9.1.4. Ισορροπία.....	109
9.1.5. Προσαρμογές για τη Διευκόλυνση της Καθημερινότητας.....	109
<b>9.2. Ο Ρόλος της Θεραπείας Αποκατάστασης κατά την Περιεγχειρητική Περίοδο</b>	
110	
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>111</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>113</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

**Εικόνα 1.** Αξονικές τομογραφίες υψηλής ευκρίνειας. Α. Εικόνα θολής υάλου συνοδευόμενη από παχύνσεις του τοιχώματος των βρόγχων, σε ασθενή με δερματομυοσίτιδα. Η βιοψία έδειξε οργανωμένη πνευμονία Β. Σημάδι «reverse halo» C. Πνευμονικός όζος που έχει διαρραγεί και πνευμοθώρακας, σε ασθενή με PA. Στον αριστερό πνεύμονα υπάρχει ακόμα ένας ρευματοειδής όζος D. Λέμφωμα σε ασθενή 50 ετών με σύνδρομο Sjögren και πολλαπλούς πνευμονικούς όζους. Ε. Διαρραγείς όζος στα δεξιά με πνευμοθώρακα σε ασθενή με PA (Από: *Doyle & Dellaripa* (2017) [50]). ..... 43

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.</b> Τυχόν ευρήματα σε αυτές τις εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να τροποποιήσουν την ιατρική φροντίδα (Τροποποιημένο από: <i>Smetana &amp; MacPherson</i> (2003) [11]).	24
<b>Πίνακας 2.</b> Στο μη γραμμοσκιασμένο τμήμα του πίνακα παρουσιάζεται η ταξινόμηση σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας (Τροποποιημένο από <a href="http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system">http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system</a> , προσπέλαση την 15η/12/2107. Στο γραμμοσκιασμένο τμήμα του πίνακα, αντλήθηκαν δεδομένα από τα αποτελέσματα έρευνας των <i>Prause et al</i> (1997) [14]).	26
<b>Πίνακας 3.</b> Προβλήματα κατά την χορήγηση αναισθησίας σε ρευματικούς ασθενείς (Τροποποιημένος από <i>Golshani et al.</i> (2014) [33]).	31
<b>Πίνακας 4.</b> Κίνδυνοι από προκύπτουν από την λήψη γλυκοκορτικοειδών, όπως αυτοί αποτυπώθηκαν σε έρευνες με ομάδες ελέγχου και χωρίς ομάδες ελέγχου (Τροποποιημένος από <i>Duru et al.</i> (2013) [35]).	33
<b>Πίνακας 5.</b> Ταξινόμηση της στηθάγχης σύμφωνα με την Καναδική Εταιρεία Καρδιολογίας (CCS).	37
<b>Πίνακας 6.</b> Γενικές Αρχές και Συστάσεις της EULAR για την διαχείριση της συννοσηρότητας CVD και ρευματικών παθήσεων (Πηγή: Τροποποιημένο από <i>Agca et al.</i> (2017) [54]).	42
<b>Πίνακας 7.</b> Αναθεωρημένος Δείκτης Καρδιακού Κινδύνου.	46
<b>Πίνακας 8.</b> Ταξινόμηση της υπογλυκαιμίας [60, 61].	47
<b>Πίνακας 9.</b> Συνιστώμενος χρόνος διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής με DMARDs των ρευματικών ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργείο.	55
<b>Πίνακας 10.</b> Βιολογικοί παράγοντες: Δοσολογία και περιεγχειρητική διαχείριση.	59
<b>Πίνακας 11.</b> Περιεγχειρητική διαχείριση των DMARDs για τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (SLE) (Προσαρμοσμένο από: Προσαρμοσμένο από: <i>MacKenzie</i> (2017) [85], <i>Goodman et al.</i> (2017) [84]).	62
<b>Πίνακας 12.</b> Στον πίνακα έχουν σημανθεί ως εξής : με–η σπάνια χρήση, με 1 η μη συχνή χρήση, με 2 η συχνή χρήση (ή αλλιώς ως μέρος του βασικού θεραπευτικού σχήματος) και με 3 η χρήση των γλυκοκορτικοειδών ως η βασική θεραπευτική στρατηγική (Τροποποιημένο από <i>Jacobs et al.</i> (2012) [88]).	64
<b>Πίνακας 13.</b> Ισοδύναμα δόσεων γλυκοκορτικοειδών (Τροποποιημένο από: <i>Saag &amp; Buttgerit</i> (2009) [98]).	67
<b>Πίνακας 14.</b> Διαχείριση γλυκοκορτικοειδών περιεγχειρητικά, ανάλογα με το χειρουργικό stress (Προσαρμοσμένο από: <i>Franco et al.</i> (2017) [153], <i>Gardner &amp; Gregory</i> (2013) [154]).	81
<b>Πίνακας 15. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη</b> Φάρμακα (Προσαρμοσμένο από <i>Patrono</i> (2015) [156]).	83
<b>Πίνακας 16.</b> Περιεγχειρητική διαχείριση των NSAIDs (Πηγή: <i>Franco et al.</i> (2017) [153]; <i>Conelly &amp; Panush</i> (1991) [173]).	86

**Πίνακας 17. Ελάχιστο Εύρος Αρθρώσεων που απαιτείται για την εκτέλεση Δραστηριοτήτων Καθημερινής Ζωής (Προσαρμοσμένο από *Akuhota* (2015) [224]). ..... 108**

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

<b>Διάγραμμα 1.</b> CRH: Corticoprotein Releasing Hormone ACTH: Adenocorticotropic Hormone (Τροποποιημένο από: <a href="http://neurosciencenews.com">http://neurosciencenews.com</a> , προσπέλαση την 15 <sup>η</sup> /12/2017). .....	65
<b>Διάγραμμα 2.</b> Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης απώλειας οστικής μάζας και καταγμάτων στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίδα (Τροποποιημένο από: <i>Vis, Guler-Yuksel &amp; Lems</i> (2013) [177]). .....	89
<b>Διάγραμμα 3.</b> Αλγόριθμος διαχείρισης/ θεραπείας TB σε ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά/ ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (Τροποποιημένο από <i>Villadrich et al.</i> (2015)). .....	97
<b>Διάγραμμα 4.</b> Μοντέλο 3 βημάτων για την διαχείριση του πόνου (πηγή: <a href="http://www.who.int">www.who.int</a> ). 103	
<b>Διάγραμμα 5.</b> Παράμετροι που χρήζουν αξιολόγησης από την ομάδα αποκατάστασης. ....	105

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «*Η Περιεγχειρητική Φροντίδα του Ρευματικού Ασθενούς*» βασίστηκε στην βιβλιογραφική έρευνα, εστιάζοντας στα ερευνητικά και κλινικά δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί την τελευταία πενταετία. Εκπονήθηκε στα πλαίσια των υποχρεώσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η εργασία αποσκοπεί στο να παρουσιάσει μία ολοκληρωμένη προσέγγιση για έναν ρευματικό ασθενή που χρειάζεται να υποβληθεί σε μία χειρουργική επέμβαση και να αναλύσει τα σημεία που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής.

Με εκτίμηση

Κωνσταντίνα Ζουπίδου

Αθήνα Μάιος 2019



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμφάνιση και πορεία μίας ρευματικής πάθησης εξαρτάται από συνδυασμούς γενετικών προδιαθέσεων και γενετικών παραγόντων, που είναι εν πολλοίς άγνωστοι μέχρι και σήμερα, παρά τη σημαντική πρόοδο που γίνεται στα ερευνητικά εργαστήρια για την κατανόηση των πολύπλοκων φαινομένων που λαμβάνουν χώρα σε επίπεδο κυτταρικών δομών και επηρεάζουν την κυτταρική επικοινωνία, αλλά και την διάδραση κυττάρου- μεσοκυττάριου περιβάλλοντος, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση παθοφυσιολογικών σημείων σε επίπεδο ιστού.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσει εκτενώς την περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών που πάσχουν από ρευματικές παθήσεις, να αναδείξει τις δυσκολίες που συναντώνται στην κλινική πρακτική στην αντιμετώπιση των σύνθετων προβλημάτων που απορρέουν από την συννοσηρότητα των ρευματικών με άλλες παθήσεις, καθώς και να παραθέσει τις σύγχρονες απόψεις για την φαρμακευτική αγωγή, την διαχείριση του πόνου, αλλά και την διαδικασία της αποκατάστασης.

Κατά την διάρκεια της εκτενούς βιβλιογραφικής ανασκόπησης ανέκυψαν ερωτήματα σχετικά με τις διαφοροποιήσεις που υπάρχουν σχετικά με τις προτεινόμενες βέλτιστες πρακτικές, ειδικά στο πεδίο των φαρμάκων που προορίζονται για την θεραπεία των ρευματικών παθήσεων. Για τον λόγο αυτό, το πρώτο κεφάλαιο αφιερώνεται εξ ολοκλήρου στην αποσαφήνιση των διαφορών μεταξύ των κατευθυντηρίων γραμμών και των expert opinions που καθοδηγούν την κλινική πρακτική.

Στο δεύτερο κεφάλαιο εξετάζει όλους τους παράγοντες που οδηγούν στην λήψη της απόφασης για χειρουργείο σε έναν ρευματικό ασθενή, κάνοντας αναφορά στις ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν την τελική απόφαση, όπως είναι η αξιολόγηση της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης του ρευματικού ασθενή, ενώ δίνεται έμφαση στην αναισθησία και στην μετεγχειρητική αναλγησία, που όπως θα εξηγηθεί επισταμένως, ενέχει επιπλέον κινδύνους.

Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται μία συστηματική προσπάθεια να παρατεθούν εν συντομία οι ιδιαιτερότητες της συννοσηρότητας στους ρευματικούς ασθενείς,

καθώς το φάσμα που πρέπει να καλυφθεί είναι μεγάλο και η κάθε υποπερίπτωση αποτελεί τρέχον ερευνητικό πεδίο εξαιρετικής σημασίας.

Το τέταρτο, πέμπτο και έκτο κεφάλαιο είναι αφιερωμένα στην διαχείριση της περιεγχειρητικής φαρμακευτικής αγωγής. Σε αυτά παρατίθενται όλα οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την χορήγηση φαρμάκων πριν και μετά την επέμβαση, ενώ στο έβδομο κεφάλαιο γίνεται εκτενής αναφορά στις λοιμώξεις που μπορούν να προκύψουν μετά από ένα χειρουργείο σε συνδυασμό με την επιβάρυνση από την λήψη ανοσοκατασταλτικής/ ανοσοτροποποιητικής αγωγής.

Στο όγδοο κεφάλαιο αναλύεται η διαχείριση του πόνου στους ρευματικούς ασθενείς, ενός συμπτώματος επιπεπλεγμένου όσο και επιβαρυντικού για την κατάσταση ενός ρευματικού ασθενή, έτι παραπάνω όταν πρόκειται για την μετεγχειρητική περίοδο. Στο ένατο και τελευταίο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, αναλύεται ακροθιγώς ο ρόλος των θεραπειών αποκατάστασης στην περιεγχειρητική φροντίδα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΒΕΛΤΙΣΤΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η ειδικότητα της ρευματολογίας καλείται να αντιμετωπίσει πάνω από 200 διαφορετικές παθήσεις, πολλές εκ των οποίων έχουν συστηματικό χαρακτήρα και πλήττουν ταυτόχρονα διαφορετικούς ιστούς και όργανα του σώματος. Η φύση των νοσημάτων αυτών, που πιστεύεται ότι προκύπτουν από την αλληλεπίδραση του γονιδιώματος με περιβαλλοντικούς παράγοντες, κάνει εξαιρετικά δύσκολη την διαμόρφωση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων για την αντιμετώπισή τους.

Παρά την συνεχιζόμενη προσπάθεια για την κατανόηση των μηχανισμών πυροδότησης μίας ρευματικής νόσου, η πολυπαραγοντικότητα των νόσων αυτών εμποδίζει στον εντοπισμό συγκεκριμένων παθογενετικών μηχανισμών. Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί οφείλεται κυρίως στην αναγνώριση μοριακών μονοπατιών μέσα κι έξω από το κύτταρο, χωρίς όμως να εντοπίζονται πλήρως τα αρχικά αίτια. Έτσι, η ρευματολογία βασισόμενη σε αυτά τα δεδομένα, μπορεί να αντιμετωπίσει κυρίως τα συμπτώματα και προσπαθήσει να προκαλέσει την ύφεση της νόσου, χωρίς όμως να μπορεί να αντιστρέψει πλήρως την πορεία της.

Όπως κάθε τομέας της ιατρικής που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εργαστηριακή έρευνα γενετιστών, μοριακών βιολόγων και μοριακών ιατρών, έτσι και η ρευματολογία είναι μία δυναμική ειδικότητα, που καλείται να ενσωματώσει στην κλινική πρακτική της νέα δεδομένα αρκετά συχνά. Η ιδιαιτερότητα αυτή καθιστά σχεδόν αδύνατη την διαμόρφωση πρωτοκόλλων. Εξ ορισμού, ένα πρωτόκολλο απαιτεί την γνώση της συγκεκριμένης πορείας μίας νόσου για να ορίσει τα βήματα δράσης προς αποτροπή λαθών (1).

Η ρευματολογία, αντίθετα, στηρίζεται στην ύπαρξη κλινικών κατευθυντήριων γραμμών (clinical guidelines). Οι κατευθυντήριες γραμμές είναι η συστηματοποίηση των σύγχρονων δεδομένων, που έχουν ως στόχο να διευκολύνουν τους θεράποντες στο να λάβουν την σωστές αποφάσεις για την φροντίδα συγκεκριμένων κλινικών περιπτώσεων. Η ύπαρξή τους πιστεύεται ότι αυξάνει την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης, μειώνει τις παραλλαγές στην κλινική πρακτική, αλλά κυρίως συντελεί στο να μειώνονται τα κοστοβόρα και αποφευκτέα ιατρικά λάθη (2).

Αν και ήταν μεγάλο κομμάτι της ιατρικής πρακτικής για δεκαετίες, η συστηματική προσπάθεια για την διαμόρφωση και την έκδοση των guidelines ξεκίνησε την δεκαετία του '90. Ποιος, όμως, αξιολογεί την ποιότητα των κατευθυντήριων γραμμών και πώς αυτές προκύπτουν; Η EULAR (European League Against Rheumatism) και άλλοι μεγάλοι επιστημονικοί οργανισμοί που δραστηριοποιούνται στον χώρο της ρευματολογίας έχουν δικό τους πλαίσιο αξιολόγησης των πληροφοριών και των νέων δεδομένων, που χρησιμοποιεί κυρίως το πλαίσιο AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation- II) (3).

Η συζήτηση για το πώς προκύπτουν τα guidelines είναι πολύ μεγάλη και δεν εξυπηρετεί η ανάλυση του θέματος αυτού σε αυτήν την εργασία. Αυτό, όμως, που πρέπει να τονιστεί είναι ότι κατά τη συγγραφή της, προέκυψε έντονα το ερώτημα του γιατί διαφέρουν σε κάποια σημεία τα ευρωπαϊκά από τα αμερικάνικα guidelines. Η απάντηση έγκειται ακριβώς στην επιλογή που κάνει ο εκάστοτε οργανισμός- και συγκεκριμένα οι ειδικοί στους οποίους αφήνει το ζήτημα της ανάλυσης των δεδομένων. Το πολύ ενδιαφέρον άρθρο των *Roddy & Doherty* (2003) εξηγεί ότι παρόλο που η EULAR και το ACR (American College of Rheumatology) είχαν παρόμοιους στόχους και χρησιμοποίησαν τις ίδιες βάσεις δεδομένων, διαφοροποιήθηκαν τελικά στα guidelines που εξέδωσαν το 2000, κυρίως λόγω της μεθοδολογίας που χρησιμοποίησαν για να συστηματοποιήσουν την πληροφορία. Η παρούσα εργασία βασίζεται κυρίως στα guidelines της EULAR για να παραθέσει την φαρμακευτική προσέγγιση στους ρευματικούς ασθενείς και- όπου είναι δυνατόν- επιχειρεί να συγκρίνει ή παραθέτει τα δεδομένα και της ACR (4).

Η χρήση των guidelines στην ρευματολογία, επομένως, ενέχει θέση πρωτοκόλλων, αφήνοντας όμως στον θεράποντα την ευελιξία να τροποποιήσει, αν χρειαστεί, την δοσολογία και τα χρονοδιαγράμματα. Επιπροσθέτως, οι κατευθυντήριες γραμμές, είναι αντικείμενο αναθεώρησης a priori, με τους μεγάλους οργανισμούς να έχουν προκαθορισμένο χρονικό διάστημα για την αναθεώρησή τους.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Ο πληθυσμός των πασχόντων από ρευματικές παθήσεις έχει εξαιρετικά υψηλό ποσοστό ατόμων που χρήζουν ορθοπεδικού χειρουργείου. Ποσοστό μεγαλύτερο του 25% των ασθενών θα χρειαστεί να υποβληθούν σε επέμβαση 10 με 20 χρόνια μετά την διάγνωση του προβλήματός, ενώ το ποσοστό αυξάνεται αν συνυπολογιστούν οι επιπλοκές που σχετίζονται με την συστηματική φύση των ασθενειών αυτών που επίσης απαιτούν χειρουργική συνδρομή (5).

Οι ενδείξεις για προγραμματισμένο ορθοπεδικό χειρουργείο είναι ο ανθεκτικός και ανυπόφορος πόνος καθώς και οι κινητικές δυσκολίες που οφείλονται σε μία καλώς ορισμένη και σημαντική παθολογική κατάσταση. Η τελική απόφαση για το χειρουργείο προκύπτει από την συναίνεση του ασθενή, του χειρουργού και του θεράποντα ιατρού σχετικά με τα οφέλη από την επέμβαση που πρέπει είναι περισσότερα από τις πιθανές αρνητικές συνέπειές της (6). Η ισορροπία ανάμεσα στα δύο δεν είναι τετριμμένη, καθώς πρέπει να συνυπολογιστούν αρκετοί παράγοντες, ειδικά σε γηραιότερους ασθενείς στους οποίους υπάρχει συννοσηρότητα.

Δύο από τις πλέον διαδεδομένες επεμβάσεις στους πάσχοντες από ρευματικά νοσήματα είναι η ολική αρθροπλαστική ισχίου και οι επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης. Στην δεύτερη κατηγορία επεμβάσεων βασικές ενδείξεις αποτελούν- μαζί με τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω- και τα συνοδά νευρολογικά ζητήματα που προκύπτουν από τον εκφυλισμό, όπως είναι η σημαντική προσβολή των ριζών ή η μυελοπάθεια.

### 2.1. Προεγχειρητική αξιολόγηση

Η προεγχειρητική αξιολόγηση θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος για την καλή έκβαση οποιασδήποτε επεμβατικής διαδικασίας. Μία καλή αξιολόγηση μπορεί να εγγυηθεί την επιτυχή έκβαση, ενώ σε αντίθετη περίπτωση- όπως κατέδειξαν τα αποτελέσματα σε έρευνα που διενεργήθηκε στην Αυστραλία από τους *Kluger et al.* (2000), η πλημμελής αξιολόγηση μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένες αποφάσεις (7). Συγκεκριμένα, στο 11% των περιπτώσεων που εξετάστηκαν η αξιολόγηση κρίθηκε ως ελλιπής ή λανθασμένη και οδήγησε σε ανεπιθύμητες επιπτώσεις μετεγχειρητικά σε ποσοστό άνω του 3% των χειρουργημένων

ασθενών, με την πιο συχνή περίπτωση να είναι η θνησιμότητα που θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί.

Η σωστή προεγχειρητική αξιολόγηση μπορεί να μειώσει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές και την συνεπακόλουθη μακρά νοσηλεία, με αποτέλεσμα να μειώνεται κατά πολύ και η καταπόνηση (άγχος, πόνος και παραμονή στο νοσοκομείο) του ασθενούς (8), αλλά και το συνολικό κόστος νοσηλείας (9).

### **2.1.1. Λεπτομερές ιστορικό**

Το θεμέλιο για μια καλή προεγχειρητική εκτίμηση είναι, αναμφίβολα, η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού. Με βάση τις πληροφορίες που θα ληφθούν από το ιστορικό και την αρχική κλινική εξέταση θα αποφασισθεί και η διενέργεια εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων.

Κάθε συνταγογραφούμενο και μη σκεύασμα πρέπει να καταγραφεί, συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων που βασίζονται σε βότανα και των συμπληρωμάτων διατροφής, μαζί με τη δοσολογία που λαμβάνει ο ασθενής. Το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση ουσιών και τυχόν αλλεργίες πρέπει επίσης να καταγραφούν (6).

Η κλινική εξέταση πρέπει να εστιάσει σε τυχόν χαρακτηριστικά του ασθενούς που θα μπορούσαν να θέσουν εν αμφιβόλω την επιλογή του χειρουργείου, καθώς είναι γνωστό ότι αυξάνουν την επικινδυνότητά του. Ανάμεσα σε αυτούς καταγράφονται ο Δείκτης Μάζας Σώματος και η καρδιακή λειτουργία. Η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας που συντελεί στην εμφάνιση άλλων χρόνιων παθήσεων που θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν πριν από κάθε ιατρική πράξη, ενώ και μόνο η παρουσία της χωρίς συνοδά προβλήματα, αποτελεί παράγοντα επικινδυνότητας για ένα χειρουργείο.

Η παχυσαρκία, η μεγαλύτερη του κανονικού αυχενική διάμετρος και η υπέρταση είναι παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με την αποφρακτική υπνική άπνοια (Obstructive Sleep Apnea- OSA), που αποτελεί μείζον πρόβλημα για την καλή μετεγχειρητική πορεία των ασθενών. Η καρδιακή λειτουργία μπορεί να ελεγχθεί αρχικά με προσεκτική ακρόαση. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να ανιχνευτεί μία πιθανή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή μία πιθανή βαλβιδοπάθεια, η οποία

με την σειρά της ανάλογα με τον βαθμό και την σοβαρότητά της ενδέχεται να μην επιτρέψει στην καρδιά να ανταποκριθεί στο στρες του χειρουργείου (6).

### 2.1.2. Εργαστηριακές Εξετάσεις

Αν και υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν πως, σε άτομα που δεν έχουν σοβαρά κλινικά ευρήματα και προετοιμάζονται για μικροεπεμβάσεις, ο εκτενής εργαστηριακός έλεγχος δεν προσφέρει έτι περαιτέρω στην ιατρική απόφαση και φροντίδα (10), εντούτοις ανάλογα με την σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς και με την δυσκολία της επέμβασης, ζητούνται εργαστηριακές εξετάσεις για να βοηθήσουν στην πρόληψη δυσμενών καταστάσεων (**Πίνακας 1**).

<b>Πίνακας 1. Εργαστηριακές εξετάσεις που προτείνονται πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο.</b>	
<b>Εξέταση</b>	<b>Ενδείξεις</b>
Αιμοσφαιρίνη	Αναμενόμενη μεγάλη απώλεια αίματος στο χειρουργείο ή πιθανή αναιμία
Λευκά αιμοσφαίρια	Πιθανή λοίμωξη, μυελοπλαστικές διαταραχές ή μυελοτοξική φαρμακευτική αγωγή
Αιμοπετάλια	Ιστορικό αιμορραγικής προδιάθεσης, μυελοπλαστικές διαταραχές ή μυελοτοξική φαρμακευτική αγωγή
Χρόνος προθρομβίνης	Ιστορικό αιμορραγικής προδιάθεσης, χρόνια νεφροπάθεια, πρόσφατη ή μακροχρόνια χρήση αντιβιοτικών
Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT)	Ιστορικό αιμορραγικής προδιάθεσης
Ηλεκτρολύτες	Νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή συμφόρηση ή φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει τους ηλεκτρολύτες
Νεφρική λειτουργία	Ηλικία >50 ετών, υπέρταση, καρδιοπάθεια, προηγούμενη μεγάλο χειρουργείο ή φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει την νεφρική λειτουργία
Γλυκόζη	Παχυσαρκία ή διαβήτης
Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	Προτείνεται η μέτρηση λευκωματίνης ορού για μεγάλα χειρουργεία ή χρόνιες συνοδές παθήσεις
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	Προτείνεται κυρίως για άνδρες >40 ετών, γυναίκες > 50 ετών, γνωστή στεφανιαία νόσο, διαβήτη ή υπέρταση
Ακτινογραφία θώρακος	Προτείνεται για ηλικίες > 50 ετών, γνωστές καρδιακές ή πνευμονικές παθήσεις ή και όταν υπάρχουν συμπτώματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν στις παραπάνω παθήσεις

**Πίνακας 1.** Τυχόν ευρήματα σε αυτές τις εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να τροποποιήσουν την ιατρική φροντίδα (Τροποποιημένο από: *Smetana & MacPherson* (2003) (11)).



## 2.2. Αξιολόγηση των Κινδύνων της Επέμβασης

### 2.2.1. Εξατομικευμένη Αξιολόγηση

Μία από τις πιο δύσκολες διαδικασίες για τους θεράποντες είναι η λήψη της απόφασης για την παραπομπή ή όχι σε χειρουργείο. Ο προσεκτικός συνυπολογισμός «των υπέρ και των κατά» ενός χειρουργείου είναι κεφαλαιώδους σημασίας, καθώς από αυτόν εξαρτάται όχι μόνο η ποιότητα ζωής, αλλά στην περίπτωση των ρευματικών παθήσεων και η ίδια η ζωή του ασθενούς. Στην προσπάθεια να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι έχουν αναπτυχθεί αξιολογητικά φύλλα, τα οποία βοηθούν στο να ληφθεί η σωστή απόφαση για κάθε ρευματικό ασθενή. Ένα παράδειγμα είναι η χρήση από αναισθησιολόγους της αναθεωρημένης, το 2014, κλίμακας για την φυσική κατάσταση του ασθενούς (πίνακας 2.2). Αν και τα κριτήρια έχουν δεχτεί κριτική ως ασαφή, η κλίμακα έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να προβλέψει την επικινδυνότητα για την εμφάνιση επιπλοκών (6).

Ένα ακόμα χρήσιμο εργαλείο στην πρόληψη των επιπλοκών είναι και ο *Αναθεωρημένος Δείκτης Goldman* (Revised Cardiac Risk Index), που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει μέσα από 6 διαφορετικούς παράγοντες την επικινδυνότητα για καρδιακή δυσλειτουργία μετά από μία μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, όπως είναι τα μεγάλα ορθοπεδικά χειρουργεία των ρευματικών ασθενών (12). Στην περίπτωση των ρευματικών ασθενών, όμως, που η χρόνια συστηματική νόσος ενδέχεται να έχει επηρεάσει κατά πολύ την λειτουργία κάποιων οργάνων, μπορεί να γίνει χρήση της κλίμακας που επεξεργάστηκαν οι *Holt & Silverman* (2006) (13) (Πίνακας 2).

Ταξινόμηση ASA PS	Ορισμός	Παρουσία μίας συστηματικής διαταραχής	Σχετιζόμενη χειρουργική θνησιμότητα
ASA I	Ασθενής χωρίς άλλα προβλήματα υγείας	Απουσία	0,2%
ASA II	Ασθενής με ήπια συστηματική νόσο	Ήπια	0,5%
ASA III	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο	Σοβαρή/ δεν απειλείται η ζωή	1,9%
ASA IV	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο, η οποία απειλεί τη ζωή του	Σοβαρή/ απειλείται η ζωή	4,9%
ASA V	Ασθενής που δεν αναμένεται να επιζήσει χωρίς χειρουργική παρέμβαση	Ασθενής που δεν αναμένεται να ζήσει πέρα των 24 ωρών	N/A
		Επείγον χειρουργείο	Διπλάσιο ρίσκο σε σχέση με το προγραμματισμένο
ASA VI	Εγκεφαλικά νεκρός ασθενής, του οποίου τα όργανα προορίζονται για δωρεά		

ASA PS: American Society of Anaesthesiologists Physical Status

N/A: Δεν αναφέρονται/δεν είναι γνωστά τα δεδομένα

**Πίνακας 2.** Στο μη γραμμοσκιασμένο τμήμα του πίνακα παρουσιάζεται η ταξινόμηση σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας (Τροποποιημένο από <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>, προσπέλαση την 15η/12/2107. Στο γραμμοσκιασμένο τμήμα του πίνακα, αντλήθηκαν δεδομένα από τα αποτελέσματα έρευνας των Prause et al (1997) (14)).

Οι ερευνητές πρότειναν μία κλίμακας *ανθεκτικότητας* των οργάνων που θα επιβαρυνθούν κατά την διάρκεια της επέμβασης. Η βαθμολογία προκύπτει αν στην κλίμακα της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας προστεθεί ο βαθμός δυσκολίας της επέμβασης, σε μία κλίμακα από το 1 έως το 5. Η μέγιστη συνολική βαθμολογία είναι 10 και όσο υψηλότερη είναι αυτή, τόσο μεγαλύτερος θεωρείται ο κίνδυνος ένα όργανο να επιβαρυνθεί κατά την διάρκεια της επέμβασης, έως του βαθμού ανεπάρκειας. Αν η συστηματική νόσος έχει επηρεάσει περισσότερα του ενός οργάνου, τότε μπορούν να προστεθούν διαδοχικά οι βαθμολογίες του κάθε οργάνου, δίνοντας έτσι μία συνολική εικόνα της επικινδυνότητας του χειρουργείου για την ζωή του ασθενούς.

### 2.2.2. Η Επικινδυνότητα Ενός Χειρουργείου Μέσα από Επιδημιολογικές Μελέτες

Αρωγός στην απόφαση για το χειρουργείο είναι σαφώς η πληθώρα επιδημιολογικών μελετών σχετικά με την επικινδυνότητα ενός χειρουργείου για έναν ασθενή με συστηματική νόσο και δη, του ρευματικού ασθενή. Σε μία πολύ ενδιαφέρουσα επιδημιολογική μελέτη, το δείγμα που προσέγγισε τα επτά εκατομμύρια χειρουργημένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική επέμβαση, ανατρέχοντας σε αρχεία, δίνοντας έτσι μία σαφή εικόνα της μετεγχειρητικής εξέλιξης. Στην μελέτη των *Memtsoudis et al* (2010) το δείγμα είχε ως κοινό παρονομαστή την ολική αρθροπλαστική αρθρώσεων του κάτω άκρου και εξετάστηκαν τα αποτελέσματα, οι επιπλοκές και η θνησιμότητα (15). Στα συμπεράσματα τους αναφέρεται ότι, συν τω χρόνω, υπάρχει τάση για αύξηση αυτού του είδους των επεμβάσεων και ότι η συννοσηρότητα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εμφάνισης υπέρτασης, διαβήτη, υπερχοληστερολαιμίας, παχυσαρκίας και πνευμονικών και αγγειακών παθήσεων. Στην ίδια έρευνα σημειώνεται ότι οι θάνατοι των ασθενών μετά από ολική αρθροπλαστική σχετίζονταν κυρίως με την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (15).

Σε μία άλλη μελέτη τονίζεται η δυσκολία ενός χειρουργείου σε ρευματικό ασθενή σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Συγκεκριμένα, οι *Stundner et al* (2013) σχεδίασαν μία πολύ κομψή έρευνα, στην οποία συνέκριναν τα ποσοστά των επιπλοκών της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Τα αποτελέσματά έδειξαν ότι οι ρευματικοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερα ποσοστά λοιμώξεων και επιπλοκών σχετιζόμενων με το αναπνευστικό τους σύστημα, σε σύγκριση με τους αμιγώς ορθοπεδικούς ασθενείς (16).

Αντίστοιχα είναι και τα αποτελέσματα έρευνας που εστίασε στους πάσχοντες από Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (SLE- systematic lupus erythematosus). Οι *Yazdanyar et al* (2013) εξήγησαν ότι λόγω του ήδη βεβαρημένου καρδιαγγειακού συστήματος, οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας μετά από χειρουργείο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (17).

### 2.3. Αξιολόγηση της Αυχενικής Μοίρας της Σπονδυλικής Στήλης σε Ασθενείς με Ρευματικές Παθήσεις

Η αξιολόγηση της κατάστασης της σπονδυλικής στήλης στους ρευματικούς ασθενείς, και ιδιαίτερα αυτούς που πάσχουν από Ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), είναι μεγάλης σημασίας πριν από ένα χειρουργείο, ακόμα κι αν οι ασθενείς δεν αναφέρουν συμπτώματα από την περιοχή. Αν και η ΡΑ πρωτίστως πλήττει περιφερικές αρθρώσεις, η δεύτερη περιοχή που πλήττει από άποψη συχνότητας είναι η αυχενική περιοχή της σπονδυλικής στήλης (18, 19). Πρόσφατες μελέτες, μάλιστα, εκτιμούν ότι μέχρι και το 80% των ασθενών με ΡΑ έχουν ακτινογραφικά ευρήματα στον αυχένα, τα οποία μπορούν να ανιχνευθούν ακόμα και εντός δύο ετών από την πρώτη διάγνωση της ΡΑ (18, 19).

Η χρόνια φλεγμονή στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης αρχικά οδηγεί σε βλάβες του μικροαγγειακού δικτύου του αρθρικού υμένα. Ο αρθρικός υμένας παρουσιάζει υπερπλασία και ο πάννος (pannus) εισβάλλει στον χώρο του αρθρικού χόνδρου και τον καταστρέφει ενεργητικά, μέσω των ινοβλαστών και του μακροφάγων. Αυτή η αλληλουχία γεγονότων, σταδιακά θα προκαλέσει δυσκαμψία στον αυχένα (η προσβολή της θωρακικής και της οσφυϊκής μοίρας είναι εξαιρετικά σπάνια), με πιθανή απώλεια κινητικότητας, ενώ μπορεί να συνυπάρχει τενοντοελυτρίτιδα του Α1 σπονδύλου. Η τενοντοελυτρίτιδα αυτή έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της σταθερότητας του Α2 σπονδύλου (καθώς εκεί είναι η ανατομική θέση σταθεροποίησης της οδοντοειδούς απόφυσης του Α2 σπονδύλου), ενώ σε μεγαλύτερη προσβολή δεν είναι σπάνιο να παρατηρηθεί μυελοπάθεια, οφειλόμενη σε διάβρωση της οδοντοειδούς απόφυσης ή και σε ρήξη/χαλάρωση του συνδέσμου (20).

Η σημασία της πρόληψης εν προκειμένω είναι κεφαλαιώδους σημασίας, καθώς αλλοιώσεις στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης ενοχοποιούνται για εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων, μείωση της ποιότητας ζωής, αλλά και για θανάτους λόγω ισχαιμικών ΑΕΕ (Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων), αποφρακτικών υδροκεφάλων και καρδιακών ανακοπών (18, 21, 22). Είναι σημαντικό να τονιστεί εδώ, ότι οι υπάρχουσες φαρμακευτικές επιλογές για την ΡΑ, ενώ έχει αποδειχτεί ότι μειώνουν την αρχική εμφάνιση αλλοιώσεων στην σπονδυλική στήλη, από έρευνες πάνω στο αντικείμενο έχει βρεθεί ότι δεν μπορούν να σταματήσουν την σταδιακή πορεία της νόσου άπαξ και αυτή

εμφανιστεί στις συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις (19, 20), με την ίδια αποτελεσματικότητα που εμφανίζουν στην περίπτωση των περιφερικών αρθρώσεων.

Όπως δείχτηκε παραπάνω, αλλά και θα συζητηθεί επιμέρους και στις επόμενες ενότητες, η περιεγχειρητική διαχείριση του ρευματικού ασθενή ενέχει πολλές παραμέτρους που πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη. Οποιοδήποτε χειρουργείο έχει αυξημένο ποσοστό επικινδυνότητας, όταν εμπλέκεται μία ρευματική νόσος, και ένας από τους παράγοντες που συντελούν σε αυτό είναι και η αστάθεια του αυχένα, η οποία μπορεί να δυσκολέψει ακόμα και την χορήγηση αναισθησίας. Η αστάθεια του αυχένα, όμως, αποτελεί από μόνη της μία ιατρική οντότητα που χρήζει χειρουργείου και κρίνεται απαραίτητο να γίνει στην παρούσα εργασία μία σύντομη αναφορά.

Από την στιγμή που εμφανίζεται κλινικά η αστάθεια του αυχένα, θα πρέπει να εξετάζεται η χειρουργική σταθεροποίησή του, ως μέτρο πρόληψης ενάντια στην σταδιακή εκφύλιση, αλλά και ως λύση στην μειωμένη λειτουργικότητα που εμφανίζουν ορισμένοι εκ των ασθενών. Στην έρευνα των *Sunahara et al* (1997), 21 ασθενείς που αρνήθηκαν να υποβληθούν σε χειρουργείο, το 76% παρουσίασε περαιτέρω εκφυλίσεις στην παρακολούθηση των ασθενών ενώ κανένας δεν παρουσίασε βελτίωση (23). Η ίδια έρευνα, μάλιστα, σημειώνει ότι η πιθανότητα επιβίωσης στα 7 έτη από την εμφάνιση της μυελοπάθειας, ήταν μηδενική.

Η αξιολόγηση πριν από ένα χειρουργείο στην σπονδυλική στήλη είναι αρκετά δύσκολη λόγω της συστηματικής φύσης των ρευματικών ασθενειών. Ο απλός ακτινογραφικός έλεγχος συχνά δεν είναι αρκετός για να καθορίσει την απόφαση για χειρουργείο και γι' αυτόν τον λόγο χρησιμοποιούνται παγκοσμίως κλίμακες ταξινόμησης των ρευματικών ασθενών, με βάση την λειτουργική τους ικανότητα. Η *Κλίμακα Ταξινόμησης Ranawat για την Ρευματική Μυελοπάθεια* και η *Κλίμακα Ταξινόμησης της Λειτουργικής Ικανότητας της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρίας*, είναι δύο κλίμακες από αυτές τις κλίμακες που χρησιμοποιούνται ευρέως (24, 25).

Η προεγχειρητική ταξινόμηση στην κλίμακα *Ranawat* είναι ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης για την έκβαση ενός χειρουργείου. Η συστηματική έρευνα

των *Wolfs et al* (2009) έδειξε ότι ασθενείς με ταξινόμηση I ή II, είχαν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης (77% και 63% αντίστοιχα), στην δεκαετία, σε σχέση με αυτούς που ταξινομούνταν ως IIIa ή IIIb. Τα στατιστικά αποτελέσματα έδειξαν επίσης, ότι οι ασθενείς στην κατηγορία IIIb είχαν το χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης. Σε ότι αφορά τα αποτελέσματα του χειρουργείου, η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το 96% των ασθενών της τάξης I δεν εμφάνισαν νευρολογικά συμπτώματα, το 53% της κατηγορίας II ταξινομούνταν πλέον στην κατηγορία I, ενώ στατιστικά σημαντική ήταν και η βελτίωση των ασθενών IIIa και IIIb (56% και 21% αντίστοιχα) (26).

Η βελτίωση στην λειτουργική ταξινόμηση φαίνεται και σε άλλη έρευνα, στην οποία 32 ασθενείς στην κατηγορία IIIb υποβλήθηκαν σε χειρουργείο. Μέτα από 3 χρόνια, οι 24 ασθενείς που καταγράφηκαν στο follow-up, οι 14 ήταν στην κατηγορία IIIa, 4 στην κατηγορία II, ενώ 6 παρέμειναν στην κατηγορία IIIb (27).

## **2.4. Η Χορήγηση Αναισθησίας στους Ρευματικούς Ασθενείς**

Η γενική αναισθησία επιφέρει αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι μεταβολές στην συστηματική αρτηριακή και κεντρική φλεβική πίεση, στον καρδιακό ρυθμό, αλλά και στην καρδιακή παροχή. Οι μεταβολές αυτές συνίστανται, από τη μία μεριά, στην ελάττωση των αντιστάσεων των αγγείων, της συσταλτικότητας και του όγκου παλμού, και από την άλλη, στην αυξανόμενη ευερεθιστότητα του μυοκαρδίου. Σε γενικές γραμμές, η γενική αναισθησία αναμένεται να επιφέρει μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ποσοστό 20- 30%, ενώ ενδοτραχειακή διασωλήνωση δρα αντίθετα, προκαλώντας αύξησή της κατά 20-30 mmHg (28). Η ραχιαία ή επισκληρίδιος αναισθησία προκαλεί αγγειοδιαστολή, λόγω της επίδρασής στο Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ), που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της τελικής καρδιακής παροχής, λόγω της ελάττωσης του προφορτίου. Τέλος, σημαντική επίπτωση στην καρδιακή λειτουργία αναμένεται να έχει και η σημαντική απώλεια αίματος, όταν το είδος του χειρουργείου την προβλέπει.

### **2.4.1. Τύποι Αναισθησίας**

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στους ρευματικούς ασθενείς κατά την φάση της αναισθησίας. Είτε πρόκειται για γενική είτε για μερική αναισθησία, υπάρχουν κάποιες ιδιαιτερότητες που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν (**Πίνακας 3**). Κατά την

γενική αναισθησία με ενδοτραχειακή διασωλήνωση, άτομα που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ενέχει κινδύνους, που θα συζητηθούν ενδελεχώς παρακάτω. Σε περιπτώσεις με αστάθεια σπονδυλικής στήλης ή/ και άκαμπτους αεραγωγούς, ενδεχομένως να χρειαστεί διασωλήνωση με χρήση οπτικών ινών. Η μερική αναισθησία μπορεί να είναι είτε τοπική για τη διεξαγωγή μικροεπεμβάσεων, είτε διήθηση (block) περιφερικού νεύρου για χειρουργείο άνω ή κάτω άκρου, είτε επισκληρίδιος (6).

Αρκετοί ερευνητές παγκοσμίως συνομολογούν ότι, αν το επιτρέπουν οι παράμετροι, θα πρέπει να επιλέγεται η μερική αναισθησία. Με την επιλογή αυτή μειώνεται η απώλεια αίματος (29), μειώνεται το ενδεχόμενο δημιουργίας θρόμβων, πνευμονικής εμβολής, όπως και η πιθανότητα αναπνευστικών συμβαμάτων και θανάτου (30). Μία ακόμα σημαντική παράμετρος στην οποία βοηθάει η χορήγηση μερικής αναισθησίας είναι η αντιμετώπιση του πόνου που προκύπτει μετεγχειρητικά, ενός προβλήματος που επιδεινώνει τα αλγινά ρευματικά νοσήματα (31). Η μετα- ανάλυση μάλιστα, των *Richman et al* (2006), ανέδειξε τη συνεχιζόμενη διήθηση περιφερικού νεύρου ως καταλληλότερη εναλλακτική στα οπιοειδή για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, όταν αυτή γίνεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και με κατάλληλες εγχύσεις (32).

<b>Πίνακας 3. Προβλήματα κατά την χορήγηση αναισθησίας σε ρευματικούς ασθενείς</b>
1. Αυξημένος κίνδυνος από το καρδιαγγειακό σύστημα
2. Πιθανή αναιμία
3. Ευαισθησία στο δέρμα
4. Παραμόρφωση και ακαμψία των αρθρώσεων
5. Έντονος πόνος στις αρθρώσεις
6. Πτωχή πρόσβαση στο περιφερικό φλεβικό σύστημα
7. Δυσκολία διαχείρισης των αεραγωγών
8. Χρόνια χρήση στεροειδών
9. Μπλόκ στην Σπονδυλική Στήλη
10. Κίνδυνος περιεγχειρητικού τραυματισμού νεύρων
11. Μεγαλύτερος χρόνος διασωλήνωσης μετά την επέμβαση αν συντρέχει μυοπάθεια

**Πίνακας 3.** Προβλήματα κατά την χορήγηση αναισθησίας σε ρευματικούς ασθενείς (Τροποποιημένος από *Golshani et al.* (2014) (33)).

#### 2.4.2. Μετεγχειρητική Αναλγησία

Τυπικά η μετεγχειρητική αντιμετώπιση του πόνου γίνεται είτε ενδοφλέβια, είτε ενδομυϊκά, είτε με επισκληρίδιο αναισθησία. Ειδικότερα μετά από ένα ορθοπεδικό χειρουργείο έχει βρεθεί ότι η επισκληρίδιος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πόνου και διευκολύνει την φυσικοθεραπεία, που είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αποκατάσταση του εύρους κίνησης. Αναλγησία μπορεί να δοθεί και παρεντερικά με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη που έχουν μεγάλη απορροφησιμότητα, αποφεύγοντας έτσι την χρήση οπιοεδών, που χρησιμοποιούνται στα μεγάλα χειρουργεία (6). Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται οι πολυτροπικές μέθοδοι αντιμετώπισης πόνου, που χρησιμοποιούν μία πλειάδα παραγόντων, όπως μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη – συνήθως COX-2 αναστολείς (αναστολείς κυκλοοξυγενάσης-2)- και διήθηση περιφερικών νεύρων (34).



### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται πληθώρα περιπτώσεων συννοσηρότητας σε ότι αφορά τα ρευματικά νοσήματα, οι οποίες δεν πρέπει να παραβλέπονται όταν συζητείται το ενδεχόμενο μίας χειρουργικής επέμβασης. Οι κατευθυντήριες γραμμές της EULAR, οι οποίες εκδόθηκαν το 2013, συγκέντρωσαν τις επιδημιολογικές πληροφορίες της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την συννοσηρότητα και την συσχέτιση παθήσεων άλλων συστημάτων με τις ρευματολογικές παθήσεις, αποκαλύπτοντας την πολυπλοκότητα των ρευματικών παθήσεων και την συνολική επιβάρυνση που υφίσταται ο οργανισμός του ασθενή που λαμβάνει γλυκοκορτικοειδή. Απομονώνοντας έναν μόνο παράγοντα- αυτόν μίας κατηγορίας φαρμάκων που χορηγούνται στους ρευματικούς ασθενείς- γίνεται εύκολα κατανοητό ότι η διαχείριση της συννοσηρότητας, ειδικά περιεγχειρητικά, είναι πάρα πολύ δύσκολη (Πίνακας 4).

<b>Πίνακας 4.</b> Κίνδυνοι από προκύπτουν από την λήψη γλυκοκορτικοειδών, όπως αυτοί αποτυπώθηκαν σε έρευνες με ομάδες ελέγχου και χωρίς ομάδες ελέγχου		
<b>Έρευνες με ομάδες ελέγχου</b>		
<b>Επιπλοκές</b>	<b>Συμβάματα/ 100 patient-years για ασθενείς που λαμβάνουν GCs</b>	<b>Συμβάματα/ 100 patient-years στις ομάδες ελέγχου</b>
Οστεοπόρωση	16	3
Καρδιαγγειακά συμβάματα	2	0
Διαβήτης	0-3	0-1
Αύξηση σωματικού βάρους	0	1
Νεφρική δυσλειτουργία	1-6	0
Έλκη του πεπτικού	1-4	0-2
Υπέρταση	3-28	0-19
<b>Έρευνες χωρίς ομάδες ελέγχου</b>		
<b>Επιπλοκές</b>	<b>Συμβάματα/ 100 patients-years για ασθενείς που λαμβάνουν GCs</b>	
Οστεοπόρωση	1-3	
Καρδιαγγειακά συμβάματα	0-1	
Διαβήτης	0-13	
Αύξηση σωματικού βάρους	0-63	
Νεφρική δυσλειτουργία	9-13	
Έλκη του πεπτικού	0-1	
Υπέρταση	0-63	
GCs: γλυκοκορτικοειδή		

**Πίνακας 4.** Κίνδυνοι από προκύπτουν από την λήψη γλυκοκορτικοειδών, όπως αυτοί αποτυπώθηκαν σε έρευνες με ομάδες ελέγχου και χωρίς ομάδες ελέγχου (Τροποποιημένος από Duru et al. (2013) (35)).

### **3.1. Αντιμετώπιση του Ρευματικού και Καρδιολογικού Ασθενή**

Η ανάμειξη του καρδιαγγειακού συστήματος είναι από τα πρώτα σημεία που πρέπει να εξετάζει ο θεράπων ιατρός, κατά την πρώτη διερεύνηση ενός ρευματικού περιστατικού, κι αυτό γιατί έχει θεμελιωθεί από την διεθνή επιστημονική κοινότητα ότι οι περιπτώσεις συννοσηρότητας ρευματικών καρδιαγγειακών παθήσεων είναι πολυπληθείς και αρκετά συνήθεις. Οι ρευματικοί ασθενείς ανήκουν στον πληθυσμό αυξημένης επικινδυνότητας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων, και μάλιστα υπάρχουν αναφορές ότι οι ρευματικοί ασθενείς έχουν την ίδια συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών θεμάτων με τους διαβητικούς ασθενείς (33, 36, 37).

Ένας από τους πρωτεύοντες παράγοντες επικινδυνότητας που αναφέρεται στις περισσότερες μελέτες για τις επιπλοκές χειρουργείων των ρευματικών ασθενών, είναι αυτός της συμμετοχής ενός επιβαρημένου καρδιαγγειακού συστήματος. Η κλινική αξιολόγηση, η λήψη ιστορικού, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η ακτινογραφία θώρακος, σε συνδυασμό με άλλες μη επεμβατικές μεθόδους, έχει βρεθεί ότι αποφέρουν καρπούς στην προσπάθεια να εντοπιστούν ήδη υπάρχουσες καρδιαγγειακές νόσοι. Η σοβαρότητα της κατάστασης, η σταθερότητά της και η θεραπεία που μπορεί να λαμβάνει ο ασθενής, σε συνδυασμό με κλινικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, η λειτουργική ικανότητα, η συννοσηρότητα και το είδος της επέμβασης που προτείνεται, τελικά θα κρίνουν και τους κινδύνους που ελλοχεύουν μετεγχειρητικά, όπως την παρουσία εμφράκτου του μυοκαρδίου (ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθεια), την πιθανότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή ακόμα και την πιθανότητα θανάτου μετά από ένα χειρουργείο.

#### **3.1.1. Ισχαιμική Νόσος του Μυοκαρδίου**

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις, τόσο σε επίπεδο επιδημιολογίας, όσο και σε επίπεδο παθοφυσιολογίας ότι η φλεγμονώδης εκδήλωση των ρευματικών νόσων συνδέεται με την επικινδυνότητα των μεγάλων χειρουργείων (38, 39). Η αθηρωμάτωση για δεκαετίες θεωρούνταν ως μία βιοχημική εναπόθεση λιπιδίων. Πλέον, όμως, έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της φλεγμονής για την έναρξη αυτής της βιοχημικής διεργασίας και την εξέλιξή της (40), εκθέτοντας έτσι τους ρευματικούς ασθενείς με φλεγμονώδεις εκδηλώσεις σε επιπλέον κινδύνους. Επιπλέον, η βιβλιογραφία των ρευματικών παθήσεων βρίθει δεδομένων που έχουν προκύψει από παρατηρήσεις που εφιστούν την προσοχή στην στενή σχέση που έχει η

νοσηρότητα και η θνησιμότητα λόγω αθηρωμάτωσης σε ασθενείς ρευματικές παθήσεις (36, 41). Οι θεράποντες θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί, καθώς τα υποκλινικά συμπτώματα της νόσου σε ρευματικούς ασθενείς συχνά καλύπτονται ή δεν εντοπίζονται καν, λόγω της μειωμένης κινητικότητας που έχουν αυτοί οι ασθενείς.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα προκαλεί, πρόωρα, μειωμένη διασταλτικότητα των αγγείων (αρτηριακή σκλήρυνση), συμβάλλει στην δημιουργία αθηρωματικής πλάκας και ως εκ τούτου συμβάλλει στην δημιουργία εμφράκτων του μυοκαρδίου. Η καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρεται επίσης ως πιθανή απότοκος των ρευματικών παθήσεων, πιθανώς λόγω της βλάβης που μπορεί να προκαλέσει στην αριστερή κοιλιακή πλήρωση. Συγκεκριμένα, η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου ευθύνεται για το 50-75% των περιπτώσεων συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η υπέρταση (βλ. επόμενο υποκεφάλαιο) προκαλεί διαστολική δυσλειτουργία και μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Όπως η ΡΑ, έτσι και ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος (ΣΕΛ) μπορεί να συμβάλλει σε παρόμοια καρδιαγγειακά φαινόμενα. Η υπερτροφία του αριστερού κόλπου, αναφέρεται συχνά λόγω της αρτηριακής σκλήρυνσης (6).

Η νόσος αυτή αποτελεί μείζονα παράγοντα της αύξησης της περιεγχειρητικής θνησιμότητας, τριπλασιάζοντας σχεδόν τις πιθανότητες για μη επιτυχή έκβαση μίας επέμβασης. Ξεκινώντας από της αιμοδυναμική επιβάρυνση, κατά τη διάρκεια ενός χειρουργείου, μπορεί να επιφέρει θρομβώσεις, σοβαρές διαταραχές του ρυθμού και ανεπιθύμητους σπασμούς των στεφανιαίων αγγείων. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι κατά κύριο λόγο κλινικά «σιωπηρή», γεγονός που την καθιστά πολύ επικίνδυνη ειδικά κατά την μετεγχειρητική περίοδο, όπου εκδηλώνεται συνηθέστερα μέσα στις πρώτες 48 ώρες. Η νόσος προσλαμβάνει δύο μορφές: α) την διαταραχή σε χρόνια βάση της άρδευσης των στεφανιαίων αγγείων, η οποία και χαρακτηρίζεται ως *σταθερή ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου (στηθάγχη)* και β) την ρήξη μέρους της αθηρωματικής πλάκας που προκαλεί την κλινική οντότητα που ονομάζεται *οξύ στεφανιαίο σύνδρομο* (28).

Η διάγνωση της στηθάγχης απαιτεί να προσδιοριστούν τα εξής: α. αν πρόκειται για σταθερή ή ασταθή στηθάγχη β. να γίνει ταξινόμηση της λειτουργικής επάρκειας, σύμφωνα με αναγνωρισμένες κλίμακες, όπως επί παραδείγματι της κλίμακας από την Canadian Cardiovascular Society (**Πίνακας 5**) ([www.ccs.ca](http://www.ccs.ca)) και γ. να διερευνηθεί αν η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνεται για την περίπτωση επαρκεί για τις ανάγκες που θα δημιουργήσει το περιεγχειρητικό stress. Ο λόγος που χρειάζεται συνεκτίμηση από καρδιολόγο είναι ότι έρευνες έχουν δείξει ότι όσοι ασθενείς έχουν σταθερή στηθάγχη και κατατάσσονται σε CCS I-II και υποβάλλονται σε μεγάλα χειρουργεία (μη καρδιοχειρουργικά) έχουν κίνδυνο εμφάνισης OEM (Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου) περίπου 4% και θανάτου συνεπεία καρδιακής ανεπάρκειας 1-2%. Ανάλογα αυξάνονται και τα ποσοστά όταν ο ασθενής κατατάσσεται στις κατηγορίες CCS III-IV. Το σημείο που χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή είναι η δεύτερη κατηγορία, αυτή της ασταθούς στηθάγχης. Σε αυτήν την περίπτωση, ο κίνδυνος για εμφάνιση OEM αυξάνεται κατά 25%, ποσοστό που ενισχύεται όταν συνυπάρχει κατάσταση υπερπηκτικότητας (42).

Ένας σύμμαχος για την αντιμετώπιση της συννοσηρότητας ρευματικών και καρδιαγγειακών παθήσεων είναι οι στατίνες. Αυτά τα φάρμακα επιδρούν α) θετικά στην λειτουργία του ενδοθηλίου β) στην μείωση της φλεγμονής των αγγείων γ) στην μείωση των λιπιδίων και δ) στην σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας (43). Στην περίπτωση που προγραμματίζεται χειρουργείο, η αγωγή με στατίνες προτείνεται να συνεχιστεί, παρόλο που έχουν ενοχοποιηθεί για ηπατοτοξικότητα, μυοσίτιδα και ραβδομύλυση. Τέλος, τα συνδυαστικά οφέλη τους θεωρείται ότι διατηρούνται ακόμα και στην περίπτωση επείγοντος χειρουργείου (6).

<b>Πίνακας 5.</b> Ταξινόμηση της στηθάγχης σύμφωνα με την Καναδική Εταιρεία Καρδιολογίας (CCS)	
<b>Βαθμός</b>	<b>Περιγραφή</b>
<b>Βαθμός II</b>	Η φυσιολογική δραστηριότητα (περπάτημα, ανέβασμα σκάλας) δεν προκαλεί στηθάγχη. Στηθάγχη μπορεί να προκληθεί με έντονη
<b>Βαθμός III</b>	
<b>Βαθμός (CCS) IV</b>	ή παρατεταμένη δραστηριότητα στην εργασία ή στη διασκέδαση
<b>Βαθμός (CCS) I</b>	Μικρός περιορισμός στην φυσιολογική δραστηριότητα. Στηθάγχη (CCS) μπορεί να προκληθεί με το γρήγορο ανέβασμα σκάλας ή με το γρήγορο περπάτημα σε ανηφόρα, ή με το ανέβασμα σκάλας μετά το φαγητό ή μέσα στο κρύο
	Μεγάλος περιορισμός στην φυσιολογική δραστηριότητα. Στηθάγχη (CCS) μπορεί να προκληθεί με το περπάτημα για δύο οικοδομικά τετράγωνα χωρίς ανωφέρεια ή το ανέβασμα σκάλας για έναν όροφο με φυσιολογικό ρυθμό
	Αδυναμία να πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε φυσιολογική δραστηριότητα χωρίς δυσφορία. Στηθάγχη μπορεί να παρατηρηθεί και σε κατάσταση ηρεμίας

Πηγή: [www.ccs.ca/images/Guidelines/Guidelines\\_POS\\_Library/Ang\\_Gui\\_1976.pdf](http://www.ccs.ca/images/Guidelines/Guidelines_POS_Library/Ang_Gui_1976.pdf)  
προσπέλαση την 6<sup>η</sup>/1/2018

**Πίνακας 5.** Ταξινόμηση της στηθάγχης σύμφωνα με την Καναδική Εταιρεία Καρδιολογίας (CCS).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ρευματικών παθήσεων, φαίνεται ότι έχουν μία επιπλέον θωράκιση απέναντι στην ισχαιμική νόσο, καθώς αυτή δρα και κατά του σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας. Αν και υπάρχει έντονος σκεπτικισμός για την περιεγχειρητική της διαχείρισης λόγω της πιθανής αιμορραγικής διάθεσης που προκαλεί, έρευνες δείχνουν ότι η τάση να διακόπτεται 5 μέρες πριν την επέμβαση ίσως και να μην είναι η καλύτερη δυνατή προσέγγιση. Μία μετα- ανάλυση αναφέρει ότι η διακοπή της μπορεί να ευθύνεται για έως και 10% όλων των περιπτώσεων οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ότι σε περιπτώσεις που δεν έγινε διακοπή της (επείγοντα χειρουργεία), η αιμορραγία που παρατηρήθηκε δεν ήταν σημαντικά αυξημένη, με εξαίρεση της περιπτώσεις κраниεκτομών και κάποιων προσπελάσεων για την αφαίρεση προστάτη (Burger et al, 2005).

Είναι γεγονός ότι η πρόοδος της επιστήμης στον τομέα του φαρμάκου, αλλά και η προσπάθεια που γίνεται στην ρευματολογία παγκοσμίως για την έκδοση έγκριτων και σαφών guidelines, οι ασθενείς που θα χρειαστούν ένα μεγάλο χειρουργείο

λόγω της ρευματικής νόσου μειώνονται σε ποσοστό ολοένα και περισσότερο. Για όσους, όμως, θα χρειαστούν ένα μεγάλο χειρουργείο, οι κίνδυνοι θα πρέπει να συνεκτιμούνται ενδελεχώς, κυρίως όσοι λαμβάνουν εκλεκτικούς COX-2 αναστολείς και παραδοσιακά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (MacKenzie & Paget, 2015).

### 3.1.2. Υπέρταση

Η υπέρταση είναι ένας από τους 5 ανεξάρτητους δείκτες για την μετεγχειρητική ισχαιμία του μυοκαρδίου και ένας από τους 3 ανεξάρτητους δείκτες για την μετεγχειρητική θνησιμότητα. Η παρούσα κλινική πρακτική διαχωρίζει την υπέρταση σε μικρή, μέτρια και υψηλή. Ο βαθμός και η διάρκειά της φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβάρυνση των οργάνων και γι' αυτόν τον λόγο, κρίνεται ότι όσοι εμφανίζουν ήπια ή μέτρια υπέρταση δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο κίνδυνο από τον γενικό πληθυσμό σε ότι αφορά επιπλοκές από το καρδιαγγειακό τους σύστημα. Επομένως, μπορούν να υποβληθούν σε γενική αναισθησία και να αντέξουν το stress μίας χειρουργικής επέμβασης (42).

Τα προβλήματα στην διαχείριση της υπέρτασης ξεκινούν όταν διαπιστώνεται μη ελεγχόμενη υπέρταση με υψηλές τιμές στην επανάληψη της μέτρησης ή όταν υπάρχουν ενδείξεις επίμονης αρτηριακής υπέρτασης (συχνά με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας). Τότε, οι θεράποντες θα πρέπει να μελετήσουν το φαινόμενο, γιατί σε αρκετές περιπτώσεις η υπέρταση τέτοιου τύπου είναι το σύμπτωμα μίας «σιωπηρής» ισχαιμίας του μυοκαρδίου (ειδικά όταν εμπλέκεται και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας), πιθανής καρδιακής ανεπάρκειας ή ακόμα και νεφρικής ανεπάρκειας. Η διερεύνηση είναι απαραίτητη πριν το χειρουργείο γιατί κρίνεται απαραίτητη μία «επιθετική» φαρμακευτική αγωγή για διάστημα αρκετών εβδομάδων, με σκοπό να αναστραφούν οι αγγειακές μεταβολές (6). Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να γίνει μία απαραίτητη διευκρίνιση: Η βιβλιογραφία διαπραγματεύεται την ισορροπία κόστους- οφέλους από την αναβολή της επέμβασης για την ρύθμιση της υψηλής αρτηριακής υπέρτασης (συστολική >180 ή διαστολική >110 mmHg) (44). Με εξαίρεση, ίσως των καταγμάτων από πτώσεις των ρευματικών ασθενών που χρήζουν χειρουργικής ανάταξης, οι επεμβάσεις στους ρευματολογικούς ασθενείς σπανίως έχουν τον χαρακτήρα του κατεπείγοντος. Γι' αυτόν τον λόγο, αλλά και για την καλύτερη διαχείριση της συννοσηρότητας, οι ρευματικοί ασθενείς δεν εμπίπτουν σε μεγάλο ποσοστό σε αυτήν την κατηγορία και δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές πηγές ή κατευθυντήριες γραμμές για αυτές τις συνδυαστικές περιπτώσεις.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ο κίνδυνος της διεγχειρητικής υπότασης η οποία μπορεί να προκαλέσει υποξαιμία στο Κ.Ν.Σ. ή στο μυοκάρδιο (45). Στους ρευματικούς ασθενείς, υπόταση μπορεί να προκληθεί από την χρήση

παραδοσιακών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως είναι η ασπιρίνη, αλλά ο κίνδυνος θεωρείται πάρα πολύ μικρός, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

### 3.1.3. Βαλβιδοπάθειες

Οι ασθενείς που πάσχουν από νόσους που πλήττουν τους συνδετικούς ιστούς είναι ευάλωτοι στις βαλβιδοπάθειες. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι οι βαλβιδοπάθειες προκύπτουν στον ΣΕΛ, η ΡΑ μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια της μιτροειδούς (46), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις σπονδυλίτιδας αναφέρεται και ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας (47). Η αορτή και η αορτική βαλβίδα επηρεάζεται επίσης από όλες τις συστηματικές αγγειίτιδες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η φλεγμονή των μεγάλων αγγείων καταλήγει σε ανεύρυσμα της αορτής, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη της.

Όπως είναι αναμενόμενο, ο κίνδυνος κάθε χειρουργικής επέμβασης καθορίζεται από το ποια βαλβίδα έχει θιγεί, τον τύπο της βλάβης και τον βαθμό στον οποίο έχει θιγεί. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος προκύπτει από την στένωση της αορτικής βαλβίδας. Η σοβαρή ή κρίσιμη στένωση (διατομή < 1 cm<sup>2</sup>) συνδέεται με θνητότητα έως και 50% (28). Η συγκεκριμένη πάθηση δεν είναι συχνή στις ρευματικές παθήσεις, αλλά συνδέεται στενά με την γήρανση του υποψηφίου για χειρουργείο πληθυσμού. Η ήπια ή μέτρια ανεπάρκεια μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας δεν αποτελούν πρόβλημα στην χειρουργική διαχείριση. Η σημαντική, όμως, συνδυαστική ανεπάρκεια μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας ενέχει κινδύνους, καθώς δεν υπάρχει εφεδρεία για την αντιρροπιστική διαχείριση του προ- και μετά-φορτίου (42). Σε αυτές τις περιπτώσεις, κάθε μη καρδιολογικό χειρουργείο θα πρέπει να διενεργείται μόνο αν έχει απόλυτη ένδειξη.

### 3.1.4. Αρρυθμίες

Οι αρρυθμίες είναι ακόμα ένα σύμπτωμα που απαντάται συχνότερα σε ασθενείς με νόσους που πλήττουν τον συνδετικό ιστό και αποτελούν σημαντικούς δείκτες για καρδιακή ή πνευμονική πάθηση, μεταβολικές ανωμαλίες ή ακόμα και φαρμακευτικής τοξικότητας. Το σκληρόδερμα, επί παραδείγματι, προκαλεί ινώσεις του μυοκαρδίου και υποσκάπτει την αγωγιμότητα του μυός, με αποτέλεσμα να καταγράφονται αρρυθμικά συμβάματα στο Η.Κ.Γ. (48).



Αν και οι αρρυθμίες αποτελούν ανεξάρτητο περιεγχειρητικό δείκτη κινδύνου, υπάρχει περίπτωση αυτές να μην συνιστούν κλινικές εκδηλώσεις υποκείμενης καρδιοπάθειας, στην οποία περίπτωση η πρόγνωση των ασθενών είναι συνήθως καλή και ο κίνδυνος ενός χειρουργείου δεν αναμένεται να αυξηθεί (εξαιρείται η περίπτωση εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου) (28). Η διαφοροποίηση ανάμεσα σε αυτού του τύπου τις αρρυθμίες και τις αρρυθμίες που προκύπτουν από συνοδό παθολογία θα κρίνει και την επιλογή της χρονικής στιγμής της επέμβασης. Οι θεράποντες θα πρέπει να διερευνήσουν τα αίτια και να προτείνουν πιθανές φαρμακευτικές ή άλλου τύπου ανατάξεις, ει δυνατόν πριν το χειρουργείο (6).

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια κολπική μαρμαρυγή, που- όπως αναφέρθηκε ήδη- αποτελεί έναν ανεξάρτητο δείκτη πρόγνωσης, και λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Αυτοί οι ασθενείς κρίνεται σκόπιμο να σταματούν την βαρφαρίνη ή την ασενοκουμαρόλη 5-7 ημέρες πριν το χειρουργείο, με σκοπό να επιτρέψουν στον χρόνο προθρομβίνης και το INR (International Normalized Ratio) να ομαλοποιηθούν, και η επανέναρξη χορήγησής της μπορεί να γίνει λίγες ώρες μετά το χειρουργείο. Η διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής εναπόκειται στην κρίση του καρδιολόγου και του χειρουργού (42).

Συμπερασματικά, και σε ότι αφορά στο σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων στους ρευματικούς ασθενείς, η EULAR προέβη το 2016 σε συστάσεις για την διαχείριση της συννοσηρότητας, σταχυολογώντας 3 Γενικές Αρχές και 10 επιμέρους συστάσεις. Αυτές παρατίθενται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 6).

### **3.2. Διαχείριση της Συννοσηρότητας που Προκύπτει από τις Ρευματικές Νόσους και το Αναπνευστικό Σύστημα**

Πέρα από τις λοιμώξεις που θα συζητηθούν σε επόμενο κεφάλαιο, το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να δημιουργήσει αρκετά προβλήματα κατά την μετεγχειρητική περίοδο, ακόμα και σε ασθενείς που θεωρήθηκαν εξαρχής ότι διατρέχουν μικρό κίνδυνο επιπλοκών από την λειτουργία των πνευμόνων τους (49). Στην πραγματικότητα, η φύση των αναπνευστικών ζητημάτων που ανακύπτουν, παραμένει μέχρι και σήμερα αρκετά δύσκολο να προβλεφθεί πλήρως, κάνοντας παθήσεις όπως η ατελεκτασία, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η

πνευμονία και η παρόξυνση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), να αποτελούν κινδύνους για την έκβαση ενός χειρουργείου εφάμιλλους με τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Οι ρευματικοί ασθενείς εμφανίζουν πνευμονοπάθειες στο πλαίσιο της συστηματικής τους νόσου και αυτό μπορεί να τις κάνει δυσκολότερες στην αναγνώριση και της θεραπείας τους. Μία οντότητα που έχει αρχίσει να μελετάται σχετικά πρόσφατα είναι αυτή της διάμεσης πνευμονοπάθειας στις ρευματικές παθήσεις (ή διάχυτη παρεγχυματική πνευμονοπάθεια/ Interstitial Lung Disease-ILD). Αυτές αριθμούν πάνω από 300 διαφορετικές ασθένειες που ταξινομούνται υπό τον γενικό όρο ILD και εκφράζονται μέσω φλεγμονών στα κύτταρα που περιβάλλουν τα αεροθυλάκια και πνευμονική ίνωση ([www.europalung.org](http://www.europalung.org)). Οι ρευματικές παθήσεις που εμφανίζουν πιο συχνά ILD περιλαμβάνουν τη συστηματική σκλήρυνση/ σκληρόδερμα, την αυτοάνοση μυοσίτιδα, την PA, τον ΣΕΛ και το σύνδρομο *Sjögren* (50). Η συχνότητα εμφάνισης ILD σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις είναι ιδιαίτερα αυξημένη και φτάνει >50% των ασθενών στην συστηματική σκλήρυνση (51), ενώ στην ρευματοειδή αρθρίτιδα ένα 10% των ασθενών έχει κλινικές εκδηλώσεις ILD και ένα 30% έχει υποκλινικά συμπτώματα (52, 53) (**Εικόνα 1**). Με αυτά τα δεδομένα, είναι άκρως απαραίτητη η προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών.

**Πίνακας 6.** Γενικές Αρχές και Συστάσεις της EULAR για την διαχείριση της συννοσηρότητας CVD και ρευματικών παθήσεων.

**Γενικές Αρχές**

1. Οι κλινικοί γιατροί οφείλουν να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση CVD που διατρέχουν οι ασθενείς με RA
2. Οι ρευματολόγοι είναι υπεύθυνοι για την διαχείριση του κινδύνου για CVD σε ασθενείς με RA και άλλες IJD
3. Η συνταγογράφηση των NSAIDs και των κορτικοστεροειδών πρέπει να γίνεται σύμφωνα τις συστάσεις της EULAR και της ASAS

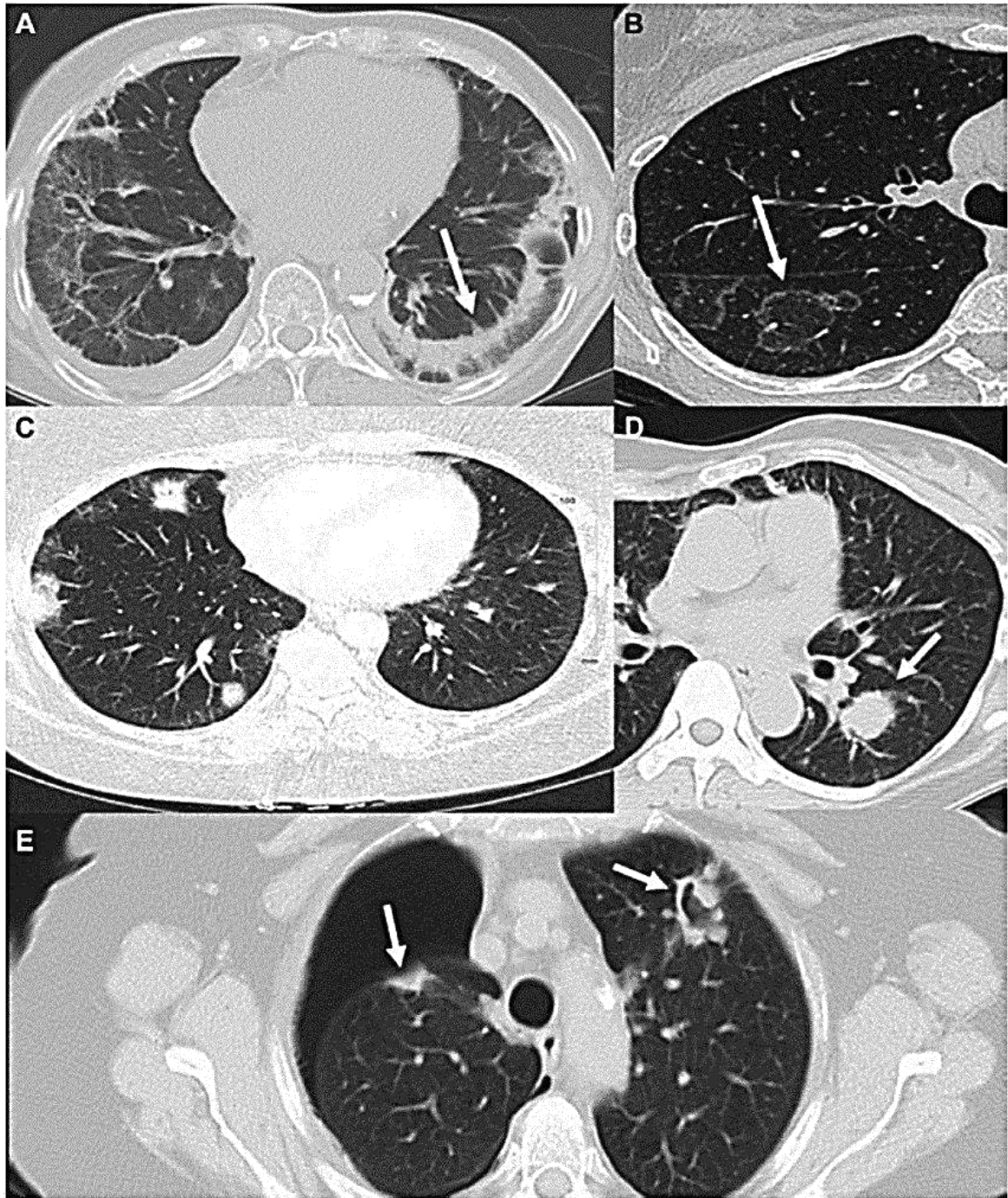
**Συστάσεις**

1. Η ασθένεια πρέπει να ελέγχεται στο μέτρο του εφικτού για την μείωση του κινδύνου CVD σε όλους τους ασθενείς με RA, AS ή PsA	6. Το υπερηχογράφημα καρωτίδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό μέσο για τον εντοπισμό ασυμπτωματικής αθηρωματικής πλάκας, στα πλαίσια της διερεύνησης για CVD σε ασθενείς με RA
2. Η αξιολόγηση του κινδύνου CVD συστήνεται για όλους τους ασθενείς με RA, AS ή PsA τουλάχιστον κάθε 5 έτη, χρονικό όριο που θα μπορεί να τροποποιείται κάθε φορά που θα αλλάζει η αντιρρευματική αγωγή	7. Η εκπαίδευση των ασθενών θα πρέπει να δίνει έμφαση στα οφέλη που προκύπτουν από την υγιεινή διατροφή, την τακτική άσκηση και την διακοπή του καπνίσματος
3. Η εκτίμηση του κινδύνου για CVD πρέπει να γίνεται με βάση τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές ή, εν τη απουσία τους, βάσει το μοντέλο SCORE για την πρόβλεψη του κινδύνου σε CVD	8. Η διαχείριση του κινδύνου για CVD πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές στις RA, AS και PsA, ενώ οι στατίνες και τα αντιυπερτασικά φάρμακά μπορούν να χορηγηθούν όπως και στον γενικό πληθυσμό
4. Η TC και η HDLc βοηθούν στην αξιολόγηση του κινδύνου για CVD στις RA, AS και PsA και η μέτρηση των λιπιδίων και PsA πρέπει να γίνεται με προφυλάξεις, ιδανικά θα πρέπει να γίνεται κατά τις ειδικά σε αυτούς με υπάρχουσα CVD ή σε περιπτώσεις ύπαρξης παραγόντων κινδύνου περιόδου νόσου	9. Η χορήγηση NSAIDs σε ασθενείς με RA, AS και PsA και η μέτρηση των λιπιδίων και PsA πρέπει να γίνεται με προφυλάξεις, ιδανικά θα πρέπει να γίνεται κατά τις σταθεροποίησης ή ύφεσης της για CVD
5. Τα μοντέλα πρόβλεψης του κινδύνου για CVD θα πρέπει να προσαρμόζονται στους ασθενείς με RA με πολλαπλασιαστή 1,5, εφόσον το ίδιο το μοντέλο δεν τον περιλαμβάνει εξ αρχής.	10. Κορτικοστεροειδή: σε παρατεταμένη θεραπεία, η δοσολογία θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή και σε περιπτώσεις ύφεσης θα πρέπει να δοκιμάζεται η περαιτέρω μείωσή τους. Οι λόγοι που οδήγησαν τον ρευματολόγο στην επιλογή μίας συγκεκριμένης δοσολογίας θα πρέπει να επανελέγχονται τακτικά

AS: Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα, ASAS: Διεθνής Εταιρία για την Αξιολόγηση της Σπονδυλαρθρίτιδας, CVD: Καρδιαγγειακές Παθήσεις, EULAR: Ευρωπαϊκός Σύνδεσμος ενάντια στις Ρευματικές Παθήσεις, HDLc: Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη, IJD: Φλεγμονώδεις Αρθρίτιδες, NSAIDs: Μη στεροειδή, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, PsA: Ψωριασική Αρθρίτιδα, RA: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, SCORE: Συστηματική Εκτίμηση Κινδύνου για την Στεφανιαία Νόσο, TC: Ολική χοληστερόλη

**Πίνακας 6.** Γενικές Αρχές και Συστάσεις της EULAR για την διαχείριση της συννοσηρότητας CVD και ρευματικών παθήσεων (Πηγή: Τροποποιημένο από Agca et al. (2017) (54)).





**Εικόνα 1.** Αξονικές τομογραφίες υψηλής ευκρίνειας. Α. Εικόνα θολής υάλου συνοδευόμενη από παχύνσεις του τοιχώματος των βρόγχων, σε ασθενή με δερματομυοσίτιδα. Η βιοψία έδειξε οργανωμένη πνευμονία Β. Σημάδι «reverse halo» C. Πνευμονικός όζος που έχει διαρραγεί και πνευμοθώρακας, σε ασθενή με PA. Στον αριστερό πνεύμονα υπάρχει ακόμα ένας ρευματοειδής όζος D. Λέμφωμα σε ασθενή 50 ετών με σύνδρομο Sjögren και πολλαπλούς πνευμονικούς όζους. E. Διαρραγείς όζος στα δεξιά με πνευμοθώρακα σε ασθενή με PA (Από: *Doyle & Dellaripa (2017) (50)*).

Οι κατηγορίες των χρόνιων πνευμονικών παθήσεων- αποφρακτικές και περιοριστικές- εμφανίζουν την μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών μετεγχειρητικά. Ανάμεσα σε αυτές, η ΧΑΠ και το άσθμα είναι δύο παθήσεις που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, με την πρώτη περίπτωση να εμφανίζει κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών στους πνεύμονες αυξημένο κατά 6-28% (McAlister, 2005). Στον πληθυσμό των ρευματικών ασθενών, επιπλέον, είναι αυξημένη η επίπτωση των περιοριστικών πνευμονοπαθειών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, κυρίως λόγω της συμμετοχής του συνδετικού ιστού. Έτσι, σε ασθενείς με RA, SLE και δερματομυοσίτιδα δεν είναι σπάνιο μία σπιρομέτρηση να αποκαλύψει μειωμένους αναπνευστικούς όγκους (55).

Η συννοσηρότητα μπορεί να αποδειχτεί εξαιρετικά δύσκολη στη διαχείριση, γι' αυτό η λήψη ενός καλού ιστορικού και η παραγγελία συγκεκριμένων εξετάσεων μπορούν να βοηθήσουν στην αποτροπή επιπλοκών. Οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να αποκαλυφθούν μέσα από το ιατρικό ιστορικό είναι το κάπνισμα, η καρδιακή ανεπάρκεια, η παχυσαρκία, η υπνική άπνοια και η ηλικία του ασθενούς. Παράλληλα, το είδος της επέμβασης και ο τύπος της αναισθησίας που θα επιλεγεί φέρουν κι αυτά φορτίο στην τελική μετεγχειρητική πορεία. Φυσικά, ο μεγαλύτερος κίνδυνος απορρέει από ένα μη προγραμματισμένο χειρουργείο που θα αποφασισθεί στα εξωτερικά ιατρεία της εφημερίας (6).

Η υπνική άπνοια, ως παράγοντας κινδύνου ενός χειρουργείου, αναγνωρίζεται τελευταία όλο και περισσότερο τελευταία, ως εξαιρετικό δείκτης για την εμφάνιση πνευμονικών επιπλοκών, με κυριότερο τύπο την *αποφρακτική υπνική άπνοια*. Για την πρόβλεψη αυτής έχει διαμορφωθεί ένα ερωτηματολόγιο- το ερωτηματολόγιο του Βερολίνου (Berlin Questionnaire)- το οποίο μέσω 10 απλών ερωτήσεων που άπτονται των παραγόντων κινδύνου (ροχαλητό, κόπωση κατά την έγερση, υπέρταση κλπ.) μπορεί να καθορίσει με αξιοπιστία τον κίνδυνο εμφάνισης της επιπλοκής (56). Έχει ιδιαίτερη σημασία να τονιστεί ότι η αποφρακτική πνευμονική άπνοια ενοχοποιείται για την εμφάνιση της σπάνιας πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, που και αυτή αυξάνει το έργο του μυοκαρδίου στην προσπάθειά του να στείλει επαρκές αίμα μέσα από τις πεπαχυσμένες αρτηρίες των πνευμόνων. Παρόλα αυτά, τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι ακόμα και οι ασθενείς που πάσχουν από σοβαρές πνευμονικές παθήσεις –κατά κανόνα- μπορούν να ανταπεξέλθουν στην πρόκληση ενός μικρού χειρουργείου, ακόμα και υπό γενική

αναισθησία. Η κατάσταση δυσκολεύει αρκετά, όμως, στις περιπτώσεις χειρουργείων θώρακος ή κοιλίας, τα οποία εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά ατελεκτασιών και πνευμονιών, σε τέτοιες περιπτώσεις συννοσηρότητας, και ειδικά στην περίπτωση ΧΑΠ (6).

Τέλος, πρέπει να γίνει μία αναφορά σε αυτό το κεφάλαιο της εργασίας στις πνευμονοπάθειες που προκύπτουν λόγω της χρήσης φαρμάκων ενάντια στις ρευματικές παθήσεις, οι οποίες θα αναλυθούν εκτενέστερα στα κεφάλαια 4, 5 και 7 της παρούσας εργασίας.

### **3.3. Συννοσηρότητα Ρευματικών και Ενδοκρινικών Παθήσεων**

Αναμφίβολα, την κατηγορία αυτή μονοπωλεί ο σακχαρώδης διαβήτης, αν και όπως θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο, οι ρευματικοί ασθενείς συχνά έχουν να αντιμετωπίσουν θέματα που προκύπτουν από διαταραχές στην λειτουργία των επινεφριδίων (στην απεκκριτική τους δραστηριότητα, συγκεκριμένα), λόγω της μακροχρόνιας λήψης γλυκοκορτικοειδών που μπορούν να επηρεάσουν τον άξονα Υποθαλάμου- Υπόφυσης- Επινεφριδίων (HPA axis). Μία έρευνα, μάλιστα, έδειξε ότι οι ασθενείς και των δύο φύλων με διαβήτη (και των δύο τύπων, όχι μόνο του τύπου I που σχετίζεται με την οστεοπόρωση) έχουν σημαντικά αυξημένες πιθανότητες να υποστούν κάταγμα στην περιοχή του ισχίου κατά την τρίτη ηλικία, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (57).

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας εκ των παραγόντων κινδύνου που σταχυολόγησε ο Αναθεωρημένος Δείκτης Καρδιακού Κινδύνου (Revised Cardiac Risk Index ή Lee Index). Ο λόγος που συγκαταλέγεται στη λίστα είναι ότι αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, αλλά και ότι ο έλεγχος του σακχαρώδους διαβήτη δεν είναι εύκολος. Το χειρουργικό stress πολλαπλασιάζει τις πιθανότητες ο διαβήτης να τεθεί εκτός ελέγχου, καθώς κάποιες ορμόνες υπερπαραγονται κατά την διάρκειά του (γλυκογόνο, επινεφρίνη, κορτιζόλη και κορτικοτροπίνη), ενώ αντιθέτως η ενδογενής παραγωγή ινσουλίνης μειώνεται. Παράλληλα, η υποθερμιδική διατροφή των ασθενών μετεγχειρητικά, συμβάλλει κι αυτή στον εκτροχιασμό του γλυκαιμικού ελέγχου (58).

<b>Πίνακας 7. Αναθεωρημένος Δείκτης Καρδιακού Κινδύνου.</b>	
<b>1. Επεμβάσεις υψηλού κινδύνου:</b> α. Χειρουργεία θώρακος β. Χειρουργεία κοιλίας γ. Χειρουργεία αγγείων της βουβωνικής χώρας	
<b>2. Ιστορικό ισχαιμική καρδιοπάθειας:</b> α. Ιστορικό εμφράκτου του μυοκαρδίου β. Ιστορικό θετικού τεστ κοπώσεως γ. Αναφερόμενη στηθάγχη δ. Θεραπεία με νιτρώδη ε. ΗΚΓ με παθολογικά κύματα Q	
<b>3. Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας:</b> α. Ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας β. πνευμονικό οίδημα γ. παροξυσμική υπνική άπνοια δ. πνευμονικός ρόγχος άμφω ε. παθολογική ακτινογραφία θώρακος	
<b>4. Ιστορικό Α.Ε.Ε</b>	
<b>5. Θεραπεία με ινσουλίνη προεγχειρητικά</b>	
<b>6. Προεγχειρητική κρεατινίνη ορού &gt;2.0 mg/dL</b>	
<b>Κάθε μία από τις παραμέτρους μετρά έναν βαθμό.</b>	
<u>Βαθμοί</u>	<u>Κίνδυνος</u>
0	0,4%
1	0.9%
2	6,6%
3 ή παραπάνω	11%
<i>ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα</i>	
Τροποποιημένο από: <a href="http://www.surgicalcriticalcare.net/Resources/revise_d_cardiac_risk_index.pdf">www.surgicalcriticalcare.net/Resources/revise_d_cardiac_risk_index.pdf</a> προσπέλαση την: 17 <sup>η</sup> /2/2018	

**Πίνακας 7. Αναθεωρημένος Δείκτης Καρδιακού Κινδύνου.**

Αν και υπάρχουν αρκετές έρευνες πάνω στο κομμάτι του περιεγχειρητικού ελέγχου του γλυκαιμικού δείκτη, μέχρι και τη στιγμή που γράφονται αυτές οι γραμμές, δεν υπάρχει σαφές guideline, βάσει του οποίου μία επέμβαση να αναβάλλεται αποκλειστικά και μόνο λόγω της ανεβασμένης τιμής της γλυκόζης στο αίμα (6). Παρόλο που γίνονται συστηματικές προσπάθειες για τον καθορισμό ενός εύρους τιμών γλυκόζης, το οποίο θα θεωρηθεί ως το πλέον ασφαλές, ταυτόχρονα υπάρχουν κλινικές δοκιμές που αναφέρουν ότι το 40-80% των περιπτώσεων που εξετάστηκαν είχαν τιμές εκτός των ορίων που είχαν αρχικά οριστεί (58, 59).

Ο προεγχειρητικός έλεγχος ενός ασθενούς με διαβήτη θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τυχόν διαταραχές στα τελικά όργανα (αγγειακές ή νευροπαθητικές), με ειδική προσοχή στο καρδιαγγειακό σύστημα και στους νεφρούς. Ο καθορισμός του τύπου είναι επίσης σημαντικός (τύπου I ή II) και πρέπει να καταγραφεί η φαρμακευτική αγωγή. Ο στόχος όλων αυτών είναι να αποφευχθούν μετεγχειρητικές επιπλοκές που σχετίζονται με το διαβήτη, οι οποίες μπορούν να θέσουν τη ζωή του ασθενούς σε κίνδυνο. Για τον λόγο αυτό έχουν



προταθεί επιθυμητά όρια για τις τιμές σακχάρου στο αίμα, τα οποία κυμαίνονται από 90-100 mg/dL έως 140-180 mg/ dL, ανάλογα με την ώρα της ημέρας που έγινε η μέτρηση (ADA, 2018) (60, 61).

Ένας από τους σημαντικότερους κινδύνους μετεγχειρητικά είναι η υπογλυκαιμία. Έχουν προταθεί πολλά διαφορετικά πρωτόκολλα για την διαχείριση του διαβήτη, αλλά σε κάθε περίπτωση η αντιμετώπιση γίνεται με βάση την σοβαρότητα της νόσου και τον τύπο της (6). Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία επαναπροτείνει στα guidelines που εξέδωσε τον Ιανουάριο του 2018, ένα σχετικά αδρό πίνακα για την αξιολόγηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας (πίνακας 3.5 ).

<b>Πίνακας 8. Ταξινόμηση της υπογλυκαιμίας.</b>		
<b>Επίπεδο</b>	<b>Γλυκαιμικά κριτήρια</b>	<b>Περιγραφή</b>
1: Κατώτατο επιτρεπτό όριο	≥ 70 mg/dL	Είναι διαχειρίσιμη με πρόσληψη υδρογονανθράκων και προσαρμογή της θεραπείας
2: Κλινικά σημαντική υπογλυκαιμία	< 54 mg/ dL	Ένδειξη σοβαρής δυσλειτουργίας
3: Σοβαρή υπογλυκαιμία	Δεν προσδιορίζεται τιμή ορίου	Εμφανίζεται σοβαρή έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες. Απαιτείται επιπλέον φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπισή της
<i>Τροποποιημένο από: ADA, 2018</i>		

**Πίνακας 8.** Ταξινόμηση της υπογλυκαιμίας (60, 61).

Αμέσως μετά το χειρουργείο ίσως κριθεί απαραίτητο, με βάση και τον πίνακα παραπάνω, να δοθεί επιπλέον δόση ινσουλίνης, η οποία συμπληρώνει τις ανάγκες του ασθενούς για ινσουλίνη σε 24ωρη βάση (62).

### **3.4. Συννοσηρότητα Ρευματικών και Γαστρεντερολογικών Παθήσεων**

Η πιο συχνή αναφορά προβλήματος του γαστρεντερικού μετεγχειρητικά είναι η ναυτία και οι έμετοι. Αν και συχνά τα αίτια για αυτά τα συμπτώματα είναι πολυπαραγοντικά και ποικίλουν από την ενδεχόμενη ευαισθησία του ασθενή και την αντίδραση στην αναισθησία, μέχρι και την αντίδραση του οργανισμού στα οπιοειδή που χορηγούνται για την αντιμετώπιση του πόνου μετά την επέμβαση, δεν θα πρέπει να παραβλέπονται καθώς μπορεί να σηματοδοτούν την εμφάνιση

ειλεού. Η μειωμένη κινητικότητα του εντέρου μετά από ένα μεγάλο χειρουργείο είναι μία σχετικά συχνή επιπλοκή (63). Για τον λόγο αυτό, η αγωγή κατά του πόνου με ισχυρά οπιοειδή πρέπει να σταματάει το συντομότερο δυνατό, επιτρέποντας στο αυτόνομο σύστημα να επιστρέψει στην φυσιολογική του λειτουργία, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικών διαταραχών. Ο χρόνος που θα επιλεγεί να ξεκινήσει η επαναπρόσληψη τροφής και υγρών από το στόμα, καθώς και η γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς, έχει αποδειχθεί από την κλινική εμπειρία ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του ειλεού (6). Αν το έντερο δεν κινητοποιηθεί σύντομα, υπάρχει η επιλογή να δοθεί φαρμακευτική αγωγή που στοχεύει στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, με ιδιαίτερη προσοχή όμως στην περίπτωση του συνδρόμου Ogilvie, όπου παρατηρείται παραλυτικός ειλεός με έντονη διασταλτικότητα του εντερικού αυλού χωρίς να παρατηρείται μηχανική απόφραξη. Αυτή η συγκεκριμένη μορφή ειλεού είναι εξαιρετικά επικίνδυνη με θνησιμότητα που αγγίζει το 50% των περιπτώσεων (64).

Παράλληλα, μετά από ένα μεγάλο χειρουργείο, υπάρχει ο κίνδυνος εντερικής συστροφής (volvulus) με το σύμπτωμα του πόνου να εμφανίζεται συχνά όταν πλέον υπάρχει εντερική ισχαιμία. Ο μετεωρισμός μπορεί να μην γίνει εύκολα αντιληπτός, ειδικά σε χειρουργεία κοιλίας (65).

Η εμφάνιση ή επανεμφάνιση πεπτικού έλκους είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ρευματικά/ ορθοπεδικά προβλήματα, κυρίως λόγω της λήψης NSAIDs. Το έλκος είναι ιδιαίτερα δύσκολο στην διαχείρισή του, ειδικά στον υποπληθυσμό των χειρουργημένων ασθενών που έχουν ανάγκη να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Αν οι ασθενείς έχουν ιστορικό αιμορραγιών από το γαστρεντερικό, ιστορικό ελκών στο πεπτικό τους σύστημα ή ακόμα και δυσπεψία, συνιστάται να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με αναγωγείς της αντλίας πρωτονίων ή H<sub>2</sub>- blocker μετεγχειρητικά (6).

### 3.5. Νευρολογικά Θέματα

Η εν λόγω κατηγορία είναι επίσης αρκετά ευρεία και περιλαμβάνει στο φάσμα της από μηχανικές κακώσεις που μπορεί να προκύψουν σε νεύρα του περιφερικού συστήματος κατά το χειρουργείο, μέχρι τα ψυχολογικά ζητήματα που ελαττώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και την επιμηκύνουν την διάρκεια αποθεραπείας τους, αλλά και τα νευρωσικά φαινόμενα που μπορεί να προκύψουν αμέσως μετά το χειρουργείο.

Αρκετά συχνά αναφέρεται ότι οι ασθενείς με συστηματικές νόσους, βρίσκονται σε κατάσταση σύγχυσης μετά από ένα μεγάλο χειρουργείο. Στην κατάσταση αυτή οι ασθενείς έχουν μειωμένη αντίληψη του περιβάλλοντος και αδυνατούν να επεξεργαστούν πλήρως ερεθίσματα και πληροφορίες που τους δίνονται, ενώ υπάρχει πιθανότητα να έχουν παραισθήσεις και έντονο εκνευρισμό. Το σύνολο αυτών των συμπτωμάτων χαρακτηρίζεται ως ντελίριο. Μπορεί να προκληθεί από μία σειρά παραγόντων, μεταξύ των οποίων είναι η ανισορροπία μεταβολικών παραγόντων (χαμηλό νάτριο), οι λοιμώξεις, και στην περίπτωση ενός χειρουργείου, η αναισθησία, η αφυδάτωση και ένα πιθανό συμβάν στην αιμάτωση κατά την διάρκεια της επέμβασης, όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια. Το ντελίριο έχει ίδια συμπτώματα με την αρχόμενη άνοια, γι' αυτόν το λόγο, κρίνεται απαραίτητο να ερωτηθούν οι οικείοι του ασθενούς για την προεγχειρητική κατάστασή του. Στην μελέτη των *Lundsrom et al* (2003), ντελίριο παρατηρήθηκε στο 37% των μη ανοϊκών ασθενών που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο κατάγματος του αυχένα του μηριαίου οστού (66). Ένα πολύ ενδιαφέρον στοιχείο που προκύπτει από μελέτη προ δεκαετίας, είναι ότι στο 69% των ασθενών που αναφέρθηκε μετεγχειρητικό ντελίριο, διαγνώστηκε άνοια μέσα σε μία πενταετία (67).

Οι θεράποντες συστήνεται να επικεντρώνονται στην διερεύνηση των περιπτώσεων που εμφανίζουν ντελίριο, καθώς κάποιες περιπτώσεις μπορεί να έχουν υπόβαθρο όπως η υποξαιμία και η υπονατριαιμία ή ακόμα και να εμφανίζεται ως σύμπτωμα αναπνευστικής ανεπάρκειας, εμφράκτου του μυοκαρδίου, αρρυθμιών, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κ.ο.κ. (6, 66).

Ένα τελευταίο σημείο, το οποίο χρήζει ιδιαίτερης προσοχής σε άτομα που πάσχουν από χρόνιες νόσους, είναι η ψυχολογική δυστοκία την οποία βιώνουν ως

αποτέλεσμα του χρόνιου πόνου, της ανικανότητας ή ακόμα και του περιορισμού τους κατ' οίκον. Δεν είναι σπάνιο, αυτοί οι ασθενείς να λαμβάνουν αντικαταθλιπτική ή αγχολυτική αγωγή. Από την συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης είναι αυτοί που πρέπει να διακοπούν δύο εβδομάδες πριν το χειρουργείο. Παρά την διακοπή ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να προσέξει για θέματα που μπορεί να προκύψουν από το κυκλοφορικό σύστημα υπό γενική αναισθησία (6).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΕΡΙΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ. Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν άτομα με ρευματικές νόσους, σε κάποιες περιπτώσεις, δύναται να επιφέρει δυσάρεστες επιπλοκές για τον ασθενή και να παρατείνει τον χρόνο νοσηλείας ή να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, μέχρι και θάνατο. Γι' αυτόν τον λόγο, οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί και να λαμβάνουν κάθε δυνατή προφύλαξη, μελετώντας ενδελεχώς το ιστορικό και τις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών, πριν την κάθε τους απόφαση.

Δυστυχώς, μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες χορήγησης των φαρμάκων αυτών, κυρίως γιατί είναι τέτοια η φύση του ανοσοποιητικού συστήματος που χρήζει περαιτέρω μελέτης για την πλήρη κατανόησή της. Ελλείψει συγκεκριμένου πρωτοκόλλου, λοιπόν, οι ρευματολόγοι βασίζονται κυρίως στην κλινική τους εμπειρία και στα νεώτερα ερευνητικά αποτελέσματα, για να συστήσουν την φαρμακευτική αγωγή που θα πρέπει κάποιος να ακολουθήσει, πριν, κατά την διάρκεια και μετά από ένα χειρουργείο.

Σ' αυτήν την εργασία κρίνεται απαραίτητο να παρατεθούν τα φαρμακευτικά σκευάσματα, μέσω τεσσάρων μεγάλων κατηγοριών και βάσει της φύσης της δραστικής τους ουσίας, αλλά και του σκοπού για τον οποίο χορηγούνται. Αυτές είναι:

**I. DMARDs** (Traditional Modifying Antirheumatic Drugs ή (παραδοσιακοί) Τροποποιητικοί Παράγοντες της Νόσου)

II. **Βιολογικοί DMARDs** (Βιολογικοί Τροποποιητικοί Παράγοντες της Νόσου), που χωρίζονται σε δύο υποκατηγορίες α. Anti- TNFα (Tumor Necrosis Factor alpha Antagonists ή Ανταγωνιστής του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων α) και β. Βιολογικοί παράγοντες, πέρα από TNFα

III. **Αγωγή χορηγούμενη με DMARDs**, χωριζόμενη σε τρεις υποκατηγορίες α. Γλυκοκορτικοειδή β. NSAIDs (Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) και γ. Θεραπεία για την οστεοπόρωση

**IV. Αντιβιοτική προφύλαξη**

Για λόγους ευκολίας και καλύτερης παράθεσης των πληροφοριών γύρω από τα φάρμακα, κρίθηκε σκόπιμο στο παρόν κεφάλαιο να παρατεθούν οι δύο πρώτες

κατηγορίες, δηλαδή τα συμβατικά και τα βιολογικά DMARDs, ενώ στα επόμενα κεφάλαια θα αναλυθούν διεξοδικά τα συγχορηγούμενα φάρμακα και η αντιβιοτική προφύλαξη.

## **4.1. DMARDS**

### **4.1.1. Υδροξυχλωροκίνη (Hydroxychloroquine)**

Πρόκειται για ένα μόριο που έχει ανθελονοσιακή δράση και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του ερυθρηματώδους λύκου και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του δεν είναι γνωστός. Η δυνατότητά του να προσδένεται στο DNA φαίνεται ότι επιδρά στην εξαρτημένη συμπληρωματικότητα που οδηγεί στην πρόσδεση των αντισωμάτων στα αντιγόνα, με το να παρεμποδίζει την χημειοτακτική κίνηση των ουδετερόφιλων κυττάρων. Η παρούσα βιβλιογραφία σημειώνει ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η υδροξυχλωροκίνη σχετίζεται με μετεγχειρητικές λοιμώξεις και οι κλινικές μελέτες συστήνουν την αδιάκοπη χορήγησή της κατά την περιεγχειρητική περίοδο (37, 68, 69).

### **4.1.2. Μεθοτρεξάτη (Methotrexate (MTX))**

Η μεθοτρεξάτη θεωρείται ως ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ρευματικών νόσων, όπως η Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Ψωριασική αρθρίτιδα και διάφορες μορφές ψωρίασης. Πρόκειται για αναστολέα της δειδροφολικής αναγωγής και δρα με την αύξηση της έκκρισης αδενοσίνης, παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και ελέγχει το προφίλ κυτοκίνης (37, 68, 69).

Η χορήγησή της γίνεται δια του στόματος ή με υποδόριες ενέσεις ή σε διάλυμα για ενδομυϊκή χρήση. Πέρα από τις ήπιες παρενέργειες (ναυτία, κακουχία και ανορεξία), η μεθοτρεξάτη όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις και μεγάλο διάστημα έχει κατηγορηθεί για τρανσαμινασαιμία, ηπατική ίνωση και κίρρωση (70). Σε αυτήν την κατεύθυνση και για την έγκαιρη ανίχνευση τυχόν αλλοιώσεων στο ήπαρ, νεότερα δεδομένα προτείνουν την μέτρηση του αμινοπεπτιδίου του προκαλλογόνου III. Τα επίπεδα του αμινοπεπτιδίου- το οποίο είναι παράγωγο του αναβολισμού του κολλαγόνου III- αυξάνονται στον ορό ήδη από τα πρώτα στάδια της ίνωσης. Επομένως, η εξέταση αυτή μπορεί να διενεργηθεί πριν το χειρουργείο,

αν ο ασθενής έχει αμελήσει την εξαμηνιαία μέτρηση του αμινοπεπτιδίου ορού ή έχει να υποβληθεί σε ελαστογραφία ήπατος πάνω από έναν χρόνο (71).

Μία ακόμα παρενέργεια που προκαλείται από τη μεθοτρεξάτη είναι η τοξικότητα του μυελού των οστών. Οι απλές αιματολογικές εξετάσεις θα δείξουν πιθανή θρομβοπενία, λευκοπενία ή μεγαλοβλαστική αναιμία. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται μείωση της δοσολογίας και λήψη φυλλικού οξέος. Πρόδρομες καταστάσεις που μπορούν να δείξουν την επικείμενη τοξικότητα του μυελού των οστών είναι η αύξηση του μέσου όγκου ερυθρών (mean corpuscular volume ή mean cell volume- MCV), η φλεγμονή του βλεννογόνου, η πνευμονίτιδα και η πνευμονική ίνωση- οι δύο τελευταίες είναι αμφοότερες πολύ σοβαρές καταστάσεις και είναι αρκετές για να αναστείλουν ένα προγραμματισμένο χειρουργείο επί μακρόν (72).

Έχει, επίσης, βρεθεί ότι η μεθοτρεξάτη μπορεί να επηρεάσει και τα νεφρά και γι' αυτόν τον λόγο ο προεγχειρητικός έλεγχος πρέπει να συμπεριλαμβάνει την ουρία και την κρεατινίνη. Παρόλα αυτά, η μεθοτρεξάτη φαίνεται να ωφελεί το καρδιαγγειακό σύστημα όσων την λαμβάνουν επί μακρόν, καθώς βρέθηκε ότι έχουν χαμηλότερα ποσοστά κινδύνου σε σχέση με όσους δεν την λαμβάνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Πιθανολογείται ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στα αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά της (73).

Συχνή είναι η συγχορήγηση της μεθοτρεξάτης με βιολογικούς παράγοντες, όπως ο anti-TNFα, που θα αναλυθεί παρακάτω, λόγω της ικανότητάς της να παρεμποδίζει την ανάπτυξη αντισωμάτων εναντίον τους (72).

Τέλος, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II που δεν ελέγχεται από φάρμακα ή σε ασθενείς που λαμβάνουν πρεδνιζολόνη σε δόση μεγαλύτερη των 10 mg/ ημέρα. Η κλινική συνεκτίμηση θα καθορίσει τον κίνδυνο του χειρουργείου κι αν αυτός βρεθεί αυξημένος, τότε συστήνεται η διακοπή της MTX μία εβδομάδα πριν το χειρουργείο και η εκ νέου χορήγησή της μία εβδομάδα μετά από αυτό (37, 68, 69).

#### **4.1.3. Λεφλουνομίδη (Leflunomide)**

Έχει ανοσορυθμιστικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, μέσω της καταστολής της βιοσύνθεσης των πυριμιδίων. Ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης

αναστέλλει την διϋδροοροτική αφυδρογονάση και επομένως έχει την ικανότητα να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την ανάπτυξη άσηπτων φλεγμονών. Παρά την αποδεδειγμένη δράση του ως αντιρευματικός παράγοντας, τα δεδομένα όσον αφορά την εμπλοκή του σε επιπλοκές μετά από χειρουργείο είναι αντικρουόμενα. Η κραταιά αντίληψη στο χώρο της κλινικής ρευματολογίας και τα περισσότερα guidelines δείχνουν ότι μπορεί να υπεισέρχεται στην φυσιολογική άμυνα του οργανισμού για την αντιμετώπιση λοιμοξιογόνων παραγόντων και ότι πρέπει να διακόπτεται δύο εβδομάδες πριν το χειρουργείο και η εκ νέου χορήγησή του να γίνεται τρεις μέρες μετά το χειρουργείο (37, 68, 69). Υπάρχουν όμως και κάποιες μελέτες που δεν έδειξαν στατιστική διαφορά στην εμφάνιση επιπλοκών από λοιμώξεις σε όσους σταμάτησαν το φάρμακο και σε όσους το συνέχισαν (74).

#### **4.1.4. Αζαθειοπρίνη (Azathioprine)**

Η αζαθειοπρίνη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του Συστημικού ερυθηματώδους λύκου και των συστηματικών αγγειίτιδων. Ανταγωνίζεται τον μεταβολισμό της πουρίνης και μπορεί να αναστείλει τη σύνθεση του DNA, RNA και πρωτεϊνών. Λόγω αυτής της δράσης, εμπλέκεται στην μείωση του κυτταρικού μεταβολισμού και του ρυθμού της μίτωσης των κυττάρων. Στο ανοσοποιητικό σύστημα εμπλέκεται κυρίως στον ρυθμό παραγωγής των λεμφοκυττάρων. Όπως σε όλους τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, έτσι και με την αζαθειοπρίνη πρέπει να γίνει έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων πριν το χειρουργείο, γιατί η χρήση τους εκθέτει τους ασθενείς σε υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων. Η λήψη του μπορεί να επιφέρει πιθανή λευκοπενία (37, 68, 69).

#### **4.1.5. Σουλφασαλαζίνη (Sulfasalazine)**

Η σουλφασαλαζίνη έχει εκλεκτική αντιφλεγμονώδη δράση στο εντερικό τοίχωμα και στο ήπαρ και χορηγείται σε περιπτώσεις Ελκώδους κολίτιδας, νόσου του Crohn, και, νεανικής ή μη, ρευματοειδούς αρθρίτιδας (σε περιπτώσεις που άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δεν γίνονται καλώς ανεκτά) (72). Η λήψη της μπορεί να επιφέρει πιθανή λευκοπενία (37, 68, 69).

#### **4.1.6. Κυκλοσπορίνη (Cyclosporine)**

Η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί ένα εξαιρετικό φάρμακο για την αντιμετώπιση των δερματικών και ρευματολογικών εκδηλώσεων της ψωρίασης. Ενώ η βραχυπρόθεσμη διαλείπουσα χρήση δεν συνδέεται με σοβαρές παρενέργειες. Η



μακροχρόνια χρήση της μπορεί να προκαλέσει υπομαγνησιαιμία, υπερκαλιαιμία, αύξηση του ουρικού οξέος, αύξηση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερίνης. Οι σοβαρότερες παρενέργειες είναι εμφάνιση οξείας ή χρόνιας νεφρικής βλάβης και η αρτηριακή υπέρταση, γι' αυτό και συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών. Η παρακολούθηση των επιπέδων κρεατινίνης είναι επίσης μεγάλης σημασίας (75).

Εφόσον, δεν παρουσιάζονται σοβαρές παρενέργειες ή η υπέρταση είναι ελεγχόμενη από αντιυπερτασική αγωγή δεν έχει βρεθεί ότι η κυκλοσπορίνη εμπλέκεται σε μετεγχειρητικές επιπλοκές (76). Σε γενικές γραμμές, έχει επικρατήσει η αρχή της προφύλαξης στην χορήγηση των DMARDs κατά την περιεγχειρητική περίοδο, το οποίο σημαίνει ότι αν κάποιος σκεύασμα δεν έχει αποδειχτεί ότι δεν σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών, τότε κρίνεται καλύτερο να διακοπεί η χορήγησή του πριν το χειρουργείο και να συνεχιστεί κατά την περίοδο της ανάρρωσης. Στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 9**), παρουσιάζονται συνοπτικά τα συμπεράσματα της υποενότητας σχετικά με την χορήγηση DMARDs κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

<b>Πίνακας 9.</b> Συνιστώμενος χρόνος διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής με DMARDs των ρευματικών ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργείο				
<b>Φάρμακο</b>	<b>Χρόνος ημιζωής (t<sub>1/2</sub>)</b>	<b>Χρόνος λήψης δόσης</b>	<b>Διακοπή πριν το χειρουργείο</b>	<b>Συνέχιση του φαρμάκου</b>
<b>Μεθοτρεξάτη (MTX)</b>	3-15 ώρες	Εβδομαδιαίως	Μία εβδομάδα, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις*	Ναι, υπό όρους*
<b>Λεφλουνομίδη</b>	14 ημέρες	Ημερησίως	Δύο εβδομάδες	Μετά από 3 ημέρες (οι απόψεις διίστανται)
<b>Υδροξυχλωροκίνη</b>	32-50 ώρες	1-2 φορές/ Ημερησίως	Όχι	Ναι
<b>Αζαθειοπρίνη</b>	1-3 ώρες	Ημερησίως	Όχι	Ναι
<b>Σουλφασαλαζίνη</b>	7-15 ημέρες	1-2 φορές/ Ημερησίως	Όχι	Ναι
<b>Κυκλοσπορίνη</b>	5-18 ώρες	2 φορές/ Ημερησίως	Μία εβδομάδα πριν το χειρουργείο	Μία εβδομάδα μετά το χειρουργείο
<i>*σε εξαιρετικές περιπτώσεις (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μη ελεγχόμενος διαβήτης κλπ) η μεθοτρεξάτη συστήνεται να διακόπτεται μία εβδομάδα πριν το χειρουργείο</i>				
Προσαρμοσμένο από: MacKenzie, 2017; Goodman et al, 2017; Gardner, 2013				

**Πίνακας 9.** Συνιστώμενος χρόνος διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής με DMARDs των ρευματικών ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργείο.

## 4.2. Βιολογικοί DMARDS

### 4.2.1. Anti-TNFα (Tumor Necrosis Factor alpha antagonist)-Ανταγωνιστής του Παράγοντα Νέκρωσης του Όγκου άλφα

Ο anti-TNFα χρησιμοποιείται από την ρευματολογία σε ένα μεγάλο εύρος παθήσεων-Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Ψωριασική αρθρίτιδα, Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ), Εντεροπαθητικές αρθρίτιδες κ.α. Τα διάφορα έκδοχά του δίνουν μία ευκαιρία επιλογής στους θεράποντες ιατρούς να δώσουν στον ασθενή την καταλληλότερη για την περίπτωση του αγωγή. Όλα δρουν ανταγωνιστικά προς τον TNFα, αλλά υπάρχουν μικρές διαφοροποιήσεις στον τρόπο δράσης τους.

Το *Infliximab* είναι ένα χημειοκλωνικό μονοκλωνικό αντίσωμα που χορηγείται σε ενήλικες με ΡΑ, Ψωριασική αρθρίτιδα και Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα κ.α. . Στοχεύει στην εξουδετέρωση του TNFα με το να μην επιτρέπει την προσκόλλησή του στους υποδοχείς του (77), με μεγάλη συγγένεια και ειδικότητα. Η εξουδετέρωση προκύπτει από την τελική λύση των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή TNFα. Το *Infliximab* έχει ενταχθεί από το 2010 στα guidelines του Ηνωμένου Βασιλείου για την θεραπεία της νόσου του *Crohn* (NICE, 2010) Το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, *Adalimumab*, χρησιμοποιείται κυρίως στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα, στην πολυαρθρική JIA (Juvenile Idiopathic Arthritis-Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα), στην μέτρια ή σοβαρά ενεργό ΡΑ, στις Φλεγμονώδεις Σπονδυλοαρθρίτιδες όπως ΑΣ κ.α. . Μειώνει τα επίπεδα των κυτταροκινών και τους δείκτες φλεγμονής (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη –CRP, ινωδογόνο).

Τελευταία, έχει ενταχθεί στην φαρμακευτική φαρέτρα των ρευματολόγων ένα ακόμα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το *Golimumab*, το οποίο αν και έχει παρόμοια δράση με το *infliximab* και δρα εναντίον της IgG1. Χορηγείται κατά κύριο λόγο μαζί με την MTX για την θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της Ψωριασικής αρθρίτιδας και της Αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας στην ενεργή φάση της νόσου (78, 79). Το *Etanercept* είναι μία πρωτεΐνη σύντηξης και αποτελείται από δύο μέρη, ένα τμήμα του ανθρώπινου TNF υποδοχέα το οποίο συντήκεται με το Fc της ανθρώπινης IgG, για να δημιουργήσουν ένα διμερές μόριο. Χορηγείται για την αντιμετώπιση της ΡΑ , της JIA και σε μέτρια ή σοβαρή ενεργό ΡΑ. Επίσης, λόγω των ήπιων παρενεργειών του, χορηγείται σε πολυαρθρική ή ολιγοαρθρική JIA, νεανική ΡΑ και ΑΣ, αλλά υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής είναι > 2 ετών.

Η κατηγορία κλείνει το *Certolizumab pegol*. Το τελευταίο διακρίνεται από όλα τα προηγούμενα σε επίπεδο δομής, καθώς πρόκειται για ένα ανασυνδυασμένο τμήμα Fab' ενός αντισώματος (δηλαδή, περιέχει μόνο το τμήμα αυτό του αντισώματος που προσδένεται στο αντιγόνο), του οποίου όμως η δράση στοχεύει κι αυτή εναντίον του TNFα (80). Χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΡΑ, ψωριασική αρθρίτιδα, ΑΣ κ.α.

Λόγω της ανοσοτροποποιητικής τους δράσης, τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση λοιμώξεων. Μελέτες που συγκρίνουν anti- TNFα και παραδοσιακά DMARDs καταλήγουν ότι η πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα είναι μεγαλύτερη (68, 69).

Η γενική κατευθυντήριος γραμμή για την περιεγχειρητική χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι να παρακρατείται για χρόνο ίσο με μία ή μιάμιση ημιζωή του φαρμάκου (half- life). Ταυτόχρονα, πρέπει να μην επιτραπεί μεγαλύτερο διάστημα διακοπής, γιατί αυτό μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση της ασθένειας. Η χρυσή τομή έχει οριστεί με βάση κλινικές δοκιμές, οι οποίες προτείνουν, ως βέλτιστο σχήμα, την διακοπή για έναν ή δύο κύκλους πριν το χειρουργείο και την εισαγωγή του φαρμάκου εκ νέου, όταν τα εξωτερικά τραύματα έχουν ιαθεί και δεν υπάρχουν ενδείξεις για σοβαρή λοίμωξη (68, 69).

Αυτό το guideline μεταφράζεται ως εξής για τα μονοκλωνικά αντισώματα που αναφέρθηκαν παραπάνω: το *Infiximab* όπως και το *Golimumab* παρακρατούνται 6 εβδομάδες πριν το χειρουργείο, το *Adalimumab* προτείνεται να μην χορηγείται 2 με 4 εβδομάδες πριν το χειρουργείο, ενώ το *Etanercept*, χρειάζεται να μην χορηγηθεί 1 με 2 εβδομάδες πριν από το προκαθορισμένο χειρουργείο. Τέλος, το *Certolizumab pegol*, για την ασφάλεια των ασθενών πρέπει να διακόπτεται 6 εβδομάδες πριν το χειρουργείο (68, 69, 81, 82). Στον ακόλουθο πίνακα (10) αναφέρονται συνοπτικά τα παραπάνω δεδομένα.

## 4.2.2. Βιολογικοί DMARDS Πέρα από τον TNFα

### 4.2.2.1. Τοσιλιζουμάμπη (*Tocilizumab*)

Το *Tocilizumab* ενδείκνυται για την θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής μορφής ΡΑ, αλλά και της συστηματικής JIA με μέτρια ή σοβαρή ενεργό νόσο, σε παιδιά και ενήλικες. Είναι εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της ιντερλευκίνης- 6 (IL-6) και έχει ισότυπο IgG1. Σε έρευνα με 161 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικό χειρουργείο, και είχαν το *Tocilizumab* στο θεραπευτικό τους σχήμα, 20 παρουσίασαν καθυστέρηση στην επούλωση των τραυμάτων τους, 3 νόσησαν από κάποια λοίμωξη (2 τοπικά στην περιοχή της τομής και ένας στο χειρουργημένο σημείο), ενώ παρατηρήθηκαν 36 περιπτώσεις στις οποίες η ΡΑ είχε έξαρση. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι το συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έχει την ιδιότητα να κρατάει την CRP σε σχετικά φυσιολογικά επίπεδα και, ενδεχομένως, να ήταν αυτός ο παράγοντας που να καθυστέρησε την έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης με τις καθιερωμένες αιματολογικές εξετάσεις μετά το χειρουργείο (Momoehara et al, 2013). Η πρόταση για αυτό το αντίσωμα είναι να σταματάει η χορήγησή του 3 εβδομάδες πριν το χειρουργείο, αν η αναισθησία προγραμματιστεί να χορηγηθεί υποδόρια και 4 εβδομάδες αν γίνει ενδοφλέβια (68, 69).

<b>Πίνακας 10.</b> Βιολογικοί παράγοντες: Δοσολογία και περιεγχειρητική διαχείριση.				
<b>Γενική σύσταση:</b> Διακοπή αυτών των φαρμάκων και προγραμματισμός της επέμβασης στο τέλος του κύκλου θεραπειών. Η επανέναρξή τους μπορεί να γίνει τουλάχιστον 14 ημέρες μετά το χειρουργείο και εφόσον δεν παρατηρούνται προβλήματα στην επούλωση των πληγών, μολύνσεις ή λοιμώξεις				
<b>Φάρμακο</b>	<b>Χρόνος ημιζωής</b>	<b>Μηχανισμός δράσης</b>	<b>Δοσολογία</b>	<b>Προγραμματισμός εγχείρισης (μετά την τελευταία δόση)</b>
<b>Adalimumab</b>	10-20 ημέρες	Anti- TNF	Ανά δεκαπενθήμερο	2 <sup>η</sup> -3 <sup>η</sup> εβδομάδα
<b>Etanercept</b>	3.5-5.5 ημέρες	Anti- TNF	Εβδομαδιαίως	2 <sup>η</sup> εβδομάδα
<b>Golimumab</b>	14 ημέρες	Anti-TNF	Κάθε 4(SQ) ή	5 <sup>η</sup> εβδομάδα
<b>Infliximab</b>	9.5 ημέρες	Anti- TNF	Δόση φόρτισης 0-2-4-6 εβδομάδες. Μετά κάθε 8 εβδομάδες	5 <sup>η</sup> , 7 <sup>η</sup> ή 9 <sup>η</sup> εβδομάδα αντίστοιχα
<b>Certolizumab</b>	14 ημέρες	Anti- TNF	Κάθε 2 εβδομάδες	3 <sup>η</sup> ή 5 <sup>η</sup> εβδομάδα
<b>Abatacept</b>	12.6 ημέρες	Αναστολέας T-λεμφοκυττάρων	Μηνιαίως (IV) ή	5 <sup>η</sup> εβδομάδα ή
			εβδομαδιαίως (SQ)	2 <sup>η</sup> εβδομάδα
<b>Rituximab</b>	18-22 ημέρες (η δράση του μπορεί να διαρκέσει για μήνες)	Αναστολέας B-λεμφοκυττάρων	2 δόσεις, με χρονική απόσταση 15 ημερών, κάθε 4-6 μήνες	7 <sup>ος</sup> μήνας
<b>Tocilizumab</b>	11-13 ημέρες	Ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-6	Εβδομαδιαίως (SQ) ή	2 <sup>η</sup> εβδομάδα
			κάθε 4 εβδομάδες	5 <sup>η</sup> εβδομάδα
<b>Anakinra</b>	4-6 ώρες	Ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-6	Ημερησίως	2 <sup>η</sup> ημέρα
<b>Tofacitinib:</b> ΔΙΑΚΟΠΗ αυτού του φαρμάκου 7 ημέρες πριν το χειρουργείο			Ημερησίως ή δύο φορές/ ημέρα	7 <sup>η</sup> ημέρα
SQ: Subcutaneous – Υποδόρια ένεση, IV: Intravenous – Ενδοφλέβια ένεση, IL: Interleukin- Ιντερλευκίνη, TNF: Tumor Necrosis Factor- Παράγοντας Νέκρωσης του Όγκου				
Πηγή:MacKenzie, 2017; Franco et al,2017;Gradner, 2013				

**Πίνακας 10.** Βιολογικοί παράγοντες: Δοσολογία και περιεγχειρητική διαχείριση.

#### **4.2.2.2. Αμπατασέπτη (Abatacept)**

Το *Abatacept* χορηγείται σε ασθενείς με ΡΑ και ασθενείς με πολυαρθρική ΙΙΑ ηλικίας >6 ετών, με μέτρια ή σοβαρή ενεργό νόσο. Προέρχεται από την σύντηξη της αιμοσφαιρίνης και του αντιγόνου του κυττοτοξικού Τ λεμφοκυττάρου- 4 (Cytotoxic T Lymphocyte- associated Antigen 4- CTLA-4). Προκαλεί ανοσοκαταστολή με το να δρα εκλεκτικά εναντίον της πλήρους ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων. Το *Abatacept* χορηγείται εβδομαδιαίως με υποδόρια ένεση ή μηνιαίως με έγχυση και δεν υπάρχουν αναφορές που να το ενοχοποιούν για συμμετοχή του σε εμφάνιση λοιμώξεων. Η προληπτική γραμμή που ακολουθείται

είναι να γίνεται το προγραμματισμένο χειρουργείο κοντά στο τέλος του θεραπευτικού κύκλου (37, 68, 69).

#### **4.2.2.3. Ριτουξιμάμπη (Rituximab)**

Το Rituximab καλύπτει ένα ευρύ φάσμα παθήσεων, από νεοπλασίες μέχρι αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα. Στην ρευματολογία χρησιμοποιείται κυρίως στην σοβαρή ενεργό ΡΑ. Είναι χιμαιρικό αντίσωμα που προκαλεί λύση του κυτταρικού τοιχώματος των Β- λεμφοκυττάρων, μέσω καταστροφής της πρωτεΐνης CD20. Όταν προσδένεται με αυτήν την πρωτεΐνη (με επίτοπο της CD-20) πυροδοτεί την κυτταρική απόπτωση. Το Rituximab χορηγείται σε δύο εγχύσεις σε διάστημα δύο εβδομάδων και η επανάληψη της δόσης γίνεται ανά εξάμηνο. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι συγκεκριμένο αντίσωμα έχει πολύ σοβαρές παρενέργειες (FDA, 2013) (83), μέχρι και θάνατο, οι οποίες θα συζητηθούν στο κεφάλαιο των λοιμώξεων. Εν προκειμένω, μας ενδιαφέρει η περιεγχειρητική διαχείριση του φαρμάκου και επομένως θεωρείται δεδομένο ότι ο ασθενής δεν έχει παρουσιάσει κάποια αλλεργική αντίδραση ή δεν έχει υπάρξει κάποια άλλη σοβαρή παρενέργεια, λόγω του φαρμάκου. Μέσα στο εξάμηνο που μεσολαβεί από την μία δόση στην επόμενη, μπορεί να επιλεγεί ο κατάλληλος χρόνος για το χειρουργείο, με γνώμονα την μέτρηση των Β-λεμφοκυττάρων σε φυσιολογικά επίπεδα (37, 68, 69).

#### **4.2.2.4. Anakinra**

Το *Anakinra* είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1α και ιντερλευκίνης-1β. Η ιντερλευκίνη είναι μία βασική προ- φλεγμονώδης πρωτεΐνη, που λειτουργεί ως μεσολαβητής σε κυτταρικές αποκρίσεις και ιδιαίτερα σε αυτές που σχετίζονται με φλεγμονές στις αρθρώσεις. Το Anakinra παρά την ανοσοκατασταλτική του δράση, δεν φαίνεται να εμπλέκεται σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων μετά από χειρουργείο (68, 69) και το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR), στο guideline που εξέδωσε το 2017, προτείνει το χειρουργείο να λαμβάνει χώρα μόλις την δεύτερη ημέρα διακοπής τους φαρμάκου, τουλάχιστον σε ότι αφορά μεγάλα ορθοπεδικά χειρουργεία (ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος) (84).

#### **4.2.2.5. Tofacitinib**

Το συγκεκριμένο φάρμακο είναι μία σχετικά καινούργια προσθήκη στις επιλογές των ρευματολόγων για την καταπολέμηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στις κλινικές δοκιμές το εν λόγω φάρμακο συνδέεται με ουδετεροπενία, αναιμία και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Τα προς ώρας δεδομένα δεν επιτρέπουν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου, γι' αυτό και προτιμάται μία προφυλακτική τακτική σε σχέση με την περιεγχειρητική διαχείρισή του (84). Στον προηγούμενο πίνακα (**Πίνακας 10**) αναφέρονται συνοπτικά τα παραπάνω δεδομένα για τους βιολογικούς παράγοντες.

Η βιβλιογραφία κάνει έναν διαχωρισμό σε ό,τι αφορά τους ασθενείς που πάσχουν από Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (SLE) και την θεραπεία που αυτοί λαμβάνουν με DMARDs. Ο διαχωρισμός αυτός συνίσταται στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και στο αν και κατά πόσο μπορεί να διακοπεί η φαρμακευτική αγωγή περιεγχειρητικά. Στην περίπτωση αυτή, οι θεράποντες αξιολογούν τους κινδύνους στους οποίους μπορεί να εκτεθεί ο ασθενής τους, σε αποκλειστικά εξατομικευμένη βάση, συνυπολογίζοντας αυτούς που μπορεί να προκύψουν από την συνέχιση των DMARDs (και την επικινδυνότητα της επέμβασης, σαφώς) και αυτούς που μπορεί να ελλοχεύουν από την νόσο καθαυτή. Έτσι προκύπτουν δύο μεγάλες υποκατηγορίες διαχείρισης των DMARDs που δίνονται μόνο για την θεραπεία του SLE. Οι προτάσεις που προκύπτουν από τα guidelines, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 11**).

<b>Πίνακας 11. Περιεγχειρητική διαχείριση των DMARDs για τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (SLE)</b>		
<b>Κατάσταση του SLE</b>	<b>Δοσολογία</b>	<b>Συνέχιση/ Διακοπή</b>
<b>Σοβαρός SLE</b>		
Μυκοφαινόλη μοφετίλη	Δύο φορές/ ημέρα	Συνέχιση
Αζαθειοπρίνη	1 φορά/ ημέρα ή δύο φορές/ ημέρα	Συνέχιση
Κυκλοσπορίνη	Δύο φορές/ ημέρα	Συνέχιση
Τακρόλιμους	Δύο φορές/ ημέρα	Συνέχιση
<b>Μη σοβαρός SLE</b>		
Μυκοφαινόλη μοφετίλη	Δύο φορές/ ημέρα	Διακοπή
Αζαθειοπρίνη	1 φορά/ ημέρα ή δύο φορές/ ημέρα	Διακοπή
Κυκλοσπορίνη	Δύο φορές/ ημέρα	Διακοπή
Τακρόλιμους	Δύο φορές/ ημέρα	Διακοπή
<i>DMARDs: Disease- Modifying Antirheumatic Drugs/ Ανοσοτροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα. SLE: Systemic Lupus Erythematosus / Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος</i>		

**Πίνακας 11.** Περιεγχειρητική διαχείριση των DMARDs για τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (SLE) (Προσαρμοσμένο από: Προσαρμοσμένο από: MacKenzie (2017) (85), Goodman et al. (2017) (84)).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ DMARDs

### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ Ι: ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Σε αυτήν την κατηγορία υπάγονται οι φαρμακευτικές ουσίες που επικουρούν στην θεραπεία της ρευματικής νόσου. Οι τρεις κύριες κατηγορίες είναι α. Γλυκοκορτικοειδή β. NSAIDs (Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) και γ. Φάρμακα κατά της Οστεοπόρωσης. Στο παρόν κεφάλαιο θα αναλυθεί ο ρόλος των γλυκοκορτικοειδών, ενώ στο **Κεφάλαιο 6**—το οποίο αποτελεί την νοηματική συνέχεια αυτού του κεφαλαίου- θα συζητηθούν οι άλλες δύο μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων.

Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών στην ρευματοειδή αρθρίτιδα μετράει πάνω από 64 χρόνια ζωής. Αν και την δεκαετία του '90 η έρευνα εστίασε περισσότερο στα NSAIDs (λόγω λήξης της πατέντας των GCs και του περιορισμού των κερδών που θα είχαν οι εταιρίες παραγωγής τους), τα GCs επανήλθαν στο προσκήνιο για να καταλάβουν μεγάλο κομμάτι της συμπληρωματικής θεραπείας πολλών φλεγμονωδών ρευματικών παθήσεων (86). Διεθνείς μελέτες δείχνουν ότι ο πληθυσμός που πάσχει από ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να λαμβάνει γλυκοκορτικοειδή σε ποσοστό έως και 90%, ανάλογα με την χώρα (87), ενώ σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ρευματική πολυμυαλγία, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και συστηματική αγγειίτιδα τα έχουν ως μέρος της θεραπείας τους.

Τα GCs είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά στην αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση τους, αλλά η απρόσκοπτη χρήση τους περιπλέκεται από τις παρενέργειές τους. Επειδή χρησιμοποιούνται σε αρκετές ρευματικές παθήσεις (πίνακας 5.1) και εμφανίζουν αρκετές παρενέργειες, κρίθηκε σκόπιμο σε αυτήν την εργασία να αναλυθούν περαιτέρω ο μηχανισμός δράσης τους, η χρήση τους ανά περίπτωση ρευματικής ασθένειας και οι παρενέργειες που έχουν στα διάφορα υποσυστήματα. Στο τέλος της υποενότητας αυτής, θα συζητηθεί η διαχείρισή τους περιεγχειρητικά.

<b>Πίνακας 5.1: Χρήση των γλυκοκορτικοειδών στην ρευματολογία</b>					
	Αρχική δόση από το στόμα			Ενδοφλέβια πολύ υψηλή δόση ή θεραπεία ώσεων	Ενδοαρθρική έγχυση
	Χαμηλή	Μέτρια	Υψηλή		
<b>Αρθρίτιδες</b>					
Οξεία ουρική αρθρίτιδα	-	2	2	-	2
Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα	-	1	1	-	1
Οστεοαρθρίτιδα	-	-	-	-	1
Ψωριασική αρθρίτιδα	-	1	-	-	2
Ρευματικός πυρετός	-	1	1	-	-
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	2	2	1	1	2
Αντιδραστική αρθρίτιδα	-	-	-	-	1
<b>Παθήσεις του κολλαγόνου</b>					
Δερματομυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα	-	-	3	1	-
Mixed connective tissue disease	-	1	-	1	1
Ρευματική πολυμυαλγία	-	3	-	1	-
Σύνδρομο Sjögren	-	-	1	-	-
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	-	2	1	1	-
Συστημική σκλήρυνση	-	1	-	-	-
<b>Συστηματικές αγγειίτιδες</b>	-	-	3	1	-

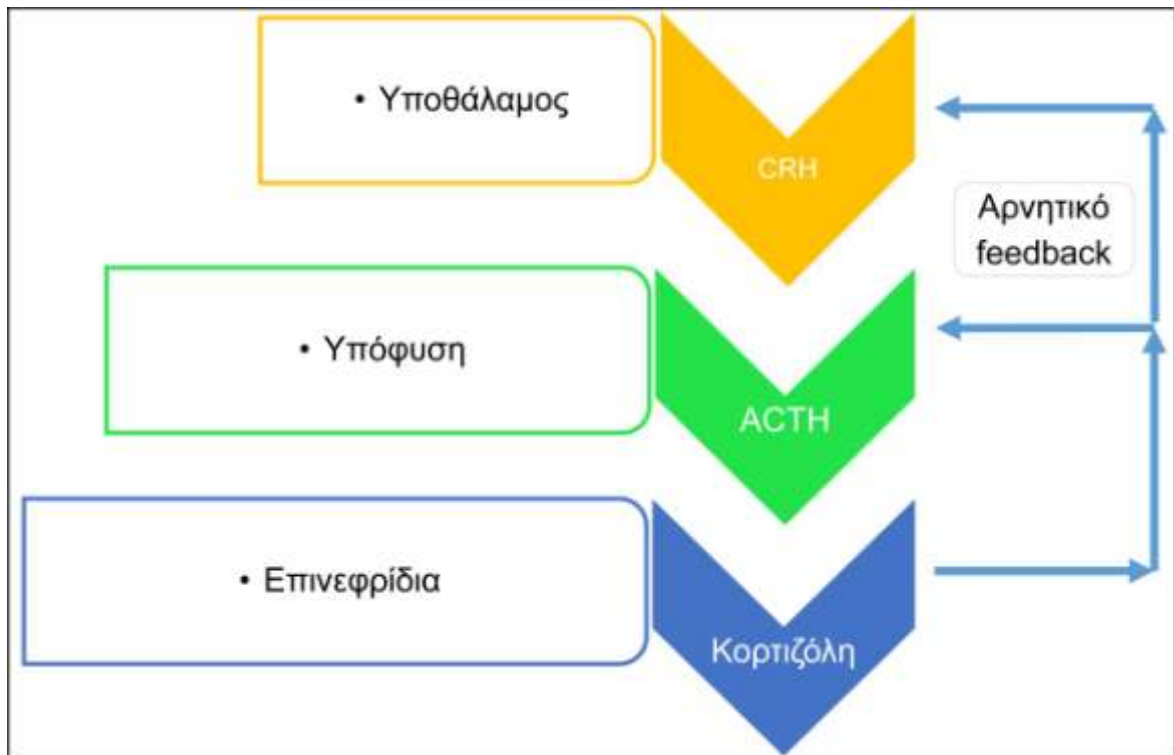
**Πίνακας 12.** Στον πίνακα έχουν σημειωθεί ως εξής : με-η σπάνια χρήση, με 1 η μη συχνή χρήση, με 2 η συχνή χρήση (ή αλλιώς ως μέρος του βασικού θεραπευτικού σχήματος) και με 3 η χρήση των γλυκοκορτικοειδών ως η βασική θεραπευτική στρατηγική (Τροποποιημένο από Jacobs et al. (2012) (88)).

### 5.1. Ο Μηχανισμός Δράσης των Γλυκοκορτικοειδών

Το κύριο ενδογενές γλυκοκορτικοειδές στον άνθρωπο είναι η κορτιζόλη- η κορτιζόνη σε ανενεργό μορφή- η οποία εκκρίνεται από την φλοιώδη ζώνη των επινεφριδίων και ρυθμίζεται από την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) που εκκρίνεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Ο ενδογενής έλεγχος και η ρύθμιση γίνεται από τον άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων (Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Axis- HPA Axis) (**Διάγραμμα 1**).

Υπάρχει αναγνωρισμένη συσχέτιση ανάμεσα στο ανοσοποιητικό σύστημα, την πρόκληση φλεγμονών και τον έλεγχο που ασκεί ο άξονας HPA (89). Οι λειτουργίες που επιτελεί ο άξονας, μέσω της ρύθμισης των GCs είναι κεφαλαιώδους σημασίας για τον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένων της ομοιόστασης, του μεταβολισμού και της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Φυσιολογική ή μικρότερη του φυσιολογικού συγκέντρωση GCs, επιτρέπει στην κορτιζόλη να διαπεράσει την

κυτταρική μεμβράνη και να προσδεθεί με τον GC υποδοχέα  $\alpha$  (cGCR $\alpha$ ). Η πρόσδεση επιτρέπει στο σύμπλοκο κορτιζόλης- cGCR $\alpha$  να πάει στον πυρήνα του κυττάρου και να πυροδοτήσει μεταγραφές για κάποιες πρωτεΐνες, ενώ για κάποιες άλλες να καταστείλει την διαδικασία μεταγραφής του DNA.



**Διάγραμμα 1.** CRH: Corticotropin Releasing Hormone ACTH: Adenocorticotropic Hormone (Τροποποιημένο από: <http://neurosciencenews.com>, προσπέλαση την 15<sup>η</sup>/12/2017).

Σε γενικές γραμμές, η καταστολή των μεν έχει αντιφλεγμονώδη λειτουργία, ενώ η πυροδότηση των δε έχει ως αποτέλεσμα της παρενέργειες. Επί παραδείγματι, μία εκ των παρενεργειών είναι και η καταστολή της παραγωγής οστεοκαλσίνης και οστεοπρωτεγερίνης, που παίζουν καθοριστικό ρόλο στον αναβολισμό των οστών (90, 91). Σε μεγάλες συγκεντρώσεις, οι γλυκοπρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης ή κατευθείαν με την ίδια την μεμβράνη και να μπλοκάρουν την παραγωγή ή έκκριση ουσιών που είναι χρήσιμες για την ομοίωση και την ανοσία (92). Πιστεύεται ότι η υψηλή συγκέντρωση GCs ευνοεί την ενεργοποίηση υποδοχέων που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι ενεργοποιημένοι ή ακόμα ότι οδηγεί στο να καταληφθούν όλοι οι διαθέσιμοι υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης (ή ακόμα και των μιτοχονδρίων) και να εμποδίζεται έτσι ο εύρυθμος κυτταρικός μεταβολισμός. Υπό αυτήν την έννοια, οι -

αναμφίβολα – ευεργετικές αντιφλεγμονώδεις αρετές των GCs μπορούν να υποσκελιστούν από τις επιζήμιες παρενέργειες της μεγάλης δοσολογίας.

## **5.2. Δοσολογία**

### **5.2.1. Ανοσοκατασταλτική Αγωγή με Γλυκοκορτικοειδή**

Τα GCs αποτελούν το κύριο μέρος της θεραπευτικής στρατηγικής για την μυοσίτιδα, την ρευματική πολυμυαλγία- στην οποία έχουν θέση μονοθεραπείας-και την συστηματική αγγειίτιδα. Για άλλες ρευματικές παθήσεις, συγχορηγούνται με άλλα κατηγορίες φαρμάκων. Ως μονοθεραπεία της ρευματικής πολυμυαλγίας, η ύφεση μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση 15 mg πρεδνιζολόνης / ημέρα ή ανάλογο αυτών (93). Στην γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, προτείνεται μεγαλύτερη δοσολογία που κυμαίνεται μεταξύ 40-60 mg πρεδνιζολόνης/ ημέρα ή ανάλογο αυτών. Σε περίπτωση που αναφερθεί οξεία απώλεια όρασης, τότε απαιτείται θεραπεία ώσεων (94). Αξίζει να αναφερθεί ότι και στις δύο περιπτώσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω έχουν γίνει προσπάθειες να περιοριστεί η ποσότητα των GCs που χορηγούνται με το να συνδυάζονται με άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Οι έρευνες, όμως, που έχουν μέχρι τώρα έχουν δημοσιευτεί έχουν αντικρουόμενα στατιστικά αποτελέσματα και δεν έχουν επιβεβαιωθεί από διπλές τυφλές έρευνες (94).

### **5.2.2. Συνδυαστική Θεραπεία που Περιλαμβάνει Γλυκοκορτικοειδή**

- i) Θεραπεία ώσεων (pulse therapy): Οξέα επεισόδια και σοβαρές μορφές ρευματικών ασθενειών και οι επιπλοκές τους, αποτελούν ένδειξη για την θεραπεία ώσεων. Στις διαταραχές κολλαγόνου, αυτή η θεραπεία βοηθά στην επαγωγή της νόσου και την μείωση των φλεγμονωδών συμπτωμάτων. Στην PA, επομένως, βοηθά στο να μπει η νόσος σε ύφεση και να θεραπεύσει τις σοβαρές επιπλοκές της. Το αποτέλεσμα της θεραπείας ώσεων έχει βρεθεί ότι κρατάει μέχρι και 6 εβδομάδες, άρα για να κρατηθεί η νόσος σε ύφεση, προτείνεται να χορηγηθεί δευτερεύουσα θεραπευτική αγωγή (όχι γλυκοκορτικοειδή) παράλληλα με σκοπό να διατηρήσει την ύφεση για το μεγαλύτερο δυνατό χρονικό διάστημα (95).
- ii) Υψηλή και μέτρια δοσολογία: Η υψηλή δοσολογία είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της συστηματικής αγγειίτιδας, που συνδυάζεται με την ταυτόχρονη χορήγηση και άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Σε αυτήν την περίπτωση η δοσολογία

μπορεί να μειωθεί σταδιακά στο διάστημα εβδομάδων ή μηνών, με απώτερο στόχο να λαμβάνεται στο τέλος χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών, εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση του ασθενούς (94).

- iii) Χαμηλή δοσολογία: Συνήθως δίνεται στην χρόνια ΡΑ. Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να βελτιώσουν την κατάσταση του ασθενούς βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα, όπως έχουν δείξει ανάλογες έρευνες που χρησιμοποίησαν κλίμακες πόνου, κλίμακες μέτρησης της πρωινής δυσκαμψίας και της γενικής κόπωσης (86). Έρευνες πάνω στη μόνιμη χορήγηση μίας χαμηλής δόσης γλυκοκορτικοειδών έχουν δείξει ότι διατηρούνται τα οφέλη τους, χωρίς να παρατηρούνται οι ανεπιθύμητες παρενέργειες (96), αλλά χρειάζονται περισσότερες τυχαίοποιημένες έρευνες πάνω σε αυτό το θέμα για να αποδείξουν τον λόγο ρίσκου- οφέλους της συγκεκριμένης προσέγγισης.
- iv) Τοπική εφαρμογή GCs: Ενδείκνυται για τις περιπτώσεις επίμονης μη βακτηριακής μονοαρθρίτιδας. Αν και υπάρχουν πολλοί παράγοντες που κρίνουν την επιτυχή παρέμβαση σε αυτή την περίπτωση (μέγεθος άρθρωσης, φορτία που δέχεται, όγκος αρθρικού υγρού, η τεχνική έγχυσης και επιλογή του εκδόχου, σαφήνεια οδηγιών για ξεκούραση μετά την έγχυση) προτείνεται καθώς θεωρείται ότι επιβαρύνει το λιγότερο δυνατό τον οργανισμό ως σύνολο (97). Αξίζει να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποιο άλλο φάρμακο, πέρα από τα γλυκοκορτικοειδή, που να θεωρείται ως πιθανό υποκατάστατο για αυτήν την τεχνική.

<b>Πίνακας 13.</b> Ισοδύναμα δόσεων γλυκοκορτικοειδών.		
<b>Ονομασία</b>	<b>Ισοδύναμα (=100 mg κορτιζόλης)</b>	<b>Διάρκεια δράσης (σε λεπτά)</b>
Υδροκορτιζόνη	100	90
Πρεδνιζολόνη	20	200
Πρεδνιζόνη	25	200
Μεθυλπρεδνιζολόνη	15	200
Dexamethasone	1,5	300

**Πίνακας 13.** Ισοδύναμα δόσεων γλυκοκορτικοειδών (Τροποποιημένο από: *Saag & Buttgerit* (2009) (98)).

### 5.3. Ο Ρόλος των Γλυκοκορτικοειδών σε Συγκεκριμένες Ρευματικές Παθήσεις

#### 5.3.1. Τα Γλυκοκορτικοειδή στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Σε ότι αφορά τα γλυκοκορτικοειδή στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπάρχουν δύο τρόποι χορήγησης. Ο πρώτος είναι η βραχεία χορήγηση μεγάλης δοσολογίας και γίνεται, όπως είδαμε παραπάνω με την ενδοαρθρική έγχυση, και ο δεύτερος είναι η μακροπρόθεσμη χορήγηση GCs για την υποχώρηση των φλεγμονών και τη διατήρηση της νόσου σε φάση ύφεσης. Αν και έχει βρεθεί ότι η χορήγηση GCs για την υποχώρηση των συμπτωμάτων είναι σαφώς αποτελεσματικότερη από την χορήγηση NSAIDs για την περίπτωση (99), αυτή καθαυτή η προσέγγιση ότι πρέπει να χορηγούνται GCs για την διατήρηση της νόσου σε φάση ύφεσης είναι το αντικείμενο έρευνας και διαφωνιών στο χώρο της ρευματολογίας, σε επίπεδο κόστους- οφέλους για τον ασθενή, όπου το κόστος είναι η αύξηση της πιθανότητας για σοβαρές παρενέργειες (100).

Μετα- ανάλυση της βάσης δεδομένων Cochrane, το 2007, σε 14 τυχαίοποιημένες μελέτες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι: *«Ακόμα και στις πιο συντηρητικές εκτιμήσεις, οι ενδείξεις είναι πειστικές για την ικανότητα των*

*γλυκοκορτικοστεροειδών να μειώνουν την εξέλιξη της διάβρωσης [των αρθρώσεων] στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, όταν δίνονται συνδυαστικά με την βασική θεραπεία»* (μ.τ.σ.) (90). Στην ίδια μετα- ανάλυση, δε, βρέθηκε ότι ακόμα κι αν δεν χορηγούνταν ταυτόχρονα DMARDs, η εξέλιξη των αλλοιώσεων επιβράδυνε κατά 70% κατά μέσο όρο, μόνο με την χρήση γλυκοκορτικοειδών. Επιπλέον, σε μία έρευνα που δοκιμάστηκε ένα καινοτόμο πρωτόκολλο για την συγχορήγηση πρεδνιζολόνης (αρχικά 60 mg/ ημέρα, με σταδιακή μείωση σε διάστημα 6 εβδομάδων μέχρι τα 7,5 mg/ ημέρα και συνέχισή τους για 5 μήνες ακόμα), αποδείχθηκε ότι η χορήγηση GCs σε αρχόμενη PA μπορεί να καθυστερήσει την διάβρωση των αρθρώσεων, όπως έδειξαν ακτινογραφικοί έλεγχοι, 4 με 5 χρόνια μετά την διακοπή των γλυκοκορτικοειδών στην ομάδα που έλαβε το σχήμα με την πρεδνιζολόνη (101).

Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και μία ακόμα έρευνα, το 2004, στην οποία συγκρίθηκαν ασθενείς σε αρχικό στάδιο PA, οι οποίοι έλαβαν συνδυαστικά με την τυπική αγωγή τους πρεδνιζολόνη ή infliximab. Σε ακτινογραφικό έλεγχο που έγινε μετά από έναν χρόνο, βρέθηκε ότι αυτοί που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία είχαν

λιγότερες διαβρώσεις, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στα συμπεράσματά τους, επίσης, αναφέρουν ότι ακόμα κι αν δεν έγινε οικονομική ανάλυση των δύο προσεγγίσεων, εκ του αποτελέσματος κρίνουν ότι η συνδυαστική θεραπεία με GCs σε πρώιμο στάδιο της νόσου είναι καλύτερη από την άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας (102).

### **5.3.2. Τα Γλυκοκορτικοειδή στη Ρευματική Πολυμυαλγία και στη Γιγαντοκυτταρική (Κροταφική) Αρτηρίτιδα**

Η ρευματική πολυμυαλγία (polymyalgia rheumatica- PMR) και η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (temporal arteritis- TA), έχουν συμπτώματα που αλληλεπικαλύπτονται. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να δυσκολέψουν την διαφοροδιάγνωση, κάτι που γίνεται αντιληπτό κι από τον όγκο της αρθρογραφίας που αναφέρει ότι αρκετές φορές οι ασθενείς ξεκινούν θεραπεία για PMR και μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, όταν τα συμπτώματα είναι πλέον πιο ξεκάθαρα, η διάγνωση αλλάζει σε TA (90).

Δεν υπάρχει σαφήνεια ως προς την απαιτούμενη δοσολογία GCs σε καμία από τις δύο διαγνώσεις. Στην περίπτωση της PMR, συνιστάται να ξεκινάει η θεραπεία με 15 mg/ ημέρα πρεδνιζολόνης και εν συνεχεία να μειώνεται σταδιακά, μέσα σε διάστημα 18- 24 μηνών. Σε αυτό το συμπέρασμα έφτασαν κλινικές μελέτες που ξεκινούν στην βιβλιογραφία από την δεκαετία του 1980, το οποίο επιβεβαιώθηκε εκ νέου από μελέτη του 2001 σε 273 ασθενείς (103).

Η διπλάσια ή τριπλάσια δόση χρειάζεται για την θεραπεία της TA και το διάστημα στο οποίο γίνεται η μείωση της πρεδνιζολόνης χρειάζεται να είναι κατά 6 μήνες μεγαλύτερο. Στις έρευνες που έγιναν διαπιστώθηκε ότι κάποιοι ασθενείς με αρχική διάγνωση PMR δεν ανταποκρίνονταν στην θεραπεία. Η αποτυχία στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, αποδόθηκε σε ένα βαθμό και στην λανθασμένη αρχική διάγνωση (104, 105). Η υψηλή δοσολογία που απαιτείται και ο παρατεταμένος χρόνος λήψης των γλυκοκορτικοειδών, έχει συσχετιστεί με την επίπτωση των καταγμάτων στο συγκεκριμένο πληθυσμό (106). Πλέον, όμως, είναι γνωστό ότι αυτός ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί σημαντικά με παράλληλη λήψη προφύλαξης για την οστεοπόρωση, όπως θα δούμε παρακάτω.

### 5.3.3. Τα Γλυκοκορτικοειδή στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

Οι ρευματικές παθήσεις έχουν επιπλοκές που απειλούν τη ζωή και ως εκ τούτου, υπάρχει η ανάγκη για χορήγηση μεγάλων δόσεων GCs για να ελεγχθούν. Συνήθως επιλέγεται να χορηγηθούν ενδοφλεβίως σε δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης των 0,5-1 g. Δεν υπάρχουν έρευνες που να δίνουν σαφή δοσολογία για την καταπολέμηση των εξάρσεων του SLE (107), αλλά λόγω των σοβαρών επιπλοκών των μεγάλων δόσεων GCs έχει διερευνηθεί το ενδεχόμενο να δίνονται μικρότερες δόσεις (1-1,5g έναντι των 3-5 g), οι οποίες μπορεί να αποδειχθούν εξίσου αποτελεσματικές (108). Σε αυτήν την γραμμή κινείται και έρευνα του 2003, η οποία ανέφερε ότι δοσολογία των 500 mg/ ημέρα είναι εξίσου αποτελεσματική με την αντίστοιχη του 1 g/ ημέρα, με σαφώς λιγότερες παρενέργειες (109).

Στον Συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, οι επιπλοκές που σχετίζονται με τα νεφρά έχουν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Όταν εμπλακούν οι νεφροί (Lupus nephritis), η θεραπεία επιλογής είναι και πάλι η ενδοφλέβια χορήγηση GCs, χωρίς όμως να είναι βέβαιο ότι όλοι οι ασθενείς θα ανταποκριθούν ικανοποιητικά. Οι *Kanno & Hotta* (2007), προσπάθησαν να εντοπίσουν πιθανούς παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε μη ικανοποιητική απόκριση στην θεραπεία με GCs τους ασθενείς με SLE (110). Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η καθυστέρηση στη λήψη θεραπείας και ο δείκτης χρονιότητας (καθορίζεται με ιστολογική εξέταση), είναι δύο παράγοντες που σχετίζονται με την επιτυχία ή όχι της θεραπευτικής παρέμβασης.

Αν και προτείνεται, σε κάποιες περιπτώσεις, η χρήση κυκλοφωσφαμίδης για την παρεμπόδιση της νεφρικής έκπτωσης (111), η κλινική συσσώρευση πληροφορίας προτείνει την αντικατάστασή της από μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF), καθώς η τελευταία έχει λιγότερες παρενέργειες (112).

### 5.3.4. Τα Γλυκοκορτικοειδή στην Ουρική Αρθρίτιδα

Υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες έρευνες που συγκρίνουν την θεραπεία με GCs και την θεραπεία με NSAIDs, για οξείες περιπτώσεις ουρικής αρθρίτιδας. Τα συμπεράσματά τους δείχνουν ότι η θεραπεία με GCs μπορεί να είναι το ίδιο αποτελεσματική με τα NSAIDs. Επί παραδείγματι, σε έρευνα πάνω σε 416 ασθενείς που προσήλθαν στα επείγοντα μέσα σε 3 ημέρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, δόθηκε πρεδνιζολόνη από το στόμα σε δόση 30 mg/ ημέρα για 5



ημέρες ή ινδομεθακίνη σε δόση 50 mg/ ημέρα για 2 ημέρες και μετά 25mg/ ημέρα για 3 ημέρες. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες σε σχέση με την αντιμετώπιση του πόνου, αλλά παρατηρήθηκε το αίσθημα ναυτίας σε αυτούς που έλαβαν ινδομεθακίνη (113). Εφόσον, βέβαια, ληφθούν οι απαραίτητες προφυλάξεις (λήψη λεπτομερούς ιστορικού, εργαστηριακές και κλινικές εξετάσεις), τότε έχουν και σαφώς λιγότερες παρενέργειες (113, 114).

Τα GCs, επίσης, έχουν το πλεονέκτημα ότι προσφέρουν εναλλακτικές οδούς χορήγησης σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν την θεραπεία τους από το στόμα. Για το λόγο αυτό, καθώς και για το γεγονός ότι είναι εύκολα διαθέσιμα και έχουν μικρό κόστος, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή φαίνεται να κερδίζει έδαφος εκ νέου στην επιστημονική κοινότητα, ακόμα και στην EULAR (115, 116).

Η δοσολογία που προτείνεται για λήψη της αγωγής από το στόμα, είναι μικρής διάρκειας και είναι μέτριας- μεγάλης δόσης και οι παρενέργειες που παρατηρούνται συμπεριλαμβάνουν συναισθηματική αστάθεια, υπεργλυκαιμία, αυξημένη πίεση και κατακράτηση υγρών (117), αλλά οι περισσότεροι ασθενείς έχουν καλή ανοχή στην αγωγή για την οξεία ουρική αρθρίτιδα.

Η οδός της ενδοαρθρικής έγχυσης υποστηρίζεται από κάποιες έρευνες, οι οποίες όμως είναι μικρές, αφορούν μελέτες περιπτώσεων και είναι ανοικτού τύπου. Μία συστηματική ανασκόπηση του 2013, για την αποτελεσματικότητα της ενδοαρθρικής έγχυσης- η οποία υποστηρίζεται θερμά από κλινικούς ιατρούς- δεν εντόπισε τυχαίοποιημένες έρευνες που να πληρούν τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπηση, αποδεικνύοντας έτσι την έλλειψη επίσημων στοιχείων για την εν λόγω μέθοδο (118).

Σε ασθενείς που νοσηλεύονται, υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης γλυκοκορτικοειδών για την οξεία ουρική αρθρίτιδα, ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκά. Η ενδομυϊκή δόση είναι 40- 60 mg ακετονιδίου της τριαμσινολόνης, και μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί μία ή δύο φορές αν τα συμπτώματα επανέρχονται ή δεν σταματήσει η έξαρση (114).

Όλες αυτές οι θεραπείες θεωρείται απίθανο να δυσκολέψουν την απόφαση για ένα προγραμματισμένο χειρουργείο. Η διάρκεια της θεραπείας είναι μικρή και μπορεί εύκολα να προγραμματιστεί σε χρονικό σημείο μακριά από την λήψη της αγωγής.

#### 5.4. Παρενέργειες των Γλυκοκορτικοειδών

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα γλυκοκορτικοειδή έχουν υψηλό δυναμικό για την πρόκληση συχνών και σοβαρών παρενεργειών. Εν συγκρίσει, όμως, με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις ρευματικές παθήσεις έχουν χαμηλότερη συχνότητα βραχυπρόθεσμης τοξικότητας και σπανίως έχει κριθεί αναγκαίο οι ασθενείς να διακόψουν την θεραπεία τους με γλυκοκορτικοειδή για αυτόν τον λόγο. Η μακροπρόθεσμη όμως χρήση τους και η υψηλότερη δοσολογία έχει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών και γι' αυτόν τον λόγο αξίζει να μελετηθεί ενδελεχώς σε αυτό το κεφάλαιο.

Ένα ζήτημα που ανακύπτει στην προσπάθεια ανασκόπησης της βιβλιογραφίας για αυτό το υποκεφάλαιο είναι ότι τα υψηλής ποιότητας ερευνητικά δεδομένα είναι σπάνια για δόσεις που ξεπερνούν τα 10 mg ημερησίως. Οι περισσότερες δημοσιευμένες έρευνες πάνω σε αυτό το κομμάτι είναι είτε αναδρομικές είτε κλινικές παρατηρήσεις σε μικρό αριθμό ασθενών (119). Τα υψηλής ποιότητας δεδομένα προκύπτουν από συστηματικές ανασκοπήσεις και τυχαιοποιημένες έρευνες ελέγχου, αλλά συνήθως αυτές οι έρευνες εστιάζουν στην αποτελεσματικότητα των γλυκοκορτικοειδών και δεν έχουν σχεδιαστεί ώστε να αξιολογήσουν την τοξικότητα, όπως είδαμε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο. Αν και όλες οι έρευνες αναφέρουν τέτοια στοιχεία, δεν μπορεί κανείς να είναι βέβαιος ότι τα μη επιθυμητά αποτελέσματα προκύπτουν αποκλειστικά από την δράση των γλυκοκορτικοειδών και δεν απορρέουν από επιπλοκές της ασθένειας ή δεν είναι αποτέλεσμα μίας πιθανής συννοσηρότητας. Επιπλέον, όπως έχει προαναφερθεί, οι θεράποντες μπορεί να επιλέξουν μεγάλη δόση γλυκοκορτικοειδών για καταπολεμήσουν συμπτωματολογία που κρίνεται ως επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς. Η λεπτή ισορροπία ρίσκου- οφέλους δεν είναι πάντα ευδιάκριτη και οι θεράποντες συχνά βρίσκονται στην δύσκολη θέση να επιλέξουν το «μικρότερο κακό» για να σώσουν την ζωή του ασθενούς τους, έχοντας υπόψη τις πιθανές παρενέργειες. Έτσι, οι μεγάλες δοσολογίες συχνά έχουν ανεπιθύμητα κλινικά αποτελέσματα, αν και στην πραγματικότητα ήταν μία λύση ανάγκης.

Για τους παραπάνω λόγους, αν και τα γλυκοκορτικοειδή βρίσκονται στην φαρέτρα των θεραπειών πάνω από 60 χρόνια, τα εύρωστα ερευνητικά δεδομένα πάνω στην τοξικότητα λείπουν από την διεθνή βιβλιογραφία (120).

Τα γλυκοκορτικοειδή μεσολαβούνται από πρωτεϊνικούς υποδοχείς του κυτταροπλάσματος και πυροδοτούν τρία μονοπάτια σχετιζόμενα και μη σχετιζόμενα με το γονιδίωμα. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι υπεύθυνοι για την θεραπευτική δράση των γλυκοκορτικοειδών, αλλά και τις παρενέργειές τους (121). Τα γλυκοκορτικοειδή που χρησιμοποιούνται στις χρόνιες παθήσεις δεν έχει βρεθεί να έχουν σημαντική επίδραση στα μεταλλοκορτικοειδή, στα ανδρογόνα και στα οιστρογόνα, επομένως οι κύριες παρενέργειες τους οφείλονται στην αναχαίτιση του άξονα HPA και την διενεργοποίηση που οδηγεί (transactivation/ αυξημένη γονιδιακή έκφραση λόγω βιολογικών διαδικασιών ή εξωγενών παραγόντων) στην αυξημένη έκφραση ρυθμιστικών και αντιφλεγμονωδών πρωτεϊνών (122). Αντιθέτως, η επιθυμητή δράση των γλυκοπρωτεϊνών οφείλεται κυρίως στην καταστολή που οδηγεί στην μειωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών πρωτεϊνών. Τα αποτελέσματα που δεν σχετίζονται με το γονιδίωμα συμπεριλαμβάνουν ταχείες αλληλεπιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών με την κυτταρική μεμβράνη και τους υποδοχείς του κυτταροπλάσματος (122, 123).

Στην παρούσα εργασία επιλέχτηκε να παρουσιαστούν μερικές από τις σημαντικότερες παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών, εν είδει επισκόπησης, λόγω της πολύ συχνής αναφοράς τους στην βιβλιογραφία αλλά και της κλινικής εμπειρίας. Κρίθηκε επίσης, απαραίτητο να σχολιαστούν σε σχέση με τις ρευματικές ασθένειες και των θεραπευτικών σχημάτων που ακολουθούνται, καθώς με αυτόν τον τρόπο θα επιχειρηθεί μία πρώτη απάντηση ως προς τον τρόπο που επιλέγεται να διαχειρίζονται οι θεράποντες ιατροί τα συγκεκριμένα φάρμακα κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

#### **5.4.1. Επίδρασεις στα Οστά**

##### **5.4.1.1. Οστεοπόρωση**

Μετα- ανάλυση δεδομένων για την χρόνια θεραπεία με 5mg/ ημέρα πρεδνιζολόνης από το στόμα έδειξε ότι μπορεί να προκληθεί μείωση της οστικής πυκνότητας και να αυξηθεί ο κίνδυνος κατάγματος (124-126). Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των ερευνών που αυτή η μετα- ανάλυση κατέγραψε για την πρόκληση οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή, αναφέρονταν σε περιπτώσεις που τα γλυκοκορτικοειδή είχαν συνταγογραφηθεί για να καταπολεμήσουν φλεγμονώδεις νόσους των οστών, οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν και αυτές με την σειρά τους επίπτωση στην οστική πυκνότητα.

Η απώλεια οστικής πυκνότητας μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με PA μέσα στους πρώτους μήνες της διάγνωσης, όπως δείχνουν τα αποτελέσματα των *Keller, Hafstrom & Svensson (2001)* και των *van der Goes et al (2013)*, οι οποίοι συσχέτισαν την οστεοπενία με παραμέτρους της φλεγμονής (127, 128). Μάλιστα, συμπληρωματικά ως προς αυτές, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών έχει θετική επίδραση στην οστική δομή κατά τα αρχόμενα στάδια της PA (129).

Παρόλα αυτά, η μακροχρόνια χρήση φαίνεται πως επηρεάζει επί το χείρον την αρχιτεκτονική των οστών, με την μεσολάβηση στην ομοίωση του ασβεστίου, στην λειτουργία των οστεοβλαστών και στην απόπτωση των οστεοκυττάρων (130), επιδεινώνοντας την οστική υγεία ηλικιωμένων ασθενών, ειδικά σε ό,τι αφορά το ισχίο και την σπονδυλική στήλη. *In vitro* δοκιμές έχουν δείξει ότι, συν τω χρόνω, ενεργοποιούνται τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών και αυτό έχει ως συνέπεια την διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, η οποία με τη σειρά της προκαλεί διαταραχές στην οστική απορρόφηση και περιαρθρική οστεοπενία στους ασθενείς με PA (131).

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν οστεοπόρωση λόγω της χρήσης γλυκοκορτικοειδών πρέπει να λαμβάνουν την κατάλληλη προληπτική ή θεραπευτική παρέμβαση. Αν και οι κατευθυντήριες γραμμές διαφέρουν από χώρα σε χώρα, υπάρχει μία σιωπηρή συναίνεση των κλινικών ιατρών ότι οι ασθενείς που δεν έχουν ήδη διαγνωστεί με οστεοπόρωση, πρέπει να λαμβάνουν προληπτική αγωγή μόνο εφόσον η δοσολογία γλυκοκορτικοειδών δεν είναι χαμηλή. Ένα παράδειγμα επ' αυτού είναι οι κατευθυντήριες γραμμές που έχουν εκδώσει ιατρικοί σύλλογοι στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις Η.Π.Α., που συμφωνούν στην χορήγηση αγωγής σε όλους τους ασθενείς άνω των 65 ετών και σε νεότερους που έχουν T score  $-1.5$  ή χαμηλότερο (RCP, 2002; American College of Rheumatology, 2001). Η λήψη ασβεστίου, (ενεργής) βιταμίνης D και διφωσφονικών έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να προλαμβάνει και να θεραπεύει την οστεοπόρωση που προκύπτει από την χρήση γλυκοκορτικοειδών (132, 133).

Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί αλγόριθμοι για τον προσδιορισμό του κινδύνου κατάγματος για τους ασθενείς, όπως ο FRAX (134), ο οποίος επιδέχεται

τροποποιήσεων για δοσολογίες > 7.5 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως ή αναλόγων αυτής (135).

#### **5.4.1.2. Οστεονέκρωση**

Τα δεδομένα είναι ελάχιστα σε ότι αφορά αυτήν την ανεπιθύμητη δράση των γλυκοκορτικοειδών, κυρίως γιατί η εμφάνιση νεκρωτικών φαινομένων στα οστά είναι αρκετά σπάνια. Η έρευνα, όμως, *Jacobs et al* (2001), έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισής τους όμως εξαρτάται από την δοσολογία σε συνάρτηση με τον τύπο της πάθησης (136). Συγκεκριμένα, η θεραπεία ώσεων φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο νέκρωσης σε ασθενείς με SLE σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν από PA. Επομένως, και αυτή η έρευνα επιβεβαιώνει την αρχική αιτίαση που τέθηκε στο υποκεφάλαιο, ότι δηλαδή η πάθηση και τα γλυκοκορτικοειδή βρίσκονται σε συνέργεια για την εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών και ότι χρειάζεται περισσότερη στοχευμένη έρευνα για να καταλήξει ο ιατρικός κόσμος σε ασφαλή συμπεράσματα.

#### **5.4.2. Παρενέργειες στο Ενδοκρινικό Σύστημα**

##### **5.4.2.1. Αύξηση Σωματικού Βάρους**

Η μακρόχρονη λήψη γλυκοκορτικοειδών μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε αλλαγή των διατροφικών τους συνηθειών και στροφή προς την υπερβολική κατανάλωση θερμίδων και ανθυγιεινών επιλογών. Η συνέπεια αυτών μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους, με την εναπόθεση λίπους σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος, κυρίως στον κορμό. Η γενικότερη εικόνα του ασθενούς μπορεί να μοιάζει με αυτή των ασθενών που πάσχουν από σύνδρομο Cushing, δηλαδή ενός ανθρώπου με παχύ κορμό και λεπτά άκρα, τα οποία εμφανίζουν ατροφίες στο δέρμα και μώλωπες. Μία πρόσφατη έρευνα σε ασθενείς με PA που έπαιρναν MTX, έδειξε ότι η ομάδα που λάμβανε συγχορήγηση πρεδνιζολόνης 10mg/ ημέρα είχε μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 2.9 κιλά μετά από 2 χρόνια, ενώ η ομάδα που λάμβανε συγχορήγηση placebo-πρεδνιζολόνη και είχε κατά μέσο όρο αύξηση του σωματικού της βάρους κατά 1.3 κιλά στο ίδιο χρονικό διάστημα (137).

Η άνιση κατανομή του λίπους οδηγεί σε μία κλινική εικόνα που προσομοιάζει με το σύνδρομο *Cushing*, γι' αυτό και πολλοί ερευνητές την ονομάζουν ιατρογενές

σύνδρομο Cushing, καθώς δεν υπάρχει βλάβη στην υπόφυση, αλλά παρατηρείται υπερβολική συγκέντρωση κορτιζόλης στον οργανισμό.

#### **5.4.2.2. Διαβήτης και Παθήσεις του Καρδιαγγειακού Συστήματος**

Οι θεράποντες έχουν την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη ως έναν από τους παράγοντες που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή (120, 138) και τους κινδύνους που αυτός συνεπάγεται για το καρδιαγγειακό σύστημα. Το ποσοστό επιπολασμού του διαβήτη σε ασθενείς με ρευματική νόσο είναι αυξημένος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (139). Ο αυξημένος επιπολασμός εμφανίζεται πιθανώς λόγω της αύξησης των προφλεγμονωδών κυττοκινών στην κυκλοφορία και στις επιπτώσεις που έχουν αυτές σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του λιπώδους ιστού και του ενδοθηλίου, μία εικόνα που παρατηρείται και σε παχύσαρκα άτομα. Τα φαινόμενα καταρράκτη που προκύπτουν από την δυσλειτουργία αυτή οδηγούν σε προ-αθημαρωματική κατάσταση, η οποία όμως παρατηρείται αποκλειστικά σε όσους κάνουν χρόνια χρήση GCs και όχι σε όσους τα λαμβάνουν βραχυχρόνια, ακόμα και σε μεγάλη δοσολογία (140).

Στην PA και στον ΣΕΛ οι δείκτες φλεγμονής συσχετίζονται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την δυσλειτουργία των B- λευκοκυττάρων (141). Τα δεδομένα, όμως, που προκύπτουν από μελέτες είναι αντικρουόμενα. Μία έρευνα πάνω σε 603 ασθενείς με PA, που λάμβαναν GCs, σε σχέση με ασθενείς με PA που δεν λάμβαναν GCs, συνέκρινε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε περίοδο 13 ετών. Τα συμπεράσματα της ήταν ότι σε όσους ασθενείς ήταν αρνητικοί για τον ρευματικό παράγοντα (RF), η παράλληλη έκθεσή τους σε GCs δεν είχε αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ όσοι είχαν θετικό RF είχαν αυξημένα ποσοστά που σχετίζονταν και με την συσσωρευμένη δόση και με την πρόσφατη έκθεση του οργανισμού σε GCs (142). Η έρευνα, παρόλα αυτά, των *Kremens et al* (2007) δεν κατάφερε να επιβεβαιώσει αυτά τα στοιχεία.

Η ασάφεια των δεδομένων και η έλλειψη τεκμηριωμένων επαληθεύσεων ώθησε την EULAR να συστήσει προσεκτική διαχείριση των ασθενών που έχουν διαγνωσμένο διαβήτη πριν νοσήσουν από κάποιο ρευματικό νόσημα. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ελέγχουν τακτικά την γλυκόζη αίματος αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας τους με γλυκοκορτικοειδή (138).

### **5.4.2.3. Ο Άξονας Υπόφυσης-Υποθαλάμου-Επινεφριδίων**

Τα γλυκοκορτικοειδή στέλνουν αρνητική ανατροφοδότηση στην υπόφυση και τον υποθάλαμο που οδηγεί σε λιγότερη έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης και της αδενοκορτικοτρόπου ορμόνης, αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται η εκκριτική ικανότητα των επινεφριδίων, αφού η παραγωγή κορτιζόλης εξαρτάται από την αδενοκορτικοτρόπο ορμόνη.

Η πρόγνωση αυτής της δυσλειτουργίας δεν είναι εφικτή, αλλά η εμφάνισή της φαίνεται πως εξαρτάται από τη δοσολογία και την διάρκεια της θεραπείας. Στην περίπτωση λήψης 10 mg/ ημέρα πρεδνιζολόνης ή αναλόγου αυτής, η συμπτωματική δυσλειτουργία των επινεφριδίων δεν είναι σημαντική, αλλά ούτε αμελητέα. Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι μπορεί να αναμένεται μία τέτοια δυσλειτουργία σε δόσεις > 7.5 mg/ ημέρα σε ασθενείς που θα λαμβάνουν αυτήν την αγωγή για περισσότερο από 3 εβδομάδες. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί θέμα αλλαγής στον άξονα, τότε συνιστάται σταδιακή μείωση των γλυκοκορτικοειδών. Αν υπάρχει υποψία δυσλειτουργίας των επινεφριδίων, τότε είναι χρήσιμο να διενεργηθεί έλεγχος της απόκρισής τους (143).

Επιπλέον, στην περίπτωση οξείας βλάβης ή stress (όπως, επί παραδείγματι, ένα χειρουργείο), προτείνεται η ρύθμιση των γλυκοκορτικοειδών. Συχνά μία αύξηση στα επίπεδα των 15 mg/ ημέρα πρεδνιζολόνης ή ανάλογου αυτής, είναι αρκετό για μία μικρή επέμβαση (94).

### **5.4.3. Λοιμώξεις**

Τα είδη των λοιμώξεων και οι λόγοι που οδηγούν στην αυξημένη επίπτωσή τους στον πληθυσμό με ρευματικά νοσήματα, θα αναλυθούν σε ξεχωριστό κεφάλαιο, καθώς δεν εμπλέκονται μόνο τα γλυκοκορτικοειδή, αλλά και άλλοι αντιρευματικοί παράγοντες.

### **5.4.4. Γλυκοκορτικοειδή και Θέματα που Προκύπτουν στο Πεπτικό Σύστημα**

#### **5.4.2.1. Αιμορραγίες**

Ο κίνδυνος αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού ή διάρρηξής του, αυξάνει 2 φορές σε όσους λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή από το στόμα ή χαμηλή δόση ασπιρίνης και 4 φορές αν λαμβάνουν άλλα NSAIDs (144). Αυτή η διαπίστωση επιβεβαιώνει την τρέχουσα κλινική πρακτική του να αποφεύγεται η συγχορήγηση

γλυκοκορτικοειδών με άλλα NSAIDs. Σε περιπτώσεις όμως, που ο συνδυασμός τους είναι αναπόφευκτος, τότε προτείνεται γαστροπροστασία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

#### **5.4.2.2. Διατρήσεις Εντέρου και Παγκρεατίτιδα**

Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών έχει αναφερθεί ως πιθανός παράγοντας εμφάνισης παγκρεατίτιδας και λύσεων του ιστού στο παχύ έντερο. Όπως, όμως, και με άλλες περιπτώσεις δεν είναι σίγουρο αν τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν τον σημαντικότερο ρόλο στην εμφάνισή τους ή πρόκειται για συνέργεια με την φλεγμονώδη πάθηση, την οποία επιχειρούν να θεραπεύσουν (94).

#### **5.4.5. Επιπτώσεις των Γλυκοκορτικοειδών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)**

Η ίδια έρευνα των *Jacobs et al* (2001) που εντόπισε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΣΕΛ και ΡΑ που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή σε ότι αφορά τον επιπολασμό της οστεονέκρωσης, αναφέρει ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν θεραπεία ώσεων έχουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης αϋπνίας, κατάθλιψης και ψυχώσεων, σε σχέση με τους ασθενείς με ΡΑ (136). Το αν αυτά τα υψηλότερα ποσοστά ψύχωσης αντανακλούν τις παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών στον ΣΕΛ ή το αν – και κατά πόσο- αντανακλούν μία επιπλοκή της νόσου, είναι ένα ζήτημα που τελεί υπό διερεύνηση.

#### **5.4.6. Δερματολογικά Ζητήματα**

Οι παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών στην υγεία του δέρματος περιλαμβάνουν τις εκχυμώσεις, την ατροφία του δέρματος, την αργή επούλωση των πληγών και την αύξηση της τριχοφυΐας (εκτός του τριχωτού της κεφαλής) (145). Αν και σε γενικές γραμμές, αυτές οι διαταραχές δεν προβληματίζουν τους θεράποντες ιατρούς, μία από αυτές- η καθυστέρηση της επούλωσης των πληγών- μπορεί να αποτελέσει τροχοπέδη στην περίπτωση που χρειάζεται χειρουργική επέμβαση.

### **5.5. Περιεγχειρητική Διαχείριση των Γλυκοκορτικοειδών**

Η δυσλειτουργία του άξονα HPA λόγω της παρατεταμένης χρήσης γλυκοκορτικοειδών μπορεί να δημιουργήσει επιπλέον δυσκολίες στην διαχείριση του ρευματικού ασθενή κατά την περιεγχειρητική περίοδο, λόγω του stress που



υφίσταται ο οργανισμός, και να μην μετρούνται τα επιθυμητά επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα.

Τα επινεφρίδια παράγουν, σε φυσιολογικές συνθήκες,  $5.7\text{mg}/\text{m}^2$  κορτιζόλης την ημέρα, με το μέγιστο της παραγωγής να προκύπτει 4-8 π.μ. Οι τιμή αυτή μπορεί να αυξηθεί 5 με 10 φορές κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων για τον οργανισμό (146). Η φυσιολογική αυτή αντίδραση του οργανισμού μπορεί να μην αφεθεί να λειτουργήσει, λόγω της χρήσης γλυκοκορτικοειδών, που όπως αναλύθηκε παραπάνω δημιουργεί ένα πλεόνασμα κορτιζόλης στο αίμα και ως εκ τούτου, ο άξονας HPA δέχεται αρνητική ανατροφοδότηση.

Η απάντηση σε αυτό το θέμα ήταν η χορήγηση μίας υπερφυσιολογικής δόσης («stress dose») γλυκοκορτικοειδών, η οποία όμως δεν είχε πάντα τα επιθυμητά αποτελέσματα, καθώς πολύ συχνά παρατηρούνταν παρενέργειες προκαλούμενες από τα ίδια φάρμακα. Αρκετές συστηματικές έρευνες, μεταξύ αυτών και μία ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane, έχουν επιχειρήσει να σταχυολογήσουν τα δεδομένα που υπάρχουν, ώστε να προτείνουν την βέλτιστη δοσολογία. Αυτό που παρατηρείται, όμως, είναι ότι δεν υπάρχει συνοχή στις προτεινόμενες δοσολογίες από μελέτη σε μελέτη, γεγονός που περιπλέκει ακόμα περισσότερο την περιπεπλεγμένη κατάσταση ενός ρευματικού ασθενή που χρήζει χειρουργικής επέμβασης. Όλες οι ανασκοπήσεις, όμως, συμφωνούν στο ότι τα δεδομένα των κλινικών ερευνών προκύπτουν από την στατιστική ανάλυση πολύ μικρού αριθμού ασθενών, και συχνά τα test τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις δεν ήταν καν τα ίδια (147-150).

Ένα από τα σημεία που συμφωνούν και που πρέπει να αναφερθεί σε αυτήν την εργασία, είναι ότι οι δόσεις των 200-300 mg υδροκορτιζόνης που προτείνονταν παλαιότερα έχουν αρχίσει να θεωρούνται υπερβολικές και ότι θέτουν τους ασθενείς σε κίνδυνο να εμφανίσουν παθολογικά φαινόμενα που σχετίζονται με την δράση των γλυκοκορτικοειδών σε υπερφυσιολογική δοσολογία, όπως η κατακράτηση υγρών, η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση και ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων (150).

Ίσως το σημείο- κλειδί για την αλλαγή *Παραδείγματος* στην αντιμετώπιση των χειρουργικών ασθενών που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή ήταν η διαπίστωση ότι

ναι μεν αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν τον κίνδυνο αναστολή της δράσης του άξονα HPA, αλλά δεν είναι βέβαιο ότι αυτό θα συμβεί. Μελέτες, μάλιστα, έδειξαν ότι η πιθανότητα να συμβεί κάτι τέτοιο, σχετίζεται με την δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Έτσι, η εξέταση για το αν και κατά πόσο λειτουργεί φυσιολογικά ο άξονας HPA πρέπει να καθορίζει και την μέθοδο αντιμετώπισης της κάθε περίπτωσης ξεχωριστά.

Η πεπατημένη οδός, η οποία χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα σε πολλά χειρουργεία ρευματικών ασθενών ακολουθεί λίγο έως πολύ την λογική της δόσης και της διάρκειας. Στις περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς που προετοιμάζονται για μεγάλο χειρουργείο ή κρίνεται ότι ο οργανισμός τους βρίσκεται υπό stress, συστήνεται προφυλακτική χορήγηση stress- dose γλυκοκορτικοειδών. Υδροκορτιζόνη σε δοσολογία 100mg την ημέρα είναι η επιλογή που έχει προκύψει ως βέλτιστη από την κλινική εμπειρία. Για τους ασθενείς, όμως, που λαμβάνουν μικρή δόση συνήθως το μισό αυτής της δοσολογίας είναι αρκετό. Επιπλέον, οι ασθενείς που είχαν πάρει πάνω από 20 mg/ ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου αυτής για περισσότερο από 3 εβδομάδες ή που έχουν στο παρόν την κλινική εικόνα του συνδρόμου Cushing θα πρέπει να λάβουν προφύλαξη (98). Είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι η δόση των >20 mg/ ημέρα και για διάρκεια 3 εβδομάδων μπορεί να είναι συμβάν που τοποθετείται χρονικά μέχρι και 12 μήνες πριν το χειρουργείο, καθώς έρευνες δείχνουν ότι η ομαλοποίηση της λειτουργίας του άξονα HPA, αν και εφόσον διαταραχτεί, μπορεί να πάρει έως και έναν χρόνο από την διακοπή των γλυκοκορτικοειδών (151).

Η συστηματική ανασκόπηση των *Marik & Varon* (2008), συμπεριέλαβε 315 ασθενείς στο σύνολο (148). Στα συμπεράσματά τους κατέληξαν ότι για τους περισσότερους ασθενείς, η καλύτερη οδός, είναι η συνέχιση της βασικής τους θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, με το υπόμνημα ότι μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθούν στεροειδή σε «stress dose» σε όσους εμφανίσουν υπόταση και δεν ανταποκρίνονται σε άλλες παρεμβάσεις. Η ανασκόπηση των *Yong et al* (2009), έδειξε ότι υπερφυσιολογικές δόσεις κορτικοστεροειδών δεν είναι απαραίτητες περιεγχειρητικά για να προληφθεί η ανεπάρκεια των επινεφριδίων, αλλά λόγω του ομολογουμένως μικρού δείγματος (μόλις 37 υποκείμενα), ο ισχυρισμός αυτός δεν μπορεί είναι αρκετά ισχυρός επιστημονικά (150). Πιο πρόσφατα, μία

τυχαίοποιημένη έρευνα που εστίασε σε χειρουργημένους ασθενείς δεν βρήκε διαφορές στην ορθοστατική υπόταση και την λειτουργία των επινεφριδίων ανάμεσα σε ασθενείς που έπαιρναν 100 mg υδροκορτιζόνης 3 φορές την ημέρα και σε αυτούς που συνέχισαν την μικρή δόση γλυκοκορτικοειδών που έπαιρναν και πριν το χειρουργείο (μετά το χειρουργείο λάμβαναν το ισοδύναμο ενδοφλεβίως) (152). Η διαχείριση που μέχρι και στην στιγμή που γράφεται αυτή η εργασία είναι η προτεινόμενη παρουσιάζεται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 14**).

<b>Πίνακας 14.</b> Διαχείριση γλυκοκορτικοειδών περιεγχειρητικά, ανάλογα με το χειρουργικό stress.		
<b>Τύπος χειρουργείου/ χειρουργικό stress</b>	<b>Ενδεικτικές επεμβάσεις</b>	<b>Γλυκοκορτικοειδή</b>
Επιφανειακές επεμβάσεις (<1 ώρα αναισθησίας)	Οφθαλμολογικές, κήλες	Ημερήσια δοσολογία ως έχει
Μικρό χειρουργικό stress	Κήλες, χειρουργείο καρπιαίου σωλήνα, αρθροσκόπηση γόνατος	Ημερήσια δοσολογία ως έχει ή αν κριθεί αλλιώς: 25 mg υδροκορτιζόνης IV ή 5 mg μεθυλπρεδνιζολόνης IV την ημέρα του χειρουργείου
Μέτριο χειρουργικό stress	Αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου, λαπαροσκοπική επέμβαση κοιλίας, βιοψία πνευμόνων	50-75 mg υδροκορτιζόνης IV ή 10-15 mg μεθυλπρεδνιζολόνης IV την ημέρα του χειρουργείου*
Σοβαρό χειρουργικό stress	Χειρουργείο Σ.Σ., ανοικτό χειρουργείο κοιλίας, υστερεκτομή, στεφανιαίο bypass	100-150 mg υδροκορτιζόνης IV ή 30 mg μεθυλπρεδνιζολόνης την ημέρα του χειρουργείου. Επιστροφή στην προηγούμενη δοσολογία με σταδιακή μείωση τις επόμενες 1-2 ημέρες.
Αν δεν υπάρξουν επιπλοκές, οι ασθενείς επιστρέφουν στην προκαθορισμένη δοσολογία ως έχει, από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα		
IV: Intravenous- Ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου		

**Πίνακας 14.** Διαχείριση γλυκοκορτικοειδών περιεγχειρητικά, ανάλογα με το χειρουργικό stress (Προσαρμοσμένο από: Franco et al. (2017) (153), Gardner & Gregory (2013) (154)).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ DMARDS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ II: NSAIDS ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

### 6.1. Χρήση και Μηχανισμός Δράσης των NSAIDS

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) είναι μια χημικά ετερογενής ομάδα ουσιών που μπορεί να συμβάλλει στην συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου και των φλεγμονών που προκαλούνται από διάφορες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων και των ρευματικών. Αυτή τους η ετερογένεια τους προσδίδει διαφορετική φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική δράση, εξ' ου και έχουν καταγραφεί παρενέργειες της δράσης τους σε πολλά συστήματα του οργανισμού. Οι θεράποντες θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τα όλα τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής τους πριν την απόφαση για το χειρουργείο, καθώς η εύρυθμη λειτουργία κάποιου οργάνου μπορεί να έχει διαταραχτεί έστω και λίγο και να μην δίνει κλινικά συμπτώματα, που όμως μπορεί να είναι αρκετή για να θέσει σε κίνδυνο την ομαλή διεξαγωγή τους εγχειρήματος. Για αυτόν τον λόγο, κρίθηκε ότι σε αυτήν την εργασία θα πρέπει να γίνει ειδική αναφορά στο παρόν υποκεφάλαιο για τα οφέλη και τις παρενέργειες σε κάθε όργανο ξεχωριστά.

Ο πιο απλός τρόπος για να εξηγήσει κανείς τον τρόπο λειτουργίας των NSAIDs είναι να αναφέρει την ανασταλτική τους δράση κατά της κυκλοοξυγενάσης (cyclooxygenase- COX) της συνθάσης της προσταγλανδίνης H1 και 2 (συχνότερα αναφέρονται ως COX-1 και COX-2). Τα προστανοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές λειτουργίες των κυττάρων και εμπλέκονται άμεσα στην εμφάνιση φλεγμονωδών συμπτωμάτων, όπως είναι η υπεραιμία, το ερύθημα, η τοπική αύξηση της ροής του αίματος και η αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων. Η αναστολή αυτής της δράσης δίνει στα NSAIDs την δυνατότητα να ελέγξουν μία μέτρια φλεγμονή και να έχουν μέτρια αντιπυρετική δράση, χωρίς όμως να εμπλέκονται με τη θερμορρύθμιση σε υψηλότερα επίπεδα (155).

Τα NSAIDs χρησιμοποιούνται ευρέως ως αναλγητικοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες στην οστεοαρθρίτιδα, την ρευματοειδή αρθρίτιδα και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, για την αντιμετώπιση του πόνου. Παρόλα αυτά, η δράση τους δεν είναι ανοσοτροποποιητική, και επομένως δεν μπορεί να

καταστείλει την εξέλιξή τους και να προφυλάξει από την καταστροφή που οι ασθένειες αυτές επιφέρουν στους ιστούς (156) (Πίνακας 15).

Πίνακας 15. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα.		
Φάρμακο που επηρεάζεται	που	Προτεινόμενη διαχείριση
Αντιπηκτικά του στόματος	από	Αναστολή του μεταβολισμού της S-βαρφαρίνης, που αυξάνει το αποτέλεσμα της αντιπηκτικότητας
Λίθιο (Lithium)		Αύξηση της συγκέντρωσης λιθίου στον ορό του αίματος. Κίνδυνος τοξικότητας- Πιθανώς εμπλέκονται όλα τα NSAIDs
Υπογλυκαιμικοί παράγοντες του στόματος	από	Αναστολή του μεταβολισμού τους, αύξηση της ημιζωής τους και αύξηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας
Φαινοτοΐνη (αντιεπιληπτικό)		Αναστολή του μεταβολισμού της, αύξηση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και κίνδυνος τοξικότητας
		Η ασπιρίνη μειώνει την συγκέντρωσή της ελεύθερης φαινοτοΐνης στο πλάσμα
Μεθοτρεξάτη		Μειωμένη απέκκριση της Μεθοτρεξάτης (άγνωστος μηχανισμός). Κίνδυνος σοβαρής τοξικότητας- Πιθανώς όλα τα NSAIDs
Βαλπροϊκό οξύ (αντιεπιληπτικό)	οξύ	Αναστολή του μεταβολισμού, που αυξάνει την συγκέντρωσή του στο πλάσμα- ενοχοποιείται κυρίως η ασπιρίνη
Digoxin		Πιθανή έκπτωση της λειτουργίας των νεφρών- Όλα τα NSAIDs
Αμινογλυκοσίδες (αντιβιοτικά ευρέως φάσματος)		Πιθανή έκπτωση της λειτουργίας των νεφρών- Όλα τα NSAIDs
Αντιυπερτασικοί παράγοντες: β-blockers, διουρητικά, αναστολείς ACE, αγγειοδιασταλτικά		Πιθανή υπέρταση
Αντιπηκτικά		Αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας στο γαστρεντερικό σύστημα- Όλα τα NSAIDs
Ασπιρίνη χαμηλής δοσολογίας		Αδρανοποίηση των COX-1
Διουρητικά		Μείωση της διουρητικής αποτελεσματικότητας
<p>ACE: angiotensin- converting enzyme/ Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης, COX: cyclooxygenase/ Κυκλοοξυγενάση, NSAID: Non-steroidal anti- inflammatory drug/ Μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο.</p>		

Πίνακας 15. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (Προσαρμοσμένο από Patrono (2015) (156)).

Ένα σημείο που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής είναι ότι τα NSAIDs μπορούν να μεταβάλλουν την φαρμακοκινητική ή την φαρμακοδυναμική άλλων σκευασμάτων,

τα οποία χορηγούνται για την αντιμετώπιση άλλων παθήσεων. Σε αυτήν την περίπτωση συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας των άλλων φαρμάκων για να αποφευχθεί πιθανή τοξικότητα (**Πίνακας 15**). Στον πίνακα αναφέρονται συνοπτικά οι μεταβολές στην φαρμακοκινητική που μπορεί να προκύψουν λόγω των NSAIDs. Τα NSAIDs έχει αποδειχτεί ότι επιδρούν στην φαρμακοδυναμική πολλών αντιυπερτασικών φαρμάκων, η οποία οφείλεται στην αγγειοσυστολή και στην κατακράτηση ύδατος και Νατρίου που προκαλούν. Έτσι, αυξάνεται η πίεση του αίματος, φαινόμενο που δρα παράλληλα και αντίθετα από την αντιυπερτασική αγωγή (155). Η αντίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί με τα περισσότερα NSAIDs, αλλά όχι στην περίπτωση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης, πιθανώς λόγω της αγγειοδιαστολής που αυτή προκαλεί.

Επιπλέον, τα NSAIDs διαταράσσουν την λειτουργία της βαρφαρίνης. Η βαρφαρίνη δρα ως αναστολέας της αναγωγής της βιταμίνης Κ, με αποτέλεσμα να αναστέλλει την παραγωγή παραγόντων πήξης, αλλά και των αντιπηκτικών πρωτεϊνών C και S. Επομένως, η δράση της οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων προθρομβίνης και της θρομβογεννητικότητας. Οι ασθενείς που έχουν ήδη ανεβασμένα επίπεδα INR και λαμβάνουν θεραπεία βαρφαρίνης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν NSAIDs, ειδικότερα κατά την περιεγχειρητική περίοδο, κατά την οποία απαιτείται δυνατότητα αιμόστασης (81).

Η επιλογή ανάμεσα στα NSAIDs παραμένει σε μεγάλο βαθμό εμπειρική και κρίνεται βάσει του αποτελέσματος, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν καθοδηγείται από προσεκτικό σχεδιασμό για την ασφάλεια της χορήγησής τους, με γνώμονα την μικρότερη δυνατή έκθεση στα φάρμακα, την αποφυγή συγχορήγησης άλλων αναλγητικών φαρμάκων και την σύσταση για αποφυγή συνηθειών που επιβαρύνουν το οργανισμό, όπως το κάπνισμα και η κακή διατροφή. Αν ο ασθενής δεν έχει μετρήσιμη διαφορά στα συμπτώματά του μετά την παρέλευση 2 εβδομάδων από την αρχή της θεραπείας με ένα συγκεκριμένο NSAID, τότε μπορεί να γίνει επιλογή κάποιου άλλου. Η παράλληλη χορήγηση δύο ή παραπάνω NSAIDs, δεν κρίνεται βάσιμη από επιστημονικής σκοπιάς και ο κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών είναι, αν μη τι άλλο, αθροιστικός (156).

## 6.2. Παρενέργειες των Μη-Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων

Δεν υπάρχουν έρευνες με ομάδες ελέγχου που λάμβαναν placebo για να αξιολογηθεί η σοβαρότητα του κινδύνου που έχουν όσοι λαμβάνουν NSAIDs, ούτε η χρονική τους διάρκεια είναι επαρκής για να επιτρέψει σαφή γενικευμένα αποτελέσματα. Τα δεδομένα που υπάρχουν, βέβαια, μπορούν να εμπεριστατωθούν μερικώς από εμπειρικά δεδομένα, τα οποία δεν αντιβαίνουν τις συσχετίσεις που έχουν γίνει σε επιδημιολογικές μελέτες. Αν τα νούμερα τα οποία αναφέρονται στις επιδημιολογικές μελέτες όντως αντικατοπτρίζουν την σχέση αιτίας- αιτιατού, τότε οι παρενέργειες των NSAIDs σχετίζονται με σημαντικό ποσοστό καρδιαγγειακών, νεφρικών, ηπατικών και αιμορραγικών συμβαμάτων ετησίως (93).

### 6.2.1. Γαστρεντερικό

Η πιο κοινή παρενέργεια των NSAIDs είναι τα προβλήματα που ανακύπτουν από το γαστρεντερικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων της ναυτίας, του κοιλιακού άλγους και της διάρροιας. Έλκη στομάχου και δωδεκαδακτύλου εντοπίζονται στο 30-50% των ασθενών που λαμβάνουν μη στεροειδή, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αλλά μόνο το 10% εξ' αυτών αναφέρεται σε συμπτωματικά έλκη, γεγονός που αποδεικνύει την αδύναμη συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων αυτών και των λύσεων των συγκεκριμένων ιστών. Επιπλοκές των λύσεων εμφανίζεται στο 1-2% των ασθενών που λαμβάνουν NSAIDs και συσχετίζεται με την μεγάλη ηλικία και με το ιστορικό γαστρεντερικών διαταραχών (155). Για αυτόν τον λόγο προτιμάται η συγχορήγηση των παραδοσιακών NSAIDs με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων.

Η χορήγηση εκλεκτικών NSAIDs κρίνεται ως η ασφαλέστερη οδός για την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη αποφυγή λύσεων. Έρευνες συνέκριναν την ασφάλεια που ενδεχομένως παρέχουν οι κοζίμπες σε σχέση με τα παραδοσιακά φάρμακα της κατηγορίας. Στο σύνολο των 65.000 ασθενών που συμμετείχαν στα τέσσερα μεγάλα ερευνητικά πρωτόκολλα (CLASS, VIGOR, TARGET, MEDAL), οι ασθενείς που έλαβαν υψηλής εκλεκτικότητας COX- 2 αναστολέα εμφάνισαν 50-66% λιγότερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών των ελκών, σε σχέση με τον πληθυσμό που έλαβε παραδοσιακά NSAIDs (157-161).

### 6.2.2. Καρδιαγγειακό Σύστημα

Τα παραδοσιακά NSAIDs έχει αποδειχτεί ότι δεν θέτουν κινδύνους για το καρδιαγγειακό σύστημα, κυρίως γιατί ο μηχανισμός δράσης τους είναι αναστρέψιμος και έχουν μικρό χρόνο ημιζωής (**Πίνακας 16**) (156). Τα εκλεκτικά NSAIDs, όμως, φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών δύο με τρεις φορές περισσότερο με τον γενικό πληθυσμό (162-165), επιβεβαιώνοντας παρατηρήσεις που συσχέτιζαν τον μηχανισμό δράσης των κοξίμπων με διαταραχές στην λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων. Η μετα-ανάλυση των *Kearney et al* (2006), η οποία ανέλυσε δεδομένα επί συνόλου 145.000 ασθενών, χωρισμένων σε δύο ομάδες (θεραπεία με κοξίμπες και placebo), έδειξε ότι οι κοξίμπες αύξησαν τον κίνδυνο καρδιακού επεισοδίου, κυρίως λόγω της διπλάσιας τιμής που αναφέρθηκε για έμφρακτο του μυοκαρδίου, κατά 42% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια ανάμεσα στις διαφορετικές κοξίμπες (166). Στην ίδια μετα-ανάλυση δεν αναφέρθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των παραδοσιακών NSAIDs και των κοξίμπων σε ό,τι αφορά την λειτουργία των αγγείων, επιβεβαιώνοντας και τα ευρήματα του ερευνητικού πρωτοκόλλου MEDAL (167-170).

Τέλος, στις ευπαθείς ομάδες, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η χρήση NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ο κίνδυνος φαίνεται να εξαρτάται από την δόση και χρονικά η εμφάνιση της εν λόγω επιπλοκής φαίνεται είναι μεγαλύτερη κατά τον πρώτο μήνα έναρξης της θεραπείας (144, 171, 172).

Πίνακας 16. Περιεγχειρητική διαχείριση των NSAIDs.		
NSAID	Χρόνος Ημιζωής (σε ώρες)	Διακοπή πριν το χειρουργείο
Naproxen	12-15	3 ημέρες
Ibuprofen	1.6- 1.9	10 ώρες
Diclofenac	2	10 ώρες
Indomethacin	4.5	1 ημέρα
Αναστολέας COX-2	11	Διατήρηση της καθορισμένης δοσολογίας

*NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs/ Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα*  
*COX-2: Cyclooxygenase -2/ Κυκλοοξυγενάση- 2*

**Πίνακας 16.** Περιεγχειρητική διαχείριση των NSAIDs (Πηγή: *Franco et al.* (2017) (153); *Conelly & Panush* (1991) (173)).



### 6.2.3. Νεφροί

Ο μεταβολισμός όλων των NSAIDs γίνεται στα νεφρά και για αυτό έχουν ενοχοποιηθεί για επιπλοκές στο ουροποιητικό σε ασθενείς με βεβαρημένο ιστορικό λόγω ηπατικής κίρρωσης, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, παθήσεις του σπειράματος κλπ. (155). Τα παραδοσιακά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαίνεται να σχετίζονται τον διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νεφρικών παθήσεων, και υπάρχει συσχέτιση με την μεγάλη ηλικία των ασθενών και την παρατεταμένη χρήση των φαρμάκων (Hernandez- Diaz & Garcia, 2001). Η επίπτωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που χρειάστηκε νοσηλεία υπολογίστηκε διπλάσια ή τετραπλάσια σε ασθενείς που λαμβάνουν NSAIDs σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (144, 171, 172, 174).

### 6.2.4. Αναπνευστικό Σύστημα

Παροξυσμός άσθματος είναι μία κοινή παρενέργεια, κυρίως των σαλικυλικών. Έχουν παρατηρηθεί, όμως και περιπτώσεις θανατηφόρου βρογχόσπασμου με την λήψη μίας και μόνο δόσης NSAIDs (156). Για αυτόν το λόγο, αν υπάρχει γνωστή ευαισθησία στην ασπιρίνη και είναι αναγκαία η χορήγηση NSAIDs, αυτή θα πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενη περιβάλλον και η δόση να είναι πολύ μικρή. Τα δεδομένα δεν επαρκούν για να καταλήξει κάποιος σε συμπεράσματα για την ασφάλεια των κοξίμπων στο άσθμα.

### 6.2.4. Ήπαρ

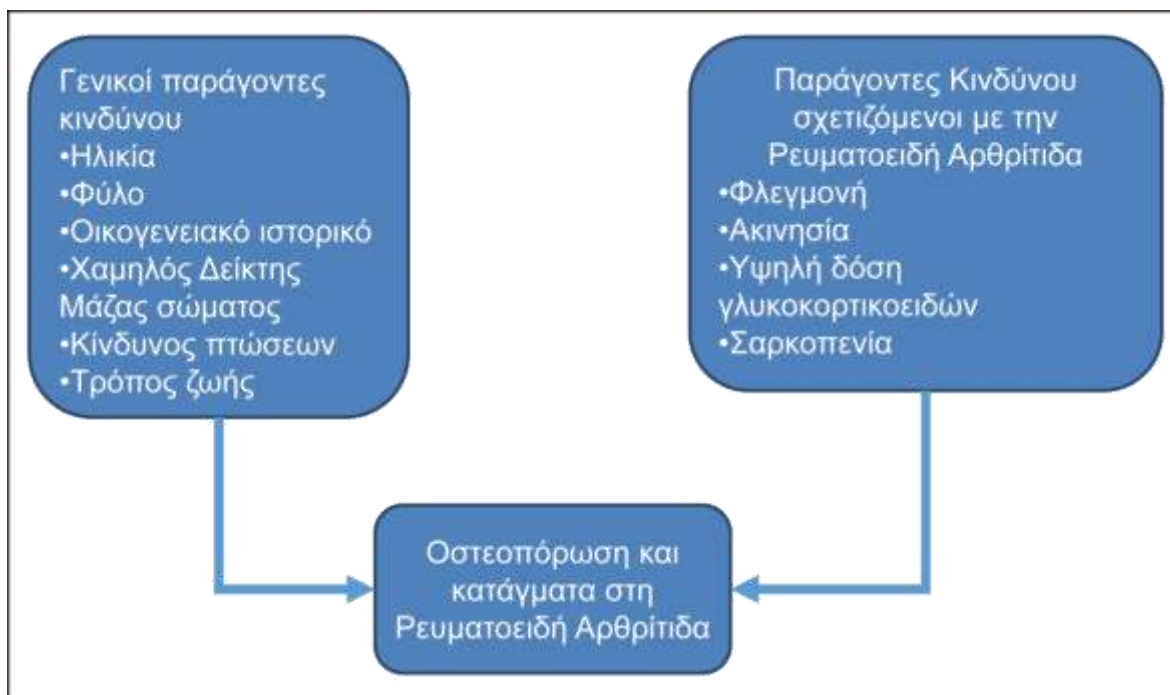
Και οι δύο κατηγορίες NSAIDs- κοξίμπες και παραδοσιακά- εμπλέκονται σε ηπατικές βλάβες που ποικίλουν από αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφεράσων μέχρι και οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Εκτός, όμως, από την περίπτωση της νιμεσουλίδης, η οποία έχει απαγορευτεί στη Φινλανδία και την Ισπανία λόγω της αποδεδειγμένης ηπατοτοξικής δράσης της, οι έρευνες δείχνουν ότι η συγκεκριμένη παρενέργεια των υπόλοιπων NSAIDs ενισχύθηκε από την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων ηπατοτοξικών φαρμάκων (144, 156, 171, 172). Οι χρόνοι ημιζωής των NSAIDs και οι χρόνοι που προτείνονται για την διακοπή τους πριν από ένα χειρουργείο παρατίθενται σε προηγούμενο πίνακα (**Πίνακας 16**).

### 6.2.4. Θεραπεία κατά της Οστεοπόρωσης

Η θεραπεία κατά των ρευματικών παθήσεων, και ειδικότερα η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, μπορεί να ενέχει κινδύνους για την δομή των οστών, καθώς

επηρεάζει τον αναβολισμό των οστών και την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο, οδηγώντας σε δευτεροπαθή οστεοπόρωση. Αν και τα δεδομένα τις χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών είναι αντικρουόμενα, η ιδέα ότι ακόμα και χαμηλή δοσολογία μπορεί να προκαλέσει οστεοπορωτικά φαινόμενα, και κατάγματα στην Σπονδυλική Στήλη και αλλού, φαίνεται να έχει πλέον γίνει αποδεκτή (125, 175). Επιπλέον, οι ασθενείς των οποίων η πάθηση είναι επίπονη συχνά αποφεύγουν την άσκηση ή την σωματική δραστηριότητα, γεγονός που του καθιστά πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση οστεοπενίας, αλλά και στις πτώσεις, που με τη σειρά τους αποτελούν παράγοντα κινδύνου για κατάγματα των ήδη προσβεβλημένων οστών.

Οι ρευματικές ασθένειες με φλεγμονώδες υπόβαθρό, όπως η RA και ο SLE, είναι αυτές που απαιτούν λήψη γλυκοκορτικοειδών, άρα ίσως θα έπρεπε να θεωρηθεί ότι και η νόσος καθ' αυτή είναι παράγοντας εμφάνισης της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (176). Η νόσος δε, που έχει προεξέχουσα θέση για τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης είναι, αναμφίβολα, η RA , καθώς η νόσος επιτίθεται απευθείας στα οστά και δημιουργεί εστίες φλεγμονής στο οστικό περιβάλλον, οι οποίες με τη σειρά τους διαταράσσουν τον δομή των οστών. Οι περισσότεροι ασθενείς με RA λαμβάνουν, ορθώς, προφυλακτική θεραπεία για την οστεοπόρωση, καθώς πέρα από τους κινδύνους που διατρέχει ο γενικός πληθυσμός, έχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου (177). Το διάγραμμα 2 συνοψίζει αυτούς τους κινδύνους.



**Διάγραμμα 2.** Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης απώλειας οστικής μάζας και καταγμάτων στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Τροποποιημένο από: *Vis, Guler-Yuksel & Lems (2013) (177)*).

Ένας ακόμα παράγοντας που ενδιαφέρει για την πρόληψη της οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, είναι και η ηλικία. Αν και η οστεοπόρωση καθ' αυτή είναι μία πάθηση που επιλέγει γυναίκες της μέσης ηλικίας και άνω, ο επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στις γυναίκες φαίνεται να συμπίπτει χρονικά με τις ηλικίες που παρατηρείται η αρχόμενη οστεοπόρωση, όπως είναι η περίοδος της εγκυμοσύνης και μετά την εμμηνόπαυση.

Η σοβαρότητα της συννοσηρότητας αυτής είναι ιδιαίτερα εμφανείς, εφόσον πολλοί ρευματικοί ασθενείς με PA θα χρειαστούν χειρουργείο 10-20 χρόνια μετά την εμφάνιση της νόσου και οι κίνδυνοι επιπλοκών ενός ορθοπεδικού χειρουργείου σε ασθενή με οστεοπόρωση είναι πασιφανείς.

Μία από τις προτεινόμενες λύσεις για την θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι η χορήγηση οιστρογόνων, απευθύνεται όμως μόνο σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Όσες γυναίκες παίρνουν οιστρογόνα πρέπει να τα σταματάνε πριν από ένα προγραμματισμένο χειρουργείο, καθώς έχει βρεθεί ότι η χρήση τους αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου, λόγω σχηματισμού θρόμβων στα φλεβικά αγγεία (178). Τα συζευγμένα οιστρογόνα (μείγμα οιστρογόνων που λαμβάνονται αποκλειστικά από φυσικές πηγές), τα οποία φαίνεται να κερδίζουν

έδαφος τα τελευταία χρόνια, έχουν κι αυτά τις ίδιες αντενδείξεις με τα συνθετικά οιστρογόνα (179), επομένως πρέπει να διακόπτονται πριν το χειρουργείο.

Ο ακρογωνιαίος λίθος για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι τα *Διφωσφονικά* (Biphosphonates- BPs), τα οποία χορηγούνται σε άντρες και γυναίκες για την αντιμετώπιση της πάθησης, η οποία προκύπτει από την χρήση γλυκοκορτικοειδών. Τα BPs έχουν ισχυρή ανασταλτική δράση στους οστεοκλάστες. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκαλύπτει και σε αυτήν την περίπτωση αντικρουόμενα δεδομένα, για το αν τα BPs όντως προλαμβάνουν τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων. Οι *Eastell et al* (2000) (180) και οι *Lems et al* (2001) (181), ανέφεραν ότι η ρισεδρονάτη (risedronate) και η αλενδρονάτη (alendronate) δεν είχαν επίδραση στην πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων των ρευματικών ασθενών. Σε μία άλλη έρευνα- των *de Nijs et al.* (2006) (132) φάνηκε ότι οι ρευματικοί ασθενείς που ελάμβαναν αλενδρονάτη είχαν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν νέες σπονδυλικές παραμορφώσεις, σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν αλφακαλσιδόλη (alfacalcidole).

Η μετα- ανάλυση των *Zheng et al* (2013), διέτρεξαν 20 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές για να εξετάσουν την αποτελεσματικότητα των BPs στην πρόληψη καταγμάτων στην σπονδυλική στήλη και σε άλλα σημεία (182). Από τα στοιχεία που συνέλεξαν απορρέουν σαφείς ενδείξεις ότι τα BPs όντως βοηθούν στην πρόληψη της οστεοπόρωσης στους 18 μήνες από την αρχή της θεραπείας ρευματικών παθήσεων και στην θεραπεία της οστεοπόρωσης 36 μήνες από την αρχή της θεραπείας ρευματικών παθήσεων. Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα BPs προλαμβάνουν την μείωση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στο ισχίο και στην κεφαλή του μηριαίου- σημεία που είναι επιρρεπή σε οστεοπορωτικά κατάγματα. Στα συμπεράσματά τους, δε , αναφέρεται τα BPs έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν χρησιμοποιούνται για την πρόληψη παρά για την θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Αν και οι συνέπειες της οστεοπόρωσης, όπως ο πόνος, τα κατάγματα και η ανικανότητα είναι γνωστά, η βιβλιογραφική ανασκόπηση δείχνει ότι πολύ συχνά, η προφύλαξη απέναντί της δεν είναι η δέουσα. Μία έρευνα του 2007, ανέφερε ότι μόλις το ένα τρίτο των ασθενών που εξετάστηκαν έπαιρναν συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D (183). Αν και υπάρχουν αρκετές αναφορές για την μη

αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D σε περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις γλυκοκορτικοειδών, αυτό δεν σημαίνει ότι θα πρέπει να απορρίπτονται για τους ασθενείς που λαμβάνουν μικρές δόσεις για μικρό ή μεγάλο διάστημα. Σε κάθε περίπτωση, όμως, μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι δεν είναι τόσο αποτελεσματικά όσο τα BPs στην πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης (184, 185).

Τέλος, τα διφωσφονικά συνοδεύονται κι από ένα ακόμα πλεονέκτημα. Στην περίπτωση ορθοπεδικού χειρουργείου, μειώνουν τον κίνδυνο να χρειαστεί revision, δρώντας κατά της μείωσης της οστικής πυκνότητας γύρω από τις προθέσεις (ειδικά στην άρθρωση του ισχίου) την οποία και επιβραδύνουν σημαντικά (81).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΛΗΨΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ/ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων σε ρευματολογικούς ασθενείς είναι αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ο μακροπρόθεσμος έλεγχος μίας νόσου με τη σοβαρότητα των ρευματικών παθήσεων, προϋποθέτει μία συνεχιζόμενη και μακρά θεραπεία. Αυτομάτως λόγω την μακροχρόνιας λήψης, δεν θα μπορούσαν να λείπουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Δεν είναι σαφές αν ο κίνδυνος εμφάνισης των λοιμώξεων αποδίδεται σωστά στην θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα και στην συγχορήγησή τους με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή αν η ίδια η φύση των ασθενειών αφήνει χώρο για την ανάπτυξή τους (186). Η ομάδα των λοιμώξεων που μπορεί να πλήξουν έναν ασθενή που βρίσκεται σε ανοσοκαταστολή, και ιδιαίτερα με μονοκλωνικά αντισώματα, είναι ευρεία και περιλαμβάνει λοιμώξεις από ιούς, κοινά βακτήρια, φυματίωση, διηθητικές μυκητιάσεις και συχνότερα ευκαιριακές λοιμώξεις, με κύριους στόχους το αναπνευστικό και ουροποιητικό σύστημα.

### 7.1. Λοιμώξεις από τους Ιούς της Ηπατίτιδας Β και C (HBV και HBC)

Οι ρευματικοί ασθενείς που λαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα είναι σε ομάδα υψηλού κινδύνου για την επαναδραστηριοποίηση της HBV (187). Επομένως, πριν την λήψη της απόφασης για χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων, είναι απαραίτητος ο έλεγχος του επιφανειακού αντιγόνου του HBV (HbsAg) και σε περίπτωση θετικής απόκρισης συστήνεται προφύλαξη με ανάλογα νουκλεοσιδικού τύπου, τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας. Παρόλα αυτά, υπάρχουν έρευνες που υποδεικνύουν ότι χρειάζεται προφυλακτική αγωγή και στις περιπτώσεις που εντοπίζεται αρνητικό HBsAg και θετικό anti- Hbc (θετικό αντίσωμα έναντι του πυρηνικό αντιγόνου ηπατίτιδας Β) ή θετικό anti- HBs (θετικό αντίσωμα έναντι του επιφανειακού αντιγόνου ηπατίτιδας Β) (FDA, 2013). Στις περιπτώσεις που οι δείκτες υποδεικνύουν παλαιά λοίμωξη, συστήνεται πέρα από την προληπτική αγωγή, να διενεργούνται και τακτικοί έλεγχοι του HBVDNA ορού. Η προφύλαξη δε, δίνεται ακόμα και αν τα επίπεδα είναι αρκετά χαμηλά (π.χ. <100 copies/mL) (188). Αν η προφυλακτική αγωγή φαίνεται να μην επαρκεί, ενδείκνυται

η διακοπή της λήψης μονοκλωνικών αντισωμάτων, καθώς η αναπυροδότηση της HBV μπορεί να αποβεί θανατηφόρος.

Ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων σε αναφορά του μιλάει για 109 περιπτώσεις θανάτων από HBV που σχετίζονται με ηπατική ανεπάρκεια και ήταν υπό θεραπευτική αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα και συγκεκριμένα με Rituximab. Ένα σημείο ενδιαφέροντος της συγκεκριμένης αναφοράς είναι το γεγονός ότι η επαναδραστηριοποίηση της νόσου έλαβε χώρα σε χρονικό διάστημα από 63 ημέρες έως και 12 μήνες μετά την λήψη της τελευταίας δόσης (FDA, 2013). Παρομοίως, οι Chew et al (2013), σημειώνουν ότι η νόσος επαναδραστηριοποιήθηκε έως και 24 μήνες μετά την λήψη της τελευταίας δόσης της αγωγής (83). Στην περίπτωση HCV θετικών ασθενών, δεν υπάρχουν έρευνες που να δείχνουν ότι η χρήση anti-TNFα παραγόντων επαναδραστηριοποιεί την νόσο (189).

## 7.2. Λοιμώξεις από Ερπητοϊούς

### 7.2.1. HHV-8 και HSV

Σποραδικές περιπτώσεις λοιμώξεων έχουν αναφερθεί μετά από λήψη infliximab, rituximab και adalimumab, οι οποίες οφείλονται σε HHV-8 (Human Herpes Virus-8) και HSV (Herpes Simplex Virus) αλλά δεν αφορούν ρευματολογικούς ασθενείς (190, 191).

### 7.2.2. Varicella Zoster

Η ανοσοτροποποιητική/ ανοσοκατασταλτική δράση ορισμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων- συγκεκριμένα τα μονοκλωνικά αντισώματα (MA) etanercept, infliximab και adalimumab- κρούει τον κώδωνα του κινδύνου για εμφάνιση ή επανδραστηριοποίηση του ιού Varicella-Zoster (VZV) (191). Η θεραπεία των ασθενών αυτών που θα νοσήσουν με VZ μπορεί να γίνει με acyclovir ή valacyclovir, καθώς ταυτόχρονα διακόπτεται η χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Τα MA μπορούν να επαναχορηγηθούν μόνο όταν υποχωρήσουν οι φουσαλίδες (192). Δεν υπάρχει ασφαλέστερη επιλογή μέχρις στιγμής, καθώς η προφυλακτική αγωγή ενάντια στον VZV παρέχεται από το αντίστοιχο εμβόλιο, το οποίο περιέχει ζώντες μικροοργανισμούς, και επομένως δεν συνιστάται για την περίπτωση ασθενών που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική/ ανοσοκατασταλτική θεραπεία (191, 192).

### 7.2.3. Epstein Barr (EBV)

Η περίπτωση του ιού Epstein- Barr είναι αρκετά περίπλοκη σε ότι αφορά τους ρευματικούς ασθενείς. Ο ιός, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών, απασχολεί ιδιαίτερα τους θεράποντες ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, καθώς στις περισσότερες των περιπτώσεων που η ανοσοκαταστολή γίνεται επί μακρόν, είναι συνηθισμένο να παρατηρείται επαναδραστηριοποίηση του ιού στα κύτταρα που μέχρι πρότινος βρίσκονταν σε καταστολή. Μάλιστα, έχει διερευνηθεί, εφόσον ο ιός εμμένει στο σύστημα του ανθρώπου που νόσησε κάποια στιγμή από αυτόν, το ενδεχόμενο να εμπλέκεται στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων (193).

Η αυξημένη, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από τον ιό Epstein- Barr σε ρευματικούς ασθενείς, επιβεβαιώνεται από αρκετές έρευνες. Επί παραδείγματι, η θεραπεία με MTX φαίνεται ότι συνδέεται με την εμφάνιση EBV- θετικών λεμφωμάτων, τα οποία και μπήκαν σε ύφεση όταν η σταμάτησαν την MTX (194-198).

Η χρήση άλλων βιολογικών παραγόντων που έχει ως στόχο την ανοσοκαταστολή, επίσης μπορεί να οδηγήσει σε επαναδραστηριοποίηση του ιού που βρίσκεται σε λανθάνουσα μορφή μέσα στα κύτταρα του φορέα. Μία σχετική μελέτη επιβεβαιώνει ότι ασθενείς με RA που λαμβάνουν Rituximab παρουσιάζουν έλλειψη ανοσοκυρίαρχης ειδικότητας για την αποφυγή υποτροπών των λοιμώξεων από ιούς (199). Η παρουσία γονιδιώματος EBV στο αίμα, στον ορό και στα ουδετερόφιλα ανιχνεύεται σε στατιστικά σημαντικό αριθμό ασθενών με ενεργό RA (200), καθιστώντας τους σαφώς πιο επιρρεπείς σε μία λοίμωξη από τον ιό, σε σχέση με μη ρευματικούς ασθενείς.

### 7.2.4. Κυτταρομεγαλοϊός (Cytomegalovirus CMV)

Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλες μορφές, από πνευμονία μέχρι εγκεφαλίτιδα και μπορεί να καταστεί αρκετά σοβαρή, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, αλλά κυρίως ανάλογα με την δυνατότητα απόκρισης που έχει το ανοσοποιητικό του σύστημα (201). Γι' αυτό το λόγο, οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή φέρονται να είναι πιο επιρρεπείς σε λοίμωξη από CMV. Πρόσφατη μελέτη έλαβε υπόψην της 834 ρευματικούς ασθενείς, εκ των οποίων οι 142 βρέθηκαν να είναι θετικοί σε CMV DNA στο πλάσμα. Από αυτούς που νόσησαν με πνευμονία από CMV οι 73 ήταν



συμπτωματικοί ασθενείς, ενώ οι 69 κρίθηκαν ασυμπτωματικοί. Στην έρευνα σύγκρισης αυτών των δύο ομάδων, οι συμπτωματικοί ασθενείς βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερη τιμή λεμφοκυττάρων, ιδιαίτερα των CD<sup>4+</sup> T- λεμφοκυττάρων, σε σχέση με την ασυμπτωματική ομάδα. Κατ' επέκταση και το ιϊκό φορτίο των συμπτωματικών ασθενών βρέθηκε αρκετά υψηλότερο. Μετά από στατιστική ανάλυση της ROC καμπύλης (Receiver Operating Characteristic), οι ρευματικοί ασθενείς που έχουν ιϊκό φορτίο  $<0.39 \times 10^9/L$ , κρίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν συμπτώματα λοίμωξης CMV. Κατ' αναλογία το κατώφλι του ιϊκού φορτίου βρέθηκε στην τιμή  $1.75 \times 10^4$  copies/ml (202).

### 7.3. Φυματίωση (Tuberculosis, TB)

Οι ρευματικοί ασθενείς, κυρίως οι ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, είναι στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ενεργού TB. Η λανθάνουσα TB μπορεί εύκολα να επανενεργοποιηθεί με την λήψη παραγόντων anti- TNFα, και ο λόγος έγκειται στο ότι ο TNFα η κύρια γραμμή άμυνας απέναντι στα ενδοκυττάρια βακτήρια, επομένως και ενάντια του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*) (203). Η εμφάνιση TB εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και περιγράφονται αρκετές παθογενετικές οδοί, αλλά ο κοινός παρονομαστής σε όλες είναι η ελάττωση της ανοσολογικής μνήμης των T- λεμφοκυττάρων και η αναστολή της προστασίας που παρέχει το συμπλήρωμα (204).

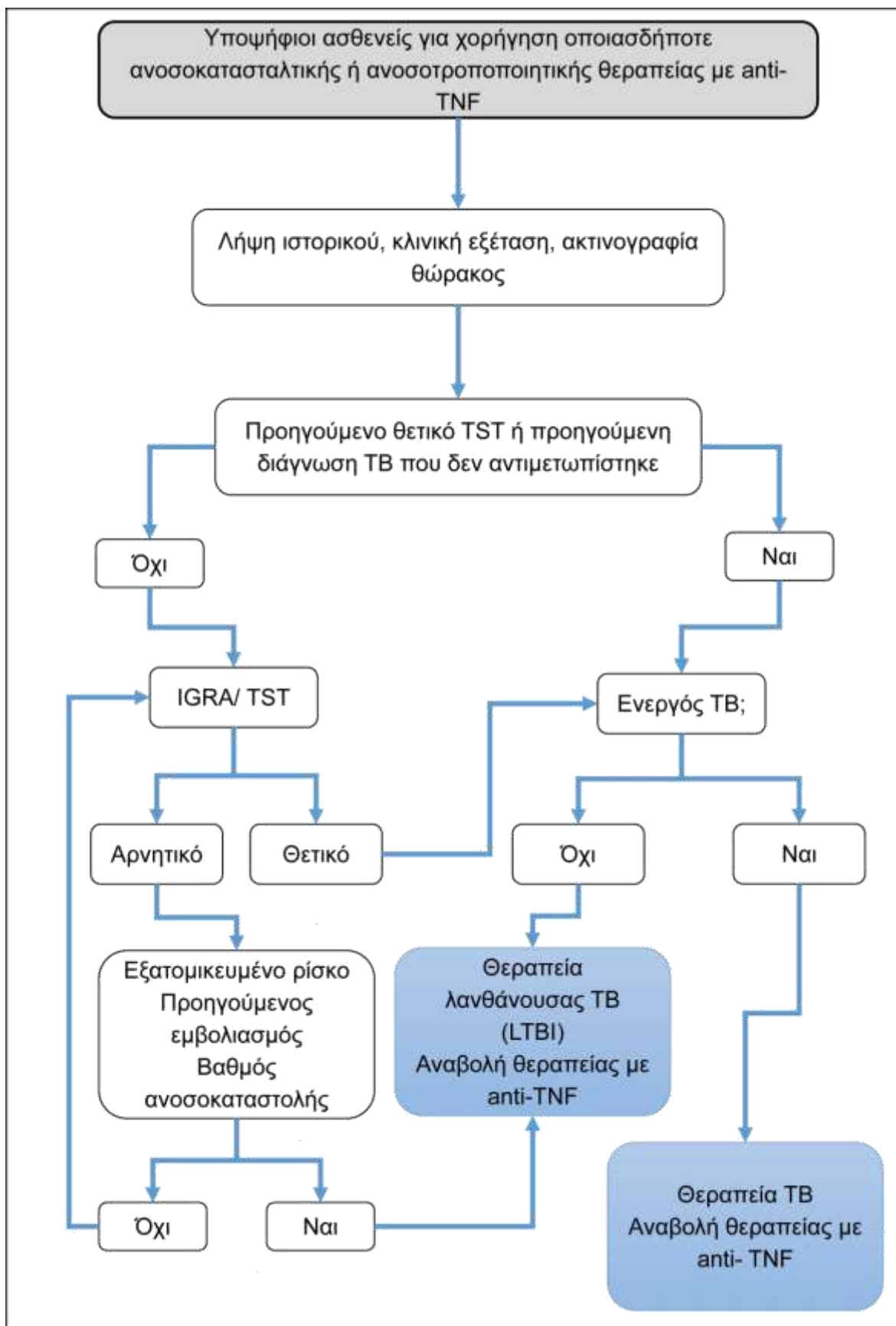
Συστήνεται, επομένως, να γίνεται προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) των ασθενών που προορίζεται να λάβουν anti- TNFα. Αυτός γίνεται αρχικά με δερματική δοκιμασία (purified protein derivative test–PPD- test, δοκιμασία Mantoux) που εξετάζει την κυτταρική ανοσία και συνεχίζεται με τις δοκιμασίες IGRA (Interferon- Gamma Release Assays) που υπολογίζουν την παραγωγή IFN-γ (Interferon-γ) in vitro από κυκλοφορούντα μονοκύτταρα (205). Η χαμηλή ειδικότητα των παραπάνω test, καθιστά απαραίτητη και την ακτινογραφία θώρακος από πρόσθια και πλάγια θέση (206). Ο έλεγχος αυτός θα κρίνει το αν οι ασθενείς ξεκινήσουν θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση ή ενεργό νόσο. Η θεραπεία της TB είναι χρονοβόρα και για καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου, πρέπει να ξεκινάει τουλάχιστον έναν μήνα πριν ο ρευματολόγος εντάξει στην θεραπεία του ρευματικού ασθενούς παράγοντες anti- TNFα. Αν και το etanercept δεν φαίνεται να εμπλέκεται όσο τα υπόλοιπα anti- TNFα στην διαδικασία

αναζωπύρωσης της TB, οι ασθενείς που θα το λάβουν περνάνε ακριβώς το ίδιο screening για λόγους ασφαλείας (206). Παρατίθεται συνοπτικός αλγόριθμος με την προτεινόμενη διαδρομή που μπορούν να ακολουθήσουν οι θεράποντες ώστε να απαντήσουν στα θέματα που προκύπτουν με την συννοσηρότητα φυματίωσης-ρευματικής νόσου (**Διάγραμμα 3**).

#### 7.4. Μυκητσιακές Λοιμώξεις

Αυτή η κατηγορία λοιμώξεων είναι συχνά παραγνωρισμένη και δεν της δίνεται η δέουσα σημασία, ίσως γιατί ότι ως παρενέργεια των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είναι η ευκολότερα αντιμετωπίσιμη. Η εμφάνιση των λοιμώξεων αυτών φαίνεται να έχει στενή σύνδεση με τα φάρμακα που τροποποιούν έντονα την ανοσολογική απάντηση. Τα δεδομένα, αν και περιορισμένα, δείχνουν ότι η αύξηση των κρουσμάτων οφείλεται κυρίως στα MAs με δράση anti-TNFα (207). Οι ασθενείς που λαμβάνουν *Etanercept*, *Adalimumab* και *Infliximab* εμφανίζουν ελλιπή έκφραση των υποδοχέων αναγνώρισης, η παραγωγή της ιντερφερόνης-γ αναστέλλεται και ο μηχανισμός της απόπτωσης των λευκοκυττάρων επηρεάζεται στην κατεύθυνση της μείωσης της αποτελεσματικότητάς του. Τα παραπάνω ενοχοποιούνται για την εμφάνιση μυκητσιακών λοιμώξεων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν *Rituximab*, έχουν διαφορετικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό τους, με την ουδετεροπενία, την μειωμένη δράση των Β-λεμφοκυττάρων, την υπογαμμασφαιριναιμία και την πιθανή επίδραση στα Τ- λεμφοκύτταρα να είναι οι πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση λοιμώξεων από μύκητες στον πληθυσμό αυτό (208, 209).

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μυκητσιακών λοιμώξεων είναι κυρίως περιβαλλοντικοί και επομένως δεν είναι εύκολο να ελεγχθούν πλήρως από τον θεράποντα ιατρό (210).



**Διάγραμμα 3.** Αλγόριθμος διαχείρισης/ θεραπείας TB σε ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά/ ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (Τροποποιημένο από Villadrich et al. (2015)).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ**

Αναμφίβολα, ο πόνος είναι ένα από τα σοβαρότερα συμπτώματα στις ρευματικές παθήσεις. Περιγράφεται από αρκετούς συγγραφείς ως κομβικό σύμπτωμα που προκαλεί τις περισσότερες δυσλειτουργίες (211). Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την σωματική και ψυχολογική κατάσταση του ασθενή και μειώνει δραστικά την ποιότητα ζωής του και την ικανότητά του να εργαστεί, ακόμα κι αν η νόσος είναι ελεγχόμενη φαρμακευτικά ή βρίσκεται σε ύφεση. Ένα από τα ζητήματα που προβληματίζουν τους θεράποντες είναι η συννοσηρότητα ρευματικής νόσου και κατάθλιψης, μία κατάσταση που πιστεύεται ότι συνδέεται στενά με τα φλεγμονώδη φαινόμενα και με την αντίληψη του πόνου από τους ασθενείς (212). Η αντίληψη του πόνου είναι αυτή που προκαλεί αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και πυροδοτεί μία αλυσίδα αντιδράσεων νευρικών ανοσοαποκρίσεων που είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις (211, 213).

Ο λόγος που κρίθηκε σκόπιμο να γίνει ειδική αναφορά για τον πόνο σε αυτήν την εργασία, είναι γιατί α. ο πόνος είναι συνήθως το πρώτο σύμπτωμα που θα οδηγήσει τον ασθενή στον γιατρό και β. η διαχείρισή του είναι ένα από τα μεγαλύτερης σημασίας ζητήματα για τον ρευματολόγο που έρχεται αντιμέτωπος με αυτόν σε καθημερινή βάση και γ. ο πόνος μπορεί να οξυνθεί αρκετά μετεγχειρητικά, γεγονός που υποσκάπτει τις προσπάθειες που πρέπει να γίνουν άμεσα για την μείωση των φαρμάκων στους ρευματικούς ασθενείς (όπως αναλύθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια) και αναχαιτίζει την όλη προσπάθεια του οργανισμού να ανταπεξέλθει του χειρουργείου και να αναρρώσει απρόσκοπτα.

### **8.1. Παθοφυσιολογία του Πόνου στις Ρευματικές Παθήσεις**

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου επιτάσσει την σωστή αξιολόγησή του. Η πρώτη μεγάλη κατηγοριοποίηση προκύπτει από τον τόπο έκλυσης του συμπτώματος και διαχωρίζεται σε πόνο που προκύπτει από τις αρθρώσεις, σε πόνο εκτός των αρθρώσεων και σε νευρογενή. Έξω από τις αρθρώσεις, ο πόνος μπορεί να εντοπιστεί στους μυς/ μυοτενόντια σύνολα και προκαλείται από την ανταλγική θέση, από την υπερδραστηριότητα των μυών στην προσπάθειά τους να καλύψουν το κενό που αφήνει η δυσλειτουργία των αρθρώσεων, από μυοσίτιδα ή ακόμα και από μυοπάθεια λόγω κορτιζόνης. Μία δεύτερη κατηγοριοποίηση είναι αυτή που διαχωρίζει τον πόνο σε αυτόν που προκύπτει από την φλεγμονή, τον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο και τον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο (214).

Λόγω της περίπλοκης παθοφυσιολογίας του, ο ρευματικός πόνος είναι συχνά μικτού τύπου και γι' αυτό το λόγο, η σύγχρονη έρευνα επικεντρώνεται γύρω από την έννοια του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου, ειδικά σε σύνδρομα χρόνιου πόνου, όπως η ινομυαλγία.

Η διαδρομή της αίσθησης του πόνου ξεκινά με την αποπόλωση των ινών Αδ και C δρουν ως πρωτογενείς αισθητικοί νευρώνες (213). Η καταστροφή των ιστών στις συστηματικές ή εκφυλιστικές νόσους προκαλεί την ενεργοποίηση του περιφερικού συστήματος. Η φλεγμονή μπορεί να ευαισθητοποιήσει τις νευρικές ίνες, μειώνοντας την ουδό του ερεθίσματος κι έτσι πυροδοτείται η νευρική ώση ακόμα κι από μικρά ερεθίσματα που υπό άλλες συνθήκες δεν θα προκαλούσαν πόνο (211). Τα κύτταρα που φλεγμαίνουν παράγουν μόρια όπως τα προστανοειδή, TNF και παράγοντες αύξησης του όγκου και οι περιφερικοί νευρώνες με τη σειρά τους παράγουν μοριακούς μεσολαβητές, κλείνοντας έναν «φαύλο κύκλο» μόνιμης ενεργοποίησης του αισθητηριακού και ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί τον χρόνια ρευματικό πόνο (214). Η περιφερική αυτή αντίδραση, μεταφέρεται και ευαισθητοποιεί τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (211). Επιπλέον, η καταστροφή των ιστών ή η παγίδευση νεύρων επηρεάζει τις αισθητικές ίνες ώστε να δημιουργηθούν οι συνθήκες για την ανάπτυξη περιφερικού νευροπαθητικού πόνου. Οι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα καύσου, ηλεκτρικού ρεύματος, κρύα άκρα, μούδιασμα ή «μυρμήγκιασμα». Στην ρευματοειδή αρθρίτιδα η χρόνια φλεγμονή απονευρώνει τον αρθρικό ιστό και προκαλείται και εδώ περιφερικός νευροπαθητικός πόνος ή αίσθηση οιδήματος στην άρθρωση.

Ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος χαρακτηρίζεται από διάχυτο πόνο σε διαφορετικές περιοχές του σώματος και συνοδεύεται συχνά από συμπτώματα κόπωσης, κατάθλιψης, διαταραχών του ύπνου και δυσλειτουργιών της μνήμης. Η ανισορροπία σε νευροδιαβιβαστές, όπως η νορ- επινεφρίνη, το γ- αμινοβουτιρικό οξύ, η σεροτονίνη κ.α. μπορεί να δημιουργήσει συνθήκες υπεραισθησίας. Σε μια έρευνα των *Goldenberg et al* (2011), βρέθηκε, μέσω f- MRI, ότι οι ασθενείς που έπασχαν από κεντρικό νευροπαθητικό πόνο παρουσίαζαν εντονότερη δραστηριότητα στις περιοχές τους εγκεφάλου που σχετίζονται με την επεξεργασία του πόνου σε σχέση με υγιή άτομα (214).

Οι ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα φαίνεται να έχουν υψηλότερη ουδό πόνου από αυτούς που

πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατήρηση που επιβεβαιώνει πιθανώς τον ρόλο της χρόνιας φλεγμονής και των επιδράσεων της στην αντίληψη του πόνου στην RA (Buskila et al, 1992).

## 8.2. Αξιολόγηση του Πόνου

Η σωστή αξιολόγηση είναι το πρώτο βήμα για την χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας (215, 216), και απαιτείται εμπειρία για την κατανόηση της φύσης του μέσω της υποκειμενικής περιγραφής των ασθενών που στηρίζεται στο συναίσθημα, στο γνωστικό επίπεδο και σε συμπεριφορικούς- και άρα αστάθμητους- παράγοντες. Τα εργαλεία αυτό- αξιολόγησης μπορούν να δώσουν ποιοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα και είναι αξιόπιστα τόσο για την χρήση σε ερευνητικό επίπεδο, όσο και σε κλινικό επίπεδο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (215). Η Οπτική Αναλογική Κλίμακα Πόνου (VAS- Visual Analogue Scale) και η Αριθμητική Κλίμακα Πόνου, από το 0 έως το 10 (με τον κάθε βαθμό να αντιστοιχεί στην ανάλογη ένταση του πόνου από 0- καθόλου πόνος μέχρι 10- αφόρητος πόνος) είναι οι ευρύτερα διαδεδομένες κλίμακες. Η δεύτερη, μάλιστα, λόγω της αριθμητικής αποτύπωσης, προσφέρει έναν εύκολο τρόπο για την παρακολούθηση των ασθενών και μπορεί να συνοδευτεί και από τις σημειώσεις που μπορεί να ζητηθεί από τους ασθενείς να κρατήσουν σε ένα ημερολόγιο (216).

Όπως, όμως, αναπτύχθηκε νωρίτερα στο κεφάλαιο, ο ρευματικός πόνος μπορεί να είναι νευροπαθητικός και τα κλασικά εργαλεία δεν μπορούν να καλύψουν τις ιδιαιτερότητές του. Για τον λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί σύγχρονα εργαλεία/ κλίμακες για να εμπλουτίσουν την αξιολογητική φαρέτρα. Ανάμεσά τους είναι το LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) για την διάκριση μεταξύ νευροπαθητικού πόνου και μη, το DN4 (Douleure Neuropathique 4 questions) για την παρακολούθηση του νευροπαθητικού πόνου, τα NPQ και NPQ-S (Neuropathic Pain Questionnaire και Neuropathic Pain Questionnaire- Short form) που στοχεύει στην διερεύνηση παραγόντων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως περιγραφικοί χαρακτήρες από τους ίδιους τους ασθενείς, το PD-Q (Pain Detect Questionnaire) που βοηθά στην ανίχνευση στοιχείων νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με χρόνια πόνο, το ID Pain που εντοπίζει διαφορές μεταξύ νευροπαθητικού πόνου και μη, το NPS (Neuropathic Pain Scale) που διαμορφώθηκε έτσι ώστε να ανιχνεύει ποιοτικές διαφορές στον

νευροπαθητικό πόνο κ.α. (217). Είναι σημαντικό, όμως, να τονιστεί ότι καμία από αυτές τις κλίμακες δεν έχει μεταφραστεί και δεν έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό.

### **8.3. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις**

#### **8.3.1. Μη-Φαρμακευτική Θεραπεία**

Η εκπαίδευση των ασθενών είναι κομβικής σημασίας για την επιτυχή έκβαση οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης, κάτι το οποίο συμβαίνει και στην αντιμετώπιση του πόνου. Η ενδεδειγμένη πληροφόρηση σχετικά με την νόσο και τις θεραπευτικές επιλογές μπορεί να μειώσει τον φόβο για τις μακροπρόθεσμες συνέπειές της, που συχνά περιστρέφονται γύρω από την μείωση της λειτουργικότητας, τις αλλοιώσεις στις αρθρώσεις, τον χρόνιο πόνο και τις συνέπειες που αυτά μπορεί να έχουν στον τρόπο ζωής των ασθενών και των οικείων τους.

Το πρώτο βήμα, ανήκει στις προτεραιότητες που θέτει η EULAR στις συστάσεις της για την διαχείριση των ρευματικών ασθενών. Πρόκειται για την αυτοδιαχείριση του ασθενή που μπορεί να έχει αποτελέσματα στην πορεία της νόσου, μέσω της αλλαγής του τρόπου ζωής με την υιοθέτηση υγιεινότερων επιλογών στην διατροφή, την ενσωμάτωση ενός ήπιου προγράμματος άσκησης στην καθημερινότητά τους, την διακοπή (ή μείωση) του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ, και την εκπαίδευση πάνω στην ορθολογική χρήση των αναλγητικών σκευασμάτων. Οι *Goldeberg et al* (2011), ανέφεραν στην έρευνά τους ότι η εκπαίδευση των ασθενών είναι κεφαλαιώδους σημασίας, καθώς χτίζεται μία σχέση εμπιστοσύνης με τον θεράποντα που επιτρέπει την καλύτερη συνεργασία μεταξύ γιατρού και ασθενή (214).

Ένα δεύτερο σημείο που πρέπει να τονιστεί, είναι ο ψυχολογικός παράγοντας. Η διαχείριση του πόνου γίνεται σαφώς ευκολότερη αν προηγηθεί ένας, αδρός έστω, έλεγχος της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενούς. Οι *Kojima et al* (2009), μάλιστα, πρότειναν οι ασθενείς με RA που νιώθουν έντονα συμπτώματα πόνου κατά τις φάσεις ύφεσης της ασθένειας μπορούν να ωφεληθούν από την συνδρομή της ψυχολογικής θεραπείας (212).

Οι ασθενείς με ρευματικές νόσους έχουν συχνά μειωμένη δραστηριότητα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η μείωση της σωματικής δραστηριότητας μπορεί να γίνει κατανοητή μέσω του χρόνιου πόνου που προκαλεί αίσθημα αδυναμίας, αλλά και της εύκολης κόπωσης. Παράλληλα, αρκετοί ασθενείς πιστεύουν ότι η δραστηριότητα μπορεί να αυξήσει τον μυοσκελετικό πόνο. Η φυσικοθεραπεία και η άσκηση μπορούν να βοηθήσουν στην καλή διατήρηση τόσο της σωματικής όσο και της ψυχικής υγείας (218, 219).

### **8.3.2. Φαρμακευτική Θεραπεία**

Τα NSAIDs είναι η πρώτη γραμμή άμυνας κατά του πόνου. Αν τα NSAIDs αποδειχτούν αναποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του πόνου, τα οπιοειδή προσφέρουν μία αποτελεσματικότερη εναλλακτική. Οι παρενέργειές τους, όμως, καθώς και η πιθανότητα εθισμού σε αυτά, είναι δύο ζητήματα που πρέπει να σταθμιστούν πολύ σοβαρά πριν την χορήγησή τους. Παράλληλα, δεν υπάρχουν μακροχρόνιες, τυχαίοποιημένες έρευνες που να δείχνουν με αξιοπιστία την δράση των οπιοειδών στις ρευματικές νόσους. Στην κλινική πράξη, αντίθετα, υπάρχουν πολυάριθμες κλινικές μελέτες που αναφέρονται στην θετική επίδρασή τους στον ύπνο και στην λειτουργικότητα, ειδικά σε περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου (220), καθώς και στην ήπια αντιφλεγμονώδη δράση τους (218). Στις παρενέργειές τους αναφέρονται μεταξύ άλλων, η ναυτία, ο έμετος, η δυσκοιλιότητα, ο κνησμός, η κατακράτηση ούρων, η καταστολή του επιπέδου συνείδησης και η αναπνευστική καταστολή, και γι' αυτό δεν συνιστάται η μακροχρόνια χορήγησή τους (ASA, 2010). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει ένα Μοντέλο 3 Βημάτων για την Διαχείριση του Πόνου, το οποίο απολαμβάνει ευρείας συναίνεσης στην ιατρική κοινότητα.

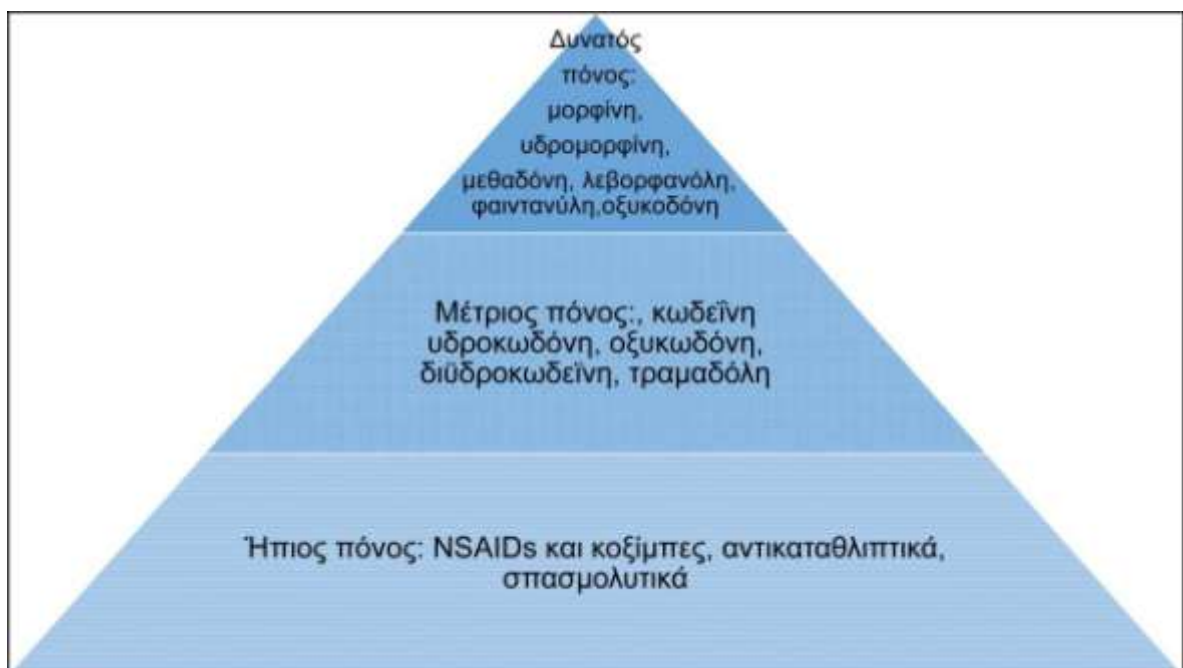
Δύο με τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με οπιοειδή, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος τιτλοποίησης (219), ενώ τα αποτελέσματα της θεραπείας θα πρέπει να γίνονται αισθητά μέσα σε έξι εβδομάδες (220). Αν τα αποτελέσματα δεν είναι τα επιθυμητά, οι θεράποντες μπορούν να αλλάξουν την φαρμακευτική αγωγή, αλλά οι δοκιμές θα πρέπει να σταματούν μετά την πάροδο 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, αν δεν παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στον πόνο.

Η αναπνευστική καταστολή είναι η σοβαρότερη παρενέργεια των οπιοειδών. Η καταστολή του επιπέδου συνείδησης προηγείται της αναπνευστικής και για τον



λόγο αυτό συστήνεται η χρήση κλιμάκων αξιολόγησης της καταστολής σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά οπιοειδή. Επίσης, οι ασθενείς με δυσλειτουργία των νεφρών ή του ήπατος θα πρέπει να λαμβάνουν μειωμένη δόση κατά 25-50% (221). Τέλος, ακόμα και οι ηπιότερες παρενέργειες, όπως η ναυτία ή η ζαλάδα, μπορούν να αποτελέσουν σοβαρό πρόβλημα στην περίπτωση τους ρευματικού ασθενή, καθώς έχει βρεθεί ότι η χρήση τους σχετίζεται με την αύξηση των πτώσεων και την αυξημένη επίπτωση καταγμάτων στον ρευματικό πληθυσμό και λόγω ηλικίας, αλλά και λόγω συννοσηρότητας από οστεοπόρωση (220).

Η Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας στα guidelines που εξέδωσε το 2010 για την διαχείριση του χρόνιου πόνου, αναφέρει ρητά ότι μετεγχειρητικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή σε μακροχρόνια βάση θα πρέπει να λάβουν συμπληρωματικό οξυγόνο για 48 ώρες για την αποφυγή υποξίας, ταχυκαρδίας και ισχαιμίας του μυοκαρδίας, συμβάματα που έχουν υψηλή συσχέτιση με τον εν λόγω πληθυσμό (ASA, 2010).



**Διάγραμμα 4.** Μοντέλο 3 βημάτων για την διαχείριση του πόνου (πηγή: [www.who.int](http://www.who.int)).

### 8.3.2. Επικουρική Φαρμακευτική Αγωγή για την Αντιμετώπιση του Πόνου

Ο θεράπων ιατρός μπορεί να «εκμεταλλευτεί» τους μηχανισμούς δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, ειδικά σε ασθενείς που δεν πάσχουν από κατάθλιψη, και να χορηγήσει μικρότερες δόσεις από αυτές που προορίζονται για την καταπολέμηση της ψυχιατρικής νόσου, για να αντιμετωπίσει τον πόνο. Τα αντικαταθλιπτικά εμποδίζουν την επαναπρόσληψη των μονοαμινών σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (κεντρικά και περιφερικά) ή αποκλείουν υποδοχείς ( $\alpha_2$ -αδρενεργικοί, μουςκαρινικοί, νικοτινικοί, ισταμινεργικοί, υποδοχέας NMDA- N-methyl-D-aspartate) ή αποκλείουν κανάλια ιόντων (K, Na και Ca) (222).

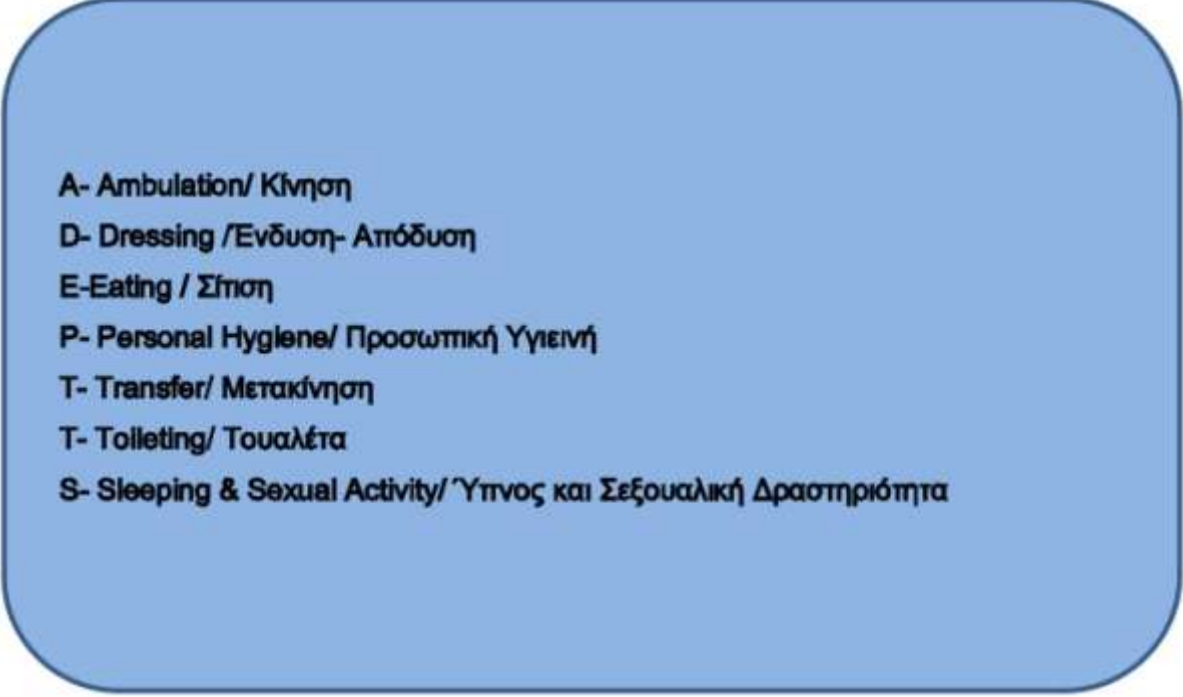
Η αμιτριπυλίνη είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη τρικυκλική αντικαταθλιπτική ουσία, με αντιχολινεργική δράση για την αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με RA και AS (222). Η αντιχολινεργική δράση, όμως, των αντικαταθλιπτικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και πτώσεων με συνεπακόλουθα κατάγματα, ειδικά σε γηραιότερους ασθενείς και αυτό περιορίζει αρκετά την θεραπευτική τους εφαρμογή στην συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα (221).

Τα σπασμολυτικά φάρμακα, επίσης, έχει βρεθεί ότι έχουν αποτελεσματική δράση, ειδικά στην περίπτωση του νευροπαθητικού πόνου (ASA, 2010) (218, 221). Έχουν νευροσταθεροποιητικές ιδιότητες, λόγω της πρόσδεσής τους με τα κανάλια ασβεστίου στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τον περιορισμό της έκλυσης νευροδιαβιβαστών. Η Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας, όμως, προειδοποιεί για τον κίνδυνο υπνηλίας ή νάρκωσης που προκύπτει από την χρήση τους, καθιστώντας την χορήγησή τους υπό όρους (ASA, 2010).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΟΥ ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

### 9.1. Θεραπευτικοί Στόχοι

Η έννοια της αποκατάστασης είναι ευρύτατη και περιλαμβάνει πολλές διαφορετικές παρεμβάσεις που έχουν ως στόχο την διατήρηση ή την επαναφορά των μέγιστων δυνατοτήτων του κάθε ασθενή, σε σωματικό, ψυχολογικό και κοινωνικό επίπεδο. Αυτό που πρέπει να τονιστεί εξ αρχής είναι ότι, όπως η ιατρική φροντίδα, έτσι και η αποκατάσταση είναι μια διαδικασία. Κάθε εξατομικευμένο θεραπευτικό πρόγραμμα έχει στόχο να εξαλείψει τις αδυναμίες που προκύπτουν από την ασθένεια και μειώνουν την ικανότητα συμμετοχής του ατόμου σε οποιαδήποτε κοινωνική δραστηριότητα.



**A- Ambulation/ Κίνηση**  
**D- Dressing /Ενδυση- Απόδυση**  
**E-Eating / Σίτιση**  
**P- Personal Hygiene/ Προσωπική Υγιεινή**  
**T- Transfer/ Μετακίνηση**  
**T- Toileting/ Τουαλέτα**  
**S- Sleeping & Sexual Activity/ Ύπνος και Σεξουαλική Δραστηριότητα**

**Διάγραμμα 5.** Παράμετροι που χρήζουν αξιολόγησης από την ομάδα αποκατάστασης.

Ο κάθε ρευματικός ασθενής παρουσιάζει μία μοναδική κλινική εικόνα βλαβών, οι οποίες μεταφράζονται σε ένα μοναδικό συνδυασμό ανικανότητας. Η ανικανότητα καθ' αυτή είναι αντικειμενική και μετρήσιμη και είναι ευθύνη του θεράποντα και των θεραπευτών αποκατάστασης αυτή η ανικανότητα να μην μεταφραστεί σε μεγαλύτερη αναπηρία από αυτό που της αναλογεί. Η αναπηρία έχει οριστεί ως μέγεθος υποκειμενικό, καθώς εξαρτάται από πληθώρα κοινωνικών και ιατρικών

παραγόντων, μόνο μία μεταβλητή εκ των οποίων είναι η ανικανότητα. Η ιατρική ομάδα θα πρέπει επομένως να κάνει μία λεπτομερή ανάλυση των δεδομένων που προκύπτουν από την νόσο και να συνυπολογίσει τα θέλω και τις ανάγκες του ασθενή (223).

Η πρώτη αδρή αξιολόγηση μπορεί να γίνει πάνω στις βασικές λειτουργικές κινήσεις, οι οποίες συνοψίζονται από τον μνημονικό κανόνα ADEPTTS (εικόνα 9.1), που παρέχει μία γενική πρώτη εικόνα για το πώς οι ασθενείς αυτοί προσαρμόζονται στην ανικανότητα και στις νέες συνθήκες που αυτή δημιουργεί (224).

Το πρώτο βήμα είναι να τεθούν οι στόχοι της αποκατάστασης σε επίπεδο λειτουργικότητας, οι οποίοι θα καθορίσουν το ποια επιμέρους ελλείμματα στην κινητικότητα θα αντιμετωπιστούν και με ποιον τρόπο. Η στοχοπροσηλωμένη θεραπεία (task-specific therapy) είναι προσέγγιση που εγκολπώνει, εν πολλοίς, τις περισσότερες μεθόδους της κλασικής αποκατάστασης, καθώς δουλεύει με τελικό στόχο να πετύχει λειτουργικές κινήσεις που θα διευκολύνουν την καθημερινότητα του ασθενούς (225). Για να το πετύχει αυτό, επιστρατεύει τις περισσότερες επιμέρους τεχνικές για να πετύχει θεραπευτικούς στόχους, οι οποίοι συνολικά αναμένεται να επιφέρουν το λειτουργικό αποτέλεσμα.

Οι θεραπευτικοί στόχοι γενικά για τους ρευματικούς ασθενείς είναι η αύξηση της μυϊκής δύναμης, η αύξηση της ROM (Range of Motion- Εύρος Κίνησης) των αρθρώσεων, η καταπολέμηση της ακαμψίας, η βελτίωση της ισορροπίας και του συντονισμού των κινήσεων, αλλά και η μείωση του πόνου.

## **9.1. Θεραπευτικοί Στόχοι**

### **9.1.1. Μείωση του Πόνου**

Η μείωση του πόνου είναι πρωταρχικός στόχος της φυσικοθεραπείας, ειδικά στην περίπτωση αρθρίτιδων. Ο πόνος μπορεί από μόνος του να προκαλέσει μείωση της λειτουργικότητας, η οποία σε πολλές περιπτώσεις προηγείται της βλάβης στις αρθρώσεις, καθλώνοντας έτσι τον ασθενή σε μη λειτουργικά πρότυπα κίνησης ή και σε ακινησία. Η φυσικοθεραπεία μπορεί να επιστρατεύσει την θεραπευτική άσκηση και τα φυσικά μέσα που διαθέτει στο οπλοστάσιό της για να πετύχει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα στο μικρότερο χρόνο. Έρευνες έδειξαν ότι ο συνδυασμός φυσικών μέσων, όπως είναι η εφαρμογή θερμών και ψυχρών

επιθεμάτων, τα T.E.N.S (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), οι διαθερμίες μικροκυμάτων και οι υπέρηχοι μπορούν να έχουν άμεσα και μετρήσιμα αποτελέσματα στην μείωση του πόνου (226, 227). Τα φυσικά μέσα περιλαμβάνονται στις συστάσεις του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας (228), ενώ τα T.E.N.S έχει αποδειχτεί ερευνητικά ότι είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά, ακόμα κι αν δεν συνδυαστούν με άλλα μέσα ή άσκηση στην αντιμετώπιση του πόνου (229).

Η θεραπευτική άσκηση έχει δείξει μέσα από έρευνες ότι μπορεί να έχει επίδραση στην ουδό του πόνου. Πέρα από τις εξειδικευμένες ασκήσεις που μπορεί να υποδείξει ο φυσικοθεραπευτής για τις αρθρώσεις που νοσούν, έχει αποδειχτεί ότι η κίνηση στα σημεία του σώματος που δεν έχουν πρόβλημα μειώνει τον πόνο, πιθανώς μέσω μία κεντρικής, συστηματικής απάντησης (230, 231).

### 9.1.2. Εύρος Κίνησης

Βλάβες των αρθρώσεων και των μυών και η ακινησία συνεπεία πόνου οδηγούν πολύ συχνά τους ρευματικούς ασθενείς σε απώλεια του πλήρους εύρους των κινήσεών τους. Ο αντίκτυπος αυτής είναι οι δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στην καθημερινότητα με τον περιορισμό της ικανότητάς τους να πραγματοποιήσουν τις Δραστηριότητες της Καθημερινής Ζωής (ΔΚΖ- ADLs/ Activities of Daily Living). Το εύρος των αρθρώσεων που απαιτείται για να έχει ένα άτομο επαρκή λειτουργικότητα στην καθημερινότητά του, παρατίθεται στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 17**).

Το ασκησιολόγιο για την πρόληψη της μείωσης της ROM ή για την επαναφορά της στα επίπεδα που απαιτούνται στην καθημερινότητα περιλαμβάνει διατάσεις και κινητοποίηση των αρθρώσεων. Οι διατάσεις στοχεύουν στην επιμήκυνση μαλακών δομών, όπως ο αρθρικός θύλακος και το μυοτενόντιο σύνολο και έχουν ως όριο το όριο του πόνου. Οι φυσικοθεραπευτές μπορούν να προτείνουν το πρόγραμμα διατάσεων, την διάρκειά τους και τις επαναλήψεις του, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή, καθώς και να εκπαιδεύσουν στην πραγματοποίηση αυτοδιατάσεων (232).

<b>Πίνακας 17. Ελάχιστο Εύρος Αρθρώσεων που απαιτείται για την εκτέλεση Δραστηριοτήτων Καθημερινής Ζωής.</b>	
<b>Αρθρωση</b>	<b>Εύρος</b>
Κροταφογοναθική	2,5 cm άνοιγμα στην κάτω σιαγόνα
Ωμος	Κάμψη: 45 <sup>ο</sup> , Απαγωγή: 90 <sup>ο</sup> , Έχω Στροφή: 20 <sup>ο</sup>
Αγκώνας	Κάμψη: 70 <sup>ο</sup>
Καρπός	Ραχιαία κάμψη: 5 <sup>ο</sup> -10 <sup>ο</sup> , παλαμιαία κάμψη: 10 <sup>ο</sup> -15 <sup>ο</sup>
Μετακαρποφαλλαγγικές αρθρώσεις	Κάμψη > 30 <sup>ο</sup> η κάθε μία, πλην της τελευταίας
Αντίχειρας	Προσαγωγή >30 <sup>ο</sup>
Ισχίο	Έκταση: 0 <sup>ο</sup> , κάμψη: 30 <sup>ο</sup>
Γόνατο	Έκταση: -5 <sup>ο</sup> -0 <sup>ο</sup> , κάμψη: 60 <sup>ο</sup> (τα σκαλοπάτια χρειάζονται μέχρι και 90 <sup>ο</sup> κάμψη)
Ποδοκνημική	Πελματιαία κάμψη: 20 <sup>ο</sup> , ραχιαία κάμψη: 10 <sup>ο</sup>

**Πίνακας 17.** Ελάχιστο Εύρος Αρθρώσεων που απαιτείται για την εκτέλεση Δραστηριοτήτων Καθημερινής Ζωής (Προσαρμοσμένο από *Akuhota* (2015) (224)).

Η κινητοποίηση των αρθρώσεων είναι μία ξεχωριστή ενότητα χειρισμών και απαιτεί εκπαίδευση από πλευράς φυσικοθεραπευτών πάνω σε συγκεκριμένες τεχνικές. Απαιτείται γνώση της εμβιομηχανικής της κίνησης και οι φυσικοθεραπευτές καλούνται να προκαλέσουν παθητικά τις φυσιολογικές κινήσεις ολίσθησης, συμπίεσης ή απομάκρυνσης των αρθρώσεων που συμβαίνουν κατά την κίνηση του ατόμου. Οι κινήσεις αυτές, έχειδειχθεί ότι δρουν ευεργετικά στην μείωση του πόνου, ακόμα κι όταν η κλινική κατάσταση του ασθενούς επιτρέπει την κινητοποίηση των περιφερικότερων προς την πάσχουσα άρθρωση δομών (223). Για την διατήρηση του εύρους των αρθρώσεων μπορεί να προταθεί από ορθοπαιδικό ή φυσίατρο η χρήση ναρθήκων.

### 9.1.3. Μυϊκή Ενδυνάμωση

Ένα δυνατό μυϊκό σύστημα, πέρα από το ότι διευκολύνει την εκτέλεση των κινήσεων και συμβάλλει στην μεγαλύτερη αντοχή, μπορεί να επωμιστεί μέρος του φορτίου που υπόκεινται οι αρθρώσεις. Οι φυσικοθεραπευτές μπορούν να χρησιμοποιήσουν ισομετρικές, ισοτονικές ή ισοκινητικές ασκήσεις, καθώς όλες έχει βρεθεί ότι μειώνουν τον πόνο, αυξάνουν την ROM, βελτιώνουν την ταχύτητα της βάρδισης και διευκολύνουν την εκτέλεση των ΔΚΖ στους ρευματικούς ασθενείς (233). Ούτως ή άλλως, οι φυσιολογικές κινήσεις του σώματος είναι συνδυασμός όλων των παραπάνω συσπάσεων των μυών, άρα αν ο στόχος είναι η αύξηση της

λειτουργικότητας, όλες οι συσπάσεις πρέπει να εκτελούνται. Ο φυσικοθεραπευτής μπορεί να αξιολογήσει ποιες κινήσεις είναι αυτές που υπολείπονται και να εργαστεί συγκεκριμένα για την προαγωγή της φυσιολογικής κίνησης για συγκεκριμένους στόχους. Η ένταση του προγράμματος φυσικοθεραπείας, είναι καλό να προκύπτει μετά από συζήτηση του γιατρού με τον φυσικοθεραπευτή, καθώς οι αντενδείξεις δίνονται από τον πρώτο, αλλά συχνά η φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες για την αντοχή του ασθενούς και την ενδεχόμενη καταπόνηση δομών από την έντονη άσκηση που πρέπει πάση θυσία να αποφευχθεί (234).

Η συνδρομή εργοθεραπευτή μπορεί να ζητηθεί στις περιπτώσεις εκείνες που έχουν πληγεί οι αρθρώσεις της άκρας χείρας και έχει επηρεαστεί η λεπτή κινητικότητα, όπως είναι οι διάφορες λαβές που απαιτούνται για το γράψιμο ή για την ένδυση και σίτιση.

Τέλος, ένας τύπος άσκησης που προτείνεται για τους ρευματικούς ασθενείς είναι η αεροβική άσκηση, η οποία αναφέρεται και στις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρίας Ρευματολογίας (228), κυρίως γιατί έχει το πλεονέκτημα ότι βελτιώνει την κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος (224).

#### **9.1.4. Ισορροπία**

Οι αρθρώσεις που έχουν υποστεί βλάβη είναι αναπόφευκτο να μην έχουν την ίδια εν τω βάθει ιδιοδεκτική ικανότητα που έχουν οι φυσιολογικές. Το γεγονός αυτό, σε συνάρτηση με την παρουσία του πόνου, μπορεί να αλλάξει την αίσθηση στο σκέλος ή στα σκέλη που πονάνε, να υιοθετηθούν ανταλγικά πρότυπα στάσης και κίνησης και αυτό να επηρεάσει την κιναισθησία και τον συντονισμό των κινήσεων όλου του σώματος. Οι ασκήσεις ισορροπίας που μπορεί να υποδείξει ο φυσικοθεραπευτής, καθώς και το οπτικό feedback με τη χρήση καθρέπτη μπορούν να βοηθήσουν στην ανάκτηση της κιναισθησίας και τελικά της ισορροπίας, ειδικότερα αν συνδυαστούν με ασκήσεις ενδυνάμωσης (235).

#### **9.1.5. Προσαρμογές για τη Διευκόλυνση της Καθημερινότητας**

Η φύση των ρευματικών νοσημάτων είναι πολύ διαφορετική από τα συμβάματα που συμβαίνουν άπαξ και ως εκ τούτου η προκληθείσα από αυτά βλάβη είναι σταθερή. Τα ρευματικά νοσήματα προκαλούν προοδευτικά ολοένα και

μεγαλύτερες βλάβες στις αρθρώσεις, άρα η δουλειά των θεραπειών θα πρέπει να εστιάζει και στις απαιτούμενες προσαρμογές. Όπως ειπώθηκε παραπάνω, η σύγχρονη φιλοσοφία γύρω από την αποκατάσταση είναι η ανάκτηση της λειτουργικότητας μέσω της προαγωγής της ανεξάρτητης και ασφαλούς κίνησης. Οι θεραπευτές μετά από συζήτηση με τον ασθενή και επίσκεψη στο σπίτι του για την καταγραφή των εκεί αναγκών μπορούν να προτείνουν βοηθήματα, που ποικίλουν από ορθώσεις ή νάρθηκες μέχρι αντικείμενα (προσαρμογές) που διευκολύνουν τις ΔΚΖ, όπως ειδικές λαβές για τη σίτιση και τα μολύβια ή καθίσματα για το μπάνιο (223).

## **9.2. Ο Ρόλος της Θεραπείας Αποκατάστασης κατά την Περιεγχειρητική Περίοδο**

Πριν από την επέμβαση, ο ασθενής θα πρέπει να έρχεται σε επαφή με τον φυσικοθεραπευτή ακόμα κι αν δεν είχε κάνει σχετικές θεραπείες μέχρι εκείνη τη στιγμή. Ο λόγος που προτείνεται αυτό είναι γιατί ο φυσικοθεραπευτής θα μπορέσει να συζητήσει με τον ασθενή το πρόγραμμα που θα ακολουθηθεί μετά το χειρουργείο για την γρηγορότερη αποκατάστασή του. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι ενήμερος για την θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί, έτσι ώστε να μπορέσει να συμμετάσχει ενεργά στην διάρκεια της αποθεραπείας του (236).

Μετά την επέμβαση, ένας από τους πρώτους στόχους που τίθεται γενικά από την ιατρική ομάδα είναι η άμεση κινητοποίηση ή ακόμα και ορθοστάτηση του ασθενούς. Τα οφέλη από μία γρήγορα κινητοποίηση είναι πολλά, αρχής γενομένης από την πρόληψη των κατακλίσεων, την αποφυγή λοιμώξεων, την καλύτερη λειτουργία του εντέρου, την αποφυγή δραστικής μείωσης της μυϊκής μάζας, αλλά και την αποφυγή πιθανών ρικνώσεων και ακαμψίας. Επιπλέον, η άμεση κινητοποίηση έχει μεγάλη θετική επίδραση στην ψυχολογία του ασθενούς (237). Το χρονοδιάγραμμα έναρξης της κινητοποίησης δίνεται από τους χειρουργούς και η παραπομπή θα πρέπει να είναι λεπτομερής, έγγραφη και να συμπεριλαμβάνει όλες τις πιθανές αντενδείξεις και την αιτιολογία τους (224).



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαχείριση των ρευματικών ασθενών είναι μία σύνθετη και δυναμική διαδικασία, κατά την οποία λαμβάνονται υπόψη η πολυπαραγοντικότητα και η συστημική φύση των ασθενειών αυτών και οι ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή ξεχωριστά. Τα πράγματα περιπλέκονται ακόμα περισσότερο όταν χρειαστεί να ληφθεί η απόφαση για ένα χειρουργείο, το οποίο μπορεί να αφορά την αποκατάσταση των βλαβών που έχουν προκύψει από τη ρευματική νόσο, αλλά μπορεί εξίσου να αφορά βλάβες που έχουν προκύψει από μία άλλη νόσο που δρα παράλληλα με το ρευματικό νόσημα. Σε κάθε περίπτωση, η απόφαση δεν είναι τετριμμένη, καθώς πρέπει να συνυπολογιστούν με την μέγιστη δυνατή ακρίβεια όλοι οι επιβαρυντικοί παράγοντες, αρχής γενομένης από την φυσική κατάσταση του ίδιου του ασθενή, μέχρι και την δυσκολία της επέμβασης που προτείνεται για την περίπτωση και την αναισθησία που θα χρειαστεί.

Σε αυτό το πλαίσιο, ο ρευματολόγος είναι υπεύθυνος για την περιεγχειρητική διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής. Οι τελικές επιλογές του για την διακοπή και την συνέχιση μετά την επέμβαση του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά, καθοδηγούνται από τις κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδονται σε τακτική βάση από διεθνείς ρευματολογικούς οργανισμούς. Οι διεθνείς οργανισμοί, έχουν επιφορτιστεί με το έργο να συλλέγουν, να σταχυολογούν και να αξιολογούν τα αποτελέσματα των πλέον πρόσφατων κλινικών ερευνών, των μελετών περιπτώσεων και των στατιστικών δεδομένων που προκύπτουν από reviews των βάσεων δεδομένων και να τα συνδυάζουν με τις expert opinions στον τομέα. Με αυτόν τον τρόπο προκύπτουν οι κατευθυντήριες γραμμές, αναθεωρήσιμες σε τακτά χρονικά διαστήματα, με προτάσεις για τις βέλτιστες πρακτικές στην ρευματολογία.

Σε κάθε περίπτωση, όμως, οι κατευθυντήριες γραμμές δεν αποτελούν πρωτόκολλα διαχείρισης και γι' αυτόν τον λόγο προτείνεται ισχυρά, από τους ίδιους οργανισμούς που τα εκδίδουν, να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη όλες οι κλινικές παράμετροι που δεν είναι δυνατόν να συνυπολογιστούν, ενώ δεν παραβλέπουν να τονίσουν ότι η τελική απόφαση για την περιεγχειρητική διαχείριση των φαρμάκων είναι ευθύνη του θεράποντα.

Ο ρευματολόγος θα πρέπει, επίσης, να μπορεί να συνεργαστεί με όλους τους ειδικούς της ομάδας που θα ασχοληθούν με την περίπτωση, που περιλαμβάνουν

τους χειρουργούς, ιατρούς άλλων ειδικοτήτων των οποίων η συνεκτίμηση είναι απαραίτητη, αλλά και τους ειδικούς αποκατάστασης. Οι κατευθυντήριες γραμμές ορίζουν, πέρα από την δοσολογία των φαρμάκων, και την απαραίτητη συνδρομή των ειδικών θεραπειών αποκατάστασης, τόσο για την αποκατάσταση της λειτουργικότητας, όσο και για την διαχείριση του πόνου, ο οποίος αποτελεί ένα σημαντικό κεφάλαιο στην αντιμετώπιση του ρευματικού ασθενή.

Κλείνοντας, την παρούσα εργασία, θα πρέπει να τονιστεί ότι ο κλάδος της ρευματολογίας υπόκειται στην δυναμική εξέλιξη των ερευνών στο πεδίο της μοριακής βιολογίας και της γενετικής, αφού η πρόοδος σε αυτές τις επιστήμες, επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση των παθολογικών συμβαμάτων σε κυτταρικό επίπεδο, οι οποίες εκφράζονται μακροσκοπικά ως βλάβες στους ιστούς. Τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα επιτρέπουν ολοένα πιο καίριες και αποτελεσματικές απαντήσεις φαρμακολογικά, που έχουν ως στόχο την θεραπεία και αποκατάσταση με τις μικρότερες δυνατές παρενέργειες.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, Young T, Louw Q, Ochodo E, et al. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*. 2016;28(1):122-8.
2. Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brozek J, et al. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implementation science : IS*. 2013;8:6.
3. Colebatch-Bourn AN, Arden NK, Conaghan PG, Cooper C, Edwards CJ. Are guidelines good value for money? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(12):2121-3.
4. Roddy E, Doherty M. Guidelines for management of osteoarthritis published by the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism: why are they so different? *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003;29(4):717-31.
5. Lopez-Olivo MA, Andrabi TR, Palla SL, Suarez-Almazor ME. Cervical spine radiographs in patients with rheumatoid arthritis undergoing anesthesia. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2012;18(2):61-6.
6. MacKenzie CR, Paget SA. Perioperative care of patients with rheumatic disease. *Rheumatology (Sixth Edition)*: Elsevier; 2015. p. 554-65.
7. Kluger MT, Tham EJ, Coleman NA, Runciman WB, Bullock MF. Inadequate pre-operative evaluation and preparation: a review of 197 reports from the Australian incident monitoring study. *Anaesthesia*. 2000;55(12):1173-8.
8. Lonsdale M, Hutchison GL. Patients' desire for information about anaesthesia. Scottish and Canadian attitudes. *Anaesthesia*. 1991;46(5):410-2.
9. Ferschl MB, Tung A, Sweitzer B, Huo D, Glick DB. Preoperative clinic visits reduce operating room cancellations and delays. *Anesthesiology*. 2005;103(4):855-9.
10. Narr BJ, Warner ME, Schroeder DR, Warner MA. Outcomes of patients with no laboratory assessment before anesthesia and a surgical procedure. *Mayo Clinic proceedings*. 1997;72(6):505-9.
11. Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *The Medical clinics of North America*. 2003;87(1):7-40.
12. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9.
13. Holt NF, Silverman DG. Modeling perioperative risk: can numbers speak louder than words? *Anesthesiology clinics*. 2006;24(3):427-59.
14. Prause G, Ratzenhofer-Comenda B, Pierer G, Smolle-Juttner F, Glanzer H, Smolle J. Can ASA grade or Goldman's cardiac risk index predict peri-operative mortality? A study of 16,227 patients. *Anaesthesia*. 1997;52(3):203-6.
15. Memtsoudis SG, Della Valle AG, Besculides MC, Esposito M, Koulouvaris P, Salvati EA. Risk factors for perioperative mortality after lower extremity arthroplasty: a

population-based study of 6,901,324 patient discharges. *The Journal of arthroplasty*. 2010;25(1):19-26.

16. Stundner O, Chiu YL, Sun X, Goodman SM, Russell LA, Calloway JJ, et al. Perioperative outcomes in patients with rheumatoid versus osteoarthritis for total hip arthroplasty: a population-based study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(6):889-95.

17. Yazdanyar A, Wasko MC, Scalzi LV, Kraemer KL, Ward MM. Short-term perioperative all-cause mortality and cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2013;65(6):986-91.

18. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(12):1195-202.

19. Wasserman BR, Moskovich R, Razi AE. Rheumatoid arthritis of the cervical spine--clinical considerations. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2011;69(2):136-48.

20. Mallory GW, Halasz SR, Clarke MJ. Advances in the treatment of cervical rheumatoid: Less surgery and less morbidity. *World journal of orthopedics*. 2014;5(3):292-

303.

21. Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, Gelb DE, Anderson PA, Frank L, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2004;4(3):329-34.

22. Oshima K, Sakaura H, Iwasaki M, Nakura A, Fujii R, Yoshikawa H. Repeated vertebrobasilar thromboembolism in a patient with severe upper cervical instability because of rheumatoid arthritis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2011;11(2):e1-5.

23. Sunahara N, Matsunaga S, Mori T, Ijiri K, Sakou T. Clinical course of conservatively managed rheumatoid arthritis patients with myelopathy. *Spine*. 1997;22(22):2603-7; discussion 8.

24. Ranawat CS, O'Leary P, Pellicci P, Tsairis P, Marchisello P, Dorr L. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1979;61(7):1003-10.

25. Sharp J, Purser DW. Spontaneous Atlanto-Axial Dislocation in Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1961;20(1):47-77.

26. Wolfs JF, Kloppenburg M, Fehlings MG, van Tulder MW, Boers M, Peul WC. Neurologic outcome of surgical and conservative treatment of rheumatoid cervical spine subluxation: a systematic review. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(12):1743-52.

27. Nannapaneni R, Behari S, Todd NV. Surgical outcome in rheumatoid Ranawat Class IIIb myelopathy. *Neurosurgery*. 2005;56(4):706-15; discussion -15.

28. Scott IA, Shohag HA, Kam PC, Jelinek MV, Khadem GM. Preoperative cardiac evaluation and management of patients undergoing elective non-cardiac surgery. *The Medical journal of Australia*. 2013;199(10):667-73.

29. Stevens RD, Van Gessel E, Flory N, Fournier R, Gamulin Z. Lumbar plexus block reduces pain and blood loss associated with total hip arthroplasty. *Anesthesiology*. 2000;93(1):115-21.

30. Perka C, Arnold U, Buttgerit F. Influencing factors on perioperative morbidity in knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 2000(378):183-91.
31. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2005;103(5):1079-88; quiz 109-10.
32. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(1):248-57.
33. Golshani AE, Kamdar AA, Spence SC, Beckmann NM. Congenital indifference to pain: an illustrated case report and literature review. *Journal of radiology case reports*. 2014;8(8):16-23.
34. Pagnotto MR, Pagnano MW. Multimodal pain management with peripheral nerve blocks for total knee arthroplasty. *Instructional course lectures*. 2012;61:389-95.
35. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(12):1905-13.
36. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(11):2167-72.
37. Krause ML, Matteson EL. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. *World journal of orthopedics*. 2014;5(3):283-91.
38. Goodman SM, Mackenzie CR. Cardiovascular risk in the rheumatic disease patient undergoing orthopedic surgery. *Current rheumatology reports*. 2013;15(9):354.
39. MacKenzie RC, Urban M. Preoperative cardiovascular assessment  
In: Mandell BF, editor. *Perioperative management of patients with rheumatic disease*. New York: Springer; 2012. p. 100-12.
40. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
41. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(12):1690-7.
42. Poldermans D. Statins and noncardiac surgery: current evidence and practical considerations. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2009;76 Suppl 4:S79-83.
43. Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S, Collard CD, Riedel B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology*. 2006;105(6):1260-72; quiz 89-90.
44. Solca M. Evidence-based preoperative evaluation. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(2):231-6.
45. Sweitzer B. *Preoperative assessment and management*: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

46. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemy B, Rat AC, Boissier MC. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;45(2):129-35.
47. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Annals of internal medicine*. 1997;127(8 Pt 1):621-9.
48. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation*. 2007;116(20):2346-55.
49. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2006;144(8):581-95.
50. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-95.
51. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(12):1581-6.
52. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(9):1676-82.
53. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(3):372-8.
54. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):17-28.
55. Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(4):717-26, vi.
56. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine*. 1999;131(7):485-91.
57. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *American journal of epidemiology*. 2007;166(5):495-505.
58. Shulman R, Finney SJ, O'Sullivan C, Glynne PA, Greene R. Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol. *Critical care (London, England)*. 2007;11(4):R75.
59. Finfer S, Delaney A. Tight glycemic control in critically ill adults. *Jama*. 2008;300(8):963-5.

60. Expression of concern. 'Guidelines: Pre-operative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-Cardiac Surgery', [Eur Heart J (2009) 30 (22), 2769-2812; doi:10.1093/eurheartj/ehp337]. European heart journal. 2013;34(44):3460.
61. Medicine ASoATFoCPMASoRAaP. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2010;112(4):810-33.
62. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*. 2004;27(2):553-91.
63. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *The British journal of surgery*. 2000;87(11):1480-93.
64. Vanek VW, Al-Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). An analysis of 400 cases. *Diseases of the colon and rectum*. 1986;29(3):203-10.
65. Chan MK, Law WL. Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;50(12):2149-57.
66. Lundstrom M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(7):1002-6.
67. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30.
68. Goodman SM. Optimizing perioperative outcomes for older patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: emphasis on medication management. *Drugs & aging*. 2015;32(5):361-9.
69. Goodman SM. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;44(6):627-32.
70. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical drug investigation*. 2006;26(2):55-62.
71. Judge A, Arden NK, Cooper C, Kassim Javaid M, Carr AJ, Field RE, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(10):1804-13.
72. Snow MH, O' Dell JR. Antirheumatic Drugs. In: Sterling GW, editor. *Rheumatology Secrets*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
73. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(2):262-7.
74. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2003;9(2):115-8.

75. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(10):1843-51.
76. Kumar A, Auron M, Aneja A, Mohr F, Jain A, Shen B. Inflammatory bowel disease: perioperative pharmacological considerations. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(8):748-57.
77. Osbourn J, Groves M, Vaughan T. From rodent reagents to human therapeutics using antibody guided selection. *Methods (San Diego, Calif)*. 2005;36(1):61-8.
78. Voulgari PV, Drosos AA. Adalimumab for rheumatoid arthritis. Expert opinion on biological therapy. 2006;6(12):1349-60.
79. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. *mAbs*. 2010;2(4):428-39.
80. Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, Ayano M, Tanaka A, Ohta S, et al. The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor alpha. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(6):1224-31.
81. Goodman SM, Paget S. Perioperative drug safety in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2012;38(4):747-59.
82. Mushtaq S, Goodman SM, Scanzello CR. Perioperative management of biologic agents used in treatment of rheumatoid arthritis. *American journal of therapeutics*. 2011;18(5):426-34.
83. Chew E, Thursky K, Seymour JF. Very late onset hepatitis-B virus reactivation following rituximab despite lamivudine prophylaxis: the need for continued vigilance. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(4):938-9.
84. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(8):1538-51.
85. MacKenzie CR. Perioperative Medication Management in the Rheumatic Diseases. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2017;10(3):404-6.
86. Buttgerit F, Seibel MU, Bijlsma JW. Glucocorticoids. In: Anderson PC, editor. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2008.
87. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(1):R7.
88. Jacobs JW, van der Goes MC, Buttgerit F. Glucocorticoids in rheumatic diseases. In: Bijlsma JWJ, editor. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. London: BMJ Group; 2012. p. 1218-33.
89. Jessop DS, Harbuz MS. A defect in cortisol production in rheumatoid arthritis: why are we still looking? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005;44(9):1097-100.



90. Kirwan J, Power L. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19(3):233-7.
91. Kirwan J, Power L. Glucocorticoids in rheumatic disease. Access date. 2009;19.
92. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(11):3408-17.
93. Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Lopez-Soto A, Espigol-Frigole G, Bosch X. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2009;169(20):1839-50.
94. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases--positive and adverse effects. *Arthritis research & therapy*. 2014;16 Suppl 2:S2.
95. Weusten BL, Jacobs JW, Bijlsma JW. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1993;23(3):183-92.
96. Pincus T, Sokka T, Castrejon I, Cutolo M. Decline of mean initial prednisone dosage from 10.3 to 3.6 mg/day to treat rheumatoid arthritis between 1980 and 2004 in one clinical setting, with long-term effectiveness of dosages less than 5 mg/day. *Arthritis care & research*. 2013;65(5):729-36.
97. Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Annals of the rheumatic diseases*. 1995;54(5):379-81.
98. Saag KG, Buttgerit F. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. *Rheumatology*. 6th ed. New York: Elsevier; 2009. p. 110-2.
99. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3):Cd000189.
100. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group*. *British journal of rheumatology*. 1998;37(9):930-6.
101. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(2):347-56.
102. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(11):3381-90.
103. Myklebust G, Gran JT. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001;30(5):260-7.
104. Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, Zinsmeister AR, Hunder GG, Gabriel SE. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(1):65-73.

105. Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, Zinsmeister AR, Hunder GG, Gabriel SE. Use of physician services in a population-based cohort of patients with polymyalgia rheumatica over the course of their disease. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(3):395-403.
106. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis and rheumatism*. 2003;49(5):703-8.
107. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmunity reviews*. 2006;5(2):111-3.
108. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus*. 2002;11(8):508-13.
109. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2003;32(6):370-7.
110. Kanno A, Hotta O, Yusa N, Taguma Y. Predictive factors of clinical outcome in patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated early by intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Renal failure*. 2007;29(1):41-7.
111. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):Cd002922.
112. Chan TM. Lupus nephritis: induction therapy. *Lupus*. 2005;14 Suppl 1:s27-32.
113. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, Man CY, Tam LS, Choi YF, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2016;164(7):464-71.
114. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, Song LJ, Fan YC. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *International journal of clinical practice*. 2014;68(5):633-8.
115. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(10):1447-61.
116. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):29-42.
117. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(7):1119-24.
118. Wechalekar MD, Vinik O, Schlesinger N, Buchbinder R. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4):Cd009920.
119. Bijlsma JW, Saag KG, Buttgerit F, da Silva JA. Developments in glucocorticoid therapy. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2005;31(1):1-17, vii.
120. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgerit F, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to

improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1015-21.

121. Mitre-Aguilar IB, Cabrera-Quintero AJ, Zentella-Dehesa A. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids: implications for breast cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(1):1-10.

122. Buttgereit F, Burmester GR, Straub RH, Seibel MJ, Zhou H. Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(1):1-9.

123. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & therapeutics*. 2002;96(1):23-43.

124. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(10):3104-12.

125. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39(12):1383-9.

126. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2002;13(10):777-87.

127. Keller C, Hafstrom I, Svensson B. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001;30(4):213-20.

128. van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, Bakker MF, van der Veen MJ, van der Werf JH, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(4):1429-36.

129. Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(5):656-63.

130. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcified tissue international*. 2006;79(3):129-37.

131. Kuchuk NO, Hoes JN, Bijlsma JW, Jacobs JW. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an overview. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2014;9(3):311.

132. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2006;355(7):675-84.

133. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):Cd000952.

134. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and

- treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis care & research*. 2010;62(11):1515-26.
135. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(5):554-60.
136. Jacobs JW, Geenen R, Evers AW, van Jaarsveld CH, Kraaijmaat FW, Bijlsma JW. Short term effects of corticosteroid pulse treatment on disease activity and the wellbeing of patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(1):61-4.
137. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2012;156(5):329-39.
138. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgerit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):1913-9.
139. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):325-31.
140. den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, Lems WF, Bijlsma JW, Hoes JN, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(3):639-46.
141. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, Houssen M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clinical biochemistry*. 2010;43(7-8):661-5.
142. Davis JM, 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Therneau TM, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(3):820-30.
143. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9935):2152-67.
144. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis research*. 2001;3(2):98-101.
145. Cooper C, Kirwan JR. The risks of local and systemic corticosteroid administration. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1990;4(2):305-32.
146. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *Jama*. 2002;287(2):236-40.
147. Brown CJ, Buie WD. Perioperative stress dose steroids: do they make a difference? *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;193(6):678-86.
148. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(12):1222-6.

149. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. *Vascular health and risk management*. 2008;4(3):615-27.
150. Yong SL, Marik P, Esposito M, Coulthard P. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):Cd005367.
151. Zaghiyan K, Melmed G, Murrell Z, Fleshner P. Are high-dose perioperative steroids necessary in patients undergoing colorectal surgery treated with steroid therapy within the past 12 months? *The American surgeon*. 2011;77(10):1295-9.
152. Zaghiyan K, Melmed GY, Berel D, Ovsepyan G, Murrell Z, Fleshner P. A prospective, randomized, noninferiority trial of steroid dosing after major colorectal surgery. *Annals of surgery*. 2014;259(1):32-7.
153. Franco AS, Iuamoto LR, Pereira RMR. Perioperative management of drugs commonly used in patients with rheumatic diseases: a review. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2017;72(6):386-90.
154. Gardner GC. Management of medications in patients with rheumatic diseases during the perioperative period. *Perioperative Management of Patients with Rheumatic Disease*: Springer; 2013. p. 71-85.
155. Grosser T, Smyth E, FitzGerald G. Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents. 2011.
156. Patrono C. The Multifaceted Clinical Readouts of Platelet Inhibition by Low-Dose Aspirin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(1):74-85.
157. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama*. 2000;284(10):1247-55.
158. Schnitzer TJ, Beier J, Geusens P, Hasler P, Patel SK, Senftleber I, et al. Efficacy and safety of four doses of lumiracoxib versus diclofenac in patients with knee or hip primary osteoarthritis: a phase II, four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51(4):549-57.
159. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9435):665-74.
160. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 8.
161. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9560):465-73.
162. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2005;352(11):1081-91.

163. Bresalier R. Management of Barrett's esophagus: cases and questions. *Seminars in oncology*. 2005;32(6 Suppl 9):S2-5.
164. Bresalier RS, Friedewald VE, Jr., Rakel RE, Roberts WC, Williams GW. The Editor's roundtable: cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk. *The American journal of cardiology*. 2005;96(11):1589-604.
165. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England journal of medicine*. 2005;352(11):1092-102.
166. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7553):1302-8.
167. Cannon CP. Evolving management of ST-segment elevation myocardial infarction: update on recent data. *The American journal of cardiology*. 2006;98(12a):10q-21q.
168. Cannon CP, Bhatt DL. Clinical trials update from the annual scientific session of the American College of Cardiology 2006. *The American journal of cardiology*. 2006;98(12a):36q-41q.
169. Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *American heart journal*. 2006;152(2):237-45.
170. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9549):1771-81.
171. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2001;12(5):570-6.
172. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(5):563-71.
173. Connelly CS, Panush RS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be stopped before elective surgery? *Archives of internal medicine*. 1991;151(10):1963-6.
174. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(3):531-9.
175. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2005;98(3):191-8.
176. Pons F, Peris P, Guanabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in premenopausal women. *British journal of rheumatology*. 1995;34(8):742-6.

177. Vis M, Guler-Yuksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(10):2541-53.
178. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
179. Goldberg T, Fidler B. Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee): A Novel Agent for the Treatment of Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause And the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2015;40(3):178-82.
180. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000;11(4):331-7.
181. Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrameijer N, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17(5):716-23.
182. Zheng J, Wu WL, Liu Y, Xiang Z, Liu M, Chan KH, et al. The Therapeutic Effect of Pamidronate on Lethal Avian Influenza A H7N9 Virus Infected Humanized Mice. *PLoS one*. 2015;10(8):e0135999.
183. Guzman-Clark JR, Fang MA, Sehl ME, Traylor L, Hahn TJ. Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(1):140-6.
184. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15(8):589-602.
185. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17(8):1512-26.
186. Gentile G, Foa R. Viral infections associated with the clinical use of monoclonal antibodies. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(12):1769-75.
187. Gigi E, Georgiou T, Mougou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia*. 2013;17(1):91-3.
188. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50(3):661-2.

189. Ferri C, Govoni M, Calabrese L. The A, B, Cs of viral hepatitis in the biologic era. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22(4):443-50.
190. Scemla A, Loupy A, Candon S, Mamzer MF, Martinez F, Zuber J, et al. Incidence of infectious complications in highly sensitized renal transplant recipients treated by rituximab: a case-controlled study. *Transplantation*. 2010;90(11):1180-4.
191. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(1):20-34.
192. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *Jama*. 2009;301(7):737-44.
193. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis research & therapy*. 2006;8(1):204.
194. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1997;26(6):794-804.
195. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *The New England journal of medicine*. 1993;328(18):1317-21.
196. Kamel OW, Weiss LM, van de Rijn M, Colby TV, Kingma DW, Jaffe ES. Hodgkin's disease and lymphoproliferations resembling Hodgkin's disease in patients receiving long-term low-dose methotrexate therapy. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20(10):1279-87.
197. Liote F, Pertuiset E, Cochand-Priollet B, D'Agay MF, Dombret H, Numeric P, et al. Methotrexate related B lymphoproliferative disease in a patient with rheumatoid arthritis. Role of Epstein-Barr virus infection. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(6):1174-8.
198. Thomason RW, Craig FE, Banks PM, Sears DL, Myerson GE, Gulley ML. Epstein-Barr virus and lymphoproliferation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1996;9(3):261-6.
199. Cambridge G, Leandro MJ, Lahey LJ, Fairhead T, Robinson WH, Sokolove J. B cell depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Multiplex bead array reveals the kinetics of IgG and IgA antibodies to citrullinated antigens. *Journal of autoimmunity*. 2016;70:22-30.
200. Lacerte P, Brunet A, Egarnes B, Duchene B, Brown JP, Gosselin J. Overexpression of TLR2 and TLR9 on monocyte subsets of active rheumatoid arthritis patients contributes to enhance responsiveness to TLR agonists. *Arthritis research & therapy*. 2016;18:10.
201. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(9):1373-8.
202. Xue Y, Jiang L, Wan WG, Chen YM, Zhang J, Zhang ZC. Cytomegalovirus Pneumonia in Patients with Rheumatic Diseases After Immunosuppressive Therapy: A Single Center Study in China. *Chinese medical journal*. 2016;129(3):267-73.



203. Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, Flynn JL. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research*. 2007;12(1):22-5.
204. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clinical and experimental immunology*. 2010;161(1):1-9.
205. Villiger PM, Zellweger JP, Moller B. Novel screening tools for latent tuberculosis: time to leave an old friend? *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(3):238-43.
206. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *The European respiratory journal*. 2010;36(5):1185-206.
207. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(4):393-8.
208. Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(9):1424-7.
209. Lim SH, Esler WV, Zhang Y, Zhang J, Periman PO, Burris C, et al. B-cell depletion for 2 years after autologous stem cell transplant for NHL induces prolonged hypogammaglobulinemia beyond the rituximab maintenance period. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(1):152-3.
210. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clinic proceedings*. 2008;83(2):181-94.
211. Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO, 3rd, Bathon J, Haythornthwaite JA, Smith MT, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(3):R61.
212. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(8):1018-24.
213. Bingham B, Ajit SK, Blake DR, Samad TA. The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2009;5(1):28-37.
214. Goldenberg DL, Clauw DJ, Fitzcharles MA. New concepts in pain research and pain management of the rheumatic diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(3):319-34.
215. Sokka T. Assessment of pain in patients with rheumatic diseases. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2003;17(3):427-49.
216. Wendler J. Assessment of pain in rheumatology. *Aktuelle Rheumatologie*. 2010;35(03):172-7.
217. Eckeli FD, Teixeira RA, Gouvêa ÁL. Neuropathic pain evaluation tools. *Revista Dor*. 2016;17:20-2.

218. Kimura Y, Walco GA. Treatment of chronic pain in pediatric rheumatic disease. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2007;3(4):210-8.
219. Winfield JB. Pain management. *Primer on the Rheumatic Diseases*: Springer; 2008. p. 620-7.
220. Pierer M, Malysheva O, Wagner U, Baerwald C. Opioids for musculoskeletal pain. *Aktuelle Rheumatologie*. 2010;35(03):184-8.
221. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *General hospital psychiatry*. 2009;31(3):206-19.
222. Fitzcharles MA, Almahrezi A, Shir Y. Pain: understanding and challenges for the rheumatologist. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(12):3685-92.
223. Farrokhi S, Baker NA, Fitzgerald GK. Principles of rehabilitation: Physical and occupational therapy. *Rheumatology (Sixth Edition)*: Elsevier; 2015. p. 375-81.
224. Akuthota V. Rehabilitative Techniques. In: Sterling GW, editor. *Rheumatology Secrets*. Philadelphia: Elsevier; 2015.
225. Alexander NB, Galecki AT, Grenier ML, Nyquist LV, Hofmeyer MR, Grunawalt JC, et al. Task-specific resistance training to improve the ability of activities of daily living-impaired older adults to rise from a bed and from a chair. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(11):1418-27.
226. Cetin N, Aytar A, Atalay A, Akman MN. Comparing hot pack, short-wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional status of women with osteoarthritic knees: a single-blind, randomized, controlled trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2008;87(6):443-51.
227. Laufer Y, Dar G. Effectiveness of thermal and athermal short-wave diathermy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2012;20(9):957-66.
228. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis care & research*. 2012;64(4):465-74.
229. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008;16(2):137-62.
230. Hoffman MD, Shepanski MA, Mackenzie SP, Clifford PS. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. *Journal of rehabilitation research and development*. 2005;42(2):183-90.
231. Koltyn KF, Arbogast RW. Perception of pain after resistance exercise. *British journal of sports medicine*. 1998;32(1):20-4.
232. Gajdosik RL, Vander Linden DW, McNair PJ, Williams AK, Riggin TJ. Effects of an eight-week stretching program on the passive-elastic properties and function of the calf muscles of older women. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. 2005;20(9):973-83.

233. Huang MH, Lin YS, Yang RC, Lee CL. A comparison of various therapeutic exercises on the functional status of patients with knee osteoarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2003;32(6):398-406.
234. Hakkinen A, Hannonen P, Nyman K, Lyyski T, Hakkinen K. Effects of concurrent strength and endurance training in women with early or longstanding rheumatoid arthritis: comparison with healthy subjects. *Arthritis and rheumatism*. 2003;49(6):789-97.
235. Diracoglu D, Aydin R, Baskent A, Celik A. Effects of kinesthesia and balance exercises in knee osteoarthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2005;11(6):303-10.
236. Callahan LF. Physical activity programs for chronic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(2):177-82.
237. DeLisa JA. *Rehabilitation medicine: Principles and practices*. Spinal Cord Injury and Spinal Cord Injury Medicine. 1998:1259-91.