

## ΔΙΕΘΝΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

### *Βιταμίνη Ε και Στεφανιαία Νόσος*

Η οξειδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αρτηριοσκληρυνση. Κατά συνέπεια η χρησιμοποίηση φυσικών αντιοξειδωτικών μέσων, κυριότερα από τα οποία είναι το β-καρωτένιο και οι βιταμίνες C και E, μπορεί να έχει ανασταλτική δράση στην εξέλιξη της πορείας της αρτηριοσκληρυνσης.

Η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη) απαντάται σε φυτικά έλαια, τα οποία αποτελούν και την πηγή πρόσληψής της. Αυτή είναι μια αλκοόλη, η οποία έχει να εκπληρώσει δυο τουλάχιστον μεταβολικούς ρόλους: δρα σαν το ισχυρότερο φυσικό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό μέσο και συμμετέχει στο μεταβολισμό του σεληνίου.

Σαν αντιοξειδωτικό μέσο η βιταμίνη E προστατεύει τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και των μεμβρανών των μιτοχονδρίων και του ενδοπλασματικού δικτύου από τη μετατροπή τους σε υπεροξειδία, λόγω της ικανότητάς της να μεταφέρει φαινολικό υδρογόνο στη ρίζα υπεροξυλίου. Η αντιοξειδωτική δράση της εκδηλώνεται σε υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου και έτσι εξηγείται η τάση της να συγκεντρώνεται σε περιοχές λιπιδίων που είναι εκτεθειμένες σε πολύ υψηλές μερικές πιέσεις οξυγόνου, όπως είναι η μεμβράνη του ερυθροκυττάρου και οι μεμβράνες του αναπνευστικού δένδρου. Όμως, ακόμη και σε παρουσία σημαντικών ποσοτήτων βιταμίνης E, σχηματίζονται ορισμένα υπεροξειδία.

Ο ρόλος της βιταμίνης E στο μεταβολισμό του σεληνίου σχετίζεται με την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, της οποίας αναπόσπαστο τμήμα αποτελεί το σεληνίο. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, ως γνωστόν, καταλύει την αντίδραση της ανηγμένης γλουταθειόνης με το υπεροξειδίο

του υδρογόνου, αποφεύγοντας με αυτό τον τρόπο τη συσσώρευση του υπεροξειδίου, το οποίο μπορεί να μειώσει τη διάρκεια ζωής του ερυθροκυττάρου, αυξάνοντας την ταχύτητα οξειδωσης της αιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη.

Στη Βοστώνη επραγματοποιήθηκαν δυο σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες εδημοσιεύθηκαν στο ίδιο τεύχος του New England Journal of Medicine, με παράλληλη κριτική τους ανάλυση στο κύριο άρθρο του περιοδικού αυτού.

Η πρώτη συμπεριέλαβε περίπου 90.000 νοσηλεύτριες, μέσης ηλικίας, από τις οποίες ορισμένες, εκτός από τη βιταμίνη E τροφικής προέλευσης, ελάμβαναν συμπληρώματά της (> 100 IU την ημέρα), ενώ μια άλλη ομάδα δεν ελάμβανε συμπληρώματα βιταμίνης E. Τα άτομα της μελέτης αυτής παρηκολουθήθησαν για περίοδο 8 χρόνων. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδωσαν, μετά από σχετικές διορθώσεις (ηλικία και ταμπάκωση), για την ομάδα υπό αυξημένη λήψη βιταμίνης E μια τιμή του σχετικού δείκτη κινδύνου για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου της τάξης του 0,66 σε σχέση με τη ομάδα υπό μειωμένη λήψη βιταμίνης E. Αυτό το ευνοϊκό αποτέλεσμα απεδόθη από τους ερευνητές στην αυξημένη λήψη βιταμίνης E (1).

Η δεύτερη μελέτη συμπεριέλαβε περίπου 40.000 άνδρες, ασχολούμενους με επαγγέλματα υγείας, μέρος από τους οποίους ελάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης E, τουλάχιστον 100 IU για διάστημα  $\geq 2$  χρόνια. Στην ομάδα των ανδρών υπό λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E ο σχετικός δείκτης για στεφανιαία νόσο ήταν 0,63 σε σχέση με τα άτομα που ελάμβαναν βιταμίνη E μόνο μέσω της διατροφής (2).

Οι συγγραφείς των δυο αυτών μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Παράλληλα αυτοί αναφέρουν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε με την ένδειξη αυτή δεν πρέπει να γενικευθεί, μέχρις ότου περατωθούν οι σχετικές μελέτες φάσης I και II, οι οποίες είναι σε εξέλιξη.

Εξάλλου, στο κύριο άρθρο του περιοδικού (3) τονίζεται ιδιαίτερος η ανάγκη για συγκρατημένη αισιοδοξία και έλεγχο της ευρείας κατανάλωσης συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε, πριν επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και το ακίνδυνο της μακροχρόνιας χορήγησής της και από άλλες μελέτες. Δυστυχώς αυτές οι παρατηρήσεις και συστάσεις δεν ακολουθήθηκαν, κυρίως λόγω της ευρεί-

ας δημοσιότητας που εδόθη στις μελέτες αυτές από το περιοδικό Newsweek, το οποίο αφιέρωσε σημαντικό αριθμό σελίδων του για την προβολή τους.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Stampfer, M.J., Hennekens, C.H., Manson, J.E., Colditz, G.A., Rosner, B., Willett, W.C.: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N. Engl. J. Med.* 328: 1444-1449 (1993)
2. Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Ascherio, A., Giovannucci, E., Colditz, G.A., Willett, W.C.: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.* 328: 1450-1456 (1993)
3. Steinberg, D.: Antioxidant vitamins and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 328: 1487-1489 (1993)

### Ιντερλευκίνη-1, Πυρετός και Κακοδιαθεσία

Στα συνήθη συμπτώματα μιας γρίπης, αλλά και κάθε λοίμωξης που συνοδεύεται με πυρετό περιλαμβάνονται η έλλειψη όρεξης και ενεργητικότητας και η εσωστρέφεια. Οι μεταβολές αυτές στη διάθεση του ατόμου μέχρι πρότινος εθεωρούντο συνέπειες του πυρετού, προκαλούμενες από παρόμοιους μηχανισμούς. Πρόσφατα εδείχθη ότι τα συστήματα που προκαλούν τον πυρετό και την κακοδιάθεση διαφέρουν τελείως.

Στον οργανισμό κεντρικό ρόλο έναντι λοίμωξης ή φλεγμονής παίζουν οι κυτοκίνες (1). Ειδικότερα, τα μονοκύτταρα που ενεργοποιούνται από εισβολέα απελευθερώνουν ενδογενείς πυρετογόνες ουσίες, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου και η α-ιντερφερόνη, των οποίων η υπερβολική παραγωγή προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. Από κλινικές μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τα μόρια αυτά για να διεγείρουν τους μηχανισμούς ανοσίας, διεπιστώθη ότι αυτά, στην περίπτωση π.χ. καρκινοπαθών, όχι μόνο επιτείνουν τα συμπτώματα πυρεξίας, αλλά και τη διέγερση, το παραλήρημα, την κατάθλιψη και την κακοδιάθεση. Τα συμπτώματα αυτά υπαινίσσο-

νται δράση των κυτοκινών στον εγκέφαλο και στη συμπεριφορά.

Για την καλύτερη μελέτη του ρόλου των ιντερλευκινών στα συστήματα αυτά (ανοσολογικό και κεντρικό νευρικό) εχρησιμοποιήθη ανασυνδυασμένη ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ο ανταγωνιστής της IL-1 ra (2). Για τη δραστηριότητα της κυτοκίνης στα κύτταρα-στόχους φαίνεται ότι ευθύνεται ένας υποδοχέας τύπου I που εντοπίζεται στα κύτταρα T και στους ινοβλάστες και ένας άλλος υποδοχέας τύπου II που εντοπίζεται στα κύτταρα B και στα μακροφάγα. Τα δεδομένα αυτά υπαινίσσονται ότι ο υποδοχέας τύπου I εντοπίζεται και στον εγκέφαλο.

Για τον καθορισμό της φύσης των υποδοχέων που ευθύνονται για τις θερμογεννητικές ιδιότητες της IL-1 και τη δράση της στη συμπεριφορά, εχορηγήθησαν σε επίμυς η IL-1 και ο ανταγωνιστής της IL-1 ra, σε επίπεδο περιφερικό ή κεντρικό. Διεπιστώθη ότι η συμπεριφορά της κακοδιαθεσίας είναι υπό την επίδραση των κυτοκινών που απελευθερώνονται στον εγκέφαλο από τη δράση κυτοκινών χορηγούμενων στη περιφέρεια. Έτσι, διεπιστώθη ο λειτουργικός ρόλος των κυτοκινών και των υποδοχέων τους στον εγκέφαλο.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι υποδοχείς της IL-1 που ευθύνονται για την πυρογεννητική δράση της διαφέρουν από αυτούς που ευθύνονται για την πρόκληση κακοδιαθεσίας. Αυτό συνεπάγεται και διαφορές στους μηχανισμούς που προκαλούν αυτά τα συμπτώματα. Έτσι, για παράδειγμα, το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (ασθένεια των yuppies) μπορεί να οφείλεται σε ενεργοποίηση των κεντρικών συστημάτων κυτοκινών. Ασφαλώς, η καλύτερη γνώση των κυτοκινών του εγκεφάλου και των μηχανισμών που κυβερνούν την κακοδιαθεσία θα επιτρέψει και την

κατευθυνόμενη θεραπευτική παρέμβαση στα εμπλεκόμενα κύτταρα.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Πλέσσας, Σ.Τ.: Φυσιολογία του Ανθρώπου. Τόμος I: Φυσιολογία του Κυττάρου. Εκδόσεις ΦΑΡΜΑΚΟΝ-Τύπος, Αθήνα 1994
2. Kent, S., Bluth, R.M., Dantzer, R., Hardwick, A.J., Kelley, K.W., Rothwell, N.J., Vannice, J.L.: Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioural effects of interleukin-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 9117-9120 (1992)

## Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης και Διαβητική Νεφροπάθεια

Η θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια επιβραδύνει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεδομένα πειραματικών μελετών υπαινίσσονται ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) μπορεί να ελαττώσουν την προσβολή του αγγειώδους σπειράματος του νεφρικού σωματίου με ένα ή περισσότερους μηχανισμούς ανεξάρτητους από εκείνο που ευθύνεται για την αντιυπερτασική τους δράση.

Οι E.J. Lewis και οι συνεργάτες του εδημοσίευσαν τα αποτελέσματα κλινικής δοκιμής, η οποία είχε στόχο τη μελέτη της δράσης της καπτοπρίλης, ένα αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, όσον αφορά την αποτελεσματικότητά του στην επιβράδυνση της πορείας της διαβητικής νεφροπαθείας σε σχέση με άλλα μέσα που δρουν κυρίως ελαττώνοντας την αρτηριακή υπέρταση (1).

Για το σκοπό αυτό, 409 ασθενείς σε 30 κέντρα έλαβαν καπτοπρίλη ή placebo. Διεπιστώθη ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ διατηρούν τη νεφρική λειτουργία ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών καλύτερα από ό,τι το placebo και μάλιστα ελαττώνουν

την ανάγκη για αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση και κατ'επέκταση και τη θνησιμότητα. Η δράση της καπτοπρίλης δεν οφείλετο στις αντιυπερτασικές του ιδιότητες, γιατί και στις δυο ομάδες η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης ήταν η παρόμοια. Ασθενείς με περισσότερο προχωρημένη νεφρική προσβολή (συγκέντρωση κρεατινίνης στον ορό > 1,5 mg/dL ή > 133 μΜol), οι οποίοι ήσαν το 25% των ασθενών της ομάδας καπτοπρίλης, παρουσίασαν και τη μεγαλύτερη ευνοϊκή επίδραση από τη θεραπεία με καπτοπρίλη.

Επειδή διάφορα πειραματικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η μείωση μιας μη φυσιολογικής διαπερατότητας των νεφρικών σπειραμάτων στις πρωτεΐνες επιβραδύνει την πορεία προς την τελική νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί κανείς να διατυπώσει την υπόθεση ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ υπερτερούν έναντι των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων ως προς την ειδική αυτή δράση στη διαπερατότητα της μεμβράνης του σπειράματος.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Lewis, E.J. et al. : *New Engl. J. Med.* 329: 1456 (1993)

## Συμπυκνώματα Πρωτεΐνης C και Δερματική Νέκρωση Κουμαρινικής Αιτιολογίας

Τα παράγωγα της κουμαρίνης (βαρφαρίνη) έχει δειχθεί ότι επάγουν δερματική νέκρωση σε πολύ μικτό ποσοστό (0,01 - 0,1%). Η νέκρωση αυτή φαίνεται να οφείλεται σε ταχύτερη απομάκρυνση της πρωτεΐνης C, μια πρωτεΐνη εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K, σε σχέση με άλλες πρωτεΐνες, επίσης εξαρτώμενες από τη βιταμίνη K, η οποία συμβαίνει στην αρχική φάση της αντιπηκτικής δράσης της βαρφαρίνης.

Η πρωτεΐνη C λειτουργεί σαν φυσικό αντιπηκτικό μέσο αδρανοποιώντας τους συμπαράγοντες του καταρράκτη των αντιδράσεων της πήξης του αίματος (παράγοντες Va και VIIIa) (1). Με τεχνικές γενετικής μηχανικής έχει επιτευχθεί η παραγωγή καθαρών συμπυκνωμάτων πρωτεΐνης C.

Για τη διαλεύκανση της δράσης της πρωτεΐνης C στη δερματική νέκρωση κουμαρινικής αιτιολογίας, σε ασθενείς, που ανέπτυσαν δερματικές νεκρώσεις στην αρχική φάση της αντιπηκτικής θεραπείας από το στόμα και επαρουσίαζαν ένδει-

α στην πρωτεΐνη αυτή, χορηγήθηκαν καθαρά συμπυκνώματά της (2).

Με τη συμπλήρωση της αντιπηκτικής θεραπείας με τη χορήγηση και πρωτεΐνης C, δεν παρατηρήθηκαν νέες δερματικές αλλοιώσεις, ενώ παράλληλα επεταχύνθη η ίαση και των υφιστάμενων νεκρωτικών αλλοιώσεων. Το θεραπευτικό αυτό σχήμα θεωρείται ασφαλές και αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση και πρόληψη δερματικών νεκρώσεων κουμαρινικής αιτιολογίας.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Σ.Τ. Πλέσσας: Φυσιολογία του Ανθρώπου. Τόμος Δεύτερος, Τεύχος 1: Αίμα και Συστήματα Άμυνας του Οργανισμού. Εκδόσεις ΦΑΡΜΑΚΟΝ-Τύπος, Αθήνα, 1994
2. Schramm, W., Spannagl, M., Bauer, K.A., et. al.: Treatment of Coumarin-induced skin necrosis with a monoclonal antibody purified protein C concentrate. *Arch. Dermatol.* 129: 753-756 (1993)

## Βενζοπυρόνη και Λεμφοίδημα

Οι βενζοπυρόνες συντακτικώς ανήκουν στην οικογένεια των κουμαρινών, δεν εκδηλώνουν όμως αντιπηκτικές ιδιότητες. Από τις ουσίες αυτές, η 5,6-βενζο(α)πυρόνη μπορεί να μειώσει τον όγκο οιδημάτων πλούσιων σε πρωτεΐνες, μέσω ενεργοποίησης της πρωτεόλυσης. Με το μηχανισμό αυτό οι βενζοπυρόνες επιτρέπουν τη μετακίνηση της περισσειάς των πρωτεϊνών και κατά συνέπεια την άρση των συνεπειών, όπως είναι το οίδημα, ενώ ελαττώνουν και τις κλινικές διαταραχές, όπως είναι οι χρόνιες φλεγμονές ή οι δευτερογενείς λοιμώξεις.

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo κλινική μελέτη χορηγήθη βενζο(α)πυρόνη σε 31 ασθενείς με λεμφοίδημα, μετά από μαστεκτομή, στο βραχίονα και σε 21 ασθενείς με λεμφοιδήματα των κάτω άκρων (MI) διάφορων αιτιολογιών (1).

Στους ασθενείς της ομάδας placebo το λεμφοίδημα συχνά επαρουσίασε επιδείνωση, κυρίως αυτό του βραχίονα. Μετρήσεις του όγκου των μελών έδειξαν ότι το ενεργό φάρμακο εμείωσε τη μέση τιμή της ποσότητας του οιδήματος του βραχίονα από 46% περίπου επάνω από το φυσιολογικό στην ομάδα placebo σε 26% επάνω από το φυσιολογικό στην ομάδα της βενζο(α)πυρόνης, ενώ η μείωση αυτή στην περίπτωση οιδημάτων MI ήταν από 25% σε 17% επάνω από το φυσιολογικό.

Από τα αποτελέσματα της κλινικής αυτής δοκιμής μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η 5,6-βενζο(α)πυρόνη προκαλεί μια βραδεία μείωση των λεμφοιδημάτων των άκρων και παράλληλα είναι καλώς ανεκτή από το σύνολο των ασθενών.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Casley-Smith, J.R., Morgan, R.G., Piler, N.B.: Treatment of lymphodema of the arms and legs with

5,6-benzo(a)pyrone. *N. Engl. J. Med.* 329: 1158-1163 (1993)

## Ακμή, Κετοτιφαίνη και Τριμεθοπρίμη

### Ακμή και κετοτιφαίνη

Ασθενής ηλικίας 20 ετών με προγενέστερη ακμή επαρρούσιασε στο πρόσωπο στα τελευταία 2 χρόνια, επίμονο φλεγμονώδες οίδημα, χαρακτηριστικό ιστολογικώς από δερμική ίνωση συνοδευόμενη από λεμφοϊστοκυτταρική και μαστοκυτταρική διήθηση. Η χορήγηση ισοτρετινοΐνης και κετοτιφαίνης επέφερε πλήρη υποχώρηση των αλλοιώσεων (1). Η κλινική αυτή εκδήλωση, η οποία σπανίως συνδυάζεται με ακμή, θεραπεύεται δύσκολα και για το λόγο αυτό θεωρείται ενδιαφέρουσα η χορήγηση της κετοτιφαίνης για την αντιμετώπισή της.

### Ακμή και τριμεθοπρίμη

Σε 56 ασθενείς με ακμή, στους οποίους η θεραπεία με 2 αντιβιοτικά δεν επέφερε θετικά αποτελέσματα, χορηγήθη τριμεθοπρίμη 2x300 mg/ημέρα για μια περίοδο τουλάχιστον 4 μηνών, συνδυαζόμενη με τοπική αλοιφή κλινδαμυκίνης. Μετά 4 μήνες θεραπείας με το δοσολογικό αυτό σχήμα, παρατηρήθη βελτίωση στατιστικώς σημαντική (2).

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Jungfen, B., Jansen, T., Przybilla, B., et al.: Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatology* 187: 34-37 (1993)
2. Bottomley, W.W., Cunliffe, W.L.: Oral trimethoprim as a third-line antibiotic in the management of acne vulgaris. *Dermatology* 187: 193-196 (1993)

## Φωτοχημειοθεραπεία: Θεραπεία PUVA

### Θεραπεία PUVA

Με τον όρο θεραπεία PUVA (PUVA αρχικά των λέξεων psoralen + ultraviolet A) νοείται η θεραπεία της ψωρίασης με τη χρήση ψωραλένης και υπεριώδους ακτινοβολίας με μήκος κύματος 320 - 400 nm, η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί σαν μαύρο φως. Τα ψωραλένια είναι μια ομάδα ουσιών φυτικής προέλευσης, μερικά από τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μια φωτοτοξική δερματίτιδα, όταν εφαρμόζονται στο δέρμα και εκτίθενται στην επίδραση του ηλιακού φωτός ή σε υπεριώδη ακτινοβολία από συσκευή παραγωγής της.

### Θεραπεία PUVA και ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια συνήθως καλοήθης, οξεία ή χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος, γενετικώς καθοριζόμενη. Αυτή χαρακτηρίζεται από

αργυρόχροες φολίδες επάνω σε εντόνως ερυθρές πλάκες, εμφανιζόμενες στα γόνατα, τους αγκώνες και στο τριχωτό της κεφαλής.

Σε 100 ασθενείς με χρόνιες πλάκες ψωρίασης, χορηγήθη 8 μεθοξυψωραλένη 2 φορές την εβδομάδα, συνοδευόμενη με έκθεση σε UVA. Στο 92% των ασθενών παρατηρήθη εξαφάνιση των ψωριασικών αλλοιώσεων, μετά από 12 συνεδρίες κατά μέσο όρο, στις οποίες η μέση αρθροιστική δόση ακτινοβολίας UVA (υπεριώδης ακτινοβολία περιοχής A) ήταν της τάξης των 52 J/cm<sup>2</sup> (1).

Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η θεραπεία PUVA 2 φορές την εβδομάδα για τη αντιμετώπιση της ψωρίασης είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με θεραπευτική αγωγή με μεγαλύτερο αριθμό συνεδριών την εβδομάδα και παρ'όληως ασφαλέστερη, γιατί η αρθροιστική δόση

της UVA, που απαιτείται για τη μείωση των αλλοιώσεων είναι κατώτερη των συνήθως χορηγούμενων δόσεων. Ο μειωμένος αριθμός συνεδριών, εξάλλου, είναι καλύτερα αποδεκτός τόσο από το νοσηλευτικό προσωπικό όσο και από τον ασθενή.

#### Θεραπεία PUVA και υδατογενής κνησμός

Ο κνησμός είναι μια δυσάρεστη αίσθηση που διεγείρει την επιθυμία για ξύση. Θεωρείται συνηθέστατο σύμπτωμα στη Δερματολογία και περιλαμβάνει εντοπισμένη ή γενικευμένη αίσθηση κνησμού, νυγμών και καύσωνος. Ο κνησμός, ο οποίος είναι πολύ λιγότερο ανεκτός από τον πόνο, μπορεί να είναι σύμπτωμα της πορείας μιας νόσου, όπως μια αλλεργική απάντηση ή να οφείλεται σε συγκινησιακούς παράγοντες.

Σε 5 ασθενείς με υδατογενή κνησμό εφηρμοσθή θεραπεία PUVA (2). Και στις 5 περιπτώσεις η θεραπεία αυτή απεδείχθη αποτελεσματική, εφόσον συνεχίζεται. Σε διακοπή της, παρατηρήθη επανεμφάνιση του κνησμού σε διάστημα 2 μέχρι 24 εβδομάδων, οπότε εκρίθη αναγκαία η εφαρμογή αγωγής συντήρησης ή η επανάληψη των συνεδριών. Λόγω των συχνών υποτροπών, η εφαρμογή της θεραπείας PUVA για την αντιμετώπιση του υδατογενούς κνησμού είναι περιορισμένη.

#### Θεραπεία PUVA και γυροειδής αλωπεκία

Η γυροειδής αλωπεκία (*alopecia areata*) είναι μια σχετικώς συνήθης πάθηση (αποτελεί περίπου το 2% των δερματολογικών επισκέψεων), χαρακτηριζόμενη από απώλεια των τριχών κατά σαφώς καθορισμένες λωρίδες, συνήθως στο τριχωτό της κεφαλής ή στο γένειο. Η αντιμετώπισή της με θεραπεία PUVA ήταν πάντοτε αμφιλεγόμενη.

Σε μια αναδρομική μελέτη, που περιελάμβανε 102 ασθενείς προσβεβλημένους από βαρείας μορφής γυροειδή αλωπεκία και οι οποίοι είχαν υποστεί θεραπεία PUVA, παρατηρήθη στους 53 από αυτούς επανατριχοφυΐα ανώτερη κατά 90% (3). Τα αποτελέσματα αυτά δεν διαφέρουν, όμως, από αυτά σε άτομα που δεν υπεβλήθησαν σε θεραπεία PUVA. Συμπερασματικώς, η θεραπεία PUVA στην περίπτωση της γυροειδούς αλωπεκίας δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Sakuntabhai, A., Sharpe, G., Farr, P.M.: Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br. J. Dermatol.* 128: 166-171 (1993)
2. Du, H., Menage, P., Norris, P.G., et al.: The efficacy of psoralen photochemotherapy in the treatment of aquagenic pruritus. *Br. J. Dermatol.* 129: 163-165 (1993)
3. Healy, E., Rogers, S.: Puva treatment for alopecia areata - does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br. J. Dermatol.* 129: 42-44 (1993)

## Τοξικομανία και Ναλτρεξόνη

Η ναλτρεξόνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της εξάρτησης από ηρωΐνη και άλλα οπιούχα φάρμακα σαν μέρος μιας συνδυασμένης αγωγής που περιλαμβάνει θεραπεία συμπεριφοράς και ψυχοθεραπεία και απαιτεί καλή οικογενειακή και κοινωνική υποστήριξη του ατόμου (1-3).

Αυτή είναι ένας ανταγωνιστής των οπιούχων, με μακρά διάρκεια δράσης. Χορηγούμενη από το στόμα απορροφάται ταχέως, αλλά υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου, με αποτέλεσμα η βιοδιαθεσιμότητά της να είναι περίπου

20%. Η βιολογική της ημιπερίοδος στο πλάσμα είναι 10,3 hr και η ημιπερίοδος απομάκρυνσης από όλο το σώμα 96 hr. Κύριος μεταβολίτης της είναι η β-ναλτρεξόλη, ασθενέστερος ανταγωνιστής από ό,τι η ναλτρεξόνη, οι συγκεντρώσεις της όμως στο πλάσμα είναι υψηλότερες εκείνων του μητρικού φαρμάκου και για το λόγο αυτό πιστεύεται ότι η β-ναλτρεξόλη συμβάλλει στη μακράς διάρκειας δράση της ναλτρεξόνης (4).

Η ναλτρεξόνη αποκλείει τους υποδοχείς των οπιούχων με ένα μηχανισμό συναγωνιστικής σύν-

δεσης, εμποδίζοντας έτσι τη δράση των οπιούχων. Η συγγένεια της ναλτρεξόνης για τους υποδοχείς οπιούχων είναι τόσο ισχυρή, ώστε να εκτοπίζει τους οπιούχους αγωνιστές ήδη συνδεδεμένους με τους υποδοχείς τους, με συνέπεια χορηγούμενη σε εξαρτημένο ασθενή, ο οποίος δεν έχει τελείως απαλλαγεί της δράσης της ηρωΐνης, να του επάγει σύνδρομο στέρησης. Αντιστρόφως, σε περίπτωση χορήγησης οπιούχων σε άτομο που ήδη έχει λάβει ναλτρεξόνη, το οπιούχο δεν μπορεί να την εκτοπίσει από το σύμπλοκό της με τον υποδοχέα, με αποτέλεσμα ασθενής σε αγωγή στη ναλτρεξόνη δεν αισθάνεται τις δράσεις μιας νέας δόσης ηρωΐνης. Έτσι, όταν ένας τοξικομανής επιθυμεί οπωσδήποτε να υπερβεί την ανταγωνιστική δράση της ναλτρεξόνης λαμβάνοντας πάρα πολύ υψηλές δόσεις, μπορεί να εμφανισθούν αποτόμως φαινόμενα υπερβολικής δόσης, όταν η συγκέντρωση υπερβεί την τιμή ουδού. Στις συνήθεις συνθήκες υποτροπής ο κίνδυνος από υπερβολική δόση είναι μικρός, αλλά η θεραπεία αυτή αντενδείκνυται σε ασθενή που δεν συνεργάζεται τελείως ή δεν μπορεί να προβλεφθεί η συμπεριφορά του έναντι της ηρωΐνης.

Η ναλτρεξόνη υπερέχει από τη ναλοξόνη: η ναλτρεξόνη λαμβάνεται από το στόμα και έχει πολύ μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από εκείνη της ναλοξόνης. Έτσι, μετά από λήψη ναλτρεξόνης, η ανταγωνιστική δράση της ως προς τα οπιούχα διαρκεί πολλές ημέρες, γεγονός που επιτρέπει την απλούστευση της δοσολογίας της: π.χ. χορήγηση τη δεύτερα και την τετάρτη δόσης 100 mg

και την παρασκευή δόσης 150 mg, δηλαδή χορήγηση συνολικά δόσης 350 mg την εβδομάδα.

Για την αποφυγή επαγωγής συνδρόμων στέρησης αμέσως μετά την έναρξη της αγωγής, συνιστάται η προηγούμενη πραγματοποίηση δοκιμασίας στέρησης στη ναλοξόνη προκειμένου να επιβεβαιωθεί η πλήρης απομάκρυνση της ηρωΐνης· η τελευταία λήψη ηρωΐνης πρέπει να έχει γίνει τουλάχιστον 6 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με ναλτρεξόνη. Αρχικώς χορηγείται *i.v.* δόση 0,2 mg ναλοξόνης, ο ασθενής παρακολουθείται για 30 sec και σε έλλειψη συμπτωμάτων ενίεται δόση ναλοξόνης 0,6 mg και σε απουσία συμπτωμάτων για 20 min (πέρασ δοκιμασίας στη ναλοξόνη) ο ασθενής λαμβάνει δόση 25 mg ναλτρεξόνης *per os*, παρακολουθείται για 60 min και λαμβάνει και δεύτερη δόση ναλτρεξόνης 25 mg *per os*. Ακολουθεί η εφαρμογή του εβδομαδιαίου προγράμματος θεραπείας με τη ναλτρεξόνη (350 mg/εβδομάδα σε 3 δόσεις).

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Hollister, L.E.: Psychiatric disorders. In: Avery's Drug Treatment (T.M. Speight, ed.), 3rd Edition, p.1195, Adis Press, Auckland, 1987
2. Jaffe, J.H.: Pharmacological agents in treatment of drugs dependence. In: Psychopharmacology the third generation of progress; pp. 1605-1614, Raven Press, New York, 1987
3. Kleber, H.D.: Naltrexone. *J. Substance Abuse Treat.* 2: 117-122 (1985)
4. Bullingham, R.E.S., McQuay, H.J., Moore, R.A.: Clinical pharmacokinetics of narcotic agonist-antagonist drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 8: 332 (1983)