ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 27
Τεύχος 3
Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2020

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ

ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ανδρέας Μαυρογένης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Παναγιώτης Αναγνωστής

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2019-2020

Πρόεδρος
Πολυζώης Μάκρας

Αντιπρόεδρος
Ευστάθιος Χρονόπουλος

Γενικός Γραμματέας
Αθανάσιος Αναστασιλάκης

Ταμίας
Ανδρέας Μαυρογένης

Μέλη
Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Συμεών Τουρνής

QUARTERLY PUBLICATION

OF THE HELLENIC SOCIETY

FOR THE STUDY OF BONE

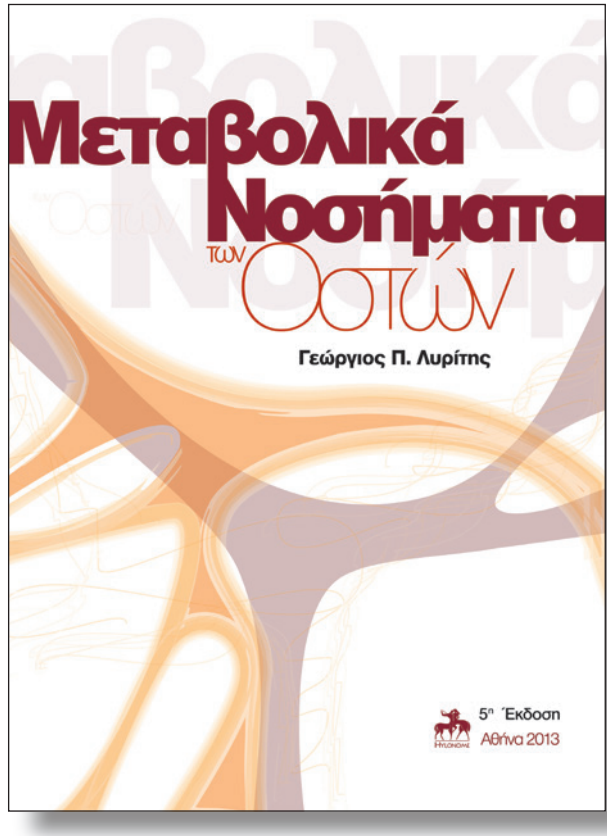
METABOLISM

EDITOR IN CHIEF

Andreas Mavrogenis

ASSOCIATE EDITOR

Panagiotis Anagnostis



Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 27, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2020

Γράμμα του Εκδότη
Α. Μαυρογένης 96

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ο ρόλος της νιμεσουλίδης στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου
Σ. Σιούτης και συν. 98

ΚΟΥΪΖ

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Άνδρας 62 ετών με επώδυνη μάζα στη δεξιά ωμοπλάτη
Φ. Σουκάκου και συν. 113

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 116

Letter from the Editor
A. Mavrogenis 96

REVIEW

The role of nimesulid in acute pain management
S. Sioutis et al. 98

QUIZ

What is the diagnosis and treatment? A 62-year-old man with a right scapula painful mass
F. Soucacos et al. 113

Instructions to authors 116

Γράμμα του Εκδότη

Αγαπητοί συνάδελφοι και φίλοι,

Ένεκα της πανδημίας, οι επιστημονικές και εκπαιδευτικές δραστηριότητες άλλαξαν σημαντικά. Μετά από ολιγόμηνη πλήρη αναστολή όλων των επιστημονικών δραστηριοτήτων και ακολούθως ακύρωση πολλών συνεδρίων και σεμιναρίων που είχαν προγραμματισθεί για το έτος 2020, η εκπαίδευση έχει ξαναγίνει συνεχιζόμενη. Όλα τα συνέδρια στην παρούσα γίνονται διαδικτυακά, μερικά υβριδικά. Η τεχνολογία βοηθά σημαντικά και είναι βέβαιο ότι θα εξελιχθεί περαιτέρω. Οι δε αλλαγές αυτές κατά πάσα πιθανότητα θα εγκατασταθούν στα επιστημονικά δρώμενα μετά την εξάλειψη της πανδημίας στο μέλλον.

Σε αντίθεση με τις δια ζώσης επιστημονικές δραστηριότητες, η συγγραφή επιστημονικών άρθρων δεν επηρεάζεται από την πανδημία και αποτελεί μέσο επικοινωνίας ιδεών και γνώσεων, ανακοίνωσης αποτελεσμάτων έρευνας και αποτύπωσης στην ιστορία. Η έλλειψη χρόνου, κίνητρου ή αυτοπεποίθησης και η μη καθοδήγηση αποτελούν λόγους για τους οποίους κάποιος δεν ασχολείται με την επιστημονική συγγραφή. Το περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ δέχεται άρθρα σχετικά με το μεταβολισμό και τα νοσήματα των οστών. Τα επιστημονικά κείμενα που υποβάλλονται για δημοσίευση αξιολογούνται από την εκδοτική επιτροπή του περιοδικού, η οποία έχει σκοπό να διορθώσει μείζονα λάθη και να επισημάνει, αν χρειαστεί, σημαντικές ελλείψεις για τη βελτίωση του άρθρου. Κάθε επιστημονικό ιατρικό άρθρο έχει κάποιο σκοπό και νόημα. Ο γράφων και η εκδοτική επιτροπή καθώς και εσείς που διαβάζεται το παρόν τεύχος υποστηρίζουμε την ενημέρωση δια του περιοδικού με την επιστημονική συγγραφή για τη συνεχιζόμενη εκπαίδευση στην Ορθοπαιδική, Ρευματολογία, Ενδοκρινολογία και άλλες ιατρικές ειδικότητες που ασχολούνται με το μεταβολισμό και τα νοσήματα των οστών. Με τον τρόπο αυτό συνεχίζουμε την ιστορία του περιοδικού ΟΣΤΟΥΝ.

Στο προηγούμενο έτος δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ ενδιαφέροντα άρθρα και περιπτώσεις που άπτονται της θεματολογίας του περιοδικού και του αντικειμένου της ΕΕΜΜΟ. Όλοι γνωρίζουμε τον κόπο και το χρόνο που απαιτείται για τη συγγραφή και υποβολή για δημοσίευση μίας επιστημονικής εργασίας. Για το λόγο αυτό, από τη θέση μου θέλω να ευχαριστήσω όλους τους συγγραφείς που υπέβαλαν τα επιστημονικά τους άρθρα για δημοσίευση στο περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ στο έτος αυτό. Συγκεκριμένα, ευχαριστώ τους ορθοπαιδικούς της Α' Πανεπιστημιακής Ορθοπαιδικής Κλινικής ΕΚΠΑ ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ, τους ορθοπαιδικούς της Πανεπιστημιακής Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, την ορθοπαιδικό κυρία Ζήδρου της Β΄ Ορθοπαιδικής Κλινικής ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, το Στρατιωτικό ορθοπαιδικό κύριο Ναούμ, τον ορθοπαιδικό κύριο Σταθόπουλο, τον ορθοδοντικό κύριο Λαγουδάκη και τον ενδοκρινολόγο κύριο Τουρνή, καθώς και τους παροτρύνω να συνεχίσουν το καλό συγγραφικό τους έργο.

Με τιμή,

Ανδρέας Μαυρογένης

Ποια η διάγνωση και θεραπεία;

Άνδρας 62 ετών με επώδυνη μάζα στη δεξιά ωμοπλάτη

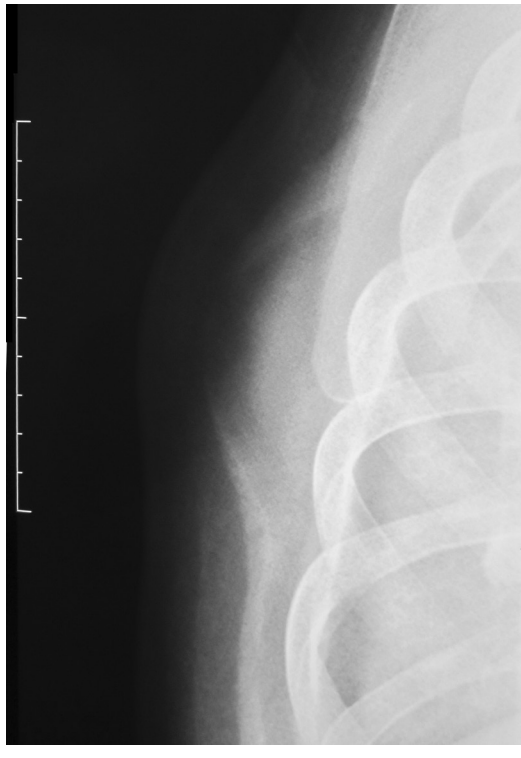
Φ. ΣΟΥΚΑΚΟΥ, Φ. ΖΩΡΑ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ
Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

What is the diagnosis and treatment?

A 62-year-old man with a right scapula painful mass

F. SOUCACOS, F. ZORA, A.F. MAVROGENIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

(συνέχεια στη σελίδα 113)



Ο ρόλος της νιμεσουλίδης στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου

Σ. ΣΙΟΥΤΗΣ, Α. ΜΠΕΚΟΣ, Φ. ΣΟΥΚΑΚΟΥ, J. ΓΕΩΡΓΟΥΛΗΣ, Δ. ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΣ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ

Α' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Το παρόν άρθρο περιλαμβάνει τα συμπεράσματα από μία διεθνή συνάντηση επιστημόνων που έλαβε χώρα στη Βιέννη το Νοέμβριο του 2014, όπου συζητήθηκαν διεξοδικά τα χαρακτηριστικά της νιμεσουλίδης. Ο σκοπός της συνάντησης ήταν η μελέτη της παθοφυσιολογίας και της θεραπείας του οξέος πόνου, δίνοντας έμφαση στη νιμεσουλίδη, ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες, το οποίο χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου και της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας. Αναλύοντας τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του οξέος πόνου που οφείλεται σε φλεγμονή και την την κλινική εμπειρία των παρευρισκόμενων ιατρών συζητήθηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια χορήγησης της νιμεσουλίδης σε ασθενείς με διαφόρων αιτιών οξύ πόνο. Τα μέλη της διεπιστημονικής συνάντησης κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η νιμεσουλίδη είναι ένα πολύ αποτελεσματικό μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες σε πολλές επώδυνες καταστάσεις που οφείλονται σε οξεία φλεγμονή, όπως η πρωτοπαθής δυσμηνόρροια. Επίσης, όσον αφορά στην ασφάλεια του φαρμάκου διαπιστώθηκε από επιδημιολογικά στοιχεία και από την κλινική εμπειρία πως η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε πολλές μορφές οξέος πόνου υπερτερεί κατά πολύ του μειωμένου ρίσκου για παρενέργειες. Συμφωνήθηκε από τους ειδικούς ότι η νιμεσουλίδη όταν χρησιμοποιείται κατάλληλα παραμένει μία ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή για πολλές καταστάσεις που αφορούν στον οξύ πόνο λόγω της αναλγητικής δράσης του και της επιστημονικά τεκμηριωμένης θετικής σχέσης πλεονεκτημάτων/ ρίσκου για επιπλοκές.

Λέξεις κλειδιά: Νιμεσουλίδη, Οξύς πόνος

The role of nimesulid in acute pain management

S. SIOUTIS, A. BEKOS, F. SOUCACOS, J. GEORGOULIS, D. RAPTOPOULOS, A.F. MAVROGENIS

First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Summary

This article summarizes the outcome from an international consensus meeting, which took place in Vienna in November 2014. The aim of the meeting was to provide the state of the art on the pathophysiology and treatment of acute pain with special emphasis on nimesulide, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) indicated for the treatment of acute pain and primary dysmenorrhea. Besides the data on the mechanisms of acute pain and on the efficacy and safety of nimesulide in patients affected by different forms of acute pain, the clinical experience of attending experts was discussed based on selected case reports. The members of this consensus group recognized that nimesulide is a NSAID highly effective in the treatment of several painful situations with an acute inflammatory component including primary dysmenorrhea. Although safety concerns regarding nimesulide have emerged in recent years, both robust new epidemiological data and clinical experience confirm a positive benefit/risk profile of nimesulide in the treatment of several forms of acute pain. The members of this international consensus group concluded that nimesulide, when used appropriately, remains a particularly valuable and safe option for the treatment of several conditions characterized by the presence of acute inflammatory pain because of the rapid onset of the analgesic action, and the positive evidence-based benefit/risk profile.

Keywords: Nimesulide, Acute pain

(Από το Kress HG, Baltov A, Basiński A, Berghea F, Castellsague J, Codreanu C, Copaciu E, Giamberardino MA, Hakl M, Hrazdira L, Kokavec M, Lejčko J, Nachtnebl L, Stančík R, Švec A, Tóth T, Vlaskovska MV, Woroń J. Acute pain: a multifaceted challenge - the role of nimesulide. Curr Med Res Opin 2016;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.)

Εισαγωγή

Ο πόνος είναι ένα από τα κύρια αίτια που οδηγούν στην επίσκεψη στον ιατρό. Ενώ ο οξύς πόνος σηματοδοτεί την ύπαρξη απειλής ή νόσου στον οργανισμό από ένα επιβλαβές ερέθισμα και αναμένεται να περιοριστεί κατά την περίοδο επούλωσης, ο χρόνιος πόνος επιμένει ακόμα και αν το αίτιο που τον προκάλεσε έχει περιοριστεί. Ωστόσο ο οξύς πόνος που δε θεραπεύεται μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιο πόνο.

Τόσο για τον οξύ, όσο και για το χρόνιο πόνο το βασικό θεραπευτικό μέσο είναι η φαρμακευτική αγωγή. Ειδικότερα, για τον οξύ πόνο χρησιμοποιούνται ευρέως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ως αναλγητικά. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι μια οικογένεια φαρμάκων που παρουσιάζει ετερογένεια που έχουν παρόμοιες αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιπυρετικές δράσεις με εξαίρεση τους εκλεκτικούς παράγοντες COX-2 που λειτουργούν ως αναστολείς των ιδιοτήτων των αιμοπεταλίων. Λόγω της αναχαίτισης των οπιοειδών αισθητήρων, οι εκλεκτικοί παράγοντες COX-2 έχουν πολλά πλεονεκτήματα, όμως εμφανίζουν και αρκετές παρενέργειες, οι οποίες συνήθως εξαρτώνται από τη δοσολογία. Σε χαμηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχές στα αγγεία του εγκεφάλου και σε υψηλές δόσεις, καρδιακή, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια [1-3]. Η νιμεσουλίδη είναι ένας προνομιακός αναστολέας COX-2 με αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση που έχει αποδειχθεί από πολλές κλινικές μελέτες και σε μεγάλο φάσμα ασθενειών που προκαλούν οξύ πόνο.

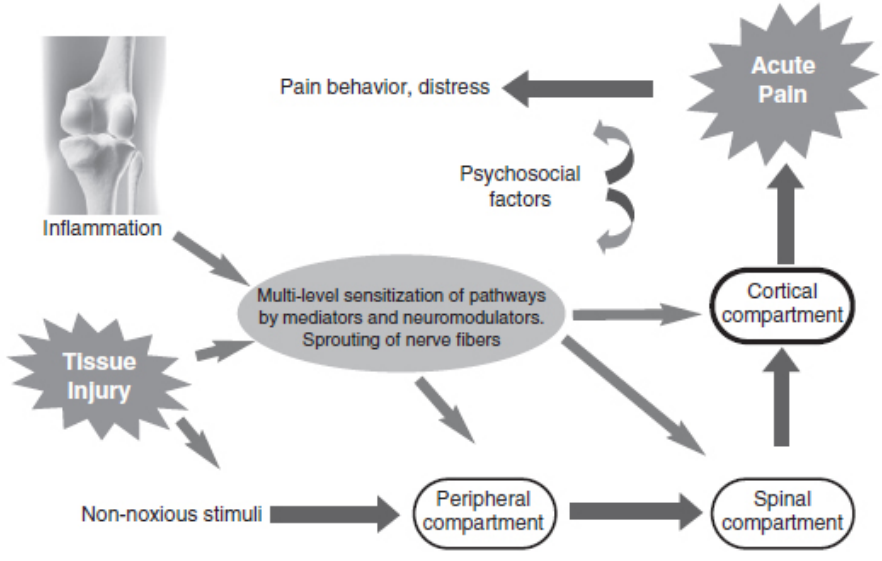
Η εμπειρία από 30 έτη χρησιμοποίησης της νιμεσουλίδης στην κλινική πράξη έχει δείξει πως συμβάλλει στον άμεσο έλεγχο του πόνου, χωρίς να προκαλεί σημαντικές παρενέργειες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος. Παρ' όλα αυτά έχουν καταγραφεί σπάνια περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας, οφειλόμενης σε χρήση νιμεσουλίδης και έτσι έγινε επίσημη αξιολόγηση του φαρμάκου από τις αρμόδιες αρχές της Ερωπαϊκής Ένωσης τον Ιανουάριο του 2010. Το ίδιο όργανο, το 2012, αποφάσισε πως η θεραπευτική ικανότητα της νιμεσουλίδης στον οξύ πόνο και στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια υπερβαίνει κατά πολύ τους πιθανούς κινδύνους για παρενέργειες [4]. Η θεραπεία, όμως, δε θα πρέπει να ξεπερνά τις 15 ημέρες. Η ηπατική ανεπάρκεια είναι μία σπάνια επιπλοκή που συναντάται γενικά στην οικογένεια των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και μάλιστα πρόσφατες έρευνες έδειξαν πως η νιμεσουλίδη έχει παρόμοιες πιθανότητες να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια με τις υπόλοιπες ουσίες της ευρύτερης οικογένειας φαρμάκων [5-7].

Ο σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου είναι να προάγει, βάσει επιστημονικών μελετών, τη νιμεσουλίδη ως ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου.

Οξύς πόνος

Το 17ο αιώνα ο Γάλλος φιλόσοφος René Descartes ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τον οξύ πόνο ως αποτέλεσμα της εγκεφαλικής λειτουργίας. Ωστόσο, ήταν μερικώς σωστός, αφού ο οξύς πόνος δεν αποτελεί μία απλή μετάδοση σήματος από και προς τον εγκέφαλο, αλλά ένα σύνθετο φαινόμενο. Η εμπειρία του οξέος πόνου που προκαλείται από ένα επώδυνο ερέθισμα ελέγχεται από ένα εξειδικευμένο αλγαισθητικό σύστημα υψηλού ουδού του πόνου [8]. Αυτό το σύστημα εκτείνεται από τα περιφερικά νεύρα, στα βασικά γάγγλια και μέσω του νωτιαίου σωλήνα περνά στον εγκέφαλο, όπου μέσω του θαλάμου, φτάνει στο φλοιό του εγκεφάλου, όπου τελικά τα επώδυνα ερεθίσματα στην περιφέρεια αποκωδικοποιούνται ως πόνος. Ο οξύς πόνος είναι φυσιολογική αντίδραση στην ιστική καταστροφή και η μετάδοση του ερεθίσματος ακολουθεί πάντα το συγκεκριμένο αλγαισθητικό μονοπάτι που περιγράφηκε παραπάνω (Εικόνα 1). Η τελική αντίληψη της έντασης του πόνου είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των προσαγωγών και απαγωγών νευρικών οδών στα διάφορα επίπεδα του νευρικού συστήματος.

Το θερμικό, μηχανικό και χημικό ερέθισμα ενεργοποιεί τα περιφερικά άκρα των αισθητικών νευρώνων τα οποία απαντούν μόνο σε έντονα ερεθίσματα.8 Από τη στιγμή που το επώδυνο ερέθισμα γίνεται αντιληπτό από τις απολήξεις των περιφερικών νεύρων αποστέλλεται άμεσο σήμα ηλεκτρικής διέγερσης στο οπίσθιο κέρας του σπονδυλικού σωλήνα [9]. Κάθε τραυματισμός των ιστών οδηγεί σε σημαντικές αλλαγές στο χημικό περιβάλλον των νευροδιαβιβαστών [10]. Τα κατεστραμμένα κύτταρα απελευθερώνουν ενδοκυττάριες ουσίες όπως ιόντα και ATP, ενώ ενεργοποιούνται και κύτταρα για την αντιμετώπιση της φλεγμονής, τα οποία μεταναστεύουν στην περιοχή και εκλύουν ουσίες όπως κυττοκίνες και αυξητικοί παράγοντες [9]. Έτσι παράγεται η λεγόμενη «αντιφλεγμονώδης σούπα», η οποία περιλαμβάνει πλειάδα



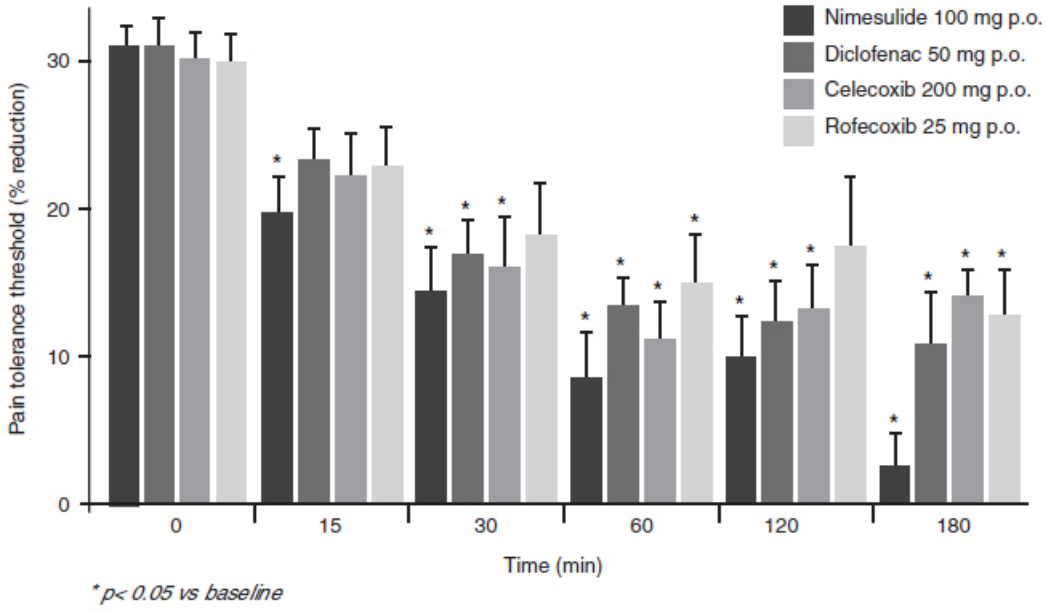
Εικ. 1. Ο φαύλος κύκλος του οξέος πόνου.

σηματοδοτικών μορίων, όπως νευροδιαβιβαστές και πεπτίδια, παράγωγα εικοσανοειδών (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια) και λιπίδια από την περιοχή του τραύματος. Αυτό το μίγμα ουσιών αλλάζει τη μεταγωγική ικανότητα των περιφερικών αισθητήρων του πόνου και μειώνει τον ουδό αντίδρασης στον πόνο. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται περιφερική ευαισθητοποίηση και λειτουργεί με τον ίδιο τρόπο σε περιπτώσεις καταστροφής και πόνου των αρθρώσεων [11]. Οι προ-αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές όχι μόνο ενισχύουν την ιστική καταστροφή, αλλά προκαλούν επίσης θυλακίτιδα και ενδοοστική φλεγμονή οδηγώντας σε οξεία αρθρίτιδα [12,13].

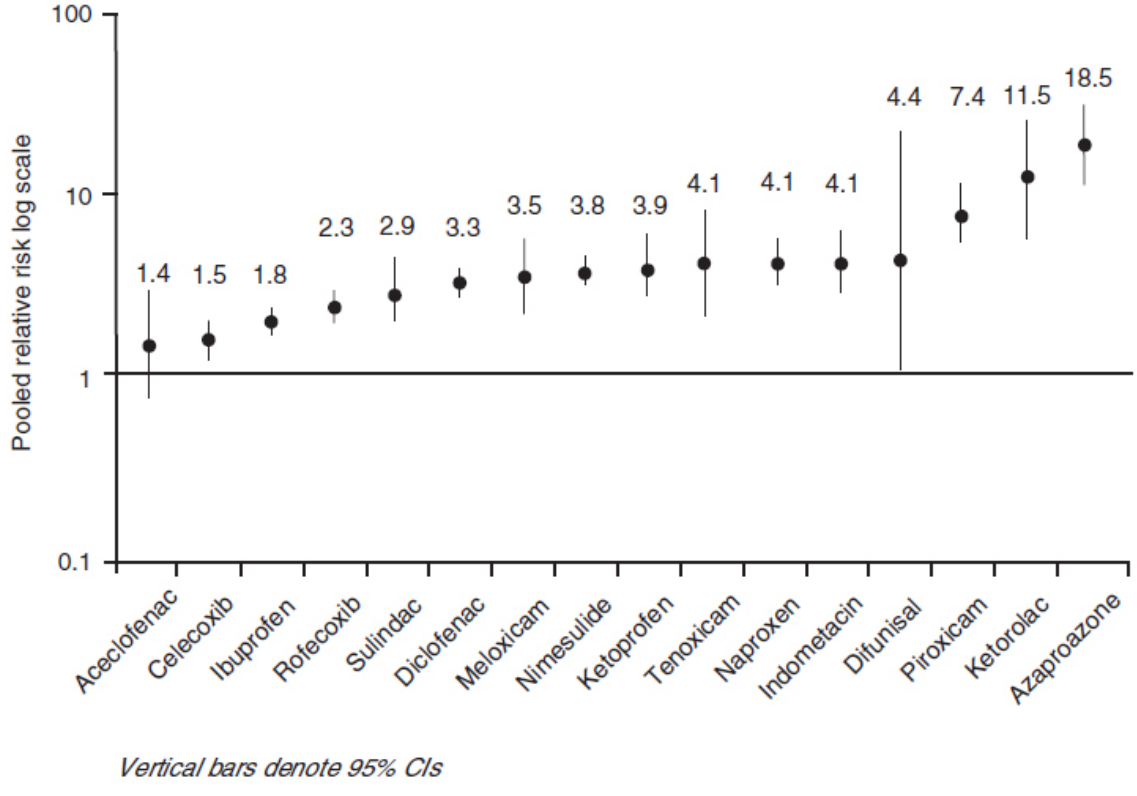
Η κεντρική ευαισθητοποίηση πυροδοτείται από την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα τελικά σημεία των αλγαισθητικών νευρικών οδών, η οποία οδηγεί σε μεταβολές στην πυκνότητα των συναπτικών υποδοχέων, στον ουδό αντίδρασης στον πόνο και στην κίνηση, αλλά και σε δραματική αύξηση της μετάδοσης σημάτων από τις αλγαισθητικές οδούς που εν τέλει αποκωδικοποιείται ως πόνος [8]. Υπάρχει, επίσης, αύξηση της δραστηριότητας των νευρώνων του οπίσθιου κέρατος από ερεθίσματα που υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκονται κάτω από το όριο αντίδρασης στον πόνο και υπεραντίδραση σε ερεθίσματα πάνω από το όριο αντίδρασης στον πόνο. Η κεντρική ευαισθητοποίηση αφορά είτε την αντίδραση σε ερεθίσματα που βρίσκονται κάτω από τον ουδό αντίδρασης στον πόνο (αλλοδυνία), είτε την υπεραντίδραση σε πραγματικά επώδυνα ερεθίσματα (υπεραλγησία), είτε στη διάδοση του πόνου σε σημεία που δεν υπάρχει τραυματισμός (δευτεροπαθής υπεραλγησία) [14].

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οξύς πόνος

Η ευαισθητοποίηση παίζει σημαντικό ρόλο στον οξύ πόνο, αλλά και στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου [15]. Είναι επιθυμητό να διακοπεί η αλυσίδα των αντιδράσεων όσο νωρίτερα με φαρμακευτική αγωγή που περιορίζει την τόσο την περιφερική, όσο και την κεντρική ευαισθητοποίηση. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δύνανται να τροποποιήσουν τις αλγαισθητικές οδούς τόσο στο περιφερικό, όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η πιο σημαντική ικανότητα των φαρμάκων αυτών είναι η μείωση της παραγωγής των προσταγλανδινών στο σημείο του τραυματισμού ή της φλεγμονής από την αναστολή των κυκλοοξυγενασών (COX-1 και COX-2). Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη συνήθως επαναφέρουν το μειωμένο ουδό για την αντίδραση στον πόνο, οφειλόμενο σε φλεγμονή σε φυσιολογικά επίπεδα λόγω της αλληλεπίδρασης τους με την COX-2 [15]. Ορισμένα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως η ασπιρίνη, απενεργοποιούν μόνιμα τις κυκλοοξυγενάσες, ενώ άλλα, όπως η ιβουπροφένη, έχουν παροδική δράση [16].



Εικ. 2. Αποτελεσματικότητα έναντι της υπεραλγησίας της νιμεσουλίδης συγκριτικά με τη δικλοφενάκη, σελεκοξίμπη και ροφεκοξίμπη σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Εκατοστιαία μείωση του ουδού του πόνου (Bianchi and Broggini, 2002).



Εικ. 3. Οι σχετικοί κίνδυνοι για επιπλοκές από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα μετά από χρήση των πιο διαδεδομένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Από: Castellsague et al, 2012).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι μία ετερογενής ομάδα όσον αφορά στην αλληλεπίδραση με την κυκλοοξυγενάση COX-2. Επίσης έχουν διαφορές στη χημική σύσταση, η οποία καθορίζει την αναλγητική τους δράση σε περιφερική ή κεντρική και επηρεάζεται από το εύρος δράσης του φαρμάκου (συστηματική δράση, τοπική ή περιφερική δράση, δράση στην ιππουρίδα, στη σπονδυλική στήλη, εντός του εγκεφάλου) και από το ποσοστό απορρόφησης από το γαστρεντερικό και κατά πόσο αυτό μεταφέρεται στους μαλακούς ιστούς, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στη συστηματική κυκλοφορία και στο αν διαπερνά τον αιματεγκεφαλικό φραγμό [16,17].

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δε διαφέρουν μόνο στα φαρμακοκινητικά τους χαρακτηριστικά και στις φαρμακευτικές τους ιδιότητες, αλλά και στην κλινική τους αποτελεσματικότητα. Διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα ίσως έχουν να κάνουν με διαφορετική εκλεκτικότητα των διαφορετικών φαρμάκων με τις κυκλοοξυγενάσες COX-1 και COX-2 [18]. Μία σημαντική κλινική διαφορά έχει να κάνει με την ταχύτητα δράσης του φαρμάκου και με τη χρονική διάρκεια που ανακουφίζει τον ασθενή. Σε σχέση με τα υπόλοιπα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η νιμεσουλίδη έχει ταχύτερο χρόνο δράσης (15 λεπτά μετά από του στόματος πρόσληψη του φαρμάκου) [19-21] και είναι σημαντικό να τονιστεί πως η ταχεία δράση του φαρμάκου συμβαίνει και σε ασθενείς με χρόνια υπεραλγησία.

Πόνος και συννοσηρότητες

Πολλές ταυτόχρονες ιατρικές καταστάσεις συνύπαρξης οξέος και χρόνιου πόνου σε ασθενείς είναι ολοένα και συχνότερες λόγω της γήρανσης του γενικού πληθυσμού [22]. Η πολλαπλή νοσηρότητα απαντάται σε ποσοστά 55% ως 98% στους ηλικιωμένους [23]. Στις περισσότερες περιπτώσεις συννοσηρότητας ο ασθενείς νοσεί από τουλάχιστον μία νόσο που του προκαλεί πόνο. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με μυοπεριτονιακό σύνδρομο αντιμετωπίζουν κεφαλαλγία, ινομυαλγία και ενδοκοιλιακό πόνο [24,25]. Οι διαταραχές που προκαλούν κεφαλαλγία επηρεάζουν περίπου το μισό ενήλικο πληθυσμό παγκοσμίως και συνυπάρχουν με δυσμηνόρροια, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ινομυαλγία και ενδομητρίωση με επιδημιολογικά δεδομένα να αποδεικνύουν πως οι συννοσηρότητες αυτές μετέτρεψαν τον πόνο από οξύ σε χρόνιο [26-28]. Αυτές οι επίπονες καταστάσεις ίσως επηρεάζουν η μία την άλλη μέσω κοινών σημείων πυροδότησης του πόνου (trigger points), όπως μεταξύ κεφαλαλγίας και ινομυαλγίας ή κοινής νεύρωσης (κοιλιακό άλγος).

Σε περιπτώσεις συννοσηρότητας, όπου ο πόνος δεν αποτελεί κυρίαρχο σύμπτωμα, είναι δυνατό να υπάρξει επικάλυψη συμπτωμάτων και επιπλοκές στη διάγνωση και στη θεραπεία [22]. Η καρδιακή ανεπάρκεια και οι αρρυθμίες περιορίζουν τις επιλογές στη φαρμακευτική αγωγή του νευροπαθητικού πόνου και συνυπάρχουσα καρδαγγειακή νόσος δεν επιτρέπει χορήγηση χημικών ενώσεων που επηρεάζουν τα αγγεία σε περιπτώσεις ημικρανίας. Η παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου για κεφαλαλγία, οστεοαρθρίτιδα και οσφυαλγία. Η συννοσηρότητα δεν επηρεάζει μόνο την αντίληψη του πόνο, αλλά πιθανώς επηρεάζει και τη θεραπεία και την επιλογή των αναλγητικών φαρμάκων. Τέλος, συναισθηματικές διαταραχές, όπως άγχος και κατάθλιψη, ακολουθούνται από διάφορες μορφές πόνου και για αυτό απαιτείται μεγάλη προσοχή στη διάγνωση και στη θεραπεία που θα ακολουθηθεί [29].

Η νιμεσουλίδη στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου

Η νιμεσουλίδη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της COX-2 με μεγάλο εύρος επιπρόσθετων βιολογικών δράσεων που βοηθούν να εξηγήσουν την αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δραστηριότητά της. Η νιμεσουλίδη έχει υψηλό ποσοστό απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά από την από του στόματος χορήγηση και διανέμεται στα εξωκυττάρια υγρά σε εύρος 0,18-0,391/kg. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα συναντάται 2-3 ώρες μετά από τη χορήγηση και η ουσία έχει χρόνο ημίσειας ζωής 4 ώρες.44 Έρευνες σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα έδειξαν πως παρόμοια ταχύτητα εμφανίζεται στη διανομή του φαρμάκου στον αρθρικό θύλακο, αποδεικνύοντας πως η νιμεσουλίδη μπορεί να έχει αντιφλεγμονώδη δράση και ενδοαρθρικά [45]. Η νιμεσουλίδη έχει υψηλό ρυθμό μεταβολισμού και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα (70%) και στα κόπρανα (30%) [46]. Σε ασθενείς με νεφρική βλάβη τα στοιχεία φαρμακοκινητικής της νιμεσουλίδης δεν αλλάζουν.

Έχουν πραγματοποιηθεί περισσότερες από 200 έρευνες σχετικές με την αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης σε ένα μεγάλο εύρος διαφορετικών

τύπου φλεγμονώδους πόνου. Σε αυτές τις μελέτες έχει αποδειχθεί ανακούφιση στον πόνο μετά από τη χρήση της νιμεσουλίδης, σίγουρα μεγαλύτερη από τη χρήση placebo δισκίων και τουλάχιστον ισοδύναμη με τη χρήση άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών [17,47]. Η νιμεσουλίδη ενδείκνυται σε περιπτώσεις που ο οξύς πόνος οφείλεται σε περιπτώσεις όπου η φλεγμονή είναι το κυρίαρχο συστατικό, όπως η υπεραλγησία. Η δράση έναντι της υπεραλγησίας ουσιών όπως η νιμεσουλίδη, η δικλοφενάκη, η σελεκοξίμπη και η ροφεκοξίμπη διερευνήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έπασχαν από οξύ πόνο τύπου υπεραλγησίας στο έδαφος της χρονίας νόσου [21]. Μετά από μία μεμονωμένη από του στόματος χορήγηση, όλα τα παραπάνω μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μείωσαν την ένταση της υπεραλγησίας, ενώ σε σχέση με τις υπόλοιπες ουσίες, η νιμεσουλίδη ήταν αυτή με την ταχύτερη δράση (βελτίωση συμπτωμάτων 15 λεπτά μετά από τη χορήγηση) (Εικόνα 2). Τόσο ταχύς έλεγχος του πόνου μπορεί να επιτευχθεί μόνο με εξειδικευμένες ταχείας αποδέσμευσης μορφές των υπόλοιπων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών [48,49].

Η αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης (100 mg, 2 φορές την ημέρα) στην ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου έπειτα από ορθοπαιδική επέμβαση συγκρίθηκε με τη δράση της ναπροξένης (500 mg, 2 φορές την ημέρα) σε μία πολυκεντρική, διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με τρεις υποομάδες ασθενών [50]. Μετά από αρθροσκοπική μηνισκεκτομή, 94 ασθενείς με τουλάχιστον μέτριο πόνο χωρίστηκαν σε ομάδες που έλαβαν νιμεσουλίδη, ναπροξένη και placebo δισκία αντίστοιχα για τρεις ημέρες. Μεταξύ των παραπάνω ασθενών, αυτοί που έλαβαν νιμεσουλίδη ήταν αυτοί που εμφάνισαν τα καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου τόσο άμεσα μετεγχειρητικά, όσο και ως το τέλος της θεραπείας. Μία ώρα μετά από την επέμβαση το 70% των ασθενών που έλαβαν νιμεσουλίδη ανέφεραν 50% μείωση του πόνου, ενώ αντίστοιχα μείωση του πόνο κατά το ήμισυ ανέφεραν το 50% των ασθενών που έλαβαν ναπροξένη και το 40% των ασθενώ που έλαβαν placebo δισκία. Συνολικά, η νιμεσουλίδη κρίθηκε αποτελεσματικότερη τόσο στον άμεσο μετεγχειρητικό πόνο, όσο και στη συνολική θεραπεία. Αν και το άλας νατρίου που περιέχει η ναπροξένη θα ήταν αναμενόμενο να επιταχύνει σημαντικά τη δράση της, εντούτοις, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως η νιμεσουλίδη είναι ένα γρήγορο αποτελεσματικό εύκολα χορηγούμενο φάρμακο με σημαντική αναλγητική δράση σε ασθενείς μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Ο πόνος στην άρθρωση είναι το κύριο σύμπτωμα των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα. Η αναλγητική ικανότητα της νιμεσουλίδης (100 mg) συγκρίθηκε με παρόμοιες δόσεις σελεκοξίμπης (200 mg) και ροφεκοξίμπης (25 mg) σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 30 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γονάτος [51]. Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως μία μεμονωμένη δόση νιμεσουλίδης δρα αποτελεσματικότερα από συνδυασμένη χορήγηση σελεκοξίμπης-ροφεκοξίμπης.

Μία άλλη έρευνα σε συμπτωματικούς ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος σύγκρινε τη δράση της νιμεσουλίδης και της σελεκοξίμπης ως βασικό θεραπευτικό μέσο [41]. Το πρώτο μέτρο σύγκρισης ήταν ο πόνος κατά τη βάδιση με η βοήθεια μία κλίμακας αξιολόγησης. Σε ασθενείς που έγινε ενδοαρθρική χορήγηση του φαρμάκου, αυτοί που έλαβαν νιμεσουλίδη είχαν καλύτερα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η χρήση της νιμεσουλίδης οδήγησε σε μείωση των παραγώγων του συμπληρώματος και της ιντερλευκίνης 6 (IL-6). Αντίθετα, η κελεκοξίμπη μείωσε αποκλειστικά τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) κατά τη 14η ημέρα. Η αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης στον έλεγχο του οξέος πόνου είναι αντίστοιχη με την ταχεία δράση της.

Η νιμεσουλίδη έχει επίσης αποδειχθεί πως είναι αποτελεσματική κατά της οσφυαλγίας. Σε μία προοπτική μελέτη 104 ασθενών με οσφυοϊσχιαλγία όπου δύο ομάδες ασθενών έλαβαν αντίστοιχα δεκαήμερη αγωγή με νιμεσουλίδη (100 mg, 2 φορές την ημέρα) και ιβουπροφένη (600 mg, 3 φορές την ημέρα) παρουσιάστηκε βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους του πόνου κατά την τρίτη ημέρα μετά από την αρχική χορήγηση. Όσον αφορά στους καθημερινούς στόχους, η αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων κρίθηκε παρόμοια, όμως στο σύνολο των δέκα ημερών η νιμεσουλίδη κυριάρχησε ξεκάθαρα. Επιπλέον, η ιβουπροφένη παρουσίασε περισσότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα. Μία ακόμα μελέτη έδειξε πως η νιμεσουλίδη είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη δικλοφενάκη στο βραχυπρόθεσμο έλεγχο του πόνου στον ώμο (οξεία θυλακίτιδα και τενοντίτιδα του δικεφάλου μυός) [53]. Τόσο οι ερευνητές, όσο και οι ίδιοι οι ασθενείς έμειναν ικανοποιημένοι από τη δράση των παραπάνω φαρμάκων σε ποσοστά 96% για τη νιμεσουλίδη και 72-78% για τη δικλοφε-

νάκη, διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική. Σε μικρότερες μελέτες, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης στο οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας και φάνηκε να υπάρχει ταχεία ανταπόκριση στον πόνο [54-57].

Οι οδοντιατρικές επεμβάσεις θεωρούνται καλό πεδίο αξιολόγησης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Σε επεμβάσεις εξαγωγής φρονιμίτη παράγονται προσταγλανδίνη Ε2, βραδυκινίνη και άλλοι μεσολαβητές της φλεγμονής οι οποίοι δρουν τοπικά. Η παραγωγή προσταγλανδίνης ελαττώνεται και παρατηρείται μείωση του πόνου μετά από χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών.58 Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης μετά από οδοντιατρικές επεμβάσεις. Σε μία από τις αρχικές μελέτες συγκρίθηκε η νιμεσουλίδη με placebo δισκία και το 64% των ασθενών που έλαβαν νιμεσουλίδη ανέφεραν άριστα αποτελέσματα στον έλεγχο του πόνου σε σχέση με το 25% των ασθενών που έλαβαν placebo δισκία [59]. Η νιμεσουλίδη έχει σημαντικά μεγάλη διαφορά στην αποτελεσματικότητα από τη χορήγηση placebo δισκίων. Σε μία αντίστοιχη μελέτη, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξαγωγή φρονιμίτη χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν μετεγχειρητικά νιμεσουλίδη, σερρατιοπεπτιδάση και καμία αγωγή για 6 ημέρες. Το 95% των ασθενών που έλαβαν νιμεσουλίδη ανέφεραν άριστο αποτέλεσμα, το 65% των ασθενών που έλαβαν σερρατιοπεπτιδάση επίσης, ενώ μόλις το 25% των ασθενών που δεν έλαβαν αγωγή έμειναν ικανοποιημένοι. Η νιμεσουλίδη είχε την πιο ταχεία δράση και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα [60]. Τέλος, σε μία ακόμη εργασία για μετεγχειρητικά αποτελέσματα οδοντιατρικών επεμβάσεων φάνηκε πως η νιμεσουλίδη είναι αποτελεσματική θεραπεία, αλλά δεν φάνηκε σημαντικά στατιστική διαφορά στη δοσολογία, αφού τόσο η δόση των 100 mg, όσο και αυτή των 200 mg είχαν παρόμοια αποτελέσματα στις χρησιμοποιούμενες κλίμακες για την αξιολόγηση της έντασης και της ανακούφισης του πόνου [61].

Σε με μία μεγάλη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη μελετήθηκε η επίδραση της νιμεσουλίδης (100 mg και 200 mg) και μεφεναμικού οξέος (500 mg) σε ασθενείς μετά από οδοντιατρική επέμβαση [62]. Επιτράπηκε η συμπληρωματική χρήση παρακεταμόλης στον έλεγχο του πόνου και τα αποτελέσματα έδειξαν πως στη νιμεσουλίδη ανταποκρίθηκε το 75% των ασθενών, στο μεφαιναμικό οξύ το 43.4% και στα placebo δισκία το 16%. Η αξιολόγηση της νιμεσουλίδης στις πρώτες 6 ώρες έδειξε σημαντική διαφορά από το μεφαιναμικό οξύ, χωρίς όμως να παίζει ρόλο η δοσολογία. Ακόμα, ενδεικτικό είναι πως μόνο το 27% των ασθενών που έλαβαν νιμεσουλίδη χρειάστηκαν συμπληρωματικά παρακεταμόλη, ενώ το 57% αυτών που έλαβαν μεφαιναμικό οξύ και το 70% αυτών που έλαβαν placebo δισκία τη χρησιμοποίησαν. Οι παραπάνω μελέτες αποδεικνύουν ότι η νιμεσουλίδη είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στον έλεγχο του πόνου μετά από οδοντιατρικές επεμβάσεις και μάλιστα με χρόνο δράσης 30 λεπτά μετά από την από του στόματος χορήγηση. Σε μία ακόμα μεγάλη έρευνα, 616 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οδοντιατρική επέμβαση ρωτήθηκαν ποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες επέλεξαν μετεγχειρητικά και τα αποτελέσματα έδειξαν πως το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ήταν η νιμεσουλίδη και ακολούθησαν η δικλοφενάκη, η κετοπροφένη και η ιβουπροφένη. Μάλιστα, το 73% που έλαβαν νιμεσουλίδη ανέφεραν πλήρη ανακούφιση από τον πόνο κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, ενώ για τα υπόλοιπα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 55%. Το 70% των ασθενών που έλαβαν νιμεσουλίδη ανέφεραν πως η δράση της ξεκίνησε μόλις 15 λεπτά μετά από τη χορήγηση [63]. Όλες οι παραπάνω μελέτες πιστοποιούν πως η νιμεσουλίδη είναι πολύ αποτελεσματική στον πόνο μετά από οδοντιατρικές επεμβάσεις.

Οι προσταγλανδίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας. Οι συγκεκριμένοι μεσολαβητές της διαδικασίες της φλεγμονής διεγείρουν τη μυϊκή συστολή, προκαλούν ισχαιμία και περιφερική ευαισθητοποίηση. Ο πόνος προκαλείται μέσω αυτών των τριών μηχανισμών. Ακόμα, η είσοδος των προσταγλανδινών στη συστηματική κυκλοφορία ευθύνεται για τα συστηματικά συμπτώμαα της δυσμηνόρροιας (ναυτία, κόπωση, πυρετός, κεφαλαλγία). Τα περισσότερα συμπτώματα εξηγούνται από τη δράση των προσταγλανδινών της μήτρας (PGF2α). Έτσι εξηγείται η αναποτελεσματικότητα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών στην επίπονη αυτή κατάσταση. Πολλές μελέτες έχουν δείξει πως η νιμεσουλίδη είναι αποτελεσματικότερη τόσο από τη χρήση placebo δισκίων, όσο και από άλλα μη στεροειδή αντιφλεγονώδη, όπως η δικλοφενάκη, η ναπροξένη και το μεφαιναμικό οξύ [17]. Συγκεκριμένα, τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν πως η νιμεσουλίδη οδηγεί στη μείωση της πίεσης

εντός της μήτρας και στη μείωση παραγωγής των PGF2α, στοιχεία βασικά για τον πόνο κατά την έμμηνο ρύση [64]. Αντίστοιχα, με τον αρθρικό πόνο, έτσι και στη δυσμηνόρροια, η νιμεσουλίδη δρα ταχύτερα σε σχέση με τον πλέον διαδεδομένο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες, τη δικλοφενάκη [65]. Περίπου το 60% των κεφαλαλγιών στις γυναίκες σχετίζονται με τον έμμηνο κύκλο. Για να είμαστε πιο ακριβείς, 25% όλων των ημικρανιών συμβαίνουν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσης, ενώ και το υπόλοιπο 75% σχετίζεται με τον έμμηνο κύκλο [67]. Η νιμεσουλίδη έχει καλά αποτελέσματα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της κεφαλαλγίας, είτε σχετίζεται με ημικρανία, είτε όχι [17].

Σε μία ελεγχόμενη, διπλή, τυφλή κλινική δοκιμή όπου συμμετείχαν 30 γυναίκες με γνωστή ημικρανία δόθηκε αγωγή με νιμεσουλίδη ή placebo δισκία [68]. Ξεκινώντας από την έναρξη των συμπτωμάτων, η αγωγή συνεχίστηκε για δέκα ημέρες και ακολουθήθηκε με την ίδια διαδικασία στους δύο επόμενους έμμηνους κύκλους των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Η συνολική αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με ωριαία αυτοαξιολόγηση κάθε ημέρα. Οι συμμετέχουσες που έλαβαν νιμεσουλίδη ανέφεραν στατιστικά σημαντική διαφορά (*p=0,0001*) σε σχέση με όσες έλαβαν δισκία placebo.

Σε μία πρόσφατη αναδρομική αξιολόγηση ιατρικών δεδομένων 741 ασθενών (137 άνδρες και 604 γυναίκες) που έπασχαν από ημικρανία και επισκέφτηκαν τουλάχιστον μία φορά το Ιταλικό Ινστιτούτο Μελέτης της Κεφαλαλγίας (Italian Center for the Study of Headache), το 55% είχαν λάβει ως αγωγή νιμεσουλίδη και σε συχνότητα ακολουθούσαν η κετοπροφένη (18%), η ιβουπροφένη (17%) και η παρακεταμόλη (11%) [69]. Από τους ασθενείς που έλαβαν νιμεσουλίδη το 72% ανέφεραν πλήρη ανακούφιση από τον πόνο και το υπόλοιπο 28% ανέφεραν τμηματική ανακούφιση. Τα πρώιμα αποτελέσματα μίας μεγαλύτερου εύρους μελέτης δείχνουν σημαντική αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης στη θεραπεία της ημικρανίας και πως από τα αρχεία προκύπτει πως οι ίδιοι οι ασθενείς επιλέγουν σε μεγάλο βαθμό τη νιμεσουλίδη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της νιμεσουλίδης

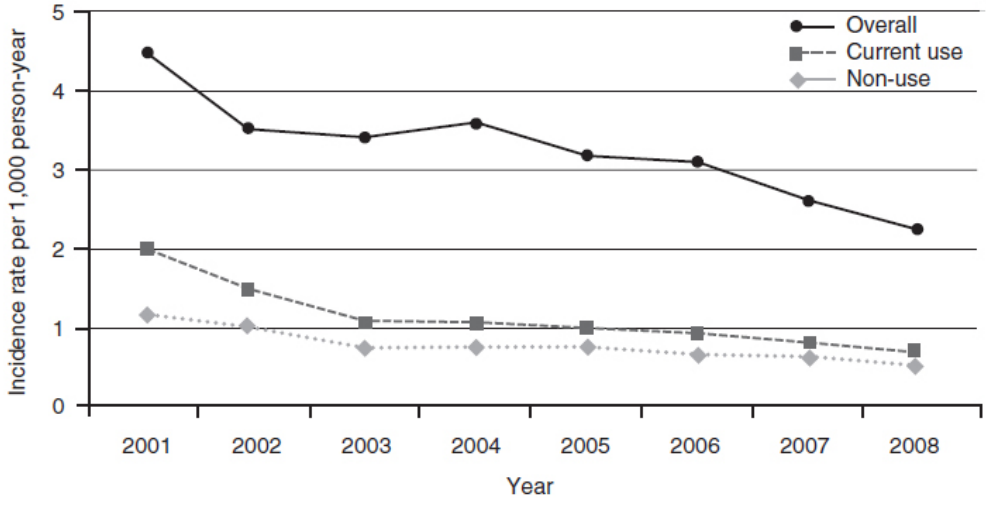
Στην κλινική πράξη, το φάσμα των πιθανών παρενεργειών είναι σημαντικός παράγοντας για την επιλογή ή μη ενός φαρμάκου. Γενικά, η χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, μαζί και της νιμεσουλίδης, προτείνεται για το ελάχιστο δυνατό διάστημα που μπορούν να ανακουφιστούν τα συμπτώματα της φλεγμονής, ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια των ασθενών και ειδικότερα των ηλικιωμένων, η οποίοι απειλούνται από οργανική ανεπάρκεια.

Γαστρεντερικό σύστημα

Η εμφάνιση συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι ένας σημαντικός λόγος ανησυχίας για τη χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Για να ποσοτικοποιήσουμε το κίνδυνο επιπλοκών στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα (αναγωγές, πεπτικό έλκος, αιμορραγία) διενεργήθηκε μία συστηματική μελέτη και μεταανάλυση των ήδη δημοσιευμένων μελετών [6]. Ο μεγαλύτερος σχετικός κίνδυνος (relative risk) βρέθηκε στην πιροξικάμη, κετορολάκη και αζαπροπανόνη (Εικόνα 3). Η χρήση υψηλών δόσεων καθημερινά σχετίζεται με σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου για επιπλοκές από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα σε σχέση με χαμηλές ή μέτριες δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοορτής, ο κίνδυνος για επιπλοκές από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς υπό θεραπεία με νιμεσουλίδη υπολογίστηκε και συγκρίθηκε με τα υπόλοιπα δημοφιλή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [5]. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από το 2001 ως το 2008 από τη Βόρεια Ιταλία και συμπεριλήφθηκαν 588.827 ασθενείς υπό θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα με 3031 περιπτώσεις επιπλοκών από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Ανάμεσα σε αυτούς, ο κίνδυνος επίπτωσης (incidence risk) ανά 1000 ανθρωποέτη μειώθηκε από 4.45 περιπτώσεις το 2001 σε 2.21 περιπτώσεις το 2008. Η μείωση αυτή συσχετίστηκε με την είσοδο στην κλινική πράξη των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (Εικόνα 4). Ο σχετικός κίνδυνος χαμηλής ή μέτριας δόσης νιμεσουλίδης είναι 1.53% ενώ για τα υπόλοιπα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι 2.83% (Πίνακας 1). Όπως είναι λογικό, αυτή η μελέτη έδειξε πως οι ασθενείς ηλικίας πάνω από 65 έτη έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για παρουσίαση επιπλοκών από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα από τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών.

Ήπαρ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν συσχετισθεί με ηπατική νόσο και δυσμενείς ηπατικές



Εικ. 4. Χρονική τάση της επίπτωσης επιπλοκών από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα (συνολικά, με χρήση μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους και χωρίς χρήση) (Από: Castellsague et al, 2012).

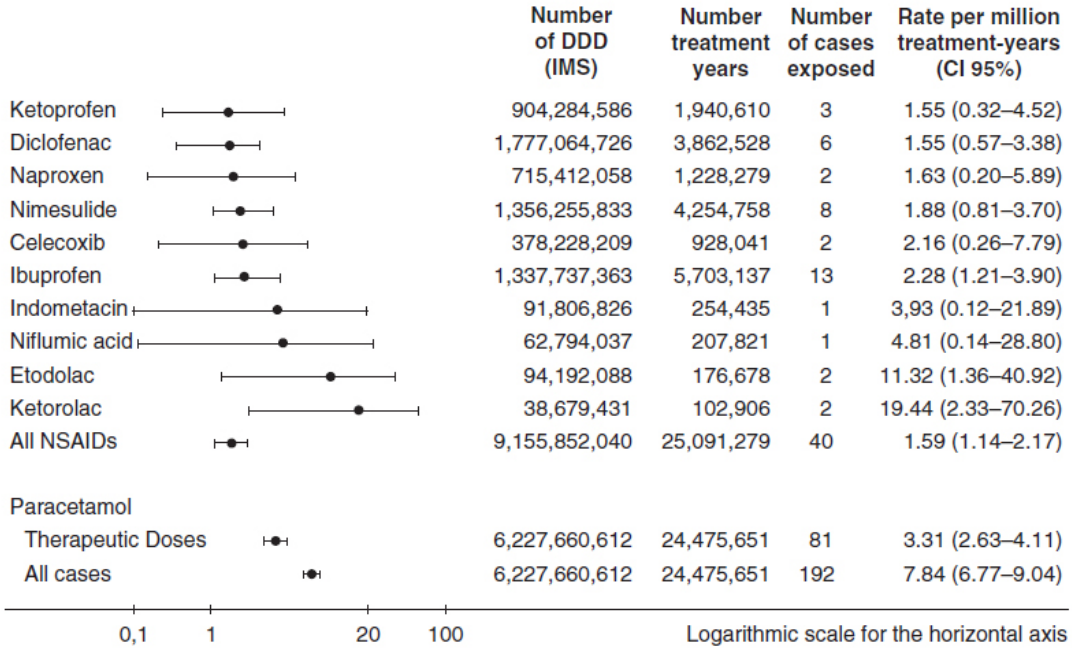
Drug use	Cases (n = 2735)		Controls (n = 27,011)		Adjusted Relative Risk*
	n	%	*n*	%	
Nonuse	1357	49.6	17,215	63.7	1.00
Current single	353	12.9	1510	5.6	2.83
Rofecoxib	10	0.4	109	0.4	0.84
Celecoxib	24	0.9	170	0.6	1.38
Nimesulide	42	1.5	412	1.5	1.53
Naproxen	8	0.3	39	0.1	2.74
Ibuprofen	24	0.9	84	0.3	3.04
Diclofenac	81	3.0	271	1.0	3.24
Etoricoxib	16	0.6	55	0.2	3.27
Meloxicam	13	0.5	36	0.1	4.47
Ketoprofen	30	1.1	72	0.3	5.45
Piroxicam	37	1.4	100	0.4	5.70
Ketorolac	47	1.7	26	0.1	21.76

*Adjusted by age, sex and risk factors.

Πίν. 1. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς που έλαβαν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

αντιδράσεις [72-76]. Μερικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (βρομφενάκη, ιβουφενάκη, βενοξαπροφένη και τελευταία λουμιρακοξίμπη) έχουν αποσυρθεί λόγω ηπατοτοξικότητας. Βέβαια, η ουσία που προκαλεί συχνότερα ηπατοτοξικότητα παγκοσμίως είναι η παρακεταμόλη, η μέτρια αποτελεσματικότητα της οποίας στην αντιμετώπιση του πόνου ωθεί τους ασθενείς να λαμβάνουν μεγαλύτερες δόσεις από ότι θα έπρεπε.

Μία αναδρομική, μη παρεμβατική μελέτη αξιολόγησε σε παγκόσμιο επίπεδο το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν ηπατική νόσο σχετιζόμενη με λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και κατέληξαν σε μεταμόσχευση ήπατος [7]. Αυτή η μελέτη αξιολόγησε όλες τις περιπτώσεις ασθενών που οδηγήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος και ενώ προηγουμένως είχαν λάβει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή παρακεταμόλη για πάνω από 30 ημέρες και είχαν αναπτύξει συμπτώματα από το ήπαρ. Σε αυτή την έρευνα συμμετείχαν ασθενείς από τη Γαλλία, την



	Number of DDD (IMS)	Number treatment years	Number of cases exposed	Rate per million treatment-years (CI 95%)
Ketoprofen	904,284,586	1,940,610	3	1.55 (0.32–4.52)
Diclofenac	1,777,064,726	3,862,528	6	1.55 (0.57–3.38)
Naproxen	715,412,058	1,228,279	2	1.63 (0.20–5.89)
Nimesulide	1,356,255,833	4,254,758	8	1.88 (0.81–3.70)
Celecoxib	378,228,209	928,041	2	2.16 (0.26–7.79)
Ibuprofen	1,337,737,363	5,703,137	13	2.28 (1.21–3.90)
Indometacin	91,806,826	254,435	1	3,93 (0.12–21.89)
Niflumic acid	62,794,037	207,821	1	4.81 (0.14–28.80)
Etodolac	94,192,088	176,678	2	11.32 (1.36–40.92)
Ketorolac	38,679,431	102,906	2	19.44 (2.33–70.26)
All NSAIDs	9,155,852,040	25,091,279	40	1.59 (1.14–2.17)
Paracetamol				
Therapeutic Doses	6,227,660,612	24,475,651	81	3.31 (2.63–4.11)
All cases	6,227,660,612	24,475,651	192	7.84 (6.77–9.04)

Abbreviations: DDD, defined daily doses; IMS, Intercontinental Medical Services Ltd

Εικ. 5. Τιμές εκδήλωσης ηπατικής νόσου σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή με παρακεταμόλη τουλάχιστον 30 ημέρες πριν από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων (Από Gulmez et al. 2013).

Ελλάδα, την Ιρλανδία, την Ιταλία, την Ολλανδία, την Πορτογαλία και το Ηνωμένο Βασίλειο σε μία περίοδο 3 ετών (2005-2007). Τα περιστατικά πιστοποιήθηκαν από ηπατολόγους σε κάθε χώρα και η χορήγηση μη στεροειδών σντιφλεγμονωδών καταγράφηκε από τα αρχεία πωλήσεων. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε πως η μεταμόσχευση ήπατος είναι μία εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή από τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, χωρίς να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών φαρμάκων (Εικόνα 5). Η νιμεσουλίδη συγκεκριμένα έδειξε να έχει ελάχιστα αυξημένο ποσοστό σε σχέση μετα υπόλοιπα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ενώ η παρακεταμόλη παρουσίασε διπλάσιο ποσοστό για περιστατικά που οδηγήθηκαν σε ηπατική ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται από άλλες επιδημιολογικές μελέτες, πιστοποιώντας μικρό κίνδυνο για σοβαρή ηπατική νόσο σε ασθενείς που έλαβαν νιμεσουλίδη ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη [77].

Καρδιαγγειακό σύστημα

Όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν κάποιο σχετικό κίνδυνο για επιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα και σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, υπερχολεστερολαιμία και καρδιαγγειακές παθήσεις οι ουσίες αυτές θα πρέπει να δίδονται με προσοχή και ειδικά στους ηλικιωμένους [78]. Ο κίνδυνος και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου θα πρέπει να ζυγίζονται και να προτείνεται η μικρότερη δυνατή δόση για το ελάχιστο δυνατό διάστημα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει πως η νιμεσουλίδη έχει μειωμένο συνολικό κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια [79,80].

Συμπερασματικά, όταν η νιμεσουλίδη χρησιμοποιείται σε λογικά πλαίσια δεν υπάρχει παραπάνω κίνδυνος για επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα σε σχέση με τα υπόλοιπα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Όσον αφορά στην ηπατοτοξικότητα, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως η νιμεσουλίδη, όπως και τα υπόλοιπα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν μειωμένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής νόσου. Καρδαγγειακές επιπλοκές και επιπλοκές από τους νεφρούς σπάνια απαντώνται ως επιπλοκές σε ασθενείς που χρησιμοποιούν νιμεσουλίδη. Βασισμένη στην παγκόσμια βιβλιογραφία και σε ασφαλή δεδομένα, η Ένωση για τα Ιατρικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinical Products for

Expert	Clinical Case	Treatment	Outcome
Jarosław Woroń	84 year old woman with **acute joint pain associated with knee OA**	Nimesulide 100 mg twice a day was added to oxycodone 40 mg twice a day.	Oxycodone induced a reduction in pain intensity (NRS from 7 to 4). Nimesulide caused a further reduction in pain: NRS = 1, and significantly improved morning stiffness and joint mobility.
Roman Stančik	62 year old woman with **acute low back pain** not responsive to rest, topical NSAIDs and paracetamol 3 g/day	Nimesulide 100 mg twice a day for 15 days plus advice for physical exercise.	Oral nimesulide rapidly induced pain relief. Patient reported mild pain only and no side effects.
Roman Stančik	42 year old woman with **acute neck pain**, associated with prolonged work on personal computer	Diclofenac 50 mg three times a day was ineffective. Change of therapy to nimesulide 100 mg twice a day for 15 days, plus physiotherapy.	Clear improvement of neck pain and functional recovery, without side effects.
Marek Hakl	Sportswoman, kindergarten teacher, 43 years old with **severe (VAS = 8) acute low back pain** caused by sport activity	No changes in pain intensity after 3 days of paracetamol 3 g/day; disturbed sleep. Diclofenac induced a slight decrease of pain, with dyspepsia and abdominal pain. Start of treatment with nimesulide 100 mg twice a day plus paracetamol 3 g/day. Alprazolam 0.5 mg for sleep.	Significant reduction in pain intensity after 5 days of pharmacological treatment. No adverse events or abdominal discomfort. After 1 week of therapy the patient returned to work without significant limitation of movement.
Elena Copaciu	29 year old woman with **acute postoperative headache** after abdominal wall repair under general anesthesia	In the first two postoperative days mild headache managed with tramadol + metamizole. Third postoperative day: severe headache treated with nimesulide 100 mg twice a day for 3 consecutive days.	Nimesulide led to a rapid relief of headache with high patient satisfaction in terms of quality of life.
Luboš Nachtnebl	52 year old sportsman, bus driver with **postoperative pain** after arthroscopic knee surgery for OA of the right knee grade II, and lesion of the medial meniscus	Use of ibuprofen before surgery poorly tolerated for GI troubles. Treatment of postoperative pain with nimesulide100 mg twice a day for 3 days.	Significant pain reduction just after the first dose of nimesulide. No rescue medication needed. Walking with crutches allowing physical rehabilitation after 1 week. Recommendation of SYSADOA-ASU for long-term protection of the joints.
Asen Baltov	24 year old male injured in traffic accident, with **acute post-traumatic pain** associated with multi-fragment fracture of the right proximal tibia	Treatment of preoperative pain: nimesulide sachets 100 mg twice a day. Treatment of postoperative pain: Nimesulide sachets 100 mg twice a day for 7 days.	Nimesulide induced a rapid and persistent reduction in pain intensity, without tolerability issues. Nimesulide proved to be a good option for the management of peri-operative pain in orthopedic surgery.
Terez Tóth	54 year old obese man with **gout attack causing severe (VAS = 9) acute pain** not responsive to self medication with ibuprofen and NSAID ointment	Nimesulide 100 mg twice a day for 2 weeks plus Colchicum-Dispert × 1/day for 1 week and Colchicum-Dispert once a day for 1 week.	In the first week VAS decreased to 4, ankle joint pain was fully controlled, left first toe swelling was minimal. During the second week VAS diminished to 2, and left first toe swelling ceased.

Abbreviations: OA, osteoarthritis; NRS, numeric rating scale; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; GI, gastrointestinal; VAS, visual analogue scale; SYSADOA, symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis; ASU, avocado-soy bean unsaponifiables.

Πίν. 2. Σύνοψη των βασικών μελετών και αναφορών περιπτώσεων που συζητήθηκαν στη διεθνή συνάντηση για τη νιμεσουλίδη (Νοέμβριος 2014, Βιέννη).

Human Use – CHMP) εξέδωσε οδηγία, σύμφωνα με την οποία τα οφέλη της νιμεσουλίδης υπερκαλύπτουν τον κίνδυνο για πιθανές παρενέργειες. Από αυτή την άποψη είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως οι υπεύθυνες αρχές για τη χρήση της νιμεσουλίδης στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανανέωσαν την άδεια κυκλοφορίας τον Απρίλιο του 2014. Η χρήση της, όμως, πρέπει να γίνεται αυστηρά για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου και της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας και με μέγιστη διάρκεια θεραπείας τις 15 ημέρες. Χάρη στην κατάλληλη χρήση της νιμεσουλίδης στην κλινική πράξη, δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικά στοιχεία για τις παρενέργειες είτε σε ιατρικά δεδομένα, είτε σε ανασκοπήσεις και σε επιστημονικές μελέτες. Συνεπεία των παραπάνω, δόθηκε τριετής άδεια χρήσης και όχι εξάμηνης ισχύος όπως συνέβαινε τα προηγούμενα χρόνια. Η αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης στην κλινική πράξη και οι πολλαπλές μελέτες που έχει συμπεριληφθεί την καθιστούν ως ένα ασφαλές και κατάλληλο φάρμακο και για αυτό το λόγο η χρησιμοποίησή της εγκρίθηκε για 3 συνεχόμενα έτη, αντί 6 μηνών που συμβαίνει συνήθως [81].

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς απαιτούν γρήγορο, αποτελεσματικό και ασφαλή έλεγχο του πόνου. Η νιμεσουλίδη αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα COX-2 με μοναδικό και πολύπλευρο τρόπο δράσης. Η αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου από τη φλεγμονή και στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια έχει αποδειχθεί από πολλές κλινικές μελέτες και ανασκοπήσεις τα τελευταία 30 έτη [82]. Η νιμεσουλίδη προσφέρει ανακούφιση από τον πόνο στα 15-30 λεπτά μετά από τη χρησιμοποίησή της. Η εγκεκριμένη χρήση της νιμεσουλίδης σχετίζεται με υψηλή απορρόφηση του φαρμάκου και η ασφάλεια του φαρμάκου βρίσκεται εντός του εύρους των υπόλοιπων συχνά χρησιμοποιούμενων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, με σπάνιες επιπλοκές στο γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό σύστημα, το ήπαρ, τους νεφρούς και τα υπόλοιπα συστήματα. Βασιζόμενοι στα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, θεωρείται ότι η νιμεσουλίδη είναι κατάλληλη για τη θεραπεία πολλών μορφών οξέος φλεγμονώδους πόνου, όπως ο πόνος στο

μυοσκελετικό σύστημα, η οσφυαλγία, ο μετεγχειρητικός και μετατραυματικός πόνος, η κεφαλαλγία, συμπεριλαμβανομένης της ημικρανίας, η πρωτοπαθής δυσμηνόρροια και η οξεία αρθρίτιδα (Πίνακας 2).

Correspondence
Spyridon Sioutis
E-mail: sp.sioutis@gmail.com

Αλληλογραφία
Σπυρίδων Σιούτης
E-mail: sp.sioutis@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Sawdy R, Slater D, Fisk N, et al. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. Lancet 1997;350:265-6.
2. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. Inflamm Res 1998;47(Suppl 2):S78-87.
3. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol 2010;16:5651-61.
4. European Medicines Agency. Assessment report for nimesulide containing medicinal products for systemic use. Procedure number: EMEA/H/A-31/1261. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC, as amended.
5. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013;22:365-75.
6. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and uppe gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35:1127-46.
7. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. Drug Saf 2013;36:135-44.
8. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med 2004;140:441-51.
9. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009;139:267-84.
10. Dawes JM, McMahon SB. Chemokines as peripheral pain mediators. Neurosci Lett 2013;557:1-8.
11. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. Nat Neurosci 2007;10:1361-8.
12. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet 2005;365:965-73.
13. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. Pain 2010;149:573-81
14. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011;152(3 Suppl):S2-15
15. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? Br J Anaesth 2010;105(Suppl 1):i69-85
16. Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. Pharmacol Ther 2005;107:139-54.
17. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology 2006;14:120-37.
18. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol Int 2012;32:1491-502.
19. Bennett A, Tavares IA. COX-2 inhibitors compared and contrasted. Expert Opi Pharmacother 2001;2:1859-76.
20. Sandrini G, Proietti Cecchini A, Alfonsi E, et al. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. Drugs Today 2001;37:21-9.
21. Bianchi M, Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. Int J Clin Pract Suppl 2002;128:11-19.
22. Kress HG, Ahlbeck K, Aldington D, et al. Managing chronic pain in elderly patients

requires a CHANGE of approach. Curr Med Res Opin 2014;30:1153-64.
23. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. Ageing Res Rev 2011;10:430-9.
24. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25: 185-98.
25. Giamberardino MA, Costantini R, Affaitati G, et al. Viscero-visceral hyperalgesia characterization in different clinical models. Pain 2010;151: 307-22.
26. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007;27:193-210.
27. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. Obstet Gynecol 1996;87:55-8.
28. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol 2008;7:354-61.
29. Chai NC, Rosenberg JD, Peterlin BL. The epidemiology and comorbidities of migraine and tension-type headache. Tech Reg Anesth Pain Manag 2112;16:4-13.
30. Ottonello L, Dapino P, Pastorino G, et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. Drugs 1993;46(Suppl 1):29-33.
31. Rossoni G, Berti F, Buschi A, et al. New data concerning the antianaphylactic an antihistaminic activity of nimesulide. Drugs 1993;46(Suppl 1):22-8.
32. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage.Drugs 1993;46(Suppl 1):34-9.
33. Dapino P, Ottonello L, Dallegri F. The anti-inflammatory drug nimesulide inhibits neutrophil adherence to and migration across monolayers of cytokine-activated endothelial cells. Respiration 1994;61:336-41.
34. Bevilacqua M, Vago T, Baldi G, et al. Nimesulide decreases superoxide production by inhibiting phosphodiesterase type IV. Eur J Pharmacol 1994;268:415-23.
35. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes J, et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. Clin Exp Rheumatol 1997;15:393-8.
36. Pelletier JP, Di Battista JA, Zhang M, et al. Effect of nimesulide on glucocorticoid receptor activity in human synovial fibroblasts. Rheumatology 1999;38(Suppl 1):11-13.
37. Henrotin YE, Labasse AH, Simonis PE, et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro. Clin Exp Rheumatol 1999;17:151-60.
38. Zheng SX, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont GP, et al. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide:effects on HRPand luminol-dependent chemiluminescence produced by human chondrocytes.Osteoarthritis Cartilage 2000;8:419-25.
39. Fahmi H, He Y, Zhang M, et al. Nimesulide reduces interleukin-1beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression in human synovial fibroblasts. Osteoarthritis Cartilage 2001;9:332-40.
40. Kullich W, Fagerer N, Schwann H. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutathione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee. Curr Med Res Opin 2007;23:1981-6.
41. Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract 2007;61:1270-7.
42. Vellani V, Franchi S, Prandini M, et al. Nimesulide inhibits protein kinase C epsilon and substance P in sensory neurons - comparison with paracetamol. J Pain Res 2011;4:177-87.
43. Vellani V, Franchi S, Prandini M, et al. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. J Pain Res 2013;6: 111-20.
44. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of

nimesulide. Clin Pharmacokinet 1998;35:247-74.
45. Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P, et al. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. J Int Med Res 2006;34:348-54.
46. Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs 1994;48:431-54.
47. Bianchi M, Ehrlich GE, Facchinetti F, et al. Clinical applications of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainsford KD (editor). Nimesulide. Actions and Uses. Basel: Birkha¨ user, 2005:245-313.
48. Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, et al. Ibuprofen liquigel in oral surgery pain. Clin Ther 2000;22:1306-18.
49. Zuniga JR, Noveck RJ, Schmidt WK, et al. Onset of action of diclofenac potassium liquid-filled capsules in dental surgery patients. Curr Med Res Opin 2011;27:1733-9.
50. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. Clin J Pain 2007;23:565-70.
51. Bianchi M, Broggini M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. Drugs 2003;63(Suppl 1):37-46.
52. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine 2000;25:1579-85.
53. Wober W, Rahlfs VW, Bu¨ chl N, et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. Int J Clin Pract 1998;52:169-75.
54. Klumb EM, Pinheiro GRC, Ferrari A, Albuquerque EMN. The treatment of acute gout arthritis. Double-blind randomized comparative study between nimesulide and indomethacin. Revista Brasileira de Medicina 1996; 53:540-6.
55. Barskova VG, Iakunina IA, Nasonova VA. Nimesil treatment of gouty arthritis. Ter Arkh 2003;75:60-4.
56. Barskova VG, Nasonova VA, Tsapina TN, et al. The effectiveness and safety of nimesulide (nimesile) in patients with gouty arthritis. Klin Med (Mosk) 2004;82:49-54.
57. Kudaeva FM, Eliseev MS, Barskova VG, Nasonova VA. Comparison of the time to analgetic and anti-inflammatory effect in the treatment of gouty arthritis with nimesulide and sodium diclofenac. Ter Arkh 2007;79:35-40.
58. Valanne J, Korttila K, Ylikorkala O. Intravenous diclofenac sodium decreases prostaglandin synthesis and postoperative symptoms after general anaesthesia in outpatients undergoing dental surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1987;31:722-7.
59. Cornaro G. A new non steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of inflammation due to parodental surgery. Curr Ther Res 1983;33:982-9.
60. Salvato A, Zambruno E, Ventrini E, Savio G. Sperimentazione clinica di un nuovo antiedemigeno orale: nimesulide. Giorn Stomat Ortognat 1984;3:184-91.
61. Ragot JP, Monti T, Macciocchi A. Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. Drugs 1993;46(Suppl 1):162-7.
62. Ragot JP, Giorgi M, Marinoni M, et al. Acute activity of nimesulide in the treatment of pain after oral surgery – double blind, placebo and mefenamic acid controlled study. Eur J Clin Res 1994;5:39-50.
63. Levrini L, Carraro M, Rizzo S, et al. Prescriptions of NSAIDs to patients undergoing third molar surgery – an observational, prospective, multicenter survey. Clin Drug Invest 2008;28:657-68.
64. Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhea? Drugs Today 2001;37:31-8.
65. Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L, et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhoea: a double-blind study versus diclofenac. Drugs Today 2001;37:39-45.
66. Brandes JL, Freitag FG, Zacur HA. Understanding and diagnosing menstrually related migraine. Adv Stud Med 2005;5:S774-82.
67. Silberstein SD, Stirpe JC. COX inhibitors

for the treatment of migraine. Expert Opin Pharmacother 2014;15:1863-74.
68. Giacovazzo M, Gallo MF, Guidi V, et al. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. Drugs 1993;46(Suppl 1):140-1.
69. Affaitati G, Fabrizio A, Lopopolo M, et al. Use of NSAIDs for migraine attacks: results from a retrospective analysis in an Italian Headache Center. 15th World Congress of Pain 2014, Abs PT293.
70. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:731-8.
71. Ferrari A, Pasciullo G, Savino G, et al. Headache treatment before and after the consultation of a specialized centre: a pharmacoepidemiology study. Cephalalgia 2004;24:356-62.
72. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. Br Med J 1966;2:497-9.
73. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1973;187:185-94.
74. Schapira D, Bassan L, Nahir AM, Scharf Y. Diclofenac-induced hepatotoxicity. Postgrad Med J 1986;62:63-5.
75. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. Hepatology 1995;22:820-7.
76. Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis Rheum 1997;40:201-8.
77. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2003;327:18-22.
78. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Cardiol 2009;103: 1227-37.
79. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. Curr Med Chem 2008;15:278-83.
80. Fanelli A, Romualdi P, Vigano R, et al. Non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. Acta Biomed 2013;84:1-7.
81. Franchi S, Heiman F, Visentin E, Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. Drug Healthc Patient Saf 2015;7:51-5.
82. Mattia C, Ciarcia S, Muhindo A, Coluzzi F. Nimesulide 25 anni dopo. Minerva Med 2010;101:285-93.

Ποια η διάγνωση και θεραπεία;

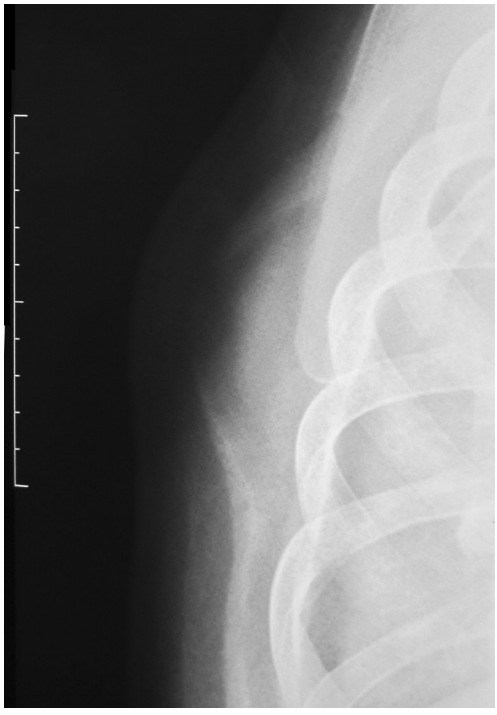
Άνδρας 62 ετών με επώδυνη μάζα στη δεξιά ωμοπλάτη

Φ. ΣΟΥΚΑΚΟΥ, Φ. ΖΩΡΑ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ
Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

What is the diagnosis and treatment?

A 62-year-old man with a right scapula painful mass

F. SOUCACOS, F. ZORA, A.F. MAVROGENIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece



Εικ. 1. Κατ' εφαπτομένη απλή ακτινογραφία στο δεξί οπίσθιο ημιθωράκιο δείχνει διόγκωση των μαλακών μορίων χωρίς οστεολυτικές αλλοιώσεις.

Εικ. 2. Μαγνητική τομογραφία θώρακος (Τ1 ακολουθία) δείχνει όγκο μαλακών μορίων, με σχετική ετερογένεια και όρια εν των βάθει της ωμοπλάτης και των μυών, επί του οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος. Ο όγκος έχει ενδιάμεση ένταση μαγνητικού σήματος παρόμοια των παρακείμενων σκελετικών μυών, με διάχυτες γραμμοειδείς περιοχές με ένταση μαγνητικού σήματος παρόμοια του λιπώδους ιστού. Όγκος με παρόμοιους χαρακτήρες αλλά μικρότερες διαστάσεις απεικονίζεται στην ίδια αντίστοιχη θέση στο αριστερό οπίσθιο ημιθωράκιο. Η απεικονιστική εικόνα (αμφοτερόπλευρη εντόπιση και χαρακτήρες των όγκων) σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστικά του ελαστοϊνώματος.

Άνδρας 62 ετών προσήλθε με ψηλαφητή μάζα και πόνο στο δεξί ώμο από 2 ετών, χωρίς κάκωση. Ο πόνος επιδεινώνεται με τις κινήσεις του άνω άκρου στον ώμο και υφίεται με την ανάπαυση. Η ψηλαφητή μάζα έχει σταθερές διαστάσεις. Η απλή ακτινογραφία έδειξε σκιά μαλακών μορίων χωρίς οστεόλυση (Εικόνα 1). Η μαγνητική τομογραφία έδειξε ανομοιογενή βλάβη κάτωθεν της δεξιάς ωμοπλάτης, επί του οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος, καθώς και παρόμοια βλάβη με ίδιους απεικονιστικούς χαρακτήρες, στην ίδια

αντίστοιχη θέση στο αριστερό οπίσθιο ημιθωράκιο (Εικόνα 2). Ο αδρός εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Η λανθάνουσα κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά στη μαγνητική τομογραφία των αλλοιώσεων μαλακών μορίων ήταν συμβατά με ελαστοΐνωμα. Συνεστήθη απλή παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία. Τέσσερα έτη μετά την αρχική διάγνωση, ο ασθενής έχει παρόμοια, παροδικά, ήπια ενοχλήματα τα οποία επιτείνονται με υπέρμετρη δραστηριότητα των άνω άκρων στους ώμους και υφίονται πλήρως με την ανάπαυση. Η εικόνα στη μαγνητική τομογραφία παραμένει απαράλλακτη.

Συζήτηση

Το ελαστοΐνωμα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1961 απο τους Jarvi και Saxen [1]. Είναι ένας σχετικά σπάνιος, καλοήθης, βραδείας ανάπτυξης όγκος μαλακών μορίων, ο οποίος χαρακτηρίζεται από υπερπλασία ινοβλαστών και συνάθροιση ανώμαλων ελαστικών ινών. Συνήθως εκδηλώνεται σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών, με συχνότερη εντόπιση στις γυναίκες. Χαρακτηριστικά, προέρχεται από το συνδετικό ιστό μεταξύ της ωμοπλάτης και του θωρακικού τοιχώματος, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε άλλες ανατομικές περιοχές [2]. Η αιτιοπαθογένεια παραμένει άγνωστη. Στην κλινική εξέταση, οι ασθενείς με ελαστοΐνωμα είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και ανακαλύπτεται τυχαία με τη ψηλάφηση μάζας στην υποπλάτια περιοχή. Εάν υπάρχουν συμπτώματα, αυτά είναι ήπια, και αφορούν κυρίως σε πόνο ή/και σε χαρακτηριστικό ήχο τριβής ή κριγμού στις κινήσεις της ωμοπλάτης.

Οι ακτινογραφίες είναι συνήθως φυσιολογικές, αλλά περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθεί μάζα μαλακών μορίων χωρίς ασβεστοποίηση στην υποπλάτια περιοχή. Αρκετοί συγγραφείς έχουν αναφέρει ότι η απεικόνιση με υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο διαγνωστικό μέσο για το ελαστοΐνωμα [3-5]. Η μαγνητική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής. Ο όγκος απεικονίζεται με σχετικά σαφή όρια και μπορεί να είναι ανομοιογενής. Χαρακτηριστικό είναι το διαφοροποιημένο μοτίβο ινώδους και λιπώδους ιστού, καθώς και η εντόπιση του όγκου [6]. Στις Τ1 και Τ2 ακολουθίες, ο ινώδης ιστός εμφανίζει χαμηλής-έντασης μαγνητικό σήμα, ενώ οι εστίες του λιπώδους ιστού παρουσιάζουν υψηλής-έντασης σήμα στις Τ1-ακολουθίες. Στις STIR-ακολουθίες, ο λιπώδης ιστός εμφανίζει χαμηλής-έντασης μαγνητικό σήμα με ελάχιστα υψηλότερης έντασης μαγνητικό σήμα του ινώδους ιστού. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό παρουσιάζει περιοχές με και χωρίς ενίσχυση.

Κάποιοι συγγραφείς έχουν αναφέρει ότι το ελαστοΐνωμα μπορεί να διαγνωστεί με ασφάλεια μόνο με απεικονιστικό έλεγχο (ιδανικά με μαγνητική τομογραφία) εφόσον πληρούνται τα τυπικά κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα [6-8]. Η βιοψία δεν αποτελεί μία συνήθη πρακτική, αντιθέτως θεωρείται απαραίτητη μόνο όταν η μάζα αναπτύσσεται ταχέως σύντομα (εντός μηνών) και παρατηρηθούν άτυπα ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία. Γενικότερα, προτείνεται συντηρητική θεραπεία με απλή παρακολούθηση. Η ένδειξη για χειρουργική αφαίρεση εξαρτάται από τη βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων και την επιθυμία του ασθενούς. Η απλή (παρυφαία) εκτομή είναι αρκετή, ωστόσο, έχουν αναφερθεί συχνά μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως ύγρωμα, αιμάτωμα, διάσπαση του τραύματος και τοπική υποτροπή του όγκου [7,9,10]. Μέχρι στιγμής, δεν έχει αναφερθεί κακοήθης εξαλλαγή ελαστοϊνώματος [11].

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Jarvi O, Saxen E. Elastofibroma dorse. Acta Pathol Microbiol Scand Suppl 1961;51(Suppl 144):83-4.
2. Hashimoto H, Bridge JA. Elastofibroma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. WHO classification of tumours, pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 56-7.
3. Battaglia M, Vanel D, Pollastri P, Balladelli A, Alberghini M, Staals EL, et al. Imaging patterns in elastofibroma dorsi. Eur J Radiol 2009;72:16-21. doi:10.1016/j.ejrad.2009.05.024
4. Bianchi S, Martinoli C, Abdelwahab IF, Gandolfo

N, Derchi LE, Damiani S. Elastofibroma dorsi: sonographic findings. AJR Am J Roentgenol 1997;169:1113-5.
5. Solivetti FM, Bacaro D, Di Luca Sidozzi A, Cecconi P. Elastofibroma dorsi: ultrasound pattern in three patients. J Exp Clin Cancer Res 2003;22:565-9.
6. Malghem J, Baudrez V, Lecouvet F, Lebon C, Maldague B, Vande Berg B. Imaging study findings in elastofibroma dorsi. Joint Bone Spine 2004;71:536-41. doi:10.1016/j.jbspin.2004.04.006
7. Parratt MT, Donaldson JR, Flanagan AM, Saifuddin A, Pollock RC, Skinner JA, et al. Elastofibroma dorsi: management, outcome, and review of the literature. J Bone Joint Surg Br 2010;92:262-6. doi:10. 1032/0301-620X.92B2
8. Vastamaki M. Elastofibroma scapulae. Clin Orthop Relat Res 2001;392:404-8.
9. Daigeler A, Vogt PM, Busch K, PennekampW,Weyhe D, Lehnhardt M, et al. Elastofibroma dorsiddifferential diagnosis in chest wall tumours. World J Surg Oncol 2007;5:15. doi:10.1186/1477-7819-5-15
10. Muramatsu K, Ihara K, Hashimoto T, Seto S, Taguchi T. Elastofibroma dorsi: diagnosis and treatment. J Shoulder Elbow Surg 2007;16:591-5. doi:10.1016/j.jse.2006.12.010
11. Nishio J, Isayama T, Iwasaki H, Naito M. Elastofibroma dorsi: diagnostic and therapeutic algorithm. J Shoulder Elbow Surg 2012;21(1):77-81. doi:10.1016/j.jse.2011.01.043.

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ) έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών όλων των ειδικοτήτων στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών. Για το σκοπό αυτό, το περιοδικό δημοσιεύει:

Άρθρα του Εκδότη: Γράφονται από το Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από το Διευθυντή Σύνταξης, ή τον Πρόεδρο του ΔΣ της ΕΕΜΜΟ. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δύο σελίδες.

Γράμματα προς τον Εκδότη: Σε αυτά περιλαμβάνονται κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα (στο περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ ή ακόμα και σε άλλα επιστημονικά περιοδικά), παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό, κτλ. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1000 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8.

Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων με έμφαση στις σύγχρονες απόψεις. Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μια έως τέσσερις συγγραφείς, ειδικά όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφόρων ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15-20 σελίδες και να περιλαμβάνουν τη σύγχρονη σχετική βιβλιογραφία.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό, εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό ενδιαφέρον. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και της μεθοδολογίας, ανάλυση των αποτελεσμάτων και συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σε αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες, διδακτικές ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, περιπτώσεις με ιδιαίτερη επιστημονική αξία, καθώς και περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι, ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους. Πρέπει να έχουν έκταση έως 5 σελίδες και να περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης με αντίστοιχη εικονογραφία ή πίνακες, συζήτηση και περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 βιβλιογραφικές αναφορές) ανάλογα με τη σημασία και μοναδικότητα του θέματος.

Κουΐζ: Σε αυτά παρουσιάζεται μία ενδιαφέρουσα περίπτωση (μία απεικονιστική εξέταση, μία εργαστηριακή μέτρηση, ή άλλη διαγνωστική εξέταση) με σύντομο ιστορικό του ασθενούς και ζητείται η διαγνωστική σκέψη του αναγνώστη. Η απάντηση στο διαγνωστικό πρόβλημα δίνεται στο τέλος του τεύχους μαζί με σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Έχουν βραχεία έκταση και εκπαιδευτικό ενδιαφέρον.

Ξένες δημοσιεύσεις: Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννόησης με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται ή δημοσιεύονται στη γλώσσα του συγγραφέα με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.

Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα. Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδες) που παρουσιάζουν τις τελευταίες απόψεις σε συγκεκριμένο θέμα.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν πρόσκλησης ανατίθεται σε μέλος της ΕΕΜΜΟ να παρουσιάσει τα αποτελέσματα σημαντικών ερευνών τα οποία έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί σε άλλα επιστημονικά περιοδικά ή έχουν ανακοινωθεί σε διεθνή συνέδρια.

Περιλήψεις, ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις, προγράμματα συνεδρίων, σεμιναρίων, στρογγυλών τραπεζιών και συμποσίων.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της ΕΕΜΜΟ (eemmo@otenet.gr) και στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο του ΟΣΤΟΥΝ (ostoun@eemmo.gr), ως συνημμένα αρχεία (κείμενο, πίνακες, εικόνες).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Times New Roman, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και το διάστιχο 1,5. Η αρίθμηση των σελίδων ξεκινά από την πρώτη σελίδα. Ο αριθμός της σελίδας θα πρέπει να αναγράφεται στο άνω δεξί μέρος της κάθε σελίδας.

Πρώτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει:

1) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) και κατατοπιστικός.
2) το όνομα και επίθετο του κάθε συγγραφέα.
3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων στα οποία πραγματοποιήθηκε η εργασία.
4) το όνομα, τη διεύθυνση (φυσική και ηλεκτρονική) και το τηλέφωνο επικοινωνίας του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Ελληνικά. Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης του Index Medicus.

Τρίτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Αγγλικά, σε ακριβή, επιστημονική μετάφραση της Ελληνικής περίληψης και των όρων ευρετηριασμού.

Οι ακόλουθες σελίδες: Περιλαμβάνουν το κείμενο της εργασίας.

Τελευταία σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει τη Βιβλιογραφία (λίστα βιβλιογραφικών αναφορών) και ακολούθως τις λεζάντες των εικόνων και πινάκων του άρθρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Οι βιβλιογραφικές αναφορές θα πρέπει να παρατίθενται στο κείμενο κατά σειρά αναφοράς, με αραβικούς αριθμούς, σε αγκύλες ([]), πριν τα σημεία στίξης. Για παράδειγμα, «.....διαβητικής κετοξέωσης [1].» ή «.....η σύγχρονη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών περιλαμβάνει την απόξεση [1], το denosumab [2], και ..... [3].». Η αναφορά σε περιλήψεις συνεδρίων (abstracts), «αδημοσίευτες παρατηρήσεις» (unpublished data), και «προσωπικής επικοινωνίας» (personal communication) θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς δεν μπορεί να ελεγχθεί η εγκυρότητά τους. Η παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών στη λίστα στο τέλος του κειμένου θα πρέπει να είναι όπως ακριβώς αυτές αποδίδονται στο PubMed.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Rupp T, Butscheidt S, Vettorazzi E, Oheim R, Barvencik F, Amling M, Rolvien T. High FGF23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2019 May 1. [Epub ahead of print]

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, Chim YN, Leung KS, Cheung WH. The relationship between sarcopenia and fragility fracture-a systematic review. Osteoporos Int. 2019 Mar;30(3):541-553.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε βιβλίο:

Mihalko MJ. Amputations of the hip and pelvis. In: Canale TS, Beaty JH (Eds). Campbell?s operative orthopaedics. 12th ed. Philadelphia: Mosby; 2013;651-658.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Δακτυλογραφούνται όπως το άρθρο (γραμματοσειρά και διάστιχο) σε ξεχωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς σε παρενθέσεις. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα.

ΕΙΚΟΝΕΣ (σχήματα, φωτογραφίες)

Οι εικόνες μπορεί να είναι ασπρόμαυρες ή έγχρωμες και πρέπει να είναι υψηλής ανάλυσης (>150 dpi) ώστε να είναι δυνατή η ικανοποιητική απόδοσή τους σε ηλεκτρονική μορφή. Η χρήση κλινικών φωτογραφιών με αποκάλυψη μερική ή πλήρη του ασθενούς αντενδείκνυται για προστασία των προσωπικών δεδομένων. Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να δημοσιευθεί κλινική φωτογραφία μόνο με υποβολή στο περιοδικό έγγραφης συγκατάθεσης του ασθενούς για το σκοπό αυτό. Εάν μία εικόνα έχει προηγουμένως δημοσιευθεί θα πρέπει να συνοδεύεται από έγγραφη άδεια του εκδότη για επαναδημοσίευση της εικόνας. Στην περίπτωση αυτή, στη λεζάντα της εικόνας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης αυτής.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ – ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ (copyright)

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο ΟΣΤΟΥΝ θα αξιολογούνται για δημοσίευση από Επιτροπή Αξιολόγησης και θα δημοσιεύονται εφόσον ισχύουν οι ανωτέρω προϋποθέσεις και εφόσον τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Οποιαδήποτε εργασία δημοσιευθεί στο ΟΣΤΟΥΝ δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.