

Α' Παθολογικό Τμήμα. Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας

Εξωτερικές και εμφυτευόμενες αντλίες έγχυσης φαρμάκων

DR ΞΕΝΟΦΩΝ Κ. ΚΡΟΚΙΔΗΣ*

Στο επίκαιρο αυτό ανασκοπικό άρθρο αναλύονται οι ενδείξεις τοποθέτησης των αντλιών έγχυσης φαρμάκων (σακχαρώδης διαβήτης, πόνος, σπαστικότητα), τα κριτήρια επιλογής η αποκλεισμού των ασθενών, καθώς επίσης και οι πιθανές επιπλοκές (π.χ. λοίμωξη, έξοδος του καθετήρα). Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στην ελληνική εμπειρία από την τοποθέτηση και παρακολούθηση αυτών των συστημάτων.

Η κοινή προσπάθεια γιατρών και άλλων επιστημόνων οδήγησε στην κατασκευή νέου τύπου πλήρως εμφυτευμένων και προγραμματιζόμενων αντλιών.

Λέξεις ευρητήριο: Αντλία, ινσουλίνη, μπακλοφαίνη, μορφίνη, Ελλάδα

1. Εισαγωγή

Οι προσπάθειες της Κλινικής Φαρμακολογίας για την ανεύρεση νέων – εναλλακτικών τρόπων χορήγησης των φαρμάκων είναι συνεχείς. Έτσι, μετά τα διαδερμικά θεραπευτικά συστήματα (νιτρογλυκερίνη, νικοτίνη, φαιτανύλη κ.α.) επινοήθηκαν και βρήκαν κλινική εφαρμογή πριν από 25 περίπου χρόνια, οι αντλίες έγχυσης φαρμάκων. Σήμερα στη καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιούνται από ορισμένες ειδικότητες της Ιατρικής αντλίες, είτε για τη θεραπεία κλινικών συνδρόμων (Σακχαρώδης διαβήτης), είτε για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων φαρμακοανθεκτικών στην από του στόματος θεραπεία (πόνος, σπαστικότητα). (Πίνακας 1).

Στο επίκαιρο αυτό ανασκοπικό άρθρο θα αναλυθούν οι ενδείξεις τοποθέτησης αυτών των συστημάτων, τα κριτήρια επιλογής η αποκλεισμού των ασθενών, καθώς επίσης και οι πιθανές επιπλοκές. Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στην ελληνική εμπειρία από την τοποθέτηση και παρακολούθηση αυτών των συστημάτων.

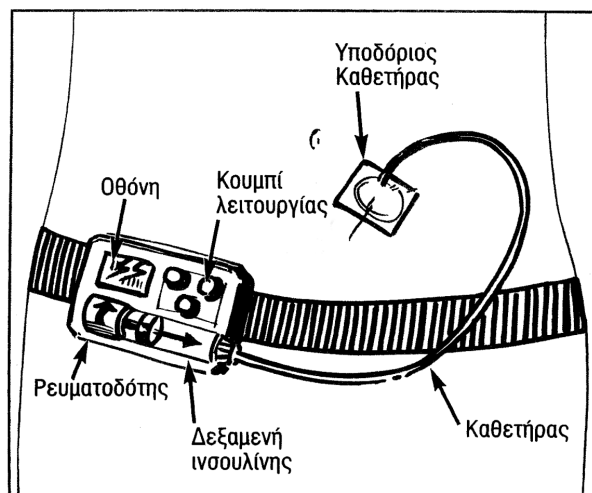
2. Ενδείξεις τοποθέτησης αντλιών

2.1. Αντιμέτωπιση Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Η χρήση των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης χρονολογείται από το 1981¹. Στις αρχές της δεκαετίας του '80 η χρήση των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης συνοδεύθηκε από μεγάλο ενθουσιασμό, στη συνέχεια επικράτησε σκεπτικισμός σχετικά με το πραγματικό μακροχρόνιο όφελος αυτής της νέας τεχνολογίας, ενώ τα τελευταία χρόνια οι αντλίες βρήκαν νέους ένθερμους υποστηρικτές χάρις στα αποτελέσματα νέων μελετών – μετααναλύσεων. Σήμερα στη Γερμανία

40.000 ενήλικες και 800 παιδιά – νέοι χρησιμοποιούν αντλία έγχυσης ινσουλίνης¹.

Η αντλία ινσουλίνης είναι μια ηλεκτρονική συσκευή που λειτουργεί με μπαταρία, και περιλαμβάνει μια δεξαμενή γεμάτη με ινσουλίνη που παρέχει διαρκώς ινσουλίνη βραχείας διάρκειας δράσης στον υποδόριο ιστό, μέσω έγχυσης (Σχήμα 1). Η έγχυση πραγματοποιείται σε 24ωρη βάση με διαφορετικό ρυθμό: ένας βασικός ρυθμός – που μιμείται τη βασική έκκριση ινσουλίνης από τα β – κύτταρα – για να ικανοποιούνται οι ανάγκες σε ινσουλίνη σε κατάσταση νηστείας, και μεταβλητές δόσεις κατά τα γεύματα, για να



Σχήμα 1. Βασικά στοιχεία μίας αντλίας ινσουλίνης

*Παθολόγος, Επιμελητής Α'

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Αντλίες έγχυσης φαρμάκων

Ειδικότητα	Ένδειξη
1. Ενδοκρινολογία – Διαβητολογία	Αντιμετώπιση Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
2. Νευροχειρουργική	α. Αντιμετώπιση σπαστικότητας β. Αντιμετώπιση πόνου
3. Ογκολογία – Αναισθησιολογία	Αντιμετώπιση πόνου

ικανοποιείται η μεγαλύτερη μεταγευματική ανάγκη σε ινσουλίνη².

Οι αντλίες έγχυσης είναι δύο ειδών:

A. εξωτερικές

Η δεξαμενή της αντλίας γεμίζει με ινσουλίνη (ταχείας δράσης η ανάλογα) κάθε 3-4 ημέρες από τον ίδιο τον ασθενή.

B. εμφυτευόμενες

Η δεξαμενή της αντλίας γεμίζει διαδερμικά με ινσουλίνη κάθε 1,5-3 μήνες στο νοσοκομείο η σε ειδικό διαβητολογικό ιατρείο. Ο τύπος αυτός χρησιμοποιείται κυρίως στη Γαλλία³.

Οι ενδείξεις θεραπείας με αντλία ινσουλίνης φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 2¹. Η εγκυμοσύνη αποτελεί μια αμφιλεγόμενη ένδειξη για τοποθέτηση αντλίας ινσουλίνης. Ορισμένοι διαβητολόγοι συνιστούν τη τοποθέτηση αντλίας μόνον εάν η απαιτούμενη μεταβολική ρύθμιση της εγκύου δεν επιτυγχάνεται με εντατικοποιημένα σχήματα⁴.

Αντλίες συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης τοποθετούνται σε διαβητολογικά κέντρα – ιατρεία νοσοκομείων της Αττικής και της Θεσσαλονίκης, αλλά και σε ορισμένα διαβητολογικά ιατρεία νοσοκομείων της περιφέρειας^{5,6,7}. Πρόσφατα, διαβητολόγοι από 4 διαβητολογικά κέντρα της Αττικής (Ευαγγελισμός, Λαϊκό, Τζάνειο, Αλεξάνδρας) κατέγραψαν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου σε 50 διαβητικούς τύπου 1. Η εφαρμογή της αντλίας συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης συνοδεύθηκε από:

α. σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη: πριν = 9,14 + 1,27%, μετά = 7,13 + 0,60%, $P < 0,001$),

β. παράλληλη μείωση του αριθμού των σοβαρών υπογλυκαιμιών (πριν = 0,294, μετά = 0,096 ανά ασθενή ανά μήνα, $P = 0,0012$), και

γ. μικρή συχνότητα τοπικών αντιδράσεων (όλες ήπιες) από την τοποθέτηση του καθετήρα (0,15 ανά ασθενή ανά έτος)⁵.

Στις αντλίες συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης μπορεί η συμβατική ενέσιμη ινσουλίνη ταχείας δράσης να αντικατασταθεί από τα αναλογικά της (Lispro, Aspart)^{8,9}. Το ανάλογο ινσουλίνης Aspart αποδείχθηκε πρόσφατα ασφαλές και αποτελεσματικό κατά τη χρήση του σε αντλίες συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης και σε άτομα με Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2¹⁰.

Η ινσουλινοθεραπεία μέσω αντλίας θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντική εναλλακτική επιλογή για την αντιμετώπιση των παιδιών πολύ μικρής ηλικίας – κάτω των 5 ετών – που πάσχουν από Σακχαρώδη διαβήτη, αλλά οι οικογένειες θα πρέπει να επιλεγούν προσεκτικά πριν από την εφαρμογή αυτής της θεραπείας¹¹.

2.2. Αντιμετώπιση της σπαστικότητας και του πόνου

Η σπαστικότητα αποτελεί επιπλοκή πολλών νόσων, όπως τραυματισμών του νωτιαίου μυελού, της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της εγκεφαλικής παράλυσης. Υπολογίζεται ότι προσβάλλει 100.000 ανθρώπους στην Μεγάλη Βρετανία, 500.000 στις ΗΠΑ και 12.000.000 σε παγκόσμια κλίμακα. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 30.000 ασθενείς με σπαστικότητα¹². Η σπαστικότητα μπορεί να οδηγήσει σε προσβολή του συντονισμού των κινήσεων (ασυνεργία), απώλεια λειτουργικότητας και πόνο.

Η αντιμετώπιση της σπαστικότητας περιλαμβάνει τη χορήγηση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών όπως της διαζεπάμης, της δαντρολένης, της μπακλοφαίνης καθώς επίσης και εγχύσεις τοξίνης της αλλαντίασης σε μεμονωμένους μύες¹³. Ο μηχανισμός δράσης των προαναφερθέντων ουσιών δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ειδικότερα για την μπακλοφαίνη, πιστεύεται ότι δρα προκαλώντας ανακοπή της μεταβίβασης ευοδωτικών της σπαστικότητας ώσεων στις νευρικές συνάψεις του νωτιαίου μυελού¹². Όταν η από του στόματος φαρμακευτική αγωγή αποτύχει στον έλεγχο της σπαστικότητας η συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, τότε έχει θέση η τοποθέτηση υποδόριας αντλίας χορήγησης μπακλοφαίνης.

Πριν από τη χειρουργική επέμβαση για εμφύτευση μόνιμης υποδόριας αντλίας γίνεται λεπτομερής εκτίμηση των ασθενών από ομάδα γιατρών που απαρτίζεται από νευροχειρουργό, νευρολόγο, φυσίατρο και φυσικοθεραπευτή, έτσι ώστε να πληρούν τα κριτήρια επιλογής (Πίνακας 3)¹³. Η προεγχειρητική εκτίμηση περιλαμβάνει και δοκιμαστική ευδοραχιαία χορήγηση μπακλοφαίνης για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητά και τυχόν υπερευαισθησία του ασθενούς στο φάρμακο αυτό¹⁴.

Η υποδόρια τοποθέτηση της αντλίας γίνεται στο αριστερό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα. Ο καθετήρας

ΠΙΝΑΚΑΣ 2Ενδείξεις θεραπείας με αντλία ινσουλίνης¹

1. Χρόνια υπεργλυκαιμία η κακή μεταβολική ρύθμιση παρά την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία
2. Σοβαρές υπογλυκαιμίες ιδίως την νύχτα
3. Εκσεσημασμένο φαινόμενο Dawn
4. Μεταβαλλόμενος ημερήσιος ρυθμός ζωής που δυσκολεύει την εφαρμογή εντατικοποιημένου σχήματος
5. Εγκυμοσύνη
6. Εκσεσημασμένες συμπτωματικές επιπλοκές

ΠΙΝΑΚΑΣ 3Κριτήρια επιλογής ασθενών για αντλία ενδοραχιαίας έγχυσης μορφίνης¹³

1. Έντονη σπαστικότητα εγκατεστημένη τουλάχιστον από εξαμήνου, που εμποδίζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής
2. Αποτυχία της από του στόματος φαρμακευτικής αγωγής
3. Διαταραχές ύπνου
4. Πόνος
5. Υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και αυξημένες ανάγκες κατ' οίκον φροντίδας
6. Κατανόηση της διαδικασίας χορήγησης και γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς
7. Θετική ανταπόκριση στη δοκιμαστική ενδοραχιαία bolus χορήγηση μορφίνης

– συνεχούς έγχυσης του φαρμάκου (μορφίνη)
 – της αντλίας, καταλήγει στον ενδοραχιαίο χώρο στο ύψος του O_5 σπονδύλου.

Η θεραπεία με ενδοραχιαία έγχυση μορφίνης μέσω εμφυτευμένης αντλίας έχει χρησιμοποιηθεί σε χιλιάδες ασθενείς από το 1984. Μέσω της αντλίας, η μορφίνη παρέχεται σε σημαντικά μικρότερες δόσεις από την από του στόματος χορήγηση, με ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και πολύ πιο σημαντική μείωση της ακαμψίας, του σπασμού και του πόνου¹².

Στη χώρα μας εμφυτεύονται αντλίες σταθερής ροής σε μεγάλα νοσοκομεία των Αθηνών και της περιφέρειας^{15,16,17}.

Οι επιπλοκές της υποδόριας τοποθέτησης αντλίας έγχυσης μορφίνης διακρίνονται σε:

- α. χειρουργικές (π.χ. λοίμωξη),
- β. μηχανικές (π.χ. έξοδος του καθετήρα από το νωτιαίο σωλήνα), και
- γ. φαρμακευτικές (π.χ. υπερδοσολογία φαρμάκου).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4Αντιμετώπιση του πόνου των καρκινοπαθών¹⁸

- 1^η **Βαθμίδα:** Κοινά παυσίπονα (παρακεταμόλη κ.α.), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- 2^η **Βαθμίδα:** Ασθενή οπιοειδή (προποξυφαίνη, κωδεΐνη κ.α.)
- 3^η **Βαθμίδα:** Μορφίνη η διαδερμικό σύστημα φαιντανύλης
- 4^η **Βαθμίδα:** Επεμβατική θεραπεία

Τέλος, η ενδοραχιαία έγχυση μορφίνης μπορεί να συνδυασθεί με ενδοραχιαία έγχυση μορφίνης, για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας και του πόνου αντίστοιχα¹⁶.

2.3. Αντιμετώπιση του πόνου των καρκινοπαθών

Το 1996 προστέθηκε από τη Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας η 4^η βαθμίδα στο κλιμακωτό σχήμα αντιμετώπισης του πόνου των καρκινοπαθών, που περιλαμβάνει επεμβατικές θεραπείες – τεχνικές (Πίνακας 4)¹⁸. Στις επεμβατικές θεραπείες περιλαμβάνονται:

α. υποδόρια εμφυτευμένοι καθετήρες για χορήγηση φαρμάκων μέσω εξωτερικών αντλιών, για ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης,

β. χειρουργικά εμφυτευμένοι καθετήρες με πλήρως εμφυτευμένη δεξαμενή και χορήγηση μέσω εξωτερικής αντλίας, και

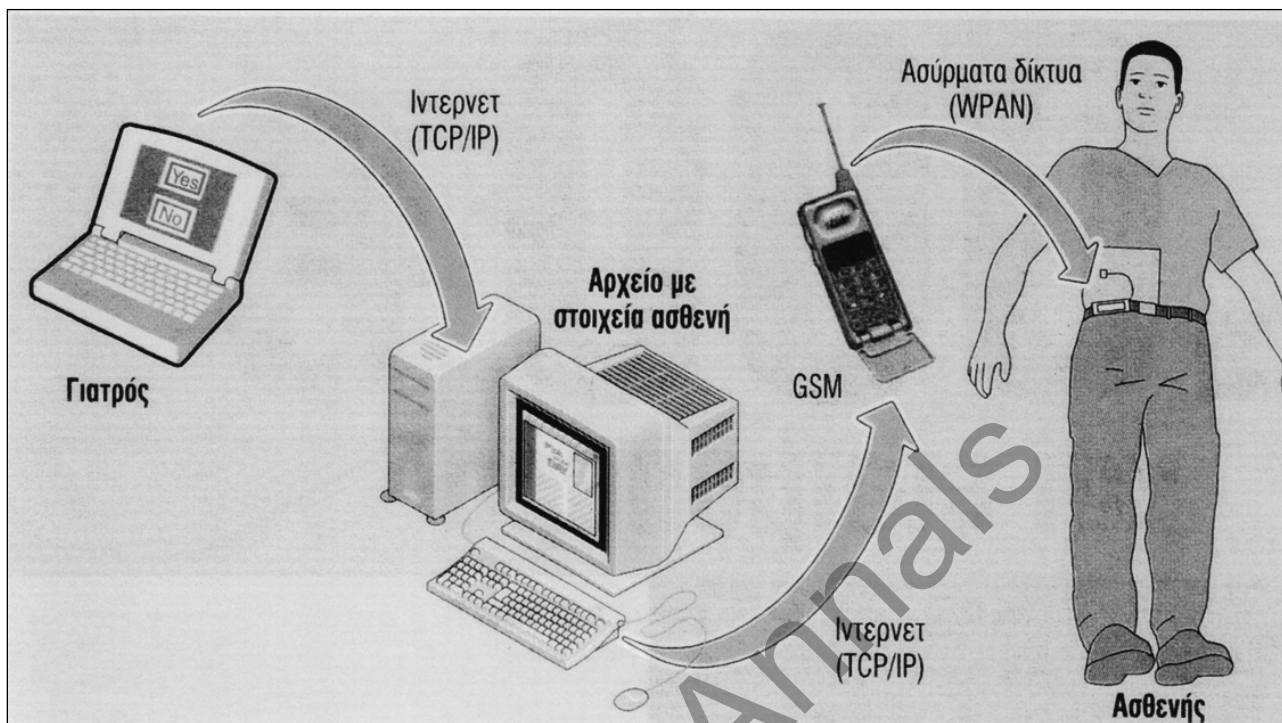
γ. πλήρως εμφυτευμένες αντλίες συνεχούς χορήγησης σε σταθερή ροή¹⁹.

Η τεχνική της νωτιαίας (επισκληρίδια η υπαρχονοειδής) χορήγησης των οπιοειδών (μορφίνη) σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά η κλονιδίνη μέσω αντλίας, θα πρέπει να προγραμματίζεται σε ασθενείς που έχουν ανεπαρκή αναλγησία η βασανίζονται από αφόρητες ανεπιθύμητες ενέργειες, παρά την ιδανική χρήση των συστηματικών οπιοειδών.

Η μορφίνη παραμένει το φάρμακο πρώτης εκλογής, περισσότερο όμως για λόγους οικειότητας, διαισθησιμότητας και κόστους, παρά για αποδεδειγμένη ανωτερότητα²⁰. Η προσθήκη ενός τοπικού αναισθητικού, μπορεί να είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου, που έχει σχέση με την κίνηση²¹. Η προσθήκη της κλονιδίνης είναι χρήσιμη για τον νευροπαθητικό πόνο²².

Η ορθή επιλογή των ασθενών για νωτιαία χορήγηση οπιοειδών μέσω αντλίας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών είναι:

- α. η αποτυχία ελέγχου του πόνου με την από του στόματος η διαδερμική χορήγηση φαρμάκων,
- β. ο αναμενόμενος χρόνος επιβίωσης,
- γ. το κόστος του συστήματος,
- δ. ο μηχανισμός και η προέλευση του πόνου, και
- ε. το περιβάλλον του ασθενούς¹⁹.



Σχήμα 2. Σύστημα διαχείρισης διαβητικών ασθενών²³

Στο Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας της Αναισθησιολογικής Μονάδας του Αρεταίειου Νοσοκομείου (Αθήνα) αντιμετωπίστηκαν σε διάρκεια 16 χρόνων 300 νεοπλασματικοί ασθενείς με επισκληρίδια χορήγηση μίγματος αναλγητικών ουσιών (μορφίνη, βουπιβακαΐνη, ροπιβακαΐνη, κλονιδίνη). Στους 280 τοποθετήθηκε αντλία συνεχούς χορήγησης η κατ' επίκληση του ασθενούς έγχυσης φαρμάκων, ενώ στους υπόλοιπους 20 ασθενείς τοποθετήθηκε εμφυτευμένη δεξαμενή. Η διάρκεια παραμονής του καθετήρα κυμάνθηκε από 2 έως 850 ημέρες (Μέσος όρος = 135 ημέρες). Στη διάρκεια των 16 χρόνων καταγράφηκαν οι εξής επιπλοκές:

- ένας ασθενής ανέπτυξε επισκληρίδιο απόστημα που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά,
- 14 ασθενείς εμφάνισαν φλεγμονή στο σημείο εισόδου του καθετήρα, από τους οποίους οι 11 αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (αντιβίωση) ενώ σε 3 ασθενείς έγινε αφαίρεση του καθετήρα¹⁹.

Στο 81,5% των περιπτώσεων η ανακούφιση του πόνου βελτίωσε και την ποιότητα ζωής¹⁹ των ασθενών.

3. Προοπτικές

3.1. Αντλίες έγχυσης ινσουλίνης

Με τη συνεργασία δημόσιων (Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Πανεπιστήμιο Κρήτης) και ιδιωτικών (Micrel Medical Devices SA, Datamed, Q-Systems) φορέων εκπονήθηκε πρόσφατα ένα ολοκληρωμένο ευφυές σύστημα έγχυσης ινσουλίνης σε διαβητικούς, που αποτελείται από:

α. τη συσκευή της μικρο-αντλίας, η οποία συνδυάζει μηχανισμό για προγραμματιζόμενη έγχυση ινσουλίνης, και όργανο για την ακριβή μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, με χρήση προηγμένων τεχνικών μέτρησης με οπτική ίνα και διόδους laser,

β. το συμβουλευτικό σύστημα έγχυσης ινσουλίνης, που διαχειρίζεται τις μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα και – σε συνδυασμό με το φυσιολογικό προφίλ κάθε ασθενούς – ρυθμίζει τις παραμέτρους έγχυσης της ινσουλίνης,

γ. την εφαρμογή κινητού τηλεφώνου, που είναι αρμόδιο για την εγκατάσταση και διαχείριση των ασύρματων συνδέσεων ανάμεσα στο κινητό τηλέφωνο του ασθενούς και το υποσύστημα της μικρο – αντλίας αφ' ενός, και αφ' ετέρου ανάμεσα στο κινητό τηλέφωνο του ασθενούς και το ιατρικό κέντρο, και

δ. το σύστημα διαχείρισης διαβητικών ασθενών, που διαχειρίζεται δεδομένα που σχετίζονται με τον διαβητικό ασθενή (Σχήμα 2)²³.

Όπως υποστηρίζει η ερευνητική ομάδα, η όλη διαδικασία είναι διαφανής προς τον ασθενή – χρήστη και καθόλου επιβαρυντική για την καθημερινή ζωή του, χάρις στη φορητότητα και την απεμπλοκή από περιττές καλωδιώσεις που εξασφάλιζε η ενσωμάτωση νέων τεχνολογιών (δεύτερης γενιάς κινητή τηλεφωνία (GSM), ασύρματα δίκτυα προσωπικού δικτύου προσωπικού χώρου (Wireless Personal Area Network – WPAN).

3.2. Αντλίες έγχυσης μπακλοφαίνης

Στη χώρα μας μέχρι σήμερα εμφυτεύονται αντλίες «σταθερής ροής». Η δοσολογία εξατομικεύεται αλλάζοντας την πυκνότητα του φαρμάκου στην αντλία. Προοδευτικά αυξάνεται το ενδιαφέρον για αντλίες στις οποίες η δόση μπορεί να έχει προγραμματιζόμενη ημερήσια διακύμανση με εσωτερικό ηλεκτρονικό μικροκύκλωμα. Η δόση που απελευθερώνεται από την εμφυτευμένη αντλία, ρυθμίζεται επακριβώς με ένα πρόγραμμα σε υπολογιστή και ένα τηλεμετρικό αποδέκτη χειρός, που τοποθετείται μπροστά από την περιοχή του σώματος όπου είναι εμφυτευμένη η αντλία. Η συσκευή – προγραμματιστής έχει τη δυνατότητα να προγραμματίζει μια αύξηση της δόσης – π.χ. κατά 20% - στη διάρκεια της νύκτας σε ασθενείς που αδυνατούν να κοιμηθούν λόγω σπαστικότητας.

3.3. Αντλίες έγχυσης οπιουδίων

Το 2003 κατασκευάστηκε νέος τύπος πλήρως εμφυτευμένης αντλίας προγραμματιζόμενης και με δυνατότητα της κατ' επίκληση – από τον ασθενή – έγχυσης¹⁹.

4. Επίλογος

Οι αντλίες έγχυσης φαρμάκων (ινσουλίνης, μπακλοφαίνης, οπιουδίων) αποτελούν πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς που τις χρησιμοποιούν. Η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών που φέρουν αντλίες προϋποθέτει:

- την εκπαίδευση του ιατρικού και του νοσηλευτικού προσωπικού στη χρήση αυτών των συστημάτων,
- την προσεκτική επιλογή των ασθενών για την τοποθέτησή τους, και
- την άριστη συνεργασία των γιατρών διαφόρων ειδικοτήτων (φυσιάτρων – νευροχειρουργών, ογκολόγων – αναισθησιολόγων)

ABSTRACT

External and implantable pumps for drug infusion.

X.K. KROKIDIS

In this current and retrospective article, the following aspects are analyzed; placement indications of the implantable pumps for drug infusion (diabetes, pain, spasticity), the criteria either for the selection or for the prohibition of patients, as well as possible complications (e.g. infections, catheter removal). Also, particular remark has been given to the Greek experience in the placement and long term follow up of such systems. The common attempts of doctors and other scientists have led to the construction of a new, fully implantable and programmed type of pumps.

Key words: Pump, insulin, baclofen, morphine, Greece.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anonymous. Diabetes mellitus – Vorteile der Insulinpumpen therapie. Der Internist 2003. 44: 1467 – 1468.
2. Δημητριάδης Γ. Ινσουλινοθεραπεία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου

- 1 – Εντατικοποιημένα σχήματα. Ιατρική 2002, 82 (Συμπλήρωμα): 44 – 49
3. American Diabetes Association – Clinical practice recommendations: Continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care 2002, 25 (Suppl 1): 116
4. Selam JL. External and implantable insulin pumps: current place in the treatment of diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002, 2 (Suppl) = 333: 340.
5. Κανταρτζής Κ, Χατζηαγγελάκη Ε, Τεντολούρης Ν, και συν. Η εμπειρία από την πρώτη εφαρμογή στην Ελλάδα της θεραπείας με αντλίες συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης (CSII). 8^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 12 – 16 Μαρτίου 2003. Αρ περίληψης Ρ60.
6. Διδάγγελος ΤΠ, Καραμήτσος ΔΘ. Συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με αντλία σε ασθενείς με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη. 16^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βόρειας Ελλάδας, Θεσσαλονίκη, 14 – 16 Νοεμβρίου 2002: 65.
7. Βλαχογιάννης Α, Σεμερτζίδης Χ, Τοπαλίδου Α, και συν. Εμπειρία από την συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με αντλία σε ασθενείς με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη. 8^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 12 – 16 Μαρτίου 2003 Αρ. περίληψης Ρ03.
8. Zimman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin Lispro in CSII – Results of a double crossover study. Diabetes 1997, 46: 440 - 443
9. Bode BW, Strange P. Efficacy, safety and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2001. 24: 69 – 72.
10. Raskin P, Bode B, Marks JB, et al. Insulin Aspart is as effective in continuous subcutaneous insulin infusion as in multiple daily injections for patients with type 2 diabetes. Diabetes 2001, 50: A128.
11. Litton J, Rice A, Friedman N, et al. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr 2002, 141: 490 – 495.
12. Ανώνυμος. Η νευροχειρουργική αντιμετώπιση της σπαστικότητας Νευροχειρουργικές Εξελίξεις 2002, 3: 1.
13. Παπαναστασίου Ε, Ραπίδη ΑΧ, Δαληβίγκα Ζ, και συν. Αντιμετώπιση σπαστικότητας με ενδοραχιαία έγχυση Baclofen μέσω εμφυτευμένης αντλίας συνεχούς ροής. 27^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 8 – 12 Μαΐου 2004. Αρ. περίληψης 19.
14. Rapidi CA, Berbatiotou L, Lili L, et al. Baclofen intrathecal administration. Bolus screening test. 17th Annual Congress of the Hellenic Neurosurgical Society, Athens, 2 – 5 April 2003. 055
15. Boviatis E, Kouyialis A, Korfiatis S, et al. Pain relief and long – term functional benefits in patients receiving intrathecal baclofen. 17th Annual Congress of the Hellenic Neurosurgical Society, Athens, 2 – 5 April 2003. 048.
16. Μάγρας Ι, Σεβλιανίδης Π, Πατσαλάς Ι, και συν. Η χρήση της αντλίας ενδοραχιαίας συνεχούς έγχυσης στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας και του πόνου. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευροχειρουργικής, Αθήνα, 2 – 5 Απριλίου 2003. 050.
17. Vranos G, Petsanas A, Konitsiotis S, et al. Intrathecal Baclofen infusion for the treatment of spasticity. 17th Annual Congress of the Hellenic Neurosurgical Society, Athens, 2 – 5 April 2003. 054.
18. Κορδιολής ΝΙ. Νέες τάσεις στην αντιμετώπιση του πόνου από καρκίνο. Ελληνική Ογκολογία 1998, 34: 205 – 207.
19. Βαδαλούκα ΑΝ. Αντιμετώπιση καρκινικού πόνου με παρεμβατικές τεχνικές. Ογκολογική Ενημέρωση 2004, 6: 156 – 159.
20. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001, 84: 587 – 593.
21. Mercadante S. Problems of long term spinal opioid treatment in advanced cancer pain. Pain 1999, 79: 1 – 13.
22. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. Pain 1995, 61: 391 – 399.
23. Κιούσης Γ. Προσωπικός διαβητολόγος μέσω κινητού τηλεφώνου. Εφημερίδα ΕΛΕΥΘΕΡΟΤΥΠΙΑ, 8 Νοεμβρίου 2004.
24. Ανώνυμος. Προοπτικές για περαιτέρω πρόοδο στην αντιμετώπιση των ασθενών στην χώρα μας. Νευροχειρουργικές Εξελίξεις 2003, 3:3.

