ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΗΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)

ΙΟΥΝΙΟΣ 2009

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ 2008 - 2010

Πρόεδρος: Κ.Ι. Γουργουλιάνης
Αντιπρόεδρος: Κ. Κατής
Γ. Γραμματέας: Ν. Αναγνωστοπούλου
Ειδ. Γραμματέας: Β. Πολυχρονόπουλος
Ταμίας: Κ. Κωνσταντίνου
Μέλη: Π. Γιαμπουδάκης
Μ. Τουμπής

Συγγραφείς

ΟΜΑΔΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

(Με αλφαβητική σειρά)

Β. Αναστασάκος
Ι. Αράπης
Κ. Βελέντζας
Κ. Γάκης
Θ. Γρηγοράτου
Φ. Δαρειωτάκη
Χ. Δημητρόπουλος
Χ. Διαμαντή
Μ. Ζωντανός
Ε. Θεοδωρακοπούλου
Π. Κάβουρα
Κ. Καγκουρίδης
Σ. Καραγιάννης
Ε. Κοσμάς
Σ. Λαγού
Μ. Λερίκου
Γ. Μαλτεζάκης
Η. Μανιαδάκης
Σ. Ντουμίτρου
Μ. Παλαύρα
Ζ. Σαρδελής
Μ.-Ά. Σιγανάκη
Α. Σιούτας
Σ. Σπυροπούλου
Λ. Στουρνάρα
Σ. Σχίζα
Ν. Τζανάκης
Ε. Τζωρτζάκη
Μ. Τούσερτ
Β. Τσαγκάρη
Α. Τσαρουχά
Μ. Χαρικιοπούλου

Υπεύθυνοι έκδοσης:

Ν. Αναγνωστοπούλου: *Διευθύντρια, 8η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»,*

Ε. Κοσμάς: *Διευθυντής, 3η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία», Επιστημονικός Υπεύθυνος Κέντρου Πνευμονικής Αποκατάστασης Γ' Παθολογικού Τομέα, Συντονιστής Ομάδας Εργασίας ΧΑΠ Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα υγείας σε παγκόσμια κλίμακα, που αφορά το 8.5% περίπου των Ελλήνων καπνιστών ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών (1). Ταυτόχρονα, η ΧΑΠ αποτελεί γιά εμάς τους πνευμονολόγους μία πρόκληση γιά να αυξηθεί αφενός η γνώση του κοινού γιά την ΧΑΠ αλλά αφετέρου και η ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των μη πνευμονολόγων γιατρών γιά τη νόσο. Έτσι θα οδηγηθούμε στην έγκαιρη και όχι στην καθυστερημένη διάγνωση της νόσου και στην έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας που αναμένεται να είναι αποτελεσματικότερη σε σύγκριση με τη θεραπεία που ξεκινά στα προχωρημένα στάδια της νόσου.

Οι βασικοί στόχοι της θεραπείας παραμένουν η ανακούφιση από τα συμπτώματα, η βελτίωση της ποιότητας ζωής, η πρόληψη αλλά και η θεραπεία των παροξύνσεων και των επιπλοκών της νόσου (χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, χρόνια πνευμονική καρδία) σε συνδυασμό με την θεραπεία των συμπαρομαρτούντων νοσημάτων. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές μελέτες που καταδεικνύουν την επωφελή επίδραση φαρμακευτικών σκευασμάτων αλλά και μη φαρμακευτικών θεραπειών αναφορικά και με άλλους δύσκολους στόχους, όπως είναι η επιβράδυνση της εξέλιξης της φλεγμονής και της νόσου και η αύξηση της επιβίωσης.

Με δεδομένες αυτές τις εξελίξεις, αποφασίστηκε αυτή η έκδοση των Πνευμονολογικών Θεμάτων να ασχοληθεί με την θεραπεία της ΧΑΠ. Τα διάφορα κεφάλαια επιμελήθηκαν ειδικευμένοι και ειδικευόμενοι πνευμονολόγοι τους οποίους ευχαριστούμε θερμά γιά την συνεργασία και τον κόπο τους. Οι δύο υπεύθυνοι της έκδοσης κ. Αναγνωστοπούλου και κ. Κοσμάς ανέλαβαν την συντακτική επιμέλεια των κεφαλαίων που συνέγραψαν οι συνάδελφοι των κλινικών της 8ης και της 3ης Πνευμονολογικής Κλινικής αντίστοιχα. Ο Επίκουρος Καθηγητής Παν/μίου Κρήτης κ. Ν. Τζανάκης συνέγραψε ένα κεφάλαιο που προσεγγίζει κριτικά τις πρόσφατες μεγάλες μελέτες για τη θεραπεία της ΧΑΠ. Τέλος, ευχαριστούμε θερμά την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρία για την ανάθεση της επιμέλειας αυτής της έκδοσης. Πιστεύουμε ότι το τεύχος αυτό θα είναι χρήσιμο σε όλους τους πνευμονολόγους που περιθάλπουν ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Ν. Αναγνωστοπούλου
Διευθύντρια 8ης Πνευμονολογικής Κλινικής
ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Ε. Κοσμάς
Διευθυντής 3ης Πνευμονολογικής Κλινικής
ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΙ ΜΑΣ ΔΙΔΑΣΚΟΥΝ ΟΙ ΜΕΓΑΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ 7
Νίκος Τζανάκης, Ελένη Τζωρτζάκη, Γεώργιος Μαλτεζάκης, Σοφία Σχίζα

Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ 16
Ηλίας Μανιαδάκης, Μαρία Παλαύρα, Σοφία Σπυροπούλου

ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΣΤΗ ΧΑΠ 18
Βασιλική Τσαγκάρη, Απόστολος Σιούτας, Ιωάννης Αράπης

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ Β2-ΔΙΕΓΕΡΤΩΝ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ / ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ (LABA/ICS) 22
Χριστίνα Διαμαντή, Βασίλης Αναστασάκος, Ζαφείρης Σαρδελής

ΤΙΟΤΡΟΠΙΟ 25
Λαμπρινή Στουρνάρα, Μαρία Λερίκου, Αιμιλία Τσαρουχά

ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ, ΡΟΦΛΟΥΜΙΛΑΣΤΗ ΚΑΙ Ν-ΑΚΕΤΥΛΟΚΥΣΤΕΪΝΗ 29
Μαρία-Άννα Σιγανάκη, Κωνσταντίνος Γάκης, Φωτεινή Δαρειωτάκη

ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ 36
Βασιλική Τσαγκάρη, Μάριος Ζωντανός, Μαρία Παλαύρα

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ 41
Ελπίδα Θεοδωρακοπούλου, Σοφία Λαγού, Μαρία Χαρικιοπούλου, Παρασκευή Κάβουρα, Σύλβια Ντουμίτρου, Χάρης Δημητρόπουλος, Αιμιλία Τσαρουχά, Ιωάννης Αράπης, Θεοπλάστη Γρηγοράτου, Επαμεινώνδας Κοσμάς

ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ 49
Κωνσταντίνος Καγκουρίδης, Μιχάλης Τούσερτ, Φωτεινή Δαρειωτάκη

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ 55
Σύλβια Ντουμίτρου, Κωνσταντίνος Βελέντζας, Ζαφείρης Σαρδελής

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΑΠ 66
Σπυρίδων Καραγιάννης, Μαρία Παλαύρα, Ηλίας Μανιαδάκης

ΤΙ ΜΑΣ ΔΙΔΑΣΚΟΥΝ ΟΙ ΜΕΓΑΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ

Νίκος Τζανάκης[1,2], Ελένη Τζωρτζάκη[1], Γεώργιος Μαλτεζάκης[1], Σοφία Σχίζα[1]

[1]Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

[2]Τμήμα Κλινικής Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι πριν από μια δεκαετία, οι γιατροί που ασχολούντο με την διάγνωση και θεραπεία της Χρονίας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας είχαν διαμορφώσει μια πολύ πεσιμιστική και άκρως αρνητική άποψη για την νόσο. Την θεωρούσαν νόσο ανίατη με προδιαγεγραμμένη φυσική πορεία, πορεία την οποία νόμιζαν ότι δεν μπορούσαν ή δεν ήθελαν κιόλας να επηρεάσουν προς όφελος των ασθενών τους[1,2]. Η διάθεση τους αυτή δυστυχώς διοχετεύονταν και στους ασθενείς με τελικό αποτέλεσμα την αναποτελεσματική διαχείριση της νόσου[1]. Έτσι χωρίς ελπίδα οι ασθενείς συνέχιζαν να καπνίζουν και χωρίς να καμιά ουσιαστική θεραπευτική παρέμβαση τελείωναν την ζωή τους σύντομα και επώδυνα.

Οι λόγοι αυτών των αρνητικών και απαισιόδοξων αντιλήψεων είναι πολλοί και ποικίλοι και δεν αποτελούν αντικείμενο του παρόντος άρθρου. Το ευχάριστο είναι η διαπίστωση ότι την τελευταία δεκαετία αυτές οι αντιλήψεις έχουν διαφοροποιηθεί σε μεγάλη έκταση. Η διαπίστωση αυτή της αλλαγής είναι εμφανής και ισχύει για όλες τις χώρες. Θεωρούμε δε εν πολλοίς ότι οφείλεται στην γιγαντιαία παγκόσμια προσπάθεια αφύπνισης για την νόσο που ξεκίνησε με την διεθνή πρωτοβουλία GOLD[2,3]. Ένα από τα πιο ελπιδοφόρα συμπαρομαρτούντα της διεθνούς πρωτοβουλίας GOLD και της στροφής των αντιλήψεων που περιγράφηκε, θεωρούμε την θέληση των ασχολουμένων με την νόσο να σχεδιάσουν αλλά και να υλοποιήσουν μεγάλες κλινικές μελέτες ιδίως μετά το 2000. Στις μελέτες αυτές ήταν προφανές εκ του σχεδιασμού τους αμέσως η μεγάλη αλλαγή στις αντιλήψεις για την διαχείριση της νόσου[4]. Η νέα λοιπόν εποχή των κλινικών μελετών για την ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από τρεις αξιοσημείωτες καινοτομίες:

1. Μεγάλης κλίμακας μελέτες, από πλευράς συμμετοχής ασθενών (sample)[5,6].
2. Έλεγχος αποτελεσματικότητας θεραπευτικών μεθόδων με εκτίμηση νέων παραμέτρων έκβασης, παραμέτρων που έχουν εξαιρετικό ενδιαφέρον για τους ασθενείς αλλά και τους γιατρούς[7].
3. Εστίαση των ερευνητικών ερωτημάτων στην τροποποίηση της φυσικής πορείας της νόσου και των συνεπειών της[8,9].
4. Έλεγχος της βέλτιστης θεραπείας για την σταθεροποίηση της νόσου

Άρχισε να πνέει ένας νέος άνεμος αισιοδοξίας και τα αποτελέσματα δεν άργησαν να φανούν. Τα συμπεράσματα πολλών μεγάλων κλινικών μελετών έχουν ήδη επιφέρει σημαντική βελτίωση στις γνώσεις για την θεραπεία της νόσου. Πλέον έχουμε γνώσεις βασισμένες σε ερευνητικές αποδείξεις για το τι μπορούμε να καταφέρουμε με τους ασθενείς με ΧΑΠ. Η αρνητική διάθεση των γιατρών και η απαισιοδοξία έχουν δώσει την θέση τους στην πίστη ότι οι πάσχοντες με ΧΑΠ είναι ασθενείς με νόσο προληπτέα και τροποποιήσιμη σε πολλές παραμέτρους έκβασης της, γεγονός που καταγράφεται με την πρώτη φράση του ορισμού της νόσου[10]. Σε αυτό το άρθρο θα προσπαθήσουμε να συζητήσουμε τις πιο σπουδαίες κλινικές μελέτες που αφορούν την ΧΑΠ, ιδιαιτέρως δε θα εστιαστούμε στα αποτελέσματα τους που έχουν αλλάξει τα δεδομένα των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Θα γίνει επίσης μια προσπάθεια να φωτιστούν εκείνες οι πλευρές που είναι ακόμη υπό αμφισβήτηση και συνεπώς χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης στο μέλλον.

Μεγάλες κλινικές μελέτες στην ΧΑΠ

Για τις ανάγκες αυτού του άρθρου θα χωρίσουμε τις κλινικές μελέτες σε αυτές που δημοσιεύτηκαν προ του 2000 και σε αυτές μετά το 2000 τις οποίες και θα συζητήσουμε εκτενέστερα. Στις πιο παλιές μελέτες είναι χαρακτηριστική η απουσία ενδιαφέροντος από την φαρμακοβιομηχανία, ενδεικτικό της πεσιμιστικής και αρνητικής στάσης όλων των ασχολουμένων με την νόσο. Προς τα μέσα της δεκαετίας του 90 και ιδίως στις αρχές της δεκαετίας του 2000 θα παρατηρήσουμε ότι οι φαρμακοβιομηχανία αναπτύσσει ένα εξαιρετικό ερευνητικό ενδιαφέρον συμβάλλοντας με την σειρά της στην υλοποίηση σπουδαίων κλινικών μελετών.

Την περίοδο προ του 2000 θα πρέπει να μνημονευθούν οι κλινικές μελέτες που θεμελίωσαν την ευεργετική επίδραση στην θνησιμότητα της μακροχρόνιας και συνεχούς οξυγονοθεραπείας σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ και υποξυγοναιμία[11,12]. Αν και μικρές σε αριθμό ασθενών 89[11] και 203[12] αντίστοιχα, θεμελίωσαν γνώσεις που άλλαξαν εντελώς την θεραπευτική μας σε βαριά ΧΑΠ ενώ τα συμπεράσματα τους μένουν αναλλοίωτα για 30 περίπου χρόνια. Στις προ του 2000 κλινικές μελέτες δεν μπορούμε να μη μνημονεύσουμε μια μελέτη σταθμό από τον Καναδά, την εξαιρετική Lung Health Study[13]. Θεωρείται σημαντική τόσο για τον μεγάλο αριθμό των

ασθενών 5887 όσο και την διάρκεια της 5 χρόνια. Στην μελέτη αυτή απεδείχθη ότι καπνιστές ασθενείς με ήπια και μέτρια ΧΑΠ που θα δεχτούν επιτυχή παρέμβαση και διακόψουν το κάπνισμα βελτιώνουν την αναπνευστική τους λειτουργία. Αξίζει να μνημονευθεί ότι η μελέτη αυτή συνεχίστηκε και τα αποτελέσματα επί των μετρήσεων της πνευμονικής λειτουργίας και της μακροχρόνιας (14.5 χρόνια) παρακολούθησης της θνησιμότητας δημοσιεύτηκαν το 2005[14]. Στην συνέχεια αυτή λοιπόν της σπουδαίας μελέτης, θεμελιώθηκε περαιτέρω η ευεργετική επίδραση της διακοπής τους καπνίσματος στην αναπνευστική λειτουργία αλλά και η σημαντική μείωση στην ολική θνησιμότητα[14]. Τέλος θα πρέπει να μνημονεύσουμε την NHLBI intermittent positive pressure breathing (IPPB) trial, που δημοσιεύτηκε το 1983, διήρκησε 33 μήνες και συμπεριέλαβε 985 ασθενείς[15]. Το ερευνητικό της ερώτημα ήταν αν η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών με συσκευή θετικής πίεσης ήταν επωφελέστερη από ότι με συσκευή αεροδιαλύματος. Δεν βρέθηκε καμιά διαφορά στις 2 ομάδες που μελετήθηκαν, στον αριθμό των παροξυσμών, νοσηλειών καθώς και στην αναπνευστική λειτουργία.

Τα μέσα της δεκαετίας του 90 ξεκίνησαν δύο μεγάλες μελέτες οι οποίες είχαν όλα τα χαρακτηριστικά των μεγάλων και καλοσχεδιασμένων κλινικών μελετών. Το ερώτημα που θέλησαν να απαντήσουν ήταν θεμελιώδες για την εποχή: ***Τα εισπνεόμενα στεροειδή μειώνουν τον ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας;*** Στην μελέτη των Vestbo και συν. (στα πλαίσια της γνωστής Copenhagen city lung study), συμμετείχαν 290 ασθενείς (μέση FEV_1 86% pred.) και διήρκησε 3 χρόνια. Το συμπέρασμα ήταν ότι η εισπνοή 800 μg Βουδεσονίδης/24ωρο δεν είχε επίδραση στον ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Η περίφημη μελέτη EUROSCOP[16] διεξήχθη σχεδόν ταυτόχρονα εξέτασε την ίδια ερευνητική υπόθεση. Χρησιμοποιήθηκαν και σε αυτήν εισπνοή 800 μg Βουδεσονίδης/24ωρο και διήρκησε 3 χρόνια. Η διαφορές της από την προηγούμενη ήταν ο σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών (1277) και το γεγονός ότι επρόκειτο για ασθενείς με ήπια ΧΑΠ (μέση FEV_1 77% pred.). Ούτε σε αυτήν βρέθηκε σημαντική επίδραση στον ρυθμό απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας τα 3 χρόνια αν και το πρώτο εξάμηνο υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδος Βουδεσονίδης και placebo[16]. Όμως η EUROSCOP έδειξε σημαντικά θετικά ευρήματα όπως, η μείωση των συμπτωμάτων και η βελτίωση της ποιότητας ζωής στην ομάδα της Βουδεσονίδης. Ακριβώς το 2000 ολοκληρώθηκε και δημοσιεύτηκε η μελέτη ISOLDE[17] (751 ασθενείς, 3 χρόνια) με ερευνητικό ερώτημα το ίδιο με των δύο προηγούμενων. Η διαφορές της ISOLDE από την EUROSCOP ήταν το εισπνεόμενο στεροειδές, εισπνεόμενη Φλουτικαζόνη 500 μg 2 φορές ημερησίως, καθώς και η βαρύτητα των ασθενών με ΧΑΠ. Στην ISOLDE συμμετείχαν ασθενείς με μέτρια κυρίως ΧΑΠ και μέση FEV_1 50% pred σε αντίθεση με την EUROSCOP που οι ασθενείς έπασχαν από ήπια ΧΑΠ. Στην ISOLDE επίσης δεν βρέθηκε επίδραση στον ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας αλλά θεμελιώθηκε η σημαντική διαφορά στην μετά βρογχοδιαστολή FEV_1 στην ομάδα της Φλουτικαζόνης καθώς και η μείωση των παροξυσμών και η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Την εποχή παρουσίασης των αποτελεσμάτων των τριών αυτών μελετών μεγιστοποιήθηκε επικοινωνιακά το αρνητικό τους αποτέλεσμα και αποσιωπήθηκαν ή δεν αξιοποιήθηκαν τα σημαντικά θετικά τους αποτελέσματα. Η υποβόσκουσα αρνητική διάθεση όλων μας βρήκε γόνιμο έδαφος μεγιστοποιώντας και αξιοποιώντας μόνο το αρνητικό αποτέλεσμα των μελετών (ως προς τα εισπνεόμενα στεροειδή) δηλαδή την μη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Σημαντικές επιδράσεις των εισπνεόμενων στεροειδών στην ποιότητα ζωής, τον αριθμό των παροξυσμών και την ένταση της συμπτωματολογίας αποσιωπήθηκαν και δεν αξιοποιήθηκαν για αρκετά χρόνια. Σε κατοπινές ομιλίες και άρθρα επανειλημμένα έχει τονιστεί η αντιεπιστημονική διαχείριση που αρχικά έτυχαν τα αποτελέσματα των τριών αυτών πρωτοποριακών για την εποχή τους κλινικών μελετών[18].

Μετά το 2000 διεξήχθησαν και δημοσιεύτηκαν κλινικές μελέτες με σαφή βελτίωση στον σχεδιασμό τους και με έμφαση σε άκρως ενδιαφέρουσες εκβάσεις της νόσου εγκαταλείποντας την μονοδιάστατη εκτίμηση της βελτίωσης της FEV_1. Η στροφή αυτή άλλαξε πλήρως το τοπίο. Εκβάσεις της νόσου καθοριστικές για τους ασθενείς όσο και για τους γιατρούς άρχισαν επιτέλους να μελετώνται και να ερευνάτε η δράση των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε αυτές. Η έννοια της αλλαγής της φυσικής πορείας της νόσου (disease modification) συνειδητοποιήθηκε και αντικατέστησε την μηχανιστική όσο και μη ρεαλιστική επιδίωξη επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος στην πρότερη κατάσταση υγείας του[7,10]. Η παλιά "θεοποιημένη" αντίληψη της FEV_1 σιγά-σιγά υποκαταστάθηκε με την σφαιρικότερη και επιστημονικότερη θεώρηση όλων των πλευρών της νόσου. Έχει γίνει πλέον κτήμα όλων ότι η ΧΑΠ είναι ασφαλώς αναπνευστική νόσος αλλά εμπεριέχει πολλές αναπνευστικές και συστηματικές συνιστώσες που δεν είναι δυνατόν να καλυφθούν πίσω από την μονολιθική διάσταση ενός δυναμικού όγκου όπως η FEV_1[19,20].

Επιλογή μελετών

Όπως έχει ήδη προαναφερθεί οι μελέτες παρέμβασης στην ΧΑΠ ιδίως μετά το 2000 σχεδιάστηκαν, χρηματοδοτήθηκαν και υποστηρίχτηκαν από την φαρμακοβιομηχανία. Η πρακτική αυτή είναι συνήθης και αναγκαία καθώς οι οικονομικές και οργανωτικές απαιτήσεις αυτών των μελετών είναι τεράστιες. Όμως όπως όλες οι πειραματικές επιδημιολογικές μελέτες έτσι και οι κλινικές μελέτες γεννούν προβλήματα προκατάληψης (biases) πολλά από τα οποία είναι εγγενή,

δηλαδή δεν είναι ενσυνείδητα σφάλματα αλλά προϊόντα παραλείψεων ή αδυναμιών. Σπανιότερα πάλι τα σφάλματα προκατάληψης είναι σκόπιμα σε μια προσπάθεια εκμαίευσης ενδείξεων θεραπείας, μεθοδολογιών παρέμβασης ή και άδικης σύγκρισης με ανταγωνιστική θεραπευτική παρέμβαση. Λόγω λοιπόν αυτών των προβλημάτων και για τις ανάγκες αυτού του άρθρου έπρεπε να θεσπιστούν ορισμένα κριτήρια επιλογής και παρουσίασης εκείνων των κλινικών μελετών που τα πληρούσαν έστω κατά το δυνατόν. Αυτά λοιπόν είναι τα παρακάτω:

- Ο πρωτοποριακός σχεδιασμός (randomization, blind, Placebo)
- Το μέγεθος σε ασθενείς και η διάρκεια της (δηλαδή κλινικές μελέτες μεγάλης ισχύος)
- Δυνατότητα γενίκευσης ευρημάτων (increased external validity)
- Δυνατότητα απάντησης ερευνητικών ερωτημάτων εξαιρετικού ενδιαφέροντος
- Διεξαγωγή τους από ανεξάρτητες επιτροπές και επιστήμονες σύμφωνα με τα διεθνώς θεσπισθέντα κριτήρια περί εφαρμογής άριστων πρακτικών στην κλινική έρευνα και στις κλινικές μελέτες[21].

Θα πρέπει επίσης να ειπωθεί ότι σε αυτό το άρθρο δεν παρουσιάζονται μελέτες μετααναλύσεων. Οι μετααναλύσεις κατά την γνώμη των συγγραφέων, είναι μελέτες σωρευτικής επεξεργασίας παρόμοιων ή περίπου παρόμοιων κλινικών μελετών που στην διαδικασία στατιστικής επεξεργασίας τους ομογενοποιούν τα δεδομένα των πρωτογενών κλινικών μελετών. Έτσι είναι πολύ συζητήσιμο αν αυτές μπορούν να χρησιμεύσουν στον κλινικό γιατρό καθώς τα αποτελέσματα τους δίνονται με υπολογισμούς που δύσκολα εφαρμόζονται στην κλινική πράξη. Σε κάθε περίπτωση πάντως οι μελέτες αυτές μπορεί να ληφθούν υπόψη από τους αναγνώστες αυτού του άρθρου καθώς αποτελούν ολοκληρωμένα και αυτόνομα επιστημονικά πονήματα. Ένα τέτοιο πλήρες άρθρο μετααανάλυσης για το θέμα δημοσιεύτηκε προσφάτως και μπορούν οι ενδιαφερόμενοι να ανατρέξουν σε αυτό[22].

Κλινικές μελέτες μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών

Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι σημαντικότερες κλινικές μελέτες που αφορούσαν την δράση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων μακράς δράσης στην ΧΑΠ. Με βάση τα κυριότερα ευρήματα των μελετών θα ήταν δυνατόν να εξαχθούν τα παρακάτω συμπεράσματα για την δράση των μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών είτε β_2 αγωνιστών (LABA) είτε αντιχολινεργικών (LAAC). Με βάση τα κυριότερα ευρήματα τους θα μπορούσαν να υποστηριχτούν τα παρακάτω:

- Τα μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά υπερτερούν έναντι των βραχείας
- Αμφότερες οι ομάδες, LAAC, LABA εμφανίζουν σημαντική και άκρως ενδιαφέρουσα δράση σε εκβάσεις της νόσου που ενδιαφέρουν τον ασθενή (patients centered outcomes), τροποποιώντας την φυσική πορεία της νόσου (παροξύνσεις, συμπτώματα, ποιότητα ζωής, ανοχή στην άσκηση)[7].
- Τόσο οι LABA όσο και οι LAAC εξασφαλίζουν σημαντική και σταθερή βρογχοδιαστολή καθώς και μείωση της υπερδιάτασης που αποτελεί την αιτία της δύσπνοιας στους ασθενείς
- Η χρήση δύο βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης διαφορετικής δράσης δηλ. LABA & LAAC ταυτοχρόνως, υπερτερούν έναντι της μονοθεραπείας σε όλες σχεδόν τις κλινικές και φυσιολογικές παραμέτρους έκβασης που έχουν ελεγχθεί.

Πίνακας 1. Σημαντικές κλινικές μελέτες με Μακράς διάρκειας Β2 αγωνιστές & Αντιχολινεργικά στην Θεραπεία της ΧΑΠ

Μελέτη	Ασθενείς	Θεραπεία	Συμπέρασμα
Rennard(42), 2001, (3 μήνες)	N=405 Σοβαρή ΧΑΠ	Σαλμετερόλη Ιπρατρόπιο	Η Σαλμετερόλη υπερτερούσε έναντι του ιπρατροπίου/Placebo σε βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα
Vincken(43) 2002, 1 χρόνος	N=535 FEV1:38% pred.	Τιοτρόπιο Ιπρατροπίου	Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ το Τιοτρόπιο υπερτερούσε έναντι του ιπρατροπίου
Casaburi(44), 2002, 12 μήνες	N=921 FEV1:38% pred.	Τιοτρόπιο Placebo	Τιοτρόπιο βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία, ποιότητα ζωής και μείωσε τις παροξύνσεις έναντι του Placebo
Brusasco(45), 2003, (6 μήνες)	N=1207 FEV1:38% pred.	Σαλμετερόλη Τιοτρόπιο	Τιοτρόπιο μειώνει τις παροξύνσεις σημαντικά. Τιοτρόπιο & Σαλμετερόλη βελτιώνουν την αναπνευστική λειτουργία & την ποιότητα ζωής.
Dusser(46), 2006 12 μήνες (MISTRAL)	N=1010 FEV1:48% pred	Τιοτρόπιο Placebo	Η ομάδα Τιοτροπίου είχε 35% μείωση παροξύνσεων, μείωση χρόνου 1ου παροξυσμού (≅100 μέρες) συγκριτικά με Placebo
Vogelmeier (47) 2008, (6 μήνες)	N=847 FEV1:52% pred.	Φορμοτερόλη Τιοτρόπιο Placebo	Ο συνδυασμός Φορμοτερόλης + Τιοτροπίου υπερτερούσε σε βρογχοδιασταλτική δράση, βελτίωση ποιότητας ζωής & μείωση συμπτωμάτων έναντι της μονοθεραπείας

Κλινικές μελέτες συνδυασμού μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων στεροειδών

Στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι σημαντικότερες κατά την γνώμη μας κλινικές μελέτες σύγκρισης της συνδυαστικής θεραπείας μακράς δράσης β2 αγωνιστών (LABA) ή αντιχολινεργικών LAAC και εισπνεομένων στεροειδών (ICS). Οι μελέτες που παρατίθενται αναδεικνύουν την σαφή ποιοτική αναβάθμιση σε σχέση με τι παλιότερες. Παρά τις δυσκολίες ανεύρεσης μεγάλου αριθμού ασθενών και διατήρησης τους στις μελέτες για μεγάλο χρονικό διάστημα, την τελευταία 5ετία έχουμε στην διάθεση μας σπουδαίες κλινικές μελέτες με αποκορύφωμα τις μελέτες TORCH και UPLIFT[5,6]. Από τις μελέτες αυτές απαντήθηκαν εξαιρετικώς ενδιαφέροντα ερωτήματα της καθημερινής κλινικής πράξης όπως:

- Ο συνδυασμός LABA/ICS υπερτερεί έναντι της μονοθεραπείας σε σειρά σημαντικών κλινικών παραμέτρων έκβασης (ποιότητα ζωής, αριθμό παροξύνσεων, ένταση συμπτωμάτων) και φυσιολογικών παραμέτρων αναπνευστική λειτουργία όπως η FEV1, και ιδίως ο εξαιρετικά ενδιαφέρον δείκτης της εισπνευστικής χωρητικότητα (IC)
- Ο συνδυασμός Σαλμετερόλης/Φλουτικαζόνης έναντι Placebo έδειξε κλινικώς σημαντική μείωση της θνησιμότητας (TORCH)
- Τα αντιχολινεργικά μακράς δράσης βελτίωσαν σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία (FEV1, IC), την ποιότητα ζωής και μείωσαν τον αριθμό των παροξυσμών. Η δράση αυτή εκδηλώθηκε εξ' αρχής και διατηρήθηκε επί μακρόν (4 χρόνια) σε ασθενείς μάλιστα που έπαιρναν ήδη άλλη θεραπεία με LABA/SABA/ICS ή συνδυασμό τους (UPLIFT).
- Δύο ανεξάρτητες μελέτες, INSPIRE[23] και OPTIMAL[24], διερεύνησαν τον συνδυασμό της αποτελεσματικότερης εισπνεόμενης θεραπείας με πρωτεύον τελικό σημείο έκβασης την πρόληψη των παροξυσμών. Δεν βρέθηκε να διαφοροποιείται ο αριθμός των παροξυσμών με την θεραπεία των ασθενών με συνδυασμό Τιοτροπίου/Σαλμετερόλης/Φλουτικαζόνης σε σχέση με Τιοτρόπιο μόνο του ή με Σαλμετερόλη/Φλουτικαζόνη μόνο. Στην μελέτη OPTIMAL φάνηκε ότι η ομάδα των ασθενών με πολύ σοβαρή νόσο παρουσιάζει λιγότερους παροξυσμούς όταν θεραπεύεται και με τους τρείς παράγοντες ταυτόχρονα. Επιπλέον και στις δύο μελέτες φάνηκε σαφώς ότι η συνδυασμένη θεραπεία και των τριών φαρμακευτικών παραγόντων πλεονεκτεί σε σειρά εξίσου σημαντικών εκφράσεων της νόσου προσφέροντας, καλλίτερη ποιότητα ζωής και βελτίωση συμπτωμάτων.

Πίνακας 2. Σημαντικές κλινικές μελέτες συνδυασμού μακράς διάρκειας Β2 αγωνιστές ή αντιχολινεργικών & εισπνεόμενων στεροειδών

Μελέτη	Ασθενείς	Θεραπεία	Συμπέρασμα
Calverley(48), 2003, (12 μήνες) (TRISTAN)	N=1465 FEV1:44% pred.	Σαλμετερόλη Φλουτικαζόνη Placebo	Ο συνδυασμός Σαλμετερόλης/Φλουτικαζόνης μείωσε τις παροξύνσεις και βελτίωσε την ποιότητα ζωής έναντι του Placebo & της μονοθεραπείας
Szafranski(49) 2003, 12 μήνες	N=812 FEV1:36% pred.	Φορμοτερόλη Βουτεσονίδη Placebo	Ο συνδυασμός Φορμοτερόλης/Βουδεσονίδης βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία, μείωσε τις παροξύνσεις συγκριτικά με το placebo
Calverley(50), 2003, (12 μήνες)	N=1022 FEV1:36% pred.	Φορμοτερόλη Βουτεσονίδη Placebo	Ασθενείς που είχαν wash-out περίοδο με συστηματικά στεροειδή/Φορμοτερόλη, Φορμοτερόλης/Βουδεσονίδης βελτίωσε την ποιότητα ζωής και μείωσε τις παροξύνσεις
Calverley(5), 2007, (3 χρόνια) (TORCH)	N=6112 FEV1:44% pred.	Σαλμετερόλη Φλουτικαζόνη Placebo	Ο συνδυασμός Salm/Flu είχε 17.5% μείωση θνησιμότητας (p=0.052) σε σχέση με το Placebo. Επίσης παρουσίασε βελτίωση αναπν. Λειτουργίας & ποιότητας ζωής, μείωση παροξυσμών,
Aaron(24), 2007, 12 μήνες (OPTIMAL)	N=449 Σοβαρή ΧΑΠ	Τιοτρόπιο Σαλμετερόλη Φλουτικαζόνη	Σε ασθενείς υπό Τιοτρόπιο η προσθήκη Salm ή Salm/Flu δεν μείωσε τους παροξυσμούς, όμως βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής
Wedzicha(23), 2008	N=1339 FEV1:39% pred.	Σαλμετερόλη Φλουτικαζόνη Τιοτρόπιο	Δεν ανιχνεύθηκε διαφορά στον αριθμό των παροξύνσεων μεταξύ των ομάδων Salm plus Flu και Τιοτροπίου. Αν και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη θνησιμότητα στην ομάδα του Τιοτροπίου, παρατηρήθηκε συχνότερα επεισόδια πνευμονιών στην ομάδα της Φλουτικαζόνης
Taskhin(6) 2008, (4 χρόνια) (UPLIFT)	N=5993 FEV1:48% pred.	Τιοτρόπιο LABA LABA/ICS	Η ομάδα Τιοτροπίου βελτίωσε την αναπνευστική Λειτουργία και την ποιότητα ζωής, μείωσε τις παροξύνσεις έναντι των ομάδων που λάμβαναν LABA ή LABA+ICS. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον ρυθμό μείωσης της FEV1

Άλλες κλινικές μελέτες με φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Πέραν από τις προαναφερθείσες μελέτες είναι σημαντικό να αναφερθούν μερικές ακόμη μελέτες που τις θεωρούμε ότι συμβάλλουν στο να απαντηθούν σημαντικά ερωτήματα στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ. Το 2005 οι Decramer και συν.[25] δοκίμασαν σε μελέτη 3 χρόνων την επίδραση της από του στόματος χορήγηση 600 mg N-acetylcysteine μιας ισχυρής αντιοξειδωτικής ουσίας (BRONCHUS study). Μελετήθηκαν 523 ασθενείς (FEV_1:57%). Στην μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε επιβράδυνση της πτώσης της αναπνευστικής λειτουργίας αλλά στην ομάδα των ασθενών που δεν λάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή μειώθηκε ο αριθμός των παροξυσμών[25]. Την τελευταία 3ετία δημοσιεύτηκαν μελέτες με παράγοντες έχοντες εκλεκτική δράση ανταγωνισμού της φωσφοδιεστεράσης 4. Δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες φάσης 3 δύο παράγοντες η Cilomilast[26] για την οποία το ενδιαφέρον απεσύρθη λόγω παρενεργειών και επομένως δεν θα αναφερθούμε, και η Roflumilast[27,28] ουσία η οποία κατά πάσα πιθανότητα θα είναι ο καινούργιος φαρμακευτικός παράγων στην θεραπεία της ΧΑΠ τα επόμενα 1-2 χρόνια. Στην πρώτη μελέτη της Roflumilast των Rabe και συν[27] μελετήθηκαν 1411 ασθενείς (FEV1=51% of predicted) στους οποίους επί 2 χρόνια χορηγήθηκαν 500 mg της ουσίας. Παρατηρήθηκε μέση αύξηση της FEV_1 κατά 97 mL της μετά βογχοδιαστολή τιμής της, καθώς και μείωση εκείνων των παροξύνσεων που χρειάζονται αύξηση βρογχοδιασταλτικής αγωγής. Σε πρόσφατη δημοσίευση μελέτη της ίδιας ουσίας[28] και στην ίδια δοσολογία επί 12μηνο, (1513 ασθενείς με μέση FEV_1:57%), έδειξε μέση βελτίωση της FEV_1 κατά 47 ml συγκριτικά με την ομάδα Placebo. Όμως δεν παρατηρήθηκε μείωση των παροξυσμών ενώ περισσότεροι ασθενείς της ομάδος του φαρμάκου σε σχέση με αυτούς του placebo εγκατέλειψαν την μελέτη λόγω δυσανεξίας.

Αξιοσημείωτη κατά την γνώμη μας ήταν η μόνη μέχρι στιγμής κλινική μελέτη διερεύνησης της φλεγμονής των αεργωγών που έχει γίνει στην ΧΑΠ με ύπαρξη ομάδας placebo. Οι Barnes[29] και συνεργάτες υλοποίησαν μελέτη σε 140 ασθενείς με μέτρια και βαριά ΧΑΠ. Όλοι υποβλήθηκαν σε βιοψία βρογχικού βλεννογόνου στην αρχή της μελέτης και εν συνεχεία, οι 67 τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν επί 13 βδομάδες αγωγή με συνδυασμό Σαλμετερόλης/Φλουτικαζόνης, ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Σε όλους επαναλήφθηκαν οι βιοψίες στο τέλος της μελέτης. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση φλεγμονωδών κυτταρικών πληθυσμών στην ομάδα που έλαβε αγωγή, με μείωση CD8+, CD4+, CD45+ κυττάρων καθώς και των κυττάρων που εκφράζουν TNFα και INF-γ. Η μελέτη αυτή παρόλο που είναι μικρή σε διάρκεια και αριθμό ασθενών δημιουργεί δικαιολογημένες προσδοκίες για αντιφλεγμονώδη δράση των φαρμακευτικών ουσιών που διαθέτουμε και πιθανώς σε μακροχρόνια και ειδική για την νόσο αυτή τροποποίηση της φυσικής της πορείας.

Αφήσαμε τελευταία την σημαντικότατη κατά την γνώμη μας κλινική μελέτη που αφορά μη φαρμακευτική θεραπευτική παρέμβαση, την χειρουργική μείωση του πνευμονικού όγκου, Lung Volume Reduction Surgery, την περίφημη NETT trial[30]. Παρόλο που το θέμα θα συζητηθεί εκτενώς σε ιδιαίτερο κεφάλαιο θα πρέπει να επισημανθεί και σε αυτό το άρθρο η συμβολή της προσεκτικής και επίπονης αυτής κλινικής μελέτης στις γνώσεις μας για την μοντέρνα φαινοτυπική ταξινόμηση των ασθενών μας και την εν συνεχεία εκλεκτική και ειδική αντιμετώπιση τους. Όπως σημειώνει σε σχετικό editorial του ο P. Calverley[31] στο περιοδικό Thorax, με τίτλο "*Closing the NETT on lung volume reduction surgery»,* έχουμε να πάρουμε πολλά μαθήματα από αυτήν την μελέτη. Το σημαντικότερο ίσως είναι ότι ακόμη και σε απελπιστικά βαριά ασθενείς με πολύ χαμηλή ανοχή στην άσκηση υπάρχει ελπίδα αφού αυτή η ομάδα κέρδισε τα περισσότερα με σημαντική αύξηση της επιβίωσης, μείωση των παροξυσμών, βελτίωση της ποιότητας ζωής. Ο προσεκτικός χαρακτηρισμός της κλινικής εικόνας (εμφύσημα άνω λοβών), η υποχρεωτική συμμετοχή σε πρόγραμμα αποκατάστασης, η επιμονή στα κριτήρια επιλογής της NETT και η προσήλωση στην προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική διαδικασία που προτείνεται από τους ερευνητές της NETT αποτελούν πολύτιμη τεχνογνωσία και ελπίδα για τους βαριά πάσχοντες[32]. Πιστεύουμε ότι τα επιτεύγματα της NETT δεν έχουν εκτιμηθεί δεόντως καθώς κατά την γνώμη μας προσομοιάζονται με τα επιτεύγματα της μηχανικής καρδιάς, της μεταμόσχευσης καρδιάς ή πνευμόνων, χωρίς όμως να έχουν τύχει της ανάλογης αναγνώρισης και εφαρμογής.

TORCH και UPLIFT

Οι συγγραφείς του άρθρου θεωρούν πολύ σημαντικό να σχολιάσουν ιδιαιτέρως τις δύο πιο σημαντικές κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί επί του θέματος την TORCH και την UPLIFT[5,6]. Γνωρίζουμε ότι η μετάφραση και μεταφορά των ευρημάτων των κλινικών μελετών στην κλινική πράξη δεν είναι πάντα εύκολη δουλειά. Η δυσκολία αυτή πηγάζει από το γεγονός ότι οι μετέχοντες στις κλινικές μελέτες ασθενείς δεν είναι οι συνηθισμένοι ασθενείς που βλέπουμε στα ιατρεία μας. Συνήθως οι ασθενείς των κλινικών μελετών είναι ιδανικώς συμμορφούμενοι, χωρίς άλλα νοσήματα (comorbidities) και στους οποίους δεν επιτρέπεται να λαμβάνουν άλλη θεραπεία πέραν αυτών του πρωτοκόλλου. Πόσο λοιπόν οι ασθενείς των κλινικών μελετών και τα αποτελέσματα που πηγάζουν από αυτούς μοιάζουν ή αναμένονται να είναι παρόμοια στους ασθενείς των ιατρείων μας; Μια κλινική μελέτη που παρέχει αποτελέσματα με δυνατότητα γενίκευσης είναι

ζητούμενο και τότε λέγεται ότι η κλινική μελέτη έχει ικανοποιητική εξωτερική αξιοπιστία (external validity). Τόσο η TORCH όσο και η UPLIFT περιέχουν στοιχεία που τους επιτρέπει να έχουν καλή εξωτερική αξιοπιστία δηλαδή δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Είναι όμως επίσης γεγονός ότι αυτές οι δύο μελέτες έχουν σημαντικές ομοιότητες αλλά και σημαντικές διαφορές που θα μπορούσαν να συνοψιστούν στα εξής:

Ομοιότητες TORCH και UPLIFT

- Επίβλεψη και εκτέλεση από ανεξάρτητη επιτροπή εγνωσμένης αξίας ειδικών
- Μεγάλο μέγεθος, πολυκεντρική, διεθνής
- Μεγάλη διάρκεια
- Πολλές ομοιότητες στην μεθοδολογία ανίχνευσης εκβάσεων και μετρήσεων
- Στόχοι η απάντηση σημαντικών κλινικών ερωτημάτων
- Σημαντική εξωτερική αξιοπιστία (external validity)
- Διαφορές TORCH και UPLIFT
- Διαφορές στους συμμετέχοντες ασθενείς (πχ. στην UPLIFT πήραν μέρος ασθενείς ποικίλης βαρύτητας, και ήπιας ΧΑΠ συμπεριλαμβανομένης, επίσης το ποσοστό των ενεργών καπνιστών ήταν μικρότερο)
- Η TORCH είχε αμιγώς placebo group (χωρίς θεραπεία ή β2 αγωνιστές κατ' επίκληση), η UPLIFT περιλάμβανε placebo group που ελάμβανε θεραπεία συνιστώμενη κατά GOLD (β2 αγωνιστές, εισπνεόμενα στεροειδή, θειοφυλίνη ή συνδυασμό τους, με μικρή ομάδα που δεν έπαιρνε άλλη θεραπεία)
- Διαφορετικό πρωτεύον τελικό σημείο εκτίμησης (primary endpoint)
- Προβλήματα διαφορετικής κλινικής ερμηνείας των πρωτευόντων ερευνητικών ερωτημάτων τους (primary endpoints)

Δεν θα επαναλάβουμε στο άρθρο αυτό όλα τα ευρήματα των δύο αυτών σημαντικών μελετών αφού οι περισσότεροι συνάδελφοι και τις έχουν διαβάσει αλλά και έχουν επανειλημμένα παραβρεθεί σε ομιλίες παρουσιάσεων τους. Θα πρέπει όμως να παραδεχτούμε ότι για διαφορετικούς λόγους η καθεμία αντιμετωπίζει προβλήματα κατανόησης και αξιοποίησης των ευρημάτων της από τους κλινικούς γιατρούς. Για μεν την TORCH υπάρχει δυσκολία εκ μέρους των κλινικών γιατρών να διαχωρίσουν την κλινική σημασία της μείωσης της ολικής θνησιμότητας κατά 17.5% που αποδείχτηκε στην ομάδα Σαλμετερόλης/Φλουτικαζόνης από αυτήν της στατιστικής σημαντικότητας δεδομένης της οριακής στατιστικής διαφοράς (0.052). Είναι ένα θέμα πολυσυζητημένο και δεν είναι του παρόντος να επεκταθούμε. Όμως σαν κλινικοί γιατροί είναι πάρα πολύ δύσκολο και ίσως επιστημονικά ανήθικο να στερήσουμε το σημαντικό αυτό ποσοστό επιβίωσης στους ασθενείς μας οχυρωμένοι πίσω από τεχνικής στατιστικής φύσης ζητήματα. Η άποψη δε αυτή ενισχύεται ακόμη περισσότερο από τα εξαιρετικής σημασίας δευτερεύοντα ευρήματα της μελέτης στις βασικότερες παραμέτρους έκβασης της νόσου όπως στην βελτίωση της ποιότητα ζωής, της, στην προστασία της αναπνευστικής λειτουργίας[33] και στον αριθμό των παροξύνσεων. Τα ευρήματα της μελέτης επιπλέον περιέχουν σαφέστατες ενδείξεις ότι πιθανότατα η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά νωρίτερα (early intervention) από ότι προβλέπεται στις διεθνείς θέσεις ομοφωνίας.

Αναφορικά με την UPLIFT επαναλαμβάνουμε στο σημείο αυτό ότι η ομάδα placebo δεν ήταν ομάδα placebo με την συνηθισμένη έννοια αλλά συμμετείχαν σε αυτήν εν πολλοίς ασθενείς υπό θεραπεία με όλους τους γνωστούς φαρμακευτικούς παράγοντες πχ. 72% λάμβαναν LABA, 74% λάμβαναν ICS, ενώ μικρότερα ποσοστά λάμβαναν LABA/ICS ή/και Θειοφυλίνη. Παρόλο που η ομάδα του Τιοτροπίου δεν έδειξε να επιβραδύνει την απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας έναντι συνολικά της ομάδας placebo, (πρωτεύον σημείο ελέγχου), η μελέτη έδειξε σωρεία ευρημάτων που αξίζει να αξιοποιηθούν κλινικά. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η προστατευτική δράση του Τιοτροπίου στην αναπνευστική λειτουργία (πρωτεύον τελικό σημείο ελέγχου) μπορεί να μην παρατηρήθηκε συνολικώς αλλά αποδείχτηκε έναντι της υποομάδος του μερικώς Placebo δηλαδή έναντι των ασθενών που δεν λάμβανε είτε εισπνεόμενα στεροειδή είτε β2 μακράς δράσης ταυτόχρονα. Στην μελέτη τεκμηριώθηκαν πέραν πάσης αμφιβολίας ότι η προσθήκη τιοτροπίου στην ήδη υπάρχουσα αγωγή βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία (αυξάνει σημαντικά την FEV_1), μειώνει τις παροξύνσεις, βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Σημαντικά ευρήματα αναδείχτηκαν και στις αναλύσεις των αποτελεσμάτων σχετικών με την ασφάλεια του Τιοτροπίου. Φάνηκε λοιπόν μείωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ομάδα του Τιοτροπίου σε σχέση με αυτήν του Placebo. Αξιοσημείωτη η σχετική μείωση της ολικής θνησιμότητας στην ομάδα του Τιοτροπίου σε σχέση με το placebo αν και μη στατιστικώς σημαντική[6]. Τα εξαιρετικά ευρήματα ασφαλείας του Τιοτροπίου (safety profile), καταρρίπτουν τελείως κάθε υπόνοια καρδιαγγειακών επιπλοκών που είχαν δημοσιευτεί σε σχετική μεταανάλυση τους προηγούμενους μήνες[34] μεταανάλυση που περιείχε θεμελιώδη μεθοδολογικά λάθη και είναι απορίας άξιον πως δημοσιεύτηκε στο φημισμένο και αυστηρό περιοδικό JAMA[35].

Από τα παραπάνω καθίσταται απαραίτητο όχι μόνο να αξιοποιηθούν τα σημαντικά ευρήματα των δύο αυτών

μεγάλων μελετών στην κλινική πράξη αλλά και να διερευνηθούν περαιτέρω οι σαφείς ενδείξεις που διαφάνηκαν από αυτές και αφορούν την έγκαιρη θεραπεία της ΧΑΠ νωρίτερα από ότι οι διεθνείς οδηγίες προβλέπουν επί του παρόντος. Από τις μελέτες αυτές δεν μπορεί να εξαχθεί κατηγορηματικά το συμπέρασμα με ποια σειρά πρέπει να μπαίνουν οι τρεις αυτοί φαρμακευτικοί παράγοντες LABA-ICS-LAAC. Εκείνο όμως που μπορεί να εξαχθεί με ασφάλεια είναι ότι ο συνδυασμός και των τριών παραγόντων ταυτόχρονα έδωσε τα καλλίτερα αποτελέσματα. Άλλωστε αυτό έχει τεκμηριωθεί και σε άλλες μικρότερες μελέτες όπως INSPIRE[23], OPTIMAL[24], καθώς επίσης και στην μελέτη συνδυασμού φορμοτερόλης και Τιοτροπίου των Vanoord και συνεργατών[36]. Τελειώνοντας με την TORCH και την UPLIFT δεν μπορεί να μη μελαγχολήσει κάποιος κάνοντας την σκέψη το πόσο πιο χρήσιμα συμπεράσματα θα μπορούσαν να εξαχθούν αν οι δύο αυτές μελέτες συνενώνονταν σε μία. Είναι πέρα πάσης αμφιβολίας ότι με την συμμετοχή των 12000 ασθενών των δύο μελετών σε μία και μόνη μελέτη η επιστημονική προσέγγιση όχι μόνο θα ήταν ακριβέστερη αλλά θα μπορούσαν να απαντηθούν πολύ περισσότερα κλινικά ερωτήματα. Στο σημείο αυτό θα πρέπει επίσης να τονιστεί και το μελανό σημείο της απουσίας κρατικών ή άλλων κυβερνητικών οργανισμών από την χρηματοδότηση και οργάνωση μεγάλων μελετών παρέμβασης στην ΧΑΠ. Κάτι τέτοιο φαντάζει εντελώς παράλογο δεδομένης της συμβολής της ΧΑΠ στην συνολική επιβάρυνση της δημόσιας υγείας αλλά και στα οικονομικά της υγείας[37]. Ας ελπίσουμε ότι η διεθνής επιστημονική κοινότητα και η φαρμακοβιομηχανία αλλά και οι εθνικοί ή διεθνείς κρατικοί οργανισμοί θα προσεγγίσουν αυτό το ζήτημα καλλίτερα και ίσως η επόμενη κλινική μελέτη να είναι μια ακόμη μεγαλύτερη μελέτη και ένας ακόμη επιστημονικός σταθμός στη μάχη κατά της ΧΑΠ.

Ερωτήματα προς διερεύνηση και μελλοντικές μελέτες

Την σημερινή εποχή συνεχώς και σπανιότερα εισάγονται ασθενείς με βαρείς παροξυσμούς της νόσου και θανατηφόρες οξεωτικές αναπνευστικές ανεπάρκειες. Οι παλιές ημέρες με τις πνευμονολογικές κλινικές πλήρεις ασθενών σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είναι παρελθόν. Αυτό δεν μπορεί παρά να αποδοθεί στην πρώιμη και αποτελεσματικότερη παρέμβαση προϊόν μιας άλλης μοντέρνας θεραπευτικής πρακτικής. Χωρίς ενδοιασμούς πιστεύουμε ότι η τελευταία δεκαετία ήταν η πιο γόνιμη στην έρευνα της αντιμετώπισης της ΧΑΠ. Η αλλαγή στην πρακτική αντιμετώπιση των ασθενών είναι εμφανής. Όμως μαζί με τις καινούργιες γνώσεις που έφεραν οι μεγάλες μελέτες, έφεραν και νέες πλευρές, άλλες σκέψεις, καινούργιες πιθανές φαρμακευτικές επιδράσεις που θα πρέπει να διερευνηθούν. Ας διατυπώσουμε μερικές σκέψεις υπό μορφή ερωτημάτων γύρω από κλινικά ζητούμενα που θα μπορούσαν να αποτελέσουν αντικείμενο κλινικών μελετών στο μέλλον:

- Ποια η σχέση των συμπαρομαρτούντων νοσημάτων (comorbidities) των ασθενών με ΧΑΠ και την εξ' αυτής νοσηρότητα και θνησιμότητα;
- Πρέπει η ειδική κατ' αιτίες θνησιμότητα, ιδίως η καρδιαγγειακή τοιαύτη να αποτελέσει πρωτεύον τελικό σημείο ελέγχου στις κλινικές μελέτες;
- Ποια η σχέση και έκβαση ειδικών φαινοτύπων της νόσου σε σχέση με την θεραπεία;
- Ποιοι φαινότυποι που φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη σημασία, βλ. ECLIPSE study[38]; Οι ασθενείς με βαρύ τοπικό ή συστηματικό φλεγμονώδες φορτίο; Συστηματική νόσος; Επίμονοι καπνιστές; Έχοντες υπεραντιδραστικότητα; Έχοντες σοβαρές συνοσηρότητες; Οι παροξυνόμενοι συχνά; Οι ταχέως εξελισσόμενοι; Οι γυναίκες ή οι άνδρες ασθενείς;
- Πρέπει νέες μεθοδολογίες (πχ. μοριακή βιολογία/ποσοτική αξονική τομογραφία ψηλής ευκρίνειας) να αποτελέσουν νέες τεχνικές εκτίμησης των θεραπευτικών επιδράσεων;
- Ποια η επίδραση της φαρμακευτική παρέμβασης ενωρίς από το ήπιο στάδιο;
- Ποια η επίδραση άλλων μη αναπνευστικών φαρμακευτικών παραγόντων όπως ανταγωνιστές της ACE, αντιλιπιδιαμικά[39,40];
- Τα νέα ή τα ήδη υπάρχοντα φάρμακα τροποποιούν την φλεγμονή στην ΧΑΠ;

Ο κατάλογος θα μπορούσε να είναι ακόμη μακρύτερος. Με αγωνία θα περιμένουμε απάντηση σε μερικά από αυτά τα ερωτήματα. Με αγωνία θα περιμένουν και οι ασθενείς τις νέες φαρμακευτικές ουσίες ειδικές για την νόσο τους που βρίσκονται σε κλινική φάση 2 και 3[41]. Έως τότε ας αντλήσουμε έμπνευση και αισιοδοξία από την πολύ γόνιμη δεκαετία που κοντεύει να τελειώσει και τα άκρως ενθαρρυντικά αποτελέσματα των δύο σπουδαίων μελετών TORCH και UPLIFT.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barr, R. G., Celli, B. R., Martinez, F. J., Ries, A. L., Rennard, S. I., Reilly, J. J., Jr., Sciurba, F. C., Thomashow, B. M., and Wise, R. A., Physician and patient perceptions in COPD: the COPD Resource Network Needs Assessment Survey. *Am J Med* 118:(12)1415 (2005).
2. Rabe, K. F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P. J., Buist, S. A., Calverley, P., Fukuchi, Y., Jenkins, C., Rodriguez-Roisin, R., van Weel, C., and Zielinski, J., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176:(6)532-55 (2007).
3. Pauwels, R., Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act. *Eur Respir J* 18:(6)901-2 (2001).
4. Vestbo, J., The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 24:(2)206-10 (2004).
5. Calverley, P. M., Anderson, J. A., Celli, B., Ferguson, G. T., Jenkins, C., Jones, P. W., Yates, J. C., and Vestbo, J., Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356:(8)775-89 (2007).
6. Tashkin, D. P., Celli, B., Senn, S., Burkhart, D., Kesten, S., Menjoge, S., and Decramer, M., A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359:(15)1543-54 (2008).
7. Tashkin, D. P., The role of patient-centered outcomes in the course of chronic obstructive pulmonary disease: how long-term studies contribute to our understanding. *Am J Med* 119:(10 Suppl 1)63-72 (2006).
8. Seemungal, T., Stockley, R., Calverley, P., Hagan, G., and Wedzicha, J. A., Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations--the INSPIRE study methodology. *Copd* 4:(3)177-83 (2007).
9. Aaron, S. D., Vandemheen, K., Fergusson, D., Fitzgerald, M., Maltais, F., Bourbeau, J., Goldstein, R., McIvor, A., Balter, M., and O'Donnell, D., The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Can Respir J* 11:(8)581-5 (2004).
10. Celli, B. R., Chronic obstructive pulmonary disease: from unjustified nihilism to evidence-based optimism. *Proc Am Thorac Soc* 3:(1)58-65 (2006).
11. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 93:(3)391-8 (1980).
12. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1:(8222)681-6 (1981).
13. Anthonisen, N. R., Connett, J. E., Kiley, J. P., Altose, M. D., Bailey, W. C., Buist, A. S., Conway, W. A., Jr., Enright, P. L., Kanner, R. E., O'Hara, P., and et al., Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Jama* 272:(19)1497-505 (1994).
14. Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., Manfreda, J., Kanner, R. E., and Connett, J. E., The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 142:(4)233-9 (2005).
15. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 99:(5)612-20 (1983).
16. Pauwels, R. A., Lofdahl, C. G., Laitinen, L. A., Schouten, J. P., Postma, D. S., Pride, N. B., and Ohlsson, S. V., Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 340:(25)1948-53 (1999).
17. Burge, P. S., Calverley, P. M., Jones, P. W., Spencer, S., Anderson, J. A., and Maslen, T. K., Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Bmj* 320:(7245)1297-303 (2000).
18. Burge, P. S., EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen city lung study. *Thorax* 54:(4)287-8 (1999).
19. Pistolesi, M., Camiciottoli, G., Paoletti, M., Marmai, C., Lavorini, F., Meoni, E., Marchesi, C., and Giuntini, C., Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respir Med* 102:(3)367-76 (2008).
20. Rennard, S. I., and Vestbo, J., The many "small COPDs": COPD should be an orphan disease. *Chest* 134:(3)623-7 (2008).
21. Agency, E. M., Note for Guidance on good clinical Practice, in *CPMP/ICH/135/95*, Vol. Access on 03/02/2009 at http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf, 2002.
22. Wilt, T. J., Niewoehner, D., MacDonald, R., and Kane, R. L., Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 147:(9)639-53 (2007).
23. Wedzicha, J. A., Calverley, P. M., Seemungal, T. A., Hagan, G., Ansari, Z., and Stockley, R. A., The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 177:(1)19-26 (2008).
24. Aaron, S. D., Vandemheen, K. L., Fergusson, D., Maltais, F., Bourbeau, J., Goldstein, R., Balter, M., O'Donnell, D., McIvor, A., Sharma, S., Bishop, G., Anthony, J., Cowie, R., Field, S., Hirsch, A., Hernandez, P., Rivington, R., Road, J., Hoffstein, V., Hodder, R., Marciniuk, D., McCormack, D., Fox, G., Cox, G., Prins, H. B., Ford, G., Bleskie, D., Doucette, S., Mayers, I., Chapman, K., Zamel, N., and FitzGerald, M., Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:(8)545-55 (2007).
25. Decramer, M., Rutten-van Molken, M., Dekhuijzen, P. N., Troosters, T., van Herwaarden, C., Pellegrino, R., van Schayck, C. P., Olivieri, D., Del Donno, M., De Backer, W., Lankhorst, I., and Ardia, A., Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365:(9470)1552-60 (2005).
26. Rennard, S. I., Schachter, N., Strek, M., Rickard, K., and Amit, O., Cilomilast for COPD: results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest* 129:(1)56-66 (2006).
27. Rabe, K. F., Bateman, E. D., O'Donnell, D., Witte, S., Bredenbroker, D., and Bethke, T. D., Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 366:(9485)563-71 (2005).
28. Calverley, P. M., Sanchez-Toril, F., McIvor, A., Teichmann, P., Bredenbroeker, D., and Fabbri, L. M., Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176:(2)154-61 (2007).
29. Barnes, N. C., Qiu, Y. S., Pavord, I. D., Parker, D., Davis, P. A.,

Zhu, J., Johnson, M., Thomson, N. C., and Jeffery, P. K., Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 173:(7)736-43 (2006).
30. Fishman, A., Martinez, F., Naunheim, K., Piantadosi, S., Wise, R., Ries, A., Weinmann, G., and Wood, D. E., A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 348:(21)2059-73 (2003).
31. Calverley, P. M., Closing the NETT on lung volume reduction surgery. *Thorax* 58:(8)651-3 (2003).
32. Martinez, F. J., Foster, G., Curtis, J. L., Criner, G., Weinmann, G., Fishman, A., DeCamp, M. M., Benditt, J., Sciurba, F., Make, B., Mohsenifar, Z., Diaz, P., Hoffman, E., and Wise, R., Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 173:(12)1326-34 (2006).
33. Celli, B. R., Thomas, N. E., Anderson, J. A., Ferguson, G. T., Jenkins, C. R., Jones, P. W., Vestbo, J., Knobil, K., Yates, J. C., and Calverley, P. M., Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 178:(4)332-8 (2008).
34. Singh, S., Loke, Y. K., and Furberg, C. D., Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 300:(12)1439-50 (2008).
35. Halpin, D. M., Uplifting times for COPD. *Prim Care Respir J* 17:(4)197-8 (2008).
36. van Noord, J. A., Aumann, J. L., Janssens, E., Verhaert, J., Smeets, J. J., Mueller, A., and Cornelissen, P. J., Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 129:(3)509-17 (2006).
37. Maniadakis, N., Tzanakis, N., Fragoulakis, V., Hatzikou, M., and Siafakas, N., Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Curr Med Res Opin* 22:(8)1599-607 (2006).
38. Vestbo, J., Anderson, W., Coxson, H. O., Crim, C., Dawber, F., Edwards, L., Hagan, G., Knobil, K., Lomas, D. A., MacNee, W., Silverman, E. K., and Tal-Singer, R., Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 31:(4)869-73 (2008).
39. Soyseth, V., Brekke, P. H., Smith, P., and Omland, T., Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 29:(2)279-83 (2007).
40. Barnes, P. J., Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 5:(8)857-64 (2008).
41. Barnes, P. J., Emerging pharmacotherapies for COPD. *Chest* 134:(6)1278-86 (2008).
42. Rennard, S. I., Anderson, W., ZuWallack, R., Broughton, J., Bailey, W., Friedman, M., Wisniewski, M., and Rickard, K., Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163:(5)1087-92 (2001).
43. Vincken, W., van Noord, J. A., Greefhorst, A. P., Bantje, T. A., Kesten, S., Korducki, L., and Cornelissen, P. J., Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 19:(2)209-16 (2002).
44. Casaburi, R., Mahler, D. A., Jones, P. W., Wanner, A., San, P. G., ZuWallack, R. L., Menjoge, S. S., Serby, C. W., and Witek, T., Jr., A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 19:(2)217-24 (2002).
45. Brusasco, V., Hodder, R., Miravitlles, M., Korducki, L., Towse, L., and Kesten, S., Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 58:(5)399-404 (2003).
46. Dusser, D., Bravo, M. L., and Iacono, P., The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 27:(3)547-55 (2006).
47. Vogelmeier, C., Kardos, P., Harari, S., Gans, S. J., Stenglein, S., and Thirlwell, J., Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 102:(11)1511-20 (2008).
48. Calverley, P., Pauwels, R., Vestbo, J., Jones, P., Pride, N., Gulsvik, A., Anderson, J., and Maden, C., Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:(9356)449-56 (2003).
49. Szafranski, W., Cukier, A., Ramirez, A., Menga, G., Sansores, R., Nahabedian, S., Peterson, S., and Olsson, H., Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 21:(1)74-81 (2003).
50. Calverley, P. M., Boonsawat, W., Cseke, Z., Zhong, N., Peterson, S., and Olsson, H., Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 22:(6)912-9 (2003).

Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Ηλίας Μανιαδάκης, Μαρία Παλαύρα, Σοφία Σπυροπούλου
8η Πνευμονολογικη Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

Οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές είναι διαθέσιμοι σε σκευάσματα βραχείας και μακράς δράσης. Αποτελούν τα πιο ισχυρά βρογχοδιασταλτικά φάρμακα και έχουν την πιο ταχεία έναρξη δράσης.

Οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές επάγουν τη βρογχοδιαστολή μέσω της ενεργοποίησης των β_2-αδρενεργικών υποδοχέων στην επιφάνεια των λείων μυικών κυττάρων του αεραγωγού, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση. Η ενεργοποίηση της αδενυλκυκλάσης οδηγεί σε μετασχηματισμό της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική μονοφωσφορική 3'5'- αδενοσίνη (c-AMP). Αυξημένα επίπεδα c-AMP προκαλούν ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης Α. Η κινάση αυτή μέσω φωσφορυλίωσης μιας σειράς πρωτεϊνών-στόχων μέσα στο κύτταρο, επάγει τη μείωση στα ενδοκυττάρια ιόντα ασβεστίου (Ca^{++}), η οποία προκαλεί χάλαση του λείου μυός των αεραγωγών και άρα βρογχοδιαστολή. Παράλληλα προκαλείται και μυοχάλαση σε αρτηρίες, φλέβες και μήτρα. Άλλες μεταβολικές επιδράσεις περιλαμβάνουν (λόγω διέγερσης των β_2-διεγερτών) γλυκογονόλυση, γλυκονεογένεση και απελευθέρωση ινσουλίνης. Τα περισσότερα β-αδρενεργικά βρογχοδιασταλτικά ενεργοποιούν και τους β_1-υποδοχείς με αύξηση της καρδιακής συχνότητας και κολπικής και κοιλιακής συσταλτικότητας.

Οι σύγχρονες στρατηγικές θεραπείας της ΧΑΠ στοχεύουν τόσο στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, όσο και στην υποκείμενη φλεγμονή. Αν και μόνο η διακοπή του καπνίσματος αποδεδειγμένα καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου, χρησιμοποιούνται σ' επιλεγμένους ασθενείς η μεταμόσχευση πνευμόνων, η μείωση όγκου πνευμόνων και η οξυγονοθεραπεία. Η φαρμακοθεραπεία περιλαμβάνει βρογχοδιασταλτικούς παράγοντες που είναι οι β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές, τα αντιχολινεργικά και οι μεθυλοξανθίνες. Ο συνδυασμός β_2-διεγέρτη μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε μια μόνη συσκευή εισπνοής χρησιμοποιείται με πολύ καλά αποτελέσματα σε σοβαρές παροξύνσεις της νόσου. Ο συνδυασμός αυτός οδηγεί σε αποδεδειγμένη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, της ποιότητας ζωής, της δύσπνοιας και στη μείωση των παροξύνσεων συγκριτικά με το placebo και τη μονοθεραπεία με κάθε ένα από τα συστατικά του (μελέτη TORCH). Επίσης φαίνεται ότι επηρεάζει θετικά την εξέλιξη και τη συνολική θνητότητα στα πρώιμα στάδια της νόσου. Η χρήση συνδυασμού αντιχολινεργικών και LABAs ενδείκνυται σε ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί μετά από μονοθεραπεία με εισπνεόμενο αντιχολινεργικό.

Οι μακράς δράσης β_2-αδρενεργικοί διεγέρτες φορμοτερόλη και σαλμετερόλη, χρησιμοποιούνται τελευταία στη συμπτωματική θεραπεία της ΧΑΠ. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε εισπνοές 2 φορές την ημέρα, προκαλούν βρογχοδιαστολή και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής. Η βρογχοδιασταλτική τους δράση αρχίζει 10-20 λεπτά μετά την εισπνοή και η συνολική διάρκεια δράσης τους, αγγίζει τις 12 ώρες (όπως δείχνει η αύξηση των τιμών της FEV_1). Οι προτεινόμενες δόσεις είναι (εισπνοές από δοσομετρικές συσκευές): 4,5-12μg/12h (MDI-DPI) για τη φορμοτερόλη και 25-50μg/12h (MDI-DPI) για τη σαλμετερόλη.

Άλλες έρευνες καταδεικνύουν πως η χρήση αντιχολινεργικών και β_2-αδρενεργικών αγωνιστών σε συνδυασμό, βελτιώνουν την απόφραξη των αεραγωγών χωρίς υποχρεωτικά να ανακουφίζουν υποκειμενικά τους ασθενείς σταδίου ΧΑΠ ΙΙ ή μεγαλύτερου. Προσπάθεια συσχέτισης του πολυμορφισμού του γονιδίου ADRB2 (β_2 -αδρενεργικού υποδοχέα) και της αποτελεσματικότητας θεραπείας με LABAs 12 εβδομάδων δεν έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Πρόσφατα προτάθηκε πως οι εισπνεόμενοι β_2-αδρενεργικοί αγωνιστές ασκούν και αντιφλεγμονώδη δράση. Η δράση αυτή αντίθετα με ότι πιστευόταν παλαιότερα είναι ανεξάρτητη των μηχανισμών διέγερσης του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών. Τα ουδετερόφιλα θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ. Τα LABAs φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην επιβίωση των ουδετεροφίλων, προάγοντας την απόπτωσή τους, μέσω κυτταροκινών. Συγκεκριμένα, αναστρέφουν μερικώς την αναστολή απόπτωσης που προκαλεί ο GM-CSF ενώ η επίδρασή τους στην επιβίωση των ουδετεροφίλων μέσω του LTB4 είναι αμελητέα. Επιπλέον φαίνεται ότι συνεργούν με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε αυτή τους τη δράση, μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα των κορτικοστεροειδών.

Σε ό,τι αφορά τις παρενέργειες, οι χρήστες του εισπνεόμενου τιοτροπίου έχουν την ίδια πιθανότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (στηθάγχη, κολπικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή) και θνητότητας, με τους χρήστες ενός LABA. Ο συνδυασμός εισπνεομένων κορτικοστεροειδών και β_2-διεγερτών αν και πολύ πιο αποτελεσματικός της μονοθεραπείας δεν σχετίζεται με επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΧΑΠ φαίνεται να είναι αυξημένος (λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων) σε χρήστες ιπρατρόπιου συγκριτικά με χρήστες κορτικοστεροειδών, θεοφυλλίνης ή LABAs. Εντούτοις στη διενεργηθείσα έραευνα δεν ελήφθη

υπόψη η προηγούμενη κατάσταση της αναπνευστικής λειτουργίας και οι τρέχουσες καπνιστικές συνήθειες.

Μελετώντας τη θνησιμότητα σε ασθενείς για 6 μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο όπου νοσηλεύτηκαν για παρόξυνση ΧΑΠ, προέκυψε ότι το 15% απεβίωσε στο εν λόγω χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς που έλαβαν τιοτρόπιο είχαν 20% λιγότερες πιθανότητες ενός θανατηφόρου συμβάματος σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν β_2-διεγέρτες μακράς δράσης (LABAs). Αρκετές έρευνες ανέφεραν ότι η λήψη LABAs σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Εν τούτοις δεν υπάρχει διαφορά στους θανάτους που οφείλονται στο αναπνευστικό μεταξύ αυτών που ελάμβαναν LABAs και placebo. Αντίθετα, οι ασθενείς που ελάμβαναν LABAs, έδειξαν σημαντική βελτίωση στην απόφραξη των αεραγωγών τους, στον αριθμό των σοβαρών παροξύνσεων της ΧΑΠ, στην ποιότητα ζωής και χρειάστηκαν σπανιότερα θεραπεία διάσωσης.

Αυξημένο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι Ultra – LABAs με χρήση άπαξ ημερησίως οι οποίοι και θα απλοποιήσουν το χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα. Αναμένεται να κυκλοφορήσουν πριν το 2010 και να βελτιώσουν τη συνολική κλινική αποτελεσματικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hanania NA. The impact of inhaled corticosteroid and long-acting beta-agonist combination therapy on outcomes in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(3):540-50. Epub 2008 Jan 6.
2. Chen AM, Bollmeier SG, Finnegan PM. Long-acting bronchodilator therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 2008 Dec;42(12):1832-42. Epub 2008 Oct 28.
3. Reddy CB, Kanner RE. Is combination therapy with inhaled anticholinergics and beta2-adrenoceptor agonists justified for chronic obstructive pulmonary disease? *Drugs Aging* 2007;24(8):615-28.
4. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Kim TH, Huh JW, Jung H, et al. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting beta2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, South Korea. *Lung* 2008 Nov-Dec;186(6):381-6.
5. Lovın J, Svitacheva N, Jerre A, Miller-Larsson A, Korn SH. Anti-inflammatory activity of beta2-agonists in primary lung epithelial cells is independent of glucocorticoid receptor. *Eur Respir J* 2007 Nov;30(5):848-56. Epub 2007 Jun 27.
6. Perttunen H, Moilanen E, Zhang X, Barnes PJ, Kankaanranta H. Beta2-agonists potentate corticosteroid-induced neutrophil survival. *COPD* 2008 Jun;5(3):163-9.
7. Jara M, Lanes SF, Wentworth C 3rd, May C, Kesten S. Comparative safety of long-acting inhaled bronchodilators: a cohort study using the UK THIN primary care database. *Drug Saf* 2007;30(12):1151-60.
8. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodrvguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008 May;133(5):1079-87
9. Decramer M, Ferguson G. Clinical safety of long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy in COPD. *COPD* 2006 Aug;3(3):163-71.
10. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008 Sep 16;149(6):380-90.
11. Gershon AS, Wang L, To T, Luo J, Upshur RE. Survival with tiotropium compared to long-acting Beta-2-agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD* 2008 Aug;5(4):229-34.
12. Matera MG, Cazzola M. Ultra-long-acting beta2-adrenoceptor agonists: an emerging therapeutic option for asthma and COPD? *Drugs* 2007;67(4):503-15.

ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΣΤΗ ΧΑΠ

Βασιλική Τσαγκάρη, Απόστολος Σιούτας, Ιωάννης Αράπης
8η Πνευμονολογικη Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD) παραμένει αμφιλεγόμενη. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή στη ΧΑΠ έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται πριν ακόμα συλλεχθούν ισχυρές αποδείξεις για την κλινική τους αποτελεσματικότητα. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες. Η κλινικώς αποδεδειγμένη αξία των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στο άσθμα ωθεί κάποιους στη χρήση των ICS και στη ΧΑΠ. Αν και το FDA (Food and Drug Administration) δεν έχει εγκρίνει τα εισπνεόμενα κορτικοστερεοειδή ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία της ΧΑΠ, συχνά αυτά συνταγογραφούνται κυρίως για να μειώσουν ή να ανακουφίσουν από τα συμπτώματα, για να μειώσουν τον αριθμό και τη σοβαρότητα των παροξύνσεων και για να αυξήσουν την ικανότητα προς άσκηση. Η GOLD προτείνει τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοειδών σε ασθενείς που έχουν αποδεδειγμένη σπιρομετρική απάντηση στα ICS και σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια ΧΑΠ (FEV_1<50% της προβλεπόμενης) με επαναλαμβανόμενους παροξυσμούς που χρήζουν θεραπείας με αντιβιοτικά ή κορτικοειδή per os. Για να γίνει κατανοητός ο ρόλος των εισπνεόμενων κορτικοειδών στη ΧΑΠ θα πρέπει να γίνει λόγος για το ρόλο της φλεγμονής στην πάθηση.

Ο ρόλος της φλεγμονής στη ΧΑΠ

Φλεγμονή των ιστών

Η φλεγμονή των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος αποτελεί πιθανότατα το σημείο εκκίνησης για τον καταρράκτη της φλεγμονής στη ΧΑΠ. Η φλεγμονή των αεραγωγών είναι σημαντικώς αυξημένη κατά την διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ με αύξηση των ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων και των ηωσινόφιλων τόσο στους αεραγωγούς όσο και στα πτύελα. Ο πίνακας 1 παρέχει πληροφορίες για τους τοπικούς μεσολαβητές της φλεγμονής στη ΧΑΠ.

Συστηματική φλεγμονή

Η ΧΑΠ επηρεάζει και άλλα συστήματα εκτός από τους πνεύμονες. Η μυική αδυναμία, η καχεξία, η αθηροσκλήρυνση και οι καρδιαγγειακές νόσοι φαίνεται να σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Αυτές οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις στη ΧΑΠ καταδεικνύουν ότι η πάθηση είναι πολυσυστηματική και ότι επηρεάζεται από τα κυκλοφορούντα φλεγμονώδη κύτταρα και τις κυτταροκίνες.

Τα πολυμορφοπύρηνα παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ και διάφορες μελέτες καταδεικνύουν το ρόλο τους. Εκτός όμως από αυτά στη ΧΑΠ παίζουν ρόλο τα λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και οι μεσολαβητές της φλεγμονής. Επιπλέον της φλεγμονής δύο άλλες διαδικασίες που φαίνεται να είναι σημαντικές στην παθογένεια της ΧΑΠ είναι η διαταραχή της ισορροπίας πρωτεασών και αντι - πρωτεασών στον πνεύμονα και το οξειδωτικό στρες.

Η φλεγμονή αποτελεί πρωταρχικό αίτιο στην παθογένεια της ΧΑΠ. Η χρήση επομένως των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών από τους κλινικούς ιατρούς αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιφλεγμονώδη θεραπεία σε όλα τα στάδια της ΧΑΠ. Όμως η χρήση των στεροειδών στη ΧΑΠ παραμένει αμφιλεγόμενη τόσο για το αμφι-

Πίνακας 1. Στοιχεία τοπικής και συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ

ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	- Διήθηση τοιχώματος αεραγωγών απο Τ-Λεμφοκύτταρα και μακροφάγα - Αυξημένες κυτταροκίνες όπως TNF-a, IL-8 - Μειωμένη IL-10 - Αυξημένη IL-6 κατά τις παροξύνσεις - Αύξηση GRO - Μειωμένη HDAC και αυξημένη HAT
ΑΙΜΑ	- Αυξημένη λεπτίνη - Αυξημένα επίπεδα IL-6 και TNF-a - Αυξημένη CRP και ινωδογόνο - Ενεργοποιημένα κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα - Αυξημένη η δράση και απόπτωση λεμφοκυττάρων

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, GRO: growth related oncogene, HAT: histone acetyltransferase, HDAC: histone deacetylase, TNF: tumor necrosis factor

σβητούμενο όφελός τους όσο και για την τοξικότητα που προκαλεί η μακροχρόνια χρήση τους. Στον πίνακα 2 φαίνονται τα κυριότερα οφέλη από τη χρήση των εισπνεόμενων στεροειδών όσον αφορά στους κυτταρικούς πληθυσμούς και στους μεσολαβητές της φλεγμονής.

Μέχρι τώρα τα εισπνεόμενα κορτικοειδή είναι γνωστό ότι μειώνουν το ποσοστό των ουδετεροφίλων στο BAL και τον αριθμό των μαστοκυττάρων των βρόγχων αλλά δεν επηρεάζουν τα CD8+ λεμφοκύτταρα των βρόγχων, τα μακροφάγα ή τον αριθμό των ουδετερόφιλων στα πτύελα. Όσοι ασθενείς με ΧΑΠ λαμβάνουν ICS το επιθήλιο των βρόγχων τους παράγει λιγότερη IL-6 σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν ICS. Τα επίπεδα της IL-6 στους αεραγωγούς σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά παροξύνσεων της νόσου και με επιτάχυνση της πτώσης στην πνευμονική λειτουργία των ασθενών με ΧΑΠ.

ICS στη σταθερή ΧΑΠ

Υπάρχουν πολλές προοπτικές, placebo-controlled μελέτες που εξετάζουν το όφελος των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στη σταθερή ΧΑΠ. Σε μία μετα - ανάλυση των Sutherland et al., τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή προκαλούν μια σχετική μείωση στην πτώση του FEV_1 της τάξης του 13-17% σε καπνιστές με ΧΑΠ και του 26-33% σε μη καπνιστές με ΧΑΠ όταν χρησιμοποιούνται για μία περίοδο τουλάχιστον 24 μηνών. Επίσης η θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοειδή φαίνεται να σχετίζεται με μείωση του ποσοστού θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ και αυτό να διαμορφώνεται σύμφωνα με το γένος, την καπνιστική συνήθεια και τον FEV_1 προ βρογχοδιαστολής. Στη μελέτη του Soriano et al., φαίνεται ότι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή βελτιώνουν ελαφρώς την πνευμονική λειτουργία τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας αλλά δεν έχουν κανένα αποτέλεσμα στο ποσοστό της πτώσης του FEV_1 από εκεί και έπειτα. Αυτοί που κυρίως οφελούνται από τα ICS είναι οι γυναίκες και οι πρώην καπνιστές. Σε μία άλλη μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή όταν συνδυάζονται με LABA μειώνουν τον κίνδυνο των παροξύνσεων της νόσου αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο για πνευμονία και στοματικές μυκητιάσεις συγκρινόμενα με τη χρήση των LABA ως μονοθεραπεία. Επίσης σε μελέτη του Szasranski et al. ο συνδυασμός του εισπνεόμενου στεροειδούς με β_2 διεγέρτη μακράς δράσης ήταν πιο αποτελεσματικές απ΄ ότι τα δύο συστατικά μόνα τους.

ICS στις παροξύνσεις της ΧΑΠ

Η δυνατότητα της χρήσης των εισπνεομένων κορτικοειδών αντί της συστηματικής χρήσης αυτών κατά τις οξείες παροξύνσεις είναι ιδιαιτέρως ελκυστική σε θεωρητική βάση λόγω της αποφυγής των παρενεργειών που σχετίζονται με τη συστηματική χρήση των κορτικοειδών. Ο Maltais και συν. ανέφεραν επιτυχημένη χρήση της εισπνεόμενης βουδεσονίδης στη θεραπεία των οξέων παροξύνσεων της ΧΑΠ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 2 mg εισπνεόμενης βουδεσονίδης κάθε 6 ώρες, 30mg πρεδνιζολόνης κάθε 12 ώρες ή placebo για 72 ώρες. Οι ομάδες της πρεδνιζολόνης και της βουδεσονίδης είχαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση στον FEV_1 μετά βρογχοδιαστολή συγκρινόμενες με ομάδα του placebo αλλά καμμία διαφορά μεταξύ τους. Ιδιαίτερα στην ομάδα της πρεδνιζολόνης ένας μεγάλος αριθμός ασθενών εμφάνισαν υπεργλυκαιμία. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα εισπνεόμενα κορτικοειδή στη ΧΑΠ αναφέρονται στον πίνακα 3.

Παρενέργειες της χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δρουν απευθείας

Πίνακας 2. Ωφέλιμα αποτελέσματα της χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στη ΧΑΠ

ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	- Μείωση οξειδωτικού στρες - Μείωση μαστοκυττάρων - Πιθανή μείωση στην παραγωγή ή και την απελευθέρωση IL-6 και IL-8 απο τα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων
ΑΙΜΑ	- Αμφιλεγόμενη μείωση των επιπέδων CRP
ΚΛΙΝΙΚΩΣ	- Μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας - Μείωση παροξύνσεων στη μέτρια προς σοβαρή ΧΑΠ - Βελτίωση του FEV1 προ βρογχοδιαστολής,της οξυγόνωσης,της δύσπνοιας - Βελτίωση της ποιότητας ζωής και του health status - Παύση της χρήσης ICS οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά παροξύνσεων και επιδείνωση της ποιότητας ζωής - ICS + LABAs: Βελτίωση FEV1 προ βρογχοδιαστολής - Βελτίωση του βήχα, των πτυέλων και μείωση της χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων - Πιθανή μείωση της θνητότητας - Πιθανή βελτίωση του FEV1 μετά βρογχοδιαστολής κατά την διάρκεια των οξέων παροξύνσεων

Πίνακας 3. Εισπνεόμενα κορτικοειδή στη ΧΑΠ

ΜΠΕΚΛΟΜΕΘΑΖΟΝΗ	inhaler MDI,DPI *	100-1000 μg
ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗ	inhaler MDI,DPI nebuliser	400-1600 μg 1-2 mg
ΦΛΟΥΤΙΚΑΖΟΝΗ	inhaler MDI,DPI nebuliser	200-2000 μg 0,5-2 mg
ΤΡΙΑΜΣΙΝΟΛΟΝΗ	inhaler MDI,DPI	400-1200 μg
ΜΟΜΕΤΑΖΟΝΗ **	inhaler MDI,DPI	200-800 μg
ΣΙΚΛΕΣΟΝΙΔΗ **	inhaler MDI,DPI	80-160 μg

*MDI: metered dose inhaler, DPI: dry powder inhaler
** Χωρίς δημοσιευμένα δεδομένα σε ασθενείς με ΧΑΠ

στο όργανο στόχο δίνοντας έτσι τη δυνατότητα να χρησιμοποιούνται μικρότερες δόσεις για το ίδιο αποτέλεσμα και να αποφεύγεται η συστηματική απορρόφησή τους χωρίς όμως αυτή να φτάνει το 100%. Το μεγαλύτερο ποσοστό της απορρόφησης των κορτικοστεροειδών γίνεται μέσω των πνευμόνων. Οι κυριότερες αναστρέψιμες παρενέργειες είναι η καταστολή του φλοιεπινεφριδιακού άξονα, το βράγχος φωνής, η μείωση της οστικής πυκνότητας, το γλαύκωμα, ο αυξημένος κίνδυνος για κατάγματα και οι δερματικοί μώλωπες.

Συμπέρασμα

Οι κύριοι στόχοι στη θεραπεία της ΧΑΠ είναι η πρόληψη της εξέλιξης της νόσου, η ανακούφιση των συμπτωμάτων, η πρόληψη - θεραπεία των παροξυσμών και των επιπλοκών, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η μείωση της θνησιμότητας. Πρέπει να γίνουν ακόμα περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθεί ότι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή είναι και ασφαλή και αρκούντως αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΧΑΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Suissa S, McGhan R, Niewoehner D, and Make B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* Vol 4;535-542,2007
2. Falk A. J, Minai A. O, Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* Vol 5;506-512,2008
3. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TMA, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:71-78
4. Qui Y, Zhu J, Bandi V, Atmar RL, Hattotuwa K, Guntupalli KK, Jeffery PK. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:968-975
5. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005;25:640-646
6. Oudijk EJ, Nijhuis EH, Zwank MD, van de Graaf EA, Mager HJ, Coffer PJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in COPD visualized by gene profiling in peripheral blood neutrophils. *Thorax* 2005;60:538-544
7. Hodge SJ, Hodge JL, Reynolds PN, Sciccitano R, Holmes M. Increased production of TGF-beta and apoptosis of T lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L492-L499
8. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO(GOLD)Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*.2001;163:1256-1276
9. Gartlehner G, Hansen R, Carson S, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: A systemic review and meta-analysis of health outcomes. *Am Fam Med* 2006;4:253-262
10. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, Royleau M, Boukhana M, Martinot JB, Duroux P. Comparison of nebulised budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698-703
11. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of inhaled corticosteroids in COPD: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008 Aug;30(8):1416-25
12. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in COPD: a meta-analysis. *Thorax* 2003;58:937-941
13. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Pat GC, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist S, Vestbo J. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD: Patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007;131;682-689
14. Szafranki W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of COPD. *Eur Respir J* 2003;21:74-81

15. Sin DD, Wu l, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-997
16. Ozol D, Aysan T, Solak ZA, et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir Med* 2005;99:1494-1500
17. Keatings VM, Jatakanon A, Woorsdell YM, et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-548
18. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 165:1592-1596
19. Patel IS, Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, et al. Airway epithelial inflammatory responses and clinical parameters in COPD. *Eur Respir J* 2003;22:94-99
20. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114-120

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ Β2-ΔΙΕΓΕΡΤΩΝ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ / ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ (LABA/ICS)

Χριστίνα Διαμαντή, Βασίλης Αναστασάκος, Ζαφείρης Σαρδελής
3η Πνευμονολογική Κλινική, Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο συνδυασμός β_2 αγωνιστών μακράς δράσης (LABA-long acting beta 2 agonist) με εισπνεόμενα κορτικοειδή (ICS – inhaled corticosteroids) φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικός στη ΧΑΠ από οποιαδήποτε άλλη συνδυασμένη ή μεμονωμένη θεραπεία. Πολλές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση συνδυασμένης θεραπείας σε σταθερούς ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ, διότι όχι μόνο βελτιώνει την απόφραξη των αεραγωγών, αλλά προσφέρει και κλινικά πλεονεκτήματα όπως μείωση συμπτωμάτων, μείωση των παροξύνσεων και βελτίωση της ποιότητας ζωής.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ LABA/ICS ΣΤΗ ΧΑΠ

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού LABA/ICS οφείλεται στην επίδραση τους στα 4 βασικά παθοφυσιολογικά γεγονότα που συμβαίνουν στη ΧΑΠ και είναι:

- *Η απόφραξη των αεραγωγών* (Ο συνδυασμός μειώνει τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και μειώνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα)
- *Η φλεγμονή* (Ο συνδυασμός μειώνει τα επίπεδα των παραγόντων φλεγμονής όπως π.χ. της IL-8, του TNF-α, του LTB-4, μειώνει την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων-μακροφάγων και CD_8 Τ λεμφοκυττάρων και αμβλύνει τη διαταραχή ισορροπίας μεταξύ πρωτεασών-αντιπρωτεασών του πνεύμονα)
- *Οι δομικές αλλαγές* (Ο συνδυασμός μειώνει την υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, την κυψελιδική καταστροφή, την επιθηλιακή υπερπλασία, την εναπόθεση κολλαγόνου και τελικώς την ίνωση των αεραγωγών),
- *Η βλεννοκροσσωτή δυσλειτουργία* (Ο συνδυασμός μειώνει την υπερέκκριση βλέννης, το αυξημένο ιξώδες της βλέννης και την τελική βλάβη του βλεννογόνου).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ LABA/ICS ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΚΑΙ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Έχει βρεθεί από πρόσφατες μελέτες ότι ο συνδυασμός LABA/κορτικοειδών έχει συμπληρωματική, προσθετική και συνεργική δράση, όσον αφορά τόσο στη λειτουργία του καθενός χωριστά, όσο και στην αναστολή του καταρράκτη φλεγμονής.

Πιο συγκεκριμένα:

- *Τα LABA* έχει βρεθεί ότι προάγουν τη σύνδεση των κορτικοειδών με τον υποδοχέα τους (GR-glucocorticoid receptor)
- *Τα ICS* αντίστοιχα:
  - α) Προστατεύουν τους β_2 υποδοχείς από ανάπτυξη αντοχής (= απαιτείται μεγαλύτερη δόση φαρμάκου, για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος)
  - β) Αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της σύνδεσης των LABA με τους β_2 υποδοχείς (πιθανώς μειώνοντας τις συγκεντρώσεις κυτταροκινών όπως της IL-1β και του TGF-β1 οι οποίες ως γνωστόν έχουν άμεση επίδραση στην ευαισθησία και ικανότητα σύνδεσης του β_2 υποδοχέα)
  - γ) Αυξάνουν τη μεταγραφή του υποδοχέα, συνδεόμενα στο γονίδιο του β_2 υποδοχέα
- *Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης LABA/ICS είναι αναλυτικά ο ακόλουθος:*

  Τα ICS διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και συνδέονται με τον ανενεργό υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών στο κυτταρόπλασμα, δημιουργώντας ένα ενεργό σύμπλεγμα. Αυτό το σύμπλεγμα μεταφέρεται στον πυρήνα όπου ενεργοποιεί γονίδια στόχους (όπως το γονίδιο του β_2 υποδοχέα). Τα LABA με τη σειρά τους, μέσω του β_2 υποδοχέα, ενεργοποιούν έναν ενδοκυττάριο βιοχημικό καταρράκτη που οδηγεί σε «ενεργοποίηση» του GR. Ο «ενεργοποιημένος» GR απαιτεί μικρότερες συγκεντρώσεις ICS για να δημιουργήσει το ενεργό σύμπλεγμα.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, τα LABA και τα ICS αλληλεπιδρούν αυξάνοντας τη δράση τους και μειώνοντας παράλληλα τις απαιτούμενες συγκεντρώσεις για την αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων φάρμακων σε ασθενείς με ΧΑΠ.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ LABA/ICS ΣΕ ΧΑΠ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Η αυξανόμενη θνησιμότητα εξαιτίας της ΧΑΠ την τελευταία 20ετία, με τη συνοδό ανάγκη για ανακούφιση

των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση των παροξύνσεων, οδήγησαν τους ερευνητές στη διενέργεια μελετών και μετα-αναλύσεων γύρω από την εύρεση αποτελεσματικότερης θεραπείας της ΧΑΠ. Η υπό μελέτη θεραπεία είναι ο συνδυασμός LABA/ICS και η πιθανή υπεροχή της έναντι των μεμονωμένων θεραπειών.

Α) Συνδυασμός Σαλμετερόλης-Φλουτικαζόνης (S/FP)

- *Μελέτη TRISTAN (TRial of Inhaled STeroids ANd LABA)*

52 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού S/FP 50/500 μg x2/ημ με το κάθε φάρμακο ξεχωριστά και με ομάδα placebo, σε 1465 ασθενείς με ΧΑΠ και μέσο όρο FEV1 45%.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης διαφαίνεται ότι ο συνδυασμός S/FP προσφέρει:

α) Βελτίωση στην ποιότητα ζωής όπως προκύπτει από το ερωτηματολόγιο St George Respiratory Questionnaire (SGRQ).

β) Μείωση των παροξύνσεων

γ) Αύξηση της FEV1

δ) Αύξηση της ενεργητικότητας των ασθενών

- *Μελέτη INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations)*

2ετής, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη 1323 ασθενών, σοβαρής και πολύ σοβαρής ΧΑΠ ($FEV_1 \leq 39\%$ pred), που συνέκρινε τη συχνότητα των παροξυσμών ανάμεσα στη μια ομάδα που ελάμβανε S/FP 50/500 μg δύο φορές το 24ωρο, και στην άλλη ομάδα που έλαβε 18 μg τιοτρόπιου, μια φορά το 24ωρο.

Α) Η μελέτη δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των παροξυσμών στις δύο ομάδες. Στην ομάδα S/FP μειώθηκαν οι παροξύνσεις που απαιτούσαν αντιβιοτικά, ενώ στην ομάδα τιοτρόπιου οι παροξύνσεις που απαιτούσαν per os κορτικοειδή.

Β) Προέκυψε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής, στην ομάδα σαλμετερόλης / φλουτικαζόνης (με βάση το SGRQ)

Γ) Επίσης και η θνησιμότητα ήταν μικρότερη στην ίδια ομάδα, συγκριτικά με το τιοτρόπιο

Δ) Διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα πνευμονιών στην ομάδα S/FP

- *Μελέτη Lung Biopsy*

Μελέτη με διάρκεια 1 έτους όπου έγινε μέτρηση κυττάρων και παραγόντων φλεγμονής σε βιοψία βρόγχου και προκλητά πτύελα σε 145 ασθενείς που ελάμβαναν είτε συνδυασμό S/FP 50/500 μg x2/ημ συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση των κυττάρων φλεγμονής (Τ8 λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα κλπ) και των κυτταροκινών και ουσιών φλεγμονής (IL-8, ελαστάση ουδετεροφίλων).

- *Μελέτη TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health).*

3ετής, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 6112 ασθενών μέτριας έως σοβαρής ΧΑΠ (pre-bronchodilator $FEV_1 < 60\%$pred), που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού S/FP 50/500 μg x2/ημ με το κάθε φάρμακο ξεχωριστά και με ομάδα placebo.

Τα συμπεράσματα για την ομάδα συνδυασμένης θεραπείας είναι τα ακόλουθα:

α) Μείωση των παροξύνσεων ΧΑΠ

γ) Ελάττωση του ρυθμού απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας (στατιστικά σημαντική βελτίωση της FEV1,στην ομάδα των ασθενών, που έλαβε το συνδυασμό). Πρόκειται για μια ιδιαίτερα σημαντική διαπίστωση, καθώς μέχρι τώρα, η μόνη γνωστή παρέμβαση που ανέκοπτε το ρυθμό απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας, ήταν η διακοπή του καπνίσματος (διάγραμμα Fletcher and Peto, BMJ, 1977)

δ) Αύξηση εμφάνισης πνευμονιών (πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίας 19,6% έναντι 12,3% για την ομάδα έλεγχου ($p<0,001$). Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι τα περιστατικά θανάτου από πνευμονία ήταν παρόμοια αριθμητικά με την ομάδα έλεγχου.

ε) Ελάττωση του σχετικού κίνδυνου για θάνατο κατά 17,5%, μείωση οριακά μη στατιστικά σημαντική ($p=0,052$). Ωστόσο, από μόνο του το ανωτέρω γεγονός έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, και ίσως η ανάδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς να απαιτούσε διαφορετικό σχεδιασμό της μελέτης (μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ή περισσότερα χρόνια παρακολούθησης)

Με βάση τα ανωτέρω, τίθεται το ερώτημα κατά πόσον πρέπει να αλλάξουν οι θέσεις ομοφωνίας όσον αφορά την ένδειξη χρήσης του συνδυασμού σε ΧΑΠ μέτριας βαρύτητας ($FEV1 < 60\%$)

Β) Συνδυασμός Φορμοτερόλης-Βουδεσονίδης (F/BD) (μελέτες Szafransky και Calverley)

Σύγκριση της αποτελεσματικότητας συνδυασμού F/BD (4.5/160 μg, 2 εισπνοές x2/ημ) με χορήγηση κάθε φάρμακου χωριστά ή με placebo,σε ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III ή IV.

Τα αποτελέσματα για την ομάδα συνδυασμένης θεραπείας είναι τα ακόλουθα:

α) Αύξηση της PEF

β) Μείωση του score των συμπτωμάτων

γ) Αύξηση του αριθμού των ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων

δ) Αύξηση του αριθμού των νυχτών ελεύθερων συμπτωμάτων

ε) Μείωση των παροξύνσεων

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ LABA/ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στη χορήγηση ενός θεραπευτικού σχήματος λαμβάνουμε πάντα υπ' όψη μας τη σχέση κινδύνου/οφέλους. Γνωρίζουμε ότι η μακρά θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοειδών ειδικά σε ασθενείς με ΧΑΠ που είναι μεγαλύτερης ηλικίας, σχετικά ακινητοποιημένοι, με κακή διατροφή, αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης, αυτόματων καταγμάτων, καταρράκτη, γλαυκώματος, σακχαρώδη διαβήτη.

Από τις γενόμενες μελέτες δεν υπάρχει επιβεβαίωση ότι ο χορηγούμενος συνδυασμός συνοδεύεται από υψηλό κίνδυνο, ούτε κλινικής καταστολής τού άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ούτε αύξησης των καρδιακών συμβαμάτων, όταν μελετήθηκε ο συνδυασμός σαλμετερόλης-φλουτικαζόνης.

Η εμφάνιση δερματικών εκχυμώσεων λόγω αγγειακής ευθρυπτότητας ήταν στατιστικά ανάλογη με τις άλλες ομάδες. Παράλληλα στο συνδυασμό φορμοτερόλης-βουδεσονίδης το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με των άλλων ομάδων ελέγχου.

Παρ' όλ' αυτά η TORCH μελέτη ανέδειξε αυξημένη επίπτωση πνευμονιών συγκριτικά με τις άλλες ομάδες στους ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμό σαλμετερόλης-φλουτικαζόνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Υπάρχουν όλο και περισσότερες αποδείξεις ότι ο συνδυασμός LABA/ICS αποτελεί αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων III-IV κατά GOLD. Ενδεχομένως, οι μελέτες με συνδυασμό S/FP, να οδηγήσουν σε μεταβολή των θεραπευτικών θέσεων ομοφωνίας GOLD και να συνιστάται η έναρξη χορήγησής τους από το στάδιο II. Παράλληλα θα πρέπει να γίνει αντικείμενο αναζήτησης η αποτελεσματικότερη θεραπεία των ήπιων μορφών της νόσου (στάδιο I της ΧΑΠ), οι οποίες μέχρι στιγμής δεν έχουν συμπεριληφθεί στις έρευνες, κάτι που μπορεί να συμβάλλει στην πρώιμη και έγκαιρη παρέμβαση στην εξέλιξη της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Szafranski W, Cukier A et al. Efficasy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. ERJ 2003; 21: 74-81.
2. Calverley PM et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. ERJ 2003; 22: 912-919.
3. Cazzola M, Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting β2- agonists and corticosteroids in stable COPD. Chest 2004;126;220-237.
4. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial- TRISTAN study group. Lancet, 2003; 361:449-56.
5. Wedzicha J, Calverley P et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol /fluticasone propionate or tiotropium bromide- INSPIRE study group. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 19-26.
6. Calverley P, Anderson J, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. TORCH study group N Engl J Med 2007; 356: 775-782.
7. Barnes N, Qiu Y, Pavord I et al. Antiinflammatory effects of salmeterol /fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 736-743.
8. Celli B, Thomas N., Anderson J et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178; 332-338.

ΤΙΟΤΡΟΠΙΟ

Λαμπρινή Στουρνάρα, Μαρία Λερίκου, Αιμιλία Τσαρουχά
8η Πνευμονολογικη Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

Το τιοτρόπιο είναι ένα μακράς δράσης εισπνεόμενο αντιχολινεργικό που έλαβε σχετικά πρόσφατα έγκριση από το FDA για τη θεραπεία της ΧΑΠ. Όπως είναι γνωστό, στους ασθενείς με ΧΑΠ η αυξημένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού οδηγεί σε βρογχόσπασμο και αυξημένη παραγωγή βλέννης. Τα αντιχολινεργικά είναι φάρμακα που προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αναπνευστικών οδών. Τόσο το τιοτρόπιο όσο και το παλαιότερο ιπρατρόπιο, είναι ανταγωνιστές των τριών τύπων μουσκαρινικών υποδοχέων M_1, M_2, M_3. Οι διαφορές του τιοτρόπιου όσον αφορά στο ρυθμό δέσμευσης και αποδέσμευσης του από τους υποδοχείς διαφοροποιούν τη φαρμακολογία του από αυτή του ιπρατρόπιου. Το τιοτρόπιο αποδεσμεύεται πιο γρήγορα από τους M_2 υποδοχείς. Η διέγερση αυτών των υποδοχέων προκαλεί αποδέσμευση ακετυλοχολίνης, ενώ ο αποκλεισμός τους μπορεί να οδηγήσει σε επίταση του βρογχόσπασμου. Η μακρά δράση του τιοτρόπιου είναι πιθανώς αποτέλεσμα της πιο καθυστερημένης αποδέσμευσης του από τους M_1 και M_3 υποδοχείς. Μετά την εισπνοή το τιοτρόπιο φτάνει τα ανώτερα επίπεδα στο πλάσμα μέσα σε 5 λεπτά και προκαλεί βελτίωση της FEV_1 που διαρκεί για 24 ώρες. Έτσι χορηγείται μία φορά ημερησίως υπερτερώντας από αυτή την άποψη σ' ότι αφορά τη συμμόρφωση του ασθενούς στη φαμακευτική του αγωγή. Επιπλέον απορροφάται ελάχιστα από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω του γαστρεντερικού συστήματος, λόγω της δομής του. Σε ποσοστό 20% περίπου φτάνει στους πνεύμονες και απορροφάται άμεσα, σε ποσοστό 14% απεκκρίνεται από τα ούρα ως μη μεταβολιζόμενο φάρμακο και το υπόλοιπο απεκκρίνεται από τα κόπρανα. Σε περιορισμένο βαθμό μεταβολίζεται από το σύστημα του κυτοχρώματος P_{450}, κυρίως από τα ισοένζυμα $2D_6$ και $3A_4$. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται: ξηροστομία, επιπεφυκίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, λοίμωξη ουροποιητικού, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, έμετος, μυαλγίες, εξανθήματα. Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση σε ασθενείς με καλοήθη υπερπλασία προστάτη και γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Πολλές μελέτες έδειξαν στο παρελθόν, ότι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τιοτρόπιο εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στη δύσπνοια, μείωση του αριθμού παροξύνσεων και βελτίωσαν την ποιότητα ζωής τους. Αυτό αναφέρεται τόσο σε ασθενείς που λάμβαναν ήδη θεραπεία με φάρμακα του αναπνευστικού, όσο και σε αυτούς που χρησιμοποιούσαν μόνο κατ'επίκληση β_2-διεγέρτες ταχείας δράσης. Προτείνεται λοιπόν σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες να χρησιμοποιείται το τιοτρόπιο ως φάρμακο πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΧΑΠ (Anzueto et al).

Η χορήγηση τιοτροπίου σε ασθενείς που συμμετέχουν σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης βελτίωσε τη δύσπνοιά τους και την ποιότητα ζωής τους περισσότερο από το πρόγραμμα αποκατάστασης μόνο του. Επίσης φαίνεται ότι το τιοτρόπιο προκαλεί μείωση της πνευμονικής υπερδιάτασης στην ηρεμία αλλά και κατά την άσκηση (O Donnell et al), βελτιώνει την εισπνευστική χωρητικότητα (IC) και μειώνει το θωρακικό όγκο αέρα (TGV) (Celli et al). Η αύξηση στην IC επιτρέπει αύξηση του αναπνεόμενου όγκου V_T και συμβάλλει στη βελτίωση τόσο της δύσπνοιας στην κόπωση όσο και της αντοχής στην άσκηση.

Η μελέτη SPRUCE είχε σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της επιπρόσθετης θεραπείας με τιοτρόπιο άπαξ ημερησίως στην πρωτοβάθμια αντιμετώπιση ασθενών με ΧΑΠ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης παρατηρήθηκε βελτίωση της FEV_1, του αριθμού των παροξύνσεων αλλά και της αναγκαιότητας θεραπείας διάσωσης (κατ'επίκληση χρήση β-διεγέρτη). Η διαφορά σε αυτή τη μελέτη συγκριτικά με παλαιότερες μελέτες είναι ότι συμμετείχαν ασθενείς με μεγαλύτερη FEV_1 και τα συμπεράσματά της φαίνεται να ενισχύονται και από άλλες μεγαλύτερες μελέτες.

Η INSPIRE είναι η πρώτη μεγάλη μελέτη που σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει δυο διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις των παροξύνσεων της ΧΑΠ σε διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών. Η πρώτη περιλαμβάνει συνδυασμό εισπνεόμενων στεροειδών με β_2-διεγέρτη μακράς δράσης (ICS/LABA) και η δεύτερη μακράς δράσης εισπνεόμενα αντιχολινεργικά. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με συνδυασμό ICS/LABA σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ζωής, καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς (λιγότεροι ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη) και χαμηλότερη θνησιμότητα. Αντιθέτως υπήρξε μικρή αλλά σημαντική αύξηση των περιστατικών με αναφερόμενη πνευμονία στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ICS/LABA (παρά τη χαμηλότερη θνησιμότητα). Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν τιοτρόπιο χρειάστηκαν per os στεροειδή, ενώ περισσότεροι ασθενείς από την ομάδα που έλαβε ICS/LABA χρειάστηκαν αγωγή με αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων. Η μελέτη καταλήγει στο ότι οι δυο ομάδες ασθενών παρουσίασαν την ίδια συχνότητα παροξύνσεων πιθανώς με διαφορετικό μηχανισμό. Τα ερωτήματα που γεννώνται από τη μελέτη INSPIRE είναι, γιατί υπάρχει διαφορά στη φύση των παροξύνσεων μεταξύ των δυο ομάδων, ποια είναι η βιολογική βάση αυτής της διαφοράς και κατά πόσο αυτή συνδέεται με τη διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των δυο ομάδων.

Τα τρωτά σημεία της INSPIRE είναι ότι συμμετείχαν ασθενείς με σοβαρή ή πολύ σοβαρή ΧΑΠ οι οποίοι θα έπρεπε με βάση τις οδηγίες να λαμβάνουν συνδυασμό δυο μακράς διάρκειας βρογχοδιασταλτικών και ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν εμφάνισε καμία παρόξυνση.

Η μελέτη UPLIFT έρχεται να συμπληρώσει τα κενά των παραπάνω μελετών αλλά και να απαντήσει σε ένα μεγάλο ερώτημα: το κατά πόσο είναι δυνατό με τη χορήγηση τιοτροπίου να μειωθεί ο ρυθμός έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, κάτι το οποίο, ως γνωστό δε βελτιώνεται με καμία παρέμβαση με εξαίρεση τη διακοπή του καπνίσματος.

Μελέτη UPLIFT: Στη μελέτη UPLIFT (Understanding Potential Long – Term Impacts on Function with Tiotropium), πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο ρυθμός μείωσης της FEV_1 προ και μετά βρογχοδιαστολή από την 30η ημέρα της μελέτης έως και 4 χρόνια και 30 ημέρες μετά. Δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν ο αριθμός των παροξύνσεων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής, ο αριθμός των νοσηλειών εξαιτίας παροξύνσεων, ο ρυθμός πτώσης της μέσης FVC και η θνητότητα

Πρόκειται για διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία συνέκρινε την τετραετή θεραπεία με τιοτρόπιο (tiotropium) και εικονικό φάρμακο (placebo) σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα εκτός από αντιχολινεργικά. Η ηλικία τους ήταν τουλάχιστον 40 ετών με FEV_1 μετά βρογχοδιαστολή <70% και FEV_1 / FVC <70%.

Μελετήθηκαν 5993 ασθενείς (μέσος όρος ηλικίας 65±8 έτη) με μέσο όρο FEV_1 μετά βρογχοδιαστολή 1.32±0.44 lt (48% της προβλεπόμενης τιμής). Από αυτούς 2987 έλαβαν τιοτρόπιο και 3006 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ρυθμός μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας

Ο ρυθμός μείωσης της FEV_1 μετά βρογχοδιαστολής ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα την αγωγή με το υπό μελέτη φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που ολοκλήρωσε τη μελέτη. Αναλυτικά, η ομάδα που έλαβε τιοτρόπιο και διέκοψε πρόωρα την αγωγή είχε μείωση της FEV_1 μετά βρογχοδιαστολής 55±4 ml έναντι 57±4 ml της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα που έλαβε τιοτρόπιο και ολοκλήρωσε τη μελέτη ο ρυθμός μείωσης της FEV_1 μετά βρογχοδιαστολής ήταν 38±1 ml έναντι 40±1 ml στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων στο ρυθμό μείωσης της FEV_1 και της FVC προ και μετά βρογχοδιαστολή κατά την διάρκεια της μελέτης (Πίνακας 1).

Στην ομάδα που έλαβε τιοτρόπιο οι μέσες τιμές της FEV_1 και της FVC προ και μετά βρογχοδιαστολή καταδεικνύουν σημαντική βελτίωση καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης μετά την τυχαιοποίηση (Διάγραμμα 1-2).

Σε 3421 ασθενείς που μελετήθηκαν, ο μέσος ρυθμός μείωσης της FEV_1 προ βρογχοδιαστολή δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της ομάδας που έλαβε τιοτρόπιο (15 ml ετησίως) και της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο (17 ml ετησίως) (P=0.25).

Σε 3418 ασθενείς, που είχαν αποδεκτή σπιρομέτρηση μετά βρογχοδιαστολή, υπήρχε σημαντική διαφορά υπέρ του τιοτροπίου στο μέσο ρυθμό μείωσης της μετά βρογχοδιαστολή FEV_1 (27 ml ετησίως στην ομάδα του τιοτροπίου έναντι 32 ml ετησίως στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου; P= 0.01)

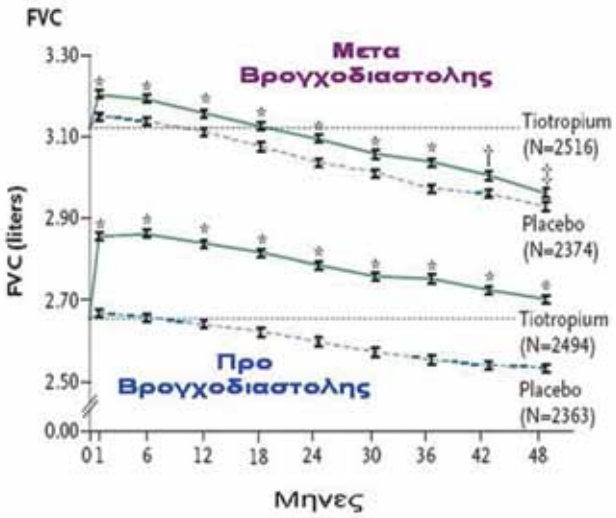
Ποιότητα ζωής

Σημαντικές διαφορές υπέρ της ομάδας που έλαβε τιοτρόπιο παρατηρήθηκαν στην ποιότητα ζωής με βάση το SGRQ score (S. George Respiratory Questionnaire), παρόλο που οι διαφορές κατά μέσο όρο δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές (εύρος από 2, 3 μονάδες έως 3, 3 μονάδες P < 0.001).

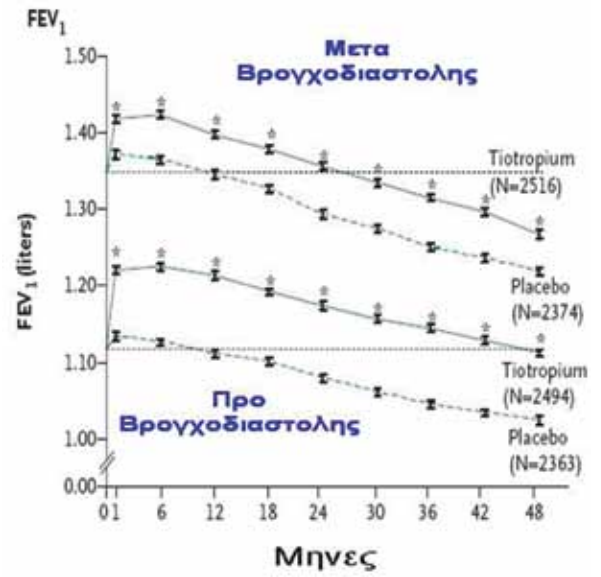
Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που ελάμβαναν

Πίνακας 1.

	Tiotropium		Placebo			
	Ασθενεις	Μεση ελαττωση	Ασθενεις	Μεση ελαττωση	Διαφορα Tiotropium Placebo (95% CI)	Συντελεστης P
FEV_1						
Προ βρογχοδιαστολης	2557	30±1	2413	30±1	0±2 (–4 to 4)	0.95
Μετα βρογχοδιαστολης	2554	40±1	2410	42±1	–2±2 (–6 to 2)	0.21
FVC						
Προ βρογχοδιαστολης	2557	43±3	2413	39±3	4±4 (–4 to 12)	0.30
Μετα βρογχοδιαστολης	2554	61±3	2410	61±3	1±4 (–7 to 9)	0.84
SGRQ score	2505	1.25±0.09	2362	1.21±0.09	0.04±0.13 (–0.2 to 0.3)	0.78



Διάγραμμα 1.

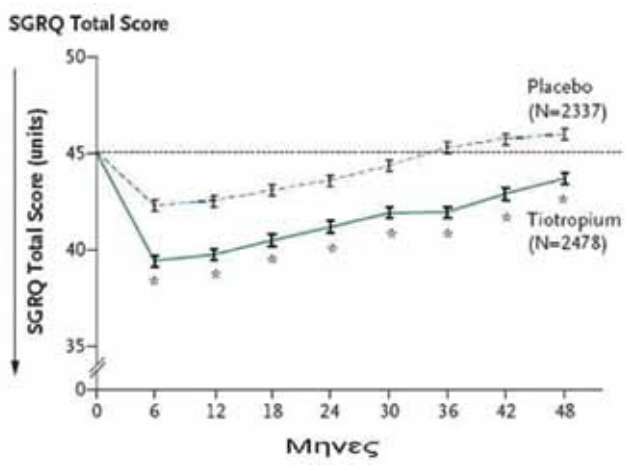


Διάγραμμα 2.

τιοτρόπιο είχαν βελτίωση 4 ή περισσοτέρων μονάδων στο SGRQ score το πρώτο έτος, 49% έναντι 41%, το δεύτερο έτος 48% έναντι 39%, το τρίτο έτος 46% έναντι 34% και το τέταρτο έτος 45% έναντι 36% ($P < 0.001$). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στο ρυθμό μείωσης στο SGRQ score (Διάγραμμα 3).

Παροξύνσεις

Το τιοτρόπιο συσχετίστηκε με καθυστέρηση στην εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης με μέσο όρο 16,7 μήνες (95% CI 14.9 έως 17.9) στην ομάδα που έλαβε τιοτρόπιο και 12,5 μήνες (95% CI 11.5 έως 13.8) στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.



Διάγραμμα 3.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του φαρμάκου παρακολουθήθηκε καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 92.6% των ασθενών που έλαβαν τιοτρόπιο και σε 92.3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η αναλογία των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 51.6% στην ομάδα του τιοτροπίου και 50.2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν σε 381 ασθενείς (12.8%) στην ομάδα του τιοτροπίου και σε 411 (13.7%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (hazard ratio; 0.84; 95% CI 0.73 – 0.97).

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονταν από το κατώτερο αναπνευστικό και περιελάμβαναν παροξύνσεις ΧΑΠ, πνευμονία και δύσπνοια. Αναπνευστική ανεπάρκεια εμφάνισαν 88 ασθενείς στην ομάδα του τιοτροπίου και 120 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Έμφραγμα μυοκαρδίου εμφάνισαν 67 ασθενείς της ομάδας του τιοτροπίου και 85 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 82 και 80 ασθενείς αντίστοιχα.

Παρατηρήθηκαν επίσης άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ξηρότητα στόματος και δυσκοιλιότητα.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε περισσότερο από 1% των ασθενών και των δύο ομάδων ήταν καρδιακής ή αναπνευστικής αιτιολογίας.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μικρότερη στην ομάδα του τιοτροπίου συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και περιλαμβάνει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, παρόξυνση ΧΑΠ, δύσπνοια ή αναπνευστική ανεπάρκεια (Πίνακας 2).

Πίνακας 2.

Συχνοτητα εμφανισης σοβαρων ανεπιθυμητων ενεργειων ανα 100 ασθενεις-ετη

Ανεπιθυμητες Ενεργειες	Tiotropium (N=2986)	Placebo (N=3006)	Σχετικος Κινδυνος Tiotropium vs Placebo (95% CI)
Καρδιαγγειακου	3.56	4.21	0.84 (0.73–0.98)
Στηθαγχη	0.51	0.36	1.44 (0.91–2.26)
Κολπικη Μαρμαρυγη	0.74	0.77	0.95 (0.68–1.33)
Καρδιακη Ανεπαρκεια	0.61	0.48	1.25 (0.84–1.87)
Συμφορητικη Κ.Α.	0.29	0.48	0.59 (0.37–0.96)
Στεφανιαια Νοσος	0.21	0.37	0.58 (0.33–1.01)
Εμφραγμα Μυοκαρδιου	0.69	0.97	0.71 (0.52–0.99)
Κατωτερου Αναπνευστικου	11.32	13.47	0.84 (0.77–0.92)
Βρογχιτιδα	0.37	0.31	1.20 (0.73–1.98)
Παροξυνση ΧΑΠ	8.19	9.70	0.84 (0.76–0.94)
Δυσπνοια	0.38	0.62	0.61 (0.40–0.94)
Πνευμονια	3.28	3.46	0.95 (0.81–1.11)
Αναπνευστικη Ανεπαρκεια	0.90	1.31	0.69 (0.52–0.92)

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΧΑΠ η θεραπεία με τιοτρόπιο κατά τη διάρκεια των τεσσάρων ετών σχετίζεται με βελτίωση στην αναπνευστική λειτουργία, την ποιότητα ζωής και μείωση της παροξύνσεως, χωρίς όμως να ελαττώσει σημαντικά το ρυθμό έκπτωσης της FEV1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Olin L.J. Tiotropium: An inhaled anticholinergic for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62(12):1263 -1269
2. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once daily inhaled tiotropiun in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24
3. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1168-1178
4. Tashkin P D, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kensten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54
5. Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and Safety of Tiotropium in COPD Patients in Primary Care -The SPiRiva Usual CarE (SPRUCE) Study. *Respir Res* 2007;8(1):45
6. Wedzicha JA, Calverley P, Seemungal T, Hagan G, Ansari Z, Stockley R, for the INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1):19-26.
7. Dusser D. Prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Presse Med* 2008 Nov;37 (11):1604-8. *Epub* 2008 Sep 30.
8. Anzueto A. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. *Am J Med* 2006 Oct;119 (10 Suppl 1): 46-53
9. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One - year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18 (2):75-81.*Epub* 2004 Dec 20.

ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ, ΡΟΦΛΟΥΜΙΛΑΣΤΗ ΚΑΙ Ν-ΑΚΕΤΥΛΟΚΥΣΤΕΪΝΗ

Μαρία-Άννα Σιγανάκη, Κωνσταντίνος Γάκης, Φωτεινή Δαρειωτάκη
3η Πνευμονολογική Κλινική, Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ

Η θεοφυλλίνη ανήκει στα παράγωγα της ξανθίνης, χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία του άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) για περισσότερα από 60 χρόνια και παραμένει ένα από τα πιο ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα παγκοσμίως για τις νόσους των αεραγωγών καθώς έχει χαμηλό κόστος. Εκτός από βρογχοδιασταλτική έχει και αντιφλεγμονώδη δράση, αυξάνει τη συσταλτικότητα του διαφράγματος και του μυοκαρδίου με παράλληλη αγγειοδιασταλτική και διουρητική ενέργεια (ιδιότητες χρήσιμες στη ΧΑΠ). Σχετικό μειονέκτημά αποτελεί η ανάγκη προσεκτικής χορήγησής για την επίτευξη σταθερών θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα. Το μειονέκτημα αυτό έχει ξεπερασθεί σήμερα χάρη στις νεώτερες φαρμακοτεχνικές μορφές παρατεταμένης δράσης.

Η θεοφυλλίνη χρησιμοποιείται ακόμη ως βρογχοδιασταλτικό στη ΧΑΠ, αλλά τα εισπνεόμενα αντιχολινεργικά και οι β2-αγωνιστές προτιμούνται περισσότερο (GOLD). Υπάρχει η τάση να προστίθεται η θεοφυλλίνη στα παραπάνω εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά σε όλο και περισσότερους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ ενώ έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει επιπλέον κλινική βελτίωση όταν προστίθεται σε ένα LABA. Οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ φαίνεται ότι χειροτερεύουν όταν η θεοφυλλίνη αποσυρθεί από τη θεραπευτική τους αγωγή. Θεωρητικώς, ένα πλεονέκτημα της θεοφυλλίνης είναι ότι η συστηματική της χορήγηση μπορεί να έχει επίδραση στους μικρούς αεραγωγούς, με αποτέλεσμα τη μείωση της υπερδιάτασης και κατά συνέπεια τη μείωση της δύσπνοιας. Σημειώνεται όμως ότι η θεοφυλλίνη δεν έχει θέση στη θεραπεία των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Α. Η βρογχοδιασταλτική δράση της θεοφυλλίνης

Η θεοφυλλίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη θεραπεία του άσθματος ως βρογχοδιασταλτικό, ενώ το θεραπευτικό εύρος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα καθορίστηκε από 10 έως 20 mg/L με τις δόσεις να εξατομικεύονται για τον κάθε ασθενή. Η θεοφυλλίνη προκαλεί άμεσα χάλαση των λείων μυών των αεραγωγών in vitro και, όπως οι β2-αγωνιστές, δρα ως λειτουργικός ανταγωνιστής εμποδίζοντας και αναστρέφοντας τις επιδράσεις όλων των βρογχοσυσπαστικών αγωνιστών. Ο μοριακός μηχανισμός της βρογχοδιαστολής πιθανώς εξηγείται με την αναστολή των ενδοκυττάριων φωσφοδιεστερασών (PDE) που είναι ένζυμα με υδρολυτική δράση κατά των κυκλικών νουκλεοτιδίων cAMP και cGMP. Έτσι η χορήγηση της θεοφυλλίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του cAMP λόγω αναστολής των PDE3 και PDE4 καθώς και της κυκλικής γουανοσίνης 3΄,5΄-μονοφωσφατάσης λόγω αναστολής του PDE5. Η βρογχοδιασταλτική δράση της θεοφυλλίνης στους ανθρώπινους αεραγωγούς οφείλεται στο ότι η θεοφυλλίνη «ανοίγει» τα μεγάλα κανάλια Ca^{++} -K^{+} (maxi – K channels) μέσω της αύξησης του cAMP.

Η θεοφυλλίνη μπορεί επίσης να έχει επίδραση στη βλεννοκροσσωτή κάθαρση μεσω ενός διεγερτικού ερεθίσματος στη συχνότητα κίνησης των κροσσών καθώς και στη μεταφορά ύδατος διαμέσου του αναπνευστικού επιθηλίου. Παρά ταύτα, απαιτούνται υψηλές δόσεις θεοφυλλίνης, καθώς αυτή η δράση της πιθανώς οφείλεται στην αύξηση του cAMP ως αποτέλεσμα της PDE αναστολής.

Β. Η εξωπνευμονική δράση της θεοφυλλίνης

Η θεοφυλλίνη είναι αναποτελεσματική ως εισπνεόμενο φάρμακο μέχρις ότου επιτευχθούν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, γεγονός που φανερώνει ότι ίσως έχει κάποιες επιδράσεις στα κύτταρα διαφορετικές από εκείνες στους αεραγωγούς, αν και είναι πιθανό η συστηματική χορήγηση της να έχει επίδραση στα κύτταρα των αεραγωγών μέσω της βρογχικής κυκλοφορίας. Η έλλειψη δράσης του εισπνεόμενου φαρμάκου αντανακλά ένα φτωχό φαρμακοκινητικό προφίλ, με αδυναμία διατήρησης ικανοποιητικής συγκέντρωσης στους αεραγωγούς,.

Μία ιδιότητα της θεοφυλλίνης η οποία παραμένει αμφιλεγόμενη είναι η δράση της στους αναπνευστικούς μύες. Η αμινοφυλλίνη αυξάνει την συσταλτικότητα και αναστρέφει τη μυϊκή κόπωση του διαφράγματος κάτι που δεν έχει παρατηρηθεί από όλους τους ερευνητές σχετικά με τη θεοφυλλίνη. Επίσης αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, με ταυτόχρονη αγγειοδιασταλτική και διουρητική δράση. Παράλληλα έχει διαπιστωθεί ότι έχει διεγερτική επίδραση στο ΚΝΣ και στα αναπνευστικά κέντρα (χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση της υπερκαπνίας των ασθενών με ΧΑΠ).

Γ. Η αντιφλεγμονώδης δράση της θεοφυλλίνης

Στους ασθενείς με ΧΑΠ, η θεοφυλλίνη μειώνει τον ολικό αριθμό και την αναλογία των ουδετερόφιλων στα πτύελα, τη συγκέντρωση της ιντερλευκίνης –8, καθώς και τη χημειοτακτική απάντηση των ουδετεροφίλων, γεγονός που φανερώνει την αντιφλεγμονώδη δράση της. Αυτές οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της θεοφυλλίνης στη ΧΑΠ παρατηρούνται με συγκεντρώσεις συνήθως μικρότερες από 10mg/L οι οποίες είναι κάτω από τη δόση που απαιτείται για κλινικώς επιθυμητή βρογχοδιαστολή. Παρακάτω παρατίθενται διάφοροι προτεινόμενοι μοριακοί μηχανισμοί δράσης της θεοφυλλίνης, οι περισσότεροι από τους οποίου φαίνεται να λαμβάνουν χώρα μόνο με δόσεις

του φαρμάκου υψηλότερες από τις κλινικά επιθυμητές (συχνά >20mg/L)

1. **PDE αναστολή**

   Η θεοφυλλίνη είναι ένας αδύναμος και μη εκλεκτικός αναστολέας των PDEs, ο οποίος διασπά τα κυκλικά νουλεοτίδια στο κύτταρο, και για το λόγο αυτό οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάριου cAMP και της κυκλικής γουανοσίνης προκαλώντας σύμφωνα με in vivo μελέτες χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών. Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η θεοφυλλίνη έχει εκλεκτικότητα για κάποιο συγκεκριμένο ισοένζυμο, όπως το PDE4, το οποίο είναι το επικρατέστερο PDE ισοένζυμο των φλεγμονωδών κυττάρων και το οποίο μεσολαβεί στις φλεγμονώδεις επιδράσεις στους αεραγωγούς.

2. **Ανταγωνισμός των υποδοχέων αδενοσίνης**

   Η θεοφυλλίνη είναι ένας δραστικός αναστολέας των υποδοχέων αδενοσίνης σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ανταγωνιζόμενη τους Α1- και Α2-υποδοχείς, αν και είναι λιγότερο αποτελεσματική έναντι των Α3-υποδοχέων. Αν και η αδενοσίνη έχει μικρή επίδραση στους λείους μύες των φυσιολογικών αεραγωγών in vitro, προκαλεί βρογχόσπασμο σε ασθματικούς ασθενείς.

3. **Επίδραση στην απόπτωση**

   Η παρατεταμένη επιβίωση των κοκκιοκυττάρων οφειλόμενη σε μείωση της απόπτωσης μπορεί να είναι σημαντική στη διαιώνιση της φλεγμονής στη ΧΑΠ (ουδετερόφιλα). Η θεοφυλλίνη προάγει την απόπτωση των ουδετεροφίλων in vitro. Αυτό σχετίζεται με τη μείωση της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2. Αυτή η δράση στα ουδετερόφιλα μπορεί να προκύπτει από τον ανταγωνισμό των Α2α –υποδοχέων της αδενοσίνης.

4. **Απελευθέρωση της IL-10**

   Η IL-10 έχει ένα ευρύ φάσμα αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων και υπάρχει ένδειξη ότι η έκκριση της μειώνεται στο άσθμα. Η θεοφυλλίνη αυξάνει την έκκριση της IL-10 πιθανώς μεσω του μηχανισμού της PDE αναστολής.

5. **Επίδραση στη μεταγραφή**

   Η θεοφυλλίνη εμποδίζει την μεταφορά του προφλεγμονώδους παράγοντα μεταγραφής, του παράγοντα κΒ (nuclear factor-κΒ) μέσα στον πυρήνα, μειώνοντας εν δυνάμει την έκφραση των γονιδίων φλεγμονής στη ΧΑΠ. Όμως, αυτές οι δράσεις εμφανίζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου μέσω πιθανώς αναστολής των PDEs.

6. **Ενεργοποίηση της δεακετυλάσης της ιστόνης**

   Η χρόνια φλεγμονή στη ΧΑΠ έχει σχέση με την αυξημένη έκφραση πολλών γονιδίων φλεγμονής τα οποία κωδικοποιούν τις κυτοκίνες, τις χυμοκίνες και άλλα παρόμοια μόρια. Η έκφραση αυτών των γονιδίων ρυθμίζεται από την ακετυλίωση των ιστονών του πυρήνα η οποία προκαλεί διάνοιξη της δομής της χρωματίνης επιτρέποντας έτσι στους παράγοντες μεταγραφής και στην RNA πολυμεράση να συνδεθούν στο DNA αρχίζοντας έτσι τη μεταγραφή. Η έκφραση των γονιδίων φλεγμονής ρυθμίζεται από την αυξημένη ακετυλίωση της ιστόνης 4. Στη ΧΑΠ υπάρχει αυξημένη ακετυλίωση των ιστονών ενώ ο βαθμός της ακετυλίωσης αυξάνει με τη βαρύτητα της νόσου. Η ακετυλίωση των ιστονών αντιστρέφεται από τις δεακετυλάσεις των ιστονών (histone deacetylases, HDACs). Η έκφραση των γονιδίων φλεγμονής καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της ακετυλίωσης των ιστονών (που ενεργοποιεί τη μεταγραφή) και την αποακετυλίωση (που τερματίζει την μεταγραφή).

Η δραστηριότητα των HDAC μειώνεται στα κυψελιδικά μακροφάγα των καπνιστών, ενώ υπάρχει μία συνολική μείωση της δραστηριότητας των HDAC στους ασθενείς με ΧΑΠ που σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και με την αυξημένη έκφραση του γονιδίου της IL-8. Επίσης, υπάρχει μία εκλεκτική μείωση στην έκφραση του ισοενζύμου HDAC-2, με μικρότερη μείωση των HDAC-3 και HDAC-5. Οι λόγοι της μείωσης των HDAC και κυρίως της HDAC-2 στη ΧΑΠ δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Όμως υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ανιόντα υπεροξειδίου (O2-) και νιτρικού οξέος (NO) που παράγονται από τον καπνό του τσιγάρου και τα κύτταρα φλεγμονής, προάγουν τον γρήγορο σχηματισμό περοξυνιτρίτη, η οποία προκαλεί απαζώτωση επιλεγμένων ομάδων τυροσίνης σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες όπως η HDAC-2 στους ασθενείς με ΧΑΠ (γεγονός που σχετίζεται με αυξημένη έκφραση της IL-8) προκαλώντας την αποδόμησή τους από πρωτεάσες, έχοντας ως αποτέλεσμα τα πολύ χαμηλά επίπεδα HDAC-2 στους πνεύμονες ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ.

Ένας σημαντικός μοριακός μηχανισμός της δράσης των κορτικοστεροειδών είναι η προσκόλλησή τους σε υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών των HDAC-2 στα ενεργοποιημένα γονίδια της φλεγμονής, τα οποία αναστρέφουν την ακετυλίωση των γονιδίων τερματίζοντας με τον τρόπο αυτό τη μεταγραφή. Στους ασθενείς με ΧΑΠ, η μείωση της έκφρασης των HDAC-2 μπορεί να εξηγήσει τη μη ευαισθησία της νόσου στα κορτικοστεροειδή.

Σε συνάρτηση με τα παραπάνω έχει βρεθεί ότι **χαμηλές συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης** μπορούν να αποκαταστήσουν τη δραστηριότητα και την έκφραση των HDAC-2 σε φυσιολογικά επίπεδα στα κυψελιδικά μακροφάγα ασθενών με ΧΑΠ και έτσι **να αποκαταστήσουν την απάντηση των κυττάρων αυτών στα κορτικοστεροειδή.** Στην πράξη χαμηλές δόσεις θεοφυλλίνης (που

επιτυγχάνουν **στο πλάσμα συγκεντρώσεις 5 με 10 mg/L**) μπορεί να αποκαταστήσουν την ανταπόκριση των ασθενών με ΧΑΠ στα κορτικοστεροειδή, έχοντας ως αποτέλεσμα την καταπολέμηση της φλεγμονής και την επιβράδυνση της προόδου της νόσου. Ο μοριακός μηχανισμός μεσω του οποίου η θεοφυλλίνη ενεργοποιεί την HDAC-2 είναι επί του παρόντος άγνωστοι, αλλά φαίνεται να λαμβάνουν χώρα στον πυρήνα μέσω της ενεργοποίησης συγκεκριμένων κινασών.

Δ. Η Παρενέργειες της θεοφυλλίνης

Παρά το κλινικό όφελος στην αποφρακτική νόσο των αεραγωγών, ο κύριος περιορισμός στη χρήση της θεοφυλλίνης είναι η συχνότητα των παρενεργειών της. Μη επιθυμητές παρενέργειες συνήθως εμφανίζονται όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ξεπερνά τα 20 mg/L. Διάφοροι παράγοντες επιδρούν στο μεταβολισμό της θεοφυλλίνης, η οποία μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P4501A2 (CYP1A2). Έτσι, φάρμακα που αναστέλλουν το CYP1A2 όπως οι μακρολίδες και οι κινολόνες, η σιμετιδίνη και η φλαβοξαμίνη μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα θεοφυλλίνης του πλάσματος ώστε να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι κεφαλαλγίες, η ναυτία, οι έμετοι, η κοιλιακή δυσανεξία και η κόπωση. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν αυξημένη γαστρική έκκριση, ΓΟΠ και αυξημένη διούρηση. Σε υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου, μπορεί να εμφανιστούν σπασμοί, αρρυθμίες και θάνατος. Η χρήση χαμηλών δόσεων θεοφυλλίνης που επιτυγχάνουν στο πλάσμα συγκεντρώσεις **5 με 10 mg/L** είναι ασφαλείς όσο αφορά τις παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα κάνοντας μη αναγκαία την παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ-4 (PDE-4)

Οι φωσφοδιεστεράσες ανήκουν σε μια οικογένεια ενζύμων που υδρολύουν τα κυκλικά νουκλεοτίδια cAMP και cGMP τα οποία αποτελούν σημαντικούς ενδοκυττάριους μεσολαβητές στη ρύθμιση διαφόρων κυτταρικών λειτουργιών. Συγκεκριμένα, οι φωσφοδιεστεράσες υδρολύουν τον 3΄φωσφοδιεστερικό δεσμό των κυκλικών νουκλεοτιδίων μειώνοντας έτσι τα επίπεδα του ενδοκυττάριου cAMP και cGMP. Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί 11 οικογένειες φωσφοδιεστερασών με διαφορές ως προς την αλληλουχία, την ειδικότητα του υποστρώματος, την ιστική κατανομή, τον απαιτούμενο συμπαράγοντα δράσης και την αναστολή τους από διαφορετικά μόρια.

Η φωσφοδιεστεράση 4 (PDE4) συγκεκριμένα βρίσκεται στις λείες μυικές ίνες των αεραγωγών, σε πολλά φλεγμονώδη κύτταρα, έχει τη μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το cAMP και παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον καθώς εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των αποφρακτικών νοσημάτων των αεραγωγών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η παρουσία τεσσάρων γονιδίων υπεύθυνων για την παραγωγή αντίστοιχων υποτύπων φωσφοδιεστεράσης 4 · τρια από αυτά (PDE4A, PDE4B και PDE4D) βρίσκονται σε αφθονία σε φλεγμονώδη κύτταρα και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού που περιλαμβάνουν μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, ηωσινόφιλα, Τ και Β κύτταρα. Το τέταρτο γονίδιο PDE4 (PDE4C) εντοπίζεται στους όρχεις, στους σκελετικούς μυς και στον εγκέφαλο.

Προϊόντα της νεότερης φαρμακευτικής έρευνας στη θεραπεία της ΧΑΠ αποτελούν οι σύγχρονοι εκλεκτικοί αναστολείς της PDE4 η cilomilast και η roflumilast με τη δεύτερη να είναι πιο δραστική και μαζί με τον ενεργό μεταβολίτη της (roflumilast-N-oxide) έχει μη εκλεκτική ανασταλτική δράση στις PDE4B και PDE4D. Η PDE4B συνδέεται στενότερα με φλεγμονώδεις διεργασίες ενώ η PDE4D σχετίζεται με αίσθημα ναυτίας πιθανά μέσω κεντρικής δράσης. Η PDE4 μπορεί να υπάρχει σε δυο ξεχωριστές μορφές που έχουν οριστεί ως PDE4H (**H**igh affinity rolipram binding site) και η PDE4L (**L**ow affinity rolipram binding site). Η rolipram είναι παλαιός εκλεκτικός αναστολέας της PDE4 που είχε χρησιμοποιηθεί ως αντικαταθλιπτικό αλλά αποσύρθηκε λόγω των έντονων παρενεργειών του. Έχει αποδειχθεί ότι συγκεκριμένες παρενέργειες όπως έμετοι και γαστρική υπερέκκριση συνδέονται με αναστολή της PDE4H ενώ μερικές ευεργετικές επιδράσεις προέρχονται από την αναστολή της PDE4L. Η roflumilast και η cilomilast έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα για την PDE4L γεγονός που τους προσδίδει μεγαλύτερο θεραπευτικό εύρος και καλύτερη αποτελεσματικότητα.

Η roflumilast μέσω αναστολής της PDE4 καταστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών, την υπερπλασία των κυττάρων, τη χημειοταξία, την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής και τη σύσπαση των λείων μυικών ινών. Τόσο σε in vivo όσο και σε in vitro μελέτες παρουσιάζει ευρεία αντιφλεγμονώδη δράση μέσω καταστολής φλεγμονωδών κυττάρων, ελάττωσης της μικροαγγειακής διαπερατότητας, μείωσης της παραγωγής οξειδωτικών μορίων και της έκφρασης μορίων προσκόλλησης ενώ παράλληλα έχει κυτταροπροστατευτική δράση στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών. Επιπρόσθετη είναι η ανοσορρυθμιστική της δράση μέσω της κατασταλτικής της δράσης στα CD4-Τ κύτταρα και στα δενδριτικά κύτταρα.

Η υπερέκκριση βλέννης στη ΧΑΠ σε έδαφος αυξημένης δραστηριότητας του γονιδίου MUC5AC συμβάλλει στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η roflumilast μειώνει αποτελεσματικά την έκφραση του γονιδίου στο επιθήλιο των αεραγωγών και κατά συνέπεια την παραγωγή βλέννης.

Με άγνωστο μηχανισμό οι εκλεκτικοί αναστολείς της PDE4 μειώνουν την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου και του παράγοντα TNF-a. Πιθανολογείται ότι η αυξημένη απελευθέρωση IL-10 από τα μονοκύτταρα με τη δράση

της roflumilast λειτουργεί ως παράγοντας καταστολής του TNF-a.

Η roflumilast παρουσιάζει 80% βιοδιαθεσιμότητα σε per os χορήγηση με χρόνο ημίσειας ζωής 10 ώρες, ενώ ο ενεργός μεταβολίτης της έχει αντίστοιχα t½ 20 ώρες. Ο χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης της roflumilast είναι 1-5 ώρες και 12 ώρες για τον ενεργό μεταβολίτη της. Δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής ή την καπνιστική συνήθεια και δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν αλληλεπιδρά με την ερυθρομυκίνη όπως συμβαίνει με τη cilomilast προκαλώντας επίταση των παρενεργειών από το γαστρεντερικό και επιπλέον δε χρειάζεται τροποποίηση της δόσης επί συγχορήγησης βαρφαρίνης. Δεν αλληλεπιδρά με την εισπνεόμενη σαλβουταμόλη και βουδεσονίδη.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι η κεφαλαλγία, η ναυτία και ο έμετος. Η roflumilast προκαλεί γαστρική υπερέκκριση από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου γεγονός που ευθύνεται για τις γαστρεντερικές διαταραχές όπως διάρροια και κοιλιακά άλγη που αναφέρονται στην κλινική πράξη. Οι αντιδράσεις αυτές είναι δοσοπεριοριζόμενες και στις μακροχρόνιες μελέτες η συχνότητα εμφάνισης τους ήταν περιορισμένη. Επίσης από τοξικολογικές μελέτες σε ποντίκια αναφέρονται περιστατικά ισχαιμικής κολίτιδας σε μεγάλες δόσεις αναστολέων PDE4, χωρίς όμως να υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία μέχρι σήμερα με τη χρήση των cilomilast και roflumilast. Παρόλ' αυτά είναι απαραίτητη η επαγρύπνηση σε περίπτωση εμφάνισης επίμονου κοιλιακού άλγους και διάρροιας.

Μελέτη που εκτίμησε το ρόλο της roflumilast μετά από πρόκληση οξείας φλεγμονής στο πνευμονικό παρέγχυμα ποντικών μετά από έκθεση τους για 20 λεπτά σε καπνό τσιγάρου έδειξε πως η roflumilast περιορίζει το βαθμό της φλεγμονώδους απάντησης. Αντίστοιχη είναι και η επίδραση της μετά από μακροχρόνια έκθεση των πειραματόζωων (7 μήνες) σε καπνό τσιγάρου. Επίσης αναστολή της PDE4 με θεραπεία για 4 εβδομάδες με roflumilast 38 ασθενών με ΧΑΠ, έδειξε πως μειώνει τον αριθμό των ουδετερόφιλων, των ηωσινόφιλων καθώς και διαλυτών δεικτών ουδετεροφιλικής και ηωσινοφιλικής φλεγμονής στα προκλητά πτύελα.

Σύμφωνα με τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 1411 ασθενείς με ΧΑΠ, η roflumilast βελτιώνει τον FEV1 μετά βρογχοδιαστολή, ελαττώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων και βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Δεύτερη μελέτη με παρόμοιο σχεδιασμό αλλά μεγαλύτερη διάρκεια (52 εβδομάδες) έδειξε πως η roflumilast βελτιώνει μεν τον FEV1 μετά βρογχοδιαστολή αλλά δεν έχει καμία επίδραση στη συχνότητα των παροξύνσεων ή στο score δύσπνοιας. Τα διαφορετικά αυτά αποτελέσματα δεικνύουν την ανάγκη για πρόσθετες καλά σχεδιασμένες και μεγάλης διάρκειας μελέτες με στόχο να καθοριστεί αν τα βραχυπρόθεσμα ωφέλη από τη roflumilast είναι μόνιμα. Επίσης θα ήταν ωφέλιμο να συγκριθεί με άλλες θεραπείες-κατηγορίες φαρμάκων που αποτελούν το gold standard στη ΧΑΠ. Η πιθανότητα της βελτίωσης της δράσης των β2 διεγερτών μακράς δράσης με τη συγχορήγηση της roflumilast μέσω αύξησης του ενδοκυττάριου cAMP και επομένως της ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης με αποτέλεσμα την αναστολή της αποακετυλίωσης της ιστόνης και κατ' επέκταση της διαδικασίας μεταφοράς φλεγμονωδών παραγόντων, είναι κριτικής σημασίας και πολλά υποσχόμενη για το μέλλον της θεραπείας της ΧΑΠ.

N - ΑΚΕΤΥΛΟΚΥΣΤΕΪΝΗ

Το οξειδωτικό stress εμπλέκεται στην παθογένεια και στην πρόοδο της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Τόσο οι ερεθιστικοί οξειδωτικοί παράγοντες από τον εισπνεόμενο καπνό του τσιγάρου, όσο και εκείνοι που ενδογενώς σχηματίζονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα συνιστούν ένα αυξανόμενο ενδοπνευμονικό οξειδωτικό φορτίο. Το οξειδωτικό stress προκαλεί δομικές αλλαγές σε βασικά συστατικά των πνευμόνων, συμβάλλοντας σε μη αναστρέψιμες βλάβες στο παρέγχυμα και στους αεραγωγούς. Επιπρόσθετα, προκαλεί μεταβολές στην τοπική ανοσολογική απάντηση, αυξάνοντας τον κίνδυνο για λοιμώξεις και παροξύνσεις, τα οποία με τη σειρά τους επιταχύνουν την έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Ο αντιοξειδωτικός παράγοντας N-ακετυλοκυστείνη (N-acetylcysteine, NAC), μία πρόδρομος ουσία της γλουταθειόνης, έχει χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με ΧΑΠ με απώτερο στόχο τη μείωση των συμπτωμάτων, των παροξύνσεων και την επιβράδυνση της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας.

Φαρμακολογία της N-ακετυλοκυστείνης

Αντιοξειδωτικές ιδιότητες

Η N-ακετυλοκυστείνη επιδεικνύει άμεσες και έμμεσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η ελεύθερη ομάδα θείου μπορεί και αλληλεπιδρά με τις ηλεκτρόφιλες ομάδες των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί στο δισουλφίδιο της N-ακετυλοκυστείνης, το κύριο τελικό προϊόν. Επιπρόσθετα, η N-ακετυλοκυστείνη ασκεί μία έμμεση αντιοξειδωτική δράση που έχει σχέση με το ρόλο της στη σύνθεση της γλουταθειόνης. Η γλουταθειόνη είναι ένα τριπεπτίδιο που συντίθεται από γλουταμικό οξύ, κυστεϊνη και γλυκίνη. Δρα ως προστατευτικός παράγοντας έναντι ενδογενών τοξικών παραγόντων (από την κυτταρική αερόβια αναπνοή και τον μεταβολισμό των φαγοκυττάρων) καθώς και εξωγενών παραγόντων (όπως το NO, το οξείδιο του θείου καθώς και άλλα συστατικά του

καπνού του τσιγάρου και της ατμοσφαιρικής ρύπανσης). Η σύνθεση της γλουταθειόνης λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ και στους πνεύμονες. In vitro, η N-ακετυλκυστεϊνη συμμετέχει στη σύνθεση της γλουταθειόνης καθώς διαπερνά εύκολα τα κύτταρα και στη συνέχεια αποακετυλιώνεται για να σχηματίσει κυστεϊνη. Η σύνθεση της γλουταθειόνης εξαρτάται από την διαθεσιμότητα της κυστείνης. Σε περίπτωση εξάντλησης των αποθεμάτων της γλουταθειόνης ή αυξημένων απαιτήσεων, τα επίπεδα της γλουταθειόνης μπορεί να αυξηθούν προσφέροντας επιπλέον κυστεϊνη μέσω της N-ακετυλοκυστείνης.

Κλινική φαρμακολογία

Η N-ακετυλκυστεϊνη απορροφάται ταχέως μετά από per os χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση της στο πλάσμα επιτυγχάνεται 2-3 ώρες από τη χορήγηση, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 6,3 ώρες. Έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ η συγκέντρωση της γλουταθειόνης στο πλάσμα παρέμεινε αμετάβλητη μετά την per os χορήγηση N-ακετυλοκυστείνης 600 mg εφάπαξ ημερησίως, ενώ 600 mg τρεις φορές ημερησίως αύξησαν τα επίπεδα γλουταθειόνης πλάσματος. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία τα οποία φανερώνουν μία παροδική δοσοεξαρτώμενη επίδραση της N-ακετυλοκυστείνης στα επίπεδα κυστεϊνης και γλουταθειόνης των πνευμόνων.

Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της N-ακετυλοκυστείνης

Η αποτελεσματικότητα της N-ακετυλοκυστείνης στη σύνθεση της γλουταθειόνης έχει μελετηθεί σε πνεύμονες ποντικιών. Η N-ακετυλοκυστείνη διαπιστώθηκε ότι μειώνει τις βλάβες στα επιθηλιακά κύτταρα που προκαλούνται από την H2O2 in vitro, ενώ επιπρόσθετα μειώνει τις προκαλούμενες από τον καπνό του τσιγάρου ανωμαλίες στα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα, στα κυψελιδικά μακροφάγα και στους ινοβλάστες. Επιπλέον, μετριάζει την υπερπλασία των εκκριτικών κυττάρων που προκαλείται από τον καπνό του τσιγάρου και παρεμποδίζει την προκαλούμενη από το υποχλωρικό οξύ αδρανοποίηση της α1-αντιθρυψίνης in vitro.

Ένα σημαντικό ποσοστό των ερυθροκυττάρων σε ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζει μορφολογικές βλάβες λόγω υψηλών συγκεντρώσεων H2O2, οι οποίες σχετίζονται με τη μειωμένη ανταλλαγή οξυγόνου. Η θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ με 1.2 ή 1.8 g την ημέρα N-ακετυλοκυστείνης για 2 μήνες βελτίωσε το σχήμα των ερυθροκυττάρων, μείωσε τις συγκεντρώσεις H2O2 κατά 38-54% ενώ αύξησε τα επίπεδα των θειικών ομάδων κατά 50-68%.

Η θεραπεία με N-ακετυλοκυστείνη μπορεί να μεταβάλει τη δυσαναλογία οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών παραγόντων. 600 mg την ημέρα N-ακετυλοκυστείνης αύξησαν τα επίπεδα γλουταθειόνης στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των πνευμόνων και μείωσε την παραγωγή ROS από τα κυψελιδικά μακροφάγα, ενώ σε ασθενείς με ΧΑΠ μειώθηκε η συγκέντρωση της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης των πτυέλων καθώς και η προσκόλληση των ουδετερόφιλων. In vitro, η N-ακετυλοκυστείνη μείωσε το μικροβιακό φορτίο του Haemophilus influenzae και Streptococcus pneumoniae στα επιθηλιακά κύτταρα του οροφάρυγγα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε βελτίωση στη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των κυψελιδικών μακροφάγων καθώς και αύξηση στην έκκριση του λευκοτριένιου B4 το οποίο παρουσιάζει χημειοτακτική δραστηριότητα και αποτελεί σημαντικό αμυντικό μηχανισμό έναντι βλαπτικών παραγόντων. Ακόμη, η θεραπεία με N-ακετυλοκυστείνη είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση της δραστηριότητας της ελαστάσης, τόσο στις βρογχοκυψελιδικές κοιλότητες όσο και στο πλάσμα, κάτι που σχετίζεται με την ιδιότητά της να «καθαρίζει» το HOCl. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η N-ακετυλοκυστείνη αναστέλλει τη δραστηριότητα του παράγοντα μεταγραφής NF- κB.

Επιδράσεις της N-ακετυλοκυστείνης στο οξειδωτικό stress που προκαλείται από ιούς.

Η παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου αυξάνεται όταν αυτά προσβάλλονται από ιούς. Η N-ακετυλοκυστείνη φαίνεται ότι παίζει προστατευτικό ρόλο αυξάνοντας την αντίσταση ποντικιών στον ιό της influenza. Ο ιός της influenza αυξάνει την παραγωγή ROS στα επιθηλιακά κύτταρα, ενώ ενεργοποιεί τον NF- κB παράγοντα μεταγραφής. Οι ρινοϊοί επίσης, διεγείρουν την παραγωγή H2O2 και προάγουν το οξειδωτικό stress στα κύτταρα του ανθρώπινου αναπνευστικού επιθηλίου, ενώ οι επιδράσεις του οξειδωτικού stress φαίνεται ότι αναστέλλονται από την N-ακετυλοκυστείνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Η βλεννολυτική δράση της N-ακετυλοκυστείνης

Εκτός από τις αντιοξειδωτικές τις ιδιότητες, η N-ακετυλοκυστείνη επιδεικνύει και βλεννολυτικές ιδιότητες καταστρέφοντας τους δισουλφιδικούς δεσμούς των βλεννοπρωτεϊνικών μακρομορίων. Αυτή η δράση οφείλεται στην ύπαρξη ελεύθερης σουλφιδικής ομάδας στο μόριο της N-ακετυλοκυστείνης. Επίσης, in vitro μειώνεται η γλοιότητα της βλέννης σε ανθρώπινες τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. Σε ένα μοντέλο πειραματόζωων με χρόνια βρογχίτιδα, η per os χορήγηση N-ακετυλοκυστείνης ανέστειλε την προκαλούμενη από τον καπνό υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και την οφειλόμενη σε αυτή υπερέκκριση βλέννης.

Οι κλινικές εφαρμογές της N-ακετυλοκυστείνης σε ασθενείς με ΧΑΠ

Η κλινική αποτελεσματικότητα της N-ακετυλοκυστείνης έχει διερευνηθεί με ένα αριθμό τόσο ανοιχτών

όσο και διπλών-τυφλών μελετών σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα ή χωρίς ΧΑΠ. Σε μία ανοικτή κλινική μελέτη που περιελάμβανε 1.392 ασθενείς μετά από χορήγηση 600 mg/day N-ακετυλοκυστείνης για 2 μήνες η γλοιότητα των εκκρίσεων βελτιώθηκε στο 80% των περιπτώσεων, η φύση των εκκρίσεων βελτιώθηκε στο 59%, η δυσκολία στην απόχρεμψη βελτιώθηκε στο 74%, ενώ η σοβαρότητα του βήχα βελτιώθηκε στο 71%. Σύμφωνα με άλλη μελέτη ο αριθμός των βακτηριδίων που αποίκιζαν τους αεραγωγούς μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε N-ακετυλοκυστείνη, ενώ η δράση αυτή ήταν πιο έκδηλη σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα. Επίσης, η θεραπεία με 600 mg την ημέρα N-ακετυλοκυστείνης για 12 μήνες μείωσε τη συγκέντρωση του H2O2 στον εκπνεόμενο αέρα ασθενών με σταθερή ΧΑΠ σε σύγκριση με το placebo (FEV1 ~ 60-70 % προβλ.). Υψηλότερη δόση της N-ακετυλοκυστείνης (1.2 g την ημέρα) μείωσε τη συγκέντρωση του H2O2 μέσα σε μία περίοδο 30 ημερών, δείχνοντας μια δοσοεξαρτώμενη επίδραση επάνω σε αυτόν τον παράγοντα του οξειδωτικού stress. Με βάση άλλη έρευνα, η N-ακετυλοκυστείνη αποτελεί μία σύγχρονη θεραπευτική προοπτική για τους ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς η κύρια δράση της είναι η μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων ενώ η κλινική βελτίωση του οξέος επεισοδίου σχετίζεται με τη μείωση της δύσπνοιας (χωρίς όμως στατιστική σημασία) και τη βλεννολυτική δράση της.

Η έλλειψη αποτελεσματικότητας της N-ακετυλοκυστείνης στη θεραπεία των παροξύνσεων της ΧΑΠ διαπιστώθηκε με μία τυχαιοποιημένη διπλή–τυφλή μελέτη 50 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν N-ακετυλοκυστείνη (600mg 2 φορές την ημέρα) ή placebo για 7 ημέρες. Δεν υπήρξε διαφορά στον FEV 1, στη ζωτική χωρητικότητα, στον κορεσμό του οξυγόνου, στη δύσπνοια ή στη διάρκεια των συμπτωμάτων μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Σε μία μεγάλη μελέτη σχετικά με τη χρήση της N-ακετυλοκυστείνης στη θεραπεία της ΧΑΠ, την πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη (BRONCUS), στην οποία χορηγήθηκε τυχαιοποιημένα σε 523 ασθενείς με ΧΑΠ N-ακετυλοκυστείνη ή placebo για τρία χρόνια, προέκυψε ότι ο αριθμός των παροξύνσεων και των μεταβολών της πνευμονικής λειτουργίας δεν διέφερε στις δύο ομάδες, αν και σε μια υποομάδα ασθενών διαπιστώθηκε μείωση των παροξύνσεων μεταξύ ασθενών που δεν έλαβαν εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή.

Συμπερασματικά, στοιχεία ερευνών in vitro και in vivo δείχνουν ότι η N-ακετυλοκυστείνη προστατεύει τους πνεύμονες από τοξικούς παράγοντες ενισχύοντας τους μηχανισμούς άμυνας των πνευμόνων τόσο με τις άμεσες αντιοξειδωτικές της ιδιότητες όσο και με τον έμμεσο ρόλο της στη σύνθεση της γλουταθειόνης. Στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με N-ακετυλοκυστείνη σε δόση 600mg την ημέρα δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο παρόξυνσης της ΧΑΠ ούτε να αναστέλλει την ετήσια απώλεια FEV1 ενώ βελτιώνει τα συμπτώματα σε σχέση με τη χορήγηση placebo. Συζητείται ότι τα αποτελέσματα, όπως αυτά της μελέτης BRONCUS, να ήταν διαφορετικά εάν η δόση της NAC ήταν μεγαλύτερη (1200 ή 1800 mg ημερησίως), όμως αυτό δεν έχει αποδειχτεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barnes PJ. Theophylline: New Perspectives for an Old Drug. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 813-818.
2. Barnes PJ. Reduced Histone Deacetylase in COPD. Chest 2006; 29: 151-155.
3. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, www.uptodate.com
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (www. goldcopd.com). Date updated: July 2005.
5. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:813-818.
6. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. JEM 2004; 200(5):689-695.
7. Τρακατέλλης Α. Βιοχημεία, 1994. Τόμος Α΄: μέρος 2, σελ. 330-333.
8. Torhy TJ. Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:351-370.
9. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet 2005; 365:167-175.
10. Souness JE, Aldous D, Sargent C. Immunosuppressive and antiinflammatory effects of cyclic AMP phosphodiesterase (PDE) type 4 inhibitors. Immunopharmacology 2000; 47:127-162.
11. Gibson JG, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. Πνευμονολογία, 2004. Τόμος 2, σελ. 1367-1377.
12. Zussman BD, Benincosa LJ, Webber DM, et al. An overview of the pharmacokinetics of cilomilast (Ariflo), a new, orally active phosphodiesterase 4 inhibitor, in healthy young and elderly volunteers. J Clin Pharmacol 2001; 41:950-958.
13. Kelly J, Murdoch RD, Clark Dj, Webber DM, Fuder H. Warfarin pharmacodynamics unaffected by cilomilast. Pharmacotherapy 2001; 35:1535-1539.
14. Zussman BD, Kelly J, Murdoch RD, Clark Dj, Schubert C, Collie H. Cilomilast: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with digoxin. Clin Ther 2001; 23:921-931.
15. Manegold A, Hauns B, David M, Zech K, Bethke T, Wurst W. Pharmacokinetic characteristics of roflumilast administered in gradually increasing doses of 500mcg to 1000mcg are dose linear in healthy subjects. Eur Respir J 2002; 20(suppl 38):108S.
16. Weimar C, Bethke T, Wetphal K, Zech K, Siegmund W, Wurst

W. Roflumilast and its active metabolite, roflumilast N-oxide do not interact with inhaled salbutamol. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: A594.
17. Hunnemeyer A, Bethke M, David M, Wetphal K, Siegmund W, Wurst W. No interaction of roflumilast and its active metabolite, roflumilast N-oxide with inhaled budesonide. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: A595.
18. Hidi R, Timmermans S, Liu E, Schudt C, Dent G, Holgate ST, Djucanovits R. Phosphodiesterase and cyclic adenosine monophosphate-dependent inhibition of T-lymphocyte chemotaxis. Eur Respir J 2000; 15:342- 349.
19. Mata M, Sarria B, Buenestado A, Cartijo J, Cerda M, Morcillo EJ. Phosphodiesterase 4 inhibition decreases MUC5AC expression induced by epidermal growth factor in human airway epithelial cells. Thorax 2005; 60:144-152.
20. Underwood DC, Matthews JK, Osborn RR, Bochnowicz S, Torphy TJ. The influence of endogenous catecholamines on the inhibitory effects of rolipram against early-phase and late-phase response to antigen in the guinea-pig. J Pharmacol Exp Ther 1997; 280:210-219.
21. Griswold DE, Webb EF, Breton J, White JR, Marshall PJ, Torphy TJ. Effect of the selective phosphodiesterase type IV inhibitor, rolipram on the fluid and cellular phases of the inflammatory response. Inflammation 1993; 17:333-334.
22. Rabe FK, Bateman ED, O' Donnell D, Witte S, Bredenbroker D, Bethke DT. Roflumilast- an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet 2005; 366:563-571.
23. Rennard SI, Schachter N, Strek M, Rickard K, Amit O. Cilomilast for COPD. Results of a 6-month, placebo controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. Chest 2006; 129:56-66.
24. Celli B. COPD, inflammation and its modulation by phosphodiesterase 4 inhibitors. Chest 2006; 129(editorial): 5-6.
25. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, Parker D, matin D, Majumdar S, Vignola AM, Kroegel C, Morell F, Hansel TT, Rennard SI, Compton C, Amit O, Tat T, Edelson J, Pavord ID, Rabe KF, Barnes NC, Jeffery PK. Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:976-982.
26. Van Schalkwyk EM, van Heerden K, Bredenbroker D, et al. Dose dependent inhibitory effect of roflumilast, new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor on allergen induced early and late asthmatic reaction. Eur Respir J 2002; 20(suppl 38):110S.
27. Timmer W, Leclerc V, Birraux G, Neuhauser M, Hatzelmann A, Bethke T, Wurst W. The new phosphodiesterase 4 inhibitor Roflumilast is efficacious in exercise- induced Asthma and leads to suppression of LPS-stimulated TNF-a Ex vivo. J Clin Pharmacol 2002; 42:297-303.
28. Compton CH, Duggan M, Cedar E, et al. Ariflo efficacy in a 12-month study of patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:A505.
29. Leichtl S, Schmid-Wirlitch C, Brendenbroker D, Rathgeb F, Wurst W. Roflumilast, a new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor is effective in the treatment of asthma. Eur Respir J 2002; 20(suppl 38):303S.
30. Albrecht A, Leichtl S, Bredenbroker D, Bethke T, Wurst W. A new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor, with beclomethasone propionate in asthma control. Eur Respir J 2002; 20(suppl 38):304S.
31. Martorana PA, Benedetta Lunghi, Monica Lucattelli,[1] Giovanna De Cunto, R.B and Giuseppe Lungarella. Effect of roflumilast on inflammatory cells in the lungs of cigarette smoke-exposed mice. BMC Pulm Med.2008;8:17
32. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. Thorax 2007;62:1081-1087.
33. The Annals of Pharmacotherapy: Vol 40,No6 pp.1096-1104. DOI 10.1345/aph 1E651
34. The inhibitory effects of roflumilast on lipopolysaccharide-induced NO production in RAW264.7 Inflammation research Volume 54, Number 12/Dec 2005 p.508-513.
35. Roflumilast attenuates pulmonary inflammation upon segmental endotoxin challenge in healthy subjects. Pulm Pharmacol Ther.2008 Aug;21(4):616-23 Epub 2008 Feb 21
36. Field SK. Roflumilast: an oral once daily selective PDE4 inhibitor for the management of COPD and asthma. Expert Opin Investig Drugs.2008 May; 17 (5):811-8.
37. Kroegel C, Foerster M. PDE4 inhibitors as a novel approach for the treatment of respiratory disease: cilomilast. Expert Opin Investig Drugs.2007 Jan;16 (1): 109-24
38. Spina D. PDE4 inhibitors: current status. Br J Pharmacol.2008 Oct;155 (3):308-15 Epub Jul 2008.
39. Vignola AM. PDE4 inhibitors in COPD – a more selective approach to treatment. Respir Med 2004 Jun;98 (6): 495-503
40. Fan Chung K. PDE4 inhibitors in airway disease. Eur J Pharmacol,2006 Mar 8;533(1-3): 110-7 Epub 2006 Feb 2.
41. Christie P. Roflumilast: a selective PDE4 inhibitor. Drugs Today (Barc). 2005 Oct;41 (10): 667-75.
42. Antoniu SA. Roflumilast for the treatment of COPD. Curr Opin Investig Drugs. 2006 May;7 (5): 412-7.
43. Borswell Smith V, Cazzola M, Page CP. Are PDE4 inhibitors just more theophylline? J Allergy Clin Immunol2006 Jun; 117(6):1237-43 Epub 2006 May 3.
44. Peter M. A. Calverley, Fernando Sanchez-Toril, Andrew McIvor, Peter Teichmann, Dirk Bredenbroeker and Leonardo M. Fabbri Effect of 1-Year Treatment with Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J respire Crit Care Med 2007; 176:154.
45. TL Lemke, DA Williams, VF Roche, SW Zito. Foye´s principles of medicinal chemistry. 6th edition p480-486.
46. Dekhuijzen P.N.R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their Relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J* 2004; 23:629-636
47. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary Disease, www.uptodate.com
48. Role of mucoactive agents in the treatment of COPD, www.uptodate.com
49. Hotoleanu Cr., Rusu M.L., Porojan-Iuga M. N-Acetylcysteine: the Antioxidant Properties Useful in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Seria F Chemia 9(2006-1): 67-71

ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Βασιλική Τσαγκάρη, Μάριος Ζωντανός, Μαρία Παλαύρα
8η Πνευμονολογική Κλινική, Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

Το κάπνισμα αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Στις ανεπτυγμένες χώρες το κάπνισμα ευθύνεται για το 80-85% των περιπτώσεων ΧΑΠ. Παρόλο που υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των ατόμων όσον αφορά στην ευαισθησία στον καπνό του τσιγάρου, φαίνεται ότι περίπου 15% των καπνιστών αναπτύσσουν συμπτωματική ΧΑΠ. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζουν μείωση της ροής του αέρα χωρίς να έχουν κλινικά σημαντική δύσπνοια. Επιπλέον συμπτώματα, όπως βήχας και πτύελα μπορούν να εμφανιστούν ανεξάρτητα από την ύπαρξη περιορισμού της ροής αέρα. Η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί λοιπόν, την πιο σημαντική θεραπευτική παρέμβαση ώστε να μειωθούν τα συμπτώματα σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ αλλά, το πιο σημαντικό, να προληφθεί η εμφάνιση της συγκεκριμένης νόσου.

Εθισμός στη νικοτίνη

Όλες οι απόψεις συγκλίνουν στο γεγονός ότι το κάπνισμα δεν αποτελεί μια απλή συνήθεια αλλά έναν εθισμό με πολύπλοκο ψυχοπαθολογικό υπόβαθρο. Το πιο σημαντικό συστατικό στον καπνό του τσιγάρου που οδηγεί σε εθισμό είναι η νικοτίνη. Αυτό το αλκαλοειδές παράγεται από τον καπνό (φυτό) ως μέσο χημικής άμυνας του ενάντια σε επιβλαβή έντομα**,** μέσω ενεργοποίησης των χολινεργικών υποδοχέων, που οδηγεί σε δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος του εντόμου. Υποδοχείς ευαίσθητοι στη νικοτίνη, είναι παρόντες και στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών.

Η χορήγηση νικοτίνης συνδέεται με έναν αριθμό συμπτωμάτων, το σημαντικότερο από τα οποία είναι η εμφάνιση αισθήματος ευφορίας. Από αυτή την άποψη η νικοτίνη θεωρείται ότι δρα με τρόπο παρόμοιο με τα οποιοειδή, με τη διαφορά ότι η δράση της εμφανίζεται με πολύ μικρότερες δόσεις. Όλες αυτές οι ψυχοδραστικές ουσίες φαίνονται να μοιράζονται κοινές φυσιολογικές οδούς. Συγκεκριμένα η απελευθέρωση ντοπαμίνης από τους νευρώνες που άρχονται από την κοιλιακή περιοχή του εγκεφάλου πιστεύεται ότι είναι καθοριστική για τη δράση αυτών των παραγόντων. Η νικοτίνη, όπως τα οποιοειδή και η αιθανόλη, αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης από αυτούς τους νευρώνες μέσω αλλαγής της νευρωνικής δραστηριότητας. Η ντοπαμινεργική αυτή δράση αποτελεί την κοινή τελική οδό διά της οποίας προκαλείται ευχαρίστηση από τη χρήση όλων των ψυχοτρόπων εθιστικών ουσιών (αλκοόλ, οπιοειδή, κοκαΐνη, ινδική κάνναβις κ.α)

Εκτός από το αίσθημα ευφορίας οι καπνιστές φαίνεται να υφίστανται και άλλες ψυχοδραστικές ιδιότητες της νικοτίνης. Αυτές περιλαμβάνουν τόσο ένα αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα, αλλά και πιθανώς μια ενίσχυση γνωσιακών λειτουργιών, χρήσιμη ιδιαίτερα σε εργασίες που απαιτούν μνήμη και προσοχή σε αντίξοες συνθήκες. Κάποιες από τις αντικαταθλιπτικές επιδράσεις που συνδέονται με το κάπνισμα, πχ η καταστολή της δράσης της μονοαμινοξιδάσης, φαίνονται να οφείλονται σε παράγωγα εκτός της νικοτίνης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, οι δράσεις της νικοτίνης μπορεί να αποτελούν σημαντικό όφελος για τους καπνιστές, και κατά συνέπεια η απώλειά τους μπορεί να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για τη διάθεση διακοπής καπνίσματος. Επιπλέον η νικοτίνη αποτελεί μια εθιστική ουσία. Η διακοπή χρήσης νικοτίνης συνδέεται με ένα καλώς περιγεγραμμένο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχές ύπνου, βραδυκαρδία, άγχος, διαταραχές προσοχής, καθυστερημένες αντιδράσεις, ανησυχία, ναυτία, ανικανότητα, σύγχυση, πείνα, αύξηση σωματικού βάρους, κατάθλιψη. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται μέσα σε 12 ώρες και μπορεί να επιμείνουν για 3 εβδομάδες παρόλο που η όρεξη παραμένει αυξημένη για πάνω από 10 εβδομάδες.

Διακοπή καπνίσματος

Οι προσπάθειες διακοπής καπνίσματος χωρίζονται σε δυο κατηγορίες. Την φαρμακολογική και την προσέγγιση συμπεριφοράς (υποστηρικτική θεραπεία).

1. **Ρωτήστε τον/την ασθενή αν καπνίζει**
   Αναγνώριση καπνιστών
2. **Συμβουλεύστε**
   Συμβουλεύστε κάθε καπνιστή ξεχωριστά να διακόψει το κάπνισμα
3. **Αξιολογήστε**
   Εκτιμήστε την επιθυμία για διακοπή
   Τονώστε το κίνητρο για τη διακοπή
4. **Βοηθήστε**
   Εκτιμήστε το κίνητρο και βοηθήστε τον ασθενή με ένα σχεδιασμό για τη διακοπή του καπνίσματος, δώστε την κατάλληλη αγωγή
   Ορίστε την ημερομηνία διακοπής καπνίσματος - Δώστε πρακτικές συμβουλές. Συστήστε τη χρήση φαρμακευτικής θεραπείας
   Συστήστε ψυχολογική υποστήριξη
5. **Προγραμματίστε παρακολούθηση**
   Είτε τηλεφωνικά, είτε με επίσκεψη στο ιατρείο

Σύντομη και έγκυρη συμβουλή για διακοπή καπνίσματος από τους γιατρούς μπορεί να αυξήσει τις προσπάθειες

για διακοπή κατά 40% και μπορεί να αυξήσει το ποσοστό αποχής από το κάπνισμα για ένα χρόνο κατά 2.5%. Αυτή η απλή αλλά σημαντική παρέμβαση υπογραμμίζεται από σημαντικά κείμενα όπως οι Ευρωπαϊκές οδηγίες για πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στην κλινική πράξη. Εκτός από αυτό, συνεδρίες, από εξειδικευμένο προσωπικό, σε ατομικό αλλά και ομαδικό επίπεδο μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη της υποτροπής σε καπνιστές, βοηθώντας τους στην πιο δύσκολη περίοδο διακοπής χρήσεως νικοτίνης.

Η φαρμακολογική θεραπεία της διακοπής καπνίσματος περιλαμβάνει τα υποκατάστατα νικοτίνης, το bupropion (Zyban) και τη varenicline (Champix).Όλα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε όλους τους καπνιστές που επιθυμούν να διακόψουν, σε συνδυασμό με υποστηρικτική θεραπεία.

Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (Nicotine replacement therapy-NRT)

Η νικοτίνη είναι μια λιποδιαλυτή ουσία που περνά γρήγορα από τον εισπνεόμενο αέρα στο αίμα των πνευμονικών τριχοειδών, στη συνέχεια μεταφέρεται στο αρτηριακό αίμα και από εκεί στον εγκέφαλο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται υψηλά επίπεδα νικοτίνης με το κάπνισμα. Το γεγονός αυτό συνδέεται τόσο με τα ψυχοδραστικά αποτελέσματα της νικοτίνης όσο και με τον εθισμό που τη συνοδεύει.

Με βάση τα παραπάνω μπορεί να γίνει κατανοητή η χρήση υποκατάστατων νικοτίνης στη διακοπή καπνίσματος. Αυτή η θεραπευτική παρέμβαση βασίζεται πρωταρχικώς στη χορήγηση στον καπνιστή μιας «καθαρής» εναλλακτικής πηγής νικοτίνης, την οποία ο καπνιστής θα ελάμβανε από το τσιγάρο. Βέβαια η ταχύτητα και η δόση της νικοτίνης που παρέχεται από αυτά τα παράγωγα δεν είναι τόσο μεγάλη όση με το κάπνισμα, αλλά διατηρώντας ένα ικανοποιητικό επίπεδο νικοτίνης στον οργανισμό, είναι αρκετή ώστε να μειώσει τα συμπτώματα στέρησης και να αυξήσει τα ποσοστά αποχής.

Ο μεταβολισμός της νικοτίνης ξεκινάει από το ήπαρ και έτσι μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα χαπιών νικοτίνης που λαμβάνονται από το στόμα. Ένα χάπι που θα διέθετε υψηλά επίπεδα νικοτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα θα είχε κίνδυνο να προκαλέσει σοβαρά γαστρεντερικά προβλήματα. Για να αποφευχθεί αυτό το πρόβλημα προϊόντα υποκατάστασης παρασκευάζονται για απορρόφηση από το στοματικό βλεννογόνο ή το δέρμα.

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι προϊόντων υποκατάστασης, τα διαδερμικά επιθέματα, οι τσίχλες νικοτίνης, τα ρινικά σπρέι, η πίπα νικοτίνης (inhaler) και οι καραμέλες τα οποία συνταγογραφούνται και μπορούν να βρεθούν στα φαρμακεία. Τα προϊόντα διαφέρουν στην ισχύ τους, οδό χορήγησης, ταχύτητα απορρόφησης, ευκολία στη χρήση, ικανότητα τιτλοποίησης δόσης. Γενικά σε σύγκριση με το placebo όλα αυτά τα προϊόντα αυξάνουν την πιθανότητα διακοπής καπνίσματος κατά 50-70%. Η απόλυτη επιτυχία εξαρτάται από τον τύπο υποστηρικτικής θεραπείας που παρέχεται και τον τύπο του καπνιστή που θεραπεύεται. Χαμηλό επίπεδο υποστήριξης και υψηλότερη εξάρτηση συνδέονται με χαμηλότερα ποσοστά αποχής.

Τα *διαδερμικά επιθεματα* είναι απλά στη χρήση και παρουσιάζουν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία από την πλευρά του ασθενούς. Στα μειονεκτήματά τους συμπεριλαμβάνεται το γεγονός ότι χρειάζεται αρκετή ώρα για να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα, δεν επιτρέπουν τιτλοποίηση δόσης και μπορεί να προκαλέσουν τοπικό ερεθισμό. Υπάρχουν αυτοκόλλητα με διάφορες δοσολογίες. Προτιμάται αρχικά για δύο βδομάδες να χρησιμοποιούνται επιθέματα με τη μεγαλύτερη δόση και στη συνέχεια η δόση να μειώνεται σταδιακά για διάστημα περίπου 8 εβδομάδων.

Τα *προϊόντα που λαμβάνονται από το στόμα* απελευθερώνουν νικοτίνη στο στοματικό βλεννογόνο και εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα σε 20-30΄ περίπου. Πρέπει να χρησιμοποιούνται σε τακτική βάση ώστε να επιφέρουν αποτέλεσμα και έχουν το πλεονέκτημα ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατ'επίκληση όταν το αίσθημα έπειξης για κάπνισμα είναι έντονο. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες ανήκει ο ερεθισμός του στοματικού βλεννογόνου. Όσον αφορά στις τσίχλες που χρησιμοποιούνται συχνότερα, πρέπει ο ασθενής να ενημερώνεται για τη σωστή χρήση (αρχικά τη μασάει για λίγο και στη συνέχεια την αφήνει στο έσω μέρος της παρειάς ώστε να απορροφηθεί η νικοτίνη). Όξινα υγρά όπως ο καφές και οι χυμοί επηρεάζουν την απορρόφηση της νικοτίνης και για το λόγο αυτό οι ασθενείς συμβουλεύονται να τα αποφεύγουν 15΄ νωρίτερα.

Το *ρινικό σπρέι νικοτίνης* είναι το προϊόν με την ταχύτερη δράση, παρέχοντας υψηλά επίπεδα νικοτίνης μέσα σε 10΄ και είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε βαρείς καπνιστές. Στις ανεπιθύμητες ενέργειές του περιλαμβάνονται ο πταρμός και ο ερεθισμός του ρινικού βλεννογόνου.

Φαρμακοκινητική Προϊόντων Υποκατάστατων Νικοτίνης

Θεραπεία	min μέχρι μέγιστη δράση	Σταθερή συγκέντρωση (ng/mL)
Αυτοκόλλητο	500	20
Τσίχλα	30	20
Inhaler	30	7
Ρινικό Σπρέι	10	20
Τσιγάρο	10	40

Δε φαίνεται ότι κάποιο από τα παραπάνω προϊόντα υπερτερεί έναντι του άλλου. Η προσφερόμενη θεραπεία

μπορεί να βασιστεί στις προτιμήσεις του ασθενούς και στην ιδιοσυγκρασία του. Βαρείς καπνιστές χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις. Από μελέτες φαίνεται ότι η χρήση συνδυασμού προϊόντων είναι καλύτερη. Προτείνεται η χρήση ενός διαδερμικού επιθέματος σε συνδυασμό με μια μορφή με ταχύτερη δράση. Δεν είναι ξεκάθαρο αν το όφελος του συνδυασμού οφείλεται στην ευαισθητοποίηση διαφόρων οδών χορήγησης, στο υψηλότερο ποσοστό υποκατάστασης νικοτίνης που επιτυγχάνεται, στην ανακούφιση της «λαχτάρας» για κάπνισμα με την κατ'επίκληση χρήση προϊόντων ταχείας δράσης, ή αν οφείλεται στο συνδυασμό αυτών ή άλλων παραγόντων.

Φαίνεται επίσης ότι η αποτελεσματικότητα των υποκατάστατων νικοτίνης είναι ανεξάρτητη από την προσφερόμενη υποστηρικτική θεραπεία. Η παροχή πιο συστηματικής υποστήριξης, που αναφέρθηκε παραπάνω, αν και ωφέλιμη στην επιτυχία της προσπάθειας διακοπής δεν είναι απαραίτητη στην επιτυχία των υποκατάστατων νικοτίνης.

Παρόλο που προτείνεται από τις διεθνείς οδηγίες τα υποκατάστατα νικοτίνης να χρησιμοποιούνται για διάστημα μέχρι 12 εβδομάδες, κάποιοι καπνιστές τα χρησιμοποιούν για μεγαλύτερο διάστημα, λίγοι όμως αναπτύσσουν πραγματική εξάρτηση. Αν και η νικοτίνη μπορεί να έχει βλαπτική δράση και προτιμάται η πλήρης διακοπή της, ωστόσο ο κίνδυνος από την παρατεταμένη χρήση προϊόντων υποκατάστασης είναι πολύ μικρότερος από τον κίνδυνο της συνέχισης του καπνίσματος.

Η χρήση των φαρμάκων αυτών είναι ασφαλής σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο. Σε οξείες καταστάσεις όπως ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή γιατί η νικοτίνη έχει αγγειοσυσπαστική δράση. Παρόλα αυτά η χρήση τους είναι ίσως προτιμότερη από τη συνεχή λήψη νικοτίνης (και κατά συνέπεια πίσσας και μονοξειδίου του άνθρακα) από τα τσιγάρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ίσως ορθότερη η χρήση προϊόντων που προσφέρουν νικοτίνη μόνο κατά τη χρήση τους πχ. τσίχλες (μετά την απομάκρυνση ενός επιθέματος φαίνεται ότι το δέρμα εξακολουθεί για λίγη ώρα να απορροφά νικοτίνη).

Βαρενικλίνη (Champix)

Πρόσφατα εγκρίθηκε από τον ΕΟΦ για τη διακοπή του καπνίσματος ένα νέο φάρμακο, η βαρενικλίνη.

Η βαρενικλίνη είναι ένας μερικός νικοτινικός αγωνιστής και αποτελεί τον τρίτο κατά σειρά φαρμακευτικό παράγοντα που έχει εγκριθεί μετά τα υποκατάστατα νικοτίνης και τη βουπροπιόνη.

Δράση

Η βαρενικλίνη είναι ένας μερικός διεγέρτης των α4β2 νικοτινικών ακετυλιχονεργικών υποδοχέων συνδυάζοντας δράση διεγέρτη και συγχρόνως ανταγωνιστή σε μία ουσία. Η βαρενικλίνη συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον υποδοχέα α4β2 που έχει αγωνιστική δράση με χαμηλότερη εγγενή αποτελεσματικότητα από τη νικοτίνη και ανταγωνιστική δράση παρουσία νικοτίνης. Η σύνδεσή της έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων στέρησης και επιθυμίας (δράση αγωνιστή) καθώς και τη μείωση της ανταμοιβής και των επικουρικών δράσεων του καπνίσματος (δράση ανταγωνιστή).

Αποτελεσματικότητα

Δύο τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες συγκρίνανε την αποτελεσματικότητα της βαρενικλίνης σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης και του placebo στη διακοπή του καπνίσματος. Στις μελέτες αυτές οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες και ακολούθησε παρακολούθηση για 40 εβδομάδες. Και στις δύο αυτές μελέτες η βαρενικλίνη απεδείχθη αποτελεσματική θεραπεία για διακοπή του καπνίσματος.

Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά – δοσολογία και χορήγηση

Η βαρενικλίνη απορροφάται από το στόμα στο 99 %, έχει πολύ μικρή σύνδεση με πρωτεΐνες, δε μεταβολίζεται αντιδρώντας με το κυτόχρωμα P450 και αποβάλλεται από τα ούρα σχεδόν αμετάβλητη. Η βαρενικλίνη χορηγείται σε δόση 1mg δύο φορές την ημέρα με προηγούμενη σταδιακή αύξηση της δόσης (ημέρα 1-3 0,5mg άπαξ ημερησίως, ημέρα 4-7 0,5mg δις ημερησίως, ημέρα 8 1mg δις ημερησίως). Ο ασθενής θα πρέπει να ορίσει μία ημερομηνία για τη διακοπή του καπνίσματος και να ξεκινήσει τη βαρενικλίνη 1-2 εβδομάδες πριν από αυτή την ημερομηνία. Η συνιστώμενη διάρκεια χορήγησης είναι 12 εβδομάδες.

Αντενδείξεις - ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν υπάρχουν γνωστές αντενδείξεις για τη θεραπεία με βαρενικλίνη. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία που περιγράφεται ως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου. Αναφέρθηκε σχεδόν στο 30% των καπνιστών και σχετίζεται με τη διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό μικρότερο από το 3% των καπνιστών. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αϋπνία, κεφαλαλγία, έντονα όνειρα και/ ή υπνηλία και η δυσπεψία, δυσκοιλιότητα και/ή μετεωρισμός.

Οι κλινικές μελέτες για τη βαρενικλίνη έχουν δείξει την αυξημένη αποτελεσματικότητα της σε σύγκριση με τη βουπροπιόνη και το placebo χωρίς όμως να ξεχνά

κανείς την αναγκαιότητα της συμβουλευτικής και της ψυχολογικής υποστήριξης που χρήζουν οι άνθρωποι που αποφασίζουν να κόψουν το κάπνισμα.

Υδροχλωρική βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης (Zyban)

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι η πρώτη φαρμακολογική ουσία που δεν περιέχει νικοτίνη και έχει εγκριθεί για τη διακοπή του καπνίσματος τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ε.Ε από το 1997. Θεωρείται καλή θεραπευτική επιλογή σε καπνιστές που επιχειρούν να κόψουν το κάπνισμα για πρώτη φορά. Συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής βουπροπιόνης για τη διακοπή του καπνίσματος είναι τα 150mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία ξεκινά με δόση 150mg την ημέρα για τις πρώτες 6 ημέρες, με αύξηση στα 300mg την ημέρα από την έβδομη ημέρα και μετά. Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι 7 έως 12 εβδομάδες.

Μηχανισμός δράσης.

Η βουπροπιόνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των νευρώνων επαναπρόσληψης των κατεχολαμινών (νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) με ελάχιστη επίδραση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και καμιά ανασταλτική επίδραση στην μονοαμινοξειδάση. Έχει αποδειχθεί ότι η ουσία αυτή ελαττώνει τη δραστηριότητα των νευρώνων που απελευθερώνουν ντοπαμίνη και με αυτό τον τρόπο απενεργοποιεί τον κύκλο της ανταμοιβής και ελαττώνει την επιθυμία.

Αντενδείξεις – προφυλάξεις.

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι καλά ανεκτή. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι άγχος, ξηροστομία, κεφαλαλγία, αϋπνία και εξάνθημα. Πιο σοβαρές αν και σπάνιες παρενέργειες είναι οι σπασμοί και φαίνεται να σχετίζονται με καταστάσεις που προδιαθέτουν σε κρίσεις. Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 και αλληλεπιδρά με έναν μεγάλο αριθμό συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμάκων όπως αντικαταθλιπτικά, τύπου 1c αντιαρρυθμικά και αντιψυχωσικά.

Κλινική αποτελεσματικότητα.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης έχει τεκμηριωθεί σε μελέτες όσον αφορά στην βραχυ – και μακροπρόθεσμη αποχή από το κάπνισμα. Η χορήγηση της ουσίας για διάστημα 12 μηνών απεδείχθη αποτελεσματική και στην καθυστέρηση των υποτροπών, σε όσους ασθενείς διέκοψαν το κάπνισμα εντός των 7 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ

Ο αντιγριππικός εμβολιασμός φαίνεται ότι μειώνει τη σοβαρή ασθένεια και τη θνητότητα της ΧΑΠ κατά 50%. Χρησιμοποιούνται εμβόλια που περιέχουν νεκρούς ή ζωντανούς αδρανοποιημένους ιούς μια και είναι πιο αποτελεσματικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΑΠ. Τα στελέχη προσαρμόζονται κάθε χρόνο για καλύτερη αποτελεσματικότητα και συστήνεται να χρησιμοποιούνται άπαξ ετησίως. Το εμβόλιο κατά του πνευμονοκόκκου, αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για την αποτελεσματικότητά του, συστήνεται για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και έχει ισχύ για πέντε χρόνια. Επιπλέον φαίνεται ότι το συγκεκριμένο εμβόλιο μειώνει το ποσοστό πνευμονίας της κοινότητας σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης από 65 έτη οι οποίοι έχουν FEV1<40% της προβλεπόμενης τιμής (σοβαρή απόφραξη), ενώ δε φαίνεται να έχει ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα σε άλλες ομάδες ασθενών με ΧΑΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM,et al. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* ***1976;114:115-122***
2. Rennard S, Daughton D. Smoking cessation. *Chest* 2000;117:360-364
3. Rosing MA. Genetic influence on smoking: candidate genes. *Environ Health Perspect* 1998:106:231-238
4. Salin-Pascual RJ, Rosas M, Jimenez-Genchi A, et al. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57:387-389
5. Whitman, SJ. What aspects of human performance are truly enhanced by nicotine? *Addiction* 1998;317-320
6. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Brain monoamino oxidase A inhibitionin cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14065-14069
7. Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK. Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. *Addiction* 2002;117-124
8. McRobbie H. Current insights and new opportunities for smoking cessation. *Br J Cardiol* 2005;12(1):37-44
9. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (review) *The Cochrane collaboration. The Cochrane Library* 2008 Issue 4
10. Molyneux A. Nicotine replacement therapy. *BMJ* 2004;328:454-456
11. Jonerby DE, et al. Efficacy of varenicline, an α4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial antagonist, vs placebo or bupropion SR for smoking cessation. *JAMA* 2006;296:56-63
12. Σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος Champix. Pfizer Ltd, Sandwich, UK. 2006
13. Gonzales D, et al. Varenicline, an α4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial antagonist vs bupropion SR and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2008;296:47-55
14. Tonstad S, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. *JAMA* 2006;296:64-71
15. Onchen C, et al. *Arch Intern Med* 2006;166:1571-1577
16. Wagena E.J. Efficacy of bupropion and nortryptiline for smoking cessation among people at risk for or with COPD. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-2292

17. Mc Robbie H. Current insights and new opportunities for smoking cessation. *Br J Cardiol* 2005;12(1):37-44
18. Brookes L. New smoking cessation drug, varenicline, proves safe and effective in short-and long-term clinical trials. Medscape *Cardiology* 2006;10(2):106-111
19. Anderson JE, et al. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002;121(3):932-941
20. West R, et al. Smoking cessation guidelines for health professionals: an up date health education authority. *Thorax* 2000;55:987-99
21. West R. Bupropion SR for smoking cessation *Expert opinion. Drug Evaluation* 2003;533-40
22. Slemmer JE, Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:321-7
23. Hughes JR. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999;281(1):72-6
24. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S,. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125(6):2011-2020
25. Woodhead M, Blasi F, Ewing S, Huchon G, Leven M, Orqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80
26. Huss A, Scott P, Stuck A, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis.*CMAJ.* 2009 Jan 6;180(1):48-58
27. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumoccocal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-55
28. Alfageme I, Vasquez R, Reyes N, Munoz J, Fernadez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumoccocal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Ελπίδα Θεοδωρακοπούλου, Σοφία Λαγού, Μαρία Χαρικιοπούλου, Παρασκευή Κάβουρα, Σύλβια Ντουμίτρου, Χάρης Δημητρόπουλος, Αιμιλία Τσαρουχά, Ιωάννης Αράπης, Θεοπλάστη Γρηγοράτου, Επαμεινώνδας Κοσμάς

Κέντρο Πνευμονικής Αποκατάστασης, 2η, 3η, 7η, 8η και 9η Πνευμονολογικές Κλινικές Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία», Τρίτος Παθολογικός Τομέας

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία νόσος, η οποία πέρα από τις κύριες βλάβες που προκαλεί στους πνεύμονες, δημιουργεί και αρκετές συστηματικές εκδηλώσεις. Οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως υποφέρουν από δύσπνοια στην προσπάθεια, εμφανίζουν ελαττωμένη ικανότητα για άσκηση, ατροφία και αδυναμία των περιφερικών μυών - λόγω των μηχανικών διαταραχών της νόσου, ενώ σε μεγάλο ποσοστό πάσχουν ταυτόχρονα από άγχος και κατάθλιψη, με τελικό αποτέλεσμα την ολοένα επιδεινούμενη ποιότητα ζωής τους.

Την τελευταία δεκαετία η Πνευμονική Αποκατάσταση έχει προστεθεί σαν σημαντική παρεμβατική θεραπευτική μέθοδος στην κλασσική θεραπεία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lund Disease) ήδη από το Στάδιο ΙΙ (μέτριο στάδιο ΧΑΠ), όπου ο λόγος FEV1/FVC<0.70 και η τιμή της FEV1<80% pred, προτείνεται η αποκατάσταση σαν θεραπευτική παρέμβαση σε συνδυασμό φυσικά με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και τη διακοπή του καπνίσματος.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ

Έχει αποδειχθεί πως η Πνευμονική Αποκατάσταση αποτελεί μια πολυπαραγοντική και πολύ σημαντική παρεμβατική μέθοδο σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, που αναφέρουν συμπτώματα και συχνά μειωμένη δραστηριότητα στην καθημερινή τους ζωή. Προσαρμοσμένη στην εξατομικευμένη αγωγή για κάθε ασθενή, η αποκατάσταση είναι σχεδιασμένη να μειώνει τα συμπτώματα, να βελτιώνει τη φυσική κατάσταση και να αυξάνει την ενεργό συμμετοχή και δραστηριότητα του ασθενούς, με τελικό αντίκτυπο τη μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης μέσω της σταθεροποίησης ή και της ανάκαμψης των συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου. Με άλλα λόγια η αποκατάσταση αποσκοπεί στη διαχείριση της νόσου σε βάθος χρόνου και προϋποθέτει την αγαστή, ενεργό και δυναμική συνεργασία ασθενούς, οικογενείας και υγειονομικού προσωπικού.

3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η αποκατάσταση του αναπνευστικού συστήματος στοχεύει στη σφαιρική αντιμετώπιση όσων στοιχείων συνθέτουν μια προοδευτικά επιδεινούμενη πνευμονική νόσο και στη θεραπευτική προσέγγιση κάθε ασθενούς σαν ολότητα - ψυχής και σώματος. Η ίδια δεν επιφέρει ίαση της ΧΑΠ ούτε βελτίωση των μόνιμων φυσιοπαθολογικών και ανατομικών αλλοιώσεων των πνευμόνων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από απόφραξη και έχουν προέλθει από τη παθολογική φλεγμονώδη απάντηση σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια και κατά κύριο λόγο από το κάπνισμα τσιγάρων.

Απευθύνεται σε ασθενείς που εμφανίζουν: α) δύσπνοια στην προσπάθεια ή και στην ηρεμία, β) μειωμένη ικανότητα για άσκηση – λόγω μηχανικών διαταραχών του αναπνευστικού συστήματος, δυσλειτουργίας των αναπνευστικών ή σκελετικών μυών, καρδιακής δυσλειτουργίας, διαταραχής ανταλλαγής αερίων ή διαταραχών θρέψης, γ) ψυχολογικές διαταραχές, όπως άγχος, πανικό ή κατάθλιψη, δ) διαταραχές στη θρέψη, όπως παχυσαρκία ή υποθρεψία-καχεξία.

Επιδιώκει μείωση και βελτίωση των συμπτωμάτων της ΧΑΠ και κυρίως της δύσπνοιας, εκπαίδευση για αυτοδιαχείριση της νόσου και των εξάρσεών της, αύξηση της αυτοπεποίθησης και αλλαγή του ψυχολογικού προφίλ των ασθενών, και τέλος επίτευξη και διατήρηση ενός καλύτερου επιπέδου ζωής με όσο το δυνατόν περισσότερη ανεξαρτησία κινήσεων και δραστηριοτήτων.

4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΑΣΚΗΣΗΣ

Μεγάλος αριθμός ασθενών με ΧΑΠ αναφέρει μειωμένη ικανότητα για άσκηση έως και πλήρη απουσία αυτής όχι μόνο σε σε προχωρημένα στάδια της νόσου (Στάδια ΙΙΙ, IV κατά GOLD) αλλά και σε πρωϊμότερα (Στάδιο ΙΙ) καθώς και ελάττωση των καθημερινών δραστηριοτήτων τους σε βαθμό που επηρεάζεται σημαντικά η ποιότητα ζωής τους.

Η ικανότητα για άσκηση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την υπάρχουσα δύσπνοια σαν σύμπτωμα της νόσου και φυσικά από τις όποιες συστηματικές εκδηλώσεις. Οι τελευταίες έγκεινται σε: α) διαταραχές στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος (υπερδιάταση), β) δυσλειτουργία των αναπνευστικών ή των σκελετικών μυών – λόγω έλλειψης κίνησης, συστηματικής φλεγμονής, οξειδωτικού stress, διαταραχών αερίων αίματος ή χρήσης κορτικοστεροειδών, γ) δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού

συστήματος, δ) διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων όπως η υποξαιμία με ή χωρίς υπερκαπνία, ε) διαταραχές θρέψης (παχυσαρκία ή καχεξία).

Επίσης, αξίζει να τονιστεί πως και τα διάφορα ψυχολογικά προβλήματα του ασθενούς επηρεάζουν σημαντικά την ικανότητα ή και την ανοχή στην άσκηση, μιας και η κατάθλιψη κατά κύριο λόγο όσο και το άγχος και ο πανικός, που συχνά αναπτύσσονται σε έδαφος ΧΑΠ, αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες στην προσπάθεια για συμμετοχή και δραστηριοποίηση.

Ο ασθενής με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια εμφανίζει δύσπνοια στην άσκηση, η οποία του προξενεί έντονο αίσθημα άγχους, φόβου και πανικού με αποτέλεσμα να την αποφεύγει. Ελαττώνοντας τις όποιες δραστηριότητες που περιλαμβάνουν έστω και την ελάχιστη καταπόνηση και μυϊκή προσπάθεια, επιδεινώνεται η φυσική κατάσταση του ασθενούς, ο οργανισμός γίνεται αδύναμος και με αυτόν τον τρόπο το άτομο εισέρχεται σε ένα φαύλο κύκλο, όπου ολοένα επιδεινώνεται η δύσπνοια και ελαττώνεται η ικανότητα για άσκηση μέχρι πλήρους ανικανότητας. Η παρέμβαση της αποκατάστασης σε αυτή τη συμπεριφορά είναι άκρως ουσιαστική και στοχευμένη.

Ο ασθενής που συμμετέχει σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης υποβάλλεται σε αυξημένη άσκηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ώστε μετά από καιρό εξοικείωσης αποκτά λιγότερη δύσπνοια στην άσκηση. Ο ίδιος αισθάνεται καλύτερα και νιώθει τη δύσπνοιά του να μειώνεται, οπότε αποκτά μεγαλύτερη αυτοπεποίθηση, λιγότερο φόβο και άγχος για την καταβολή προσπάθειας, με τελικό αποτέλεσμα να εντάσσει και να επιδιώκει την άσκηση στη ζωή του.

5. ΔΟΜΗ - ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η λειτουργία ενός προγράμματος αποκατάστασης προϋποθέτει την ομαλή συνεργασία πολλών επιστημόνων και επαγγελματιών υγείας διαφόρων ειδικοτήτων. Σε αυτήν την ομάδα περίθαλψης συμμετέχουν: ιατροί (πνευμονολόγοι, καρδιολόγοι), φυσικοθεραπευτές, νοσηλευτές, εργοφυσιολόγοι, ψυχολόγοι, διαιτολόγοι, κοινωνικοί λειτουργοί και οπωσδήποτε ένας ή περισσότεροι συντονιστές του προγράμματος (Εικόνα 1).

Ο χώρος της αποκατάστασης οφείλει να είναι ειδικά διαμορφωμένος και άνετος, πλήρως εξοπλισμένος με κατάλληλες ιατρικές συσκευές (συστήματα υγρού οξυγόνου, συμπυκνωτές οξυγόνου, νεφελοποιητές, συσκευές εφύγρανσης εισπνεόμενου αέρα, αναπνευστήρες), φαρμακευτικό υλικό και γυμναστηριακό εξοπλισμό (εργομετρικά ποδήλατα, δαπεδοεργόμετρο, κυκλοεργόμετρο άνω άκρων, πολυόργανα κλπ) (Εικόνα 2).

Εικόνα 1. Μέρος του προσωπικού του Κέντρου Πνευμονικής Αποκατάστασης του ΝΝΘΑ, στο οποίο συμμετέχουν γιατροί πνευμονολόγοι, νοσηλεύτρια, φυσικοθεραπευτές, ψυχολόγοι, διατροφολόγοι και εργοφυσιολόγος.

Η προτεινόμενη διάρκεια ενός προγράμματος αποκατάστασης είναι 3 συνεδρίες την εβδομάδα για χρονικό διάστημα 3 μηνών, δηλαδή η επίτευξη 36 συνεδριών. Το ελάχιστο όριο (minimum) παρακολούθησης, ώστε να θεωρείται ολοκληρωμένη η συμμετοχή είναι 20 συνεδρίες. Η κάθε συνεδρία διαρκεί 2 ώρες περίπου, στις οποίες κάθε συμμετέχων βρίσκεται υπό τη συνεχή επίβλεψη και συμπαράσταση των προαναφερθέντων επιστημόνων, με άμεση επέμβαση σε κατάσταση ανάγκης και λήψη των αναλογούντων μέτρων ασφαλείας.

Ανά έτος προτείνεται η επανάληψη του προγράμματος στους ασθενείς, αφού στόχος είναι η μεταβολή του τρόπου ζωής, η αφομοίωση των προτεινομένων συμβουλών

Εικόνα 2. Ο χώρος του Κέντρου Πνευμονικής Αποκατάστασης του ΝΝΘΑ.

και η απόκτηση νέων, υγιεινών συνηθειών και καλύτερης ποιότητας ζωής.

6. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

- **Σωστή επιλογή ασθενών.** Η πιο σημαντική παράμετρος στο ξεκίνημα ενός πλήρους προγράμματος αποκατάστασης είναι να γίνει σωστή επιλογή των ασθενών, που θα ενταχθούν σ'αυτό. Λαμβάνονται υπ'όψιν η ηλικία, η συννοσηρότητα, η βαρύτητα της ΧΑΠ, η προσωπικότητα του ασθενούς και το κατά πόσο διατεθειμένος είναι να συμμετάσχει πλήρως και με συνέπεια σε ένα τέτοιο πρόγραμμα, το ψυχολογικό και κοινωνικοοικονομικό προφίλ, η εργασία και η δυνατότητα λήψης άδειας, η παροχή συνοδείας αν κρίνεται απαραίτητη και φυσικά η απόσταση της οικίας του από το νοσοκομείο, αφού η εξαιρετικά μεγάλη απόσταση αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα παρακολούθησης.

- **Ιατρικό ιστορικό.** Απαραίτητη είναι η λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού από ιατρό της αποκατάστασης. *Κριτήρια αποκλεισμού* από το πρόγραμμα θεωρούνται η συνύπαρξη α) σοβαρών καρδιολογικών προβλημάτων, όπως πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη, πρόσφατη επέμβαση καρδιάς, όπου η άσκηση μπορεί να αποβεί επικίνδυνη, β) σοβαρών μυοσκελετικών ή ορθοπαιδικών προβλημάτων, όπως μυοπάθειες, αρθρίτιδα, πρόσφατα κατάγματα, που εμποδίζουν την κίνηση.

- **Αξιολόγηση με τη διενέργεια εξετάσεων.** Αμέσως λίγο πριν και αμέσως μετά την ολοκλήρωση προγράμματος αποκατάστασης διενεργούνται εξετάσεις, που σκοπό έχουν την πλήρη αξιολόγηση και τον ιατρικό έλεγχο κάθε συμμετέχοντος. Ελέγχονται:
  - η δύσπνοια, με τις αντίστοιχες κλίμακες δύσπνοιας (modified MRC, Borg, BDI/TDI και OCD)
  - η ικανότητα για άσκηση, με τη διενέργεια μέγιστης εργοσπιρομετρίας (WRmax, VO_2 max) και της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης (6MWT)
  - η θρεπτική κατάσταση, με τους δείκτες BMI (δείκτης μάζας σώματος) και FFM (fat-free mass)
  - η αναπνευστική λειτουργία, με πλήρη λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής, που περιλαμβάνει σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή, μέτρηση διάχυσης, στατικών πνευμονικών όγκων και τέλος μέτρηση μέγιστων πιέσεων αναπνευστικών μυών (Pimax, Pemax)
  - η καρδιακή λειτουργία, με τη λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και υπερηχογραφήματος Doppler καρδιάς
  - η ψυχολογική κατάσταση, με τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων για το άγχος και την κατάθλιψη (Symptom Check List)
  - η ποιότητα ζωής, με τα ερωτηματολόγια Saint-George(SGRQ) και το Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ).

- **Διακοπή καπνίσματος.** Επισημαίνεται σαφώς η αναγκαιότητα και σοβαρότητα της διακοπής του καπνίσματος και η αποφυγή ακόμα και του παθητικού. Σε μεγάλο ποσοστό οι ασθενείς που εντάσσονται σε πρόγραμμα αποκατάστασης έχουν ήδη διακόψει το κάπνισμα· σε περίπτωση όμως που δεν έχουν, εντάσσονται ταυτόχρονα με την παρότρυνση του προσωπικού της αποκατάστασης και σε πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος, με σκοπό την ουσιαστική αλλαγή και συμμόρφωση σε ένα πιο υγιεινό πρότυπο ζωής, ώστε να βοηθηθούν αποτελεσματικά και να ωφεληθούν από τις ευεργετικές επιδράσεις της αποκατάστασης.

- **Ενημέρωση και Εκπαίδευση.** Βασικό συστατικό για την επιτυχή λειτουργία ενός προγράμματος αποκατάστασης είναι η ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών πάνω σε θέματα της νόσου τους, που επιτυγχάνεται με προγραμματισμένα μαθήματα που διδάσκει εξειδικευμένο προσωπικό.
  Τα θέματα εκπαίδευσης αφορούν τη φυσιοπαθολογία της νόσου, την ορθή χρήση της φαρμακευτικής αγωγής, την κατανόηση και έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων της ΧΑΠ, την ενημέρωση σχετικά με την καταστροφική επίδραση του καπνίσματος, την ανάγκη οξυγονοθεραπείας, τον έλεγχο του άγχους και την αποφυγή πανικού, την απόκτηση ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης, την πρόληψη και άμυνα σε ερεθιστικούς παράγοντες του περιβάλλοντος, την εκμάθηση τρόπων αυτοδιαχείρισης της νόσου στην καθημερινότητα αλλά και σε έκτακτες καταστάσεις, όπως επί παρόξυνσης και τέλος την αναγνώριση της παρόξυνσης. Τονίζεται πάντα η αναγκαία συνεργασία και συνεχής παρακολούθηση της νόσου από τον θεράποντα ιατρό και η πλήρης αποδοχή των θεραπευτικών υποδείξεων. Στα μαθήματα οι ασθενείς καλούνται να μιλήσουν ανοιχτά και να αποδεχτούν τη νόσο και τα προβλήματα που προκύπτουν, να λύσουν τυχόν απορίες, να αποκτήσουν γνώσεις και απαραίτητες ικανότητες ελέγχου της νόσου, να αντιληφθούν λάθη στη συμπεριφορά και να αποκτήσουν μεγαλύτερη αυτοπεποίθηση –συναναστρεφόμενοι με συμπάσχοντες – και να μάθουν εν τέλει να ελέγχουν τη νόσο τους και να ενταχθούν σε έναν πιο υγιεινό και ποιοτικό τρόπο ζωής.
  Η εκπαίδευση επιτυγχάνεται και με τη διανομή ενημερωτικών φυλλαδίων και βιβλίων, που είναι γραμμένα σε απλή, κατανοητή γλώσσα και παρέχουν άμεσες πληροφορίες σχετικά με τη ΧΑΠ, τα οποία προμηθεύονται δωρεάν οι ασθενείς στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα.

- **Φυσικοθεραπεία** (Εικόνες 3,4). Σ'αυτήν περιλαμβάνεται μια σειρά από τεχνικές, που διευκολύνουν την παροχέτευση των εκκρίσεων από τις αναπνευστικές οδούς και την εκπαίδευση ειδικών τεχνικών αναπνοής, που στοχεύουν στην ελάττωση της δύσπνοιας και στην βελτίωση της ικανότητας για άσκηση. Οι τεχνικές αυτές είναι:
  - Τεχνικές χαλάρωσης από τη δύσπνοια και από την ένταση των μυών λαιμού, στήθους και σπονδυλικής στήλης, ώστε να αποδίδουν καλύτερα οι αναπνευστικοί μύες.
  - Ασκήσεις αναπνευστικών μυών, εισπνευστικών και εκπνευστικών, που μειώνουν τη δύσπνοια και αυξάνουν την αντοχή στην άσκηση.
  - Διαφραγματική αναπνοή, που αποσκοπεί στη μείωση του έργου της αναπνοής και στον έλεγχο της αναπνευστικής συχνότητας.
  - Εκπνοή με προτεταμένα χείλη ή pursed-lip, η οποία επιτυγχάνει μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, μεταβολή του τύπου της αναπνοής, συγχρονισμό των αναπνευστικών μυών, μείωση της παγίδευσης αέρα, βελτίωση της οξυγόνωσης και της υπερκαπνίας και ελάττωση του έργου της αναπνοής.
  - Χρονισμός αναπνοής και συγχρονισμός αναπνοής και κινήσεων (entrainment). Οι ασθενείς μαθαίνουν να συγχρονίζουν την αναπνοή τους με ασκήσεις των άνω και κάτω άκρων και με ασκήσεις που περιλαμβάνουν άρση ελαφρών βαρών.
  - Τεχνικές αποτελεσματικού βήχα
  - Τεχνικές παροχέτευσης των εκκρίσεων, με ειδικές θωρακικές μαλάξεις και τη χρήση συσκευών παροχέτευσης
- **Άσκηση** (Εικόνες 5,6,7). Η σωματική άσκηση αποτελεί θεμέλια βάση σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης. Ο τύπος της άσκησης είναι τόσο αερόβιος όσο και αναερόβιος (για ενδυνάμωση και αύξηση της μυϊκής ισχύος) και γίνεται με τη βοήθεια οργάνων γυμναστικής. Η διάρκεια και ο τύπος της άσκησης εξατομικεύονται ανά ασθενή, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, την ικανότητά του για άσκηση και τα συνοδά προβλήματα. Τόσο η συνεχής όσο και η διαλειμματικού τύπου άσκηση (δηλαδή με ενδιάμεσα διαστήματα διακοπής για χαλάρωση και ξεκούραση) χρησιμοποιούνται ανάλογα με τη φυσική κατάσταση και αντοχή του ασθενούς. Η ένταξη της κίνησης στη ζωή του πάσχοντος έχει σκοπό να μειώσει τα συμπτώματά του, να αυξήσει την αντοχή και ικανότητα για άσκηση, να βελτιώσει την καρδιαγγειακή λειτουργία, να ανεβάσει τη διάθεσή του και να δώσει κίνητρα για μεγαλύτερη δραστηριοποίηση. Τα παραπάνω επιτυγχάνονται με:

Εικόνα 3. Εκμάθηση τεχνικών αναπνοής από φυσικοθεραπευτές.

Εικόνα 4. Εκμάθηση διαφραγματικής αναπνοής και συγχρονισμού αναπνοής με τις κινήσεις των άνω άκρων από φυσικοθεραπεύτριες.

Εικόνα 5. Αερόβια άσκηση σε εργομετρικό ποδήλατο (ποδοεργόμετρο).

Εικόνα 6. Ασκήσεις σε κυλιόμενο τάπητα (δαπεδοεργόμετρο) και σε κυκλοεργόμετρο άνω άκρων, επιβλεπόμενες από εργοφυσιολόγο.

Εικόνα 7. Ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης άνω άκρων, κορμού και κάτω άκρων.

- άσκηση σε ποδήλατο. Στόχος είναι να ασκούνται σε υψηλές εντάσεις μεγαλύτερες του 60% του μέγιστου έργου, που έχει προκαθοριστεί από την εργοσπιρομετρία (WRmax)
- άσκηση σε δαπεδοεργόμετρο – διάδρομο
- ασκήσεις για ενδυνάμωση των μυϊκών ομάδων άνω άκρων με τη χρήση κυκλοεργόμετρου χειρός
- ασκήσεις για ενδυνάμωση άνω και κάτω άκρων και του κορμού (θώρακα και ράχης) σε πολυμηχάνημα μυϊκής ισχύος
- βάδιση
- ανέβασμα σκάλας, με συγχρονισμό των κατάλληλων αναπνοών.

- **Διατροφική παρέμβαση.** Οι πάσχοντες από ΧΑΠ σε μεγάλο ποσοστό έχουν διαταραχές στη θρέψη, καχεξία είτε παχυσαρκία. Η συμβολή των διαιτολόγων της αποκατάστασης κρίνεται απαραίτητη σε αυτές τις περιπτώσεις, παρέχοντας συμβουλές σωστής διατροφής και εξατομικευμένα προγράμματα διατροφής, που επιδιώκουν αύξηση της μυϊκής μάζας, μείωση του λίπους ειδικά στην περιοχή της κοιλίας, σωστή ενυδάτωση και λήψη όλων των αναγκαίων θρεπτικών στοιχείων, που πιθανώς εκλείπουν από το διαιτολόγιο.
- **Ψυχολογική υποστήριξη.** Σημαντικό ποσοστό ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, όπως συμβαίνει συχνά σε έδαφος χρονίων νοσημάτων, εμφανίζει καταθλιπτική συνδρομή (51% - 74%) και διαταραχές στη ψυχοσύνθεση της προσωπικότητας, με κύριες εκφάνσεις το έντονο άγχος, φοβίες για το μέλλον και τάσεις πανικού. Η αδυναμία επιτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων, συμμετοχής σε κοινωνικές εκδηλώσεις, το άγχος και ο πανικός της επικείμενης δύσπνοιας μετά από προσπάθεια, ο φόβος της παρόξυνσης, η ανάγκη συνεχούς φαρμακευτικής θεραπείας ή και κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας, που εξαναγκάζουν το άτομο να «εγκλωβίζεται» στο σπίτι και να απομονώνεται. Το αίσθημα χαμηλής αυτοεκτίμησης ή το αίσθημα ότι αποτελεί εμπόδιο στη ζωή των οικείων του συμβάλλουν στην κοινωνική περιθωριοποίηση, ψυχολογική επιβάρυνση και πιθανή άρνηση του ατόμου για συμμετοχή, δραστηριοποίηση και ελπίδα για καλύτερη ποιότητα ζωής. Η συμβολή των ειδικών ψυχολόγων στις παραπάνω καταστάσεις είναι επιτακτική και άκρως απαραίτητη έτσι, ώστε με την κατάλληλη προσέγγιση, παρακολούθηση και υποστήριξη, οι ασθενείς να αποκτήσουν μεγαλύτερη αυτοεκτίμηση, καλύτερο αυτοέλεγχο, θάρρος και δυναμική αντιμετώπιση των προβλημάτων.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι κοινά παραδεκτό πως η Πνευμονική Αποκατάσταση αποτελεί τα τελευταία χρόνια ακρογωνιαίο λίθο στην ουσιαστική θεραπευτική αντιμετώπιση και διαχείριση των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Τα οφέλη που προκύπτουν είναι πολλά και βασίζονται στις αντικειμενικές εξετάσεις αξιολόγησης που επαναλαμβάνονται με το πέρας του προγράμματος:

Κατ'αρχάς η μείωση των συμπτωμάτων της νόσου: μείωση της δύσπνοιας (μείωση στις κλίμακες MRC, Borg, αύξηση στην OCD), ουσιώδης απόχρεμψη, αποτελεσματικότερος βήχας και φυσικά αύξηση της ικανότητας για άσκηση (επίτευξη μεγαλύτερου μέγιστου έργου WRmax στην εργοσπιρομετρία και διάνυση μεγαλύτερης απόστασης στην 6λεπτη δοκιμασία βάδισης 6MWT)

Έπειτα η αναμφισβήτητη βελτίωση της ψυχολογικής κατάστασης των ασθενών (βάσει των ειδικών ερωτηματολογίων SCL προκύπτει μείωση του άγχους και της κατάθλιψης). Οι ασθενείς φεύγουν από το πρόγραμμα με

λιγότερο άγχος, περισσότερο θάρρος και ελπίδα για ζωή και μεγαλύτερη αυτοπεποίθηση.

Η άλλη βασική παράμετρος στην οποία διαπιστώνεται η σπουδαία προσφορά της αποκατάστασης είναι η ποιότητα ζωής, όπως φαίνεται από τα ερωτηματολόγια Saint-George(SGRQ) και Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ), όπου τα scores μεταβάλλονται σε σημαντικό βαθμό. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής είναι εμφανής στους πάσχοντες, μέσω της ενεργού συμμετοχής τους σε περισσότερες καθημερινές δραστηριότητες, της κοινωνικής συναναστροφής και επικοινωνίας, και βέβαια μέσω της αναστροφής αρκετών συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου, που επιβάρυναν και δυσκόλευαν την καθημερινότητα, την επίτευξη στόχων και τη διεκπεραίωση αναγκών.

Η γνώση και η απόκτηση ικανοτήτων που παρέχονται είναι επίσης δείγματα της αποτελεσματικότητας ενός προγράμματος. Το άτομο εκπαιδεύεται έτσι, ώστε να αναγνωρίζει τη νόσο, να μην αρνείται τη θεραπεία, να προσαρμόζεται και να πειθαρχεί στις συμβουλές του ιατρού του, να αναλαμβάνει υπεύθυνα την προσωπική του φροντίδα και να προλαμβάνει άμεσα την παρόξυνση. Με άλλα λόγια μαθαίνει να αυτοδιαχειρίζεται τη νόσο του και να νιώθει μεγαλύτερη ασφάλεια για το μέλλον.

Τέλος, τα οφέλη που προκύπτουν έχουν και οικονομική διάσταση. Έχει διαπιστωθεί πως οι συμμετέχοντες και πλήρως ενταγμένοι σε προγράμματα αποκατάστασης χρησιμοποιούν λελογισμένα τις υπηρεσίες υγείας με λιγότερες μέρες νοσηλείας και επισκέψεις στα επείγοντα, καθόσον έχουν γνώση και ελέγχουν συστηματικά την πορεία της νόσου τους. Η πρόληψη των παροξύνσεων, η ελάττωση των νοσηλειών και των ημερών νοσηλείας και τέλος οι σαφώς λιγότερες χαμένες εργατο-ώρες με τη σειρά τους αποτελούν σημαντικό οικονομικό όφελος και μειώνουν συνολικά το κόστος σε πανελλήνιο και διεθνές επίπεδο.

8. ΣΤΟΧΟΙ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Οι ευεργετικές επιδράσεις των προγραμμάτων αποκατάστασης όπως προαναφέρθηκαν είναι πολλές αλλά δυστυχώς βραχύχρονες. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η διάρκεια αυτών είναι 6-18 μήνες μετά το πέρας του προγράμματος, γι' αυτό και γίνεται προσπάθεια για διατήρηση προγραμμάτων συντήρησης σε ασθενείς που το επιζητούν. Δεν πρέπει να ξεχνάμε όμως, πως στόχος είναι η μακροπρόθεσμη συνέχιση των ωφελειών της αποκατάστασης, η ουσιαστική και ολοκληρωτική αλλαγή του τρόπου ζωής των ασθενών με ΧΑΠ και η προσαρμογή τους σε ένα πιο υγιεινό, που συμπεριλαμβάνει όσα διδάχτηκαν στο πρόγραμμα, πρότυπο ζωής (αλλαγή lifestyle, διακοπή καπνίσματος, σωστή διατροφή, καθημερινή άσκηση όπως το βάδισμα κλπ.). Στο πάσχον άτομο που έχει εκπαιδευτεί σε πρόγραμμα αποκατάστασης τονίζεται η αναγκαιότητα διατήρησης όσων έχει διδαχτεί έτσι, ώστε στο μέλλον να τα ακολουθεί πιστά ακόμα και μόνο του στο σπίτι, χωρίς την επίβλεψη ιατρού ή φυσικοθεραπευτή.

Στόχος είναι να υπάρχει συνεχώς εκπαιδευόμενο εξειδικευμένο προσωπικό, που να μπορεί να απαρτίσει προγράμματα αποκατάστασης, ενώ κρίνεται επιβεβλημένη η κρατική μέριμνα για την εξασφάλιση περισσοτέρων κέντρων αποκατάστασης, καθώς η ΧΑΠ είναι μία νόσος που εξαπλώνεται ραγδαία από χρόνο σε χρόνο και ήδη κατέχει υψηλή θέση στον πίνακα των αιτιών αναπηρίας/ανικανότητας.

Τέλος, έχοντας υπόψη τη χρησιμότητα της αποκατάστασης στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, θα μπορούσαμε να σκεφτούμε την πιθανότητα χρήσης τέτοιων προγραμμάτων και σε ασθενείς άλλων χρονίων αναπνευστικών νοσημάτων, όπως τα περιοριστικά νοσήματα, βρογχεκτασίες, μετά από εκτομή λοβού ή πνεύμονα, κυστική ίνωση κλπ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grone O, Garcia-Barbero M. Integrated care: a position paper of the WHO European office for integrated health care services. *Int J Integr Care* 2001;1:1-15.
2. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1666-1682.
3. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
4. Janson C, Bjornsson E, Hetta J, Boman G. Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:930-934.
5. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation in advanced COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:892-898.
6. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:1390-1413.
7. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1034-1042.
8. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:77-84.
9. Maltais F, Simon M, Jobin J, Desmeules M, Sullivan MJ, Belanger M, LeBlanc P. Effects of oxygen on lower limb blood flow and O2 uptake during exercise in COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:916-922.
10. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary

rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-1156.
11. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-S40.
12. Pulmonary Rehabilitation Research MH Workshop Summary. *Am Rev Respir Dis* 1994;44:825
13. Pulmonary Rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR evidence based guidelines. *Chest* 1997;112:1363-1396.
14. Nardini S. Education and smoking cessation. *Eur Respir Mon* 2000;13:41-57.
15. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube J, Carrier L, Belleau R. Skeletal muscle adaption to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:442-447.
16. Simpson K, Killian K, McKartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomized controlled trial of weight lifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992;47:70-75.
17. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. 1987;136:225-226.
18. Gosselink R, Foglio K, Ambrossino N. Breathing exercise. In: Ambrossino N, Doner CF, Rampulla C et al. Topics in pulmonary rehabilitation. Mangari Foundation Book 1999 pp 204-208.
19. Fisherman AP : Pulmonary Rehabilitation research. *Am J Crit Care Med* 1994;149:825-833.
20. Emery CF, Leatherman NE, Burker EJ, MacIntyre NR. Psychological outcomes of a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991;100:613-617.
21. Emery CF, Schein RL, Hauck ER, MacIntyre NR. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol* 1998;17:232-240.
22. Angle DP, Baum GL. Psychological aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1977;61:749.
23. Mc Sweeny AJ, Grant I, Heaton RK. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Arch Intern Med* 1982;142:473.
24. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2005-2013.
25. Plankeel JF, McMullen B, MacIntyre NR. Exercise outcomes after pulmonary rehabilitation depend on the initial mechanisms of exercise limitation among non-oxygen-dependent COPD patients. *Chest* 2005;127:110-116.
26. Rossi G, Florini F, Romagnoli M, Bellatone T, Lucic S, Lugli D, Clini E. Length and clinical effectiveness of pulmonary rehabilitation in outpatients with chronic airway obstruction. *Chest* 2005;127:105-109.
27. Fuchs-Climent D, Le Gallais D, Varray A, Desplan J, Cadopi M, Prefaut C. Quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease : effects of a short and intensive inpatient rehabilitation program. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:330-335.
28. Ringbaek TJ, Broendum E, Hemmingsen L, Lybeck K, Nielsen D, Andersen C, Lange P. Rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: exercise twice a week is not sufficient! *Respir Med* 2000;94:150-154.
29. Puente-Maestu L, Sanz ML,Sanz P, Cubillo JM, Mayol J, Casaburi R. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;15:517-525.
30. Normandin EA, McCusker C, Connors M, Vale F, Gerardi D, ZuWallack RL. An evaluation of two approaches to exercise conditioning in pulmonary rehabilitation. *Chest* 2002;121:1085-1091.
31. Punzal PA, Ries AL, Kaplan RW, Prewitt LM. Maximum intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;100:618-623.
32. Mahler DA, Ward J, Mejia-Alfaro R. Stability of dyspnea ratings after exercise training in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1083-1087.
33. Openbrier DR, Irwin MM, Rogers RM, Gottlieb GP, Dauber JH, Van Thiel DH, Pennock BE. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* 1983;83:17-22.
34. Braun SR, Keim NL, Dixon RM, Clagnaz P, Anderegg A, Shrago ES. The prevalence and determinants of nutritional changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984;86:558-563.
35. Fiaccadori E, Del Canale S, Coffrini E, Vitali P, Antonucci C, Cacciani G, Mazzola I, Guariglia A. Hypercapnic-hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD): influence of severity of COPD on nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1988;48:680-685.
36. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Heidendal GAK, Wouters EFM. Dual-energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1298-1303.
37. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797.
38. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease.The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-1438.
39. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-1861.
40. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:745-751.
41. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease workshop report: updated 2003. Available from: http://www.goldcopd.com (assessed July 2003).
42. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. Available from: http://www.thoracic.org/copd (assessed 2004).
43. Lareau SC, Insel KC. Patient and family education. In: Hodgkin

JR, Celli BR, Connors GL. Pulmonary rehabilitation, 3rd ed. St Louis: Elsevier;2000
44. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA* 2002;288:2469-2475.
45. Bourdeau J, Nault D, Dang-Tan T. Self-management and behaviour modification in COPD. *Patient Educ Couns* 2004;53:271-277.
46. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
47. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jefferies DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-1422.
48. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967.
49. Wilkinson T, Donaldson G, Hurst J, Seemungal T, Wedzicha J. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-1303
50. Gosselink R. Controlled breathing and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 2003;40:25-34.
51. Sharp JT, Druz WS, Moisan T, Foster J, Machnach W. Postural relief of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:201-211.
52. Heim E, Blaser A, Waidelich E. Dyspnea: psychophysiologic relationships. *Psychosom Med* 1972;34:405-423.
53. Mills TL. Comorbid depressive symptomatology: isolating the effects of chronic medical conditions on self-reported depressive symptoms among community-dwelling older adults. *Soc Sci Med* 2001;53:569-578.
54. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21:80-86.
55. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Mood disorders in elderly patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Rev Clin Gerontol* 2000;10:193-202.
56. American Thoracic Society Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.
57. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-778.
58. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-1327.
59. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Lonescu AA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-368.
60. Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, Burr ML, Campbell IA. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax*2001;56:779-784. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:896-901.
61. Kosmas EN et al. Effects of pulmonary rehabilitation on exacerbation rate, hospitalizations, length of hospital stay and public health economics in patients with moderate-to-severe COPD. Respir Med 2005
62. Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for COPD. *Lung* 2004;182:187-196.
63. Bernard S, Whittom F, LeBlanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, Carrier G, Maltais F. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:896-901
64. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20:12-19.
65. Ries A, Bauldoff G, Carlin B, Casaburi R, Emery C, Mahler D, Maker B, Rochester C, ZuWallack R, Herrerias C. *Chest* 2007;131:4S-42S.
66. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary, Updated 2007.
67. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, Geladas N, Koutsoukou A, Nanas S, Zakynthinos S, Roussos Ch. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: Thorax 2005;60:723-9. *Respir Med: COPD Update* 2005;1:64.
68. Diaz O, Villafranca C, Ghezzo H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000;16:269-275.

ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κωνσταντίνος Καγκουρίδης, Μιχάλης Τούσερτ, Φωτεινή Δαρειωτάκη
3η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

Από την εισαγωγή του οξυγόνου ως θεραπευτικού παράγοντα πριν από 70 περίπου χρόνια, έχουμε μάθει πολλά για τα επιβλαβή αποτελέσματα της υποξαιμίας και τα οφέλη της οξυγονοθεραπείας. Περί τους 800.000 ασθενείς λαμβάνουν μακράς διάρκειας οξυγονοθεραπεία (LTOT) στις ΗΠΑ, με ετήσιο κόστος 1,8 δις δολλάρια[1]. Ο μεγάλος αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία, καθώς και το μεγάλο κόστος που αυτή συνεπάγεται, δημιουργούν την ανάγκη ο γιατρός να γνωρίζει επαρκώς τις ενδείξεις της LTOT καθώς και την επίδρασή της στην επιβίωση, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της πνευμονικής κυκλοφορίας, στον ύπνο και στην ικανότητα για άσκηση. Σήμερα αναγνωρίζεται πως τη βάση για την LTOT αποτελούν μελέτες που έγιναν πολύ παλιά (πριν από 30 περίπου χρόνια) σε συγκεκριμένες και πολύ επιλεγμένες ομάδες ασθενών. Είναι σαφές ότι νέες μελέτες είναι απαραίτητες για να αξιολογηθούν οι επιδράσεις του οξυγόνου σε ασθενείς με ΧΑΠ και ήπια μόνο υποξαιμία όχι μόνο στην επιβίωση, αλλά και στις γνωσιακές λειτουργίες, στην ποιότητα ζωής, στη φυσιολογία της άσκησης και στην ποιότητα του ύπνου. Επιπρόσθετα, παρότι αποδεδειγμένα ασφαλής, όταν χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονική νόσο, υπάρχουν επιφυλάξεις για την επίπτωση της LTOT στην κατακράτηση διοξειδίου και στις οξειδωτικές βλάβες του οξυγόνου.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΟΞΑΙΜΙΑΣ

Η υποξαιμία έχει σοβαρές επιπτώσεις στη λειτουργία του οργανισμού. Δεν υπάρχει σημαντική αύξηση στον αερισμό εφόσον η PaO2 παραμένει πάνω από τα 60mmHg, αλλά καθώς αυτή μειώνεται κάτω από τα 55 mmHg παρατηρείται μια σημαντική αύξηση του κατά λεπτό αερισμού και μια επακόλουθη πτώση της PaCO2. Η υποξαιμία προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή, που προξενεί αντιρροπιστική ταχυκαρδία άρα και αύξηση της καρδιακής παροχής, που βελτιώνει την μεταφορά οξυγόνου. Η περιοχική πνευμονική αγγειοσύσπαση είναι απάντηση στην κυψελιδική υποξία σε μια προσπάθεια να αντιστοιχηθεί ο αερισμός με την αιμάτωση. Η έκκριση ερυθροποιητίνης αυξάνεται και προκαλεί ερυθροκυττάρωση μεγαλώνοντας την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Οι αντιρροπιστικοί αυτοί μηχανισμοί μπορεί να προξενήσουν επιζήμια μακροχρόνια αποτελέσματα, όπως είναι η πολυκυτταραιμία, η πνευμονική υπέρταση και η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Σε κυτταρικό επίπεδο η λειτουργία των μιτοχονδρίων ελαττώνεται με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αναερόβια γλυκόλυση, που οδηγεί σε συσσώρευση γαλακτικού και πυρουβικού. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν άμβλυνση της οξύνοιάς τους σε χαμηλά επίπεδα υποξαιμίας και προοδευτική απώλεια των γνωσιακών και κινητικών λειτουργιών και τελικά απώλεια συνείδησης σε σοβαρή υποξαιμία. Μη ειδικά συμπτώματα της υποξαιμίας είναι οι πονοκέφαλοι, η δύσπνοια, το αίσθημα παλμών, η στηθάγχη και ο τρόμος.

ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Η χορήγηση οξυγόνου εκτός από τη διόρθωση της υποξαιμίας και την άμβλυνση των καταστάσεων που μόλις περιγράφησαν, έχει σημαντικά θεραπευτικά οφέλη. Το οξυγόνο βελτιώνει τη δύσπνοια κατά τη διάρκεια της άσκησης τόσο σε υγιείς, όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ[2-4]. Η ικανότητα για άσκηση βελτιώνεται στους ασθενείς με σημαντική υποξαιμία, αλλά και σε αυτούς με ήπια ως μέτρια υποξαιμία[5]. Αν και αυτή η παρατήρηση έχει γίνει από πολλούς ερευνητές, ο μηχανισμός παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Στη ΧΑΠ η μείωση της δύσπνοιας και η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση μπορεί να οφείλεται σε μειωμένο κατά λεπτό αερισμό[4], σε μείωση της δυναμικής υπερδιάτασης[6], σε άμβλυνση της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης και σε βελτιωμένες αιμοδυναμικές παραμέτρους (μείωση πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και αύξηση της καρδιακής παροχής)[7], ή σε αύξηση του μεταφερόμενου οξυγόνου[8]. Ο O'Donnell[6] πραγματοποίησε καρδιοαναπνευστικές δοκιμασίες σε 11 υποξικούς και υπερκαπνικούς ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, που ανέπνεαν ατμοσφαιρικό αέρα και FiO2 0,6 σε τυχαία σειρά. Η χορήγηση οξυγόνου ελάττωσε το βαθμό της δύσπνοιας, μείωσε την δυναμική υπερδιάταση και μείωσε την αναπνευστική συχνότητα σε σχέση με την εισπνοή ατμοσφαιρικού αέρα. Ο Dean[7] τυχαιοποίησε 12 ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, που ανέπνεαν ατμοσφαιρικό αέρα και 40% O2 κατά τη διάρκεια άσκησης. Η ομάδα που ανέπνεε οξυγόνο βελτίωσε το χρόνο αντοχής της στην εργοσπιρομετρία κατά 40%, μείωσε τις μέγιστες συστολικές πιέσεις της δεξιάς κοιλίας καθώς και το ρυθμό αύξησής τους. Οι Morrison και Stovall έδειξαν ότι οι υποξαιμικοί ασθενείς με ΧΑΠ, που βελτίωσαν την ικανότητά τους για άσκηση με τη χορήγηση οξυγόνου είχαν σημαντική αύξηση στην καρδιακή παροχή και στο περιεχόμενο οξυγόνο του αίματος κατά την άσκηση[8].

Εναλλακτικοί μηχανισμοί είναι η βελτίωση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών[9] και η εναλλαγή στην επιστράτευσή τους[10]. Η ροή του οξυγόνου μπορεί να διεγείρει τους υποδοχείς του τριδύμου στους ανώτε-

ρους αεραγωγούς και στο πρόσωπο και να αναστείλει αντανακλαστικά το κεντρικό ερέθισμα για τον αερισμό[11]. Τέλος, φαίνεται ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ χορήγησης οξυγόνου και αντίληψης της δύσπνοιας ασχέτως μεταβολών στον κατά λεπτό αερισμό[3]. Με βάση αυτές τις έρευνες προτάθηκε η χρησιμοποίηση οξυγόνου κατά την πνευμονική αποκατάσταση. Παρόλα αυτά δεν υποστηρίζεται η χορήγηση οξυγόνου σε νορμοξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ κατά την άσκηση[12]. Η χορήγηση οξυγόνου μειώνει τον κατά λεπτό αερισμό και το έργο της αναπνοής σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια στην ΧΑΠ. Μια μελέτη σε 20 ασθενείς σε σταθερή κατάσταση και σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (ΟΑΑ) δεν έδειξε διαφορά στον αερισμό μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας της χρόνιας σταθερής ΧΑΠ. Ωστόσο στην περίπτωση της ΟΑΑ η χορήγηση οξυγόνου 5lt/min μείωσε τον κατά λεπτό αερισμό 14%, κυρίως μειώνοντας την αναπνευστική συχνότητα δίχως αντιρροπιστική αύξηση του αναπνεόμενου όγκου. Αυτές οι επιδράσεις στον αερισμό και στο έργο της αναπνοής προλαμβάνουν την κόπωση των αναπνευστικών μυών κατά την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, όπου υπάρχουν αυξημένες απαιτήσεις αερισμού.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ LTOT ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Η χρόνια υποξαιμία οδηγεί σε πνευμονική καρδία, η οποία έχει πτωχή πρόγνωση με θνητότητα από 32 ως 100%[14,15]. Πρώιμες, μη ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ελάττωση της θνητότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ, πνευμονική καρδία και υποξαιμία με τη χρήση συνεχούς οξυγονοθεραπείας για 7 ως 41 μήνες[16]. Δύο μελέτες ορόσημα, που έγιναν στο τέλος της δεκαετίας του 1970, η Nocturnal Oxygen Therapy Trial **(NOTT)**[17] και η British Medical Research Council **(MRC)** Long-Term Domiciliary Oxygen Therapy Trial[18], εξέτασαν την επίδραση της LTOT στην επιβίωση και τις φυσιολογικές παραμέτρους σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα. Η MRC[18] έγινε σε 3 κέντρα στο Ηνωμένο Βασίλειο με 87 ασθενείς, που ήταν νεότεροι από 70 ετών, με χρόνια βρογχίτιδα ή εμφύσημα και μη αναστρέψιμη απόφραξη (FEV1 0.58-0.75L), σοβαρή υποξαιμία (PaO2 49.4-51.8 mm Hg), κατακράτηση διοξειδίου (PaCO2 56-60 mm Hg) και ιστορικό πνευμονικής καρδίας (MPAP 32.3-35 mm Hg). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αυτούς που λαμβάνουν οξυγόνο με ρινικό καθετήρα και ροή 2 lt/min το λιγότερο 15 ώρες τη μέρα και στην ομάδα ελέγχου. Μετά 5 χρόνια 19 από τους 42 ασθενείς της ομάδας της LTOT είχαν πεθάνει σε σύγκριση με 30 από τους 45 της ομάδας ελέγχου. Η θνητότητα ήταν υψηλότερη στην κατηγορία με τη μεγαλύτερη υπερκαπνία και πολυερυθραιμία. Παρότι η θνητότητα βελτιώθηκε με την LTOT, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ρυθμό ελάττωσης της FEV1 ή της PaO2, της αύξησης της PaCO2, του αριθμού των ερυθροκυττάρων και της πίεσης της πνευμονικής. Ωστόσο παρατηρήθηκε μια τάση η LTOT να εμποδίζει την προοδευτική επιδείνωση της PaO2 και το ρυθμό αύξησης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, χωρίς να προκαλέσει αύξηση στην PaCO2.

Η NOTT[17] περιέγραψε τις διαφορές της συνεχούς οξυγονοθεραπείας σε σχέση με τη νυκτερινή μόνο σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ. Πρόκειται για μια πολυκεντρική μελέτη με 203 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν συνεχή οξυγονοθεραπεία, είτε 12ωρη οξυγονοθεραπεία κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 12 τουλάχιστον μήνες για να καθορισθεί η επίδραση της οξυγονοθεραπείας στην επιβίωση, τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, τις νευροφυσιολογικές λειτουργίες και την ποιότητα ζωής. Η θνητότητα παρακολουθήθηκε για 19.3 μήνες κατά μέσο όρο. 80 ασθενείς της νυκτερινής και 87 της συνεχούς παρακολουθήθηκαν για 12 μήνες και 29 της νυκτερινής με 37 της συνεχούς οξυγονοθεραπείας παρακολουθήθηκαν για 24 μήνες. Συνολικά 64 ασθενείς απεβίωσαν 41 από την ομάδα της νυκτερινής και 23 από την ομάδα της συνεχούς οξυγονοθεραπείας.

Η επίδραση της συνεχούς οξυγονοθεραπείας δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στις φυσιολογικές παραμέτρους, τα αέρια αίματος, τους πνευμονικούς όγκους, τον FEV1, τη μέγιστη ικανότητα για άσκηση, την πνευμονική πίεση και την καρδιακή παροχή. Μειώθηκε, όμως, ο αιματοκρίτης (7% διαφορά) και οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (17.6% μεγαλύτερη ελάττωση στην ομάδα της συνεχούς σε σχέση με τη νυκτερινή οξυγονοθεραπεία).

Πρέπει να τονιστεί ότι ενώ και οι δύο μελέτες έδειξαν όφελος στην επιβίωση δεν περιελάμβαναν συγκρίσιμες κατηγορίες ασθενών. Η MRC είχε ασθενείς με σοβαρότερη νόσο, μεγαλύτερη υπερκαπνία και πνευμονική καρδία, πολλοί από τους οποίους συνέχιζαν να καπνίζουν και μετά την έναρξη της μελέτης. Η NOTT δεν έδωσε στοιχεία για το κάπνισμα. Η MRC δε βρήκε διαφορές στις φυσιολογικές παραμέτρους στις δυο ομάδες, ενώ η NOTT έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ελάττωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και στον αιματοκρίτη, στους ασθενείς που ελάμβαναν συνεχή οξυγονοθεραπεία. Η αιτιολογική συσχέτιση αυτών των παραμέτρων με την επίδρασή τους στην επιβίωση δεν τεκμηριώθηκε.

Παρά τις διαφορές τους οι δυο αυτές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες θεμελίωσαν την υπεροχή της νυκτερινής οξυγονοθεραπείας σε σχέση με τη μη χρήση της και την υπεροχή της συνεχούς σε σχέση με τη νυκτερινή μόνο οξυγονοθεραπεία, σε σοβαρά υποξαιμικούς ασθενείς με υψηλό αιματοκρίτη, πνευμονική υπέρταση και αναπνευστική οξέωση. Σε μια προσπάθεια να επε-

κτείνει τα παραπάνω ευρήματα σε ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νόσο και μέτρια υποξαιμία, ο Gorecka[19] εξέτασε 135 ασθενείς (PaO2 56-65 mm Hg σε ηρεμία) με προχωρημένη απόφραξη (FEV1 0.83L), που τυχαιοποιήθηκαν είτε να μη λαμβάνουν οξυγόνο, είτε σε LTOT. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κάθε τρίμηνο για τα επόμενα 3 χρόνια. Οι αθροιστικοί δείκτες επιβίωσης ήταν 88%, 77%, 66% για τον πρώτο, δεύτερο και τρίτο χρόνο αντίστοιχα. Μεταξύ των δυο ομάδων δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση. Οι νεότεροι ασθενείς, με καλύτερες σπιρομετρικές τιμές και μεγαλύτερο BMI είχαν καλύτερη επιβίωση. Ίδιο αποτέλεσμα είχαν και άλλες μελέτες, που δεν έδειξαν πλεονέκτημα στην επιβίωση σε ΧΑΠ υπό οξυγονοθεραπεία χωρίς σοβαρή υποξαιμία ή πνευμονική καρδία.

Παρομοίως, δεν υπάρχει μελέτη που να έχει δείξει αύξηση του χρόνου στην επιβίωση από τη χρήση οξυγόνου για αποκορεσμούς κατά τη διάρκεια της άσκησης. Πρόσφατα, η ομάδα της NETT (National Emphysema Treatment Trial) πραγματοποίησε μια αναδρομική μελέτη στους νορμοξαιμικούς ασθενείς της NETT και βρήκαν ότι οι νορμοξαιμικοί που χρησιμοποιούσαν συνεχώς οξυγόνο είχαν μεγαλύτερου βαθμού δύσπνοια, χειρότερη ποιότητα ζωής, σπιρομετρικές τιμές, ικανότητα άσκησης και πιο συχνούς αποκορεσμούς σε σχέση με τους νορμοξαιμικούς ασθενείς, που δε χρησιμοποιούσαν οξυγόνο. Οι ασθενείς με αποκορεσμό στην άσκηση δεν είχαν όφελος στην επιβίωση από τη χρήση οξυγόνου. Ωστόσο η μελέτη δεν έγινε προοπτικά και τυχαιοποιημένα και ενδέχεται οι ασθενείς αυτοί να ανήκουν σε μια υποομάδα με βαρύτερη νόσο και αυξημένη πιθανότητα θανάτου.

ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

Πολλές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση στη ΧΑΠ αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείας[20] και ελαττώνει την επιβίωση[21,22]. Λόγω της γνωστής σχέσης υποξαιμίας και ανάπτυξης δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης οι έρευνες εστίασαν στη χορήγηση οξυγόνου ως θεραπεία στη ΧΑΠ με υποξαιμία και πνευμονική υπέρταση. Τα δεδομένα της NOTT έδειξαν μικρή αλλαγή στην πνευμονική πίεση κατά την ηρεμία και την άσκηση[23]. Επίσης, αυτές οι μικρές μεταβολές είναι μεγαλύτερες στην ομάδα της συνεχούς οξυγονοθεραπείας. Με τα υπάρχοντα στοιχεία είναι δύσκολο να αποδοθεί η αύξηση της επιβίωσης από τη συνεχή χορήγηση οξυγόνου, σε ασθενείς με ΧΑΠ εν συγκρίσει με όσους λαμβάνουν μόνο νυκτερινή οξυγονοθεραπεία, στη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Επιπλέον, η άμεση αιμοδυναμική απάντηση κατά τη χορήγηση οξυγόνου δεν προβλέπει τα μακροπρόθεσμα οφέλη της LTOT στην επιβίωση[24]. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για να καθορίσουν την αιτιολογική συσχέτιση χορήγησης οξυγόνου, πνευμονικής πίεσης και επιβίωσης και να αναγνωρισθούν υποκατηγορίες ασθενών με ΧΑΠ, υποξαιμία και πνευμονική υπέρταση, που θα έχουν τα μεγαλύτερα οφέλη από την LTOT.

ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΥΠΝΟΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

Οι διαταραχές του ύπνου είναι συχνές σε ασθενείς με ΧΑΠ. Καθυστέρηση στην έλευση του ύπνου, ελαττωμένος ολικός χρόνος ύπνου, ελαττωμένος ύπνος βραδέων κυμάτων και ελαττωμένος REM ύπνος έχουν παρατηρηθεί σε πολλές πολυσωματοκαταγραφικές μελέτες ασθενών με ΧΑΠ[25-29]. Περίπου 30-70% ασθενών με ΧΑΠ παραπονούνται για αϋπνία, πρωινά ξυπνήματα, πρωινή κόπωση και ημερήσια υπνηλία[29-31]. Για τα συμπτώματα αυτά συχνά ευθύνονται φαρμακευτικές παρενέργειες, η απόφραξη των αεραγωγών, η υπερκαπνία, αλλά κυρίως οι νυχτερινοί αποκορεσμοί. Ο Koo πριν από 25 χρόνια[32] μελέτησε 15 νορμοξαιμικούς ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και βρήκε μια μέση ελάττωση της PaO2 κατά 13.5 mm Hg και μια μέση αύξηση της PaCO2 κατά 8.3 mm Hg στη διάρκεια του REM ύπνου. Περίπου 25% των ασθενών με ΧΑΠ παρουσιάζουν υποαερισμό στη διάρκεια του REM ύπνου καθώς και αποκορεσμούς, παρότι η ημερήσια PaO2 είναι πάνω από 60 mm Hg[33]. Η οξυγονοθεραπεία βελτιώνει την ποιότητα και τη συνέχεια του ύπνου[27]αν και αυτό δεν έχει δειχθεί σε όλες τις μελέτες.

Οι νυκτερινοί αποκορεσμοί μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδία τους ασθενείς με ΧΑΠ. Ο Levi-Valensi[34] διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ διαφόρων παραμέτρων στον ύπνο και της πνευμονικής υπέρτασης σε 40 ασθενείς με ΧΑΠ και ημερήσια PaO2 60-70 mmHg. Η μέση πίεση της πνευμονικής ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που παρουσίαζαν σημαντικά επεισόδια νυκτερινών αποκορεσμών. Παρόλα αυτά δυο πρόσφατες μελέτες που εξέταζαν νορμοξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ και νυκτερινούς αποκορεσμούς, δεν έδειξαν βελτίωση στην επιβίωση με τη χορήγηση νυκτερινής οξυγονοθεραπείας, παρότι μειώθηκε η πίεση της πνευμονικής, ούτε και καθυστέρηση στο χρόνο έναρξης LTOT[35,36]. Συνεπώς, όπως συμβαίνει και με την υποξαιμία στη διάρκεια της άσκησης, δεν είναι ξεκάθαρο αν η LTOT βοηθάει μακροπρόθεσμα. Με δεδομένη την έλλειψη πλεονεκτήματος επιβίωσης, η διερεύνηση νυκτερινών αποκορεσμών στη ΧΑΠ πρέπει να γίνεται σε ασθενείς υπερκαπνικούς, με πολυερυθραιμία ή ένδειξη πνευμονικής υπέρτασης.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οι ενδείξεις LTOT συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα. Τα κριτήρια χορήγησης βασίσθηκαν στη NOTT[17], αλλά έκτοτε τροποποιήθηκαν σε 5 συσκέψεις που καθόρισαν τις θέσεις ομοφωνίας για την LTOT[40,41]. Οι οδηγίες αυτές

αφορούν τόσο τη ΧΑΠ, όσο και άλλες πνευμονικές και καρδιακές παθήσεις που προκαλούν υποξαιμία.

Η LTOT ενδείκνυται για τους ασθενείς με υποξαιμία στην ηρεμία (PaO2<55 mm Hg ή SaO2<88%) και για όσους έχουν οριακή υποξαιμία (PaO2 56-59 mmHg, ή SaO2<89%) με ενδείξεις πνευμονικής καρδίας ή πολυερυθραιμίας. Αυτοί οι ασθενείς προφανώς έχουν μεγαλύτερες ανάγκες οξυγόνωσης στην άσκηση και στον ύπνο, οπότε πρέπει αντίστοιχα να τιτλοποιηθεί και η ροή του οξυγόνου. Επίσης LTOT χορηγείται κατά τον ύπνο και την άσκηση, όταν η PaO2<55 mm Hg, η SaO2<88% ή υπάρχει πτώση στην PaO2>10 mm Hg ή στην SaO2> 5% με σημεία ή συμπτώματα υποξαιμίας.

ΕΠΙΤΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑΣ

Όταν χορηγείται οξυγόνο σε ασθενείς με χρόνια υπερκαπνία πρέπει να προσέχουμε την επιπλέον κατακράτηση CO2 και την πιθανή αναπνευστική οξέωση. Ο μηχανισμός, που συνηθέστερα πιστεύουμε ότι ευθύνεται, είναι η άμβλυνση του υποξικού αναπνευστικού ερεθίσματος και ο υποαερισμός. Ο Aubier[42] χορήγησε 100% O2 σε ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, γεγονός που προκάλεσε 18% ελάττωση στον κατά λεπτό αερισμό. Όμως, μετά 15 λεπτά εισπνοής 100% O2 ο κατά λεπτόν αερισμός ανήλθε στο 93% της τιμής που είχε, όταν ο ασθενής ανέπνεε ατμοσφαιρικό αέρα. Παρά το σχεδόν φυσιολογικό αερισμό, η PaCO2 αυξήθηκε κατά 23 mm Hg και η μέση PaO2 έφτασε στα 225 mm Hg. Για το διοξείδιο η αύξηση αποδόθηκε κατά 5 mm Hg (22%) στη μείωση του κατά λεπτό αερισμού, 7 mm Hg (30%) στη μείωση της συγγένειάς του με την αιμοσφαιρίνη (φαινόμενο Haldane), ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό της οξείας υπερκαπνίας (11mm Hg, 48%) αποδόθηκε στην πνευμονική αγγειοδιαστολή, στην αύξηση της κυψελιδικής αιμάτωσης και στην επακόλουθη μείωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης. Επομένως, φαίνεται ότι η οξεία χορήγηση πολύ υψηλών μιγμάτων οξυγόνου σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΟΑΑ μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαπνία και ο κύριος μηχανισμός είναι η καταπολέμηση της υποξικής αγγειοσύσπασης στον υποαεριζόμενο πνεύμονα, που προκαλεί διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης και όχι ο κεντρικής αιτιολογίας υποαερισμός. Βέβαια η ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία ανακουφίζει από τη δύσπνοια και διορθώνει την υποξαιμία χωρίς σημαντική αύξηση του διοξειδίου.

ΣΚΕΨΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Ποιοι ασθενείς ωφελούνται από την LTOT είναι κάτι που πρέπει να επαναξιολογηθεί με συλλογή όλων των διαθέσιμων στοιχείων και νέες έρευνες, που να στοχεύουν σε ποικίλλους πληθυσμούς ασθενών. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν το όφελος στην επιβίωση της LTOT σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι προ 25ετίας και έκτοτε δεν υπάρχουν νέες μελέτες; για παράδειγμα 3 μελέτες δεν έδειξαν παράταση στην επιβίωση σε LTOT ασθενών με μέτρια υποξαιμία χωρίς πνευμονική καρδιά ή πολυερυθραιμία[16,19,43]. Ωστόσο στις μελέτες αυτές το O2 χορηγήθηκε για 13.5 ώρες ημερησίως ή λιγότερο και ίσως εκεί να οφείλεται το ότι δεν αναδείχθηκε θεραπευτικό όφελος. Στους ίδιους ασθενείς το οξυγόνο βοήθησε στη δύσπνοια, στην ικανότητα για άσκηση, σε νευροψυχολογικές λειτουργίες και στην ποιότητα ζωής[44-46]. Νέες μελέτες πρέπει να καθορίσουν ποιοι ασθενείς με μέτρια υποξαιμία αυξάνουν το προσδόκιμο επιβίωσής τους με την LTOT και ποια είναι τα υπόλοιπα θεραπευτικά οφέλη του οξυγόνου. Η LTOT έχει και ορισμένες ανεπιθύμητες δράσεις, όπως είναι η υπερκαπνία και η οξειδωτική βλάβη των ιστών. Η υπεροξία προκαλεί κυτταρική βλάβη με παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, που προκαλούν φλεγμονή στους ιστούς και κυτταρικό θάνατο[47,48]. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η οξυγονοθεραπεία αυξάνει τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού stress στον εκπνεόμενο αέρα[49-52]. Αντίθετα μια άλλη μελέτη με 9 νορμοξαιμικούς, καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ δεν έδειξε αύξηση στους δείκτες φλεγμονής στο πλάσμα κατά τη χορήγηση οξυγόνου, αλλά υποχώρηση του οξειδωτικού stress κατά την άσκηση. Είναι ενδιαφέρον πως στη NETT βρέθηκε η χορήγηση οξυγόνου να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο[54].

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

Απόλυτες	$PaO_2 \leq 55$ mm Hg ή $SaO_2 \leq 88\%$ (σε αέρα δωματίου με FiO2 21% & σε ηρεμία)
Σε παρουσία χρόνιας πνευμονικής καρδίας	PaO_2 55–59 mm Hg ή $SaO_2 \leq 89\%$ με διάταση δεξιών κοιλοτήτων, Hct > 55%, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Σε ειδικές περιπτώσεις	$PaO_2 \geq 60$ mm Hg ή $SaO_2 \geq 90\%$ με χρόνια πνευμονοπάθεια και άλλες κλινικές ανάγκες όπως νυκτερινοί αποκορεσμοί που δεν διορθώνονται με CPAP
Σε ασθενή νορμοξαιμικό στην ηρεμία που παρουσιάζει αποκορεσμούς στην άσκηση ή στον ύπνο	O_2 πρέπει να δοθεί εφόσον η PaO_2 μειωθεί κάτω των 55 mm Hg κατά την άσκηση ή τον ύπνο; Υπάρχει και πιθανότητα χορήγησης CPAP ή bilevel positive airway pressure

Adapted by Criner GJ. Effects of long-term oxygen therapy on mortality and morbidity. *Respir Care* 2000:45:105–118.

Αν η χρήση οξυγόνου προκάλεσε το θάνατο ή αν απλά σχετιζόταν με ασθενείς σε βαρύτερη κατάσταση, είναι δύσκολο να προκύψει από τα στοιχεία και το σχεδιασμό της μελέτης. Η αυξανόμενη βιβλιογραφία που συνδέει την παθογένεση της ΧΑΠ με τις οξειδωτικές βλάβες επιβάλλει να μην αγνοηθεί η πιθανή τοξικότητα της LTOT και οδηγεί προς την αναζήτηση του τύπου ασθενή, που πράγματι θα ωφεληθεί από αυτήν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η οξυγονοθεραπεία προσφέρει σημαντικά άμεσα αλλά και απώτερα οφέλη στη ΧΑΠ. Στα άμεσα είναι η αντιμετώπιση της υποξαιμίας και των συνεπακολούθων της, η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση, η μείωση της δύσπνοιας και πιθανόν ο καλύτερος και ασφαλέστερος ύπνος. Στα απώτερα οφέλη είναι η αύξηση της επιβίωσης σε σοβαρά υποξαιμικούς ασθενείς και μια μικρή μείωση της πνευμονικής πίεσης. Με βάση τις μελέτες που αναφέρθηκαν ασθενείς υποψήφιοι για LTOT είναι όσοι έχουν PaO2<55 mm Hg, SaO2<88% σε ηρεμία, όσοι έχουν PaO2 56-59mm Hg ή SaO2<89% με σημεία ιστικής υποξίας (πνευμονική καρδιά, πολυερυθραιμία, νοητική σύγχυση) και όσοι παρουσιάζουν αποκορεσμούς στον ύπνο ή την άσκηση. Στα οφέλη της οξυγονοθεραπείας σε ασθενείς με ήπια και μέτρια υποξαιμία μολονότι δεν περιλαμβάνεται η ελάττωση της θνητότητας μπορεί να προκύψει βελτίωση της διάθεσης, των νευροψυχιατρικών λειτουργιών και της ποιότητας ζωής. Νέες μελέτες χρειάζονται για να τεκμηριωθούν όλες αυτές οι ενδείξεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O'Donohue WJ Jr, Plummer AL. Magnitude of usage and cost of home oxygen therapy in the United States. *Chest* 1995;107:301–302.
2. Chronos N, Adams L, Guz A. Effect of hyperoxia and hypoxia on exercise-induced breathlessness in normal subjects. *Clin Sci (Lond)* 1988;74:531–537.
3. Lane R, Cockcroft A, Adams L, Guz A. Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airways disease. *Clin Sci (Lond)* 1987;72:693–698.
4. Swinburn CR, Mould H, Stone TN, Corris PA, Gibson GJ. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:913–915.
5. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose–response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in non-hypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:77–84.
6. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892–898.
7. Dean NC, Brown JK, Himelman RB, Doherty JJ, Gold WM, Stulbarg MS. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:941–945.
8. Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Ches t* 1992;102:542–550.
9. Bye PT, Esau SA, Levy RD, Shiner RJ, Macklem PT, Martin JG, Pardy RL. Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis*1985;132:236–240.
10. Criner GJ, Celli BR. Ventilatory muscle recruitment in exercise with O2 in obstructed patients with mild hypoxemia. *J Appl Physiol* 1987;63:195–200.
11. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995;333:1547–1553.
12. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*2007;2:CD005372.
13. Aubier M, Murciano D, Fournier M, Milic-Emili J, Pariente R, Derenne JP. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:191–199.
14. Boushy SF, Thompson HK Jr, North LB, Beale AR, Snow TR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1373–1383.
15. Jones NL, Burrows B, Fletcher CM. Serial studies of 100 patients with chronic airway obstruction in London and Chicago. *Thorax* 1967;22:327–335.
16. Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction: mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1970;72:621–626.
17. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391–398.
18. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681–686.
19. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*1997;52:674–679.
20. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158–164.
21. Weitzenblum E, Loiseau A, Hirth C, Mirhom R, Rasaholinjanahary J. Course of pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;7 5:656–662.
22. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;10 7:1193–1198.
23. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985;102:29–36.
24. Sliwinski P, Hawrylkiewicz I, Gorecka D, Zielinski J. Acute

effect of oxygen on pulmonary arterial pressure does not predict survival on long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:665–669.
25. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J, Criner GJ; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas exchange in patients with severe emphysema. *Chest* 2005;128:3221–3228.
26. Wynne JW, Block AJ, Hemenway J, Hunt LA, Flick MR. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). *Am J Med*1979;66:573–579.
27. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:206–210.
28. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis*1982;126:429–433.
29. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986;41:846–854.
30. Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Incalzi RA, Spatafora M, Vergani C, Rengo F. Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. *Sleep* 2003;26:318–323.
31. Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest* 19 94;105:151–154.
32. Koo KW, Sax DS, Snider GL. Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1975;58:663–670.
33. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. *Chest* 1987;92:604–608.
34. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, Aprill M, Zielinski J, Wurtemberger G. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992;5:301–307.
35. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO2 above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1070–1076.
36. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, Rida Z, Miller CC. Survival in COPD patients with a daytime PaO2 greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1 992;101:649–655.
37. Dillard TA, Moores LK, Bilello KL, Phillips YY. The preflight evaluation: a comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest* 1995;107:352–357.
38. Cramer D, Ward S, Geddes D. Assessment of oxygen supplementation during air travel. *Thorax* 1996;51:202–203.
39. Vohra KP, Klocke RA. Detection and correction of hypoxemia associated with air travel. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1215–1219.
40. Petty TL, Casaburi R. Recommendations of the Fifth Oxygen Consensus Conference. Writing and Organizing Committees. *Respir Care* 2000;45:957–961.
41. Petty TL, O'Donohue WJ Jr. Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy: summary of the Fourth Oxygen Consensus Conference, Washington, DC, October 15–16, 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:875–877.
42. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, Derenne JP. Effects of the administration of O2 on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:747–754.
43. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, *et al*. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002–1008.
44. Heaton RK, Grant I, McSweeny AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*1983;143:1941–1947.
45. Borak J, Sliwinski P, Tobiasz M, Gorecka D, Zielinski J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51:7–11.
46. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med* 2004;98:285–293.
47. Barazzone C, Horowitz S, Donati YR, Rodriguez I, Piguet PF. Oxygen toxicity in mouse lung: pathways to cell death. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:573–581.
48. Mantell LL, Lee PJ. Signal transduction pathways in hyperoxia-induced lung cell death. *Mol Genet Metab* 2000;71:359–370.
49. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Barnes PJ. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 2004;59:1016–1019.
50. Hitka P, Vizek M, Wilhelm J. Hypoxia and reoxygenation increase H2O2 production in rats. *Exp Lung Res* 2003;29:585–592.
51. Loiseaux-Meunier MN, Bedu M, Gentou C, Pepin D, Coudert J, Caillaud D. Oxygen toxicity: simultaneous measure of pentane and malondialdehyde in humans exposed to hyperoxia. *Biomed Pharmacother* 2001;55:163–169.
52. Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, Grodman R, Gunawardena R, Naidu A. Effect of oxygen on breath markers of oxidative stress. *Eur Respir J* 2003;21:48–51.
53. van Helvoort HA, Heijdra YF, Heunks LM, Meijer PL, Ruitenbeek W, Thijs HM, Dekhuijzen PN. Supplemental oxygen prevents exercise-induced oxidative stress in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1122–1129.
54. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, DeCamp MM, Benditt J, Sciurba F, Make B, *et al*. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1326–1334.
55. Criner GJ. Effects of long-term oxygen therapy on mortality and morbidity. *Respir Care* 2000:105–118.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Σύλβια Ντουμίτρου, Κωνσταντίνος Βελέντζας, Ζαφείρης Σαρδελής
3η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας κατά GOLD, σε επιλεγμένους ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ (στάδιο IV) συνιστάται η χειρουργική ή η ενδοσκοπική θεραπευτική προσέγγιση. Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει μία ανασκόπηση των χειρουργικών τεχνικών [1. Χειρουργική μείωση πνευμονικού όγκου (LVRS), 2. Φυσαλλιδεκτομή (bullectomy), 3. Μεταμόσχευση πνευμόνων] καθώς και της ενδοσκοπικής (βρογχοσκοπικής) μείωσης πνευμονικού όγκου (BLVR).

ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ ΜΕΙΩΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ (LUNG VOLUME REDUCTION SURGERY, LVRS)

Με τον όρο **εγχείρηση μείωσης του πνευμονικού όγκου (LVRS)**, αναφερόμαστε στη χειρουργική μείωση του όγκου των πνευμόνων μέσω πολλαπλών σφηνοειδών εκτομών. Η τεχνική της LVRS περιγράφτηκε πρώτα από τον Brantigan το 1959, ο οποίος προχώρησε σε μονόπλευρη εκτομή του 20-30% των περισσότερο προσβεβλημένων μακροσκοπικά τμημάτων του ενός εμφυσηματικού πνεύμονα. Η λογική της αφαίρεσης των μη λειτουργικών αυτών περιοχών, ήταν η μεγαλύτερη έκπτυξη του διατηρούμενου και με μικρότερες εμφυσηματικές βλάβες πνευμονικού παρεγχύματος, με συνέπεια την αύξηση των ελαστικών δυνάμεων, που ασκούνται στα τοιχώματα των βρόγχων. Το γεγονός αυτό μειώνει τις αντιστάσεις των αεραγωγών, εμποδίζει τη σύμπτωσή τους στην εκπνοή και συνεπώς μειώνει την παγίδευση αέρα. Επιπλέον, η LVRS, με την αφαίρεση πνευμονικού όγκου, μειώνει την FRC και την υπερδιάταση των πνευμόνων, οπότε βελτιώνεται η λειτουργία του διαφράγματος, με συνέπεια την μείωση της δύσπνοιας και την καλύτερη ανοχή στην άσκηση. Με τις πρώτες αυτές επεμβάσεις, παρατηρήθηκε σημαντική υποκειμενική βελτίωση των ασθενών που επέζησαν, ωστόσο η μέθοδος εγκαταλείφθηκε λόγω σημαντικής περιεγχειρητικής θνητότητας και επίμονων διαφυγών αέρα από τις αναστομώσεις.

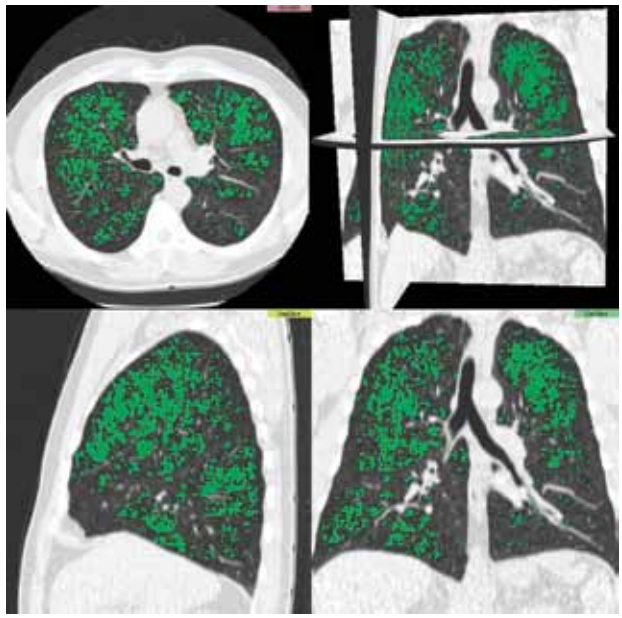
Η επανεμφάνιση της μεθόδου έγινε το 1994 από την ομάδα του Joel Cooper που βασίστηκε στην εμπειρία της από τις μεταμοσχεύσεις πνευμόνων. Το αποτέλεσμα ήταν να βελτιώσει την τεχνική της επέμβασης, επιχειρώντας την εκτομή περιοχών με σοβαρό εμφύσημα και από τους δύο πνεύμονες με μέση στερνοτομή και στη συνέχεια σταθεροποιώντας τα σημεία συρραφών με βόειο περικάρδιο ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες διαφυγής αέρα. Μετά τις ανωτέρω εξελίξεις, επιβεβαιώθηκε ότι η LVRS μπορεί να βελτιώσει τους σπιρομετρικούς δείκτες, τους πνευμονικούς όγκους, την υπερδιάταση, την ανοχή στην άσκηση, την δύσπνοια, την ποιότητα ζωής και την επιβίωση σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς.

Τα αρκετά αμφιλεγόμενα θέματα γύρω από τους κινδύνους, τα οφέλη και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της LVRS, οδήγησαν στη διενέργεια της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης μελέτης για τα ζητήματα αυτά, της NETT (National Emphysema Treatment Trial). Αυτή, περιέλαβε 1218 ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα, των οποίων εκτιμήθηκε η αρχική τους πνευμονική λειτουργία, και μετά ακολούθησαν υποχρεωτικά 6μηνο πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης. Στη συνέχεια, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων, η πρώτη υποβλήθηκε σε LVRS και μέγιστη φαρμακευτική αγωγή, ενώ η δεύτερη τέθηκε μόνο στην μέγιστη φαρμακευτική αγωγή. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών και στις δύο ομάδες, ήταν τα 66 έτη και η παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο 1998 έως τον Ιούλιο 2002 και διήρκεσε κατά μέσο όρο 2,4 έτη για κάθε ασθενή. Τα πρώτα αποτελέσματα που δημοσιεύτηκαν το 2003, αφορούσαν την επιβίωση και τη μεγίστη ικανότητα για άσκηση. Επιπρόσθετα αποτελέσματα περιλάμβαναν την πνευμονική λειτουργία, την ανάγκη για οξυγόνο, την 6-λεπτη δοκιμασία βάδισης, την ποιότητα ζωής, τα αναπνευστικά συμπτώματα και την χρήση υπηρεσιών υγείας. Το 2006 ανακοινώθηκαν μεταγενέστερες αναλύσεις, όσον αφορά τις επιδράσεις της LVRS στην επιβίωση και τις λειτουργικές μετρήσεις. Σε αυτές, ο μέσος όρος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 4,3 έτη.

Απεικονιστική αξιολόγηση των υποψηφίων για LVRS

Η προεγχειρητική πρόβλεψη της πιθανότητας ενός ασθενούς να ωφεληθεί από την LVRS, μπορεί να βοηθηθεί από απεικονιστικά κριτήρια, τα οποία συμβάλλουν στην περιγραφή της έκτασης και της κατανομής του εμφυσήματος.

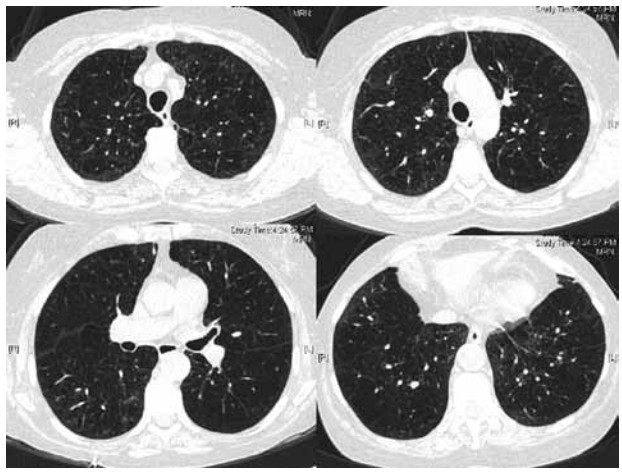
Η ακτινογραφία θώρακος είναι περιορισμένης αξίας στην αξιολόγηση των υποψηφίων για LVRS. Αντίθετα, η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) αποτελεί το σημαντικότερο μέσο για την εκτίμηση αυτών, αναδεικνύοντας την παρουσία του εμφυσήματος, την έκταση και την κατανομή του, στοιχεία με τα οποία μπορούμε να προβλέψουμε την απάντηση στην LVRS. Η ποσοτικοποίηση του εμφυσήματος γίνεται με **την πυκνομετρική ανάλυση** στην αξονική τομογραφία θώρακος. Οπτικά, οι περιοχές με εμφύσημα παρουσιάζονται με διαφορετικό χρώμα από ότι το φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα. (εικόνα1).



Εικόνα 1. Πυκνομετρική ανάλυση παρεγχύματος στην HRCT. Οι εμφυσηματικές περιοχές απεικονίζονται με πράσινο χρώμα.

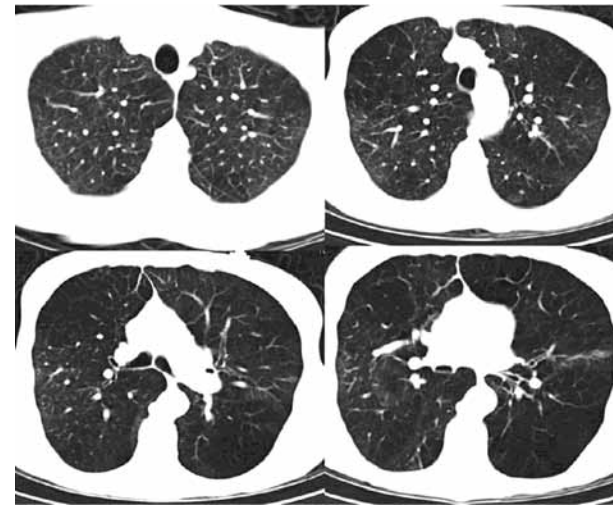
Η κλινική εμπειρία έδειξε ότι οι ασθενείς με διάχυτο ομοιογενές εμφύσημα (εικόνα 2), έχουν λιγότερες πιθανότητες να ωφεληθούν από την LVRS. Αντίθετα, πολλές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της NETT, απέδειξαν ότι κυρίως οι ασθενείς με ανομοιογενές εμφύσημα που επικρατεί στους άνω λοβούς (εικόνα 3) και λιγότερο αυτοί με ανομοιογενές εμφύσημα που δεν προσβάλλει τους άνω λοβούς (εικόνα 4) είναι πιο πιθανόν να ωφεληθούν από την LVRS.

Στην HRCT, μπορεί επίσης να διαπιστωθούν οι αντενδείξεις για LVRS, όπως είναι οι βρογχεκτασίες και η συμφυτική παχυπλευρίτιδα. Είναι ακόμη δυνατόν, στην HRCT θώρακος



Εικόνα 2. Διάχυτο ομοιογενές εμφύσημα (αντενδείκνυται η LVRS).

Εικόνα 3. Ανομοιογενές εμφύσημα που προσβάλλει καθ' υπεροχήν τους άνω λοβούς (αποτελεί απόλυτη ένδειξη για LVRS).



Εικόνα 4. Ανομοιογενές εμφύσημα που δεν προσβάλλει καθ'υπεροχήν τους άνω λοβούς.

να ανευρεθούν πνευμονικοί όζοι, που να παρουσιάζουν σημαντική πιθανότητα να πρόκειται για κακοήθεια. Η εντόπισή τους στους άνω πνευμονικούς λοβούς, σε ασθενή υποψήφιο για LVRS, μπορεί να κατευθύνει στην εξαίρεσή τους, παράλληλα με την LVRS, ακόμα και σε ασθενείς που η προεγχειρητική τους εκτίμηση σε άλλη περίπτωση, δε θα επέτρεπε τη λοβεκτομή.

Η ανομοιογένεια και η κατανομή των εμφυσηματικών βλαβών, μπορεί επίσης να εκτιμηθούν από το σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης, αλλά αυτή η εξέταση δεν μας δίνει επιπρόσθετες πληροφορίες συγκριτικά με την HRCT θώρακος.

Τα κύρια αποτελέσματα της LVRS στο σοβαρό εμφύσημα (μελέτη NETT)

1. Η συνολική θνησιμότητα, δεν διέφερε ανάμεσα στην ομάδα της LVRS και σε αυτή της φαρμακευτικής θεραπείας μόνο.

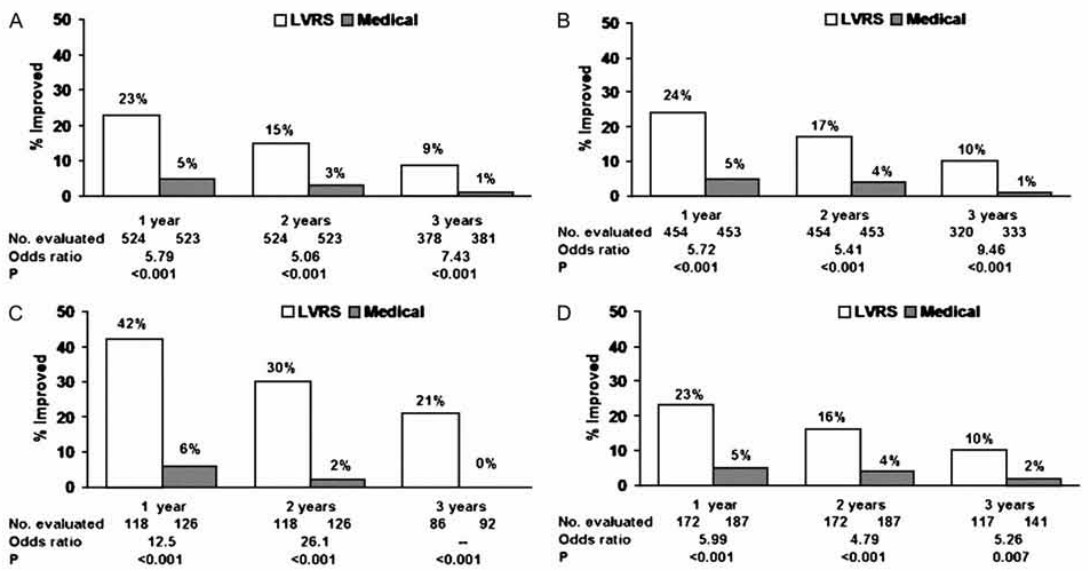
2. Ωστόσο, στην ομάδα της LVRS, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση (Εικόνα 5), στην FEV_1, στην ποιότητα ζωής με βάση το ερωτηματολόγιο SGRQ (Εικόνα 6) και στο βαθμό της δύσπνοιας.

3. **Εξακρίβωση της υποομάδας των ασθενών υψηλού κινδύνου θανάτου μετά την LVRS.** Το Μάιο 2001 ανακοινώθηκε ότι η υποομάδα ασθενών με FEV1≤20% του προβλεπόμενου και είτε DLCO ≤ 20% του προβλεπόμενου είτε ομοιογενές πρότυπο εμφυσήματος στην HRCT θώρακος, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε LVRS διότι αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος θανάτου μετεγχειρητικά, παρά την μικρή κλινική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

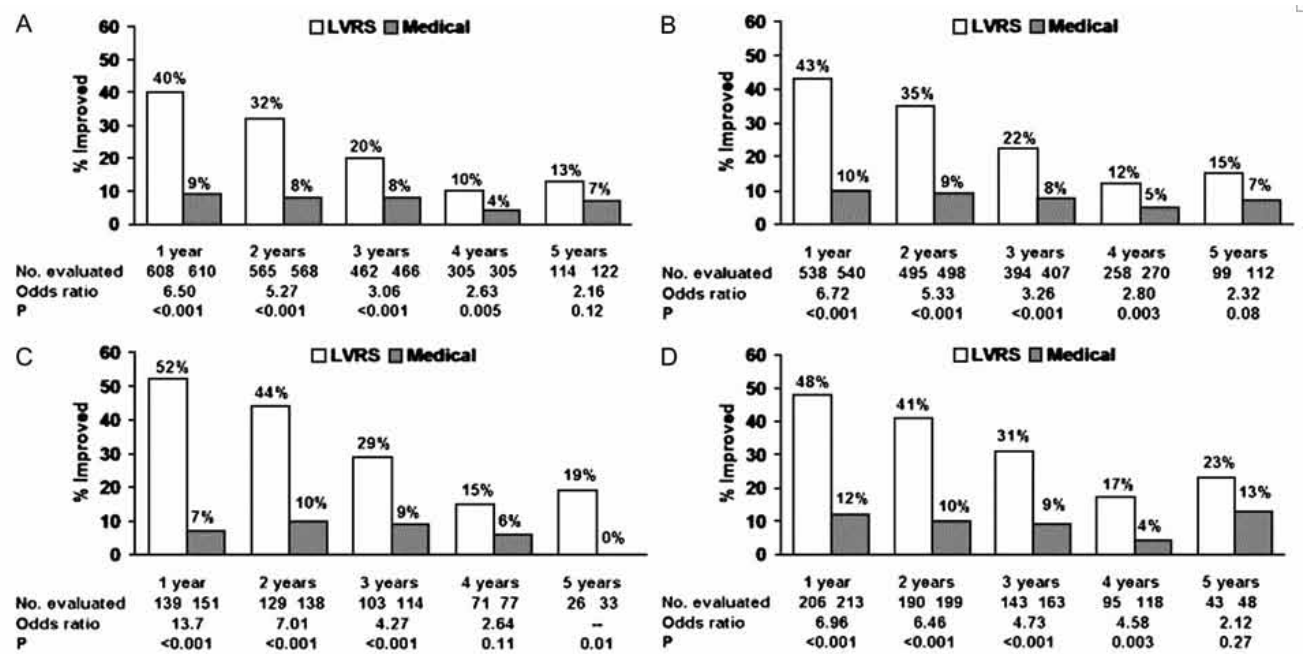
4. **Εξακρίβωση των υποομάδων ασθενών, με αυξημένη πιθανότητα να ωφεληθούν από την LVRS.** Η LVRS έχει ένδειξη στους εμφυσηματικούς ασθενείς με ανομοιογενές εμφύσημα, με εντόπιση κυρίως στους άνω λοβούς, και χαμηλή προεγχειρητική ικανότητα για άσκηση. Αυτοί οι ασθενείς, παρουσιάζουν καλύτερη επιβίωση μετά την LVRS, συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε μόνο φαρμακευτική αγωγή (Εικόνα 7).

5. Τα ανωτέρω ισχύουν για τη μικρής διάρκειας (2.4 ετών) αρχική παρακολούθηση των ασθενών στη NETT. Αντίθετα, στη μεγαλύτερης διάρκειας (4.3 ετών) μεταγενέστερη παρακολούθηση των επιδράσεων της LVRS έναντι της συμβατικής θεραπείας στο σοβαρό εμφύσημα, η συνολική θνησιμότητα ήταν 11% στην ομάδα με LVRS και 13% στην ομάδα με συμβατική θεραπεία (RR=O,85, P = 0.02). Αυτή η βελτίωση στην επιβίωση στην ομάδα με LVRS έναντι της ομάδας με συμβατική θεραπεία συμβαίνει παρά την αναμενόμενη πρώιμη μετεγχειρητική υψηλή θνησιμότητα στην προαναφερθείσα υποομάδα υψηλού κινδύνου.

6. Η διαφυγή αέρα μετά την εγχείρηση συμβαίνει σε ποσοστό 90% των ασθενών και επιμένει στους μισούς από αυτούς, γεγονός που συμβάλλει στην πιο παρατεταμένη και επιπλεγμένη νοσηλεία. Η συχνότητα και η διάρκεια της διαφυγής του αέρα είναι αυξημένη λόγω των παραγόντων του ασθενή όπως σοβαρότερη απόφραξη των αεραγωγών, χαμηλότερη διαχυτική ικανότητα, εμφύσημα άνω λοβών, λήψη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και η παρουσία των σημαντικών υπεζωκοτικών συμφύσεων. Ούτε η χειρουργική προσέγγιση της εκτέλεσης της LVRS (μέση στερνοτομή vs VATS), ούτε οι χειρουργικές τεχνικές δεν έχουν σημαντική επίδραση στην συχνότητα ή στην διάρκεια

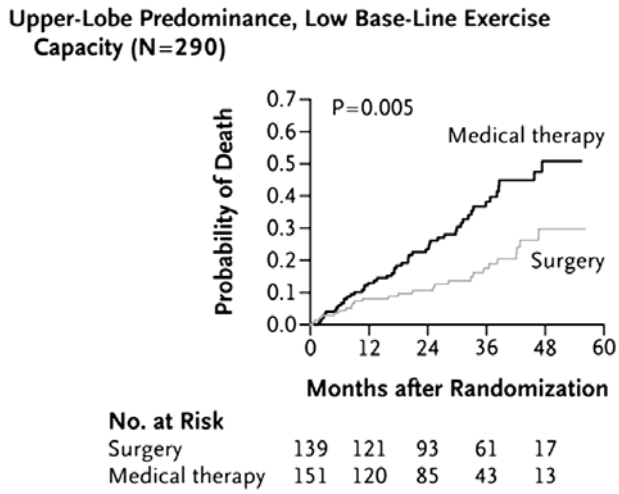


Εικόνα 5. Η LVRS (λευκές στήλες) συγκριτικά με την μέγιστη φαρμακευτική αγωγή (γκρίζες στήλες) έχει σαν αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση της ικανότητας άσκησης στο follow-up 1,2 και 3 ετών, σε (A) όλους τους ασθενείς (N=1218), (B) σε όλους τους ασθενείς που δεν ανήκαν στην υποομάδα υψηλού κινδύνου (N=1078), (C) στους ασθενείς με εμφύσημα άνω λοβών και πτωχή προεγχειρητική ικανότητα άσκησης (N=290), και (D) στους ασθενείς με εμφύσημα άνω λοβών και υψηλή προεγχειρητική ικανότητα άσκησης (N=419).



Εικόνα 6. Η LVRS (λευκές στήλες) συγκριτικά με την μέγιστη φαρμακευτική αγωγή (γκρίζες στήλες) έχει σαν αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής στο follow-up 1,2,3,4 και 5 ετών, σε (A) όλους τους ασθενείς (N=1218), (B) σε όλους τους ασθενείς που δεν ανήκαν στην υποομάδα υψηλού κινδύνου (N=1078), (C) στους ασθενείς με εμφύσημα άνω λοβών και πτωχή προεγχειρητική ικανότητα άσκησης (N=290), και (D) στους ασθενείς με εμφύσημα άνω λοβών και υψηλή προεγχειρητική ικανότητα άσκησης (N=419).

της μετεγχειρητικής διαφυγής αέρα. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα δεν έχουν διαφορά όσον αφορά την επιλογή της εγχείρησης, είτε με μέση στερνοτομή είτε με βιντεοθωρακοσκόπηση (VATS) στην εκτέλεση της LVRS. Η μέθοδος με VATS επιτρέπει ταχύτερη ανάρρωση και χαμηλότερο κόστος.



Εικόνα 7. Είναι φανερή η στατιστικά σημαντική μείωση (p=0.005) της πιθανότητας θανάτου στην υποομάδα των 290 ασθενών με εμφύσημα άνω λοβών και πτωχή ικανότητα άσκησης.

7. Παράγοντες που αποκλείουν την LVRS είναι η αδυναμία συμμετοχής σε πρόγραμμα αποκατάστασης, η συνέχιση του καπνίσματος, η σημαντική συννοσηρότητα, η προηγούμενη πλευρόδεση ή θωρακοτομή, η παρουσία βρογχεκτασιών.

ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ (BRONCHOSCOPIC LUNG VOLUME REDUCTION, BLVR)

Καθώς η LVRS μπορεί να παρουσιάσει σημαντική νοσηρότητα, θνησιμότητα και κόστος, αναπτύσσονται εναλλακτικές μη χειρουργικές τεχνικές για την επίτευξη της μείωσης του πνευμονικού όγκου. Τέτοια είναι η βρογχοσκοπική μείωση πνευμονικού όγκου (BLVR).

Υπάρχουν τρεις μέθοδοι για την εκτέλεση της BLVR:

1. Τοποθέτηση ενδοβρογχικών βαλβίδων (Emphasys, Spiration) μίας κατευθύνσεως σχεδιασμένες για να προκαλέσουν ατελεκτασία, εμποδίζοντας την εισπνευστική ροή, επιτρέποντας μόνο την εκπνοή.
2. Ενστάλαξη βιολογικών συγκολλητικών ουσιών, σχεδιασμένων για να προκαλέσουν ατελεκτασία και να μειώσουν την υπερδιάταση.
3. Δημιουργία παράκαμψης των αποφραγμένων μικρών αεραγωγών χρησιμοποιώντας ένα stent που δεν συ-

μπιέζεται εύκολα, και που έχει σκοπό να διευκολύνει την εκπνοή από έντονα εμφυσηματικές περιοχές των πνευμόνων, συνδέοντας το πνευμονικό παρέγχυμα με μεγαλύτερους αεραγωγούς, διευκολύνοντας την εκπνοή και μειώνοντας την υπερδιάταση.

Το αποτέλεσμα των δύο πρώτων τεχνικών είναι η ατελεκτασία περιοχών πνεύμονα με σοβαρό εμφύσημα, με συνέπεια την ανακατανομή του αερισμού σε υγιέστερες περιοχές, και την επακόλουθη βελτίωση της διαταραχής της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η έκπτυξη των υγιέστερων τμημάτων πνεύμονα, αυξάνει τις ελαστικές ελκτικές δυνάμεις στα τοιχώματα των αεραγωγών, με αποτέλεσμα τη μείωση των αντιστάσεών τους και τη μείωση της πρόωρης σύγκλεισης των αεραγωγών στην εκπνοή που θα οδηγούσε σε υπερδιάταση, παγίδευσης αέρα στην εκπνοή και ανάπτυξη ενδογενούς PEEP.

Τα περιορισμένα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι και οι τρεις τεχνικές είναι αποδεκτά ασφαλείς, συμβάλλουν στη βελτίωση της FEV_1, της ποιότητας ζωής και στην ανακούφιση της δύσπνοιας. Ωστόσο τα οφέλη είναι σημαντικά μικρότερα και διαρκούν λιγότερο από ότι μετά την LVRS. Έχουν αναγνωριστεί 4 πρότυπα (patterns) επίδρασης της BLVR στην αναπνευστική λειτουργία τα οποία φαίνονται στην Εικόνα 8.

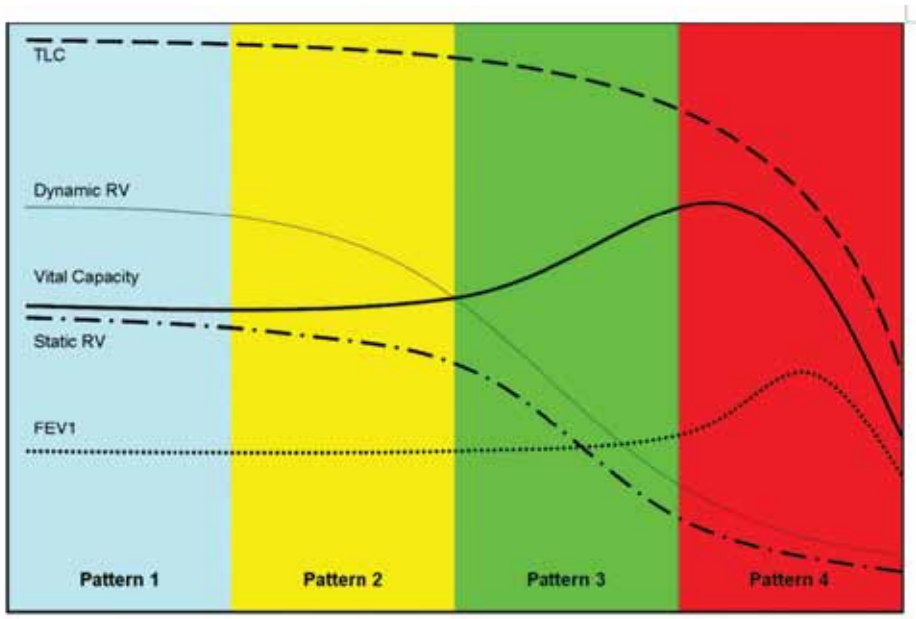
Οι ενδείξεις της BLVR είναι κυρίως το ανομοιογενές εμφύσημα άνω λοβών. Σε σύγκριση με την LVRS, η βρογχοσκοπική μείωση πνευμονικού όγκου είναι αποτελεσματικότερη:

1. Για την θεραπεία εμφυσήματος των κάτω λοβών
2. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με εμφύσημα και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια στη προσπάθεια για απογαλακτισμό από τον μηχανικό αερισμό
3. Σε εμφυσηματικούς με μεγάλη συννοσηρότητα στους οποίους αντενδείκνυται η χειρουργική παρέμβαση
4. Στο ομοιογενές εμφύσημα (όπου συνήθως γίνεται τοποθέτηση stent)

Σύγκριση BLVR με LVRS

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών έδειξαν ότι μία υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε τεχνικές BLVR πέτυχαν σημαντικό φυσιολογικό και κλινικό όφελος. Οι απαντήσεις στην θεραπεία με BLVR είναι μικρότερης διάρκειας από αυτές της LVRS. Αντίθετα, αν και τα θεραπευτικά οφέλη από την LVRS μειώνονται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα λόγω της εξέλιξης της νόσου, αυτά μπορεί να παρατηρούνται και μετά από χρόνια μετά την LVRS..

Σήμερα η BLVR παραμένει μία νέα μέθοδος με μη τεκμηριωμένο ακόμα όφελος. Χρειάζονται περισσότερες



Εικόνα 8. Πρότυπα επίδρασης της BLVR στην αναπνευστική λειτουργία. Πρότυπο (pattern) 1: Καμμία επίδραση. Πρότυπο (pattern) 2: Μείωση της στατικής παγίδευσης αέρα (στατικός RV) και μικρή μείωση της δυναμικής παγίδευσης (δυναμικός RV). Ο FEV1 και η TLC δεν βελτιώνονται. Πρότυπο (pattern) 3: Μεγάλη μείωση της στατικής και δυναμικής παγίδευσης αέρα, αύξηση της ζωτικής χωρητικότητας (VC) και μικρή μείωση της υπερδιάτασης (TLC). Ο FEV1 δεν μεταβάλλεται. Πρότυπο (pattern) 4: Μεγάλη μείωση της στατικής και δυναμικής παγίδευσης αέρα, μεγάλη αύξηση της ζωτικής χωρητικότητας (VC), σημαντική μείωση της υπερδιάτασης (TLC) και αύξηση του FEV1. Μετά από ένα κριτικό σημείο μεγαλύτερες μειώσεις της TLC έχουν αρνητική επίδραση στη VC και στον FEV1 και τα οφέλη από την BLVR εξασθενούν.

τυχαιοποιημένες μελέτες για να καθοριστεί η κλινική χρησιμότητα της κάθε μίας από τις μεθόδους με τις οποίες εκτελείται η BLVR.

Συμπεράσματα

Πέρα από την διακοπή καπνίσματος, την οξυγονοθεραπεία, το συνδυασμό LABA+ ICS (μελέτη TORCH) και το τιοτρόπιο (μελέτη UPLIFT), η LVRS είναι η μόνη θεραπεία η οποία έδειξε ότι αλλάζει την φυσική πορεία του εμφυσήματος. Ασθενείς με εμφύσημα άνω λοβών, χαμηλή ικανότητα για άσκηση οι οποίοι δεν ανήκουν στην υποομάδα υψηλού κινδύνου που προαναφέρθηκε (FEV1<20% προβλ., και είτε DLCO<20% προβλ είτε με ομοιογενές εμφύσημα), ωφελήθηκαν περισσότερο, αποδεικνύοντας βελτίωση των συμπτωμάτων, της πνευμονικής λειτουργίας και της θνησιμότητας. Η LVRS πρέπει να προτείνεται σε αυτά τα άτομα.

ΦΥΣΑΛΛΙΔΕΚΤΟΜΗ (BULLECTOMY)

Με τον όρο **φυσαλλίδα πνεύμονος (bulla, bullae** στον πληθυντικό), ορίζουμε μια κοιλότητα με αέρα διαμέτρου ≥ 1cm, που αφορίζεται σαφώς από το γύρω παρέγχυμα, μέσω ενός πολύ λεπτού και με ομαλά όρια τοιχώματος πάχους ≤ 1mm. Αυτό το τοίχωμα, ακτινολογικά παρουσιάζεται σαν μια σαφώς διακριτή, λεπτότατη τριχοειδή γραμμοειδή σκίαση που αφορίζει την αεροφόρο κοιλότητα της φυσαλίδας από το γύρω πνευμονικό παρέγχυμα και μπορεί να δημιουργείται είτε από το συμπιεσμένο πνευμονικό ιστό γύρω από μια φυσαλλίδα (όπως στο εμφύσημα), είτε από διαφράγματα συνδετικού ιστού (σε νοσήματα με ίνωση και σοβαρή διαταραχή της αρχιτεκτονικής του παρεγχύματος, όπως σε σαρκοείδωση σταδίου IV,αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, παλαιά φυματίωση οπότε μιλάμε για το **παραουλώδες (paracicatricial)** εμφύσημα), είτε τέλος από υπεζωκότα στην περιφέρεια του πνεύμονα (**paraseptal emphysema).** Υπάρχει και μια κατηγορία ασθενών με φυσιολογικό παρέγχυμα ανάμεσα στις φυσαλίδες, χωρίς δηλαδή εμφυσηματικές ή ινώδεις αλλοιώσεις (**πρωτοπαθής φυσαλλιδώδης νόσος- primary bullous disease)** συνήθως σε νέα, αδύνατα άτομα, καπνιστές**)**, καθώς και οι ασθενείς με φυσαλιδώδη νόσο (bullous disease**)**, απότοκη δομικών διαταραχών του συνδετικού ή ελαστικού ιστού(σ. Marfan, σ. Ehlers-Danlos, σ. χαλαρού δέρματος- Cutis Laxa). Μία φυσαλλίδα μπορεί να είναι: 1) μονόχωρη ή πολύχωρη (όταν χωρίζεται σε πολλαπλά διαμερίσματα, μέσω λεπτών διαφραγμάτων), και 2) ανοιχτή ή κλειστή, αναλόγως της ύπαρξης η όχι επικοινωνίας με το βρογχικό δέντρο.

Άρα η ύπαρξη φυσαλλίδων (φυσαλλιδώδης νόσος- bullous disease), δεν είναι διαγνωστική του εμφυσήματος, ωστόσο η ανεύρεσή τους σε ασθενή με εμφύσημα, φανερώνει βαριές πνευμονικές αλλοιώσεις. Ο μηχανισμός δημιουργίας τους περιγράφεται ως «βαλβιδικός», σύμφωνα με τον οποίο, η σημαντική στένωση ή και απόφραξη ενός βρογχιολίου ή βρόγχου, επιτρέπει μεν την είσοδο του αέρα περιφερικότερα στην εισπνοή, αλλά αποτρέπει την έξοδό του κατά την εκπνοή, οπότε και συμπίπτουν οι ήδη στενωμένοι αεραγωγοί. Το τελικό αποτέλεσμα, είναι η προοδευτική διάταση περιοχών του πνεύμονα, των οποίων τα κυψελιδικά τοιχώματα ήδη παρουσιάζουν την χαρακτηριστική του εμφυσήματος προοδευτική καταστροφή, μέσω της δράσης πρωτεασών, με αποτέλεσμα τη συνένωση πολλών κυψελίδων σε ενιαίους αεροχώρους.

Αυτοί, εφόσον αερίζονται (ανοιχτές φυσαλλίδες- επικοινωνία με βρόγχο και είσοδος αέρα με την εισπνοή), δεν συμμετέχουν στην ανταλλαγή αερίων (το τοίχωμά τους στερείται αγγείων), αποτελώντας φυσιολογικό νεκρό χώρο, ενώ, ιδιαίτερα σε μεγάλο μέγεθος, προκαλούν σημαντική πίεση του παρακείμενου φυσιολογικού ή εμφυσηματικού πνευμονικού παρεγχύματος, με ακόλουθη μείωση του αερισμού και της αιμάτωσής του, ή και ατελεκτασία των περιοχών σε άμεση γειτνίαση. Τα ανωτέρω προκαλούν περαιτέρω επιδείνωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και των αερίων αίματος στον εμφυσηματικό.

Από την άλλη μεριά, σημαντικές είναι οι επιπτώσεις και στη μηχανική του πνεύμονα, καθώς με την κατάληψη από μια μεγάλη φυσαλλίδα σημαντικού χώρου, που αλλιώς θα περιείχε πνευμονικό παρέγχυμα, μειώνεται η αξονική έλξη που θα ασκούνταν ακόμη και από τις μειωμένες ελαστικές δυνάμεις του εμφυσηματικού πνεύμονα πάνω στους μικρούς αεραγωγούς, με συνέπεια την αύξηση των αντιστάσεών τους, ευκολότερη σύμπτωσή τους στην εκπνοή και την παγίδευση αέρα. Ετσι, επιδεινώνεται η υπερδιάταση και η δύσπνοια του εμφυσηματικού. Επίσης, μειώνουν την ενδοτικότητα του εμφυσηματικού πνεύμονα, και διακόπτουν τη φυσιολογική σύνδεση πνευμόνων και θωρακικού τοιχώματος. Πρέπει να τονιστεί, ότι τα ανωτέρω παρατηρούνται σε μεγάλου μεγέθους φυσαλίδες (κατάληψη ≥30% του μεγέθους του ημιθωρακίου), ενώ οι μικρότερες σπάνια επηρεάζουν σημαντικά την πνευμονική λειτουργία.

Ως **φυσαλλιδεκτομή (bullectomy),** ορίζεται η χειρουργική τεχνική αφαίρεσης των φυσαλλίδων. Η εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου, κατά την οποία είναι δυνατόν να εξαιρεθούν μια η περισσότερες φυσαλλίδες, ξεκίνησε στις αρχές του 1950 με σκοπό να βελτιώσει τα συμπτώματα και κατ'επέκταση την πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με bullous εμφύσημα. Ωστόσο, η φυσαλλιδεκτομή έχει δοκιμαστεί και σε άλλες παθήσεις, όπου η παρουσία μεγάλων φυσαλλίδων αφενός περιορίζει την αναπνευστική λειτουργία σημαντικά, χωρίς την ταυτόχρονη συνύπαρξη εμφυσήματος και αφετέρου προδια-

θέτει σε επανειλημμένους πνευμοθώρακες (πρωτοπαθής φυσαλλιδώδης νόσος, σ.Marfan).

Η αφαίρεση τους, ιδιαίτερα μάλιστα όταν έχουν σημαντικό μέγεθος, μπορεί να έχει τα ακόλουθα αποτελέσματα:

1. Βελτίωση του αερισμού και της αιμάτωσης του παρακείμενου πνευμονικού παρεγχύματος, που επανεκπτύσσεται και καταλαμβάνει το χώρο που πριν κατείχε η φυσαλλίδα, με επακόλουθη βελτίωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και της ανταλλαγής των αερίων.
2. Με τον ανωτέρω μηχανισμό, αύξηση των ελαστικών δυνάμεων που ασκεί το παρέγχυμα στους αεραγωγούς, με συνέπεια μείωση των αντιστάσεών τους, ιδίως στην εκπνοή, και της παγίδευσης αέρα με επακόλουθη μείωση της FRC και του RV.
3. Μείωση του φυσιολογικού νεκρού χώρου.
4. Βελτίωση της ενδοτικότητας (compliance) των πνευμόνων.
5. Αποκατάσταση της μηχανικής σύνδεσης του θωρακικού τοιχώματος και του πνεύμονα, με αποτέλεσμα πιο αποτελεσματική λειτουργία των αναπνευστικών μυών

Τα ανωτέρω αποτελέσματα, και ιδιαίτερα η βελτίωση των ελαστικών ιδιοτήτων του πνευμονικού παρεγχύματος, είναι ιδιαίτερα εμφανή σε ασθενείς με μεγάλες φυσαλλίδες και γύρω φυσιολογικό παρέγχυμα (πρωτοπαθής φυσαλλιδώδης νόσος), ενώ στον εμφυσηματικό ασθενή που ήδη παρουσιάζει μείωση της ελαστικότητας από τη νόσο του, μπορεί να μην είναι τόσο σημαντικά, εκτός αν έχει σημαντικού μεγέθους φυσαλλίδες, η αφαίρεση των οποίων μπορεί να βελτιώσει τη μηχανική και του εμφυσηματικού πνεύμονα.

Τεχνικές φυσαλλιδεκτομής

Η φυσαλλιδεκτομή μπορεί να γίνει με δυο τεχνικές:

1. Μέσω βίντεο-θωρακοσκόπησης (VATS), όπου μέσω μικρών οπών η φυσαλλίδα αφαιρείται ενδοσκοπικά. Για την εξαίρεση αυτή, μεταξύ άλλων κλασσικών χειρουργικών τεχνικών, έχει χρησιμοποιηθεί και καυτηρίαση με laser. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται για ετερόπλευρη νόσο, σε αυτόματο πνευμοθώρακα λόγω ρήξης της φυσαλλίδας και αν συνυπάρχει σοβαρό εμφύσημα. Η θωρακοσκόπηση είναι λιγότερο επεμβατική, με μικρότερο κίνδυνο για χειρουργικές επιπλοκές.
2. Μέσω ανοιχτής θωρακοτομής, την οποία προτιμά η πλειοψηφία των χειρουργών κάνοντας είτε πλάγια θωρακοτομή είτε μέση στερνοτομή (για αμφοτερόπλευρη αφαίρεση φυσαλλίδων).

Ενδείξεις φυσαλλιδεκτομής

Η φυσαλλιδεκτομή έχει ένδειξη, εάν υπάρχουν τα παρακάτω:

1. Παρουσία φυσαλλίδας, που καταλαμβάνει ≥ 30% του ημιθωρακίου και επιβεβαιώνεται με ακτινογραφία και αξονική θώρακος.
2. Παρουσία σοβαρής δύσπνοιας και μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας λόγω συμπίεσης του παρακείμενου πνευμονικού ιστού από τη φυσαλίδα, και όχι κυρίως εξαιτίας ταυτόχρονης ύπαρξης σοβαρού διάχυτου εμφυσήματος (οπότε το όφελος από τη φυσαλλιδεκτομή πιθανότατα θα ήταν αμελητέο).
3. Όχι συνύπαρξη άλλων σοβαρών νόσων.
4. Ιστορικό με υποτροπιάζοντες αυτόματους πνευμοθώρακες.
5. Ιστορικό επανειλημμένων αιμοπτύσεων, που αποδίδονται στην πίεση του παρακείμενου παρεγχύματος από τη φυσαλλίδα ή και συνεχών επιμολύνσεων της φυσαλλίδας, αν και τα ανωτέρω κρίνεται καλύτερο να αντιμετωπίζονται συντηρητικά.
6. Παρουσία FEV_1> 50% pred και όχι σοβαρής μείωσης της DL_{CO} είναι δείκτες καλής μετεγχειρητικής εξέλιξης των ασθενών που υποβάλλονται σε φυσαλλιδεκτομή. Αντίθετα, επί FEV_1< 40% pred ο χειρουργικός κίνδυνος είναι αυξημένος. Η παρουσία σοβαρής δύσπνοιας, FEV_1< 500ml, υπερκαπνίας και πνευμονικής καρδιάς, κάνει απαγορευτική την επέμβαση, λόγω σοβαρής θνητότητας.
7. Σχετική αντένδειξη αποτελεί η ύπαρξη και πολλαπλών άλλων μικρότερων φυσαλίδων (blebs).

Επιπλοκές φυσαλλιδεκτομής

Σε μελέτη των Palla et al σε 41 ασθενείς που υπεβλήθησαν στην συγκεκριμένη επέμβαση δεν υπήρξε κανένας θάνατος κατά την διάρκεια του χειρουργείου, ενώ η θνητότητα στο 1ο και 5ο έτος ήταν 7% και 12% αντιστοίχως. Επίσης η δύσπνοια, ο FEV1 και ο λόγος FEV1/FVC βελτιώθηκαν στα 2 πρώτα έτη, ενώ από εκεί και μέχρι το 5^{ο} έτος της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, παρουσίασαν μείωση, παραμένοντας όμως καλύτερες από τις προεγχειρητικές τιμές.

Μερικές από τις αιτίες θανάτου περιλαμβάνουν την πνευμονία, την οξεία και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, την πνευμονική εμβολή και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ στις συνήθεις επιπλοκές περιλαμβάνονται μετεγχειρητική διαφυγή αέρα από το σημείο της επέμβασης και μετεγχειρητικές λοιμώξεις.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Ιστορική αναδρομή

Τα τελευταία 25 χρόνια η μεταμόσχευση πνευμόνων έχει μετατραπεί σε μια εφικτή και υλοποιήσιμη θεραπευτική λύση για τους ασθενείς με ποικιλία πνευμονικών παθήσεων τελικού σταδίου.

Η πρώτη μεταμόσχευση πνευμόνων πραγματοποιήθηκε το 1963 από τον Hardy στο πανεπιστήμιο του Mississippi και ο δέκτης του μοσχεύματος επιβίωσε για 18 ημέρες καταλήγοντας από νεφρική ανεπάρκεια και υποθρεψία.

Παρά τα πρώτα απογοητευτικά αποτελέσματα ήταν έκδηλο ότι η μέθοδος ήταν τεχνικά εφικτή και η απόρριψη του μοσχεύματος μπορούσε να προληφθεί με την χορήγηση των κατάλληλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Στην 15ετια που ακολούθησε από την πρώτη μεταμόσχευση πνευμόνων πραγματοποιήθηκαν ελάχιστες ανάλογες επεμβάσεις, στην πλειοψηφία των οποίων οι ασθενείς κατέληξαν διεγχειρητικά λόγω βρογχικών αναστομωτικών επιπλοκών.

Η δεκαετία 1980-90 με την εισαγωγή της κυκλοσπορίνης Α το 1976 απο τον Calne, αποτέλεσε καταλύτη όσον αφορά το μέλλον της επέμβασης, αφού το 1981 έγινε η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση καρδιάς –πνευμόνων στο πανεπιστήμιο του Stanford απο τον Reitz, σε ασθενή με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση, την οποία ακολούθησε το 1983 η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση πνευμόνων για ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, ενώ το 1986 έλαβε χώρα στο Τορόντο η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων σε εμφυσηματικό ασθενή. Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση καρδιάς στην χώρα μας έγινε το 1992 στο Γ.Ν. Γ. Παπανικολάου στη Θεσσαλονίκη ενώ λιγο αργότερα στο ίδιο κέντρο πραγματοποιήθηκε και η πρώτη αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνευμόνων.

Τα χρόνια που ακολούθησαν, ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων πνευμόνων αυξήθηκε σημαντικά με αποκορύφωμα την 6ετια από το 1983 έως το 1989, ενώ από το 1993 και μετά οι επεμβάσεις δεν αυξάνονται με τον ίδιο ρυθμό με αποτέλεσμα τα τελευταία χρόνια να γίνονται 1700-2200 /έτος.

Κύρια αίτια αποτελούν, αφενός ο περιορισμένος αριθμός των δοτών και αφετέρου το ότι οι πνεύμονες λαμβάνονται από το 15% των δωρητών οργάνων, ενώ οι νεφροί και το ήπαρ από το 88%. Αυτό συμβαίνει λόγω της "εμπλοκής" των πνευμόνων στις επιπλοκές που υφίσταται ένας δότης πριν ή μετά τον εγκεφαλικό του θάνατο (θωρακικό τραύμα, πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, τραυματισμός λόγω επεμβατικού αερισμού).

Ενδείξεις μεταμόσχευσης πνευμόνων

Όπως αναφέρθηκε, η μεταμόσχευση πνευμόνων χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πνευμονική νόσο τελικού σταδίου, οι οποίοι έχουν εξαντλήσει κάθε διαθέσιμη συντηρητική θεραπεία, δίχως βελτίωση. Σήμερα υπάρχουν αρκετές νόσοι που μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη συγκεκριμένη χειρουργική μέθοδο και από το 2005 και έπειτα οι ποιο συχνές αιτίες-παθήσεις που οδηγούν σε μεταμόσχευση πνευμόνων στις Η.Π.Α. είναι:

- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	27%
- Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	16%
- Κυστική ίνωση	14%
- Ιδιοπαθής πνευμονική υπέρταση	12%
- Εμφύσημα από έλλειψη α1-αντιθρυψίνης	5%
- Επαναμεταμόσχευση	2%
- Άλλα αίτια (βρογχεκτασίες, σαρκοείδωση, εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα, ιστιοκυττάρωση κλπ)	24%

Όσον αφορά την ΧΑΠ, σε ασθενείς τελικού σταδίου, οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι αυτές της μεταμόσχευσης δυο πνευμόνων και ενός πνεύμονα. Σε ανάλυση του International Society for Heart and Lung Transplantation Registry το 2008, το 56% των ασθενών με ΧΑΠ υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση δυο πνευμόνων ενώ το 44% σε μεταμόσχευση ενός πνεύμονα. Ο λόγος που προτιμάται περισσότερο η πρώτη τεχνική είναι: 1) η ελαφρώς μεγαλύτερη επιβίωση στους μεταμοσχευθέντες με ΧΑΠ και ιδίως σε αυτούς κάτω των 60 ετών(17), 2) οι μετεγχειρητικές τιμές του FEV_1 υπερέχουν σημαντικά από εκείνες της μεταμόσχευσης ενός πνεύμονα. Ωστόσο, η μεταμόσχευση ενός πνεύμονα παρουσιάζει πλεονεκτήματα: α)είναι πιο εύκολη από αυτή των δύο πνευμόνων, β)συνήθως δεν απαιτείται καρδιακή παράκαμψη, γ)έχει μικρότερη διεγχειρητική και μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση δύο πνευμόνων, δ) δεν υπάρχουν αρκετά μοσχεύματα, ε)μεγαλύτερη ηλικία των υποψηφίων για μεταμόσχευση. Αν σε αυτά σημειώσουμε ότι αφενός οι ασθενείς φτάνουν σε τιμές $FEV_1 \approx 50\%$ pred, στους 3 μήνες μετά την επέμβαση, που είναι μεν μικρότερες από εκείνες της διπλής μεταμόσχευσης αλλά ωστόσο εξασφαλίζουν ικανοποιητική ανοχή στην άσκηση και ποιότητα ζωής, και ότι αφετέρου ελάχιστη διαφορά παρατηρείται στην επιβίωση, γίνεται κατανοητό γιατί η μεταμόσχευση του ένα πνεύμονα προτιμάται από αρκετά κέντρα

Το πρόβλημα που αντιμετώπιζαν οι γιατροί με τη μεταμόσχευση μόνο του ενός πνεύμονα, σε ασθενείς με προχωρημένο εμφύσημα, ήταν ότι ο παραμένων εμφυσηματικός πνεύμονας υπερδιατείνεται και μετατοπίζει το

μεσοθωράκιο προς τον μεταμοσχευθέντα φυσιολογικό πνεύμονα. Το αποτέλεσμα ήταν ο νέος πνεύμονας να μην εκπτύσσεται επαρκώς, με αποτέλεσμα τη μείωση του αερισμού του, ενώ η αιμάτωσή του παρέμενε ικανοποιητική (διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης). Αυτό αντιμετωπίστηκε με δύο τρόπους: 1) η ζωτική χωρητικότητα του μεταμοσχευθέντα πνεύμονα να είναι πάντα μεγαλύτερη από αυτή του πνεύμονα του δέκτη, ώστε να εκπτύσσεται επαρκώς, και να μη μετατοπίζεται το μεσοθωράκιο προς τη μεριά του, και 2) να γίνεται επέμβαση μείωσης του όγκου (LVRS) στον παραμένοντα εμφυσηματικό πνεύμονα του δέκτη.

Κριτήρια μεταμόσχευσης

Κριτήρια επιλογής δότη

1. Ηλικία ≤ 65 ετών
2. Ιστορικό ελεύθερο σοβαρής πνευμονικής νόσου
3. Όχι βαριά καπνιστική συνήθεια (<30py)
4. Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος
5. Επαρκής οξυγόνωση (Pa02/Fio2>250-300)
6. Αποδεκτή πνευμονική ενδοτικότητα (μέγιστη εισπνευστική πίεση<30cmH20 σε V_T=15ml/kgr και PEEP=5cmH2O)
7. Συμβατότητα ομάδας αίματος
8. Συμβατότητα μεγέθους με λήπτη

Κριτήρια απόρριψης δότη

1. Σηψαιμία
2. Ενεργός φυματίωση
3. HIV
4. Ιογενής ηπατίτιδα
5. Ιογενής εγκεφαλίτιδα
6. Σύνδρομο Guillain Barre
7. Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών
8. Κακοήθεια (εκτός πρωτοπαθούς καρκίνου εγκεφάλου)

Κριτήρια επιλογής λήπτη

Κάθε κέντρο μεταμοσχεύσεων θέτει τις δικές του παραμέτρους, όμως υπάρχουν ορισμένα κοινώς αποδεκτά κριτήρια:

1. Πνευμονική νόσος τελικού σταδίου (προσδόκιμο επιβίωσης<12-14 μηνών)
2. Έχουν δοκιμαστεί όλες οι διαθέσιμες θεραπείες δίχως αποτέλεσμα
3. Απουσία άλλων χρονίων παθήσεων (νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια)
4. Απουσία ενεργού λοίμωξης ή πρόσφατης νεοπλασίας (με εξαίρεση τον Ca δέρματος)
5. Απουσία HIV η ηπατίτιδας
6. Απουσία αλκοολισμού και χρήση ναρκωτικών ουσιών
7. Απουσία νοσογόνου παχυσαρκίας
8. Αποδεκτό ψυχολογικό προφίλ (πρέπει να σημειωθεί ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς μετά την επέμβαση λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και παρακολουθούνται εφ'όρου ζωής γιαυτό απαιτείται να συμμορφώνονται στις ιατρικές οδηγίες). 9.Απουσία μη ελεγχόμενης ψυχιατρικής νόσου.

Ειδικά για τους ασθενείς με ΧΑΠ τελικού σταδίου, όσον αφορά την επιλογή τους για μεταμόσχευση, ισχύουν τα εξής:

1) Συνήθως πρέπει να πάσχουν από *διάχυτο (ομοιογενές) εμφύσημα*, δηλ. να αναφέρουν ελάχιστο βήχα, χωρίς ιδιαίτερη απόχρεμψη, μικρή συχνότητα αναπνευστικών λοιμώξεων και φυσιολογικό σωματικό βάρος. Αυτοί οι ασθενείς, έχουν τις μικρότερες διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων (μικρότερη υποξαιμία και υπερκαπνία), και συνεπώς μικρότερη αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Τα ανωτέρω κριτήρια, και κυρίως η παραγωγή πτυέλων και οι συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού (χρόνιοι βρογχιτιδικοί), μπορεί να μη ληφθούν υπόψιν όταν πρόκειται για μεταμόσχευση και των δύο πνευμόνων, καθώς ο μετεγχειρητικός κίνδυνος αυξημένων λοιμώξεων και συνεπώς απόρριψης του μοσχεύματος, μειώνεται όταν αντικατασταθούν και οι δύο παθολογικοί πνεύμονες του δέκτη. Οι τελευταίοι ασθενείς έχουν σοβαρές διαταραχές των αερίων και πνευμονική υπέρταση.

2) BODE index > 5 (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity index). Η χρήση του ανωτέρω δείκτη είναι σημαντική για την πρόβλεψη της επιβίωσης του ασθενή με σοβαρή COPD, η οποία θα πρέπει να είναι μικρότερη από την προβλεπόμενη επιβίωση του ιδίου αρρώστου, μετά τη μεταμόσχευση.

3) post-bronchodilator FEV_1 < 25% pred ή ταχεία μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας (FEV_1), με σοβαρές για τη ζωή του ασθενούς και συχνές παροξύνσεις.

4) σοβαρού βαθμού υποξαιμία (στην ηρεμία PO2< 55-60 mmHg) και παρουσία υπερκαπνίας.

5) Παρουσία δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης.

6) DL_{CO} < 20% pred

και όλα τα ανωτέρω ισχύουν παρά την εφαρμογή της μέγιστης συντηρητικής θεραπείας.

7) Όσον αφορά την ηλικία των υποψήφιων δεκτών, αυτή δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 65 έτη για τη μεταμόσχευση του ενός πνεύμονα και τα 60 έτη για τη διπλή μεταμόσχευση. Αυτά ισχύουν, καθώς κάτω από τις ηλικίες αυτές, παρατηρείται καλύτερη επιβίωση των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση.

8) Όλοι οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση θα πρέπει να είναι περιπατητικοί και να συμμετέχουν σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης.

9) Όσον αφορά το σωματικό βάρος των υποψήφιων δεκτών, δεν θα πρέπει να είναι < 70% ή > 130% του ιδανικού.

10) Η παρουσία ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας είναι αντένδειξη για τη μεταμόσχευση πνευμόνων, εκτός αν εφαρμοστεί ταυτόχρονη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων.

11) Η ύπαρξη του δέκτη σε μηχανικό αερισμό είναι αντένδειξη για μεταμόσχευση, καθώς παρατηρούνται αυξημένες μετεγχειρητικές επιπλοκές, λόγω των συχνών λοιμώξεων και της αδυναμίας των αναπνευστικών μυών. Αντίθετα, η εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, δεν θεωρείται αντένδειξη για μεταμόσχευση.

12) Το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων στο θώρακα (περιλαμβάνεται και η πλευρόδεση), είναι σχετική αντένδειξη για μεταμόσχευση, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας κατά την επέμβαση

13) Η συστηματική χορήγηση κορτικοειδών θα πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο αναγκαίο προεγχειρητικά, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος διαταραχών στην επούλωση των αναστομώσεων των βρόγχων, μετεγχειρητικά.

14) Τυχόν προηγηθείσα φυσαλλιδεκτομή (bullectomy) ή LVRS δεν αποτελούν αντένδειξη για μεταμόσχευση, κάτι σημαντικό, καθώς οι ανωτέρω χειρουργικές επεμβάσεις θεωρούνται προθάλαμος της μεταμόσχευσης, αφού το όφελος από αυτές διατηρείται για λίγα μόνο χρόνια.

Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Α) Απόρριψη μοσχεύματος

Αποτελεί το βασικότερο πρόβλημα της μεταμόσχευσης πνεύμονα και ήταν η κύρια αιτία θανάτου στις πρώτες μεταμοσχεύσεις τις 10ετιες του ’60 και’70. Η κυκλοσπορίνη, στις αρχές του 1980 συνετέλεσε ώστε να πραγματοποιηθούν οι πρώτες επιτυχημένες μεταμοσχεύσεις πνευμόνων, ωστόσο παρά τα πλεονεκτήματα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η οξεία απόρριψη εξακολουθεί να απαντάται συχνά.

Την απόρριψη την ονομάζουμε **υπεροξεία** όταν συμβαίνει στο 1ο 24ωρο, **οξεία** όταν εμφανίζεται την 8η-10η ημέρα μετά την επέμβαση, ενώ υπάρχει και **η αποφρακτική βρογχιολίτιδα** που αποτελεί εκδήλωση **χρόνιας απόρριψης** και οφείλεται σε πολλαπλά επεισόδια οξείας πνευμονικής απορρίψεως. Η χρόνια απόρριψη λαμβάνει χώρα σε ποσοστό 30%-50%, 6 μήνες έως και 2 χρόνια μετά την μεταμόσχευση.

Η κλινική εικόνα της οξείας απόρριψης είναι μη ειδική και μπορεί να περιλαμβάνει χαμηλή πυρετική κίνηση, δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και μεταβολή της πνευμονικής λειτουργίας (μείωση FEV1, FVC κατά 10% για περισσότερες από δυο ημέρες). Η διάγνωση της οξείας απόρριψης δεν μπορεί να γίνει με βάση μόνο την συμπτωματολογία και απαιτείται βρογχοσκόπηση με BAL και διαβρογχική βιοψία ώστε να αποκλειστεί η λοίμωξη, η οποία παρουσιάζει παρόμοια κλινική εικόνα.

Όσον αφορά την παρακολούθηση αυτή είναι μακροχρόνια και ξεκινά λίγες ημέρες μετά την επέμβαση, οπότε μέσω του βρογχοσκοπίου παρακολουθείται η πορεία της επούλωσης των βρογχικών αναστομώσεων. Κατόπιν διαβρογχική βιοψία γίνεται τον 1ο,3ο,6ο,9ο,12ο μήνα μετά την μεταμόσχευση ενώ μετά το 2ο έτος χρειάζεται έλεγχος μόνο όταν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Τέλος σημαντικό ρόλο στην αποθεραπεία του ασθενούς έχουν η φυσιοθεραπεία και το πρόγραμμα αποκατάστασης.

Β) Άλλες επιπλοκές

– Λοιμώξεις (CMV, Pneumocystis carinii, ασπέργιλλος, μύκητες, φυματίωση)

– Αιμορραγία.(συμβαίνει σε ποσοστό έως 25%)

– Βλάβη νεύρων (φρενικά, πνευμονογαστρικό, παρασυμπαθητική απονεύρωση)

– Προβλήματα αναστομώσεων (ρήξη)

– Όγκοι & λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (λεμφώματα)

Πρόγνωση και Αποτελέσματα

Είναι γενικά παραδεκτό, ότι η μεταμόσχευση πνεύμονα, εφόσον επιτελείται σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, με σοβαρό διάχυτο εμφύσημα, βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία, την ανοχή στην άσκηση και τη ποιότητα ζωής αυτών.

Η διεγχειρητική θνητότητα φθάνει το 5-15%, τις πρώτες 30 ημέρες. Η επιβίωση στο 1ο έτος μετά τη μεταμόσχευση φθάνει το 75%, ενώ η 5ετής επιβίωση φθάνει το 50%. Η

μέση επιβίωση των εμφυσηματικών μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα είναι 3.8 έτη. Η μεγάλη θνητότητα των μεταμοσχευθέντων ασθενών, οφείλεται κυρίως στην αποφρακτική βρογχιολίτιδα, σαν εκδήλωση χρόνιας απόρριψης, που ευθύνεται για το 40% των θανάτων κατά τα 2 πρώτα μετεγχειρητικά έτη. Επίσης, η 5ετής επιβίωση για τη διπλή μεταμόσχευση πνεύμονα αναφέρεται 67%, ενώ για τη μονή 45%.

Ένα από τα ερωτήματα που υπάρχουν, είναι αν η μεταμόσχευση αυξάνει την επιβίωση των ασθενών με ΧΑΠ που υποβάλλονται σε αυτή. Τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Σε μια Αμερικανική έρευνα του 1998, δεν φάνηκε κανένα όφελος στον κίνδυνο θανάτου των εμφυσηματικών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση, συγκριτικά με αντίστοιχους που δεν υποβλήθηκαν, και παρέμειναν στη λίστα αναμονής. Ωστόσο, αυτό πιθανά να οφείλεται στην πολύ πρώιμη ένταξη των ασθενών αυτών στις λίστες για μεταμόσχευση στην Αμερική, κάτι που δεν συμβαίνει στην Ευρώπη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Washko G, Hoffman E, Reilly J Radiographic Evaluation of the Potential Lung Volume Reduction Surgery Candidate. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 421-426.
2. Criner G, Sternberg A. National Emphysema Trearment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in patients with severe emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 393-405.
3. Ingenito E, Wood D, Utz J. Bronchoscopic Lung Volume Reduction in Severe Emphysema. Proc Am Thorac Soc Vol 2008; 5: 454-460.
4. Boushy SF, Kohen R, Billig DM, Heiman MJ. Bullous emphysema: Clinical roentgenologic and physiologic study of 49 patients. Dis Chest 1968; 54:17-27.
5. Laros CD, Gelissen HJ, Bergstein PGM, et al. Bullectomy for giant bullae in emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91:63-70.
6. Kinnear WJ, Tattersfield AE. Emphysematous bullae. BMJ 1990; 300:208-211.
7. Nickoladze GD. Functional results of surgery for bullous emphysema. Chest 1992; 101:119-125.
8. Schipper PH, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Outcomes after resection of giant emphysematous bullae. Ann Thorac Surg 2004; 78:976-983.
9. Palla A, Desideri M, Rossi G, et al. Elective surgery for giant bullous emphysema: a 5-year clinical and functional follow-up. Chest 2005; 128:2043-2048.
10. Ohta M, Nakahara K, Yasumitsu T, et al. Prediction of postoperative performance status in patients with giant bulla. Chest 1992; 101:668-674.
11. Wakabayashi A. Thoracoscopic technique for management of giant bullous lung disease. Ann Thorac Surg 1993; 56:708-715.
12. Hayes PA. Medical Technology Directory. (2003, December). Lung volume reduction surgery for chronic obstructive pulmonary disease.
13. Mehran RJ & Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. Chest Surgery Clinics of North America 1995; 5 (4): 717-734.
14. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung homotransplantation in man. JAMA 1963; 186:1065-1083.
15. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med 1982; 306:557-568.
16. Patterson GA, Mills WE, Alonso BM et al. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med 1986; 314:1140-1151.
17. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. Am Rev Respir Dis 1989; 139:303-312.
18. Christie JD, Edwards LB, Aurora P et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report--2008. J Heart Lung Transplant 2008; 27:957-975.
19. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. Eur Respir J 2003; 22:1007-1013.
20. Trulock EP, Ettinger NA, Brund E et al. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. Chest 1992; 102:1049-1057.
21. Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:2037-2044.
22. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. N Engl J Med 1999; 340:1081-1087.
23. Spital A. Living organ donation. Arch Intern Med 1991; 151:234-244.
24. Fisher AJ, Donnelly SC, Pritchard G et al. Objective assessment of criteria for selection of donor lungs suitable for transplantation. Thorax 2004; 59:434-439.
25. Orens JB, Boehler A, de Perrot M et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. J Heart Lung Transplant 2003; 22:1183-1190.
26. Chaparro C, Maurer JR, Chamberlain D et al. Causes of death in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1994; 13:758-766.
27. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT). Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:335-367.
28. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία, Β έκδοση, τ. Γ, σελ.2154-2156.
29. Hosenpud JD, Bennet LE, Keck BM et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 16th official report. J. Heart Lung Transplant 1999, 18:611-626.
30. Cassivi SD: 13 year experience in lung transplantation for emphysema. Ann Thorac Surg 2002; 74:1663-1670.
31. Hosenpud JD, Bennet LE, Keck BM et al. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage disease. Lancet 1998, 351:24-27.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΑΠ

Σπυρίδων Καραγιάννης, Μαρία Παλαύρα, Ηλίας Μανιαδάκης
8η Πνευμονολογικη Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο ορισμός μιας οξείας παρόξυνσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας δεν είναι ακριβώς καθορισμένος. Γενικά, θεωρείται ως ένα γεγονός στη φυσική ιστορία της νόσου, το οποίο χαρακτηρίζεται από αλλαγή στα βασικά συμπτώματα του ασθενούς (δύσπνοια, βήχας, και/ή απόχρεμψη) εκτός των φυσιολογικών καθημερινών μεταβολών και που απαιτεί τροποποίηση της βασικής φαμακευτικής αγωγής του ασθενούς.

Η επίπτωση των παροξύνσεων είναι σημαντική και τόσο τα συμπτώματα όσο και η λειτουργική κατάσταση του αναπνευστικού του ασθενούς απαιτούν αρκετές εβδομάδες ώστε να επανέλθουν στα προ της παρόξυνσης επίπεδα.

ΑΙΤΙΑ

Η πιο κοινή αιτία μιας οξείας παρόξυνσης της ΧΑΠ είναι οι λοιμώξεις του τραχειοβρογχικού δέντρου και η ατμοσφαιρική ρύπανση. Ωστόσο στο 1/3 των παροξύνσεων δεν αναγνωρίζεται σαφής αιτία.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα πιο συνηθισμένα αίτια (πρωτοπαθή, δευτεροπαθή). Σημειώνεται επίσης η μικροβιολογία της λοιμώδους παρόξυνσης. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι ιοί ενοχοποιούνται στο 30-50%, αλλά λόγω των προβλημάτων ταυτοποίησης δεν αναφέρονται.

ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ

Πρωτοπαθή	Δευτροπαθή
Τραχειοβρογχική λοίμωξη	Πνευμονία
• *Haemophilus influenza*	Πνευμονική εμβολή
• *Streptococcus pneumoniae*	Πνευμοθώρακας
• *Moraxella catarrhalis*	Κατάγματα πλευρών-τραυματισμός θωρακικού τοιχώματος
Μόλυνση περιβάλλοντος	Δεξιά ή/και αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακές αρρυθμίες
Μη συμμόρφωση στη θεραπεία	Ακατάλληλη χρήση κατασταλτικών, ναρκωτικών, β-αποκλειστών

ΑΠΟΦΑΣΗ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

Οι ασθενείς ταξινομούνται σε 3 επίπεδα ανάλογα με το κλινικό ιστορικό τους (συνυπάρχουσες παθήσεις, συχνότητα παροξύνσεων, βαρύτητα νόσου), τα κλινικά σημεία (αιμοδυναμική κατάσταση, χρήση επικουρικών μυών-ταχύπνοια, εμμονή συμπτωμάτων μετά την αρχική θεραπεία) καθώς και τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα (παλμικό οξύμετρο).

Όλοι οι ασθενείς του επιπέδου Ι με κορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης >92% μπορούν αρχικώς να αντιμετωπιστούν στο σπίτι ενώ σε κάθε άλλη περίπτωση απαιτείται παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο για πληρέστερη εκτίμηση με τη συμβολή πρόσθετων διαγνωστικών μέσων (α/α θώρακος, αέρια αίματος, αιματολογικές εξετάσεις, Gram χρώση πτυέλων, Η.Κ.Γ.)

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ

	Επίπεδο Ι	Επίπεδο ΙΙ	Επίπεδο ΙΙΙ
Κλινικό ιστορικό			
Συνυπάρχουσες παθήσεις	+	+++	+++
Ιστορικό συχνών παροξύνσεων	+	+++	+++
Βαρύτητα νόσου	Ήπια-Μέτρια	Μέτρια-Σοβαρή	Σοβαρή
Κλινικά σημεία			
Αιμοδυναμική κατάσταση	Σταθερή	Σταθερή	Ασταθής
Επικουρικοί μύες-ταχύπνοια	ΟΧΙ	++	+++
Εμμονή συμπτωμάτων μετά αρχική θεραπεία	ΟΧΙ	++	+++
Διαγνωστικά μέσα			
$SatO_2$	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
+: απίθανο, ++: πιθανό, +++: πολύ πιθανό			ATS/ERS 2004

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- **Βρογχοδιασταλτική θεραπεία**

  Αύξηση της δόσης ή/και της συχνότητας των βραχείας δράσης β_2 -αγωνιστών (Evidence A).

  Προσθήκη αντιχολινεργικού παράγοντα αν δε χρησιμοποιείται ήδη.

- **Κορτικοστεροειδή**

  Συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή θεωρούνται επωφελή στο χειρισμό ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ καθώς μειώνουν τον χρόνο ανάρρωσης, βελτιώνουν την αναπνευστική λειτουργία (FEV_1) καθώς και την υποξαιμία (PaO_2) (Evidence A) ενώ πιθανώς μειώνουν τον κίνδυνο πρώιμης υποτροπής ή θεραπευτικής αποτυχίας. Συνιστάται η χορήγηση 30-40mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για χρονικό διάστημα 7-10 ημερών.

- **Αντιβιοτικά**

  Η χρήση τους συζητήται παρακάτω στο κεφάλαιο περί αντιμετώπισης στο νοσοκομείο.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Οι ενδείξεις για νοσοκομειακή εκτίμηση ή και εισαγωγή ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ είναι:

- Σημαντική επιδείνωση συμπτωμάτων (αιφνίδια εμφάνιση δύσπνοιας ηρεμίας, μεταβολή ζωτικών σημείων)
- Εμφάνιση νέων κλινικών σημείων (κυάνωση, περιφερικά οιδήματα)
- Ιστορικό σοβαρής ΧΑΠ
- Μη ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία
- Πρόσφατη εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών
- Σημαντικά συνυπάρχοντα νοσήματα (πνευμονία, ΣΚΑ, ΣΔ, ΧΝΑ)
- Συχνές παροξύνσεις
- Μεγάλη ηλικία
- Ανεπαρκής υποστήριξη στο σπίτι
- ***Διαγνωστική αβεβαιότητα***

Οι πρώτες ενέργειες που απαιτούνται όταν ένας ασθενής προσέρχεται στο ΤΕΠ είναι η παροχή οξυγόνου και η εκτίμηση της βαρύτητας της παρόξυνσης για τη ζωή του ασθενούς, οπότε και θα πρέπει να αποφασιστεί η είσοδός του στη ΜΕΘ. Σε κάθε άλλη περίπτωση ο ασθενής αντιμετωπίζεται στο ΤΕΠ ή στην κλινική του νοσοκομείου, σύμφωνα με τον παρακάτω αλγόριθμο

ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ, ΑΛΛΑ ΟΧΙ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ, ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΧΑΠ ΣΤΟ ΤΕΠ Η ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

- Εκτίμηση σοβαρότητας συμπτωμάτων, αέρια αίματος, α/α θώρακος
- Χορήγηση ελεγχόμενης οξυγονοθεραπείας και επανάληψη αερίων αίματος κάθε 30-60 λεπτά
- Βρογχοδιασταλτική θεραπεία
  - Αύξηση δόσης και/ή συχνότητας χορήγησης
  - Συνδυασμός β2-αγωνιστών βραχείας δράσης και αντιχολινεργικών
  - Προσθήκη αμινοφυλλίνης ενδοφλεβίως (αν δεν βελτιώνεται με τα εισπνεόμενα και δεν ελάμβανε πριν θεοφυλλινούχα)
- Προσθήκη κορτικοστεροειδών (από του στόματος ή ενδοφλεβίως)
- Προσθήκη αντιβιοτικών (σε υποψία βακηριακής λοίμωξης)
- Εξετάζεται η ανάγκη για εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού
- Σε κάθε περίπτωση
  - Παρακολούθηση ισοζυγίου υγρών-διατροφής
  - Εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ηπαρίνης υποδορίως (σε δόση προφύλαξης)
  - Αναγνώριση και θεραπεία άλλων συνυπαρχουσών παθήσεων (καρδιακή ανεπάρκεια – αρρυθμίες)
  - Στενή παρακολούθηση του ασθενούς

ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της παρόξυνσης στο νοσοκομείο. Αποδεκτά επίπεδα αρτηριακής πίεσης οξυγόνου (PaO_2>60mmHg ή $SatO_2$>90%) μπορούν εύκολα να επιτευχθούν σε ανεπίπλεκτη παρόξυνση αλλά η κατακράτηση CO_2 μπορεί εύκολα να εμφανιστεί και για το λόγο αυτό απαιτείται μέτρηση αερίων αίματος κάθε 30-60 λεπτά προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ικανοποιητική οξυγόνωση χωρίς κατακράτηση CO_2 ή οξέωση. Οι μάσκες Venturi προσφέρουν ακριβέστερη παροχή ελεγχόμενης οξυγονοθεραπείας απ' ότι οι ρινικοί καθετήρες.

Η BTS συστήνει:

- Πριν από την αρχική μέτρηση των αερίων αίματος, να χρησιμοποιείται μάσκα Venturi 28% στα 4lt/min ή 24% στα 2-4lt/min με στόχο κορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης 88-92% σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπερκαπνία (χρόνια κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία, σοβαρή ΧΑΠ, παχυσαρκία, νευρομυικά νοσήματα, παθήσεις θωρακικού τοιχώματος, κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες, χρήση φαρμάκων κατασταλτικών του αναπνευστικού κέντρου)
- Αναπροσαρμογή του στόχου-κορεσμού σε 94-98% εάν το PaCO2 είναι εντός φυσιολογικών ορίων (εκτός αν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης νοσηλείας σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό) και επανεκτίμηση αερίων αίματος σε 30-60 λεπτά ακόμα και αν η αρχική PaCO2 είναι εντός φυσιολογικών ορίων
- Εάν η PaCO2 είναι αυξημένη αλλά το pH παραμένει ≥ 7.35, ο ασθενής πάσχει από χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Γι'αυτούς τους ασθενείς συστήνεται επίτευξη κορεσμού οξυαιμοσφαιρίνης 88-92%. Επανεκτίμηση αερίων αίματος σε 30-60 λεπτά για έλεγχο αύξησης της PaCO2 ή πτώσης του pH

- Εάν ο ασθενής είναι υπερκαπνικός (PaCO2>45mmHg) και οξεωτικός (pH<7.35) απαιτείται η έναρξη μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, ειδικά όταν η οξέωση επιμένει για περισσότερο από 30 λεπτά παρά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή
- Όταν γίνεται χρήση μάσκας Vetnuri συστήνεται αύξηση του μίγματος όταν ο αριθμός των αναπνοών ξεπερνά τις 30/min

ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι εισπνεόμενοι β_2-αγωνιστές βραχείας δράσης προτιμώνται στη θεραπεία της παρόξυνσης (Evidence A). Εαν δεν εμφανιστεί το αναμενόμενο αποτέλεσμα συστήνεται η προσθήκη αντιχολινεργικού φαρμάκου (αν και τα αποτελέσματα του συνδυασμού παραμένουν αμφιλεγόμενα).

Οι μεθυλξανθίνες (θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη) ενδοφλεβίως θεωρούνται δεύτερης γραμμής επιλογή, όταν οι εισπνεόμενοι β_2-αγωνιστές αποτύχουν (Evidence B). Παρά την ευρεία κλινική χρήση τους τα αποτελέσματα παραμένουν αμφιλεγόμενα, ενώ οι παρενέργειες από τη χρήση τους είναι σοβαρές.

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αξιολογούν τη χρήση των εισπνεόμενων μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών (β_2-αγωνιστών ή αντιχολινεργικών) στην οξεία παρόξυνση.

ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Ενδοφλεβίως ή από του στόματος συστήνονται ως θεραπεία της οξείας παρόξυνσης (Evidence A). Η ακριβής δόση δεν είναι γνωστή αλλά οι υψηλές δόσεις συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο παρενεργειών (υπεργλυκαιμία, μυοπάθεια) χωρίς ανάλογη αποτελεσματικότητα. 30-40mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για 7-10 ημέρες είναι αποτελεσματική και ασφαλής δοσολογία (Evidence C).

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Βασιζόμενοι στις ως τώρα διαθέσιμες ενδείξεις, τα αντιβιοτικά θα πρέπει να δίδονται σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και:

- Παρουσία και των τριών βασικών συμπτωμάτων (επίταση δύσπνοιας, αύξηση όγκου πτυέλων, πυώδης απόχρεμψη) (Evidence B)
- Παρουσία 2 εκ των τριών βασικών συμπτωμάτων, από τα οποία το ένα να είναι η πυώδης απόχρεμψη (Evidence C)
- Ανάγκη μηχανικού αερισμού (Evidence B)

ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ

Η βαρύτητα της ΧΑΠ αποτελεί σημαντικό παράγοντα-δείκτη του τύπου του μικροοργανισμού που εμπλέκεται. Σε ασθενείς με ήπια ΧΑΠ και παρόξυνση ο *S.pneumoniae* αποτελεί το κύριο παθογόνο. Καθώς ο FEV1 μειώνεται και οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερες παροξύνσεις και/ή συνυπάρχουσες παθήσεις ο *H.influenzae* και η *M.catarrhalis* παρουσιάζονται συχνότερα, ενώ η *Ps.aeruginosa* και τα Gram-αρνητικά εντεροβακτηριακά εμφανίζονται σε ασθενείς με σοβαρή απόφραξη.

Οι κύριοι παράγοντες για λοίμωξη από *Ps.aeruginosa* είναι:

- Πρόσφατη νοσηλεία
- Συχνή χρήση αντιβιοτικών (>4φορές το τελευταίο έτος)
- Σοβαρές παροξύνσεις
- Απομόνωση Ps.aeruginosa σε προηγούμενη παρόξυνση ή αποικισμός σε σταθερή νόσο

Όσον αφορά στο χρόνο χρήσης των αντιβιοτικών συστήνεται θεραπεία για 3-7 ημέρες (Evidence D).

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η επιλογή των αντιβιοτικών με βάση τη βαρύτητα της παρόξυνσης

ΒΑΡΥΤΗΤΑ	1η ΕΠΙΛΟΓΗ	ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ
Ήπιες	Αμοξυκιλλίνη ή Τετρακυκλίνη	• Αμοξυκιλλίνη/ Κλαβουλανικό • Μακρολίδη* • Λεβοφλοξασίνη • Μοξιφλοξασίνη
Μέτριες / Σοβαρές	Αμοξυκιλλίνη/ Κλαβουλανικό	• Λεβοφλοξασίνη • Μοξιφλοξασίνη
Με κίνδυνο για Pseudomonas spp.	Σιπροφλοξασίνη	Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη

*Αζιθρομυκίνη, Ροξιθρομυκίνη, Κλαριθρομυκίνη, Ερυθρομυκίνη

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Η αποτελεσματικότητά του έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές μελέτες στη οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια με ποσοστά επιτυχίας περί το 80-85%. Βελτιώνει την αναπνευστική οξέωση (↑pH, ↓$PaCO_2$), μειώνει τη συχνότητα των αναπνοών και την παραμονή στο νοσοκομείο (Evidence A).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η θνητότητα αλλά και η ανάγκη διασωλήνωσης έχουν σημαντικά ελαττωθεί χάρη στον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

Οι **ενδείξεις** και οι **αντενδείξεις** σημειώνονται στον παρακάτων πίνακα:

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

(τουλάχιστούν 2 θα πρέπει να υπάρχουν)

- Μέτρια προς σοβαρή δύσπνοια με χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και παράδοξη κοιλιακή αναπνοή
- Μέτρια προς σοβαρή οξέωση (pH ≤ 7.35) και/ή υπερκαπνία (PaCO2>45mmHg)
- Αναπνευστική συχνότητα >25 /min

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

(ένα οποιοδήποτε από τα ακόλουθα)

- Αναπνευστική παύση – άπνοια
- Αιμοδυναμική αστάθεια (υπόταση, αρρυθμία, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου)
- Διαταραχή επιπέδου συνείδησης, υπνηλία
- Μη συνεργάσιμος ασθενής
- Υψηλός κίνδυνος εισρόφησης
- Κολλώδεις ή άφθονες εκκρίσεις
- Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στο πρόσωπο ή στη γαστροοισοφαγική περιοχή
- Τραυματισμός του προσώπου ή του κρανίου
- Μόνιμες ρινοφαρυγγικές ανωμαλίες
- Υπερβολική παχυσαρκία
- Εγκαύματα

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Οι **ενδείξεις** φαίνονται παρακάτω:

- Έντονη δύσπνοια με χρησιμοποίηση των αναπνευστικών μυών και παράδοξη κοιλιακή αναπνοή
- Αναπνευστική συχνότητα >35/min
- Υποξαιμία απειλητική για τη ζωή του ασθενούς (PaO2<40mmHg, PaO2/FiO2<200mmHg)
- Σοβαρή οξέωση (pH<7.25) και υπερκαπνία (PaCO2>60mmHg)
- Άπνοια
- Υπνηλία, πτώση επιπέδου συνείδησης
- Αιμοδυναμική αστάθεια (υπόταση, καταπληξια, καρδιακή ανεπάρκεια)
- Άλλες επιπλοκές (μεταβολικές διαταραχές, σηψαιμία, πνευμονική εμβολή, πνευμοθώρακας, υπεζωκοτική συλλογή υγρού)
- Αποτυχία εφαρμογής μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού ή παρουσία κρητηρίων αποκλεισμού εφαρμογής αυτού

Οριμένες από αυτές θεραπεύονται πλέον επιτυχώς με τη χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού μετά την ευρεία διάδοσή του.

Η απόφαση για την εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε τελικού σταδίου ασθενείς με ΧΑΠ και παρόξυνση επηρεάζεται από την πιθανή αναστρεψιμότητα του αιτίου της παρόξυνσης, την επιθυμία του ασθενούς, και τη διαθεσιμότητα των μονάδων εντατικής θεραπείας.

Ασθενείς χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις, μη κατακεκλιμένοι, χωρίς χρόνια κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία και με ένα δυνητικά αναστρέψιμο αίτιο παρόξυνσης (π.χ. λοίμωξη) έχουν περισσότερες πιθανότητες να ανταποκριθούν στον επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

ΑΛΛΑ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

- Παρακολούθηση ισοζυγίου υγρών
- Διατροφική υποστήριξη (αν απαιτείται)
- Χορήγηση προληπτικής δόσης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ακινητοποιημένους, πολυερυθραιμικους ή αφυδατωμένους ασθενείς
- Προτροπή του ασθενούς για βήχα προς απομάκρυνση των εκκρίσεων

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση της N-ακετυλοκυστεΐνης με σκοπό την καλύτερη απόχρεμψη.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΕΞΟΔΟ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Η απόφαση αποτελεί πολλές φορές σοβαρό πρόβλημα για τον κλινικό ιατρό.

Λαμβάνονται υπ'όψιν τα παρακάτω κριτήρια:

- Ασθενής ικανός για τις στοιχειώδεις ανάγκες του (αν ήταν περιπατητικός να είναι ικανός να περπατήσει κατά μήκος του δωματίου του) ή να του παρέχεται η δυνατότητα εξυπηρέτησης από το οικείο περιβάλλον
- Αέρια αίματος με τιμές PaO2 μεταξύ 55-60mmHg με ή χωρίς τη χορήγηση οξυγόνου (σταθερά για ένα 24ωρο)
- pH εντός φυσιολογικών ορίων
- Άριστο επίπεδο συνείδησης
- Η θεραπεία με εισπνεόμενα φάρμακα (β2-αγωνιστές) δεν απαιτείται για χρονικό διάστημα μικρότερο από 4 ώρες
- Ο ασθενής μπορεί να τρώει και να κοιμάται, χωρίς να υποχρεώνεται να ξυπνάει συχνά από τη δύσπνοια
- Ο ασθενής (ή το οικείο περιβάλλον) κατανοεί πλήρως την ορθή χρήση των φαρμάκων
- Η κατ'οίκον φροντίδα και παρακολούθηση έχουν διευθετηθεί (παροχή οξυγόνου κ.τ.λ.)

Συστήνεται η επανεκτίμηση του ασθενούς κλινικά και εργαστηριακά (α/α θώρακος, αέρια αίματος, σπιρομέτρηση) 4-6 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Εάν κατά την έξοδο συνταγογραφήθηκε κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία λόγω υποξυγοναιμίας απαιτείται η επανεκτίμηση της ανάγκης για συνέχιση της, 1-3μήνες μετά, σε τακτικό εξωτερικό ιατρείο.

Είναι χρήσιμο να δίδεται στον ασθενή λεπτομερές ενημερωτικό σημείωμα με οδηγίες που να αφορούν τόσο στην πρόληψη νέων παροξύνσεων (διακοπή καπνίσματος, αντιγριππικός και αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός, αποφυγή συχρωτισμού) όσο και στη γνώση και αναγνώριση των συμπτωμάτων μιας παρόξυνσης της νόσου, ώστε να ζητείται ιατρική βοήθεια εγκαίρως.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rodriguez - Roisin R., Towards a consensus definition for COPD exacerbations, Chest 2000May;117 (5Suppl2):398S-401S. Review
2. ATS/ERS Task Force, Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ERS/ATS position paper, Eur Respir J 2004;23:932-946
3. J. R. Hurst and J A Wedzicha, Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation, Postgrad Med. J. 2004;80;497-505
4. Woodhead M. et al, Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections, Eur Respir J 2005;26:1138-1180
5. De Jong YP et al, Oral or I.V. prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study, Chest 2007Dec;132(6):1741-1747
6. Klaus F. Rabe et al, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD Executive Summary), Am J. Respir. Crit. Care. Med.2007;176:532-555
7. Moussaoui R. et al, Short course of antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies, Thorax2008May;63(5):415-422
8. Bartolome R. Celli,Update on the Management of COPD, DOI 10.1378/chest.07-2061, Chest 2008;133;1451-1462
9. Peter J. Barnes, Emerging Pharmacotherapies for COPD, DOI 10.1378/chest.08-1385, Chest 2008;134;1278-1286
10. P. Albert and P.M.A. Calverley, Series "Comprehensive management of end-stage COPD", Eur Respir J 2008; 31: 1114–1124

SYM/00110-0-1108 flyingcolours

Symbicort®
budesonide/formoterol

Symbicort® Turbuhaler® 160/4,5 μg/εισπνοή
Κάθε εισπνεόμενη δόση (δηλαδή η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής) περιέχει ως δραστικά συστατικά: βουδεσονίδη 160 μg /εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 4,5 μg/εισπνοή. Από το Symbicort® Turbuhaler® 160/4,5 μg/εισπνοή απελευθερώνεται η ίδια ποσότητα βουδεσονίδης και φορμοτερόλης, που απελευθερώνεται από τα αντίστοιχα μη συνδυασμένα προϊόντα σε Turbuhaler δηλαδή βουδεσονίδη 200 μg/εισπνοή (μετρούμενη δόση) και φορμοτερόλη 6 μg/εισπνοή (μετρούμενη δόση) που εναλλακτικά αναγράφεται και ως 4,5 μg/εισπνοή (εισπνεόμενη δόση).
Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες, παρακαλούμε να απευθύνεστε στην εταιρεία AstraZeneca.

AstraZeneca
Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι, Τηλ.: 210 68 71 500, Fax: 210 68 59 195
Τηλ. Παραγγελιών: 210 55 96 970-2, Fax: 210 55 96 973, www.astrazeneca.gr

Η ποιότητα ζωής εξαρτάται από απλά πράγματα, όπως το εύκολο ανέβασμα μιας σκάλας

SYM/00048/0/0907 flyingcolours

Symbicort®
budesonide/formoterol

Symbicort® Turbuhaler® 320/9 μg/εισπνοή
Κάθε εισπνεόμενη δόση (δηλαδή η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής) περιέχει βουδεσονίδη 320 μg/εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 9 μg/εισπνοή.
Από το Symbicort Turbuhaler 320/9 μg/εισπνοή απελευθερώνεται η ίδια ποσότητα βουδεσονίδης και φορμοτερόλης, που απελευθερώνεται από τα αντίστοιχα μη συνδυασμένα προϊόντα σε Turbuhaler δηλαδή βουδεσονίδη 400 μg/εισπνοή (μετρούμενη δόση) και φορμοτερόλη 12 μg/εισπνοή (μετρούμενη δόση) που εναλλακτικά αναγράφεται και ως 9 μg/εισπνοή (εισπνεόμενη δόση).
Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες, παρακαλούμε να απευθύνεστε στην εταιρεία AstraZeneca.

AstraZeneca

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι, Τηλ.: 210 68 71 500, Fax: 210 68 59 195
Τηλ. Παραγγελιών: 210 55 96 970-2, Fax: 210 55 96 973, www.astrazeneca.gr