PNEUMON • VOL. 22 • No 3 • JULY-SEPTEMBER 2009

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 22 • ΤΕΥΧΟΣ 3 • ΙΟΥΛΙΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2009

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

ISSN 1105-848X

e-ISSN 1791-4914

ΑΘΗΝΑ

ATHENS

www.pneumon.org

Cited in Embase and Google Scholar

ΠΝΕΥΜΩΝ/PNEUMON • ΤΟΜΟΣ/VOL. 22 • ΤΕΥΧΟΣ/No 3 • ΙΟΥΛΙΟΣ/JULY - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ/SEPTEMBER 2009

flyingcolours

SYM/00110-0-1108

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

MODIODAL®
(MODAFINIL)

Αντιμετωπίστε την υπερβολική υπνηλία[1]

GEM

Νέες Ενδείξεις[2]

- Ναρκοληψία
- Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας/Υπόπνοιας Ύπνου
- Διαταραχή Ύπνου λόγω Εργασίας σε Εναλλασσόμενα Ωράρια

MODI-AD2/01.09

Προτεινόμενη Δοσολογία: 200 - 400mg

1. Czeisler CA et al. Modafinil for excessive sleepiness associated with Shift-Work Sleep Disorder. New England J of Medicine 2005;353:476-86.
2. Modiodal Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Cephalon

GENESIS Pharma SA

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr

cited in
IATROTEK
Google Scholar
EMBASE

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Μεσογείων 152
Αθήνα 11527
Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών
"Η Σωτηρία"
Τηλ.: 210 7487723,
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού	€ 20
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ	€ 20
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές	€ 20
Εταιρείες - Οργανισμοί	€ 20
Βιβλιοθήκες	€ 20
Εξωτερικού	€ 50

Εκτύπωση:
ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ
Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295
e-mail: techn@hol.gr
Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Μιχάλης Τουμπής, Επαμεινώνδας Κοσμάς, Κώστας Κωστίκας, Στέλιος Λουκίδης, Πέτρος Μπακάκος, Ιωάννης Πνευματικός, Γεώργιος Σταθόπουλος

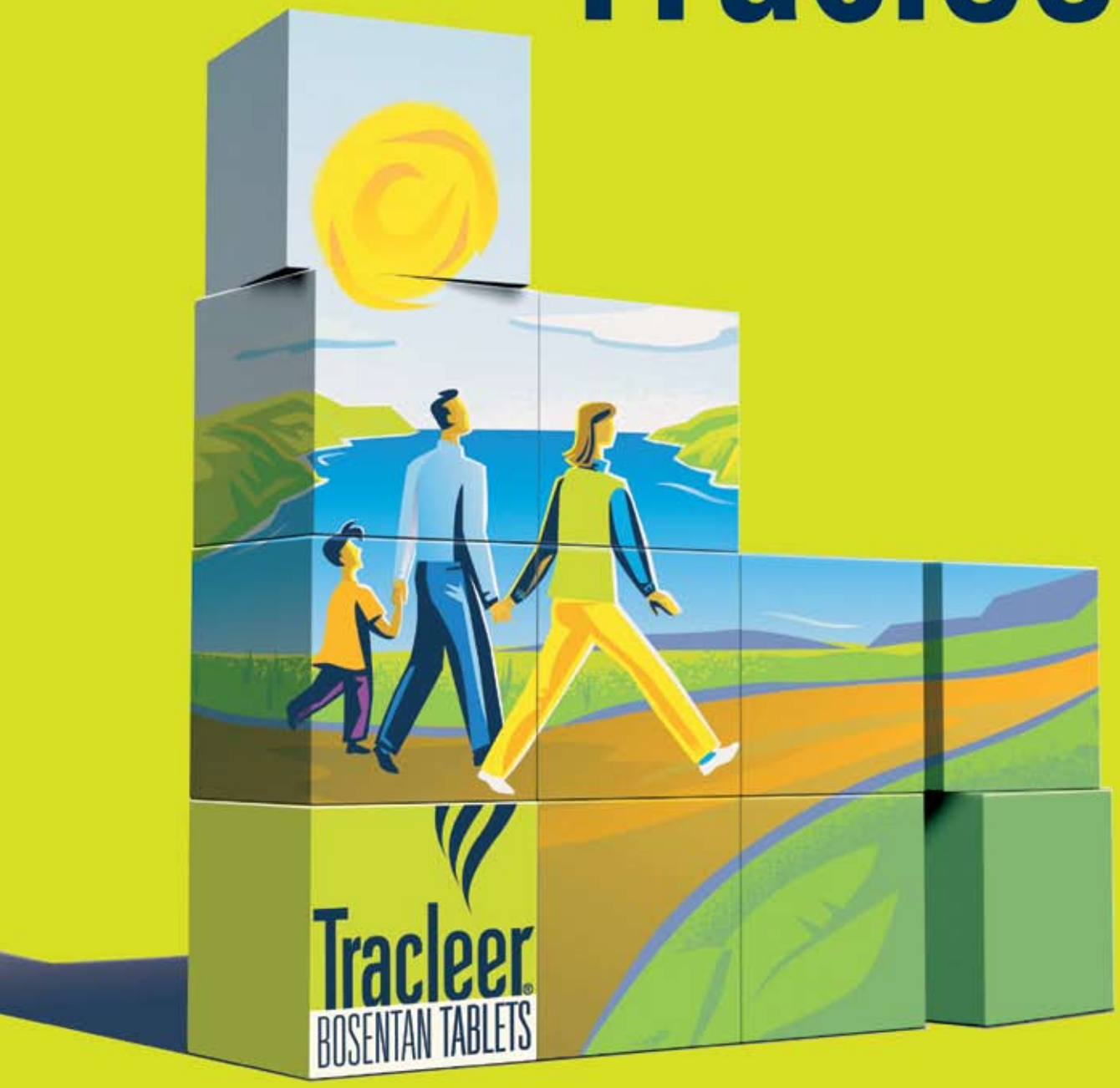
Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Ουρανία Αναγνωστοπούλου (Αθήνα)
Νέστωρ Αγκομαχαλελής (Θεσ/νίκη)
Παρασκευή Αργυροπούλου (Θεσ/νίκη)
Θεόδωρος Βασιλακόπουλος (Αθήνα)
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Δημήτριος Γκιουλέκας (Θεσ/νίκη)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Σπύρος Ζακυνθινός (Αθήνα)
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)
Δώρα Ορφανίδου (Αθήνα)
Δημήτριος Πατάκας (Θεσ/νίκη)
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)
Χαράλαμπος Ρούσσος (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Λάζαρος Σιχλετίδης (Θεσ/νίκη)
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

Tracleer®



ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Tracleer 62,5 mg και Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 62,5 mg ή 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

ACT_TR_0317/HP

ΕΛΜΕ

ACTELION

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς Α.Ε.
Αγησιλάου 6-8 "Blue Land Center"
Αγ. Θεμιάς 151 23, Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 6752 500, Fax: 210 6752 532
www.actelion.com

Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία

Tracleer
BOSENTAN TABLETS

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

THE HELLENIC THORACIC SOCIETY (HTS)

OFFICIAL JOURNAL

THE GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY (GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr

cited in
IATROTEK
Google Scholar
EMBASE

ADDRESS:
PNEUMON
Medical Journal
Athens Chest Hospital (Sotiria)
152, Messogion Ave.
Athens 11527 - Greece
Tel.: 210-7487723
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

Inland	€ 20
Members of HTS and GBS	€ 20
Interns-Medical Students	€ 20
Medical Societies	€ 20
Medical Libraries	€ 20
Abroad	€ 50

Publisher:
TECHNOGRAMMA
12 Markou Avgeri Str., 15343 Athens
Tel: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: Demosthenes Bouros, MD, FCCP

Associate Editors: Michael Toumbis, MD; Epaminontas Kosmas, MD, FCCP; Kostas Kostikas, MD, FCCP; Stelios Loukidis, MD, FCCP; Petros Bakakos, MD; Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP; Georgios Stathopoulos, MD

International Board

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando J. Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

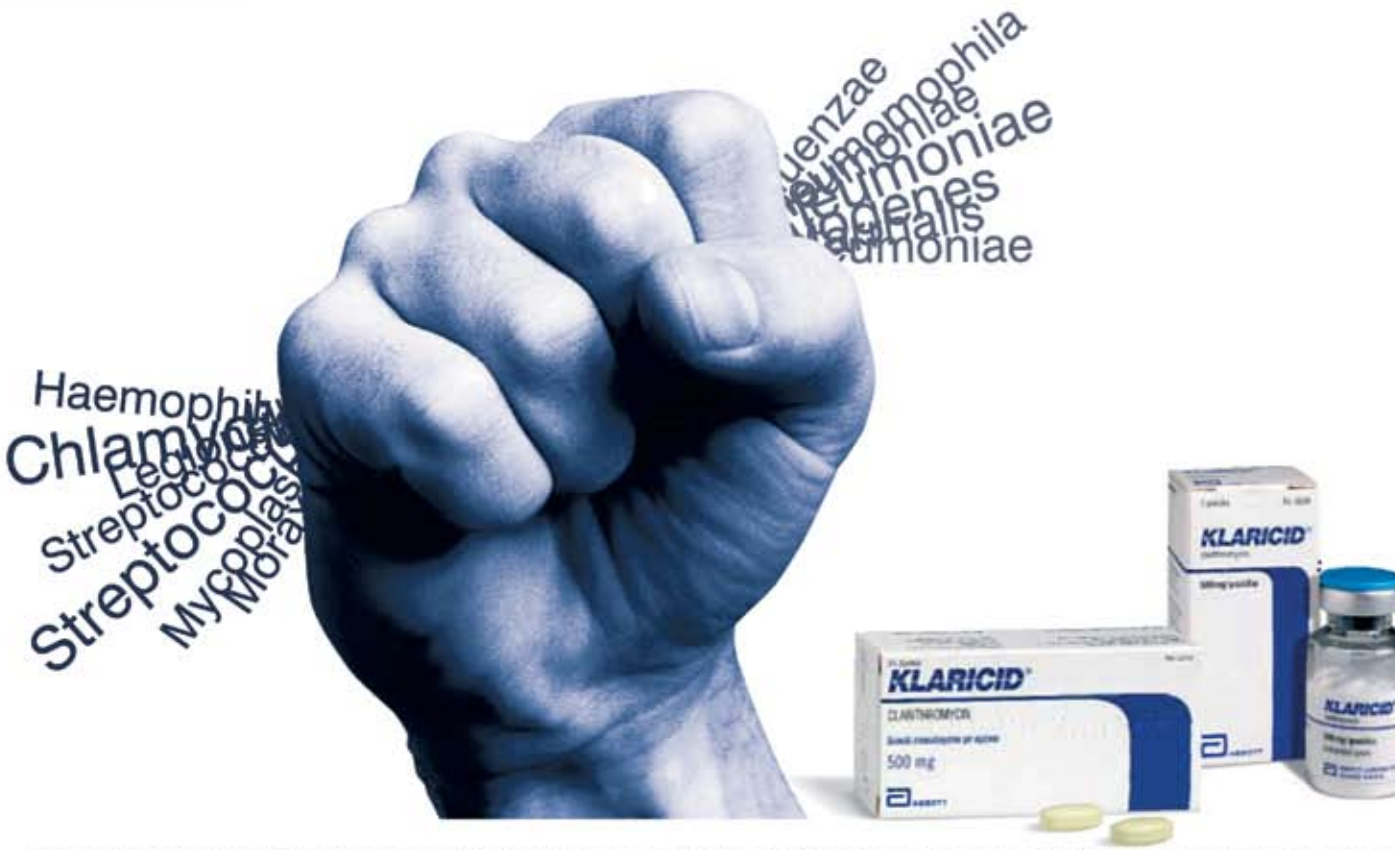
National Board

Ourania Anagnostopoulou (Athens)
Nestor Angomachalelis (Thessaloniki)
Paraskevi Argyropoulou (Thessaloniki)
George Baltopoulos (Athens)
Panagiotis Behrakis (Athens)
Pandora Christaki (Thessaloniki)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Nikolaos Galanis (Thessaloniki)
Demetrios Georgopoulos (Heraklion)
Demetrios Gioulekas (Thessaloniki)
Kostas Gourgouliannis (Larisa)
Konstantinos Katis (Athens)
Kostas Konstantinou (Athens)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Argyris Michalopoulos (Athens)
George Nakos (Ioannina)
Dora Orfanidou (Athens)
Demetrios Patakas (Thessaloniki)
Vlasis Polychronopoulos (Athens)
Antonis Rassidakis (Athens)
Charalampos Roussos (Athens)
Nikolaos Siafakas (Heraklion)
Lazaros Sichletidis (Thessaloniki)
Ioannis Tsanakas (Thessaloniki)
George Tselepis (Athens)
Theodoros Vassilakopoulos (Athens)
Spyros Zakynthinos (Athens)
Kostas Zarogoulidis (Thessaloniki)

KLARICID®-500

(clarithromycin)

Η δύναμή του στα χέρια σας!



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ: Klaricid (κλαριθρομυκίνη). **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει 500mg Clarithromycin. Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500 mg/Vial, κλαριθρομυκίνη 50 MG/ML. **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο. Κόνις για διάλυμα προς έγχυση. **Θεραπευτικές ενδείξεις για τις από του στόματος μορφές:** Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις είναι: 1. Λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ.βρογχίτις, πνευμονία) 2. Λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ημιμορίτις) 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ.θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας) 4. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum) 5. Εκρίζωση του Helicobacter Pylori για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδακτύλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφ'οσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης 6. Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής. **Θεραπευτικές ενδείξεις για την παρεντερική μορφή:** Το KLARICID I.V. ενδείκνυται όταν απαιτείται παρεντερική θεραπεία στην αντιμετώπιση ευαίσθητων μικροοργανισμών στις ακόλουθες παθήσεις: 1. Λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ.βρογχίτις, πνευμονία) 2. Λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ημιμορίτις) 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ.θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας) 4. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μικροβακτηρίδια (π.χ. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum). **Αντενδείξεις:** Η κλαριθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολίδια. Αντιδράσεις αλλεργικές ή υπερευαισθησίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με άμεσα υποστηρικτικά μέτρα Αντενδείκνυται η σύγχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη και τερφεναδίνη. **Προειδοποιήσεις:** Με όλα σχεδόν τα αντιμικροβιακά φάρμακα περιλαμβανομένων και των μακρολιδίων, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, η κλινική μορφή της οποίας μπορεί να είναι από ελαφρά έως και σοβαρότατη ή επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς. **Προφυλάξεις:** Η κλαριθρομυκίνη αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Απαιτείται συνεπώς προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μέτριου ή σοβαρού βαθμού και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (επιμήκυνση διαστήματος QT). Προσοχή χρειάζεται επίσης ως προς το ενδεχόμενο διασταυροΐμενης ανταγής μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδίων καθώς και λινκομυκίνης και κλινταμυκίνης. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα σε κλινικές μελέτες σε σχέση με την έγχυση, ήταν φλεγμονή, ευαισθησία, φλεβίτις και πόνος στο σημείο της έγχυσης. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που δε σχετιζόταν με την έγχυση ήταν η αλλοίωση της γεύσης. Στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κλαριθρομυκίνης από στόματος που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν γαστρεντερικά ενοχλήματα, δηλ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακά άλγη, έμετοι και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, αλλοίωση της γεύσης και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Εμπειρία μετά την κυκλοφορία Όπως και με όλα τα μακρολίδια, με την κλαριθρομυκίνη έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρική ή/και χολοστατική βλάβη, συνοδευόμενη ή όχι με ίκτερο. Αυτή η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι σοβαρή αν και συνήθως αναστρέψιμη. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρου ηπατικής ανεπάρκειας έχουν συσχετισθεί με σοβαρή υποκείμενη νόσο ή και με άλλη σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης της κρεατινίνης στον ορό αλλά δε διαπιστώθηκε ο συσχετισμός με το φάρμακο. Όταν συγχορηγείται με Ομεπραζόλη παρατηρείται μερικές φορές αναστρέψιμος αποχρωματισμός της γλώσσας και αλλοίωση της γεύσης. Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις, κνίδωση, ήπια δερματικά εξανθήματα και αναφυλαξία. Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου Stevens-Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης κατά τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης από το στόμα. Έχουν αναφερθεί επίσης παροδικές αντιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα π.χ. ζάλη, θόρυβος, ανχυπνία κατάσταση, αϋπνία, εφιάλτες, εμβοές, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, παραισθήσεις, ψύχωση και αποπροσωποποίηση. Δεν έχει όμως βεβαιωθεί η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης με τη χορήγηση του φαρμάκου. Έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κλαριθρομυκίνη περιπτώσεις έκπτωσης της ακοής που συνήθως υποχώρησε με τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης διαφοροποίηση του αισθητηρίου όσφρησης, συνήθως σε συνδυασμό με αλλοίωση της γεύσης. Όπως και με άλλα μακρολίδια, σπάνια έχουν αναφερθεί με την κλαριθρομυκίνη επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, και torsades de pointes. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας, μερικές των οποίων εμφανίσθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχρόνως υπογλυκαιμικά παράγωγα ή ινσουλίνη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοπενίας και θρομβοκυττοπενίας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γλωσσίτιδας, στοματίτιδας ή στοματικής μονιλίασης και αποχρωματισμός της γλώσσας κατά τη θεραπεία με κλαριθρομυκίνη. Επίσης περιπτώσεις αποχρωματισμού των δοντιών. Ο αποχρωματισμός είναι αναστρέψιμος μετά από οδοντιατρικό καθαρισμό. Υπάρχουν σπάνιες αναφορές παγκρεατίτιδας και σπασμών. Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς: Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Στους ασθενείς με καταστολή του ανοσοποιητικού από AIDS ή άλλα αίτια, στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα για λοιμώξεις από μικροβακτηρίδια, η διάκριση μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομυκίνη ή στα υποκείμενα συμπτώματα από την νόσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη. Σε ενήλικες, οι δυσμενείς αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα από ασθενείς που έπαιρναν 1000 mg κλαριθρομυκίνης ημερησίως ήταν: ναυτία, έμετοι, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακά άλγη, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκολιότητα, διαταραχές της ακοής, αύξηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρθηκαν σπανιότερα διάπνοια, αϋπνία, και ξηροστομία. Στους ανοσοκατασταλμένους αυτούς ασθενείς, η αξιολόγηση των βιολογικών παραμέτρων βασίστηκε στην ανίδυση τιμών που δεν ήταν έντονα διαταραγμένες (αποκλείοντας τις ακραίες ανώτερες και κατώτερες τιμές) σε κάθε συγκεκριμένη δοκιμασία. Με αυτά τα κριτήρια, περίπου 2-3% των ασθενών που έλαβαν 1000 mg κλαριθρομυκίνης την ημέρα παρουσίασαν σημαντική παθολογική αύξηση των SGOT και SGPT και παθολογική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών στις δύο δοσολογικές ομάδες αυτές παρουσίασαν επίσης αυξημένες τιμές BUN. **Υπεύθυνος δόσεις κυκλοφορίας Abbott Laboratories Hellas. Αριθμός άδειας κυκλοφορίας:** 6828/2-2-2006. **Ημερομηνία Αναθεώρησης του Κειμένου:** 11-03-2004. **Λιανική τιμή: Διακία** 34,82 €. Κόνις για διάλυμα προς έγχυση: 14,46 €. **Τρόπος Διάθεσης:** Διακία - Με ιατρική συνταγή. Η κόνις για διάλυμα προς έγχυση - Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την " ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναφέρατε:
- ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα [N]
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

Η διαφήμιση των φαρμακευτικών προϊόντων είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία -Υπουργική Απόφαση Υ6Α/776/1993 και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

A-00468

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:
ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Βουλιαγμένης 512, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 998 5222
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: 13ο χλμ. Εθνικής οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών, Μέγαρο Θερμαΐς, Τ.Θ. 60682, 570 01 ΘΕΡΜΗ, Τηλ. 2310,810470

Abbott
A Promise for Life

Για να έχουν μία καλή ημέρα, μία καλή εβδομάδα, έναν καλό μήνα, μία καλή χρονιά...

Το SERETIDE είναι ο μόνος συνδυασμός ICS/LABA που έχει πάρει ένδειξη για τη μέτρια προς σοβαρή ΧΑΠ.* Η TORCH, μία από τις μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες στη ΧΑΠ που έχει πραγματοποιηθεί ποτέ, έχει αποδείξει ότι το SERETIDE, σε σύγκριση με τη θεραπεία ελέγχου βελτιώνει και διατηρεί την ποιότητα ζωής των ασθενών για διάστημα 3 ετών.[1] Χορηγώντας, λοιπόν, SERETIDE, μπορείτε να βοηθήσετε τους ασθενείς σας να αισθάνονται καλύτερα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, έναντι της ομάδας ελέγχου.

SERETIDE™
salmeterol/fluticasone propionate
Ζήσε τη ζωή

*Το Seretide 500 μg ενδείκνυται σε συμπτωματικούς ασθενείς με FEV_1 < 60% της προβλεπόμενης τιμής (προ βρογχοδιαστολής), που εμφανίζουν παροξυσμούς, παρά την τακτική βρογχοδιασταλτική αγωγή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Seretide Diskus 50/100 μικρογραμμάριαδόση κάνις για εισπνοή σε δόσεις • Seretide Diskus 50/250 μικρογραμμάριαδόση κάνις για εισπνοή σε δόσεις • Seretide Diskus 50/500 μικρογραμμάριαδόση κάνις για εισπνοή σε δόσεις • Seretide Inhaler 25/50 μικρογραμμάριαδόση ενιαίωρημα για εισπνοή από πίεση • Seretide Inhaler 25/125 μικρογραμμάριαδόση ενιαίωρημα για εισπνοή από πίεση • Seretide Inhaler 25/250 μικρογραμμάριαδόση ενιαίωρημα για εισπνοή από πίεση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Seretide Diskus:** Κάθε εφάπαξ δόση Seretide παρέχει 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως σαλμετερόλη υδροξυναφθοϊκή) και 100, 250 ή 500 μικρογραμμάρια προπονικής φλουτικαζόνης. **Seretide Inhaler:** Κάθε δόση Seretide παρέχει: 25 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως σαλμετερόλη υδροξυναφθοϊκή) και 50, 125 ή 250 μικρογραμμάρια προπονικής φλουτικαζόνης (περιεχόμενα από την βαλβίδα). Αυτό είναι ισοδύναμο με 21 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης και 44, 110 ή 220 μικρογραμμάρια προπονικής φλουτικαζόνης παρεχόμενα από την συσκευή (παραγόμενη δόση). **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Άσθμα:** Το Seretide ενδείκνυται ως τακτική θεραπεία του βρογχικού άσθματος, όπου η χρήση συνδυασμού β2 διεγέρτη μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς είναι κατάλληλη. • Ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και κατ' επίκληση χρήση εισπνεόμενων β2 διεγερτών βραχείας δράσης ή • Ασθενείς οι οποίοι ήδη ελέγχονται με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και β2 διεγέρτες μακράς δράσης. Το Seretide Diskus 50/100 μικρογραμμάρια δεν είναι κατάλληλο για ενήλικες και παιδιά με σοβαρό άσθμα. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ): **Το Seretide ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ με FEV1 < 60% της αναμενόμενης φυσιολογικής τιμής (προ βρογχοδιαστολής) και ιστορικό επανειλημμένων παροξυσμών που έχουν σημαντικό συμπτωματα παρά την τακτική βρογχοδιασταλτική θεραπεία.** Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Seretide σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Seretide αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε αποιοδήποτε από τις δραστικές ουσίες του ή τα έκδοχα. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Επειδή το Seretide περιέχει σαλμετερόλη και προπονική φλουτικαζόνη, αναμένεται, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών να συνδέεται με κάθε ένωση ξεχωριστά. Δεν υπάρχει επιπλέον επίπτωση πρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την από κοινού χορήγηση των δύο ενώσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη σαλμετερόλη ή τη προπονική φλουτικαζόνη δίδονται παρακάτω αναφερόμενες ανα οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 και <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 και <1/100) και πολύ σπάνιες (<1/10.000) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Οι πολύ συχνές, συχνές και οι όχι συχνές ανεπιθύμητες καταστάσεις υπολογίσθηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εικονικό φάρμακο (placebo) δεν λήφθηκε υπόψη. Οι πολύ σπάνιες καταστάσεις υπολογίσθηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. **Μολύνσεις και λοιμώξεις:** Μονίλιαση στο στόμα και το φάρυγγα (Συχνές). **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις ακόλουθες εκδηλώσεις (Όχι συχνές), δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Όχι συχνές), Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα). Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια και/ή βρογχόσπασμος). Αναφυλακτικές αντιδράσεις (Πολύ σπάνιες). **Ενδοκρινικές διαταραχές:** Επινεφριδική καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα (Πολύ σπάνιες). **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Κεφαλαλγία (Πολύ συχνές), Τρόμος (Συχνές). **Καρδιακές διαταραχές:** Αίσθημα παλμών (Συχνές), Ταχυκαρδία (Όχι συχνές), Καρδιακές αρρυθμίες (περιλαμβανομένων του κολπικού πτερυγισμού, της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών) (Πολύ σπάνιες). **Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:** Ερεθισμός του στοματοφάρυγγα (Συχνές), Βράγχος φωνής/δυσφωνία (Συχνές), Παράδοξος βρογχόσπασμος (Πολύ σπάνιες). **Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών:** Επιδύνσεις μυϊκές συσπάσεις (Συχνές), Αρθραλγίες (Πολύ σπάνιες), Μυαλγίες (Πολύ σπάνιες). *Αναφέρθηκαν συχνά με το placebo. Οι φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες των βήτα-2-αγωνιστών, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλάλγία, έχουν αναφερθεί αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας. Λόγω του συστατικού προπονική φλουτικαζόνη σε ορισμένους ασθενείς έχει εμφανισθεί βράγχος φωνής και μονίλιαση (άφθες) στο στόμα και το φάρυγγα. Τόσο ο βράγχος φωνής όσο και η συχνότητα εμφάνισης της μονίλιασης μπορεί να υποχωρήσουν με ξέπλυμα του στόματος με νερό, μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική μονίλιαση θεραπεύεται με τοπικά αντιμυκητιασικά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με το Seretide. Πιθανές συστηματικές δράσεις που περιλαμβάνουν καταστολή των επινεφριδίων, αναστολή της ανάπτυξης των παιδιών και εφήβων, μείωση της οστικής μάζας, καταρράκτη και γλαύκωμα (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Όπως με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline α.ε.β.ε., Λεωφ. Κηφισίας 266, Χαλάνδρι 152 32, Αθήνα, Τηλ. 210 68-82.100 Περισσότερες πληροφορίες περιλαμβάνονται στο φυλλάδιο οδηγιών του προϊόντος.

ΤΙΜΕΣ:

- SERETIDE DISKUS (50+100)MCG
  Ν.Τ. 24,25 €, Λ.Τ. 41,01 €
- SERETIDE DISKUS (50+250)MCG
  Ν.Τ. 33,20 €, Λ.Τ. 56,15 €
- SERETIDE DISKUS (50+500)MCG
  Ν.Τ. 44,64 €, Λ.Τ. 75,50 €
- SERETIDE INH.SUSP 120DOSESx(25+50)MCG
  Ν.Τ. 25,51 €, Λ.Τ. 43,14 €
- SERETIDE INH.SUSP 20DOSESx(25+125)MCG
  Ν.Τ. 36,04 €, Λ.Τ. 60,96 €
- SERETIDE INH.SUSP 20DOSESx(25+250)MCG
  Ν.Τ. 46,96 €, Λ.Τ. 79,43 €

B1 ADV SRT 01 1009

Βιβλιογραφία: 1. Calverley PMA et al. New Engl J Med 2007; 356(8): 775-789.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
Συμπληρώστε την **'ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ'**
Αναφέρατε:
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Νέα φάρμακα**
Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Γνωστά φάρμακα**

GlaxoSmithKline

VERNORAL®

Budesonide D.P.I.

(βουδεσονίδη, κόνις για εισπνοή σταθερών δόσεων)

Δύναμη Πνοής

Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθύνεστε στο επιστημονικό τμήμα της εταιρείας

PHARMANEL PHARMACEUTICALS S.A.
ΕΔΡΑ: ΛΕΩΦ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 106, 153 44 ΓΕΡΑΚΑΣ ΑΤΤΙΚΗΣ • ΤΗΛ.: 210 60.48.560 FAX: 210 66.13.013
ΥΠ/ΜΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΝΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 14, 55 133 ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ • ΤΗΛ.: 2310 801.836 FAX: 2310 425.948
E-MAIL: info@pharmanel.gr **WEB ADDRESS:** http://www.pharmanel.gr

ΠΝΕΥΜΩΝ
ΤΡΙΜΗΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟγΧΟλΟγΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY
PNEUMON
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟλΟγΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY
QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

Περιεχόμενα

Αρθρα Συνταξης

Respiratory Journals Impact factor 2008
D. Bouros 208

Πανδημία γρίπης – Μια υπαρκτή απειλή;
Σ. Τσιόδρας 209

Γρίπη των χοίρων ή Swine flu ή H1N1 flu
Γ. Δημόπουλος 213

Σύνδρομα, νόσοι και η πρόκληση των ορισμών στην Εντατική Θεραπεία: η περίπτωση του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας
Β.Ε. Παπαϊωάννου, Ι. Πνευματικός 217

Πρωτοτυπες Εργασιες

Η χρησιμότητα του Διφασματικού δείκτη (Bispectral Index-BIS) στην καταγραφή και σταδιοποίηση του ύπνου
Ε. Νένα, Π. Στειρόπουλος, Ε. Σέρασλη, Ν. Μωυσιάδης, Β. Τσάρα 230

Συγκριτική μελέτη της χορήγησης αζαθειοπρίνης- ιντερφερόνης γ σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση
Φ. Δρακοπαναγιωτάκης, Δ. Μερμίγκης, Α. Ξυφτέρη, Κ. Τσακανίκα, Ν. Καραγιαννίδης, Ε. Καστανάκης, Β. Πολυχρονόπουλος, Δ. Μπούρος 240

Ενδιαφερουσα Περιπτωση

Περίπτωση ακτινομυκητίασης πνεύμονος εμφανιζόμενη ως περιφερική πνευμονική σκίαση με αιμόπτυση
Κ. Πόταρης, Φ. Κοκκίνης, Π. Καλκανδή, Σ. Τάσση, Μ. Σαλομίδου, Π. Μιτράκη, Π. Δεμερτζής, Μ. Δημάδη 254

ΠΝΕΥΜΩΝ
Τόμος 22, Τεύχος 3
Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2009

Volibris™
ambrisentan

B2.ADV.VLB.01.1008

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Ambrisentan 5mg και Ambrisentan 10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5mg ή 10mg Ambrisentan.

gsk GlaxoSmithKline

Λ. Κηφισίας 266, 152 32 Αθήνα, Τηλ.: 210 6882100
Αδριανουπόλεως 3, 551 33 Καλαμαριά Θεσ/νίκη, Τηλ.: 2310 422788
Εθνική Οδός Πατρών-Αθηνών 51Α, 264 41 Πάτρα, Τηλ.: 2610 437302
Λ. Κνωσσού 255 & Α. Νάξενα 1, Ηράκλειο Κρήτης, Τηλ.: 2810 235307

Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών
του Προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία

Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση: Κάθε κοφάκιο περιέχει 22,5 μικρογραμμάρια tiotropium bromide monohydrate που ισοδυναμούν με 18 μικρογραμμάρια tiotropium. Η δόση που χορηγείται (η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής HandiHaler) είναι 10 μικρογραμμάρια tiotropium. Έκδοχο: Μονοϋδρική Λακτόζη. **Αντενδείξεις:** Η κόνις για εισπνοή tiotropium bromide αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο tiotropium bromide, στην ατροπίνη ή τα παράγωγά της, π.χ. ιπρατρόπιο ή οξυτρόπιο ή στο έκδοχο μονοϋδρική λακτόζη, που περιέχει πρωτείνη του γάλακτος. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το tiotropium bromide, ως ένα βρογχοδιαστολικό για θεραπεία συντήρησης, χορηγούμενο μια φορά την ημέρα, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία των οξέων επεισοδίων βρογχοσπάσμου, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης. Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να εμφανιστούν μετά τη χορήγηση της κόνεως tiotropium bromide για εισπνοή. Σύμφωνα με την αντικολινεργική του δραστικότητα, το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερπλασία του προστάτη ή απόφραξη του ουρήθρα της ουροδόκου κύστεως (δείτε 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Το εισπνεόμενο φάρμακο μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο επογόμενο από τη διαδικασία της εισπνοής. Καθώς η συγκέντρωση στο πλάσμα συξάνει με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50ml/λεπτό) το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Δεν υπάρχει μακρόχρονη εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Στους ασθενείς πρέπει να εφιστάται η προσοχή ώστε να αποφεύγουν την επαφή της φαρμακευτικής κόνεως με τους οφθαλμούς. Πρέπει να ενημερωθούν για το ότι κάτι τέτοιο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιτάχυνση της εμφάνισης ή επιδείνωση γλαυκώματος κλειστής γωνίας, οφθαλμικό άλγος ή δυσφορία, παροδική θόλωση οράσεως, οπτικές άλους ή έγχρωμες εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφόρησης του επιπεφυκότα και οιδήματος του κερατοειδούς. Εάν εμφανιστεί οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των συμπτωμάτων από τους οφθαλμούς, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν το tiotropium bromide και να συμβουλευτούν άμεσα κάποιον ειδικό. Η ξηροστομία, η οποία έχει παρατηρηθεί με την αντικολινεργική θεραπεία, μπορεί μακροπρόθεσμα να προκαλέσει τερηδόνα στα δόντια. Το tiotropium bromide δεν πρέπει να χρησιμοποιείται συχνότερα από μια φορά την ημέρα (βλ. 4.9 Υπερδοσολογία). Το κοφάκιο SPIRIVA® περιέχουν 5.5 mg μονοϋδρικής λακτόζης. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** α) Γενική Περιγραφή: Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες μπορούν να αποδοθούν στις αντικολινεργικές ιδιότητες του SPIRIVA®. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η πλέον συχνά παρατηρούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ξηροστομία η οποία παρατηρήθηκε σε περίπου 3% των ασθενών. β) Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών: Οι συχνότητες που αποδίδονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις οδρές συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (βλ. συμβάντα που αποδόθηκαν στο tiotropium από τους ερευνητές) που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του tiotropium (5.437 ασθενείς) από συνολικά 19 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με περιόδους θεραπείας που κυμαίνονταν από τέσσερις εβδομάδες έως ένα έτος. MedDRA Προτεινόμενος Όρος/Συχνότητα[1]: Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Ζάλη/Όχι συχνά, Κεφαλαλγία/Όχι συχνά, Διαταραχές γεύσης/Όχι συχνά. Οφθαλμικές διαταραχές: Θάμβος οράσεως/Σπάνια, Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση/Σπάνια, Γλαύκωμα/Μη γνωστή*. Καρδιακές διαταραχές: Ταχυκardία/Σπάνια, Αίσθημα παλμών/Σπάνια, Υπερκοιλιακή ταχυκardία/Μη γνωστή*, Κολπική μαρμαρυγή/Μη γνωστή*. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: Βρογχόσπασμος/Όχι συχνά, Βήχας/Όχι συχνά, Φαρυγγίτιδα και άλλοι ερεθισμοί της θέσης εφαρμογής/Όχι συχνά, Δυσφωνία/Όχι συχνά, Επίσταξη/Σπάνια, Ιγμορίτιδα/Μη γνωστή*. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Ξηροστομία /Συχνά, Καντιάσεις του στόματος/Όχι συχνά, Ναυτία/Όχι συχνά, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση/Σπάνια, Δυσκοιλιότητα/Σπάνια, Τερηδόνα/Μη γνωστή*, Δυσφαγία/Μη γνωστή*, Απόφραξη εντέρου, περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού/Μη γνωστή*. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Εξάνθημα/Σπάνια, Κνίδωση/Σπάνια, Κνησμός/Σπάνια, Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένων και των άμεσων αντιδράσεων)/Σπάνια, Αγγειονευρωτικό οίδημα/Μη γνωστό*. Διαταραχές των νεφρών και της ουροφόρου οδού: Δυσουρία/Σπάνια, Επίσχεση ούρων/Σπάνια, Λοίμωξη των ουροφόρων οδών/Σπάνια. ([1] πολύ συχνά > 1/10, συχνά > 1/100, <1/10, όχι συχνά > 1/1000, < 1/100, σπάνια > 1/10000, <1/1000 σύμφωνα με τη συνθήκη για τις συχνότητες. * Τα συμβάντα δεν αποδόθηκαν στο tiotropium από τους ερευνητές σε σύνολο 5.437 ασθενών που έλαβαν tiotropium' παρόλα αυτά, τα συμβάντα αυτά θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tiotropium. γ) Πληροφορίες που Αφορούν Μεμονωμένες Σοβαρές και/ή Συχνά Εμφανιζόμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια αντικολινεργικού τύπου που αναφέρθηκε από τους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν η ξηροστομία. Η ξηροστομία ήταν ήπια στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Γενικά, η ξηροστομία είχε έναρξη εμφάνισης μεταξύ των 3 και 5 εβδομάδων. Η ξηροστομία συχνά υπέφερε, ενώ οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν tiotropium bromide. Η ξηροστομία οδήγησε σε διακοπή από τις μελέτες διάρκειας ενός έτους σε 3 από τους 906 ασθενείς (0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνες με τις αντικολινεργικές δράσεις περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα και απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού καθώς και επίσχεση ούρων παρόλο που καμία δεν αποδόθηκε στο tiotropium, στην ομάδα του tiotropium σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε σύνολο 5.437 ασθενών. δ) Φαρμακολογική Κατηγορία-Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Διάφορα οργανικά συστήματα και λειτουργίες βρίσκονται υπό τον έλεγχο του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και ως εκ τούτου μπορεί να επηρεστούν από αντικολινεργικούς παράγοντες. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται σε συστηματικές αντικολινεργικές επιδράσεις περιλαμβάνουν ξηροστομία, σύσπαση ξηρότητας στο φάρυγγα, ταχυκardία, θάμβος οράσεως, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα, δυσουρία, επίσχεση ούρων και δυσκοιλιότητα. Η επίσχεση ούρων παρατηρήθηκε συνήθως σε ηλικιωμένους άνδρες με προδιαθετικούς παράγοντες, (π.χ.υπερπλασία του προστάτη). Το tiotropium, όπως και άλλα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει προξενούμενο από την εισπνοή βρογχόσπασμο. Επιπλέον, τοπικά φαινόμενα ερεθισμού των ανώτερων αεροφόρων οδών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν tiotropium bromide. Με την αύξηση της ηλικίας μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη συχνότητα ξηροστομίας και δυσκοιλιότητας. **Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου:** Οκτώβριος 2007. **ΑΠ:** 58,45 €. **Χορηγείται με ιατρική συνταγή.**

SPIR ALL1 (09/09) DC000594

* Τα δύο κύρια τελικά σημεία της μελέτης ήταν οι μεταβολές στο ρυθμό έκπτωσης του FEV1 (προ και μετά βρογχοδιαστολής), στα οποία το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στα προκαθορισμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία που περιελάμβαναν την πνευμονική λειτουργία, την ποιότητα ζωής, τις παροξύνσεις της ΧΑΠ και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης.

Βιβλιογραφία: 1. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT ® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive, pulmonary disease - *N Engl J Med 359:1543, October 9, 2008* **2.** GOLD, Updated 2007 - *http://www.goldcopd.com. Accessed September 5, 2008.*

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

SPIRIVA®
tiotropium

Το SPIRIVA® έχει αναπτυχθεί από τη Boehringer Ingelheim. Βάσει της διεθνούς συμφωνίας μεταξύ των εταιρειών Boehringer Ingelheim και Pfizer, οι δύο εταιρείες συνεργάζονται για την περαιτέρω επιστημονική υποστήριξη και προώθηση του SPIRIVA®. Με την ισχύουσα ελληνική νομοθεσία παρακαλούμε όπως απευθύνεστε στην Boehringer Ingelheim Ελλάς, για θέματα ασφαλείας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε., Ελληνικού 2, Ελληνικό, 167 77 Αθήνα. Τηλ.: 210 8906 300.
Γραφείο Μακεδονίας - Θράκης: Αντώνη Τρίτση 15-17 & Μαρίας Κάλλας 6, Πυλαία, 57001 Θεσσαλονίκη.
Τηλ.: 2310 424 618. E-mail: info@ath.boehringer-ingelheim.com
Pfizer Hellas A.E., Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό, 154 51 Αθήνα.
Τηλ. Επιστημονικής Ενημέρωσης: 210 6785 800. http://www.pfizer.com

POLIMOD

Pidotimod

ΑΝΟΣΟΔΙΕΓΕΡΤΙΚΟ

Το **μοναδικό** per os ανοσοδιεγερτικό σύμφωνα με την κατάταξη του **Π.Ο.Υ.**

«αφυπνίζει»
το ανοσοποιητικό

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στα τηλέφωνα της εταιρείας

PHARMANEL PHARMACEUTICALS S.A.

ΕΔΡΑ: ΛΕΩΦ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 106, 153 44 ΓΕΡΑΚΑΣ ΑΤΤΙΚΗΣ • ΤΗΛ: 210 6048560, FAX: 210 6613013
ΥΠ/ΜΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΝΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 14, 55 133 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ • ΤΗΛ: 2310 801836, FAX: 2310 425948
E-MAIL: info@pharmanel.gr • http://www.pharmanel.gr

ΦΕΥΕ-ΣΕ

ΠΝΕΥΜΩΝ
ΤΡΙΜΗΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟγΧΟλΟγΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY
PNEUMON
QUARTERLY MEDICAL JOURNAL
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟλΟγΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

Contents

Editorials

Respiratory Journals Impact factor 2008
D. Bouros 208

Influenza pandemic: Is there a real threat?
S. Tsiodras 211

Swine influenza or Swine flu or H1N1 flu
G. Dimopoulos 215

Syndromes, diseases and the challenge of definitions in intensive care medicine: the case of acute respiratory distress syndrome
V. Papaioannou, I. Pneumatikos 223

Original Articles

The use of Bispectral Index (BIS) values as an indicator for sleep staging
E. Nena, P. Steiropoulos, E. Serasli, N. Moisiadis, V. Tsara 235

Syndromes, diseases and the challenge of definitions in intensive care medicine: the case of acute respiratory distress syndrome
F. Drakopanagiotakis, D. Mermigkis, A. Xifteri, K. Tsakanika, N. Karagiannidis, E. Kastanakis, V. Polychronopoulos, D. Bouros 247

Case Report

Pulmonary actinomycosis presenting with hemoptysis and a peripheral lung mass; a case report
K. Potaris, F. Kokkinis, P. Kalkandi, S. Tassi, M. Salomidou, P. Mitraki, P. Demertzis, M. Dimadi 258

PNEUMON
Vol. 22, No 3
July - September 2009

NYCOMED

NYCOMED

Editorial

Respiratory Journals Impact factor 2008

Demosthenes Bouros MD, PhD, FCCP

Department of Pneumonology, Medical School, Democritus University of Thrace,Alexandroupolis, Greece

Correspondence to:
Demosthenes Bouros MD, PhD, FCCP
Professor of Pneumonology
Head, Dept of Pneumonology,
and Chairman, Dept of Internal Medicine,
Democritus University of Thrace
and University Hospital of Alexandroupolis
Alexandroupolis, Greece, 68100
Tel/Fax: +30-25510-76106,
Email: bouros@med.duth.gr

WHAT IS IMPACT FACTOR?

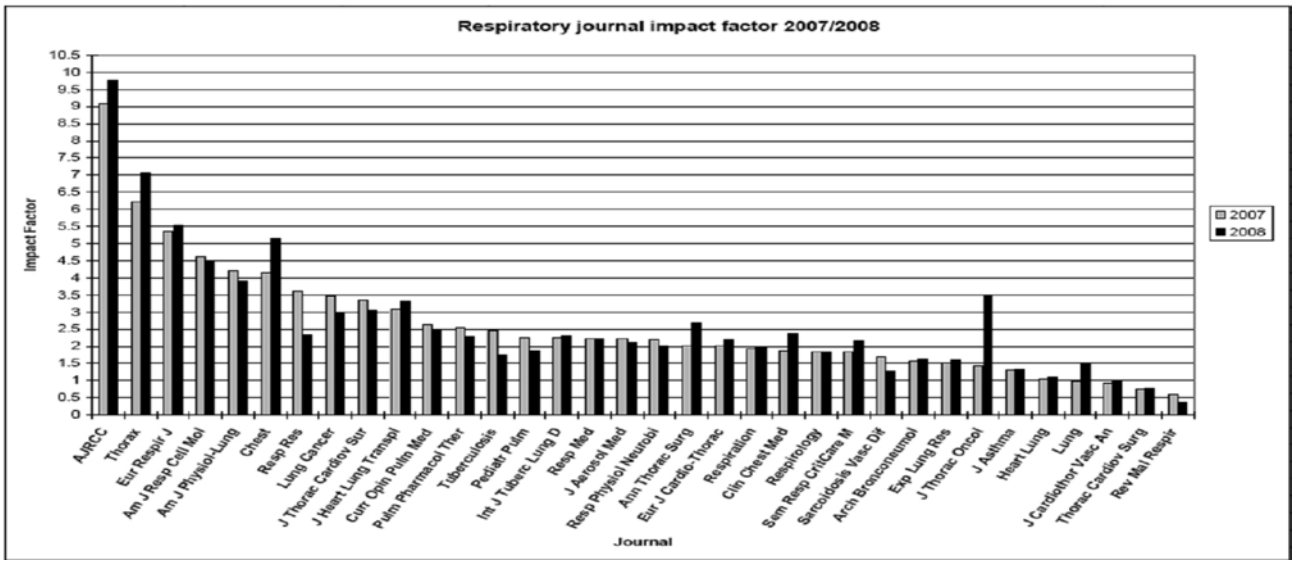
Impact Factor is one of the quantitative tools for ranking, evaluating, categorizing, and comparing journals. It is a measure of the frequency with which the "average article" in a journal has been cited in a particular year. The annual impact factor is a ratio between citations and recent citable items published. Thus, the impact factor of a journal is calculated by dividing the number of current year citations to the source items published in that journal during the previous two years.

CALCULATION FOR JOURNAL IMPACT FACTOR.

A= total cites in 2008
B= 2008 cites to articles published in 2006-2007 (this is a subset of A)
C= number of articles published in 2006-2007
D= B/C = 2008 impact factor

The impact factor is a very useful tool for evaluation of journals, but it must be used discreetly. Considerations include the amount of review or other types of material published in a journal, variations between disciplines, and item-by-item impact.

The major respiratory journals impact factor for 2008 is shown in the table [journals citation index, ISI].



Πανδημία γρίπης – Μια υπαρκτή απειλή;

Σωτήρης Τσιόδρας

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή Αθήνας, Λοιμωξιωλόγος ΚΕΕΛΠΝΟ

Η έως τώρα εξέλιξη της πανδημίας από το νέο στέλεχος γρίπης A(H1N1) σε όλο τον κόσμο, επιτρέπει να εξαχθούν προκαταρκτικά συμπεράσματα και εκτιμήσεις για την πιθανή εξέλιξη της πανδημίας τους επόμενους μήνες στη χώρα μας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προειδοποίησε ήδη τις χώρες του Βορείου ημισφαιρίου για το επερχόμενο πανδημικό κύμα το οποίο είναι αναπόφευκτο. Οι μέχρι τώρα καταγραφές της πορείας της πανδημίας δείχνουν πως ο νέος ιός εδραιώθηκε σε παγκόσμιο επίπεδο και είναι αυτήν τη στιγμή το επικρατές κυκλοφορούν στέλεχος γρίπης στα περισσότερα μέρη του κόσμου. Η πανδημία θα επιμείνει τους επόμενους μήνες και στη χώρα μας καθώς ο ιός θα συνεχίσει να εξαπλώνεται σε ευαίσθητους μη άνοσους πληθυσμούς. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας ακόμη και μετά την κορύφωση της σε εθνικό επίπεδο, ενδέχεται να συνεχίσουν να υπάρχουν εντετοπισμένες εστίες με υψηλή μετάδοση της νόσου στη χώρα μας.

Στενή εργαστηριακή επιτήρηση καταδεικνύει τη γενετική σταθερότητα του νέου ιού και την απουσία έως τώρα μεταλλάξεως του σε μια πιο θανατηφόρο μορφή η οποία όμως δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί.

Η κλινική εικόνα της πανδημίας είναι παρόμοια σε όλες τις προσβεβλημένες χώρες. Πιο συγκεκριμένα η συντριπτική πλειοψηφία των προσβαλλομένων εμφανίζει ήπια κλινική εικόνα. Εν τούτοις ο ιός μπορεί να προκαλέσει πολύ σοβαρή και θανατηφόρο νόσο ακόμη και σε νεαρά υγιή κατά τα άλλα άτομα. Το ποσοστό τέτοιων περιστατικών εξακολουθεί να είναι χαμηλό.

Παρά τα ανωτέρω ενθαρρυντικά δεδομένα ένας μεγάλος αριθμός ατόμων στη χώρα μας παραμένει ευάλωτος στον ιό. Ακόμη και με την παρούσα ήπια κλινική εικόνα, οι επιπτώσεις της πανδημίας κατά τη διάρκεια του επερχομένου κύματος μπορεί να είναι σημαντικές λόγω του μεγάλου ποσοστού προβολής του πληθυσμού λόγω ελλείψεως ανοσίας. Έτσι αριθμητικές υπερβολές θα υπάρξουν κυρίως στις επισκέψεις στις δομές υγείας. Ένα από τα σημαντικότερα άμεσα αναμενόμενα προβλήματα είναι ο μεγάλος αριθμός ασθενών που θα νοσούν σοβαρά και θα χρήζουν υποστηρίξεως σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Περίπου 15% των ασθενών που νοσηλεύονται χρήζουν υποστηρίξεως ΜΕΘ. Η πίεση για παροχή φροντίδας σε ΜΕΘ θα αυξηθεί και ενδεχομένως θα είναι διασπαστική για τη λειτουργία των ΜΕΘ ως προς την υποστήριξη και παροχή φροντίδας για άλλες απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις που απαιτούν φροντίδα ΜΕΘ.

Ο ιός εξακολουθεί να παραμένει ευαίσθητος στα 2 κύρια αντι-ιικά φάρμακα για τη γρίπη. Μεμονωμένα περιστατικά με αντοχή στο κύριο φάρμακο έναντι του ιού αναφέρονται σε παγκόσμιο επίπεδο παρά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Όμως η συνεχής εργαστηριακή παρακολούθηση

Αλληλογραφία:
Σωτήρης Τσιόδρας
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικόν"
Ρίμινι 1, Χαϊδάρι
124 62 Αθήνα
e-mail: tsiodras@med.uoa.gr

για ένα τέτοιο ενδεχόμενο είναι αναγκαία.

Η νέα γρίπη δεν είναι ίδια με την εποχική γρίπη. Αρκετές σημαντικές διαφορές έχουν ήδη παρατηρηθεί στη νόσηση αυτή καθ΄αυτή μεταξύ της τρέχουσας πανδημικής γρίπης και επιδημιών εποχικής γρίπης όπως:

Οι ηλικιακές ομάδες που προσβάλλονται από την πανδημία είναι νεαρώτερες. Έως τώρα αυτό είναι αλήθεια για αυτούς που πιο συχνά προσβάλλονται και ιδιαίτερα για αυτούς που νοσούν σοβαρά (περίπου 80% των νοσηλειών σε άτομα ηλικίας <65 ετών) ή παρουσιάζουν θανατηφόρες επιπλοκές. Έως σήμερα οι περισσότερες σοβαρές περιπτώσεις και οι θάνατοι έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες κάτω της ηλικίας των 50 ετών σε χαρακτηριστική αντίθεση με αυτήν της εποχικής γρίπης όπου η πλειονότης των σοβαρών περιστατικών και των θανάτων (90%) αφορά άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών.

- Κλινικοί από όλον τον κόσμο περιγράφουν μια σοβαρότατη μορφή της νόσου ακόμη και σε νεαρά υγιή κατά τα άλλα άτομα η οποία σπανιότατα παρατηρείται στην εποχική γρίπη. Στη μορφή αυτή ο ιός άμεσα μολύνει τους πνεύμονες προκαλώντας σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Η σωτηρία αυτών των ανθρώπων εξαρτάται από εξειδικευμένη φροντίδα σε νοσοκομείο και ΜΕΘ. Απότομη αύξηση των αναγκών σε κλίνες ΜΕΘ για σοβαρά περιστατικά είναι αναμενόμενη και στη χώρα μας (πάνω από 150 κλίνες ΜΕΘ ανά ημέρα θα πρέπει να είναι διαθέσιμες σύμφωνα με κάποιες εκτιμήσεις κατά την κορύφωση του πανδημικού κύματος.

Συγκεκριμένοι πληθυσμοί αποτελούν ευάλωτες ομάδες, υψηλού κινδύνου για σοβαρή νόσο, επιπλοκές και ακόμη και θάνατο που οφείλεται στον νέο πανδημικό ιό όπως οι έγκυες γυναίκες και άνθρωποι με αναπνευστικά προβλήματα όπως το άσθμα. Η δεξαμενή ασθενών που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου έχει παρουσιάσει δραματική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες. Η παχυσαρκία ένας παράγοντας συχνά εμφανιζόμενος σε σοβαρά και θανατηφόρα περιστατικά αποτελεί πλέον μια παγκόσμια επιδημία ενώ οι ασθενείς με άσθμα (230 εκατομμύρια παγκοσμίως) και με σακχαρώδη διαβήτη (220 εκατομμύρια παγκοσμίως) συνεχώς αυξάνονται. Φαίνεται πως η νόσος είναι ιδιαίτερα σοβαρή και οδηγεί σε νοσηλεία και θάνατο σε υψηλότερα ποσοστά σε ενδογενείς αυτόχθονες πληθυσμούς και μειονότητες (4-5 φορές υψηλότερος κίνδυνος σε σχέση με τον υπόλοιπο γενικό πληθυσμό). Πιθανή εξήγηση για αυτό το φαινόμενο είναι οι χαμηλότερες συνθήκες ζωής και γενικότερης καταστάσεως υγείας σε αυτούς τους πλυθυσμούς που αυξάνουν τη συχνότητα νόσων όπως το άσθμα και ο διαβήτης.

Συμπερασματικά η νέα πανδημία παρά την ηπιότητα της κλινικής εικόνας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές επιπτώσεις στο σύστημα δημόσιας υγείας αλλά και στη γενικότερη διαταραχία της λειτουργίας των δομών της χώρας μας.

Editorial

Influenza pandemic: Is there a real threat?

Sotirios Tsiodras

Associate Professor, Infectious Diseases,
Athens Medical University

The progress of the influenza A (H1N1) pandemic worldwide has allowed for evaluation of preliminary findings, and estimates concerning its potential severity in Greece during the coming months. The World Health Organization (WHO) has already warned all countries of the Northern hemisphere about the inevitability of the coming pandemic. So far, recording of its course suggests an international predominance of the new virus, which is expected to represent the prevailing influenza species in most parts of the world. During the coming months, the pandemic will persist in this country, as the virus continues to spread in vulnerable non-immune segments of the population. Even after it has reached its maximum national distribution, certain localized areas of high transmittance are likely to remain.

Intensive laboratory surveillance has revealed genetic stability of the new virus and an absence, so far, of a new mutation to a more lethal species, although this possibility cannot be ruled out.

The clinical presentation of the pandemic is similar in all affected countries. More specifically, the vast majority of patients present with a mild clinical form. Although in the virus is likely, in some cases, to cause extremely severe, lethal disease in young, otherwise healthy individuals, the incidence rate of severe disease remains relatively small.

Despite these encouraging data, a significant number of people in Greece are susceptible to the virus. This lack of immunity suggests that, despite the mild clinical presentation, the incoming pandemic may have serious consequences in this country, due to a high rate of infection. Health departments will be mostly affected by this quantitative effect. One of the major problems that will arise early is the large number of patients with serious disease requiring hospitalization in intensive care units (ICU). Currently, approximately 15% of patients hospitalized with influenza A require ICU care. This need is expected to rise and will possibly compromise the quality of support and health care provided to patients with other life-threatening conditions who also require ICU.

H1N1 virus remains susceptible to the two main antiviral drugs available. There have been reports of individual incidents with lack of susceptibility to the main antiviral drug, but this did not result in further dissemination of the drug-resistant species. The possibility of emergence of drug resistance requires continuous laboratory surveillance.

Influenza A is not identical with seasonal influenza. Several differences have been noted between this pandemic and various epidemics of seasonal influenza in terms of its clinical course:

Correspondence:
Sotirios Tsiodras
"Attikon" University Hospital
1 Rimini street, Haidari
124 62 Athens
e-mail: tsiodras@med.uoa.gr

- The pandemic affects younger age groups. So far this holds for the majority of the affected population, and especially for severely affected patients (approximately 80% of hospitalized patients are aged <65 years), and patients with lethal complications.
- Most severe cases and deaths so far have been reported in adults aged <50 years old, whereas the majority of cases of severe illness and deaths (90%) from seasonal influenza occur in patients aged > 65 years.
- According to international clinical reports, otherwise healthy young individuals can develop an extremely severe form of the disease, which is rarely observed with seasonal influenza. In this form, the virus directly affects the lungs, causing severe respiratory failure, which requires specialized care in an ICU. Greece is expected to experience a sudden increase in the requirements for ICU (according to some estimates, more than 150 ICU beds should be available daily).

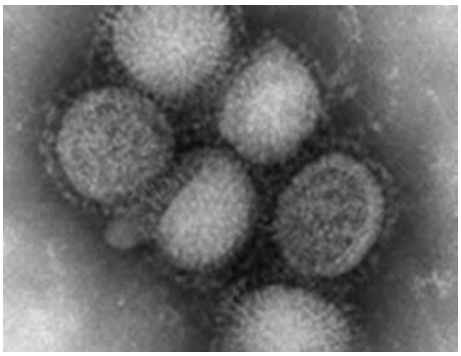
Certain population groups are considered to be particularly susceptible, and at high risk for serious disease, complications and even death attributable to the pandemic, including pregnant women and people with respiratory diseases, such as asthma. The pool of high-risk patients has increased dramatically over the past decades. Obesity is a new worldwide epidemic, and obese individuals are more commonly seen among those with severe and lethal incidents, whereas the number of patients with asthma (230 million worldwide) and diabetes mellitus (220 million worldwide), also at higher risk, continues to rise. It appears that native populations and minorities express higher rates of particularly severe disease leading to hospitalization and death (the relative risk is 4-5 times higher than in the general population). One possible explanation for this is the higher rate of unfavourable living conditions, malnutrition and poor general health in these populations, associated with an increased prevalence of conditions such as asthma and diabetes mellitus.

In conclusion, despite its mainly mild clinical presentation, the new pandemic of influenza A may have significant consequences for the national health system and overall functioning of the country's social institutions.

Γρίπη των χοίρων ή Swine flu ή H1N1 flu

Γιώργος Δημόπουλος

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»



Τον Απρίλιο του 2009 ανακοινώθηκαν τα πρώτα κρούσματα στο Μεξικό και στις ΗΠΑ από τη γρίπη των χοίρων. Η γρίπη αυτή προκαλείται από τον ιό H1N1 που είναι ένας νέος τύπος ιού που προκαλεί γρίπη τύπου Α και διασπείρεται ταχύτατα με αποτέλεσμα τον Ιούνιο του 2009 ο WHO (World Health Organization) να κηρύξει κατάσταση πανδημίας γεγονός που συνετέλεσε στην εμφάνιση ανησυχίας και φόβου ανάμεσα στο πληθυσμό. Η ονομασία "swine flu" εδόθη γιατί στην αρχή φάνηκε από τον εργαστηριακό έλεγχο ότι πολλά από τα γονίδια του ιού είναι παρόμοια με τα γονίδια ιών που προκαλούν γρίπη στους χοίρους. Εν συνεχεία όμως και μετά από πιο λεπτομερή ανάλυση απεδείχθη ότι ο ιός διαθέτει δύο γονίδια από τους ιούς της γρίπης που ανευρίσκονται στους χοίρους και γονίδια από τους ιούς που προκαλούν γρίπη στα πουλιά (avian) και στον άνθρωπο οπότε και υπερίσχυσε ο όρος «ανάμεικτος τετραμερής ιός» (quadruple reassortant virus)[1].

Ο ιός μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο με τους ίδιους τρόπους που μεταδίδεται και η εποχική γρίπη (βήχας, πταρμός, επαφή). Τα συμπτώματα και σημεία που εμφανίζει η γρίπη H1N1 είναι όμοια με αυτά που χαρακτηρίζουν την εποχική γρίπη τύπου Α (ορισμένα άτομα εμφανίζουν συχνότερα διάρροιες και εμέτους). Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με ήπια έως σοβαρή μορφή ενώ πολλοί ασθενείς αναρρώνουν από μόνοι τους χωρίς ιατρική φροντίδα. Η γρίπη H1N1 διαφέρει από την εποχική γρίπη στο ότι προσβάλλει λιγότερο συχνά τη τρίτη ηλικία (προσβάλλει κυρίως άτομα <65 ετών) και απαιτεί την εφαρμογή ειδικών διαγνωστικών δοκιμασιών για την ανίχνευση του ιού H1N1[1]. Η επιδημιολογία της δεν είναι ακόμα σαφής αφού οι διάφοροι παράμετροι που τη καθορίζουν μεταβάλλονται όσο διαρκεί η διασπορά του ιού αλλά η μέγιστη επίπτωση της νόσου παρατηρείται σε άτομα ηλικίας 5-24 ετών ενω σε ηλικίες <65 ετών η επίπτωση είναι χαμηλότερη[2,3]. Η μέση ηλικία των ασθενών με επιβεβαιωμένη γρίπη H1N1 που απαιτούν νοσηλεία είναι τα 20 έτη και αυτών που εμφανίζουν κακή έκβαση τα 37 έτη[2]. Οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην εμφάνιση σοβαρής νόσου είναι ίδιοι μ΄αυτούς που ισχύουν για την εποχική γρίπη τύπου Α (καρδιακή, ηπατική, νεφρική, αναπνευστική ανεπάρκεια, σακχαρώδης

Αλληλογραφία:
Γιώργος Δημόπουλος
Κύπρου 7,
145 69 Άνοιξη Αττικής
Αθήνα
e-mail: dimop@vodafone.net.gr

διαβήτης, ανοσοκαταστολή, κακοήθεια, κύηση) αλλά φαίνεται ότι στις έγκυες γυναίκες η επίπτωση είναι 4 φορές υψηλότερη απότι στον γενικό πληθυσμό ενω η κακοήθης παχυσαρκία πιθανά να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της[4]. Η τελική διάγνωση της γρίπης H1N1 στηρίζεται στην ανίχνευση του ιού H1N1 με τη μέθοδο της αλυσωτής αντίδρασης πολυμεράσης ανάστροφης τρανσκριπτάσης αληθούς χρόνου ή με καλλιέργειες του ιού[5]. Οι ασθενείς που νοσούν από την 2009 H1N1 γρίπη διασπείρουν τον ιό 1 ημέρα πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων έως και 5-7 ημέρες αργότερα (σε ασθενείς με επηρεασμένη άμυνα και στα παιδιά η μετάδοση μπορεί να διαρκέσει λίγο περισσότερο).

Η αντιμετώπιση της γρίπης από H1N1 αφορά τόσο στην *πρόληψη* όσο και στη *θεραπεία*. Η πρόληψη στηρίζεται στην αποφυγή έκθεσης των ατόμων (ειδικά των ευπαθών ομάδων) σε περιβάλλον μολυσμένο απο τον ιό (μη εισπνοή μολυσμένου αέρα), στην εφαρμογή των κανόνων υγιεινής (καθαρισμός χεριών πριν και μετά απο την επαφή με ασθενή ή με αντικείμενα που χρησιμοποιήθηκαν από τον ασθενή με σαπούνι και νερό ή με αλκοολούχα διαλύματα) και στη λήψη προστατευτικών μέτρων (μάσκα, γάντια, σκούφος, ποδιά, ποδανάρια) όταν υπάρχει επαφή με ασθενή που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει εμβόλιο έναντι της H1N1 γρίπης αλλά οι ευπαθείς ομάδες εν αναμονή του εμβολίου μπορούν να εμβολιασθούν με το διαθέσιμο εμβόλιο έναντι της εποχικής γρίπης. Ως ευπαθείς ομάδες θεωρούνται τα παιδιά ηλικίας 6 μηνών-19 ετών, οι έγκυες γυναίκες, τα άτομα άνω των 50 ετών, οι ασθενείς με χρόνια νοσήματα, τα άτομα που ζουν σε ιδρύματα ή σε άλλα μέρη με συγχρωτισμό και τα άτομα που ασχολούνται με υπηρεσίες παροχής υγείας[4].

Τα άτομα που πρέπει πρώτα να εμβολιασθούν με το νέο μονοδύναμο εμβόλιο έναντι του H1N1 που πιθανά να είναι διαθέσιμο από τα τέλη Οκτωβρίου 2009 σύμφωνα με τις οδηγίες του Κέντρου Πρόληψης και Αντιμετώπισης των Νόσων στις ΗΠΑ είναι *οι εξής 5 ομάδες α) οι έγκυες γυναίκες, β) τα άτομα που ζουν ή περιποιούνται/περιθάλπτουν νεογνά <6 μηνών, γ) το ιατρικό, νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό, δ) τα άτομα ηλικίας 6 μηνών-24 ετών και ε) τα άτομα ηλικίας 25-64 ετών με συνυπάρχοντα νοσήματα που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση επιπλοκών της γρίπης (Πίνακας)*[4].

Η θεραπεία της γρίπης H1N1 περιλαμβάνει τη χορήγηση oseltamivir ή zanamivir. Αυτά τα φάρμακα ονομάζονται αντιικά και χορηγούνται για να μειώσουν την ένταση των συμπτωμάτων και τη διάρκεια της νόσου ενώ φαίνεται ότι προλαμβάνουν την εμφάνιση των επιπλοκών. Η χορήγηση των αντιικών εφαρμόζεται προφυλακτικά (για 10 ημέρες) εάν το άτομο είναι υψηλού κινδύνου να εμφανίσει γρίπη και θεραπευτικά (για 5 ημέρες) σε όλα τα άτομα που έχουν επιβεβαιωμένη εργαστηριακά γρίπη H1N1. Η oseltamivir στους ενήλικες χορηγείται προφυλακτικά σε δόση 75 mg/ημέρα και θεραπευτικά 75 mg ανά 12 ώρες την ημέρα ενώ στα παιδιά άνω των 12 μηνών ανάλογα με το σωματικό βάρος[6]. Η zanamivir χορηγείται προφυλακτικά σε δόση 2 εισπνοών (5mg)/ημέρα και θεραπευτικά σε δόση 2 εισπνοών (5mg) ανά 12 ώρες την ημέρα ενώ στα παιδιά χορηγείται μεν στις ίδιες δόσεις αλλά σε ηλικίες άνω των 5 (προφυλακτικά) και 7 (θεραπευτικά) ετών[6].

ΠΙΝΑΚΑΣ. Ομάδες υψηλού κινδύνου που σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και το Αμερικάνικο Κέντρο Ελέγχου των Λοιμώξεων CDC πρέπει να εμβολιασθούν με το εμβόλιο έναντι του ιού H1N1.

- έγκυες γυναίκες
- τα άτομα που ζουν ή περιποιούνται-περιθάλπτουν νεογνά <6 μηνών
- το ιατρικό, νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό
- τα άτομα ηλικίας 6 μηνών-24 ετών και
- τα άτομα ηλικίας 25-64 ετών με συνυπάρχοντα νοσήματα που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση επιπλοκών της γρίπης

Η γρίπη από H1N1 απαιτεί εγρήγορση για μείωση της μετάδοσης της, έγκαιρη θεραπεία για καλύτερη έκβαση και υπεύθυνη πληροφόρηση. Το σίγουρο είναι ότι δεν απαιτεί ΠΑΝΙΚΟ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

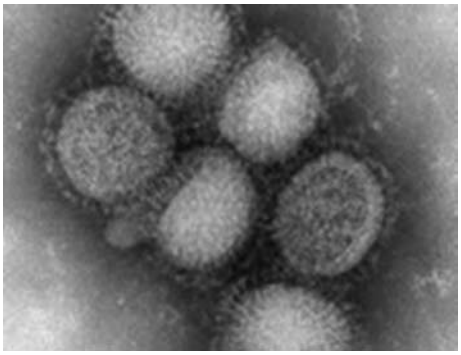
1. Dawood FS, Jain S, Finelli L et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360:2605-15
2. CDC. Flu activity and surveillance. Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services, CDC;2009.Available at http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.hm.
3. Finelli L. Infuenza surveillance (presentation). Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, CDC;2009. Available at http://www.cdc.gov/vaccines/resc/acip/downloads/mtg-slides-jun09/15-2-inf.pdf.
4. CDC.Prevention and control of seasonal influenza with vaccines; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).2009.MMWR 2009;58(No.RR-8).
5. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swinw-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;58:826-9
6. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis 2007;45:1568--75

Editorial

Swine influenza or Swine flu or H1N1 flu

George Dimopoulos

Pneumonologist - Critical Care Physician, Lecturer, Intensive Care, Medical University of Athens, 2nd Department of Intensive Care, ATTIKON University Hospital



The first incidents of swine inflenza were reported in Mexico and in the U.S.A. in April 2009. This type of flu is caused by H1N1 virus, a new rapidly spreading viral species responsible for influenza A. As a result of its rapid spread, in June 2009 the World Health Organization (WHO) declared a state of pandemic, which raised public anxiety and concern. The name "swine flu" was given because the initial laboratory findings showed that many of the viral genes identified in affected patients are similar to those of other viruses responsible for swine influenza. However, it was later proved, after a more thorough analysis, that the H1N1 virus carries a triple combination of two genes from swine influenza viruses, one gene from avian influenza virus and one from human influenza virus. Subsequent to these findings, the term "quadruple reassortant virus" was introduced.[1]

Swine influenza virus is transmitted among humans in the same manner as seasonal flu (cough, sneezing, direct contact). The signs and symptoms of H1N1 influenza are also similar to those of influenza A, and some individuals present predominantly with diarrhoea and vomiting. The disease can present in a mild or a severe form, and many patients are able to recover without any medical care. H1N1 influenza differs from the seasonal flu in that it has a lower affinity for the third age (it mostly affects people under 65 years), and that specific diagnostic methods are required for detection of the virus.[1] The epidemiology of the disease is still unclear, because of the variability of determining parameters as the virus continues spreading. It is known, however, that its incidence is higher in individuals aged 5-24 years and lower in the age group >65 years.[2,3] The average age of patients with confirmed H1N1 influenza requiring hospitalization is 20 years and of those with poor outcome 37 years [2] The risk factors for the development of serious disease are the same as those for seasonal influenza A (i.e., heart, liver, kidney or respiratory failure, diabetes mellitus, immunosuppresion, malignancy, pregnancy). The incidence rate in pregnant women is 4 times that in the general population. Malignant obesity appears to have a significant contribution in the severity.[4] The final diagnosis of H1N1 influenza requires

Correspondence:
George Dimopoulos
7 Kiprou street
145 69 Anixi - Attica
Athens
e-mail: dimop@vodafone.net.gr

the detection of the H1N1 virus with reverse-transcription real time polymerase chain reaction (PCR) or viral culture.[5] Patients with 2009 H1N1 influenza can spread the virus from one day prior to the development of symptoms until 5-7 days later, although transmissibility may last longer in immunosuppressed patients and children.

The management of H1N1 influenza comprises both *prevention* and *treatment*. Prevention is based on avoiding exposure, especially of compromised population groups, to a contaminated environment (such as inhaling contaminated air), compliance with personal hygiene rules (hand washing with soap and water or alcohol-based hand cleaners, following every contact with a patient or objects used by a patient), and taking precautionary measures (face mask, gloves, gowns, head and foot covers) prior to every contact with a hospitalized patient. Currently there is no vaccine available against the H1N1 virus, but all compromised patients should be vaccinated against the seasonal flu. Compromised groups are considered to be: children aged 6 months-19 years, pregnant women, people aged over 50 years, patients with chronic diseases, institutionalized patients and people living in a crowded environment, and particulary people occupied in health service departments.[4]

The new separate vaccine against H1N1 virus is expected to be available at the end of October 2009. According to the U.S. Centers for Disease Control and Prevention, the following 5 population groups should be vaccinated first: *a) pregnant women, b) people living with or responsible for the care of infants aged < 6 months, c) medical, nursing and paramedical staff, d) people aged 6 months-24 years, and e) people aged 25-64 years with concomitant diseases that are considered high-risk for developing complications from the influenza (Table).*[4]

Treatment of H1N1 influenza includes administration of the antiviral medications oseltamivir or zanamivir. These drugs aim to reduce the severity of the symptoms and the duration of the disease, and it is suggested that they may prevent the development of complications. Antiviral therapy is indicated preventively for 10 days in persons in a high risk category for developing the disease, and therapeutically for 5 days in all patients with confirmed H1N1 influenza. In adults, oseltamivir should be administered preventively at a dose of 75 mg daily and therapeutically 75 mg b.i.d., while in children aged over 12 months the dose is weight-dependent.[6] Zanamivir should be administered preventively at a dose of 2 inhalations (5 mg) daily, and therapeutically 2 inhalations (5 mg) b.i.d. for adults and children aged over 5 years (preventively) and 7 years (therapeutically).[6]

TABLE. High-risk groups who are recommended to be vaccinated against H1N1 virus, according to World Health Organization (WHO) and U.S. Centers for Disease Control (CDC) and Prevention

- Pregnant women
- People responsible for the care of infants aged < 6 months
- Medical, nursing and paramedical staff
- People aged 6 months-24 years
- People aged 25-64 years with concomitant diseases that are considered high-risk for developing complications from influenza.

The successful management of H1N1 influenza requires increased surveillance to prevent its dissemination, early treatment to improve outcome, and provision of supervised information. Most importantly, however, successful management requires avoiding PANIC.

LITERATURE

1. Dawood FS, Jain S, Finelli L et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360:2605-15
2. CDC. Flu activity and surveillance. Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services, CDC;2009.Available at http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.hm.
3. Finelli L. Infuenza surveillance (presentation). Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, CDC;2009. Available at http: // www . cdc. gov/ vaccines/ resc/ acip/ downloads/ mtg-slides-jun09/15-2-inf.pdf.
4. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).2009.MMWR 2009;58(No.RR-8).
5. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;58:826-9
6. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis 2007;45:1568--75

Σύνδρομα, νόσοι και η πρόκληση των ορισμών στην Εντατική Θεραπεία: η περίπτωση του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας

Βασίλειος Ε Παπαϊωάννου[1], Ιωάννης Πνευματικός [2]

[1]Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, ΜΕΘ ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης,
[2]Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, ΜΕΘ ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Λέξεις κλειδιά:
- τυχαιοποιημένος
- αξιοπιστία
- ακρίβεια
- διάγνωση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η ανάπτυξη των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας συνοδεύτηκε από την αναγνώριση νέων αλλά και ιατρογενών νοσημάτων που αντανακλούν τη συνεχή αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων βλαπτικών παραγόντων, των φυσιολογικών μηχανισμών ομοιόστασης αλλά και των επιπτώσεων από τις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Μία τέτοια περίπτωση αποτελεί και το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS). Όλοι οι μέχρι σήμερα ορισμοί του συμπεριλαμβανομένου και αυτού της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Επιτροπής Ομοφωνίας εφαρμόζουν κοινά διαγνωστικά κριτήρια για διαφορετικές παθολογικές διαδικασίες ταξινομώντας έτσι ετερογενείς ομάδες ασθενών κάτω από την ετικέτα ενός συνδρόμου. Αυτή η σύντομη επισκόπηση προσπαθεί να αναδείξει τα σημαντικά προβλήματα που αντιμετώπισαν οι ερευνητές τα τελευταία 40 χρόνια στην προσπάθεια να ορίσουν το ARDS. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί, πολλά θέματα που αφορούν την παθογένεση του συνδρόμου παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα. Γι' αυτό κάθε νέα απόπειρα ορισμού του συνδρόμου, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, έχει βασισθεί σε διάφορους συνδυασμούς κλινικών, παθοφυσιολογικών και ακτινολογικών κριτηρίων. Η ενσωμάτωση της νέας γνώσης στους διάφορους ορισμούς εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση, όχι μόνον σε κλινικό αλλά και σε ερευνητικό επίπεδο γιατί ο σχεδιασμός κατάλληλων μελετών που με τη σειρά τους θα βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση του συνδρόμου εξαρτώνται άμεσα από ένα κοινής αποδοχής αξιόπιστο και ακριβή ορισμό του ARDS. Σε αυτό το άρθρο, θα προσπαθήσουμε να αναδείξουμε την πρόκληση υιοθέτησης ενός πιο αξιόπιστου και ακριβούς ορισμού όπως τουλάχιστον τον υπαινίσσεται η πιο πρόσφατη βιβλιογραφία.
Πνεύμων 2009, 22(3):217-222.

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Πνευματικός,
ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης,
Δραγάνα 68100, Αλεξ/πολη,
Τηλ.: 2551075081, 6932529360
e-mail: ipnevmat@med.duth.gr

ΑΝΑΖΗΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ ΟΡΙΣΜΟ ΓΙΑ ΤΟ ARDS

'Οι ιατροί νομίζουν ότι κάνουν πολλά για έναν άρρωστο όταν προσδίδουν ένα όνομα στη νόσο του'

Immanuel Kant

Η εξέλιξη της Εντατικής Θεραπείας έχει δημιουργήσει νέα δεδομένα στην ταξινόμηση των νοσημάτων. Το πρόβλημα της περιγραφής και ομαδοποίησής τους συμβαδίζει με την εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης. Εντούτοις, η ανάπτυξη των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) έχει περιπλέξει επιπλέον το πρόβλημα, καθώς ο φαινότυπος της βαριάς νόσου αντανακλά έναν περιορισμένο αριθμό παθολογικών απαντήσεων σε μία ιδιαίτερα ετερογενή ομάδα ερεθισμάτων. Το ARDS επάγεται από ποικίλα αίτια αλλά εκφράζεται με παρόμοια κλινική εικόνα, αντανακλώντας, παράλληλα, όχι μόνο το βλαπτικό παράγοντα αλλά και την ιδιαίτερη απάντηση του πνευμονικού ιστού στη βλάβη. Επιπρόσθετα, με την υποστηρικτική θεραπεία η κλινική εικόνα μπορεί να μην εκφράζει πια την κύρια νόσο αλλά ένα συνδυασμό των παθολογικών διαταραχών της με αυτούς που προκαλούν οι θεραπευτικοί χειρισμοί. Για παράδειγμα, υποστηρικτικές για τη ζωή παρεμβάσεις, όπως ο μηχανικός αερισμός, μπορούν από μόνες τους να προκαλέσουν βλάβες.[1]

Η πολυπλοκότητα της βαριάς νόσου αυξάνει την πρόκληση για την περιγραφή της. Οι ιατροί των ΜΕΘ συζητούν συχνά για τον βέλτιστο ορισμό του ARDS, την στιγμή που η εκδήλωσή του έχει χαρακτηριστεί και ως ιατρογενής επιπλοκή, καθώς οι ασθενείς που αναπτύσσουν το σύνδρομο θα είχαν αποβιώσει αν η αναπνοή τους δεν υποστηρίζονταν με μηχανικό αερισμό θετικής πίεσης. Επιπλέον, σύμφωνα με τους Marshal και Aarts, στη σύγχρονη εντατική θεραπεία οι ιατροί αντιμετωπίζουν μάλλον *ασθένειες (illnesses)* παρά *νόσους (diseases)*.[1] Στην πρώτη περίπτωση, η αντιμετώπιση αφορά ειδικά συμπτώματα και κλινικά σημεία καθώς απουσιάζει η βασική κατανόηση για το πώς αυτά συνδυάζονται ως εκδηλώσεις μίας συγκεκριμένης παθολογικής διαδικασίας (νόσος). Η μετάβαση από την ασθένεια στη νόσο και το σύνδρομο, που αποτελεί ένα συγκεκριμένο συνδυασμό κλινικών ή/και εργαστηριακών ευρημάτων που αποδίδεται σε μια κοινή παθολογική βάση, αντανακλά μια αυξημένη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών και τελικά, μία αντίστοιχα αυξημένη πιθανότητα για αποτελεσματική θεραπεία.

Τι συμβαίνει όμως με το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS); Γιατί, παρόλο που τα τελευταία 40 χρόνια από την πρώτη περιγραφή του από τον Ashbaugh το 1967[2], έχουν γίνει τόσες προτάσεις για πιο αξιόπιστους και ακριβέστερους ορισμούς, εγείρεται στην πρόσφατη βιβλιογραφία εκ νέου το ερώτημα αν ο τρέχων ορισμός της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Επιτροπής Ομοφωνίας (American and European Consensus Conference-AECC) πρέπει ή όχι ν' αλλάξει;[3-11] Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα, σχετίζεται με το εξής παράδοξο: Ένας αξιόπιστος και ακριβής ορισμός του ARDS προϋποθέτει περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη παθογένεια και την πρόγνωσή του. Όμως, η διερεύνηση της παθογένειας και της πρόγνωσης προϋποθέτουν μελέτες που στηρίζονται σε έναν αξιόπιστο και ακριβή ορισμό.[9] Η αξιοπιστία, είτε μεταξύ εκτιμήσεων από τον ίδιο παρατηρητή είτε μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών, χαρακτηρίζει τον ορισμό του οποίου τα αποτελέσματα μπορούν να αναπαραχθούν με πιστό τρόπο, ενώ η ακρίβεια αναφέρεται στην ικανότητα ενός ορισμού να διαχωρίσει ασθενείς με και χωρίς νόσο.[12] Στην προσπάθεια διεύρυνσης των ορισμών προκειμένου να συμπεριληφθούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την παθοφυσιολογία, η χρήση τους για την περίπτωση ενός συνδρόμου γίνεται περισσότερο προβληματική. Υποξυγοναιμία ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου, πνεύμονες μειωμένης ευενδοτότητας και διάχυτες ακτινολογικές διηθήσεις δυσεξήγητες με βάση αιμοδυναμικές παραμέτρους έχουν θεωρηθεί ως ένας συνδυασμός ευρημάτων που περιγράφει ένα φλεγμονώδες πνευμονικό οίδημα αυξημένης διαπερατότητας λόγω βλάβης, της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης.[13] Αυτή η φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να προέρχεται είτε από την κυψελιδική είτε από την αγγειακή πλευρά της μεμβράνης.[13] Επιπλέον, η βασική έρευνα έχει δείξει ότι υφίσταται μία συνεχής αλληλεπίδραση και επικοινωνία του κυψελιδικού επιθηλίου και του τριχοειδικού ενδοθηλίου καθιστώντας την κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτού του πνευμονικού οιδήματος ακόμη πιο πολύπλοκη.[14] Η ενσωμάτωση τέτοιων αλληλεπιδράσεων σε έναν απλό και περιεκτικό ορισμό για το ARDS φαίνεται αδύνατη.

Η απουσία απλότητας είναι, πιθανώς, η αιτία για το ότι οι εντατικολόγοι δεν υιοθέτησαν ποτέ οριστικά τόσο τους παλαιότερους ορισμούς (Πίνακες 1, 2),[2-6] όσο και τους πιο πρόσφατους όπως αυτόν της AECC[8] αλλά και αυτόν που στηρίζεται στο score που πρότεινε ο Ferguson με βάση την τεχνική Delphi (Πίνακας 3).[7] Φαίνεται, όμως, πως τα τελευταία χρόνια τα κριτήρια της AECC του 1994 τείνουν κατά πλειοψηφία να εδραιωθούν στην καθημερινή κλινική πράξη επειδή είναι περισσότερο απλά σε σύγκριση με τα παλαιότερα. (Πίνακας 3).[8] Η υιοθέτηση αυτού του ορισμού έδωσε μεγάλη ώθηση στην έρευνα. Πολλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διενεργήθηκαν πρόσφατα,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διάφοροι παλαιότεροι ορισμοί του ARDS

Συγγραφείς	Διαγνωστικά κριτήρια
Ashbaugh και συν. (1967)[2]	• Σοβαρή δύσπνοια, ταχύπνοια • Κυάνωση ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου • Μείωση της πνευμονικής ευενδοτότητας • Διάχυτες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα • Υπεραιμία, ατελεκτασία, διάμεση και κυψελιδική αιμορραγία και εικόνα οιδήματος με υάλινες μεμβράνες σε νεκροτομές
Bone και συν. (1976)[3]	• PaO2 ≤70 mmHg με FiO2 ≥0.5 με PEEP (τιμές PEEP δεν αναφέρονται)
Pepe και συν. (1982)[4]	• PaO2 ≤75 mmHg με FiO2 ≥0.5 • Νέες διάχυτες αμφοτερόπλευρες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα που καταλαμβάνουν όλα τα πνευμονικά πεδία • PAOP <18 mmHg • Μη οφειλόμενο σε καρδιακή ανεπάρκεια, πλευριτικές συλλογές, ατελεκτασίες ή βακτηριακή πνευμονία
Fowler και συν. (1983)[5]	• Αιφνίδια εμφάνιση αμφοτερόπλευρων πνευμονικών ακτινολογικών διηθήσεων • PAOP ≤12 mmHg • Ευενδοτότητα ≤50 mL/cm H2O • PaO2 /PAO2 ≤0.2

PAO_2 = κυψελιδική μερική πίεση οξυγόνου, PaO_2 = αρτηριακή μερική πίεση οξυγόνου, PEEP =θετική τελεο-εκπνευστική πίεση, PAOP = πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών.

με σκοπό τον έλεγχο θεραπευτικών παρεμβάσεων για μείωση της θνητότητας από το ARDS. Δυστυχώς, ελάχιστες κατέληξαν σε αύξηση της επιβίωσης των ασθενών,[15-17] είτε λόγω αναποτελεσματικών παρεμβάσεων, είτε εξαιτίας του γεγονότος ότι ο τρέχων ορισμός περιγράφει μία ετερογενή ομάδα ασθενών που θα μπορούσαν να αντιδράσουν διαφορετικά στις υπό έρευνα θεραπείες. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης που αφορούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη είναι ανάλογα της τετραγωνικής ρίζας του μεγέθους του δείγματος και της αναλογίας σήματος/θορύβου.[9,18] Το σήμα επί του προκειμένου, αφορά την απόλυτη μείωση κινδύνου και ο θόρυβος εξαρτάται από κάθε αιτία διακύμανσης που θα μπορούσε να επηρεάσει αυτή τη μείωση. Η αποτυχία των θεραπευτικών δοκιμών μπορεί να προέρχεται από ένα κακό σήμα λόγω περιορισμένης κατανόησης της βασικής παθοφυσιολογίας, ή από υπερβολικό θόρυβο λόγω επιλογής ασθενών που δεν πάσχουν από ARDS. Επιπλέον, τα διαγνωστικά κριτήρια επιλογής μπορεί να επηρεάσουν το απαιτούμενο μέγεθος του δείγματος, καθώς ένας 'συντηρητικός' ορισμός μειώνει την επεξηγηματική ακρίβεια μία θεραπευτικής δοκιμής, ενώ ένας μάλλον 'φιλελεύθερος' ορισμός εξασθενεί την σχέση σήματος/θορύβου, με τον κίνδυνο αποτυχίας εντοπισμού ενός αληθινού θεραπευτικού αποτελέσματος.[9] Συμπερασματικά, η καλύτερη κατανόηση των βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών ανάγκασε τους ερευνητές να παραδεχθούν ότι απλά διαγνωστικά tests για τόσο πολύπλοκα σύνδρομα όπως το ARDS απλά δεν υπάρχουν, ενώ ο ίδιος ο ορισμός του διέπεται από σοβαρούς περιορισμούς.

ΑΞΙΟΛΟΓΩΝΤΑΣ ΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ AECC ΓΙΑ ΤΟ ARDS

Ένα από τα προβλήματα αξιολόγησης κάθε ορισμού για το ARDS είναι η απουσία ενός gold standard. Η διάχυτη κυψελιδική βλάβη (diffuse alveolar damage-DAD) είναι το ιστοπαθολογικό ανάλογο του συνδρόμου.[13] Ωστόσο, τόσο ο Esteban όσο και ο Ferguson που μελέτησαν, χωριστά, νεκροτομικά ευρήματα από 382 ασθενείς που απεβίωσαν σε μία ΜΕΘ της Μαδρίτης, βρήκαν ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα των κριτηρίων του ορισμού, της

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Score πνευμονικής βλάβης (Lung injury score-LIS).

Murray και συν. (1988)[6]	Υποξυγοναιμία PaO_2/FiO_2	Διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα	PEEP (cm H_2O)	Ευενδοτότητα (mL/cm H_2O)
0	≥300	Όχι κυψελιδικές	≤5	≥80
1	225-299	1 πνευμονικό πεδίο	6-8	60-79
2	175-224	2 πνευμονικά πεδία	9-11	40-59
3	100-174	3 πνευμονικά πεδία	12-14	20-39
4	<100	4 πνευμονικά πεδία	≥ 15	<20

Το LIS υπολογίζεται κατόπιν άθροισης των τιμών από κάθε στήλη και διαίρεση με τον αριθμό των παραμέτρων. Το ARDS διαγιγνώσκεται όταν το LIS >2.5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ο τρέχων ορισμός της AECC και ο ορισμός του Ferguson με την τεχνική Delphi.

	Υποξυγοναιμία	**Ακτινογραφία θώρακα**	**Έναρξη**	**Πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PAOP)**
Bernard και συν. (1994)[8] **Ορισμός AECC** *Διάγνωση του ARDS όταν όλα τα κριτήρια ισχύουν*	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ (ALI) $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ (ARDS)	Αμφοτερόπλευρες διηθήσεις	Οξεία έναρξη (δεν εξειδικεύεται)	≤18 mmHg ή απουσία κλινικής υπόνοιας υψηλών πιέσεων του αριστερού κόλπου
Ferguson και συν. (2005)[7] **Τεχνική Delphi** *Διάγνωση του ARDS με την παρουσία των κριτηρίων 1-4 και ενός από τα 5 ή 6*	**1**. $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ με PEEP≥10 cm H_2O	**2**. Αμφοτερόπλευρες πυκνώσεις των αεροφόρων οδών **5**. Ελαττωμένη πνευμονική ευενδοτότητα (στατική ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος <50 mL/cm H_2O, με τον ασθενή σε καταστολή, αναπνεόμενο όγκο [tidal volume -V_T] = 8 mL/Kg and PEEP ≥10 cm H_2O)	**3**. Εντός 72 ωρών **6**. Προδιαθεσικοί παράγοντες (άμεσα και/ή έμμεσα αίτια σχετιζόμενα με πνευμονική βλάβη)	**4**. Μη καρδιογενούς αιτιολογίας πνευμονικό οίδημα (απουσία κλινικών ενδείξεων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας – περιλαμβάνοντας τη μέτρηση της PAOP με καθετήρα Swan-Ganz και/ή τη χρήση υπερηχοκαρδιογραφίας)

AECC, του score πνευμονικής βλάβης και των κριτηρίων της τεχνικής Delphi ήταν μέτριες σε σύγκριση με τα νεκροτομικά ευρήματα ασθενών με DAD.[19,20] Επιπλέον, ο Ferguson συμπέρανε ότι η ευαισθησία του πρώτου ορισμού ήταν υψηλότερη (0.83) σε σχέση με αυτήν του δεύτερου (0.74) και του τρίτου (0.69) αντίστοιχα, ενώ η ειδικότητα αυξάνονταν με τη χρήση της τρίτη μεθόδου (0.82), δείχνοντας ότι το ARDS μάλλον υποδιαγιγνώσκεται στους μη-επιζήσαντες.[20] Επι-πρόσθετα, οι Patel και συνεργάτες μελετώντας ασθενείς που αρχικά είχαν διαγνωστεί με ARDS με βάση τα κριτήρια της AECCM βρήκε ότι περίπου το 60% όλων των ανοιχτών βιοψιών πνεύμονα δεν ανέδειξε ευρήματα συμβατά με διάχυτη κυψελιδική βλάβη.[21]

Το πρώτο κριτήριο του ορισμού της AECC για το ARDS είναι η *οξεία έναρξη*.[8] Το κριτήριο, όμως, αυτό δεν προτείνει τα χρονικά όρια της 'οξείας' έναρξης. Αντίθετα, τα διαγνωστικά κριτήρια του ορισμού σύμφωνα με την τεχνική Delphi του Ferguson καθορίζουν συγκεκριμένη έναρξη του συνδρόμου εντός 72 ωρών.[7]

Το δεύτερο κριτήριο του ορισμού της AECC περιλαμβάνει τη σοβαρή *υποξυγοναιμία*. Έτσι, με βάση τη σχέση PaO_2/FiO_2 (P/F) το σύνδρομο διακρίνεται σε οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury-ALI) όταν το P/F ≤300 και ARDS όταν το P/F ≤300.[8] Όμως, η σχέση P/F μπορεί να εξαρτάται σημαντικά από τις μεταβολές του FiO_2 επειδή οι τελευταίες μπορεί να επηρεάζουν ποικιλοτρόπως το ποσοστό του ενδοπνευμονικού shunt. Διάφορα μαθηματικά μοντέλα έχουν αποδείξει ότι η παραπάνω σχέση εμφανίζει μη γραμμική εξέλιξη, ειδικά σε υψηλά επίπεδα FiO_2.[22] Το μέγεθος του αληθούς shunt επηρεάζει σημαντικά το σχήμα της καμπύλης συσχέτισης των δυο παραμέτρων η οποία παραμένει επίπεδη ή μειώνεται ελαφρώς σε ασθενείς με υψηλό επίπεδο shunt (≥25-30%).[22,23] Επιπλέον, η εφαρμογή υψηλών τιμών θετικής τελεοεκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure-PEEP) μπορεί να αναστρέψει την παραπάνω διαταραχή της οξυγόνωσης. Πρόσφατα, οι Villar και συνεργάτες έδειξαν ότι πολλοί ασθενείς που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του ορισμού της AECC βελτίωσαν το δείκτη οξυγόνωσης 24 ώρες μετά την εφαρμογή PEEP ≥10 cm H_2O και FiO_2 ≥0.5, υποδηλώνοντας ότι ο συγκεκριμένος ορισμός μπορεί να συμπεριλάβει ασθενείς με ποικίλου βαθμού πνευμονική βλάβη και συνεπώς διαφορετική θνητότητα.[24] Αντίθετα, ο Gattinoni παρατήρησε ότι ασθενείς με πνεύμονες ικανούς για κυψελιδική επιστράτευση (recruitment) είχαν μεγαλύτερη θνητότητα σε σύγκριση με όσους δεν ανταποκρίνονταν σε αυτό το χειρισμό.[25] Όμως, η εν λόγω μελέτη περιλάμβανε ασθενείς μετά από 5±6 ημέρες μηχανικό αερισμό, που σημαίνει ότι ήταν δυσδιάκριτη η, πιθανώς, βλαπτική επίδραση της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και της παθολογικής διαδικασίας αφ' εαυτής

στην εξέλιξη του συνδρόμου. Τέλος, και αντίθετα από τα δεδομένα των Villar και συνεργατών, οι ασθενείς της μελέτης του Gattinoni με πνευμονικά, έναντι εκείνων με εξωπνευμονικά, αίτια ARDS είχαν χειρότερη πρόγνωση και δεν ανταποκρίθηκαν στην εφαρμογή PEEP ≥ 10 cm H_2O και FiO_2 ≥0.5. Συμπερασματικά, η απουσία αναφοράς στα επίπεδα της PEEP, στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος ή σε άλλες συνθήκες αερισμού που εφαρμόζονται κατά τη στιγμή της εκτίμησης της οξυγόνωσης των ασθενών μειώνει τόσο την αξιοπιστία όσο και την ακρίβεια ορισμού του ARDS σύμφωνα με την AECC.

Αμφοτερόπλευρες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα οι οποίες 'θα πρέπει να είναι συμβατές με εικόνα πνευμονικού οιδήματος' και *απουσία κλινικών ενδείξεων αυξημένων πιέσεων στον αριστερό κόλπο ή αυξημένης πίεσης ενσφήνωσης (PAOP ≥18 mmHg)* αποτελούν τα άλλα 2 κριτήρια για την οριστική διάγνωση του ARDS.[8] Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι αρκετά ασαφή καθώς η συμφωνία μεταξύ εντατικολόγων σχετικά με το αν οι ακτινολογικές σκιάσεις είναι συμβατές με τα διαγνωστικά κριτήρια της AECC για το ARDS εμφάνισε μεγάλη μεταβλητότητα σε μία έρευνα σχετική με την ερμηνεία 28 τυχαία επιλεγμένων ακτινογραφιών θώρακα βαρέως πασχόντων ασθενών με υποξυγοναιμία.[26] Επιπλέον, ο Rouby και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η αξονική τομογραφία θώρακα σε 10 ασθενείς με ARDS ανέδειξε την παρουσία παρεγχυματικών διηθήσεων χωρίς συνοδά ευρήματα από τις απλές ακτινογραφίες.[27]

Η διάκριση του ARDS από το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα στηρίζεται κυρίως στα ευρήματα του δεξιού καθετηριασμού με τον καθετήρα Swan-Ganz και τη χρήση οριακών τιμών PAOP ~18 mmHg με βάση την ταξινόμηση της μετεμφραγμα-τικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά Forester.[28] Εντούτοις, η πίεση ενσφήνωσης μπορεί επιπρόσθετα να αυξηθεί λόγω της επιθετικής χορήγησης υγρών, της χαμηλής ευενδοτότητας των πνευμόνων και των υψηλών πιέσεων των αεραγωγών ή της PEEP.[29-31] Η παράλληλη αύξηση της PAOP και της καρδιακής παροχής σε σηπτικούς ασθενείς απομακρύνει το ενδεχόμενο ανάπτυξης πνευμονικού οιδήματος υδροστατικής αιτιολογίας. Όπως άλλωστε σχολίασε και ο Marini, σε αντίθεση με τους υγιείς πνεύμονες, τα παθολογικά αγγεία επιτρέπουν εύκολα τη διαρροή υγρού μέσω του τοιχώματός τους σε όλες τις πιέσεις και εφόσον δεν υπάρχει κάποια κριτική τιμή για την ανάπτυξη οιδήματος, οι ασθενείς μπορεί να μεταπίπτουν από την κατηγορία του ALI σε εκείνη του ARDS, και αντίθετα, ανάλογα με τη χορήγηση υγρών.[10] Επιπλέον, η ευρεία χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας έχει δείξει ότι σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock μπορεί να προκύψει τόσο συστολική όσο και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής και/ή της δεξιάς κοιλίας, ακόμη και σε απουσία προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου.[32] Ο Ferguson προσδιόρισε την συχνότητα και τον βαθμό αύξησης της PAOP σε 71 ασθενείς με ALI/ARDS σε 8 ΜΕΘ και βρήκε ότι αυτοί που πληρούσαν τα κριτήρια της AECC είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν υψηλές πιέσεις εν-σφήνωσης και επιπρόσθετα, είχαν αυξημένη θνητότητα χωρίς να προϋπάρχουν γνωστοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.[31] Επίσης, συμπέρανε ότι ο αποκλεισμός ασθενών με PAOP ≥18 mmHg πιθανόν αυξάνει την ειδικότητα του τρέχοντος ορισμού αλλά με το κόστος μίας παράλληλης και σημαντικής ελάττωσης της ευαισθησίας. Η χρήση έμμεσων δεικτών εκτίμησης της PAOP με βάση τη χρήση Doppler-υπερηχοκαρδιογραφίας μπορεί να ξεπεράσει τα γνωστά προβλήματα που σχετίζονται με τη μέτρησή της από τον καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας, όπως η τοποθέτησή του εκτός της ζώνης III κατά West ή η επίδραση της, συχνά άγνωστης, ευενδοτότητας της αριστερής κοιλίας στις μετρήσεις.[33,34]

ΧΡΕΙΑΖΟΜΑΣΤΕ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΕΝΑ ΝΕΟ ΟΡΙΣΜΟ ΓΙΑ ΤΟ ARDS;

Με βάση όσα συζητήθηκαν πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει την υιοθέτηση ενός νέου ορισμού που θα περιλαμβάνει επιπλέον πληροφορίες για τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, προκειμένου να βελτιωθεί η αξιοπιστία και η ακρίβειά του.[9,10,35] Η ενσωμάτωση ετερογενών ομάδων ασθενών με ARDS από διαφορετικά παθολογικά αίτια, η απουσία αξιόπιστων βιολογικών δεικτών για έγκαιρη διάγνωση ενός φλεγμονώδους πνευμονικού οιδήματος αυξημένης διαπερατότητας και η σύγχυση σχετικά με την ύπαρξη ή μη αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας ελαττώνουν τη σχέση σήματος/θορύβου και οδηγούν σε αρνητικά αποτελέσματα πολλές κλινικές μελέτες που εστιάζουν στη θεραπευτική αντιμετώπισή του συνδρόμου. Η αντιδικία μεταξύ όσων υποστηρίζουν ένα μάλλον 'φιλελεύθερο' ορισμό για το ARDS και εκείνων που υιοθετούν μία πιο 'συντηρητική' προσέγγιση είχε ήδη ξεκινήσει από το 1975, όταν ο Tom Petty ως εκπρόσωπος της πρώτης τάσης και ο John Murray ως εκπρόσωπος της δεύτερης αντίστοιχα, συζητούσαν τις διαφορές στην επιβίωση μεταξύ ασθενών με διαφορετικά αίτια ανάπτυξης του συνδρόμου.[36,37] Στο τέλος, η πρώτη ομάδα υπερίσχυσε έναντι της δεύτερης, όμως, παρόλα

αυτά, και σύμφωνα με τον John Marini, σήμερα, η έννοια του ARDS βρίσκεται ακόμη σε μία κατάσταση ανάλογη με εκείνη του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Με άλλα λόγια, 'κανένας σύγχρονος καρδιολόγος δεν θα χορηγούσε θεραπεία χωρίς να γνωρίζει ποια συγκεκριμένη κατηγορία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας καλείται να αντιμετωπίσει'.[10] Για αυτόν τον λόγο 'η εικόνα μας για το ARDS μοιάζει με πίνακα του Picasso ενώ αυτό που χρειαζόμαστε είναι οι λεπτομέρειες ενός Van Eyck'.[10] Μια αντίστοιχη περίπτωση αφορά στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα που ενώ το καθένα ξεχωριστά αποτελεί διακριτή νοσολογική οντότητα, όλα μαζί ως ομάδα έχουν παρόμοια κλινική και ακτινολογική εικόνα. Παρόλα αυτά, απαντούν διαφορετικά στις διάφορες θεραπείες, κάτι που διευκολύνει την επιτυχή αντιμετώπισή τους όταν η διαγνωστική υποκατηγορία των ασθενών είναι εκ των προτέρων γνωστή.[38]

Πρόσφατα, προέκυψε ένα άλλο θέμα που αφορά στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με ARDS εκτός περιβάλλοντος ΜΕΘ. Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη βρέθηκε ότι μία ομάδα ασθενών με ARDS που διαγνώσθηκε με βάση τα κριτήρια της AECC, αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά και με ασφάλεια σε απλό θάλαμο νοσηλείας του νοσοκομείου.[39] Επιπρόσθετα, αυτή η ομάδα είχε στατιστικά σαφώς μικρότερη θνητότητα σε σχέση με όσους ασθενείς με ALI/ARDS εισήχθησαν από την πρώτη στιγμή στη ΜΕΘ. Η σημασία αυτών των ευρημάτων έγκειται στην πιθανότητα ασθενείς με ALI/ARDS που νοσηλεύονται σε απλό θάλαμο και με έκπτωση στην λειτουργία ενός μόνο οργάνου να αποτελούν μία λιγότερο σοβαρή εκδήλωση του συνδρόμου. Η εισαγωγή ενός score βαρύτητας για τον σχεδιασμό κλινικών τυχαιοποιημένων μελετών θα μπορούσε να απαντήσει στο ερώτημα ποιοι ασθενείς χρήζουν νοσηλείας στη ΜΕΘ για την αντιμετώπιση του συνδρόμου και ποιοι μπορούν με ασφάλεια να νοσηλευτούν σε απλό θάλαμο, εξοικονομώντας έτσι και σημαντικό ποσοστό πόρων.[35]

Το 1998 η δεύτερη AECC για το ARDS, επαναξιολόγησε διάφορες πτυχές του κλινικού ορισμού και των επιπτώσεών του στις κλινικές μελέτες και αποφάσισε να μην προχωρήσει σε αλλαγές.[40] Εντούτοις, πρότεινε ένα εναλλακτικό σύστημα ταξινόμησης των ασθενών, αντίστοιχο με το σύστημα TNM (Tumor-Node-Metastases). για την σταδιοποίηση των κακοηθών νοσημάτων, το λεγόμενο σύστημα GOCA (Gas exchange, Organ failure, Cause, Associated disease).[40] Το σύστημα, όμως, αυτό δεν φιλοδοξεί να προσδιορίσει την πρόγνωση αλλά μάλλον να παρουσιάσει απλά και περιεκτικά τις κλινικές πληροφορίες για το σύνδρομο. Το παράδοξο λοιπόν στη δυσκολία καθιέρωσης ενός αξιόπιστου και ακριβούς ορισμού για το ARDS φαίνεται ότι μάλλον θα βρει τη λύση του σταδιακά καθώς οι γνώσεις μας θ' αυξάνονται: όσο περισσότερο θα κατανοούμε τη παθογένεια του ARDS τόσο περισσότερο θα προσεγγίζουμε τον ιδανικό ορισμό. Και, αντίθετα, όσο αυτό θα συμβαίνει, τόσο καλύτερα θα κατανοούμε την παθογένεια του συνδρόμου. Προς το παρόν και για τη διενέργεια τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ίσως η πιο ρεαλιστική προσέγγιση να είναι αυτή όπου αποδεχόμενοι τα κριτήρια της AECC η εκάστοτε ελεγχόμενη θεραπευτική τεχνική να εφαρμόζεται σε εκείνους τους ασθενείς που υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι αποτελεσματική. Για παράδειγμα, η κυψελιδική επιστράτευση και η PEEP να εφαρμόζονται εκεί όπου αρχικά παρατηρείται σαφής ανταπόκριση.[9] Ασθενείς με διαφορετικά αίτια ARDS, μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος ή πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας έχουν παρουσιάσει διαφορετική απάντηση σε θεραπευτικές τεχνικές, όπως η επιλογή της PEEP και του FiO_2,[17] ή της πρηνούς θέσης κατά τον μηχανικό αερισμό.[41] Εν τω μεταξύ, οι εξελίξεις στη βασική έρευνα μπορούν να αποκαλύψουν πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που θα μπορούσαν να αποτελέσουν θεραπευτικούς στόχους για το μέλλον.

Συμπερασματικά, και όπως θα ήθελε να μας υπενθυμίσει ο Roger Bone, από την στιγμή που έχουμε να κάνουμε με τόσο πολύπλοκα νοσήματα, πρέπει να γίνουμε καλύτεροι κλινικοί ιατροί και να αυξήσουμε την κριτική μας ικανότητα παρά την κλίνη του ασθενή, προκειμένου να βελτιώσουμε την ποιότητα της θεραπείας αλλά και να αναδείξουμε κλινικά σημαντικά ερωτήματα που θα μπορέσουν να απαντηθούν με καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.[42] Στο μεταξύ, όμως «όταν όλοι οι ασθενείς με ARDS λαμβάνουν ότι είναι ευρέως αποδεκτό ως η καλύτερη δυνατή θεραπεία, τότε μπορεί να αναζητήσουμε έναν ακριβέστερο ορισμό».'[11]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Editorial

Syndromes, diseases and the challenge of definitions in intensive care medicine: the case of acute respiratory distress syndrome

Vasilios Papaioannou[1], Ioannis Pneumatikos[2]

[1]Lecturer in Intensive Care Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis,
[2]Professor of Intensive Care Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis

Key words:
- pulmonary actinomycosis
- sulphur granules
- haemoptysis

SUMMARY. The development of Intensive Care Units (ICUs) has been associated with the emergence of new iatrogenic diseases, which reflect a continuous "cross-talk" between various different noxious stimuli, the preserved through the evolution of homeostatic pathophysiological mechanisms and the treatment effects upon organ systems. One such disease or syndrome is the acute respiratory distress syndrome (ARDS). The majority of currently used definitions for ARDS, including that proposed by the American-European Consensus Conference (AECC), apply common diagnostic criteria for different pathological processes, resulting in misclassification of heterogeneous groups of patients within the same syndrome. This brief overview emphasizes the significant questions that were raised by investigators regarding the description of ARDS in the early years. Despite the progress that has been made, many methodological issues remain unresolved. The incorporation of new knowledge into appropriate definitions is a challenge, since the better understanding of the pathophysiology, and the design of clinical trials with positive results both depend on an appropriate description of ARDS. In this article, an attempt is made to emphasize the challenges of adopting a reliable and valid definition for ARDS, as indirectly proposed in the most recent relevant literature. *Pneumon 2009, 22(3):223-229.*

Correspondence:
Ioannis Pneumatikos,
Democritus University of Thrace,
Alexandroupolis University Hospital,
Intensive Care Unit,
Dragana 68100, Alexandroupolis, Greece
Tel: 2551075081, 6932529360
e-mail: ipnevmat@med.duth.gr

LOOKING FOR AN APPROPRIATE DEFINITION FOR ARDS

'Physicians think they do a lot for a patient when they give his disease a name'

Immanuel Kant

The evolution of intensive care medicine has given rise to a unique challenge in medical taxonomy. The problem of description and classification is as old as medicine itself. The development of intensive care units (ICUs)

has increased the complexity of this problem, since the expression of critical illness reflects a limited number of pathological responses to a remarkably heterogeneous group of stimuli. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is induced by a diverse group of insults but its clinical phenotype is common to all insults, and reflects not only the causative stimulus but also the response of the lung to injury. With supportive treatment, the dominant clinical picture becomes no longer that of the primary disease, but the expression of a combination of various different pathological and homeostatic mechanisms and the consequences of treatment, since life-sustaining interventions, such as mechanical ventilation, themselves carry a significant risk of causing harm.[1]

The complex nature of critical illness generates a significant descriptive challenge. Intensive care physicians debate the optimal definition of ARDS when its presentation has been characterized as iatrogenic, since it develops only in patients whose death has been forestalled by the use of controlled mechanical ventilation. In addition, as Marshal and Aarts have commented, in contemporary intensive care medicine the physicians are treating *illnesses* rather than *diseases*.[1] In the case if illness, they are dealing mainly with specific signs and symptoms because they lack a fundamental understanding of how these combine as manifestations of a common biological process (i.e., a disease). The transition from illness to disease and syndrome, that is a particular combination of clinical and laboratory findings having a common pathological basis, reflects an advancing understanding of pathogenetic mechanisms, and ultimately, an increased probability of therapeutic success.

In the meantime, what is really happening with ARDS? Why, since 1967 when Ashbaugh first described ARDS[2], have so many attempts been undertaken to adopt a more accurate and valid definition of the syndrome, questioning the value of the American-European Consensus Conference (AECC) definition?[3-11] The answer to this dilemma, according to Phua, is associated with a paradox: defining ARDS demands more data on pathophysiology and prognosis, while studying and understanding the disease entity is based on having a reliable and valid definition.[9] Reliability, both intraobserver and interobserver, characterizes a definition the results of which are reproducible, whereas validity describes a definition that can distinguish those patients with that disease from those without the disease.[12] When attempts are made to further extend definitions in order to provide more pathophysiological information, such syndrome definitions become more difficult to use. Oxygen-refractory hypoxaemia, stiff lungs and diffuse radiographic infiltrates not easily explained by haemodynamic factors have been described as a constellation of signs that reflect high permeability inflammatory oedema, associated with injury to the alveolar-capillary membrane.[13] This inflammatory response may arise from either the airspace or the vascular side of the membrane.[13] In addition, basic research has demonstrated a cross-tack between the two sides of that interface, making the understanding of the pathophysiology of the process even more confused.[14] Incorporation of such complex interrelationships into one simple definition seems impossible.

Their lack of simplicity may be the reason that intensive care physicians never fully adopted previous definitions of ARDS (Table 1),[2-6] the Lung Injury Score (LIS) (Table 2)[8] or the score developed more recently by Ferguson based on the Delphi technique (Table 3).[7] In contrast, the 1994 criteria of the AECC definition (Table 3)[8] were easy to understand and were finally applied by the vast majority of physicians in the clinical setting. Adoption of this

TABLE 1. Past definitions of acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Authors	Criteria
Ashbaugh et al (1967)[2]	• Severe dyspnoea, tachypnoea • Cyanosis refractory to oxygen therapy • Loss of lung compliance • Diffuse alveolar infiltration on chest radiograph • Hyperaemia, atelectasis, intersitial and alveolar haemorrhage and oedema, with hyaline membranes at autopsy
Bone et al (1976)[3]	• $PaO_2 \leq 70$ mmHg with $FiO_2 \geq 0.5$ with PEEP (amount of PEEP not specified)
Pepe et al (1982)[4]	• $PaO_2 \leq 75$ mmHg with $FiO_2 \geq 0.5$ • New diffuse bilateral chest infiltrates with all lung fields involved • PAOP <18 mmHg • Not due to heart failure, pleural effusion, atelectasis or bacterial pneumonia
Fowler et al (1983)[5]	• Sudden onset of bilateral pulmonary infiltrates • PAOP ≤12 mmHg • Compliance ≤50 mL/cm H_2O • $PaO_2/PAO_2 \leq 0.2$

PAO_2 = alveolar oxygen partial pressure, PaO_2 = arterial oxygen partial pressure, PEEP = positive end-expiratory pressure, PAOP = pulmonary artery occlusion pressure.

TABLE 2. Lung injury score (LIS).

Murray et al (1988)[6]	Hypoxaemia PaO_2/FiO_2	Consolidation on chest radiograph	PEEP (cm H_2O)	Compliance (mL/cm H_2O)
0	≥ 300	No alveolar	≤ 5	≥ 80
1	225-299	1 quadrant	6-8	60-79
2	175-224	2 quadrants	9-11	40-59
3	100-174	3 quadrants	12-14	20-39
4	<100	4 quadrants	≥ 15	<20

PEEP= positive end-expiratory pressure, Sum scores from each domain and divide by number used. ARDS is diagnosed when LIS >2.5.

TABLE 3. Current American-European Consensus Conference (AECC) definition of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and Delphi technique developed by Ferguson.

	Hypoxaemia	Chest radiograph	Onset	Pulmonary artery occlusion pressure (PAOP)
Bernard et al (1994)[8] **AECC definition** *Diagnose ARDS when all criteria are present*	PaO_2/FiO_2 ≤300 (ALI) PaO_2/FiO_2 ≤200 (ARDS)	Bilateral infiltrates	Acute onset (not specified)	≤18 mmHg or no clinical suspicion of left atrial hypertension
Ferguson et al (2005)[7] **Delphi definition** *Diagnose ARDS by the presence of criteria 1-4 and one of 5 or 6*	**1**. PaO_2/FiO_2 ≤ 200 with PEEP≥ 10 cm H_2O	**2**. Bilateral airspace disease **5**. Decreased lung compliance (static respiratory compliance <50 mL/cm H_2O with patient sedated, tidal volume (V_T) = 8 mL/Kg and PEEP ≥10 cm H_2O)	**3**. Within 72 hours **6**. Predisposition (direct and/or indirect factor associated with lung injury)	**4**. Noncardiogenic pulmonary edema (no clinical evidence of congestive heart failure-including use of PAOP measurement and/or cardiac echo)

PaO_2 = arterial oxygen partial pressure, PEEP = positive end-expiratory pressure

definition boosted research on therapeutic interventions and many randomized controlled trials (RCTs) aimed at evaluating measures for reducing mortality from ARDS have been conducted recently. Unfortunately, only a few of these studies have demonstrated improved survival,[15-17] which may be due to ineffectiveness of the interventions, or may be because the current AECC definition captures a heterogeneous group of patients whose problems might respond differently to those interventions. As Phua has suggested in a recent review, the confidence intervals of a treatment effect in a RCT are proportional to the square root of the sample size and the signal/noise ratio;[9,18] signal reflects the absolute risk reduction, and noise is dependent on every source of variation that might affect this reduction. Failure of therapeutic trials can arise from a poor signal as a result of limited understanding of basic pathophysiology, or from excess noise through the inclusion of patients without ARDS. The diagnostic criteria for inclusion may affect the required sample size, since a narrow definition reduces explanatory accuracy of a therapeutic trial whereas a rather 'liberal' definition weakens the signal/noise ratio, with a risk of failing to detect a true treatment effect.[9] In conclusion, improved understanding of possible pathophysiological mechanisms has allowed researchers to recognize that there are no simple diagnostic tests for complex syndromes such as ARDS, and that the definition of ARDS *per se* suffers from significant limitations.

EVALUATING THE COMPONENTS OF THE AMERICAN-EUROPEAN CONSENSUS CONFERENCE (AECC) DEFINITION FOR ARDS

One problem in the evaluation of any ARDS definition is the lack of a gold standard. Diffuse alveolar damage (DAD) is the histological equivalent of ARDS.[13] However,

both Esteban and Ferguson who studied separately the findings from 382 patients who were autopsied after dying in an ICU in Madrid, found that the sensitivity and specificity of the AECC definition, the LIS, and the definition of ARDS based on the Delphi technique were only moderate when compared with the autopsy findings of DAD.[19,20] Ferguson concluded that the sensitivity of the AECC definition was higher (0.83) than that of the lung injury score (0.74) and the criteria based on Dephi technique (0.69), whereas the specificity was highest with the third method (0.82), suggesting that ARDS had been under-recognized by clinicians in non-survivors.[20] In addition, Patel and colleagues, looking at patients who initially presented with the AECC definition criteria for ARDS, found that 60% of all open-lung biopsies performed in these patients did not reveal the presence of DAD.[21]

The first criterion of the AECC definition is *acute onset*.[8] This definition excludes chronic respiratory failure but does not specify the timelines for 'acute', while the ARDS definition according to the Delphi technique defines specifically *onset within 72 hours*.[7]

The second AECC criterion refers to *hypoxaemia,* and differentiates between acute lung injury (ALI) with a PaO_2/FiO_2 ratio (P/F) ≤300, and ARDS with P/F ≤200.[8] The relationship between FiO_2 and the P/F ratio varies considerably, however, according to the magnitude of the true shunt. Different mathematical models have shown that this relationship exhibits a nonlinear evolution, particularly at high levels of inspired O_2.[22] The magnitude of the true shunt largely influences the shape of the relationship curve, which remains flat or slightly decreased in patients with a high shunting fraction (≥25-30%).[22,23] Application of high levels of positive end-expiratory pressure (PEEP) can reverse the above effect on oxygenation. Recently, Villar and colleagues have demonstrated that many patients who fulfill the AECC criteria show an improved oxygenation index 24 hours after application of PEEP ≥ 10cmH_2O and FiO_2 ≥0.5, implying that AECC definition can include patients with varying levels of lung injury and mortalities.[24] Gattinoni et al noted that patients with recruitable lungs had higher mortality than those with non-recruitable lungs[25], but this study included subjects after 5±6 days of mechanical ventilation, meaning that the 'history' of ventilatory support and/or the pathological process may affect disease evolution over time. Conversely to the findings of Villar and co-workers, the patients from Gattinoni's study with pulmonary causes of ARDS had a worse outcome than those with extrapulmonary causes and did not respond to PEEP ≥10cmH_2O and FiO_2 ≥0.5. In conclusion, lack of mention of application of PEEP, respiratory mechanical properties or other ventilatory conditions at the time of oxygenation assessment limit both the reliability and the validity of the current AECC ARDS definition.

The other 2 criteria required for a definite diagnosis of ARDS are *bilateral infiltrates on chest radiograph* which 'should be consistent with pulmonary oedema' and absence of *clinical evidence of left atrial hypertension or pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) ≥18 mmHg*.[8] Radiological findings are confusing, since interobserver agreement between intensive care physicians concerning whether radiographic opacities qualify for the ARDS definition, was moderate and highly variable in a survey aimed at reviewing 28 randomly selected chest radiographs from critically ill patients with hypoxemia.[26] Moreover, Rouby et al found that chest computed tomography (CT) of 10 patients showed parenchymal abnormalities when the plain chest X-ray films were unhelpful.[27]

Distinction of ARDS from cardiogenic pulmonary oedema is based mainly on findings from the pulmonary artery catheter (PAC) and use of PAOP cutoff values of 18 mmHg, based on the Forester classification of heart failure after acute myocardial infarction.[28] However, PAOP may be increased due to aggressive iv fluid administration, low pulmonary compliance and high levels of PEEP and mean airway pressure.[29-31] Increase in both PAOP and cardiac output in patients with septicaemia may deter the development of pulmonary oedema from hydrostatic origin. As Marini has suggested, unlike the vascularisation of healthy lungs, injured vessels leak at all pressures and since there is no sharp pressure cutoff for oedema formation, patients may slip from acute lung injury (ALI) to ARDS or vice versa according to fluid management.[10] In addition, extensive use of echocardiography has shown that both systolic and diastolic left and/or right ventricular dysfunction may arise temporarily during severe sepsis and septic shock even in the absence of pre-existing heart disease.[32] Ferguson has determined the incidence and severity of PAOP elevations in 71 patients with ALI/ARDS in 8 ICUs and found that those who met the AECC criteria were more likely to develop high PAOP, and also had increased mortality, even in the absence of risk factors for congestive heart failure.[31] He concluded that the exclusion of patients with PAOP ≥18mmHg probably increases the specificity of the AECC definition, but at the cost of significant reduction in sensitivity. Using indirect cardiac echo derived measures for evaluation of PAOP can overcome known pitfalls that arise from its measurement

from the PAC, such as placement outside the West zone III or unknown left ventricular compliance.[33,34]

DO WE REALLY NEED A NEW DEFINITION FOR ARDS?

Based on earlier discussions, many researchers have suggested that in order to improve reliability and validity a new definition of ARDS incorporating various aspects of the mechanical properties of the respiratory system needs to be applied.[9,10,35] The inclusion of heterogeneous groups of patients with different pathologies, the lack of suitable biomarkers for early detection of a high permeability inflammatory pulmonary edema, and confusion with left heart failure, all decrease the signal/noise ratio and lead to negative results in many clinical trials. The debate between 'lumbers' who adopt a more liberal definition for ARDS and 'splitters' who support a restrictive definition originates from 1975, when Tom Petty as a 'lumber' and John Murray as a 'splitter' were discussing differences in survival for the various predisposing causes of ARDS.[36,37] Ultimately, the 'lumbers' won out, although as Marini has commented, at the present time the concept of ARDS is more or less like that of congestive heart failure, but 'no modern day cardiologist would apply treatment without knowing which specific category of congestive heart failure he is dealing with',[10] and for that reason, 'our ARDS image resembles one painted by Picasso, but what is really needed is the detail of Van Eyck'.[10] Interstitial lung disease (ILD) constitutes a similar situation, in that it consists of different diseases presenting clinically and on chest radiographs in a similar way. In the case of ILD, however, the different entities respond differently to various treatments, which facilitates effective management when the subgroup category is identified.[38]

Another issue that has emerged recently concerns the possibility of diagnosing and treating patients with ARDS outside the ICU. In a retrospective study by Quartin and co-workers, it was found that a subgroup of patients diagnosed as ARDS using the AECC criteria was adequately and safely treated in a non-ICU setting.[39] This group had a mortality rate significantly lower than that of patients with ALI/ARDS who were initially admitted to the ICU. The importance of these findings is related to the possibility that non-ICU ALI/ARDS patients with single-organ failure represent a less severe manifestation of the syndrome, and that the inclusion of a severity score for the design of new RCTs might help in deciding which patients need admission to the ICU and which can safely stay in a non-ICU environment, reducing the cost of treatment without increasing their risk.[35]

The second AECC for ARDS definition, held in 1998, reviewed different aspects of the clinical definition and its impact on clinical trials, but decided not to change it.[40] However, it proposed an alternative system for classification of patients, similar to the Tumor-Node-Metastases (TNM) staging for malignancies, the so called GOCA system (i.e., Gas exchange, Organ failure, Cause, Associated disease).[40] This system is not aimed at evaluating prognosis but rather describing with simplicity and clarity all the available clinical data related to the syndrome. It appears that the solution to the 'definition paradox' of ARDS lies in the deeper understanding of its pathophysiology and pathogenesis. The more we learn the more we approach an ideal definition by elucidating the underlying mechanisms of the disease. In the meantime, perhaps the most realistic method for dealing with the limitations of the definition is to use the current AECC criteria and then modify them for each individual RCT, using a standard framework. For example, alveolar recruitment should be applied to those with a true treatment effect.[9] Patients with different causes of ARDS, mechanical respiratory properties or pulmonary artery pressures have demonstrated different therapeutic responses to various forms of treatment, such as selection of PEEP and FiO_2,[17] or prone positioning.[41] Advances in basic research could unmask potential pathogenetic mechanisms that might become therapeutic targets in the near future.

In conclusion, as Roger Bone liked to remind us, since we are dealing with such complex diseases we must become better clinicians and enhance our judgment continuously at the patient's bedside, in order to improve quality of care and generate clinically relevant questions that could be answered with well designed RCTs.[42] In the meantime, to quote Faruqi and co-workers 'when all patients with ARDS are receiving what we already know to be the best available care, then we may seek more stringent definitions'.[11]

REFERENCES

1. Marshal JC, Aarts MA. From Celsus to Galen to Bone: The illnesses, Syndromes, and Diseases of Acute Inflammation. In: Vincent JL (editor). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag, Berlin, 2001, pp. 3-12.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 61: 319-323.
3. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. Am J

Med 1976; 61: 585-589.
4. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. Am J Surg 1982; 144: 124-130.
5. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. Ann Intern Med 1983; 98: 593-597.
6. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 720-723.
7. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. J Crit Care 2005; 20: 147-154.
8. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-824.
9. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition? Crit Care Med 2008; 36: 2912-2921.
10. Marini JJ. Lung injury-Settle for a sketch or design a blueprint? Crit Care Med 2008; 36 (10): 2922-2925.
11. Faruqi I, Patel S, Simpson SQ. Acute respiratory distress syndrome: Time to entertain a change but not to make one. Crit Care Med 2008; 36 (10): 2926-2928.
12. Steiner DL, Norman GR. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. Oxford University Press, New York, 2003.
13. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342 (18): 1334-1349.
14. Kuebler WM, Parthasarathi K, Wang PM, Bhattacharya J. A novel signalling mechanism between gas and blood compartments of the lung. J Clin Invest 2000; 105: 905-913.
15. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 347-354.
16. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342: 1301-1308.
17. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Crit Care Med 2006; 34: 1311-1318.
18. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH. Clinical Epidemiology: How to do clinical practice research. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
19. Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. Ann Intern Med 2004; 141: 440-445.
20. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. Crit Care Med 2005; 33: 2228-2234.
21. Patel SR, Karmpaliotis D, Ayas NT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. Chest 2004; 125: 197-202.
22. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO_2 /FiO_2 ratio and FiO_2: a mathematical description. Intensive Care Med 2006; 32: 1494-1497.
23. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1997; 25: 41-45.
24. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, et al. An early PEEP/ FiO_2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 795-804.
25. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006; 354: 1775-1786.
26. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. Chest 1999; 116: 1347-1353.
27. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, et al. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. Crit Care Med 2003; 31(4 Suppl): 285-295.
28. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1977; 39: 137-145.
29. O'Quin R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement and interpretation. Am Rev Respir Disease 1983; 128: 319-326.
30. Al-Kharrat A, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 415-420.
31. Ferguson ND, Mead MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2002; 28: 1073-1077.
32. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1310-1319.
33. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Feasibility and accuracy of Doppler echo-cardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. Am J Cardiol 1995; 75: 1256-1262.
34. Boussuges A, Blanc P, Molenat F, et al. Evaluation of left ventricular filling pressure by transthoracic Doppler echocardiography in the intensive care unit. Crit Care Med 2000; 30: 362-367.
35. Rumbak MJ, Solomon DA. Does the Clinical Consensus Definition of ALI/ARDS continue to fit our needs? Chest 2009; 135: 251-252.
36. Petty TL. The adult respiratory distress syndrome (confessions of a 'lumper'). Am Rev Respir Dis 1975; 111: 713-715.
37. Murray JF. The adult respiratory distress syndrome (may it rest in peace). Am Rev Respir Dis 1975; 111: 716-718.
38. Fukuoka J, Leslie KO. Chronic diffuse lung disease. In Leslie LO,

Wick MR (editors). Practical pulmonary pathology. Philadelphia PA, 2005, pp. 12-34.
39. Quartin AA, Campos MA, Maldonado DA, et al. Acute lung injury outside the ICU: incidence in respiratory isolation on a general ward. Chest 2009; 135: 261-268.
40. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodelling. Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1332-1347.
41. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 345; 568-573.
42. Bone RC. A personal experience with SIRS and MODS. Crit Care Med 1996; 24: 1417-1418.

Πρωτότυπη Εργασία

Η χρησιμότητα του Διφασματικού δείκτη (Bispectral Index-BIS) στην καταγραφή και σταδιοποίηση του ύπνου

Ευαγγελία Νένα,
Πασχάλης Στειρόπουλος,
Ευαγγελία Σέρασλη,
Νίκος Μωυσιάδης,
Βενετία Τσάρα

Μονάδα Ύπνου, Β΄ Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΘ 'Γ. Παπανικολάου', Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά:
- διφασματικός δείκτης
- σταδιοποίηση ύπνου
- σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών υποπνοιών ύπνου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσει τις τυχόν μεταβολές σήματος BIS στη διάρκεια των διαφόρων σταδίων του ύπνου. Ασθενείς-Μέθοδοι: Σε 23 άτομα με ιστορικό διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, συγκρίθηκαν τα δεδομένα της ταυτόχρονης καταγραφής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου και BIS. Κριτήρια αποκλεισμού από την ανάλυση ήταν διάρκεια ύπνου <4 ώρες και αποδοτικότητα <80% στην πολυσωματοκαταγραφική μελέτη και τιμές SQI<50% στις καταγραφές BIS. Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν συνολικά 806 περίοδοι διαφορετικών σταδίων ύπνου. Η μέση τιμή BIS στην εγρήγορση ήταν 93,6±4,8 ενώ στη διάρκεια ύπνου ήταν μικρότερη (στάδιο 1: 84,0±11,5, στάδιο 2: 75,4±13,2, ύπνος βραδέων κυμάτων (SWS): 53,4±15,8) ενώ αντίθετα στη φάση REM ήταν 81,5±13,3. Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ εγρήγορσης και σταδίου 1 (p<0,001) και μεταξύ σταδίου 1 και 2 και σταδίου 1 και SWS (p<0,001), ενώ αντίθετα δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ σταδίου 1 και REM (p=0,102). Συμπέρασμα: Οι τιμές του BIS μειώνονται με την έλευση του ύπνου και παραμένουν χαμηλές κατά τη διάρκεια του, ωστόσο δε φαίνεται να ανταποκρίνονται στη συμβατική σταδιοποίηση του. *Πνεύμων 2009, 22(3):230-234.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Διφασματικός δείκτης (Bispectral Index, BIS) είναι μια επεξεργασμένη παράμετρος του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ) η οποία δίνει τη δυνατότητα άμεσης εκτίμησης των επιπτώσεων των αναισθητικών και των υπνωτικών φαρμάκων στον εγκέφαλο. Έχει σχεδιαστεί για την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας και έχει διαπιστωθεί ότι η μεταβολή της τιμής BIS κατά τη διάρκεια της νάρκωσης έχει καλή συσχέτιση με τα κλινικά αποτελέσματα κατά τη χορήγηση των υπνωτικών φαρμάκων[1].

Οι ομοιότητες μεταξύ της αναισθησίας και του ύπνου, επιτρέπουν την υπόθεση ότι οι τιμές του BIS μπορεί να αντανακλούν τη φυσιολογική πρόοδο του ύπνου. Είναι γνωστό ότι η τυπική πολυσωματογραφική μελέτη για την

Αλληλογραφία:
Βενετία Τσάρα, MD, PhD
Β΄ Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΘ 'Γ. Παπανικολάου'
Τηλ: +302313307270
Fax: +302310358470
E-mail: bpneumonologiki@yahoo.gr

αξιολόγηση διαταραχών της αναπνοής και του ύπνου[2,3], είναι χρονοβόρα και απαιτεί ειδικές προδιαγραφές εκτέλεσης. Η χρήση απλούστερων συστημάτων καταγραφής με στόχο τη μείωση του κόστους και την μείωση του χρόνου ανάλυσης απασχολεί εδώ και λίγο καιρό τη βιβλιογραφία[4,5]. Ο BIS θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο και εύκολο στη χρήση εφόδιο για τις κλινικές μελέτες ύπνου. Ωστόσο, τα δεδομένα για τη συσχέτιση των τιμών BIS και την αρχιτεκτονική του φυσιολογικού ύπνου, είναι λιγοστά και αντικρουόμενα[6,7].

Στην παρούσα μελέτη γίνεται προσπάθεια σύγκρισης των τιμών BIS με τα στάδια ύπνου σε τυπικές πολυσωματογραφικές μελέτες ασθενών με διαφόρου βαρύτητας συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών υποπνοιών ύπνου (ΣΑΑΥ).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν 23 ασθενείς (18 άνδρες και 5 γυναίκες) με πιθανό ΣΑΥΥ, με βάση την αναφερόμενη συμπτωματολογία και τα κλινικά ευρήματα. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η παρουσία ιστορικού ή τραυματισμού της κεφαλής, οποιαδήποτε νευρολογική νόσος ή συστηματική λήψη ψυχοτρόπου φαρμακευτικής αγωγής ή αλκοόλ, ή η λήψη αυτών πριν από τη διενέργεια της μελέτης.

Ο κάθε ασθενής εκτιμήθηκε με ειδικό ερωτηματολόγιο διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (ελέγχθηκε η παρουσία ροχαλητού, απνοιών, αφυπνίσεων καθώς και η υποκειμενική αίσθηση της ποιότητας του ύπνου) και εκτιμήθηκε η ημερήσια υπνηλία με την κλίμακα Epworth (ESS)[8].

Έγινε εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας στην εγρήγορση, με καταγραφή καμπύλης ροής-όγκου (Ganshorn Medizine Electronic GmbH) και ανάλυση δείγματος αρτηριακού αίματος σε ατμοσφαιρικό αέρα (Radiometer Co).

Η πολυσωματογραφική μελέτη (Embla 7000, Flaga) πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Ύπνου και καταγράφηκαν οι εξής παράμετροι: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ, C4/A1, C3/A2), ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ), ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), στοματική και ρινική ροή αέρα, αναπνευστικές κινήσεις θώρακα-κοιλιάς, ροχαλητό και κορεσμός οξυγόνου. Για τη σταδιοποίηση του ύπνου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια Rechtschaffen and Kales ενώ αξιολογήθηκαν ο Συνολικός Χρόνος Ύπνου (Total Sleep Time, TST), η αποδοτικότητα του ύπνου (Sleep Efficiency, SE), η διάρκεια του κάθε σταδίου του ύπνου (στάδια 1, 2, 3+4 [slow wave sleep]) και ο ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (Rapid Eye Movement, REM), που εκφράστηκαν ως % του TST. Υπολογίστηκαν επίσης η εγρήγορση (πριν την έναρξη του ύπνου) και ο χρόνος των αφυπνίσεων κατά τον ύπνο (awakenings). Ανάλογα με την τιμή του Δείκτη Απνοιών-Υποπνοιών (Apnea Hypopnea Index-AHI) το ΣΑΥΥ ταξινομήθηκε ως ήπιο/μέτριο (AHI 5-30/ώρα) και σοβαρό (AHI >30/ώρα). Τα άτομα με AHI <5/ώρα, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Τα ηλεκτρόδια BIS τοποθετήθηκαν μετωπιαία (F7-F8), σύμφωνα με τις οδηγίες της εταιρείας κατασκευής και τα σήματα μετρήθηκαν με το σύστημα παρακολούθησης Aspect Medical Systems A-2000 XP. Η ποιότητα του σήματος εκτιμήθηκε με το δείκτη ποιότητας σήματος (Signal Quality Index, SQI) με τιμές από 0-100. Τιμές του BIS με SQI>50%, επιλέχθηκαν για την ανάλυση στο τέλος κάθε περιόδου ύπνου με διάρκεια τουλάχιστον 2 λεπτά.

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ενώ για τη σύγκριση μεταξύ των υποομάδων η Analysis of Variance (ANOVA). Οι τιμές του BIS εκφράστηκαν ως διάμεση τιμή, αλλά και ως μέσος όρος ± σταθερή απόκλιση (SD). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε για $p<0,05$. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 15.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 23 άτομα τα οποία παρουσίασαν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε όλους, ο ύπνος είχε διάρκεια >4 ωρών και η αποδοτικότητα (SE) ήταν >80%, με εμφάνιση όλων των σταδίων, αν και παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην εκατοστιαία αναλογία SWS (στάδια 3+4) και της φάσης REM. Επτά ασθενείς είχαν AHI <5/ώρα και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, έξι ασθενείς είχαν ήπιο/μέτριο ΣΑΥΥ (AHI 5-30/ώρα) και 10 ασθενείς σοβαρό ΣΑΥΥ (AHI >30/ώρα). Μεταξύ των ομάδων των ασθενών δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς στην ηλικία, αλλά διαπιστώθηκε διαφορά, όπως αναμενόταν, στην ποιότητα και στη διάρκεια των σταδίων ύπνου. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της πολυσωματογραφικής μελέτης ύπνου για το σύνολο και για κάθε ομάδα ξεχωριστά φαίνονται στον πίνακα 1.

Αναλύθηκαν 806 περίοδοι ύπνου, διάρκειας τουλάχιστον 2 λεπτών η κάθε μία, που περιελάμβαναν όλα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, αναπνευστική λειτουργία, ημερήσια υπνηλία και στάδια ύπνου στο σύνολο και ανά ομάδα ασθενών της μελέτης

	Σύνολο (n=23)	Ομάδα ελέγχου (n=7)	Ήπιο-μέτριο ΣΑΥΥ (n=6)	Σοβαρό ΣΑΥΥ (n=10)
Ηλικία (έτη)	47.2±7.1	45.2±4.8	46.8±5.8	48.8±9.1
BMI (Kg/m^2)	29.5±5.8	28.1±3.8	27.5±3.2	31.6±7.7
FEV_1 (%πρβλ)	92.0±14.5	93.0±7.5	101.2±15.6	85.7±15.6
FVC (%πρβλ)	90±14.1	89.4±8.4	100.1 ±14.4	84.2±14.7
PAO_2 (mmHg)	88.5±9.3	88.5±10.3	92.7±6.6	86.0±9.9
$PACO_2$ (mmHg)	37.6±2.2	37.4±1.3	38.2±2.0	37.4±2.8
ESS	7.3±4.1	8.0±3.5	5.5±4.0	7.0±4.5
AHI (/ώρα)	25.7±24.7	1.9±1.3	11.8±7.4	50.6±14.3
minSpO_2 (%)	81.3±9.7	89.1±2.8	81.5±8.4	75.8±10.3
SE (%TST)	81.6±13.7	84.3±7.8	90.9±8.6	74.2±16.4
TST (λεπτά)	312.3±70.4	314.4±47.7	353.1±19.3	286.4±92.5
S1 (%TST)	19.2±13.7	17.2±17.2	17.5±10.5	21.6±13.9
S2 (%TST)	39.3±12.2	39.3±14.2	40.8±14.0	38.5±11.4
SWS (%TST)	12.2±7.1	14.1±5.6	19.7±4.4	6.7±4.3
REM (%TST)	12.3±7.3	15.9±6.1	12.7±6.8	9.7±7.9
Αφυπνίσεις	18.4±13.7	15.7±8.5	9.0±8.7	25.7±16.4

AHI= Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών (Apnea Hypopnea Index), BMI= Δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index), ESS= κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth (Epworth Sleepiness Scale), REM= ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (Rapid Eye Movement), SE= αποδοτικότητα του ύπνου (Sleep Efficiency), SWS= Ύπνος βραδέων κυμάτων (Slow Wave Sleep), TST= Συνολικός Χρόνος Ύπνου (Total Sleep Time)

τα στάδια ύπνου και ο SQI ήταν >50%. Η διάμεση τιμή BIS στην εγρήγορση ήταν 96 και παρουσίασε μείωση με την εμφάνιση του σταδίου 1. Οι χαμηλότερες τιμές BIS παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των σταδίων 2 και SWS και οι υψηλότερες στο στάδιο 1, REM και στις αφυπνίσεις που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του BIS παρουσιάστηκε μεταξύ εγρήγορσης και σταδίου 1 (p<0,001) και μεταξύ σταδίου 1 και σταδίων 2, 1 και SWS (p<0,001). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ σταδίου 1 και REM (p=0,102).

Στον πίνακα 2 παρατίθενται οι τιμές του BIS κατά τη διάρκεια κάθε σταδίου ύπνου στον πληθυσμό της μελέτης. Υπήρξε μεγάλη διακύμανση στις τιμές του BIS κατά τη διάρκεια όλων των σταδίων του ύπνου και παρατηρήθηκε αλληλοεπικάλυψη αυτών, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.

Αντίστοιχη ήταν η διακύμανση των τιμών BIS στην ομάδα ελέγχου (σχήμα 2) και στις 2 κατηγορίες των ασθενών με ΣΑΥΥ (σχήμα 3 και 4 αντίστοιχα). Ο τύπος κατανομής των τιμών BIS ήταν διαφορετικός, ανάλογα με την ποιότητα του ύπνου. Οι ασθενείς με σοβαρό ΣΑΥΥ είχαν τη χειρότερη ποιότητα ύπνου και σε αυτήν την ομάδα υπήρχε σημαντική επικάλυψη των τιμών του BIS στα στάδια 1, 2, REM και στις αφυπνίσεις συγκριτικά με την ομάδα ασθενών με ήπιο-μέτριο ΣΑΥΥ (Πίνακας 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Τιμές BIS ανά στάδιο ύπνου στον πληθυσμό της μελέτης

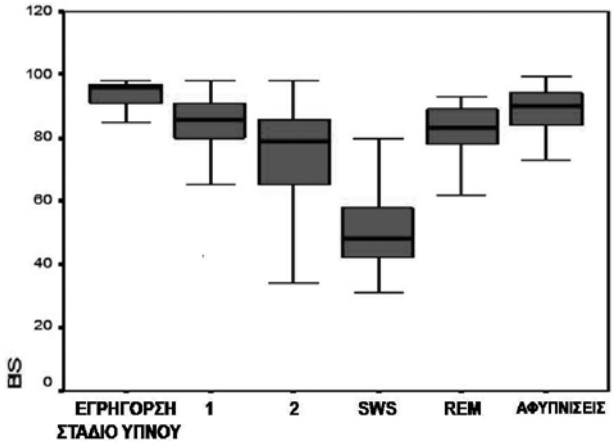
Στάδιο	BIS (mean±SD)	BIS (Median value)	min	max
Εγρήγορση	93.6±4.4	96	85	98
Στάδιο 1	84.0±11.5	86	65	98
Στάδιο 2	75.4±13.2	79	34	98.3
SWS	53.4±15.8	48	31	96.6
REM	81.5±13.3	83	62	93
Αφυπνίσεις	88.1±8.1	90	75	99.1

BIS= Διφασματικός δείκτης (Bispectral Index)

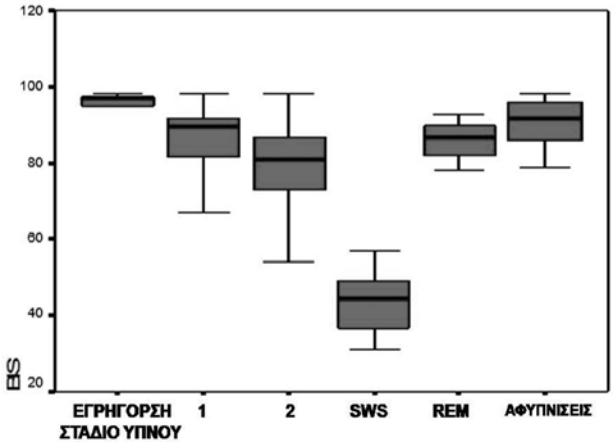
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην ελληνική βιβλιογραφία που εξέτασε τις μεταβολές του δείκτη BIS

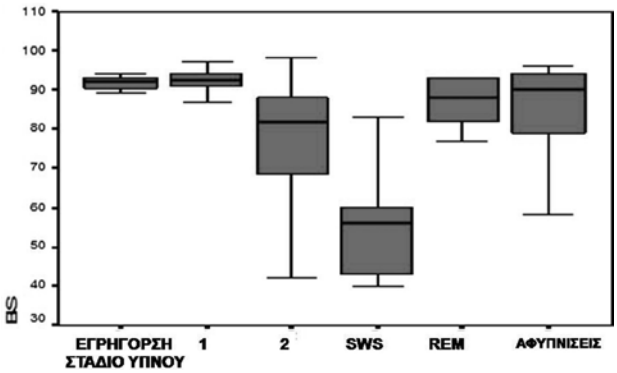
κατά τη διάρκεια του ύπνου ασθενών με ΣΑΥΥ και υγιών ατόμων και έδειξε ότι οι τιμές BIS μειώνονται με την έλευση του ύπνου και διατηρούνται σε τιμές <80, κατ' αντιστοιχία με τη μεταβολή των τιμών στην αναισθησία. Η πρόοδος του ύπνου σε βαθύτερα στάδια αντανακλάται σε χαμηλότερες τιμές του BIS εκτός από τη φάση REM. Η



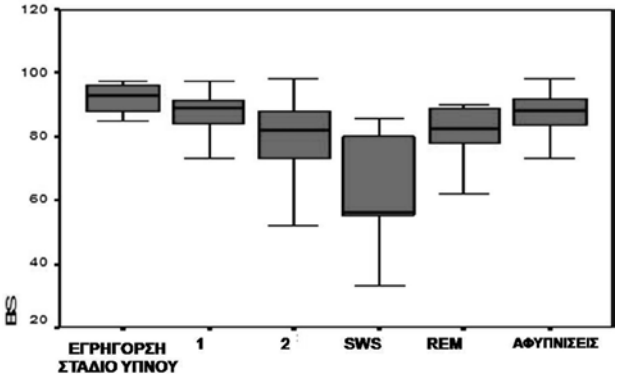
ΣΧΗΜΑ 1. Διασπορά των τιμών BIS στη διάρκεια του ύπνου σε όλους τους ασθενείς της μελέτης.



ΣΧΗΜΑ 2. Διασπορά των τιμών BIS στη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς χωρίς ΣΑΥΥ (ομάδα ελέγχου).



ΣΧΗΜΑ 3. Διασπορά των τιμών BIS στη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ήπιο-μέτριο ΣΑΥΥ.



ΣΧΗΜΑ 4. Διασπορά των τιμών BIS στη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με σοβαρό ΣΑΥΥ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Τιμές BIS ανά στάδιο ύπνου ανάλογα με τη βαρύτητα του ΣΑΥΥ

Στάδια ύπνου	Ομάδα ελέγχου		Ήπιο-μέτριο ΣΑΥΥ		Σοβαρό ΣΑΥΥ	
	ΜΕΣΗ	ΔΙΑΜΕΣΗ	ΜΕΣΗ	ΔΙΑΜΕΣΗ	ΜΕΣΗ	ΔΙΑΜΕΣΗ
Εγρήγορση	95.6±2.7	97	91.6±2.5	92	92.0±4.8	93
Στάδιο 1	86.4±9.4	89.5	92.3±2.6	92.5	87.3±6.5	89
Στάδιο 2	78.4±12.8	81	77.1±15.0	82	78.9±12.1	82
SWS	43.2±8.0	44.5	56.4±14.8	56	60.5 ±18.1	56
REM	85.4±7.1	92	83.6±14.5	88	81.3 ±8.0	82.5
Αφύπνιση	90.3±6.4	85	84.2±14.9	90	86.6±7.6	88

BIS= Διφασματικός δείκτης (Bispectral Index)

τελευταία δεν μπορεί να διαφοροποιηθεί με το στάδιο 1 και τις αφυπνίσεις στη διάρκεια του ύπνου.

Ενώ πολλές μελέτες έχουν γίνει για την αποτελεσματικότητα της εκτίμησης του βάθους της αναισθησίας από διάφορα φάρμακα με τη χρήση του BIS, λίγες μελέτες υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία που συγκρίνουν τον BIS με την ΗΕΓραφική καταγραφή του ύπνου, οι οποίες μάλιστα έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Φαίνεται πάντως ότι η μείωση των τιμών BIS κατά την έλευση του ύπνου είναι ανάλογη με τη μεταβολή κατά την αναισθησία. Στη μελέτη των Sleigh και συν[6] που πραγματοποιήθηκε σε μικρό αριθμό φυσιολογικών ατόμων, οι τιμές BIS ήταν ιδιαίτερα χαμηλές στον ύπνο βραδέων κυμάτων, ενώ στον ελαφρύ ύπνο και στη REM φάση η διαφοροποίηση των τιμών υπήρξε ασαφής. Όμως παρά το γεγονός ότι οι τιμές BIS μειώθηκαν με την έλευση του ύπνου, το μεγάλο εύρος διακύμανσής τους δεν επέτρεψε την ακριβή ανταπόκριση στα στάδια, όπως καταγράφονται και αξιολογούνται ΗΕΓραφικά ή σε πολυσωματογραφικές μελέτες, κάτι που παρατηρήθηκε και στη μελέτη των Nieuwnhuijs και συν[7]. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα από εφαρμογή του BIS στην αξιολόγηση του φυσιολογικού ύπνου σε ασθενείς της ΜΕΘ[9] και σε παιδιά[10]. Η χρήση υπογενείου ΗΜΓ ως επιπλέον κριτήριο για τη φάση REM με την απεικόνιση της μυϊκής υποτονίας και η κλινική καταγραφή της κατάστασης συνείδησης[6] δε φαίνεται να βοήθησε περισσότερο στην ακριβή απεικόνιση του ύπνου από το BIS, με τα τρέχοντα ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια.

Στους ασθενείς μας, οι τιμές του BIS παρουσίασαν μείωση με την έλευση του ύπνου, η οποία ήταν ιδιαίτερα σημαντική στα στάδια 2 και SWS. Ως προς τούτο, ο BIS μπορεί να χρησιμεύει στο διαχωρισμό ύπνου-εγρήγορσης. Αντιθέτως, η μεγάλη διακύμανση των τιμών και η αλληλοεπικάλυψη τους ιδιαίτερα στη φάση REM και στο στάδιο 1, μειώνει την ακρίβεια του BIS συγκριτικά με τη πολυσωματογραφική μελέτη. Η αδρή καταγραφή του ύπνου με το σύστημα BIS, φαίνεται να μην επιτρέπει, στην παρούσα φάση τουλάχιστον, τη χρήση του ως εργαλείο ρουτίνας στην αξιολόγηση του ύπνου.

Είναι γνωστό ότι η ποιότητα του ύπνου είναι κακή στους ασθενείς με ΣΑΥΥ με πολλές αφυπνίσεις από τον ύπνο και συχνές αλλαγές των σταδίων, με μικρότερη αναλογία σταδίων SWS και REM. Οι τιμές του BIS, αν και ακολούθησαν την ίδια κατεύθυνση, παρουσίασαν διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων των ασθενών.

Στους ασθενείς με ήπιο και μέτριο ΣΑΥΥ οι τιμές του BIS ήταν χαμηλές όπως και στην ομάδα ελέγχου. Παρουσίασαν μεγάλη διακύμανση και επικάλυψη των τιμών στον ελαφρύ ύπνο και στη φάση REM. Τα φαινόμενα αυτά ήταν εντονότερα στους ασθενείς με σοβαρό ΣΑΥΥ. Οι ασθενείς αυτοί είχαν τη χειρότερη ποιότητα ύπνου συγκριτικά με τις δύο άλλες ομάδες. Ο κυκλικός τύπος της μεταβολής των σταδίων στον φυσιολογικό υπνικό κύκλο, δεν παρατηρήθηκε στις τιμές BIS στους ασθενείς μας με τη συχνότητα που αναφέρθηκε σε μελέτη αξιολόγησης του ύπνου με τη χρήση του BIS σε ασθενείς ΜΕΘ [9]. Αυτό ίσως να οφείλεται στις διαφορές στη μεθοδολογία της προηγούμενης μελέτης που αφορούν στα κριτήρια αξιολόγησης του BIS, στον τρόπο ανάλυσης του σήματος όπως και στην επιπλέον καταγραφή υπογένειου ΗΜΓ.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ο BIS είναι αξιόπιστος στην καταγραφή του ύπνου, σε υγιείς ενήλικες και ασθενείς με ΣΑΥΥ, χωρίς όμως να ανταποκρίνεται με ακρίβεια στη συμβατική σταδιοποίηση του ύπνου, ειδικότερα της φάσης REM.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(βλέπε αγγλικό κείμενο)

Original Study

The use of Bispectral Index (BIS) values as an indicator for sleep staging

Evangelia Nena,
Paschalis Steiropoulos,
Evangelia Serasli,
Nikolaos Moisiadis,
Venetia Tsara

2nd Chest Department, G. Hospital "G. Papanikolaou", Thessaloniki, Greece

Key words:
- bispectral Index
- sleep staging
- Sleep Apnoea Hypopnoea Syndrome

SUMMARY. The aim of this study was to examine whether BIS values during sleep correspond to the different sleep stages, in order to assess BIS as an alternative means of sleep staging. **Patients-Methods:** The study was conducted on 23 patients who were examined concurrently with polysomnography (PSG) for diagnosing sleep-disordered breathing and with BIS. Exclusion criteria were sleep duration <4 hours, sleep efficiency <80% on PSG and signal quality index (SQI) <50% on BIS. Comparisons in recordings were performed. **Results:** The patients provided 806 different sleep periods. The mean BIS value was 93.6±4.8 in the wakeful state, and in sleep, according to each stage: 84±11.5 in stage 1, 75.4±13.2 in stage 2, 53.4±15.8 in slow wave sleep (SWS), and 81.5±13.3 during REM sleep. A significant difference was observed between BIS values in the wakeful state and stage 1 ($p<0.005$) and between stages 1 and 2 and SWS ($p<0.001$), but not between stage 1 and REM ($p=0.102$). **Conclusion:** BIS values decrease with sleep and remain low, with the exception of REM sleep, the BIS values in which overlap with those in stage 1, reducing the sensitivity of BIS in sleep staging. ***Pneumon 2009, 22(3):235-239.***

INTRODUCTION

The Bispectral Index (BIS) is a processed encephalographic (EEG) parameter used for providing a direct measure of the effects of anaesthetics and sedatives on the brain. Several studies investigating the changes in BIS values during sedation have demonstrated that BIS correlates well with various clinical hypnotic end points[1].

It has been hypothesized that BIS values decrease during natural sleep and if this is confirmed, BIS could be a useful, easy method for use in clinical sleep studies. The gold standard technique for the diagnosis of sleep apnoea and related disorders is overnight polysomnography (PSG)[2,3], but increasing attention is being paid to the development of limited diagnostic studies

Correspondence:
Venetia Tsara, MD, PhD
2nd Chest Department,
General Hospital "G. Papanikolaou"
Thessaloniki, Greece
Tel: +302313307270
Fax: +302310358470
E-mail: bpneumonologiki@yahoo.gr

for use in clinical practice[4,5].

Data concerning the degree and the pattern of the reduction of BIS values during sleep are scarce and conflicting[6,7]. The aim of this study was to examine whether changes in BIS values correspond to sleep stages in individuals examined with PSG for investigation of reported breathing disorders during sleep.

PATIENTS AND METHODS

Twenty three patients (18 males and 5 females) were enrolled in the study, all of whom had suspected sleep apnoea-hypopnea syndrome (SAHS), based on reported symptoms and clinical signs. Exclusion criteria were a history of, or current, head injury, cerebral ischaemia or other neurological disease, administration of psychotropic medication or alcohol abuse.

A clinical history was taken from each patient and daytime sleepiness was estimated using the Epworth Sleepiness Scale (ESS)[8]. All the patients underwent anthropometric measurements, spirometry by Ganshorn Medizine Electronic (GmbH) and analysis of blood gases from an arterial sample on room air (Radiometer Co). Sleep study was performed in the Sleep Unit from 23.00 pm to 6.30 am, using standard PSG. PSG variables were recorded with a computerized 16 channel recording (Embla 7000, Flaga) of electroencephalogram (EEG C4/A1, C3/A2), electrooculogram (EOG), chin electromyogram (EMG), electrocardiogram (ECG), oral and nasal flow, abdominal and thoracic movements, snoring and oxygen saturation. The recorded EEG data of each subject were analyzed manually according to standard criteria for sleep staging. Total sleep time (TST) and sleep efficiency (SE) were recorded. The sleep stages, i.e., stages 1 and 2, slow wave sleep (SWS) and rapid eye movement (REM) sleep were expressed as % of TST. The duration of wakefulness (before sleep initiation) and the awakenings between sleep stages were also measured. According to the apnoea-hypopnoea index (AHI), SAHS was classified as mild/moderate (AHI 5-30/hour) and severe (AHI >30/hour), while individuals with AHI <5/hour served as controls.

BIS electrodes were placed on the head according the manufacturer's instructions and signals were recorded with an Aspect Medical Systems A-2000 XP. The quality of the signal was expressed by signal quality index (SQI) ranging between 0-100. BIS values with SQI >50%, were included in the analysis at the end of each sleep period lasting at least 2 minutes.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used and comparisons between different groups were performed with analysis of variance (ANOVA). BIS values in different sleep stages were expressed as mean±standard deviation and also as median values. Statistical significance was accepted for p values <0.05.

RESULTS

The 23 subjects in the study manifested a wide range of breathing disorders during sleep. In all of them sleep efficiency was above 80%, and TST was >4h with a normal distribution of sleep stages, although a reduction in the proportion of SWS and REM was observed. Seven individuals with AHI <5/hour served as controls. In 6 patients mild/moderate SAHS was detected (i.e., AHI 5-30/hour), while in 10 patients AHI was >30/hour, indicating severe SAHS. No difference in age distribution was observed between groups, but the duration of sleep stages showed significant differences. The anthropometric characteristics, pulmonary function and PSG results of the 23 patients are displayed in Table 1.

Only BIS values with SQI >50% were included, giving a total of 806 different sleep periods, each lasting at least 2 minutes, in different sleep stages, to be analyzed. The median BIS value during the wakeful state was 96, and a gradual decrease was observed with the appearance of sleep stage 1. The lowest BIS values were recorded during stage 2 and slow wave sleep (SWS), and the highest during stage 1, REM and in the awakenings between sleep. A statistically significant difference in BIS values was observed between the wakeful state and stage 1 ($p < 0.001$) and between stage 1 and stage 2 and SWS; ($p < 0.001$), but not between stage 1 and REM ($p=0.102$).

Table 2 displays median and mean BIS values during each sleep stage for all patients. A great variation in BIS values during all sleep stages was observed and a considerable overlap was revealed, as shown in Figure 1.

BIS values were generally low during sleep, but there was a wide variation in values and an overlap was observed between the different sleep stages (Table 3). The distribution pattern of BIS values differed between the 3 groups of patients. Patients with severe SAHS, who had the worst sleep quality, manifested a significant overlap of BIS values in stages 1, 2, REM and arousals. Figures 2, 3, and 4 show BIS values in each sleep stage in the three subgroups.

TABLE 1. Anthropometric characteristics and respiratory function in the wakeful state and sleep characteristics of all patients and in each subgroup separately

	Total (n=23)	Normal (n=7)	Mild/moderate SAHS (n=6)	Severe SAHS (n=10)
Age (years)	47.2±7.1	45.2±4.8	46.8±5.8	48.8±9.1
BMI (Kg/m^2)	29.5±5.8	28.1±3.8	27.5±3.2	31.6±7.7
FEV_1 (%pred)	92.0±14.5	93.0±7.5	101.2±15.6	85.7±15.6
FVC (%pred)	90±14.1	89.4±8.4	100.1 ±14.4	84.2±14.7
PAO_2 (mmHg)	88.5±9.3	88.5±10.3	92.7±6.6	86.0±9.9
$PACO_2$ (mmHg)	37.6±2.2	37.4±1.3	38.2±2.0	37.4±2.8
ESS	7.3±4.1	8.0±3.5	5.5±4.0	7.0±4.5
AHI (/hour)	25.7±24.7	1.9±1.3	11.8±7.4	50.6±14.3
minSpO_2 (%)	81.3±9.7	89.1±2.8	81.5±8.4	75.8±10.3
SE (%TST)	81.6±13.7	84.3±7.8	90.9±8.6	74.2±16.4
TST (minutes)	312.3±70.4	314.4±47.7	353.1±19.3	286.4±92.5
S1 (%TST)	19.2±13.7	17.2±17.2	17.5±10.5	21.6±13.9
S2 (%TST)	39.3±12.2	39.3±14.2	40.8±14.0	38.5±11.4
SWS (%TST)	12.2±7.1	14.1±5.6	19.7±4.4	6.7±4.3
REM (%TST)	12.3±7.3	15.9±6.1	12.7±6.8	9.7±7.9
Awakenings	18.4±13.7	15.7±8.5	9.0±8.7	25.7±16.4

AHI= Apnea Hypopnea Index, BMI= Body Mass Index, ESS= Epworth Sleepiness Scale, REM= Rapid Eye Movement, SE= Sleep Efficiency, SWS= Slow Wave Sleep, TST= Total Sleep Time

TABLE 2. Bispectral Index (BIS) values according to sleep stages

Sleep Stage	BIS (mean±SD)	BIS (Median value)	min	max
Wakeful state	93.6±4.4	96	85	98
Stage 1	84.0±11.5	86	65	98
Stage 2	75.4±13.2	79	34	98.3
SWS	53.4±15.8	48	31	96.6
REM	81.5±13.3	83	62	93
Awakenings	88.1±8.1	90	75	99.1

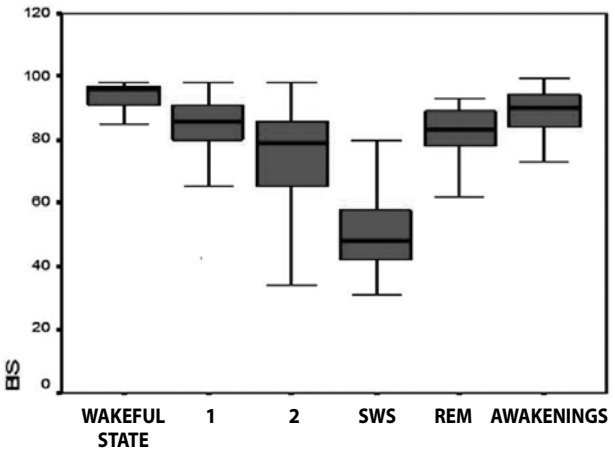


FIGURE 1. BIS values in different sleep stages (n= 23).

DISCUSSION

The findings of this study, which is the first conducted to Greek patients, indicate that BIS values are sensitive in reflecting the changes in EEG sleep recordings. The BIS values decreased progressively as sleep became deeper, but they were not specific in identifying change in the sleep stages, especially in situations with disturbed sleep, which is characteristic in patients with sleep disordered breathing.

Few studies have compared BIS values with sleep processing and the results are conflicting. Sleigh et al[6] assessed the change in BIS values during sleep in a small number of healthy subjects in their homes. Although a good correlation between BIS values and the depth of sleep was revealed, comparison of measurements of BIS values during the wakeful state, stage 1 and REM sleep was confusing. BIS values during sleep in the present study are comparable to those reported by Sleigh et al,

TABLE 3. Bispectral Index (BIS) values in sleep stages according to severity of sleep apnoea-hypopnoea syndrome (SAHS)

	Normal		Mild/moderate SAHS		Severe SAHS	
Sleep stages	**mean±SD**	**Median**	**mean±SD**	**Median**	**mean±SD**	**Median**
Wakeful state	95.6±2.7	97	91.6±2.5	92	92.0±4.8	93
Stage 1	86.4±9.4	89.5	92.3±2.6	92.5	87.3±6.5	89
Stage 2	78.4±12.8	81	77.1±15.0	82	78.9±12.1	82
SWS	43.2±8.0	44.5	56.4±14.8	56	60.5 ±18.1	56
REM	85.4±7.1	92	83.6±14.5	88	81.3 ±8.0	82.5
Awakenings	90.3±6.4	85	84.2±14.9	90	86.6±7.6	88

SWS = slow wave sleep, REM = rapid eye movement

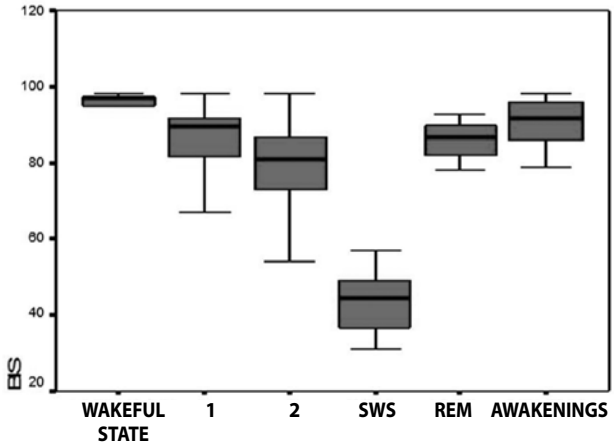


FIGURE 2. BIS values in different sleep stages in the control group (AHI<5/hour) (n=7).

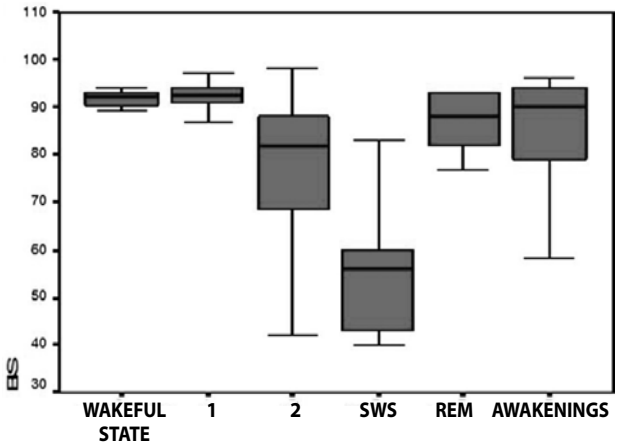


FIGURE 3. BIS values in different sleep stages in patients with mild/moderate SAHS (n=6).

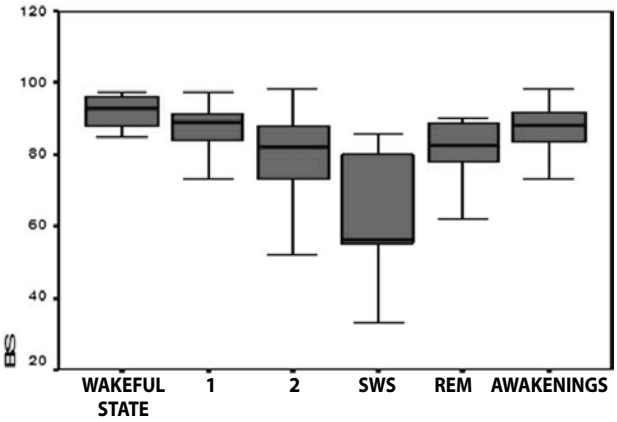


FIGURE 4. BIS values in different sleep stages in patients with severe SAHS (n=10).

but they overlap significantly between different sleep stages, making the distinction of sleep stages difficult. The overlap was more pronounced between sleep stage 1, REM sleep and the awakenings. Nieuwnhuijs et al[7] reported BIS values which were low during sleep, with even lower values observed during REM sleep, and they concluded that BIS cannot be used as an accurate predictor of sleep process due to the wide spread of values during sleep.

The results of the present study confirm this conclusion, although BIS values were found to be higher in all sleep stages, and especially in REM sleep, than those of the aforementioned study. The present study included a larger number of patients suspected to have SAHS, which enabled comparisons between subgroups according to severity. As is well known, sleep quality is poor in SAHS patients, with awakenings and arousals from sleep and frequent shifts of stages, which provided a good test of the efficacy of BIS.

It was concluded that BIS values were low during sleep in patients with SAHS, as well as in the individuals

with AHI<5/hour. Still, it was observed that the pattern of BIS variance was different between different groups of patients.

Nicholson et al[9], who studied 27 adult ICU patients using BIS with the supplementary use of submental EMG, reported a cyclical sleep pattern in half of them approaching the normal sleep pattern. Benini et al[10] reported that in normal children BIS values correlated well with EEG recorded sleep stages. Unfortunately, an important limitation to their study was the failure to record REM sleep.

In conclusion, BIS values are lower during sleep, as they are during sedation, but the pattern of reduction is not sufficiently accurate to predict sleep stages. Most importantly, BIS is not able to distinguish awakenings from REM sleep, probably due to the EEG pattern in REM sleep which is very similar to that in stage 1 and in the wakeful state.

REFERENCES

1. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. Anesth Analg 1995; 81:1269-1274
2. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005; 28:499-521
3. Hellenic Society of Sleep Disorders. Greek guidelines for diagnosing and treating sleep-related breathing disorders in adults and children. Pneumon 2009 (in press)
4. Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, et al. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Eur Respir J 2003; 21:253-259
5. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2007; 3:737-747
6. Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? Anesth Analg 1999; 88:659-661
7. Nieuwenhuijs D, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, Dahan A. Bispectral index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. Anesth Analg 2002; 94:125-129, table of contents
8. Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep Breath 2004; 8:91-95
9. Nicholson T, Patel J, Sleigh JW. Sleep patterns in intensive care unit patients: a study using the bispectral index. Crit Care Resusc 2001; 3:86-91
10. Benini F, Trapanotto M, Sartori S, et al. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. Anesth Analg 2005; 101:641-644

Πρωτότυπη Εργασία

Συγκριτική μελέτη της χορήγησης αζαθειοπρίνης- ιντερφερόνης γ σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση

Φώτιος Δρακοπαναγιωτάκης[1], Δημήτριος Μερμίγκης[1], Αρετή Ξυφτέρη[1], Κωνσταντίνα Τσακανίκα[2], Ναπολέων Καραγιαννίδης[1], Εμμανουήλ Καστανάκης[1], Βλάσσης Πολυχρονόπουλος[1], Δημοσθένης Μπούρος[3]

[1]Γ' Πνευμονολογική Κλινική, Σισμανόγλειο ΓΝΑ, Αθήνα, Αττική
[2]Μονάδα Βρογχοκυψελιδικού Εκπλύματος, Σισμανόγλειο ΓΝΑ, Αθήνα, Αττική
[3]Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

Λέξεις κλειδιά:
- ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
- αζαθειοπρίνη
- ιντερφερόνη-γ
- βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Αλληλογραφία:
Δημοσθένης Μπούρος
Καθηγητής Πνευμονολογίας
Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης
68100 Αλεξανδρούπολη
Τηλ. και φαξ : +30 2551076106, +302106001213
E-mail: bouros@med.duth.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Εισαγωγή: Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, με τελική κατάληξη τον θάνατο. Μέχρι σήμερα, δεν έχει περιγραφεί αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία. Η ιντερφερόνη γ και η αζαθειοπρίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικές επιλογές. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να συγκρίνουμε τη θεραπεία με αζαθειοπρίνη-κορτικοειδή έναντι θεραπείας με ιντερφερόνη γ-κορτικοειδή σε ασθενείς με ΙΠΙ. **Υλικό-Μέθοδος:**22 ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ΙΠΙ. 10 ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό κορτικοειδών και αζαθειοπρίνης και 12 ασθενείς έλαβαν τον συνδυασμό κορτικοειδών και ιντερφερόνης-γ. Η εκτίμηση των ασθενών περιελάμβανε τη λήψη ιστορικού και φυσική εξέταση, την εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας, τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, αιματολογικών εξετάσεων, την πραγματοποίηση βρογχοσκόπησης και λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, πριν την έναρξη και έξι μήνες μετά τη χορήγηση θεραπείας. **Αποτελέσματα:** Όλοι οι ασθενείς παρέμεναν εν ζωή έξι μήνες μετά θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην πορεία της νόσου μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Υπήρξε μεγαλύτερη πτώση της ζωτικής χωρητικότητας και της διαχυτικής ικανότητας στην ομάδα ασθενών της ιντερφερόνης χωρίς ωστόσο αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή ως προς την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, την CRP ή την LDH. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή ως προς το συνολικό αριθμό κυττάρων του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ή την ποσοστιαία αναλογία αυτών, αν και παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση των λεμφοκυττάρων στην ομάδα της αζαθειοπρίνης. **Συμπεράσματα:** Καμία από τις δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν έδειξε να υπερτερεί στη σταθεροποίηση της πορείας της νόσου ή της αναπνευστικής λειτουργίας ασθενών με ΙΠΙ. ***Πνεύμων 2009, 22(3):240-246.***

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση αποτελεί τη συχνότερη διάχυτη πνευμονοπάθεια και χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, με τελική κατάληξη τον θάνατο.

Μέχρι σήμερα, δεν έχει περιγραφεί αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία, που να αναστρέφει ή να σταθεροποιεί την εξέλιξη της νόσου[1].

Η αζαθειοπρίνη αποτελεί παράγωγο της θειογουανίνης, ενός αντιμεταβολίτη των πουρινών με κύρια ένδειξη την πρόληψη απόρριψης μοσχεύματος, για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για την διατήρηση ύφεσης σε ασθενείς με αγγειϊτιδα καθώς και σε άλλες μορφές αρθρίτιδας[2]. Σε ασθενείς με ΙΠΙ, η αζαθειοπρίνη έχει φανεί πως επιβραδύνει τη λειτουργική εξέλιξη της νόσου και ίσως προσφέρει μικρή αύξηση της επιβίωσης, σε σύγκριση με τα κορτικοειδή[3,4]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS/ ERS μία αποδεκτή θεραπεία σε ασθενείς με ΙΠΙ αποτελεί ο συνδυασμός χαμηλών δόσεων κορτικοειδών με αζαθειοπρίνη[5].

Η ιντερφερόνη-γ είναι ισχυρός αντιϊνωτικός παράγοντας που προάγει τον κυτταρικό θάνατο και μειώνει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και αναστέλλει την έκκριση αντιϊνωτικών παραγόντων. Επιπλέον μεταβάλλει την ισορροπία TH1/TH2 κυτταροκινών. Το σκεπτικό χορήγησης ιντερφερόνης-γ σε ασθενείς με ΙΠΙ στηρίζεται σε ενδείξεις πως υπάρχει μια επίκτητη έλλειψή της στην πνευμονική ίνωση[6].

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα αποτελεί χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο στη διερεύνηση της παθογένειας των διαχύτων διαμέσων πνευμονοπαθειών[7]. Επιπλέον η αύξηση των ουδετεροφίλων και των ηωσινοφίλων έχει συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση[8-10]. Αντίθετα η αύξηση των λεμφοκυττάρων έχει σχετισθεί με καλύτερη πρόγνωση[11].

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε την αποτελεσματικότητα της ιντερφερόνης γ ως αντιϊνωτικής θεραπείας σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και τη συγκρίναμε με το προτεινόμενο από την Αμερικανική Εταιρεία Θώρακος θεραπευτικό σχήμα συνδυασμού αζαθειοπρίνης με κορτικοειδή. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση των δύο θεραπειών ως προς την εξέλιξη της νόσου και την κλινική επιδείνωση. Επιπλέον, συγκρίναμε τις δύο θεραπείες ως προς την επίδραση στην αναπνευστική λειτουργία, βιοχημικούς δείκτες και την επίδραση στους πληθυσμούς του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη περιελήφθησαν 22 ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ΙΠΙ.

Κριτήρια εισαγωγής ασθενών

1) με αποδεδειγμένη UIP από υλικό θωρακοσκοπικής ή ανοικτής βιοψίας πνεύμονος περιελήφθησαν 11 ασθενείς.
2) Επί αδυναμίας λήψης βιοψιών η διάγνωση τέθηκε με εκπλήρωση όλων των μειζόνων και 3 τουλάχιστον εκ των 4 ελασσόνων κριτηρίων σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας ATS/ERS5, σε 11 ασθενείς:

Μείζονα κριτήρια:

- Αποκλεισμός δευτεροπαθούς διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας από τοξικότητα φαρμάκων, περιβαλλοντική έκθεση ή νόσημα του συνδετικού ιστού.
- Παθολογικός λειτουργικός αναπνευστικός έλεγχος με περιοριστικού τύπου διαταραχή του αερισμού (μείωση του VC που συχνά συνοδεύεται από αύξηση του λόγου FEV_1/FVC) και διαταραχή στην ανταλλαγή των αερίων (αύξηση της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς O_2 στην ηρεμία/κόπωση ή μείωση της DL_{co}).
- Αμφοτερόπλευρες δικτυωτού τύπου βλάβες με ελάχιστες σκιάσεις τύπου «θαμβής υάλου» στη HRCT θώρακος.
- Διαβρογχική βιοψία ή bal που δεν συνηγορούν υπερ άλλης πνευμονικής νόσου.

Ελάσσονα κριτήρια:

- Ηλικία άνω των 50 ετών.
- Βραδεία εισβολή δύσπνοιας κατά την άσκηση .
- Διάρκεια νόσου μεγαλύτερης ή ίσης των 3 μηνών.
- Αμφοτερόπλευροι εισπνευστικοί τρίζοντες ρόγχοι (velcro).

10 ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό κορτικοειδών-αζαθειοπρίνης, σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας της ATS/ERS ως ακολούθως: Έναρξη αγωγής με αζαθειοπρίνη (2-3mg/kg/d μέγιστη δόση 150mg/d) και κορτικοστεροειδή (prednisone 0,5mg/kg/d x 4wk – 0,25/kg/d x 8wk – 0,125/kg/d)

12 ασθενείς έλαβαν τον συνδυασμό κορτικοειδών-ιντερφερόνης γ, ως εξής: Έναρξη αγωγής με ιντερφερόνη-γ (200 μg x 3 /wk sc) και κορτικοστεροειδή (prednisone 0,5mg/kg/d x 4wk – 0,25/kg/d x 8wk – 0,125/kg/d)

Η εκτίμηση των ασθενών περιελάμβανε τη λήψη ιστορικού και φυσική εξέταση, την εκτίμηση της αναπνευ-

στικής λειτουργίας, τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, την πραγματοποίηση βρογχοσκόπησης και λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, πριν την έναρξη και έξι μήνες μετά τη χορήγηση θεραπείας.

Η αξιολόγηση της σταθεροποίησης ή επιδείνωσης των ασθενών στη θεραπεία έγινε με βάση τα κριτήρια της ATS[5].

Η βρογχοσκόπηση και η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες[12,13], όπως περιγράφεται σε άλλες εργασίες. Συγκεκριμένα, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα πραγματοποιήθηκε στο μέσο λοβό ή τη γλωσσίδα, ανάλογα με τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας. Κατόπιν έγχυσης 60 ml φυσιολογικού ορού, μέσω του βρογχοσκοπίου, το έκπλυμα συλλέχθηκε με ήπια αναρρόφηση. Ο συνήθης όγκος έγχυσης ήταν 180 ml. Τα κύτταρα ακολούθως διαχωρίσθηκαν από το υγρό με κυτταροφυγοκέντρηση στα 300g για πέντε λεπτά και εκπλύθηκαν τρεις φορές με minimal essential medium (MEM) περιέχον 25Mm διάλυμα Hepes. Ο συνολικός αριθμός κυττάρων μετρήθηκε σε πλάκα Neubauer και εκφράσθηκε ως ο συνολικός αριθμός κυττάρων ανά ml αναρροφώμενου υγρού. Πραγματοποιήθηκαν χρώσεις May-Grunwald-Giemsa και Παπανικολάου. Η ποσοστικοποίηση του αριθμού των κυττάρων έγινε μετά τη μέτρηση τουλάχιστον χιλίων κυττάρων.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Σισμανογλείου Νοσοκομείου και οι συμμετέχοντες παρείχαν έγγραφη συγκατάθεση.

Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν προς την εξέλιξη της δύσπνοιας, τις λειτουργικές αναπνευστικές δοκιμασίες, τη μεταβολή δεικτών φλεγμονής και τη μεταβολή των κυτταρικών πληθυσμών του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τις δοκιμασίες t-test και ανάλυση μικτών μοντέλων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κλινικά χαρακτηριστικά, αναπνευστική λειτουργία, εργαστηριακά ευρήματα και ευρήματα από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα κατά την ένταξη στη μελέτη

Περιελήφθησαν 10 άνδρες και 12 γυναίκες ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ΙΠΙ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 68,91± 6,2 έτη και η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων 13,08 μήνες. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν βήχα, δύσπνοια και είχαν τρίζοντες τύπου Velcro στην ακρόαση των πνευμόνων.

Η μέση βιαίως εκπνεομένη ζωτική χωρητικότητα ήταν 70,45± 19,14% της προβλεπομένης, η μέση διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα ήταν 54,18 ± 27% της προβλεπομένης. Η μέση PaO2 ήταν 72,61 ± 11,54 mm Hg και η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου 29,30 ± 11,33 mm Hg.

Η ανάλυση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος έδειξε αυξημένα ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα (πίνακας 1).

Οι δύο ομάδες ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά ως προς τα κλινικά και τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά ή τη σύσταση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, πριν την έναρξη της θεραπείας, με εξαίρεση την κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου, η οποία ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της αζαθειοπρίνης (πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών προ θεραπείας

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Ηλικία	54,00	80,00	68,9130	6,20054
Διάρκεια συμπτωμάτων	2,00	48,00	13,0870	11,65377
FVC	,77	4,00	2,0500	,78144
FVC%	37,00	99,00	70,4545	19,14786
DLCO%	6,00	122,00	54,1875	27,93616
DLCO	1,96	23,30	12,4438	6,18683
restpao2	53,00	95,00	72,6143	11,54376
pAao2	10,00	52,50	29,3048	11,33391
Μακροφάγα BAL	44,00	68,00	55,5238	6,95427
Λεμφοκύτταρα	,00	14,00	5,8095	3,73656
Ουδετερόφιλα	18,00	40,00	24,7619	4,58154
Ηωσινόφιλα	,00	16,00	10,8571	3,66450
Μαστοκύτταρα	,00	6,00	2,7000	2,07998
Περιφερικό αίμα	3,96	12,40	8,5776	2,08203
Λευκά αιμοσφαίρια				
Ουδετερόφιλα	46,00	80,50	64,1810	9,50214
Αιμοσφαιρίνη	11,20	15,40	13,9524	1,20483
ΤΚΕ	1,00	103,00	28,4476	25,30707
CRP	,03	33,00	2,7760	8,38688
LDH	305,00	688,00	457,1905	105,09834

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών πριν την ένταξη στη μελέτη. AZA: αζαθειοπρίνη, IFN:ιντερφερόνη γ, mast: μαστοκύτταρα, eosin: ηωσινόφιλα, neu: ουδετερόφιλα, lymph: λεμφοκύτταρα, macr: μακροφάγα, ESR: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεϊνη, LDH: γαλακτική αφυδρογονάση, PA-PaO2: κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου, PaO2:μερική πίεση οξυγόνου, FVC%: βιαίως εκπνεομένη ζωτική χωρητικότητα %, DLCO%: διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα

			Statistics						
			Lower CL		Upper CL	Lower CL	Upper CL		
Variable	**THERAPY**	**N**	**Mean**	**Mean**	**Mean**	**Std Dev**	**Std Dev**	**Std Dev**	**Std Err**
AGE	AZA	10	65.15	70.1	75.05	4.7594	6.9194	12.632	2.1881
AGE	IFN	12	64.514	68.25	71.986	4.165	5.8795	9.9826	1.6973
DURATION_ SYMPTOMS	AZA	10	5.3699	16.1	26.83	10.317	15	27.383	4.7433
DURATION_ SYMPTOMS	IFN	12	5.7094	11.083	16.457	5.9916	8.458	14.361	2.4416
restPO2	AZA	10	59.169	68.1	77.031	8.5877	12.485	22.793	3.9481
restPO2	IFN	11	70.44	76.718	82.996	6.5292	9.3446	16.399	2.8175
FVC100	AZA	10	52.953	68.4	83.847	14.853	21.593	39.421	6.8284
FVC100	IFN	12	60.954	72.167	83.379	12.501	17.647	29.963	5.0943
DLCO100	AZA	8	46.388	59.5	72.612	10.37	15.684	31.922	5.5453
DLCO100	IFN	8	18.023	48.875	79.727	24.399	36.903	75.108	13.047
BAL_macr	AZA	10	51.96	57.4	62.84	5.2304	7.6041	13.882	2.4046
BAL_macr	IFN	11	49.679	53.818	57.958	4.3051	6.1615	10.813	1.8578
lym	AZA	10	2.5989	5.6	8.6011	2.8856	4.1952	7.6589	1.3266
lym	IFN	11	3.6728	6	8.3272	2.4204	3.4641	6.0793	1.0445
neu	AZA	10	21.741	23.4	25.059	1.5951	2.319	4.2336	0.7333
neu	IFN	11	22.106	26	29.894	4.0501	5.7966	10.173	1.7477
eos	AZA	10	8.9224	10.4	11.878	1.4208	2.0656	3.771	0.6532
eos	IFN	11	8.0777	11.273	14.468	3.323	4.7559	8.3462	1.4339
mast	AZA	8	0.0179	1.5	2.9821	1.1721	1.7728	3.6082	0.6268
mast	IFN	8	1.506	2.75	3.994	0.9839	1.488	3.0286	0.5261
ESR	AZA	10	6.2714	28.6	50.929	21.47	31.213	56.983	9.8705
ESR	IFN	11	14.806	28.309	41.812	14.044	20.1	35.274	6.0604
CRP	AZA	10	-3.472	3.8632	11.198	7.0526	10.253	18.719	3.2424
CRP	IFN	5	-0.495	0.6016	1.6978	0.529	0.8829	2.5369	0.3948
LDH	AZA	10	387.13	467.8	548.47	77.562	112.76	205.86	35.659
LDH	IFN	11	378.93	447.55	516.16	71.367	102.14	179.25	30.797
PA_PaO2	AZA	10	27.833	36.4	44.967	8.237	11.975	21.862	3.7869
PA_PaO2	IFN	11	19.07	22.855	26.64	3.9366	5.634	9.8873	1.6987

Variable	P-value
AGE	0.5127
DURATION_SYMPTOMS	0.3634
restPO2	0.0939
FVC100	0.6638
DLCO100	0.4718
BAL_macr	0.2544
lym	0.8155
neu	0.1927
eos	0.5885
mast	0.1496
ESR	0.9803
CRP	0.3434
LDH	0.6723
PA_PaO2	0.0064

Κλινικά χαρακτηριστικά, αναπνευστική λειτουργία, εργαστηριακά ευρήματα και ευρήματα από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα έξι μήνες μετά θεραπεία

Κλινικά χαρακτηριστικά

Όλοι οι ασθενείς παρέμεναν εν ζωή έξι μήνες μετά θεραπεία. Πέντε ασθενείς στην ομάδα της ιντερφερόνης και τέσσερις ασθενείς στην ομάδα της αζαθειοπρίνης παρουσίασαν επιδείνωση σύμφωνα με τα κριτήρια της ATS. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p= 0,39). Τρεις ασθενείς από την ομάδα της αζαθειοπρίνης και τρεις ασθενείς από την ομάδα της ιντερφερόνης εμφάνισαν επιδείνωση της δύσπνοιας από στάδιο II σε στάδιο III κατά NYHA. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μεταβολή της δύσπνοιας προ και μετά θεραπείας (p=0,53).

Δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας

Η πτώση της ζωτικής χωρητικότητας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της ιντερφερόνης σε σύγκριση με την ομάδα της αζαθειοπρίνης αλλά μη στατιστικά σημαντική (p=0,32). Μεγαλύτερη πτωτική τάση διαπιστώθηκε επίσης στην ομάδα της ιντερφερόνης ως προς τη διαχυτική ικανότητα (p=0,13). Η μερική πίεση οξυγόνου δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή μεταξύ των δύο ομάδων προ και μετά θεραπείας ενώ παρέμεινε η σημαντικά μεγαλύτερη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου στην ομάδα της αζαθειοπρίνης (πίνακας 3, διάγραμμα 1).

Εργαστηριακός έλεγχος

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή ως προς την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ή την LDH (πίνακας 3).

Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

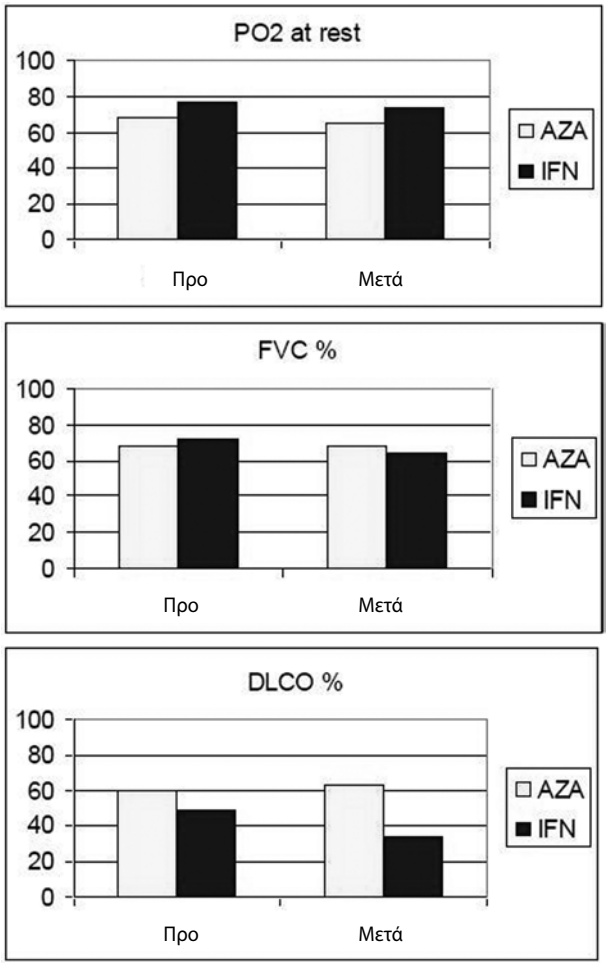
Δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή ως προς το συνολικό αριθμό κυττάρων ή την ποσοστιαία αναλογία αυτών, αν και παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση των λεμφοκυττάρων στην ομάδα της αζαθειοπρίνης (πίνακας 4, διάγραμμα 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού και εργαστηριακός έλεγχος μετά θεραπεία. AZA: αζαθειοπρίνη, IFN:ιντερφερόνη γ ESR: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, LDH: γαλακτική αφυδρογονάση, PA-PaO2: κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου, PaO2: μερική πίεση οξυγόνου, FVC%: βιαίως εκπνεομένη ζωτική χωρητικότητα %, DLCO%: διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα

TREATMENT	VISIT	Mean	S.E.	P-value
REST PO2				
AZA	AFTER	64.9000	3.4443	0.1450
AZA	BEFORE	68.1000	3.4443	
IFN	AFTER	72.9551	3.6043	
IFN	BEFORE	76.7182	3.2840	
FVC%				
AZA	AFTER	68.5000	6.3863	0.3172
AZA	BEFORE	68.4000	6.3863	
IFN	AFTER	63.4119	6.1598	
IFN	BEFORE	72.1667	5.8299	
DLCO%				
AZA	AFTER	62.9771	10.1018	0.1329
AZA	BEFORE	59.5000	8.9661	
IFN	AFTER	34.0829	8.8073	
IFN	BEFORE	49.3920	8.8073	
PA-PaO2				
AZA	AFTER	42.9750	4.7531	0.0273
AZA	BEFORE	36.4000	4.7531	
IFN	AFTER	27.8237	4.9614	
IFN	BEFORE	22.8545	4.5730	
ESR				
AZA	AFTER	33.1292	8.2297	0.6873
AZA	BEFORE	28.6000	7.9208	
IFN	AFTER	26.8903	7.8146	
IFN	BEFORE	28.3091	7.5522	
CRP				
AZA	AFTER	0.7921	2.6479	0.6567
AZA	BEFORE	3.8632	1.9973	
IFN	AFTER	1.1125	2.4150	
IFN	BEFORE	0.6010	2.8899	
LDH				
AZA	AFTER	567.90	72.3842	0.7001
AZA	BEFORE	467.80	72.3842	
IFN	AFTER	484.40	76.7743	
IFN	BEFORE	447.55	69.0156	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη συγκρίναμε την επίδραση δύο διαφορετικών θεραπευτικών ουσιών στην κλινική ανταπόκριση, την αναπνευστική λειτουργία, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και εργαστηριακούς δείκτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Για τη σύγκριση αυτή επιλέξαμε αφ'ενός το καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο στη χορήγηση αζαθειοπρίνης και χαμηλών δόσεων κορτικοειδών, σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS, αφ'ετέρου τον συνδυασμό ιντερφερόνης-γ και χαμηλών δόσεων κορτικοειδών, συνδυασμό ο οποίος



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Μεταβολή της μερικής πίεσης οξυγόνου, της βιαίως εκπνεόμενης διαχυτικής ικανότητας και της διαχυτικής ικανότητας για το μονοξείδιο του άνθρακα προ και μετά θεραπείας. AZA: αζαθειοπρίνη, IFN:ιντερφερόνη γ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Κυτταρικοί πληθυσμοί στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα προ και μετά θεραπείας. AZA: αζαθειοπρίνη, IFN: ιντερφερόνη γ, mast: μαστοκύτταρα, eosin: ηωσινόφιλα, neu: ουδετερόφιλα, lymph: λεμφοκύτταρα, macr: μακροφάγα,

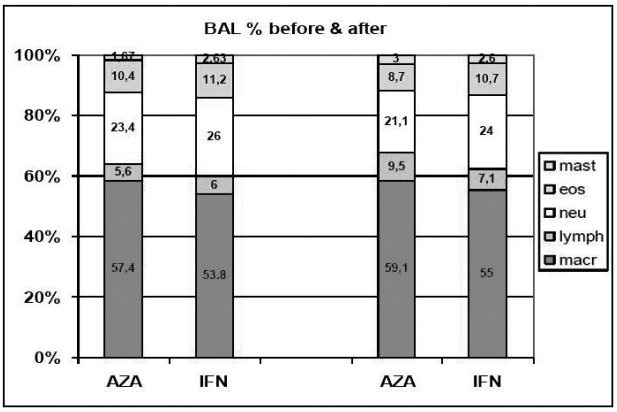
TREATMENT	VISIT	Mean value	S.E.	P-value
TOTAL BAL CELLS				
AZA	AFTER	22.4945	1.5770	0.1465
AZA	BEFORE	25.8000	1.3975	
IFN	AFTER	26.6080	1.4034	
IFN	BEFORE	26.7273	1.3325	
BAL macr				
AZA	AFTER	59.1090	2.9209	0.4579
AZA	BEFORE	57.4000	2.6072	
IFN	AFTER	55.0414	2.6096	
IFN	BEFORE	53.8182	2.4858	
BALlymph				
AZA	AFTER	9.5132	1.5810	0.5572
AZA	BEFORE	5.6000	1.3997	
IFN	AFTER	7.1825	1.4063	
IFN	BEFORE	6.0000	1.3346	
BAL neu				
AZA	AFTER	21.1219	2.0918	0.4352
AZA	BEFORE	23.4000	1.8610	
IFN	AFTER	24.0427	1.8655	
IFN	BEFORE	26.0000	1.7744	
BAL Eos				
AZA	AFTER	8.7468	1.5009	0.5410
AZA	BEFORE	10.4000	1.3284	
IFN	AFTER	10.7984	1.3348	
IFN	BEFORE	11.2727	1.2666	
BAL Mast				
AZA	AFTER	3.0000	0.6299	0.5099
AZA	BEFORE	1.6716	0.7058	
IFN	AFTER	2.6449	0.6012	
IFN	BEFORE	2.6393	0.7071	

έχει αναφερθεί πως είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς με μέτρια νόσο. Εξ'όσων γνωρίζουμε, μία τέτοια σύγκριση δεν έχει δημοσιευθεί προηγουμένως.

Αν και σε τρεις μελέτες μία από τις οποίες ήταν πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή, η ιντερφερόνη γ βρέθηκε πως προσέφερε πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς με μέτρια ή ήπια νόσο[14-16], τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν. Η μελέτη INSPIRE διεκόπη πριν την ολοκλήρωσή της, λόγω του ότι δεν έδειξε πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι του placebo[17].

Η αζαθειοπρίνη έχει δείξει αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη βελτίωση λειτουργικών παραμέτρων. Στη μελέτη IFIGENEIA, ο συνδυασμός αζαθειοπρίνης με χαμηλές δόσεις κορτικοειδών και με N-ακετυλοκυστεΐνη σε ασθενείς με ΙΠΙ οδήγησε στη βελτίωση της δοκιμασίας βάδισης έξι λεπτών αλλά δεν φάνηκε πως προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης[18]. Αντίθετα, σε σύγκριση με μονοθεραπεία με κορτικοειδή η αζαθειοπρίνη προσφέρει ένα μικρό πλεονέκτημα επιβίωσης[4].

Το κύριο συμπέρασμα της μελέτης μας είναι πως καμία από τις δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν έδειξε να υπερτερεί στη σταθεροποίηση της πορείας της νόσου ή της αναπνευστικής λειτουργίας ασθενών με ΙΠΙ. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση στους έξι μήνες ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες. Αν και στην ομάδα της ιντερφερόνης, η πτώση της ζωτικής χωρητικότητας και της διαχυτικής ικανότητας ήταν μεγαλύτερη από αυτή της αζαθειοπρίνης, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2. Μεταβολή των κυτταρικών πληθυσμών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα προ και μετά θεραπείας. AZA: αζαθειοπρίνη, IFN:ιντερφερόνη γ, mast:μαστοκύτταρα, eosin: ηωσινόφιλα, neu: ουδετερόφιλα, lymph: λεμφοκύτταρα, macr: μακροφάγα

σημαντική. Μη στατιστικά σημαντική εξάλλου ήταν και η μεταβολή της PaO2.

Αν και η ΙΠΙ έχει πάψει να θεωρείται φλεγμονώδης νόσος[19], εξετάσαμε περαιτέρω την επίδραση των δύο θεραπειών στη μεταβολή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών. Πράγματι, τόσο κατά την έναρξη όσο και μετά έξι μήνες θεραπείας οι τιμές των δύο αυτών παραμέτρων παρέμεναν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με ΙΠΙ, χωρίς να αποτελούν δείκτη ενεργότητας της νόσου[20]. Η χορήγηση θεραπείας δεν φάνηκε να μεταβάλλει τα επίπεδα της LDH.

Εξετάσαμε περαιτέρω την επίδραση των δύο θεραπειών στους κυτταρικούς πληθυσμούς του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος. Από παλαιότερες μελέτες έχει περιγραφεί μια αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων πολυμορφοπυρήνων σε ασθενείς με ΙΠΙ ενώ η αύξηση των ηωσινοφίλων σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση[8-11]. Αντίθετα, η αύξηση των λεμφοκυττάρων έχει συσχετισθεί με καλύτερη πρόγνωση ενώ ανεύρεση λεμφοκυττάρων σε ποσοστό άνω του 20% στο BAL ασθενών με ίνωση, εγείρει την υποψία άλλων διαχύτων διαμέσων πνευμονοπαθειών, όπως η μη ειδική διάμεση πνευμονία, η εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα και η σαρκοείδωση[7,21]. Διαπιστώσαμε και εμείς τη σχετική ουδετεροφιλία και ηωσινοφιλία του BAL στη δική μας σειρά ασθενών προ θεραπείας, αποτέλεσμα που παρέμεινε αμετάβλητο και μετά έξι μήνες αγωγής. Η τάση αύξησης του ποσοστού των λεμφοκυττάρων στην ομάδα της αζαθειοπρίνης δεν υπερέβη τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας.

Σημαντικό περιορισμό της μελέτης μας αποτελεί ο μικρός αριθμός ασθενών που συμμετείχαν στις δύο ομάδες. Ένας άλλος περιορισμός είναι το μικρό διάστημα της παρακολούθησης. Παρά ταύτα, έξι μήνες μετά θεραπεία, κάποια στοιχεία όπως η μεγαλύτερη επιβράδυνση της πτώσης της FVC και της DLCO και η αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο BAL θέτουν την υποψία πιο αποτελεσματικής δράσης της αζαθειοπρίνης σε σύγκριση με αυτήν της ιντερφερόνης.

Συμπερασματικά, διαπιστώσαμε πως η θεραπεία με συνδυασμό χαμηλών δόσεων κορτικοειδών-αζαθειοπρίνης ή χαμηλών δόσεων κορτικοειδών-ιντερφερόνης γ δεν μεταβάλλει σημαντικά τις λειτουργικές παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας, τους κυτταρικούς πληθυσμούς στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και τους δείκτες φλεγμονής ενώ καμία από τις δύο θεραπείες δεν υπερέχει στην καθυστέρηση επιδείνωσης της νόσου.

Εφόσον οι φαρμακευτικές θεραπείες δεν έχει αποδειχθεί πως επιβιώνουν την επιβίωση, η έγκαιρη ένταξη σε πρόγραμμα μεταμόσχευσης πνευμόνων πιθανόν να αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση. Η ένταξη σε κλινικές μελέτες των ασθενών με ΙΠΙ είναι κεφαλαιώδους σημασίας προκειμένου να μάθουμε περισσότερα για την αντιμετώπιση αυτής της θανατηφόρας νόσου[22].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Original Study

Syndromes, diseases and the challenge of definitions in intensive care medicine: the case of acute respiratory distress syndrome

Fotios Drakopanagiotakis[1], Dimitrios Mermigkis[1], Areti Xifteri[1], Konstantina Tsakanika[2], Napoleon Karagiannidis[1], Emmanouil Kastanakis[1], Vlassis Polychronopoulos[1], Demosthenes Bouros[3]

[1]3rd Department of Pneumonology, Sismanoglio General Hospital, Athens, Greece
[2]Bronchoalveolar Lavage Unit, Sismanoglio General Hospital, Athens, Greece
[3]Department of Pneumonology, University Hospital of Alexandroupolis and Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Key words:
- idiopathic pulmonary fibrosis
- azathioprine
- interferon-g
- bronchoalveolar lavage

Correspondence:
Demosthenes Bouros MD, FCCP
Professor of Pneumonology, Medical School Democritus University of Thrace
Director, Department of Pneumonology, University General Hospital,
68100 Alexandroupolis, Greece
Tel and fax: +30 2551076106, +302106001213
E-mail: bouros@med.duth.gr

SUMMARY. Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterized by progressive deterioration of lung function, leading ultimately to death. No pharmacological treatment has been found to stabilize the evolution of the disease, but interferon-g and azathioprine have been used as therapeutic options. **Aim:** To compare the effectiveness of treatment with interferon-g plus low dose prednisone or azathioprine plus low dose prednisone in patients with IPF. **Materials and methods:** Patients newly diagnosed with IPF were recruited, 22 in total, of whom 10 received azathioprine plus prednisone and 12 patients received interferon-g plus prednisone for six months. Clinical evaluation, lung function tests, HRCT, bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL) were performed at baseline and after six months of treatment. **Results:** All patients were alive after six months of treatment. No statistically significant difference between the two groups was detected regarding clinical deterioration, inflammatory biomarkers such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and BAL cell sub-populations. There was a trend, not statistically significant, towards a greater reduction in forced vital capacity and diffusing capacity for carbon monoxide in the interferon-g group. **Conclusion:** Interferon-g does not offer any therapeutic advantage over azathioprine as regards the clinical course, lung function tests and BAL cell counts of patients with IPF. ***Pneumon 2009, 22(3):247-253.***

INTRODUCTION

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common interstitial lung disease. It is characterized by progressive deterioration of lung function, leading ultimately to death. No effective treatment has been found to date that can stabilize or reverse the evolution of the disease[1].

Azathioprine is a derivative of thioguanine, a purine antimetabolite, which is administered for prevention of graft rejection, for the treatment

of rheumatoid arthritis, and as maintenance treatment for systemic vasculitis[2]. Azathioprine has also been shown to retard deterioration of lung function and it may offer a slight increase in survival in patients with IPF, compared to corticosteroid treatment[3,4]. The combination of azathioprine with small doses of corticosteroids has been proposed as a treatment regimen in IPF, according to the American Thoracic Society and the European Respiratory Society (ATS/ERS) consensus statement[5].

Interferon-g is a powerful antifibrotic agent which promotes cellular death and decreases fibroblast proliferation. It interacts with the TH1/TH2 cytokine balance, diminishing the secretion of profibrotic cytokines. The rationale for treatment with interferon-g in IPF is based on the hypothesis that decreased levels of this cytokine have been detected in pulmonary fibrosis[6].

Bronchoalveolar lavage (BAL) is a useful research tool for the study of the pathogenesis of interstitial lung disease[7]. An increase in neutrophils and eosinophils in the BAL of patients with IPF has been correlated with worse prognosis[8-10], while BAL lymphocytosis suggests a more benign course of the disease[11].

In this study the efficacy of interferon-g as an antifibrotic therapeutic option in patients with IPF was investigated in comparison to the therapeutic regime proposed by ATS/ERS of azathioprine plus low doses of corticosteroids.

The primary aim of this study was to compare two therapeutic regimes, i.e., azathioprine and interferon-g, according to the evolution of the disease and clinical deterioration, lung function parameters, BAL components and biochemical markers, in patients with IPF, before and after six months of treatment.

MATERIALS AND METHODS

All 22 patients in the study had newly diagnosed IPF. The diagnosis of IPF was made from:

1) the typical histological pattern of interstitial pneumonia on biopsy obtained by video-assisted thoracoscopy or open-lung biopsy in patients with interstitial lung disease (11 patients).
2) the application of the ATS/ERS criteria[5]: presence of all major and of at least of 3 of the 4 minor criteria (11 patients):

Major criteria:

- Non-identification of a secondary cause which causes interstitial lung disease (drug toxicity, environmental exposure, collagen vascular disease.
- Lung function tests showing a restrictive pattern and blood gas abnormalities (increased alveolo-arterial gradient for PaO_2 at rest or after exercise)
- Typical high resolution computerized tomography (HRCT) findings.
- BAL or transbronchial biopsy findings that do not support an alternative diagnosis.

Minor criteria:

- Age above 50 years.
- Progressive dyspnoea on exercise.
- Disease duration of more than 3 months.
- Bilateral fine crackles on lung auscultation ("Velcro").

The 22 patients were divided into two groups: 10 patients received azathioprine combined with a low dose of corticosteroids (azathioprine 2-3mg/kg/d, with a maximum dose of 150mg/d, with prednisone 0.5mg/kg/d x 4wk – 0.25/kg/d x 8wk – 0.125/kg/d), and12 patients were put on treatment with interferon-g and low-dose corticiosteroids (interferon-g 200 μg x 3 /wk sc and prednisone 0.5mg/kg/d x 4wk – 0.25/kg/d x 8wk – 0.125/kg/d).

The patients were evaluated before, and at 3 and 6 months after starting treatment. Lung function testing, HRCT, bronchoscopy and BAL were performed before treatment and at 6 months.

Clinical stabilization or deterioration were defined according to the ATS/ERS consensus statement criteria[5].

Bronchoscopy and BAL were performed as described previously[12, 13]. BAL was performed in the middle lobe or the lingula, according to the HRCT findings. Aliquots of 60 ml of sterile normal saline were instilled through the bronchoscope and the fluid was retrieved by mechanical suction. The standard introductory volume was 180 ml.

Cells were separated from the BAL fluid by low-speed centrifugation at 300 g for five minutes at 4 'IC, and were washed three times with cold minimal essential medium (MEM) containing 25Mm Hepes buffer. BAL cell counts were completed as previously reported[12,13]. Total cell counts were determined using an improved Neubauer counting chamber and expressed as the total number of cells per ml of aspirated fluid. Slide preparations for differential percentage counting of the cells were made with a Shandon cytocentrifuge (Cytospin II, Shandon Ltd, Runcorn, Cheshire, U.K.) using 100-μl aliquots of the lavage cell suspensions, adjusted to 1.25x10 6 cells per millimeter in MEM. The differential count was determined

on a stained preparation stained by May-Grunwald Giemsa staining and Papanicolaou staining, counting more than 1000 cells.

The study was approved by the Bioethics Committee of Sismanoglio Hospital and all participants gave written informed consent.

The two groups were compared according to clinical deterioration, lung function parameters, biochemical markers and BAL cell populations.

Statistical analysis was performed with t-test and mixed model analysis for repeated measurements.

RESULTS

Clinical characteristics, lung function tests, BAL and biochemical parameters prior to treatment

Newly diagnosed patients with IPF were recruited for the study, 10 male and 12 female, with a mean age of 68.91± 6.2 years. The mean duration of their symptoms was 13.08 months. All patients reported cough and dyspnoea and chest auscultation revealed Velcro type crackles.

The mean forced vital capacity (FVC) was 70.45± 19.14% of predicted and the mean diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) 54.18 ± 27% of predicted. The mean partial oxygen pressure (PaO2) was 72.61 ± 11.54 mm Hg and the alveolo-arterial gradient for oxygen partial pressure (PA-PaO2) was 29.30 ± 11.33 mm Hg.

BAL analysis showed an increase in the neutrophil and eosinophil sub-populations (table 1).

No significant differences were found between the two groups of patients in clinical and laboratory baseline parameters, with the exception of the PA-PaO2, which was higher in the azathioprine group (table 2).

TABLE 1. Baseline characteristics of the patients with idiopathic pulmonary fibrosis (n=22)

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Ηλικία	54,00	80,00	68,9130	6,20054
Διάρκεια συμπτωμάτων	2,00	48,00	13,0870	11,65377
FVC	,77	4,00	2,0500	,78144
FVC%	37,00	99,00	70,4545	19,14786
DLCO%	6,00	122,00	54,1875	27,93616
DLCO	1,96	23,30	12,4438	6,18683
restpao2	53,00	95,00	72,6143	11,54376
pAao2	10,00	52,50	29,3048	11,33391
Μακροφάγα BAL	44,00	68,00	55,5238	6,95427
Λεμφοκύτταρα	,00	14,00	5,8095	3,73656
Ουδετερόφιλα	18,00	40,00	24,7619	4,58154
Ηωσινόφιλα	,00	16,00	10,8571	3,66450
Μαστοκύτταρα	,00	6,00	2,7000	2,07998
Περιφερικό αίμα	3,96	12,40	8,5776	2,08203
Λευκά αιμοσφαίρια				
Ουδετερόφιλα	46,00	80,50	64,1810	9,50214
Αιμοσφαιρίνη	11,20	15,40	13,9524	1,20483
ΤΚΕ	1,00	103,00	28,4476	25,30707
CRP	,03	33,00	2,7760	8,38688
LDH	305,00	688,00	457,1905	105,09834

BAL= bronchoalveolar lavage, CRP= C-reactive protein, LDH= lactic dehydrogenase, PA-PaO2= alveolo-arterial partial oxygen pressure gradient, PaO2= partial oxygen pressure, FVC%= forced vital capacity percent predicted, DLCO%= diffusing capacity for carbon monoxide percent predicted

Clinical characteristics, lung function tests, BAL and biochemical parameters after six months of treatment

Clinical characteristics

All patients were alive after six months of treatment. Five patients in the interferon-g and four patients in the azathioprine group had deteriorated according to the ATS criteria during treatment. The difference in the deterioration rate was not statistically significant (p= 0.39). Three patients in the interferon-g and three in the azathioprine group showed worsening of their dyspnoea, from class II to class III of NYHA classification. This difference between groups was non-significant (p=0.53).

Lung function tests

There was a decrease in FVC in the interferon g group but not of significant difference compared to the azathioprine group (p=0.32). A similar trend to a greater decrease of the DLCO was observed in the interferon-g group but the difference was not statistically significant (p=0.13). The PaO2 showed no difference before and after treatment while the increased PA-PaO2 in the azathioprine group persisted (table 3, diagram 1).

Biochemical parameters

There was no statistically significant difference be-

TABLE 2. Comparison of the baseline parameters of the two groups of patients with idiopathic pulmonary fibrosis before treatment (AZA= azathioprine treatment group, IFN= interferon-g treatment group)

			Statistics						
Variable	**THERAPY**	**N**	**Lower CL Mean**	**Mean**	**Upper CL Mean**	**Lower CL Std Dev**	**Upper CL Std Dev**	**Std Dev**	**Std Err**
AGE	AZA	10	65.15	70.1	75.05	4.7594	6.9194	12.632	2.1881
AGE	IFN	12	64.514	68.25	71.986	4.165	5.8795	9.9826	1.6973
DURATION_ SYMPTOMS	AZA	10	5.3699	16.1	26.83	10.317	15	27.383	4.7433
DURATION_ SYMPTOMS	IFN	12	5.7094	11.083	16.457	5.9916	8.458	14.361	2.4416
restPO2	AZA	10	59.169	68.1	77.031	8.5877	12.485	22.793	3.9481
restPO2	IFN	11	70.44	76.718	82.996	6.5292	9.3446	16.399	2.8175
FVC100	AZA	10	52.953	68.4	83.847	14.853	21.593	39.421	6.8284
FVC100	IFN	12	60.954	72.167	83.379	12.501	17.647	29.963	5.0943
DLCO100	AZA	8	46.388	59.5	72.612	10.37	15.684	31.922	5.5453
DLCO100	IFN	8	18.023	48.875	79.727	24.399	36.903	75.108	13.047
BAL_macr	AZA	10	51.96	57.4	62.84	5.2304	7.6041	13.882	2.4046
BAL_macr	IFN	11	49.679	53.818	57.958	4.3051	6.1615	10.813	1.8578
lym	AZA	10	2.5989	5.6	8.6011	2.8856	4.1952	7.6589	1.3266
lym	IFN	11	3.6728	6	8.3272	2.4204	3.4641	6.0793	1.0445
neu	AZA	10	21.741	23.4	25.059	1.5951	2.319	4.2336	0.7333
neu	IFN	11	22.106	26	29.894	4.0501	5.7966	10.173	1.7477
eos	AZA	10	8.9224	10.4	11.878	1.4208	2.0656	3.771	0.6532
eos	IFN	11	8.0777	11.273	14.468	3.323	4.7559	8.3462	1.4339
mast	AZA	8	0.0179	1.5	2.9821	1.1721	1.7728	3.6082	0.6268
mast	IFN	8	1.506	2.75	3.994	0.9839	1.488	3.0286	0.5261
ESR	AZA	10	6.2714	28.6	50.929	21.47	31.213	56.983	9.8705
ESR	IFN	11	14.806	28.309	41.812	14.044	20.1	35.274	6.0604
CRP	AZA	10	-3.472	3.8632	11.198	7.0526	10.253	18.719	3.2424
CRP	IFN	5	-0.495	0.6016	1.6978	0.529	0.8829	2.5369	0.3948
LDH	AZA	10	387.13	467.8	548.47	77.562	112.76	205.86	35.659
LDH	IFN	11	378.93	447.55	516.16	71.367	102.14	179.25	30.797
PA_PaO2	AZA	10	27.833	36.4	44.967	8.237	11.975	21.862	3.7869
PA_PaO2	IFN	11	19.07	22.855	26.64	3.9366	5.634	9.8873	1.6987

Variable	P-value
AGE	0.5127
DURATION_SYMPTOMS	0.3634
restPO2	0.0939
FVC100	0.6638
DLCO100	0.4718
BAL_macr	0.2544
lym	0.8155
neu	0.1927
eos	0.5885
mast	0.1496
ESR	0.9803
CRP	0.3434
LDH	0.6723
PA_PaO2	0.0064

BAL= bronchoalveolar lavage, ESR= erythrocyte sedimentation rate, CRP= C-reactive protein, LDH= lactic dehydrogenase, PaO2= partial oxygen pressure, PA-PaO2= alveolo-arterial partial oxygen pressure gradient, FVC%: forced vital capacity percent predicted, DLCO%: diffusing capacity for carbon monoxide percent predicted, macr= macrophages, mast= mast cells, lym= lymphocytes, neu = neutrophils, eos= eosinophils

TABLE 3. Lung function tests and biochemical parameters in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before and after six months of treatment (AZA= azathioprine treatment group, n=10, IFN= interferon-g treatment group, n=12)

TREATMENT	VISIT	Mean	S.E.	P-value
REST PaO2				
AZA	AFTER	64.9000	3.4443	0.1450
AZA	BEFORE	68.1000	3.4443	
IFN	AFTER	72.9551	3.6043	
IFN	BEFORE	76.7182	3.2840	
FVC%				
AZA	AFTER	68.5000	6.3863	0.3172
AZA	BEFORE	68.4000	6.3863	
IFN	AFTER	63.4119	6.1598	
IFN	BEFORE	72.1667	5.8299	
DLCO%				
AZA	AFTER	62.9771	10.1018	0.1329
AZA	BEFORE	59.5000	8.9661	
IFN	AFTER	34.0829	8.8073	
IFN	BEFORE	49.3920	8.8073	
PA-PaO2				
AZA	AFTER	42.9750	4.7531	0.0273
AZA	BEFORE	36.4000	4.7531	
IFN	AFTER	27.8237	4.9614	
IFN	BEFORE	22.8545	4.5730	
ESR				
AZA	AFTER	33.1292	8.2297	0.6873
AZA	BEFORE	28.6000	7.9208	
IFN	AFTER	26.8903	7.8146	
IFN	BEFORE	28.3091	7.5522	
CRP				
AZA	AFTER	0.7921	2.6479	0.6567
AZA	BEFORE	3.8632	1.9973	
IFN	AFTER	1.1125	2.4150	
IFN	BEFORE	0.6010	2.8899	
LDH				
AZA	AFTER	567.90	72.3842	0.7001
AZA	BEFORE	467.80	72.3842	
IFN	AFTER	484.40	76.7743	
IFN	BEFORE	447.55	69.0156	

ESR= erythrocyte sedimentation rate, CRP= C-reactive protein, LDH= lactic dehydrogenase, PaO2= partial oxygen pressure, PA-PaO2= alveolo-arterial partial oxygen pressure gradient, FVC%: forced vital capacity percent predicted, DLCO%: diffusing capacity for carbon monoxide percent predicted

tween the two groups regarding the erythrocyte sedimentation rate (ESR) or blood levels of C-reactive protein (CRP) and lactic dehydrogenase (LDH) as inflammatory biomarkers (table 3).

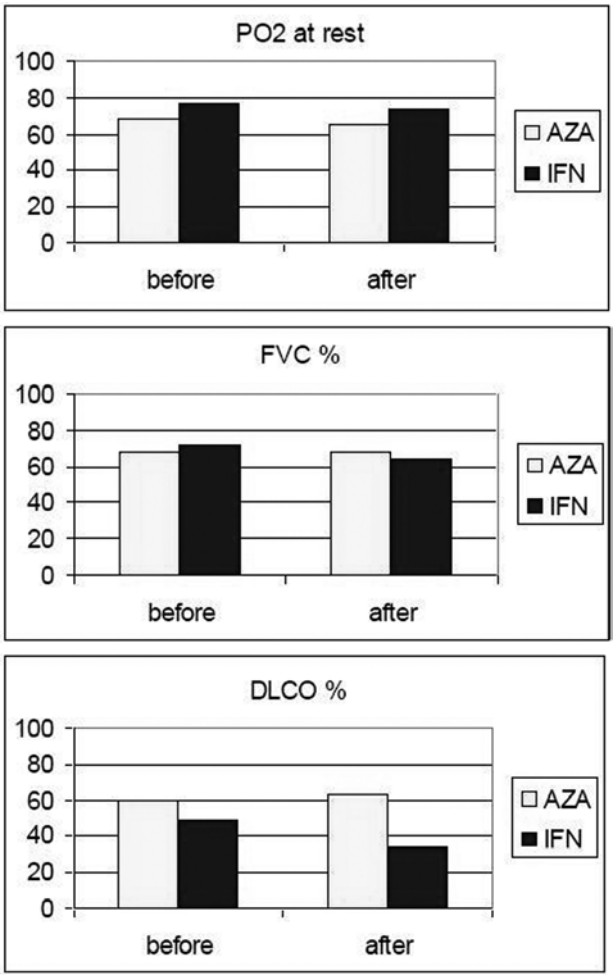


DIAGRAM 1. Change of partial oxygen pressure (PaO2), forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) before and after six months of treatment with azathioprine (AZA, n=10) or interferon-g (IFN, n=12) plus prednisone.

Bronchoalveolar lavage

No statistically significant differences were found in the total BAL cell count or the cell percentages. A small but not significant increase in the lymphocyte sub-population of the azathioprine group was observed (table 4, diagram 2).

DISCUSSION

In this study the effects of two treatment regiments for IPF were compared, and specifically the clinical course, lung function tests, BAL and biochemical markers of the disease. The ATS suggested azathioprine plus low dose

TABLE 4. Bronchoalveolar lavage (BAL) cell percentages in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before and after six months of treatment (AZA= azathioprine treatment group, n=10, IFN= interferon-g treatment group, n=12).

TREATMENT	VISIT	Mean value	S.E.	P-value
TOTAL BAL CELLS				
AZA	AFTER	22.4945	1.5770	0.1465
AZA	BEFORE	25.8000	1.3975	
IFN	AFTER	26.6080	1.4034	
IFN	BEFORE	26.7273	1.3325	
BAL macr				
AZA	AFTER	59.1090	2.9209	0.4579
AZA	BEFORE	57.4000	2.6072	
IFN	AFTER	55.0414	2.6096	
IFN	BEFORE	53.8182	2.4858	
BALlymph				
AZA	AFTER	9.5132	1.5810	0.5572
AZA	BEFORE	5.6000	1.3997	
IFN	AFTER	7.1825	1.4063	
IFN	BEFORE	6.0000	1.3346	
BAL neu				
AZA	AFTER	21.1219	2.0918	0.4352
AZA	BEFORE	23.4000	1.8610	
IFN	AFTER	24.0427	1.8655	
IFN	BEFORE	26.0000	1.7744	
BAL Eos				
AZA	AFTER	8.7468	1.5009	0.5410
AZA	BEFORE	10.4000	1.3284	
IFN	AFTER	10.7984	1.3348	
IFN	BEFORE	11.2727	1.2666	
BAL Mast				
AZA	AFTER	3.0000	0.6299	0.5099
AZA	BEFORE	1.6716	0.7058	
IFN	AFTER	2.6449	0.6012	
IFN	BEFORE	2.6393	0.7071	

mast= mast cells, lym= lymphocytes, neu = neutrophils, eos= eosinophils, macr= macrophages

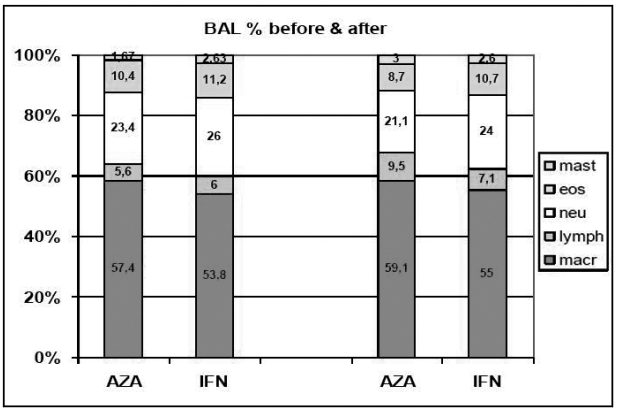


DIAGRAM 2. Differences in bronchoalveolar lavage (BAL) cell sub-populations before and after six months of treatment with azathioprine (AZA, n=10), or interferon-g (IFN, n=12) plus prednisone. mast= mast cells, lym= lymphocytes, neu = neutrophils, eos= eosinophils, macr= macrophages.

prednisone regime was compared with the promising, according to various reports, combination of interferon-g with low dose prednisone. To the best of the authors' knowledge, such a study has not been reported previously.

Interferon-g has been shown in three earlier studies to offer a survival benefit in patients with mild to moderate disease[14-16]. However, these results have not been confirmed: the large, multicentre, randomized double-blind study INSPIRE failed to show any survival benefit in patients with IPF treated with interferon-g compared to placebo and it was prematurely stopped[17].

Azathioprine has been shown to offer a small survival benefit compared to monotherapy with corticosteroids alone[4] and an improvement in the functional parameters of patients with IPF: in the IFIGENEIA trial, treatment with combination therapy of azathioprine, prednisone and N-acytylcysteine resulted in an increase in the distance walked in the six minutes walk test[18].

The main conclusion of the present study is that neither of the two therapeutic options tried was superior to symptomatic treatment or lung function stabilization of patients with IPF. The number of patients who presented clinical deterioration was similar in the two groups. Despite the more rapid decrease of vital capacity and the DLCO in the interferon group, this difference was not statistically significant.

Although IPF has long been considered not to be an inflammatory process[19], here it was examined whether treatment could affect inflammatory biomarkers such as CRP and ESR. Indeed the values of these parameters were in the normal range before and after treatment.

Increased lactic dehydrogenase (LDH) levels are commonly found in patients with IPF without depicting disease activity[20]. In this study, LDH levels did not change after treatment.

The effect of treatment on BAL sub-populations was investigated. Previous studies have reported that an increase in neutrophils is commonly observed, while an increase in eosinophils is associated with worse prognosis[8-11]. On

the contrary, an increase of lymphocytes is associated with better prognosis and a lymphocyte percentage of more than 20% suggests an alternative diagnosis, such as non-specific interstitial pneumonia, hypersensitivity alveolitis or sarcoidosis[7,21]. In this series of patients, BAL neutrophils and eosinophils were increased and treatment did not cause a difference in the percentage of cell counts after six months of treatment. There was a trend towards an increase of lymphocytes in the azathioprine group, which was not statistically significant.

There were significant limitations to this study, and in particular the small number of patients included and the relatively short duration of the observation period. Despite these limitations, a slower, although not statistically significant, deterioration of lung function and an increase in BAL lymphocytes were observed in the azathioprine group, raising the suspicion of increased "effectiveness" compared to interferon-g.

In conclusion, treatment with low doses of prednisone and interferon-g for six months was not superior to treatment with azathioprine and prednisone regarding clinical deterioration and lung function deterioration in patients with IPF. For the first time it was observed that treatment had no effect on the BAL lavage cell populations or the inflammatory biomarkers.

Since pharmacological therapies have not been shown to offer a survival benefit in patients with IPF, early enrolment in a lung transplantation programme could be the most effective therapeutic option for these patients at present. Enrollment in clinical trials is essential in the pursuit of treatment for this debilitating disease[22].

REFERENCES

1. Bouros D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J, 2005. 26(4): p. 693-702.
2. Nathan, S.D., Therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based approach. Clin Chest Med, 2006. 27(1 Suppl 1): p. S27-35, vi.
3. Pereira, C.A., et al., Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. Respir Med, 2006. 100(2): p. 340-7.
4. Raghu, G., et al., Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Am Rev Respir Dis, 1991. 144(2): p. 291-6.
5. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(2 Pt 1): p. 646-64.
6. Bouros, D., et al., Interferon-gamma 1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Expert Opin Biol Ther, 2006. 6(10): p. 1051-60.
7. Nagai S et al. Bronchoalveolar lavage in idiopathic interstitial lung diseases. Semin Respir Crit Care Med, 2007. 28(5): p. 496-503.
8. Peterson, M.W., M. Monick, and G.W. Hunninghake, Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. Chest, 1987. 92(1): p. 51-6.
9. Watters LC, et al. Bronchoalveolar lavage fluid neutrophils increase after corticosteroid therapy in smokers with idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis, 1986. 133(1): p. 104-9.
10. Yasuoka S, et al. Comparison of cell profiles of bronchial and bronchoalveolar lavage fluids between normal subjects and patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Tohoku J Exp Med, 1985. 146(1): p. 33-45.
11. Watters, L.C., et al., Idiopathic pulmonary fibrosis. Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. Am Rev Respir Dis, 1987. 135(3): p. 696-704.
12. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. Eur Respir J, 1989. 2(6): p. 561-85.
13. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. Eur Respir J, 1990. 3(8): p. 937-76.
14. Antoniou, K.M., et al., Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J, 2006. 28(3): p. 496-504.
15. Raghu, G., et al., A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med, 2004. 350(2): p. 125-33.
16. Ziesche, R., et al., A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med, 1999. 341(17): p. 1264-9.
17. King, T.E., Jr., et al., Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2009. 374(9685): p. 222-8.
18. Demedts, M., et al., High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med, 2005. 353(21): p. 2229-42.
19. Selman, M., T.E. King, and A. Pardo, Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med, 2001. 134(2): p. 136-51.
20. Mura, M., et al., Inflammatory activity is still present in the advanced stages of idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology, 2005. 10(5): p. 609-14.
21. Ohshimo, S., et al., Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 179(11): p. 1043-7.
22. Bouros, D., Interferon gamma for idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet, 2009. 374(9685): p. 180-2.

Περίπτωση ακτινομυκητίασης πνεύμονος εμφανιζόμενη ως περιφερική πνευμονική σκίαση με αιμόπτυση*

Κωνσταντίνος Πόταρης[1], Φοίβος Κοκκίνης[4], Πάτρα Καλκανδή[3], Σοφία Τάσση[2], Μαρία Σαλομίδου[2], Παναγιώτα Μιτράκη[4], Παναγιώτης Δεμερτζής[2], Μαρία Δημάδη[2]

[1]Β΄ Θωρακοχειρουργικής Κλινικής,
[2]1ης Πνευμονολογικής Κλινικής και
[3]Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», και
[4]Πνευμονολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας

Λέξεις κλειδιά:
- πνευμονική ακτινομυκητίαση
- θειούχα κοκκία
- αιμόπτυση

Αλληλογραφία:
Κωνσταντίνος Πόταρης,
Επιμελητής Α΄ Θωρακοχειρουργός,
Β΄ Θωρακοχειρουργική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
Μεσογείων 152,
Αθήνα 115 27
Τηλ./Φαξ: +30-210-601-2587
E-mail: konstantinospotaris@yahoo.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η πνευμονική ακτινομυκητίαση είναι μια σπάνια, χρόνια και δύσκολη να διαγνωστεί κοκκιωματώδης νόσος, διότι συχνά συγχέεται με άλλες κοκκιωματώδεις πνευμονικές λοιμώξεις ή καρκίνο του πνεύμονος. Παρουσιάζεται μια περίπτωση ενός άνδρα 48 ετών, καπνιστού, που εκδηλώθηκε ως περιφερική πνευμονική σκίαση στην ακτινογραφία θώρακος και με παραγωγικό βήχα με αιμόφυρτα πτύελα από μηνός. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο συμπεριλαμβανομένης και της βρογχοσκόπησης χωρίς όμως να τεθεί διάγνωση. Λόγω της αιμόπτυσης ο ασθενής δεν δέχθηκε παρακέντηση με λεπτή βελόνα υπό αξονικό τομογράφο και προτίμησε να οδηγηθεί κατευθείαν στο χειρουργείο. Μετά από δεξιά θωρακοτομή και λύση των ευρεθέντων συμφύσεων εκτελέστηκε σφηνοειδής εκτομή της περιφερικής μάζας που στάλθηκε για ταχεία βιοψία η οποία ήταν αρνητική για κακοήθεια. Η μετεγχειρητική του πορεία ήταν ομαλή. Η διάγνωση της πνευμονικής ακτινομυκητίασης ετέθη από την τελική παθολογοανατομική έκθεση. Η πνευμονική ακτινομυκητίαση πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση μιας πνευμονικής μάζας που εκδηλώνεται με αιμόπτυση, διότι η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση θα αποτρέψει μια άσκοπη χειρουργική επέμβαση. ***Πνεύμων 2009, 22(3):254-257.***

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινομυκητίαση είναι μια κοκκιωματώδης φλεγμονή που προκαλείται από προκαρυωτικά βακτήρια τα οποία αρχικά λανθασμένα ταξινομήθηκαν ως μύκητες. Το όνομα *Actinomyces bovis* δόθηκε αρχικά σε ένα ακτινωτό μικροοργανισμό που απομονώθηκε σε πυώδες υλικό από γνάθους αγελάδων με ακτινομυκητίαση, προερχόμενο από τις ελληνικές λέξεις ακτίνα και μύκητας. Η θωρακική εντόπιση της νόσου ανακαλύφθηκε πολλά χρόνια αργότερα όταν το είδος *Actinomyces israelii*, απομονώθηκε και θεωρήθηκε υπεύθυνο για την ακτινομυκητίαση σε ανθρώπους[1].

Όσον αφορά στην ανθρώπινη ακτινομυκητίαση υπάρχει αυχενο-προσωπι-

κή μορφή (55%), κοιλιακο-πυελική μορφή (20%), θωρακική (15%) και μικτών οργάνων (10%) συμπεριλαμβανομένων των δέρματος, εγκεφάλου, περικαρδίου και άκρων, προκαλούμενη συχνότερα από τον *A. israelii*. Λιγότερο δε συχνά από τα *Actinomyces naeslundi, Actinomyces odontolyticus, Actinomyces viscosus, Actinomyces meyeri,* and *Arachnia proprionica*. Αυτά είναι αναερόβια, μη οξεοάντοχα και άσπορα Gram θετικά βακτήρια που φυσιολογικά βρίσκονται στη στοματοφαρυγγική, γαστρεντερική και των θηλυκών γεννητικών οργάνων χλωρίδα[1-4].

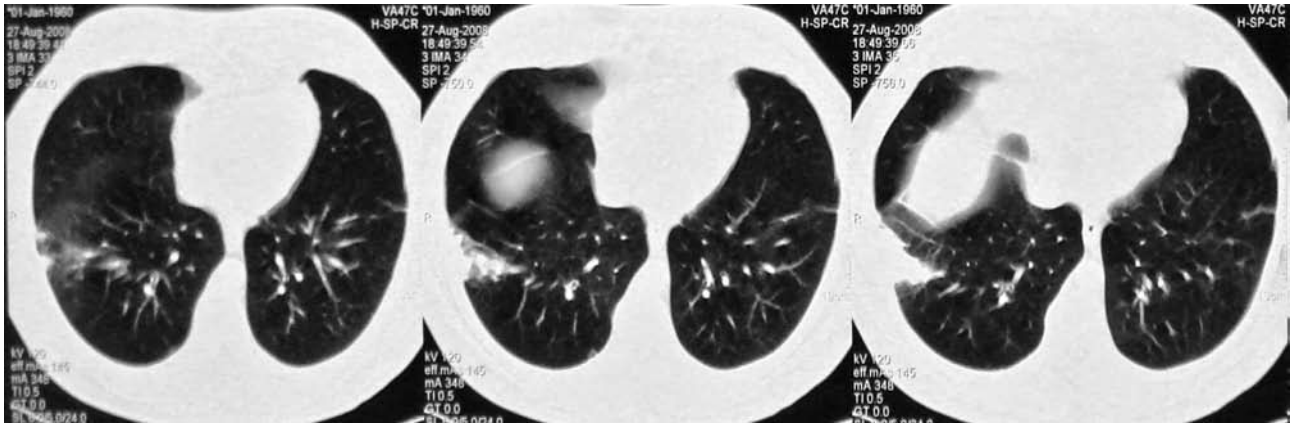
Εισρόφηση εκκρίσεων λόγω κακής στοματικής υγιεινής και οδοντικής νόσου, ιδίως σε εξασθενημένους ασθενείς ή σε εκείνους με εμφύσημα, χρόνια βρογχίτιδα ή αλκοολισμό είναι η συνηθισμένη οδός της πνευμονικής προσβολής. Η αιματογενής ή λεμφαγγειακή διασπορά των βακτηρίων είναι υπεύθυνη για τις λιγότερο συχνές περιπτώσεις ακτινομυκητίασης σε ενήλικες ή παιδιά. Στην προ της πενικιλίνης εποχή τα βακτήρια μπορούσαν να προσβάλλουν στην πνευμονική ακτινομυκητίαση και τον υπεζωκότα, τους μαλακούς ιστούς του θωρακικού τοιχώματος και τις πλευρές, σχηματίζοντας πυώδεις συριγγώδεις πόρους. Αν και οι ακτινομύκητες είναι ευαίσθητοι στην πενικιλίνη η νόσος ακόμα και στις μέρες μας μπορεί να μιμηθεί φυματίωση ή καρκίνο του πνεύμονος και η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι απαραίτητη προκειμένου να τεθεί η διάγνωση[2-5].

Παρουσιάζουμε μια περίπτωση πνευμονικής ακτινομυκητίασης σε άνδρα 48 ετών που παρουσιάστηκε με αιμόπτυση και μια περιφερική πνευμονική σκίαση στην ακτινογραφία θώρακος, μιμούμενη καρκίνο του πνεύμονος.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 48 ετών, παχύσαρκος και βαρύς καπνιστής (90 πακέτα/έτη), μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο μας για περεταίρω έλεγχο και αντιμετώπιση διότι εμφάνισε επεισόδια αιμόπτυσης (κυρίως αιμόφυρτα πτύελα) και παραγωγικό βήχα από μηνός. Η ακτινογραφία θώρακος και η αξονική τομογραφία θώρακος ανέδειξε μια περιφερική πνευμονική μάζα στον κάτω λοβό του δεξιού πνεύμονος, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1. Ο ασθενής δεν είχε εύκολη κόπωση, απώλεια βάρους ή πυρετό αλλά ανέφερε συχνές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού τον τελευταίο χρόνο για τις οποίες περιστασιακά είχε πάρει αντιμικροβιακή αγωγή. Ήταν συνταξιούχος αστυνομικός που τώρα είχε κρεοπωλείο, χωρίς σημεία και συμπτώματα κατάθλιψης ή ανοσοκαταστολής. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μας ανέφερε ότι είχε συχνές οδοντιατρικές επεμβάσεις λόγω κακής στοματικής υγιεινής τον τελευταίο χρόνο, μόνο όταν ερωτήθηκε επίμονα μετά τη γνωστοποίηση της τελικής ιστολογικής του έκθεσης. Ο ασθενής επίσης είχε διαβήτη τύπου ΙΙ που αντιμετώπιζε με δίαιτα μόνο και υπέρταση υπό αγωγή με ένα ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου.

Στη φυσική εξέταση ανευρέθηκαν συρίττοντες άμφω και μια ελαφρά μείωση της πνευμονικής έκπτυξης στη βάση του δεξιού ημιθωρακίου. Οι καρδιακοί του ήχοι ήταν διπλοί χωρίς ακουστά φυσήματα. Η αρτηριακή του πίεση ήταν 190/100 mmHg, οι σφυγμοί του 100/λεπτό και δεν είχε πυρετό. Δεν υπήρχαν επίσης ευρήματα από την εξέταση της κοιλιάς και από την νευρολογική εξέταση και δεν είχε οιδήματα ούτε ψηλαφητούς λεμφαδένες. Η



ΕΙΚΟΝΑ 1. Αξονική τομογραφία θώρακος που παρουσιάζει μια περιφερική πνευμονική μάζα στον δεξιό κάτω λοβό.

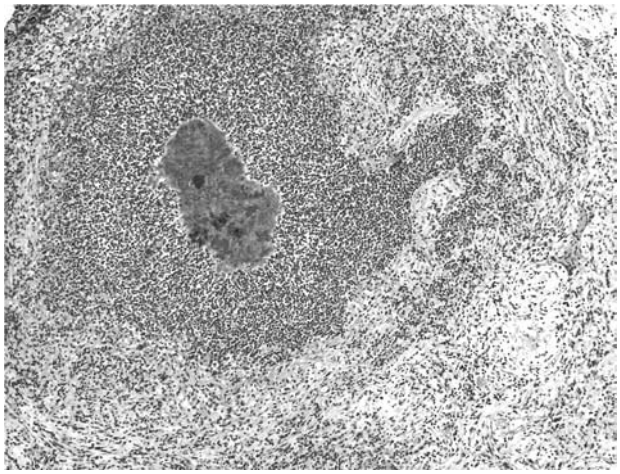
δε ωτορινολαρυγγολογική εξέταση ήταν αρνητική για αιμορραγία.

Όσον αφορά στις εργαστηριακές του εξετάσεις είχε: Ht 49,1%, Hgb 16,4 g/dl, MCV 90,5, MCH 30,3 pg, MCHC 33,4 gram/dL, αιμοπετάλια 430.000, λευκά 8.300 με 65,1% ουδετερόφιλα, 24,7% λεμφοκύτταρα, 4,6% μονοκύτταρα και 2,7% ηωσινόφιλα. Η γλυκόζη ήταν 252 mg/dL, η ουρία 29 mg/dL, η κρεατινίνη 0,9 mg/dL, η SGOT 35 U/L, η SGPT 49 U/L, η LDH 247 U/L and η γ-GT 133 U/L. Επιπρόσθετα είχε θετική Mantoux (16mm) και στα αέρια αίματος είχε pH 7,45, PO_2 75 mmHg, PCO_2 38 mmHg, με κορεσμό 96% στον αέρα.

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου, άνω κοιλίας και το σπινθηρογράφημα οστών με Tc^{99} δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής εξαιτίας της αιμόπτυσης ήθελε να προχωρήσει κατευθείαν σε χειρουργική επέμβαση και δεν δέχθηκε να προηγηθεί παρακέντηση της πνευμονικής μάζας με λεπτή βελόνα υπό αξονικό τομογράφο. Ως εκ τούτου υποβλήθηκε σε δεξιά οπισθιοπλάγια θωρακοτομή και σφηνοειδή εκτομή της μάζας του δεξιού κάτω πνευμονικού λοβού μετά από λύση των ευρεθέντων συμφύσεων. Η ταχεία βιοψία της μάζας ήταν αρνητική για κακοήθεια κα μετά από αφαίρεση λεμφαδένων για βιοψία και τοποθέτηση ενός σωλήνα κλειστής θωρακικής παροχέτευσης ο θώρακάς του κλείσθηκε κατά στρώματα. Η μετεγχειρητική του πορεία ήταν ομαλή και την 5η μετεγχειρητική ημέρα ο ασθενής εξήλθε της κλινικής.

Η διάγνωση της πνευμονικής ακτινομυκητίασης ετέθη στη τελική παθολογοανατομική έκθεση. Όλοι οι λεμφαδένες ήταν επίσης αρνητικοί για κακοήθεια παρουσιάζοντας μόνο αντιδραστικές φλεγμονώδεις αλλαγές. Το πνευμονικό παρασκεύασμα ήταν μια καφέ και κίτρινη μάζα 6.5×5.5×2.5 εκατοστά με τρία κίτρινα οζίδια μέσα σε αυτή. Η μικροσκοπική εξέταση αποκάλυψε αλλοιώσεις αποφρακτικής βρογχιολίτιδας αποφράσσουσας πνευμονίας (bronchiolitis obliterans obstructing pneumonia, BOOP) και αλλοιώσεις οξείας ινιδοειδούς οργανούμενης πνευμονίας (acute fibrinoid organizing pneumonia, AFOP) όσον αφορά στη μάζα. Υπήρχε επίσης διάχυτη διήθηση του διάμεσου ιστού με λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου ΙΙ ήταν υπερπλαστικά και οι κυψελίδες οιδηματώδεις ή είχαν αντικατασταθεί από μυοϊνοβλάστες και πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα, εικόνα προσομοιάζουσα με φλεγμονώδη ψευδοόγκο. Τρία μικρά, οζώδη, κιτρινωπά, κυστικά και νεκρωτικά αποστήματα με θειούχα κοκκία περικλειόμενα από κοκκιωματώδη φλεγμονώδη ιστό ήταν συμβατά με αποικίες ακτινομύκητα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2. Ο περιβάλλων υπεζωκότας ήταν πεπαχυμένος με μεσοθηλιακή υπερπλασία και εναπόθεση ινικής.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Μικροσκοπική εξέταση της περιφερικής πνευμονικής μάζας που δείχνει μικρά, κιτρινωπά, οζώδη και κυστικά, νεκρωτικά αποστήματα με θειούχα κοκκία, περιβαλλόμενα από κοκκιωματώδη φλεγμονώδη ιστό, συμβατά με αποικίες ακτινομύκητα.

Αφού ετέθη η διάγνωση ο ασθενής έλαβε πενικιλίνη V από του στόματος (6 εκατομμύρια μονάδες ημερησίως – διαιρεμένο σε 4 δόσεις -) για 3 μήνες και ολοκλήρωσε τις οδοντιατρικές του επεμβάσεις. Στην επανεξέταση 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση είχε καλώς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πνευμονική ακτινομυκητίαση είναι σπάνια, χρόνια, μη μεταδοτική, κοκκιωματώδης νόσος που διαγιγνώσκεται δύσκολα διότι μπορεί να μιμηθεί πνευμονικό απόστημα, φυματιώδεις κοκκιωματώσεις και καρκίνο του πνεύμονος. Πιο συχνά εμφανίζεται σε νέους άνδρες 30 με 50 ετών αν και νεότεροι ασθενείς και γυναίκες μπορεί να προσβληθούν. Έχει παγκόσμια κατανομή χωρίς προτίμηση ηλικιών, φυλής ή επαγγελματικής ενασχόλησης. Οι πνεύμονες μπορούν να προσβληθούν μετά από εισπνοή υλικού μολυσμένου με ακτινινομύκητες ή μετά από εισρόφηση στοματοφαρυγγικών ή γαστρικών εκκρίσεων, αφού ο *A. israelii* συναντάται φυσιολογικά στη στοματοφαρυγγική χλωρίδα. Κακή στοματική υγιεινή, τραύμα στη στοματική κοιλότητα, οδοντιατρικές επεμβάσεις, σακχαρώδης διαβήτης, διαφραγματοκήλη, τραχειο-οισοφαγικά συρίγγια, επιληψία, ανοσοκαταστολή, αλκοολισμός, χρόνια βρογχίτιδα και υποθρεψία είναι οι συνήθεις προδιαθεσικοί παράγοντες[1-5].

Σήμερα και όχι μόνο στις δυτικές κοινωνίες, η θωρακική μορφή της ακτινομυκητίασης είναι όχι μόνο σπάνια αλλά και λιγότερο επιθετική επίσης. Η εμφάνιση συριγγωδών πόρων στο θωρακικό τοίχωμα δεν παρατηρείται πια σε σχέση με την εποχή πριν την θεραπεία με αντιμικροβιακά. Παρά ταύτα διήθηση του θωρακικού τοιχώματος από μάζες (συμπαγής τύπος της πνευμονικής ακτινομυκητίασης που μιμείται όγκο) έχει αναφερθεί στη πρόσφατη βιβλιογραφία[1,4,6-7]. Ως εκ τούτου, η χειρουργική παρέμβαση στη πνευμονική ακτινομυκητίαση περιορίζεται σε διαγνωστικές κυρίως επεμβάσεις, ειδικά για τον αποκλεισμό του καρκίνου του πνεύμονα, εφόσον έχει τονιστεί στη διεθνή βιβλιογραφία ότι σε καμιά άλλη νόσο δεν χάνεται η διάγνωση τόσο συχνά από έμπειρους κλινικούς ιατρούς[2,4-5].

Η κλινική παρουσίαση της πνευμονικής ακτινομυκητίασης ποικίλει: βήχας, πτύελα, θωρακαλγία, χαμηλή πυρετική κίνηση και αιμόπτυση αποτελούν τα πιο κοινά συμπτώματα. Οι απλές ακτινογραφίες θώρακος συνήθως έχουν μη ειδικά ευρήματα όπως σκιές μάζας μαλακών μορίων, πύκνωση, πλευριτική συλλογή ή υδραερικό επίπεδο. Η αξονική τομογραφία θώρακος μπορεί να είναι πιο ενδεικτική όταν παρουσιάζει μια περιφερική μάζα με κεντρική ελάττωση της σκιαγράφησης ή το σημείο του ανοικτού βρόγχου (μη αποφραγμένος βρόγχος σε σύγκριση με τον βρογχογενή καρκίνο), χωρίς παρόλα αυτά να αποτελεί ειδική εξέταση[2-5]. Επιπρόσθετα, θετικές καλλιέργειες του *A. israelii* στα πτύελα ή το βρογχικό έκπλυμα απαντώνται στο 50% περίπου των περιπτώσεων, λόγω συνεργικής βακτηριδιακής υπερανάπτυξης, λήψης αντιβιοτικών ή ακατάλληλων αναερόβιων συνθηκών και χωρίς τα θειούχα κοκκία μπορεί να αντιπροσωπεύει αποικισμό μόνο[1-3]. Συνεπώς η πνευμονική ακτινομυκητίαση μπορεί να διαγνωστεί μόνο με ιστολογική και μικροσκοπική εξέταση βιοψίας ιστού που αποκτήθηκε είτε με χειρουργική εκτομή είτε με βρογχοσκόπηση ή με βιοψία με λεπτή βελόνη.

Τα θειούχα κοκκία αποτελούν το χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό γνώρισμα της νόσου. Ανιχνεύονται στις βλάβες και αποτελούνται από δίκτυο ινιδίων του ακτινομύκητα. Έχουν όψη χαλικιών, είναι κίτρινα, αυγοειδή ή στρογγυλά στο σχήμα, περίπου 2 mm σε μέγεθος, με ακτινωτή διάταξη ηωσινοφιλικών ράβδων στην επιφάνειά τους. Έτσι χωρίς την ύπαρξη χειρουργικού παρασκευάσματος για βιοψία, συνύπαρξη ή διαφοροποίηση από πνευμονικό καρκίνο ή φυματιώδους τύπου κοκκιωματώδεις φλεγμονές ή πνευμονικό απόστημα μπορεί μερικές φορές να είναι εξαιρετικά δύσκολη[1-5]. Αντιθέτως σε χρόνιες ή επιπλεγμένες περιπτώσεις με καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, εκκρίματα από συριγγώδεις πόρους, εμπύημα θώρακος ή όταν εμφανίζεται άνδρας με αιμόπτυση και πνευμονική μάζα ενδείκνυται όχι μόνο η επιτάχυνση της διαγνωστικής προσπάθειας αλλά και η βελτιστοποίηση της θεραπείας επίσης[2,4-5].

Όσον αφορά στη θεραπεία της πνευμονικής ακτινομυκητίασης, η επί μακρόν χορήγηση πενικιλλίνης σε υψηλές δόσεις (20 εκατομμύρια μονάδες ημερησίως πενικιλλίνης G, σε 4 δόσεις για ένα μήνα, ακολουθούμενη από per os χορήγηση 6 εκατομμυρίων μονάδων ημερησίως πενικιλλίνης V, σε 4 δόσεις για σύνολο 6 μηνών) είναι η θεραπεία εκλογής. Εναλλακτικές αγωγές ιδίως σε αλλεργικούς στην πενικιλλίνη ασθενείς περιλαμβάνουν κλινδαμυκίνη, τετρακυκλίνη, ροξιθρομυκίνη κ.λπ.[1,3] Μετά όμως από χειρουργική εκτομή η χορήγηση πενικιλίνης από του στόματος για 2 μήνες θεωρείται ικανοποιητική συμπληρωματική θεραπεία[4].

Συνοπτικά, παρουσιάσαμε μεσήλικα ασθενή, καπνιστή, που είχε βήχα, μικρή αιμόπτυση και μια περιφερική πνευμονική μάζα. Ο ίδιος επιθύμησε να αποφύγει την βιοψία δια λεπτής βελόνης και να προχωρήσει κατευθείαν σε χειρουργείο διότι φοβόταν ότι μπορούσε να έχει καρκίνο του πνεύμονος. Στο ιστορικό του δεν είχε αναφέρει καθόλου την κακή στοματική του υγιεινή και την προσφερθείσα από τον οδοντίατρό του πρόταση αποκατάστασής της διότι δεν το θεώρησε σημαντικό και μας το αποκάλυψε μόνο μετά από επίμονες ερωτήσεις και αφού μας είχε γίνει γνωστή η τελική ιστολογική του έκθεση η οποία προκάλεσε και την έκπληξή μας. Επιπρόσθετα δεν είχαμε θεωρήσει σημαντική και την πρόσφατη αλλαγή εργασίας του σε κρεοπώλη αν και η ακτινομυκητίαση δεν μεταδίδεται σε ανθρώπους από την επεξεργασία ζώων σε σφαγεία.

Συμπερασματικά λοιπόν όλοι οι κλινικοί γιατροί πρέπει να έχουν υπόψιν τους αυτή τη σπάνια σήμερα νόσο, αφού η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπεία με πενικιλίνη μπορεί να οδηγήσουν σε αποφυγή μιας χειρουργικής επέμβασης με τις όποιες πιθανότητες νοσηρότητας και θνητότητας που μπορεί να τη συνοδεύουν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Case Report

Pulmonary actinomycosis presenting with hemoptysis and a peripheral lung mass; a case report

Konstantinos Potaris[1], Foivos Kokkinis[4], Patra Kalkandi[3], Sophia Tassi[2], Maria Salomidou[2], Panayiota Mitraki[4], Panayiotis Demertzis[2], Maria Dimadi[2]

[1]2nd Thoracic Surgical Unit, [2]1st Pneumonology Clinic, [3]Pathology Laboratory, Hospital for Diseases of the Chest "SOTIRIA", [4]Pneumonology Clinic, General Hospital of Lamia, Greece

Key words:
- pulmonary actinomycosis
- sulphur granules
- haemoptysis

Correspondence:
Konstantinos Potaris, MD,
Staff Thoracic Surgeon,
2nd Department of Thoracic Surgery,
Hospital for Diseases of the Chest "SOTIRIA"
152 Mesogeion Ave,
Athens 115 27, Greece
Phone/fax: +30-210-601-2587
E-mail: konstantinospotaris@yahoo.com

SUMMARY. Pulmonary actinomycosis is a rare, chronic granulomatous disease, which is difficult to diagnose because it is commonly confused with other granulomatous infections or lung cancer. The case is reported of a 48 year-old man, a smoker, who presented with a 30 day history of productive cough with blood tinged sputum and a peripheral lung mass on the chest X-ray. He underwent full clinical and laboratory evaluation including bronchoscopy, which was unrevealing. Because of the haemoptysis the patient refused a computerized tomography (CT) guided fine needle aspiration biopsy, and proceeded directly to surgery. Following a right posterolateral thoracotomy and lysis of adhesions, a wedge resection of the right lower lobe mass in the lung was performed and sent for frozen section which was negative for malignancy. His postoperative course was unremarkable. The final pathology report established the diagnosis of pulmonary actinomycosis. Pulmonary actinomycosis should be included in the differential diagnosis of a lung mass in a patient presenting with haemoptysis, because an early and accurate diagnosis will preclude unwarranted surgery. ***Pneumon 2009, 22(3):258-261.***

INTRODUCTION

Actinomycosis is a granulomatous infection caused by prokaryotic bacteria, which were originally misclassified as fungi. The name *Actinomyces bovis* was first given to a ray-like organism found in purulent material obtained from cattle mandibles, and this term was derived from the Greek words *actino-* (which means radiating) and *mycos* (which means fungus). The thoracic form was discovered many years later when the species *Actinomyces*

israelii was isolated and considered to be responsible for the disease in humans[1].

Actinomycosis can involve sites of the body such as the cervicofacial (55%), abdominopelvic (20%), and thoracic (15%) areas, as well as the skin, brain, pericardium, and extremities (10%). Actinomycosis in humans is caused most commonly by *A. israelii*, with *A. naeslundi, A. odontolyticus, A. viscosus, A. meyeri,* and *Arachnia proprionica*, being less commonly encountered. They are anaerobic, non acid-fast, and non-sporulating, Gram-positive, bacteria normally found in the flora of the oropharyngeal and gastrointestinal tracts, and the female genitalia[1-4].

Aspiration of secretions due to poor oral hygiene and dental disease, particularly in debilitated patients or those with emphysema, chronic bronchitis or alcoholism, is the usual route of pulmonary infection. Haematogenous or lymphatic spread of the bacteria is responsible for the less common cases in healthy adolescents or children. Before the era of penicillin, the bacteria could invade the pleurae, soft tissues in the chest wall and ribs, forming purulent sinus tracts. Although actinomycosis is responsive to penicillin, even today, because it can mimic tuberculosis or lung cancer, surgery may be necessary to establish the diagnosis[2-5].

The case is presented here of pulmonary actinomycosis in a 48 year-old man, which presented with haemoptysis and a peripheral lung shadow on chest X-ray, mimicking lung cancer.

CASE REPORT

A 48 year-old man, a retired policeman working currently as a butcher, who was obese and a heavy smoker of 90 pack/years, was transferred to the chest hospital for further evaluation because he presented with a few episodes of minor haemoptysis (mostly blood-tinged sputum), and a productive cough of one month's duration. Chest X-ray and computed tomography (CT) scan revealed a peripheral mass in the right lower lobe of the lung, as depicted in Figure 1. He did not report fatigue, weight loss or fever, but he had had frequent upper respiratory tract infections over the previous year for which he had occasionally been given antibiotics. He had no signs of depression or immunocompromise. He did not reveal until after the pathology report, when he was asked persistently, that he had had dental extractions and surgery over the previous year. He was also on a diet for type II diabetes mellitus, and was taking a calcium channel blocker for hypertension. On physical examination there was bilateral wheezing, and a decrease of lung expansion at the base of the right side of his chest. His heart sounds were dual without audible murmurs, his blood pressure was 190/100 mmHg and his pulse rate 100/min, and he was afebrile. There were no abdominal or neurological signs and symptoms. He had no oedema or palpable lymph nodes.

Ear nose and throat examination was negative for bleeding.

Laboratory testing showed: Ht 49.1%, Hgb 16.4 g/dl, MCV 90.5, MCH 30.3 pg, MCHC 33.4 gr/dL, Platelets 430,000, WBC 8,300 with 65.1% neutrophils, 24.7% lymphocytes, 4.6% monocytes, and 2.7% eosinophils, blood glucose 252 mg/dL, blood urea 29 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, SGOT 35 U/L, SGPT 49 U/L, LDH 247 U/L and γ-GT 133 U/L.

The Mantoux test was positive (16mm). Blood gases revealed pH 7.45, PO_2 75 mmHg, PCO_2 38 mmHg, with

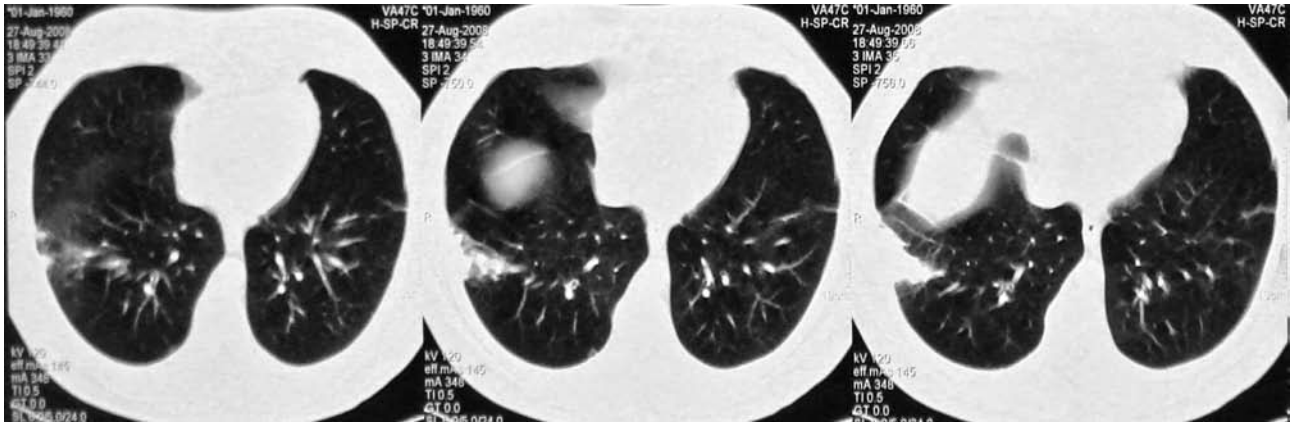


FIGURE 1. Chest computerized tomography scan showing a peripheral mass in the lower lobe of the right lung.

SO_2 96% on air.

CT scan of the brain and upper abdomen, together with isotope scanning of the bones, showed no abnormal findings.

The patient, because of the haemoptysis wanted to proceed with surgery and refused a CT guided fine needle aspiration biopsy of his lung mass. He underwent a right posterolateral thoracotomy, and following lysis of adhesions a wedge resection was performed of the right lower lobe mass in the lung. Frozen section was negative for malignancy and following lymph node dissection one chest tube was inserted and his chest was closed. His postoperative course was uneventful and he was discharged on the 5th postoperative day. In the final pathology report the diagnosis of pulmonary actinomycosis was established. All lymph nodes were negative for malignancy, showing only reactive inflammatory changes. The lung specimen was a brown and yellowish mass, 6.5×5.5×2.5 cm in dimension, with three yellowish nodules inside it. Microscopic examination revealed changes of bronchiolitis obliterans obstructing pneumonia (BOOP) with acute fibrinoid organizing pneumonia (AFOP) adjacent to the mass. There was also diffuse infiltration of the interstitial tissue with lymphocytes, plasmatocytes and eosinophils. The type II pneumocytes were hyperplastic and the alveoli were oedematous or replaced with myofibrinoblasts and multinuclear giant cells simulating inflammatory pseudotumour. Three small yellowish, nodular, cystic, necrotic, abscesses with sulphur granules surrounded with granulomatous inflammatory tissue were consistent with actinomyces colonies, as shown in Figure 2. The surrounding pleural wall was thickened, with mesothelial hyperplasia and fibrin deposition.

With the establishment of the diagnosis the patient was given oral penicillin V (6 million units/day, divided into 4 doses), for 3 months, during which period he completed his dental surgery. At follow-up 6 months after surgery he was doing well.

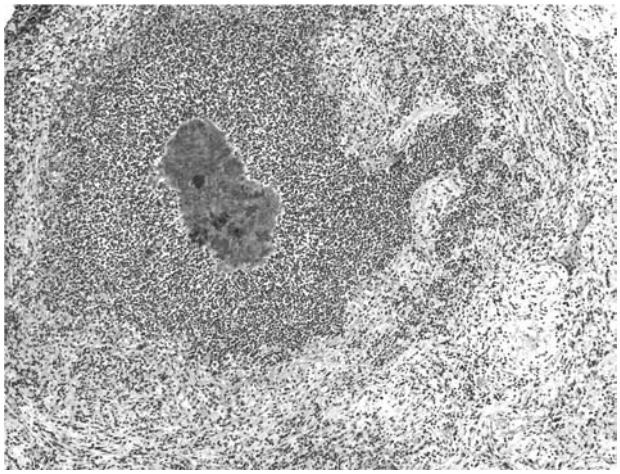


FIGURE 2. Microscopic examination of the lung mass showing small yellowish, nodular, cystic, necrotic, abscesses with sulfur granules, surrounded with granulomatous inflammatory tissue, consistent with actinomyces colonies.

DISCUSSION

Pulmonary actinomycosis is a rare, chronic, non-contagious, granulomatous disease, which is challenging to diagnose because it mimics lung abscess, tuberculosis-like granulomatous infections and lung cancer. It occurs most commonly in young males of age 30 to 50 years, although younger males, and females, can be affected. It has a worldwide distribution, without age or race preference and with no occupational predilection. *A. israelii* is normally found in the oropharyngeal flora and it invades the lungs after aspiration of oropharyngeal or gastric secretions, or inhalation of material contaminated with Actinomyces. Poor dental hygiene, oral trauma, dental procedures, diabetes mellitus, diaphragmatic hernia, tracheo-oesophageal fistula, status epilepticus, immunosuppression, alcoholism, chronic bronchitis and malnutrition, are the usual predisposing factors[1-5].

Nowadays, and not only in the western world, the thoracic form of actinomycosis is not only rare, but is also less aggressive than formerly. The presentation of sinus tracts to the chest wall is no longer seen, in contrast with the pre-antibiotic era, although chest wall invasion by 'masses' (solid type of pulmonary actinomycosis mimicking tumour), have been recently reported[1,4,6-7]. Surgical intervention for pulmonary actinomycosis is usually limited to diagnostic procedures, especially to rule out lung cancer, and is rarely performed for resection of irreversible parenchymal destruction, since it has been observed that no other diagnosis is so often missed by experienced clinicians[2,4-5].

The clinical presentation of pulmonary actinomycosis is variable, with cough, sputum production, chest pain, low grade fever and haemoptysis being the most common symptoms. Plain chest X-rays usually show non-specific findings, such as mass-like shadows, consolidation, pleural effusion or an air fluid level. CT of the chest may be more indicative if it shows a peripheral lung mass with central low attenuation or the open bronchus sign

(non-obstructed bronchus, in contrast with bronchogenic cancer), but is still not specific [2-5]. Positive culture of *A. israelii* from sputum or bronchial lavage is obtained in about 50% of cases, due to synergic bacterial overgrowth (normal inhabitant of the oropharyngeal cavity), prior antibiotic treatment, or imperfect anaerobic conditions, and without the sulphur granules it may represent colonization[1-3]. Therefore, pulmonary actinomycosis can be diagnosed only by histologic and microscopic examination of tissue biopsy obtained by either surgical resection, or bronchoscopy or percutaneous fine needle aspiration.

Sulphur granules are the pathological hallmark of the disease. They are detected in the lesion and consist of intertwined filaments of the Actinomyces. They are gritty and yellowish, ovoid or round in shape, around 2 mm in size, with a radiating arrangement of eosinophilic clubs on the surface. Without surgical resection diagnosis of the coexistence of actinomycosis with, or its differentiation from lung cancer or tuberculosis like granulomatous infections or lung abscess may sometimes be very difficult[1-5]. In chronic or complicated cases of actinomycosis, with lung parenchyma destruction, sinus tract discharge, thoracic empyema, or when a male patient presents with haemoptysis and a lung mass, surgery is indicated not only to expedite diagnosis but to optimize treatment[2,4-5].

Regarding the medical treatment of pulmonary actinomycosis, long term use of penicillin, in high doses (20 million units per day of penicillin G, divided into 4 doses, for one month, followed by 6 million units per day of penicillin V per os, divided into 4 doses, for a total of six months), is considered the treatment of choice. Alternative regimes, particularly for patients allergic to penicillin, include clindamycin, tetracycline, roxithromycin, etc[1,3]. Following surgical resection, oral penicillin for 2 months is considered adequate adjuvant treatment[4].

This is a report of a middle-aged man, a smoker, who presented with cough, minor haemoptysis and a peripheral lung mass, and who wanted to proceed with surgery skipping the option of fine needle aspiration biopsy because of his fear of lung cancer. He had not mentioned the history of his relevant poor dental hygiene and the dental surgery provided by his dentist because he had not considered it important, and only revealed it on questioning after final histology report had provided the diagnosis. Although actinomycosis is not transmitted to humans by processed animals, his recent change of job (butcher) had not been taken into account, either.

In conclusion, physicians should be aware of this rare disease, since with the appropriate diagnostic approach and penicillin treatment, unwarranted surgery, with its possible associated morbidity and mortality, can be avoided.

REFERENCES

1. Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary actinomycosis. Eur Respir J 2003; 21: 545-551.
2. Dujneungkunakorn T, Riantawan P, Tungsagunwattana S. Pulmonary actinomycosis: a study of 16 cases from central chest hospital. J Med Assoc Thai 1999; 82: 531-535.
3. Yatromanolakis N, Vassiliadis G, Kalfa M, Yatromanolakis E. Pulmonary actinomycosis. Pneumon 2007; 20(3): 249-252.
4. Tastepe AI, Ulasan NG, Liman ST, Demircan S, Uzar A. Thoracic actinomycosis. Eur J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 14: 578-583.
5. Baik J-J, Lee GL, Yoo C-G, Han SK, Shim YS, Kim YW. Pulmonary actinomycosis in Korea. Respirology 1999; 4: 31-35.
6. Montazeri V, Sokouti M, Fakhrju A. Pulmonary actinomycosis mimicking lung cancer. Iran J Med Sci 2007; 32(4): 248-250.
7. Yeung VHW, Wong QHY, Chao NSY, Leung MWY, Kwok WK. Thoracic actinomycosis in an adolescent mimicking chest wall tumour or pulmonary tuberculosis. Pediatr Surg Int 2008; 24: 751-754.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Ο **ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι δίγλωσσο, τριμηνιαίο περιοδικό με κριτική επιτροπή (peer-reviewed journal) που εκδίδεται από το 1977 από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία και την Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία.

Το περιοδικό δέχεται εργασίες για κρίση υπό την προϋπόθεση ότι δεν έχουν δημοσιευτεί ολικά ή μερικά ή δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση αλλού. Εργασίες με παρόμοια δεδομένα πρέπει να υποβάλλονται ταυτόχρονα με το χειρόγραφο για εκτίμηση από την συντακτική επιτροπή. Το περιοδικό δεν ενθαρρύνει την υποβολή περισσοτέρων από του ενός άρθρου για υλικό της ίδιας μελέτης.

Τα άρθρα τα οποία δημοσιεύονται περιλαμβάνουν: 1) άρθρα σύνταξης (συνήθως κατόπιν προσκλήσεως, 2-4 σελίδες), 2) ανασκοπήσεις (20-30 σελίδες), 3) πρωτότυπα άρθρα βασικής και κλινικής έρευνας (20-25 σελίδες), 4) ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (5-8 σελίδες), 5) ειδικά άρθρα (8-10 σελίδες) και 6) γράμματα στον εκδότη (μέχρι 500 λέξεις και 5 αναφορές). Κάθε άρθρο πρέπει να συνοδεύεται, εκτός από την Ελληνική και από την απόδοση στα Αγγλικά. Πρέπει να είναι δακτυλογραφημένο σε διπλό διάστημα και με περιθώριο 3 εκ. προς όλες τις πλευρές. Τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα στην καθομιλούμενη γλώσσα, με ιδιαίτερη προσοχή στην ορθογραφία και τη σύνταξη. Οι συγγραφείς πρέπει να ακολουθούν τις σχετικές υποδείξεις των "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals που δημοσιεύτηκαν από την International Committee of Medical Journal Editors (http://www.icmje.org)" και τη διακήρυξη του Helsinki (Declaration of Helsinki).

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά μέσω email στη διεύθυνση: **pneumon@hts.org.gr** μαζί με τη σχετική επιστολή (cover letter) όπου θα αναφέρονται: ο τίτλος και το είδος της εργασίας, ότι δεν έχει υποβληθεί για δημοσίευση αλλού, ότι όλοι οι συγγραφείς έχουν διαβάσει και αποδεχτεί το κείμενο της εργασίας, και σε περίπτωση αποδοχής για δημοσίευση, ότι μεταφέρουν το copyright στο περιοδικό.

Σε κάθε εργασία περιλαμβάνονται και υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα σε μορφή Word doc ή PDF τα παρακάτω:

1. **Πρώτη σελίδα.** Σε αυτή περιλαμβάνονται κατά σειρά:
α) Ο *τίτλος* (συνοπτικός και πληροφοριακός) με πεζά γράμματα και με έκταση όχι μεγαλύτερη από 10 λέξεις. Σε περιπτώσεις που είναι ανάγκη ο τίτλος να περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία μπορεί να υπάρχει και υπότιτλος, β) Τα *ονόματα* (μέχρι 10) και η ειδικότητα των συγγραφέων στην ονομαστική και τη θέση τους, γ) Το *ίδρυμα* από το οποίο προέρχεται η δημοσίευση εφ'όσον πρόκειται για πειραματική εργασία ή παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού, δ) Το *όνομα*, η ταχυδρομική και ηλεκτρονική διεύθυνση καθώς και το τηλέφωνο του *υπεύθυνου* για την αλληλογραφία με το περιοδικό συγγραφέα, στο κάτω μέρος της σελίδας, ε) Πιθανές *πηγές χρηματοδότησης*, στ) τρέχοντα τίτλο μέχρι 40 χαρακτήρων (συμπεριλαμβανομένων γραμμάτων και διαστημάτων) και ζ) τον *συνολικό αριθμό* λέξεων του κειμένου.

2. Η **περίληψη** πρέπει να έχει έκταση μέχρι 250 λέξεις και να περιέχει το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον 5 *λέξεις-κλειδιά* και σύμφωνα με εκείνες που προτείνει η US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser at http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html

3. Το **κύριο σώμα** της εργασίας, εφ'όσον πρόκειται για ερευνητική εργασία, πρέπει να περιλαμβάνει:

Εισαγωγή

Περιλαμβάνει συνοπτικά την αιτιολογία της μελέτης και τη σχετική υπάρχουσα ζήτηση. Δε πρέπει να περιλαμβάνει ευρήματα και αποτελέσματα.

Μέθοδο

Η μεθοδολογία πρέπει να περιγράφεται με σαφήνεια ώστε ο αναγνώστης να είναι βέβαιος για τον τρόπο εξαγωγής των αποτελεσμάτων. Η θέση (πόλη, περιοχή, χώρα) του παρασκευαστού πρέπει να αναφέρεται. Οι μονάδες μέτρησης πρέπει να είναι εκείνες του SI. Προκειμένου για φάρμακα, πρέπει να αναφέρονται οι χημικές ουσίες και όχι το εμπορικό όνομα. Οι στατιστικές αναλύσεις πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς.

Αποτελέσματα

Πρέπει να παρουσιαστούν με λογική σειρά στο κείμενο, τους πίνακες και τις εικόνες. Οι συγγραφείς πρέπει να αποφεύγουν την επανάληψη των ιδίων αποτελεσμάτων, ιδίως μεταξύ του κειμένου, των πινάκων και των εικόνων. Δεν πρέπει να περιλαμβάνεται μέρος της συζήτησης.

Συζήτηση

Ξεκινήστε παρουσιάζοντας τα νέα και πιο σημαντικά ευρήματα της συζήτησης. Συζητήστε τα αποτελέσματα σε σχέση με την υπόθεση της εισαγωγής. Εξηγήστε και υποστηρίξτε ευρήματα τα οποία δεν αναμένονταν ή είναι αντίθετα με την υπόθεση. Η πιθανολογία πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερη. Δε πρέπει να επαναλαμβάνονται τα αποτελέσματα. Ομοίως, δεν πρέπει να αναγράφονται στη συζήτηση ευρήματα που δεν παρατηρήθηκαν στα αποτελέσματα. Μη κάνετε παραπομπές σε πίνακες και εικόνες.

Ευχαριστίες

Ευχαριστίες πρέπει να απευθύνονται στα άτομα τα οποία είχαν αληθή συμβολή στην εργασία και τα οποία συμφώνησαν με τα ευρήματα και τα συμπεράσματα. Στις ευχαριστίες πρέπει να αναφέρονται και πηγές χρηματοδότησης.

4. Ο **βιβλιογραφικός κατάλογος** περιλαμβάνει τις παραπομπές κατά τη σειρά της αρίθμησής τους στο κείμενο. Η βιβλιογραφία από περιοδικά περιλαμβάνει κατά σειρά, όλα τα ονόματα των συγγραφέων, τον πλήρη τίτλο του άρθρου (με πεζά στοιχεία), την επίσημη σύντμηση του τίτλου του περιοδικού, το έτος, τον τόμο και την πρώτη και τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι έξι παρατίθενται όλα τα ονόματα, εάν είναι εφτά ή περισσότεροι παρατίθενται μόνο τα τρία πρώτα ονόματα και ακολουθεί, "et al.", π.χ. Bouros D, Antoniou KM, Light RW. Intrapleural streptokinase for pleural infection. BMJ. 2006;332:133-4. Όταν η παραπομπή αναφέρεται σε βιβλίο ή κεφάλαιο συγγράμματος, αναφέρονται στη σειρά τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, οι εκδότες, ο τίτλος του συγγράμματος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, το έτος της έκδοσης και οι σελίδες αναφοράς του κειμένου, π.χ. για βιβλίο: Siafakas NM, Anthonisen N, Georgopoulos D. Acute exacerbations of COPD. Marcel Dekker, New York, 2004 και για κεφάλαιο σε βιβλίο: Kyriakou D, Alexandrakis M, Bouros D. Pleural effusions in blood diseases. In: Bouros D. (editor). Pleural Disease. Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 621-638.

5. Οι **συντμήσεις** των ονομάτων των περιοδικών ακολουθούν τον κατάλογο του Index Medicus (βλ: http://www.nlm.nih.gov).

6. Οι **πίνακες και οι εικόνες**, τυπωμένα σε ξεχωριστή σελίδα, πρέπει να φέρουν στο επάνω μέρος τον αριθμό τους και στη συνέχεια τον τίτλο, π.χ. Πίνακας 1. Οι πίνακες περιέχουν τίτλο και μόνο οριζόντιες διακριτικές γραμμές, κάθετες γραμμές μόνο όταν αυτό είναι απολύτως απαραίτητο. Οι υπότιτλοι (λεζάντες) των εικόνων και των σχημάτων αριθμούνται, π.χ. Εικόνα 1, Σχήμα 1 κ.ο.κ. Οι φωτογραφίες ασθενών δεν πρέπει να είναι αναγνωρίσιμες, εκτός αν αυτό έχει δηλωθεί εγγράφως από τους ασθενείς. Οι εικόνες που γίνονται δεκτές πρέπει αν είναι σε μορφή JPEG, TIFF ή EPS.

7. Κάθε **συγγραφέας** πρέπει να έχει συμμετάσχει αρκετά στην εκπόνηση της εργασίας ώστε να έχει και τη δημόσια ευθύνη. Τέτοια συμμετοχή θεωρείται: 1) η σύλληψη της ιδέας και ο σχεδιασμός της μελέτης, 2) η συγγραφή ή η κριτική αναθεώρηση του περιεχομένου και 3) η τελική αποδοχή της υπό δημοσίευση εργασίας. Και οι τρεις ανωτέρω προϋποθέσεις πρέπει να συντρέχουν. Η συμμετοχή μόνο στην εξεύρεση χρηματοδότησης, ή στη συλλογή μόνο των στοιχείων ή η γενική επίβλεψη, δε δικαιολογεί την ιδιότητα του συγγραφέα.

8. **Άδεια δημοσίευσης**. Το χειρόγραφο πρέπει να συνοδεύεται από αντίγραφο χορήγησης αδείας για αναπαραγωγή προηγουμένως δημοσιευμένου υλικού (εικόνες, πίνακες) ή για δημοσίευση ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων, όπως είναι η αναγνώριση ασθενών, καθώς και η αναφορά στις ευχαριστίες.

9. Ερευνητικές εργασίες οι οποίες έχουν επιχορηγηθεί ολικά ή μερικά από την **καπνοβιομηχανία** και σχετιζόμενους οργανισμούς ή Ινστιτούτα δε γίνονται δεκτές για δημοσίευση.

Ταχυδρομική διεύθυνση:

Περιοδικό «ΠΝΕΥΜΩΝ»
Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών,
Μεσογείων 152,11527 Αθήνα
Τηλέφωνο & fax: +30-210-74.87.723
www.pneumon.org
www.hts.org.gr
e-mail: pneumon@hts.org.gr
(υπόψη καθηγητού κ. Δ. Μπούρου,
Διευθυντή Σύνταξης)

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

PNEUMON is a peer reviewed, bilingual (Greek and English) journal published quarterly as the official scientific journal of the Hellenic Thoracic Society and the Hellenic Bronchologic Society. The Journal publishes original papers of international interest on laboratory and clinical research that are pertinent to lung biology and disease. Clinical and experimental work dealing with the whole field of pneumonology, including allied health, cell and molecular biology, epidemiology, immunology, pathology, pharmacology, physiology, intensive and critical care, paediatric respiratory medicine and thoracic surgery will be published. All manuscripts and correspondence are submitted **by e-mail** to the address: pneumon@hts.org.gr with a cover letter including the title of the paper, a statement that neither the article nor any part of its essential substance has been or will be published or submitted elsewhere that all authors have read and approved the text of the article and that, if considered for publication, they transfer the copyright to Journal.

Articles published in PNEUMON address topics related to pneumonology and critical care medicine in the following categories: *1)* Editorials (usually after invitation, 2-4 pages), 2) Reviews (20-30 pages), 3) Basic and clinical research studies (20-25 pages), 4) Case reports (5-8 pages), 5) Special articles (8-10 pages), 6) Correspondence (no more than 500 words and 5 references).

Editorials, reviews and special articles are published following invitation by the Editorial Board. The Editorial Board reserves the right of publishing other types of papers as well. Papers submitted for publication will not be returned, irrespective of whether they are published or not. Published papers are a literary property of both the authors and the journal and their publication, in part or in whole, without written permission of the Editorial Board is prohibited.

Cover letter

Corresponding authors must provide a cover letter which includes statements concerning: (a) that the work has been seen and approved by all co-authors, (b) how the work is clinically relevant, and how it adds to existing research, (c) whether papers closely related to the submitted manuscript have been published or submitted for publication elsewhere and if so, the authors should provide details. Failure to provide a cover letter addressing each of the points above will result in the paper being returned to the author. The cover letter must be presented as a separate submission item.

Manuscripts containing original material are accepted for consideration if neither the article nor any part of its essential substance has been or will be published or submitted elsewhere. Copies of any closely related manuscripts must be submitted along with the manuscript. PNEUMON discourages the submission of more than one article dealing with related aspects of the same study. Authors should follow the *"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals,"* published by the International Committee of Medical Journal Editors at http://www.icmje.org, and the Helsinki declaration (http://www.wma.net/ e/policy/b3.htm).

Credit for **authorship** requires substantial contribution to (a) the concept and design or analysis and interpretation of the data, and (b) the drafting of the article or critical revision for important intellectual content.

Any change in authorship after submission must be approved in writing by all authors. All text, references, figure legends, and tables should be in one double-spaced electronic document (WORD doc or PDF).

Title page. The title page must contain the following information: a) the title (more than 10 words). If it is necessary the title can include a sub-title b) the full name, institutions, city and country for all co-authors c) up to 5 keywords or phrases suitable to use in an index d) the name, postal address, e-mail, telephone, and fax numbers of the corresponding author e) possible financial resources f) the current title g) the total number of words.

Abstract. An structured abstract should be provided of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labelled Background, Methods, Results, and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being addressed in the study, how the study was performed, the most important results, and what the authors conclude from the results. Up to 5 key words should be added taken, from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at http://www.nlm.nih.gov/mesh/ meshhome.html.

Text. The paper should nclude the following sections:

Introduction

The rationale for the study should be summarised and relevant background material outlined. The Introduction should not contain either findings or conclusions.

Methods

Methods should be described in adequate detail to assure the reader as to how the results were obtained. The location (city, state, country) of a manufacturer listed in the text should be provided. Units should conform to SI conventions. Generic names of drugs should be used instead of trade names. Statistical methods should be meticulously described and referenced.

Results

Results should be presented in a logical order in the text, tables and figures. The authors should avoid repetitive presentation of the same data in different forms, especially between the text and tables and figures. The Results should not include material appropriate to the Discussion.

Discussion

The discussion should start by presenting the new and most interesting data of the work in relation to any hypotheses made in the Introduction. Any unexpected or contradictory results should be explained or defended, for example, evaluation of methodology and the relationship of new information to the existing knowledge in the topic. Speculation should be kept to a minimum. The results must not be simply reiterated. New research data should not appear in the Discussion. No specific refer once to figures and tables is made in the Discussion.

Acknowledgements

Acknowledge the persons who made a true contribution and who endorse the data and conclusions. Acknowledge any funding sources.

References

Only published works may be cited as references; manuscripts accepted but not yet published may be cited designating the accepting journal, followed by (in press), and providing copies of the in-press articles for reviewer inspection. References should be cited in the text with superscript numerals in the order that references are first cited. On the reference page, cited works in numerical order should be made of, in the Journal's style for references, abbreviating journal names as in *Index Medicus* (see: http://www.nlm.nih.gov) and listing all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, followed by "et al." The following are sample references:

- *Standard journal article:* Bouros D, Antoniou KM, Light–RW. Intrapleural streptokinase for pleural infection. BMJ 2006; 332:133-4.
- *Books and other monographs:* Siafakas NM, Anthonisen N, Georgopoulos D. Acute exacerbations of COPD. Marcel Dekker, New York, 2004
- *Chapter in a book:* Kyriakou D, Alexandrakis M, Bouros D. Pleural effusions in blood diseases. *In*: Bouros D. (editor). Pleural Disease. Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 621-638.

Numbered references to personal communications, unpublished data, or manuscripts either "in preparation" or "submitted for publication" are unacceptable. If essential, such material can be incorporated at the appropriate place in the text.

Tables. Double-space tables (including any footnotes) should be presented on separate pages providing a title for each.

Figures. Figures may be inserted in the text file or in a separate file (JPEG, TIFF, EPS). Legends for all figures should be included in the file with the text and should not appear on the figures. If photographs of patients are used, either they should not be identifiable or the photographs should be accompanied by written permission to use them.

Permission. The manuscript must be accompanied by copies of permission to reproduce previously published material (figures or tables); to use illustrations of, or report sensitive personal information about, identifiable persons; and to name persons in the Acknowledgments section.

Manuscripts concerning research supported in whole or in part by tobacco companies and associated institutes and organisations will not be considered for publication.

SUBMISSION:

Editor-in-Chief:

Professor Demosthenes Bouros MD, FCCP

PNEUMON Journal, Hospital for Diseases of the Chest "SOTIRIA",

152 Messogeion Ave, 11527, Athens, GREECE

Tel/Fax: +30-210-74.87.723

www.pneumon.org

www.hts.org.gr

e-mail: pneumon@hts.org.gr

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ
ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ

18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Θεσσαλονίκη
26-29 Νοεμβρίου 2009
MAKEDONIA PALACE

Γραμματεία: διάσταση
Κων. Καραμανλή 24, 54639 Θεσσαλονίκη • Τηλ. 2310/889244-45, Fax 2310/889246
E-mail: diastasi@diastasitravel.gr • Website: www.diastasitravel.com

MODIODAL (MODAFINIL)

MODIODAL TAB. 100 MG ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C) 1.ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ MODIODAL 100 mg δισκία **2.ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά** Modafinil 100 mg ανά δισκίο **3.ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Λευκά δισκία κοίλου σχήματος, βάρους 245,5 mg **4.ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις** Ναρκοληψία συνοδευόμενη ή όχι με καταπληξία. Θεραπεία του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας/υπόπνοιας ύπνου (OSAHS) και της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας διαταραχής του ύπνου σχετιζόμενης με εναλλασσόμενα ωράρια εργασίας (SWSD). **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** ***Ναρκοληψία και σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας/υπόπνοιας ύπνου:*** Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 ως 400 mg/ημέρα. Το modafinil μπορεί να λαμβάνεται διηρημένο σε 2 δόσεις, μία το πρωί και μία το μεσημέρι, ή ως εφάπαξ δόση το πρωί, σύμφωνα με τη γνώμη του ιατρού και την ανταπόκριση του ασθενούς. Για τους ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας/υπόπνοιας ύπνου (OSAHS), επιπλέον της συμπτωματικής αυτής θεραπείας, άλλα μέτρα θεραπείας όπως η βελτιστοποιημένη θεραπεία CPAP (Συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών) πρέπει να συνεχιστούν. ***Μέτρια έως σοβαρή χρόνια διαταραχή του ύπνου σχετιζόμενη με εναλλασσόμενα ωράρια εργασίας (SWSD):*** Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 mg. Το MODIODAL πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ δόση περίπου 1 ώρα πριν την έναρξη του ωραρίου εργασίας. Το MODIODAL πρέπει να λαμβάνεται περιοδικά (δηλαδή μόνο κατά τα ωράρια εργασίας). Ηλικιωμένοι: αρχική δόση 100 mg/ημέρα. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια: η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μην υπερβαίνει το ήμισυ της αρχικά προτεινόμενης (100 - 200 mg/ημέρα). Παιδιά: Καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί για τις αναφερόμενες ενδείξεις, η χρήση του modafinil δεν συνιστάται σ'αυτό τον πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4). **4.3. Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος. Κύηση, γαλουχία, μέτρια ως σοβαρή υπέρταση, ιστορικό υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας ή ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές τύπου ισχαιμίας μυοκαρδίου, θωρακικό άλγος, αρρυθμία, πρόπτωση μιτροειδούς σχετιζόμενη με χρήση διεγερτικών του ΚΝΣ. **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** •Σοβαρό εξάνθημα για το οποίο απαιτήθηκε νοσοκομειακή νοσηλεία και διακοπή της θεραπείας έχει αναφερθεί με τη χρήση του modafinil, που συνέβη μέσα σε 1 έως 5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας {μεμονωμένα περιστατικά έχουν αναφερθεί μετά από παρατεταμένη θεραπεία (π.χ 3 μήνες)}. Σε κλινικές μελέτες του modafinil η συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος που είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας ήταν περίπου 0,8% (13 ανά 1.585) σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας <17 ετών), και στο ποσοστό αυτό περιλαμβάνονται και περιστατικά σοβαρού εξανθήματος. Δεν έχουν αναφερθεί σοβαρά δερματικά εξανθήματα σε κλινικές μελέτες του modafinil με ενήλικες ασθενείς (0 ανά 4.264). Το modafinil θα πρέπει να διακόπτεται με το πρώτο σημείο εξανθήματος και να μην επαναχορηγείται (βλέπε παράγραφο 4.8). •Σε ασθενείς με σοβαρή αγχώδη νεύρωση η αγωγή με modafinil θα πρέπει να γίνεται σε ειδικές μονάδες.•Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν και αυτοκτονικό ιδεασμό, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με modafinil. Σε αυτές τις περιπτώσεις το modafinil θα πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναχορηγείται. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη χορήγηση modafinil σε ασθενείς με ιστορικό ψύχωσης, κατάθλιψης ή μανίας, δεδομένης της πιθανής εμφάνισης ή επιδείνωσης των ψυχιατρικών συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο4.8). Προσοχή επίσης θα πρέπει να δίδεται στη χορήγηση του modafinil σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού, φαρμακευτικής κατάχρησης ή χρήσης απαγορευμένων ουσιών. • Το modafinil πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε ηλικιωμένους. •Σε υπερτασικούς ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός, διότι υπάρχει πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. •Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί λόγω χρήσης του modafinil. Για τη διασφάλιση επαρκούς αντισύλληψης, απαιτείται λήψη εναλλακτικών ή συμπληρωματικών μεθόδων αντισύλληψης για 2 επιπλέον κύκλους μετά τη διακοπή του Modiodal. • Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση. •Τα δισκία του Modiodal περιέχουν λακτόζη και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με δυσανεξία στη λακτόζη, έλλειψη ενζύμου Lapp λακτάσης, ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Το modafinil ενδέχεται να ενισχύει τον ίδιο το μεταβολισμό του, μέσω επαγωγής της δραστηριότητας του CYP3A4/5, ωστόσο το αποτέλεσμα είναι μέτριο και δεν είναι πιθανό να υπάρχουν κλινικές συνέπειες λόγω μακροχρόνιας χρήσης. *Αντισπασμωδικά* Συγχορήγηση πιθανών επαγωγέων της δραστηριότητας του CYP, όπως η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα του modafinil στο πλάσμα. Λόγω πιθανής αναστολής του CYP2C19 και καταστολής του CYP2C9 από το modafinil, η κάθαρση της φαινυτοΐνης μπορεί να ελαττωθεί όταν το Modiodal χορηγείται ταυτόχρονα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας από φαινυτοΐνη. *Από του στόματος αντισυλληπτικά* Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί λόγω επαγωγής του CYP3A4/5 από το modafinil. Όταν χρησιμοποιούνται από του στόματος αντισυλληπτικά, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προϊόντα που περιέχουν 50 μικρογραμμάρια αιθινυλοιστραδιόλη ή περισσότερο ή να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής/ταυτόχρονης αντισυλληπτικής μεθόδου. *Αντικαταθλιπτικά* Ορισμένα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ορισμένοι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης μεταβαλίζονται εκτενώς από το CYP2D6. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια CYP2D6 (περίπου 10% του πληθυσμού) η σπουδαιότητα μίας μεταβολικής οδού που εμπλέκει το CYP2C19, η οποία φυσιολογικά είναι επικουρική, γίνεται μεγαλύτερη. Καθώς το modafinil ενδέχεται να αναστέλλει το CYP2C19, μπορεί να απαιτούνται μικρότερες δόσεις αντικαταθλιπτικών σε αυτούς τους ασθενείς. *Αντιπηκτικά* Λόγω πιθανής καταστολής του CYP2C9 από το modafinil, η κάθαρση της βαρφαρίνης μπορεί να μειωθεί όταν το Modiodal χορηγείται ταυτόχρονα. Οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της χρήσης του Modiodal καθώς και μετά από αλλαγές στη δοσολογία του. *Άλλα φάρμακα* Φάρμακα τα οποία αποβάλλονται σε μεγάλο βαθμό μέσω μεταβολισμού από το CYP2C19, όπως η διαζεπάμη, η προπανολόλη και η ομεπραζόλη, ενδέχεται να εμφανίσουν μειωμένη κάθαρση κατά τη συγχορήγησή τους με το Modiodal, και συνεπώς να απαιτείται μείωση της δόσης τους. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί in vitro επαγωγή της δραστηριότητας των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4/5 σε ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα, η οποία αν συνέβαινε in vivo θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα στο αίμα των φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα αυτά, μειώνοντας έτσι πιθανώς τη θεραπευτική αποτελεσματικότητά τους. Αποτελέσματα κλινικών μελετών αλληλεπίδρασης υποδεικνύουν ότι τις μεγαλύτερες επιδράσεις ενδέχεται να δέχονται τα υποστρώματα του CYP3A4/5 που υφίστανται σημαντική προσυστηματική αποβολή (πχ. κυκλοσπορίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV). Σε ένα περιστατικό, παρατηρήθηκε μείωση 50% στη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης σε έναν ασθενή που λάμβανε κυκλοσπορίνη, στον οποίο άρχισε να χορηγείται ταυτόχρονα modafinil. **4.6. Κύηση και γαλουχία** *Κύηση* •Μελέτες σε πειραματόζωα δεν αποκάλυψαν τερατογόνο ή εμβρυοτοξική δράση. • Το modafinil δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους, δεδομένου ότι δεν έχουν διενεργηθεί επαρκείς κλινικές μελέτες στον άνθρωπο, και δεν είναι σκόπιμο να βασιστεί κανείς στις μελέτες επί των πειραματόζωων. *Γαλουχία* •Η χρήση του modafinil αντενδείκνυται κατά το θηλασμό. **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του modafinil στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε κάθε περίπτωση, λόγω της φύσης της νόσου, οι ασθενείς που απαιτούν θεραπεία με modafinil δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες** Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία, όπως προέκυψαν από κλινικές μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 1561 ασθενείς που έλαβαν modafinil ήταν οι ακόλουθες: πολύ συχνές ≥ 1/10, συχνές ≥ 1/100 έως ≤ 1/10, όχι συχνές ≥ 1/1000 έως ≤ 1/100, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). *Έρευνες Συχνές:* δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, έχουν παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης και της γλουταμιλτρανοφεράσης *Όχι συχνές:* ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους **Καρδιακές διαταραχές** *Συχνές:* ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, έκτακτες συστολές, αρρυθμία, βραδυκαρδία **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** *Όχι συχνές:* ηωσινοφιλία, λευκοπενία **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** *Πολύ συχνές:* κεφαλαλγία *Συχνές:* ζάλη, υπνηλία, παραισθησία *Όχι συχνές:* δυσκινησία, υπερτονία, υπερκινησία, αμνησία, τρόμος, ίλιγγος, διέγερση ΚΝΣ, υπαισθησία, έλλειψη συντονισμού, διαταραχή κίνησης, διαταραχή λόγου, αλλοίωση γεύσης **Οφθαλμικές διαταραχές** *Συχνές:* θόλωση όρασης *Όχι συχνές:* ανώμαλη όραση, ξηροφθαλμία **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** *Όχι συχνές:* δύσπνοια, αυξημένος βήχας, άσθμα, επίσταξη **Διαταραχές του γαστρεντερικού** *Συχνές:* κοιλιακό άλγος, ναυτία, ξηροστομία, διάρροια, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα *Όχι συχνές:* μετεωρισμός, παλινδρόμηση, έμετος, γλωσσίτιδα, δυσφαγία, στοματικά έλκη **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** *Όχι συχνές:* ούρα μη φυσιολογικά, συχνουρία **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** *Όχι συχνές:* εφίδρωση, εξάνθημα, ακμή, κνησμός *Μη γνωστές:* σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων πολύμορφου ερυθήματος και συνδρόμου Steven – Johnson, Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση και Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** *Όχι συχνές:* οσφυαλγία, αυχεναλγία, μυοσθένεια, μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, αρθραλγία, δεσμίδωση **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** *Συχνές:* μειωμένη όρεξη *Όχι συχνές:* υπερχοληστεραιμία, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, αυξημένη όρεξη **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** *Όχι συχνές:* φαρυγγίτιδα, κολπίτιδα, ρινίτιδα **Αγγειακές διαταραχές** *Συχνές:* αγγειοδιαστολή *Όχι συχνές:* υπέρταση, υπόταση **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** *Συχνές:* θωρακικό άλγος *Όχι συχνές:* περιφερικό οίδημα, δίψα **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** *Συχνές:* ήπια αλλεργική αντίδραση *Μη γνωστές:* αγγειοοίδημα, κνίδωση (εξάνθημα) Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (με χαρακτηριστικά γνωρίσματα όπως πυρετός, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια και ένδειξη για ταυτόχρονη εμπλοκή άλλων οργάνων) **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** *Όχι συχνές:* διαταραχές εμμήνου ρύσης **Ψυχιατρικές διαταραχές** *Συχνές:* νευρικότητα, αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, μη φυσιολογική σκέψη, σύγχυση *Όχι συχνές:* διαταραχή ύπνου, διέγερση, ανώμαλα όνειρα, συναισθηματική αστάθεια, μειωμένη γενετήσια ορμή, εχθρότητα, αποπροσωποποίηση, διαταραχή της προσωπικότητας, επιθετικότητα *Μη γνωστές:* ψύχωση, μανία, παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις και αυτοκτονικός ιδεασμός **4.9. Υπερδοσολογία** Στα συμπτώματα που συχνά συνοδεύουν τη λήψη υπερβολικής ποσότητας modafinil, μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, περιλαμβάνονται: αϋπνία, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως ανησυχία, αποπροσανατολισμός, σύγχυση, διέγερση και ψευδαίσθηση, πεπτικές διαταραχές όπως ναυτία και διάρροια και καρδιαγγειακές διαταραχές όπως ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπέρταση και θωρακικό άλγος. **Αντιμετώπιση** Νοσηλεία και παρακολούθηση της ψυχοκινητικής κατάστασης του ασθενούς, καρδιαγγειακή παρακολούθηση του ασθενούς για 48 ώρες.**5.ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1.Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Θεραπευτική κατηγορία: Κεντρικώς δρώντα συμπαθητικομιμητικά ATC N06BA07 •Στα πειραματόζωα το modafinil βελτιώνει την εγρήγορση και αυξάνει την κινητικότητα. Η δράση αυτή φαίνεται να είναι μερικά συνδεδεμένη με μία ενίσχυση της α-1-αδρενεργικής δραστηριότητας που εντοπίζεται ειδικά στον εγκέφαλο, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη καμίας άλλης καρδιαγγειακής, νεφρικής ή πεπτικής περιφερικής αδρενεργικής δραστηριότητας.•Το modafinil στον άνθρωπο αποκαθιστά και/ή βελτιώνει τα επίπεδα αγρυπνίας και εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση. Αλλαγές στις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους που εκφράζουν την εγρήγορση (σχέση έντασης ρυθμού α/ένταση ρυθμού θ) παρατηρήθηκαν μετά από μία αρχική δόση 100 mg το πρωί.•Αρχική δόση 200 mg το πρωί είχε σαν συνέπεια την αύξηση της λανθάνουσας περιόδου κατά τη δοκιμασία των πολλαπλών περιόδων του ύπνου. Χορήγηση δόσης 200 mg το πρωί δεν φαίνεται να επηρεάζει το νυχτερινό ύπνο. Χορήγηση 100 mg πρωί και μεσημέρι μπορεί να αυξήσει τον υποκειμενικό χρόνο που απαιτείται για την έλευση του ύπνου. Χορήγηση του ιδιοσκευάσματος τη νύχτα μπορεί να επιφέρει διαταραχές στον ύπνο. Η φαρμακοδυναμική αυτή δράση δεν φαίνεται να επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (απουσία καρδιαγγειακών ενεργειών).**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Το Modafinil είναι ρακεμικό μίγμα του οποίου τα εναντιομερή εμφανίζουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Ο χρόνος ημίζωής και η συστηματική έκθεση (AUC) του l-modafinil είναι περίπου τριπλάσια του d-εναντιομερούς. Φαινόμενη σταθερή κατάσταση επέρχεται μετά από 2-4 ημέρες χορήγησης. Η φαρμακοκινητική του modafinil είναι γραμμική και ανεξάρτητη από τη χορηγούμενη δόση. *Απορρόφηση:* Μετά μία από του στόματος χορήγηση, η απορρόφηση του modafinil είναι ικανοποιητική αλλά αργή. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται δύο με τρεις ώρες μετά τη λήψη. Οι απορροφούμενες ποσότητες αυξάνονται ανάλογα με τις χορηγούμενες δόσεις. Η ταυτόχρονη τροφή δεν επηρεάζει τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου αλλά είναι δυνατό να προκαλέσει παράταση του tmax για περίπου 1 ώρα. *Κατανομή:* Το modafinil συνδέεται μερικώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (62%), και ιδιαίτερα με την αλβουμίνη. Ο βαθμός της πρωτεϊνικής σύνδεσης είναι τέτοιος που καθιστά σχεδόν απίθανο τον κίνδυνο αλληλεπιδράσεων με άλλα ισχυρά συνδεόμενα φάρμακα. *Μεταβολισμός:* Το modafinil μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης (40-50% της δόσης), το modafinilic acid, δεν έχει φαρμακολογική δράση. *Απέκκριση:* Η απέκκριση του modafinil και των μεταβολιτών του γίνεται κύρια μέσω των νεφρών, ένα μικρό δε ποσοστό (<10%) αποβάλλεται αναλλοίωτο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής του modafinil είναι μεγάλος (10-12 ώρες) και επιτρέπει ένα θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε 1 ή 2 ημερήσιες δόσεις. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η φαρμακοκινητική του modafinil δεν άλλαξε, όμως η έκθεση (AUC) στο modafinilic acid αυξήθηκε περίπου 9 φορές (βλ. 4.2). Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια η κάθαρση μετά από του στόματος χορήγηση μειώθηκε περίπου 60% και η συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου διπλασιάστηκε. (βλ. 4.2) **5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας** Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα μετά από εφ' άπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις, δεν έδειξαν ιδιαίτερες τοξικές δράσεις. Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα, ούτε καμία τερατογόνο ή άλλη επίδραση στο νεογνό. Το φάρμακο δεν θεωρείται ότι έχει μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο δράση. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ 6.1. Κατάλογος των εκδόχων** Lactose, Maize starch, Magnesium monosilicate $2H_2O$ (compressil), Sodium croscarmellose (AC-DI-SOL), Polyvidone, Talc, Magnesium stearate. **6.2. Ασυμβατότητες** Καμία γνωστή **6.3. Διάρκεια ζωής** 3 χρόνια (36 μήνες) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25˚C) **6.4. Φύση και συστατικά του περιέκτη** 20 δισκία σε blister από PVC/Aluminium, 30 δισκία σε blister από PVC/Aluminium, 60 δισκία σε blister από PVC/Aluminium,90 δισκία σε blister από PVC/Aluminium **6.5. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας του ιδιοσκευάσματος** ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε., Λ. Κηφισίας 274, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα **7. ΚΩΔΙΚΟΙ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** 225370101 BTx30 (BLIST 3x10), 225370102 BTx60 (BLIST 6x10), 225370103 BTx90 (BLIST 9x10), 225370104 BTx20 (BLIST 2x10) **8. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ – ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ** Ιδιοσκεύασμα Πίνακα Δ του Ν 1729/87 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ** Αρ. Αδείας Κυκλοφορίας 43177/30-6-08

Βοηθήστε με γιατί το φάρμακο που αγοράζεις συμπληρώνεται την
«Κίτρινη Κάρτα»
Αναφέρετε:
• ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για το νέο φάρμακο
• Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Alvesco 160 μικρογραμμάρια, διάλυμα για εισπνοή από πίεση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.** Ένας ψεκασμός (δόση που αποδίδεται από το ακροφύσιο) περιέχει 160 μικρογραμμάρια ciclesonide. Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Διάλυμα για εισπνοή από πίεση, Διαυγές και άχρωμο. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία για τον έλεγχο του επίμονου άσθματος σε ενήλικες και εφήβους (12 ετών και άνω). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση δια εισπνοής μόνο. Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες και εφήβους: Η συνιστώμενη δόση Alvesco είναι 160 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως, η οποία οδηγεί σε έλεγχο του άσθματος στην πλειονότητα των ασθενών. Όμως, σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, μελέτη 12 εβδομάδων έχει δείξει ότι δόση 640 μικρογραμμαρίων/ημέρα (χορηγούμενη ως 320 μικρογραμμάρια δυο φορές ημερησίως) οδήγησε σε μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων αλλά χωρίς βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.1). Η μείωση της δόσης στα 80 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως μπορεί να είναι η αποτελεσματική δόση συντήρησης για ορισμένους ασθενείς. Το Alvesco πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται το βράδυ, αν και η προωινή χορήγηση της δόσης του Alvesco έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική. Η τελική απόφαση ως προς τη βραδινή ή προωινή χορήγηση της δόσης αφήνεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Με τη χορήγηση του Alvesco τα συμπτώματα αρχίζουν να βελτιώνονται εντός 24 ωρών. Αφού επιτευχθεί ο έλεγχος, η δόση του Alvesco πρέπει να εξατομικεύεται και να ρυθμίζεται στην ελάχιστη δόση που χρειάζεται για τη διατήρηση του αποτελεσματικού ελέγχου του άσθματος. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα κινδυνεύουν από εξάρσεις και πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εκτιμήσεις του ελέγχου του άσθματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας. Η αυξημένη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος δείχνει επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση από τη χρήση βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών είναι λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ό,τι συνήθως, πρέπει να ζητήσουν ιατρική εξέταση. Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμηθούν και πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιφλεγμονώδη θεραπευτική αγωγή (π.χ. μια υψηλότερη δόση Alvesco για βραχεία περίοδο [βλ. παράγραφο 5.1] ή ένας κύκλος χορήγησης από του στόματος κορτικοστεροειδών). Οι σοβαρές εξάρσεις του άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με το συνήθη τρόπο. Για να αντιμετωπιστούν οι ειδικές ανάγκες των ασθενών, όπως η δυσκολία στην ταυτόχρονη πίεση της δοσιμετρικής συσκευής με την εισπνοή, το Alvesco μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη συσκευή αεροθαλάμου AeroChamber Plus. Ειδικές ομάδες ασθενών: Δε χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη θεραπεία παιδιών 12 ετών και κάτω με το Alvesco. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού: Πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή οδηγίες ορθής χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών. Εάν η δοσιμετρική συσκευή είναι καινούργια ή αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από μία εβδομάδα, πρέπει να απελευθερωθούν τρεις ψεκασμοί στον αέρα. Δεν απαιτείται ανακίνηση της συσκευής αφού πρόκειται για διάλυμα αερολύματος. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής ο ασθενής πρέπει να είναι κατά προτίμηση καθιστός ή όρθιος και η δοσιμετρική συσκευή πρέπει να κρατιέται κάθετα με τον αντίχειρα τοποθετημένο στη βάση της, κάτω από το ακροφύσιο. Συμβουλεύτε τον ασθενή να αφαιρέσει το κάλυμμα του ακροφυσίου, να τοποθετήσει τη δοσιμετρική συσκευή στο στόμα του, να κλείσει τα χείλη γύρω από το ακροφύσιο και να εισπνεύσει αργά και βαθιά. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής από το στόμα, πρέπει να πιέσει το πάνω μέρος της δοσιμετρικής συσκευής προς τα κάτω. Στη συνέχεια, ο ασθενής πρέπει να αφαιρέσει τη δοσιμετρική συσκευή από το στόμα και να κρατήσει την αναπνοή του για περίπου 10 δευτερόλεπτα ή όσο αισθάνεται άνετα. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνεύσει μέσα στη δοσιμετρική συσκευή. Τέλος, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά και να επανατοποθετήσει το κάλυμμα του ακροφυσίου στη θέση του. Το ακροφύσιο πρέπει να καθαρίζεται με ένα στεγνό χαρτομάντηλο ή ύφασμα μια φορά την εβδομάδα. Η δοσιμετρική συσκευή δεν πρέπει να πλένεται ή να τοποθετείται στο νερό. Για λεπτομερείς οδηγίες, βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη ciclesonide ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές, ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις και μόνο στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί θεραπεύονται επαρκώς. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco δεν ενδείκνυται στη θεραπευτική αγωγή του status asthmaticus ή άλλων οξέων επεισοδίων άσθματος όπου απαιτείται η χρήση εντατικών μέτρων. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco δεν προορίζεται για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων άσθματος για τα οποία απαιτείται η χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν τέτοιου είδους φαρμακευτική αγωγή διάσωσης διαθέσιμη. Πιθανό να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν σε σύγκριση με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και στους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ρυθμιστεί η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών και των εφήβων που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σε περίπτωση καθυστέρησης της ανάπτυξης, η θεραπεία πρέπει να επανεξεταστεί με σκοπό την μείωση της δοσολογίας του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση που εξασφαλίζει αποτελεσματικό έλεγχο του άσθματος. Επίσης, πρέπει να αξιολογηθεί εάν ο ασθενής πρέπει να απευθυνθεί σε παιδίατρο εξοικειωμένο με νόσους του αναπνευστικού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Αναμένεται αυξημένη έκθεση των ασθενών με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές συστηματικές επιδράσεις. Τα οφέλη της εισπνεόμενης ciclesonide πρέπει να ελαχιστοποιούν την ανάγκη για χρήση από του στόματος χορηγούμενων στεροειδών. Ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από το στόμα, εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής εφεδρείας για σημαντικό χρονικό διάστημα μετά από την αλλαγή της θεραπείας τους σε εισπνεόμενη ciclesonide. Η πιθανότητα εμφάνισης αντίστοιχων συμπτωμάτων μπορεί να επιμένει για αρκετό χρόνο. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν εξειδικευμένες συμβουλές για τον καθορισμό της έκτασης της διαταραχής της επινεφριδιακής λειτουργίας πριν από οποιεσδήποτε προγραμματισμένες επεμβάσεις. Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη σε έκτακτες περιπτώσεις (ιατρικές ή χειρουργικές) και σε συγκεκριμένες διαδικασίες που είναι πιθανό να προκαλέσουν stress, η πιθανότητα υπολειτόμενης, μειωμένης επινεφριδιακής απάντησης, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή. Για την αλλαγή της θεραπείας ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή: Η αλλαγή της θεραπείας των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος στεροειδή σε θεραπεία με εισπνεόμενη ciclesonide και η ακολουθούσα αντιμετώπισή τους, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή καθότι η αποκατάσταση της μειωμένης φλοιοεπινεφριδιακής λειτουργίας, που οφείλεται σε παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να χρειαστεί αρκετό χρονικό διάστημα. Ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενα στεροειδή για μακρές χρονικές περιόδους ή σε υψηλές δόσεις, πιθανόν να παρουσιάσουν φλοιοεπινεφριδιακή καταστολή. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθεθεί τακτικά η φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία και να μειώνεται προσεκτικά η δόση των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών. Μετά από περίπου μία εβδομάδα, ξεκινά η σταδιακή διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών με μείωση της δόσης της πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμης ποσότητας κατά 1 mg ανά εβδομάδα. Για δόσεις συντήρησης πρεδνιζολόνης που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως μπορεί να κριθεί κατάλληλο να γίνουν με προσοχή μεγαλύτερες δοσολογικές μειώσεις ανά εβδομαδιαία χρονικά διαστήματα. Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται άσχημα κατά μη συγκεκριμένο τρόπο κατά τη διάρκεια της φάσης διακοπής της θεραπείας, παρά τη διατήρηση ή ακόμα και τη βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρυνθούν να επιμείνουν στη θεραπεία με την εισπνεόμενη ciclesonide και να συνεχίσουν τη διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών, εκτός εάν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από του στόματος και των οποίων η φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία εξακολουθεί να είναι μειωμένη, πρέπει να φέρουν προειδοποιητική κάρτα που να υποδεικνύει ότι χρειάζονται επιπρόσθετη θεραπεία με συστηματική χορήγηση στεροειδών κατά τη διάρκεια περιόδων stress, π.χ. επιδείνωσης των ασθματικών κρίσεων, λοιμώξεων θώρακα, μείζονος παρεμβαλόμενης νόσου, χειρουργικής επέμβασης, τραύματος κ.λπ. Η αντικατάσταση της θεραπευτικής αγωγής συστηματικώς χορηγούμενων στεροειδών από θεραπεία με εισπνοές μερικές φορές αποκαλύπτει αλλεργίες, όπως είναι η αλλεργική ρινίτιδα ή το έκζεμα, που ελέγχονταν προηγουμένως με τη συστηματική χορήγηση φαρμάκου. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού ή άλλα συμπτώματα βρογχοσυσπάσεως κατόπιν χορήγησης της δόσης πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση εισπνεόμενου βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικού, που συνήθως οδηγεί σε ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί και η θεραπεία με το Alvesco θα πρέπει να συνεχισθεί μόνο εάν κατόπιν προσεκτικής μελέτης, τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν του πιθανού κινδύνου. Ο συσχετισμός ανάμεσα στη βαρύτητα του άσθματος και στη γενική ευαισθησία όσον αφορά τις οξείες βρογχικές αντιδράσεις θα πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλ. λήμμα 4.8). Η τεχνική που εφαρμόζουν οι ασθενείς με τη δοσιμετρική συσκευή πρέπει να ελέγχεται τακτικά, με σκοπό να διασφαλίζεται ότι η ενεργοποίηση της δοσιμετρικής συσκευής συγχρονίζεται με την εισπνοή, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο τη βέλτιστη απόδοση του φαρμάκου στους πνεύμονες. Η ταυτόχρονη θεραπεία με κετοκοναζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Από in vitro δεδομένα προκύπτει ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ενεργού μεταβολίτη M1 της ciclesonide στον άνθρωπο. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε σταθεροποιημένη κατάσταση με ciclesonide και κετοκοναζόλη ως ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη M 1 αυξήθηκε κατά περίπου 3,5 φορές, ενώ η έκθεση στη ciclesonide δεν επηρεάστηκε. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, itraconazole) και ριτοναβίρη ή νελφιναβίρη) πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών. **4.6 Κύηση και γαλουχία** Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Σε μελέτες σε ζώα τα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι επάγουν τις διαμαρτίες διαπλάσεως (βλέπε λήμμα 5.3). Αυτό δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με ανθρώπους που λαμβάνουν τις συνιστώμενες εισπνεόμενες δόσεις. Όπως με άλλα γλυκοκορτικοειδή, η ciclesonide πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ciclesonide που απαιτείται για τη διατήρηση του ελέγχου του άσθματος. Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έλαβαν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπολειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων. Είναι άγνωστο εάν η ciclesonide εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ciclesonide σε γυναίκες που θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το παιδί. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Η εισπνεόμενη ciclesonide δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίπου 4% των ασθενών εκδήλωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με το Alvesco, το οποίο χορηγούντων σε ημερήσιες δόσεις με εύρος από 40 έως 1280 μικρογραμμάρια. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές ήταν ήπιες και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με το Alvesco. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης και είναι μια μη-συγκεκριμένη οξεία αντίδραση σε όλα τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη δραστική ουσία, το έκδοχο ή την ψύξη κατά την εξάτμιση στην περίπτωση δοσιμετρικών συσκευών εισπνοών. Σε σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ / Οργανικό σύστημα	Όχι συχνές (> 1/1000, < 1/100)	Πολύ σπάνιες (< 1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ασχημη γεύση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής όπως αίσθημα καύσου, φλεγμονή και ερεθισμός. Ξηρότητα της θέσης εφαρμογής	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βράγχος φωνής. Βήχας μετά από εισπνοή. Παράδοξος βρογχόσπασμος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Εξάνθημα και έκζεμα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Άμεσες ή όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα με οίδημα των χειλέων, της γλώσσας και του φάρυγγα

του Alvesco. Μπορεί να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, σύνδρομο ομοιάζον με Cushing, καταστολή επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση οστικής πυκνότητας, καταρράκτη, γλαύκωμα (βλ. επίσης λήμμα 4.4). **4.9 Υπερδοσολογία** Οξεία: Η εισπνοή από υγιείς εθελοντές μίας εφάπαξ δόσης 2880 μικρογραμμαρίων ciclesonide ήταν καλά ανεκτή. Η πιθανότητα εμφάνισης οξέων τοξικών επιδράσεων που ακολουθούν την υπερδοσολογία με εισπνεόμενη ciclesonide είναι χαμηλή. Κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Χρόνια: Κατόπιν παρατεταμένης χορήγησης 1280 μικρογραμμαρίων ciclesonide, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία επινεφριδιακής καταστολής. Ωστόσο, αν συνεχιστεί η χορήγηση δόσης υψηλότερης της συνιστώμενης για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος βαθμός επινεφριδιακής καταστολής. Μπορεί να απαιτηθεί παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αναφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή. Κωδικός ATC: R03B A08. Η ciclesonide παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών. Μετά από του στόματος εισπνοή, η ciclesonide μετατρέπεται ενζυμικά στους πνεύμονες, στον κύριο μεταβολίτη (C21-des-methylpropionyl-ciclesonide) ο οποίος έχει έκδηλη αντιφλεγμονώδη δράση και για το λόγο αυτό θεωρείται ο ενεργός μεταβολίτης. Σε τέσσερις κλινικές δοκιμές, έχει δειχθεί ότι η ciclesonide μειώνει την υπεραπαντητικότητα των αεροφόρων οδών στη μονοφωσφορική αδενοσίνη στους υπεραντιδραστικούς ασθενείς, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται με τη δόση των 640 μικρογραμμαρίων. Σε άλλη δοκιμή, η προθεραπεία με ciclesonide για επτά ημέρες μετρίασε σημαντικά τις αντιδράσεις πρώιμης και όψιμης φάσης που προκλήθηκαν μετά από εισπνοή αλλεργιογόνου. Η αγωγή με εισπνεόμενη ciclesonide αποδείχθηκε επίσης ότι μετριάζει την αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων (σύνολο ηωσινοφίλων) και των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών σε επαγόμενα πτύελα. Ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε την AUC της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα σε 26 ενήλικους ασθματικούς ασθενείς μετά από αγωγή 7 ημερών. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η αγωγή με 320, 640 και 1280 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, δεν μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τις μέσες τιμές της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα (AUC(0-24)/24 ώρες) ούτε έδειξε κάποια δοσοεξαρτώμενη επίδραση. Σε κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 164 ενήλικες άνδρες και γυναίκες ασθματικοί ασθενείς, χορηγήθηκε ciclesonide σε δόσεις 320 μικρογραμμαρίων ή 640 μικρογραμμαρίων/ημέρα για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Κατόπιν διέγερσης με 1 και 250 μικρογραμμάρια cosyntropin, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων σε ενήλικες και εφήβους έχουν δείξει ότι η αγωγή με ciclesonide, είχε ως αποτέλεσμα βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία, μετρούμενη με τον FEV1 και τη μέγιστη εκπνευστική ροή, βελτιωμένο έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος και μειωμένη ανάγκη για εισπνεόμενους βήτα-2 αγωνιστές. Σε μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων με 680 ασθενείς με σοβαρό άσθμα, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με 500 - 1000 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης ανά ημέρα ή με ισοδύναμο, ποσοστό 87,3% και 93,3% των ασθενών δεν εκδήλωσε παρόξυσση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide, αντίστοιχα. Στο τέλος της περιόδου μελέτης των 12 εβδομάδων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων 160 μικρογραμμαρίων και 640 μικρογραμμαρίων ciclesonide ανά ημέρα, αναφορικά με την εμφάνιση παρόξυνσης μετά την πρώτη ημέρα της μελέτης: 43 ασθενείς/339 (= 12,7%) στην ομάδα των 160 μικρογραμμαρίων/ημέρα και 23 ασθενείς/341 (= 6,7%) στην ομάδα των 640 μικρογραμμαρίων/ημέρα (λόγος κινδύνου= 0,526, p= 0,0134). Και οι δύο δόσεις ciclesonide οδήγησαν σε συγκρίσιμες τιμές FEV1 στις 12 εβδομάδες. Ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στο 3,8% και 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, αντίστοιχα. Δεν έγινε μελέτη για σύγκριση των ημερήσιων δόσεων 160 μικρογραμμαρίων, 320 μικρογραμμαρίων και 640 μικρογραμμαρίων σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η ciclesonide παρουσιάζεται ως διάλυμα αερολύματος, που αποτελείται από προωθητικό υλικό HFA-134a και αιθανόλη, το οποίο επιδεικνύει γραμμική σχέση ανάμεσα στις διάφορες δόσεις, περιεκτικότητες εισπνοών και τη συστηματική έκθεση. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ: Μελέτες με από του στόματος και ενδοφλεβίως χορηγούμενη ραδιοεπισημασμένη ciclesonide έχουν δείξει ατελή έκταση της από του στόματος απορρόφησης (24,5%). Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και της ciclesonide και του ενεργού μεταβολίτη της είναι αμελητέα (<0,5% για την ciclesonide, <1% για το μεταβολίτη). Με βάση ένα πείραμα γ-σπινθηρογραφίας, η εναπόθεση στους πνεύμονες σε υγιή άτομα είναι 52%. Σε άμεση σχέση με αυτή την τιμή, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι >50% χρησιμοποιώντας τη δοσιμετρική συσκευή εισπνοών της ciclesonide. Καθώς η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι <1%, η ποσότητα της εισπνεόμενης ciclesonide που καταπίνεται, δε συμβάλλει στη συστηματική απορρόφηση. ΚΑΤΑΝΟΜΗ: Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, η αρχική φάση κατανομής της ciclesonide ήταν ταχεία και σε συμφωνία με την υψηλή λιποφιλία που παρουσιάζει. Ο όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 2,9 l/kg. Η συνολική κάθαρση ορού της ciclesonide είναι υψηλή (κατά μέσο όρο 2,0 l/ώρα/kg) υποδεικνύοντας υψηλή ηπατική απέκκριση. Το ποσοστό ciclesonide το οποίο συνδέεται με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 99%, και εκείνο του ενεργού μεταβολίτη της ήταν 98-99%, υποδεικνύοντας μια σχεδόν πλήρη σύνδεση της κυκλοφορούσας ciclesonide/του ενεργού μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ: Η ciclesonide υδρολύεται κυρίως στο βιολογικώς ενεργό της μεταβολίτη μέσω των ενζύμων της εστεράσης στον πνεύμονα. Μια διερεύνηση του περαιτέρω ενζυμικού μεταβολισμού από τα μικροσώμα του ανθρώπινου ήπατος έδειξε ότι αυτή η ένωση μεταβολίζεται, με κατάλυση από το CYP3A4, κατά κύριο λόγο σε υδροξυλιωμένους ανενεργούς μεταβολίτες. Επιπλέον, οι αναστρέψιμες, εστερικές, λιπόφιλες, συζυγείς ενώσεις του ενεργού μεταβολίτη με λιπαρά οξέα ανιχνεύθηκαν στους πνεύμονες. ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ: Η ciclesonide, μετά από του στόματος και από ενδοφλέβια χορήγηση, απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων (67%), γεγονός που υποδεικνύει ότι η απέκκριση μέσω της χολής είναι η κύρια οδός απομάκρυνσής της. Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ: Η ciclesonide δεν παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλλαγές σε ασθενείς με ήπιο άσθμα συγκριτικά με υγιή άτομα. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ Ή ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: Η ηλικία δεν επηρεάζει τη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, σύμφωνα με πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες. Η μειωμένη ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την απομάκρυνση των κορτικοστεροειδών. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία που έπασχαν από ηπατική κίρρωση, παρατηρήθηκε υψηλότερη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη. Λόγω της έλλειψης νεφρικής απέκκρισης του ενεργού μεταβολίτη, μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν έχουν πραγματοποιηθεί. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Τα προκλινικά δεδομένα με τη ciclesonide δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν συγγενείς διαμαρτίες (λυκόστομα, σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα δε φαίνεται να ισχύουν στον άνθρωπο όταν χορηγούνται οι συνιστώμενες δόσεις. Σε δύο μελέτες 12 μηνών σε σκύλους, παρατηρήθηκε στη μέγιστη δόση, μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία δράση στις οωθήκες (ειδικότερα ατροφία). Αυτή η δράση παρατηρήθηκε σε συστηματικές εκθέσεις 5,27 – 8,34 φορές αυτών που σημειώθηκαν στην ημερήσια δόση των 160 μg. Η σημασία αυτού του ευρήματος στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Μελέτες σε ζώα με άλλα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια της κυήσεως μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καθυστέρηση της ενδομητρίου ανάπτυξης, για καρδιαγγειακή και/ή μεταβολική νόσο των ενηλίκων και/ή για μόνιμες αλλαγές στην πυκνότητα του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, για ανακύκλωση νευρομεταβιβαστών και συμπληρωφορά. Η συσχέτιση αυτών των στοιχείων σε ανθρώπους που λαμβάνουν ciclesonide δια εισπνοής είναι άγνωστη. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Νορφλουράνιο (HFA-134a), Αιθανόλη, άνυδρη. **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί - 1 χρόνος, 60 και 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί - 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Ο περιέκτης περιέχει υγρό υπό πίεση. Μην τον εκθέσετε σε θερμοκρασίες άνω των 50°C. Ο περιέκτης δεν πρέπει να τρυπηθεί, να σπάσει ή να καεί ακόμα και όταν είναι εμφανώς άδειος. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Η δοσιμετρική συσκευή αποτελείται από ένα υπ