

Άπνοια κατά τον ύπνο και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: Ένας φαύλος κύκλος βρίσκει διέξοδο;

Κ.Θ. Κωστίκας¹
Σ. Λουκίδης²

¹Ειδικευόμενος Πνευμονολόγος, Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική ΝΝΘΑ, ²Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α', Πνευμονολογική Κλινική ΝΙΜΤΣ

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, καρδιακή ανεπάρκεια, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, CPAP

Συνομογραφίες:

SAHS (sleep apnea-hypopnea syndrome): σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο

OSA (obstructive sleep apnea): αποφρακτική άπνοια κατά τον ύπνο

CSA (central sleep apnea): κεντρική άπνοια κατά τον ύπνο

AHI (apnea-hypopnea index): δείκτης απνοιών-υποπνοιών

CPAP (continuous positive airway pressure): συνεχής θετικής πίεση αεραγωγών

CHF (congestive heart failure): συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Αλληλογραφία:

Κωνσταντίνος Θ. Κωστίκας,
Αλκιβιάδου 101, Αθήνα 10446,
Τηλ. 210-8815359, 694-4780616,
e-mail: ktk@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και το σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο αποτελούν δύο νοσολογικές οντότητες με υψηλή επίπτωση στο γενικό πληθυσμό, οι οποίες συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Έχει διαπιστωθεί ότι, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, συχνά παρατηρούνται διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο που χαρακτηρίζονται από επεισόδια κεντρικών ή περιφερικών απνοιών ή υποπνοιών, ενώ και οι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο εμφανίζουν σημαντική επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση των δύο καταστάσεων περιλαμβάνει τόσο μηχανικούς όσο και νευρογενείς μηχανισμούς, με τη συμμετοχή κυρίως του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού για την αντιμετώπιση του συνδρόμου άπνοιας κατά τον ύπνο φαίνεται ότι έχει ευεργετικές συνέπειες και στη συνύπαρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια των ασθενών αυτών, ανοίγοντας νέους ορίζοντες στη θεραπευτική προσέγγιση αυτής της πάθησης. *Πνεύμων 2005, 18(1):17-25.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τις εξελίξεις στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας κατά τα τελευταία χρόνια, η επίπτωσή της εξακολουθεί να είναι υψηλή και να σχετίζεται με υψηλή θνητότητα. Έχει διαπιστωθεί ότι στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρούνται διαταραχές της αναπνοής, που χαρακτηρίζονται από επεισόδια απνοιών ή υποπνοιών κατά τον ύπνο. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση υποξυγοναιμίας (που επιφέρει διαταραχές στην ισορροπία αναγκών/παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο), αλλά και αφυπνίσεων που οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (με προφανείς επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό). Οι παθοφυσιολογικές συνέπειες

των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο, που δεν είναι ακόμη σαφές εάν αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα ή συνέπεια της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι πιθανό να συνεισφέρουν στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των καρδιαγγειακών ασθενών.

ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Οι αποφρακτικές άπνοιες (ή υπόπνοιες) οφείλονται σε πλήρη (ή μερική) σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα κατά τον ύπνο¹, ενώ οι κεντρικές άπνοιες και υπόπνοιες προκαλούνται από μείωση της κεντρικής αναπνευστικής ώσης (drive)². Οι κυριότεροι όροι που χρησιμοποιούνται σε αυτό το κείμενο παρατίθενται στον Πίνακα 1.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (congestive heart failure - CHF) προσβάλλει 1,5-2% του πληθυσμού³ και σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, με το μέσο όρο επιβίωσης από τη στιγμή της διάγνωσης να φτάνει τα 1,7 έτη για τους άνδρες και τα 3,2 έτη για τις γυναίκες, όπως φάνηκε στη Framingham Heart Study⁴. Παρά την επιτάχυνση της διάγνωσης και την προσπάθεια για εντατική θεραπευτική αντιμετώπιση, η πρόγνωση της νόσου παραμένει αμετάβλητη⁵. Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (sleep apnea-hypopnea syndrome - SAHS) είναι μια συχνή πάθηση, που αφορά το 9-14% των ανδρών και το 4-7% περίπου των γυναικών στις υπάρχουσες μελέτες⁶. Η επίπτωση των

Πίνακας 1. Ορισμοί*

Όρος	Ορισμός
Άπνοια	Διακοπή της ροής αέρα για περισσότερα από 10 sec
Υπόπνοια	Μείωση της ροής αέρα κάτω από το 50% του φυσιολογικού, συνήθως με συνοδό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο $\geq 4\%$ ή/και αφύπνιση
Αποφρακτική άπνοια (υπόπνοια) κατά τον ύπνο	Άπνοια (ή υπόπνοια) που οφείλεται σε πλήρη (ή μερική, αντίστοιχα) σύμπτωση του φάρυγγα κατά τον ύπνο
Κεντρική άπνοια (υπόπνοια) κατά τον ύπνο	Άπνοια (ή υπόπνοια) που οφείλεται σε πλήρη (ή μερική) απουσία κεντρικής αναπνευστικής ώσης προς τους αναπνευστικούς μυς κατά τον ύπνο
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI)	Αριθμός απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Αποτελεί μέτρο της βαρύτητας του συνδρόμου απνοιών κατά τον ύπνο
Αποκορεσμός	Μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, συνήθως στο πλαίσιο άπνοιας ή υπόπνοιας
Σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο (SAHS)	Η παρουσία τουλάχιστον 10-15 απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου, που σχετίζεται με ανάλογη συμπτωματολογία (ροχαλιτό, νυκτερινό αίσθημα δύσπνοιας-πνιγμονής, πρωινή κεφαλαλγία, υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας κ.λπ.)
Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (polysomnography)	Σύγχρονη ηλεκτροφυσιολογική καταγραφή της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής, ηλεκτροοφθαλμογραφικής, ηλεκτρομυογραφικής, ηλεκτροκαρδιογραφικής και αναπνευστικής δραστηριότητας, προκειμένου να ανιχνευτούν διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο
Αφύπνιση (arousal)	Παροδική διακοπή του ύπνου, διάρκειας <10 sec
Περιοδική αναπνοή	Επαναλαμβανόμενος τύπος αναπνοής, στον οποίο περίοδοι φυσιολογικού ή αυξημένου αερισμού εναλλάσσονται με περιόδους μειωμένου αερισμού ή/και απουσίας αερισμού
Αναπνοή Cheyne-Stokes (CSR)	Η αναπνοή τύπου Cheyne-Stokes είναι μια μορφή διαταραχής της αναπνοής, η οποία χαρακτηρίζεται από επεισόδια κεντρικών απνοιών-υποπνοιών που εναλλάσσονται με υπέρπνοιες, κατά τα οποία παρατηρείται η χαρακτηριστική διαδοχική αυξομείωση (crescendo-decrescendo) του αναπνεόμενου όγκου. Παρατηρείται τυπικά σε καρδιακή ανεπάρκεια και σε μεγάλο υψόμετρο

* Προσαρμοσμένο από βιβλιογραφική παραπομπή 1 και 14

κεντρικής αιτιολογίας απνοιών κατά τον ύπνο δεν έχει υπολογιστεί στο γενικό πληθυσμό, αλλά φαίνεται ότι είναι σαφώς μικρότερη από εκείνη των αποφρακτικών απνοιών⁷. Στη μεγαλύτερη μελέτη ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις και διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο, τη Sleep Heart Health Study, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφάνιζαν 2,38 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο (obstructive sleep apnea - OSA)⁸. Αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα στις δύο μεγαλύτερες σειρές ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Σε μια προοπτική μελέτη 81 ασθενών με CHF διαπιστώθηκε ότι ποσοστό 40% εμφάνιζαν κεντρικές άπνοιες κατά τον ύπνο (central sleep apnea - CSA) και 11% OSA⁹, ενώ σε μια μεγαλύτερη αναδρομική σειρά 450 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια 33% εμφάνιζαν CSA και 37% OSA¹⁰. Στην τελευταία μελέτη, οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση OSA είναι για τους άνδρες η παχυσαρκία και για τις γυναίκες η μεγαλύτερη ηλικία, ενώ για την εμφάνιση CSA οι αντίστοιχοι παράγοντες είναι το ανδρικό φύλο, η υποκαπνία κατά την εγρήγορση, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής και η ηλικία, ενώ η παχυσαρκία δεν φάνηκε να παίζει συγκεκριμένο ρόλο¹⁰. Είναι ενδιαφέρον ότι, παρά τα προαναφερθέντα δεδομένα, οι σύγχρονες θεραπευτικές οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρονται αποκλειστικά σε ασθενείς κατά την εγρήγορση¹¹, χωρίς να εξετάζεται ο παράγοντας των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο και η πιθανή θεραπευτική προσέγγισή του. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αυξάνεται το ενδιαφέρον γύρω από τον πιθανό ρόλο των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο στην παθογένεια των καρδιαγγειακών παθήσεων^{8,12,13} και ιδιαίτερα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας^{14,15}.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το SAHS έχει συσχετιστεί με την παρουσία συστηματικής υπέρτασης, δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, πνευμονικής καρδιάς, ισχαιμίας του μυοκαρδίου και αιφνίδιου θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας^{13,16-18}. Οι συνέπειες αυτές είναι περισσότερο εκσεσημασμένες σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο ή μυοκαρδιοπάθεια, ενώ η ίδια η παρουσία OSA αποτελεί ανεξάρτητο πα-

ράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης¹⁹. Οι βασικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ SAHS και CHF παρατίθενται στη συνέχεια.

Παθοφυσιολογικές συνέπειες της OSA στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι αποφρακτικές άπνοιες, λόγω της σύγκλεισης του φάρυγγα, χαρακτηρίζονται από επιπόλαιες αναπνευστικές προσπάθειες, οι οποίες προκαλούν μεγάλη μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης. Έτσι, οδηγούν σε αύξηση της διατοιχωματικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (διαφορά μεταξύ ενδοκαρδιακής πίεσης και ενδοθωρακικής πίεσης) και, κατά συνέπεια, του μεταφορτίου²⁰. Παράλληλα, προκαλείται αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, με συνακόλουθη διάταση της δεξιάς κοιλίας και μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά²¹. Η μείωση του προφορτίου σε συνδυασμό με την αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας οδηγούν σε μείωση του όγκου παλμού²². Με έναν επιπρόσθετο μηχανισμό, η άπνοια προκαλεί καταστολή της ανασταλτικής για το συμπαθητικό νευρικό σύστημα δράσης των τασεοϋποδοχέων των πνευμόνων και, έτσι, ενισχύεται η δραστηριότητα του συμπαθητικού. Η υποξυγοναιμία και υπερκαπνία που ακολουθούν την άπνοια ενισχύουν περαιτέρω τη δραστηριότητα του συμπαθητικού, μέσω της διέγερσης χημειοϋποδοχέων. Έτσι, αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα και οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Ο συνδυασμός του αυξημένου μεταφορτίου και της αυξημένης καρδιακής συχνότητας αυξάνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ ταυτόχρονα η παροχή οξυγόνου είναι μειωμένη. Η κατάσταση αυτή προδιαθέτει στην εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου και αρρυθμιών, ενώ μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει σε υπερχρομία και, τελικά, σε ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας. Η επακόλουθη μείωση του όγκου παλμού θα οδηγήσει σε επανέναρξη του προαναφερθέντος παθοφυσιολογικού φαύλου κύκλου¹⁵.

Παθοφυσιολογικές συνέπειες της CSA στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί σε αυξημένη πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε χρόνια συμφόρηση στην πνευμονική κυκλοφορία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε διέγερση των πνευμο-

νικών υποδοχέων του παρασυμπαθητικού. Αυτό έχει ως συνέπεια οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια να εμφανίζουν χρόνιο υπεραερισμό²³. Το φαινόμενο αυτό επιδεινώνεται στην ύπτια θέση κατά τον ύπνο. Οι συνυπάρχουσες αφυπνίσεις οδηγούν σε περαιτέρω υπεραερισμό (υπέρπνοια) κατά τη διάρκεια της νύχτας, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της PaCO₂. Όταν η PaCO₂ πέσει κάτω από ένα οριακό επίπεδο, που είναι απαραίτητο για τη διέγερση του αερισμού, καταργείται η κεντρική αναπνευστική ώση και πυροδοτείται μια κεντρική άπνοια⁷. Η άπνοια αυτή διατηρείται έως ότου η PaCO₂ επανέλθει σε επίπεδο πάνω από τον ουδό που απαιτείται για τη διέγερση του αερισμού στο αναπνευστικό κέντρο². Οι CSA, σε αντίθεση με τις OSA, δεν συνοδεύονται από μεγάλη πτώση της ενδοθωρακικής πίεσης, και επομένως άμεσες συνέπειες στο καρδιαγγειακό. Αντίθετα, όπως και στην OSA έτσι και στη CSA, οι άπνοιες, η υποξυγοναιμία, η κατακράτηση CO₂ και οι επακόλουθες αφυπνίσεις προκαλούν περιοδικές αυξήσεις της δραστηριότητας του συμπαθητικού. Έτσι, η συνακόλουθη αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας οδηγούν και πάλι σε αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, η οποία δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση της παροχής οξυγόνου. Τελική συνέπεια είναι και πάλι η δημιουργία ενός αντίστοιχου παθοφυσιολογικού φαύλου κύκλου¹⁴. Οι επαναλαμβανόμενες κεντρικές άπνοιες στους ασθενείς με CHF συχνά λαμβάνουν το χαρακτήρα περιοδικής αναπνοής ή/και αναπνοής τύπου Cheyne-Stokes (Cheyne-Stokes Respiration - CSR), που αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα στους ασθενείς αυτούς.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της OSA στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ανάλογα με εκείνα που χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Τυπικά, πρόκειται για υπέρβαρους άνδρες με ιστορικό ροχαλητού¹⁵. Μια ενδιαφέρουσα διαφορά, την οποία θα πρέπει να έχει υπόψη του ο κλινικός γιατρός, είναι ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς δεν εμφανίζουν υποκειμενικό αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας^{9,24}. Αντίστοιχα, οι ασθενείς με CSA μπορεί να αναφέρουν επεισόδια παροξυσμικής νυκτερινής δύσπνοιας, αλλά και πάλι οι πε-

ρισσότεροι από αυτούς δεν αναφέρουν υπερβολικό ροχαλητό ή υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας⁹. Σε πολλούς ασθενείς με CHF έχει περιγραφεί συνύπαρξη κεντρικών και αποφρακτικών άπνοιών. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη περιγράφεται μια προοδευτική μετάβαση από αποφρακτικού κυρίως τύπου άπνοιες κατά την αρχή του ύπνου σε κεντρικού τύπου άπνοιες κατά το τέλος του ύπνου²⁵. Στη μελέτη αυτή τονίζεται ο πιθανός ρόλος των διαταραχών της αναπνοής στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας των ασθενών αυτών κατά τη διάρκεια του ύπνου.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η κλασική θεραπευτική προσέγγιση για την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είναι η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airways pressure - CPAP) μέσω μιας ρινικής μάσκας (nasal CPAP, nCPAP)^{1,8}. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια ρινοστοματική μάσκα ή μάσκα προσώπου (full face). Η πρώτη αναφορά για αντιμετώπιση της OSA με εφαρμογή CPAP έγινε από τους Sullivan και συν.²⁶, ενώ η εφαρμογή CPAP σε ασθενείς με OSA και CHF περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1989 από την ομάδα του T. Douglas Bradley στο Toronto του Καναδά²⁷. Η εφαρμογή της CPAP στους ασθενείς με OSA παρεμποδίζει τη σύγκλιση των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, καταργώντας το βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό του συνδρόμου. Τα οφέλη από την εφαρμογή CPAP σε ασθενείς με CHF απορρέουν από τρεις πιθανούς μηχανισμούς: (α) η CPAP αυξάνει την ενδοθωρακική πίεση και μειώνει τη διατοιχωματική πίεση (μεταφορτίο) της αριστερής κοιλίας, βελτιώνοντας την καρδιακή παροχή²⁸, (β) στους ασθενείς με CHF και OSA ή CSA η CPAP περιορίζει τις νυκτερινές διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης μέσω της εξάλειψης των άπνοιών και (γ) η CPAP μειώνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω της εξάλειψης των αφυπνίσεων και της υποξυγοναιμίας που σχετίζεται με τις άπνοιες.

CPAP και OSA

Σε πολυάριθμες μελέτες έχει δειχθεί η χρησιμότητα της CPAP σε ασθενείς με σταθερή CHF και OSA. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με CHF και OSA, διαπιστώθη-

κε ότι το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας αυξάνεται κατά τη μετάβαση από την εγρήγορηση στο στάδιο 2 του ύπνου²⁹. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των αποφρακτικών απνοιών με CPAP οδήγησε σε ελάττωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και της καρδιακής συχνότητας, ενώ ελάττωσε και το έργο των εισπνευστικών μυών στους ασθενείς αυτούς. Η ίδια ερευνητική ομάδα διαπίστωσε ότι η εφαρμογή CPAP σε ασθενείς με CHF και OSA προκάλεσε σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας³⁰. Οι ερευνητές έδειξαν ότι οι συνέπειες αυτές οφείλονται σε επίδραση της CPAP στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, μέσω της αύξησης της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων του κυκλοφορικού (baroreceptor reflex sensitivity). Σε μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη φάνηκε ότι σε ασθενείς με CHF και μέτρια προς σοβαρή OSA, η αποτελεσματική αντιμετώπιση της OSA με CPAP για ένα μήνα οδήγησε σε αύξηση του κλάσματος εξώθησης και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας³¹. Το ενδιαφέρον στις προαναφερθείσες μελέτες είναι το γεγονός ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της CPAP διατηρούνται και μετά τη διακοπή της. Είναι ενδιαφέρον, επίσης, ότι οι θετικές συνέπειες της CPAP παρατηρούνται κατά κανόνα άμεσα, ακόμη και από το πρώτο βράδυ εφαρμογής της. Συγκεκριμένα, σε μια προοπτική μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αποφρακτικές ή κεντρικές άπνοιες κατά τον ύπνο διαπιστώθηκε ότι η εξάλειψη των απνοιών με τη χορήγηση CPAP οδήγησε σε άμεση μείωση των αρρυθμολογικών συμβαμάτων κοιλιακής προέλευσης, από το πρώτο βράδυ εφαρμογής της CPAP³².

Η εφαρμογή CPAP φαίνεται ότι περιορίζει και την αρτηριακή υπέρταση, που αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς με OSA. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη παράλληλη μελέτη, εξετάστηκε η επίδραση της χορήγησης ρινικής CPAP σε θεραπευτικά και υποθεραπευτικά επίπεδα στην αρτηριακή πίεση ασθενών με OSA³³. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπευτικά επίπεδα CPAP εμφάνιζαν σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο κατά τη διάρκεια της νύχτας όσο και κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς και μείωση της ημερήσιας υπνηλίας και βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν περισσότερο εμφανή σε ασθενείς με σοβαρότερες μορφές OSA.

CPAP και CSA-CSR

Η εφαρμογή της CPAP φαίνεται ότι σε ασθενείς με CHF, βελτιώνει και τις κεντρικές άπνοιες και την περιοδική αναπνοή κατά τον ύπνο αν και οι σχετικοί μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως¹⁹. Στις πρώτες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες εφαρμογής CPAP για διάστημα 1-3 μηνών, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, διαπιστώθηκε σημαντικός περιορισμός της αναπνοής Cheyne-Stokes, καθώς και βελτίωση της οξυγόνωσης και μείωση των αφυπνίσεων κατά τη διάρκεια της νύχτας³⁴⁻³⁶. Σε μια πιο πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη φάνηκε ότι η εφαρμογή CPAP ήταν ευεργετική για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που εμφάνιζαν CSA-CSR, σε αντίθεση με εκείνους που δεν εμφάνιζαν περιοδική αναπνοή³⁷. Οι ασθενείς με CHF και CSA-CSR παρουσίασαν σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας μετά από 3 μήνες εφαρμογής CPAP, καθώς και βελτίωση της συνολικής επιβίωσής τους μετά από 2,2 έτη παρακολούθησης. Η θετική επίδραση της CPAP στην περιοδική αναπνοή των ασθενών με CHF φαίνεται ότι οφείλεται στην αύξηση της PaCO₂ σε επίπεδα πάνω από τον ουδό για την εμφάνιση άπνοιας (apneic threshold). Ένας πιθανός μηχανισμός που έχει προταθεί στις μελέτες αυτές περιλαμβάνει τη μείωση του κατά λεπτό αερισμού, μέσω της ανακατανομής του ενδαγγειακού όγκου εκτός των πνευμόνων ο οποίος οδηγεί σε μείωση του ερεθισμού των πνευμονικών υποδοχέων του παρασυμπαθητικού, με τελικό επακόλουθο την αύξηση της PaCO₂. Είναι γνωστό επίσης ότι, σε ασθενείς με CSA, συνυπάρχει και κάποιος βαθμός απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου³⁸, ο οποίος είναι δυνητικά αναστρέψιμος με την εφαρμογή θετικών πιέσεων στους αεραγωγούς.

Τα αποτελέσματα της CPAP στις κεντρικού τύπου άπνοιες και την περιοδική αναπνοή φαίνεται ότι δεν είναι τόσο άμεσα όσο στους ασθενείς με OSA. Στις αρχικές μελέτες σε ασθενείς με CHF και CSR, η εφαρμογή CPAP για βραχυχρόνια διαστήματα (έως 2 εβδομάδες) δεν βελτίωσε τη CSR^{39,40}. Επίσης, η χορήγηση CPAP σε ασθενείς με CSA και CHF δεν περιορίσε τον αριθμό επεισοδίων κεντρικής άπνοιας κατά το πρώτο βράδυ εφαρμογής της³². Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η CPAP δρα σε πρώτο χρόνο βελτιώνοντας την καρδιακή λειτουργία και, μέσω αυτής της βελτίωσης μπορεί, σε δεύ-

τερο χρόνο, να επιφέρει μείωση των κεντρικών απνοιών και της περιοδικής αναπνοής. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι, για την εξάλειψη της CSA σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας απαιτούνται υψηλά επίπεδα CPAP (9-16,5 cm H₂O)⁴¹, τα οποία δεν εφαρμόστηκαν στις περισσότερες από τις προαναφερθείσες μελέτες. Η σοβαρή CSA, συνεπώς, αποτελεί ένα πιθανό παράγοντα που ευθύνεται για τη μη ανταπόκριση κάποιων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στην εφαρμογή CPAP. Προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της θεραπείας με CPAP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA μια μεγάλη 5ετής προοπτική πολυκεντρική μελέτη, η Canadian Positive Airway Pressure trial (CANPAP) βρίσκεται σήμερα σε εξέλιξη τα πρώτα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται μετά από 2 έτη περίπου⁴².

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η εφαρμογή της CPAP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει κάποια μειονεκτήματα. Δύο δυνητικές ανεπιθύμητες συνέπειες από τη χρήση της CPAP είναι η μείωση της καρδιακής παροχής και η εμφάνιση υπότασης. Τα φαινόμενα αυτά, όπως προαναφέρθηκε, θα μπορούσαν να είναι ιδιαίτερα έντονα με την εφαρμογή των υψηλών πιέσεων που απαιτούνται για την εξάλειψη της αναπνοής Cheyne-Stokes. Οι ασθενείς με CHF, που μπορεί να έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο ή/και να λαμβάνουν αγγειοδιασταλτικά φάρμακα ή β-αποκλειστές, είναι συχνά εξαιρετικά δύσκολο να αντιρροπήσουν τις μεγάλες αυξήσεις της ενδοθωρακικής πίεσης που προκαλούν τα υψηλά επίπεδα CPAP, με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο εκτεθειμένοι σε αυτές τις ανεπιθύμητες συνέπειες.

Μια πιθανή λύση στο πρόβλημα της χορήγησης των “ιδανικών” πιέσεων στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA-CSR μπορεί να δώσει μια σχετικά νέα μορφή προσαρμοζόμενου μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (Adaptive Pressure Support Servo-Ventilation), που παρέχεται μέσω της συσκευής Autoset CS (ResMed, Sydney, Australia). Η συσκευή αυτή χρησιμοποιεί έναν εξειδικευμένο αλγόριθμο ώστε να επιτύχει τα αιμοδυναμικά πλεονεκτήματα της εφαρμογής της CPAP στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σε συν-

δυασμό με την άμεση εξάλειψη της CSA-CSR και την αποφυγή της πρόκλησης υπεραερισμού και υποκαπνίας από τον αναπνευστήρα. Όταν ο ασθενής αναπνέει κανονικά η συσκευή παρέχει μια βασική υποστήριξη με μια τιμή CPAP της τάξης των 5 cm H₂O, ενώ όταν μειώνεται ή διακόπτεται η αναπνευστική του προσπάθεια (όπως συμβαίνει σε μια κεντρική άπνοια) παρέχει μια επιπρόσθετη μεταβαλλόμενη εισπνευστική πίεση (συνήθως 3-10 cm H₂O), με τελικό στόχο την επίτευξη της διατήρησης του αερισμού στο επίπεδο του 90% της μέσης τιμής του αερισμού του ασθενούς. Όταν ο ασθενής εμφανίζει εκ νέου αναπνευστική προσπάθεια, η συσκευή μειώνει την αναπνευστική υποστήριξη. Παράλληλα, σε περίπτωση άπνοιας παρέχει στον ασθενή μια βασική αναπνευστική συχνότητα της τάξης των 15 αναπνοών/λεπτό. Η εφαρμογή της Autoset CS σε έναν πληθυσμό με CSA και CSR οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των κεντρικών απνοιών και της CSR, καθώς και σε βελτίωση της ποιότητας του ύπνου, σε σχέση με την εφαρμογή της “κλασσικής” CPAP⁴³. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι η βελτίωση διαπιστώθηκε από την πρώτη νύχτα εφαρμογής της συσκευής. Σε μια νεότερη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη διπλή-τυφλή μελέτη εφαρμογής της Autoset CS σε ασθενείς με CHF και CSR, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των απνοιών κατά τον ύπνο μετά από ένα μήνα θεραπείας, καθώς και βελτίωση της ημερήσιας υπνηλίας των ασθενών που λάμβαναν θεραπευτικές πιέσεις με τη συσκευή αυτή⁴⁴.

Σε μια πρόσφατη μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της κολπικής βηματοδότησης σε μεγαλύτερη συχνότητα (με υπερκέρωση-overdrive) σε ασθενείς με CSA ή OSA⁴⁵. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς χωρίς CHF που έφεραν καρδιακούς βηματοδότες λόγω συμπτωματικής βραδυαρρυθμίας. Σε όσους από αυτούς τους ασθενείς διαπιστώθηκε CSA ή OSA, εφαρμόστηκε βηματοδότηση σε ρυθμό 15 σφύξεις ανά λεπτό πάνω από το βασικό νυκτερινό φλεβοκομβικό ρυθμό. Αυτή η βηματοδότηση οδήγησε σε μείωση των επεισοδίων άπνοιας στους ασθενείς αυτούς. Οι παρατηρήσεις αυτής της ερευνητικής ομάδας έχουν προκαλέσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον να και ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστούν οι ακριβείς μηχανισμοί και ο πιθανός ρόλος μιας τέτοιας θεραπευτικής προσέγγισης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διαταραχές του ρυθμού¹⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το γεγονός ότι οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο αποτελούν συχνό φαινόμενο για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, εξακολουθούν, σε αυτόν τον πληθυσμό, να υποδιαγιγνώσκονται και να υποθεραπεύονται. Αν και δεν υπάρχουν σήμερα ειδικές ενδείξεις-οδηγίες για την εκτέλεση μελέτης ύπνου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, είναι αναγκαία η αυξημένη εγρήγορση των γιατρών που αντιμετωπίζουν τέτοιους ασθενείς. Ιδιαίτερα όσοι ασθενείς εμφανίζουν

τους παράγοντες κινδύνου που προαναφέρθηκαν ή τα χαρακτηριστικά συμπτώματα (ροχαλητό, υπερβολική ημερήσια υπνηλία, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, πρωινές κεφαλαλγίες κ.λπ.), θα πρέπει να εξετάζονται με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, προκειμένου να διαπιστωθούν πιθανά επεισόδια αποφρακτικής ή κεντρικής άπνοιας κατά τον ύπνο. Η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση με την εφαρμογή CPAP ή νεότερων μορφών μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού είναι πιθανό να βελτιώσει την έκβαση της νόσου, το προσδόκιμο επιβίωσης και την ποιότητα της ζωής των ασθενών αυτών.

SUMMARY

Sleep apnea and congestive heart failure Are we heading towards the end of a vicious circle?

K.Th. Kostikas¹, St. Loukides

¹Pulmonary Medicine Trainee, Pulmonology Department, "Sotiria" Hospital of Chest Diseases, University of Athens, ²Attending Pulmonologist, Pulmonology Department, "NIMTS" Army Hospital

*Congestive heart failure (CHF) and sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) are two conditions highly prevalent in the general population that often co-exist in the same patient. Patients with CHF often present disordered breathing during sleep that is characterized by episodes of central or obstructive apneas, whereas patients with SAHS suffer significant cardiovascular sequelae. The pathophysiological interactions between the two conditions involve both mechanical and neural effects, implicating the sympathetic nervous system. The application of non-invasive ventilation for the treatment of SAHS has beneficial effects on the concurrent CHF, providing new therapeutic horizons for this syndrome. *Pneumon* 2005, 18(1):17-25.*

Key words: *sleep apnea-hypopnea syndrome, congestive heart failure, non-invasive mechanical ventilation, CPAP*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Strollo PJ Jr., Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99-104.
2. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:330-338.
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A-13A.
4. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88:107-115.
5. CDC. Changes in mortality from heart failure-United States 1980-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:663-667.
6. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-1239.
7. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13:493-505.
8. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz

- JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25.
9. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97:2154-2159.
 10. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1101-1106.
 11. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104:2996-3007.
 12. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2147-2165.
 13. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, Gaga M, Jordanoglou JB. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20:1239-1245.
 14. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1822-1826.
 15. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-1678.
 16. Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13:459-479.
 17. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264.
 18. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:72-77.
 19. Yan AT, Bradley TD, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest* 2001; 120:1675-1685.
 20. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119:1827-1835.
 21. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61:626-633.
 22. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Rander-Teixeira CL, Horner RL, Douglas Bradley T, Phillipson EA. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1888-1896.
 23. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99:1574-1579.
 24. Vazir A, Kostikas K, Minnion RH, Dayer M, Cowie MR, Poole-Wilson PA, Simonds AK, Morrell MJ. Subjective sleepiness in heart failure patients with sleep disordered breathing compared to controls. *Thorax* 2003; 58:iii7-iii8 (abstract).
 25. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight Shift From Obstructive to Central Apneas in Patients With Heart Failure: Role of PCO₂ and Circulatory Delay. *Circulation* 2001; 103:238-243.
 26. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865.
 27. Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1578-1584.
 28. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:1725-1731.
 29. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in

- patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98:2269-2275.
30. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Douglas Bradley T. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000; 18:1257-1262.
 31. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348:1233-1241.
 32. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101:392-397.
 33. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359:204-210.
 34. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:92-97.
 35. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1598-1604.
 36. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:473-479.
 37. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102:61-66.
 38. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1995; 78:1806-1815.
 39. Davies RJ, Harrington KJ, Ormerod OJ, Stradling JR. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:630-634.
 40. Buckle P, Millar T, Kryger M. The effect of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Chest* 1992; 102:31-35.
 41. Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986; 90:165-171.
 42. Bradley TD, Logan AG, Floras JS. Rationale and design of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure patients with Central Sleep Apnea – CANPAP. *Can J Cardiol* 2001; 17:677-684.
 43. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:614-619.
 44. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1109-1114.
 45. Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah DC, Hocini M, Raherison C, Tunon De Lara M, Haissaguerre M, Clementy J. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:404-412.

Εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας

Γ.Θ. Δημόπουλος¹,
Ε. Σαλγκάμη²

¹Πνευμονολόγος- Εντατικολόγος, Επιμελητής Κέντρου Αναπνευστικής Ανεπάρκειας (ΚΑΑ), ²Ειδικευόμενη Ιατρός Παθολογίας, Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών "ΣΩΤΗΡΙΑ"

Λέξεις-κλειδιά: Μυκητιασικές λοιμώξεις, μονάδα εντατικής θεραπείας, εμπειρική θεραπεία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι μυκητιασικές λοιμώξεις αποτελούν ένα σοβαρό πρόβλημα για τους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ως αποτέλεσμα της έλλειψης μιας κοινά αποδεκτής μεθόδου που να τεκμηριώνει τη διάγνωση, της καθυστερημένης έναρξης αντιμυκητιασικής θεραπείας, του υψηλού κόστους νοσηλείας και της κακής πρόγνωσης που συνδυάζεται με αυξημένη θνητότητα. Η εμπειρική θεραπεία με αντιμυκητιασικά φάρμακα συστήνεται στους ασθενείς της ΜΕΘ στους οποίους έχουν αναγνωρισθεί προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων και υπάρχει αυξημένη υποψία χωρίς να έχει καλλιεργηθεί μύκητας από κάποιο σημείο του σώματος. Η χορήγηση της εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας στην κλινική πράξη συνοδεύεται από ορισμένα κύρια ερωτήματα: ποιά είναι η κατάλληλη χρονική στιγμή έναρξης, ποιά είδος φαρμάκου, σε ποιά δοσολογία και για πόσο χρονικό διάστημα. Η αποτελεσματικότητα, η τοξικότητα και το ημερήσιο κόστος της αντιμυκητιασικής αγωγής πρέπει να συναξιολογούνται γιατί μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται προσέγγιση της εμπειρικής φαρμακευτικής αντιμετώπισης των μυκητιασικών λοιμώξεων στους ασθενείς της ΜΕΘ και των προβλημάτων που προκύπτουν από την εφαρμογή της στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. *Πνεύμων 2005, 18(1):34-45.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την αρχή της δεκαετίας του '90 οι λοιμώξεις από μύκητες εμφανίζουν αύξηση της επίπτωσης στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), χωρίς να συνυπάρχει απαραίτητα καταστολή του ανοσοποιητικού τους συστήματος. Ως προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται η αυξημένη χρήση των ενδαγγειακών καθετήρων, των συστημάτων ανάνηψης και υποστήριξης των ζωτικών λειτουργιών, η ευρεία χορήγηση των αντιβιοτικών και η χρήση των γλυκοκορτικοειδών^{1,2}. Τα στελέχη του γένους *Candida* είναι υπεύθυνα για το 60-80% των μυκητιασικών λοιμώ-

Αλληλογραφία:

Γιώργος Θ. Δημόπουλος MD, FCCP
Κύπρου 5, Άνοιξη Αττικής, 145 69, ΑΘΗΝΑ,
Τηλ. +30.210.8143798, Fax. +30.210.8319291,
e-mail: gdim@otenet.gr - dimop@panafonet.gr

ξων στη ΜΕΘ ενώ άλλα στελέχη μυκήτων, άγνωστα παλαιότερα στο περιβάλλον του Νοσοκομείου ή με χαμηλή λοιμογόνο δύναμη, θεωρούνται σήμερα υπεύθυνα για την εμφάνιση σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων λοιμώξεων. Ο δείκτης θετικών καλλιιεργειών για στελέχη του γένους *Candida* αυξήθηκε 5 φορές σε σχέση με τον αντίστοιχο δείκτη στην αρχή της δεκαετίας του '80 και τα είδη του γένους *Candida* προκαλούν το 10-15% των νοσοκομειακών λοιμώξεων³. Οι μυκητιασικές λοιμώξεις, εκτός από την αυξημένη επίπτωση, χαρακτηρίζονται από την έλλειψη μιας διαγνωστικής μεθόδου ικανής να διακρίνει τον αποικισμό από τη λοίμωξη, τη χαμηλή ειδικότητα των διαθέσιμων μέχρι σήμερα διαγνωστικών μεθόδων για την επιβεβαίωση/τεκμηρίωση της διάγνωσης και την κακή πρόγνωση των ασθενών λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης και έναρξης αντιμυκητιασικής θεραπείας¹.

Όλα τα προηγούμενα οδήγησαν στην ανάγκη χορήγησης εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας που εφαρμόστηκε αρχικά στους ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς και ορίστηκε ως η έναρξη θεραπείας με αντιμυκητιασικά φάρμακα σε ασθενείς με επιμένουσα εμπύρετο ουδετεροπενία ($<100/\text{mm}^3$), παρά τη χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών⁴. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται προσέγγιση της φιλοσοφίας χορήγησης της εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας στους

βαρέως πάσχοντες ασθενείς και των ερωτημάτων που προκύπτουν από την εφαρμογή της.

ΣΤΟΧΕΙΑ ΓΕΝΙΚΗΣ ΜΥΚΗΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι *μικρομύκητες* αποτελούν παθογόνους μύκητες για τον άνθρωπο και οι τέσσερις ομάδες με κλινική σημασία είναι οι ζυμομύκητες, οι ασκομύκητες, οι βασιδιομύκητες –που ανήκουν στους τελειόμορφους μύκητες– και πολλά είδη ανάμορφων μυκήτων (Πίνακας 1)⁵. Οι μύκητες προσβάλλουν τον άνθρωπο έμμεσα (μολύνουν τα τρόφιμα, κυρίως δημητριακά και διάφορα είδη που καταναλώνονται από τον άνθρωπο, με αποτέλεσμα την παραγωγή τοξινών και την πρόκληση μυκητοτοξικώσεων) και άμεσα (πρωτογενώς και δευτερογενώς παθογόνοι μύκητες). Οι πρωτογενώς παθογόνοι μύκητες προκαλούν λοιμώξεις σε υγιή άτομα εφόσον ο ενοφθαλμισμός στο δέρμα ή η πρόσληψη με την εισπνοή επιτυγχάνεται από επαρκή αριθμό κυττάρων για να προκαλέσει νόσο. Οι δευτερογενώς (ή ευκαιριακά παθογόνοι) μύκητες αποτελούν μέλη της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπου ή βρίσκονται στο περιβάλλον και προκαλούν λοίμωξη όταν κατασταλεί η ανοσολογική επάρκεια του ξενιστή. Η συνεχής και μακροχρόνια έκθεση του ατόμου σε εισπνοή σπορίων μυκήτων προκαλεί χρόνιες νόσους του αναπνευστικού συστήματος (π.χ. διάχυτη διά-

Πίνακας 1. Κύριες ομάδες μυκήτων με κλινική σημασία

Ομάδα Μυκήτων	Τύπος Σπορίων	Τύπος Ασεξουαλικών Σπορίων	Αντιπροσωπευτικά Είδη Μυκήτων Κλινικής Σημασίας
Ζυμομύκητες	Ζυγώτης (Ζυγοσπόριο)	Σποραγγειοσπόριο	<i>Absidia</i> spp. <i>Mucor</i> spp. <i>Rhizomucor</i> spp. <i>Conidiobolus</i> <i>Basidiobolus</i>
Ασκομύκητες	Ασκοσπόριο	Κονίδιο	Δερματόφυτα <i>Aspergillus</i> spp. <i>Blastomyces dermatidis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>
Βασιδιομύκητες	Βασιδιοσπόριο	Κονίδιο	<i>Trichosporon</i> spp. <i>Malassezia</i> spp.
Ατελείς Μύκητες (Ανάμορφες Μορφές)	Δεν είναι γνωστός	Σποραγγειοσπόριο ή Κονίδιο ή Βλαστοκονίδιο	<i>Candida</i> spp. <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Coccidioides immitis</i>

μεση πνευμονοπάθεια) αλλά και συστηματικές μυκητιάσεις, όπως ασπεργίλλωση, ιστοπλάσμωση και κρυπτοκόκκωση, κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (Πίνακας 2).

Τα στελέχη *C. albicans* προκαλούν συχνότερα λοιμώξεις στη ΜΕΘ και χαρακτηρίζονται από το φαινόμενο του διμορφισμού, δηλαδή απαντώνται με δύο μορφές: α) τη ζύμη (yeast) και β) το μυκηλιακό (mycelial) τύπο. Οι μορφές αυτές διαφέρουν ως προς την αντιγονική έκφραση, τις προσκολλητικές ιδιότητες στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή, την έκκριση πρωτεασών και την ανθεκτικότητα στην οξειδωτική δράση των ουδετεροφύλων λευκοκυττάρων. Η *C. albicans* αποτελεί το πιο συχνό αίτιο αποικισμού των βλεννογόνων του γαστρεντερικού και ουρογεννητικού συστήματος. Η *C. tropicalis* είναι το δεύτερο συχνότερο αίτιο λοιμώξεων και προσβάλλει κυρίως τους ασθενείς που πάσχουν από κακοήθειες του αίματος και σακχαρώδη διαβήτη (συχνά εκδηλώνεται με εμβολικές βλάβες του δέρματος). Η *C. parapsilosis* απομονώνεται στους μη ογκολογικούς ασθε-

νείς, συχνότερα στους ασθενείς που λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή και φέρουν κεντρικούς ενδοφλέβιους καθετήρες, έχει μικρή σχετικά λοιμογόνο δύναμη και η λοίμωξη που οφείλεται σ' αυτή εμφανίζει καλύτερη πρόγνωση. Η *C. krusei* εμφανίζεται με συχνότητα 1-3% στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, σε όσους πάσχουν από κακοήθειες του αίματος και είναι ανθεκτική στη φλουконаζόλη⁶. Η *C. glabrata* (tolouropsis) ανευρίσκεται μόνο υπό μορφή ζύμης και αποικίζει τους βλεννογόνους του γαστρεντερικού και ουρογεννητικού συστήματος. Είναι χαμηλής λοιμογόνου δύναμης και προσβάλλει κυρίως τους χειρουργικούς ασθενείς, όσους πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, από σακχαρώδη διαβήτη και τους ασθενείς με συμπαγείς όγκους⁷.

Τα είδη *Aspergillus* που προκαλούν συχνότερα λοιμώξεις στον άνθρωπο είναι ο *A. fumigatus*, ο *A. flavus*, ο *A. terreus*, ο *A. niger* και ο *A. parasiticus*. Οι λοιμώξεις από είδη *Aspergillus* εμφανίζονται κυρίως στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, σ' αυτούς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών και σε ασθενείς που λαμβάνουν επί μακρόν αγωγή με γλυκοκορτικοειδή, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια⁸.

Οι επιφάνειες των βλεννογόνων του σώματος αποτελούν τις αρχικές εστίες αποικισμού και εμφάνισης των λοιμώξεων από μύκητες. Η παθογένεια όλων σχεδόν των μυκητιασικών λοιμώξεων εμφανίζει τα διαδοχικά στάδια: α) της προσκόλλησης του μύκητα, που αποτελεί το αρχικό βήμα για τον αποικισμό και τη λοίμωξη και πραγματοποιείται με τη βοήθεια γλυκοπρωτεϊνών (ιδιαίτερα της μαννάνης), υποδοχέων της ινωδεκτίνης και του ινώδους, πρωτεϊνών λεκτινικού τύπου και πρωτεϊνών τύπου υποδοχέα του συμπληρώματος (CR3), β) της διείσδυσης του μύκητα, κατά την οποία ο μύκητας διέρχεται κατευθείαν τη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων με τη βοήθεια πιθανόν της φωσφολιπάσης C και/ή άλλων υδρολυτικών ενζύμων (τα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή ανέχονται σχετικά καλά την παρουσία του μύκητα ενώ συγχρόνως εμφανίζεται η ιστολογική βλάβη) και γ) της αντιγονικής δράσης του μύκητα με τη διεργασία της φλεγμονής (η δράση των εξω- και ενδοτοξινών από το μυκητιασικό στέλεχος είναι ασθενής και η βλάβη των ιστών θεωρείται αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού και των επιφανειακών γλυκοπρωτεϊνών του μύκητα). Τα ουδετερόφι-

Πίνακας 2. Μύκητες που προκαλούν συχνότερα μυκητιάσεις

Πρωτογενώς Παθογόνοι	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatidis</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Ευκαιριακά Παθογόνοι	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. <i>Mucor</i> spp. <i>Rhizopus</i> spp. <i>Rhizomucor</i> spp. <i>Absidia</i> spp. <i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Trichosporon</i> spp. <i>Malessezia</i> spp. <i>Fusarium</i> spp. <i>Pneumocystis carinii</i>
Πολύ σπάνιοι	<i>Sporothrix schenckii</i> <i>Penicillium</i> spp. <i>Rhodotorula</i> spp. <i>Geotrichum</i> spp. <i>Saccharomyces</i> spp. <i>Alternaria</i> spp. <i>Acremonium</i> spp. <i>Pichia</i> spp.

λα κύτταρα, με τη βοήθεια χημειοτακτικών ουσιών, αποτελούν την πρώτη μορφή άμυνας, ενώ σημαντική θεωρείται η συνεισφορά της ανοσολογικής απάντησης με την έκκριση ανοσοσφαιρινών έναντι αντιγόνων των μυκήτων. Άλλοι παράγοντες που θεωρείται ότι επηρεάζουν την άμυνα του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων από μύκητες είναι η στάθμη των διττανθρακικών του αίματος, η μερική πίεση του CO₂, οι κυτταροκίνες (IFN-γ, TNFα), διάφορα ένζυμα (πρωτεάσες, φωσφολιπάσες, λυσοφωσφολιπάσες), οι ουσίες που δεσμεύουν σίδηρο και οι πρωτεΐνες με μεγάλη τάση δέσμευσης των στεροειδών ορμονών (steroid hormones binding proteins)⁹⁻¹¹.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για την εμφάνιση λοιμώξεων από μύκητες στους ασθενείς της ΜΕΘ έχουν αναγνωρισθεί προδιαθεσικοί παράγοντες (Πίνακας 3)¹². Η κλινική εικόνα των μυκητιάσεων χαρακτηρίζεται από μη ειδικά σημεία και συμπτώματα, ενώ ορισμένοι ασθενείς εκδηλώνουν συστηματικές λοιμώξεις που συνοδεύονται από σπητική καταπληξία και βαρεία γενική κατάσταση (Πίνακας 4). Το πιο συχνό εύρημα (σε ποσοστό 80%) είναι ο πυρετός (>38° C) που επιμένει για χρονικό διάστημα >96 ώρες και δεν υφίεται παρά τη χορήγηση ευρέως φάσματος

αντιβιοτικών¹³.

Οι λοιμώξεις από στελέχη του γένους *Aspergillus* εντοπίζονται κυρίως στο αναπνευστικό σύστημα, αλλά σε ορισμένους ασθενείς προσβάλλουν και μη ομόλογα όργανα (διάχυτη μυκητίαση). Τα κλινικά σημεία είναι μη ειδικά και η διάγνωση τίθεται από την παρουσία πυρετού, πλευριτικού άλγους, ακροαστικών και ακτινολογικών ευρημάτων (πολυλοβώδεις, οξυδιακοί και σπηλαιώδεις σχηματισμοί στην ακτινογραφία θώρακα) σε συνδυασμό με το ιστορικό και την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων¹⁴. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς η αξονική τομογραφία θώρακος με την τεχνική υψηλής ευκρίνειας συνεισφέρει στη διάγνωση¹⁵.

Η εργαστηριακή διάγνωση των λοιμώξεων από μύκητες στηρίζεται στη μικροσκόπηση και στις καλλιέργειες βιολογικών δειγμάτων, σε ορολογικές μεθόδους (ανίχνευση αντισωμάτων, αντιγόνων και μεταβολιτών) και στις μοριακές τεχνικές (ανιχνεύουν 1 pg μυκητιασικού γενώματος ή 2-10 cfu/ml)¹⁶⁻¹⁸. Καμία όμως από αυτές τις μεθόδους δεν είναι σε θέση να τεκμηριώσει τη διάγνωση. Οι καλλιέργειες αίματος που υποδηλώνουν διεισδυτική λοίμωξη είναι *αρνητικές στο 50% των ασθενών* και οι ορολογικές εξετάσεις χαρακτηρίζονται από μέτρια ειδικότητα και ευαισθησία. Οι μοριακές τεχνικές με κυριότερο εκπρόσωπο την αλυσιδωτή αντίδραση

Πίνακας 3. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση μυκητιάσεων στους ασθενείς της ΜΕΘ

Προδιαθεσικός παράγοντας	Σχόλια
Αντιβιοτικά ευρέως φάσματος	Αριθμός, διάρκεια θεραπείας, τύπος αντιβιοτικών
Γλυκοκορτικοειδή	Διάρκεια θεραπείας και δόση
Χημειοθεραπεία για καρκίνο	Διάρκεια και είδος σχήματος
Κακοήθεις νόσοι	Είδος κακοήθειας
Αποικισμός	Έκταση, πυκνότητα και διάρκεια αποικισμού
Κεντρικοί καθετήρες	Ουροκαθετήρες, καθετήρες μεγάλων αγγείων, τεχνικές αιμοδιύλησης
Ολική παρεντερική διατροφή	Αύξηση της δεκτικότητας των μυκήτων στη γλυκόζη
Ουδετεροπενία	Βαθμός και διάρκεια
Εγκαύματα	>50% της επιφάνειας σώματος
Μειζονες χειρουργικές επεμβάσεις	Διάσπαση φραγμού εντέρου
Μηχανική αναπνοή	>7 ημέρες
Παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ	Αποικισμός, μειωμένη ανοσολογική απόκριση
Κακή θρέψη	Μειωμένη άμυνα
Πολλαπλές μεταγγίσεις	Αποικισμός, αύξηση επιπέδων κυτταροκινών
Σακχαρώδης διαβήτης	Αύξηση προσκόλλησης μυκήτων
Βαρύτητα υποκειμένης νόσου	APACHE II* score >20

*APACHE II score: Acute and Chronic Health Evaluation System

Πίνακας 4. Κυριότερα κλινικά σημεία και συμπτώματα των μυκητιάσεων

Κλινικά σημεία και συμπτώματα	Μύκητας
Πυρετός >38° C για >96 ώρες που δεν απαντά στα αντιβιοτικά ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	Οποιοδήποτε είδος
Βήχας, πνευμονικό άλγος, αιμόπτυση	<i>Aspergillus</i> spp <i>Candida</i> spp. <i>Mucorales</i>
ΚΕΦΑΛΗ-ΤΡΑΧΗΛΟΣ	
Άλγος, ιγμοριτίδα, επίσταξη, δυσφωνία	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>Mucorales</i> <i>Fusarium</i> spp.
ΔΕΡΜΑ	
Εξάνθημα όλων των τύπων	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>Fusarium</i> spp. <i>Trichosporon</i> spp.
ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	
Επιληψία	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Pseudoallescheria</i> spp.
ΉΠΑΡ-ΣΠΛΗΝ	
Έμετος, κοιλιακό άλγος, Επηρεασμένη ηπατική βιολογία	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>Trichosporon</i> spp.

πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία αλλά μέτρια ειδικότητα, γιατί ανιχνεύουν το DNA του μύκητα σε ασθενείς αλλά και σε υγιείς που είναι αποικισμένοι. Η βιοψία ιστού αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση των συστηματικών μυκητιάσεων.

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι μυκητιασικές λοιμώξεις στους ασθενείς της ΜΕΘ χαρακτηρίζονται από: α) αυξημένη επίπτωση, β) δυσκολία στη διάκριση του αποικισμού από τη λοίμωξη, γ) έλλειψη ευρέως αποδεκτής μεθόδου διάγνωσης και δ) κακή πρόγνωση λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης και έναρξης θεραπείας. Από την άλλη μεριά, η έγκαιρη θεραπεία της μυκητιασικής λοίμωξης πριν ακόμη οι μύκητες απομονωθούν και ταυτοποιηθούν αποτρέπει την αιματογενή διασπορά (διεισδυτική λοίμωξη) και τη διάχυτη νόσο. Τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες έδει-

ξαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης διεισδυτικής λοίμωξης από μύκητες σε ασθενείς με επιμένουσα εμπύρετη ουδετεροπενία ανέρχεται στο 20% ενώ η έναρξη εμπειρικής θεραπείας με αντιμυκητιασικά φάρμακα ευρέως φάσματος (αμφοτερικίνη Β) μειώνει το κίνδυνο^{19,20}. Όλα τα ανωτέρω επέβαλλαν την εφαρμογή της εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας με σκοπό την ελάττωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών, καθώς και τη μείωση της διάρκειας νοσηλείας και του κόστους θεραπείας.

Ως εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία στους ασθενείς της ΜΕΘ ορίζεται η χορήγηση θεραπείας με ευρέως φάσματος αντιμυκητιασικά φάρμακα σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες και ισχυρή υποψία για μυκητιασική λοίμωξη χωρίς να έχει καλλιεργηθεί από οποιοδήποτε σημείο του σώματος μύκητας. Η χορήγηση της εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας συνοδεύεται από τα παρακάτω κύρια ερωτήματα:

α) Πότε χορηγείται;

Τα πιο ισχυρά κριτήρια για την έναρξη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής είναι ο πυρετός που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία και επιμένει παρά τη χορήγηση των αντιβιοτικών, ο επιμένων αποικισμός και οι λοιποί συνυπάρχοντες προδιαθεσικοί παράγοντες (Πίνακας 3)^{4,12}.

Η αρχική εστία της λοίμωξης από μύκητες δεν είναι πάντοτε εμφανής. Ο αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα με *Candida* φαίνεται ότι είναι απαραίτητος και προηγείται της ανάπτυξης λοίμωξης. Ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι η συνήθης πύλη εισόδου στελεχών *Candida* στο αίμα και εμφανίζεται συχνότερα μετά από χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, γλυκοκορτικοειδών, αντιεκκριτικών του τύπου της ομεπραζόλης, σε ουδετεροπενία και σε υπόταση λόγω της διάσπασης του φραγμού και της υπερανάπτυξης *Candida* στη φυσιολογική χλωρίδα²¹. Τα πιο συχνά στελέχη *Candida*, που αποικίζουν τον οισοφάγο είναι η *C. albicans*, η *C. krusei*, η *C. tropicalis* και σε αυξανόμενη συχνότητα η *C. glabrata*²². Είναι ενδιαφέρον ότι η απουσία δυσφαγίας, οδυνοφαγίας ή/και οπισθοστερνικού άλγους σε ασθενείς με καντιντίαση του οισοφάγου δεν αποκλείει τη λοίμωξη, καθώς βρέθηκε ότι μόνο το 10% των καρκινοπαθών μπορεί να έχει τη χαρακτηριστική συμπτωματολογία η οποία μάλιστα δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα της οισο-

φαγίτιδας στον ενδοσκοπικό έλεγχο^{23,24}. Με παρόμοιους μηχανισμούς η λοίμωξη του υαλώδους σώματος με στελέχη *Candida* μπορεί να αποτελέσει εστία συστηματικής λοίμωξης²⁵. Με βάση τα παραπάνω, εκτός από την καντινταιμία που είναι αποδεδειγμένη λοίμωξη, ως συστηματικές λοιμώξεις θεωρούνται σήμερα η μυκητιασική οισοφαγίτιδα και η ενδοφθαλμίτιδα για τις οποίες πρέπει να υπάρχει αυξημένη υποψία από τον κλινικό γιατρό.

Ο αποικισμός οδηγεί στην εμφάνιση μυκητιασικής λοίμωξης και θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου όπως βρέθηκε στη μελέτη των Krause και συν., όπου η από του στόματος χορήγηση διαλύματος με 10^{12} κύτταρα *C. albicans* σε υγιείς εθελοντές οδήγησε μετά 2, 3 και 6 ώρες στην εκδήλωση συμπτωμάτων λοίμωξης²⁶. Εκτός από τους εξωγενείς παράγοντες του αποικισμού (κεντρικοί ενδοφλέβιοι καθετήρες, χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, μηχανικός αερισμός, αιμοδιύλιση, ολική παρεντερική διατροφή, κάθετη μετάδοση από τα χέρια του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και μακρά παραμονή στη ΜΕΘ), υπάρχουν και τα ενδογενή αίτια, όπως η κατεσταλμένη κυτταρική ανοσία, η υπογαμμασφαιριναιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα σοβαρά υποκείμενα νοσήματα (APACHE II >10)^{21,27}. Ο ρόλος της έκτασης (extent) και της πυκνότητας (density) του αποικισμού φαίνεται ότι είναι σημαντικός στην παθογένεια της συστηματικής μυκητίασης. Διεσδυτική καντινταιμία βρέθηκε σε ποσοστό 22,2% των ουδετεροπενικών ασθενών με αποικισμό με *Candida* σε πολλές θέσεις, στο 4,8% των ασθενών με αποικισμό σε μία μόνο θέση και σε κανέναν ασθενή που δεν είχε αποικισθεί με μύκητες²⁸. Σε άλλη μελέτη αποδείχθηκε συσχέτιση της έκτασης του αποικισμού και της καντινταιμίας με ποσοστά 32% και 0,5% για τους ασθενείς με αποικισμό σε πολλές και καμία θέση αντίστοιχα²⁹. Τα στελέχη της *Candida* στις θέσεις του αποικισμού βρέθηκαν με τη γονιδιακή ανάλυση να είναι τα ίδια με εκείνα που απομονώθηκαν σε καλλιέργειες αίματος³⁰. Επιπλέον η καντιντουρία (candiduria), που διαγιγνώσκεται με ποσοτικές καλλιέργειες ούρων, θεωρείται προάγγελος της εμφάνισης *Candida* στο αίμα (candidemia) και αποτελεί ακόμη και σήμερα έναν αινιγματικό παράγοντα για την εμφάνιση συστηματικής μυκητίασης³¹.

Για τα στελέχη του γένους *Candida* οι Pittet και συν. χρησιμοποίησαν το Δείκτη Αποικισμού (*Candida* Colo-

nization Index, CCI) στην πρόγνωση της ανάπτυξης διεσδυτικής λοίμωξης και σε ασθενείς που εμφανίζουν αποικισμό³². Ο δείκτης αυτός ορίζεται ως ο αριθμός των μη αιματογενώς αποικισμένων ανατομικών σημείων του σώματος από στελέχη του γένους *Candida* προς τον ολικό αριθμό των θετικών καλλιέργειών από άλλα ανατομικά σημεία των ασθενών. Θετική συσχέτιση με το CCI καταγράφηκε για την εμφάνιση διεσδυτικών λοιμώξεων σε ποσοστό >66%. Οι Solomkin και συν. αναφέρουν ότι, σε χειρουργικούς ασθενείς, ποσοστό 50% που εμφάνισε αποικισμό δύο ή περισσότερων μη ομολόγων οργάνων από στελέχη του γένους *Candida* ανέπτυξε θετικές καλλιέργειες αίματος³³. Η αξιοπιστία του δείκτη φαίνεται ότι αυξάνεται όταν ληφθεί υπόψη και η πυκνότητα του αποικισμού με τη χρήση του διορθωμένου CCI (corrected *Candida* colonization index, cCCI), που υπολογίζεται από το CCI πολλαπλασιασμένο με τον αριθμό των θέσεων με πολύ μεγάλη ανάπτυξη στελεχών του μύκητα (heavy *Candida* growth)³⁴.

β) Ποιό αντιμυκητιασικό φάρμακο;

Τα αντιμυκητιασικά φάρμακα περιλαμβάνουν τα πολυένια (συμβατική αμφοτερικίνη Β, λιποσωμιακά παράγωγα και λιπιδιακά συμπλέγματα αμφοτερικίνης Β, νυστατίνη), τις αζόλες (φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κετοκοναζόλη), τις εχινοκανδίνες (κασποφουγκίνη) και τη 5-φθοριοκυτοκίνη που δεν χρησιμοποιείται πλέον λόγω της αντοχής που αναπτύσσεται σε παρατεταμένη αγωγή.

Η συμβατική αμφοτερικίνη Β έχει ευρύ φάσμα για μύκητες, καλή αποτελεσματικότητα και αρκετές τοξικές παρενέργειες. Καμία μελέτη από όσο γνωρίζουμε δεν έχει δείξει ότι η “κλασική” αμφοτερικίνη Β μειονεκτεί σε σχέση με τα άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των λοιμώξεων αλλά η χρήση της συνοδεύεται από τοξικές παρενέργειες που στους ασθενείς της ΜΕΘ είναι ιδιαίτερα “ενοχλητικές”. Η δράση της συμβατικής αμφοτερικίνης Β συγκρίθηκε με τη δράση των λιποσωμιακών παραγώγων της τα οποία θεωρείται ότι έχουν καλύτερη φαρμακοκινητική συμπεριφορά και βρέθηκε ότι εμφανίζει παρόμοια αποτελεσματικότητα^{35,36}. Η χορήγηση των λιποσωμιακών παραγώγων έδειξε μικρότερη συχνότητα υποτροπής της λοίμωξης και μικρότερα ποσοστά διακοπής της αντιμυκητιασικής αγωγής λόγω τοξικότητας της θεραπείας³⁶. Οι

ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των λιποσωματικών παραγώγων της αμφοτερικίνης Β αφορούν κυρίως την εμφάνιση νεφροτοξικότητας (19%), υποκαλιαιμίας (25%) και συμπτωμάτων που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου (πυρετός, ρίγος) (14%) με αντίστοιχα ποσοστά για τη συμβατική αμφοτερικίνη Β 27%, 18% και 43%³⁵. Η υπεροχή της λιποσωματικής αμφοτερικίνης σε σύγκριση με την “κλασσική” της μορφή στον έλεγχο των μυκητιάσεων σχετίζεται επίσης και με τη χορήγηση της πρώτης σε μεγαλύτερες δόσεις (>3 mg/kg), λόγω της καλύτερης ανοχής και της μικρότερης τοξικότητας.

Η φλουκοναζόλη εμφανίζει καλή αποτελεσματικότητα στις λοιμώξεις από τα περισσότερα στελέχη *Candida* εκτός από τα στελέχη *C. glabrata* και *C. krusei* τα οποία θεωρείται a priori ότι εμφανίζουν αντοχή³⁷. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα η εμπειρική χορήγηση της φλουκοναζόλης ενδείκνυται σε ασθενείς: α) που δεν έλαβαν προηγούμενη χημειοθεραπεία με αζόλες ή είναι χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη λοίμωξης με ανθεκτικά στελέχη στη φλουκοναζόλη, β) είναι χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη διεισδυτικής ασπεργίλλωσης και γ) δεν έχουν σημεία και συμπτώματα συστηματικής ασπεργίλλωσης^{25,38-39}. Τρεις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκριναν τη φλουκοναζόλη με τη συμβατική αμφοτερικίνη Β αποδεικνύοντας ισοδύναμη δραστηριότητα, αλλά ασφαλέστερη χορήγηση της φλουκοναζόλης (συγκρίσιμη με εκείνη των λιπιδιακών συμπλεγμάτων της αμφοτερικίνης Β) ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών⁴⁰. Στις μελέτες αυτές οι ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν ήταν χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση λοιμώξεων από στελέχη *Aspergillus*.

Η από του στόματος χορήγηση αζόλης σε μυκητιασική οισοφαγίτιδα –δυσνηκτικά συστηματική μυκητίαση φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με παλαιότερα πρωτόκολλα θεραπείας που περιλάμβαναν τοπικές πλύσεις με νυστατίνη ή/και ενδοφλέβια χορήγηση αμφοτερικίνης Β²⁵. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης (καλή βιοδιαθεσιμότητα, μακρύς χρόνος ημίσειας ζωής, μικρή τοξικότητα και ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα) την καθιστούν θεραπεία εκλογής στη μυκητιασική οισοφαγίτιδα. Η κετοκοναζόλη προτείνεται για τη συνέχιση της αγωγής σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα στοματοφαρυγγική καντιντίαση καθώς και όταν η συμπτωματική οισοφαγίτιδα επι-

βεβαιωθεί με ενδοσκοπικό ή ακτινολογικό έλεγχο⁴¹.

Η ιτρακοναζόλη και η βορικοναζόλη συνδυάζουν την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφαλή χορήγηση με μικρά ποσοστά διακοπής της θεραπείας σε λοιμώξεις από *Aspergillus spp.* και *Candida spp.*, όπως και σε λοιμώξεις που οφείλονται σε στελέχη ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη³⁷. Η χορήγηση της βορικοναζόλης χαρακτηρίζεται από υψηλότερη αποτελεσματικότητα (53%) στη διεισδυτική ασπεργίλλωση σε σχέση με την αμφοτερικίνη Β (32%) και μεγαλύτερη επιβίωση⁴². Η βορικοναζόλη βρέθηκε επιπλέον ότι εμφανίζει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη λιποσωματική αμφοτερικίνη στις περισσότερες μυκητιάσεις και χαρακτηρίζεται από λιγότερες υποτροπές των λοιμώξεων και μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (με εξαίρεση τις παροδικές οπτικές διαταραχές και τις παραισθήσεις σε ποσοστά 22% και 4%, αντίστοιχα)⁴⁰. Για τους παραπάνω λόγους η βορικοναζόλη θεωρείται φάρμακο εκλογής στην εμπειρική αντιμετώπιση και την πρόληψη των υποτροπών μυκητιασικών λοιμώξεων σε λήπτες μοσχεύματος μυελού των οστών και ασθενείς με λευχαιμία^{25,40}. Η καλύτερη αποτελεσματικότητα της βορικοναζόλης στον έλεγχο της διηθητικής ασπεργίλλωσης, αλλά και των λοιμώξεων από κοινά στελέχη *Candida* έχει αποδοθεί στον ικανοποιητικό βαθμό διείσδυσης της συγκεκριμένης αζόλης στους βλεννογόνους και την καλή δραστηριότητα in vitro που αποδεικνύεται από τις χαμηλές τιμές ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας (minimum inhibitory concentration, MIC)^{42,43}.

Η κασποφουγκίνη είναι αποτελεσματική in vitro για τα περισσότερα στελέχη *Candida* και *Aspergillus* (ακόμη και για ανθεκτικά στελέχη στις αζόλες και τα πολυένια με βάση τις MIC)²⁵. Η δράση της κασποφουγκίνης στο κυτταρικό τοίχωμα του μύκητα εξηγεί τη μικρότερη τοξικότητα και τις λίγες αντιδράσεις κατά τη χορήγησή⁴⁴. Τα αποτελέσματα δημοσιευμένων μελετών για την κασποφουγκίνη δείχνουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (κόπωση, εξάψεις, έμετοι) και βιοχημικές “παρενέργειες” (υποκαλιαιμία, αύξηση της κρεατινίνης ορού), όπως και καλύτερη ασφάλεια χορήγησης (πυρετός με ρίγος κατά την έγχυση)^{44,45}.

γ) Ποια είναι η κατάλληλη δοσολογία και η ενδεικνύμενη διάρκεια χορήγησης;

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες

(IDSA 2004) για την αντιμετώπιση των μυκητιασικών λοιμώξεων, η συμβατική αμφοτερικίνη Β χορηγείται σε δόση 0,7-1,0 mg/kg την ημέρα ενδοφλεβίως σε επιμένουσα εμπύρετη ουδετεροπενία²⁵. Η διάρκεια της παραπάνω αγωγής προτείνεται να είναι 2 εβδομάδες επιπλέον μετά την υποχώρηση της συμπτωματολογίας και των κλινικών σημείων της λοίμωξης, την αποκατάσταση της ουδετεροπενίας και την αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιμεριών. Η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη χορηγείται σε δόση 3-6 mg/kg την ημέρα. Σε περιπτώσεις γνωστής νεφρικής ανεπάρκειας (κρεατινίνη ορού >2,5 mg/dl ή κάθαρση κρεατινίνης <25 ml/min) ή εμφάνισης σοβαρής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (αύξηση κρεατινίνης ορού >2,5 mg/dl από τη βασική τιμή) έχει απόλυτη ένδειξη η χορήγηση λιποσωμιακού παραγώγου ή λιπιδιακού συμπλέγματος αμφοτερικίνης Β σε πλήρη δόση²⁵.

Η δοσολογία της φλουκοναζόλης είναι 6 mg/kg την ημέρα ενδοφλεβίως ή 400 mg την ημέρα από το στόμα στο πλαίσιο εμπειρικής θεραπείας²⁵. Ο συνδυασμός “κλασσικής” αμφοτερικίνης Β με φλουκοναζόλη σε μικρή δόση (0,7 mg/kg την ημέρα ενδοφλεβίως) για τις πρώτες 5-6 ημέρες θεραπείας θεωρείται δόκιμος συνδυασμός σε καντινταιμία και σοβαρή λοίμωξη²⁵.

Οι συνιστώμενες δόσεις εμπειρικής θεραπείας με ιτρακοναζόλη είναι 200 mg από το στόμα ή ενδοφλεβίως δύο φορές την ημέρα για τις 2 πρώτες ημέρες και ακολούθως 200 mg μία φορά την ημέρα. Αναλόγως, για τη βορικοναζόλη η δόση φόρτισης είναι 6 mg/kg και στη συνέχεια 4 mg/kg ανά 12ωρο από το στόμα ή ενδοφλεβίως²⁵. Η χορήγηση των παραπάνω αζολών στην αρχή της θεραπείας συνιστάται να είναι ενδοφλέβια, καθώς η βιοδιαθεσιμότητά τους μετά την απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα δεν είναι πάντοτε προβλέψιμη⁴⁶.

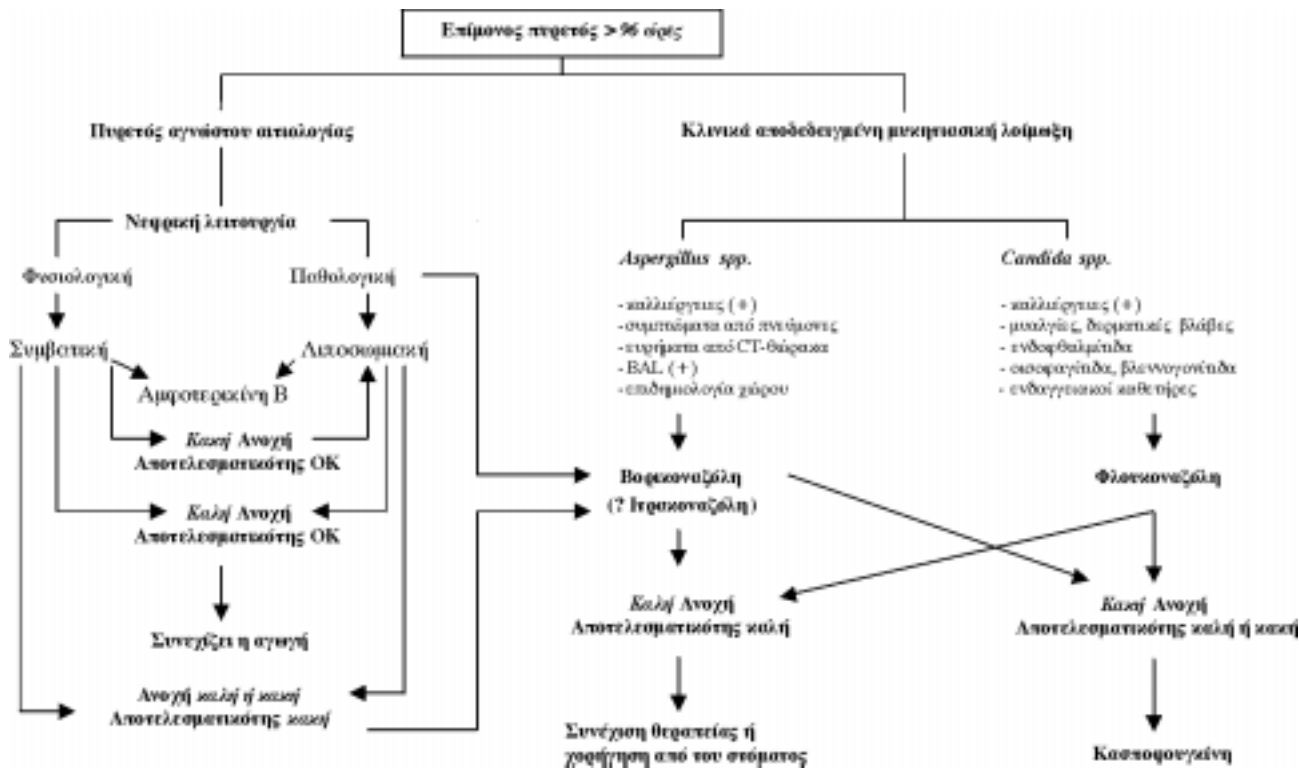
Η κασποφουγίνη χορηγείται σε δόση 70 mg το πρώτο 24ωρο θεραπείας και 50 mg την ημέρα ενδοφλεβίως για 14 ημέρες επιπλέον, μετά τις πρώτες κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις υποχώρησης της λοίμωξης²⁵. Αντικατάσταση της κασποφουγίνης ή/και της αμφοτερικίνης Β με φλουκοναζόλη (ενδοφλεβίως ή από το στόμα) ενδείκνυται για τη συνέχιση της αντιμυκητιασικής αγωγής για 2 ακόμη εβδομάδες μετά την υποχώρηση της οξείας λοίμωξης και εφόσον ο ασθενής παραμένει σε σταθερή κατάσταση ή είναι βελτιωμένος.

δ) Έχουν θέση άλλες παρεμβάσεις στην εμπειρική αντιμετώπιση των μυκητιασικών λοιμώξεων και ποιές;

Ο αποικισμός των ενδοφλέβιων καθετήρων τριπλού αυλού με *Candida spp.* χωρίς συνοδό καντινταιμία είναι συχνός. Η προληπτική αφαίρεση των αποικισμένων καθετήρων συνηθίζεται στην κλινική πράξη παρόλο που η αφαίρεση όλων των ενδαγγειακών καθετήρων συνιστάται μόνο όταν τεκμηριωθεί καντινταιμία (σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες)²⁵. Με βάση in situ μελέτες η χορήγηση από τον αποικισμένο με *Candida spp.* ενδοφλέβιο καθετήρα συμβατικής αμφοτερικίνης Β σε δόση 2.5 mg/ml είναι αποδεκτή σε επιλεγμένες περιπτώσεις (π.χ. αντένδειξη επεμβατικών χειρισμών λόγω θρομβοπενίας)^{25,47}. Σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό, παράλληλα με την αντιμυκητιασική αγωγή, προτείνεται η υποδόρια χορήγηση κυτταροκινών (αυξητικός παράγοντας των ουδετεροφίλων ή/και των μακροφάγων, G-CSF ή GM-CSF) για την ταχύτερη αποκατάσταση της λευκοπενίας⁴⁸. Σε υποψία ενδοφθαλμίτιδας από *C. albicans* εμπειρική αγωγή πρέπει να τίθεται όταν ο πυρετός συνοδεύεται από μείωση της οπτικής οξύτητας. Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση αμφοτερικίνης Β (με ή χωρίς φλουκυτοσίνη) και η οφθαλμολογική επέμβαση έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη έκβαση και τη διατήρηση της όρασης. Ο ρόλος της τοπικής θεραπείας με εγχύσεις αμφοτερικίνης Β ίσως ενδείκνυται σε σοβαρές οπτικές διαταραχές²⁵.

ε) Υπάρχουν κριτήρια για την επιλογή του αντιμυκητιασικού φαρμάκου;

Σε ασθενείς με πυρετό (>38° C) που επιμένει για >4 ημέρες και δεν ανταποκρίνεται σε προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, η έναρξη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής περιλαμβάνει τη χορήγηση αμφοτερικίνης Β, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις ή υποψία για λοίμωξη από στελέχη *Aspergillus* (Σχήμα 1). Σε περιπτώσεις που η τοξικότητα της “κλασσικής” αμφοτερικίνης Β αποτελεί αιτία διακοπής της θεραπείας ή/και η νεφρική λειτουργία του ασθενούς είναι παθολογική, συνιστάται αγωγή με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη (Σχήμα 1). Η βορικοναζόλη ή η ιτρακοναζόλη ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών μυκητιασικών λοιμώξεων στη χορήγηση αμφοτερικίνης (συμβατικής ή λιποσωμιακής), καθώς και σε πε-



Σχήμα 1. Αλγόριθμος εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας

ριτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βορικοναζόλης την καθιστούν φάρμακο εκλογής στους ασθενείς της ΜΕΘ με αποδεκτό κόστος θεραπείας (Πίνακας 5)⁴⁰. Η κασποφουγκίνη χορηγείται όταν οι προηγούμενες επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας έχουν αποτύχει ή υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η λοίμωξη οφείλεται σε ανθεκτικά στελέχη στην αμφοτερικίνη Β και στις αζόλες (Σχήμα 1).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμπειρική θεραπεία για τις μυκητιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς της ΜΕΘ χορηγείται όταν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες και ισχυρή υποψία χωρίς να έχει καλλιεργηθεί μύκητας από κάποιο σημείο του σώματος. Η χορήγηση των νεότερων αντιμυκητιασικών φαρμάκων έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη συμβατική αμφοτερικίνη Β αλλά υπεροχή στην ασφάλεια.

Πίνακας 5. Μέσο ημερήσιο κόστος αντιμυκητιασικής θεραπείας

Αντιμυκητιασικό φάρμακο	Οδός χορήγησης	Ημερ. δόση	Ημερ. κόστος (€)
Συμβατική αμφοτερικίνη Β	IV	1 mg/kg	8
Λιποσωμακή αμφοτ. Β	IV	3 mg/kg	629
Λιπιδιακό σύμπλεγμα αμφοτ. Β	IV	5 mg/kg	405
Φλουκοναζόλη	IV	400 mg	60
Φλουκοναζόλη	PO	200 mg	11
Ιτρακοναζόλη	IV	40 mg	40
Βορικοναζόλη	IV	40 mg	407
Βορικοναζόλη	PO	40 mg	84
Κασποφουγκίνη	IV	70 mg	644

(Αναπροσαρμογή του πίνακα κατόπιν αδείας από Klustersky και συν.)

λεια χορήγησης, στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών και στη συχνότητα υποτροπής της λοίμωξης. Ο κλινικός γιατρός καλείται σήμερα να εξατομικεύσει τη

θεραπεία και να αποφασίσει το είδος της αντιμυκητιασικής αγωγής ανάλογα με την επιδημιολογία, την τοξικότητα και το κόστος της θεραπείας.

SUMMARY

Empirical antifungal therapy for ICU patients

G.Th. Dimopoulos, E. Salgami

Respiratory Failure Center (KAA), 3rd Internal Medicine Department, Athens Chest Hospital (SOTIRIA)

*Fungal infections have become an important problem in intensive care units (ICU) as a consequence of the relative insensitivity of available diagnostic methods, the delay in instituting therapy, the high cost and the poor prognosis associated with high mortality. Empirical treatment has been recommended for ICU patients who have identifiable predisposing factors for developing fungal infections and high suspicion without positive cultures for fungal species. The administration of empirical antifungal therapy is associated with some principal questions: which is the right time to initiate treatment, which drug, at what dose and for how long. The responsiveness, the toxicity and the daily cost of treatment are parameters to be taken into account in order to choose chemotherapy as precise guidelines are still not available. In this review the empirical therapy of fungal infections in ICU and the proposed therapeutic strategies to overcome problems arising in everyday practice are discussed. **Pneumon 2005, 18(1):34-45.***

Key words: *Fungal infections, intensive care unit, empirical therapy.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dimopoulos G, Vincent JL. *Candida* and *Aspergillus* infections in critically ill patients. *Clin Intens Care* 2002; 13:1-12.
2. Δημόπουλος Γ, Καραμπίνης Α. Μυκητιασικές λοιμώξεις στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. *ΠΝΕΥΜΩΝ* 2002, 15:38-54.
3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639-44.
4. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1981; 72:101-11.
5. Ainsworth GC. Dictionary of the fungi. Eds. Ainsworth and Bisby's (6th edition). Commonwealth Mycological Institute 2001; pp. 624-39.
6. Rex JH, Bennett JE, Sugar SC, Weber DR. Heparosplachnic candidiasis: succesful treatment with fluconazole. *Am J Med* 1991; 91:142-50.
7. Komshian SV, Uwaydah A, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *toluropsis glabrata* in the hospitalized patients. Frequency, characteristics and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis* 1989; 11:379-90.
8. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Eddafali B, Salmon I, Vincent JL. Disseminated Aspergillosis in Intensive Care Unit patients: An autopsy Study. *J Chemotherapy* 2003; 15:71-5.
9. Brawner DL, Smith FO, Mori M, Nonoyama S. Adherence of *Candida albicans* to tissues from mice with genetic immunodeficiencies. *Infect Immun* 1991; 3069-78.
10. Garcia-Tomayo J, Gastillo G, Martinez AJ. Human genital candidiasis. *Int Acad Cytol* 1982; 26:7-14.
11. Segal E, Sandowsky-Losica H. Basis for *Candida albicans* adherence and penetration. *Biomedical mycology*, eds. Jacobs PH, Nall L, Marcel D, 1996; pp. 143-67.
12. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, Baume D,

- Andremont A. Risk factors for candidemia: a case control study. *Am J Med* 1988; 87:614-20.
13. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:779-88.
 14. Andriole VT. Infections with *Aspergillus* Species. *Clin Infect Dis* 1993; 17:S481-6.
 15. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildemberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *Am J Roentgenol* 1997; 169:1347-53.
 16. Geha DJ, Roberts GD. Laboratory detection of fungemia. *Clin Lab Med* 1994; 14:83-97.
 17. Mitsutake K, Miyazaki T, Tahiro T, Yamamoto Y, Kakeya T, Otsubo T, Kawamura S, Hossain MA, Noda T, Hirakata Y, Kohno S. Enolase antigen, mannan antigen, Candi-Tec antigen and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbol* 1996; 34:1918-21.
 18. Velegraki A, Kambouris M, Skiniotis G, Savala M, Mitroussia-Ziouva A, Legakis NJ. Identification of medically significant fungal genera by polymerase chain reaction followed by restriction enzyme analysis. *FEMS Immun Med Microbiol* 1999; 23:303-12.
 19. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86:668-72.
 20. Walsh TJ, Lee J, Lecciones J, Rubin M, Butler K, Francis P. Empiric therapy with amphotericin B in febrile granulocytopenic patients. *Rev Infect Dis* 1991; 13:496-503.
 21. Sobel JD, Rex JH. Invasive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy? *Clin Infect Dis* 2001; 33:187-90.
 22. Cole G, Halawa A, Anaissie E. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous Candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis* 1996; 22:S73-88.
 23. Samonis G, Skordilis P, Maraki S, Datsaris G, Toloudis P, Chatziniolaou I, Georgoulas V, Bodey G. Oropharyngeal candidiasis as a marker for esophageal Candidiasis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1998; 27:283-6.
 24. Dimopoulos G, Mantadakis E, Velegraki A, Pefanis A, Perros E, Vassiliou M, Karabinis A, Samonis G: Esophageal candidiasis: differences between non-immunocompromised and immunocompromised critically ill patients. *Clin Infect Dis* (In press).
 25. Pappas P, Rex J, Sobel J, Filler S, Dismukes W, Walsh T, Edwards J. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-89.
 26. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969; 1:598-9.
 27. Dean DA, Burchard KW. Fungal infection in surgical patients. *Am J Surg* 1996; 171:374-82.
 28. Martino P, Girmenia C, Venditti M, Micozzi A, Santilli S, Burgio VL, Mandelli F. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients: a retrospective study. *Cancer* 1989; 64:2030-4.
 29. Wade JC. Epidemiology of *Candida* infection. In: Bodey GP, ed. *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment*. 2nd ed. New York, Raven Press, 1993.
 30. Pittet D, Monod M, Filthuth I, Frenk B, Suter P, Auckenthaler R. Counter-clamped homogenous electric field gel electrophoresis as a powerful epidemiologic tool in yeast infections. *Am J Med* 1991; 91:S256-63.
 31. Dimopoulos G, Velegraki A, Pefanis A, Vassiliou M, Mendadakakis E, Samonis G, Karabinis A. Candiduria in critically ill patients: an early candidemia marker when coupled with blood specimen PCR assays? *Urology* (In press).
 32. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271:1598-601.
 33. Solomkin J, Flohr A, Simmons RL. Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* 1982; 77:1272-5.
 34. Snyderman D. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest* 2003; 123:S500-3.
 35. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noslin GA, Wingard JR, Goldman M, vanBurik JA, McCabe A, Lin JS, Gurwith M, Miller CB. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27:296-302.
 36. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JC. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
 37. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:105-12.
 38. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Ga-

- raventa A, Rossi MR, Fanci R, Menichetti F, Caselli D, Giacchino M, Congiu M. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicenter, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A:814-20.
39. Winston DJ, Hathom JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomised trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108:282-9.
 40. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffali J, Yanorich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-34.
 41. Wilcox C, Karowe W. Esophageal infections: etiology, diagnosis and management. *Gastroenterology* 1994; 2:188-206.
 42. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kein WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O et al. Invasive Fungal Infectious Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
 43. Bergogne-Berecin E. New concepts in the pulmonary disposition of antibiotics. *Pulm Pharmacol* 1995; 8:65-81.
 44. Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, DiNubile MJ. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transplant Infect Dis* 2002; 4:25-30.
 45. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J. Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
 46. Menichetti F, Del Farero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, Barbabietola G, Pagano L, Leoni P, Specchia G et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28:250-5.
 47. Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, Arnow PM. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis* 1995; 21:86-8.
 48. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.

Εργασία και κάπνισμα

Γ. Ραχιώτης,
Π.Κ. Μπεχράκης

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι επιπτώσεις του καπνίσματος είναι διττές: επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και επιπτώσεις οικονομικές. Ο έλεγχος της καπνιστικής συνήθειας των εργαζομένων είναι ένα κρίσιμο ζήτημα προαγωγής υγείας στους εργασιακούς χώρους, που αποκτά ιδιαίτερη σημασία λόγω της αλληλεπίδρασης του καπνού του τσιγάρου με την επαγγελματική έκθεση σε χημικές ουσίες, με αποτέλεσμα την πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα και Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Η καπνιστική συνήθεια των εργαζομένων έχει ισχυρούς κοινωνικούς προσδιορισμούς. Οι χειρώνακτες εργαζόμενοι παρουσιάζουν μεγαλύτερο επιπολασμό και ένταση της καπνιστικής συνήθειας σε σχέση με τους υπαλλήλους γραφείου. Το ίδιο ισχύει για το παθητικό κάπνισμα. Ως προς τον έλεγχο της καπνιστικής συνήθειας η εφαρμογή περιοριστικών πολιτικών για το κάπνισμα στον εργασιακό χώρο έχει καταγράψει θετικά αποτελέσματα. Η αντικαπνιστική πολιτική στο χώρο εργασίας μπορεί να είναι αποτελεσματική, μόνο όταν είναι ενταγμένη σε ένα ευρύτερο πλαίσιο εκτίμησης και πρόληψης του επαγγελματικού κινδύνου. *Πνεύμων 2005, 18(1):46-52.*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο σύγχρονο κόσμο. Εκτιμάται ότι η θνητότητα λόγω του καπνού σιγαρέτων είναι πολύ πιθανό να ανέλθει από 4 εκατομμύρια θανάτους ανα έτος το 1998 σε 10 εκατομμύρια ανα έτος το 2030. Οι καρδιαγγειακές νόσοι είναι η συνηθέστερη σχετιζόμενη με το κάπνισμα, αιτία θανάτου. Σε πληθυσμούς που αποτελούνται από καπνιστές για αρκετές δεκαετίες, περίπου το 90% των καρκίνων του πνεύμονα, το 15% των άλλων τύπου καρκίνου, το 75% της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (χρόνιας βρογχίτιδας και εμφυσήματος) καθώς και το 25% των θανάτων από καρδιαγγειακές νόσους, στην ηλικία 35-69 έτη, αποδίδονται στον καπνό του τσιγάρου.¹ Ο σχετιζόμενος με τον καπνό του τσιγάρου καρκίνος ευθύνεται για το 16% της ετήσιας επίπτωσης του καρκίνου και το 30% των θανάτων από καρκίνο στις αναπτυγμένες χώρες.² Η αποχή από το κάπνισμα αντίθετα όχι μόνο αυξάνει το προσδόκιμο επιβίω-

σης, αλλά συμπίπτει και τη διάρκεια της νοσηρότητας.³ Άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι οι καπνιστές παρουσιάζουν χειρότερη ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία (health related quality of life) συγκριτικά με τους μη καπνιστές και τους πρώην καπνιστές.⁴ Η πρώτη μελέτη που τεκμηρίωσε τη βλαπτικότητα του καπνίσματος στην ανθρώπινη υγεία ήταν αυτή των Doll και Hill στη Μεγάλη Βρετανία, με υλικό τους ιατρούς. Η μελέτη έδειξε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.⁵ Στο πλαίσιο αυτής της βραχείας ανασκόπησης θα αναφερθούμε στις επιπτώσεις του καπνίσματος στον εργασιακό χώρο, στην αλληλεπίδραση του καπνού του τσιγάρου με βλαπτικές ενώσεις του εργασιακού περιβάλλοντος, στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της καπνιστικής συνήθειας σε σχέση με το επάγγελμα και τέλος στις αντικαπνιστικές πρωτοβουλίες που αναπτύσσονται στους εργασιακούς χώρους.

Η ΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το ζήτημα της καπνιστικής συνήθειας των εργαζομένων είναι κρίσιμο, δεδομένου ότι το κάπνισμα προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στο επίπεδο της υγείας των εργαζομένων, όσο και στο οικονομικό επίπεδο. Επιγραμματικά αναφέρουμε ότι το κάπνισμα αυξάνει την απουσία από την εργασία και μειώνει την παραγωγικότητα της ενώ, αντίθετα, η διακοπή του καπνίσματος επιφέρει μείωση των απουσιών από την εργασία και αύξηση της παραγωγικότητας.⁶ Οι σημαντικότερες όμως επιπτώσεις του καπνίσματος αφορούν στην υγεία των εργαζομένων. Αξίζει να αναφερθεί ότι, παρά το γεγονός ότι η μελέτη των Doll και Hill δεν είχε ως σκοπό τη μελέτη της σχέσης καπνίσματος και επαγγέλματος, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, πέρα από το ότι έδειξαν για πρώτη φορά τη βλαπτική επίδραση του καπνίσματος στην υγεία, παράλληλα αποτέλεσαν σημείο αναφοράς σε σχέση με τα κοινωνικά χαρακτηριστικά της καπνιστικής συνήθειας. Στην αρχή της μελέτης μόλις το 17% των ιατρών ήταν μη καπνιστές εφ'όρου ζωής. Από τότε παρατηρήθηκε μια στροφή στο κοινωνικό προανέ της καπνιστικής συνήθειας, η οποία συγκεντρώθηκε

πλέον με μεγαλύτερο επιπολασμό στα χαμηλότερα κοινωνικά στρώματα.⁷

Παρά το γεγονός ότι το κάπνισμα επιδρά προστατευτικά σε σχέση με την ανάπτυξη ορισμένων επαγγελματικών παθήσεων όπως η εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτις⁸ και η πνευμονοκονίωση (με αμφισβητήσεις),⁹ είναι γενικά παραδεκτό ότι το κάπνισμα συσχετίζεται με την επαγγελματική νοσηρότητα, αλληλεπιδρώντας με φυσικούς και χημικούς παράγοντες του εργασιακού χώρου. Υποστηρίζεται για παράδειγμα ότι το κάπνισμα δρα συνεργικά με τον θόρυβο στην ανάπτυξη επαγγελματικής βαρηκοΐας.¹⁰ Ο καπνός του τσιγάρου αλληλεπιδρά με γνωστές καρκινογόνες ουσίες του εργασιακού περιβάλλοντος, αυξάνοντας πολλαπλασιαστικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ο συνδυασμός έκθεσης σε καπνό τσιγάρου και επαγγελματικής έκθεσης σε ίνες αμιάντου, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Το ίδιο έχει υποστηριχθεί και για την αλληλεπίδραση του καπνού του τσιγάρου με το ραδόνιο.¹¹

Επιπρόσθετα έχει αναφερθεί αλληλεπίδραση του καπνού του τσιγάρου με το αρσενικό¹² στην πρόκληση καρκίνου των πνευμόνων, ενώ υπο συζήτηση είναι η αλληλεπίδραση του καπνού του τσιγάρου με το κάδμιο στην πρόκληση πνευμονοπαθειών.¹³ Σημαντικός είναι και ο ρόλος της αλληλεπίδρασης του καπνού σιγαρέτων με τοξικές ουσίες του επαγγελματικού περιβάλλοντος, στην πρόκληση Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Το κάπνισμα, το οποίο όπως θα αναφέρουμε αναλυτικότερα παρακάτω, είναι στενά συνδεδεμένο με το επάγγελμα, είναι το σημαντικότερο αίτιο ΧΑΠ. Για τον λόγο αυτό εκτιμάται ότι το κάπνισμα λειτουργεί ως συγχυτικός παράγοντας (confounding factor) στη σχέση ανάμεσα στην επαγγελματική έκθεση σε τοξικές ουσίες και στην πρόκληση ΧΑΠ.¹⁴ Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η επίπτωση και η σοβαρότητα της απόφραξης των αεραγωγών στους ανθρακωρύχους, αυξάνουν λόγω και του καπνίσματος, αλλά και της επαγγελματικής έκθεσης σε σκόνη άνθρακα. Πιο συγκεκριμένα, όταν οι δυο προαναφερόμενοι βλαπτικοί παράγοντες δρουν σε συνδυασμό, το βιολογικό αποτέλεσμα που εκφράζεται με την πτώση της FEV₁ είναι συμβατό με μια συνεργικού τύπου αλληλεπίδραση των δυο προαναφερόμενων χημικών βλαπτικών παραγόντων.¹⁵

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΗΘΕΙΑΣ ΣΤΟ ΧΩΡΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η διερεύνηση της συσχέτισης της συχνότητας του καπνίσματος με τη θέση του εργαζόμενου στην παραγωγική διαδικασία αποτελεί πεδίο έντονης ερευνητικής προσπάθειας στη διεθνή βιβλιογραφία με στόχο το σχεδιασμό των κατάλληλων πολιτικών πρόληψης.¹⁶ Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν την άποψη ότι η οργάνωση της εργασίας, αντί να συντείνει στη μείωση του καπνίσματος, αντίθετα ενισχύει την επέκταση της καπνιστικής συνήθειας στους εργαζόμενους,¹⁷ ενώ έχει εκφραστεί και η αντίθετη άποψη.¹⁸ Παρά το γεγονός ότι οι βλαπτικές επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία αφορούν σε όλες τις κατηγορίες εργαζομένων, δίχως εξαίρεση,¹⁹ η κατανομή της καπνιστικής συνήθειας και των επιπτώσεών της στην υγεία των εργαζομένων δεν είναι ομοιόμορφη. Προκαταρκτικά αναφέρεται ότι το επάγγελμα είναι ένας σημαντικός προσδιοριστής του επιπολασμού της καπνιστικής συνήθειας. Το επάγγελμα συνδέεται ανεξάρτητα με τον επιπολασμό της καπνιστικής συνήθειας και μάλιστα με παραπλήσιο λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) με αυτό άλλων μεταβλητών όπως το φύλο, η ηλικία, η εκπαίδευση και η εθνικότητα.²⁰ Οι χειρώνακτες εργαζόμενοι (blue-collar) εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό καπνιστικής συνήθειας σε σχέση με τους υπαλλήλους γραφείου.^{21,22} Είναι χαρακτηριστικά τα ευρήματα μιας έρευνας από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), όπου η υψηλότερη συχνότητα της καπνιστικής συνήθειας απαντάται σε χειρώνακτικά επαγγέλματα όπως οι χειριστές γερανών, ενώ αντίθετα οι ιατροί και οι κληρικοί κατέγραψαν χαμηλότερο επιπολασμό καπνιστικής συνήθειας.²³ Οι χειρώνακτες εργαζόμενοι είναι βαρύτεροι καπνιστές σε σχέση με τους υπαλλήλους γραφείου.²⁴ Επίσης οι χειρώνακτες εργαζόμενοι καπνιστές είναι λιγότερο πιθανό, σε σχέση με τους συναδέλφους τους υπαλλήλους γραφείου, να εγκαταλείψουν το κάπνισμα και να μετατραπούν έτσι σε πρώην καπνιστές.²⁵ Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά της καπνιστικής συνήθειας σε σχέση με το επάγγελμα, θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν -εν μέρει- την αυξημένη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα στους χειρώνακτες εργαζόμενους.²⁶ Μια τέτοια ερμηνεία είναι αποσπασματική, διότι υπάρχει και το ζήτημα της επαγγελματικής έκθεσης σε χημικές ουσίες του εργασιακού περιβάλλο-

ντος, ενώ οι εργαζόμενοι με έκθεση σε χημικούς παράγοντες είναι πιο πιθανό να είναι καπνιστές, συγκριτικά με τους μη εκτιθέμενους σε χημικές ουσίες.²⁷ Τα ευρήματα αυτά που προέρχονται κυρίως από έρευνες στις Η.Π.Α. επιβεβαιώνονται και από μια πρόσφατη Ευρωπαϊκή μελέτη.²⁰ Ποιά όμως είναι τα αίτια αυτού του χάσματος μεταξύ χειρώνακτών και υπαλλήλων γραφείου; Παρά το γεγονός ότι μια ολοκληρωμένη απάντηση είναι δύσκολο να δοθεί, έχουν προταθεί ορισμένες ερμηνευτικές κατευθύνσεις. Η διαφορά στην εκπαιδευτική στάθμη παρέχει μια πρώτη πιθανή ερμηνευτική κατεύθυνση. Το επάγγελμα και η εκπαιδευτική στάθμη συνήθως συσχετίζονται. Εργαζόμενοι με υψηλή εκπαιδευτική στάθμη, είναι πιθανότερο να ανήκουν σε μη χειρώνακτικά επαγγέλματα και έτσι έχουν καλύτερη γνώση για τις βλαπτικές συνέπειες του καπνίσματος στην υγεία συγκριτικά με τους εργαζόμενους με χαμηλότερη εκπαιδευτική στάθμη, που ανήκουν πιθανότερα σε χειρώνακτικά επαγγέλματα.²⁸ Ο παράγοντας της εκπαίδευσης ίσως σχετίζεται σε ένα βαθμό και με τη μεγαλύτερη συμμετοχή των υπαλλήλων γραφείου σε αντικαπνιστικά προγράμματα και προγράμματα προαγωγής υγείας στο χώρο εργασίας έναντι των χειρώνακτών. Οι χειρώνακτες αντίθετα εμφανίζουν μειωμένη πρόσβαση και συμμετοχή σε τέτοιου τύπου προγράμματα.²⁹ Οι χειρώνακτες εργαζόμενοι επίσης παρουσιάζουν έναρξη του καπνίσματος σε νεαρές ηλικίες και αυτό το γεγονός δυσχεραίνει τη διακοπή του καπνίσματος.³⁰ Τα παραπάνω περιγραφέντα χαρακτηριστικά της καπνιστικής συνήθειας έχουν καταστήσει τους χειρώνακτες εργάτες, επιλεγμένο στόχο των διαφημιστικών πολιτικών των καπνοβιομηχανιών, μαζί με άλλα τμήματα του πληθυσμού όπως οι γυναίκες και οι κοινωνικές μειονότητες.³¹

ΑΝΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ

Η ανεργία είναι ένα σημαντικό και διαρκές πρόβλημα του κοινωνικού περιβάλλοντος. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την τεκμηριωμένη συσχέτιση της καπνιστικής συνήθειας με το επάγγελμα, οδήγησαν πολλούς μελετητές στη διερεύνηση της σχέσης του καπνίσματος με την ανεργία, προκειμένου να ενσωματωθούν τα συμπεράσματα τέτοιου είδους ερευνών σε αντικαπνιστικές πολιτικές. Μια Βρετανική προοπτική μελέτη, στη δεκαετία του '80, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση

ανάμεσα στην ανεργία και την αύξηση της καπνιστικής συνήθειας,³² ενώ μελέτες από τη Δανία έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η πρώτη έδειξε αυξημένη αναλογία καπνιστών μεταξύ των ανέργων, των ανειδίκευτων εργατών και των πρώιμα συνταξιούχων.³³ Αντίθετα δυο συγχρονικές μελέτες δεν έδειξαν συσχέτιση του καπνίσματος με την ανεργία, ενώ έδειξαν συσχέτιση της επαγγελματικής κατηγορίας των ανειδίκευτων εργατών με το κάπνισμα και την ανεργία.³⁴

ΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Η έκθεση στον περιβαλλοντικό καπνό τσιγάρου (παθητικό κάπνισμα) έχει συνδεθεί με αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Το παθητικό κάπνισμα περιλαμβάνει έκθεση σε βλαπτικές ουσίες που έχουν ταξινομηθεί ως γνωστά καρκινογόνα για τον άνθρωπο (κατηγορία Α) από τη Διεθνή Υπηρεσία για την έρευνα του καρκίνου (IARC).³⁵ Το παθητικό κάπνισμα συνδέεται αιτιολογικά με ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα^{36,37} καθώς και με ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου,³⁸ ενώ ορισμένα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος και μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Έρευνες υποστηρίζουν συσχέτιση του παθητικού καπνίσματος με ανάπτυξη νεοπλασιών εκτός αναπνευστικού συστήματος καθώς και με τη γέννηση λιποβαρών νεογνών.³⁹ Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του παθητικού καπνίσματος δείχνουν και πάλι μια αντίστροφη συσχέτιση του με την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση. Συγκεκριμένα, υποδεέστερες κοινωνικές ομάδες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα.⁴⁰ Οι χειρόνακτες εργαζόμενοι, σε σχέση με τους υπαλλήλους γραφείου, χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο επιπολασμό έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα.⁴¹ Η καπνοβιομηχανία με μοχλό τα “δικαιώματα των καπνιστών” χρησιμοποιεί το παθητικό κάπνισμα ως Δούρειο Ίππο, εναντίον των αντικαπνιστικών εκστρατειών και πρωτοβουλιών.⁴² Προκειμένου λοιπόν να προστατευτούν οι μη καπνιστές, άρχισε η θέσπιση περιορισμών και απαγορεύσεων για το κάπνισμα στους χώρους εργασίας. Παρά το γεγονός ότι αυτός ήταν ο αρχικός στόχος αυτών των ρυθμίσεων, από την εφαρμογή τους προέκυψε ότι, πέρα από την προστασία των μη καπνιστών, οι περιοριστικές πολιτικές οδήγησαν σε μείωση, τόσο της συχνότητας του καπνίσματος, όσο και της ημε-

ρήσιας κατανάλωσης σιγαρέτων.⁴³ Έχει υπολογιστεί ότι η πλήρης απαγόρευση του καπνίσματος στον χώρο εργασίας (100% smoke free policy) προκαλεί μείωση του επιπολασμού του καπνίσματος κατά 5,7% και μείωση της ημερήσιας κατανάλωσης σιγαρέτων στους καπνιστές κατά 14%. Η συνύπαρξη της απαγόρευσης του καπνίσματος στον κυρίως χώρο εργασίας, με κοινόχρηστους χώρους όπου επιτρέπεται το κάπνισμα, μειώνει την αποτελεσματικότητα σχετικά με τη μείωση του επιπολασμού και της έντασης της καπνιστικής συνήθειας, κατά το ήμισυ περίπου.⁴⁴ Πρέπει να αναφερθεί ότι οι παραπάνω κατευθύνσεις προέρχονται κυρίως από τις ΗΠΑ και η εφαρμογή περιοριστικών αντικαπνιστικών πολιτικών πρέπει να γίνεται με συνεκτίμηση των ιδιαιτεροτήτων κάθε χώρας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καπνιστική συνήθεια των εργαζομένων χαρακτηρίζεται από ισχυρούς κοινωνικούς προσδιοριστές, εμφανίζοντας αντίστροφη συσχέτιση με την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση. Σε σχέση με τους υπαλλήλους γραφείου, οι χειρόνακτες εργαζόμενοι παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό και ένταση της καπνιστικής συνήθειας, πρωιμότερη έναρξη του καπνίσματος και χαμηλούς δείκτες διακοπής του. Η καπνιστική συνήθεια των χειρωνακτών εργατών συνδυάζεται με υψηλότερο βαθμό έκθεσης σε τοξικές ουσίες σε σχέση με τους υπαλλήλους γραφείου. Τα αποτελέσματα των μελετών από χώρες του εξωτερικού δεν ισχύουν κατ'ανάγκη σε χώρες όπως η Ελλάδα, σύμφωνα με προκαταρκτικά αποτελέσματα από μελέτη σε δείγμα βιομηχανικών εργατών, τα οποία υποδεικνύουν ότι η συχνότητα του καπνίσματος δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ χειρωνακτών και υπαλλήλων γραφείου.⁴⁵

Στους χειρόνακτες καταγράφεται χαμηλή συμμετοχή σε αντικαπνιστικά προγράμματα και πρωτοβουλίες αγωγής υγείας, σε σύγκριση με τους υπαλλήλους γραφείου. Αυτό το δεδομένο πρέπει να συσχετισθεί με τη σημαντική επαγγελματική έκθεση των χειρωνακτών σε τοξικούς παράγοντες. Η αποσπασματική αντιμετώπιση της καπνιστικής συνήθειας των χειρωνακτών εργαζομένων δεν είναι ιδιαίτερα αποδοτική. Ήδη από τη δεκαετία του '70, ως αντίδραση στη μονομερή προσέγγιση της καπνιστικής συνήθειας, διατυπώθηκε η άποψη ότι το

βάρος που έχει δοθεί στην καπνιστική συνήθεια των εργαζομένων, συμβάλλει στον αποπροσανατολισμό και τη μείωση της προσοχής από τις επιπτώσεις στην υγεία της περιβαλλοντικών και επαγγελματικών έκθεσεων.⁴⁶ Αντίθετα έχει αποδειχθεί ότι όταν η αντικαπνιστική πολιτική συνδέεται με μια γενικότερη προσπάθεια ελέγχου της επαγγελματικής έκθεσης σε βλαπτικούς παράγοντες του εργασιακού περιβάλλοντος, τότε αυξάνεται η συμμετοχή των εργαζομένων (χειρωνακτών και υπαλλήλων γραφείου) σε αντικαπνιστικά, αλλά και γενικό-

τερα σε προγράμματα προαγωγής υγείας. Η γνώση των εργαζομένων ότι ο εργοδότης λαμβάνει μέτρα ελέγχου των επαγγελματικών εκθέσεων (σε φυσικούς, χημικούς παράγοντες αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με την οργάνωση εργασίας και εργονομικές παραμέτρους, τους εγκάρσιους κινδύνους) επιδρά θετικά στην τροποποίηση παραμέτρων του τρόπου ζωής τους.²⁹ Μια αποτελεσματική αντικαπνιστική πολιτική είναι αναπόφευκτα οργανικά συνδεδεμένη με ένα ευρύτερο σχέδιο ελέγχου της βλαπτικότητας του εργασιακού περιβάλλοντος.

SUMMARY

Working and smoking

Rahiotis G., Behrakis P.K.

*Smoking causes significant health and economic consequences. The control of workers' smoking habit is a crucial point of health promotion in the workplace. Tobacco smoke can interact with other chemical hazards in the workplace increasing the risk for the development of lung cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Workers' smoking habit has significant social determinants. Blue-collar workers present higher smoking prevalence and they are heavier smokers than white collar ones. Also blue-collar workers have higher rates of exposure to Environmental Tobacco Smoke (ETS). Some studies have shown that smoking restrictions and bans have a positive influence on the control of workers' smoking habit. However an effective antismoking campaign must not be partial but on the contrary integrated into a broader context of occupational health promotion and safety in the workplace. **Pneumon 2005, 18(1):46-52.***

REFERENCES

1. World Health Organization. Combating the tobacco epidemic. The World Health Report 1999. Geneva 1999.
2. Parkin D, Pisani P, Lopez A, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. International Journal of cancer 1994; 59:494-504.
3. Bronum-Hansen H, Juel K. Absenteeism from smoking extends life and compress morbidity: a population based study of health expectancy among smokers and never smokers in Denmark. Tobacco Control 2001; 10:273-278 (Autumn).
4. Lyons R, Lo S, Littlepage N. Perception of health amongst ever-smokers and never-smokers: a comparison using the SF-36 Health Survey Questionnaire. Tobacco Control 1994; 3:213-215.
5. Doll R, Hill B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. BMJ 1954;1451-5.
6. Halpern M, Shikar R, Rentz A, Khan Z. Impact of smoking status on workplace absenteeism and productivity. Tobacco Control 2001; 10:233-238 (Autumn).
7. Stampfer M. New insights from the British doctors study. BMJ 2004; 328:1507.
8. Leading article. Smoking, occupation and allergic lung disease. Lancet 1985; 1:965.
9. Morgan W, Seaton A. Occupational lung diseases. 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders, 1983.
10. Cocchiarella LA, Sharp DS, Persky VW. Hearing threshold shifts, white-cell count and smoking status in working men. Occup Med (Lond). 1995; 45:179-85.
11. Thun M. Mixed progress against lung cancer. Tobacco Control 1998; 7:223-226.
12. Hertz-Picciotto I, Smith A, Holtzman D, Lipsett M, Alexeff G. Synergism between occupational arsenic exposure and smoking in the induction of lung cancer. Epidemiology 1992; 3:23-31.
13. Grasseschi R, Ramaswamg R, Levine D, Klaassen C,

- Wesselius L. Cadmium accumulation and detoxification by alveolar macrophages of cigarette smokers. *Chest* 2003; 124:1924-8.
14. Zock J, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Anto J, and the ECHRS Study Group. Occupation, Chronic Bronchitis, and Lung Function in Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1572-1577.
 15. Newman-Taylor A, Coggon D. Industrial injuries benefits for coal miners with obstructive lung disease. *Thorax* 1999; 54:282.
 16. CDC. Tobacco Information and Prevention Source (TIPS). HP 2010 Public Testimony- OLTCN. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση <http://www.cdc.gov/tobacco/hp2010/testimony-olten2.htm>. 31/1/2004.
 17. Schilling R, Gilchrist L, Schinke S. Smoking in the workplace: review of critical issues. *Public Health Rep* 1985; 100:473-479.
 18. Brisson C, Laroeque B, Moisan J, Vezina M, Dagenais G. Psychosocial factors at work, smoking, sedentary behavior, and body mass index: a prevalence study among 6995 white collar workers. *Journal Occup Environ Med* 2000; 42:40-46.
 19. Rothembacher D, Brenner H, Arndt V, Fraisse E, Zschenderlein B, Fliender T. Smoking patterns and mortality attributable to smoking in a cohort of 3528 construction workers. *Eur Journal Epidemiology* 1996; 12:335-340.
 20. Mc Curdy S, Sunyer J, Zock J, Anto J, Kogevinas M, European Community Study Group. Smoking and occupation from the European Community Respiratory Health Survey. *Occup Environ Med* 2003; 60:643- 648.
 21. Marcus A, Shopland D, Crane L, Lynn W. Prevalence of cigarette smoking in the United States: estimates from the 1985 current population survey. *Journal Natl Cancer Inst* 1989; 81:409-414.
 22. Borland R, Morand M, Mullins R. Prevalence of workplace smoking bans in Victoria. *Aust N Z J Public Health* 1997; 21:694-698.
 23. Nelson D, Emont S, Brackbill R, Cameron L, Peddicord J, Fiore M. Cigarette smoking prevalence by occupation in the United States. A comparison between 1978 to 1980 and 1987 to 1990. *J Occup Med* 1994; 36:516-525.
 24. Gaudette L, Richardson A, Huang S. Which workers smoke? *Health Rep* 1998; 10:35-45.
 25. Laugesen M, Swinburn B. New Zealand's tobacco control program 1985-1988. *Tobacco Control* 2000; 9:155-162.
 26. Van Loon A, Goldbohm R, Van den Brandt P. Lung cancer: is there an association with socioeconomic status in Netherlands? *Journal Epidemiol. Community Health* 1995; 49:645-669.
 27. Sorensen G. Worksite tobacco control programs: the role of occupational health. *Resp Physiology* 2001; 128:89-102.
 28. Hu T, Tsai Y. Cigarette consumptions in rural China: Survey results from 3 provinces. *Am J Public Health* 2000; 90:1785-1787.
 29. Sorensen G, Stoddard A, Ockene J, Hunt M, Yongstrom R. Worker participation in an integrated health promotion health protection program: results from the Well Works project. *Health Educ Q* 1996; 23:191-203.
 30. Giovino G, Pederson L, Troclair A. The prevalence of Selected Cigarette Smoking behaviors by occupational class in the United state. In CDC: Work, Smoking, and Health. A NIOSH Scientific Workshop. Washington DC 2000, page 26.
 31. Davis R. Current trends in cigarette advertising and marketing. *N Engl J Med* 1987; 316:725-732.
 32. Morris J, Cook D, Shaper A. Non-employment and changes in smoking, drinking and body weight. *BMJ* 1992; 304:536-41.
 33. Osler M. Smoking habits in Denmark from 1953 to 1991: a comparative analysis of results from three nationwide health surveys among adult Danes in 1953-1954, 1986-1987 and 1990-1991. *Int J Epidemiol* 1992; 21:862-871.
 34. Osler M. Unemployment and change in smoking behaviour among Danish adults. *Tobacco Control* 1995; 4:53-56.
 35. Hacksaw A. Passive smoking. *BMJ* 2003; 327:501-502.
 36. United States Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary smoking: a report of the surgeon general. Washington DC: US Government Printing Office. 1986.
 37. Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. London: Stationery Office, 1998.
 38. Taylor A, Johnson D, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: a position paper from the council on cardiopulmonary and critical care, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86:1-4.
 39. Jaakkola M, Samet J. Workshop on health risks attributable to ETS exposure in the workplace. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107(Suppl 6).
 40. Whitlock G, Mac Mahon S, Vander horn, Davis P, Jackson R, Norton R. Association of environmental tobacco smoke exposure with socioeconomic status in a population of 7725 New Zealanders. *Tobacco Control* 1998;

- 7:276-280.
41. Brenner H, Born J, Novak P, Wanek V. Smoking behavior and attitude toward smoking regulations and passive smoking in the workplace. A study among 974 employees in the German metal industry. *Prev Medicine* 1997; 26:138-143.
 42. Chapman S. Recent Advances: Tobacco control. *BMJ* 1996; 313:97-100.
 43. Longo D, Brownson R, Johnson J, Hewett J, Kruse R, Novotny T, Logan R. Hospital smoking bans and employee smoking behavior. *JAMA* 1996; 275:1252-7.
 44. Farrelly M, Evans W, Sfekas A. The impact of workplace smoking bans: results from a national survey. *Tobacco Control* 1999; 8:272-277.
 45. Ραχιώτης Γ, Παπαναγιώτου Γ, Καμπόση Κ, Μπεχράκης ΠΚ. Επιπολασμός καπνιστικής συνήθειας σε εργαζομένους πολεμικής βιομηχανίας. Ανακοίνωση στο 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Πνεύμων 2003, συμπληρωματικό τεύχος, σελ 37.
 46. Sterling T. Does smoking kill workers or working kill workers? *Int J Health Serv* 1978; 8:437-452.

Ο ρόλος των προκλητών πτυέλων στη διάγνωση των νοσημάτων του αναπνευστικού

Π. Μπακάκος,
Γ. Χειλάς

Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας – Ερευνητικό
Εργαστήριο, Ν.Ν.Θ.Α. “ΣΩΤΗΡΙΑ”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι επεμβατικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διάγνωση νοσημάτων του αναπνευστικού. Προέχουσα θέση μεταξύ αυτών κατέχει η βρογχοσκόπηση. Η εφαρμογή μη επεμβατικών τεχνικών για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με παθήσεις του αναπνευστικού αποτελεί τα τελευταία χρόνια αντικείμενο αυξανόμενου ενδιαφέροντος. Τα προκλητά πτύελα είναι η πιο διαδεδομένη από αυτές τις τεχνικές. Η φλεγμονή των αεραγωγών παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια νοσημάτων του αναπνευστικού, όπως το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Τα προκλητά πτύελα έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την εκτίμηση αυτής της φλεγμονής και πολύ λιγότερο στη διαγνωστική διερεύνηση. Παρόλα αυτά, η αποσαφήνιση κάποιων μεθοδολογικών προβλημάτων και ιδιαίτερα ο μη επεμβατικός χαρακτήρας της εξέτασης δίνει πολλές υποσχέσεις για αξιοποίηση των πληροφοριών που παρέχονται από τα προκλητά πτύελα στην κατεύθυνση της διάγνωσης των νοσημάτων του αναπνευστικού. *Πνεύμων 2005, 18(1):53-61.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επεμβατικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία χρόνια για τη διάγνωση νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος. Μεταξύ αυτών, όπως αναφέρθηκε, η βρογχοσκόπηση κατέχει προέχουσα θέση με τη λήψη υλικών όπως το βρογχικό έκπλυμα, η βούρτσα, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, η ενδοβρογχική βιοψία και η διαβρογχική βιοψία. Παρά το γεγονός ότι οι απόλυτες αντενδείξεις της βρογχοσκόπησης είναι περιορισμένες, εντούτοις υπάρχουν περιπτώσεις όπου είτε η κατάσταση του ασθενούς είτε η συνεργασία του δεν επιτρέπουν την εκτέλεση της εξέτασης και τη λήψη πληροφοριών από αυτή. Έτσι, τα τελευταία χρόνια, έχουν γίνει προσπάθειες εφαρμογής λιγότερο επεμβατικών τεχνικών για τη διάγνωση νοσημάτων του αναπνευστικού, την παρακολούθηση και την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία. Μια από αυτές τις τεχνικές είναι τα προκλητά πτύελα.

Ο σκοπός της πρόκλησης πτυέλων, είναι η συλλογή ενός επαρκούς δείγματος εκκρίσεων από τους κατώτερους αεραγωγούς σε ασθενείς που δεν παράγουν αυτόματα πτύελα. Τα πτύελα που συλλέγονται με τη διαδικασία της πρόκλησης, θεωρητικά προέρχονται από περιφερικότερους αεραγωγούς και επομένως μπορεί η διαγνωστική τους αξία να είναι μεγαλύτερη. Τα προκλητά πτύελα παρέχουν πληροφορίες για το κυτταρικό αλλά και το μοριακό στοιχείο της φλεγμονής.

Με τη διαδικασία της νεφελοποίησης η εισπνοή υπέρτονων ή υπότονων διαλυμάτων μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή πτυέλων τα οποία συλλέγονται και αναλύονται. Οι μηχανισμοί με τους οποίους γίνεται αυτή η πρόκληση δεν είναι γνωστοί, αλλά είναι πιθανό ότι εμπλέκονται τόσο άμεσοι όσο και έμμεσοι μηχανισμοί.

Πιστεύεται ότι η αυξημένη ωσμωτικότητα του υγρού που επικάθεται στους αεραγωγούς αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα στο βρογχικό βλεννογόνο και προκαλεί την παραγωγή εκκρίσεων από τους υποβλεννογόνιους αδένες.

Παρότι η πρόκληση πτυέλων χρησιμοποιείται εκτεταμένα από τις αρχές της δεκατίας του '90, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση των διαφόρων τεχνικών παραγόντων στην ακρίβεια και επαναληψιμότητα της εξέτασης. Όπως και σε άλλες τεχνικές, η έλλειψη του "χρυσού κανόνα" κάνει δύσκολη την επιβεβαίωση της επίδρασης των διαφόρων τεχνικών παραγόντων στην επάρκεια και ακρίβεια της πρόκλησης πτυέλων.

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Επειδή οι απλοί νεφελοποιητές δεν έχουν συνήθως τη δυνατότητα επαρκούς παροχής αερολυμάτων φυσιολογικού ορού, οι νεφελοποιητές υπερήχων είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται. Η παροχή των νεφελοποιητών θα πρέπει να καθορίζεται με ακρίβεια.

Η σπιρομέτρηση είναι αναγκαία για την εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας αλλά και για την αποφυγή βρογχόσπασμου κατά τη διάρκεια της πρόκλησης. Τα σπιρόμετρα προτιμώνται έναντι των μετρητών μέγιστης εκπνευστικής ροής λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας στη μέτρηση της FEV₁. Σε περίπτωση υποψίας υποκείμενης υποξυγοναιμίας, θα πρέπει να καταγράφεται ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο, ενώ σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και

υποξυγοναιμία θα πρέπει να υπάρχει η δυνατότητα άμεσης παροχής οξυγόνου.

Η πρόκληση πτυέλων απαιτεί υψηλό βαθμό συνεργασίας από τον ασθενή. Η διαδικασία της πρόκλησης θα πρέπει να λαμβάνει χώρα σε ένα ήσυχο χώρο, που δεν έχει σχέση με άλλες συνηθισμένες δραστηριότητες¹.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΜΕ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Η προετοιμασία περιλαμβάνει τη χορήγηση σαλβουταμόλης 200-400μg ή άλλου β₂-αγωνιστή, πριν την διαδικασία της πρόκλησης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλή τιμή FEV₁, και άρα με μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση βρογχόσπασμου κατά τη διάρκεια της πρόκλησης.²

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΟΡΟΥ

Η συγκέντρωση του φυσιολογικού ορού που χρησιμοποιείται για την πρόκληση κυμαίνεται από 0,9 έως 7% στις διάφορες μελέτες.^{3,4} Μερικοί ερευνητές αλλάζουν τη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια της πρόκλησης, ξεκινώντας με 3% και αυξάνοντας σε 4 και 5%.^{5,6} Η συγκέντρωση του διαλύματος του φυσιολογικού ορού και η παροχή του νεφελοποιητή επηρεάζουν την ασφάλεια και την επιτυχία της διαδικασίας καθώς και τα κυτταρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των προκλητών πτυέλων που συλλέγονται. Τα υπέρτονα διαλύματα είναι γενικά πιο αποτελεσματικά στην πρόκληση πτυέλων, αλλά και πιο επικίνδυνα σε ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο για βρογχόσπασμο. Δεν παρατηρείται καμία διαφορά στην κυτταρική σύνθεση των προκλητών πτυέλων είτε η πρόκληση γίνεται με υπέρτονα είτε με ισότονα διαλύματα.⁷ Επίσης οι διαφορετικές συγκεντρώσεις δεν επηρεάζουν το συνολικό αλλά και επί μέρους αριθμό κυττάρων στα προκλητά πτύελα που συλλέγονται. Τέλος, η επίδραση των διαφορετικών συγκεντρώσεων των διαλυμάτων στα επίπεδα των μεσολαβητών είναι άγνωστη.

ΠΑΡΟΧΗ ΝΕΦΕΛΟΠΟΙΗΤΗ

Ο τύπος και η παροχή του νεφελοποιητή είναι σημαντικά. Ο νεφελοποιητής υπερήχων θεωρείται, όπως ήδη αναφέρθηκε, ιδανικότερος από τους απλούς νεφελοποιητές.

Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη σχετικά με τον όγκο του

εισπνεόμενου διαλύματος που απαιτείται για την πρόκληση ενός επαρκούς δείγματος πτυέλων και ούτε αν αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα αλλάζοντας τη διάρκεια της εισπνοής ή την παροχή του νεφελοποιητή ή και τα δύο.⁸

Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να καθορίζεται ο συνολικός όγκος του εισπνεόμενου διαλύματος που απαιτείται. Τελικά, το μέγεθος των εισπνεόμενων σωματιδίων επηρεάζει την καθήλωση και κατανομή τους στους αεραγωγούς, το οποίο με τη σειρά του, μπορεί να έχει επιδράσεις στη σύνθεση των πτυέλων και στην επιτυχία της πρόκλησης.⁹ Η επίδραση των διαφόρων εξαρτημάτων του νεφελοποιητή (μήκος σωληνώσεων, βαλβίδα κ.λπ.) δεν έχουν συστηματικά εκτιμηθεί.

Συμπερασματικά, υπάρχει η ομοφωνία ότι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι νεφελοποιητές υπερήχων και ότι μια παροχή της τάξεως ~1ml/min είναι επαρκής για την επίτευξη ενός υψηλού μέσου όρου επιτυχίας.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ

Η διάρκεια της εισπνοής είναι ένα ακόμη σημαντικό θέμα στην πρόκληση πτυέλων. Δύο τουλάχιστον μελέτες αναφέρουν ότι τα βιοχημικά και κυτταρικά χαρακτηριστικά των προκλητών πτυέλων αλλάζουν κατά τη διάρκεια της πρόκλησης. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα είναι περισσότερα σε δείγματα που συλλέγονται νωρίτερα κατά τη διάρκεια της πρόκλησης, ενώ οι πληθυσμοί των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων αυξάνονται σε δείγματα που συλλέγονται αργότερα. Επιπρόσθετα, οι συγκεντρώσεις της βλέννης είναι υψηλότερες σε δείγματα που συλλέγονται νωρίτερα (0-4 min) από τα δείγματα που συλλέγονται αργότερα (16-20 min). Το αντίθετο συμβαίνει με τις συγκεντρώσεις του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Αυτό δείχνει ότι το υλικό που συλλέγεται κατά τη διαδικασία της πρόκλησης, σε διάφορα χρονικά σημεία, προέρχεται από διαφορετικά τμήματα του αναπνευστικού συστήματος. Έτσι τα δείγματα που συλλέγονται νωρίτερα προέρχονται κυρίως από τους κεντρικούς αεραγωγούς, ενώ αυτά που συλλέγονται αργότερα προέρχονται από τους περιφερικούς αεραγωγούς και τις κυψελίδες.^{10,11}

Όλα αυτά αποδεικνύουν την ανάγκη συγκεκριμένης χρονικής διάρκειας της διαδικασίας της πρόκλησης, ενώ

επιπλέον, η διάρκεια θα πρέπει να αναφέρεται σε κάθε μελέτη, έτσι ώστε να μπορεί να υπάρχει σύγκριση με τις άλλες μελέτες.

Η πρόκληση δεν θα πρέπει να σταματά, έστω κι αν ήδη έχει συλλεχθεί ένα επαρκές δείγμα. Η μέγιστη αποδεκτή χρονική διάρκεια της διαδικασίας δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Οι μικρότεροι χρόνοι (15-20 min) φαίνεται να έχουν παρόμοια επιτυχία με τους μεγαλύτερους (30 min). Αυτό που είναι πράγματι σημαντικό είναι η σταθερή χρονική διάρκεια όλων των προκλήσεων, ειδικά στον ίδιο άτομο, ώστε να επιτυγχάνονται απόλυτα συγκρίσιμα αποτελέσματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διαδικασία της πρόκλησης των πτυέλων θα πρέπει να διαρκεί 15-20 min.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η συχνή επανάληψη της πρόκλησης πτυέλων φαίνεται ότι οδηγεί από μόνη της σε φλεγμονή των αεραγωγών. Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι η επανάληψη της διαδικασίας μέσα σε διάστημα 8-24 ωρών μετά την αρχική πρόκληση, μπορεί να προκαλέσει αύξηση στα επίπεδα των ουδετεροφίλων στο δεύτερο δείγμα. Αυτό που προτείνεται είναι ένα διάλειμμα τουλάχιστον 2 ημερών μεταξύ των δύο προκλήσεων.^{12,13}

ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Η φλεγμονή των αεραγωγών είναι κεντρικής σημασίας στην παθογένεση και τις εξάρσεις του άσθματος. Η εμμένουσα φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει ανεπανόρθωτες δομικές μεταβολές όπως επιθηλιακή καταστροφή, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, αυξημένη αγγειογένεση, πολλαπλασιασμό μυοινοβλαστών, καθώς υπερτροφία και υπερπλασία λείων μυικών ινών.^{14,15} Η μελέτη της φλεγμονώδους διεργασίας είναι πιθανό να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της νόσου και σε αποτελεσματικότερη θεραπεία.

Στο βρογχικό άσθμα τα προκλητά πτύελα περιέχουν μεγαλύτερο αριθμό ζώντων κυττάρων από τα αυτόματα πτύελα.¹⁶

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από παρουσία ηωσινοφίλων στα πτύελα. Οι περισσότεροι ασθενείς με συμπτωματικό άσθμα έχουν αριθμό ηωσινοφίλων στα πτύελα μεγαλύτερο από τα φυσιολογικά όρια.^{17,18} Ασθενείς με

βαριά κρίση άσθματος συνήθως εμφανίζουν ηωσινοφιλία στα πτύελα, αν και έχει παρατηρηθεί παρουσία άφθονων ουδετεροφίλων στα πτύελα ασθενών που λαμβάνουν κορτικοειδή κατά τη διάρκεια της κρίσης.¹⁹

Η αξία του υψηλού αριθμού ηωσινοφίλων στα πτύελα για τη διάγνωση του άσθματος είναι μεγαλύτερη από τη μεταβλητότητα της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF) και από την ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή, πλησιάζει δε σε ευαισθησία και ειδικότητα τη μέτρηση της βρογχιικής υπεραντιδραστικότητας.²⁰ Υπάρχει μια μικρή συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας του άσθματος, της βρογχιικής υπεραντιδραστικότητας και της ηωσινοφιλίας στα πτύελα.^{18,21} Ο αριθμός των ηωσινοφίλων στα πτύελα σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τα συμπτώματα, την FEV₁ και την PC20 μεταχολίνης.¹⁷

Η βραχεία απάντηση στα εισπνεόμενα κορτικοειδή διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα. Έτσι έχει βρεθεί ότι ασθενείς με <3% ηωσινόφιλα στα πτύελα παρουσιάζουν μικρή μόνο βελτίωση των συμπτωμάτων τους. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η μέτρηση της υποκείμενης φλεγμονής των αεραγωγών μπορεί να παρέχει ένα πιο αξιόπιστο οδηγό για την ανάγκη χρήσης κορτικοειδών σε σύγκριση με τη διαταραχή του λειτουργικού ελέγχου. Παρόλα αυτά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί επακριβώς η συσχέτιση της φλεγμονής των αεραγωγών με τα συμπτώματα και την ανταπόκριση στα κορτικοειδή. Είναι επίσης επιβεβλημένη η ανάγκη να διερευνηθεί αν η αντιμετώπιση του άσθματος με γνώμονα την επαναφορά στο φυσιολογικό του αριθμού των ηωσινοφίλων στα πτύελα είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη συνήθη διαδικασία, όπου η θεραπεία στοχεύει στην υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Η κατηγοριοποίηση των ασθματικών με βάση την ηωσινοφιλία στα πτύελα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε συμπτωματικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοειδή, διότι οι επιπρόσθετες θεραπευτικές επιλογές (μακράς διάρκειας δράσης β2-διεγέρτες, υψηλότερη δόση εισπνεόμενων κορτικοειδών, ανταγωνιστές λευκοτριενίων και θεοφυλλίνη) διαφέρουν κατά την επίδρασή τους στην ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών.^{22,23} Για παράδειγμα, η χορήγηση μοντελουκάστης για 4 εβδομάδες βελτίωσε την κλινική εικόνα και μείωσε τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα ασθματικών.²⁴

Είναι λοιπόν αναγκαίο να κατανοήσουμε γιατί ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν εμμένουσα ηωσινοφιλική φλεγμονή αεραγωγών παρά τη θεραπεία με κορτικοειδή και αν η ομάδα αυτή βελτιώνεται με επιπρόσθετη αντιφλεγμονώδη αγωγή. Έχει υποστηριχθεί ότι εμμένουσα ηωσινοφιλία στα πτύελα σε ασθενείς με “δύσκολο άσθμα” πρέπει να εγείρει υπόνοιες υποθεραπείας ή κακής συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία με κορτικοειδή.²⁵ Παρά το γεγονός ότι τα ηωσινόφιλα είναι ο πιο καλά μελετημένος δείκτης στα προκλητά πτύελα ασθματικών δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η διακύμανση του αριθμού αυτών είναι μεγάλη, ακόμη και σε ασθενείς με παρόμοιους κλινικούς χαρακτήρες.²⁶

Με βάση τον επικρατούντα κυτταρικό πληθυσμό στα πτύελα έχουν περιγραφεί και μη ηωσινοφιλικές (συνήθως ουδετεροφιλικές) εξάρσεις βρογχιικού άσθματος, αλλά δεν έχει επακριβώς διευκρινιστεί η αιτία και η συχνότητά τους. Μια πιθανή αιτία είναι οι ιογενείς λοιμώξεις.^{27,28}

Έχει επίσης διερευνηθεί η πρακτική αξία της εκτίμησης δεικτών φλεγμονής στα προκλητά πτύελα σε ασθενείς με επαγγελματικό άσθμα.^{29,30} Γενικά, το επαγγελματικό άσθμα χαρακτηρίζεται από παρόμοια ευρήματα στα πτύελα με το μη επαγγελματικό άσθμα και οι ειδικές προκλήσεις με επαγγελματικά αλλεργιογόνα συνοδεύονται από αύξηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα.^{29,30} Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο αριθμός των ηωσινοφίλων αυξάνει κατά τη διάρκεια της έκθεσης στον εργασιακό χώρο σε ασθενείς με επαγγελματικό άσθμα και μειώνεται μετά την απομάκρυνση από αυτόν.³⁰ Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις επαγγελματικού άσθματος με ουδετεροφιλία στα πτύελα.³¹ Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί εάν η εκτίμηση της φλεγμονής στα πτύελα, σε συνδυασμό με την παρακολούθηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής και της βρογχιικής υπεραντιδραστικότητας στο χώρο εργασίας και μακριά από αυτόν, παρέχει επιπρόσθετες διαγνωστικά χρήσιμες πληροφορίες.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Τα προκλητά πτύελα μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε ασθενείς με ΧΑΠ που δεν παράγουν αυτόματα πτύελα ή σε αυτούς που έχουν σοβαρά επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία ή βρίσκονται σε παρόξυνση και

δεν αντέχουν επεμβατικές τεχνικές, όπως η βρογχοσκόπηση. Στις περιπτώσεις αυτές που δεν είναι σπάνιες, τα προκλητά πτύελα παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη φλεγμονή στους αεραγωγούς και έχει αποδειχθεί ότι η τεχνική αυτή είναι ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Σε συγκριτική μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ βρέθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ζώντων κυττάρων και μικρότερος αριθμός επιθηλιακών κυττάρων στα προκλητά σε σύγκριση με τα αυτόματα πτύελα.³² Δεν βρέθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στον ολικό και διαφορικό αριθμό κυττάρων, αλλά υπάρχει φτωχή συσχέτιση στα συστατικά του υπερεκείμενου των πτυέλων.³³

Ο καπνός διεγείρει τα κυψελιδικά μακροφάγα και πιθανό και τα επιθηλιακά κύτταρα που παράγουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως TNF- α , IL-8 και LTB4 που προσελκύουν ουδετερόφιλα στον πνεύμονα.³⁴ Το ποσοστό των ουδετεροφίλων στα πτύελα είναι μεγαλύτερο σε καπνιστές με ΧΑΠ σε σχέση με ασυμπτωματικούς καπνιστές. Επιπρόσθετα, τα ουδετερόφιλα των πτυέλων παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως ICAM-1 και η έκφραση αυτή σχετίζεται με το βαθμό της απόφραξης.³⁵ Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει μια όχι ποιοτική αλλά ποσοτική διαφορά ανάμεσα στη φλεγμονώδη διεργασία στους αεραγωγούς ασθενών με ΧΑΠ και υγιών καπνιστών.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η φλεγμονώδης διεργασία μειώνεται σε πρώην καπνιστές συγκριτικά με ενεργούς καπνιστές. Η ουδετεροφιλία στα πτύελα και η έκφραση της ιντεγκρίνης στα λευκοκύτταρα των πτυέλων είναι παρόμοια στις δυο αυτές ομάδες.³⁵ Πρώην καπνιστές με ΧΑΠ έχουν υψηλότερο αριθμό ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων στα πτύελα καθώς και υψηλότερη συγκέντρωση ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης και IL-8 συγκριτικά με πρώην καπνιστές χωρίς νόσο.³⁶

Στη ΧΑΠ ο αριθμός των ουδετεροφίλων στα πτύελα είναι συνήθως αυξημένος και σχετίζεται με μείωση της FEV₁ και αυξημένο ρυθμό πτώσης της FEV₁. Αυτό δείχνει ότι η ουδετεροφιλική φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στη ΧΑΠ.^{34,37} Ωστόσο υπάρχουν και άλλες αιτίες ουδετεροφιλίας στα πτύελα όπως το κάπνισμα, ρυπαντές όπως το όζον, οι ενδοτοξίνες και οι λοιμώξεις.³⁷⁻³⁹ Ο περιορισμός της ροής του αέρα που σχετίζεται με το κάπνισμα, συνδυάζεται με ουδετεροφιλία στα πτύελα που δεν απαντά στα κορτικοειδή.⁴⁰

Περίπου το 40% των ασθενών με ΧΑΠ έχουν αριθ-

μό ηωσινοφίλων στα πτύελα >3%.^{41,42} Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η παρουσία ηωσινοφίλων στα πτύελα σε ασθενείς με ΧΑΠ προδικάζει μια αντικειμενική απάντηση στη θεραπεία με κορτικοειδή.⁴¹⁻⁴³ Σε μια μελέτη όπου χορηγήθηκε πρεδνιζολόνη από το στόμα για 2 εβδομάδες η απάντηση στη χορηγούμενη αγωγή ήταν μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερος ήταν ο αρχικός αριθμός των ηωσινοφίλων στα πτύελα και συνοδεύτηκε από ελάττωση του αριθμού αυτού χωρίς όμως μεταβολή στους δείκτες της ουδετεροφιλικής φλεγμονής.⁴² Αυτό δείχνει ότι η ηωσινοφιλική φλεγμονή είναι λειτουργικά σημαντική σε ορισμένους ασθενείς με ΧΑΠ και ότι τα κορτικοειδή εμπλέκονται σε αυτό το επίπεδο της φλεγμονής.

Σε μια πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκαν ασθενείς με ΧΑΠ σε παρόξυνση με ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και δεν βρέθηκε καμιά διαφορά στον ολικό και διαφορικό αριθμό κυττάρων στα πτύελα των δυο αυτών ομάδων. Η μόνη διαφορά ήταν η αυξημένη συγκέντρωση της IL-6 στο υπερεκείμενο των πτυέλων στους ασθενείς με παρόξυνση.⁴⁴

Τα επίπεδα κυτταροκινών IL-6 και IL-8 στα πτύελα είναι αυξημένα σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και αυξάνονται περισσότερο κατά τη διάρκεια λοιμώδους παρόξυνσης.⁴⁴ Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι ο TNF- α , IL-8 και μυελοϋπεροξειδάση αυξάνονται κατά την παρόξυνση, ενώ μειώνονται 1 μήνα αργότερα και η οξεία αυτή φλεγμονώδης απάντηση συμβαίνει ανεξάρτητα από την παρουσία ιογενούς ή μικροβιακής λοίμωξης.⁴⁵ Σε άλλη μελέτη δεν βρέθηκε μεταβολή στον αριθμό των κυττάρων, των ουδετεροφίλων και της IL-8, της ελασάσης και του αναστολέα της (SLPI) από τη θεραπεία υποδεικνύοντας την απουσία αντιφλεγμονώδους δράσης των εισπνεόμενων κορτικοειδών σε σταθερή ΧΑΠ.⁴⁶

Τα φλεγμονώδη κύτταρα, τα ουδετερόφιλα, η IL-8, η μυελοϋπεροξειδάση και η λακτοφερίνη μειώθηκαν κατά 22% σε ασθενείς με ΧΑΠ μετά από χορήγηση θεοφυλλίνης για 4 εβδομάδες.⁴⁷

Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί αν η μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων της νόσου και η ελάττωση του ρυθμού πτώσης της FEV₁ μετά από μακρόχρονη θεραπεία με κορτικοειδή, περιορίζεται σε ασθενείς με ηωσινοφιλία στα πτύελα. Η εξέταση των πτυέλων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δοκιμασία επιλογής πριν ληφθεί η απόφαση για μακρόχρονη χορήγηση κορτικοειδών στη ΧΑΠ.

ΧΡΟΝΙΟΣ ΒΗΧΑΣ

Ο χρόνιος βήχας σχετίζεται με ουδετεροφιλία στα πτύελα αλλά 40% των ασθενών με βήχα έχουν αριθμό ηωσινοφίλων στα πτύελα $>3\%$.^{48,49} Οι μισοί από αυτούς δεν έχουν καμία ένδειξη άσθματος, αλλά πάσχουν από ηωσινοφιλική βρογχίτιδα. Η εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών είναι ο μόνος τρόπος αναγνώρισης αυτών των ασθενών και προσθέτει σημαντικές πληροφορίες στον αλγόριθμο διερεύνησης του χρόνιου βήχα.⁴⁹ Ασθενείς με βήχα και ηωσινοφιλία στα πτύελα απαντούν στα κορτικοειδή και η απάντηση αυτή συνοδεύεται από μείωση του αριθμού των ηωσινοφίλων σε αντίθεση με εκείνους χωρίς ηωσινοφιλία.⁴⁹⁻⁵¹

Δεν είναι γνωστοί οι κυτταρικοί πληθυσμοί στα πτύελα ασθενών με βήχα που οφείλεται σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ρινίτιδα και ιογενείς λοιμώξεις, αν και μια πρόσφατη βρογχοσκοπική μελέτη δεν έδειξε αξιολογικές διαφορές.⁵²

ΆΛΛΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η παρουσία λίπους στα μακροφάγα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) έχει προταθεί ως αξιόπιστος δείκτης εισρόφησης.^{53,54} Μακροφάγα πλούσια σε λιπίδια παρατηρούνται και σε προκλητά πτύελα από ασθενείς με στοματοφαρυγγικές αναγωγές και γι' αυτό προτείνονται ως μη επεμβατικός δείκτης εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου.⁵⁵ Η εξέταση των προκλητών πτυέλων για μακροφάγα πλούσια σε λιπίδια έχει ευαισθησία 90% και ειδικότητα 89% για στοματοφαρυγγική εισρόφηση προσδιοριζόμενη με 24ωρη καταγραφή του pH στον οισοφάγο.⁵⁵

Η ανεύρεση μακροφάγων που περιέχουν αιμοσιδηρίνη είναι δείκτης αριστερής κοιλιακής δυσλειτουργίας σε δυσπνοιικούς ασθενείς με καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια. Μακροφάγα με αιμοσιδηρίνη $>2\%$ έχουν ευαισθησία 80%, ειδικότητα 94% και θετική προγνωστική αξία 96% για την αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, όπως αυτή διαπιστώνεται με υπερηχογράφημα καρδιάς. Χρειάζεται, ωστόσο, η αξιολόγηση αυτής της μεθόδου σε ασθενείς με χρόνιο περιορισμό της ροής και δύσπνοια, όπου η συνύπαρξη καρδιακής και πνευμονικής νόσου δεν μπορεί να αποκλειστεί.⁵⁶

Το απλό κρουολόγημα σχετίζεται με ουδετεροφιλία στα πτύελα τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθματικούς.²⁸

Έντονη ουδετεροφιλία με αύξηση του ολικού αριθμού των κυττάρων και του ποσοστού των ουδετεροφίλων παρατηρείται σε οξεία λοιμώδη βρογχίτιδα, βρογχεκτασίες ή κυστική ίνωση.¹⁹

Τα προκλητά πτύελα χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για τη διάγνωση των κακοήθων νεοπλασμάτων του πνεύμονα, αλλά έχουν σχεδόν πλήρως αντικατασταθεί από τη βρογχοσκόπηση. Σε μια μελέτη που σύγκρινε τα προκλητά πτύελα με τη βρογχοσκόπηση, τα ποσοστά διάγνωσης πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα ήταν 84 και 92% αντίστοιχα.⁵⁷

Τέλος, η εξέταση των προκλητών πτυέλων επιβεβαιώνει τη συμμετοχή του πνεύμονα στη νόσο του Fabry, όπου ανευρίσκονται τυπικά υμενώδη σωματίδια μέσα σε βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα.⁵⁸

ΔΙΑΜΕΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Λίγα είναι γνωστά για τους χαρακτήρες των πτυέλων στα διάμεσα νοσήματα αν και στη σαρκοειδωση και την εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα νοσούν και οι αεραγωγοί και επομένως η μελέτη των προκλητών πτυέλων θα μπορούσε να αποφέρει χρήσιμες πληροφορίες.⁵⁹ Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι ότι τα προκλητά πτύελα ίσως δεν είναι ο καλύτερος τρόπος για τη διερεύνηση της λεμφοκυτταρικής φλεγμονής αφού τα λεμφοκύτταρα σπανίζουν στο υλικό αυτό.

Σε μη θεραπευόμενους ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη σαρκοειδωση σταδίου I και II, η εξέταση προκλητών πτυέλων μπορεί να υποκαταστήσει τη βρογχοσκόπηση (BAL) με την ανάδειξη λεμφοκυττάρωσης.⁶⁰

Έχει τέλος αναφερθεί η ανεύρεση σωματιδίων από τη μελέτη προκλητών πτυέλων σε επαγγελματικές πνευμονοπάθειες από έκθεση σε σκόνη.⁵⁶

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

- Τα προκλητά πτύελα έχουν ως επί το πλείστον χρησιμοποιηθεί για την καλύτερη κατανόηση της φλεγμονής σε νοσήματα αεραγωγών (και ιδιαίτερα στο βρογχικό άσθμα και τη ΧΑΠ) και λιγότερο για τη διαγνωστική διερεύνηση νοσημάτων του αναπνευστικού.
- Υπάρχει σημαντική επικάλυψη στους κυτταρικούς πληθυσμούς που ανευρίσκονται στα πτύελα ασθενών με διαφορετικά νοσήματα αεραγωγών.

- Η συσχέτιση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής με νόσο δεν είναι επακριβώς καθορισμένη.
- Οι αντασθματικές θεραπείες διαφέρουν σε ό,τι αφορά την επίδρασή τους στην ηωσινοφιλική φλεγμονή.
- Η ηωσινοφιλική φλεγμονή είναι μια συχνή αιτία χρόνιου βήχα.
- Η παρουσία άφθονων ηωσινοφίλων στα πτύελα προδικάζει ικανοποιητική απάντηση στα κορτικοειδή στο

άσθμα, τη ΧΑΠ και το χρόνιο βήχα.

- Δεν υπάρχει απόδειξη ότι τα κορτικοειδή βοηθούν σε απουσία ηωσινοφίλων στα πτύελα.
- Πιο αντικειμενικές μετρήσεις στα προκλητά πτύελα θα βοηθήσουν τη διάγνωση και τη θεραπεία, θα αναγνωρίσουν περισσότερους πάσχοντες προωιότερα και θα ωφελήσουν ασθενείς και θεράποντες.

SUMMARY

The role of induced sputum in the diagnosis of respiratory diseases

P. Bakakos, G. Hillas

*Invasive techniques have been extensively used for the diagnosis of respiratory diseases. Among them bronchoscopy is the most common. In the past few years an increasing interest has been focused on the application of non invasive techniques as a tool in the diagnostic procedure of airway diseases. Among them, induced sputum has received much attention. Airway inflammation plays an important role in the pathogenesis of airway diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Induced sputum has been used in the evaluation of the inflammatory process but significantly less in the diagnostic procedure. However, the clarification of pending methodological problems and mainly the non invasive nature of the procedure is very promising in terms of using induced sputum for the diagnostic assessment of respiratory diseases. **Pneumon 2005, 18(1):53-61.***

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, Sterk PJ. Sputum induction. Eur Respir J 2002; 20(Suppl. 37):3s-8s.
2. Wong HH, Fahy JV. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:299-303.
3. Pavia D, Thomson ML, Clarce SW. Enhanced clearance of secretions from the human lung after the administration of hypertonic saline aerosol. Am Rev Respir Dis 1978; 117:199-203.
4. Iredale MJ, Wanklyn SA, Phillips IP, Krausz T, Ind PW. Non-invasive assessment of bronchial inflammation in asthma: no correlation between eosinophilia of induced sputum and bronchial responsiveness to inhaled hypertonic saline. Clin Exp Allergy 1994; 24:940-945, 8-2.
5. Bacci E, Cianchetti S, Ruocco L, et al. Comparison between eosinophilic markers in induced sputum and blood in asthmatic patients. Clin Exp Allergy 1998; 28:1237-1243.
6. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax 1992; 47:25-29.
7. Bacci E, Cianchetti S, Paggiaro PL, et al. Comparison between hypertonic and isotonic saline-induced sputum in the evaluation of airway inflammation in subjects with moderate asthma. Clin Exp Allergy 1996; 26:1395-1400.
8. Hunter CJ, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. The safety and success rate of sputum induction using a low output ultrasonic nebulizer. Respir Med 1999; 93:345-348.
9. Phipps PR, Gonda I, Anderson SD, Bailey D, Bautovich G. Regional deposition of saline aerosols of different tonicities in normal and asthmatic subjects. Eur Respir J 1994; 7:1474-1482.
10. Holz O, Jorres RA, Koschyk S, Speckin P, Welker L, Magnussen H. Changes in sputum composition during sputum induction in healthy and asthmatic subjects. Clin Exp Allergy 1998; 28:284-292.
11. Gershman NH, Liu H, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Fractional analysis of sequential induced sputum samples during sputum induction: evidence that different lung

- compartments are sampled at different time points. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:322-328.
12. Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of repeated sputum induction on cell counts in normal volunteers. *Thorax* 1998; 53:87-90.
 13. Holz O, Richter K, Jorres RA, Speckin P, Mucke M, Magnussen H. Changes in sputum composition between two inductions performed on consecutive days. *Thorax* 1998; 53:83-86.
 14. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-457.
 15. Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schlegel S. NHLBI workshop summary. Airway remodelling and repair. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1035-1042.
 16. Pizzichini MMM, Popov TA, Efthimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:866-869.
 17. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:308-317.
 18. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9-16.
 19. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:843-852.
 20. Hunter CJ, Brightling CE, Woltman G, Wardlar AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002; 121:1051-1057.
 21. Green RH, Brightling C, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma. Identification of a subgroup with an isolated sputum neutrophilia and a poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002.
 22. Kips JC, O'Connor BJ, Inmaan MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the anti-inflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:996-1001.
 23. Louis R, Bettiol J, Cataldo D, Sele J, Henquet M, Radermecker M. Effect of a 4-week treatment with theophylline on sputum eosinophilia and sputum eosinophil chemotactic activity in steroid-naive asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1151-1160.
 24. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14:12-18.
 25. Parameswaran K, Leigh R, Hargreave FE. Sputum eosinophil count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:502-503.
 26. Kips JC, Inman MD, Jayaram L, Bel EH, Parameswaran K, Pizzichini MMM, Pavord ID, Djukanovic R, Hargreave FE, Sterk PJ. The use of induced sputum in clinical trials. *Eur Respir J* 2002; 20:47s-50s
 27. In't Veen JC, Smits HH, Hiernstra PS, Zwinderman AE, Sterk PJ, Bel EH. Lung function and sputum characteristics of patients with severe asthma during an induced exacerbation by double-blind steroid withdrawal. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:93-99.
 28. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, et al. Asthma and natural colds: inflammatory indices in induced sputum. A feasibility study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1178-1184.
 29. Obata H, Dittrick M, Chan H, Chan-Yeung M. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:489-495.
 30. Lemiere C, Pizzichini MM, Balkissoon R, et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13:482-488.
 31. Leigh R, Hargreave FE. Occupational neutrophilic asthma. *Can Respir J* 1999; 6:205-208.
 32. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Devalia JL, Wedzicha JA. Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53:953-956.
 33. Moretti M, Falco F, Santamaria I, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in COPD. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30):24s
 34. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-534.
 35. Maestrelli P, Calcagni PG, Saetta M, et al. Integrin up-regulation on sputum neutrophils in smokers with chronic airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1296-1300.
 36. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do

- not currently smoke. *Thorax* 2000; 55:12-18.
37. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51:267-271.
 38. Vagaggini B, Carvnevali S, Macchioni P, et al. Airway inflammatory response to ozone in subjects with different asthma severity. *Eur Respir J* 1999; 13:274-280.
 39. Nightingale JA, Rogers DF, Hart LA, Kharitonov SA, Chung K, Barnes PJ. Effect of inhaled endotoxin on induced sputum in normal, atopic and nonatopic asthmatic subjects. *Thorax* 1998; 53:563-571.
 40. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:541-548.
 41. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1511-1517.
 42. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1480-1485.
 43. Chanez P, Vignola AM, O' Shaugnessy et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1529-1534.
 44. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-120.
 45. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, Dales RE. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:349-355.
 46. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1635-1641.
 47. Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1371-1376.
 48. Jatakanon A, Laloo UG, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Increased neutrophils and cytokines TNF- α and IL-8, in induced sputum of non-asthmatic patients with chronic dry cough. *Thorax* 1999; 54:234-237.
 49. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:406-410.
 50. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000; 15:682-686.
 51. Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, et al. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patient without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999; 6:323-330.
 52. Mc Garvey LP, Forsythe P, Heaney LG, Mac Mahon J, Ennis M. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic non productive cough. *Eur Respir J* 1999; 13:59-65.
 53. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic and pathogenic aspects. *Chest* 1993; 104:1511-1517.
 54. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:576-581.
 55. Parameswaran K, Anvari M, Efthimiadis A, Kamada D, Hargreave FE, Allen CJ. Lipid-laden macrophages in induced sputum are a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration. *Eur Respir J* 2000; 16:1119-1122.
 56. Leigh R, Sharon P, Efthimiadis A, Kamada D, Hargreave FE, Kitching AD. Diagnosis of left ventricular dysfunction from induced sputum examination. *Lancet* 1999; 354:833-834.
 57. Khajotia M, Mohn A, Pokieser L, Schalleschak J, Vetter N. Induced sputum and cytological diagnosis of lung cancer. *Lancet* 1991; 338:966-967.
 58. Kelly MM, Leigh R, McKenzie P, Kamada D, Ramsdale EH, Hargreave FE. Induced sputum examination: diagnosis of pulmonary involvement in Fabry disease. *Thorax* 2000; 55:720-721.
 59. Fireman E, Lerman Y. Possible future of induced sputum in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2000; 15:240-242.
 60. D'Ippolito B, Foresi A, Chetta A, et al. Induced sputum in patients with newly diagnosed sarcoidosis: comparison with bronchial wash and BAL. *Chest* 1999; 115:1611-1615.

Κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές: διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτικές επιλογές

A. Παπαγιάννης

Πνευμονολόγος, MRCP (UK), DipPallMed, FCCP

Λέξεις κλειδιά: Υπεζωκότας, παρακέντηση, πλευροδόση, κακοήθεις συλλογές, ταλκ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι υπεζωκοτικές συλλογές που συνοδεύουν κακοήθη νοσήματα αποτελούν συχνό διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα. Τρεις τύποι νεοπλασμάτων (καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος μαστού και λεμφώματα) είναι υπεύθυνοι για το 75% των δευτεροπαθών κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών. Σπάνια μια συλλογή υγρού μπορεί να συνοδεύει νεόπλασμα χωρίς να οφείλεται σε άμεση προσβολή του υπεζωκότα από τον όγκο (παρακαρκινική συλλογή). Κύρια συμπτώματα είναι δύσπνοια και αμβλύ άλγος στο ημιθώρακιο, αλλά 25% των περιπτώσεων είναι ασυμπτωματικές κατά τη διάγνωση. Αυτή επιβεβαιώνεται με κυτταρολογική εξέταση του υγρού (θετική μέχρι 87%), με κλειστή βιοψία υπεζωκότα ή με θωρακοσκόπηση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση συνίσταται στη συστηματική χημειοθεραπεία του όγκου (εφόσον είναι χημειοευαίσθητος) και στον περιορισμό της αναπαραγωγής του υγρού, κυρίως με χημική πλευροδόση. Για την τελευταία έχουν δοκιμασθεί πολλές ουσίες, καμία όμως δεν είναι ιδεώδης. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με ταλκ ή με παράγωγα τετρακυκλικών. Γενικά η πρόγνωση των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών είναι πτωχή, εκτός από τις περιπτώσεις όπου ο πρωτοπαθής όγκος ανταποκρίνεται στη χημειοθεραπεία. *Πνεύμων 2005, 18(1):62-73.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπεζωκοτικές συλλογές που συνοδεύουν κακοήθη νοσήματα αποτελούν ένα συχνό διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ καταγράφονται περίπου 200.000 τέτοιες περιπτώσεις κάθε χρόνο, ενώ η κακοήθεια αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής μετά τις λοιμώξεις¹. Σύμφωνα με μια άλλη, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, περίπου οι μισοί ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο αναπτύσσουν κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα της ζωής τους².

Στην παρούσα ανασκόπηση θα εξετάσουμε συνοπτικά τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των υπεζωκοτικών συλλογών που αναπτύσσονται στα πλαίσια κακοήθων παθήσεων. Δεν θα αναφερθούμε ειδικά στους πρωτοπαθείς όγκους του υπεζωκότα, τα μεσοθηλιώματα, ωστόσο η περιγραφόμενη μεθοδολογία ισχύει σε μεγάλο βαθμό και γι' αυτά.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Τρεις τύποι νεοπλασμάτων είναι υπεύθυνοι για το 75% των δευτεροπαθών κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών¹. Περίπου 30% των περιπτώσεων οφείλονται σε καρκίνο του πνεύμονα (υπεζωκοτικές συλλογές αναπτύσσονται στο 10% των ασθενών με βρογχογενή καρκίνο), 25% σε καρκίνο του μαστού (όπου μπορεί να εμφανισθεί ως πρώτο σημείο υποτροπής ακόμη και πολλά χρόνια μετά τη θεραπεία του αρχικού όγκου³), και 20% σε λεμφώματα. Από τις υπόλοιπες περιπτώσεις, 6% οφείλονται σε καρκίνο ωοθήκης και 3% σε σαρκώματα, ενώ σε 5-10% των ασθενών ο πρωτοπαθής όγκος δεν ανευρίσκεται⁴.

Ένας κακοήθης όγκος μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό υπεζωκοτικής συλλογής είτε άμεσα (με τη μορφή υπεζωκοτικών μεταστάσεων) είτε έμμεσα. Στον βρογχογενή καρκίνο ο σπλαγχνικός υπεζωκός στην πλευρά του όγκου προσβάλλεται με τη μορφή καρκινικών εμβόλων στην πνευμονική αρτηρία, ενώ ο τοιχωματικός μπορεί να προσβληθεί από τον σπλαγχνικό εξ επαφής. Αμφοτερόπλευρη προσβολή του υπεζωκότα συνήθως σημαίνει ηπατικές μεταστάσεις¹. Στα λοιπά νεοπλασμάτα η προσβολή του υπεζωκότα αφορά συχνότερα στο τοιχωματικό πέταλο και συνήθως οφείλεται σε διασπορά από το ήπαρ.

Η μεταστατική προσβολή του υπεζωκότα μπορεί να οδηγήσει τόσο σε αυξημένη εισροή πρωτεϊνούχου υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα, όσο και σε αδυναμία απαγωγής της λέμφου λόγω αποφράξεως των στομιών των λεμφαγγείων και/ή προσβολής των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (όπου κυρίως εκβάλλουν τα λεμφαγγεία του υπεζωκότα), φαίνεται δε ότι ο συνδυασμός των δύο μηχανισμών ευθύνεται για τη δημιουργία των υπεζωκοτικών συλλογών στους περισσότερους ασθενείς⁵. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι μόνον οι μισοί ασθενείς με

υπεζωκοτικές μεταστάσεις παρουσιάζουν συλλογή υγρού. Η παρουσία υγρού φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την προσβολή των μεσοθωρακικών λεμφαδένων παρά με την έκταση της μεταστατικής προσβολής του υπεζωκότα¹.

Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι καίριο ρόλο ως μεσολαβητής στο σχηματισμό πλευριτικών συλλογών (κακοήθων και μη) παίζει ο αυξητικός παράγων του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF), ο οποίος είναι ισχυρός επαγωγέας (inducer) της διαπερατότητας των αγγείων. Διάφοροι τύποι κυττάρων όπως μεσοθηλιακά, φλεγμονώδη και κακοήθη κύτταρα του υπεζωκοτικού χώρου συμβάλλουν στη συσσώρευση VEGF στο πλευριτικό υγρό. Με τη σειρά του ο VEGF είναι βιολογικά ενεργός και προάγει την αύξηση του όγκου, γεγονός που προάγει την κακοήθη συλλογή. Ήδη υποβάλλονται σε κλινικές μελέτες φαρμακευτικές ουσίες που ανταγωνίζονται τη δράση του VEGF, με σκοπό να ανακόψουν τον φαύλο αυτό κύκλο⁶. Η επιτυχής έκβαση τέτοιων μελετών αναμένεται να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των κακοήθων συλλογών.

Ο όρος 'παρακαρκινικές συλλογές' (paramalignant effusions) χαρακτηρίζει συλλογές υγρού που δεν οφείλονται σε άμεση προσβολή του υπεζωκότα από νεοπλασία, αλλά ωστόσο σχετίζονται με τον πρωτοπαθή όγκο⁴. Τα αίτια μπορεί να είναι μεταποφρακτική πνευμονία με παραπνευμονική συλλογή, απόφραξη του θωρακικού πόρου με αποτέλεσμα χυλοθώρακα, πνευμονική εμβολή, και διήδρωση υγρού λόγω υπολευκωματιναιμίας, περικαρδιακής προσβολής ή μεταποφρακτικής ατελεκτασίας. Αν δεν υπάρχει άλλο κώλυμα για χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου, οι συλλογές αυτές δεν αποτελούν από μόνες τους αντένδειξη για επέμβαση. Έχει βρεθεί ότι περίπου 5% του συνόλου των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και συλλογή υγρού μπορούν να υποβληθούν σε θεραπευτική χειρουργική εκτομή⁷. Ακτινοβολία και χημειοθεραπεία (μεθοτρεξάτη, προκαρβαζίνη, κυκλοφωσφαμίδη και μπλεομυκίνη) μπορεί επίσης να προκαλέσουν υπεζωκοτικές συλλογές⁴. Τέλος, υγρό μπορεί να συγκεντρωθεί στον υπεζωκότα εξαιτίας μιας συνυπάρχουσας, μη κακοήθους πάθησης, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κατά την πρώτη διαπίστωση του υγρού περίπου 25% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί⁸. Το συχνότερο σύμπτωμα είναι η δύσπνοια στην κόπωση, που εγκαθίσταται προοδευτικά και παρατηρείται σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς, ενώ περίπου 25% αναφέρουν άλγος στο ημιθώρακιο που συνήθως είναι αμβλύ και πολύ σπάνια έχει πλευριτικό χαρακτήρα⁸. Μπορεί επίσης να υπάρχει βήχας από τη συμπίεση του υποκειμένου πνεύμονα. Τυχόν άλλα ενοχλήματα θα οφείλονται στην πρωτοπαθή εστία, ενώ συχνά οι ασθενείς αυτοί αναφέρουν τα μη ειδικά συμπτώματα της ανορεξίας, καχεξίας και απώλειας σωματικού βάρους¹.

Κατά την κλινική εξέταση, τα τυπικά ευρήματα επί υπεζωκοτικής συλλογής είναι αμβλύτητα του ημιθώρακίου με εξάλειψη των φωνητικών δονήσεων, της φωνητικής απήχησης και του αναπνευστικού ψιθυρίσματος ή παρουσία 'πλευριτικού φυσήματος' (βρογχικής αναπνοής που ακούγεται απόμακρα λόγω της παρεμβολής του υγρού). Αν η συλλογή καταλαμβάνει ολόκληρο το ημιθώρακιο, μπορεί να παρατηρούνται σημεία παρεκτόπισης του μεσοθωρακίου προς την αντίθετη πλευρά, εκτός αν υπάρχει συνοδός ατελεκτασία από απόφραξη μεγάλου βρόγχου ή 'παγιδευμένος πνεύμων' (βλ. παρακάτω). Αυτονόητο είναι ότι τυχόν συνοδά ευρήματα (π.χ. καχεξία, πληκτροδακτυλία, λεμφαδένες, ηπατοσπληνομεγαλία, οζίδια στο δέρμα ή τους μαστούς κ.λπ.) μπορεί να εγείρουν την υπόνοια του κακοήθους όγκου, αν αυτός δεν ήταν προηγουμένως γνωστός. Το φαινόμενο αυτό δεν είναι σπάνιο: στους μισούς σχεδόν από τους 93 ασθενείς των Chernow και Sahn η υπεζωκοτική συλλογή ήταν η πρώτη ένδειξη του καρκίνου⁸.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Απεικονιστικός έλεγχος

Η απλή ακτινογραφία θώρακος (Α/Θ) παρέχει συνήθως την επιβεβαίωση της κλινικά διαπιστούμενης συλλογής υγρού. Σε τυπικές περιπτώσεις η συλλογή δημιουργεί τη γνωστή εικόνα ομότιμης σκίασης στη βάση του ημιθώρακίου, άλλοτε άλλης έκτασης, με μηνοειδές ανώτερο όριο (γραμμή Ellis-Damoiseau), αλλά μπορεί να λάβει άτυπες μορφές σε περίπτωση υποπνευμονικής ή παραμεσοθωρακικής εντόπισης. Ανάλογα με την πο-

σότητα του υγρού και τη βατότητα των βρόγχων, μπορεί να υπάρχει ή όχι παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου προς την αντίθετη πλευρά. Ακόμη, η Α/Θ μπορεί να δώσει πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες (μάζες, ατελεκτασία, διόγκωση των πυλών ή του μεσοθωρακίου, διάβρωση πλευρών κ.λπ.). Τα σημεία αυτά μπορεί να είναι ορατά μόνο μετά από εκκένωση του ημιθωρακίου από το υγρό.

Πολύ περισσότερες πληροφορίες για τους πνεύμονες και το μεσοθώρακιο προσφέρει η αξονική τομογραφία θώρακος, ενώ το υπερηχογράφημα μπορεί να καθοδηγήσει την παρακέντηση σε δύσκολες περιπτώσεις εγκυστωμένων συλλογών υγρού.

Ο ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να δώσει ενδείξεις για την παρουσία του συνδρόμου του 'παγιδευμένου πνεύμονα'. Με τον όρο αυτό περιγράφεται ο σχηματισμός φλοιού από ινική ή από εναποθέσεις όγκου γύρω από τον πνεύμονα, ο οποίος εμποδίζει την έκπτυξή του, παρά την απουσία κεντρικής απόφραξης. Ο φλοιός αυτός δημιουργεί χαμηλότερη πίεση στον υπεζωκότα που οδηγεί σε εισροή υγρού. Εδώ η εκκενωτική παρακέντηση μειώνει ακόμη περισσότερο την ενδοϋπεζωκοτική πίεση και προκαλεί ταχεία αναπαραγωγή του υγρού. Η μη έκπτυξη του πνεύμονα δεν επιτρέπει τη χημική πλευρόδεση, η οποία στην περίπτωση αυτή αντενδείκνυται (βλ. παρακάτω). Διαγνωστική ένδειξη για την παρουσία παγιδευμένου πνεύμονα ή ολικής ατελεκτασίας είναι ο μειωμένος όγκος του ημιθωρακίου με το υγρό (αντίθετα με ό,τι συμβαίνει όταν ο πνεύμων είναι ελεύθερος και ο βρόγχος ανοικτός).

Διαγνωστική παρακέντηση

Αποτελεί την επόμενη διαγνωστική κίνηση μετά την κλινική και ακτινολογική διαπίστωση συλλογής υγρού. Το υγρό είναι εξίδρωμα, συχνά με πολύ υψηλή τιμή LDH. Μπορεί να είναι αιμορραγικό (η κακοήθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία αιμορραγικού υγρού), αλλά οι μισοί ασθενείς έχουν <10.000 ερυθρά/mm³. Η ηωσινοφιλία στο υγρό εθεωρείτο σπάνια, αλλά η άποψη αυτή είναι σήμερα υπό αναθεώρηση, καθώς σε μεγάλες σειρές ασθενών βρέθηκε ότι η κακοήθεια είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία ηωσινοφιλικής πλευρίτιδας⁹. Η παρουσία χαμηλής γλυκόζης (<60 mg/dl) και χαμηλού pH ($<7,20$) σε κακόηθες υπεζωκοτικό υγρό υποδηλώνει μεγάλο αριθμό καρκινικών κυττάρων στον υπεζωκότα

και συνήθως κακή πρόγνωση. Σε 10% των περιπτώσεων υπάρχει στο υγρό αυξημένη αμυλάση (σιελικού τύπου).

Η κυτταρολογική εξέταση του υγρού κατά Παπαニコλάου αποβαίνει θετική σε 40-87% των περιπτώσεων. Αυτό σημαίνει ότι μια αρνητική κυτταρολογική εξέταση με κανένα τρόπο δεν αποκλείει την ύπαρξη κακοήθειας. Η συχνότητα ανεύρεσης καρκινικών κυττάρων στο υγρό εξαρτάται από το είδος του όγκου (σπάνια θετική σε πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα, συχνότερα θετική σε αδenoκαρκίνωμα). Το εργαστήριο θα πρέπει να εξετάζει τόσο κυτταρικά μπλοκ όσο και επιχρίσματα από το υγρό. Η πιθανότητα ανεύρεσης κακοήθων κυττάρων αυξάνεται με την εξέταση περισσότερων του ενός δειγμάτων υγρού από διαφορετικές παρακεντήσεις. Συνεπώς, αν η πρώτη κυτταρολογική εξέταση αποβεί αρνητική, ο κλινικός γιατρός μπορεί είτε να την επαναλάβει είτε να προχωρήσει σε μια από τις άλλες τεχνικές που αναφέρουμε στη συνέχεια.

Βιοψία υπεζωκότα με βελόνα

Αυτή, όταν γίνεται με “τυφλή” τεχνική με βελόνα Abrams ή Core, αποβαίνει διαγνωστική στο 40-75% των περιπτώσεων κακοήθους συλλογής υγρού. Για την ερμηνεία του σχετικά χαμηλού ποσοστού θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι οι μισοί ασθενείς με κακοήθη συλλογή έχουν υπεζωκοτικές βλάβες απρόσιτες στη βελόνα της βιοψίας. Οι πιθανότητες διάγνωσης είναι ακόμη χαμηλότερες (20%) σε συλλογές με αρνητική κυτταρολογική εξέταση, με αποτέλεσμα, στις περιπτώσεις αυτές, πολλοί κλινικοί να προχωρούν κατευθείαν σε θωρακοσκόπηση.

Πρόσφατα οι Maskell και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα συγκριτικής μελέτης μεταξύ τυφλής βιοψίας με βελόνα Abrams και βιοψίας με αξονικό έλεγχο σε ασθενείς που είχαν πάχυνση του υπεζωκότα στην αξονική τομογραφία: η πρώτη είχε ευαισθησία 47%, ενώ η δεύτερη 87%¹⁰. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι η κατευθυνόμενη βιοψία είναι πολύ πιο αποτελεσματική και θα πρέπει να προτιμάται. Είναι προφανές ότι η τεχνική αυτή δεν μπορεί να εφαρμοσθεί εκεί που δεν υπάρχει ορατή πάχυνση του υπεζωκότα ή αυτή είναι σε σημείο απρόσιτο στη διαδερμική παρακέντηση.

Θωρακοσκόπηση

Η άμεση επισκόπηση του υπεζωκότα με το θωρακο-

σκόπιο, υπό τοπική αναισθησία, επιτρέπει τον έλεγχο της επιφάνειάς του και τη λήψη κατευθυνόμενης βιοψίας από ύποπτες περιοχές. Η μέθοδος χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στη διερεύνηση των νοσημάτων του υπεζωκότα. Σε μεγάλη σειρά ασθενών από την Cleveland Clinic η ευαισθησία της ήταν 95% για κακοήθεις παθήσεις και 100% για καλοήθεις παθήσεις¹¹. Χαρακτηριστικά αναφέρεται η εμπειρία των Boutin και συνεργατών: σε 1000 διαδοχικές συλλογές υγρού, 215 ήταν αδιάγνωστες με τις απλούστερες εξετάσεις και χρειάστηκαν θωρακοσκόπηση. Από αυτές οι 150 αποδείχθηκαν τελικά κακοήθεις (70%), και στις 131 από τις 150 η διάγνωση τέθηκε με τη θωρακοσκόπηση¹². Σε έμπειρα χέρια η θωρακοσκόπηση είναι ασφαλής μέθοδος, και έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι μπορεί να συνδυασθεί με ταυτόχρονη πλευροδότηση με ταλκ.

Κακοήθης συλλογή ως πρώτη εκδήλωση υποκειμένου καρκίνου

Όχι σπάνια μια κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή αποτελεί την πρώτη εκδήλωση ενός κατά τα άλλα αφανούς νεοπλασματος. Οι Bonnefoi και Smith εξέτασαν 42 διαδοχικούς ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο Royal Marsden Hospital του Λονδίνου με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή και καταρχήν αφανή πρωτοπαθή εστία¹³. Η περαιτέρω έρευνα έδειξε τελικά πρωτοπαθή όγκο του πνεύμονα σε 15 από αυτούς (36%). Οι Abbruzzese και συν. υπολόγισαν ότι οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές αποτελούσαν το 12% των ασθενών με άγνωστο πρωτοπαθές νεόπλασμα σε μια μεγάλη σειρά 657 ασθενών¹⁴. Τέλος, πρόσφατη ανασκόπηση των Pavlidis και συν.¹⁵ αναφέρει ότι σε 7% των κακοήθων πλευριτικών συλλογών η πρωτοπαθής εστία παραμένει άγνωστη. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η ομάδα αυτή των ασθενών έχει πωχή πρόγνωση.

Πόσο σχολαστικά θα πρέπει να ερευνάται ένας ασθενής που παρουσιάζει κακοήθη κύτταρα στην εξέταση του υγρού, χωρίς άλλα κλινικά ή παρακλινικά σημεία που να εντοπίζουν την πρωτοπαθή εστία της κακοήθειας; Οπωσδήποτε δεν θα πρέπει να διαφύγουν από τη διαγνωστική διερεύνηση νεοπλασματα για τα οποία υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία (π.χ. καρκίνος μαστού). Σε κάποιες περιπτώσεις, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος των κυττάρων του πλευριτικού υγρού μπορεί να οδηγήσει σε ανίχνευση της πρωτοπαθούς εστίας,

ιδίως όταν τα κακοήθη κύτταρα είναι χαμηλής διαφοροποίησης.¹⁵ Ο Light προτείνει να γίνονται στις περιπτώσεις αυτές αξονικές τομογραφίες θώρακος και κοιλίας, μαστογραφίες και γυναικολογικός έλεγχος. Αν οι εξετάσεις αυτές αποβούν αρνητικές, δεν συνιστάται περαιτέρω εξονυχιστική έρευνα, δεδομένου ότι χωρίς θεραπεία η πρόγνωση είναι γενικά πτωχή, με μέση επιβίωση των ασθενών περί τους 3 μήνες.¹

Σημειώνεται ιδιαίτερα ότι η βρογχοσκόπηση δεν φαίνεται να έχει σημαντική διαγνωστική απόδοση σε κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας όταν δεν συνυπάρχουν άλλα ακτινολογικά ευρήματα (π.χ. μάζα ή ατελεκτασία). Έτσι, σε μια σειρά 140 ασθενών από την Taiwan με υπεζωκοτική συλλογή προς διερεύνηση, η βρογχοσκόπηση έδωσε διαγνωστικό αποτέλεσμα σε 81% όταν οι ασθενείς είχαν συγχρόνως και αιμόπτυση, σε 78% όταν συνυπήρχε και άλλη ακτινολογική ανωμαλία, αλλά μόνο σε 16% όταν η πλευριτική συλλογή ήταν η μόνη ανωμαλία.¹⁶ Στη μελέτη των Feinsilver και συν., σε 45 ασθενείς με κακοήθεις ή αδιευκρίνιστες υπεζωκοτικές συλλογές βρέθηκαν συνολικά 12 βρογχογενή καρκινώματα, από τα οποία η βρογχοσκόπηση διέγνωσε μόνο τα 3.¹⁷ Τόσο οι συγγραφείς αυτοί όσο και οι Bonnefoi και Smith¹³ δεν συνιστούν τη βρογχοσκόπηση ως εξέταση ρουτίνας στη διερεύνηση κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών αν δεν συντρέχουν άλλοι λόγοι.

Ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση των υπεζωκοτικών συλλογών με άγνωστη πρωτοπαθή εστία, εφόσον η λειτουργική κατάσταση των ασθενών το επιτρέπει, μπορεί να δώσει κανείς εμπειρική χημειοθεραπεία, ενώ σε αντίθετη περίπτωση θα περιορισθεί σε συμπτωματική αντιμετώπιση.¹⁵ Για παράδειγμα, στη μελέτη των Bonnefoi και Smith που προαναφέραμε,¹³ σε 37/42 ασθενείς δόθηκε χημειοθεραπεία, με την οποία 32/37 (86%) είχαν αντικειμενική ανταπόκριση του υγρού (διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης 6 μήνες), ενώ 29/37 (78%) είχαν συμπτωματική βελτίωση. Η διάμεση επιβίωση για όλη την ομάδα ήταν 12 μήνες (από 3 ως >60). Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας σε τέτοιους ασθενείς, εφόσον δεν υπάρχουν άλλες αντενδείξεις, μπορεί να προσφέρει συμπτωματική ανακούφιση και ενδεχομένως παράταση της επιβίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η θεραπεία της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής συνίσταται αφενός στη ριζική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου (με συστηματική χημειοθεραπεία) και αφετέρου στη συμπτωματική ανακούφιση της δύσπνοιας με εκκένωση του υγρού, με ή χωρίς εξάλειψη της υπεζωκοτικής κοιλότητας για την αποφυγή υποτροπών. Στις περιπτώσεις όγκων ευαίσθητων στη χημειοθεραπεία, η ανταπόκριση του όγκου γενικά συνοδεύεται και από αναστολή της παραγωγής υγρού. Έτσι, για παράδειγμα, σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα ή λέμφωμα, μπορεί να χρειασθεί μόνο μια αρχική διαγνωστική και/ή ανακουφιστική παρακέντηση, χωρίς ανάγκη για άλλες τοπικές παρεμβάσεις, εφόσον η νόσος μπορεί να ελεγχθεί με χημειοθεραπεία.

Στη συνέχεια θα εξετασθούν με συντομία οι υπάρχουσες τοπικές θεραπευτικές επιλογές.

Επανελημμένες παρακεντήσεις

Σε ασθενείς με χρονικά περιορισμένη πρόγνωση και πτωχή λειτουργική κατάσταση ή στις περιπτώσεις εκείνες όπου το υγρό δεν αναπαράγεται γρήγορα, η εκκενωτική παρακέντηση όσες φορές χρειάζεται μπορεί να είναι η μόνη ενδεικνυόμενη θεραπεία. Φυσικά δεν αποτελεί ριζική λύση και ο μέσος χρόνος υποτροπής σε μια παλαιότερη μελέτη ήταν 4,2 ημέρες.¹⁸

Η εκκενωτική παρακέντηση είναι απλή και ασφαλής και μπορεί να γίνει ακόμη και στο σπίτι ενός ασθενούς που δεν μπορεί να μετακινηθεί εύκολα. Προϋπόθεση για την εκτέλεσή της είναι να ανακουφίζονται τα συμπτώματα και να εκπύσσεται ο πνεύμων με την αφαίρεση του υγρού. Αν μετά την παρακέντηση ο ασθενής εξακολουθεί να δυσπνοεί, θα πρέπει να υποπτευθεί κανείς ολική ατελεκτασία του πνεύμονα ή εκτεταμένη λεμφαγγειακή διασπορά ως αιτία της δύσπνοιας. Στην περίπτωση αυτή η περαιτέρω παρακέντηση (ή οποιαδήποτε άλλη επεμβατική πράξη) δεν έχει νόημα.

Πρόσφατα οι Chung και συν. μελέτησαν το πλευριτικό υγρό σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδοχικές εκκενωτικές παρακεντήσεις και βρήκαν προοδευτική αύξηση κυτταροκινών φλεγμονής, όπως ο TNF-α, η ιντερλευκίνη-8, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), καθώς και του αριθμού των

ουδετεροφίλων.¹⁹ Σημαντική αύξηση των PAI-1 και TNF-α παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν σχηματισμό ταινιών ινικής κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, όχι όμως και σ' εκείνους που δεν είχαν. Το ποσοστό επιτυχίας της πλευρόδεσης που έγινε στη συνέχεια ήταν 100% στην πρώτη ομάδα και 67% στη δεύτερη. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η παρουσία ταινιών ινικής στο υπερηχογράφημα θώρακος προδικάζει την επιτυχία της πλευρόδεσης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι σε σπάνιες περιπτώσεις τα αδενοκαρκινώματα έχουν την τάση να αναπτύσσονται κατά μήκος του τραύματος που δημιουργεί η βελόνη της παρακέντησης ή βιοψίας (κάτι που συμβαίνει πολύ πιο συχνά με τα μεσοθηλιώματα). Η επέκταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία δερματικών καρκινικών όζων που είναι δύσμορφοι, επώδυνοι και μπορεί να αιμορραγούν. Η έγκαιρη τοπική ακτινοθεραπεία μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα αυτά.

Πλευρόδεση

Ο όρος σημαίνει την πρόκληση εκτεταμένων συμφύσεων ανάμεσα στα δυο πέταλα του υπεζωκότα με την έγχυση κάποιας χημικής ουσίας, μετά από πλήρη εκκένωση του υγρού, ώστε να εξαλειφθεί η κοιλότητα του υπεζωκότα και να εμποδισθεί η περαιτέρω συλλογή υγρού. Αποτελεί τη λύση επιλογής σε περιπτώσεις όπου το υγρό αναπαράγεται με γρήγορο ρυθμό (μέσα σε μερικές ημέρες) και ο ρυθμός παραγωγής δεν ελέγχεται με συστηματική χημειοθεραπεία. Άλλες προϋποθέσεις για την εκτέλεσή της είναι: 1) να ανακουφίζεται ο ασθενής με την εκκενωτική παρακέντηση, 2) να εκπύσσεται πλήρως ο υποκείμενος πνεύμων, και 3) ο ασθενής να έχει σχετικά μακρό προσδόκιμο επιβίωσης (μήνες και όχι εβδομάδες) και καλή λειτουργική κατάσταση (βαθμολογία Karnofsky >40).²⁰

Ορισμένες παράμετροι συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα αποτυχίας της πλευρόδεσης. Έτσι, πτωχή γενική κατάσταση του ασθενούς (βαθμολογία Karnofsky <70), μεγάλη συλλογή υγρού ή παρουσία συνοδών πνευμονικών αλλοιώσεων στην Α/Θ, γλυκόζη υγρού <60 mg/dl, pH υγρού <7,20 και LDH υγρού >600 U/l μπορεί να δυσχεραίνουν την επιτυχία της πλευρόδεσης.²¹ Οι παραπάνω παράγοντες επίσης προδικάζουν συγκριτικά μικρότερη επιβίωση των ασθενών, ιδίως όταν ο όγκος δεν είναι χημειοευαίσθητος.²¹

Ως σκληρυντικοί παράγοντες για την πλευρόδεση έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές διαφορετικές ουσίες,²² όπως αυτόλογο αίμα, μπλεομυκίνη, τετρακυκλίνη και παράγωγά της (μινοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη), *Corynebacterium parvum*, ταλκ (σε σκόνη ή πολύ), νιτρικός άργυρος²³ και TGF-β²⁴ (οι δυο τελευταίες σε πειραματόζωα). Κάθε μία έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και δεν υπάρχει μία ιδεώδης ουσία. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν και οι Lee και συν. μετά από μια έρευνα μέσω Διαδικτύου που περιέλαβε 859 πνευμονολόγους σε πέντε αγγλόφωνες χώρες.²⁵ Οι συμμετέχοντες προτιμούσαν κατά σειρά το ταλκ (68%), τα παράγωγα τετρακυκλίνης (26%) και τη μπλεομυκίνη (7%). Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας ήταν 66%.

Ο πίνακας 1 δίνει συνοπτικά τα ευρήματα της βιβλιογραφικής ανάλυσης των Walker-Renard και συνεργατών ως προς τις κυριότερες ουσίες.²⁶

Παρόλο που το ταλκ φέρεται ως πλέον αποτελεσματικό, έχουν διατυπωθεί φόβοι για την πρόκληση σπανίων περιπτώσεων αναπνευστικής ανεπάρκειας, που πιθανολογείται ότι έχει σχέση είτε με το μέγεθος των σωματιδίων είτε με την ολική χρησιμοποιούμενη δόση. Έτσι, η ATS συνιστά η δόση να μην υπερβαίνει τα 5 g.⁴ Ωστόσο, ακόμη και οι γνώμες των ειδικών είναι διχασμένες πάνω στο θέμα, όπως φαίνεται από δυο Edito-

Πίνακας 1. Αποτελεσματικότητα και παρενέργειες των συνήθων σκληρυντικών ουσιών (από τους Walker-Rennard και συν.¹⁹)

Σκληρυντική ουσία	Δόση (%)	Πλήρης επιτυχία (%)	Θωρακικό άλγος (%)	Πυρετός
Ταλκ	2,5-10 g	93	7	16
<i>C. parvum</i>	3,5-14 g	76	43	59
Δοξυκυκλίνη	500 mg	72	40	31
Τετρακυκλίνη	500 mg-20 mg/kg	67	14	10
Μπλεομυκίνη	15-240 μονάδες	54	28	24

rials του American Journal of Respiratory and Critical Care, στα οποία ο Steven Sahn υποστηρίζει τη χρήση του ταλκ,²⁷ ενώ ο Richard Light την απορρίπτει.²⁸ Οι τελευταίες οδηγίες της British Thoracic Society συνιστούν τη χρήση είτε ταλκ (σε σκόνη ή εναιώρημα) είτε τετρακυκλίνης, ανάλογα με τα διαθέσιμα μέσα και τη δυνατότητα ή μη θωρακοσκόπησης.²⁹ Τέλος, η πολύ πρόσφατη συστηματική ανάλυση της Cochrane Collaboration δεν βρήκε ενδείξεις για αυξημένη θνητότητα μετά από χρήση ταλκ, το οποίο συνιστά ως το πλέον αποτελεσματικό υλικό για πλευρόδεση.²

Στον μηχανισμό δημιουργίας των συμφύσεων έχει αποδειχθεί ότι παίζει ενεργό ρόλο το μεσοθήλιο, με παραγωγή και έκλυση μεταβιβαστών φλεγμονής: όσο μεγαλύτερη επιφάνεια φυσιολογικού μεσοθηλίου υπάρχει, τόσο καλύτερη είναι η πλευρόδεση, ενώ αντίστροφα αυτή δεν επιτυγχάνεται αν η επιφάνεια του μεσοθηλίου καλύπτεται σε μεγάλη έκταση από μεταστατικές εναποθέσεις ή χρόνια φλεγμονώδη στοιχεία. Οι επιμέρους μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως και μπορεί να διαφέρουν από ουσία σε ουσία, αλλά φαίνεται ότι ο τελικός δρόμος είναι κοινός.³⁰ Εκλύονται από το μεσοθήλιο χημειοτακτικοί παράγοντες που προσελκύουν πολυμορφοπύρηνα και μονοπύρηνα κύτταρα από το αίμα και προκαλούν ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και καταστολή της ινωδολύσης στον υπεζωκότα. Ακολουθεί πολλαπλασιασμός ινοβλαστών και σχηματισμός δικτύου ινικής που δημιουργεί τις συμφύσεις. Επειδή έχουν διατυπωθεί ανησυχίες ότι η λήψη συστηματικών κορτικοειδών μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της πλευρόδεσης,³¹ συνιστάται η διακοπή ή η μείωση της δόσης των στεροειδών πριν από την επέμβαση.⁴

Η σωστή τεχνική έχει μεγάλη σημασία για την επιτυχία της πλευρόδεσης, ίσως μεγαλύτερη από το συγκεκριμένο υλικό που θα χρησιμοποιηθεί.³² Μετά την καλή κλινική αξιολόγηση του ασθενούς και την ερμηνεία των ακτινολογικών του ευρημάτων, γίνεται θωρακοστομία και καλή παροχέτευση του υγρού (αρχικά χωρίς αρνητική πίεση, ώστε να αποφευχθεί το πνευμονικό οίδημα από απότομη επανέκπτυξη). Φαίνεται ότι οι μικροί σωλήνες θωρακοστομίας (8-14F) δίνουν εξίσου καλά αποτελέσματα με τους μεγάλους (24-32F), που είναι περισσότερο τραυματικοί.³³ Ο σωλήνας θωρακοστομίας πρέπει να παροχετεύει τη βάση του ημιθωρακίου. Αφού

εκκενωθεί τελείως το υγρό και επιβεβαιωθεί ακτινολογικά η πλήρης έκπτυξη του πνεύμονα, εγχύεται το σκληρυντικό υλικό και κλείνεται ο σωλήνας για 1-2 ώρες. Καλό είναι να προηγείται τοπική έγχυση διαλύματος ξυλοκαΐνης μέσα από τον σωλήνα, καθώς και συστηματική αναλγησία, διότι οι περισσότερες σκληρυντικές ουσίες είναι ερεθιστικές. Φαίνεται ότι, αντίθετα με ό,τι πιστευόταν παλαιότερα, η περιστροφή του ασθενούς δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της πλευρόδεσης,³⁴ όπως αποδείχθηκε με έγχυση ραδιοσημασμένων σκληρυντικών υλικών: Η μεν τετρακυκλίνη διασπείρεται γρήγορα και ομοιόμορφα σε δευτερόλεπτα από την έγχυση,³⁵ ενώ το ταλκ δείχνει πολύ περιορισμένη διασπορά που δεν επηρεάζεται από την περιστροφή.³⁶ Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές πρόσφατα προτάθηκε ακόμη και η μη σύγκλιση του σωλήνα θωρακοστομίας μετά την έγχυση του σκληρυντικού,³⁷ ωστόσο αυτή η σύσταση δεν περιλαμβάνεται στις τελευταίες οδηγίες της American Thoracic Society.⁴ Ακολουθεί παροχέτευση του υγρού υπό αρνητική πίεση τουλάχιστον για 48 ώρες και μέχρις ότου η ημερήσια εκροή πέσει κάτω από 100 ml, οπότε αφαιρείται ο θωρακοσωλήνας.

Τελευταία οι Spiegler και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη που δείχνει ότι, στους περισσότερους ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή, είναι δυνατή η ταχεία πλευρόδεση (<24 ώρες) με χρήση καθετήρα 14F.³⁸ Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά διότι μειώνουν τη διάρκεια της νοσηλείας και την αντίστοιχη δυσφορία των αρρώστων. Ωστόσο αναφέρονται σε μικρό αριθμό ασθενών και θα πρέπει να επιβεβαιωθούν πριν τεθούν σε ευρεία εφαρμογή.

Εκτός από τη χημική πλευρόδεση, φαίνεται ότι το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί και με μηχανικό ξεσμό (abrasion) του υπεζωκότα, μέθοδος που χρησιμοποιείται κατά την ανοικτή θωρακοτομή. Η τεχνική αυτή έχει δοκιμασθεί με επιτυχία μέσω θωρακοσκοπίου σε σκύλους, όπου έδωσε αποτελέσματα τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα του ταλκ όταν ο υπεζωκός ήταν φυσιολογικός.³⁹ Με βάση το δεδομένο αυτό, καθώς και το γεγονός ότι και μόνη η παρουσία του θωρακοσωλήνα μπορεί να οδηγήσει σε πλευρόδεση στο 63% των ασθενών,^{40,41} ο Light συνιστά, στις περιπτώσεις που γίνεται θωρακοσκόπηση, να γίνεται ξεσμός του υπεζωκότα και τοποθέτηση θωρακοσωλήνα για μερικές ημέρες²⁸ πριν γίνει έγχυση χημικού παράγοντα (ο ίδιος προ-

τιμά τα παράγωγα της τετρακυκλίνης).

Εμφύτευση υπεζωκοτικού καθετήρα για συχνή εκκένωση υγρού στο σπίτι

Τα τελευταία χρόνια προτάθηκε η εμφύτευση ενός καθετήρα στην υπεζωκοτική κοιλότητα (PleurX Pleural Catheter, Denver Biomedical, Golden, Colorado, USA), μέσω του οποίου ο ασθενής ή άλλο πρόσωπο μπορεί, μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, να αδειάζει το πλευριτικό υγρό στο σπίτι όσο συχνά χρειάζεται. Η ομάδα του Light που δοκίμασε το σύστημα αυτό ανέφερε ότι στους μισούς περίπου ασθενείς (46%) προκλήθηκε τελικά πλευρόδεση από την παρουσία του καθετήρα, και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την επίτευξη της πλευρόδεσης ήταν 26,5 ημέρες (από 6 μέχρι 223 ημέρες).⁴² Ο βαθμός συμπτωματικής ανακούφισης από τη δύσπνοια ήταν παρόμοιος στην ομάδα με τον μόνιμο καθετήρα και σε μια συγκρίσιμη ομάδα μαρτύρων που υποβλήθηκε σε πλευρόδεση με δοξυκυκλίνη. Οι δυο ομάδες επίσης παρουσίασαν παρόμοια βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Η εμφύτευση του καθετήρα χρειάστηκε νοσηλεία μιας μόνο ημέρας. Μειονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι το κόστος των αναλωσίμων υλικών. Ο Putnam, από τους εισηγητές της μεθόδου, υποστηρίζει ότι αυτή επιτυγχάνει καλύτερη ποιότητα ζωής, μειωμένο χρόνο νοσηλείας και ελευθερία κινήσεων για τους ασθενείς.⁴³ Επίσης, οι Ohm και συν.⁴⁴ χρησιμοποίησαν τον εμφυτεύσιμο καθετήρα σε ασθενείς με κακοήθη συλλογή και “παγιδευμένο” πνεύμονα που δεν μπορούσε να εκπτυχθεί πλήρως ώστε να γίνει θωρακοσκοπική πλευρόδεση με ταλκ. Αν και δεν αναφέρουν σαφή δεδομένα για την ποιότητα ζωής των ασθενών, συνιστούν τη μέθοδο ως εναλλακτική λύση για τέτοιους ασθενείς.

Θωρακοπεριτοναϊκή παροχέτευση

Πρόκειται για χειρουργική επέμβαση παροχέτευσης της υπεζωκοτικής κοιλότητας προς το περιτόναιο με ειδικό σωλήνα (Denver shunt), για ανακούφιση της δύσπνοιας, ενδείκνυται δε εκεί που ο υποκείμενος πνεύμων δεν μπορεί να εκπτυχθεί.^{45,46} Οι Genc και συν. έχουν δημοσιεύσει την εμπειρία του Royal Brompton Hospital του Λονδίνου. Σε σύνολο 160 ασθενών στους οποίους τοποθετήθηκε η παροχέτευση επιτυχής ανακούφιση των συμπτωμάτων επετεύχθη στο 95%, ενώ επιπλοκές (όπως απόφραξη του shunt, λοιμώξεις και διάβρωση του δέ-

ματος) παρατηρήθηκαν σε 14,8% των ασθενών. Μόνο ένας ασθενής παρουσίασε τοπική διασπορά του όγκου στο σημείο της παροχέτευσης, ενώ η διάμεση επιβίωση ήταν 7,7 μήνες (1-72 μ.).⁴⁶

Πλευρεκτομή

Πρόκειται για μεγάλη χειρουργική επέμβαση και συνίσταται σε αφαίρεση του τοιχωματικού υπεζωκότα με ή χωρίς συνοδό αποφλοιώση του πνεύμονα. Μπορεί να εξετασθεί ως θεραπευτική λύση σε ασθενείς συμπτωματικούς με επίμονη υπεζωκοτική συλλογή και παγίδευση του σύστοιχου πνεύμονα, οι οποίοι είναι σε καλή γενική κατάσταση, και των οποίων ο όγκος βρίσκεται υπό έλεγχο ή εξελίσσεται πολύ αργά.¹ Τέτοιοι ασθενείς είναι πολύ σπάνιοι. Η επέμβαση έχει σημαντική περιεγχειρητική θνητότητα ανερχόμενη σε περίπου 10-12,5%.^{1,47} Στους επιλεγμένους ασθενείς αναφέρεται μέση επιβίωση 10,6 μηνών (από 2-30 μ.). Θα πρέπει να θεωρείται ως έσχατη λύση, για την οποία πολύ λίγοι ασθενείς θα είναι κατάλληλοι.

Υπεζωκοτική συλλογή και δυνατότητα ριζικής χειρουργικής εκτομής

Ένα ερώτημα που όχι σπάνια ανακύπτει στην κλινική πράξη είναι αν η παρουσία μιας κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής σε περίπτωση καρκίνου πνεύμονα αποτελεί αντένδειξη για τη διενέργεια ριζικής πνευμονικής εκτομής με θεραπευτικό σκοπό. Στο ερώτημα μπορεί να δοθεί έμμεση απάντηση, με βάση μελέτες διεγχειρητικού εκπλύματος της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Διάφορες ερευνητικές ομάδες⁴⁸⁻⁵² χρησιμοποίησαν τη μέθοδο αυτή, κατά την οποία σε ασθενείς που ήσαν χειρουργήσιμοι με τα συμβατικά κριτήρια (σταδιοποίηση κ.λπ.), αμέσως μετά τη διάνοιξη του θώρακος και πριν από οποιονδήποτε χειρισμό του πνεύμονα γινόταν έκπλυση της υπεζωκοτικής κοιλότητας με φυσιολογικό ορό, που στη συνέχεια αποστειλλόταν για κυτταρολογική εξέταση. Η εκτομή συνεχιζόταν με τον προγραμματισμένο τρόπο και τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης συσχετιζόνταν εκ των υστέρων με την πορεία των ασθενών.

Η συχνότητα ανεύρεσης θετικού εκπλύματος κυμαινόταν από 3,7% μέχρι 14% στους ασθενείς αυτούς (σε μια μελέτη ήταν 11% σε ασθενείς με προεγχειρητικό στάδιο I⁵¹), και αφορούσε κυρίως ή αποκλειστικά σε

ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα⁴⁹. Διαπιστώθηκε ότι 53% των ασθενών που είχαν αρνητικό έκπλυμα ήσαν ζωντανοί στην πενταετία, έναντι μόνο 14,6% εκείνων που είχαν θετικό έκπλυμα⁴⁹. Η πρόγνωση των ασθενών με θετικό έκπλυμα ήταν ίδια με εκείνη του σταδίου ΙΙΒ. Στην τελευταία και πιο μεγάλη προοπτική μελέτη αυτού του είδους οι Okada και συν. ανέλυσαν τα ευρήματα επί 1000 πνευμονικών εκτομών. Θετικό διεγχειρητικό έκπλυμα βρέθηκε σε 4,5% των ασθενών, οι οποίοι είχαν πενταετή επιβίωση 28% έναντι 67% των ασθενών που είχαν αρνητική κυτταρολογική εξέταση του εκπλύματος⁵². Σε μια Γερμανική μελέτη οι ερευνητές έλαβαν επιπλέον και κυτταροκαλλιέργειες από τη φαινομενικά υγιή επιφάνεια του πνεύμονα που περιείχε τον όγκο, οι οποίες σε 70% των περιπτώσεων ανέπτυξαν όγκο ίδιο με εκείνο που περιείχε ο εκταμείς πνεύμων⁵³. Το δεδομένο αυτό κατέτασσε τον αρχικό όγκο σε παθολογοανατομικό στάδιο T4.

Από τα ευρήματα αυτά συμπεραίνεται ότι η ανεύρεση κακοήθων κυττάρων (ανεξάρτητα από ποσοστό) σε υπεζωκοτική συλλογή επί πρωτοπαθούς καρκίνου πνεύμονα χαρακτηρίζει τον όγκο ως T4 (στάδιο ΙΙΒ), και συνεπώς αποκλείει τη χειρουργική εκτομή.

Αν η κυτταρολογική εξέταση του υγρού είναι αρνητική, συνιστάται επανάληψη μέχρι 2 φορές σε ανεξάρτητα δείγματα, και αν αυτά είναι αρνητικά, θεωρακοσκοπήση με κατευθυνόμενη βιοψία υπεζωκότα. Αν όλες αυτές οι εξετάσεις είναι αρνητικές και ο ασθενής δεν έχει άλλη αντένδειξη, τότε μπορεί να επιχειρηθεί θεωρακτομή. Τέτοιες αρνητικές “παρακαρκινικές” συλλογές παρατηρούνται, όπως αναφέρθηκε στην αρχή, στο 5% των περιπτώσεων καρκίνου πνεύμονα με συλλογή υγρού, και πρέπει να αναγνωρίζονται ώστε ο ασθενής να μη χάνει το ευεργέτημα της επέμβασης⁶.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Τα δεδομένα των διαφόρων ερευνητών ποικίλλουν, και αυτό μπορεί να οφείλεται στο διαφορετικό υλικό από το οποίο συνάγονται συμπεράσματα (π.χ. είδος πρωτοπαθούς όγκου, ηλικία, άλλοι παράγοντες κ.λπ.). Οι Chernow και Sahn επί 96 ασθενών αναφέρουν μέση επιβίωση 3,1 μηνών μετά τη διάγνωση για κακοήθεις συλλογές οποιασδήποτε αιτίας, με θνητότητα 54% στον 1ο μήνα και 84% στους 6 μήνες. Στην ίδια σειρά, η μέση

επιβίωση των 30 ασθενών με καρκίνο πνεύμονα ήταν 2,2 μήνες, ενώ εκείνη για τις 13 ασθενείς με καρκίνο μαστού ήταν 7,3 μήνες⁸. Άλλη σειρά 105 ασθενών με καρκίνο μαστού αναφέρει μέση επιβίωση 15,7 μήνες (20% επιβίωση στα 3 χρόνια)⁵⁴.

Στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, η παρουσία κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής γενικά δηλώνει προχωρημένο στάδιο και συνεπώς κακή πρόγνωση⁴. Παλαιότερη μελέτη των Canto και συν. ανέφερε ότι εκεί που η συλλογή είναι αρνητική για κακοήθη κύτταρα (παρακαρκινική), η πρόγνωση είναι συγκρίσιμη με εκείνη των ασθενών με ίδιο στάδιο όγκου χωρίς συλλογή υγρού⁵⁵. Ωστόσο, μια πρόσφατη ανάλυση επιβίωσης 197 ασθενών στην Ιαπωνία⁵⁶ έδειξε ότι η διάμεση επιβίωση ασθενών με στάδιο ΙΙΒ και συλλογή υγρού (7,5 μήνες) ήταν σημαντικά μικρότερη από εκείνη των ασθενών με στάδιο ΙΙΒ χωρίς υγρό (15,3 μήνες) και όχι σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη των ασθενών με στάδιο ΙV (5,5 μήνες), ενώ δεν υπήρχε διαφορά αν το υγρό ήταν θετικό ή αρνητικό για κακοήθη κύτταρα.

Στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα η παρουσία υγρού δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση, ανεξάρτητα από το αν αυτό είναι θετικό ή αρνητικό για κακοήθη κύτταρα⁵⁷. Έτσι, η συλλογή υγρού σύστοιχα με την πλευρά του όγκου, δεν μεταβάλλει το στάδιο της νόσου, που εξακολουθεί να θεωρείται περιορισμένη εφόσον δεν υπάρχουν άλλες εντοπίσεις.

Από τα υπάρχοντα στοιχεία συμπεραίνεται ότι, ανεξάρτητα από το είδος του όγκου, η ανταπόκριση στη συστηματική χημειοθεραπεία με ταυτόχρονη υποχώρηση του υγρού βελτιώνει την πρόγνωση ως προς το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών. Ωστόσο, με τα σημερινά δεδομένα, για μεγάλο αριθμό ασθενών με κακοήθεια και συνοδό υπεζωκοτική συλλογή η αντιμετώπιση θα εξακολουθήσει να έχει κυρίως παρηγορητικό χαρακτήρα, χωρίς να επηρεάζει σημαντικά την εξέλιξη της βασικής νόσου. Σύμφωνα με τη γνώμη του Sahn,⁵⁸ για την επίτευξη της καλύτερης δυνατής ποιότητας ζωής στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται η λιγότερο επεμβατική μέθοδος με τη μικρότερη νοσηρότητα και οικονομική επιβάρυνση, γεγονός που καθιστά ουσιαστική την καλή επιλογή τόσο των ασθενών όσο και των εφαρμοζομένων θεραπευτικών μεθόδων.

SUMMARY

Malignant pleural effusions: diagnostic approach and management options

A. Papagiannis

*Pleural effusions accompanying malignant disease pose a common diagnostic and therapeutic problem. Three types of neoplasms (lung and breast cancer and the lymphomas) account for 75% of secondary malignant effusions. Rarely, a tumour-associated effusion may not be due to direct involvement of the pleura by the malignancy (paramalignant effusion). The main symptoms are dyspnoea and dull chest pain, but 25% of cases may be asymptomatic at diagnosis. This is confirmed by fluid cytology (positive in up to 87% of cases), closed pleural biopsy or thoracoscopy. Management comprises systemic chemotherapy for chemosensitive tumours and prevention of fluid reaccumulation, most commonly by chemical pleurodesis. Numerous sclerotic substances have been tried, but none is ideal. Talc and the tetracycline derivatives have produced the best results. The prognosis is generally poor, unless the tumour is chemosensitive. **Pneumon 2005, 18(1):62-73.***

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF & Nadel JA, editors. Textbook of Respiratory Medicine, 2nd ed. Saunders, Philadelphia 1994, 2222-34.
2. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD002916.
3. Dal Lago D, Villa G, Miguoli R, Annoni G, Vergani C. An unusual case of breast cancer relapse after 30 years of disease-free survival. Age Ageing 1998; 27:649-50.
4. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Rodriguez-Panadero F, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1987-2001. (ATS statement)
5. Light RW, Hamm H. Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up? Eur Respir J 1997; 10:1701-1702.
6. Grove CS, Lee YC. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. Curr Opin Pulm Med 2002; 8:294-301.
7. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolo PC. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. Chest 1978; 74:640-642.
8. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med 1977; 63:695-702.
9. Καλομενίδης Γ. Τι νεώτερο στη διερεύνηση των νοσημάτων του υπεζωκότα. Πνεύμων 2003; 16:242-246.
10. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:1326-30.
11. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, Medendorp SV, Wiedemann HP, Kirby TJ, Rice TW. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. Chest 1995; 107:845-52.
12. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusion. Am Rev Respir Dis 1981; 124:588-592.
13. Bonnefoi H, Smith IE. How should cancer presenting as a malignant pleural effusion be managed? Br J Cancer 1996; 74:832-835.
14. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. J Clin Oncol 1994; 12:1272-80.
15. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer 2003; 39:1990-2005.
16. Chang SC, Perng RP. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. Arch Intern Med 1989; 149:855-7.
17. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. Chest 1986; 90:516-9.
18. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. Cancer 1974; 33:916-922.
19. Chung CL, Chen YC, Chang SC. Effect of repeated thoracenteses on fluid characteristics, cytokines, and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. Chest 2003; 123:1188-95.

20. Colt HG, Mathur PN. Manual of pleural procedures. Lippincott, Philadelphia 1999: 155.
21. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, Menendez R, Cruz Rogado M, Sanchis F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 1998; 65:108-113.
22. Bouros D, Froudarakis M, Siafakas NM. Pleurodesis: everything flows. *Chest* 2000; 118:577-579.
23. Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, Carmo AO, Marchi E, Cury PM, Light RW. Silver nitrate is superior to talc slurry in producing pleurodesis in rabbits. *Chest* 2000; 118:808-813.
24. Light RW, Cheng D-S, Lee YC, Rogers J, Davidson J, Lane KB. A single intrapleural injection of transforming growth factor- β 2 produces excellent pleurodesis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:98-104.
25. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, Waterer GW, Eaton TE, Davies RJ, Heffner JE, Light RW. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest* 2003; 124:2229-38.
26. Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120:56-64.
27. Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2023-2024.
28. Light RW. Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2024-2026
29. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58(Suppl. 2):ii29-38.
30. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997; 10:1648-54.
31. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106:342-346.
32. Sahn SA. Pleural diseases related to malignancies. *Eur Respir J* 1997; 10:1907-1913.
33. Thompson RL, Yau JC, Donnelly RF, Gowan DJ, Matzinger FR. Pleurodesis with iodized talc for malignant effusions using pigtail catheters. *Ann Pharmacother* 1998; 32:739-42.
34. Dryzer SR, Allen ML, Strange C, et al. A comparison of rotation and non-rotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993; 104:1763-1766.
35. Lorch DG, Gordon L, Wooten S et al. Effect of patient positioning on distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. *Chest* 1988; 93:527-529.
36. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002; 36:77-81
37. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000; 55:981-83.
38. Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest* 2003; 123:1895-8.
39. Bresticker MA, Oba J, LoCicero J III, Greene R. Optimal pleurodesis: a comparison study. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:364-366.
40. Groth G, Gatzemeier U, Haubingen K, Heckmayr M, Magnussen H, Neuhauss R, Pavel JV. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). *Ann Oncol* 1991; 2:213-215.
41. Sorensen PG, Svendsen TL, Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984; 65:131-135.
42. Putnam JB Jr, Light, RW, Rodriguez, RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999; 86:1992-1999.
43. Putnam JB Jr. Malignant pleural effusions. *Surg Clin North Am* 2002; 82:867-83.
44. Ohm C, Park D, Vogen M, Bendick P, Welsh R, Pursel S, Chmielewski G. Use of an indwelling pleural catheter compared with thorascopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Am Surg* 2003; 69:198-202.
45. Lee KA, Harvey JC, Reich H, Beattie EJ. Management of malignant pleural effusions with pleuroperitoneal shunting. *J Am Coll Surg* 1994; 178:586-588.
46. Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothoracic Surgery* 2000; 18:143-146.
47. Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:160-164.
48. Ladas G, Magistrelli P, Nicholson AG, Trott PA, Goldstraw P. Intraoperative pleural lavage cytology as an independent staging factor in patients with non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18(suppl 1):95-96.

49. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Maniwa Y. Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma. *Ann Surg* 1999; 229:579-84.
50. Dresler CM, Fratelli C, Babb J. Prognostic value of positive pleural lavage in patients with lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1435-9.
51. Kjellberg SI, Dresler CM, Goldberg M. Pleural cytologies in lung cancer without pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:941-4.
52. Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsuboshima K, Tsubota N. Pleural lavage cytology in non-small cell lung cancer: lessons from 1000 consecutive resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1911-5.
53. Buhr J, Berghauer KH, Gonner S, Kelm C, Burkhardt EA, Padberg WM. The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:683-90.
54. Fentiman IS, Millis R, Sexton S, Hayward JL. Pleural effusions in breast cancer: a review of 105 cases. *Cancer* 1981; 47:2087-2092.
55. Canto A, Ferrer G, Romagosa V, Moyya J, Bernat R. Lung cancer and pleural effusion: clinical significance and study of pleural metastatic locations. *Chest* 1985; 87:649-652.
56. Sugiura S, Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Shimokata K. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3:47-50.
57. Livingston RB, McCracken JD, Trauth CJ, Chen T. Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favorable prognosis. A review of the Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1982; 81:208-211.
58. Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56:394-399.

Επιδημιολογικές μεταβολές της φυματίωσης στην Ελλάδα, από τη συνεχιζόμενη μετανάστευση

Σ. Καναβάκη,¹
Σ. Νικολάου,¹
Σ. Καράμπελα,¹
Α. Παπαβασιλείου,²
Α. Σκρουμπέλου,¹
Ε. Βαρώνου,¹
Π. Παπαγεωργίου,¹
Φ. Κόντος,³
Σ. Αναγνώστου,¹
Α. Ραυτοπούλου,¹
Π. Κουμαντάκης,¹
Β. Ταμβάκης²

¹Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων (ΕΚΑΜ),
²Αντιφυματικό Ιατρείο, Νοσοκομείο "Η Σωτηρία", ³Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής Αθήνας

Λέξεις κλειδιά: μετανάστες, *M. tuberculosis*, ανθεκτικότητα στην Ισονιαζίδη, Ριφαμπικίνη, πολυανθεκτικότητα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η μαζική μετανάστευση πληθυσμών από χώρες υπό ανάπτυξη προς τις βιομηχανικές χώρες, εγκυμονεί κινδύνους από τη διασπορά ανθεκτικών στελεχών μυκοβακτηριδίων, με συνέπειες επιδημιολογικές, κοινωνικές και οικονομικές. Εξ αιτίας της συνεχιζόμενης εισροής μεταναστών στη χώρα μας, μελετήσαμε τον αριθμό των βακτηριολογικά διαπιστωμένων νέων περιπτώσεων φυματίωσης και την ανθεκτικότητα στα κυριότερα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, την Ισονιαζίδη και τη Ριφαμπικίνη, καθώς και την πολυανθεκτικότητα, δηλαδή την ταυτόχρονη ανθεκτικότητα στην Ισονιαζίδη και τη Ριφαμπικίνη τουλάχιστον, στελεχών *M. tuberculosis*, τα οποία απομονώθηκαν σε πρώτη καλλιέργεια πτυέλων μεταναστών. Με στόχο την καλύτερη διερεύνηση, οι μετανάστες διαχωρίστησαν σε προερχόμενους από τη Ν.Α. Ασία και Αφρική, καθώς και σε ομογενείς επαναπατρισθέντες από χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης. Στη συνέχεια έγινε σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα γηγενών Ελλήνων ασθενών της ίδιας περιόδου. Από τα αποτελέσματα προκύπτει η σταδιακή μείωση του αριθμού των νέων περιπτώσεων φυματίωσης στους γηγενείς Έλληνες και ομογενείς, ενώ αύξηση σημειώνεται μεταξύ των αλλοδαπών από τη Ν.Α. Ασία. Ως προς την ανθεκτικότητα του *M. tuberculosis*, αύξηση σημειώνεται τόσο στην Ισονιαζίδη όσο και στη Ριφαμπικίνη και στις τρεις ομάδες πληθυσμών, με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά στους ομογενείς και μικρότερα μεταξύ των αλλοδαπών από τη Ν.Α. Ασία. Η πολυανθεκτικότητα επίσης, καταγράφει σημαντική αύξηση και στις τρεις ομάδες, με θεαματικότερη αυτή στους ομογενείς ασθενείς. *Πνεύμων 2005, 18(1):74-83.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, μεταξύ των μεταναστών που μετακινούνται μαζικά προς τις βιομηχανικές και οικονομικά εύρωστες χώρες, καταγράφεται ένας σημαντικός αριθμός περιπτώσεων φυματίωσης και ως εκ τούτου ένας σοβαρός κίνδυνος διασποράς ανθεκτικών στελεχών μυκοβακτηρι-

δίων στις χώρες προορισμού.¹

Εξ αιτίας του συνεχιζόμενου κύματος οικονομικών μεταναστών στη χώρα μας, πολλοί από τους οποίους, όπως είναι γνωστό προέρχονται από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης, μελετήθηκε ο αριθμός των βακτηριολογικά διαπιστωμένων νέων περιπτώσεων φυματίωσης, η ανθεκτικότητα των απομονωθέντων στελεχών *M. tuberculosis* στα κυριότερα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, δηλαδή στην Ισονιαζίδη και τη Ριφαμπικίνη, καθώς και η πολυανθεκτικότητα, δηλαδή η ταυτόχρονη ανθεκτικότητα στην Ισονιαζίδη και τη Ριφαμπικίνη τουλάχιστον. Τα στελέχη απεμονώθηκαν σε πρώτη καλλιέργεια πτυέλων μεταναστών ασθενών, τη δεκαετία 1993-2002. Παράλληλα, για λόγους σύγκρισης, την ίδια χρονική περίοδο, μελετήθηκαν αντίστοιχα Έλληνες ασθενείς.

ΥΛΙΚΟ

Το υλικό της μελέτης μας απετέλεσαν 4108 στελέχη *M. tuberculosis*, τα οποία απεμονώθηκαν σε πρώτη καλλιέργεια πτυέλων αντίστοιχου αριθμού ασθενών. Προκειμένου να γίνει σχολαστικότερη προσέγγιση της ανθεκτικότητας του *M. tuberculosis* στον πληθυσμό των μεταναστών, έγινε ο διαχωρισμός τους σε αλλοδαπούς, οι οποίοι κυρίως προέρχονται από χώρες της ΝΑ Ασίας, Πακιστάν, Μπαγκλαντές, Ιράκ και δευτερευόντως από την Αφρική, καθώς και σε ασθενείς προερχόμενους από χώρες της Α. Ευρώπης, οι οποίοι ήταν ομογενείς επαναπατρισθέντες και κυρίως από την πρώην Σοβιετική Ένωση (FSU). Από το σύνολο των 4108 ασθενών της μελέτης 3368 (82%) ήταν γηγενείς Έλληνες, 551 (13,6%) αλλοδαποί και 189 (4,6%) ομογενείς. Ο μικροβιολογικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων (ΕΚΑΜ). Το κέντρο αυτό λειτουργεί στο νοσοκομείο "Σωτηρία" και δέχεται δείγματα ασθενών νοσηλευόμενων σε δημόσια ή ιδιωτικά νοσοκομεία ή είναι ιδιώτες ασθενείς, προκειμένου να διενεργηθεί μικροβιολογικός έλεγχος για φυματίωση. Σε κάθε περίπτωση θετικού αποτελέσματος οι κλινικοί ιατροί υποχρεούνται να συμπληρώσουν ειδικό έντυπο δήλωσης της φυματίωσης, το οποίο περιλαμβάνει σειρά κλινικών, εργαστηριακών και επιδημιολογικών στοιχείων του ασθενούς. Το έντυπο αυτό παραλαμβάνεται από την Επιτροπή Ενδοноσοκομειακών Λοιμώξεων

(ΕΝΛ) του Νοσοκομείου και αποστέλλεται με ευθύνη της στο Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ). Το ΕΚΑΜ αντλεί τις απαιτούμενες πληροφορίες για τους ασθενείς που ελέγχει από τα ειδικά αυτά έντυπα.

ΜΕΘΟΔΟΣ

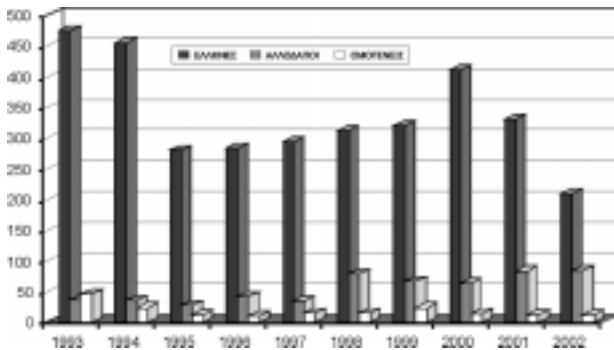
Ο μικροβιολογικός έλεγχος περιέλαβε μικροσκοπική εξέταση των δειγμάτων, κλασικές και σύγχρονες καλλιεργητικές μεθόδους, όπως την ημιαυτοματοποιημένη ραδιομετρική μέθοδο Bactec 460 (Becton-Dickinson) και την αυτοματοποιημένη μέθοδο φθορισμού Bactec MGIT 960 (Becton-Dickinson), ταυτοποίηση των στελεχών με μελέτη των βιοχημικών ιδιοτήτων τους και εφαρμογή μοριακών τεχνικών (Accuprobe-Gen Probe και InnoLiPa Mycobacteria- Innogenetics) και τέλος έλεγχο ευαισθησίας. Ο έλεγχος ευαισθησίας έγινε κλασικά με τη μέθοδο των αναλογιών σε στερεό θρεπτικό υλικό Löwenstein-Jensen αλλά και σε υγρό θρεπτικό υλικό με την ημιαυτοματοποιημένη μέθοδο Bactec 460 και την αυτοματοποιημένη μέθοδο φθορισμού Bactec MGIT 960. Ο έλεγχος ευαισθησίας περιέλαβε όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, η μελέτη όμως εστιάζεται στην Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη, λόγω της ιδιαίτερης σημασίας αυτών των φαρμάκων στη θεραπευτική αντιμετώπιση της φυματίωσης. Πολυανθεκτικά (Multi Drug Resistant-MDR) θεωρούνται τα στελέχη τα οποία, ως γνωστό, είναι ανθεκτικά συγχρόνως στην Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη τουλάχιστον.²

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο των 4108 ασθενών της μελέτης μας, αριθμητικά υπερέχουν σαφώς οι γηγενείς Έλληνες, αφού ανέρχονται σε 3368, αποτελώντας το 82% του συνόλου των ασθενών. Αντίθετα, οι αλλοδαποί και οι ομογενείς είναι σαφώς λιγότεροι, ανερχόμενοι σε 551 (13,6%) και 189 (4,6%), αντίστοιχα (Πίνακας 1). Ο συνολικός αριθμός των ασθενών σημειώνει ελαφρά πτωτική πορεία από έτος σε έτος. Ο αριθμός των γηγενών Ελλήνων ασθενών είναι σημαντικά μεγαλύτερος, σε όλα τα χρόνια της μελέτης, δεδομένου ότι προέρχεται από δεκαπλάσια δεξαμενή πληθυσμού. Παρ' όλα αυτά παρουσιάζει σαφή σταδιακή μείωση (Σχήμα 1). Έτσι, το 2002 ο αριθμός των γηγενών Ελλήνων ασθενών αντιπροσωπεύει το 56%

Πίνακας 1. Νέες περιπτώσεις βακτηριολογικά διαπιστωμένης φυματίωσης, σε γηγενείς Έλληνες, αλλοδαπούς και ομογενείς από χώρες της Αν. Ευρώπης, κατά τη δεκαετία 1993-2002

Έτη	Ασθενείς		Έλληνες		Αλλοδαποί		Ομογενείς	
	No	No (%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)
1993	557		474	(85,1)	36	(6,5)	47	(8,4)
1994	514		455	(88,5)	36	(7,0)	23	(4,5)
1995	320		280	(87,5)	27	(8,4)	13	(4,0)
1996	336		283	(84,2)	42	(12,5)	11	(3,3)
1997	344		294	(85,5)	34	(9,9)	16	(4,6)
1998	408		312	(76,5)	80	(19,6)	16	(3,9)
1999	410		320	(78,0)	66	(16,0)	24	(5,8)
2000	489		411	(84,0)	63	(12,9)	15	(3,0)
2001	425		330	(77,6)	83	(19,5)	12	(2,8)
2002	305		209	(68,5)	84	(27,5)	12	(3,9)
Σύνολο	4108		3368	(82,0)	551	(13,6)	189	(4,6)



Σχήμα 1. Απεικόνιση νέων περιπτώσεων βακτηριολογικά διαπιστωμένης φυματίωσης, σε γηγενείς Έλληνες, αλλοδαπούς και ομογενείς από χώρες της Αν. Ευρώπης, κατά τη δεκαετία 1993 - 2002.

του αριθμού του 1993, αφού οι ασθενείς, από 474 μειώθηκαν στους 209. Όμως, στα μέσα της δεκαετίας 1993-2002, περίοδος κατά την οποία το μεταναστευτικό κύμα στη χώρα μας βρίσκεται σε κορύφωση, παρατηρείται επιβράδυνση της πτωτικής πορείας της φυματίωσης

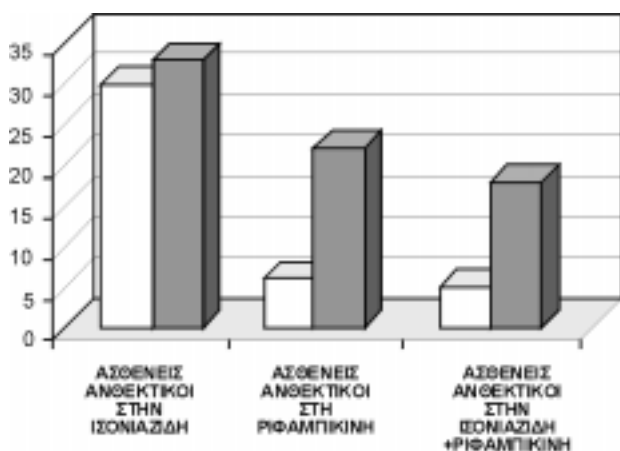
στους γηγενείς Έλληνες. Πτώση κατά 75% σημειώνεται και στους ομογενείς ασθενείς, διότι από 47 το 1993 ανέρχονται σε 12 το 2002. Ειδικότερα, το έτος 1993, οι γηγενείς Έλληνες ασθενείς αποτελούσαν το 85% των ασθενών, οι αλλοδαποί το 6,5% και οι ομογενείς το 8,4%, ενώ το 2003 οι γηγενείς Έλληνες αποτελούν το 68,5%, οι ομογενείς το 3,9% των ασθενών, ενώ αντίθετα οι αλλοδαποί παρουσιάζουν σημαντική αύξηση, αποτελώντας το 27,5% των ασθενών του 2003 (Πίνακας 1, Σχήμα 1).

Από τη μελέτη της ανθεκτικότητας προκύπτει ότι το 1993, στο σύνολο των ασθενών του έτους αυτού, ανθεκτικοί στην Ισονιαζίδη ήταν 30/557 ασθενείς (5,3%), στη Ριφαμπικίνη 6/557 ασθενείς (1%), ενώ πολυανθεκτικοί (αντοχή στην Ισονιαζίδη + Ριφαμπικίνη) ήταν 5/557 ασθενείς (0,9%). Το 2002, τα μεγέθη αυξήθηκαν σημαντικά και ανέρχονται σε 35/305 (10,8%), 22/305 (7,2%) και 18/305 (5,9%) αντίστοιχα (Πίνακας 2, Σχήμα 2).

Το 2002, συγκριτικά με το 1993, η ανθεκτικότητα στην Ισονιαζίδη στους γηγενείς Έλληνες διπλασιάζεται από

Πίνακας 2. Σύγκριση της ανθεκτικότητας στην Ισονιαζίδη, τη Ριφαμπικίνη, καθώς και της πολυανθεκτικότητας στελεχών *M. tuberculosis*, κατά τα έτη 1993 και 2002.

Έτη	Ασθενείς Σύνολο No	Ασθενείς ανθεκτικοί στην Ισονιαζίδη		Ασθενείς ανθεκτικοί στη Ριφαμπικίνη		Ασθενείς ανθεκτικοί στην Ισονιαζίδη + Ριφαμπικίνη	
		No	(%)	No	(%)	No	(%)
1993	557	30	(5,3)	6	(1,0)	5	(0,9)
2002	305	33	(10,8)	22	(7,2)	18	(5,9)



Σχήμα 2. Απεικόνιση παράσταση σύγκρισης της ανθεκτικότητας στην Ισονιαζίδη, στη Ριφαμπικίνη, καθώς και της πολυανθεκτικότητας στελεχών *M. Tuberculosis*, κατά τα έτη 1993 και 2002.

4,6% σε 10,5%, στους αλλοδαπούς παραμένει περίπου στάσιμη, 9,5%, ενώ στους ομογενείς τετραπλασιάζεται από 10,6% σε 41,7%. Ως προς τη Ριφαμπικίνη, το 2002 η ανθεκτικότητα στους γηγενείς Έλληνες είναι 7 φορές μεγαλύτερη, ανερχόμενη στο 5,2%, στους αλλοδαπούς 3 φορές μεγαλύτερη, ανερχόμενη στο 9,5%, ενώ στους ομογενείς 12 φορές μεγαλύτερη, ανερχόμενη στο 25%. Τέλος, το 2002 η πολυανθεκτικότητα στους γηγενείς Έλληνες είναι 8 φορές μεγαλύτερη, φθάνοντας το 4,8%, στους αλλοδαπούς 2 φορές μεγαλύτερη, φθάνοντας το

6% και στους ομογενείς 12 φορές μεγαλύτερη, φθάνοντας το 25% (Πίνακας 3, Σχήμα 3α, 3β, 3γ).

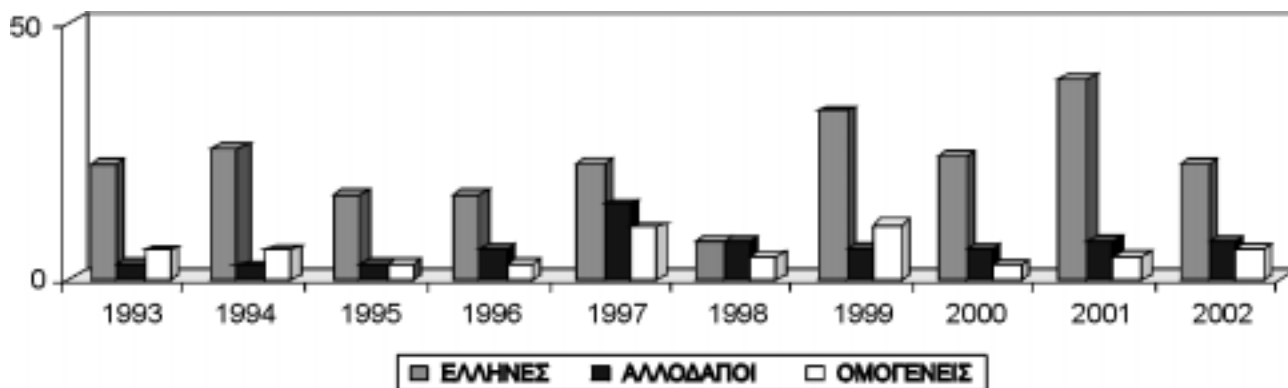
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φυματίωση, η αρχαιότερη νόσος, εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα της ιατρικής και της υγείας γενικότερα. Τις τελευταίες δεκαετίες, στις ανεπτυγμένες χώρες, τα στατιστικά δεδομένα κατέγραφαν σταθερά ελπιδοφόρα μηνύματα, για προοδευτική μείωση της επίπτωσης της νόσου. Όμως, στα μέσα της δεκαετίας του 1980, σημειώθηκε, διεθνώς, ανατροπή του αισιόδοξου σκηνικού, με σταδιακή αύξηση τόσο της επίπτωσης, όσο και της ανθεκτικότητας του *M. tuberculosis* στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Έτσι, το 1990, καταγράφησαν 7,5 εκατομμύρια περιπτώσεις φυματίωσης σε όλο τον κόσμο, πέθαναν 2,5 εκατομμύρια άνθρωποι ενώ προβλεπόταν ότι ως το 2000, οι θάνατοι θα ξεπερνούσαν, συνολικά, τα 30 εκατομμύρια. Γι' αυτό, δικαίως, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), το 1991, κήρυξε τη φυματίωση νόσο σε συναγερμό.¹⁻⁵

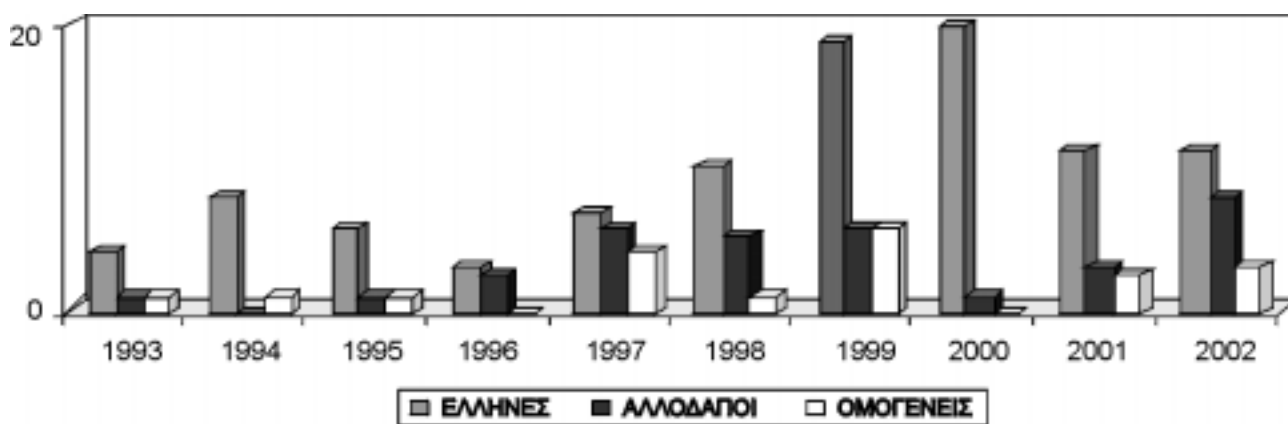
Κατά γενική ομολογία, η ανατροπή αποδίδεται σε δύο βασικούς παράγοντες και συγκεκριμένα, στη νόσο του AIDS και στη μαζική μετανάστευση πληθυσμών από χώρες με μεγάλη επίπτωση φυματίωσης. Άλλωστε, το παλαιό αξίωμα σύμφωνα με το οποίο η μετανάστευση επιδρά άμεσα στην επιδημιολογία των λοιμώξεων, εί-

Πίνακας 3. Ανθεκτικότητα στην Ισονιαζίδη (INH), Ριφαμπικίνη (RIF) και πολυανθεκτικότητα (INH + RIF) στελεχών *M. tuberculosis* απομονωθέντων από γηγενείς Έλληνες, αλλοδαπούς και ομογενείς Αν. Ευρώπης κατά τη δεκαετία 1993–2002.

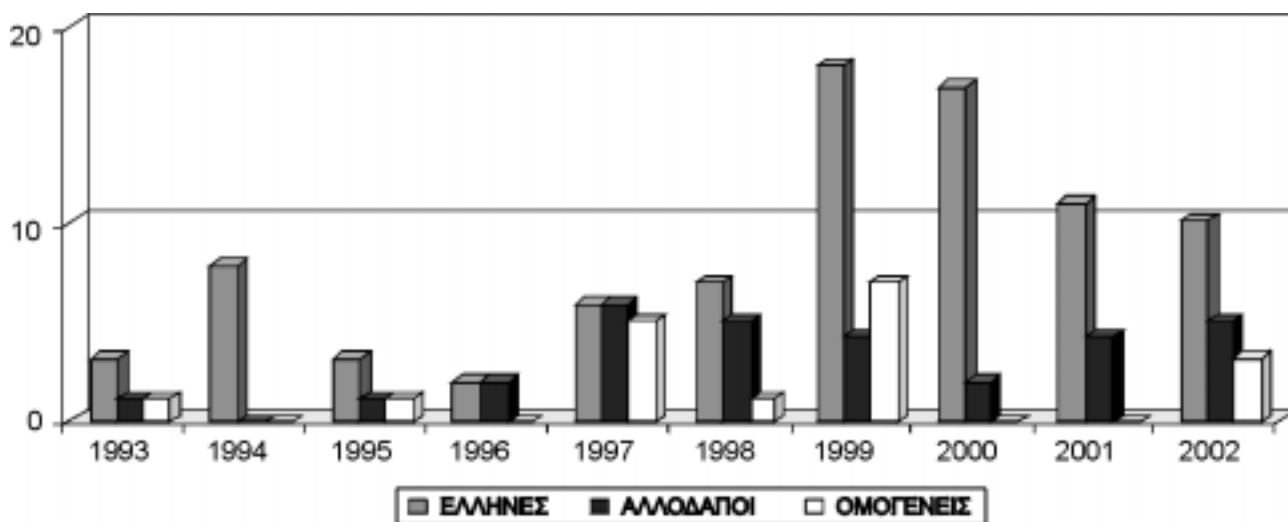
Έτη	Αντοχή στην Ισονιαζίδη (INH)			Αντοχή στη Ριφαμπικίνη (RIF)			Πολυαντοχή (INH + RIF)		
	Έλλ.	Αλλοδ. No (%)	Ομογ.	Έλλ.	Αλλοδ. No (%)	Ομογ.	Έλλ.	Αλλοδ. No (%)	Ομογ.
1993	22 (4,6)	3 (8,3)	5 (10,6)	4 (0,8)	1 (2,8)	1 (2,1)	3 (0,6)	1 (2,8)	1 (2,1)
1994	25 (5,5)	2 (5,5)	5 (21,7)	8 (1,8)	—	1 (4,3)	8 (1,8)	—	—
1995	16 (5,7)	3 (11,1)	3 (23,0)	6 (2,1)	1 (3,7)	1 (7,7)	3 (1,0)	1 (3,7)	1 (7,7)
1996	15 (5,3)	6 (4,2)	3 (27,2)	3 (1,0)	2 (4,8)	—	2 (0,7)	2 (4,8)	—
1997	22 (7,5)	13 (38,2)	10 (62,5)	7 (2,4)	6 (17,6)	4 (25,0)	6 (2,0)	6 (17,6)	5 (31,3)
1998	7 (2,2)	8 (10,0)	4 (25,0)	10 (3,2)	5 (6,2)	1 (6,2)	7 (2,2)	5 (6,2)	1 (6,2)
1999	32 (10,0)	6 (9,5)	11 (45,8)	19 (5,9)	6 (9,0)	6 (25,0)	18 (5,6)	4 (6,0)	7 (29,0)
2000	23 (5,6)	6 (9,5)	2 (13,3)	20 (4,8)	1 (1,6)	—	17 (4,1)	2 (3,2)	—
2001	38 (11,5)	8 (9,6)	4 (33,3)	11 (3,3)	3 (3,6)	2 (16,7)	11 (3,3)	4 (4,8)	—
2002	22 (10,5)	8 (9,5)	5 (41,7)	11 (5,2)	8 (9,5)	3 (25,0)	10 (4,8)	5 (6,0)	3 (25,0)
Σύνολο	222 (6,6)	63 (11,4)	52 (29,0)	99 (2,9)	33 (6,0)	19 (10,6)	85 (2,5)	30 (5,4)	18 (10,0)



Σχήμα 3α. Απεικονιστική παράσταση της ανθεκτικότητας στην Ισονιαζίδη (INH) στελεχών *M. Tuberculosis* απομονωθέντων από γηγενείς Έλληνες, αλλοδαπούς και ομογενείς Αν. Ευρώπης κατά τη δεκαετία 1993 - 2002.



Σχήμα 3β. Απεικονιστική παράσταση της ανθεκτικότητας στη Ριφαμπικίνη (RIF) στελεχών *M. Tuberculosis* απομονωθέντων από γηγενείς Έλληνες, αλλοδαπούς και ομογενείς Αν. Ευρώπης κατά τη δεκαετία 1993 - 2002.



Σχήμα 3γ. Απεικονιστική παράσταση της πολυανθεκτικότητας (INH+RIF) στελεχών *M. Tuberculosis* απομονωθέντων από γηγενείς Έλληνες, αλλοδαπούς και ομογενείς Αν. Ευρώπης κατά τη δεκαετία 1993 - 2002.

ναι πάντα επίκαιρο.^{1,5-7} Σήμερα, σε όλες τις βιομηχανικές χώρες, η φυματίωση σε συνάρτηση με τη μετανάστευση, αποτελεί αντικείμενο αυξανόμενου ενδιαφέροντος. Πράγματι, στις αναπτυγμένες χώρες, παρατηρείται σημαντική δυσαναλογία στη συχνότητα της νόσου, μεταξύ μεταναστών και γηγενούς πληθυσμού.^{1,7,8} Έτσι, στις ΗΠΑ, το 40-50% όλων των νέων περιπτώσεων φυματίωσης αφορά άτομα που έχουν γεννηθεί εκτός της χώρας, στην Αυστραλία το ποσοστό ανέρχεται στο 80% και στην Ευρώπη ξεπερνά το 50%. Ειδικότερα, το 1993 στις ΗΠΑ, ανάμεσα σε 25.313 περιπτώσεις φυματίωσης, το 70% ήταν αλλοδαποί.^{5,6} Επίσης, ενδιαφέρον είναι ότι στην Ισπανία, το 1995, ο αριθμός των απομονωθέντων στελεχών *M. tuberculosis* από μετανάστες αποτελούσε το 4,4% του συνόλου των απομονωθέντων στελεχών, ενώ το 2001, το ποσοστό ανήλθε στο 24,2%.¹

Η σοβαρότητα του προβλήματος εστιάζεται στην αύξηση ανθεκτικότητας του *M. tuberculosis* στην Ισονιαζίδη ή στη Ριφαμπικίνη, καθώς επίσης και στην πολυανθεκτική φυματίωση. Είναι γνωστό ότι, στις χώρες προέλευσης, η ανθεκτικότητα στην Ισονιαζίδη κυμαίνεται στο 30%.^{1,3,6,8} Οι περιοχές με τη μεγαλύτερη συχνότητα και ανθεκτικότητα του *M. tuberculosis* στον κόσμο είναι οι χώρες της ΝΑ Ασίας, οι Νότιες περιοχές της Σαχάρας και η Νότια Αφρική, ενώ στην Ευρώπη ειδικότερα, οι ανατολικές χώρες και τα κράτη της πρώην Σοβιετικής Ένωσης (FSU). Εκεί, τόσο η συχνότητα της νόσου, όσο και η θνησιμότητα είναι ιδιαίτερα υψηλές.^{3,6,8} Στην πρώην Σοβιετική Ένωση συγκεκριμένα, από όπου προέρχεται μεγάλος αριθμός των ασθενών της μελέτης, η έκρηξη στη φυματίωση σημειώθηκε το 1991, ενώ την περίοδο 1991-1994, ο αριθμός των νέων κρουσμάτων αυξήθηκε κατά 53,7% και η θνησιμότητα διπλασιάστηκε από 4,4 σε 9,8 στις 100.000. Συγχρόνως, η πρωτοπαθής ανθεκτικότητα σε ένα φάρμακο ανήλθε στο 24%, η πρωτοπαθής πολυανθεκτικότητα στο 5,1% ενώ η δευτεροπαθής στο 33%.⁸ Το θέμα της ανθεκτικής φυματίωσης αποτελεί πρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα στις χώρες προορισμού, διότι εκτός των αρνητικών επιπτώσεων που έχει στην επιδημιολογία της νόσου, με τη διασπορά ανθεκτικών στελεχών στην κοινότητα, έχει και σοβαρές οικονομικές συνέπειες, διότι η θεραπεία είναι δαπανηρή, επίπονη και μακροχρόνια.⁵ Στο γειτονικό Ισραήλ μεγάλος αριθμός των νοσούντων από φυματίωση (45%), προέρχεται από χώρες της FSU. Στους μετα-

νάστες αυτούς η ανθεκτικότητα στην Ισονιαζίδη ανέρχεται στο 30%, ενώ στο γενικό πληθυσμό της χώρας στο 10%, η ανθεκτικότητα σε ένα φάρμακο στους ίδιους μετανάστες στο 50%, ενώ στο γενικό πληθυσμό 29%, η δε πολυανθεκτικότητα είναι 17% και 8,5% αντίστοιχα.^{5,9}

Είναι γενικά παραδεκτό ότι το 90% των περιπτώσεων φυματίωσης μεταξύ των μεταναστών, αφορούν ενεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης (ενδογενής αναμόλυνση).² Αυτό αποδεικνύεται και με την εφαρμογή μοριακών μεθόδων, κυρίως με τη μέθοδο Restriction Fragment Length Polymorfism (RFLP), η οποία εξασφαλίζει υψηλή αξιοπιστία στην επιδημιολογική διερεύνηση της νόσου. Σε ορισμένα μέρη όμως, όπως η Ν. Υόρκη, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών, που πλησιάζει το 30%, νοσεί εξ αιτίας πρόσφατης εξωγενούς επιλοίμωξης. Αρκετοί απ' αυτούς είναι HIV οροθετικοί ασθενείς.^{2,6,10} Το 1/10 των ασθενών στις ΗΠΑ αποδεικνύεται ότι είναι εξαιρετικά λοιμογόνοι και υπεύθυνοι για μεγάλο αριθμό μεταδόσεων της νόσου σε συγχρωτιζόμενα άτομα.^{2,5,6,10}

Με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν, η πιθανότητα μετάδοσης της φυματίωσης από άτομο σε άτομο δεν είναι μικρή. Γι' αυτό οι προοπτικές είναι αρκετά ελπιδοφόρες, δεδομένου ότι η διακοπή της μετάδοσης είναι ευκολότερη από τη θεραπεία. Άλλωστε είναι γνωστό ότι, η καλύτερη πρόληψη είναι η έγκαιρη διάγνωση. Για το λόγο αυτό, η ευθύνη της πολιτείας είναι μεγάλη και απαιτείται επαγρύπνηση και ενεργοποίηση των υγειονομικών αρχών.⁷ Πράγματι, στις ΗΠΑ, το Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (Center of Diseases Control-CDC), για όλους τους μετανάστες συνιστά εφαρμογή αυξημένων μέτρων ελέγχου, τόσο για την ανίχνευση της μη διαγνωσθείσας ενεργού φυματίωσης, όσο και της παλαιάς φυματίωσης, η οποία δεν έχει αντιμετωπισθεί θεραπευτικά, αλλά και αυτών των ατόμων με θετική Mantoux. Ακόμη, σε όλους τους μετανάστες, απαιτεί αυστηρά μέτρα θεραπευτικής αντιμετώπισης της ενεργού μη συμπτωματικής φυματίωσης, η οποία ενδεχομένως διέφυγε της διάγνωσης.^{1,5,6} Είναι αξιοσημείωτο ότι στην τρέχουσα βιβλιογραφία, καταγράφεται ολοένα και πιο έντονα η τάση διαμόρφωσης του εμπειρικού σχήματος σε συνάρτηση με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου στις χώρες προέλευσης.^{6,9} Έτσι, όταν η ανθεκτικότητα στην Ισονιαζίδη είναι μεγαλύτερη από 4%, τα εμπειρικά σχήματα πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάν-

νουν 4 πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, δηλαδή Ισονιαζίδη, Ριφαμπικίνη, Πυραζιναμίδα και Εθαμβουτόλη.⁸ Η επιβολή των ανωτέρω αυστηρών μέτρων αναμένεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη δημόσια υγεία και στην οικονομία των αναπτυσσόμενων χωρών. Μία ανάλογη στρατηγική στις ΗΠΑ, για ένα χρόνο, υπολογίζεται ότι θα συνέβαλε στην πρόληψη ενεργοποίησης 9.000-10.000 περιπτώσεων λανθάνουσας φυματίωσης, με οικονομικό όφελος 60-90 εκατομμυρίων δολαρίων.⁶

Η ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος αποτελεί, επίσης, έναν ιδιαίτερα σημαντικό στόχο. Για το σκοπό αυτό, στις ΗΠΑ, αλλά και σε πολλές ακόμη ευνομούμενες χώρες, επεκτείνεται σταδιακά το σύστημα επιτηρούμενης χορήγησης θεραπείας (Directly Observed Therapy System-DOTS), με άριστα αποτελέσματα. Το σύστημα περιλαμβάνει στενή παρακολούθηση των ασθενών, ώστε να εξασφαλίζεται η βέβαιη λήψη του φαρμάκου, σταθερό εφοδιασμό των ασθενών με φάρμακα, καθώς και αναπτυσσόμενο σύστημα καταγραφής. Στη Ν. Υόρκη, το 1991, το σύστημα DOTS περιλάμβανε 100 άτομα, τα οποία το 1993 ανήλθαν σε 1200. Στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα, στην ίδια πόλη ο αριθμός των νέων περιπτώσεων φυματίωσης, εξαιρουμένων των ηλικιωμένων και των μεταναστών, σημείωσε πτώση κατά 15%.^{2,5} Άλλωστε, η πολιτική της ΠΟΥ για τον περιορισμό της νόσου βασίζεται ακριβώς στις ίδιες προϋποθέσεις, δηλαδή στην οργάνωση συστημάτων έγκαιρης ανίχνευσης νέων περιπτώσεων, στη σωστή αλλά και ολοκληρωμένη θεραπεία, ενώ παράλληλα, θεωρεί επιβεβλημένη την αναλυτική επεξεργασία όλων των επιδημιολογικών στοιχείων. Παράδειγμα προς μίμηση θεωρείται η Κορέα, όπου η εφαρμογή ενός άρτια οργανωμένου προγράμματος πρόληψης απέδωσε θεαματικά αποτελέσματα.³

Ο περιορισμός της συχνότητας της φυματίωσης όμως, δεν αποτελεί αποκλειστικό αποτέλεσμα της έγκαιρης διάγνωσης και της σωστής θεραπείας. Πολλοί ακόμη παράγοντες έχουν καθοριστική σημασία, όπως οι συνθήκες κοινωνικής ζωής, οι συνθήκες εργασίας, ο συνωστισμός, το χαμηλό βιοτικό επίπεδο, ο αλκοολισμός και η HIV λοίμωξη.⁶ Σύμφωνα με δεδομένα του Ισραήλ, την περίοδο 1993-1997, η πολυανθεκτικότητα στη χώρα μεταξύ των μεταναστών από κράτη της FSU, ανέρχονταν στο 17%, ενώ στις ΗΠΑ, την ίδια περίοδο, σε ίδιας προέλευσης μετανάστες, η πολυανθεκτικότητα ήταν 3,5%, πιθανότατα λόγω ύπαρξης καλύτερων συνθηκών ζωής

στις ΗΠΑ.^{5,9} Στη Ρωσία, εκτός από τη φτώχεια και τον αλκοολισμό, τα υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας στην Ισονιαζίδη, αλλά και η αυξημένη πολυανθεκτικότητα αποδίδονται ευθέως, κυρίως στο συνωστισμό κατοικίας, δεδομένου ότι, κατά κανόνα, ένα δωμάτιο αντιστοιχεί σε 4 άτομα.⁸

Παρά τα όσα αναφέρθηκαν πιο πάνω, παραμένουν ακόμη σημαντικές επιφυλάξεις για το βαθμό που η μετανάστευση επηρεάζει την επιδημιολογία της φυματίωσης στις χώρες προορισμού, γεγονός που συμβαίνει εξ αιτίας της έλλειψης απόλυτα πειστικών αποδείξεων. Πράγματι, στη Γερμανία, σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες με εφαρμογή RFLP έδειξαν ότι, εκτός από τα θεραπευτικά σφάλματα, η αύξηση της ανθεκτικότητας οφείλεται σε διασπορά ανθεκτικών στελεχών, προερχόμενα κυρίως κυρίως από μετανάστες χωρών της FSU. Αντίθετα, στην Ισπανία και στη Δανία, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι, οι μεταβολές των επιδημιολογικών χαρακτηρισμών της φυματίωσης στο γενικό πληθυσμό από τη μετανάστευση, δεν υπήρξαν ιδιαίτερα σημαντικές.^{1,10,11}

Αναφορικά με την παρούσα μελέτη, θεωρούμε ότι τα αποτελέσματα, αριθμοί και ποσοστιαίες αυξήσεις, είναι ιδιαίτερα σημαντικά και πρέπει να αξιολογηθούν με ανάλογο ενδιαφέρον από τους θεράποντες ιατρούς, τις υγειονομικές υπηρεσίες και την πολιτεία γενικότερα. Παρ' ό,τι δεν γνωρίζουμε τον ακριβή αριθμό μεταναστών στη χώρα μας κατά τη δεκαετία που μελετήσαμε, ο οποίος άλλωστε δε θα ήταν απόλυτα αντικειμενικός λόγω του μεγάλου αριθμού λαθρομεταναστών, θεωρούμε ότι τα δεδομένα της μελέτης είναι αρκετά για να κινητοποιήσουν όλους τους αρμόδιους φορείς. Όπως φαίνεται από τους πίνακες και τις αντίστοιχες παραστάσεις που παρατίθενται, ο αριθμός των νέων περιπτώσεων φυματίωσης μειώνεται σημαντικά μεταξύ των δύο ακραίων ετών της μελέτης 1993 και 2002 στους Έλληνες και ομογενείς ασθενείς, πιθανότατα εξ αιτίας της βελτίωσης των κοινωνικών και οικονομικών συνθηκών της ζωής στην Ελλάδα. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας καταγράφεται σημαντική αύξηση του αριθμού των αλλοδαπών ασθενών, προφανώς από τη βελτίωση των μέτρων ελέγχου και καταγραφής, η οποία εφαρμόζεται από την πολιτεία, τα τελευταία χρόνια, στους οικονομικούς μετανάστες (Πίνακας 1, Σχήμα 1). Η επιβράδυνση της μείωσης της επίπτωσης της φυμα-

τίωσης στους γηγενείς Έλληνες, στα μέσα της δεκαετίας, οφείλεται πιθανότατα, τόσο στην τότε κορύφωση του μεταναστευτικού κινήματος, όσο και στη μέχρι τότε έλλειψη μέτρων ελέγχου για την υγεία των μεταναστών. Η οργάνωση των προγραμμάτων που ακολούθησαν για την έκδοση της άδειας παραμονής, αλλά και η αυξανόμενη μερίμνα για τη θεραπεία των ασθενών μεταναστών βελτιώνει σταδιακά τον αριθμό των νέων περιπτώσεων, τόσο στους γηγενείς, όσο και στους ομογενείς Έλληνες. Αυτό εξηγείται επίσης και από την ενσωμάτωση των ομογενών στο σύστημα της ελληνικής κοινωνίας και από το γεγονός ότι, οι ομογενείς έχουν ευκολότερη δωρεάν πρόσβαση στο σύστημα υγείας. Αντίθετα, ο αριθμός των νέων περιπτώσεων στους αλλοδαπούς παραμένει σταθερός, λόγω της περιθωριοποιημένης ζωής τους, των κακών συνθηκών διαβίωσης και της σταθερής ανανέωσης της δεξαμενής του συγκεκριμένου πληθυσμού, δεδομένου ότι, πολλοί μιν επαναπατριζονται, αλλά τη θέση τους καταλαμβάνουν νέοι μετανάστες.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μελέτης που αφορούν στην ανθεκτικότητα στην Ισωνιαζίδη, τη Ριφαμπικίνη και την πολυανθεκτικότητα, όπως ήδη αναφέρθηκε το έτος 2002 στο γενικό πληθυσμό, ανέρχονταν στο 10,8%, 7,2% και 5,9% αντίστοιχα (Πίνακας 2, Σχήμα 2). Συγκριτικά με τις βιομηχανικές χώρες της Δυτικής Ευρώπης, τα ποσοστά είναι σαφώς μεγαλύτερα. Πράγματι, σύμφωνα με στοιχεία του Euro TB, το οποίο είναι ένα σύστημα καταγραφής των δεδομένων της φυματίωσης σε 52 χώρες της Ευρώπης, που υπάγονται στην ΠΟΥ, τα ποσοστά μας είναι διπλάσια από αυτά στην Ισπανία, όπου το 2001 η ανθεκτικότητα στη Ισωνιαζίδη ήταν 6,3%, στη Ριφαμπικίνη 3,9%, ενώ η πολυανθεκτικότητα ήταν 3%. Στη Γαλλία το ίδιο έτος, τα ποσοστά ήταν 4,4%, 1,3% και 1,1%, στη Γερμανία 7,6%, 2,9% και 2,7% και στην Αυστρία 3,8%, 1,1% και 0,8% αντίστοιχα. Η Ιταλία παρουσιάζει ποσοστά που πλησιάζουν με τα δικά μας και τα οποία το 2001, αντίστοιχα με τα προηγούμενα, ανέρχονταν στο 11,5%, 5,7% και 4,2%.¹²

Στους επιμέρους πληθυσμούς της μελέτης, επισημαίνονται τα εντυπωσιακά υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας στους ομογενείς, στους οποίους το 2002, για την Ισωνιαζίδη, τη Ριφαμπικίνη, καθώς και για την πολυανθεκτικότητα ανέρχονταν στο 41,7%, 25% και 25% αντίστοιχα (Πίνακας 3, Σχήμα 3). Τα ποσοστά αυτά είναι απόλυτα συγκρίσιμα με αυτά που επικρατούν στις χώ-

ρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης (FSU), απ' όπου κατά κανόνα προέρχονται οι ομογενείς. Συγκεκριμένα, το Euro TB αναφέρει ότι η ανθεκτικότητα στην Ισωνιαζίδη στη Γεωργία το 2001 ήταν 54,2%, στην Εσθονία 37,4% και στην Ουκρανία 24%. Για τη Ριφαμπικίνη, τα ποσοστά στις ίδιες χώρες, την ίδια χρονική περίοδο ήταν 25,7%, 27,6% και 21,1%, ενώ η πολυανθεκτικότητα ήταν 24,8%, 27,2% και 17,8% αντίστοιχα.¹² Η αύξηση της ανθεκτικότητας στην Ισωνιαζίδη, στη Ριφαμπικίνη, καθώς και η πολυανθεκτικότητα είναι αρκετά σημαντική και στους γηγενείς Έλληνες, αφού το 1993 έως το 2002 διπλασιάστηκε, επταπλασιάστηκε και οκταπλασιάστηκε αντίστοιχα. Μικρότερες αυξήσεις παρατηρούνται στους αλλοδαπούς (Πίνακας 3, Σχήμα 3).

Η αυξανόμενη ανθεκτικότητα και η πολυανθεκτικότητα της φυματίωσης στη χώρα μας είναι πιθανότατα εισαγόμενη (πρωτοπαθής ανθεκτικότητα), από τις χώρες προέλευσης των μεταναστών, όπου τα ποσοστά, όπως ήδη αναφέρθηκε είναι υψηλά. Όμως, ασφαλώς, μπορεί να είναι και ιατρογενής, από λανθασμένη εφαρμογή θεραπευτικών σχημάτων (δευτεροπαθής ανθεκτικότητα). Συνήθη λάθη είναι η παράληψη χορήγησης τεσσάρων φαρμάκων το πρώτο δίμηνο, η πρόωγη διακοπή της Εθαμβουτόλης, πριν από τη λήψη των αποτελεσμάτων της ευαισθησίας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά, και η θεραπεία έξι μηνών αντί εννέα, σε περίπτωση σπηλαιώδους νόσου, με βακτηριολογικά θετική απόχρεμψη στο τέλος του πρώτου διμήνου. Πιθανόν η ισχύς κάποιου νομικού πλαισίου σχετικά με την απομόνωση των νέων περιστατικών, ιδιαίτερα των πολυανθεκτικών ασθενών, σε ειδικούς και κατάλληλους χώρους, μέχρι την αρνητικοποίηση τρις, του άμεσου παρασκευάσματος να είχε θετικά αποτελέσματα στην καταπολέμηση της νόσου. Το ζήτημα αυτό όμως είναι λεπτό και σύνθετο και απαιτεί τη συνεργασία ιατρών, νομικών και κοινωνιολόγων για να διαμορφωθεί μία ολοκληρωμένη άποψη αποδεκτή από όλους τους αρμόδιους φορείς. Επισημαίνεται επίσης η έλλειψη πολιτικής για επιβλεπόμενη χορήγηση των φαρμάκων (DOT), ούτε ακόμη και για τους πολυανθεκτικούς ασθενείς. Επιπλέον, δεν υπάρχει πολιτική χορήγησης χημειοπροφύλαξης σε περιπτώσεις μεταναστών με θετική Mantoux, παρ' όλο ότι, οι περισσότεροι είναι νεαρής ηλικίας. Αντίθετα, προς τιμή της χώρας μας, πρέπει να επισημανθεί ότι, όλα τα έξοδα διάγνωσης, νοσηλείας, θεραπείας και παρακο-

λούθησης στην Ελλάδα είναι εντελώς δωρεάν.

Τα ανησυχητικά αποτελέσματα της μελέτης μας θα πρέπει να ωθήσουν την πολιτεία σε λήψη περαιτέρω μέτρων καταγραφής και επεξεργασίας των επιδημιολογικών δεδομένων, καθώς και στην υλοποίηση προγραμμάτων πρόληψης και εφαρμογής ορθών εμπειρικών θεραπευτικών σχημάτων. Επίσης, όσον αφορά τη νοσηλεία των ασθενών, θα πρέπει να προβλέπεται η απομόνωση, σε ειδικούς χώρους, των βακτηριολογικά θετικών περιπτώσεων, με θέσπιση σχετικού νομικού πλαισίου. Ακόμη, είναι ανάγκη να καθιερωθεί με νομοθετική ρύθμιση, η επιτηρούμενη χορήγηση θεραπείας (DOT), στις περιπτώσεις πολυανθεκτικής φυματίωσης, αλλά και σε όλες, για οποιονδήποτε λόγο, προβληματικές περιπτώσεις, αλλά και να υπάρξει μέριμνα για επίβλεψη της ολοκλήρωσης της θεραπείας των ασθενών. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να ληφθεί για τη χημειοπροφύλαξη των μεταναστών, δεδομένου ότι οι περισσότεροι είναι νεαρής ηλικίας. Οι πνευμονολόγοι πρέπει να ενημερωθούν

και να προσαρμοστούν στη νέα πραγματικότητα. Στα νοσοκομεία άλλωστε, πρέπει να οργανωθούν κατάλληλοι χώροι υποχρεωτικής απομόνωσης, οι οποίοι να διαθέτουν πρωτίστως άριστο σύστημα εξαερισμού.

Είναι προφανές ότι ο κίνδυνος διασποράς ανθεκτικών στελεχών στη χώρα μας είναι μεγάλος και υπαρκτός. Η μελέτη μας ασφαλώς δεν προχώρησε σε επιδημιολογική διερεύνηση του θέματος με εφαρμογή μοριακών τεχνικών, ώστε να προκύψουν αντικειμενικές αποδείξεις για το αν η αύξηση της αντοχής στη χώρα μας αποδίδεται σε διασπορά ανθεκτικών στελεχών από τους μετανάστες. Αυτό αποτελεί τον επόμενο στόχο μας. Ως τότε όμως, θα πρέπει να έχει σημειωθεί πρόοδος σε όλα τα μέτωπα, ώστε ο έλεγχος της νόσου να γίνει πληρέστερος και αποτελεσματικότερος και να ενισχυθούν όλες οι αρμόδιες υπηρεσίες με έμπυχο υλικό και οικονομικά κονδύλια, προκειμένου να φέρουν εις πέρας με επιτυχία το έργο τους.

SUMMARY

Changes in the epidemiology of tuberculosis in Greece due to continuing immigration

S. Kanavaki,¹ S. Nikolaou,¹ S. Karampela,¹ A. Papavasiliou,² A. Skroumpelou,¹ E. Varonou,¹ P. Papageorgiou,¹ F. Kontou,³ S. Anagnostou,¹ A. Raftopoulou,¹ P. Koumantakis,¹ V. Tamvakis²

¹National Reference Center for Mycobacteria (NRCM), ²Antituberculosis Clinic, "Sotiria" Hospital for Chest Diseases, ³Laboratory for Clinical Biochemistry, Medical School, University of Athens

*Mass immigration from developing countries to industrialized countries entails the risk of spreading resistant strains of mycobacteria, which is associated with serious epidemiological, social and economic consequences. In the face of continuing large-scale immigration to Greece, we surveyed the number of new bacteriologically confirmed cases of tuberculosis; single resistance to isoniazid or rifampin; and multi-drug resistance, i.e. resistance to at least isoniazid and rifampin, of M. tuberculosis strains that were isolated from the first culture of sputum of immigrants in the period 1993-2002. To allow better insight, immigrants were separated to foreigners coming from South-Eastern Asia and Africa, and Greek immigrants to the Former Soviet Union who returned to their country. Findings were compared to relative data from native Greek patients in the same period. The number of newly diagnosed tuberculosis cases in native Greeks and returning Greek immigrants is constantly decreasing, probably due to higher living standards in Greece, whereas TB incidence among foreigners coming from South-Eastern Asia and Africa is rising, which may be attributed to the introduction of more effective surveillance systems in our country. Resistance of M. tuberculosis strains to isoniazid and rifampin is increasing in all three groups, most significantly in repatriated Greeks. Multidrug resistance also shows a significant increase in all three groups, particularly in repatriated Greeks. **Pneumon** 2005, 18(1):74-83.*

Key words: *immigrants, M. tuberculosis, resistance, Isoniazide, Rifampicin, multidrug resistance.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Esteban J, Granizo JJ, Alvarez-Castillo MC, Soriano F. Drug resistance among *Mycobacterium tuberculosis* strains in immigrants: is there a real threat everywhere? *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:335-336.
2. Hamburg MA, Frieden TR. Tuberculosis transmission in the 1990s. *N Engl J Med* 1994; 330:1750-1751.
3. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273:220-226.
4. Espinal MA, Laslow A, Simonsen L et al, Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organisation-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001; 344:1294-1303.
5. Laserson K, Iademarco MF. Profiling drug resistance in immigrants with tuberculosis. *Chest* 2000; 117(3):623-625.
6. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1850-1859.
7. Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994; 7:1545-1553.
8. Viljanen MK, Vyshnevskiy BI, Otten TF, Vyshnevskaya E, Marjamaki M, Soini H, Laippala PJ, Vasilyef AV. Survey of drug resistant tuberculosis in Northwestern Russia from 1984 through 1994. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:177-183.
9. Gilad J, Borer A, Riesenberk K, Peled N, Schlaeffer F. Epidemiology and ethnic distribution of multi-drug resistant tuberculosis in Southern Israel, 1992-1997. The impact of immigration. *Chest* 2000; 117(3):738-743.
10. Lillebaek T, Andersen AB, Bauer J, Dirksen A, Glismann S, de Haas P, Kok-Jensen A. Risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J Clin Microbiol* 2001; 39(3):855-861.
11. Niemann S, Rusch-Gerdes S, Richter E. IS6110 fingerprinting of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Germany during 1995. *J Clin Microbiol* 1997; 35(12):3015-3020.
12. www.eurotb.org, Euro surveillance, vol.7, No 6, June 2001.

Ο επιπολασμός του καπνίσματος σε μαθητές Λυκείου στη Βόρεια Ελλάδα

Λ. Σιχλετίδης,
Ι. Τσιότσιος,
Δ. Χλωρός,
Α. Γαβριηλίδης,
Ι. Κοττάκης

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον

Λέξεις κλειδιά: Καπνός, κάπνισμα, εφηβικό κάπνισμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Πρόσφατα στοιχεία για τις καπνισματικές συνήθειες των μαθητών Λυκείου στην Ελλάδα δεν υπάρχουν. Σκοπός της μελέτης ήταν η διεκρίνιση του επιπολασμού του καπνίσματος μεταξύ των μαθητών Λυκείου στη Βόρεια Ελλάδα. Μελετήθηκαν οι καπνισματικές συνήθειες 9276 μαθητών Λυκείου (4525 αγόρια και 4751 κορίτσια), ηλικίας από 15-18 ετών από 6 πόλεις της Βόρειας Ελλάδας. Η μελέτη έγινε με τη συμπλήρωση ειδικού ερωτηματολογίου. Διαπιστώθηκε ότι το 32,6% των αγοριών και το 26,7% των κοριτσιών καπνίζουν. Το 43,3% αρχίζουν το κάπνισμα πριν από την ηλικία των 14 ετών. Η μέση ηλικία έναρξης του καπνίσματος για τα αγόρια είναι $14,4 \pm 1,9$ και για τα κορίτσια $14,9 \pm 1,6$. Το 25,4% των μαθητών καπνίζουν από 6 έως 10 τσιγάρα και το 20,7% από 16 έως 20 τσιγάρα ημερησίως. Το 40,2% ανέφεραν ότι καπνίζουν από αντίδραση και το 36,7% ότι καπνίζουν εν γνώσει των γονέων τους. Διαπιστώθηκε ότι ο κυριότερος παράγοντας που επιδρά στην έναρξη του καπνίσματος είναι οι καπνιστές φίλοι και οι γονείς. Η συντριπτική πλειονότητα (95,2%) δήλωσε ότι γνωρίζει τους κινδύνους από το κάπνισμα. Επιβάλλεται προσεκτικός σχεδιασμός ολοκληρωμένης αντικαπνισματικής πολιτικής και όχι απλή ενημέρωση των νέων για τους κινδύνους του καπνίσματος. *Πνεύμων 2005, 18(1):93-98.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνειδητοποίηση των κινδύνων της υγείας από το κάπνισμα οδήγησε πολλές χώρες στο σχεδιασμό και την εφαρμογή προγραμμάτων για τον περιορισμό του καπνίσματος. Τα περισσότερα στοιχεία για τη συχνότητα και τις τάσεις εξέλιξης της συνήθειας του καπνίσματος προέρχονταν από τις ΗΠΑ και τη Μεγάλη Βρετανία και μόλις τα τελευταία χρόνια η έρευνα άρχισε να επεκτείνεται και σε άλλες χώρες στο πλαίσιο της παγκόσμιας αντικαπνισματικής εκστρατείας με την πρωτοβουλία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ).

Στην Ελλάδα, το Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας εφάρμοσε πρόσφατα

Αλληλογραφία:
Λάζαρος Σιχλετίδης, Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου", Εξοχή 57010 Θεσσαλονίκη,
Τηλ. 2310 260858 – 2310 357888

αντικαπνισματική εκστρατεία. Η ανάγκη ανάληψης μιας τέτοιας εκστρατείας φάνηκε μετά τη συλλογή διογκούμενων ανησυχητικών στοιχείων, μεταξύ των οποίων η κατάληψη από τη χώρα μας της πρώτης θέσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση σε νεοπλάσματα του πνεύμονα σε άνδρες νεαρών ηλικιών (<45 ετών), με επίπτωση 4,1 ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος¹ όταν ο μέσος όρος στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι 2,5. Το γεγονός αυτό συμβαδίζει με την αύξηση της κατά κεφαλήν ετήσιας κατανάλωσης τσιγάρων από ενήλικες στην Ελλάδα, που ήταν 2640 τσιγάρα ανά κάτοικο κατ' έτος, την περίοδο 1970-72, οπότε η Ελλάδα κατείχε τη 16^η θέση παγκοσμίως, 3440 την περίοδο 1980-82, οπότε κατείχε την 4^η θέση στην παγκόσμια κατάταξη, ενώ την περίοδο 1990-92 ήταν 3590, οπότε κατέλαβε τη 2^η θέση μετά την Πολωνία σύμφωνα με στοιχεία της ΠΟΥ.²

Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η διερεύνηση του επιπολασμού των καπνισματικών συνηθειών των μαθητών Λυκείου 6 πόλεων της Βόρειας Ελλάδας. Δεν υπάρχουν πρόσφατα στοιχεία για τη διάδοση του καπνίσματος μεταξύ των μαθητών στην Ελλάδα³ και η ανάγκη συλλογής τέτοιων στοιχείων είναι απαραίτητη για την κάλυψη του κενού στις επιδημιολογικές γνώσεις μας για το κάπνισμα. Οι μαθητές με τη συμπεριφορά τους προοδεάζουν για τις μελλοντικές τάσεις εξέλιξης της συνήθειας του καπνίσματος και μπορεί να αποτελέσουν κατάλληλη ομάδα για υλοποίηση προληπτικών παρεμβάσεων. Η αναγνώριση παραγόντων που σχετίζονται με την έναρξη και τη συνέχιση του καπνίσματος στους εφήβους πιστεύουμε ότι θα βοηθήσει στη χάραξη αποτελεσματικότερης προληπτικής πολιτικής με σκοπό την αναστροφή της εξάπλωσης του βρογχογενούς καρκίνου και στη χώρα μας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην έρευνα, που έγινε στη διάρκεια του εκπαιδευτικού έτους 2001-2002, πήραν μέρος 9276 μαθητές Λυκείου (4525 αγόρια και 4751 κορίτσια), ηλικίας 17,5±1,3 ετών από 6 πόλεις της Β. Ελλάδας (Θεσσαλονίκη 3097, Κοζάνη 2441, Πτολεμαΐδα 1356, Φλώρινα 1011, Καστοριά 771 και Γρεβενά 600). Οι δύο πρώτες (Θεσσαλονίκη, Κοζάνη) είναι μεγάλες πόλεις, ενώ οι τελευταίες (Φλώρινα και Γρεβενά) είναι από τις φτωχότερες της Β. Ελλάδας. Η Πτολεμαΐδα είναι πόλη με μεγάλη βιο-

μηχανική ανάπτυξη και, τέλος, η Καστοριά μέχρι πρόσφατα ήταν μια από τις πλουσιότερες πόλεις πανελλαδικά λόγω της προνομιακής θέσης της στην παραγωγή και εμπορία γουναρικών.

Κάθε άτομο που κάπνιζε συμπλήρωσε το ερωτηματολόγιο που συντέθηκε από το Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον (Παράρτημα Ι). Το ερωτηματολόγιο περιείχε ερωτήσεις σχετικά με την ηλικία έναρξης, τον αριθμό των καταναλισκόμενων τσιγάρων, τους λόγους που άρχισαν το κάπνισμα, εάν καπνίζουν τα προσφιλή τους πρόσωπα, εάν επηρεάζονται από τις διαφημίσεις και, τέλος, εάν γνωρίζουν ότι το κάπνισμα βλάπτει. Έχει αποδειχθεί με ταυτόχρονες βιολογικές μετρήσεις ότι οι απαντήσεις των εφήβων σε ερωτηματολόγια είναι ειλικρινείς.⁴

Καπνιστής θεωρήθηκε το άτομο που καπνίζει έστω και ένα τσιγάρο ημερησίως και μη καπνιστής αυτός που δεν κάπνιζε κατά τη διάρκεια της μελέτης.⁵

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την ανάλυση των ερωτηματολογίων προέκυψε ότι από τους 9276 μαθητές Λυκείου που συμμετείχαν στην έρευνα, κάπνιζαν οι 2746 (29,9%). Από τα 4525 αγόρια κάπνιζαν τα 1477 (32,6%) και από τα 4751 κορίτσια τα 1269 (26,7%), $p < 0,001$. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι καπνισματικές συνήθειες των μαθητών σε κάθε πόλη.

Η μέση ηλικία έναρξης του καπνίσματος για τα αγόρια ήταν 14,4±1,9 και για τα κορίτσια 14,9±1,6 ($p < 0,001$). Διαπιστώθηκε ότι το 43,3% αρχίζουν το κάπνισμα πριν από την ηλικία των 14 ετών. Στον πίνακα 2 φαίνεται ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζουν οι μαθητές ημερησίως.

Παρατηρείται ότι η πλειονότητα των μαθητών καπνίζει από 6 έως 10 τσιγάρα (25,4%) ενώ το 20,7% από 16 μέχρι 20 τσιγάρα. Μολονότι το ποσοστό των κοριτσιών που καπνίζουν μέχρι 20 τσιγάρα ημερησίως είναι μεγαλύτερο του αναλόγου των αγοριών, το ποσοστό των αγοριών που καταναλώνουν περισσότερα από 20 είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο έναντι εκείνου των κοριτσιών ($p < 0,001$).

Το 36,7% (41,2% των αγοριών και το 30,9% των κοριτσιών) ανέφεραν ότι καπνίζουν εν γνώσει των γονέων τους. Στην ερώτηση για τους λόγους που άρχισαν το

Πίνακας 1. Καπνισματικές συνήθειες σε κάθε πόλη κατά φύλο

	Θεσ/νίκη 3097		Κοζάνη 2441		Πτολ/δα 1356		Καστοριά 771		Φλώρινα 1011		Γρεβενά 600		Σύνολο 9276	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Αγόρια	477	33,4	408	35,5	243	32,7	172	42,9	137	27,1	40	17,2	1477	32,6
Κορίτσια	525	31,5	330	27,0	159	25,9	123	33,2	80	15,8	52	14,1	1269	26,7
Σύνολο		32,3		30,2		29,6		38,3		21,5		15,3		29,9

Πίνακας 2. Αριθμός καπνιζόμενων τσιγάρων σε κάθε φύλο

Αριθμός καπνιζόμενων τσιγάρων	Αγόρια 1477		Κορίτσια 1269	
	N	%	N	%
1-5	186	12,6	249	19,6
6-10	325	22,0	372	29,3
11-15	266	18,0	254	20,0
16-20	294	19,9	275	21,7
21-25	133	9,0	49	3,9
26-30	93	6,3	28	2,2
31-35	28	1,9	12	0,9
36-40	86	5,8	15	1,2
41 και άνω	66	4,5	15	1,2

κάπνισμα, οι απαντήσεις ήταν όμοιες και στα δύο φύλα (Πίνακας 3), ενώ το 40,1% δήλωσαν ότι καπνίζουν οι φίλοι τους, το 28,6% ο πατέρας τους, το 20,1% η μητέρα τους και το 11,2% ο αγαπημένος τους δάσκαλος.

Το 85,8% απάντησε ότι δεν επηρεάζεται από τις διαφημίσεις των εταιρειών για την προώθηση του καπνίσματος. Η συντριπτική πλειονότητα (95,2%) δήλωσε ότι γνωρίζει τους κινδύνους από το κάπνισμα.

Πίνακας 3. Οι λόγοι για τους οποίους άρχισαν το κάπνισμα οι μαθητές

Από αντίδραση	40,2%
Επειδή καπνίζουν τα πρότυπά τους	24,9%
Γιατί τους αρέσει η εικόνα του ανθρώπου που καπνίζει	18,9%
Γιατί το θεωρούν "μαγκιά"	11,5%
Γιατί θέλουν να πεισθούν και να πείσουν ότι μεγάλωσαν	4,5%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα ευρήματα διαπιστώνεται ότι τα αγόρια καπνίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό, σε σχέση με τα συνολικά τους κορίτσια. Σε μελέτη που έγινε το 1989-90 σε 2032 μαθητές Λυκείου στην Αθήνα, Πάτρα και Ιωάννινα βρέθηκαν περίπου ίδια ποσοστά καπνιστών (33,5% τα αγόρια και 26% τα κορίτσια).⁶ Σε διαχρονική μελέτη που έγινε σε πανελλαδικό δείγμα εφήβων βρέθηκε ότι η συχνότητα του καπνίσματος δεν μεταβλήθηκε ιδιαίτερα από το 1984 οπότε κάπνιζε το 22% μέχρι το 1998 οπότε κάπνιζε το 20,8% των ερωτηθέντων.⁷ Φαίνεται λοιπόν κατ' αρχάς ότι, διαχρονικά, οι καπνισματικές συνήθειες των μαθητών παρέμειναν μάλλον σταθερές.

Στη Βουδαπέστη σε διαχρονική μελέτη (1995 και 1999) σε συνεργασία με το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ (Center for Disease Control-CDC) σε μαθητές 14-18 ετών, διαπιστώθηκε ότι το 1995 κάπνιζε το 36% των μαθητών και το 1999 το 46%.⁸ Παρατηρήθηκε δηλαδή αυξητική τάση, σε αντίθεση με την Ελλάδα. Στη Σλοβακία ο επιπολασμός του καπνίσματος στους εφήβους ήταν 24,8% στα αγόρια και 14,3% στα κορίτσια σύμφωνα με έρευνα που έγινε το 1999 σε 1571 άτομα.⁹ Στη Μεγάλη Βρετανία στην ηλικία των 15 ετών καπνίζει το 21% των αγοριών και το 25% των κοριτσιών.¹⁰ Στις ΗΠΑ, όπου εφαρμόζονται αυστηρά αντικαπνισματικά μέτρα, διαπιστώθηκε ότι καπνίζει μόνο το 12,8% των μαθητών του Λυκείου.¹¹ Κατά τη διετία 2000-2002 στις ΗΠΑ παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση του επιπολασμού του καπνίσματος κατά 18% στα Λύκεια.¹²

Η Ελλάδα ως προς τον επιπολασμό του καπνίσματος σε ενήλικους είναι δεύτερη στην Ευρωπαϊκή Ένωση, μετά την Ισπανία, με ποσοστό 46% στους άνδρες και 28% στις γυναίκες.² Το 1994 στη Β. Ελλάδα στις ίδιες

ηλικίες βρέθηκε να καπνίζουν 57,7% οι άνδρες και 34% οι γυναίκες.¹³ Διαπιστώνεται λοιπόν ότι οι καπνισματικές συνήθειες των ενηλίκων στη Β. Ελλάδα είναι αυξημένες σε σχέση με τον μέσο όρο της χώρας.

Έχει βρεθεί ότι όσο ενωρίτερα αρχίζει κάποιος το κάπνισμα τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να καταλήξει καπνιστής περισσότερων τσιγάρων την ημέρα από ό,τι εάν άρχιζε το κάπνισμα σε μεγαλύτερη ηλικία.¹⁴ Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι στην πλειονότητά τους οι μαθητές άρχισαν το κάπνισμα πριν από την ηλικία των 14 ετών, γεγονός πολύ ανησυχητικό. Παρόμοια είναι και η μέση ηλικία έναρξης του καπνίσματος^{11,6} και σε Ισπανούς μαθητές της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης οι οποίοι καπνίζουν τακτικά σε ποσοστό 12,1%.¹⁵ Ένας από τους στόχους λοιπόν της αντικαπνισματικής εκστρατείας πρέπει να είναι και η κατά το δυνατό καθυστέρηση της έναρξης του καπνίσματος.

Η μεγαλύτερη συχνότητα του καπνίσματος στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια αποτελεί σταθερό εύρημα, όχι μόνο του παρόντος επιδημιολογικού δείγματος, αλλά και των περισσότερων σχετικών ερευνών στις Ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια το κάπνισμα των κοριτσιών στις χώρες αυτές έχει φτάσει ή έχει ξεπεράσει την αντίστοιχη συχνότητα του καπνίσματος των αγοριών,^{16,17} αλλαγή που έχει αποδοθεί κυρίως στο κίνημα για την απελευθέρωση της γυναίκας, στο πλαίσιο του οποίου το κάπνισμα εκφράζει τη συμβολική εξίσωση των φύλων σε μια συνήθεια που μέχρι πρότινος ήταν μόνο ανδρική.⁵

Οι καπνιστές και των δύο φύλων απάντησαν ότι άρχισαν το κάπνισμα κυρίως από αντίδραση ή γιατί καπνίζουν τα πρότυπά τους. Η έναρξη του καπνίσματος φαίνεται να αποτελεί, από μια άποψη, εφηβικό φαινόμενο. Το κάπνισμα εντάσσεται ως συμπεριφορά, στο πλαίσιο της φυσιολογικής αναπτυξιακής πορείας του ατόμου και συνδέεται άρρηκτα με βασικά ψυχικά χαρακτηριστικά της εφηβείας, όπως αναζήτηση νέων εμπειριών, προσπάθεια ανεξαρτητοποίησης από τους γονείς, προσχώρησης στην ομάδα των συνομηλίκων και ανάγκη για αποδοχή απ' αυτούς, αναζήτηση ταυτότητας, επιβεβαίωση της αυτονομίας και της επαναστατικότητάς τους.^{18,19} Ταυτόχρονα όμως σημαντικό ρόλο στις τάσεις που διαμορφώνονται στη συμπεριφορά που υιοθετείται απέναντι στο κάπνισμα, εκτός από τους φίλους,

παίζουν τα μεγαλύτερα αδέρφια και οι γονείς.²⁰⁻²² Ακόμα, πρότυπα ενηλίκων όπως ο δάσκαλος²² ή άλλες μορφές που προβάλλονται από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και ιδιαίτερα της τηλεόρασης,²³ διαμορφώνουν τάσεις και προσφέρονται ως μορφές ταύτισης. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά της εφηβείας αποτελούν ευνοϊκούς παράγοντες για την έναρξη του καπνίσματος.

Ευνοϊκός παράγοντας για τη διάδοση του καπνίσματος είναι η άνοδος του βιοτικού επιπέδου. Σε εποχές οικονομικής δυσπραγίας το κάπνισμα δεν ήταν εφικτό για όλο τον πληθυσμό. Αυτό φαίνεται από τη διαφορά του επιπολασμού του καπνίσματος μεταξύ των πόλεων που μελετήθηκαν. Ο επιπολασμός είναι χαμηλότερος στις πόλεις της Φλώρινας και των Γρεβενών που είναι και οι φτωχότερες. Το φαινόμενο έχει περιγραφεί και σε εφήβους στην Ισπανία, όπου η οικονομική ευχέρεια συμβαδίζει με την απόκτηση της συνήθειας του καπνίσματος.²⁴

Μολονότι το 85,8% των καπνιζόντων απάντησαν ότι δεν επηρεάζονται από τη διαφήμιση των εταιρειών για προώθηση του καπνίσματος, δεν πρέπει να παραβλέπεται η γενικότερη απήχηση των διαφημίσεων στους νέους, αφού είναι γνωστό από μελέτες της αγοράς ότι ορισμένα άτομα αγοράζουν προϊόντα με αποκλειστικό σκοπό την ταύτιση με εξειδανικευμένα πρότυπα. Τα παιδιά καπνίζουν τις συχνότερα διαφημιζόμενες μάρκες τσιγάρων, φαινόμενο που δείχνει ότι τα διαφημιστικά μηνύματα, που υποτίθεται ότι απευθύνονται στους ενηλίκους μπορεί να επηρεάσουν κατά τον ίδιο τρόπο και τους εφήβους.²⁵

Η μέγιστη πλειονότητα των καπνιστών απάντησε ότι γνωρίζει ότι το κάπνισμα βλάπτει. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η απλή ενημέρωση για τους κινδύνους δεν επαρκεί για να αποτρέψει τη συνήθεια του καπνίσματος. Συνεπώς, προκύπτει το ερώτημα: "Μήπως είναι πλέον καιρός να ληφθούν και άλλα μέτρα στην Ελλάδα, για να αντιμετωπιστεί η επιδημία του καπνίσματος;" Αυτά πρέπει να αποτελέσουν αντικείμενο προσεκτικού σχεδιασμού για να είναι αποτελεσματικά.

Ευχαριστίες: Ευχαριστούμε θερμά τη *Γενική Γραμματεία της Περιφέρειας Δυτικής Μακεδονίας* για την οικονομική στήριξη της μελέτης καθώς και τους μαθητές που με προθυμία δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη διεξαγωγή της έρευνας αυτής.

SUMMARY

The prevalence of smoking in high-school students in Northern Greece

Sichletidis L, Tsiotsios I, Chloros D, Gavriilidis A, Kottakis I

Pulmonary Clinic Aristotle University of Thessaloniki, Laboratory for the Investigation of Environmental Diseases

There are no recent data concerning the smoking habits of high-school students in Greece. Aim of the study was to specify the prevalence of smoking among high-school students in Northern Greece. The smoking habits of 9,276 high-school students were studied [4,525 boys and 4,751 girls], aged between 15-18 from 6 cities of Northern Greece. The study was conducted with the help of a questionnaire. It was detected that 32.6% of boys and 26.7% of girls are smokers. A percentage of 43.3 have started smoking before the age of 14. The mean starting age for boys is 14.4 ± 1.9 and for the girls 14.9 ± 1.6 . A percentage of 25.4 of the students smoke 6 to 10 cigarettes and 20.7% 16 to 20 cigarettes per day. A percentage of 40.2% reported that smoking is a reaction, and 36.7% that their parents know that they smoke. It was found that the main factor that could influence the initiation of smoking is the social and home environment. The majority [95.2%] stated that they are aware of smoking hazards. It is concluded that a well-planned integrated anti-smoking policy is required and not just awareness of young people about smoking hazards. *Pneumon* 2005, 18(1):93-98.

Key words: Tobacco, smoking, adolescent smoking

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Ερωτηματολόγιο καπνιστού

Φύλο: Άρρεν Θήλυ

Ηλικία

Ηλικία έναρξης καπνίσματος

Πόσα τσιγάρα ημερησίως;

Καπνίζετε μπροστά στους γονείς σας; ΝΑΙ ΟΧΙ

Γιατί αρχίσατε το κάπνισμα;

1. Γιατί θέλω να πεισθώ και να πείσω ότι μεγάλωσα
2. Το θεωρώ "μαγκιά"
3. Γιατί μου αρέσει η εικόνα του ανθρώπου που καπνίζει
4. Γιατί καπνίζουν τα πρότυπά μου
5. Από αντίδραση
6. Άλλο (περιληπτικά)

Καπνίζει;

1. Ο πατέρας σας;
2. Η μητέρα σας;
3. Οι φίλοι σας;
4. Ο αγαπημένος σας δάσκαλος;

Επηρεάζεστε από τη διαφήμιση των εταιρειών για προώθηση του καπνίσματος; ΝΑΙ ΟΧΙ

Γνωρίζετε ότι το κάπνισμα βλάπτει; ΝΑΙ ΟΧΙ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cancer in the European Union in 1990 EUCAN 90 Version 1.1, Copyright IARC 1996, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1997.
2. World Health Organization: Tobacco or Health: First Global Status Report. Geneva, WHO, Tobacco or Health Programme, 1997.
3. World Health Organization: The tobacco atlas p.p. 96-97. In the website: <http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco.atlas/en/>, visited on 7-11-03.
4. Dolcini MM, Adler NE, Lee P et al. An assessment of the validity of adolescent self-reported smoking using three biological indicators. *Nicotine Tob Res* 2003, 5:473-483.
5. Ramström LM. Prevalence and other dimensions of smoking in the world. In; Boliger CT, Fagerström KO (eds): *The tobacco epidemic*. Prog Respir Res Basel, Karger 1997, 28: 64- 77.
6. Μαρσέλος Μ, Φραγκίδης Χ, Μιχαλόπουλος Β. Διαχρονική μελέτη του μαθητικού καπνίσματος. *Ιατρική* 1993, 63:140-146.
7. Kokkevi A, Terzidou M, Politikou K et al. Substance use among high school students in Greece: outburst of illicit drug use in a society under change. *Drug Alcohol Depend* 2000, 58:181-188.
8. Prevalence of cigarette smoking among secondary school students – Budapest, Hungary, 1995 and 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000, 49:438-441.
9. Baska T, Ballova M, Mad'ar R et al. Epidemiology of smoking habit in adolescents. Suggestions for prevention. *Cent Eur J Public Health* 1999, 7:31-34.
10. Charlton A. Changing patterns of cigarette smoking among teenagers and young adults. *Paediatr Respir Rev* 2001, 2:214-221.
11. Youth tobacco surveillance. United States, 1998-1999. *Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 2000, 49:1-94.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tobacco Use Among Middle and High School Students-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003, 52:1096-1098.
13. Σιγλετίδης Λ, Δασκαλοπούλου Ε, Τσιότσιος Ι και συν. Η επίδραση της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών. *Ελλην Ιατρ* 1994, 60:210-218.
14. Everett SA, Warren CW, Sharp D et al. Initiation of cigarette smoking and subsequent smoking behavior among U.S. High school students. *Prev Med* 1999, 29: 327-333.
15. Perula de Torres LA, Ruiz Moral R, Lora Cerezo N et al. Tobacco consumption among the student population. Related factors. *Gac Sanit* 1998, 12:249-253.
16. King A, Wold B, Tudor-Smith C et al. The Health of Youth. A cross-National Survey. Copenhagen, World Health Organization, 1996.
17. Maziak W, Rzehak P, Keil U et al. Smoking among adolescents in Muenster, Germany: increase in prevalence (1995-2000) and relation to tobacco advertising. *Prev Med* 2003, 36:172-176.
18. McDermott RJ, Sarvela PD, Hoalt PN et al. Multiple correlates of cigarette use among high school students. *J Sch Health* 1992, 62:146-150.
19. Sperber AD, Peleg A, Friger M et al. Factors associated with daily smoking among Israeli adolescents; a prospective cohort study with a 3-year follow-up. *Prev Med* 2001, 33:73-81.
20. Reid DJ, McNeill AD, Glynn TJ. Reducing the prevalence of smoking in youth in Western countries: an international review. *Tob Control* 1995, 4: 266-277.
21. de Vries H, Engels R, Kremers S et al. Parents' and friends' smoking status as predictors of smoking onset: findings from six European countries. *Health Educ Res* 2003, 18:627-636.
22. Poulsen LH, Osler M, Roberts C et al. Exposure to teachers smoking and adolescent smoking behaviour: analysis of cross sectional data from Denmark. *Tob Control* 2002, 11:246-251.
23. Dalton MA, Sargent JD, Beach ML et al. Effect of viewing smoking in movies on adolescent smoking initiation: a cohort study. *Lancet* 2003, 362: 281-285.
24. Ariza-Cardenal C, Nebot-Adell M. Factors associated with smoking progression among Spanish adolescents. *Health Educ Res* 2002, 17:750-760.
25. Aitken PP, Leather DS, O' Hagan FJ. Children's perceptions of advertisements for cigarettes. *Soc Sci Med* 1985, 21: 785-797.

Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου: Παρουσίαση Περιστατικού και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας

A. Ανθη^{1,2},
M. Ζάκα¹,
M. Λειβαδιώτου¹,
A. Δεναξά¹,
M. Φαρμάκης¹,
Δ. Πραγκαστής¹

¹Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Ε.Α.Ν. Πειραιά "ΜΕ-ΤΑΞΑ", ²Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda USA

Λέξεις κλειδιά: Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο, Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το οξύ θωρακικό σύνδρομο της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι η συχνότερη αιτία θανάτου και η δεύτερη συχνότερη αιτία νοσοκομειακής νοσηλείας των ενηλίκων με δρεπανοκυτταρική νόσο. Παρουσιάζουμε μια περίπτωση οξέος θωρακικού συνδρόμου, που εντός 48ωρών παρουσίασε βαρεία αναπνευστική ανεπάρκεια και ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Καινούργια δεδομένα γύρω από την παθοφυσιολογία του συνδρόμου επηρεάζουν σήμερα τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, παραμένει όμως προτεραιότητα στην καθημερινή πρακτική, η πρόληψη εξέλιξης των δρεπανοκυτταρικών κρίσεων σε οξύ θωρακικό σύνδρομο. *Πνεύμων 2005, 18(1):105-110.*

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μια από τις πιο διαδεδομένες γενετικές νόσους παγκόσμια. Υπολογίζεται ότι στην Ελλάδα το ποσοστό των φορέων της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι περίπου 1% του πληθυσμού, ανομοιογενώς κατανομημένο στις διάφορες περιοχές της χώρας.¹

Ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία αναφέρεται ότι είναι 750-1000 εκ των οποίων το 1/3 είναι β^s ομοζυγώτες και τα 2/3 συνδυασμός ετεροζυγωτών με β- μεσογειακή αναιμία. Τα κλινικά και αιματολογικά χαρακτηριστικά της συνδυασμένης δρεπανοκυτταρικής με μεσογειακή αναιμία, γνωστής στην Ελλάδα και ως μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας, είναι παρόμοια με αυτά της ομόζυγης δρεπανοκυτταρικής νόσου.¹

Σήμερα, στις αναπτυγμένες χώρες, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο επιζούν μέχρι την 5^η - 6^η δεκαετία, κυρίως λόγω της βελτίωσης της υποστηρικτικής αγωγής. Η μέση ηλικία θανάτου είναι 42 ετών για τους άνδρες και 48 ετών για τις γυναίκες.² Η αύξηση της επιβίωσης συνοδεύεται από αύξηση της συχνότητας επιπλοκών που καταλήγουν σε χρόνια ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, μεταξύ των οποίων κυρίαρχη θέση κατέχουν οι πνεύμονες. Οι πνευμονικές επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής

Αλληλογραφία:
Anastasia Anthi, 5120 Yuma street NW, Washington DC 20016, USA, e-mail: aanthi@cc.nih.gov

νόσου παίρνουν όχι μόνο χρόνια μορφή - (SCCLD) *sickle cell chronic lung disease* αλλά και οξεία - (ACS) *acute chest syndrome*.³

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο είναι η συχνότερη αιτία θανάτου και η δεύτερη συχνότερη αιτία νοσοκομειακής νοσηλείας των ενηλίκων με δρεπανοκυτταρική νόσο.^{2,4} Η συχνότητα αλλά κυρίως η σοβαρότητα των πνευμονικών επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου επιβάλλουν σήμερα την ιδιαίτερη προσοχή των πνευμονολόγων και εντατικολόγων.

Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό οξέος θωρακικού συνδρόμου δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, που νοσηλεύτηκε στη μονάδα εντατικής θεραπείας του νοσοκομείου μας, με σκοπό να διαφωτίσουμε μια μοναδική πνευμονική επιπλοκή αιματολογικής νόσου και να αναδείξουμε τη σημασία πρόληψης μιας τέτοιας θανατηφόρου εξέλιξης όπως και την ανάγκη σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης.

Ανδρας, ηλικίας 36 ετών, με γνωστή δρεπανοκυτταρική αναιμία χωρίς μεταγγίσεις αίματος, παρουσιάστηκε στα επείγοντα περιστατικά νοσοκομείου των Αθηνών λόγω πόνου, κυρίως των κάτω άκρων.

Παρόμοια επεισόδια ανέφερε και στο παρελθόν και η συνήθης θεραπευτική αντιμετώπιση ήταν χορήγηση υγρών και αναλγητικών. Ανάλογη ήταν η αντιμετώπιση και στην περίπτωση αυτή, όπου ο ασθενής μετ' ολίγων ωρών μεταφέρθηκε στο σπίτι του, με σύσταση συνέχισης λήψης υγρών και αναλγητικών μέχρι υφέσεως της κρίσεως.

Το επόμενο 24ωρο ο ασθενής παρουσίασε πυρετό έως 38,8 °C, θωρακικό πόνο και δύσπνοια. Στο νοσοκομείο που μεταφέρθηκε διαπιστώθηκε υποξυγοναιμία (PO₂: 55mmHg) στον ατμοσφαιρικό αέρα, ενώ η ακτινογραφία θώρακος έδειξε πνευμονικές διηθήσεις αμφω ενώ ο υπέρηχος καρδιάς παρουσίαζε υψηλές πνευμονικές πιέσεις. Στον εργαστηριακό έλεγχο υπήρχε αναιμία (Ht: 26%), λευκοκυττάρωση (WBC: 15.000/mm³) και θρομβοπενία (PLT: 40.000/mm³). Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε ως λοίμωξη αναπνευστικού και πιθανή πνευμονική εμβολή και τέθηκε σε αγωγή με αντιβίωση (κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς - βανκομυκίνη) και ηπαρίνη. Παρά την οξυγονοθεραπεία - μάσκα οξυγόνου επαναεισπνοής - διαπιστώθηκε επιδείνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας και η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής κρίθηκε απαραίτητη.

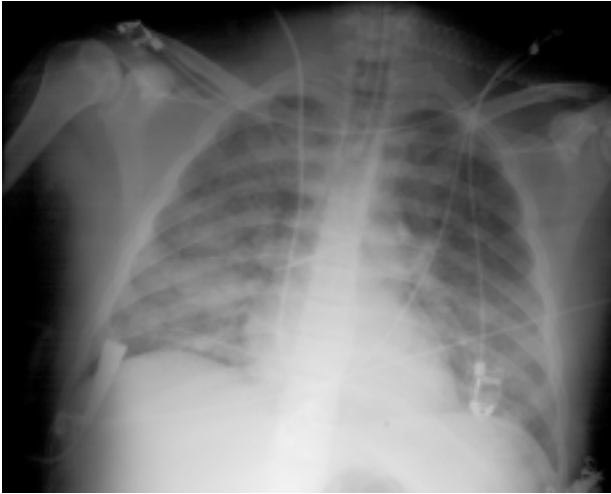
Ο ασθενής εν συνεχεία μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο μας προκειμένου να εισαχθεί στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Κατά την εισόδο του στη ΜΕΘ τα αέρια του αρτηριακού αίματος υπό μηχανικό αερισμό και FiO₂: 60% ήταν PO₂: 72mmHg, PCO₂: 37mmHg, pH: 7,35.

Στον αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο παρουσίαζε Ht: 20,8%, Hb: 7,8g/dl, WBC: 26.500/mm³, Αιμοπετάλια: 35.000/mm³, σάκχαρο: 196mg/dl, ουρία: 66mg/dl, ολ. Χολερυθρίνη: 1,7mg/dl, αμ. Χολερυθρίνη: 0,7mg/dl, LDH: 5275 U/L, SGOT: 135 U/L, SGPT: 62 U/L, Αλκαλική φωσφατάση: 410 U/L, γGT: 47 U/L, Na: 138 mEq/L, K: 4,6 mEq/L.

Η ακτινογραφία θώρακος (Εικ. 1) παρουσίαζε πνευμονικές διηθήσεις αμφω. Καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων, αίματος και ούρων ελήφθησαν αμέσως, ενώ αρχισαν μεταγγίσεις αίματος (συνολικά σε ένα 24ωρο χορηγήθηκαν 3 μονάδες) με στόχο διατήρηση επιπέδων Hb 8-10g/dl. Λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας τέθηκε υπο Ντοπαμίνη σε δόση 10γ/Kg/min. Στο υπάρχον αντιβιοτικό σχήμα προσετέθη κινολόνη. Ο δεξιός καθετηριασμός της καρδιάς παρουσίαζε μετρίως υψηλές πνευμονικές πιέσεις (mPAP: 28mmHg). Κατά τη διάρκεια των επόμενων ωρών η θερμοκρασία του ασθενούς ανήλθε στο 39,5 °C, η ακτινογραφία θώρακος (Εικ. 2) δεν παρουσίασε καμμία βελτίωση, ενώ υπήρχε συνεχής επιδείνωση των αερίων αίματος. Ο ασθενής κατέληξε εντός 30 ωρών από της εισόδου του στη ΜΕΘ, εν μέσω βαρυστάτης υποξίας, υπερπυρεξίας και αιμοδυναμικής αστάθειας.



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος εισόδου στη ΜΕΘ.



Εικόνα 2. Ακτινογραφία θώρακος 12 ωρες μετά την είσοδο στη ΜΕΘ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γνωστό από το 1957 ότι η δρεπανοκυτταρική νόσος προκαλείται από αλλαγή του γονιδίου της β-σφαιρίνης, που οδηγεί σε αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από τη βαλίνη, στη θέση 6 της β αλυσού.⁵

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρουσία στο αίμα των ασθενών της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S, αντί της αιμοσφαιρίνης A, σε ποσοστό 60-95%.

Το ουσιαστικό πρόβλημα στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι ο *πολυμερισμός* της αιμοσφαιρίνης S.⁵⁻⁶ Ο πολυμερισμός σκληραίνει και δίνει μορφή δρεπάνου στο ερυθροκύτταρο, που από εύκαμπτο μετατρέπεται σε ακαμπτο κύτταρο - εμπόδιο στη ροή του αίματος - προκαλώντας σε αρκετές περιπτώσεις ισχαιμία ακόμα και νέκρωση των τροφοδοτούμενων ιστών. Συνθήκες που ευνοούν το πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S, είναι προφανές ότι προσδιορίζουν τη συχνότητα των οξέων αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων και τη χρονική διάρκεια των μεσοδιαστημάτων καλής γενικής κλινικής κατάστασης. Επιπλέον, όργανα που χαρακτηρίζονται από βραδεία αιματική ροή, χαμηλή πίεση οξυγόνου και χαμηλό pH είναι επιρρεπή σε πολυμερισμό, γεγονός που ερμηνεύει την αναπόφευκτη καταστροφή του σπλήνα - καταστρέφεται ουσιαστικά σε όλα τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο - αλλά και τη συχνή εμπλοκή του μυελού των οστών. Στη δεύτερη περίπτωση η περιοδική ελάττωση της αιματικής ροής προς τον μυελό των οστών,

προκαλεί επώδυνη ισχαιμία έως και νέκρωση. Νεκρωτικά κομμάτια μυελού μπορεί να αποκοπούν κατά την διάρκεια των δρεπανοκυτταρικών κρίσεων, και να προκαλέσουν λιπώδη εμβολή στους πνεύμονες. Σε σταθερές συνθήκες, οι περισσότερες περιφερικές αγγειακές κοίτες επιτρέπουν την κυκλοφορία των δρεπανοκυττάρων (απο-οξυγονομένων ερυθροκυττάρων) χωρίς δημιουργία απόφραξης. Έτσι τα δρεπανοκύτταρα επιστρέφουν στους πνεύμονες, όπου η επαναοξυγόνωση αντιστρέφει τη διαδικασία πολυμερισμού και δρεπάνωσης και τα ερυθροκύτταρα αποκτούν και πάλι φυσιολογικό σχήμα. Η μείωση της ικανότητας των πνευμόνων για επαναοξυγόνωση έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο περισσότερων δρεπανοκυττάρων στη συστηματική κυκλοφορία. Αγγειακές κοίτες που ήταν λειτουργικές κατά τη διάρκεια σταθερής κατάστασης π.χ. εγκέφαλος, μπορεί τώρα να αποφράξουν. Οι πνεύμονες λειτουργούν ουσιαστικά ως το όργανο που προστατεύει τη συστηματική κυκλοφορία από κύτταρα με πολυμερισμένη αιμοσφαιρίνη. Τραυματισμός, υποαιρισμός και φλεγμονή των πνευμόνων προκαλούν προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, αποτυχία επαναοξυγόνωσης και περαιτέρω φλεγμονή και απόφραξη.

Είναι σαφές γιατί αυτή η τελική πνευμονική βλάβη, γνωστή ως οξύ θωρακικό σύνδρομο, είναι η κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Το Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου είναι οξεία επιπλοκή της Δρεπανοκυτταρικής Νόσου και ως εκ της παθοφυσιολογίας του εμφανίζεται μοναδικά σε αυτή τη νόσο. Ορίζεται ως η παρουσία *νέων πνευμονικών διηθήσεων* στην ακτινογραφία θώρακος με συνοδό *θωρακικό πόνο, πυρετό, ταχύπνοια, συριγμό και βήχα* σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική νόσο.⁷⁻⁸ Μπορούμε να πούμε ότι είναι μια μορφή πνευμονικής βλάβης που μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Αξίζει αναφοράς το γεγονός ότι αν και είναι η κύρια αιτία θανάτου στην ομάδα αυτή των ασθενών, η διάγνωση συχνά καθυστερεί.

Τα συμπτώματα κατά την έναρξη εξαρτώνται από την ηλικία, με συριγμό, βήχα και πυρετό συχνότερα σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών, ενώ πόνος στα άκρα και δύσπνοια είναι συχνότερα στους ενήλικες. Στον εργαστηριακό έλεγχο συνήθως παρουσιάζεται αναιμία, λευκοκυττάρωση και αυξημένη τιμή LDH. Αυξημένα επί-

πεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων και φωσφολιπάσης A2 παρατηρούνται στην περίπτωση της λιπώδους εμβολής. Στα αέρια του αρτηριακού αίματος σε ποσοστό 90% παρουσιάζεται υποξαιμία ($\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$). Αναφέρεται ότι σχεδόν 50% των ασθενών εισάγονται στο νοσοκομείο με διάγνωση διαφορετική αυτής του οξέος θωρακικού συνδρόμου - 72% εξ αυτών λόγω επώδυνης αγγειοαποφρακτικής κρίσεως - και παρουσιάζουν ακτινολογικά και κλινικά σημεία του συνδρόμου κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων ημερών της νοσηλείας τους.⁷ Είναι σαφές ότι ο πόνος είναι πρόδρομο σημείο του οξέος θωρακικού συνδρόμου και μια μόνο αρχική κλινική εξέταση και ακτινογραφία θώρακος του ασθενούς δεν επαρκούν για την πρώιμη διάγνωση του συνδρόμου. Αλλά και μετά τη διάγνωση του συνδρόμου και παρά την εντατική θεραπεία, η κλινική εικόνα μπορεί να επιδεινωθεί συνοδευόμενη από περαιτέρω μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης στο αίμα, πτώση της μερικής πίεσης οξυγόνου και επιδείνωση της ακτινογραφίας θώρακος με κυριαρχούσα τη συμμετοχή των κατώτερων πνευμονικών λοβών. Εκτεταμένη πνευμονική βλάβη (≥ 4 πνευμονικοί λοβοί), αριθμός αιμοπεταλίων κάτω των $200.000/\text{mm}^3$ και ιστορικό καρδιακής νόσου τη στιγμή της διάγνωσης του συνδρόμου, συνοδεύονται από αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Είναι ενδιαφέρον ότι στο γενικό πληθυσμό παρόμοια ευρήματα είναι δείκτες βαρύτητας της πνευμονίας, του οξέος συνδρόμου αναπνευστικής ανεπάρκειας και του οξέος συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων.

Ανάμεσα στα αίτια που προκαλούν οξύ θωρακικό σύνδρομο περιλαμβάνονται λιπώδης εμβολή από τον μυελό των οστών, λοίμωξη - κυρίως πνευμονία κοινότητας, *in situ* θρόμβωση και υποαερισμός ως αποτέλεσμα κυρίως θωρακικού πόνου.⁷⁻⁹

Σε μια πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ, που περιελάμβανε 538 ασθενείς με 671 επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου, αποδεικνύεται ότι με χρήση εκτεταμένων και εις βάθος διαγνωστικών προσεγγίσεων, στο 70% των επεισοδίων αναδεικνύεται συγκεκριμένο αίτιο του οξέος θωρακικού συνδρόμου.⁷ Ανάμεσα στα ειδικά αίτια κυριαρχεί η λιπώδης εμβολή και η λοίμωξη με συχνότερα παθογόνα *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* και αναπνευστικό συγκυτιακό ιο. Στην ίδια μελέτη η μέση διάρκεια παρα-

μονής στο νοσοκομείο ήταν 10,5 ημέρες. Κατά τη διάρκεια της οξείας φάσεως του συνδρόμου, ο βίαιος εκπνευστικός ογκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο (FEV_1) ήταν 53% της προβλεπόμενης τιμής.

Μεταγγίσεις έγιναν σε ποσοστό 72% των ασθενών λόγω επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης, με επακόλουθη σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης. Η απλή μετάγγιση και η μετάγγιση με ανταλλαγή (exchange) είχαν παρόμοια καλά αποτελέσματα. Μεγάλο ποσοστό των μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών και εκείνων με νευρολογικά συμπτώματα, παρουσίασαν εξέλιξη του συνδρόμου σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Συνολικά το 13% των ασθενών χρειάστηκε μηχανικό αερισμό. Η μέση διάρκεια μηχανικής υποστήριξης ήταν 4,6 ημέρες και από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό ποσοστό 81% βελτιώθηκε.

Σε άλλη μελέτη που αφορά μόνο σε ενήλικες,⁸ παρουσιάζεται ότι 28% των ασθενών με οξύ θωρακικό σύνδρομο χρειάστηκαν παρακολούθηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Στις περιπτώσεις που το σύνδρομο εξελίχθηκε σε αναπνευστική ανεπάρκεια, η επιδείνωση εμφανίστηκε εντός των 48 πρώτων ωρών από την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων.

Ιδιαίτερης μνείας χρήζει η στενή συσχέτιση του θωρακικού πόνου (πλευρών και σπονδύλων) λόγω αγγειοαπόφραξης, με την αντανάκλαστική ακινητοποίηση του θώρακα που καταλήγει σε ατελεκτασία και υποαερισμό ενώ παράλληλα προκαλεί υποαερισμό και η υπερβολική χρήση αναλγητικών.¹⁰⁻¹²

Για τη διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου η εξέταση του ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος και των πτυέλων, η καλλιέργεια αίματος και ο ορολογικός έλεγχος θεωρούνται αναγκαία (έλεγχος για μυκόπλασμα πνευμονίας, χλαμύδια, ιούς και βακτήρια - ανάλυση για πνευμονική λιπώδη εμβολή). Βρογχοσκόπηση ενδείκνυται όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία, πιθανώς λόγω αδυναμίας αποκάλυψης του παθογόνου αιτίου από τα δείγματα πτυέλων. Παρά το γεγονός ότι η λιπώδης εμβολή είναι συχνός μηχανισμός του συνδρόμου, η βρογχοσκόπηση και το βρογχοκυψελιδικό εκπλυμα (BAL) λίγο επηρεάζουν την τελική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Στην παρακολούθηση (monitoring) των ασθενών περιλαμβάνονται:

1. Καθημερινή αιματολογική και βιοχημική εξέταση

αίματος, συμπεριλαμβανομένης και της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης S, κυρίως όταν γίνονται μεταγγίσεις.

2. Καθημερινή ακτινογραφία θώρακος μέχρι σαφούς βελτιώσεως.
3. Συνεχής οξυμετρία και συχνή παρακολούθηση αερίων αρτηριακού αίματος έως $PaO_2 = 75$ mmHg στον ατμοσφαιρικό αέρα.
4. Καρδιοαναπνευστική παρακολούθηση αναλόγως του επιπέδου αναλγητικής αγωγής.
5. Έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την εναρξη του επεισοδίου, την έξοδο από το νοσοκομείο και την επανεξέταση μετά 6 εβδομάδες.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του οξέος θωρακικού συνδρόμου συνίσταται σε:

1. Οξυγονοθεραπεία, στους ασθενείς που η μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα είναι μικρότερη από 60 mmHg, ο δε κορεσμός αιμοσφαιρίνης είναι χαμηλότερος από 90%.
2. Αντιβίωση ευρέως φάσματος συμπεριλαμβανομένων και μακρολιδίων ή κινολόνης για κάλυψη ατύπων μικροοργανισμών, σε όλους τους ασθενείς. Η ενδοφλέβια χορήγηση είναι απαραίτητη έως ένα 24ωρο μετά την πώση του πυρετού, ακολουθούμενη από χορήγηση από το στόμα για συνολικό διάστημα 7-10 ημερών.
3. Ισοζύγιο υγρών, στηριζόμενο στην ατομική καρδιοαναπνευστική κατάσταση κάθε ασθενούς.
4. Αναπνευστική φυσιοθεραπεία - incentive spirometry - σε όλους τους ασθενείς που μπορούν να την εφαρμόσουν.
5. Αναλγητική αγωγή, βασιζόμενη σε πρωτόκολλο συνδιασμού ναρκωτικών και μη στεροειδών αναλγητικών, με σκοπό την πρόληψη υποαερισμού λόγω θωρακικού πόνου αλλά και την αποφυγή νάρκωσης.
6. Βρογχοδιασταλτικά, στους ασθενείς με υπερευαίσθησία των αεραγωγών και κατ' άλλους σε όλους τους ασθενείς.

7. Μεταγγίσεις, με σκοπό τη μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης S και βελτίωση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου του αίματος, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τη κρίση του θεράποντος ιατρού. Πάντως υπάρχει απόλυτη ενδειξη μεταγγίσεων στους ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία, ταχεία επιδείνωση των συμπτωμάτων (<24 ώρες) και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Αναλόγως του επιπέδου Hb μπορεί να γίνει απλή μετάγγιση ρ με ανταλλαγή (exchange), με στόχο επίπεδα ανάλογα εκείνων προ κρίσεως και ποσοστό Hb S <30-40%.

Η υδροξυουρία αναφέρεται ότι μειώνει σημαντικά τη συχνότητα των αγγειοσποφρακτικών κρίσεων και των επεισοδίων οξέος θωρακικού συνδρόμου και η χρήση της πρέπει να εξετάζεται στους ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια.¹³ Μείωση της κλινικής σοβαρότητας της νόσου σε ετεροζυγώτες με δρεπανοκυτταρική/β-μεσογειακή αναιμία μετά από αγωγή με υδροξυουρία, αναφέρεται και στην Ελλάδα.¹⁴

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι στην ανάπτυξη του οξέος θωρακικού συνδρόμου, ταυτόχρονα με το οξειδωτικό status, συμβάλλουν σημαντικά και ανωμαλίες της παραγωγής και του μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου (NO) των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το εισπνεόμενο NO, είναι πιθανό να έχει ευεργετική θεραπευτική επίδραση, ιδίως στις σοβαρές και μη ανταποκρινόμενες στην κλασσική αγωγή περιπτώσεις.¹⁵⁻¹⁶

Καταλήγοντας, η αντιμετώπιση των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο, όταν εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω επώδυνων κρίσεων, πρέπει κυρίως να επικεντρώνεται στην πρόληψη εξέλιξης σε οξύ θωρακικό σύνδρομο. Θεωρώντας ότι οι δρεπανοκυτταρικές κρίσεις είναι δυνητικά πρόδρομη φάση μιας θανατηφόρου πνευμονικής επιπλοκής, επιβάλλεται εγκαίρως και αποτελεσματική αντιμετώπιση, απαιτώντας σε πολλές περιπτώσεις τη συνεργασία αιματολόγων, πνευμονολόγων και εντατικολόγων.

SUMMARY

Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: case report and review of literature

A.Anthi, M. Zaka, M. Livadiotou, A. Denaxa, M. Farmakis, D. Pragastis

Acute chest syndrome (ACS) is the most common cause of death and the second most common cause of hospitalization of adults with sickle cell anemia. We present a case of acute chest syndrome with rapid deterioration to acute respiratory failure and need for mechanical ventilation. New data about the pathogenesis of ACS influence the current treatment of the disease, while priority remains in the clinical practice, to prevent progression of sickle cell crisis to acute chest syndrome. Pneumon 2005, 18(1):105-110.

Key words: acute chest syndrome, sickle cell disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Loukopoulos D. Current Status of Thalassemia and the Sickle Cell Syndromes in Greece. *Seminars in Hematology* 1996; 33:76-86.
2. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-1644.
3. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2016-2019.
4. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1997; 89:1787-1792.
5. Platt OS. The Acute Chest Syndrome of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1904-1907.
6. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1021-1030.
7. Vichinsky EP, Neumayar LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Bellevue R, Daeschner C, Mancini E and the National Acute Chest Syndrome Study Group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1855-1865.
8. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F, Godeau B. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: Therapeutic approach, outcome, and results of BAL in a monocentric series of 107 episodes. *Chest* 2000; 117:1386-1392.
9. Mak V, Davies SC. The pulmonary physician in critical care-illustrative case 6: Acute chest syndrome of sickle cell anaemia. *Thorax* 2003; 58:726-728.
10. Rucknagel DL, Kalinyak KA, Gelfand MJ. Rib infarcts and acute chest syndrome in sickle cell diseases. *Lancet* 1991; 337:831-833.
11. Salzman SH. Does splinting from thoracic bone ischemia and infraction contribute to the acute chest syndrome in sickle cell disease? *Chest* 2002; 122:6-9.
12. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995; 333:699-703.
13. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of the painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1317-1322.
14. Loukopoulos D, Voskaridou E, Kalotychou V, Schina M, Loutradi A, Theodoropoulos I. Reduction of the Clinical Severity of Sickle Cell/ β -Thalassemia with Hydroxyurea: The Experience of a single Center in Greece. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2000; 26(5):453-466.
15. Gladwin MT, Schecher AN, Shelhamer JH, Ognibene FP. The acute chest syndrome in sickle cell disease. Possible role of nitric oxide in its pathophysiology and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1368-1376.
16. Sullivan KJ, Goodwin MD, Evangelist J, Moore RD, Mehta P. Nitric oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in a young adolescent. *Crit Care Med* 1999; 27:2563-2568.

Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία

21^ο Ετήσιο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο

Εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου

Ι. Σιγάλα, Ι. Καλομενίδης

ΓΕΝΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Το γαστρικό περιεχόμενο είναι ιδιαίτερα ερεθιστικό για το τραχειοβρογχικό δένδρο. Η ποσότητα του γαστρικού υγρού, η οξύτητά του και η σύστασή του καθορίζουν τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας μίας πνευμονίας από εισρόφηση, έτσι ώστε όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα της εισρόφησης (>25ml) και όσο πιο όξινο το είναι το pH (<2,5), τόσο βαρύτερη η βλάβη που προκαλείται και τόσο σοβαρότερη η κατάσταση του ασθενούς. Η παρουσία λιπών και μικροσωματιδίων στο εισροφούμενο υλικό συνδέεται με βαρύτερη εικόνα

Η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου προκαλεί χημική πνευμονίτιδα μέσα σε λίγα λεπτά. Ο ασθενής παρουσιάζει μεγάλη υποξαιμία, κυάνωση, μη παραγωγικό βήχα, συριγμό, πυρετό. Η χημική αυτή πνευμονίτιδα μπορεί να εξελιχθεί ως εξής: 1) άμεση βελτίωση του ασθενούς μέσα σε διάστημα μίας εβδομάδας, 2) θάνατος του ασθενούς λόγω προοδευτικά επιδεινούμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας, 3) αρχική βελτίωση του ασθενούς κατά την πρώτη εβδομάδα η οποία ακολουθείται από επιδείνωση και ανάπτυξη ARDS ή μικροβιακής επιμόλυνσης. Παράγοντες που συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση του ασθενούς είναι η καταπληξία, το pH του υγρού που εισροφήθηκε να είναι <1,75, η συμμετοχή περισσότερων από 2 λοβών στην αρχική ακτινογραφία θώρακος, το ARDS και η μικροβιακή επιλοίμωξη.

Πρωταρχικός λοιπόν σκοπός μας, θεραπευτικά, είναι να εξασφαλίσουμε τη βατότητα των αεραγωγών με αναρρόφηση από την τραχεία τυχόν εναπομείναντος υλικού, να επιτύχουμε και να διατηρήσουμε επαρκή οξυγόνωση και να σταθεροποιήσουμε αιμοδυναμικά τον ασθενή. Αν υπάρχει υποψία ότι εισροφήθηκε στερεό υλικό πρέπει να πραγματοποιείται βρογχοσκόπηση με σκοπό την αφαίρεση του. Βρογχοσκόπηση δεν υπάρχει λόγος να γίνεται κάθε περίπτωση εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου γιατί το γαστρικό υγρό διαχέεται ταχύτατα στους πνεύμονες. Αν ο ασθενής σιτίζεται με ρινογαστρικό σωλήνα πρέπει προσωρινά να διακοπεί η σίτιση. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών (πράξη ιδιαίτερα προσφιλής στο παρελθόν) πρέπει να αποφεύγεται γιατί όχι μόνο δεν θεωρείται ότι βοηθάει αλλά αντίθετα αυξάνει τις πιθανότητες ανάπτυξης βακτηριακής πνευμονίας. Μεγάλο ζήτημα στη θεραπεία της εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου αποτελεί η χορήγηση ή μη αντιμικροβιακών παραγόντων. Η χημική πνευμονίτιδα είναι στείρα μικροβίων και η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών δεν θεωρείται ότι μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης μικροβιακής πνευμονίας. Αντίθετα ευνοεί την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Συνιστάτε λοιπόν η χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών από την πρώτη στιγμή μόνο όταν το υλικό της εισρόφησης είναι μολυσμένο (όπως σε περίπτωση εντερικής απόφραξης) ή όταν ο ασθενής είναι ανοσοκατεσταλμένος. Τέλος έχουν δοκιμαστεί ερευνητικά η χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης και άλλων αντιοξειδωτικών παραγόντων για την καταπολέμηση της κυτταρικής βλάβης αλλά η χρησιμότητα κανενός από αυτά δεν έχει τεκμηριωθεί μέχρι σήμερα.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Μικροβιακή πνευμονία: συμβαίνει 2-14 ημέρες μετά το επεισόδια της εισρόφησης και εκδηλώνεται συνήθως με επιδείνωση του ασθενούς μετά από μία αρχική περίοδο σταθεροποίησης (επανεμφάνιση πυρετού, λευκοκυττάρωσης, παρουσία πυωδών εκκρίσεων). Τα αναερόβια μικρόβια (*Bacteroides Melaninogenicus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*) είναι τα κατ' εξοχήν παθογόνα της πνευμονίας από εισρόφηση είτε μόνα τους, στο 50-60% των περιπτώσεων, είτε σε συνδυασμό με αερόβια. Μόνο σε ένα μικρό ποσοστό (9%) τα αερόβια μικρόβια είναι το βασικό παθογόνο αίτιο. Ανάλογα με το αν η εισρόφηση έγινε σε περιβάλλον κοινότητας ή νοσοκομειακό, διαφέρουν τα αερόβια μικρόβια που συμμετέχουν στην παθογένεση της πνευμονίας και συνεπώς αλλάζει και η θεραπευτική αντιμετώπιση.

Σε περιβάλλον κοινότητας το συνηθέστερο αερόβιο παθογόνο αίτιο είναι ο *Streptococcus sp.* Θεραπεία εκλογής η Κλινδαμυκίνη ή ο συνδυασμός Πενικιλίνης με Μετρονιδαζόλη. Σε νοσοκομειακό πειβάλλον ή όταν συνυπάρχει χρόνιο νόσημα τα κυριότερα αερόβια είναι *Staphylococcus Aureus* και τα gram αρνητικά βακτήρια (*Pseudomonas Aeruginosa*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*). Θεραπεία εκλογής συνδυασμός Πενικιλίνη μαζί με αναστολέα λακταμάσης (Αμπικιλίνη/Σουλμπακτάμη, πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη) και αμινογλυκοσίδη. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς πρέπει να δίδεται και θεραπεία για σταφυλόκοκκο.

Ατελεκτασία από εισρόφηση στερεού σωματιδίου: Ο βασικότερος θεραπευτικός χειρισμός είναι η αφαίρεση του ξένου σώματος με βρογχοσκόπηση όσο το δυνατό γρηγορότερα. Σε περίπτωση αποτυχίας η θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης.

ΣΧΟΛΙΑ

Η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου επιφέρει τεράστια νοσηρότητα και είναι μία από τις βασικότερες αιτίες θανάτου των ηλικιωμένων, των ασθενών με νευρολογικά νοσήματα (Parkinson, πολλαπλή σκλήρυνση, μυασθένεια κ.λπ.). Μπορεί όμως σε πολλές περιπτώσεις να αποφευχθεί με απλούς χειρισμούς που αφορούν τον τρόπο σίτισης, την φροντίδα της στοματικής υγιεινής κ.λπ. Η πρόληψη είναι ίσως το αποτελεσματικότερο थे-

ραπευτικό μέσο το οποίο διαθέτουμε.

Διάχυτες Πνευμονοπάθειες Υποτροπή Σαρκοείδωσης

Πενθερουδάκη Αλεξάνδρα, Βασιλάκης Δημήτρης

Η σαρκοείδωση είναι πολυσυστηματική νόσος άγνωστης αιτιολογίας, που μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο εκτός από τους πνεύμονες και παρουσιάζει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και απρόβλεπτη φυσική πορεία.

Στους περισσότερους ασθενείς που εκδηλώνουν τη νόσο υπάρχει τάση αυτόματης υποχώρησης. Σ' ένα όμως ποσοστό από αυτούς (περίπου 10%) η νόσος παρουσιάζει είτε προοδευτική επιδείνωση, είτε συχνές υποτροπές και τελικά οδηγεί σε μη αναστρέψιμες βλάβες κάποιου οργάνου-στόχου.

Τα τελευταία 50 χρόνια πρωτεύοντα ρόλο στη θεραπεία κατέχουν τα κορτικοστεροειδή, αλλά αυστηρές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με το χρόνο έναρξης της αγωγής, την ιδανική δόση καθώς και τη διάρκεια χορήγησης τους δεν υπάρχουν και έτσι η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται.

ΓΕΝΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Μεταξύ άλλων η υποτροπή της νόσου ορίζεται ως χαρακτηρίζεται από:

- μείωση κατά 10% ή παραπάνω στη FVC ή την TLC.
- επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας.
- επιδείνωση αερίων αίματος στην ηρεμία ή κατά την άσκηση.

Παρά την αδιαμφισβήτητη αξία των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία της σαρκοείδωσης υπάρχει διχογνωμία στην επίδραση τους στην πορεία της νόσου κυρίως όταν αυτά χρησιμοποιούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Υπάρχει η άποψη ότι η χορήγηση τους μπορεί να παρατείνει τη νόσο και να καθυστερεί την επούλωση και υπάρχουν μικρές μελέτες που αναφέρουν ότι ασθενείς που στο παρελθόν είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν λάβει.

- Μια κατηγορία ασθενών που παρουσιάζουν υποτροπή της νόσου είναι αυτοί που ενώ αρχικά ανταπο-

κρίθηκαν στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, όταν η δόση τους μειώθηκε ή έγινε διακοπή της αγωγής, παρουσίασαν επιδείνωση.

Οι υποτροπές δεν συμβαίνουν πάντα άμεσα με τη διακοπή των κορτικοστεροειδών, με ένα 20% να συμβαίνει πάνω από ένα χρόνο μετά τη διακοπή της αγωγής και 10% μέσα σε δύο χρόνια. Σε αυτή την περίπτωση η δόση αυξάνεται εκ νέου στην τελευταία αποτελεσματική δόση και η θεραπεία συνεχίζεται για 3 έως 6 μήνες. Ένα μικρό ποσοστό αυτών θα χρειασθούν δόση συντήρησης για έλεγχο των συμπτωμάτων τους.

- Μια άλλη ομάδα ασθενών ενδέχεται να εμφανίσουν υποτροπή παρά την επαρκή χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε αυτούς κυρίως έχει ένδειξη η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας. Ως εναλλακτική θεραπεία στη σαρκοείδωση έχουν χρησιμοποιηθεί κυτταροτοξικοί παράγοντες, ανοσοκατασταλτικά και ανθελονοσιακά φάρμακα, καθώς και ανταγωνιστές κυτταροκινών.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

- Ασθενείς με ανθεκτική στη συνήθη αγωγή νευροσαρκοείδωση, φαίνεται ν' απαντούν σε δύο ανθελονοσιακά φάρμακα, τη χλωροκίνη και την υδροξυχλωροκίνη, που σε κάποιες περιπτώσεις βοηθούν στον έλεγχο της νόσου. Άλλος παράγοντας με δράση σε αυτή τη κατηγορία των ασθενών είναι η αζαθειοπρίνη, ένα ανάλογο πουρινών. Τόσο η υδροξυχλωροκίνη όσο και η αζαθειοπρίνη έχουν χρησιμοποιηθεί και ως παράγοντες δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση των υποτροπών της πνευμονικής σαρκοείδωσης. Τέλος, όταν παρά τη χρήση όλων των συμβατικών μέσων αντιμετώπισης της νόσου υπάρξει επιδείνωση στο ΚΝΣ έχει αναφερθεί η χρήση χαμηλής δόσης ακτινοθεραπείας.
- Σε ασθενείς με δερματική σαρκοείδωση έχει βρεθεί ότι σε υποτροπή των συμπτωμάτων έχει βοηθήσει η χορήγηση τόσο της υδροξυχλωροκίνης όσο και η χορήγηση της μεθοτρεξάτης σε δόση περίπου 10-15 mg την εβδομάδα.
- Σε εκδηλώσεις της νόσου από την καρδιά, η αρχική αντιμετώπιση είναι η χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών. Σε υποτροπή της νόσου, όπου η συνήθης αγωγή δεν βοήθησε, έχει ένδειξη η χρήση

αντιαρρυθμικών φαρμάκων, μόνιμου εμφυτευόμενου απινιδωτή ή βηματοδότη και φαρμάκων για τη καρδιακή ανεπάρκεια.

- Σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία που δεν ελέγχεται με δίαιτα έχουν χορηγηθεί με επιτυχία τόσο η υδροξυχλωροκίνη όσο και η κετοκοναζόλη, ένα αντιμυκητιασικό φάρμακο σε δόση 600 με 800 mg την ημέρα.
- Σε περιπτώσεις κοκκιωματώδους νεφρίτιδας και σπειραματονεφρίτιδας που προκαλούνται από σαρκοείδωση έχει ένδειξη η μεταμόσχευση νεφρού.
- Σε πνευμονική σαρκοείδωση, που είναι ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία, καθώς και σε παράγοντες δεύτερης εκλογής, όπως η μεθοτρεξάτη και η αζαθειοπρίνη, έχουν χορηγηθεί ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων, ενός από τους κυριότερους διαμεσολαβητές της φλεγμονής στη σαρκοείδωση. Ένας από αυτούς είναι το Infliximab, ένα χημειοκίνο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TNF-α. Σε μικρές μελέτες επίσης βρέθηκε βελτίωση στην κλινική εικόνα κάποιων ασθενών με τη χορήγηση πεντοξυφυλλίνης, ενός αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης.
- Σε ασθενείς με προχωρημένη πνευμονική νόσο που προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια, μπορεί να απαιτηθούν μόνιμη κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία ή ακόμη και μεταμόσχευση πνεύμονος. Έχουν πραγματοποιηθεί μεταμοσχεύσεις πνεύμονα, καρδιάς-πνεύμονα, καρδιάς, ήπατος και νεφρών με επιτυχία σε ασθενείς με σαρκοείδωση και η επιβίωση των μοσχευμάτων πνεύμονα και ήπατος είναι παρόμοια σε ασθενείς με σαρκοείδωση ή όχι, παρά το υψηλό ποσοστό εμφάνισης κοκκιωμάτων στα μοσχεύματα πνεύμονος (47-67%).

Αυτό που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι τα περισσότερα στοιχεία που υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τη θεραπεία της υποτροπής της νόσου είναι μικρές μελέτες και περιστατικά αναφοράς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Future directions in Sarcoidosis research -NHLBI Workshop, Respiratory and Critical Care Medicine 2004; 170:567-571.
- Outcome in Sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy, Chest 1997; 111:623-631.
- Statement on Sarcoidosis, Respiratory and Critical Care

Medicine 1999;160:736-755.

- Sarcoidosis old and new treatments, Thorax 2001; 56:336-339.

Διάχυτες Πνευμονοπάθειες Συχνά Λάθη στη θεραπεία της Σαρκοείδωσης

Δημήτρης Βασιλάκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σαρκοείδωση είναι νόσος με αβέβαιη και ποικίλη κλινική πορεία.

Για το λόγο αυτό, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της, έχουν ελάχιστα σταθερά και κοινώς αποδεκτά δεδομένα.

Σφάλμα 1: Το να δίνεται πάντα θεραπεία

Συχνά (σύνδρομο Loefgren, π.χ.) δεν υπάρχει ανάγκη για θεραπεία με στεροειδή, μια και η πρόγνωση είναι συνήθως ευνοϊκή χωρίς αγωγή. Στις περιπτώσεις αυτές απλή συμπτωματική θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι αρκετή.

Σφάλμα 2: Το να περιορίζεται η διάρκεια θεραπείας

Όταν χορηγούνται στεροειδή, υπάρχει ενίοτε η τάση να δίνονται για μικρά μόνο διαστήματα (λίγες βδομάδες). Μεθοδική θεραπεία με μεγαλύτερη διάρκεια, όταν έχει επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά της και έχει τροποποιηθεί κατάλληλα η δόση, φαίνεται να ελέγχει καλύτερα τη νόσο. Ας τονιστεί όμως εδώ, ότι αν και δεν είναι σπάνιο να υποτροπιάσει η σαρκοείδωση με τη διακοπή των στεροειδών, πάντως δεν είναι γνωστή η ακριβής διάρκεια της φαρμακευτικής χορήγησης.

Σφάλμα 3: Ελλιπής παρακολούθηση της πορείας της νόσου με βάση τον πολυσυστηματικό χαρακτήρα της.

Ο πνευμονολόγος λησμονεί συχνά ότι η σαρκοείδωση δεν περιορίζεται στα πνευμόνια αλλά είναι πολυσυστηματική. Ασχέτως αν ο ασθενής λαμβάνει ή όχι θεραπεία, η παρακολούθηση πρέπει να είναι συχνή, ενώ συμπτώματα και σημεία από άλλα όργανα δεν πρέπει να διαλάθουν.

Τέλος ο θεράπων γιατρός οφείλει να μην ξεχνά ότι τόσο τα κορτικοστεροειδή, όσο και τα κυτταροτοξικά φάρμακα, που ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά, έχουν αρκετές παρενέργειες και απαιτούν τακτι-

κό έλεγχο. Να σημειωθεί π.χ. η επιδείνωση οστεοπόρωσης, σε μακρόχρονη θεραπεία με στεροειδή, ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μεσοθωρακίτιδα μετά οισοφαγο-γαστροσκόπηση

Ι. Δρίτσας¹, Γ. Πνευματικός¹, Χ. Μπαρμπατζάς²,
Α. Λιούλιας¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιμόλυνση του χώρου του μεσοθωρακίου παραμένει και σήμερα μία σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή με θνητότητα που ξεπερνά πολλές φορές και το 50%. Μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων οι συχνότερα ενοχοποιούμενοι είναι: κακώσεις και ρήξεις του οισοφάγου και του τραχειοβρογχικού δένδρου καθώς και επεμβάσεις στον θώρακα μέσω στεροτομής. Η συχνότητα ιατρογενούς διατήρησης του οισοφάγου ανέρχεται σε 1 περίπτωση για κάθε 10.000 ενδοσκοπήσεις¹, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι όλες θα εξελιχθούν σε μεσοθωρακίτιδα, η οποία αποτελεί μεταγενέστερη εκδήλωση (>12 ώρες από το συμβάν).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αν ο ασθενής μετά την γαστροσκόπηση αναπτύξει πόνο στον αυχένα, πίσω από το στέρνο, στη ράχη με ή χωρίς δύσπνοια ή στην κοιλιά, θα πρέπει να υποπτευθούμε ρήξη οισοφάγου. Αν η ανωτέρω συμπτωματολογία αναπτυχθεί αργότερα και συνοδεύεται από πυρετό, ταχυκαρδία, λευκοκυττάρωση, τότε θα πρέπει να υποπτευθούμε μεσοθωρακίτιδα. Η συμπτωματολογία της όμως ποικίλλει και εξαρτάται από τη θέση και το μέγεθος της βλάβης και τον χρόνο που παρήλθε (βλ. πίνακα 1).

Πίνακας 1.

Θέση Βλάβης

Αυχενική
Θωρακική
Κοιλιακή

¹Θωρακοχειρουργικό Τμήμα, ²Γαστρεντερολογική Μονάδα, Σισμανόγλειο Γενικό Περιφερικό Νοσοκομείο. Μαρούσι Αττικής

Λέξεις κλειδιά: Μεσοθωρακίτις, Μεσοθωρακίτιδα, Οισοφαγοσκόπηση, Γαστροσκόπηση

Ένα συχνό ακτινολογικό εύρημα σε περιπτώσεις ανάπτυξης οπισθο-οισοφαγικής φλεγμονής, είναι η αύξηση της απόστασης του οισοφάγου από τη σπονδυλική στήλη. Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική συμπτωματολογία σε συνδυασμό με τον ακτινοσκοπικό έλεγχο της ακεραιότητας του οισοφάγου και την αξονική τομογραφία θώρακος, που πραγματοποιούνται με γαστρογραφία.

Όταν είναι γνωστή η προηγηθείσα οισοφαγο-γαστροσκόπηση, για ένα υποψιασμένο γιατρό, η έγκαιρη διάγνωση είναι σχετικά εύκολη και πιθανότατα σωτήρια για τον ασθενή. Δύσκολη όμως πολλές φορές αποδεικνύεται η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης.

ΓΕΝΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Η επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής συνήθως ποικίλει από ασθενή σε ασθενή και εξαρτάται από την αιτία, το μέγεθος και την εντόπιση της διάτρησης σε συνδυασμό με τις προκληθείσες βλάβες στους παρακείμενους ιστούς και ζωτικά όργανα καθώς και την έκταση της μόλυνσεως (ταξινόμηση κατά Hasegawa²) και τον χρόνο που παρήλθε μεταξύ του συμβάντος και της διαγνώσεως.

Οι βασικές αρχές της άμεσης θεραπευτικής στρατηγικής, είναι οι ακόλουθες:

1. Ακριβής και έγκαιρη διάγνωση του μεγέθους και της θέσης της βλάβης.
2. Εάν η βλάβη δεν παρουσιάζει πλέον διαφυγή ή η διαφυγή είναι τριχοειδής και αφορά μόνο την αυχενική μοίρα και δεν έχει επισυμβεί λήψη τροφής, συνιστάται συντηρητική αντιμετώπιση και παρακολούθηση. Η συντηρητική αντιμετώπιση συνίσταται στην διακοπή της per os σιτίσεως (>10 ημέρες), στη συνεχή αναρρόφηση μέσω διπλού ρινο-γαστρικού ή ρινο-οισοφαγικού σωλήνα διπλού αυλού των εκκρίσεων οισοφάγου ή στομάχου, τη συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, την πλήρη παρεντερική διατροφή και την παρακολούθηση του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας.
3. Οποιαδήποτε άλλη περίπτωση που δεν αναφέρεται στην παράγραφο 2, αντιμετωπίζεται χειρουργικά.
4. Σε περίπτωση επιδεινώσεως ή εκδηλώσεως μεσοθωρακίτιδας, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να είναι άμεση και συνίσταται(4) στην:

- α) Σύγκλειση της διαφυγής εκ του οισοφάγου,
- β) Αφαίρεση των επιμολυνθέντων και νεκρωμένων ιστών και την παροχέτευση της περιοχής και τέλος
- γ) Λήψη μέτρων, ώστε να προληφθεί η εκ νέου διαφυγή από την σύγκλειση ή η εκ νέου ρήξη του οισοφάγου.

Δυστυχώς όμως, πολλές φορές οι συνθήκες ποικίλουν από περίπτωση σε περίπτωση και οι γενικοί κανόνες όσον αφορά την χειρουργική αντιμετώπιση δεν μπορούν να έχουν ενιαία εφαρμογή, όπως στις ακόλουθες ειδικές περιπτώσεις, που αφορούν κυρίως καθυστερημένες διαγνώσεις.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ:

Η άρση του αιτίου που προκάλεσε τη μεσοθωρακίτιδα μετά από γαστροσκόπηση, προϋποθέτει την ύπαρξη ενός φυσιολογικού οισοφάγου, όμως:

1. Η σύγκλειση της διαφυγής δεν είναι πάντοτε εφικτή και ούτε προτιμητέα, σε περιπτώσεις που έχει παρέλθει χρόνος μεγαλύτερος των 24 ωρών. Στις περιπτώσεις αυτές, επιχειρείται μερική σύγκλειση του οισοφάγου και δημιουργείται ένα κατευθυνόμενο εξωτερικό οισοφαγικό συρίγγιο με τη βοήθεια ενός σωλήνα δίκην "T". Ο σωλήνας αυτός, αφαιρείται αργότερα ενδοσκοπικά και το συρίγγιο αφήνεται να κλείσει μόνο του σε δεύτερο σκοπό.
2. Σε άλλες περιπτώσεις επιτελείται οισοφαγοστομία στον αυχένα, παροχέτευση στον θώρακα, σύγκλειση του οισοφάγου στη γαστρο-οισοφαγική συμβολή και γαστροστομία ή νηστιδοστομία για τη διατροφή του ασθενούς.
3. Σε περιπτώσεις που η μεσοθωρακίτιδα είναι απότοκος διατρήσεως του οισοφάγου από τη διαβρωτική συνύπαρξη ανεγχείρητου όγκου, η θεραπεία περιορίζεται στη συντηρητική αντιμετώπιση, αφού τεθεί ενδοαυλικό stent, με σκοπό την απόφραξη της ρήξης, ενώ,
4. Η αμυγώς θωρακοσκοπική προσέγγιση περιορίζεται στην αντιμετώπιση των αποστημάτων του οπισθίου μεσοθωρακίου³.

ΣΧΟΛΙΑ

Η μεσοθωρακίτις ανεξάρτητα από το αίτιο που την προκάλεσε απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εξαρτάται τα μέγιστα από το χρο-

νικό διάστημα που παρήλθε μεταξύ της διάτρησης του οισοφάγου και της έναρξης της θεραπευτικής αγωγής. Όταν παρουσιάζονται σαφείς ενδείξεις μεσοθωρακίτιδας, τα ποσοστά της θνησιμότητας φθάνουν ή ξεπερνούν το 50%, σε αντίθεση με ποσοστά έως και 25% στις περιπτώσεις που η θεραπευτική παρέμβαση πραγματοποιείται στο πρώτο 24ωρο μετά την κάκωση.

Κατά συνέπεια, η έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση μέσα στο πρώτο 24ωρο είναι καθοριστικής σημασίας για το καλό αποτέλεσμα.

Η θέση και έκταση της βλάβης είναι εξίσου καθοριστικοί παράγοντες, που επηρεάζουν το τελικό ποσοστό επιβίωσης.

Η σύγκριση των ποσοστών θνητότητας μεταξύ της συντηρητικής και χειρουργικής θεραπείας είναι δύσκολη, αφού τα καλά αποτελέσματα της συντηρητικής θεραπείας αφορούν τις επιλεγμένες περιπτώσεις που τελικά δεν χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meyers MA, Ghahremani GG. Complications of fiberoptic endoscopy. I. Esophagoscopy and gastroscopy. *Radiology* 1975; 115:293.
2. Hasegawa et al. Classification of descending necrotizing mediastinitis *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1296.
3. John R. Roberts, W. Roy Smythe, Randall W. Weber, Michael Lanutti, Bruce R. Rosengard, Larry R. Kaiser. Thoracoscopic Management of Descending Necrotizing Mediastinitis. *CHEST* 1997; 112:850-54.
4. Shinji Hirai, Yoshiharu Hamanaka, Norimasa Mitsui, Mitsuhiro Isaka, Taketomo Mizukami. Surgical Treatment of Virulent Descending Necrotizing Mediastinitis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10:34-8.

Πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής

Πύρρος Τσάκας¹, Γεώργιος Νάκος²

1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Μηχανικές μέθοδοι προφύλαξης χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή

ως συμπλήρωμα στην αντιπηκτική αγωγή. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη σωστή χρήση και συμμόρφωση με τη συσκευή. Δεν συνιστάται η χρήση ασπιρίνης ως μόνο μέσο προφύλαξης σε οποιαδήποτε ομάδα ασθενών. Για κάθε αντιπηκτικό σκεύασμα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τη συνιστώμενη από τον κατασκευαστή δοσολογία. Τυχόν νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να συνυπολογίζεται στον καθορισμό της δόσης αντιπηκτικών σκευασμάτων που καθαίρονται από τα νεφρά, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε όλους τους ασθενείς που κάνουν επισκληρίδιο αναισθησία ή αναλγησία, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται αντιπηκτική προφύλαξη.

2. ΓΕΝΙΚΗ, ΑΓΓΕΙΑΚΗ, ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ, ΚΑΙ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

2.1. Γενική Χειρουργική

Σε χαμηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε ελάχιστο χειρουργική επέμβαση, είναι <40 ετών και δεν έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, δεν συνιστάται ειδική προφύλαξη εκτός από πρόληψη και επίμονη κινητοποίηση. Μετρίου κινδύνου γενικοί χειρουργικοί ασθενείς είναι ασθενείς που υποβάλλονται σε μη μείζονα χειρουργική επέμβαση και είναι μεταξύ 40 και 60 ετών ή έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, ή ασθενείς που υφίστανται μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και είναι <40 ετών χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Συνιστάται προφύλαξη με LDUH 5,000 U bid ή LMWH \leq 3,400 U μια

Abbreviations:

DUS Doppler ultrasonography;
CVC central venous catheter;
DVT deep vein thrombosis;
FUT fibrinogen uptake test;
GCS graduated compression stockings;
HFS hip fracture surgery;
HIT heparin-induced thrombocytopenia;
INR international normalized ratio;
IPC intermittent pneumatic compression;
IVCF inferior vena cava filter;
LDUH low dose unfractionated heparin;
LMWH low molecular weight heparin;
PE pulmonary embolism;
SC subcutaneous;
SCI spinal cord injury;
THR total hip replacement;
TKA total knee arthroplasty;
VFP venous foot pump;
VKA vitamin K antagonist;
VTE venous thromboembolism

¹Καρδιολόγος Εξειδικευόμενος Μ.Ε.Θ. Π.Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, ²Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικολογίας, Διευθυντής Μ.Ε.Θ. Π.Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

φορά την ημέρα. Υψηλού κινδύνου γενικοί χειρουργικοί ασθενείς είναι αυτοί που υφίστανται μη μείζον χειρουργείο και είναι >60 ετών ή έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου ή ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζον χειρουργείο που είναι >40 ετών ή έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Συνιστάται προφύλαξη με LDUH 5,000 U tid ή LMWH >3,400 U καθημερινά. Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς γενικής χειρουργικής με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, συνιστάται οι φαρμακολογικές μέθοδοι να συνδυάζονται με GCS ή/και IPC. Σε ασθενείς γενικής χειρουργικής με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστούμε τη χρήση μηχανικών μέσων με κατάλληλα προσαρμοσμένες GCS ή IPC τουλάχιστον αρχικά έως ότου ο κίνδυνος αιμορραγίας μειωθεί. Σε επιλεγμένους υψηλού κινδύνου ασθενείς γενικής χειρουργικής, συμπεριλαμβανομένων αυτών που έχουν υποστεί μείζον χειρουργείο καρκίνου, συνιστάται προφύλαξη με LMWH μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.

2.2. Αγγειοχειρουργική

Σε ασθενείς που υφίστανται αγγειοχειρουργική επέμβαση και δεν έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, δεν συνιστάται συστηματική χρήση αντιπηκτικής αγωγής. Για ασθενείς που υφίστανται μείζονα αγγειοχειρουργική επέμβαση και έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, συνιστάται προφύλαξη με LDUH ή LMWH.

2.3. Γυναικολογική Χειρουργική

Για ασθενείς γυναικολογικής χειρουργικής και σύντομες επεμβάσεις ≤30 λεπτά για καλοήγη νοσήματα, δεν συνιστάται ειδική προφύλαξη εκτός από πρώμη και επίμονη κινητοποίηση. Για λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις, σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου συνιστάται η χρήση αντιπηκτικής αγωγής με ένα από τα παρακάτω: LDUH, LMWH, IPC ή GCS. Συνιστούμε τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής σε όλα τα μείζονα γυναικολογικά χειρουργεία. Σε μείζονες γυναικολογικές επεμβάσεις για καλοήγη νοσήματα χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, συνιστούμε LDUH 5,000 U bid. Εναλλακτικά LMWH ≤3,400 U/d ή IPC μόλις πριν την επέμβαση που θα συνεχισθεί όσο ο ασθενής είναι κλινικής. Σε εκτεταμένα χειρουργεία για κακόηθες νόσημα και για ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, συνιστάται συστηματική προφύ-

λαξη με LDUH 5,000 U tid ή υψηλότερες δόσεις LMWH (π.χ. >3,400 U/d). Εναλλακτικές λύσεις είναι IPC μόνο μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο ή συνδυασμός LDUH ή LMWH συν μηχανική προφύλαξη με GCS ή IPC. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες γυναικολογικές επεμβάσεις, συνιστάται η προφύλαξη να συνεχίζεται μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Σε ασθενείς ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ογκολογικών χειρουργείων και αυτών που είναι >60 ετών ή έχουν ιστορικό VTE, συνιστούμε συνεχή προφύλαξη για 2 έως 4 εβδομάδες μετά το εξιτήριο.

2.4. Ουρολογικά χειρουργεία

Σε διουρηθρικές ή άλλες χαμηλού κινδύνου ουρολογικές επεμβάσεις δεν συνιστούμε ιδιαίτερη προφύλαξη εκτός από πρώμη και επίμονη κινητοποίηση. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ανοιχτές ουρολογικές επεμβάσεις, συνιστούμε συστηματική προφύλαξη με LDUH δύο ή τρεις φορές τη μέρα. Αποδεκτές εναλλακτικές λύσεις είναι προφύλαξη με IPC ή/και GCS ή LMWH. Για ουρολογικά χειρουργεία που αιμορραγούν ή έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστούμε τη χρήση μηχανικής προφύλαξης με GCS ή/και IPC τουλάχιστον μέχρι να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, συνιστούμε το συνδυασμό GCS ή/και IPC με LDUH ή LMWH.

2.5. Λαπαροσκοπική χειρουργική

Δεν συνιστούμε τη συστηματική χορήγηση προφυλακτικής αγωγής, εκτός από πρώμη κινητοποίηση. Για ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, συνιστούμε τη χρήση προφυλακτικής αγωγής με ένα η περισσότερα από τα παρακάτω: LDUH, LMWH, IPC, ή GCS.

3. ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

3.1. Εκλεκτική αρθροπλαστική ισχίου

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική THR, συνιστούμε τη συστηματική χρήση ενός από τα παρακάτω τρία αντιπηκτικά: (1) LMWH (σε συνήθη δόση υψηλού κινδύνου, ξεκινώντας 12 ώρες πριν το χειρουργείο ή 12 έως 24 ώρες μετά το χειρουργείο, ή 4 έως 6 ώρες μετά το χειρουργείο στη μισή από τη συνήθη δόση υψηλού κινδύνου και μετά αύξηση στη συνήθη δόση υψηλού κινδύνου την επόμενη μέρα); (2) fondaparinux

2.5 mg ξεκινώντας 6 έως 8 ώρες μετά το χειρουργείο ή (3) προσαρμοσμένη δόση κουμαρινικού ξεκινώντας προεγχειρητικά ή το βράδυ μετά το χειρουργείο (INR στόχος, 2.5 εύρος 2.0 με 3.0).

Δεν συστήσαμε τη χρήση του fondaparinux περισσότερο από LMWH και VKA, ή τη χρήση LMWH περισσότερο από κουμαρινικά, γιατί θεωρούμε μικρότερης σημασίας την πρόληψη της αγγειογραφικής θρόμβωσης και σχετικά μεγαλύτερης σημασίας την μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών. Δεν συνιστούμε τη χρήση ασπιρίνης, δεξτράνης, LDUH, GCS, IPC, ή VFP σαν τη μόνη μέθοδο προφύλαξης σε αυτούς τους ασθενείς.

3.2. Εκλεκτική αρθροπλαστική γόνατος

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική ΤΚΑ, συνιστούμε συστηματική προφύλαξη με LMWH (στη συνήθη δόση υψηλού κινδύνου), fondaparinux, ή προσαρμοσμένη δόση κουμαρινικού (στόχος INR 2.5 εύρος, 2.0 έως 3.0).

Δεν συστήσαμε τη χρήση fondaparinux περισσότερο από LMWH και VKA, ή LMWH περισσότερο από VKA, γιατί θεωρούμε μικρότερης σημασίας την πρόληψη της αγγειογραφικής θρόμβωσης και σχετικά μεγαλύτερης σημασίας την μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών. Η καλύτερη δυνατή χρήση IPC αποτελεί εναλλακτική λύση στα αντιπηκτικά. Δεν συνιστούμε τη χρήση ασπιρίνης, LDUH ή VFP σαν τη μόνη μέθοδο προφύλαξης.

3.3. Αρθροσκόπηση γόνατος

Συνιστούμε να μην χρησιμοποιείται συστηματικά αντιπηκτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς παρά μόνο πρώιμη κινητοποίηση. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκοπική χειρουργική επέμβαση γόνατος και έχουν υψηλότερο από τον συνήθη κίνδυνο, με βάση προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου ή μετά από παρατεταμένη και επιπλεγμένη επέμβαση, συνιστούμε προφύλαξη με LMWH.

3.4. Χειρουργείο κατάγματος ισχίου

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HFS, συνιστούμε τη συστηματική χρήση fondaparinux, LMWH σε συνήθη δόση υψηλού κινδύνου, προσαρμοσμένης δόσης κουμαρινικού (στόχος INR εύρος, 2.0 έως 3.0) ή LDUH. Δεν συνιστούμε τη χρήση ασπιρίνης ως μόνο μέσο πρό-

ληψης.

Εάν η επέμβαση πρόκειται να καθυστερήσει, συνιστούμε η προφύλαξη με LDUH ή LMWH να ξεκινά κατά το διάστημα μεταξύ εισαγωγής και επεμβάσεως. Συνιστούμε μηχανικά μέτρα προφύλαξης εάν η αντιπηκτική αγωγή αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

3.5. Άλλα ζητήματα πρόληψης σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις

Στις μείζονες ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις, συνιστούμε η απόφαση για το χρόνο έναρξης φαρμακολογικής προφύλαξης να βασίζεται στη σχέση αποτελεσματικότητας - κινδύνου αιμορραγίας για τον κάθε παράγοντα. Για τις LMWH υπάρχουν μικρές διαφορές μεταξύ προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής έναρξης της αγωγής και οι δύο πιθανότητες είναι αποδεκτές. Δεν συνιστούμε τη συστηματική χρήση υπερηχογραφικού screening κατά την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς μετά από μείζον ορθοπεδικό χειρουργείο. Συνιστούμε οι ασθενείς που υποβάλλονται σε THR, ΤΚΑ ή HFS να προφυλάσσονται με τη χρήση LMWH (σε συνήθεις δόσεις υψηλού κινδύνου), fondaparinux (2.5 mg καθημερινά), ή ένα κουμαρινικό (στόχος INR εύρος, 2.0 έως 3.0) για τουλάχιστον 10 μέρες. Συνιστούμε οι ασθενείς που υποβάλλονται σε THR ή HFS να λαμβάνουν παρατεταμένη προφύλαξη για 28 έως 35 μέρες μετά το χειρουργείο.

3.6. Εκλεκτικό χειρουργείο σπονδυλικής στήλης

Σε χειρουργεία σπονδυλικής στήλης χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου δεν συνιστούμε τη συστηματική χρήση αντιπηκτικών, παρά μόνο πρώιμη και επίμονη κινητοποίηση. Προφυλακτική αγωγή πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως μεγάλη ηλικία, γνωστή κακοήθεια, νευρολογικό έλλειμμα, ιστορικό θρομβοεμβολής, ή πρόσθια χειρουργική προσπέλαση. Για ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου συνιστούμε οποιαδήποτε από τις παρακάτω επιλογές: μετεγχειρητικά LDUH μόνο ή LMWH μόνο ή περιεγχειρητικά IPC μόνο. Άλλες δυνατότητες είναι GCS μόνο ή περιεγχειρητικά IPC συνδυασμένη με GCS. Σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου συνιστούμε το συνδυασμό LDUH ή LMWH με GCS ή/και IPC.

3.7. Μεμονωμένα τραύματα κάτω άκρων

Δεν συνιστούμε τη συστηματική χρήση προφυλακτικής αγωγής σε ασθενείς με μεμονωμένα τραύματα κάτω άκρων.

4. ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Συνιστούμε να χρησιμοποιείται συστηματικά προφυλακτική αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα νευροχειρουργική επέμβαση. Συνιστούμε τη χρήση IPC με ή χωρίς GCS σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοκράνια νευροχειρουργική επέμβαση. Αποδεκτές εναλλακτικές λύσεις στις ανωτέρω μεθόδους είναι προφύλαξη με LDUH ή μετεγχειρητικά LMWH. Ο συνδυασμός μηχανικών μεθόδων (π.χ. GCS ή/και IPC) και φαρμακευτικής αγωγής (π.χ. LDUH ή LMWH) συνιστάται σε υψηλού κινδύνου νευροχειρουργικούς ασθενείς.

5. ΤΡΑΥΜΑΤΑ, ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ (SCI), ΕΓΚΑΥΜΑΤΑ

5.1. Τραύματα

Συνιστούμε όλοι οι τραυματίες με έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου να υποβάλλονται σε προφυλακτική αγωγή εάν είναι εφικτό. Εάν δεν υπάρχει αντένδειξη, συνιστάται η χρήση LMWH το συντομότερο δυνατό εάν είναι ασφαλές. Μηχανικές μέθοδοι προφύλαξης με IPC ή πιθανώς με GCS μόνο, να χρησιμοποιούνται εάν η LMWH προφύλαξη καθυστερεί ή αντενδείκνυται επί του παρόντος λόγω ενεργού αιμορραγίας ή υψηλού κινδύνου αιμορραγίας. DUS screening σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. παρουσία SCI, κάταγμα κάτω άκρου ή λεκάνης, κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή ενσωματωμένη μηριαία φλεβική γραμμή) και έχουν λάβει ατελή ή και καθόλου προφύλαξη. Δεν συνιστάται η χρήση IVCFs σαν πρωτογενής πρόληψη σε τραυματίες. Συνιστούμε τη συνέχιση αντιπηκτικής αγωγής μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο συμπεριλαμβανομένης της περιόδου αποκατάστασης. Συνιστούμε τη συνέχιση της προφύλαξης μετά το εξιτήριο με LMWH ή ένα κουμαρινικό (στόχος INR, 2.5 εύρος 2.0 με 3.0) σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές κινητικότητας.

5.2. Οξεία κάκωση νωτιαίου μυελού

Συνιστάται αντιπηκτική αγωγή για όλους τους ασθενείς με οξεία κάκωση νωτιαίου μυελού. Δεν συνιστάται

η χρήση LDUH, GCS ή IPC σαν μόνη μέθοδο προφύλαξης. Η προφύλαξη με LMWH, πρέπει να ξεκινά μόλις η πρωτογενής αιμόσταση επιτευχθεί. Συνιστούμε τη συνδυασμένη χρήση IPC και είτε LDUH ή LMWH σαν εναλλακτικές σε LMWH. Συνιστούμε τη χρήση IPC ή/και GCS όταν τα αντιπηκτικά αντενδείκνυται νωρίς μετά τον τραυματισμό. Δεν συνιστάται η χρήση IVCFs σαν πρωτογενής πρόληψη ενάντια στην πνευμονική εμβολή. Κατά τη φάση αποκατάστασης μετά από οξεία SCI συνιστούμε τη συνέχιση LMWH προφύλαξης ή μετατροπή σε ένα από του στόματος κουμαρινικό (INR στόχος, 2.5 εύρος, 2.0 με 3.0).

5.3. Εγκαύματα

Οι εγκαυματίες με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως: προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, εκτεταμένα εγκαύματα ή εγκαύματα κάτω άκρων, συνυπάρχουσες κακώσεις κάτω άκρων, υπάρξη μηριαίας φλεβικής γραμμής ή/και παρατεταμένη ακινησία, πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή εάν είναι δυνατόν. Εάν δεν υπάρχει αντένδειξη συνιστούμε τη χρήση LDUH ή LMWH το συντομότερο.

6. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Σε βαρέως πάσχοντες που εισάγονται στο νοσοκομείο με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή αναπνευστική νόσο ή είναι χρονίως κατακεκλιμένοι και έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένης κακοήθειας, ιστορικού θρομβοεμβολής, σήψης, οξέος νευρολογικού νοσήματος ή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, συνιστούμε προφύλαξη με LDUH ή LMWH. Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου στους οποίους υπάρχει αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, συνιστούμε τη χρήση μηχανικών μέσων προφύλαξης με GCS ή IPC.

7. ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι ογκολογικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ανάλογη προς το επίπεδο κινδύνου τους όπως αναφέρθηκε στη χειρουργική παράγραφο. Ασθενείς με κακόηθες νόσημα κατακεκλιμένοι λόγω οξείας παθολογικής κατάστασης πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη ανάλογη προς το επίπεδο κινδύνου, όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο "Παθολογικές καταστάσεις". Δεν συ-

νίσταται η συστηματική χρήση αντιπηκτικών για την πρόληψη θρομβοεμβολής λόγω κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε καρδιοπαθείς. Ειδικά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται LMWH, όπως επίσης συνίσταται να μην χρησιμοποιείται βαρφαρίνη για τον ίδιο λόγο.

8. ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Κατά την είσοδο σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εκτιμώνται για τον κίνδυνο θρομβοεμβολής. Επομένως οι περισσότεροι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτικά. Για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας συνιστούμε μηχανικά μέτρα προφύλαξης με GCS ή/και IPC μέχρι να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Σε ασθενείς Μ.Ε.Θ. με μέτριο κίνδυνο αιμορραγίας (eg, μετεγχειρητικός ασθενής με παθολογικό νόσημα), συνιστούμε τη χρήση LDUH ή LMWH. Για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο όπως

πολυτραυματίες ή ορθοπεδικά χειρουργεία, συνιστούμε LMWH.

9. ΤΑΞΙΔΙΑ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΠΟΣΤΑΣΕΩΝ

Συνιστούμε τα παρακάτω γενικά μέτρα για ταξιδιώτες μεγάλων αποστάσεων (π.χ. πτήσεις >6 ώρες): αποφυγή σφιχτών ενδυμάτων γύρω από τη μέση και τα κάτω άκρα, αποφυγή αφυδάτωσης, συχνή έκταση γαστροκνημίων. Για ταξιδιώτες μεγάλων αποστάσεων με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, συνιστούμε τα ως άνω γενικά μέτρα. Εάν απαιτείται επιπρόσθετη προφύλαξη, λόγω αυξημένου κινδύνου φλεβοθρόμβωσης, συνιστούμε τη χρήση κατάλληλων GCS που εξασκούν 15 έως 30 mm Hg πίεση στον αστράγαλο ή μία προφυλακτική δόση LMWH πριν από την αναχώρηση. Δεν συνιστούμε τη χρήση ασπιρίνης για πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου που σχετίζεται με τα ταξίδια μεγάλων αποστάσεων.