

Καρδιακή ανεπάρκεια και αναπνοή Cheyne-Stokes

Ε. Δασκαλοπούλου-Βλαχογιάννη

Πνευμονολόγος, Αν. Δ/ντρια, Υπεύθυνη Εργαστηρίου
Ύπνου της Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν. "Άγιος Πάυ-
λος", Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: Καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνοή
Cheyne-Stokes, άπνοια, ποιότητα ύπνου, μη επεμ-
βατικός μηχανικός αερισμός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Αναπνοή Cheyne-Stokes (CS) παρουσιάζει το 30-40% των ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Η παρουσία της επιπλέκει την κλινική εικόνα με ημερήσια υπνηλία, αϋπνία και με επιπρόσθετο αίσθημα κόπωσης και δύσπνοιας, ενώ επηρεάζει αρνητικά την ίδια την πορεία της καρδιακής ανεπάρκειας μέσω της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος και της αύξησης του μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας. Το έναυσμα για την εμφάνισή της αποτελεί η διέγερση των υποδοχέων του πνευμονογαστρικού λόγω της πνευμονικής συμφόρησης, με αποτέλεσμα τον υπεραερισμό και την πτώση της PaCO_2 κάτωθεν του ουδού που προκαλεί αναπνευστική ώση. Η διακυμάνσεις της PaCO_2 μέσω της διέγερσης των κεντρικών και κυρίως των περιφερικών χημειούποδοχέων θέτουν το αναπνευστικό και κατ' επέκταση το καρδιαγγειακό σύστημα σε συνθήκες αστάθειας. Η αναπνοή CS αναγνωρίζεται εύκολα, αρκεί να υπάρχει η κλινική υπόνοια. Για την αντιμετώπισή της έχουν επιστρατευθεί διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες (οπως θεοφυλλίνη και βενζοδιαζεπίνες) χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα, η οξυγονοθεραπεία που μειώνει ως ένα βαθμό την εμφάνιση των επεισοδίων άπνοιας-υπεραερισμού και ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (CPAP, Bilevel, ASV) με τα πλέον ενθαρρυντικά αποτελέσματα. *Πνεύμων 2005, 18(2): 135-143.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γεγονός ότι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι από καρδιακή ανεπάρκεια παγκοσμίως πάσχουν 22,5 εκ. άτομα και ότι κάθε χρόνο στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ καταγράφονται περισσότεροι από 1 εκ. νέες περιπτώσεις^{1,2}. Γενικά αποτελεί το αίτιο του 5% των εισαγωγών σε Νοσοκομείο ενώ, ειδικότερα, αποτελεί τη συχνότερη αιτία εισαγωγής για τα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 χρόνων. Οι δαπάνες περίθαλ-

ψης των ασθενών αυτών φθάνουν στο 1-2% του συνολικού προϋπολογισμού υγείας³. Η θνητότητα στα 5 χρόνια μετά την 1^η εισαγωγή στο νοσοκομείο φθάνει στο 75%⁴.

Είναι κλασσική γνώση ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν πολύ συχνά διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο. Εντούτοις το θέμα αυτό μόνο τα τελευταία χρόνια άρχισε να διερευνάται συστηματικά, τόσο από την άποψη της παθοφυσιολογίας του, όσο και από την άποψη της ουσιαστικής σημασίας του για τον άρρωστο, δηλ. της επίπτωσης στην ποιότητα και το προσδόκιμο της ζωής του. Επί του παρόντος παραμένει αναπάντητο το ερώτημα για το εάν η αναπνοή CS αποτελεί μια “απλή” αντανάκλαση της καρδιακής δυσλειτουργίας ή εάν ασκεί, ανεξάρτητα, αρνητική επίδραση στο μυοκάρδιο και θέτει τελικώς τον ασθενή σε ένα φαύλο κύκλο. Εάν ισχύει το δεύτερο, τότε η ευαισθητοποίηση των θεραπόντων ιατρών στην αναγνώριση της διαταραχής αυτής, η διάγνωσή της και τέλος η προσπάθεια για τη θεραπευτική της αντιμετώπιση θα μπορούσε να συμβάλλει ευνοϊκά στην πρόγνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

ΟΡΙΣΜΟΙ-ΠΟΛΥΥΠΝΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η αναπνοή CS είναι ένας τύπος περιοδικής αναπνοής όπου οι κεντρικές άπνοιες ή υπόπνοιες εναλλάσσονται με περιόδους υπεραερισμού, κατά τις οποίες ο αναπνεόμενος όγκος παρουσιάζει προοδευτική αύξηση (*crescendo*) μέχρις ένα μέγιστο και ακολούθως προοδευτική ελάττωση (*decrecendo*) μέχρι την επόμενη άπνοια ή υπόπνοια. Οι περίοδοι αυτοί (άπνοια-αερισμός) διαρκούν συνήθως 40-70 δευτερόλεπτα, εμφανίζονται κυρίως στα στάδια 1 και 2 και λιγότερο στα στάδια 3 και 4 και στο REM ύπνο. Στις περισσότερες σοβαρές περιπτώσεις η αναπνοή CS μπορεί επίσης να εμφανίζεται και κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης.

Γενικά, ως κεντρική άπνοια, ορίζεται η σαφής ελάττωση του εύρους του σήματος της ροής από τις ανώτερες αεροφόρες οδούς σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% της βασικής τιμής. Ως κεντρική υπόπνοια ορίζεται η μικρότερη του 50% ελάττωση του ως άνω σήματος που συνοδεύεται όμως από ελάττωση του SaO_2 κατά ποσοστό μεγαλύτερο του 3% ή μία ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση διάρκειας λίγων δευτερολέπτων που δεν

γίνεται αντιληπτή από το άτομο (*arousal*)⁵. Στη διάρκεια των επεισοδίων αυτών, που διαρκούν τουλάχιστον 10 sec, δεν παρατηρείται αναπνευστική προσπάθεια ούτε φυσικά παράδοξη αναπνοή. Στην αναπνοή CS, σε αντίθεση με τις άλλες μορφές των διαταραχών της αναπνοής, το *arousal* δεν εμφανίζεται στο τέλος της άπνοιας, αλλά κατά το μέσον περίπου της φάσης της υπέρπνοιας και αποδίδεται στην εργώδη αναπνευστική προσπάθεια, ιδιαίτερα αυξημένη από την ελαττωμένη ευενδοτότητα των πνευμόνων.

Η πλήρης πολυυπνογραφία αποτελεί τη συνιστώμενη μέθοδο διάγνωσης της αναπνοής CS. Τελευταία δοκιμάζεται η αξιοπιστία καταγραφών που περιορίζονται στις αναπνευστικές και καρδιακές παραμέτρους. Η διάγνωση της αναπνοής CS συνήθως τίθεται εύκολα. Ένα διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα προκύπτει ενίοτε με τις μικτές άπνοιες που ακολουθούν τον υπεραερισμό στο σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ-Υ) ή από το αποφρακτικό στοιχείο στη διάρκεια μιας κεντρικής άπνοιας που οφείλεται σε σύγκλειση της γλωττίδας, αποτέλεσμα του υπεραερισμού και της υποκαπνίας⁶ ή και άλλων αντανακλαστικών μηχανισμών που τείνουν να διατηρούν τον πνευμονικό όγκο αέρα.⁷

Σύμφωνα με την AASM⁵, για να τεθεί η διάγνωση της αναπνοής CS, θα πρέπει να καταγραφούν 3 συνεχείς κύκλοι αύξησης και ελάττωσης του εύρους της αναπνοής και να ισχύει ένα ή αμφότερα από τα κατωτέρω κριτήρια: α) πέντε ή περισσότερες άπνοιες ή υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου ή β) διάρκεια των κυκλικών μεταβολών του εύρους της αναπνοής τουλάχιστον 10 λεπτά.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι αξιολογότερες μελέτες που ασχολήθηκαν με την επίπτωση των διαταραχών της αναπνοής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, φαίνονται στον Πίνακα 1. Αν και δεν χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια όσον αφορά στην επιλογή των ασθενών, στον ΑΥΔ (άπνοιες-υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου) και στην ταξινόμηση των ασθενών στις ομάδες με σύνδρομο αποφρακτικών ή κεντρικών απνοιών, κοινή διαπίστωση υπήρξε ότι το 50% των ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν διαταραχές της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου, άλλοι εξ αυτών καθ' υπεροχήν αποφρακτικές και άλλοι κεντρικές άπνοιες.

Πίνακας 1. Η επίπτωση των διαταραχών της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου.

Συγγραφείς	N ασθενών	Καρδιακή λειτουργία	Επίπτωση των διαταραχών της αναπνοής	
			ΣΑAY-Y	CS
Javaheri et al ⁸	81	LVEF ≤45%	11%	40%
Sin et al ⁹	450	NYHA II-IV	38%	33%

LVEF%: κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας

NYHA: ταξινόμηση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη New York Heart Association.

ΣΑAY-Y: σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας ύπνου

Πίνακας 2. Ο ανεξάρτητος λόγος συμπληρωματικής πιθανότητας (odds ratio) για εμφάνιση αναπνοής CS σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια⁹.

	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	
Ανδρικό φύλο	4,33	(2,5 – 7,52)
PaCO ₂ εγρήγορσης ≤ 38mmHg	4,33	(2,5 – 7,52)
Κολπική μαρμαρυγή	4,08	(1,74 – 9,57)
Ηλικία ≥60 χρόνων	2,37	(1,35 – 4,15)

Από τη μελέτη των Sin και συν⁹, προέκυψε ότι υπάρχουν ορισμένες καταστάσεις που συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση αναπνοής CS (Πίνακας 2).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Αφετηρία της αναπνοής CS αποτελεί η αυξημένη πίεση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας, η συμφόρηση των πνευμόνων και η διέγερση των ερεθιστικών υποδοχέων του πνευμονογαστρικού, που οδηγούν σε υπεραερισμό και πτώση της PaCO₂ κάτωθεν του ουδού που προκαλεί τη γένεση της αναπνευστικής ώσης¹⁰. Με το μηχανισμό αυτό αρχίζει μια κεντρική άπνοια με αποτέλεσμα ελάττωση της PaO₂, αύξηση της PaCO₂, διέγερση των χημειούποδοχέων και επανεμφάνιση της αναπνοής. Η διέγερση των χημειούποδοχέων και η αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια έχουν δύο συνέπειες:

α) την αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, με συνέπεια την

αύξηση των απαιτήσεων του ανεπαρκούντος μυοκαρδίου σε οξυγόνο και

β) την εμφάνιση του arousal, που αφενός επιτείνει τον αερισμό και τη συμπαθητική δραστηριότητα και αφετέρου προκαλεί κατακερματισμό του ύπνου με αποτέλεσμα την ημερήσια κόπωση και υπνηλία των ασθενών.

Τα σημεία κλειδιά στην παθογένεια και διατήρηση της αναπνοής CS είναι ο υπεραερισμός, η ελάττωση της PaCO₂ και το arousal. Στην ενδιαφέρουσα μελέτη των Solin και συνεργατών¹¹, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με και χωρίς αναπνοή CS και σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και σύνδρομο αποφρακτικών άπνοιών-υποπνοιών ύπνου, διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία των βραδέως αντιδρώντων κεντρικών χημειούποδοχέων (ελέγχεται με τη δοκιμασία επανεισπνοής CO₂), καθώς και των ταχέως αντιδρώντων σε μικρές μεταβολές της PaCO₂ περιφερικών χημειούποδοχέων στο CO₂ (δοκιμασία μιας εισπνοής), ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με αναπνοή CS σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Τα ευρήματα αυτά και οι συσχετίσεις που έγιναν με τους διάφορους δείκτες υπεραερισμού και τη βαρύτητα των κεντρικών άπνοιών, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ενώ οι κεντρικοί χημειούποδοχείς ενοχοποιούνται για τον υπεραερισμό και τα χαμηλά επίπεδα του PaCO₂ κατά την εγρήγορση, τα οποία προδιαθέτουν στην εμφάνιση κεντρικών άπνοιών, οι περιφερικοί χημειούποδοχείς είναι οι κύριοι υπεύθυνοι για τις ταχείες μεταβολές και την περιοδικότητα του αερισμού στη διάρκεια του ύπνου. Οι παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία των χημειούποδοχέων στο CO₂ δεν είναι απολύτως γνωστοί. Οι αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία διεγείρουν τους κεντρικούς χημειούποδοχείς μέσω των J υποδοχέων του πνευμονογαστρικού, ενώ ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού δρα τόσο στους κεντρικούς όσο και στους περιφερικούς χημειούποδοχείς. Ο επιμηκυσμένος χρόνος κυκλοφορίας, λόγω του ελαττωμένου ΚΛΟΑ, δεν θεωρείται πλέον βασικό παθογενετικό στοιχείο της αναπνοής CS, αλλά έχει διαπιστωθεί ότι συσχετίζεται θετικά με τη διάρκεια του κύκλου άπνοια-αερισμός¹¹ και μάλιστα ότι η διάρκεια του κύκλου άπνοια-αερισμός είναι τριπλάσιος του χρόνου κυκλοφορίας μεταξύ πνευμόνων και καρωτιδικών σωματίων. Είναι γνωστό ότι το ΣΑAY-Y αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια.

Ασθενείς, που αρχίζουν τον ύπνο με αποφρακτικές άπνοιες, μπορεί στη διάρκεια της νύχτας να παρουσιάσουν αναπνοή CS λόγω της πνευμονικής συμφόρησης κατά την ύπτια θέση αφενός και των δυσμενών αιμοδυναμικών διαταραχών και της επιβάρυνσης του έργου της αριστεράς κοιλίας αφετέρου, εξαιτίας των αποφρακτικών άπνοιών¹². Εξάλλου, πολλές φορές, οι κεντρικές άπνοιες μπορεί να εμπεριέχουν ένα αποφρακτικό στοιχείο λόγω απόφραξης της γλωττίδας, όπως ήδη προαναφέρθηκε.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς με αναπνοή CS παραπονούνται για ημερήσια κόπωση η οποία συχνά είναι δυσανάλογη της καρδιακής τους λειτουργίας. Επίσης έχουν μικρότερη ικανότητα για άσκηση απ' ό,τι ασθενείς με παρόμοιους δείκτες καρδιακής λειτουργίας αλλά χωρίς περιοδική αναπνοή¹³. Παρουσιάζουν υπνηλία και επεισόδια ύπνου στη διάρκεια της εγρήγορσης λόγω του κατακερματισμού του ύπνου και του μικρού ποσοστού ύπνου βραδέων κυμάτων (στάδιο 3 και 4) και φάσης REM, ενώ προβάλλουν επίσης ως συχνό σύμπτωμα την αύπνια. Κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να εμφανίζουν παροξυσμική δύσπνοια και συχνές αφυπνίσεις που προκαλούνται από τον υπεραιρισμό. Οι κρίσεις αυτές, πολλές φορές εσφαλμένα, αποδίδονται αποκλειστικά στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το περιβάλλον των ασθενών περιγράφει άπνοιες κατά τον ύπνο αλλά και ενίοτε κατά την εγρήγορση.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ CS ΣΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Μετά από πολυπαραγοντικές αναλύσεις, διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η αναπνοή CS αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αυξημένης θνητότητας ή μεταμόσχευσης καρδιάς, ανάλογου της συχνότητας των επεισοδίων της περιοδικής αναπνοής¹². Η βασική διαφορά μεταξύ του ΣΑΑΥ-Υ και της αναπνοής CS είναι η απουσία των πολύ αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων που παρατηρούνται στο πρώτο και ενοχοποιούνται για την αύξηση του προφορτίου της δεξιάς, καθώς και για την ελάττωση του προφορτίου και την αύξηση του μεταφορτίου της αριστεράς και ως ένα σημείο για

τη βραδυκαρδία στη διάρκεια της άπνοιας¹⁰. Ωστόσο, κοινοί είναι οι λοιποί μηχανισμοί, δηλαδή η διακοπή της αναπνοής, η υποξυγοναιμία και το arousal και συνεπώς ως ένα σημείο κοινές οι επιδράσεις τους στο μυοκάρδιο μέσω των αντανάκλαστικών που πυροδοτούνται. Διαπιστώθηκε ότι οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού ακολουθούν τις διακυμάνσεις του αερισμού. Το μέγιστο της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού παρουσιάζουν χαμηλής συχνότητας διακύμανση και εμφανίζονται συγχρόνως με το μέγιστο του αερισμού¹⁴.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος στους ασθενείς αυτούς δεν είναι μόνο αποτέλεσμα της καρδιακής τους ανεπάρκειας, αλλά σχετίζεται ευθέως με την παρουσία της αναπνοής CS, τον αριθμό των arousals και το βαθμό της υποξυγοναιμίας. Υπάρχουν μελέτες που σαφώς αποδεικνύουν την ελάττωση των επιπέδων της νοραδρεναλίνης και της αδρεναλίνης μετά τη θεραπεία της περιοδικής αναπνοής σε ασθενείς με σταθεροποιημένη φαρμακευτικά καρδιακή λειτουργία και αναπνοή CS¹⁵. Οι δυσμενείς επιπτώσεις των ενδογενώς παραγόμενων κατεχολαμινών στο μυοκάρδιο των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι γνωστές και αφορούν σε απευθείας τοξική επίδραση στα μυοκαρδιακά κύτταρα, υπερτροφία και ίνωση. Η αύξηση του μεταφορτίου της αριστεράς σε συνθήκες υποξίας αποτελεί μια επιπλέον δοκιμασία για το πάσχον μυοκάρδιο¹⁶.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την αντιμετώπιση της αναπνοής CS στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μετά την εξατομικευμένη, πλήρη φαρμακευτική αγωγή, έχουν δοκιμασθεί διάφορες μέθοδοι ακολουθώντας διαφορετική θεραπευτική "λογική".

A. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκαν διεγερτικά της αναπνοής με θεωρητικό στόχο να μειώσουν τον ουδό των επιπέδων του CO₂ για τη γένεση της αναπνευστικής ώσης ώστε να δημιουργούν συνθήκες για μια ρυθμική αναπνοή. Το φάρμακο της κατηγορίας αυτής που χρησιμοποιήθηκε ήταν η θεοφυλλίνη. Σε μια μελέτη 15 ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε θεοφυλλίνη για 5 μέ-

ρες, διαπιστώθηκε ελάττωση της συχνότητας των κεντρικών απνοιών και των arousals¹⁷, αλλά δεν σημειώθηκε καμιά βελτίωση στους δείκτες της καρδιακής λειτουργίας, την νευροενδοκρινική δραστηριότητα ή την ποιότητα ζωής τους. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι, αντίθετα με τα φυσιολογικά άτομα, η θεοφυλλίνη δεν αυξάνει τη συμπαθητική δραστηριότητα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά αυξάνει τον αερισμό και τα επίπεδα της ρενίνης¹⁸.

Ήδη από τη δεκαετία του '30 ήταν γνωστό ότι η χορήγηση CO₂ δρα θεραπευτικά στην αναπνοή CS. Την τελευταία δεκαετία δημοσιεύτηκαν μελέτες κατά τις οποίες χορηγήθηκε CO₂ και διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των κεντρικών απνοιών και υποπνοιών. Σε μια μελέτη χορηγήθηκε 3% CO₂ με συνέπεια αύξηση της PaCO₂ κατά 4-5 mmHg¹⁹, ενώ σε άλλη χορηγήθηκε προοδευτικά αυξανόμενη συγχέντρωση CO₂ (κυμάνθηκε από 0,85-2,89%) μέχρι να εξαλειφθούν οι άπνοιες και υποπνοιες και η μετρούμενη διαδερμικά PaCO₂ αυξήθηκε από 37±4,3 σε 38,9±4,8 mm Hg²⁰. Σε μια άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη²¹ χορηγήθηκαν συγχρόνως O₂ (με ροή 2 l/min) και CO₂ (με ροή από 0,2 έως 1 l/min) και διαπιστώθηκε πολύ σημαντική μείωση της διάρκειας της αναπνοής CS εκπεφρασμένης ως % του συνολικού χρόνου του ύπνου. Παρ' όλα αυτά δεν βελτιώθηκε η ποιότητα του ύπνου ενώ αυξήθηκαν τα επίπεδα της αδρεναλίνης και κυρίως της νοραδρεναλίνης.

Αν η χορήγηση CO₂ παρουσιάζει πρακτικά και ουσιαστικά προβλήματα, η χορήγηση O₂ αποτελεί μια πρακτική της καθ' ημέραν πράξης. Με την επίδραση του O₂ στην καρδιακή λειτουργία και στην αντιμετώπιση της αναπνοής CS ασχολήθηκαν διάφοροι ερευνητές, οι οποίοι χορήγησαν O₂ κατά τη διάρκεια του ύπνου με ροή από 1 έως 5 l/min ή ακόμα 60% με μάσκα Venturi. Σε όλες τις μελέτες διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των κεντρικών απνοιών - υποπνοιών μειώνεται σε άλλοτε άλλο βαθμό, ήδη από την πρώτη νύχτα θεραπείας²². Τα αποτελέσματα από τη χορήγηση O₂ φαίνεται να έχουν σχέση με τη δοσολογία του O₂ και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε μια μελέτη η χορήγηση O₂ για 4 εβδομάδες δεν βελτίωσε το δείκτη επάρκειας ύπνου, τη συμπτωματολογία των ασθενών ή τη γνωσιακή τους λειτουργία²³, ενώ σε άλλη αναφέρθηκε σημαντική μείωση των arousals καθώς και της ημερήσιας υπνηλίας σε ασθενείς με κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία²⁴. Η χορήγηση O₂ για 7

ημέρες αύξησε ελαφρά τη μέγιστη κατανάλωση O₂ κατά τη διάρκεια της άσκησης, αλλά δεν βελτίωσε τη διάρκεια της άσκησης ή τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα²⁵. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας με την έννοια της ελάττωσης της απέκκρισης νοραδρεναλίνης στα ούρα²³.

Με στόχο τη μείωση του υπεραερισμού και τον ουδό του μηχανισμού του arousal, δοκιμάστηκαν φάρμακα κατασταλτικά του αναπνευστικού κέντρου της ομάδας των βενζοδιαζεπινών. Με τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών δεν διαπιστώθηκε επιδείνωση του SaO₂, μειώθηκε ο αριθμός των arousals, βελτιώθηκε η ποιότητα του ύπνου και η ημερήσια υπνηλία των ασθενών, αν και ουσιαστικά δεν μεταβλήθηκε η συχνότητα της αναπνοής CS. Οι μελέτες έγιναν σε μικρές ομάδες ασθενών^{26,27} και έτσι τα αποτελέσματα δεν μπορεί να γενικευθούν.

B. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (μηΕΜΑ)

Είναι γνωστό ότι η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αέρα στους αεραγωγούς μέσω της μύτης (nCPAP) αποτελεί έναν πολύ αποτελεσματικό χειρισμό στην αντιμετώπιση του οξέος πνευμονικού οιδήματος. Η αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης που προκαλείται ελαττώνει τη διατοιχωματική πίεση της καρδιάς, με συνέπεια αφενός τη μείωση του μεταφορτίου της αριστεράς και την αύξηση του όγκου παλμού και αφετέρου, μειώνοντας τη φλεβική επαναφορά, την ανακούφιση της συμπεφορημένης πνευμονικής κυκλοφορίας²⁸⁻³⁰.

Η πρώτη δημοσιευθείσα μελέτη θεραπευτικής εφαρμογής της CPAP σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναπνοή CS έγινε το 1989³¹. Η μελέτη αφορούσε σε 5 ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε CPAP στη διάρκεια του ύπνου με πίεση 8-12,5 cmH₂O, επί ένα μήνα. Διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση των κεντρικών απνοιών και των arousals, βελτίωση του νυχτερινού SaO₂% και της συμπτωματολογίας και αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς από 31 σε 38%.

Έκτοτε πολλές μελέτες, ιδιαίτερα από την ομάδα των Naughton και Bradley, είδαν το φως της δημοσιότητας. Σε μια από τις πρώτες σημαντικές μελέτες πήραν μέρος 29 ασθενείς, εκ των οποίων οι 14 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συσκευή CPAP³². Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε περιελάμβανε προοδευτική αύξηση της πίεσης της CPAP μέχρι 10-12,5 cmH₂O τις πρώτες 3 νύχτες, εφαρμογή της συσκευής τουλάχιστον 6 ώρες ημερησίως

και παρακολούθηση των ασθενών επί 3 μήνες. Οι ασθενείς που ακολούθησαν τη θεραπεία με CPAP παρουσίασαν μια σημαντική μείωση του ΑΥΔ, σημαντική υποκειμενική βελτίωση του αισθήματος της κόπωσης και της υπνηλίας τους, μείωση του αριθμού των σφύξεων και επίσης αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς ($7,7 \pm 2,5$ έναντι $-0,5 \pm 1,5\%$ των μαρτύρων). Τα ευεργετικά αποτελέσματα της CPAP στην καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία επιβεβαιώθηκαν και ενισχύθηκαν και από άλλες μελέτες, στις οποίες διαπιστώθηκε ελάττωση του κατά λεπτόν αερισμού³³, αύξηση της ισχύος των εισπνευστικών μυών³⁴ και μείωση του βαθμού της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας και των επιπέδων του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου³⁵. Τα δύο τελευταία στοιχεία αποτελούν ενδείξεις της ελάττωσης της πίεσης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας³⁶. Παρατηρήθηκε επίσης πολύ σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης των κατεχολαμινών στο αίμα και στα ούρα των ασθενών κυρίως κατά τη διάρκεια του ύπνου, αλλά και κατά την εγρήγορση¹⁵. Στη μείωση των επιπέδων των κατεχολαμινών, στην αύξηση του κλάσματος εξώθησης, αλλά και στην ελάττωση του υπεραερισμού, αποδίδονται τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με CPAP τόσο στην ποιότητα ζωής, όσο και στην επιβίωση¹⁶.

Η επιλογή της συσκευής παροχής διαφασικής θετικής πίεσης αέρα (Bi-level) στηρίζεται στη μείωση των αρνητικών επιπτώσεων της υψηλής θετικής εκπνευστικής πίεσης στην καρδιακή λειτουργία και στην άνεση του ασθενούς και επιπλέον στη δυνατότητα επιλογής μοντέλου με υποχρεωτικές αναπνοές, χρήσιμοι στην αντιμετώπιση των κεντρικών απνοιών. Στη βιβλιογραφία τρεις μόνο μελέτες συγκρίνουν τη Bi-level με τη CPAP.

Στην πρώτη³⁷ συγκρίθηκαν οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις των δυο τύπων του μηΕΜΑ στην καρδιακή λειτουργία και διαπιστώθηκε ότι μειώνουν εξίσου τον όγκο παλμού, ιδιαίτερος όταν η πίεση εξ ενσφηνώσεως είναι χαμηλή (≤ 12 mm Hg). Η δεύτερη³⁸ ήταν μια τυχαioποιημένη διασταυρούμενη ανοιχτή μελέτη, στην οποία εφαρμόστηκαν τα δύο είδη του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού επί 14 μέρες σε 18 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο περιόδων μελέτης. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι και οι δύο τύποι του μηΕΜΑ είναι εξίσου αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της αναπνοής CS στη βαριά καρδιακή ανεπάρ-

κεια. Η τρίτη μελέτη³⁹ συνέκρινε τα αποτελέσματα μιας νύχτας χωρίς θεραπεία, με τα αποτελέσματα τεσσάρων διαφορετικών θεραπευτικών παρεμβάσεων που εφαρμόστηκαν για μια νύχτα η καθεμιά: τη χορήγηση O_2 , τη CPAP, τη Bi-level και την ASV (adaptive support pressure servo ventilation - προσαρμοζόμενος αερισμός υποστηρικτικής πίεσης). Η Bi-level υπερετρούσε έναντι της CPAP ως προς τον έλεγχο των κεντρικών απνοιών, τον αριθμό των arousals και τη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου. Ωστόσο, σύμφωνα με τους ερευνητές, τα καλύτερα αποτελέσματα εμφανίστηκαν με την εφαρμογή της ASV. Η συσκευή αυτή είναι σχεδιασμένη ώστε να εξαλείφει τις κεντρικές άπνοιες και υπόπνοιες και τα αποφρακτικά γεγονότα, ενώ, συγχρόνως, προστατεύει τον ασθενή από τον υπεραερισμό και την υποκαπνία. Ο αλγόριθμος της συσκευής “μελετά” τον αερισμό του ασθενούς και καθορίζει ένα “στόχο” που είναι ίσος με το 90% του αερισμού του. Ο πνευμονικός αερισμός του ασθενούς “ελέγχεται” συνεχώς και το σύστημα ασθενής-ASV “χειραγωγείται”, ώστε να διατηρείται πάντα ο αερισμός-στόχος με την αύξηση ή μείωση της παρεχόμενης πίεσης, ανάλογα με τις εκάστοτε διαμορφούμενες ανάγκες.

Σε μια άλλη μελέτη⁴⁰ που χρησιμοποιήθηκε η ASV συσκευή σε θεραπευτικά ($n=15$) και υποθεραπευτικά επίπεδα πίεσης ($n=15$) επί ένα μήνα, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση του βαθμού υπνηλίας με τη δοκιμασία Osler και μείωση των επιπέδων του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου στο αίμα των ασθενών της 1^{ης} ομάδος σε σύγκριση με τη 2^η. Τον τελευταίο χρόνο εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία άλλα δύο άρθρα σχετικά με την ASV. Το πρώτο⁴¹ αναφέρεται σε 11 ασθενείς που χρησιμοποίησαν την ASV για 6 εβδομάδες, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής στο πεδίο που επηρεάζεται από την καρδιακή ανεπάρκεια (ερωτηματολόγιο Minnesota Living). Το δεύτερο άρθρο⁴² αφορά σε 20 ασθενείς οι οποίοι μελετήθηκαν πριν και 12 μήνες μετά τη χρήση της ASV. Διαπιστώθηκε βελτίωση της ποιότητας του ύπνου με σημαντική αύξηση των σταδίων 3 και 4, ελάττωση του αριθμού των arousals, αύξηση της μέσης τιμής του $SpO_2\%$ κατά τον ύπνο, αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (από $37,1 \pm 12,5\%$ πριν, σε $41,7 \pm 8,8\%$ μετά), αύξηση της ικανότητας για παραγωγή σωματικού έργου, ενώ δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής στις κλί-

μακες που χρησιμοποιήθηκαν. Η αποτελεσματικότητα και η αξιολόγηση της σχέσης κόστος-όφελος της ως άνω συσκευής βρίσκεται υπό μελέτη σε διάφορα κέντρα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί ότι η αναπνοή CS, αυτή καθ' αυτή, επιδεινώνει τη συμπτωματολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών. Ωστόσο οι μελέτες που αναφέρονται στην πρόγνωση των ασθενών αυτών και στις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις έγιναν σε μικρά δείγματα πασχόντων, για μικρό χρονικό διάστημα και συχνά με μεθοδολογικά προβλή-

ματα τέτοια που δεν επιτρέπουν τη σαφή εξαγωγή συμπερασμάτων. Ο μη EMA φαίνεται ότι αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.

Επί του παρόντος, δεν έχουν διατυπωθεί θέσεις ομοφωνίας σχετικά με τα κριτήρια επιλογής των ασθενών που ενδείκνυται να υποβάλλονται σε πολυπνοιογραφική μελέτη. Εκείνο όμως που προέχει είναι η ευαισθητοποίηση των λειτουργών υγείας στο να παρατηρούν την αναπνοή των ασθενών τους στη διάρκεια του ύπνου και να σκέφτονται την αναπνοή CS ως πιθανή αιτιολογία των επεισοδίων νυχτερινής παροξυσμικής δύσπνοιας, της υπερβολικής ημερήσιας κόπωσης και υπνηλίας ή ακόμα και της αϋπνίας.

SUMMARY

Heart failure and Cheyne-Stokes respiration

E. Daskalopoulou-Vlachoyianni

Pulmonologist, Sleep Lab., Internal Medicine Department, Aghios Pavlos Hospital, Thessaloniki

*Cheyne-Stokes respiration is reported in 30-40% of patients with severe heart failure. Its presence complicates clinical presentations with day-time somnolence, insomnia and additional complaints of profound fatigue and dyspnea; moreover, it has an adverse effect on the course of heart failure due to the activation of the sympathetic nervous system and the increase in the afterload of the left ventricle of the heart. The trigger for Cheyne-Stokes breathing is the stimulation of vagal receptors by lung congestion leading to hyperventilation and a fall in PaCO₂ below the threshold for the maintenance of the respiratory drive. Variations in PaCO₂ levels as a result of activation of central and, mainly, peripheral chemoreceptors, entail significant instability in the respiratory and, consequently, cardiovascular function. Cheyne-Stokes respiration is easy to identify, provided that clinical suspicion is high. A variety of pharmacological agents (theophylline, benzodiazepines) have been used for its treatment with poor results; on the other hand, oxygen therapy which reduces to some extent episodes of apnea/hyperventilation, and non-invasive mechanical ventilation (CPAP, Bilevel ASV) had the most encouraging outcomes. **Pneumon 2005, 18(2):135-143.***

Key words: Heart failure, Cheyne-Stokes respiration, sleep apnea, sleep quality, non-invasive ventilation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003; 89:49-53.
2. Tendera M. The epidemiology of heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2004; 5(Suppl 1):S2-6.
3. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:361-71
4. Stewart S et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 209-17

5. The report of AASM. Sleep-related disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689
6. Delguste P, Aubert-Tulkens G, Rodenstein DO. Upper airway obstruction during nasal intermittent positive-pressure ventilation in sleep. *Lancet* 1991; 338:1295-97
7. Lemaire D, Letourneau P, Dorion D, Praud JP. Complete glottic closure during central apnea in lambs. *J Otolaryngol* 1999; 28:13-19
8. 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.
9. Sin D, Fitzgerald F, Parker JD, et al. 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.
10. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. *Circulation* 2003; 107:1822.
11. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2194-2000.
12. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2147-2165.
13. Wright DJ, Tan LB. The role of exercise testing in the evaluation and management of heart failure. *Postgrad Med J* 1999; 75:453-458.
14. Leung RS, Floras JS, Lorenzi-Filho G, Rankin F, Picton P, Bradley TD. Influence of Cheyne-Stokes respiration on cardiovascular oscillations in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1534-1539.
15. 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.
16. 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.
17. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Rosella GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335:562-567.
18. Andreas S, Reiter H, Lüthje L, Delekat A, Grunewald RW, Hasenfuss G, Somers VK. Differential effects of theophylline on sympathetic excitation, hemodynamics, and breathing in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 110:2157-2162.
19. Steens RD, Millar TW, Su X, Biberdorf D, Buckle P, Ahmed M, Kryger MH. Effect of inhaled 3% CO₂ on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994; 17:61-68.
20. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Bradley TD. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1490-1498.
21. Andreas S, Weidel K, Hagenah G, Heindl S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur Respir J* 1998; 12:414-419.
22. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Fraix MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; 111:777-82.
23. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998; 19:922-928.
24. Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 1997; 111:163-9.
25. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1486-1490.
26. Biberdorf DJ, Steens R, Millar TW, Kryger MH. Benzodiazepines in congestive heart failure: effects of temazepam on arousability and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep* 1993; 16:529-538.
27. Guilleminault C, Clerk A, Labanowski M, Simmons J, Stoohs R. Cardiac failure and benzodiazepines. *Sleep* 1993; 16:524-528.
28. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive pressure airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:377-382.
29. 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.
30. Mehta S, Liu PP, Fitzgerald FS, Allidina YK, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on

- cardiac volumes in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:128-134.
31. 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.
 32. Naughton MT, PP Liu, DC Bernard, RS Goldstein, TD Bradley. 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.
 33. Naughton MT, Benard DC, Ratherford R, et al. 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
 34. Granton JT, Naughton MT, Benard DC, et al. Continuous positive airway pressure improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:277-282.
 35. Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:739-45.
 36. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1549-1555.
 37. Philip-Joet FF, Paganelli FF, Dutau HL, Saadjian AY. Hemodynamic effects of bilevel nasal positive airway pressure ventilation in patients with heart failure. *Respiration* 1999; 66: 136-43.
 38. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J* 2002; 20:934-941.
 39. 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.
 40. Pepperell JCT, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJO. A randomised control trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1109-1114.
 41. Topfer V, El-Sebai M, Wessendorf TE, Moraidis I, Teschler H. Adaptive servoventilation: effect on Cheyne-Stokes respiration and on quality of life. *Pneumologie* 2004; 58:28-32.
 42. Schadlich S, Konigs I, Kalbitz F, Blankenburg T, Busse HJ, Schutte W. Cardiac efficiency in patients with Cheyne-Stokes respiration as a result of heart insufficiency during long-term nasal respiratory treatment with adaptive servo ventilation (AutoSet CS). *Z Kardiol* 2004; 93:454-62.

Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση Νεότερες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Γ.Γ. Πίτσιου¹,
Π. Αργυροπούλου-Πατάκα²

¹Δρ Πνευμονολόγος Επιμελήτρια, ²Αναπλ. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, ΑΠΘ, Γ.Ν. "Γ. Παπανικολάου"

Λέξεις κλειδιά: πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, εποπροστενόλη, νέα ανάλογα προστακυκλίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης-1, αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, L-αργινίνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΡΑΗ) περιλαμβάνει ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από παρόμοιες ιστολογικές αλλοιώσεις στην πνευμονική μικροκυκλοφορία. Η πρόγνωση της νόσου είναι κακή με μέσο χρόνο επιβίωσης, πριν την εισαγωγή της ενδοφλέβιας χορήγησης προστακυκλίνης, 2.8 έτη από τη διάγνωση. Η συνεχής έγχυση με αντλία εποπροστενόλης αύξησε την επιβίωση των ασθενών αυτών και αποτελεί επί του παρόντος την πιο αποτελεσματική θεραπεία της ΡΑΗ, αλλά παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες στην τεχνική χορήγησης καθώς και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα παραπάνω προβλήματα της θεραπείας με εποπροστενόλη οδήγησαν σε μελέτες για την ανακάλυψη και χρήση νέων αναλόγων προστακυκλίνης για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, που χορηγούνται υποδοριώς (τρεπροστινίλη), από του στόματος (βεραπροστή) ή με εισπνοή (ιλοπροστή). Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που μελετώνται και χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΡΑΗ είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης-1, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης και η L-αργινίνη. Ο ρόλος των νέων φαρμακευτικών ουσιών στην επιβίωση των ασθενών με ΡΑΗ καθώς και η δυνατότητα συνδυασμού φαρμάκων από διαφορετικές κατηγορίες θα αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας στο μέλλον. *Πνεύμων 2005, 18(2):144-155.*

Ο όρος πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΡΑΗ), σύμφωνα με την κατάταξη της WHO το 1998¹, περιλαμβάνει μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από παρόμοιες ιστολογικές αλλοιώσεις οι οποίες προκαλούν απόφραξη στην πνευμονική μικροκυκλοφορία και οι οποίες ανταποκρίνονται θετικά στη χορήγηση προστακυκλίνης. Η ΡΑΗ περιλαμβάνει την πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (ΡΡΗ) και την πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με διάφορα νοσήματα, όπως νοσήματα του κολлагόνου, συγγενείς καρδιακές επικοινωνίες (shunts), πυλαία υπέρταση και λοίμωξη με HIV (Πίνακες 1 και 2).

Αλληλογραφία:
Δρ Γ.Γ. Πίτσιου,
Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας,
Γ.Ν. "Γ. Παπανικολάου",
Εξοχή, Θεσ/νίκη, Τ.Κ. 57010,
Τηλ: 2310-350178/2310-350265,
Fax: 2310-358477,
e-mail: gpitsiou@yahoo.gr

Η PPH ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 25 mmHg στην ηρεμία και 30 mmHg στην άσκηση και επί απουσίας καρδιακού νοσήματος, χρόνιας θρομβοεμβολικής ή άλλης πνευμονικής νόσου.² Με βάση το πρόσφατο συμπόσιο της WHO¹, η εκτίμηση της ήπιας πνευμονικής υπέρτασης μπορεί να γίνει στο υπερηχοκαρδιογράφημα με Doppler και ορίζεται ως συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας της τάξης των 40 - 50 mmHg που αντιστοιχεί σε jet ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας ταχύτητας 3-3,5 m/sec.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της Πνευμονικής υπέρτασης

1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
 - Πρωτοπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PPH)*
 - Σποραδική
 - Οικογενής
 - Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που σχετίζεται με:*
 - Νόσους συνδετικού ιστού (CREST, σκληρόδερμα, μυκτή νόσος συνδετικού ιστού)
 - Λοίμωξη από HIV
 - Συγγενείς επικοινωνίες (shunt) από τη συστηματική στην πνευμονική κυκλοφορία
 - Πυλαία υπέρταση
 - Χρήση ανορεξιογόνων
 - Εμμένονσα πνευμονική υπέρταση στα νεογνά
2. Πνευμονική φλεβική υπέρταση
 - Παθήσεις της αριστεράς καρδιάς και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας
 - Βαλβιδοπάθειες
 - Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος
 - Εξωτερική συμπίεση των κεντρικών πνευμονικών φλεβών από όγκους, λεμφαδένες ή ίνωση του μεσαυλίου
3. Παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος
 - Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
 - Διάμεσες πνευμονοπάθειες
 - Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο
 - Σύνδρομο κυψελιδικού υποαερισμού
 - Χρόνια διαβίωση σε υψόμετρο
 - Πνευμονοπάθειες των νεογνών
4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση
5. Παθήσεις που προσβάλλουν άμεσα το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο όπως σχιστοσωμίαση, σαρκοείδωση, αιμαγγειώμα των πνευμονικών τριχοειδών

Κατόπιν τροποποίησης από τη βιβλιογραφική παραπομπή
1. Executive Summary – World Symposium on PPH 1998.

Η παθολογία της PAH χαρακτηρίζεται από τριάδα αλλοιώσεων η οποία περιλαμβάνει αγγειοσύσπαση, επαναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος των αγγείων και θρομβώσεις. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των πνευμονικών αγγείων παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της πνευμονικής υπέρτασης.³ Ειδικότερα, δημιουργείται διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των διαφόρων μεσολαβητών του ενδοθηλίου, οι οποίοι ασκούν αντίθετες μεταξύ τους δράσεις στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Παρατηρείται υπερβολική έκφραση ή και δραστηριότητα αγγειοσυσταστικών, μιτογόνων και προθρομβωτικών παραγόντων (ενδοθηλίνη-1, θρομβοξάνη και σεροτονίνη) καθώς και ελάττωση της προστακυκλίνης, του οξειδίου του αζώτου (NO) και ουσιών αντίστοιχων της ηπαρίνης, που προάγουν την αγγειοδιαστολή και έχουν αντιυπερπλαστικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Η σύγχρονη θεραπεία της PAH εστιάζεται είτε στην αναπλήρωση των ελαττωμένων αγγειοδιασταλτικών ουσιών και των αναστολέων των αυξητικών παραγόντων είτε στην αναστολή των μεσολαβητών

*Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη PAH**

- Φάρμακα και τοξίνες:
 - aminorex
 - fenfluramine
 - dexfenfluramine
 - αμφεταμίνες
 - κοκαΐνη
 - χημειοθεραπευτικοί παράγοντες
 - οιστρογόνα, αντισυλληπτικά, αντικαταθλιπτικά, κάπνισμα
- Δημογραφικοί παράγοντες:
 - φύλο
 - εγκυμοσύνη
 - παχυσαρκία
 - συστηματική υπέρταση
- Νοσήματα:
 - HIV-λοίμωξη
 - πυλαία υπέρταση
 - νοσήματα κολλαγόνου
 - συγγενές καρδιακό shunt
 - θυρεοειδοπάθειες
 - αιμοσφαιρινοπάθειες

*Η βαρύτητα των παραγόντων στην πρόκληση PAH είναι φθίνουσα κατά σειρά κατάταξης σε κάθε κατηγορία

που προάγουν την αγγειοσύσπαση, την υπερπλασία καθώς και το remodeling των αγγείων (Εικόνα 1).

Η νόσος είναι θανατηφόρος με την προοδευτική εξέλιξη της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Πριν την εισαγωγή της ενδοφλέβιας χορήγησης προστακυκλίνης, ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 2,8 έτη από τη διάγνωση.⁴

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

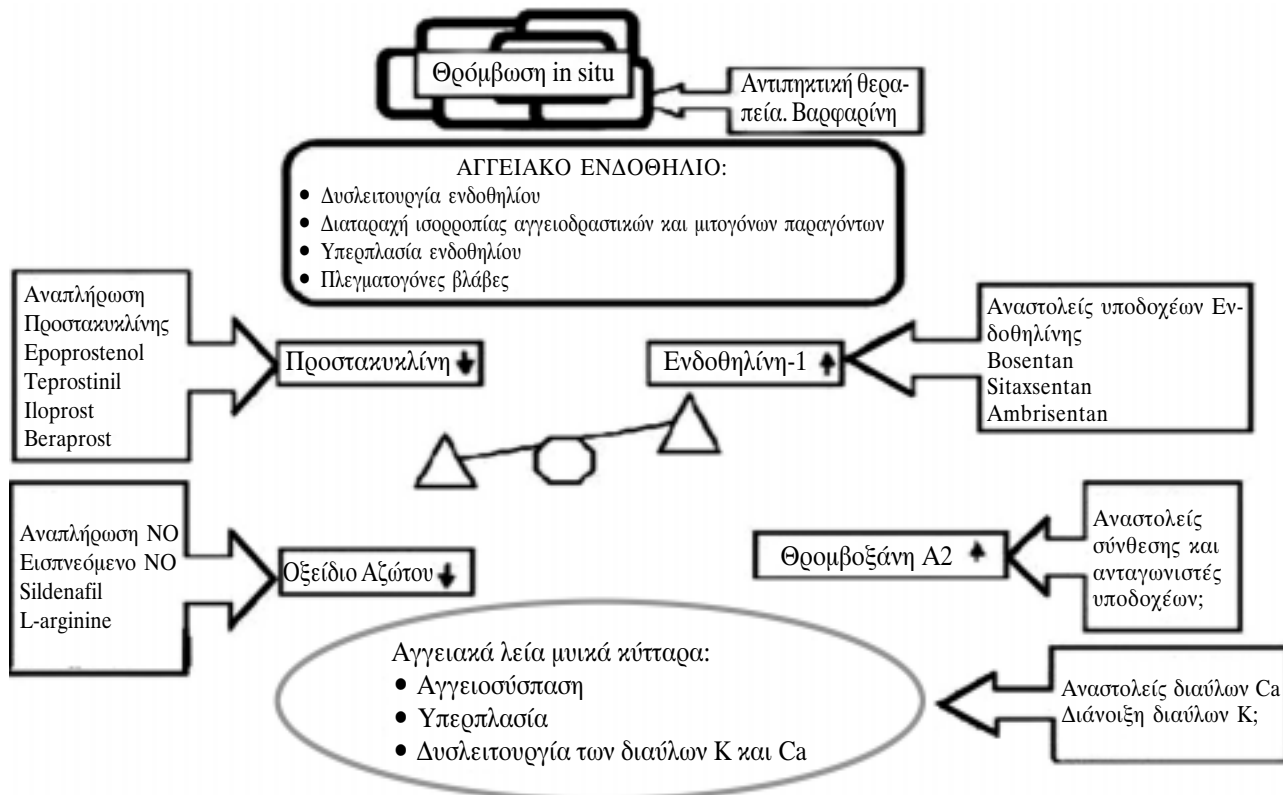
Η συχνότητα της RPH είναι 1-2 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού κατ' έτος, με συχνότητα εμφάνισης διπλάσια στις γυναίκες. Η νόσος εμφανίζεται την τρίτη δεκαετία της ζωής στις γυναίκες και την τέταρτη στους άντρες. Η συχνότητα οικογενούς εμφάνισης φθάνει ή υπερβαίνει το 6% σε διάφορες σειρές. Η κληρονομική μετάδοση ακολουθεί τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από εκδήλωση της νόσου σε νεαρότερη ηλικία στις διαδοχικές γενιές. Η

συχνότητα εμφάνισης της νόσου στα νοσήματα κολλαγόνου κυμαίνεται από 0,1% ως 10%, ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα.

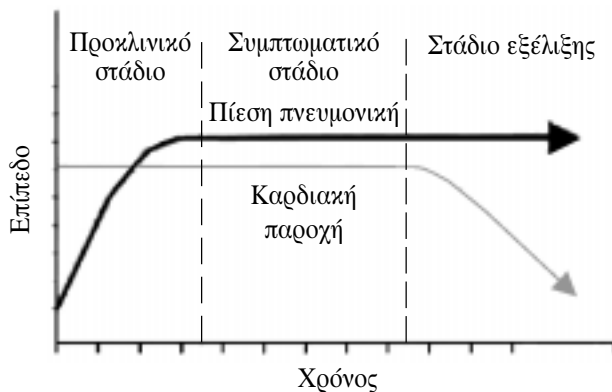
Η νόσος εξελίσσεται με αφετηρία ένα ασυμπτωματικό αρχικό στάδιο, όπου όμως έχουν ήδη ξεκινήσει οι παθολογικές αλλοιώσεις που οδηγούν στην αυξημένη πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία. Οι ασθενείς παρουσιάζονται για ιατρική βοήθεια όταν οι αιμοδυναμικές αυτές αλλαγές γίνουν κλινικά αντιληπτές με συμπτώματα όπως δύσπνοια κατά την κόπωση. Η προοδευτική εξέλιξη και φθίνουσα πορεία της νόσου δεν συνοδεύεται από περαιτέρω αύξηση της πνευμονικής πίεσης αλλά από προοδευτική επιδείνωση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και πτώση της καρδιακής παροχής (Εικόνα 2).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τα συνήθη αρχικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν δύσπνοια κατά την προσπάθεια, αίσθημα εύκο-



Εικόνα 1. Παθογένεια της πνευμονικής υπέρτασης³.



Εικόνα 2. ΠΑΗ: Οι παθολογικές αλλοιώσεις στην πνευμονική κυκλοφορία αρχίζουν πριν την έναρξη των συμπτωμάτων.

λης κόπωσης, ζάλη, συγκοπικά επεισόδια, περιφερικά οιδήματα, αίσθημα παλμών και θωρακικό άλγος. Η μη ειδική φύση των συμπτωμάτων πολλές φορές οδηγεί σε σύγχυση με άλλες νόσους και καθυστερημένη διάγνωση.

Η λειτουργική κατάταξη της νόσου, όπως προτάθηκε το 1998 στο Παγκόσμιο Συμπόσιο με θέμα την PPH, αποτελεί προσαρμογή της γνωστής κατάταξης κατά NYHA (New York Heart Association) σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια και είναι σημαντική τόσο για την πρόγνωση της νόσου όσο και την παρακολούθηση της απάντησης στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα.

- Class I: ασθενείς χωρίς περιορισμό φυσικής δραστηριότητας. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια, κόπωση, θωρακικό άλγος ή συγκοπικό επεισόδιο.

Μέση επιβίωση (μήνες): 58,6

- Class II: ασθενείς με ελαφρά επηρεασμένη φυσική δραστηριότητα. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Η συνήθης δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια, κόπωση, θωρακικό άλγος ή και συγκοπικό επεισόδιο.

Μέση επιβίωση (μήνες): 58,6

- Class III: ασθενείς με έκδηλο περιορισμό της φυσικής τους δραστηριότητας. Μικρότερη από τη συνήθη δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια, κόπωση, θωρακικό άλγος ή και συγκοπικό επεισόδιο.

Μέση επιβίωση (μήνες): 31,5

- Class IV: ασθενείς ανίκανοι για οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα. Συμπτωματολογία ακόμη και στην ηρεμία. Σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

Μέση επιβίωση (μήνες): 6

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο πίνακας 3 περιέχει τις κυριότερες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διερεύνηση της πνευμονικής υπέρτασης.

Η ακτινογραφία θώρακα αποκαλύπτει διατεταμένους τους κύριους κλάδους των πνευμονικών αρτηριών καθώς και αύξηση του μεγέθους των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων με φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα. Το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης και η πνευμονική αγγειογραφία θέτουν τη διαφορική διάγνωση της PPH από τη χρόνια θρομβοεμβολική νόσο. Η αξονική τομογραφία θώρακα είναι χρήσιμη στον αποκλεισμό παρεγχυματικής νόσου καθώς και ίνωσης του μεσαυλίου.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελεί την καλύτερη μη επεμβατική μέθοδο για την επιδημιολογική ανίχνευση και την παρακολούθηση της ΠΑΗ. Παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος και τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, την καρδιακή παροχή και το ύψος της συστολικής πνευμονικής πίεσης υπολογιζόμενη από την ταχύτητα του πίδακα (jet) παλινδρόμησης ανεπάρκειας της τριγλώχινας. Βαλβιδοπάθειες, συγγενείς καρδιοπάθειες και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορούν επίσης να ανιχνευθούν με το υπερηχοκαρδιογράφημα.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων είναι απαραίτητες για τον αποκλεισμό παρεγχυματικής νόσου. Τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά στις περισσότερες περιπτώσεις PPH, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί μικρή ελάττωση των πνευμονικών όγκων καθώς και μικρή ως μέτρια ελάττωση της διάχυσης. Η δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών είναι απαραίτητη για τον προσδιορι-

Πίνακας 3. Διερεύνηση πνευμονικής υπέρτασης

- Υπερηχοκαρδιογράφημα
- Σπιρομέτρηση-Διάχυση
- Ακτινογραφία θώρακα
- Σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης
- HRCT θώρακα
- CT πνευμονική αγγειογραφία
- HIV-antibody, ηπατική λειτουργία, T3-T4-TSH
- Κολλαγονικός κύκλος (ANA, αντι-DNA, ANCA, SCL-70, αντι-RNP)
- Έλεγχος θρομβοφιλίας
- Μελέτη ύπνου
- Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός

σμό της ικανότητας για άσκηση αλλά είναι επίσης χρήσιμη στον έλεγχο της απάντησης στη θεραπεία και στην πρόγνωση της πορείας της νόσου. Σε ασθενείς με υποψία συνδρόμου απνοιών στον ύπνο απαιτείται πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Ο καθετηριασμός των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, με δοκιμασία εκλεκτικής αγγειοδιαστολής, απαιτείται για την επιβεβαίωση ύποπτης RPH. Παρέχει πληροφορίες για το βαθμό σοβαρότητας της νόσου, καθώς σημαντική ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας προδικάζει κακή πρόγνωση.

Κατά τον καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, πίεση δεξιού κόλπου μεγαλύτερη από 15-20mmHg και καρδιακός δείκτης μικρότερος από 2L/min/m² συνοδεύονται από αυξημένη θνητότητα. Δείκτες φτωχής πρόγνωσης αποτελούν επίσης η λειτουργική κατηγορία III και IV κατά NYHA, όπως και ο χαμηλός κορεσμός στο μικτό φλεβικό αίμα.

ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ιστορία της θεραπείας της RPH έχει μια αργή εξέλιξη στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών⁵ (Πίνακας 4). Από το 1950 ξεκίνησαν εμπειρικές δοκιμές με χρήση αγγειοδιασταλτικών ουσιών για την εκλεκτική ελάττωση της πνευμονικής πίεσης, οι οποίες συνεχίστηκαν μέσα στη δεκαετία του 1970. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 έγινε φανερή από μακροχρόνιες μελέτες, η ευνοϊκή δράση της θεραπείας με αντιπηκτικά και υψηλές δόσεις ανταγωνιστών ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη και η διλτιαζέμη. Η μακροχρόνια θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και την επιβίωση σε ένα μικρό (<25%) ποσοστό ασθενών με RPH που ανταποκρίνονται στην οξεία πρόκληση με αυτές τις ουσίες. Ως θετική ανταπόκριση χαρακτηρίζεται η πτώση της πίεσης στην πνευμονική (ορίζεται ως πτώση της μέσης πίεσης τουλάχιστον κατά 10mmHg σε τιμές <40mmHg, με αύξηση ή χωρίς μεταβολή του ΚΛΟΑ). Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση συνιστά μακροχρόνια χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν θετική δοκιμασία οξείας αγγειοδιαστολής της πνευμονικής με τη χορήγηση ενός παράγοντα βραχείας δράσης όπως το εισπνεόμενο οξείδιο του αζώτου (NO), η ενδοφλέβια αδενοσίνη ή η ενδοφλέβια εποπροστενόλη. Η θεραπεία

Πίνακας 4. Ιστορικό της θεραπείας της RPH

Έτος	Θεραπεία
1950-1980	Εμπειρική θεραπεία/αγγειοδιασταλτικά (τολαζολίνη, ακετυλοχολίνη, διαζοξίδη, υδραλαζίνη, φεντολαμίνη, νιτρούδη, βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη και διλτιαζέμη)
1970-1980	Μελέτες στη μακροχρόνια χορήγηση αγγειοδιασταλτικών
1980	Αντιπηκτικά από του στόματος Διουρητικά, δακτυλίτιδα, μακροχρόνια χρήση O ₂ Υψηλές δόσεις ανταγωνιστών ασβεστίου (σε ασθενείς με θετική ανταπόκριση) Μεταμόσχευση πνευμόνων/καρδιάς-πνευμόνων
1990	Ενδοφλέβια χορήγηση προστακυκλίνης Μεσοκολπική διαφραγματοστομία
2000	Νέες φαρμακευτικές ουσίες

με αντιπηκτικά και ανταγωνιστές ασβεστίου, η χορήγηση δακτυλίτιδας ή διουρητικών καθώς και η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία αποτελούν τη συμβατική θεραπεία των ασθενών με RPH.

ΠΡΟΣΤΑΝΟΕΙΔΗ

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990, πολλές κλινικές μελέτες τεκμηρίωσαν τα ευνοϊκά αποτελέσματα της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης προστακυκλίνης. Η προστακυκλίνη είναι μεταβολίτης του αραχιδονικού οξέος που παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων και έχει δράση αγγειοδιασταλτική, αντιαιμοπεταλιακή και αντιυπερπλαστική. Έχει πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (3-5 λεπτά), γεγονός που κάνει αναγκαία, όταν χορηγείται εξωγενώς, τη συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση με μόνιμο καθετήρα και φορητή αντλία έγχυσης. Η θεραπεία με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση εποπροστενόλης (συνθετικό άλας της προστακυκλίνης, προσταγλανδίνη I₂) βρέθηκε να βελτιώνει τα συμπτώματα, την αντοχή στην άσκηση, τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και την πρόγνωση σε ασθενείς κατηγορίας III και IV κατά NYHA με RPH διαφορετικής αιτιολογίας.⁶⁻⁸ Η θεραπεία με εποπροστενόλη αύξησε ουσιαστικά την επιβίωση αυτών των ασθενών και επί του παρόντος αποτελεί την πλέον αποτελεσματική θεραπεία της RPH με ευνοϊκά αποτε-

λέσματα στην πλειοψηφία των ασθενών. Ακόμη και ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην οξεία δοκιμασία αγγειοδιαστολής, εμφανίζονται να έχουν μακροπρόθεσμα οφέλη από τη θεραπεία με εποπροστενόλη, πιθανόν λόγω της αναστολής της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και της δράσης της στην επαναδιαμόρφωση (remodeling) του πνευμονικού αγγειακού δικτύου.^{7,9} Οι επιπλοκές από τη χορήγηση της προστακυκλίνης σχετίζονται με τον καθετήρα και περιλαμβάνουν αιμορραγίες, σηπτικές επιπλοκές και επικίνδυνες για τη ζωή, αιφνίδιες διακοπές στην παροχή του φαρμάκου. Στις συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας περιλαμβάνονται κεφαλαλγία, πόνος στα κάτω άκρα, πόνος στη σιαγόνα, διάρροια, πτώση της συστηματικής πίεσης και επιδείνωση της υποξυγοναιμίας λόγω διαταραχών αερισμού-αιμάτωσης. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στο δοσολογικό σχήμα της προστακυκλίνης. Στα περισσότερα κέντρα η θεραπεία αρχίζει με αρχική δόση 2-4 ng/kg/min. Στη συνέχεια η δόση αυξάνεται κατά 1ng/kg/min κάθε εβδομάδα ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, μέχρι την τελική δόση των 20 ng/kg/min.

Η ταχυφυλαξία στο φάρμακο απαιτεί προοδευτική αύξηση της δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες η οποία, σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος θεραπείας, αποτελούν σημαντικά προβλήματα της θεραπευτικής αγωγής. Σε 3-12 μήνες από την έναρξη της θεραπείας απαιτείται δεξιός καρδιακός καθετηριασμός για αναπροσαρμογή της δόσης, καθορισμό της πρόγνωσης και ενδεχομένως, σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας, λήψη απόφασης για αποστολή του ασθενή προς μεταμόσχευση. Νεότεροι σε ηλικία ασθενείς με μικρότερη επίπτωση στη λειτουργική τους δραστηριότητα που παρουσιάζουν αιμοδυναμική και κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία κατά τον επανέλεγχο, έχουν την καλύτερη απάντηση στη μακροχρόνια θεραπεία με προστακυκλίνη.

Τα παραπάνω προβλήματα της θεραπείας με εποπροστενόλη οδήγησαν σε μελέτες για την ανακάλυψη και χρήση **νέων αναλόγων προστακυκλίνης** για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, που χορηγούνται υποδορίως (treprostinil), από του στόματος (beraprost sodium) ή με εισπνοή (iloprost).

Η **τρεπροστινίλη** είναι ένα τρικυκλικό βενζιδενικό παράγωγο της εποπροστενόλης με παρατεταμένη βιο-

διαθεσιμότητα (χρόνος ημίσειας ζωής 3 ώρες), που είναι χημικά σταθερό σε διάλυμα με φυσιολογικό ορό. Η τρεπροστινίλη είναι αγγειοδιασταλτικό της πνευμονικής κυκλοφορίας και έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Η κύρια ένδειξη χορήγησης είναι σε ασθενείς με PAH κατηγορίας II-IV. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια ή με συνεχή υποδόρια έγχυση με ειδική αντλία (ανάλογη με αυτή που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση ινσουλίνης) και καθετήρα σε δόση >10 ng/min. Στην τυχαioποιημένη, πολυκεντρική, με placebo ελεγχόμενη μελέτη των Simonneau και συν.,¹⁰ που συμπεριέλαβε 470 ασθενείς με PPH καθώς και PAH σχετιζόμενη με νόσους συνδετικού ιστού και συγγενείς καρδιοπάθειες, κατηγορίας II, III και IV, φάνηκε ότι η ομάδα της τρεπροστινίλης παρουσίασε, μετά θεραπεία 12 εβδομάδων, βελτίωση στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, στη δύσπνοια και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Η βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση ήταν δοσοεξαρτώμενη και πιο έκδηλη σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Εντούτοις, το 85% των ασθενών παρουσίασαν πόνο στο σημείο της έγχυσης (8% διέκοψαν τη θεραπεία), 24% είχαν προβλήματα λειτουργίας της αντλίας και τρεις παρουσίασαν αιμορραγία από το γαστρεντερικό. Τα οφέλη από τη θεραπεία διατηρήθηκαν επί 18 μήνες.

Η συνιστώμενη αρχική δόση της έγχυσης υποδορίως τρεπροστινίλης είναι 1,25 ng/kg/min, με σταδιακή αύξηση όχι περισσότερο από 1,25 ng/kg/min την εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες και στη συνέχεια αύξηση όχι περισσότερο από 2,5 ng/kg/min την εβδομάδα για το υπόλοιπο διάστημα της έγχυσης (με τελικό στόχο δοσολογία 10-15 ng/kg/min), ανάλογα με την κλινική απάντηση και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η **βεραπρόστη** είναι το πρώτο από του στόματος ανάλογο της προστακυκλίνης, με ταχεία απορρόφηση από το γαστρεντερικό και μέγιστη συγκέντρωση μετά 30 λεπτά στο αίμα. Η πρώτη τυχαioποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με placebo, για τη δράση του φαρμάκου στην PAH ήταν η ALPHABET που συμπεριέλαβε 130 ασθενείς με διαφορετικής αιτιολογίας PAH κατηγορίας II/III σε 13 κέντρα σε 6 ευρωπαϊκές χώρες, με διάρκεια 12 εβδομάδες.¹¹ Η ομάδα που πήρε το φάρμακο μελέτης (>40μg 4 φορές ημερησίως από του στόματος) παρουσίασε βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση και στη δύσπνοια χωρίς στατιστικά σημαντική μεταβολή των αι-

μοδυναμικών μετρήσεων. Η βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που μπορούσαν να ανεχθούν υψηλότερες δόσεις ($>80 \mu\text{g}$ 4 φορές ημερησίως).

Η **ιλοπρόσθη** είναι χημικώς σταθερό ανάλογο της προστακυκλίνης που μπορεί να χορηγηθεί σε εισπνεόμενη μορφή. Είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην οξεία δοκιμασία αγγειοδιαστολής (υπερέχει της εισπνοής 40 ppm NO), έχει εκλεκτική δράση στους πνεύμονες με λιγότερες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να πετύχει κλινική βελτίωση σε χαμηλότερες δόσεις σε σχέση με την ενδοφλέβια προστακυκλίνη. Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη (AIR trial) σε 204 ασθενείς κατηγορίας III-IV με PPH και PAH σχετιζόμενη με νοσήματα κολλαγόνου και ανεγχείρητη χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, διάρκειας 12 εβδομάδων, έδειξε βελτίωση της λειτουργικής κατηγορίας, της δύσπνοιας, της απόστασης βάδισης και των αιμοδυναμικών παραμέτρων στην ομάδα της ιλοπρόσθη¹². Η ημερήσια δόση της ιλοπρόσθη ήταν $2,5 \mu\text{g}$ ή $5 \mu\text{g}$, έξι ή εννέα φορές την ημέρα (μέγιστη δόση $45 \mu\text{g}$ /ημέρα, μέση δόση $30 \mu\text{g}$ /ημέρα). Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ερυθρίμα προσώπου, πόνος στη σιαγόνα, κεφαλαλγία, βήχας και συγκοπικά επεισόδια κυρίως στα μεσοδιαστήματα των εισπνοών και κατά τη διάρκεια άσκησης. Η βραχεία διάρκεια δράσης της εισπνεόμενης ιλοπρόσθη σημαίνει ότι απαιτούνται συχνές εισπνοές (6-12 φορές ημερησίως) για να επιτευχθεί μόνιμο αποτέλεσμα σε μακροχρόνιες θεραπείες. Αυτό, σε συνδυασμό με την αναγκαία διακοπή των εισπνοών στη διάρκεια της νύχτας, αποτελούν προβλήματα στην εφαρμογή της θεραπείας. Η βελτίωση των συσκευών νεφελοποίησης μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στην ευρύτερη διάδοση με εισπνεόμενα ανάλογα προστακυκλίνης.

Γενικότερα, όσον αφορά στα ανάλογα προστακυκλίνης, μόνο μία αναδρομική μελέτη¹³ έχει δείξει όφελος στην επιβίωση με αυτούς τους παράγοντες ενώ δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκριτικές μελέτες με την εποπροστενόλη. Ως συνέπεια της απουσίας τέτοιων μελετών, δεν συνιστάται γενίκευση της χρήσης τους. Εντούτοις όλοι οι παράγοντες αυτοί αυξάνουν σημαντικά την ικανότητα για άσκηση και βελτιώνουν τις αιμοδυναμικές μετρήσεις. Η χρήση τους είναι αποδεκτή σε ασθενείς με PPH κατηγορίας II ή σε αρχόμενη, σταθερή κατηγορία

III. Επίσης, γίνεται πλέον αποδεκτή η μετάβαση από την ενδοφλέβια προστακυκλίνη σε εναλλακτικές μορφές θεραπείας όπως υποδόρια τρεπροστινίλη ή χορήγηση από το στόματος μποζεντάνης, σε ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση ή σε περιπτώσεις δυσανοχής ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια θεραπείας με εποπροστενόλη.¹⁴⁻¹⁵

ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ (NO)

Το NO αδρανοποιεί τη γουανυλκυκλάση στα λεία μυϊκά κύτταρα των πνευμονικών αγγείων, με αποτέλεσμα αύξηση του cGMP και ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο αγγειοδιαστολή. Όταν εισπνέεται, συνδέεται ταχύτατα με την αιμοσφαιρίνη και δεν διαχέεται στην κυκλοφορία, αποτρέποντας έτσι τη συστηματική αγγειοδιαστολή. Συνεπώς, το NO, όταν χορηγείται ως εισπνεόμενο, δυνητικά αποτελεί ένα εκλεκτικό αγγειοδιασταλτικό της πνευμονικής κυκλοφορίας. Αν και υπάρχει σημαντική εμπειρία στη χρήση του NO στη βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης σε διάφορες κλινικές καταστάσεις (στην PH των νεογνών, σε ARDS, μεταμόσχευση πνευμόνων), ο ρόλος του στη χρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση της PPH παραμένει υπό διερεύνηση.¹ Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρόνιας χορήγησης του εισπνεόμενου NO.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ-1 (ERAS) ΣΤΗΝ PAH

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης στην PAH αιτιολογείται από τα παρακάτω δεδομένα¹⁶: i. Τα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 (ET-1) στην PAH είναι υψηλά, ii. Η ET-1 προκαλεί αγγειοσυσπωση και υπερπλασία των μυϊκών κυττάρων, iii. Αυξημένα επίπεδα ET-1 στο πλάσμα σχετίζονται με το στάδιο της νόσου και την πρόγνωση¹⁷, iv. Υπάρχει υψηλή συγκέντρωση υποδοχέων ET-1 στις ιστολογικές αλλοιώσεις (plexiform lesions) στην PAH.

Η **μποζεντάνη (bosentan)** είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων ET_A και ET_B της ενδοθηλίνης-1, που βρίσκεται στις λείες μυϊκές ίνες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Χορηγείται από το στόμα και ανταγω-

νίζεται τις δράσεις της ενδοθηλίνης. Η μποξεντάνη έχει δράση αγγειοδιασταλτική, αντιφλεγμονώδη και ανασταλτική της υπερτροφίας και ίνωσης. Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Έχουν πραγματοποιηθεί δύο μεγάλες πολυκεντρικές, με placebo ελεγχόμενες μελέτες για τους ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης στην PAH^{18,19}. Η BREATHE-1, περιέλαβε 213 ασθενείς με PPH και PAH σχετιζόμενη με σκληρόδεσμα, κατηγορίας III και IV. Τη 16^η εβδομάδα οι ασθενείς που θεραπεύονταν με μποξεντάνη παρουσίασαν σε σχέση με το placebo, βελτίωση της απόστασης βάδισης, της δύσπνοιας στην κλίμακα Borg, της λειτουργικής NYHA κατηγορίας, και κυρίως καθυστέρηση της κλινικής επιδείνωσης.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων παρουσίασε το 9,7% των ασθενών και στο 2% ήταν αναγκαία η διακοπή του φαρμάκου. Σε ομάδα 85 ασθενών που έγινε επιπλέον υπερηχογραφικός έλεγχος, βρέθηκε βελτίωση των υπερηχογραφικών ευρημάτων σχετιζομένων με την PAH στους ασθενείς που θεραπεύονταν με μποξεντάνη.²⁰

Προς το παρόν, η μποξεντάνη έχει ένδειξη σε ασθενείς με σταθερή PAH κατηγορίας III ή IV κατά NYHA σε δόση 125 mg bid, από του στόματος (τον πρώτο μήνα 62,5 mg bid), απαιτείται δε μηνιαίος έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, ερύθημα, οίδημα κάτω άκρων, υπόταση, αίσθημα παλμών, δυσπεψία και αίσθημα κόπωσης. Χορήγηση της μποξεντάνης σε συνδυασμό με ενδοφλέβια προστακυκλίνη ή υποδόρια τρεπροστινίλη εμφανίζεται να είναι ασφαλής και, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, επιτρέπει τη μετάβαση από την παρεντερική προστακυκλίνη σε θεραπεία από το στόμα.¹⁴⁻¹⁵

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ

Το NO προκαλεί αγγειοδιαστολή με ενεργοποίηση της γουανυλικής κυκλάσης, μέσω του μεσολαβητή cGMP. Η αποβολή του cGMP στα ούρα ασθενών με PPH είναι αυξημένη και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, γεγονός που πιθανώς πρόκειται για προστατευτική, αντισταθμιστική απάντηση στην πνευμονική υπέρταση.²¹ Η **σιλντεναφίλη** είναι εκλεκτικός αναστολέας της ειδικής για το cGMP φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE 5), που βρίσκεται σε επικράτηση στο πνευ-

μονικό αγγειακό δίκτυο. Η σιλντεναφίλη σε υγιείς εθελοντές προκάλεσε ελάττωση της πνευμονικής υπέρτασης που προκλήθηκε από υποξία.²²

Επίσης η σιλντεναφίλη ενισχύει τη δράση της προστακυκλίνης και έχει χρησιμοποιηθεί σε χαμηλές δόσεις με καλά αποτελέσματα σε συνδυασμό με εισπνεόμενη ιλοπρόστη, επιτρέποντας την αύξηση των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των εισπνοών.²³ Σε άλλη μελέτη, η χορήγηση σιλντεναφίλης για 6 μήνες σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμη χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση βελτίωσε τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και την ικανότητα για άσκηση.²⁴ Σε ασθενείς με βαριά πνευμονική ίνωση και δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, η χορήγηση σιλντεναφίλης προκάλεσε εκλεκτική πνευμονική αγγειοδιαστολή και βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων.²⁵

Για την αποσαφήνιση του ρόλου της σιλντεναφίλης στη θεραπεία της PAH, απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες στη χορήγηση του φαρμάκου μόνου ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες όπως τα ανάλογα προστακυκλίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης 1.

L-ΑΡΓΙΝΙΝΗ

Η L-αργινίνη είναι απαραίτητη στην σύνθεση του NO και θα μπορούσε να έχει θεραπευτικό ρόλο στην PAH. Η χορήγηση L-αργινίνης σε ασθενείς με PAH προκάλεσε πτώση της πίεσης της πνευμονικής και των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων²⁶ σε μία μελέτη όμως άλλοι ερευνητές δεν μπόρεσαν να αναπαραγάγουν αυτό το εύρημα.^{27,28} Σε ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε 19 ασθενείς με PAH, η χορήγηση από το στόμα L-αργινίνης για μία εβδομάδα αύξησε τις συγκεντρώσεις της L-αργινίνης και L-κιτροουλίνης (υποπροϊόν του μεταβολισμού της L-αργινίνης) και βελτίωσε τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου στη διάρκεια της άσκησης.²⁹ Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τα αποτελέσματα χορήγησης L-αργινίνης, όπως και για τη συγχορήγησης της με άλλους παράγοντες. Σε εξέλιξη βρίσκεται η μελέτη PHAST για τα αποτελέσματα της per os χορήγησης L-αργινίνης σε 120 ασθενείς με PAH.

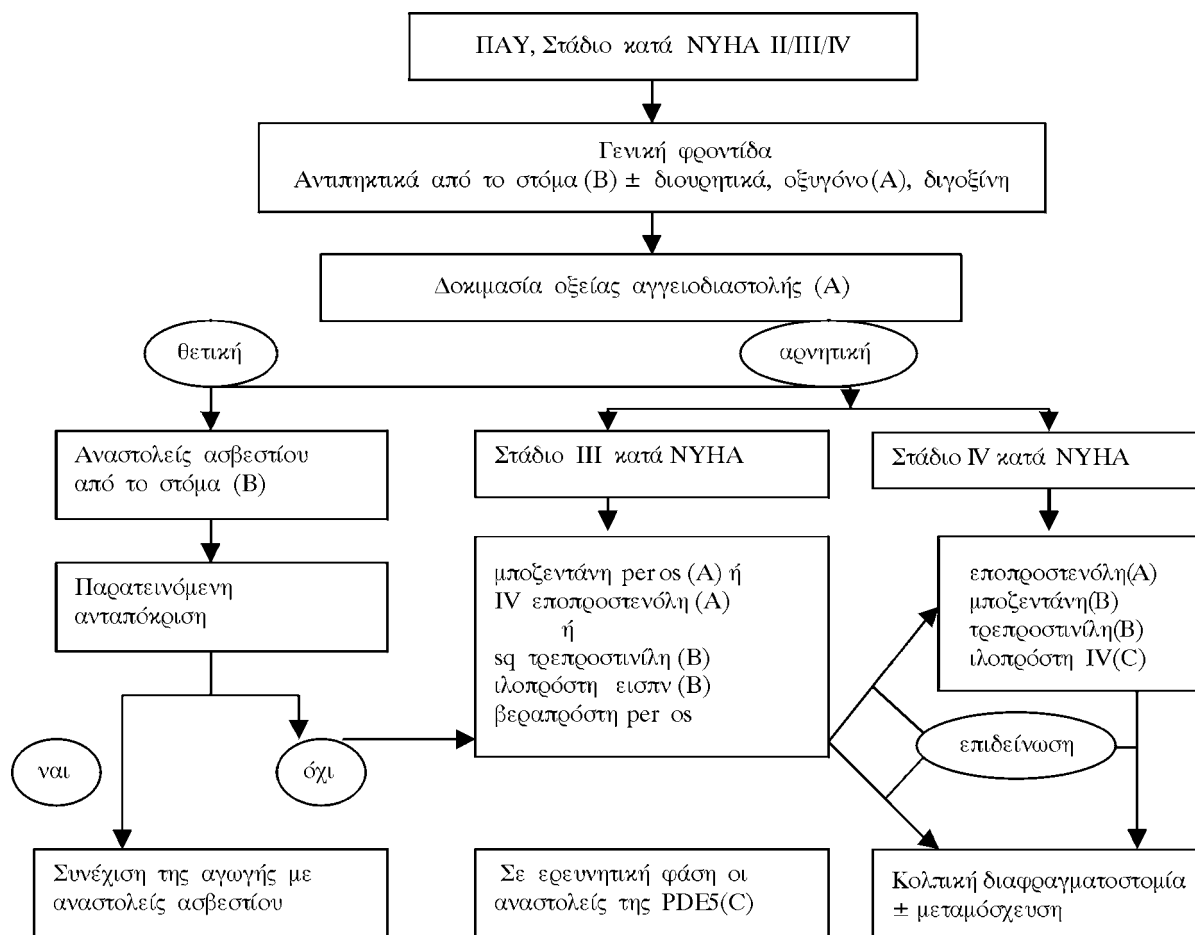
Η αποτελεσματικότητα των νέων φαρμακευτικών ουσιών, όπως τα νεότερα ανάλογα προστακυκλίνης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης-1 και οι

αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης στην επιβίωση των ασθενών με PPH, πρέπει να αποσαφηνιστεί περαιτέρω. Εντούτοις, η διάθεση διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών, κάνει πλέον δυνατή την κλιμάκωση και αποκλιμάκωση της θεραπείας με μετάβαση από τη μια κατηγορία φαρμάκων στην άλλη καθώς επίσης και το συνδυασμό φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης που δρουν συνεργικά στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο (Εικόνα 3).

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Η μεταμόσχευση πνευμόνων αποτελεί την τελική θεραπευτική λύση της PPH. Στις ενδείξεις για μεταμόσχευση περιλαμβάνονται: λειτουργική κατηγορία III/IV

παρά την πλήρη φαρμακευτική θεραπεία, καρδιακός δείκτης $< 2 \text{ L/min/m}^2$, πίεση δεξιού κόλπου $> 15 \text{ mmHg}$ και μέση πίεση της πνευμονικής $> 55 \text{ mmHg}$ ³¹. Ασθενείς με μεταμόσχευση ενός πνεύμονα έχουν παρόμοια επιβίωση και αιμοδυναμική βελτίωση με αυτούς με αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση, αλλά παρουσιάζουν μεγαλύτερες διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης και υψηλότερη θνητότητα που σχετίζεται με επιπλοκές από το μόσχευμα (βλάβη από επαναιμάτωση ή μεγάλη επίπτωση στην αναπνευστική λειτουργία σε περίπτωση χρόνιας απόρριψης). Σε ασθενείς με PPH υποψήφιους για μεταμόσχευση, η επέμβαση εκλογής είναι η αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνεύμονα. Η ανάπτυξη αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (χρόνια απόρριψη) συμβαίνει νωρίτερα και πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν μόσχευ-



Κατόπιν τροποποίησης από τη βιβλιογραφική παραπομπή 30.

A: επίπεδο τεκμηρίωσης υψηλό, B: επίπεδο τεκμηρίωσης μέτριο, C: επίπεδο τεκμηρίωσης χαμηλό

Εικόνα 3. Αλγόριθμος για τη θεραπευτική προσέγγιση της πνευμονικής υπέρτασης

μα για αντιμετώπιση PPH, σε σχέση με τις λοιπές παθήσεις. Με την ανάπτυξη νέων και πιο αποτελεσματικών φαρμακευτικών θεραπειών για την PPH, η απόφαση για αποστολή του ασθενή για μεταμόσχευση γίνεται ολοένα και δυσκολότερη. Θα πρέπει να καθοριστούν ακριβείς προγνωστικοί δείκτες που αφορούν την επιβίωση των ασθενών που ακολουθούν θεραπεία με τους νέους φαρμακευτικούς παράγοντες.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων ET_A της ενδοθηλίνης βρίσκονται ήδη σε εφαρμογή σε κλινικές μελέτες. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των ET_A είναι ενδεχομένως πιο αποτελεσματικός στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, επειδή διατηρείται η δράση των ET_B που ενέχονται στην κάθαρση της ενδοθηλίνης και στην πρόκληση αγγειοδιαστολής με απελευθέρωση NO. Η **σιταξεντάνη (sitaxsentan)** είναι 6000 φορές πιο εκλεκτική στον ανταγωνισμό των ET_A σε σχέση με τους ET_B. Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη³² σε 178 ασθενείς με PAH, η σιταξεντάνη βελτίωσε την ικανότητά τους για άσκηση (δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών), τη λειτουργική κατηγορία και τις αιμοδυναμικές μετρήσεις. Η **αμπρισεντάνη (am-**

brisentan) είναι ένας άλλος εκλεκτικός ανταγωνιστής που προς το παρόν βρίσκεται σε κλινική μελέτη φάσης III.

Η γενετική της PPH στο μέλλον θα φέρει μεγάλες αλλαγές στην αντιμετώπιση της νόσου. Η μελέτη οικογενειών με PPH, οδήγησε στην ανακάλυψη του πρωταρχικού γονιδίου της οικογενούς PPH, του BMPR2 στο χρωμόσωμα 2q33. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που προκύπτουν από μεταλλάξεις του BMPR2 θα ερευνηθούν και θα αποσαφηνιστούν περαιτέρω. Επίσης, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την αναγνώριση περιβαλλοντικών παραγόντων καθώς και ρυθμιστικών γονιδίων που επιδρούν στη λειτουργία του γονιδίου BMPR2.

Με την πρόοδο της έρευνας πάνω σε αυτά τα θέματα, θα είναι δυνατός ο σχεδιασμός νέων θεραπειών που θα αντισταθμίζουν τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς της PPH κατά τη γένεσή τους. Επιπρόσθετα, η διαλογή (screening) για την αναγνώριση ασυμπτωματικών ατόμων που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο BMPR2 και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για νόσο, θα επιτρέψει μελέτες σχετικά με το εάν η φαινοτυπική έκφραση της νόσου μπορεί να αποφευχθεί. Συνεπώς, η επόμενη δεκαετία, αναμένεται ότι θα φέρει σημαντικές εξελίξεις στη διαγνώση, θεραπεία και έκβαση της PPH.

SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension: New therapeutic modalities

Pitsiou G.G., Argiropoulou-Pataka P.

Respiratory Insufficiency Unit, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki

*Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined as a group of diseases characterized by identical pathological changes of the pulmonary microcirculation. The disease is associated with poor prognosis and before the introduction of intravenous prostacyclin, median life expectancy from the time of diagnosis was 2.8 years. Continuous intravenous administration of epoprostenol improved survival of patients with PAH and currently is considered as the most effective therapy. Nevertheless, this therapy presents significant difficulties in the modality of administration and also systemic side-effects. Owing to the problems with epoprostenol, new prostacyclin analogues administered subcutaneously (treprostinil), orally (beraprost) and by inhalation (iloprost), have been sought for the treatment of PAH. Other emerging therapies for treatment of PAH include endothelin-1 receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors and L-arginine. The impact of new therapies on survival of patients with PAH and also the combination of diverse drugs need further investigation. **Pneumon 2005, 18(2):144-155.***

Key words: *Pulmonary arterial hypertension, epoprostenol, new prostacyclin analogues, endothelin-1 receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors, L-arginine*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rich S, ed. Primary pulmonary hypertension: executive summary. Presented at: World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. September 6-10, 1998; Evian, France.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-23.
3. Sulika R, Poon M. Current medical treatment of pulmonary arterial hypertension. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2004; 71(2):103-114.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-349.
5. Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20:1037-1049.
6. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:485-491.
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296-302.
8. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to scleroderma spectrum of disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425-434.
9. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:273-77.
10. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800-804.
11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1496-1502.
12. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329.
13. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1188-92.
14. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Safety and efficacy of bosentan combined with epoprostenol in patients with severe pulmonary arterial hypertension (abst). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(7):A441.
15. Channick RN, Kim N, Lombardi S, et al. Addition of bosentan to patients with pulmonary arterial hypertension receiving chronic epoprostenol or treprostinil is well tolerated and allows for weaning or discontinuation of prostacyclin in some patients (abst). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(7):A441.
16. Rubin LJ, Roux S. Expert Opin. *Investig. Drugs* 2002; 11(7):991-1002.
17. Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:A48.
18. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-1123.
19. Rubin LJ, Babesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
20. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:224A.
21. Bogdan M, Humbert M, Francoual J, et al. Urinary cGMP concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1998; 53:1059-62.
22. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104:424-28.
23. Ghofrani HA, Wiedermann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515-522.
24. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1139-1141.
25. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hyperten-

- sion: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:895-900.
26. Mehta S, Stewart DJ, Langleben D, et al. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 92:1539-45.
27. Baudouin SV, Bath P, Martin JF, Du Bois R, Evans TW. L-arginine infusion has no effect on systemic haemodynamics in normal volunteers, or systemic and pulmonary haemodynamics in patients with elevated pulmonary vascular resistance. *Br J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34:323-28.
28. Boger RH, Mugge A, Bode-Boger SM, Heinzl D, Hoper MM, Frolich JC. Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34:323-28.
29. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:887-91.
30. Badech DB, Abman SH, Ahearn GS et al. Medical therapy of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:35S-62S.
31. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:335-39.
32. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:441-447.

Εγχείρηση μείωσης όγκου του πνεύμονα: Από την πλευρά του Πνευμονολόγου

Ε. Γάκη,
Σ. Λουκίδης

Πνευμονολογική Κλινική ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: Εγχείρηση μείωσης όγκου πνεύμονα, ΧΑΠ, επιβίωση, περιορισμός ροής, NETT

Αλληλογραφία:
Σ. Λουκίδης,
Σμόλκικα 2, 166 73 Βούλα, Αθήνα
Τηλ.: 2108954603, Fax: 2107237578,
e-mail: ssat@hol.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η εγχείρηση μείωσης όγκου του πνεύμονα (Lung Volume Reduction Surgery – LVRS) αποτελεί επεμβατική προσέγγιση για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και αφορά κυρίως στο πνευμονικό εμφύσημα. Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει σημαντικές βελτιώσεις σε παραμέτρους που αφορούν στην αναπνευστική λειτουργία, την ποιότητα ζωής, την ικανότητα για άσκηση και τη δύσπνοια. Παρά τα παραπάνω ευρήματα, ο χρόνος παραμονής της βελτίωσης διαφέρει μεταξύ των ερευνητικών κέντρων, ενώ η επιβίωση, σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία, φαίνεται να μη διαφέρει σημαντικά. Η πιο καλά σχεδιασμένη και αντιπροσωπευτική μελέτη που διαπραγματεύεται την αξία της LVRS σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία είναι η NETT. Τα κυριότερα ευρήματα της αφορούν στην κατάδειξη μια ειδικής ομάδας με εμφύσημα άνω λοβών και χαμηλή ικανότητα για άσκηση που φαίνεται να παρουσιάζει θετικές διαφορές στην επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα η οποία υπεβλήθη σε συντηρητική φαρμακευτική θεραπεία. Οι ασθενείς με ομοιογενές εμφύσημα, χαμηλή διάχυση και χαμηλή FEV₁ (<30% της αναμενόμενης) βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο θνητότητας στο χρονικό διάστημα 30-90 ημερών μετά την επέμβαση. Οι κυριότεροι προβληματισμοί για την αξία της LVRS είναι ο μη καθορισμός της συγκρινόμενης με αυτήν συντηρητικής αγωγής και κυρίως η χρησιμοποίηση ως συντηρητικής αγωγής φαρμάκων που δεν έχουν καμία σχέση με τα σημερινά χορηγούμενα. Οι πρόσφατα άλλωστε τροποποιημένες πνευμονολογικές οδηγίες για τη νόσο αναφέρουν ότι, παρά την ύπαρξη ενθαρρυντικών μελετών για την αποτελεσματικότητα της LVRS και μέχρι την ολοκλήρωση μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που θα συγκρίνουν τη μέθοδο με πιο σύνθετη φαρμακευτική παρέμβαση, η σύγχρονη πνευμονολογία πρέπει να αντιμετωπίζει με σκεπτικισμό και σύνεση την ευρεία χρησιμοποίηση της LVRS. *Πνεύμων* 2005, 18(2):156-162.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΧΑΠ είναι μία προβλέψιμη νόσος που αντιμετωπίζεται θεραπευτικά και χαρακτηρίζεται από περιορισμό ροής του αέρα που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμος. Ο περιορισμός αυτός είναι συνήθως προοδευτικός και συνδέεται με μια παθολογική φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων σε ερεθιστικά σωματίδια ή αέρια, κυρίως προερχόμενα από το κάπνισμα. Παρ' όλο που θεωρείται νόσος των πνευμόνων, η ΧΑΠ παρουσιάζει και σημαντικές συστηματικές εκδηλώσεις.¹

Η σπироμετρική ταξινόμηση σταδιοποιεί τη νόσο σε 4 στάδια βαρύτητας με βάση την απαραίτητη παρουσία λόγου $FEV_1/FVC \leq 70\%$ και την απόλυτη τιμή % της αναμενόμενης μετά από βρογχοδιαστολή FEV_1 . Η θεραπεία της νόσου αποσκοπεί στη μείωση των συμπτωμάτων, την αύξηση της δυνατότητας για άσκηση, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση του αριθμού και της βαρύτητας των παροξύνσεων. Η βρογχοδιασταλτική θεραπεία, κυρίως με μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά, θεωρείται η πρωταρχική θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ενδείκνυνται σε ασθενείς με συχνές παροξύνσεις και $FEV_1 < 50\%$ της αναμενόμενης. Το πρόγραμμα αποκατάστασης αφορά σε παρέμβαση στο συστηματικό σκέλος της νόσου και θεωρείται ότι αποτελεί συμπληρωματική αγωγή στη θεραπεία. Οι χειρουργικές θεραπείες αφορούν στα στάδια σοβαρής και πολύ σοβαρής νόσου σε ειδικά επιλεγμένους ασθενείς. Περιλαμβάνουν εκτομή μεγάλων φυσαλίδων (bullectomy) [evidence C], χειρουργική ελάττωση όγκου του πνεύμονα (LVRS) [evidence C] και τέλος μεταμόσχευση [evidence C].²

Η εκτομή μεγάλων φυσαλίδων φαίνεται να αφορά κυρίως σε ασθενείς με $FEV_1 > 40\%$ αναμενόμενης, χωρίς βρογχοδιασταλτική αναστρεψιμότητα, με φυσιολογική διάχυση, με απουσία υπερκαπνίας και αερώδη κύστη που απεικονιστικά καταλαμβάνει $> 1/3$ του ενός ημιθώρακιού. Η μεταμόσχευση πνεύμονα θεωρείται σήμερα επέμβαση υψηλού κόστους με μειωμένη διαθεσιμότητα μοσχευμάτων. Παρ' ότι ουσιαστικά δεν αλλάζει τη θνησιμότητα από τη νόσο, θεωρείται ότι αφορά σε ασθενείς με τελικού σταδίου εμφύσημα, χαρακτηριζόμενους από $FEV_1 < 35\%$ αναμενόμενης, $PaO_2 < 55-60\text{mmHg}$, $PaCO_2 > 50\text{mmHg}$ και παρουσία δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης.³ Πρέπει να σημειώσουμε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε LVRS παραμένουν υπο-

ψήφιοι και για μεταμόσχευση πνεύμονα εφ' όσον πληρούνται τα απαραίτητα κριτήρια. Θα μπορούσε μάλιστα κανείς να υποστηρίξει τη θεωρία ότι η LVRS είναι εκείνη η τεχνική που πιθανά να βοηθά στη μεταβατική περίοδο αναμονής πριν τη μεταμόσχευση. Δυστυχώς όμως η υποστήριξη μιας τέτοιας θεωρίας όχι μόνο δεν τεκμηριώνεται από βιβλιογραφικά δεδομένα αλλά σε μια από τις τελευταίες μελέτες υποστηρίζεται ότι η πραγματοποίηση LVRS πριν τη μεταμόσχευση δεν επηρεάζει θετικά τη μετά μεταμόσχευση έκβαση του ασθενούς.⁴

Θα προσπαθήσουμε να αναπτύξουμε τη βιβλιογραφική παρουσία της LVRS και να αναλύσουμε με κριτική θεώρηση τη θέση του σύγχρονου πνευμονολόγου απέναντί της.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ-ΤΕΧΝΙΚΗ

Η χειρουργική επέμβαση μείωσης όγκου του πνεύμονα LVRS εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1957 από τους Brantigan και Mueller σε ασθενείς με διάχυτο εμφύσημα. Λόγω της υψηλής θνησιμότητας και νοσηρότητας η μέθοδος δεν έγινε αποδεκτή. Το 1995 ο Cooper και οι συνεργάτες του επανεισηγάγαν βελτιωμένη την τεχνική του LVRS. Η επέμβαση του LVRS γίνεται με μέση στερνοτομή, με VATS και σπανιότερα με πλάγια θωρακοτομή. Η LVRS πιστεύεται ότι επικεντρώνεται στο τμήμα του νοσούντος πνεύμονα όπου η νόσος είναι μη αναστρέψιμη. Στην επέμβαση αυτή ο χειρουργός προσεγγίζει τις υπερδιατεταμένες περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος που αποκαλούνται περιοχές στόχοι. Τις περισσότερες φορές ο χειρουργός έχει ως σκοπό να αφαιρέσει το 20 με 30% κάθε πνεύμονα, κυρίως από τις ανώτερες ζώνες. Η εκτομή μπορεί να γίνει είτε με νυστέρι είτε με laser.³ Πρώτα προσεγγίζεται ο περισσότερο πάσχων πνεύμονας. Οι περιοχές στόχοι εντοπίζονται σε προεγχειρητικές εξετάσεις (αξονική τομογραφία θώρακος, σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης των πνευμόνων) καθώς και με άμεση επισκόπηση. Η ελάττωση του όγκου του πνεύμονα θεωρείται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της υπερδιάτασης, την αύξηση της ελαστικής πίεσης και την αύξηση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών, βελτιώνοντας τη μηχανική τους απόδοση. Άλλωστε οι περισσότερες αναφορές υποστηρίζουν ότι μέρος του προσδοκώμενου αποτελέσματος αποτελεί και η μείωση της αντίστασης των

αεραγωγών και η αύξηση της εκπνευστικής ροής, σημεία που χρήζουν όμως περαιτέρω σχολιασμού.

ΤΙ ΔΕΙΧΝΟΥΝ ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ;

Αν εξετάσει κανείς όλες τις μελέτες που αφορούν στην LVRS αλλά σταθεί κυρίως στη μελέτη NETT (National Emphysema Treatment Trial), η οποία αποτελεί την πιο μεγάλη τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη που σχετίζεται με το θέμα, πρέπει πρώτα να δει ποιές παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν ως παράμετροι αξιολόγησης, τί διαφορές υπήρχαν στην επιβίωση και ποιά η χρησιμότητα της επέμβασης σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία. Αν συνοψίσουμε τις μέχρι τώρα σημαντικότερες μελέτες,⁵⁻⁸ οι κυριότερες παράμετροι αξιολόγησης περιελάμβαναν τη δύσπνοια, την ανοχή στην άσκηση, την ποιότητα ζωής, την PaO₂, τη διαχυτική ικανότητα και την υπερδιάταση μέσω της μέτρησης της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC), του υπολειπόμενου όγκου (RV), της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC) και του λόγου των δύο τελευταίων. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν βελτίωση των παραμέτρων που φαίνεται να είναι σημαντική κατά τους πρώτους 6 μήνες, ακολουθούμενη από προοδευτική επιδείνωση στο χρονικό διάστημα των επόμενων 6-36 μηνών και με τελικό αποτέλεσμα την επάνοδο στα προ LVRS επίπεδα. Υπάρχουν όμως και αναφορές που υποστηρίζουν βελτίωση σε χρονικό διάστημα που φθάνει και τα 5 έτη, με τη μόνη διαφορά ότι αυτές δεν αφορούν σε όλους τους ασθενείς αλλά κάποιο ποσοστό από αυτούς. Παράλληλα, πρέπει να τονισθεί ότι, η συγκρινόμενη συντηρητική θεραπεία παρουσιάζει προοδευτική επιδείνωση με έκπτωση των αξιολογούμενων παραμέτρων. Παράμετροι αξιολόγησης όπως ο δείκτης BMI και η διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλιάς, που αξιολογούνται σε δύο διαφορετικές μελέτες, οδηγώντας στη θεωρία ότι η επιτυχία της LVRS παρεμβαίνει θετικά και στο συστηματικό σκέλος της νόσου, πρέπει να θεωρούνται μεμονωμένες μιάς και δεν έχουν τεκμηριωθεί σε μεγαλύτερο πληθυσμιακό επίπεδο και με πιο αξιόπιστη μεθοδολογία.^{9,10} Το βασικό ερώτημα που εγείρεται, όταν διαβάσει κανείς τις μελέτες που διαπραγματεύονται τη LVRS, είναι η απουσία καθορισμένων κριτηρίων εισόδου, ο διαφορετικός τρόπος αξιολόγησης και η μη αποσαφήνιση του όρου συντηρητική θεραπεία. Στον τομέα μάλι-

στα της συντηρητικής αγωγής πρέπει να σταθούμε ιδιαίτερα σε προσπάθεια μελέτης να συγκρίνει την αποκατάσταση με τη LVRS -με υπερισχύουσα τη δεύτερη στα αποτελέσματα- όπου η παράλληλη συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση δεν αναφέρεται καθόλου, δίνοντας την εντύπωση ότι, σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η φαρμακευτική αγωγή μάλλον απουσιάζει από το πλάνο αντιμετώπισης.¹¹ Τέλος δίνεται η εντύπωση ότι κάποια κέντρα μάλλον κατέχουν πιο επαρκή χειρουργική εμπειρία που μεταφράζεται στους δείκτες βελτίωσης, την επιβίωση και το χρονικό διάστημα που τις καθορίζει. Αυτά τα βιβλιογραφικά κενά πιστεύουμε ότι ώθησαν την Εθνική Επιτροπή Έρευνας των ΗΠΑ για τη Θεραπεία του Εμφυσήματος να ξεκινήσει μια μελέτη (NETT),¹² συγκρίνοντας τα αποτελέσματα μετά την εγχείρηση με LVRS με τη συνηθισμένη συντηρητική θεραπευτική αγωγή. Από τους 3.777 ασθενείς που εξετάστηκαν τυχαιοποιήθηκαν οι 1.218. Από αυτούς, 608 υποβλήθηκαν σε LVRS και 610 σε συντηρητική- φαρμακευτική αγωγή μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης 6-10 εβδομάδων. Κύριες παράμετροι αξιολόγησης ήταν η θνησιμότητα και η ανοχή στην άσκηση. Δευτερεύουσες παράμετροι αξιολόγησης ήταν η αναπνευστική λειτουργία, η ποιότητα ζωής, ο βαθμός δύσπνοιας και η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης. Έγιναν μετρήσεις μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης και πριν την τυχαιοποίηση των ασθενών, ενώ η περαιτέρω αξιολόγηση έγινε σε 6 και 12 μήνες και μετά κάθε χρόνο με τελική δημοσιευμένη αξιολόγηση τους 24 μήνες. Αν αναλύσει κανείς τα αποτελέσματά της θα δει ότι, για πρώτη φορά, η μέθοδος της LVRS αξιολογείται σε ειδικές ομάδες ασθενών που προέκυψαν βάσει της εντόπισης του εμφυσήματος και της ανοχής στην άσκηση. Τι γίνεται όμως με το μείζον θέμα της επιβίωσης; Αυτό το φλέγον θέμα της ΧΑΠ, που φαίνεται να σχετίζεται με τη παράλληλη απώλεια της FEV₁, στην πλειοψηφία των ασθενών δεν φαίνεται να βρίσκει τη λύση του μιας και ουσιαστικά, στην πλειονότητα των καλά σχεδιαζόμενων μελετών με προεξάρχουσα τη μελέτη NETT, δεν φαίνεται να διαφέρει από τη συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση. Σίγουρα όμως η μελέτη NETT κάνει ένα βήμα μπροστά μιάς και θεωρεί ότι μπορεί πλέον να χαρακτηρίσει συγκεκριμένη ομάδα που θα κερδίσει στη επιβίωση με την εφαρμογή της τεχνικής. Στη μελέτη NETT και για τους ασθενείς που μετέπειτα χαρακτηρίστηκαν υψηλού κινδύνου η θνησιμότητα στις

30 ημέρες μετά τη LVRS έφθασε σε υψηλά ποσοστά αγγίζοντας το 16% (με τη συντηρητική αγωγή να μην έχει κανένα ουσιαστικά περιστατικό θανάτου και συγκεκριμένα, ποσοστό 0,2%).¹³ Στις 90 ημέρες η θνησιμότητα εξακολουθεί να είναι υψηλότερη στην ομάδα της LVRS με υπερισχύουσα και πάλι τη μετέπειτα καθορισθείσα ομάδα υψηλού κινδύνου (7,9 vs 1,3%). Στους ασθενείς χωρίς υψηλό κίνδυνο η θνησιμότητα στις 30 ημέρες ήταν 2% για τη LVRS και 0,2% για αυτούς με τη συντηρητική αγωγή. Στις 90 δε ημέρες 5,2% και 1,2% αντίστοιχα. Το πρώτο λοιπόν ερώτημα που εγείρεται από τα παραπάνω είναι: Ποιοι ασθενείς θεωρούνται ιδανικοί υποψήφιοι για LVRS; Αυτό όμως που πρέπει κανείς να τονίσει είναι ότι η ένδειξη για LVRS είναι σαφώς διαφορετική από την ορολογία του ποιοί τελικά είναι οι ασθενείς που ωφελούνται περισσότερο από αυτή. Ως κατάλληλοι ασθενείς που μπορούν να υποβληθούν σε LVRS θεωρούνται αυτοί με ιστορικό και κλινική εξέταση συμβατά με πνευμονικό εμφύσημα, ηλικία μικρότερη των 75 ετών, αποχή από το κάπνισμα τουλάχιστον για 4 μήνες, FEV₁ μετά από βρογχοδιαστολή μικρότερη από το 35-40% της αναμενόμενης, TLC μεγαλύτερη από 120% της αναμενόμενης, RV μεγαλύτερο από 150% του προβλεπόμενου, περιορισμένη δραστηριότητα καθημερινών ασχολιών, αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας να ελέγξει τα συμπτώματα της νόσου, διαπίστωση εντοπισμένης υπερδιάτασης των πνευμόνων κατά προτίμηση στους άνω λοβούς (διαπιστωμένη με αξονική τομογραφία ή με συνδυασμό σπινθηρογραφίας με αερισμού/αιμάτωσης). Οι αντενδείξεις αφορούν σε συνυπάρχουσα νόσο με μεγάλο εγχειρητικό κίνδυνο, προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από δύο χρόνια, παχυσαρκία ή καχεξία, στεφανιαία νόσος, μη αποχή από το κάπνισμα, ανεπάρκεια α₁ αντιθρυψίνης, συνυπάρχουσα κακοήθεια, ηλικία > 75 ετών, παρουσία καταστάσεων όπως κατάθλιψη, μη δυνατότητα συμμετοχής σε πρόγραμμα αποκατάστασης προεγχειρητικώς, δυσμορφία του θωρακικού τοιχώματος, αύξηση της PaCO₂ > 50-60 mmHg, μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας μεγαλύτερη των 35mmHg και σοβαρού βαθμού μη ανοχή στην άσκηση με 6 λεπτά βάρδια < 140 μέτρων. Σε αυτές τις ενδείξεις και αντενδείξεις μία και μόνο μελέτη απάντησε βιβλιογραφικά με την ορολογία της ωφέλειας και αυτή είναι η NETT.

Έτσι οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε πέντε υποομάδες:

- I. Ομοιογενές εμφύσημα με FEV₁ < 20% αναμενόμενης ή/και DLCO < 20% της αναμενόμενης.
- II. Μη ομοιογενές εμφύσημα εντοπιζόμενο κυρίως στους άνω λοβούς (upper-lobe emphysema) και μειωμένη ανοχή στην άσκηση.
- III. Εμφύσημα στους άνω λοβούς (upper-lobe emphysema) και καλή ανοχή στην άσκηση μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης.
- IV. Απουσία εμφυσήματος στους άνω λοβούς (non-upper-lobe-emphysema) και μειωμένη ανοχή στην άσκηση μετά από αποκατάσταση.
- V. Απουσία εμφυσήματος στους άνω λοβούς (non-upper-lobe emphysema) και υψηλή ικανότητα στην άσκηση.

Φαίνεται λοιπόν ότι η ομάδα I είναι αυτή με υψηλή πιθανότητα θνησιμότητας κατά τις πρώτες 30 ημέρες. Για τις υπόλοιπες ομάδες η ομάδα II είχε χαμηλότερη θνησιμότητα, καλύτερη ανοχή στην άσκηση και καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με την ομάδα συντηρητικής αγωγής, οι ομάδες III και IV είχαν βελτίωση στην άσκηση και στην ποιότητα ζωής αλλά δεν παρουσίαζαν διαφορές στην επιβίωση. Η ομάδα V παρουσίαζε τη μεγαλύτερη θνησιμότητα και πρέπει να θεωρηθεί μαζί με την ομάδα I ως οι ομάδες που δεν θα πρέπει να οδηγούνται σε LVRS. Από τα αποτελέσματα της NETT φαίνεται ότι οι ασθενείς της ομάδας II θεωρούνται ως οι ιδανικοί για LVRS μιάς και ουσιαστικά είναι η πρώτη καθορισμένη ομάδα που παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα στον τομέα επιβίωσης.

ΤΙ ΚΕΡΔΙΣΑΜΕ ΚΑΙ ΤΙ ΕΞΑΚΟΛΟΥΘΕΙ ΝΑ ΜΑΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΖΕΙ ΑΠΟ ΤΗ LVRS

Το μεγαλύτερο κέρδος μας προέρχεται από την τελική αξιολόγηση της NETT που καθορίζει ότι μία συγκεκριμένη ομάδα ασθενών με τελικού σταδίου εμφύσημα παρουσιάζει βελτίωση σε παραμέτρους που αφορούν σε επιβίωση, ανοχή στην άσκηση και ποιότητα ζωής¹⁴. Ταυτόχρονα κερδίσαμε και σε ένα άλλο τομέα, το τομέα που περιλαμβάνει σε ποιούς ασθενείς δεν θα προτείνουμε να υποβληθούν σε LVRS μιάς και κινδυνεύουν από πρόωμη θνητότητα. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η μελέτη NETT, αν και χρησιμοποίησε ένα λιγότερο αποδεκτό πρωτόκολλο άσκησης (cycle ergometry με εισπνοή οξυγόνου 30%), ουσιαστικά κατέρρι-

ψε την άποψη ότι η χαμηλή ικανότητα για άσκηση αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα αλλά αντίθετα ίσως καταδεικνύει αυτούς που θα επωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπευτική παρέμβαση.¹⁵ Παρά όμως τα παραπάνω ευρήματα, που αφορούν στις ομάδες των ασθενών της NETT, εξακολουθούν να υπάρχουν βιβλιογραφικές απόψεις που υποστηρίζουν ότι δεν υφίσταται διαχωρισμός ασθενών υψηλού και μη υψηλού κινδύνου μιάς και δικά τους αποτελέσματα δεν εμφανίζουν διαφορές στην 5ετή επιβίωση.¹⁶ Είναι όμως μόνο η ανοχή στην άσκηση και η απεικονιστική διάταξη οι παράγοντες εκείνοι που καθορίζουν την επιβίωση και βελτίωση μετά από LVRS; Πρόσφατη μελέτη που εξετάζει ως παράγοντα ανταπόκρισης σε LVRS τα μορφομετρικά δεδομένα μικρών αεραγωγών προεγχειρητικά, υποστηρίζει ότι η ανταπόκριση στη τεχνική εξαρτάται από το βαθμό περιβρογχικής ίνωσης, την υπερτροφία των καλκοειδών κυττάρων και τη μικρότερη παρουσία αερωδών κύστεων. Είναι λοιπόν η φλεγμονή και οι δομικές αλλαγές των αεραγωγών ο παράγοντας που θα επηρεάσει την έκβαση της LVRS; Αν ναι, τότε σίγουρα δεν στοχεύει στο ποσοστό της νόσου που είναι μη αναστρέψιμο.¹⁷ Τα επόμενα ερωτήματα όμως που μας προβληματίζουν είναι η σύγκριση με τη συντηρητική αγωγή και ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός βελτίωσης, έστω και σε επιλεγμένους ασθενείς. Είναι μεγάλο μειονέκτημα των μελετών που ασχολούνται με τη LVRS να μην καθορίζουν επαρκώς τη συντηρητική θεραπεία ή, αν την καθορίζουν, αυτή να μην εκπροσωπεί σε καμία περίπτωση την σημερινή συνιστώμενη φαρμακευτική και μη φαρμακευτική παρέμβαση της ΧΑΠ. Θα ήταν πολύ χρήσιμο να σύγκρινε κανείς τη LVRS με θεραπευτικούς συνδυασμούς που θα περιελάμβαναν τιτροπιο και μακράς δράσεως β_2 διεγέρτες σε συνδυασμό με ICS. Αυτές οι θεραπευτικές παρεμβάσεις¹⁸⁻²⁰ φαίνεται να προκαλούν βελτίωση ανοχής στην άσκηση, μείωση της υπερδιάτασης, βελτίωση της ποιότητας ζωής, μείωση των παροξύνσεων και βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Ο προσωπικός μας όμως μεγάλος προβληματισμός αφορά στον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό βελτίωσης. Πιστεύουμε ότι βασίζεται αποκλειστικά στη βελτίωση της μηχανικής του διαφράγματος που οφείλεται στις αλλαγές της θωρακικού τοιχώματος και στην αύξηση της ελαστικής πίεσης στον εναπομείναντα πνεύμονα.²¹ Αυτή δε η βελτίωση φαίνεται να είναι χρονικά

περιορισμένη μιάς και πιστεύεται ότι η τεχνική της επέμβασης οδηγεί, μέσω παραγωγής αυξητικών παραγόντων, σε ινωτικές διαδικασίες στο διάφραγμα.²² Ποιά όμως είναι η επίδρασή της στην εκπνευστική ροή σε μια αποφρακτική κατ' εξοχή νόσο; Ποιά η επίδρασή της στη κυκλοφορία και την ανταλλαγή των αερίων; Ποιά η επίδρασή της στις ενδοπνευμονικές αντιστάσεις; Κανείς δεν μπορεί να δώσει απάντηση και ερμηνεία σε αυτά τα ερωτήματα όταν και τα θεωρητικά μοντέλα ουσιαστικά ενισχύουν την άποψη ότι όλα ξεκινούν και καταλήγουν στους μυς.²³ Ποιός απαντά επίσης στο ερώτημα γιατί η εκτομή περισσότερων υπερδιατεταμένων περιοχών δεν οδηγεί πάντα σε μεγαλύτερη βελτίωση; Αντίθετα πολλές φορές οδηγεί σε γρηγορότερη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Αν απαντήσει κανείς σε αυτές τις πολύπλοκες σκέψεις ίσως πείσει και τον πιο δύσπιστο κλινικό να υποστηρίξει πιο ένθερμα τη LVRS.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες εφαρμογής μικροεπεμβατικών βρογχοσκοπικών μεθόδων προκειμένου να αποφευχθούν οι περιεγχειρητικές επιπλοκές και οι κίνδυνοι ενός μεγάλου ανοικτού χειρουργείου.²⁴ Οι τεχνικές αυτές βασίζονται στη φιλοσοφία ανάπτυξης ατελεκτασίας με αποτέλεσμα μείωση υπερδιάτασης και νεκρού χώρου. Συνοπτικά οι τεχνικές αυτές αφορούν: α) την τοποθέτηση βρογχοσκοπικά βαλβίδων one way ή τύπου ομπρέλας που δημιουργούν ατελεκτασία με τη δυνατότητα όμως διαφυγής αέρα και βλάννης κατά την εκπνοή, β) έγχυση διαλυμάτων τρυψίνης και ινωδοποιών ουσιών με σκοπό απομάκρυνση επιθηλιακών κυττάρων και δημιουργία ίνωσης, γ) δημιουργία "παραθύρων" με τη βοήθεια στεφανιαίων stents. Οι τεχνικές αυτές εκφράζουν ίσως την σύγχρονη δυνατότητα της πνευμονολογίας να μπορεί να επεμβαίνει στην παθοφυσιολογία της νόσου σε ακόμα μεγαλύτερο βαθμό.

Η θέση του σύγχρονου πνευμονολόγου απέναντι στη LVRS δεν πρέπει να είναι απορριπτική. Εξετάζοντας όμως τα σύγχρονα δεδομένα για τη νόσο πρέπει να παραδεχτούμε ότι η απαλλαγή μας από τη μηδενιστική αντίληψη για τη ΧΑΠ, η κατανόηση της συστηματικότητας αυτής, η σωστή εφαρμογή της αποκατάστασης και η σύγχρονη φαρμακευτική θεραπεία ανοίγουν νέους ορίζοντες για το μέλλον της ΧΑΠ στους οποίους η θέση της LVRS θα πρέπει να βασίζεται σε αντικειμενικά κριτήρια, σε σωστή αξιολόγηση ασθενών και σε εκπαιδευμέ-

να κέντρα εκτέλεσης της τεχνικής αυτής. Άλλωστε οι πρόσφατα τροποποιημένες πνευμονολογικές οδηγίες για τη νόσο αναφέρουν ότι, παρά την ύπαρξη ενθαρρυντικών μελετών για την αποτελεσματικότητα της LVRS και μέχρι την ολοκλήρωση μεγάλων τυχαιοποιημένων

μελετών που συγκρίνουν τη μέθοδο με πιο σύνθετη φαρμακευτική παρέμβαση, η σύγχρονη πνευμονολογία πρέπει να αντιμετωπίζει με σκεπτικισμό και σύνεση την ευρεία χρησιμοποίηση της LVRS (evidence C).

SUMMARY

Lung volume reduction surgery: From the pulmonologist point of view

Gaki E., Loukides S.

Pulmonology Department, NIMTS Hospital, Athens

*Lung volume reduction surgery is a proposed treatment for emphysema. Several groups have reported on the long-term benefits of LVRS in respect of sustained improvements in lung function tests, quality of life, exercise capacity and dyspnoea. Despite the above reports the duration of improvement varies within groups and the survival is not significantly different compared with medical treatment. The most representative study of LVRS is NETT, a randomized trial, which compared LVRS to continued medical treatment. The main conclusions from the NETT were the identification of a specific group with predominantly upper lobe emphysema and low baseline exercise capacity which benefits in the field of mortality compared to the other groups as well as to continued medical treatment. Patients with homogenous emphysema, low diffusion capacity and low FEV₁ are at high risk of death following 30-90 days after LVRS. The main difficulties in evaluation of LVRS lie on the absence of identification of medical treatment and specifically the fact that, this procedure is not compared yet with the current treatment of COPD, which seems to be completely different from the one currently applied. Although there are some encouraging reports, LVRS is still an experimental palliative surgical procedure and several large randomized multicenter studies are needed to investigate the effectiveness and cost of LVRS in comparison to vigorous conventional therapy. **Pneumon 2005, 18(2):156-162.***

Key words: Lung volume reduction surgery, COPD, survival, airflow limitation, NETT

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Celli BR, MacNee W and Committee Members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001, Update of the Management Sections, GOLD website (www.goldcopd.com). Date updated: July 2004.
3. Meyers BF, Patterson GA. Chronic obstructive pulmonary disease: Bullectomy, lung volume reduction surgery, and transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58:634-38
4. Nathan SD, Edwards LB, Barnett SD, Ahmad S, Burton NA. Outcomes of COPD lung transplant recipients after lung volume reduction surgery. *Chest* 2004; 126:1569-74.
5. Oey IF, Morgan MD, Singh SJ, Spyt TJ, Waller DA. The long-term health status improvements seen after lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 614-19.
6. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M et al. Lung function 5 years after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1562-66.
7. Yusef RD, Lefrak SS, Gierada DS, Davis GE, Meyers BF, Patterson GA, Cooper JD. A Prospective Evaluation of Lung Volume Reduction Surgery in 200 Consecutive patients. *Chest* 2003; 123:1026-37.
8. Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie GA et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 pa-

- tients with emphysema. *J Thorac Cardiovascul Surg* 2003; 125:513-25.
9. Oey IF, Bal S, Spyt TJ, Morgan MD, Waller DA. The increase in body mass index observed after lung volume reduction may act as surrogate marker of improved health status. *Respir Med* 2004; 98:247-53.
 10. Jorgensen K, Houlzt E, Westfelt U, Nilsson F, Scherstein H, Ricksten SE. Effects of Lung Volume Reduction Surgery on Left Ventricular Diastolic Filling and Dimensions in Patients With Severe Emphysema. *Chest* 2003; 124:1863-70.
 11. Mineo TC, Ambrogio V, Pompeo E, Elia S, Mineo D, Bollero P, Nofroni I. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. *Eur Respir J* 2004; 23: 275-80.
 12. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial Comparing Lung-Volume -Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348:2059-73.
 13. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1075-83.
 14. Russi EW, Bloch KE, Weder W. Lung volume reduction surgery: what can we learn from the National Emphysema Treatment Trial? *Eur Respir J* 2003; 22:571-73.
 15. Calverley PM. Closing the NETT on lung volume reduction surgery. *Thorax* 2003; 58:650-51.
 16. Meyers BF, Yusef RD, Guthrie TJ, Patterson GA, Lefrak SS, Davis GE, Cooper JD. Results of lung volume surgery in patients meeting a National Emphysema Treatment Trial high-risk criterion. *J Thorax Cardiovasc Surg* 2004; 127: 829-35.
 17. Kim V, Criner GJ, Abdallah HY, Gaughan JP, Furukawa S, Solomides CC. Small airway morphometry and improvement in pulmonary function after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:40-7.
 18. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832- 40.
 19. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C for the TRISTAN (TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting β_2 agonists) study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449-56.
 20. Johnson M, Rennard S. Alternative Mechanisms for Long-Acting β_2 -Adrenergic Agonists in COPD. *Chest* 2001; 120:258-70.
 21. Terence K. Trow. Lung-volume reduction surgery for severe emphysema: appraisal of its current status. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:128-132.
 22. Lewis MI, Fournier M, Da X, Li H, Mosenifar Z, McKenna RJ Jr, Cohen AH. Short-term influences of lung volume reduction surgery on the diaphragm in emphysematous hamsters. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:753-9.
 23. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:715-22.
 24. Maxfield RA. New and emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction. *Chest* 2004; 125:777-83.

Αρχές ασφαλούς αεροδιακομιδής ασθενών με νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος

Γ. Χαμαλάκης

Θωρακοχειρουργός, Επιμελητής Β', Β' Θωρακοχειρουργική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. "Σωτηρία", Πρώην μέλος της ειδικής ομάδας Αεροδιακομιδών του ΕΚΑΒ Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Αρχές Αεροδιακομιδής, αναπνευστική λειτουργία, χειρουργικοί ασθενείς, επιπλοκές

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η αύξηση του όγκου των αερίων στις αεροφόρες κοιλότητες του οργανισμού που προκαλείται σύμφωνα με τον νόμο των Boyle-Mariotte όσο απομακρυνόμαστε από την επιφάνεια της θάλασσας, σε συνδυασμό με την υποξία λόγω της πτώσεως της συγκέντρωσης του O_2 , έχουν ως αποτέλεσμα να προκαλείται στους αναπνευστικούς ιδίως ασθενείς η ανάλογη συμπτωματολογία. Η συνεχής αύξηση των αεροδιακομιζόμενων ασθενών λόγω της γεωγραφικής κατανομής της χώρας μας με πτητικά μέσα που δεν διαθέτουν καμπίνα συμπίεσης έχει δημιουργήσει επιτακτική την ανάγκη μελέτης όλων των κατευθυντήριων οδηγιών για την ασφαλή διακομιδή τους. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται οι αρχές και τα είδη αεροδιακομιδών. Αναλύονται τα αποτελέσματα από την αεροδιακομιδή 170 ασθενών κατά την τριετία 1997-2000 που διεκομίσθηκαν με ελικόπτερα και αεροπλάνα χωρίς ή με καμπίνα συμπίεσης. Αναφέρονται οι απόλυτες και σχετικές ενδείξεις για αεροδιακομιδή, όπως επίσης περιγράφονται οι ενδεικνυόμενες ιατρικές ή νοσηλευτικές πράξεις και τέλος εξάγονται τα ανάλογα συμπεράσματα. *Πνεύμων 2005, 18(2):163-173.*

Το πάθος του ανθρώπου να νικήσει τους νόμους της βαρύτητας και να πετάξει στους ουρανούς είναι πανάρχαιο. Ήδη στην αρχαία Κίνα, προ 2.500 ετών αλλά και σε άλλους μεταγενέστερους λαούς, έχουν καταγραφεί αρκετές προσπάθειες του ανθρώπου προκειμένου να πραγματοποιήσει το όνειρό του.

Η Ελληνική Μυθολογία είναι γεμάτη από περιστατικά θεών, ημιθέων και κοινών θνητών που προσπάθησαν να πετάξουν ή ακόμα έλαβαν και ιπτάμενη μορφή. Ιστορικό σημείο αναφοράς αποτελεί η περίπτωση του Δαίδαλου και του Ίκαρου, πατέρα και γιου, που επεχείρησαν να αποδράσουν πετώντας από τη Μινωική Κρήτη. Έχοντας μηχανικές γνώσεις τέτοιες ώστε να κατασκευάσουν φτερούγες, τις οποίες προσάρμοσαν στο σώμα τους, ήλπιζαν ότι με αυτό τον τρόπο θα νικούσαν τους νόμους της βαρύτητας. Υπήρξαν δύο αεροπόροι με δύο διαφορετικές αντιλήψεις, του σώφρονα Δαίδαλου και του τολμηρού Ίκαρου, ο οποίος και τελικά

“πλήρωσε” την αμφισβήτηση των νόμων της Φυσικής με την ίδια του τη ζωή.

Σήμερα ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με νοσήματα του Αναπνευστικού και του Πεπτικού συστήματος προσέρχεται για χειρουργική θεραπεία από τη νησιωτική κυρίως Ελλάδα σε Νοσοκομεία των Αθηνών ή διακομίζονται επειγόντως λόγω έλλειψης ιατρών άλλων ειδικοτήτων ή τέλος χειρουργούνται στο Περιφερειακό Νοσοκομείο για το επείγον πρόβλημά τους και αποφασίζεται η επείγουσα αεροδιακομιδή τους για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Σκοπός της εργασίας είναι αφενός μεν η κατάσταση της προσωπικής εμπειρίας από την αντιμετώπιση ασθενών κατά τη διάρκεια της αεροδιακομιδής τους και αφετέρου να τονισθούν οι κατευθυντήριες οδηγίες για ασφαλή αεροδιακομιδή. Συμβαίνει αρκετές φορές οι ασθενείς να συνοδεύονται από ιατρο-νοσηλευτικό προσωπικό το οποίο πρέπει να γνωρίζει τη διαφορετικότητα του περιβάλλοντος και των συνθηκών καθώς και όλες τις ενδεχόμενες επιπλοκές που είναι δυνατόν να παρουσιαστούν.

Η πίεση του ατμοσφαιρικού αέρα καθώς και οι μερικές πιέσεις των αερίων που τον αποτελούν και η περιβαλλοντική θερμοκρασία μεταβάλλονται με το ύψος. Αν και φυσικοχημικά ο ατμοσφαιρικός αέρας είναι μείγμα αερίων, στην αεροπορική ιατρική θεωρείται ως ιδανικό αέριο, με αποτέλεσμα οι μεταβολές της πίεσης του όγκου και της θερμοκρασίας του να μπορούν να ερμηνευθούν από τους νόμους των αερίων.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΝΟΜΩΝ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ

1. Νόμος των Boyle-Mariotte

Ο όγκος ενός αερίου είναι αντιστρόφως ανάλογος της πίεσης που υφίσταται, όταν η θερμοκρασία παραμένει σταθερή. Εκφράζεται με τη μαθηματική σχέση:

$$P_1/P_2 = V_2/V_1 \text{ ή } P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$$

όπου P_1 = αρχική πίεση αερίου, P_2 = τελική πίεση αερίου, V_1 = αρχικός όγκος αερίου και V_2 = τελικός όγκος αερίου.

Η σημασία του στην αεροπορική ιατρική είναι ότι εξηγεί τα αποτελέσματα της μεταβολής του όγκου των αερίων στις κοιλότητες του ανθρώπινου σώματος, όπως στους πνεύμονες, στον γαστρεντερικό σωλήνα, στο μέσο ούς κ.λπ.

2. Νόμος του Dalton

Η ολική πίεση ενός μείγματος αερίων είναι ίση με το άθροισμα των μερικών πιέσεων των αερίων που αποτελούν το μείγμα (η πίεση που ασκείται από κάθε αέριο σ' ένα μείγμα είναι ανεξάρτητη από τα άλλα αέρια του μείγματος).

Η μαθηματική έκφραση του Νόμου είναι:

$$P_{ολ.} = P_1 + P_2 + \dots + P_n$$

όπου: $P_{ολ.}$ είναι η ολική πίεση του μείγματος

$P_1 \dots P_n$: είναι οι μερικές πιέσεις των αερίων του μείγματος.

Η σημασία του Νόμου στην Αεροπορική Ιατρική είναι ότι εξηγεί την αιτία της υποξίας με τη μεταβολή του υψομέτρου παρά το γεγονός ότι η εκατοστιαία αναλογία του ατμοσφαιρικού αέρα σε οξυγόνο παραμένει σταθερή (21% περίπου).

3. Νόμος της διάχυσης των αερίων

Ένα αέριο διαχέεται από μια περιοχή υψηλής συγκέντρωσης σε μια περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης.

Με το νόμο περί διάχυσης των αερίων ερμηνεύεται η ικανότητα ανταλλαγής των αναπνευστικών αερίων οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στο επίπεδο των κυψελίδων και των ιστών του σώματος.

Σύμφωνα με τον νόμο του Henry, όταν η πίεση ενός αερίου πάνω από ένα υγρό μειώνεται, ταυτόχρονα μειώνεται και η ποσότητα του διαλυμένου αερίου στο υγρό. Έτσι, όταν το ανθρώπινο σώμα εκτεθεί σε χαμηλές βαρομετρικές πιέσεις κατά τη διάρκεια της πτήσης σε μεγάλο υψόμετρο με αεροσκάφος χωρίς καμπίνα συμπίεσης ή κατά τη διάρκεια απότομης αποσυμπίεσης, το διαλυμένο άζωτο υπό φυσιολογικές καταστάσεις διαφεύγει από το διάλυμα με αποτέλεσμα να δημιουργούνται φυσαλίδες σε διάφορα μέρη του σώματος, προκαλώντας ανάλογη συμπτωματολογία με προεξέχον αρχικό σύμπτωμα τον πόνο στις αρθρώσεις. Παρόλο που οι φυσαλίδες σχηματίζονται σε οποιαδήποτε σημείο του ανθρώπινου σώματος τα περισσότερα ευπαθή σημεία είναι οι ώμοι, οι αγκώνες, τα γόνατα και η ποδοκνημική.

Έτσι ο ανθρώπινος οργανισμός υφίσταται επιδράσεις όσο απομακρύνεται από την επιφάνεια της θάλασσας λόγω της ελάττωσης της ατμοσφαιρικής πίεσης και της μειωμένης συγκέντρωσης του O_2 . Άλλες παράμετροι, όπως η επιτάχυνση και η επιβράδυνση δεν επηρεάζουν σε αξιολόγο βαθμό τους συγκεκριμένους ασθενείς εκτός βέβαια από την περίπτωση ολιγαϊμικού shock όπου η

μετακίνηση της αιματικής μάζας λόγω των δυνάμεων της αδράνειας στην επιτάχυνση ή στην επιβράδυνση, σε σχέση με τον άξονα του σώματος και την πορεία πτήσης, θα μπορούσε να προκαλέσει ανάλογη συμπτωματολογία (η επιτάχυνση ή επιβράδυνση λαμβάνουν αξιολογη σημασία στην περίπτωση ρήξεως ανευρυσμάτων, εγκεφαλικών αιμορραγιών και καρδιακών επεισοδίων που συνοδεύονται με σύνδρομο χαμηλής παροχής).

Από τη δράση των επιταχύνσεων εξηγούνται οι ατελεκτασίες που υφίσταται ο πνεύμονας διότι το βρογχιόλιο συμπίπτει με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται ο αναμενόμενος αερισμός. Το οξυγόνο του παγιδευμένου αέρα που υπάρχει στην κυψελίδα θα απορροφηθεί γρήγορα αλλά η ύπαρξη του αδρανούς αζώτου θα εμποδίσει την πλήρη σύμπτωση των κυψελίδων και τη μείωση του όγκου τους. Έτσι, μετά τη διακοπή των επιταχύνσεων, τα βρογχιόλια θα ανοίξουν εκ νέου και θα αποκατασταθεί ο κανονικός αερισμός. Αν όμως ο ασθενής λάμβανει 100% οξυγόνο, τότε μόλις τα βρογχιόλια συμπέσουν, από την επίδραση των επιταχύνσεων, οι κυψελίδες θα βρεθούν με παγιδευμένο καθαρό οξυγόνο, το οποίο θα απορροφηθεί γρήγορα (σε 15 περίπου δευτερόλεπτα), οδηγώντας έτσι σε πλήρη σύμπτωση των κυψελίδων και σε τοπική ατελεκτασία του πνεύμονα.

Η επιστροφή σε περιβάλλον 1G δεν επαρκεί πλέον για την αποκατάσταση του αερισμού των κυψελίδων καθώς η επιφανειακή τάση δεν επιτρέπει την έκπτυξή τους. Αυτά ισχύουν για καταστάσεις εφαρμογής παρατεταμένων G στον άξονα z του κατακεκλιμένου ασθενή.

Κλινικά, η ατελεκτασία εκδηλώνεται με οπισθοστερνική δυσφορία, δύσπνοια, βήχα και με παράλληλη πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Η έκπτυξη των κυψελίδων απαιτεί αρκετές ώρες μετά από επανειλημμένες προσπάθειες βαθιάς εισπνοής που ακολουθούν βήχα.

Σύμφωνα με τον νόμο των Boyle-Mariotte το γινόμενο της πίεσης ενός αερίου με τον όγκο του παραμένει πάντοτε σταθερό, δηλαδή ισχύει $PXV = ct$.

Εξ' αυτού συνεπάγεται ότι ο όγκος του εγκλωβισμένου αέρα στις αεροφόρες κοιλότητες του ανθρώπινου οργανισμού αυξάνεται ανάλογα με την οροφή πτήσης (ή και της καμπίνας) λόγω ανάλογης μείωσης της ατμοσφαιρικής πίεσης. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να αυξήσουν τον όγκο τους και να δώσουν ανάλογη συμπτωματολογία. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι στα 6.000 ft (3ft = 1 m), ο όγκος αυξάνεται κατά 30 % ενώ στα 18.000 ft ο όγκος του αέρα διπλασιάζεται (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ύψος βαρομετρική πίεση και απαιτούμενο O_2

Ύψος (ft)	Βαρομετρική πίεση (mmHg)	Ελάχιστο απαιτούμενη επί % συγκέντρωση του O_2 για αποτροπή υποξίας
0	760	21
5.000	632	25
10.000	537	31
15.000	429	40
20.000	329	50

Οι συνήθεις πτήσεις με τα πολιτικά αεροσκάφη που δεν διαθέτουν καμπίνα συμπίεσης και τα ελικόπτερα είναι μέχρι 10.000 πόδια (καμπίνα συμπίεσης σημαίνει τη δυνατότητα ή όχι του πτητικού μέσου να διατηρεί στο εσωτερικό του συνθήκες περίπου ίδιες με εκείνες της επιφάνειας της θάλασσας). Ήδη σε αυτό το ύψος απαιτείται συγκέντρωση του O_2 31% ενώ ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος είναι 90% (Πίνακας 2).

Από αυτούς τους πίνακες γίνεται κατανοητό ότι ενώ ο φυσιολογικός οργανισμός αντιρροπεί στο νέο αφιλόξενο περιβάλλον που θα βρεθεί, στον ασθενή θα υπάρξουν δυσμενείς επιδράσεις ανάλογες με τη φύση της ασθένειας του. Θα πρέπει να λαμβάνεται επίσης υπόψη ότι ο μετεγχειρητικός ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση που απαιτεί κατανάλωση περισσότερου O_2 λόγω του χειρουργικού τραύματος όπως επίσης απαιτείται χορήγηση O_2 λόγω της πιθανά συνυπάρχουσας αναιμίας.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΥΠΟΞΙΑ

1. Παράγοντες που αυξάνουν την υποξία και τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών

- Το απόλυτο ύψος πτήσης
- Ο χρόνος παραμονής στο ύψος.

Πίνακας 2. Ύψος από επιφάνεια θάλασσας (ft) και % κορεσμός αρτηριακού αίματος σε O_2 με FiO_2 περιβάλλοντος (μη συμπιεζόμενη καμπίνα)

0	98-99%
5.000	90%
10.000	88-89%
15.000	80%

2. Παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τη σχετική προσαρμογή στην υποξία

- Η ταχύτητα ανόδου
- Η θερμοκρασία του περιβάλλοντος
- Η φυσική δραστηριότητα (η άσκηση επιτείνει τη συμπτωματολογία της υποξίας)
- Τυχόν συνυπάρχουσα νόσος
- Χρήση φαρμάκων: (Τα αντισταμινικά και το οινόπνευμα επιτείνουν την υποξία)
- Ατομικοί παράγοντες όπως ιδιοσυγκρασία και φυσική κατάσταση.

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΙΑΚΟΜΙΔΩΝ (1997-2000)

Κατά την τριετία 1997-2000 διεκομίσθηκαν μέσω ΕΚΑΒ Αθηνών από Περιφερειακά Νοσοκομεία της Νησιωτικής κυρίως Ελλάδος σε Νοσοκομεία των Αθηνών με πτητικά μέσα 65 ασθενείς (44Α 21Γ Μ.Η 63ετή) με νοσήματα του πεπτικού συστήματος. Εξ αυτών 25 ασθενείς διεκομίσθηκαν με αεροπλάνο τύπου C130 που διαθέτει καμπίνα συμπίεσης.

Κατά την ίδια χρονική περίοδο αεροδιακομίσθηκαν 105 ασθενείς με θωρακική κάκωση εκ των οποίων οι 85 ήταν επιπεπλεγμένοι με πνευμο ή και αιμοπνευμοθώρακα.

Πτητικά μέσα που χρησιμοποιήθηκαν στις αεροδιακομιδές

Από το 1994 η Ολυμπιακή Αεροπλοία διέθετε για το ΕΚΑΒ επί 24ώρου βάσεως ένα επιβατικό αεροσκάφος με μη συμπιεζόμενη καμπίνα 19 θέσεων τύπου Dornier -228 και 2 ελικόπτερα από το πρώτο μέχρι το τελευταίο φως της ημέρας, τροποποιημένα κατά το δυνατόν σε ασθενοφόρα. Επί πλέον των ανωτέρω επιδεικνύοντας κοινωνική ευαισθησία και εφόσον υπήρχε δυνατότητα, διέθετε και δεύτερο αεροσκάφος ίδιου τύπου ή αεροσκάφος με συμπιεζόμενη καμπίνα τύπου ATR 42 ή 72 όπως επίσης και τρίτο ελικόπτερο.

Παράλληλα στο ΕΚΑΒ διετίθετο ένα ελικόπτερο τύπου Sikorsky Agusta Bell 212 του Πολεμικού Ναυτικού για νυχτερινές πτήσεις όπως επίσης και ένα αεροπλάνο τύπου C130 με συμπιεζόμενη καμπίνα της Πολεμικής Αεροπορίας. Αεροπλάνο με συμπιεζόμενη καμπίνα σημαίνει πρακτικά ότι η καμπίνα του αεροπλάνου

διατηρεί ατμοσφαιρική πίεση μεγαλύτερη αυτής της οροφής πτήσης, σε ιδανική δε περίπτωση, ίση με αυτή της επιφάνειας της θάλασσας. Είναι λογικό ότι, όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά πίεσης (διαφορική πίεση) μεταξύ καμπίνας και εξωτερικού περιβάλλοντος του αεροπλάνου (οροφή πτήσης), τόσο μεγαλύτερος είναι ο δυνητικός κίνδυνος για τους επιβαίνοντες σε περίπτωση βλάβης ή δυσλειτουργίας του συστήματος της συμπίεσης. Η συμπίεση στα αεροπλάνα επιτυγχάνεται με την είσοδο αέρα από το περιβάλλον ο οποίος συμπιέζεται και εισάγεται στην καμπίνα.

Όλος ο ιατροφαρμακευτικός εξοπλισμός είναι φορητός και τοποθετείται στο πτητικό μέσο πριν από την απογείωση του.

Συνήθη τεχνικά προβλήματα στις αεροδιακομιδές αποτελούν η αδυναμία χρήσεως στηθοσκοπίου, η δυσκολία επικοινωνίας λόγω θορύβου, ο πλημμελής φωτισμός, η αστάθεια των ατόμων και αντικειμένων λόγω ταλαντεύσεων, η μεταβολή στην ταχύτητα ροής ενδοφλεβίων χορηγήσεων φαρμάκων ανάλογα με τη βαρομετρική πίεση και οι δυσκολίες παροχής απρόσκοπτης νοσηλευτικής φροντίδας.

Το 2000 το ΕΚΑΒ απέκτησε τα δικά του πτητικά μέσα και τα οποία είναι 5 ελικόπτερα τύπου A109 Power της Agusta, ειδικά κατασκευασμένα και εξοπλισμένα με όλο τον σύγχρονο ιατρικό εξοπλισμό.

Οι πρώτες δοκιμαστικές πτήσεις αλλά και η παραλαβή των ελικοπτέρων του ΕΚΑΒ έγιναν από τον συγγραφέα αυτής της μελέτης στην Ιταλία και την Ελλάδα, αλλά η πρώτη αεροδιακομιδή ασθενούς με τα ελικόπτερα του ΕΚΑΒ έγινε στην Άνδρο (ιπτάμενος ιατρός ήταν ο αείμνηστος Αναστάσιος Κοτσόβουλος, Αναισθησιολόγος ο οποίος και απεβίωσε λίγους μήνες αργότερα σε ηλικία 43 ετών από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εν ώρα καθήκοντος και σε αεροδιακομιδή στη Μυτιλήνη).

ΤΑ ΥΛΙΚΑ ΑΕΡΟΔΙΑΚΟΜΙΔΩΝ ΤΟΥ ΕΚΑΒ

Α. Μη αναλώσιμα

1. Αεραγωγός

Λαρυγγοσκόπιο και λάμες (ενήλικων, παιδων-νεογνών), ασκός ανάνηψης ενηλίκων 1,5 lt με 3 μάσκες αερισμού, ασκός ανάνηψης παιδων-νεογνών 0,5 lt με 3 μάσκες αερισμού, λαβίδα Magill μεγάλη και μικρή. Λαβίβες Pean και Mosquito.

2. Αναπνοή

Αναπνευστήρες πίεσης. Φιάλες οξυγόνου με μειωτήρα και παροχές οξυγόνου, αναρρόφηση, παλμικό οξύμετρο, στηθοσκοπιο ενηλίκων και παιδων-νεογνών.

3. Κυκλοφορία

Απινιδωτής με οθόνη καρδιοσκοπίου και πιεσόμετρο χειρός (όχι υδραργυρικό).

4. Ακινητοποίηση – Μεταφορά

Αλουμινένιο φαράσι-φορείο. Στρώμα κενού-πολυτραυματία. Ποδοκίνητη αντλία κενού. Αερονάρθηκες. Έλξη μηριαίου.

5. Επεμβατικά

Χειρουργικό σετ αιμόστασης. Χειρουργικό σετ μικροεπεμβάσεων και μαιευτικό σετ.

6. Διαγνωστικά

Ηλεκτρονικό σακχαρόμετρο.

7. Διάφορα

Ψαλίδι κοπής ενδυμάτων και περιχειρίδα αιμοληψίας.

8. Ειδικά

Θερμοκοιτίδα. Νεογνικός αναπνευστήρας όγκου και φιάλη πεπιεσμένου αέρα.

B. Αναλώσιμα

1. Αεραγωγός

Στοματοφαρυγγικοί αεραγωγοί. Τραχειοσωλήνες με και χωρίς cuff, τραχειοσωλήνες τραχειοστομίας. Οδηγοί τραχειοσωλήνων. Εξοπλισμός κρικοθυρεοειδοτομής. Λαρυγγική μάσκα (LMA) και Combitube.

2. Αναπνοή

Μάσκες Venturi ενηλίκων και παιδικές και αντιμικροβιακά φίλτρα αναπνευστήρα.

3. Κυκλοφορία

Φλεβοκαθετήρες όλων των διαμέτρων. Καθετήρες κεντρικής φλεβικής γραμμής. Συστήματα ορού και διάφορα παρελκόμενα.

4. Διάφορα

Κολάρα ΑΜΣΣ. Βαλβίδα Heilmlich. Εξοπλισμός παροχέτευσης θώρακα χωρίς νερό. Ισοθερμική κουβέρτα αλουμινίου. Μάσκες προστασίας. Αυτοκόλλητοι υπο-

δοχείς ηλεκτροδίων ΗΚΓ. Γέλη απινίδωσης. Επιδεσμικό και αιμοστατικό υλικό. Ελαστικοί επίδεσμοι ίσχαμης περιόδωσης. Γάντια Latex.

Γ. Φάρμακα

Οροί όλων των ειδών. Αναισθησιολογικά (αναλγητικά, υπναγωγά, μυοχαλαρωτικά). Καρδιολογικά (ινότροπα, αντιαρρυθμικά, αντυπερτασικά, αγγειοδιασταλτικά, διουρητικά, κορτικοστεροειδή, βρογχοδιασταλτικά, αντιεπιληπτικά, αποκλειστές H1 και H2 υποδοχέων, αντιβιοτικά αντιαλλεργικά, διάφορα άλλα (οφθαλμολογικά, γέλη λιδοκαΐνης Coldpack, Heparin).

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΤΗΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

1. Ανεμπόδιστη παροχέτευση του αέρα
 - α) ρινογαστρικός σωλήνας
 - β) σωλήνας αερίων.
2. Τροποποίηση του όγκου του αέρα που περιέχεται σε σάκους
 - α) ασκός αίματος
 - β) μπαλονάκι τραχειοσωλήνα.
3. Τροποποίηση της χορήγησης υγρών και φαρμάκων από τις φλεβικές γραμμές.
4. Επιλογή θέσης του ασθενούς στο πτητικό μέσο εάν είναι δυνατόν.
5. Χορήγηση οξυγόνου με μάσκα Venturi.

Επειδή ο όγκος του αέρα αυξάνεται κατά τη διάρκεια ανόδου του πτητικού μέσου, όταν αυτό είναι χωρίς καμπίνα συμπίεσης, αφαιρείται μικρά ποσότητα αέρα από το μπαλονάκι του τραχειοσωλήνα και επανατοποθετείται στη φάση καθόδου του πτητικού μέσου. Αυτό βέβαια θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν η πτήση θα εκτελεσθεί σε μεγάλο ύψος. Στη σειρά την οποία παρουσιάζουμε, αυτό έγινε μόνο σε πτήσεις νυχτερινές με σχεδόν ακραία καιρικά φαινόμενα (πτήσεις με ελικόπτερα και αεροπλάνα τύπου Dornier). Σε αντίθετη περίπτωση, όταν δεν αφαιρεθεί ποσότητα του αέρα, είναι δυνατόν να επισυμβεί ρήξη στο μπαλονάκι του τραχειοσωλήνα ή να συνεχίσει υφιστάμενη η αυξημένη πίεση στο μπαλονάκι για όσο χρόνο διαρκεί η πτήση σε μεγάλο ύψος. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται τοποθέτηση ποσότητας ύδατος αλλά η μέθοδος ποτέ δεν χρησιμοποιήθηκε από το προσωπικό μας.

Στο εξωτερικό κυκλοφορεί ειδικός τραχειοσωλήνας ο οποίος τοποθετείται στον ασθενή πριν την πτήση όταν αυτή προβλέπεται να γίνει σε μεγάλο ύψος με μη συμπιεζόμενη καμπίνα, ο οποίος έχει την κατασκευαστική ιδιότητα τον αυξημένο όγκο του αέρα στο μπαλονάκι που θα δημιουργηθεί λόγω της ανόδου του πτητικού μέσου, με ειδικό σύστημα τον αποθηκεύει σε άλλο μπαλονάκι εκτός της τραχείας και τον επανατοποθετεί στο μπαλονάκι της τραχείας στη φάση καθόδου του πτητικού μέσου σταδιακά.

Για τον ίδιο λόγο θα πρέπει να παροχετεύεται ο αυξανόμενος όγκος του αέρα που βρίσκεται στο πεπτικό σωλήνα με τη χρήση ρινογαστρικού σωλήνα και σωλήνα αερίων εάν απαιτείται. Αυτό δεν πρέπει να γίνεται μόνο για την παροχέτευση του αέρα αλλά η διάταση του στομάχου (γαστρική φυσαλίδα) αλλά και των γαστρικών ελίκων θα επιτείνει την αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω ανύψωσης των ημιδιαφραγμάτων. Εάν ο ασθενής φέρει κολοστομία δεν χρειάζεται σωλήνας αερίων αλλά είναι απαραίτητη η τοποθέτηση μεγαλύτερου σάκου κολοστομίας.

Όσον αφορά στην τροποποίηση της χορήγησης φαρμάκων από φλεβικές γραμμές, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα στη φάση της επιτάχυνσης και επιβράδυνσης του αεροσκάφους όπου υπάρχει μετακίνηση της αιματικής μάζας λόγω των δυνάμεων αδρανείας. Έτσι, εάν χορηγούνται φάρμακα υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος (isuprel, adrenaline κ.λπ.) είναι δυνατόν στις φάσεις αυτές της πτήσεως να μην υπάρξει σταθερή παροχή. Χρήσιμο θα ήταν η παροχή τους να γίνεται με συσκευή μικροσταγόνων ή να υπάρξει αύξηση ή μείωση της παροχής ανάλογα εάν το αεροσκάφος είναι σε φάση απογείωσης ή προσγείωσης (επιτάχυνση-επιβράδυνση).

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ ΑΕΡΟΔΙΑΚΟΜΙΔΗΣ

Η ρήση του Ηράκλειτου “πόλεμος πάντων πατήρ” αρμόζει στην ανάπτυξη των αεροδιακομιδών αφού οι πόλεμοι (Β' Παγκόσμιος, πόλεμος της Κορέας αλλά κυρίως ο πόλεμος του Βιετνάμ) γέννησαν την ανάγκη να υπάρξουν ταχείες διακομιδές τραυματιών στους πλησιέστερους υγειονομικούς σχηματισμούς αλλά και την αναγκαιότητα ύπαρξης ιπτάμενου ιατρού.

Από τότε έως σήμερα έχουν κατασκευασθεί σύγχρο-

να ελικόπτερα και αεροπλάνα κατάλληλα διαμορφωμένα σε ασθενοφόρα που είναι μικρές κινητές μονάδες εντατικής νοσηλείας. Όλα τα σύγχρονα κράτη διαθέτουν σήμερα ειδικές εκπαιδευμένες ομάδες πολιτικού χαρακτήρα εφοδιασμένες με ανάλογα πτητικά μέσα προκειμένου να πραγματοποιούν αυτή την κοινωνική ανάγκη.

Ο σχεδιασμός κάθε αποστολής προ της πτήσεως και ο καθορισμός συγκεκριμένου πλαισίου ενεργειών αποτελούν το ακρογωνιαίο λίθο μιας πετυχημένης και ασφαλούς αεροδιακομιδής. Η αποστολή πρέπει να σχεδιάζεται και να εκτελείται λαμβάνοντας υπόψη πρωτίστως την ταχύτητα πρόσβασης στον ασθενή προκειμένου να του προσφερθούν γρήγορα οι πρώτες βοήθειες σε συνάρτηση βέβαια με την ασφάλεια πτήσεως.

Ο σχεδιασμός της αποστολής περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Διαδικασίες προ της πτήσεως
2. Διαδικασίες κατά την πτήση
3. Διαδικασίες μετά την πτήση.

1. Διαδικασίες προ της πτήσεως

Η αξιολόγηση των ασθενών προ της πτήσεως είναι αποφασιστικής και ζωτικής σημασίας διότι αφενός μεν βοηθά στο να ληφθούν οι κατάλληλες ιατρικές αποφάσεις που θα καθορίζουν και το επίπεδο της παρασχόμενης ιατρικής φροντίδας, αφετέρου δε οι πληροφορίες και τα κλινικά ευρήματα θα αποτελέσουν σημείο αναφοράς και μέτρο σύγκρισης κατά την πτήση από τον συνοδεύοντα ιπτάμενο ιατρό.

Δεδομένης την ανάγκης διακομιδής του ασθενούς σε ένα άλλο υγειονομικό σχηματισμό που να καλύπτεται ιατρικά, ο ιπτάμενος ιατρός οφείλει να εκτιμήσει καταρχάς το σωστότερο μέσο διακομιδής του ασθενούς (οδικό, πλωτό, πτητικό) όπως επίσης εάν και κατά πόσο θα επιβαρυνθεί η κατάσταση του ασθενούς του από το προτεινόμενο μέσο διακομιδής.

Οφείλει να υποδείξει στον καλούντα - θεράποντα ιατρό τον σωστό τρόπο με τον οποίο ο συγκεκριμένος ασθενής θα καταλήξει στον κατάλληλο υγειονομικό σχηματισμό αλλά κυρίως και τον χρόνο που πρέπει η διακομιδή να εκτελεσθεί. Αποτελεί μεγάλο ιατρικό σφάλμα π.χ. η αεροδιακομιδή ασθενούς με πρόσφατη τελικο-τελική εντερική αναστόμωση να εκτελεσθεί νύκτα με ελικόπτερο ή αεροπλάνο χωρίς καμπίνα συμπίεσης, διότι

η διαστολή των αερίων του γαστρεντερικού σωλήνα που θα προσκληθεί από τη διαφορά της βαρομετρικής πίεσεως λόγω του υψόμετρου είναι αρκετά πιθανό ή ακόμα και βέβαιο (εάν η πτήση εκτελεσθεί σε μεγάλο ύψος), να προκαλέσει ρήξη της αναστομώσεως η οποία ως γνωστόν είναι μια επιπλοκή με μεγάλο ποσοστό θνητότητας. Η συγκεκριμένη αεροδιακομιδή θα μπορούσε να εκτελεσθεί ενδεχομένως μετά από λίγες ώρες μετατρέποντάς τη σε ημερήσια χαμηλή πτήση με το ελικόπτερο, εάν βέβαια οι καιρικές συνθήκες το επιτρέπουν ή το ορθότερο, εάν δεν είναι διαθέσιμο βεβαίως αεροπλάνο με καμπίνα συμπίεσης, ο ασθενής να διακομιστεί με πλωτό μέσο.

Ο ιπτάμενος ιατρός οφείλει να διορθώσει ή να λάβει μέριμνα για την υποξία στην οποία θα βρεθεί ο ασθενής του όπως επίσης και από τα προβλήματα που θα δημιουργηθούν από τη διαστολή των αερίων στις αεροφόρες του κοιλότητες του οργανισμού σε συνάρτηση βέβαια με το πτητικό μέσο που θα χρησιμοποιηθεί και το ύψος της πτήσης.

Οριακοί ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδοτραχειακή διασωλήνωση στο έδαφος και να υποστηρίζονται με μηχανική υποστήριξη, εάν η πτήση είναι προγραμματισμένη να εκτελεσθεί με ελικόπτερο ή με αεροπλάνο που δεν διαθέτει καμπίνα συμπίεσης, διότι σε αντίθετη περίπτωση η άνοδος σε υψόμετρο του ασθενούς θα καταστήσει αναγκαία και επιτακτική τη διασωλήνωση της τραχείας επείγουσα ιατρική πράξη. Από συγκριτικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η επείγουσα διασωλήνωση της τραχείας και όταν μάλιστα γίνεται σε καταστάσεις ανόδου του πτητικού μέσου, ενέχει ποσοστό αποτυχίας ή ακόμα και ιατρογενή σφάλματα από το να εκτελεσθεί προγραμματισμένα στο έδαφος με σχεδόν μηδαμινές επιπλοκές.

Η τοποθέτηση του ασθενούς στο ελικόπτερο δεν δίνει στον ιπτάμενο ιατρό πολλές επιλογές σε αντίθεση με τις επιλογές που έχει εάν το πτητικό μέσο είναι αεροπλάνο τύπου C130 ή άλλου τύπου που να διαθέτει σχετική ευρυχωρία. Στην περίπτωση αυτή η τοποθέτηση του ασθενούς ή των ασθενών προϋποθέτει ύπαρξη σχεδίου ανάλογα με το είδος της πάθησης των ασθενών.

Η επιτάχυνση του αεροπλάνου κατά τη διαδικασία της απογείωσης και η επιβράδυνσή του κατά την προσγείωση, ιδιαίτερα εάν ο αεροδιάδρομος είναι μικρός, αποτελούν αιτίες ανάπτυξης δυνάμεων αδρανείας οι

οποίες θα προκαλέσουν μετακίνηση της αιματικής μάζας προς τα κάτω άκρα ή το κεφάλι αντίστοιχα, εάν το ανθρώπινο σώμα έχει τοποθετηθεί σε φορείο κατά τον επιμήκη άξονα του αεροπλάνου. Στην περίπτωση αυτή, ασθενείς που πάσχουν από εγκεφαλική αιμορραγία, καταπληξία ή ραγέντα ανευρύσματα ή και άλλες οριακές καταστάσεις θα υποστούν περαιτέρω βλάβη.

Εκ τούτων συνάγεται ότι για τους ειδικούς αυτούς ασθενείς η ασφαλέστερη τοποθέτησή τους είναι κατά τον εγκάρσιο άξονα του αεροσκάφους που όμως λόγω της στενότητας του χώρου δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί. Σε αυτές τις αεροδιακομιδές συστήνεται στον κυβερνήτη του αεροσκάφους, προ της απογείωσης, να αποφεύγει επιταχύνσεις και επιβραδύνσεις χρησιμοποιώντας όσον το δυνατόν όλο τον αεροδιάδρομο. Πρόβλημα βεβαίως υπήρχε στις απογειώσεις από μικρά αεροδρόμια όπου καλούμεθα να παραλάβουμε τους συγκεκριμένους ασθενείς αν και οι προσγειώσεις εγένοντο συνήθως σε διεθνή αεροδρόμια (Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Ηράκλειο) και το πρόβλημα δεν ήταν οξύ.

Η τοποθέτηση των ασθενών στο αεροσκάφος πρέπει να διέπεται από τις εξής αρχές:

1. Καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών.
2. Ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη επιβίβαση και αποβίβαση των ασθενών.
3. Ταχύτερη και ασφαλέστερη εκκένωση του αεροσκάφους σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης (αποφυγή ανάπτυξης φορείων στις θύρες εξόδου).
4. Το είδος της πάθησης (προσπάθεια αποφυγής των μεγάλων αδρανειακών δυνάμεων που αναπτύσσονται λόγω επιταχύνσεων και επιβραδύνσεων τοποθετώντας το κεφάλι του ασθενούς προς το πιλοτήριο ή σε άλλη θέση σύμφωνα με την πάθησή του).
5. Προορισμός του ασθενούς (επίπτωση της απότομης επιβράδυνσης όταν το αεροπλάνο προσγειώνεται σε μικρό αεροδιάδρομο).
6. Τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής σύμφωνα με το ύψος πτήσεως και το είδος του πτητικού μέσου.
7. Μολυσματικοί, λοιμώδεις και μεταδοτικοί ασθενείς πρέπει να τοποθετούνται, εάν διακομίζονται με C130, στο ουραίο τμήμα του όταν συνυπάρχουν και άλλοι ασθενείς (η έξοδος του αέρα γίνεται από την καμπίνα του κυβερνήτη προς το ουραίο τμήμα).

Στην περίπτωση που η αεροδιακομιδή εκτελείται με αεροπλάνο τύπου C130 και πρέπει να διακομιστούν

πλέον του ενός ασθενούς με φορείο θα πρέπει να γίνει σχεδιασμός ούτως ώστε:

- i) οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς και υπό παρακολούθηση να τοποθετούνται σε θέσεις με εύκολη προσπέλαση για νοσηλεία και παρακολούθηση.
- ii) οι ψυχιατρικοί ασθενείς να τοποθετούνται σε χαμηλά φορεία μακριά από τους βαρέως πάσχοντες και από τις θύρες κινδύνου.

Πρέπει πάντα να λαμβάνεται μέριμνα, προ της πτήσης, για ανάπτυξη ενός ακόμα φορείου στην περίπτωση που επειγόντως απαιτηθεί σε περιπατητικό καταρχάς ασθενή ή συνοδεύοντα συγγενή ο οποίος κατά τη διάρκεια της πτήσεως το χρειασθεί. Συγγενείς των ασθενών, εάν συνοδεύουν κατά την πτήση, τοποθετούνται σε ιδιαίτερο χώρο και λαμβάνεται μέριμνα να μην υπάρχει οπτική επαφή με τους ασθενείς τους.

Πριν από την πτήση ο συνοδεύων ιπτάμενος ιατρός οφείλει να ενημερώσει τους ασθενείς αλλά και τους συνοδεύοντες συγγενείς τους για τα προβλήματα που μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της πτήσης, αφού λάβει πρώτα τις σχετικές πληροφορίες από το ιπτάμενο προσωπικό από το οποίο θα ζητήσει να ενημερωθεί για το είδος της πτήσης που πρόκειται να εκτελεσθεί, εάν θα υπάρξουν ισχυρές αναταράξεις το ύψος της πτήσης, όπως επίσης και εάν προβλέπονται ενδιάμεσοι σταθμοί για ανεφοδιασμό με καύσιμο.

2. Διαδικασίες κατά την πτήση

Αμέσως μόλις σταθεροποιηθεί το πτητικό μέσο στο ύψος πτήσης, θα πρέπει ο συνοδεύων ιπτάμενος ιατρός να εκτιμήσει εκ νέου τον ή τους αεροδιακομιζόμενους ασθενείς. Θα πρέπει βέβαια να περάσει λίγος χρόνος για να σταθεροποιηθεί ο οργανισμός από τις επιδράσεις της επιτάχυνσης στην απογείωση. Εάν η εκτίμηση του ασθενούς προ της πτήσης ήταν ενδελεχής και η πτήση εξελιχθεί στο αναμενόμενο ύψος (υπάρχουν περιπτώσεις που το ύψος πτήσεως αλλάζει απ' αυτό που έχει αναφέρει ο κυβερνήτης προ της πτήσεως), δεν πρέπει να υπάρχει ουσιαδής μεταβολή στην οξυγόνωση του ασθενούς ώστε να απαιτηθεί διασωλήνωση στην τραχεία και μηχανική υποστήριξη. Σε αντίθετη περίπτωση, εάν ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ελαττωθεί και δεν προβλέπεται γρήγορη πτώση σε χαμηλότερο ύψος, θα πρέπει να διενεργηθεί επείγουσα διασωλήνωση και μηχανική

νική υποστήριξη της αναπνοής.

Σε όλους τους ασθενείς απαιτείται χορήγηση οξυγόνου κατά την πτήση, η συγκέντρωση του οποίου θα εξαρτηθεί από την αναμενόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια και το είδος και ύψος του πτητικού μέσου.

Θα πρέπει να λαμβάνεται επίσης υπόψη ότι ο μετεγχειρητικός ασθενής ή ο πολυτραυματίας καταναλώνει περισσότερο οξυγόνο λόγω χειρουργικού τραύματος. Επίσης η ορθή θέση σήμερα να μεταγγίζονται όσο γίνεται λιγότερο οι ασθενείς οδηγεί οι μετεγχειρητικοί ασθενείς ή οι πολυτραυματίες σήμερα να είναι περισσότερο αναιμικοί απ' ό,τι παλαιότερα, με αποτέλεσμα να προστίθεται στους λόγους της υποξίας και η αναιμία.

Από τη δική μας στατιστική προκύπτει ότι:

- A. Στους ασθενείς που διεκομίσθηκαν με αεροπλάνο τύπου C130 δεν σημειώθηκε ουδεμία επιπλοκή.
- B. Από τους ασθενείς που διεκομίσθηκαν χωρίς καμπίνα συμπίεσης
 1. Σε ένα ασθενή απαιτήθηκε να γίνει διασωλήνωση της τραχείας στο έδαφος λόγω χαμηλού κορεσμού
 2. Σε μια άλλη περίπτωση διασωληνώθηκε ασθενής κατά τη διάρκεια της πτήσεως με αεροπλάνο.
 3. Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης που οφείλεται στη μειωμένη μερική πίεση του O_2 του ατμοσφαιρικού αέρα. Σπανιότατα το διάφραγμα πιέζεται από τον υπολειπόμενο αέρα που υπάρχει στην κοιλιακή χώρα φαινόμενο που δυσχεραίνει την αναπνοή και επιτείνεται τα συμπτώματα.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΟΔΟ ΤΟΥ ΑΕΡΟΣΚΑΦΟΥΣ

Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με παθήσεις του πνεύμονα προσέρχεται για χειρουργική θεραπεία σε Νοσοκομεία των Αθηνών από τη νησιωτική Ελλάδα. Στις ερωτήσεις που θέτει στον γιατρό του μετά το χειρουργείο είναι και το πότε και με ποιό τρόπο θα επιστρέψει με ασφάλεια στον τόπο διαμονής του.

Η απόφαση του ιατρού να επιτρέψει στον μετεγχειρητικό ασθενή του στο πότε θα επιβιβασθεί σε πτητικό μέσο, θα εξαρτηθεί κυρίως από δυο παραμέτρους:

- A. το είδος της επεμβάσεως και
- B. εάν το πτητικό μέσο διαθέτει καμπίνα συμπίεσης.

A. Αεροδιακομιδή με συμπιεζόμενη καμπίνα

Η απόφαση για αεροδιακομιδή ασθενών που υπεβλήθησαν σε λοβεκτομή ή διλοβεκτομή χωρίς την παρουσία εγκλωβισμένου αέρα στη θωρακική κοιλότητα και με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, δύναται να είναι άμεση. Στην περίπτωση όμως πνευμονεκτομής, εάν υπάρχει ακόμα εγκλωβισμένος αέρας, θα επέλθει μικρή αύξηση του όγκου του στη θωρακική κοιλότητα, (η πίεση στην καμπίνα των πτητικών μέσων πάντα είναι χαμηλότερη της ατμοσφαιρικής) και θα επιφέρει δυσφορία στον ασθενή, λόγω μετατόπισης του μεσοθωρακίου. Εάν ο όγκος του εγκλωβισμένου αέρα είναι μεγάλος και στο εσωτερικό του αεροσκάφους υπάρχει πάνω από 600mmHg βαρομετρική πίεση (περίπτωση που επισυμβαίνει στις πολιτικές πτήσεις μεγάλου ύψους), θα αναπτυχθεί αναπνευστική ανεπάρκεια αναλόγου βαθμού.

B. Αεροδιακομιδή με πτητικό μέσο χωρίς καμπίνα συμπίεσης

Θα πρέπει πάντα να συστήνεται η αερομεταφορά των ασθενών να γίνεται με πτητικά μέσα που να διαθέτουν καμπίνα συμπίεσης, εάν υπάρχει δυνατότητα επιλογής, διότι είναι ασφαλέστερα. Υπάρχουν βεβαίως νησιά που αυτό δεν είναι εφικτό και από ανάγκη θα πρέπει να μεταβούν με πτητικά μέσα χωρίς καμπίνα συμπίεσης.

Στην περίπτωση αυτή ασθενείς με εκτομή λοβού πνεύμονα θα εκδηλώσουν αναπνευστική ανεπάρκεια η οποία θα επιδεινώνεται με το ύψος πτήσης. Στην περίπτωση πνευμονεκτομής, ο όγκος του εγκλωβισμένου αέρα στη θωρακική κοιλότητα θα αυξηθεί, (π.χ. στα 6.000 ft παρατηρείται αύξηση του όγκου του αέρα κατά περίπου 30%), θα προκληθεί μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς στο υγιές ημιθωράκιο, με αποτέλεσμα σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια με κυκλοφορική καταπληξία.

Προτείνεται επομένως, οι ανωτέρω ασθενείς να επιβιβάζονται σε πτητικό μέσο μετά από πλήρη απορρόφηση του εγκλωβισμένου στη θωρακική κοιλότητα αέρα και αφού επιτευχθεί σταθεροποίηση της αναπνευστικής λειτουργίας.

ΕΙΔΗ ΑΕΡΟΔΙΑΚΟΜΙΔΩΝ

Οι αεροδιακομιδές ασθενών παρουσιάζουν μεγάλες

και ουσιαστικές διαφορές μεταξύ τους και συγκεκριμένα στον τρόπο και τόπο της διεξαγωγής τους, στη στελέχωση της ιπτάμενης ομάδος, αλλά κυρίως στο διαφορετικό σχεδιασμό που έχουν, εάν διεξάγονται σε καιρό πολέμου ή σε καιρό ειρήνης, δεδομένου ότι οι στρατιωτικές αεροδιακομιδές σε καιρό πολέμου είναι εντελώς διαφορετικής φιλοσοφίας και διεκπεραίωσης. Γενικά οι πολιτικές αεροδιακομιδές σε καιρό ειρήνης διακρίνονται σε πρωτογενείς, δευτερογενείς, τριτογενείς και τεταρτογενείς. Είναι αυτονόητο ότι, λόγω της πολυπλοκότητας αλλά και της εξ' ορισμού ταχύτητας που πρέπει να διέπει μια πολιτική αεροδιακομιδή καθώς και των γεωγραφικών διαφορών αλλά και υποδομών που υφίστανται στη χώρα μας, δεν είναι πάντοτε δυνατός ο αυστηρός διαχωρισμός των κατηγοριών.

1. Πρωτογενείς αεροδιακομιδές

Ορίζονται ως οι αεροδιακομιδές βαρέως πασχόντων ασθενών που εκτελούνται από το τόπο του συμβάντος στον πλησιέστερο κατάλληλο για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της πάθησης του ασθενούς υγειονομικό σχηματισμό ή, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, στον πλησιέστερο υγειονομικό σχηματισμό.

Ανάλογα με το κατά τόπους επικρατούν σύστημα (scoop and run vs stay and play) είναι ανάλογη και η σύνθεση της ιπτάμενης υγειονομικής ομάδος. Στις περισσότερες αγγλοσαξωνικές χώρες (ΗΠΑ, Μεγάλη Βρετανία κ.λπ.) η ομάδα αποτελείται από νοσηλευτές ή εξειδικευμένους διασώστες. Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες όπως και στην Αυστραλία και Ν. Ζηλανδία, η ομάδα αποτελείται από εκπαιδευμένο στην επείγουσα ιατρική ιατρό και νοσηλεύτη ή διασώστη. Στην πρωτογενή αεροδιακομιδή η θεραπεία αρχίζει ουσιαστικά από την ιπτάμενη υγειονομική ομάδα στον τόπο του συμβάντος και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της αεροδιακομιδής. Τα πτητικά μέσα που χρησιμοποιούνται είναι ελικόπτερα-ασθενοφόρα. Εξάιρεση αποτελεί η Αυστραλία όπου, επειδή οι αποστάσεις είναι μεγάλες, για τις πρωτογενείς αεροδιακομιδές χρησιμοποιούνται και αεροπλάνα.

Η χρήση του ελικοπτέρου στις πρωτογενείς αεροδιακομιδές γίνεται κατά κανόνα μόνον ημέρα και σε συνθήκες όψεως (VFR), οι πτήσεις διέπονται από αυστηρότατα κριτήρια ασφαλείας, ενώ πρέπει να υπάρχει και περιορισμός χρήσης τους ως προς την απόσταση.

Στις πρωτογενείς αεροδιακομιδές εμπíπτουν και οι αποστολές έρευνας και διάσωσης στις οποίες τα πτητικά μέσα που χρησιμοποιούνται είναι σχεδόν αποκλειστικά τα ελικόπτερα τα οποία όμως είναι εφοδιασμένα και με ειδικό εξοπλισμό διάσωσης, όπως π.χ. υδραυλικό βαρούλκο διάσωσης, καλάθι-φορείο και επί πλέον είναι στελεχωμένα με χειριστή του βαρούλκου διάσωσης. Ελάχιστος είναι ο αριθμός πρωτογενών αεροδιακομιδών που πραγματοποιούνται από την ιπτάμενη ομάδα του ΕΚΑΒ παρά το γεγονός της αναγνωρισμένης διεθνώς ωφέλειάς των.

2. Δευτερογενείς αεροδιακομιδές

Είναι οι αεροδιακομιδές που πραγματοποιούνται όταν η ιπτάμενη ομάδα δεχθεί κλήση για ασθενή που νοσηλεύεται σε ένα σχηματισμό πρωτοβάθμιας φροντίδας προκειμένου να διακομιστεί στον πλησιέστερο κατάλληλο για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της πάθησής του υγειονομικό σχηματισμό.

Η ιπτάμενη ομάδα και ο ιατροφαρμακευτικός εξοπλισμός είναι ο ίδιος όπως και στις πρωτογενείς αεροδιακομιδές. Τα πτητικά μέσα που χρησιμοποιούνται είναι κυρίως ελικόπτερα τα οποία μπορούν να επιχειρούν για την ημέρα σε VFR συνθήκες ή για τη νύχτα σε IFR συνθήκες. Στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχουν περιορισμοί χρήσης των ελικοπτέρων ως προς την απόσταση. Στις πρωτογενείς και δευτερογενείς αεροδιακομιδές γίνεται συχνά συνδυασμός πτητικών μέσων παροχής ιατρικής φροντίδας όπως ελικόπτερα, αεροπλάνα, αλλά και ασθενοφόρα οχήματα εφοδιασμένα με εξοπλισμό κινητής ιατρικής μονάδας.

Δευτερογενείς αεροδιακομιδές είναι ο κύριος όγκος διακομιδής ασθενών από την ιπτάμενη ομάδα του ΕΚΑΒ.

3. Τριτογενείς αεροδιακομιδές

Είναι οι αεροδιακομιδές ασθενών που εκτελούνται από ένα δευτεροβάθμιο ή ακόμα και τριτοβάθμιο υγειονομικό σχηματισμό σε μία μονάδα εντατικής θεραπείας ή σε ένα εξειδικευμένο κέντρο ή για την εξειδικευμένη αποθεραπεία ειδικών ασθενών.

Τα πτητικά μέσα που χρησιμοποιούνται για τις τριτογενείς αεροδιακομιδές πρέπει να είναι αποκλειστικά

μόνον αεροπλάνα. Ο ιατρικός εξοπλισμός τους διαφέρει από τον εξοπλισμό των πρωτογενών και δευτερογενών αεροδιακομιδών διότι προστίθεται ιατρικός εξοπλισμός προκειμένου να αντιμετωπισθεί το ειδικό ιατρικό πρόβλημα του πάσχοντα π.χ. ενδοαορτική αντλία. Πρόκειται για πτήσεις προγραμματισμένες τοπικά και χρονικά και εκτελούνται καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου.

Μετά από τις δευτερογενείς αεροδιακομιδές είναι ο κύριος όγκος των αεροδιακομιδών που πραγματοποιούνται από την ιπτάμενη ομάδα του ΕΚΑΒ.

4. Τεταρτογενείς αεροδιακομιδές

Πρόκειται για αεροδιακομιδές ασθενών που πραγματοποιούνται με σκοπό τη διαδικασία για τη μεταμόσχευση οργάνων, τη μεταφορά μοσχευμάτων, τον επαναπατρισμό ασθενών κ.λπ. Τα πτητικά μέσα που χρησιμοποιούνται πρέπει να είναι αποκλειστικά αεροπλάνα. Ο εξοπλισμός και η στελέχωσή τους εξαρτάται από τις ανάγκες του αεροδιακομιζόμενου ασθενή δηλαδή είναι στην ίδια φιλοσοφία με αυτές των τριτογενών αεροδιακομιδών.

Οι τεταρτογενείς αεροδιακομιδές αποτελούν ένα μικρό ποσοστό επί του συνολικού αριθμού των αεροδιακομιδών που εκτελούνται από την ιπτάμενη ομάδα του ΕΚΑΒ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά η απόφασή μας να διακομίσουμε ένα ασθενή με πτητικό μέσο θα εξαρτηθεί από την κλινική του εικόνα και αφού βέβαια έχουμε εξαντλήσει την πιθανότητα παραμονής του στο Περ. Νοσοκομείο ή άλλο μέσο διακομιδής όπως πλωτό ή οδικό. Θα πρέπει πάντα να συστήνεται η αεροδιακομιδή ασθενών που έχουν εγκλωβίσει αέρα στην κοιλιακή και θωρακική τους χώρα να υλοποιείται εάν είναι αναγκαία και επείγουσα με πτητικό μέσο που να διαθέτει καμπίνα συμπίεσης, εάν υπάρχει δυνατότητα επιλογής.

Σε αντίθετη περίπτωση θα πρέπει να συνεκτιμάται ο κίνδυνος από την αεροδιακομιδή χωρίς καμπίνα συμπίεσης, ο δε τρόπος με τον οποίο ο ασθενής θα διακομιστεί με πτητικό μέσο ή με ασθενοφόρο όχημα θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρικά κριτήρια.

SUMMARY

*Guidelines for the safety of air transportation of patients with respiratory disease***G. Hamalakis***Thoracic Surgery Department, Athens Chest Hospital (Sotiria), Athens*

*According to the law of Boyle-Mariotte the gas volume of the human body cavities increases when the barometric pressure decreases. The same happens with the oxygen concentration as we mount from the sea level. Both factors affect mainly the patients with respiratory insufficiency. Nowadays, it is obvious that the number of medical air transportations is increasing due to the special geography of Greece, namely the existence of the islands. It is imperative to study all the guidelines for the safety of air transportations taking into consideration the cabinet pressure decreases of many airplanes. The principles and the kinds of medical air transportations are described. The indications of the medical air transportations are set and medical instructions are mentioned, while, relevant conclusions are drawn. **Pneumon 2005, 18(2):163-173.***

Key words: Air transportation guidelines, respiratory function, complications, respiratory disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΦΙΑ

1. ΥΕΘΑ/ΓΕΑ/ΔΥΓ/251 ΓΝΑ/ΚΑΙ/ΣΑΙ, Εγχειρίδιο Σχολείου Αεροπορικής Ιατρικής, Σειρά 29^η, 1999.
2. ΥΕΘΑ/ΓΕΑ/ΔΥΓ/251 ΓΝΑ/ΚΑΙ/ΣΑΙ, Εγχειρίδιο Σχολείου Αεροπορικής Ιατρικής, Σειρά 30^η, 2000, Αεροδιακομιδές.
3. ΥΕΘΑ/ΓΕΑ/ΔΥΓ/251 ΓΝΑ/ΚΑΙ/ΣΑΙ, Εγχειρίδιο Σχολείου Αεροπορικής Ιατρικής, Σειρά 31^η, 2001, Αεροδιακομιδές.
4. ΥΕΘΑ/ΓΕΑ/ΔΥΓ/251 ΓΝΑ/ΚΑΙ/ΣΑΙ, Εγχειρίδιο Σχολείου Αεροπορικής Ιατρικής, Σειρά 32^η, 2002, Αεροδιακομιδές.
5. ΥΕΘΑ/ΓΕΑ/ΔΥΓ/251 ΓΝΑ/ΚΑΙ/ΣΑΙ, Εγχειρίδιο Σχολείου Αεροπορικής Ιατρικής, Σειρά 33^η, 2003, Αεροδιακομιδές.
6. ΥΕΘΑ/ΓΕΑ/ΔΥΓ/251 ΓΝΑ/ΚΑΙ/ΣΑΙ, Εγχειρίδιο Σχολείου Αεροπορικής Νοσηλευτικής, Σειρά 11^η, 1999, Αεροδιακομιδές.
7. ΥΕΘΑ/ΓΕΑ/ΔΥΓ/251 ΓΝΑ/ΚΑΙ/ΣΑΙ, Εγχειρίδιο Σχολείου Αεροπορικής Νοσηλευτικής, Σειρά 12^η, 2001, Αεροδιακομιδές.
8. ΥΕΘΑ/ΓΕΑ/ΔΥΓ/251 ΓΝΑ/ΚΑΙ/ΣΑΙ, Εγχειρίδιο Σχολείου Αεροπορικής Νοσηλευτικής, Σειρά 13^η, 2003, Αεροδιακομιδές.
9. Kontokolias JS, Regensburger D. Arzt im Rettungsdienst, 2. Aufl, Stumpf, Kossendey, Edewecht, 1994.
10. Dick A, Schuster K. Notfallmedizin, 2. Aufl, Springer, 1990.
11. Cold EG. Cerebral blood flow in acute head injury, Springer Verlag, 1990.
12. Μπαχτής Κ. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και αεροδιακομιδές, Κέντρο Αεροπορικής Ιατρικής, Σχολείο Αεροπορικής Ιατρικής, 251 ΓΝΑ Νοσοκομείο Αεροπορίας/ΓΕΑ/ΥΕΘΑ, 1999.
13. Sefrin P. Notfalltherapie. Urban und Schwarzenberg, Munchen, Wien.
14. Hinzenstern UV. Notarztleitfaden. Gustav Fischer Verlag, 1997.
15. Rossi R, Dobler G. Notfall-Taschenbuch fur den Rettungsdienst. Stumpf und Kossendey, 1993.
16. Biege B. Luftrettung, Stumpf & Kossendey Verlag, 1994.
17. Grodman K. Flugmedizin, Leitfaden f. d. Praxis, Deutscher Arzte-Verlag, 1985.
18. Luxem J, Kremer M. Praxisleitfaden Luftrettung, 2 Aufl., Stumpf & Kossendey Verlag, 1995.
19. Harding RM, Millis JF. Aviation Medicine, 3rd edition, BMJ Publishing, London, 1993.
20. Ernsting J, King P. Aviation Medicine, 3rd edition Butterworth & Heinemann, Oxford, 1995.
21. De Hart R. Fundamentals of Aerospace Medicine, 2nd edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1996.
22. Στοιχεία από την αδημοσίευτη Διατριβή του συγγραφέα.

Στοιχεία της παθογένειας της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας σε κυτταρικό επίπεδο. Πιθανά θεραπευτικά οφέλη των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-4

Β. Τζίλας

Ειδικευόμενος 4ης Πνευμονολογικής Κλινικής
Ν.Ν.Θ.Α. “Η Σωτηρία”

Λέξεις κλειδιά: ΧΑΠ, φλεγμονή, CD-8 λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης

Αλληλογραφία:
Β. Τζίλας,
Θεμιστοκλέους 8,
Χολαργός, ΑΘΗΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι επιπτώσεις της σε ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο οξύνονται συνεχώς. Υπάρχουν διάφορες υποθέσεις σχετικά με την παθογένεια της ΧΑΠ και σημαντικότερες νέες πληροφορίες όσον αφορά στη φλεγμονή των αεραγωγών, το οξειδωτικό stress και τη διαταραχή της ισορροπίας πρωτεασών και αντιπρωτεασών στους πνεύμονες που μπορούν να αποδειχτούν ιδιαίτερης χρησιμότητας για την ανάπτυξη νέων και πλέον αποτελεσματικών θεραπειών. Η παρούσα θεραπεία της νόσου περιορίζεται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Καινούργιες θεραπευτικές προσεγγίσεις χρειάζονται για τη διακοπή ή τουλάχιστον την επιβράδυνση της προοδευτικής καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος και της επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα φαίνεται πως είναι η ανάπτυξη ενός εκλεκτικού αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης-4. *Πνεύμων 2005, 18(2):174-183.*

Η ΧΑΠ είναι μία νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής του αέρα στους αεραγωγούς (airflow limitation), η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη, είναι προοδευτική και χαρακτηρίζεται από μία παθολογική φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων σε βλαβερά σωματίδια ή αέρια [GOLD, 2004].

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΧΑΠ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Τα πρωταγωνιστικά φλεγμονώδη κύτταρα στη ΧΑΠ είναι:

1. τα μακροφάγα
2. τα ουδετερόφιλα
3. τα CD-8 λεμφοκύτταρα.

1. Μακροφάγα

Το κάπνισμα διεγείρει τα μακροφάγα προς παραγωγή και έκκριση: i) TNF- α (tumor necrosis factor), ii) IL-8 και iii) LTB-4 και MCP-1 (πιθανός χημειοτακτικός παράγοντας των μονοκυττάρων-monocyte chemotactic protein)¹. Ο TNF- α ενεργοποιεί τη μεταγραφή του πυρηνικού παράγοντα κ B (nuclear factor- κ B), ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί το γονίδιο της IL-8 στα μακροφάγα (και στα επιθηλιακά κύτταρα). Η ιντερλευκίνη-8 αποτελεί τον κύριο χημειοτακτικό παράγοντα των ουδετεροφίλων. Τα λευκοτριένια B4 (LTB-4) αποτελούν χημειοτακτικό παράγοντα των ουδετεροφίλων.²

Τα μακροφάγα συμμετέχουν άμεσα στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος μέσω: (α) των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-2, MMP-9= ζελατινάση-B, MMP-14)^{3,4} και (β) των καθεψινών (cathepsins K, L, S).⁵ Τέλος, in vitro έχει παρατηρηθεί πως τα μακροφάγα εκκρίνουν ουδετεροφιλική ελαστάση.⁶⁻⁸

2. Ουδετερόφιλα

Τα ουδετερόφιλα παράγουν διάφορες πρωτεΐνες, όπως ουδετεροφιλική ελαστάση,⁹ καθεψίνη G, πρωτεΐνωση-3, που προκαλούν καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος. Η ουδετεροφιλική ελαστάση επιπλέον προκαλεί υπερπλασία των υποβλεννογονίων αδένων και υπερέκκριση βλέννης.¹⁰⁻¹³ LTB-4 (ο ρόλος των οποίων αναφέρθηκε). Μεταλλοπρωτεΐνες (κυρίως MMP-8 και MMP-9).¹⁴

3. CD-8 Λεμφοκύτταρα

Τα CD-8 λεμφοκύτταρα παράγουν περφορίνη και granzyme-b, που προκαλούν κυτταρόλυση και απόπτωση του κυψελιδικού επιθηλίου.¹⁵ Επίσης, επιδρούν σε επιθηλιακά κύτταρα προσβεβλημένα από ιούς, με αποτέλεσμα την παραγωγή MCP-1.¹⁶ Τέλος, παράγουν ιντερφερόνη- γ (INF- γ), της οποίας πιθανολογούνται ως μηχανισμοί δράσης η μετατόπιση της ισορροπίας πρωτεα-

σών-αντιπρωτεασών προς την πλευρά των πρωτεασών μέσω ενεργοποίησης της MMP-12 και των καθεψινών D, H, S, B, L, ενώ δρα και ως χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετεροφίλων.¹⁷

Η φλεγμονώδης διήθηση των μικρών αεραγωγών από CD-8 λεμφοκύτταρα σχετίζεται με την καταστροφή των κυψελιδικών συνδέσεων (alveolar attachments).

Στη φλεγμονή της ΧΑΠ συμμετέχουν και άλλα κύτταρα και συγκεκριμένα τα επιθηλιακά κύτταρα (παραγωγή IL-8,¹⁸ TNF- α ,¹⁹ LTB-4, MIP-b (macrophage inflammatory protein),¹⁵ οξειδωτικών ουσιών,²⁰ τα ενδοθηλιακά κύτταρα (αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης VCAM-1, E-σελεκτίνης),²¹ οι ινοβλάστες.

Οξειδωτικό stress

Στην ανάπτυξη της ΧΑΠ φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο παίζει το αυξημένο φορτίο των οξειδωτικών ουσιών που έχει να αντιμετωπίσει ο πνεύμονας.²² Το οξειδωτικό stress έχει τις εξής επιπτώσεις στους πνεύμονες:

1. Άμεση καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (με την ενεργοποίηση πρωτεϊνών ή με την απενεργοποίηση αντιπρωτεϊνών).²³
2. Ενεργοποίηση της μεταγραφής του πυρηνικού παράγοντα κ B.²⁴
3. Υπερέκκριση βλέννης.^{25,26}
4. Σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων.
5. Αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών.²³

Υπερπλασία καλυκοειδών κυττάρων (goblet cells)

Στη ΧΑΠ, σε επίπεδο μικρών αεραγωγών (<2mm), τα κύτταρα Clara αντικαθίστανται από καλυκοειδή κύτταρα (goblet cells).²⁷ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα:

- i. την αντικατάσταση της ουσίας με δράση surfactant (που φυσιολογικά παράγεται από τα Clara κύτταρα) από βλέννη (προερχόμενη από τα καλυκοειδή κύτταρα). Αυτό, σε συνδυασμό με την καταστροφή των κυψελιδικών συνδέσεων, επιτείνει το φαινόμενο της πρόωρης σύγκλεισης των αεραγωγών.
- ii. μη παραγωγή ουσιών που παράγουν τα κύτταρα Clara και δρουν ως αναστολείς των πρωτεασών.^{28,29}

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή της ΧΑΠ περιλαμβάνει τη χορήγηση των εξής κατηγοριών φαρμάκων:

1. Βρογχοδιασταλτικά (αντιχολινεργικά, β_2 -διεγέρτες, θεοφυλλίνη)

Τα βρογχοδιασταλτικά βελτιώνουν τις παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας σε ορισμένους ασθενείς και προκαλούν βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής, χωρίς να επιδρούν όμως στη φυσική πορεία της νόσου.

2. Κορτικοστεροειδή (εισπνεόμενα και συστηματικά)

Τα κορτικοειδή έχουν θέση στην αντιμετώπιση των εξάρσεων της νόσου, ενώ έρευνες έχουν δείξει ότι μειώνουν και τη συχνότητά τους. Διχογνομία πάντως υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία κατά πόσο μπορούν να παρατείνουν την επιβίωση, επιδρώντας στη φυσική ιστορία της νόσου και ελαττώνοντας τον αυξημένο ρυθμό της ετήσιας απώλειας της FEV_1 που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΑΠ.^{30,31} Σύμφωνα με τις τελευταίες θέσεις ομοφωνίας (GOLD 2004), τα εισπνεόμενα στεροειδή ενδείκνυνται όταν η FEV_1 είναι μικρότερη ή ίση του 50% της προβλεπόμενης τιμής (στάδιο III και IV) ή όταν παρατηρούνται επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις της νόσου. Ο συνδυασμός εισπνεόμενων στεροειδών και βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης φαίνεται πως είναι αποτελεσματικότερος από τη μεμονωμένη χρήση τους. Στις παροξύνσεις της νόσου η συστηματική χορήγηση στεροειδών δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 14 ημέρες.

Στα βρογχοδιασταλτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ ανήκει και η θεοφυλλίνη. Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτή ασκεί τη δράση της, παρά τη μακροχρόνια χρήση της, δεν έχουν ακόμη εξηγηθεί επακριβώς. Θεωρείται ως *μη εκλεκτικός* αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης (PDE), η οποία καταλύει τη μετατροπή του c-AMP σε 5-AMP. Τα αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα του c-AMP προκαλούν χαλωση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και στη δράση της αυτή αποδίδεται η βρογχοδιασταλτική της επίδραση. Η χρήση της περιορίζεται από το στενό θεραπευτικό της εύρος (10-20 $\mu\text{g/ml}$), τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκαλέσει (από κεφαλαλγία, ναυτία και εμέτους έως σπασμούς και δυνητικά θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες) και τις αλληλεπιδράσεις της με διάφορους παράγοντες (φάρμακα, ηλίκια, κάπνισμα, κ.λπ.). Τα τελευταία χρόνια εξετάζεται πιθανή αντιφλεγμονώδης δράση της και γίνεται προσπάθεια για την ανακάλυψη ενός εκλεκτικού αναστολέα της

φωσφοδιεστεράσης-4.

Ο ρόλος της Φωσφοδιεστεράσης στη φλεγμονή της ΧΑΠ

Η φωσφοδιεστεράση (PDE) αποτελεί οικογένεια ενζύμων, η οποία περιλαμβάνει 11 τύπους. Κάθε τύπος αποτελείται από υπότυπους και με τη σειρά του ο κάθε υπότυπος αποτελείται από διάφορες ισομορφές. Η φωσφοδιεστεράση καταλύει τη μετατροπή του c-AMP σε 5-AMP, με αποτέλεσμα την απενεργοποίησή του. Οι φωσφοδιεστεράσες που συμμετέχουν στον μεταβολισμό του c-AMP είναι οι PDE 1, 2, 3, 4, 7, 10 και 11.

Το c-AMP αποτελεί ενδοκυττάριο δεύτερο αγγελιοφόρο. Η παραγωγή του από το ATP καταλύεται από μία ομάδα ενζύμων που ονομάζονται αδενυλοκυκλάσες. Υπάρχουν 9 ισομορφές αδενυλοκυκλασών που καταλύουν την αντίδραση αυτή. Η δράση των αδενυλοκυκλασών ρυθμίζεται από τις G-πρωτεΐνες που αποτελούν υποδοχείς (και ονομάζονται έτσι γιατί προσλαμβάνουν και ανταλλάσσουν νουκλεοτίδια γουανωσίνης). Με τη σειρά τους οι G-πρωτεΐνες ενεργοποιούνται από μία μεγάλη οικογένεια υποδοχέων που ονομάζονται GPCRs (G-Protein Coupled Receptors). Συγκεκριμένα, η G-πρωτεΐνη αποτελείται από τρεις υπομονάδες (ετεροτριμερές), τις α , β και γ . Στην υπομονάδα- α βρίσκεται η δεσμευτική θέση (binding site) για το GDP και το GTP. Όταν η G-πρωτεΐνη βρίσκεται σε ανενεργή κατάσταση η GDP είναι συνδεδεμένη στη δεσμευτική της θέση. Η σύνδεση ενός αγωνιστή με τον διαμεμβρανικό υποδοχέα GPCR προκαλεί αλλαγή της τεταρτοταγούς δομής της G-πρωτεΐνης. Η αλλαγή της τεταρτοταγούς δομής που συμβαίνει στην G_α υπομονάδα έχει ως αποτέλεσμα το GDP να αποδεσμευθεί και τη θέση του να καταλάβει το GTP. Η σύνδεση του GTP προκαλεί απομάκρυνση των τμημάτων G_β και G_γ από την G-πρωτεΐνη (τα οποία παραμένουν συνδεδεμένα μεταξύ τους ως ένα διμερές). Το ενεργοποιημένο πλέον G_α τμήμα ενεργοποιεί την αδενυλοκυκλάση, με αποτέλεσμα τη μετατροπή του ATP σε c-AMP.

Στους αγωνιστές οι οποίοι μπορούν να συνδεθούν με τους GPCRs (και να ενεργοποιήσουν την αδενυλοκυκλάση) ανήκουν οι β_2 διεγέρτες, οι προσταγλανδίνες D, E & I (PGD, PGE, PGI), το VIP κ.λπ. Όλοι οι αγωνιστές προκαλούν τελικώς αύξηση του ενδοκυττάρου c-AMP, όμως ο κάθε ένας από αυτούς δρα μέσω διαφορετικού υποδοχέως GPCR. Η ικανότητα του κάθε αγω-

νιστή να προκαλέσει τελικά αύξηση του c-AMP ρυθμίζεται σε πολλά επίπεδα. Σε επίπεδο GPCR μπορεί να ρυθμιστεί αναλόγως με την έκφραση του GPCR στην κυτταρική μεμβράνη ή με την ικανότητα των διαφόρων τύπων GPCR να ενεργοποιούν το Ga τμήμα της G-πρωτεΐνης.³²

Υπάρχουν διάφοροι τύποι Ga υπομονάδων, όπως Gas (stimulator) που ενεργοποιεί την αδενυλοκυκλάση και Gai (inhibitor) που αναστέλει την αδενυλοκυκλάση. Σε χρόνια ενεργοποίηση του Gai μπορεί να παρατηρηθεί ενεργοποίηση της αδενυλοκυκλάσης. Το παράδοξο αυτό φαινόμενο ονομάζεται ευαισθητοποίηση (sensitization) της αδενυλοκυκλάσης και πιστεύεται πως παίζει ρόλο στην ανάπτυξη φαρμακευτικής ανοχής και φαρμακευτικής εξάρτησης όσον αφορά στους υποδοχείς οπιοειδών.^{33,34}

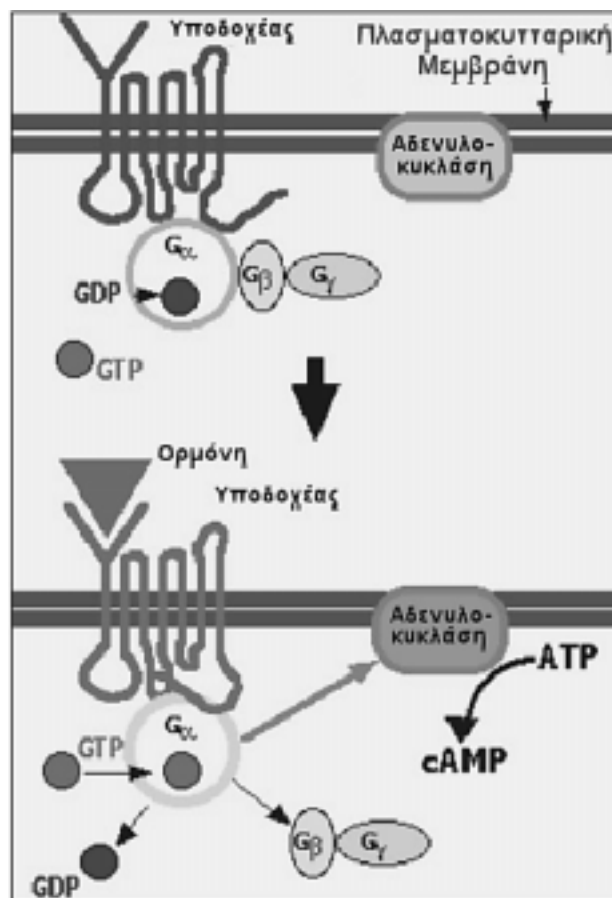
Το c-AMP δρα με πολλούς μηχανισμούς. Ο κυριότερος θεωρείται η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης-A. Η τελευταία φωσφορυλιώνει μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών επιδρώντας με τον τρόπο αυτό στη λειτουργικότητά τους (Εικόνα 1).³⁵

Φωσφοδιεστεράση-4

Για τη θεραπεία της ΧΑΠ η έρευνα στρέφεται στην εξέλιξη ενός εκλεκτικού αναστολέα της PDE-4. Αυτό γιατί η PDE-4 είναι ο κυρίαρχος τύπος φωσφοδιεστεράσης που ανιχνεύεται στα φλεγμονώδη κύτταρα. Πιθανόν λοιπόν οι αναστολείς της PDE-4 να έχουν την ικανότητα να δράσουν ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες στη ΧΑΠ.

Η PDE-4 περιλαμβάνει 4 υποτύπους, κάθε ένας δε από αυτούς είναι προϊόν ξεχωριστού γονιδίου. Όλοι οι υπότυποι συμμετέχουν στο μεταβολισμό του c-AMP, διαφέρουν όμως στην κατανομή τους σε ιστικό, κυτταρικό ακόμη και υποκυτταρικό επίπεδο. Ο υπότυπος PDE-4D ενδεχομένως ευθύνεται για την ανεπιθύμητη ενέργεια των PDE-4 αναστολέων να προκαλούν έμετο.³⁷ Πιθανότατα λοιπόν η εκλεκτικότητά τους σε επίπεδο υποτύπου να επηρεάσει και την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

Τα πενιχρά αποτελέσματα όσον αφορά την μέχρι τώρα αντιμετώπιση της ΧΑΠ, σε συνδυασμό με την πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση των PDE-4 αναστολέων, καθιστά ιδιαίτερα ελκυστική την έρευνα του τομέα αυτού από τις φαρμακοβιομηχανίες. Σήμερα, δύο φαρμα-



Εικόνα 1. Μηχανισμός παραγωγής c-AMP.³⁶

κευτικές ουσίες βρίσκονται στη φάση ΙΙΙ των κλινικών μελετών. Πρόκειται για τη σιλομιλάστη (cilomilast) και τη ροφλουμιλάστη (roflumilast).

ΜΕΛΕΤΕΣ IN VITRO ΚΑΙ IN VIVO

Οι in vitro δράσεις των αναστολέων της PDE-4 φαίνονται στον Πίνακα 1. Η αντιφλεγμονώδης αυτή δράση αποδίδεται στην αύξηση του c-AMP σε επίπεδο φλεγμονωδών κυττάρων. Όμως ο τύπος 4 της φωσφοδιεστεράσης δεν παρατηρείται μόνο στα φλεγμονώδη κύτταρα, αλλά και στα επιθηλιακά κύτταρα, στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών και στους ινοβλάστες του διάμεσου ιστού του πνεύμονα.⁵⁵⁻⁵⁷

Επιπρόσθετα, πιθανές δράσεις των αναστολέων της PDE-4 είναι:

- i) Αναστολή της μετανάστευσης των ινοβλαστών.
- ii) Αναστολή παραγωγής κολλαγόνου από τους ινοβλάστες.

Πίνακας 1. *In vitro* δράσεις αναστολέων PDE-4.

Κύτταρα στόχοι	Επιδράσεις
Ουδετερόφιλο	αναστέλλει την απελευθέρωση IL-8. ³⁸
Μονοκύτταρο	αναστέλλει την προκαλούμενη παραγωγή TNF-α από τη LPS (λιποπολυσακχαρίδη). ^{39,40} αναστέλλει την προκαλούμενη παραγωγή GM-CSF από τη LPS (λιποπολυσακχαρίδη). ⁴¹ διεγείρει την παραγωγή PGE2. ⁴²
T-λεμφοκύτταρο	προκαλεί αναστολή των: IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, TNF-α και GM-CSF. ⁴³⁻⁴⁶
Ηωσινόφιλο	αναστέλλει την απελευθέρωση LTC-4. ⁴⁷
Βασεόφιλο	αναστέλλει την απελευθέρωση IL-4 και IL-13. ⁴⁸
Λεία μυϊκή ίνα	αναστέλλει την απελευθέρωση θρομβοξάνης. ⁴⁹ αναστέλλει τη σύσπαση απομονωμένων βρόγχων. ⁴⁹
Ινοβλάστης	αναστέλλει τη χημειοταξία. ⁵⁰ αναστέλλει την παραγωγή κολλαγόνου. ⁵⁰ αναστέλλει την απελευθέρωση και ενεργοποίηση των MMP-1 και MMP-9. ⁵⁰
Επιθηλιακό κύτταρο	αναστέλλει την απελευθέρωση TNF-α. ⁵¹
Ενδοθηλιακό κύτταρο	αναστέλλει την έκφραση VCAM-1. ⁵² αναστέλλει την παραγωγή κυτοκινών. ⁵² αναστέλλει την αύξηση της διαπερατότητας. ⁵³

iii) Αύξηση του ρυθμού επαναεπιθηλιοποίησης.

iv) Χάλαση λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών.

Θεωρητικά, με βάση τα ανωτέρω, οι αναστολείς της PDE-4 μπορεί να έχουν ρυθμιστικό ρόλο στο remodeling των αεραγωγών.

Οι β2 διεγέρτες ασκούν τη βρογχοδιασταλτική τους δράση μέσω του ίδιου μηχανισμού (αύξηση ενδοκυττάρων επιπέδων c-AMP). Παρ' όλ' αυτά δεν χαρακτηρίζονται ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Συμπερασματικά, παρά τη μεγάλη πρόοδο της παθοφυσιολογίας σε κυτταρικό επίπεδο, υπάρχουν ακόμα άγνωστοι τομείς που μπορεί να αναδείξουν παράγοντες με σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ. Οι *in vitro* δράσεις των αναστολέων της PDE-4 φαίνονται στον Πίνακα 2.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε μελέτη των Rennard et al⁷¹ 65 ασθενείς με ΧΑΠ διαχωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο σε δυο ομάδες. Στη μία ομάδα χορηγήθηκε σιλομιλάστη 15 mg δύο φορές ημερησίως και στην άλλη placebo, η δε διάρκεια της μελέτης ήταν 12 εβδομάδες. Ελήφθη δείγμα προκλητών πτυέλων κατά την έναρξη της μελέτης και σε 4 χρονικές στιγ-

μές κατά τη διάρκειά της. Τα δείγματα προκλητών πτυέλων εξετάστηκαν για την παρουσία ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων, επιθηλιακών κυττάρων, IL-8 και ουδετεροφιλικής ελαστάσης.

Στην ομάδα που ελάμβανε placebo παρατηρήθηκε τελικώς αύξηση των ουδετεροφίλων κατά 10,9% ως προς την αρχική τιμή. Στην ομάδα της σιλομιλάστης η ίδια παράμετρος παρουσίασε μείωση κατά 4%.

Σε μελέτη των M. Profita et al⁷² διερευνήθηκε η ικανότητα της σιλομιλάστης να αναστέλλει την απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων των ουδετεροφίλων από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών (όπως TNF-α, IL-8). Μελετήθηκαν 10 ασθενείς με ΧΑΠ, 10 καπνιστές χωρίς ΧΑΠ και 14 μη καπνιστές, υγιή άτομα.

Ελήφθησαν επιθηλιακά κύτταρα: i) με απόξεση (brushing) και ii) με τη μέθοδο των προκλητών πτυέλων (induced sputum). Τα ληφθέντα κύτταρα καλλιιεργήθηκαν παρουσία και απουσία σιλομιλάστης. Στη συνέχεια έγινε μέτρηση των επιπέδων των φλεγμονωδών μεσολαβητών με τη μέθοδο ELISA. Μετρήθηκε επίσης η χημειοτακτική δραστηριότητα χρησιμοποιώντας θάλαμο Boyden.

Η αποβολή TNF-α και IL-8 από τα επιθηλιακά κύτ-

Πίνακας 2. *In vivo* δράσεις αναστολέων PDE-4.

Στόχοι	Επιδράσεις
Κυτταροκίνες	αναστέλλουν τη σύνθεση TNF-α σε όλες τις κυτταρικές σειρές του αίματος. ^{59,60} ελαττώνουν τα επίπεδα TNF-α στο BAL. ⁶¹ ελαττώνουν τα επίπεδα IL-4 και IL-5 στο BAL.
Φλεγμονώδη κύτταρα	αναστέλλουν την επιστράτευση των ουδετερόφιλων στον πνεύμονα. ^{62,63} αναστέλλουν την επιστράτευση των ηωσινοφίλων στον πνεύμονα. ^{64,65} αναστέλλουν το οξειδωτικό stress. ^{65,66}
Λείες μυϊκές ίνες	αναστέλλουν το βρογχόσπασμο. ^{64,66}
Ενδοθηλιακά κύτταρα	αναστέλλουν το πνευμονικό οίδημα. ⁶⁴
Καλυκοειδή κύτταρα	αναστέλλουν την υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων. ⁶⁷
Ινοβλάστες	αναστέλλουν την υπερπλασία των ινοβλαστών. ⁶⁸
Άλλα	αναστέλλουν τη δραστηριότητα της MMP-9 στο BAL. ^{69,70} μειώνουν τα επίπεδα TGF-β στο BAL. ⁶⁹

ταρα ήταν αυξημένη στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ σε σχέση με την ομάδα των καπνιστών και των υγιών ατόμων. Η σιλομιλάστη προκάλεσε σημαντικού βαθμού μείωση στην απελευθέρωση TNF-α από τα επιθηλιακά κύτταρα των ασθενών με ΧΑΠ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την αναστολή απελευθέρωσης IL-8. Τέλος, τα επιθηλιακά κύτταρα που καλλιεργήθηκαν παρουσία σιλομιλάστης παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική μείωση της χημειοτακτικής δραστηριότητας ως προς τα ουδετερόφιλα.

Η σιλομιλάστη αναστέλλει την παραγωγή ορισμένων χημειοτακτικών παραγόντων των ουδετεροφίλων από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών. Έτσι λοιπόν, είναι ενδεχόμενο να μπορέσει να δράσει αποτελεσματικά στη μείωση της ουδετεροφιλικής φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η μελέτη των Gamble et al.⁷³ Πενήντα εννέα ασθενείς με ΧΑΠ ταξινομήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, και έλαβαν είτε σιλομιλάστη 15mg δύο φορές ημερησίως per os, είτε placebo για 12 εβδομάδες. Ελήφθησαν βιοψίες βρογχικού βλεννογόνου στην αρχή της μελέτης και στη δέκατη εβδομάδα. Στο υλικό της βιοψίας έγινε μέτρηση του πληθυσμού των CD8+ και CD4+ T-λεμφοκυττάρων, καθώς και των CD68+ μακροφάγων με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους. Κύτταρα που εξέφραζαν τα γονίδια για την IL-8 και τον TNF-α αναγνωρίστηκαν με υβριδισμό και έγινε ποσοτικός

προσδιορισμός τους.

Στο υλικό των βρογχικών βιοψιών η ομάδα της σιλομιλάστης παρουσίασε *μείωση στατιστικά σημαντική* στους πληθυσμούς των CD8+ T-λεμφοκυττάρων και των CD68+ μακροφάγων ($p=0,001$ - ANOVA και $p<0,05$ - ANOVA αντίστοιχα).

Επιπλέον, η σιλομιλάστη προκάλεσε μείωση του αριθμού των φλεγμονωδών κυττάρων που έχουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη ΧΑΠ (CD8+ λεμφοκύτταρα, μακροφάγα).

Οι μελέτες αυτές δείχνουν την προοπτική που υπάρχει οι αναστολείς της PDE-4 να δράσουν ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες στη ΧΑΠ και ενδεχόμενα να επηρεάσουν τη φυσική ιστορία της νόσου. Δυστυχώς, ο αριθμός των μελετών αυτών είναι περιορισμένος στη διεθνή βιβλιογραφία και απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να υπάρξει σαφές συμπέρασμα. Η έρευνα θα πρέπει να υποστηρίξει τα αποτελέσματα αυτά και με την επανάληψη των αποτελεσμάτων, αλλά και με την επιβεβαίωσή τους σε μεγαλύτερες από πλευράς αριθμού ασθενών μελέτες. Επίσης τα αποτελέσματα, και αυτό είναι το ζητούμενο ως προς την επίδραση των ουσιών αυτών στη φυσική πορεία της νόσου, θα πρέπει να κριθούν επί μεγάλο χρονικό διάστημα.

Υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν ότι οι αναστολείς της PDE-4 προκαλούν αύξηση της FEV₁ και της PEF.⁷⁴ Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν τη βρογ-

χοδιασταλτική δράση των PDE-4 αναστολέων, ώστε απλά επιβεβαιώνουν αυτό που ήδη είναι γνωστό. Δηλαδή την ήπια έως μέτρια βρογχοδιασταλτική δράση της θεοφυλλίνης (συγκριτικά προς τα αντιχολινεργικά και τους β2 διεγέρτες). Κάτι πραγματικά πρωτοποριακό στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ θα είναι η εισαγωγή στην κλινική πράξη ενός φαρμακευτικού παράγοντα με επιβεβαιωμένη αντιφλεγμονώδη δράση στη ΧΑΠ, και όχι ενός ακόμη βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου.

Υπάρχουν μελέτες οι οποίες αποδίδουν αντιφλεγμονώδη δράση και στη θεοφυλλίνη.^{75,76} Πιθανόν η θεοφυλλίνη να έχει αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα με πρακτική αξία στην κλινική πράξη σε δόσεις που υπερβαίνουν το θεραπευτικό εύρος ασφαλείας. Αυτό το μειονέκτημα της θεοφυλλίνης, δηλαδή την εμφάνιση αντιφλεγμονώδους αποτελέσματος χωρίς την πρόκληση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ίσως μπορέσουν να ξεπεράσουν οι εκλεκτικοί αναστολείς της PDE-4.

Κατά την εξέλιξη των διαφόρων αναστολέων της PDE-4, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η πρόκληση ναυτίας, εμέτου και κεφαλαλγίας. Είναι βεβαίως ενθαρρυντικό ότι στερούνται των επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών της θεοφυλλίνης (σπασμοί και δυνητικές θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες, οι οποίες σχετίζονται κυρίως με την αναστολή της PDE-3).

Όπως φαίνεται από τις κλινικές μελέτες, οι αναστολείς της PDE-4 προκαλούν βρογχοδιαστολή κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο και παρομοίου βαθμού ως προς τη θεοφυλλίνη, υπάρχουν όμως και ενδείξεις ότι ασκούν και αντιφλεγμονώδη δράση. Η απόσταση όμως που χωρίζει τη δράση ενός παράγοντα σε κυτταρικό επίπεδο από την αποτελεσματικότητά του στην κλινική πράξη είναι μεγάλη. Προκειμένου να υπάρξει τεκμηριωμένο συμπέρασμα, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες επικεντρωμένες στην πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση των PDE-4 αναστολέων.

SUMMARY

Pathogenesis of COPD and the therapeutic role of phosphodiesterase-4 selective inhibitors

V. Tzilas

4th Pulmonology Department, Athens Chest Hospital (Sotiria), Athens

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a major health problem worldwide and its medical, social and economic impact continues to grow. There are several hypotheses regarding the pathogenesis of COPD and important new information on airway inflammation, oxidative stress and proteolysis in the lungs that are of great importance, probably for the development of new more effective treatments. Current therapy of the disease is limited to relieve symptoms and improve quality of life. New approaches are needed to stop or at least slow the progressive destruction of lung parenchyma and the deterioration of lung function. The development of a selective inhibitor of phosphodiesterase-4 seems to be promising. **Pneumon 2005, 18(2):174-183.***

Key words: COPD, inflammation, CD-8 lymphocytes, macrophage, neutrophil, phosphodiesterase inhibitors

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. de Boer WI. Cytokines and Therapy in COPD: A Promising Combination? *Chest* 2002; 121: 209S-218.
2. Hubbard RC, Fells G, Gadek J, et al. Neutrophil accumulation in the lung in α_1 -antitrypsin deficiency: spontaneous release of leukotriene B₄ by alveolar macrophages. *J Clin Invest* 1991, 88:891-897.
3. Ohnishi K, Takagi M, Kurokawa Y, et al. Matrix metalloproteinase- mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema. *Lab Invest* 1998; 78:1077-1087.
4. Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, et al. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest* 2000; 117:684-694.

5. Chapman HA, Riese RJ, Shi G-P. Emerging roles for cysteine proteases in human biology. *Annu Rev Physiol* 1997; 59:63-68.
6. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:240-247.
7. Smith SF, Roberts NA, Guz A, et al. Compromised inhibition of human lung lavage cell elastases. *FEBS Lett* 1996; 390:187-190.
8. Campbell EJ, White RR, Senior RJ, et al. Receptor-mediated binding and internalization of leukocyte elastase by alveolar macrophages *in vitro*. *J Clin Invest* 1979; 64:824-833.
9. Suzuki T, Wang W, Linn J-T, et al. Aerosolized human neutrophil elastase induces airways constriction and hyperresponsiveness with protection by intravenous pretreatment with half-length secretory protease inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1405-1411.
10. Lucey EC, Stone PJ, Breuer R, et al. Effect of combined human neutrophil cathepsin G and elastase on induction of secretory cell metaplasia and emphysema in hamsters with *in vitro* observations on elastolysis by these enzymes. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:362-366.
11. Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, et al. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway glands serous cells. *J Clin Invest* 1990; 85:682-689.
12. Snider GL, Stone PJ, Lucey EC, et al. Eglin C, a polypeptide derived from the medicinal leech prevents human neutrophil elastase induced emphysema and bronchial secretory cell metaplasia. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1155-1161.
13. Kao RC, Wehner NG, Skubitz KM, et al. Proteinase 3: a distinct human polymorphonuclear leukocyte proteinase that produced emphysema in hamsters. *J Clin Invest* 1988; 82:1963-1973.
14. Tetley TD. Macrophages and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; 121:156S-159S.
15. Τζανάκης Ν, Χρυσοφάκης Γ, Σιαφάκας ΝΜ. Φλεγμονή και ΧΑΠ. Στο: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Εκδόσεις Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, 2002, σελ. 84-86.
16. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight Loss is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *AJRCCM* 1998; 157:1791-1791.
17. Wang Z, Zheng T, Zhu Z, et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *JEM* 2000; 157:1587-1600.
18. Nishikawa M, Kakemizu N, Ito T, et al. Superoxide mediates cigarette smoke-induced infiltration of neutrophils into the airways through nuclear factor-B activation and IL-8 mRNA expression in guinea pigs *in vivo*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:189-198.
19. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, et al. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1770-1776.
20. Kinnula VL, Adler KB, Ackley NJ, et al. Release of reactive oxygen species by guinea pig tracheal epithelial cells *in vitro*. *Am J Physiol* 1992; 262:L708-L712.
21. Gosset P, Tillie-Leblond I, Janin A, et al. Increased expression of ELAM-1, ICAM-1, and VCAM-1 on bronchial biopsies from allergic asthmatic patients. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 725:163-172.
22. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154:1055-1060.
23. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest*, 2000; 117:303S-a-317.
24. Remacle J, Raes M, Toussaint O, et al. Low levels of reactive oxygen species as modulators of cell function. *Mutat Res* 1995; 316:103-122.
25. Adler KB, Fischer BM, Li H et al. Hypersecretion of mucin in response to inflammatory mediators by guinea pig tracheal epithelial cells *in vitro* is blocked by inhibition of nitric oxide synthase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13:526-530.
26. Wright DT, Fischer BM, Li C, et al. Oxidant stress stimulates mucin secretion and PLC in airway epithelium via a nitric oxide-dependent mechanism. *Am J Physiol* 1996; 271:L854-L861.
27. Pillete C, Godding V, Kiss R, et al. Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:185-194.
28. Takeyama K, Dabbagh K, Lee H-M, et al. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:3081-3086.
29. Takeyama K, Jung B, Shim JJ, et al. Activation of epidermal growth factor receptors is responsible for mucin synthesis induced by cigarette smoke. *Am J Physiol* 2001; 280:L165-L172.
30. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003; 58:937-941.

31. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138:969-73.
32. Neves SR, Ram PT, Iyengar R. G protein pathways. *Science* 2002; 296:1636-1639.
33. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278:58-63.
34. Rhee MH, Nevo I, Avidor-Reiss T, Levy R, Vogel Z. Differential superactivation of adenylyl cyclase isozymes after chronic activation of the CB(1) cannabinoid receptor. *Mol Pharmacol* 2000; 57:746-752.
35. Fimia GM, Sassone-Corsi P. Cyclic AMP signaling. *J Cell Sci* 2001; 114:1971-1972.
36. <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/G/G-protein.gif>
37. *Trends Pharmacol. Sci* 2002, 23:548. *J Clin Invest* 2002; 110:1045-1052.
38. Au BT, Teixeira MM, Collins PD, Williams TJ. Effect of PDE4 inhibitors on zymosan-induced IL-8 release from human neutrophils: synergism with prostanoids and salbutamol. *Br J Pharmacol* 1998; 123:1260-1266.
39. Brideau C, Van Staden C, Styhler A, Rodger IW, Chan CC. The effects of phosphodiesterase type 4 inhibitors on tumour necrosis factor-alpha and leukotriene B4 in a novel human whole blood assay. *Br J Pharmacol* 1999; 126:979-988.
40. Gantner F, Kupferschmidt R, Schudt C, Wendel A, Hatzelmann A. In vitro differentiation of human monocytes to macrophages: change of PDE profile and its relationship to suppression of tumour necrosis factor-alpha release by PDE inhibitors. *Br J Pharmacol* 1997; 12:221-231.
41. Seldon PM, Gienbycz MA. Suppression of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor release from human monocytes by cyclic AMP-elevating drugs: role of interleukin-10. *Br J Pharmacol* 2001; 134:58-67.
42. Chan SC, Kim JW, Henderson WR, Hanifin JM. Altered prostaglandin E2 regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1993; 151:3345-3352.
43. Yoshimura T, Nagao T, Nakao T, et al. Modulation of Th1- and Th2-like cytokine production from mitogen-stimulated human peripheral blood mononuclear cells by phosphodiesterase inhibitors. *Gen Pharmacol* 1998; 30:175-180.
44. Crocker IC, Townley RG, Khan MM. Phosphodiesterase inhibitors suppress proliferation of peripheral blood mononuclear cells and interleukin-4 and -5 secretion by human T-helper type 2 cells. *Immunopharmacology* 1996; 31:223-235.
45. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of adenylyl cyclase and cyclic nucleotide phosphodiesterases 1 and 4 in interleukin-13 production by activated human T cells. *Biochem Pharmacol* 2001; 62:495-507.
46. Dinter H, Tse J, Halks-Miller M, et al. The type IV phosphodiesterase specific inhibitor mesopram inhibits experimental autoimmune encephalomyelitis in rodents. *J Neuroimmunol* 2000; 108:136-146.
47. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001; 285:437-443.
48. Shichijo M, Shimizu Y, Hiramatsu K, Inagaki N, Tagaki K, Nagai H. Cyclic AMP-elevating agents inhibit mite-antigen-induced IL-4 and IL-13 release from basophil-enriched leukocyte preparation. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114:348-353.
49. Uhlig S, Featherstone RL, Held HD, Nusing R, Schudt C, Wendel A. Attenuation by phosphodiesterase inhibitors of lipopolysaccharide-induced thromboxane release and bronchoconstriction in rat lungs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283:1453-1459.
50. Kohyama T, Liu X, Wen FQ, et al. PDE4 inhibitors attenuate fibroblast chemotaxis and contraction of native collagen gels. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:694-701.
51. Haddad JJ, Land SC, Tarnow-Mordi WO, Zembala M, Kowalczyk D, Lauterbach R. Immunopharmacological potential of selective phosphodiesterase inhibition. I. Differential regulation of lipopolysaccharide-mediated proinflammatory cytokine (interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha) biosynthesis in alveolar epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300:559-566.
52. Bleas K, Burke-Gaffney A, Hellewell PG. Modulation of cell adhesion molecule expression and function on human lung microvascular endothelial cells by inhibition of phosphodiesterases 3 and 4. *Br J Pharmacol* 1998; 124:229-237.
53. Suttrop N, Ehreiser P, Hippenstiel S, et al. Hyperpermeability of pulmonary endothelial monolayer: protective role of phosphodiesterase isoenzymes 3 and 4. *Lung* 1996; 174:181-194.
54. http://www.medscape.com/viewprogram/2235_pnt
55. Dent G, White SR, Tenor H, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human bronchial epithelial cells: characterization of isoenzymes and functional effects of PDE inhibitors. *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11:47-56.
56. Le Jeune IR, Shepherd M, Van Heeke G, Houslay MD, Hall IP. Cyclic AMP-dependent transcriptional up-re-

- gulation of phosphodiesterase 4D5 in human airway smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2002; 277:35980-35989.
57. Kohyama T, Liu X, Wen FQ, et al. PDE4 inhibitors attenuate fibroblast chemotaxis and contraction of native collagen gels. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:694-701.
 58. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3976S1_01_Glaxo-Ariflo.ppt
 59. Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzelmann A, Beume R. *In vivo* efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297:280-290.
 60. Muise ES, Chute IC, Claveau D, et al. Comparison of inhibition of ovalbumin-induced bronchoconstriction in guinea pigs and *in vitro* inhibition of tumor necrosis factor- α formation with phosphodiesterase 4 (PDE4) selective inhibitors. *Biochem Pharmacol* 2002; 63:1527-1535.
 61. Trifilieff A, Wyss D, Walker C, Mazzoni L, Hersperger R. Pharmacological profile of a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, 4-(8-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-[1,7]naphthyridin-6-yl)-benzoic acid (NVP-ABE171), a 1,7-naphthyridine derivative, with anti-inflammatory activities. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:241-248.
 62. Myou S, Fujimura M, Kurashima K, Tachibana H, Hirose T, Nakao S. Effect of aerosolized administration of KF19514, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation induced by antigen inhalation in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:713-718.
 63. Billah MM, Cooper N, Minnicozzi M, et al. Pharmacology of N-(3,5-dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-5-quinoline carboxamide (SCH 351591), a novel, orally active phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:127-137.
 64. Aoki M, Yamamoto S, Kobayashi M, et al. Antiasthmatic effect of YM976, a novel PDE4 inhibitor, in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297:165-173.
 65. Pons R, Santamaria P, Suchankova J, Cortijo J, Morcillo EJ. Effects of inhaled glaucine on pulmonary responses to antigen in sensitized guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2000; 397:187-95.
 66. Santing RE, de Boer J, Rohof A, van der Zee NM, Zaagsma J. Bronchodilatory and anti-inflammatory properties of inhaled selective phosphodiesterase inhibitors in a guinea pig model of allergic asthma. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:335-344.
 67. Toward TJ, Broadley KJ. Goblet cell hyperplasia, airway function, and leukocyte infiltration after chronic lipopolysaccharide exposure in conscious Guinea pigs: effects of rolipram and dexamethasone. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:814-821.
 68. Roth-Eichhorn S, Schade I, Kasper M, et al. Anti-proliferative properties of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram can supplement immunosuppressive effects of cyclosporine for treatment of obliterative bronchiolitis in heterotopic rat allografts. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:1188-1198.
 69. Corbel M, Germain N, Lanchou J, et al. The selective phosphodiesterase 4 inhibitor RP 73-401 reduced matrix metalloproteinase 9 activity and transforming growth factor- β release during acute lung injury in mice: the role of the balance between tumor necrosis factor- α and interleukin-10. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:258-265.
 70. Belleguic C, Corbel M, Germain N, Boichot E, Delaval P, Lagente V. Reduction of matrix metalloproteinase-9 activity by the selective phosphodiesterase 4 inhibitor, RP 73-401 in sensitized mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 404:369-373.
 71. Rennard SI, Edelson JD, Robinson CB, et al. Cilomilast reduces the percentage of sputum neutrophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest* 2001; 120:151S.
 72. Profita M, Chiappara G, Mirabella F, Di Giorgi R, Chimenti L, Costanzo G, Riccobono L, Bellia V, Bousquet J, Vignola AM. Effect of cilomilast (Ariflo) on TNF- α , IL-8, and GM-CSF release by airway cells of patients with COPD. *Thorax* 2003; 58:573-579.
 73. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, Parker D, Matin D, Majumdar S, Vignola AM, Kroegel C, Morell F, Hansel TT, Rennard SI, Compton C, Amit O, Tat T, Edelson J, Pavord ID, Rabe KF, Barnes NC, Jeffery PK. Antiinflammatory Effects of the Phosphodiesterase-4 Inhibitor Cilomilast (Ariflo) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 168:976-982.
 74. Compton CH, Gubb J, Nieman R, Edelson J, Amit O, Bakst A, Ayres JG, Creemers JPHM, Schultze-Werninghaus G, Brambilla C, Barnes NC. Cilomilast, a selective PDE-4 inhibitor for treatment of patients with COPD: a randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2001; 358:265-70.
 75. Spina D, Landells LJ, Page CP. The role of theophylline and phosphodiesterase4 isoenzyme inhibitors as anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(suppl 3):24-34.
 76. Somerville LL. Theophylline revisited. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22:347-351.

Θρομβοκυτταροπενία λόγω χορήγησης ηπαρίνης

Τ. Κουκουμπάνη¹,
Ι. Παπανικολάου²,
Α. Προβατά¹

¹Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος, ³Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α', ⁴Πνευμονολογική κλινική, Γ.Ν.Ν.-Θ.Α. "Η Σωτηρία", ²Ειδικευόμενος Καρδιολόγος, Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Γ. Γεννηματάς"

Λέξεις κλειδιά: ηπαρίνη, θρομβοκυτταροπενία, θρόμβωση, κουμαρινικά, αναστολείς θρομβίνης, HIT, αντισώματα HIT

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοκυτταροπενία λόγω χορήγησης ηπαρίνης (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT type II) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με ηπαρίνη και πρέπει να διακρίνεται από θρομβοκυτταροπενίες άλλης αιτιολογίας. Σε αντίθεση με άλλες θρομβοκυτταροπενίες φαρμακευτικής αιτιολογίας, δεν προκαλεί αιμορραγία, αλλά αντίθετα προκαλεί θρόμβωση. Σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας (θρόμβωση και ακρωτηριασμός) και θνητότητας. Η HIT οφείλεται στη δημιουργία αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος της ηπαρίνης με τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (platelet factor 4, PF4). Ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε μορφή θεραπείας με ηπαρίνη και παρουσιάζουν μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, ανεξήγητες θρομβώσεις ή αντιπηκτική αντίσταση στη χορήγηση ηπαρίνης θα πρέπει να εξετάζονται για πιθανή ύπαρξη αυτών των αντισωμάτων. Σε περίπτωση ύπαρξης των αντισωμάτων αυτών, πρέπει να γίνεται άμεσα διακοπή κάθε είδους ηπαρίνης και έναρξη χορήγησης εναλλακτικών αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως είναι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (direct thrombin inhibitors, DTIs). Καθώς η πρόωμη διάγνωση της HIT τύπου II φαίνεται ότι συμβάλλει σε καλύτερο αποτέλεσμα, γίνεται φανερό ότι σε όλους τους ασθενείς υπό ηπαρίνη θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Η γρήγορη έναρξη χορήγησης των κουμαρινικών κατά τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου και εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $> 100.000/\mu\text{l}$, αποτρέπει την εμφάνιση της HIT. *Πνεύμων 2005, 18(2):184-189.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και η αιμορραγία είναι η πιο συνηθισμένη επιπλοκή κατά τη χρήση ηπαρίνης, η ηπαρίνη προκαλεί επίσης θρομβοκυτταροπενία.¹ Ο όρος θρομβοκυτταροπενία υποδηλώνει αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 100×10^9 ανά λίτρο. Μείωση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια ασθένειας συνήθως δεν οφείλεται στη θεραπεία με ηπαρίνη. Η σήψη, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η καταστολή του μυελού των οστών από φάρμακα ή ασθένεια, ο

Αλληλογραφία:
Τ. Κουκουμπάνη,
Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος, ⁴Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Η Σωτηρία", Λ. Μεσογείων 152, Αθήνα, Τ.Κ. 115 27
Τηλ: 210-7785361, Fax: 210-7785361, e-mail: filkougk@otenet.gr

υπερσπληνισμός, η κατανάλωση αιμοπεταλίων από πνευμονικά έμβολα και καρδιακό bypass ή ορθοπεδική επέμβαση, αποτελούν αιτίες που μπορούν να μειώσουν οξέως τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Η υποψία για HIT τίθεται σε ασθενείς με αντίσταση στην ηπαρίνη² και με μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων (γεγονός που προκαλεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του συστήματος πήξεως), μολονότι έχει περιγραφεί HIT και σε ασθενή με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων.^{2,3} Παρατηρείται μετά από χορήγηση τόσο μη κλασματοποιημένης όσο και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (LMWH)^{1,4,5} και σχετίζεται με δυνητικά θανατηφόρες φλεβικές και/ή αρτηριακές θρομβώσεις, με τη θρομβίνη να έχει κεντρικό ρόλο, ενώ δεν παρατηρούνται αιμορραγίες.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσει δύο τύπους θρομβοκυτταροπενίας.^{2,3} Η HIT τύπου I αποδίδεται σε άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ της ηπαρίνης και των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων.³ Η HIT τύπου II είναι ανοσολογικού τύπου διαταραχή³ και αποδίδεται σε αντισώματα IgG⁶ (και σπανιότερα IgM)¹ έναντι του συμπλέγματος (PF₄-heparin complex) ηπαρίνη/παράγων αιμοπεταλίων 4 (platelet factor 4, PF₄).⁷ Τα αντισώματα αυτά χαρακτηρίζονται και ως αντισώματα HIT⁷ ή και ως σχετιζόμενα με την ηπαρίνη αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα (heparin-associated antiplatelet antibodies, HAAb).⁸ Τα δημιουργούμενα αντισώματα προσκολλώνται στο σύμπλεγμα PF₄-UFH και το μεγαλομοριακό σύμπλεγμα IgG-[PF₄-UFH] και συσσωματώνουν τα αιμοπετάλια, δεσμευόμενα στους υποδοχείς αυτών FcγRIIa.^{7,9} Έτσι ενεργοποιούνται αιμοπετάλια, μονοκύτταρα και το ενδοθήλιο των αγγείων, με αποτέλεσμα το σχηματισμό της θρομβίνης¹⁰ και την επακόλουθη πήξη του αίματος.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ο τύπος I, μη ανοσολογική διαταραχή, παρατηρείται πρώιμα, μετά από 1-4 ημέρες θεραπείας (ποσοστό επίπτωσης 5-30%), και χαρακτηρίζεται από ήπια θρομβοκυτταροπενία, χωρίς σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις (μεμονωμένη HIT, isolated HIT).^{11,12} Ο τύπος II είναι λιγότερο συχνή (0,5-2%) ανοσολογική διαταραχή, απει-

λητική για τη ζωή. Σχετίζεται με ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και υψηλό ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σημειώνεται ότι στο εξής ο όρος HIT θα αφορά στη HIT τύπου II.

Η θρόμβωση στη HIT μπορεί να οδηγήσει σε γάγγραινα άκρου (που να απαιτεί ακρωτηριασμό) ή ακόμη και σε θάνατο.^{7,13,14} Η HIT με συνοδό οξεία φλεβική και/ή αρτηριακή θρόμβωση αναφέρεται μερικές φορές και ως HIT και σχετιζόμενο θρομβωτικό σύνδρομο (HIT and associated thrombosis syndrome, HITTS).¹²

Ο Lubenow και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη με σκοπό να προσδιορίσουν χρονικά την εμφάνιση της HIT σε σχέση με την έναρξη της ηπαρίνης¹. Όρισαν ως HIT το συνδυασμό θρομβοκυτταροπενίας ($<100 \times 10^9$ αιμοπετάλια ανά λίτρο) με παρουσία αντισωμάτων έναντι ηπαρίνης, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι θρομβώσεως. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η HIT είναι ασυνήθιστη τις πρώτες 5 ημέρες της θεραπείας, εκτός εάν έχει προηγηθεί χορήγηση ηπαρίνης κατά τους προηγούμενους 3 μήνες. Η επέλευση της HIT ήταν ανεξάρτητη από τη χορήγηση της ηπαρίνης υποδοριώς ή ενδοφλεβίως. Οι ασθενείς που είχαν λάβει παλιότερα ηπαρίνη, εμφάνισαν HIT κατά μέσο όρο σε 5 ημέρες (πολλοί τη 2^η ημέρα). Ασθενείς χωρίς έκθεση παλιότερα σε ηπαρίνη, εμφάνισαν HIT κατά μέσο όρο τη 12^η ημέρα (και μόνο 6% πριν την 6^η ημέρα). Από τους ασθενείς που είχαν εκτεθεί παλιότερα σε ηπαρίνη, μόνο όσοι είχαν λάβει ηπαρίνη τους 3 προηγούμενους μήνες εμφάνισαν HIT πριν από την 5^η ημέρα. Πάντως, πρέπει να επισημανθεί ότι “η παλιότερη έκθεση σε ηπαρίνη” δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί διότι περιλαμβάνει την ηπαρίνη στην αιμοκάθαρση, τους ηπαρινισμένους ενδοφλέβιους καθετήρες και τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Κατά συνέπεια, αν δεν μπορεί να αποκλειστεί προηγούμενη έκθεση σε ηπαρίνη, θα πρέπει να ελέγχεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων από τις πρώτες ημέρες της θεραπείας με ηπαρίνη.

Η HIT πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε ασθενή που λαμβάνει ηπαρίνη και παρουσιάζει πτώση των αιμοπεταλίων $>30\%$ ακόμη και χωρίς θρομβοεμβολικά επεισόδια ή αληθή θρομβοκυτταροπενία.¹

Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ένα σύνδρομο “καθυστερημένης έναρξης HIT” (delayed-onset HIT),¹⁵ στο οποίο θρομβοκυτταροπενία και θρόμβωση αρχίζουν αρκετές

ημέρες (μέχρι 3 εβδομάδες)^{13,16} μετά τη διακοπή της ηπαρίνης. Πρόσφατες αναφορές υποδεικνύουν ότι η HIT θα μπορούσε να εξηγήσει σχεδόν 5% των περιπτώσεων οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας λόγω αμφοτερόπλευρου επινεφριδιακού αιμορραγικού εμφράκτου.¹⁵

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της HIT τύπου II βασίζεται κυρίως σε κλινικά στοιχεία. Όταν όμως είναι δυνατό, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές εξετάσεις με την ανεύρεση των ηπαρινο-εξαζωμένων αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων.^{3,7}

Οι εξετάσεις για την ανεύρεση των HIT αντισωμάτων είναι είτε ανοσολογικές (π.χ. ELISA) είτε λειτουργικές δοκιμασίες (π.χ. δοκιμασία απελευθέρωσης 14C-σεροτονίνης,^{7,17} δοκιμασία συσσώρευσης αιμοπεταλίων,¹⁷ συσσώρευση αιμοπεταλίων με μέτρηση απελευθερούμενου ATP, δοκιμασίες κυτταρομετρίας ροής). Οι ανοσολογικές αναφέρονται και ως δοκιμασίες αντιγόνου και προσδιορίζουν ποσοτικά τους τίτλους των αντισωμάτων έναντι των συμπλεγμάτων του platelet factor 4 με ηπαρίνη ή άλλα ανιόντα. Οι λειτουργικές δοκιμασίες αναφέρονται και ως δοκιμασίες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και ανιχνεύουν τα HIT αντισώματα βάσει των χαρακτηριστικών τους ιδιοτήτων ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.¹⁸

Οι διαθέσιμες εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της HIT ποικίλλουν όσον αφορά στην ευαισθησία και ειδικότητά τους στην ανίχνευση των IgG (IgM) HIT αντισωμάτων. Η ευαισθησία μιας δοκιμασίας συσσώρευσης αιμοπεταλίων είναι μόνο 36%, η ευαισθησία και η ειδικότητα της δοκιμασίας απελευθέρωσης 14C-σεροτονίνης ανέρχεται στο 95%, ενώ η ELISA χρησιμοποιώντας το σύμπλεγμα ηπαρίνης/PF4 έχει ευαισθησία 85%. Έτσι, μερικές φορές, είναι απαραίτητο να συνδυαστούν λειτουργικές εξετάσεις και δοκιμασίες αντιγόνου. Επιπλέον, έχουν χρησιμοποιηθεί νέες δοκιμασίες αντιγόνου, δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι συμπλεγμάτων ηπαρίνης και του πεπτιδίου-2 που ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα (neutrophil-activating peptide-2) καθώς και αντισωμάτων έναντι συμπλεγμάτων ηπαρίνης και ιντερλευκίνης-8.²

Η υψηλή ευαισθησία ορισμένων εξετάσεων σημαί-

νει ότι η HIT μπορεί αμέσως να αποκλειστεί (υψηλή αρνητική προγνωστική αξία).¹⁹ Πρέπει να επισημανθεί όμως ότι οι ασθενείς υπό ηπαρίνη συχνά παρουσιάζουν μη παθογόνα αντισώματα και επομένως μια θετική εξέταση δεν υποδεικνύει απαραίτητα κλινική HIT. Αυτό αφ' ενός μεν εγείρει ερωτήματα ως προς τους ορολογικούς και άλλους παράγοντες που προδιαθέτουν στην κλινική θρομβοκυτταροπενία και θρόμβωση,¹⁰ αφ' ετέρου δε επιβάλλει την ερμηνεία των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σύμφωνα με τα κλινικά δεδομένα.¹⁹ Πρόσφατα περιγράφηκε εργαστηριακή μέθοδος, η οποία βασίζεται στην κυτταρομετρία ροής. Η μέθοδος αυτή (δοκιμασία ενός σωλήνα, single-tube assay) υπόσχεται πολλά, αφού συνδυάζει την ανίχνευση των αντισωμάτων στον ορό και των διεγερτικών τους ιδιοτήτων στα αιμοπετάλια.²⁰

Νεότερες μελέτες δείχνουν ότι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων anti-heparin/PF4 σχετίζονται με αυξημένη in vivo δημιουργία θρομβίνης. Ο γρήγορος προσδιορισμός των τίτλων αυτών θα μπορούσε να βοηθήσει την κλινική αξιολόγηση, αναγνωρίζοντας μια υποομάδα ασθενών με HIT που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικών επιπλοκών και επομένως απαιτείται εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή σε θεραπευτικές δόσεις.¹⁸

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η HIT αποτελεί μια εξαιρετικά προθρομβωτική κατάσταση καθώς χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένη δημιουργία θρομβίνης²¹ και επομένως είναι αναγκαία η αντιπηκτική αγωγή παρά την ύπαρξη της θρομβοκυτταροπενίας.⁹

Πολλά παράδοξα κατά τη θεραπεία επιπλέκουν το χειρισμό της ανοσολογικού τύπου HIT. Για παράδειγμα, η απλή διακοπή της ηπαρίνης συχνά δεν αποτρέπει την επακόλουθη θρόμβωση, διότι τα αντισώματα HIT συνεχίζουν να υπάρχουν και να πυροδοτούν θρομβοεμβολικές επιπλοκές.¹ Έτσι, οι τρέχουσες θεραπευτικές οδηγίες συνιστούν διακοπή και αντικατάσταση κάθε μορφής ηπαρίνης με έναν ταχέως δρώντα αντιπηκτικό εναλλακτικό παράγοντα, για τουλάχιστον 5 ημέρες,⁷ ακόμα και όταν τίθεται η υποψία HIT ως μεμονωμένη θρομβοκυτταροπενία (isolated HIT).²² Πρέπει να σημειωθεί ότι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, LMWH, παρουσιάζουν

διασταυρούμενη αντίδραση σε ποσοστό 80-100%,^{1,2} και επομένως η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με HIT. Υπάρχουν 3 αντιπηκτικά για τα οποία υπάρχει συμφωνία για την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της HIT,²¹ και τα οποία έχουν εγκριθεί για θεραπεία της HIT σε πολλές χώρες: α) η ανασυνδυασμένη ιρουδίνη (hirudin), lepirudin, άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, β) ο συνθετικός αναστολέας της θρομβίνης (argatroban) και γ) το ηπαρινοειδές danaparoid sodium που εκδηλώνει δραστηριότητα κυρίως έναντι του παράγοντα Xa.

Το lepirudin έχει δοκιμαστεί σε πολλές προοπτικές μελέτες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με HIT, ενώ το κυριότερο μειονέκτημα είναι η δραματική αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.²¹ Το argatroban που κυρίως μεταβολίζεται στο ήπαρ, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς με νεφρική επιβάρυνση. Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) είναι επαρκής για την παρακολούθηση της θεραπείας με lepirudin και argatroban στις περισσότερες περιπτώσεις. Το danaparoid sodium με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 24 ώρες φαίνεται να είναι κατάλληλο κυρίως για προφυλακτική θεραπεία σε ασθενείς με HIT. Κανένα αντίδοτο δεν είναι διαθέσιμο για οποιοδήποτε από τα παραπάνω φάρμακα και η αιμορραγία είναι η κυριότερη παρενέργεια.^{12,21} Τα φάρμακα argatroban και lepirudin, οι δυο άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (direct thrombin inhibitors, DTIs) πρόσφατα εγκρίθηκαν από το FDA για χρήση σε ασθενείς με HIT.^{5,12,21,23} Τα φάρμακα αυτά έχουν αποδειχτεί ασφαλή και αποτελεσματικά σε πολυκεντρικές κλινικές μελέτες όπου καθορίστηκαν τα δοσολογικά σχήματα για προφυλακτική και θεραπευτική αγωγή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των αναστολέων θρομβίνης εξαρτώνται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες.²³ Άλλες θεραπευτικές επιλογές²³ περιλαμβάνουν δεξτρανές, πλασμαφαίρεση, ενδοφλέβιες γ-σφαιρίνες, ασπιρίνη, διπυριδαμόλη, ανταγωνιστές ADP, ανάλογα προστακυκλίνης.² Οι επιλογές αυτές δεν έχουν δοκιμαστεί σε μεγάλες κλινικές μελέτες. Σε περίπτωση θρόμβωσης που απειλεί τη ζωή ή τη βιωσιμότητα του άκρου μπορούν να βοηθήσουν θρομβολυτικοί παράγοντες και/ή χειρουργική θρομβοεμβολεκτομή.^{2,23}

Άλλο παράδοξο αποτελεί το γεγονός ότι η αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά (βαρφαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε γάγγραινα άκρου σε έναν ασθενή με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σχετιζόμενη με HIT.^{11,22} Έτσι η βαρφαρίνη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια οξείας θρομβοκυτταροπενίας λόγω HIT. Μελέτες αποδίδουν τις θρομβώσεις στη μείωση της πρωτεΐνης S¹ και στην αναστολή της πρωτεΐνης C²⁴ λόγω της βαρφαρίνης, και του συνεχιζόμενου σχηματισμού της θρομβίνης. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με HIT που χρειάζονται συνεχιζόμενη αντιπηκτική, αντιμετωπίζονται καλύτερα με ένα παράγωγο της βαρφαρίνης, του οποίου η χορήγηση αρχίζει ενώ ο ασθενής βρίσκεται ήδη υπό πλήρη αντιπηκτική με έναν αναστολέα θρομβίνης. Υπάρχει κίνδυνος νέκρωσης του δέρματος και αιμορραγίας αν δεν τηρηθούν οι οδηγίες σχετικά με τη δόση χορήγησης και το monitoring της βαρφαρίνης.²³ Πρέπει να αποφεύγεται η χρήση μόνο βαρφαρίνης για να αποφευχθεί η πιθανότητα περαιτέρω ενεργοποίησης της πήξης, η οποία μπορεί να επιταχύνει την εμφάνιση φλεβικής γάγγραινας άκρου.^{11,23,24} Η βαρφαρίνη μπορεί να συγχρηγηθεί με ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό αρκεί να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις¹¹:

1. έναρξη της βαρφαρίνης εφ' όσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει αποκατασταθεί (τουλάχιστον 100×10⁹/Lt)
2. έναρξη βαρφαρίνης σε χαμηλές αρχικές δόσεις
3. συνέχιση συγχρηγήσης για τουλάχιστον 5 ημέρες, και
4. ο εναλλακτικός παράγων να διατηρείται μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει στα φυσιολογικά όρια.

Γενικά, δεν χορηγούνται αντιπηκτικά per os σε ενεργό HIT τύπου II, σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση με υψηλό INR καθώς και σε χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης C, για να αποφύγουμε την πιθανότητα ανάπτυξης φλεβικής γάγγραινας άκρου. Αυτά μπορούν να χορηγηθούν σε σταθεροποιημένη κατάσταση, όταν έχει ελεγχθεί ο σχηματισμός θρομβίνης, μετά από προηγούμενη χορήγηση ενός από τα προαναφερθέντα εναλλακτικά αντιπηκτικά¹ και αφού προηγηθεί διάστημα συγχρηγήσης μερικών ημερών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.²³

Ένα νέο αντιπηκτικό φάρμακο με δράση αντι-Xa που εγκρίθηκε πρόσφατα, είναι το fondaparinux (ARIX-TRA). Είναι ένα πεντασακχαρίδιο που μιμείται τη θέση

όπου η ηπαρίνη δεσμεύεται στην αντιθρομβίνη III²⁵ (σύμφωνα με τη μονογραφία του φαρμάκου δεν υπάρχει ακόμη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με HIT).

Μετά από αντιμετώπιση κλινικού επεισοδίου HIT, η επακόλουθη χρήση ηπαρίνης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης μπορεί να είναι επικίνδυνη, ιδιαίτερα εντός του πρώτου τριμήνου.^{1,23} Πρόσφατα, πάντως, αναγνωρίστηκε ότι τα αντισώματα HIT είναι παροδικά και συνήθως δεν επανεμφανίζονται σε επακόλουθη επανέκθεση σε ηπαρίνη. Κατά συνέπεια, ασθενείς με ιστορικό HIT είναι υποψήφιοι να λάβουν για σύντομο διάστημα πάλι ηπαρίνη, υπό ειδικές περιστάσεις^{11,21} και με την προϋπόθεση του monitoring των αιμοπεταλίων όπως, για παράδειγμα, σε καρδιοχειρουργική επέμβαση που απαιτεί εξωσωματική κυκλοφορία, και εφ'όσον τα αντισώματα HIT, χρησιμοποιώντας ευαίσθητες μεθόδους, δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμα. Στην περίπτωση αυτή η ηπαρίνη επαναχορηγείται με προσοχή για βραχύ διάστημα (1-2 ώρες) με στενή παρακολούθηση για ενδεχόμενη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και θρομβοεμβολή.²³ Οι ανοσολογικές μέθοδοι παραμένουν θετικές κατά μέσο όρο για 3 μήνες ενώ η μέθοδος απελευθέρωσης σεροτονίνης παραμένει θετική κατά μέσο όρο για 50 ημέρες.¹ Για ασθενείς με οξεία ή πρόσφατη HIT, που χρειάζονται επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση, χρησιμοποιούνται εναλλακτικά αντιπηκτικά (lepirudin ή danaparoid) ή αντ αιμοπεταλιακή αγωγή (tirofiban,

eroprostenol), ώστε να επιτραπεί η διεγχειρητική χορήγηση ηπαρίνης,¹¹ ενώ προεγχειρητικώς και μετεγχειρητικώς αυτή αποφεύγεται αυστηρά.²¹ Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με HIT πρέπει να θεωρείται ότι έχουν αλλεργία στην ηπαρίνη και οποιαδήποτε μελλοντική θεραπεία με ηπαρίνη μπορεί να χορηγείται μόνο σε απόλυτη ένδειξη, με την προϋπόθεση ότι έχουν εξαφανιστεί τα αντισώματα και για όσο γίνεται πιο σύντομο χρονικό διάστημα.¹

Η έγκυος ασθενής με HIT που χρειάζεται αντιπηκτική θεραπεία αποτελεί μια ιδιαίτερη πρόκληση, καθώς δεν υπάρχει προς το παρόν φάρμακο εκλογής.²³

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η θρομβοκυτταροπενία λόγω ηπαρίνης τύπου II είναι μια επικίνδυνη και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή της θεραπείας με ηπαρίνη και πρέπει να διακρίνεται από άλλα αίτια θρομβοκυτταροπενίας. Η πρόωπη αναγνώριση της επιπλοκής βοηθά στην καλύτερη έκβαση και επομένως είναι προφανής η ανάγκη τακτικού ελέγχου των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ηπαρίνη. Η σχετικά γρήγορη έναρξη χορήγησης κουμαρινικών κατά τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου αποτρέπει την εμφάνιση της HIT, η οποία θα μπορούσε να εκλείψει στο μέλλον με την ευρύτερη χρήση νεότερων αντιθρομβωτικών φαρμάκων.

SUMMARY

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

T. Koukoumpani, J. Papanikolaou, A. Provata

4th Palmonary Department, Athens Chest Hospital (Sotiria), Cardiology Department, G. Gennimatas General Hospital, Athens

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT type II) is a severe complication of heparin therapy, and it must be distinguished from other causes of thrombocytopenia. Unlike other drug-induced thrombocytopenias, HIT does not usually cause bleeding, but instead causes thrombosis. It is associated with high rates of morbidity (thrombosis and amputation) and mortality. HIT is mediated by antibodies against the heparin/platelet factor 4 complex. Patients receiving any form of heparin who develop a decreasing platelet count, unexplained thrombosis or resistance to heparin anticoagulation should be tested for these antibodies. If antibodies are detected, all forms of heparin therapy must be immediately discontinued and initiation of alternative anticoagulation is strongly recommended, i.e. the direct thrombin inhibitors (DTIs). As early diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia seems to improve outcome, it is advisable that all patients on heparin should have frequent monitoring of platelet

counts. Early administration of coumadin for the treatment of venous thromboembolic disease efficiently prevents the occurrence of heparin- induced thrombocytopenia type II. Pneumon 2005, 18(2):184-189.

Key words: Heparin, thrombocytopenia, thrombosis, coumarin derivatives, thrombin inhibitors, HIT, HIT antibodies

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Maloney JP. Lessening the Punch of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2002; 122:5-6.
- Antonijevic N, Stanojevic M, Milosevic R, Mikovic D, Kovac M, Terzic B, Vasiljevic Z. Heparin- induced type II thrombocytopenia – new views on diagnosis and therapy. *Med Pregl* 2003; 56:247-50.
- Claeys LG. Lethal heparin -associated pulmonary embolism- case reports. *Angiology* 2002; 53:475-8.
- Zamir D, Polychuck I, Leibovitz I, Reitblatt T, Ducach A, Lugassy G. Severe enoxaparin- induced thrombocytopenia complicated by pulmonary emboli. *Eur J Intern Med* 2003; 14:495-497.
- Spinler SA, Dager W. Overview of heparin - induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(Suppl 5):S5-11.
- Gruel Y. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 2004; 25:35-45.
- Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1471-8.
- Shuster TA, Silliman WR, Coats RD, Mureebe L, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia: twenty-nine years later. *J Vasc Surg* 2003; 38:1316-22.
- Harenberg J, Jorg I, Fenyes T. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:289-94.
- Arepally G, Cines DB. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Autoimmune Rev* 2002; 1:125-32.
- Warkentin TE. Current agents for the treatment of patients with heparin- induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:405-12.
- Greinacher A. Treatment options for heparin- induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(Suppl 5):S12-8.
- Dager WE, White RH. Pharmacotherapy of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:919-40.
- Miller PL. Heparin-induced thrombocytopenia - recognition and treatment. *AORN J* 2003; 78:79-86, 89.
- Warkentin TE. Heparin- induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2002; 1: 63-72.
- Shah MR, Spencer JP. Heparin- induced thrombocytopenia occurring after discontinuation of heparin. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16:148-50.
- Walenga JM, Jeske WP, Fasanella AR, Wood JJ, Bakhos M. Laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 1):43-9.
- Chilver–Stainer L, Lammle B, Alberio L. Titre of anti-heparin/PF4- antibodies and extent of in vivo activation of the coagulation and fibrinolytic systems. *Thromb Haemost* 2004; 91:276-82.
- Warkentin TE, Heddl NM. Laboratory diagnosis of immune heparin- induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2003; 2:148-57.
- Gobbi G, Mirandola P, Tazzari PL, Talarico E, Caimi L, Martini G, Papa S, Conte R, Manzoli FA, Vitale M. New laboratory test in flow cytometry for the combined analysis of serologic and cellular parameters in the diagnosis of heparin- induced thrombocytopenia. *Cytometry* 2004; 58B:32-8.
- Lubenow N, Greinacher A. Drugs for the prevention and treatment of thrombosis in patients with heparin- induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:429-43.
- Warkentin TE. Limitations of conventional treatment options for heparin- induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35(Suppl 5):17-25, discussion 35-6.
- Messmore H, Jeske W, Wehrmacher W, Walenga J. Benefit- risk assessment of treatments for heparin- induced thrombocytopenia. *Drug Saf* 2003; 26:625-41.
- Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, Murphy S, Baker KR. Warfarin- induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin- induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164:66-70.
- Parody R, Oliver A, Souto JC, Fontcuberta J. Fondaparinux (ARIXTRA) as an alternative anti- thrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparins. *Haematologica* 2003; 88:ECR32.

Διαχρονική μελέτη υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων σε αγροτικό πληθυσμό με περιβαλλοντική έκθεση σε αμίαντο

Λ. Σιχλετίδης,
Δ. Χλωρός,
Ν. Χατζηδημητρίου,
Ι. Τσιότσιος,
Δ. Σπυράτος,
Δ. Πατάκας

Πνευμονολογική - Φυματιολογική Κλινική, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: Περιβαλλοντική έκθεση, ίνες αμιάντου, επασβεστιώσεις, πνεύμονας, ακτινογραφία θώρακα, μεσοθελίωμα

Η εργασία έλαβε πρώτο βραβείο προφορικής ανακοίνωσης στο 12^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2003

Αλληλογραφία:
Λ. Σιχλετίδης,
28ης Οκτωβρίου 30, 546 42 Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σκοπός της μελέτης ήταν η παρακολούθηση της εξέλιξης των υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων σε αγροτικό πληθυσμό της επαρχίας Αλμωπίας του Ν. Πέλλας, που εκτέθηκε κατά το παρελθόν σε περιβαλλοντική ρύπανση από αμίαντο. Κατά το διάστημα 1988-1990 σε 7 χωριά της Επαρχίας Αλμωπίας, με συνολικό πληθυσμό 3.931, εξετάστηκαν με ακτινογραφία θώρακα 1.086 άτομα άνω των 5 ετών (818 άτομα άνω των 40 ετών). Μέχρι το 1935 οι κάτοικοι της περιοχής χρησιμοποιούσαν για επιχρίσματα των σπιτιών πετρώματα που περιείχαν μεγάλη συγκέντρωση ινών αμιάντου. Σε 198 άτομα άνω των 40 ετών βρέθηκαν επασβεστιωμένες πλάκες στον τοιχωματικό υπεζωκότα, σε εννέα κακοήγη νεοπλάσματα του πνεύμονα και σε πέντε κακόηθες μεσοθελίωμα. Σε 23 άτομα έγινε επίσης έλεγχος αναπνευστικής λειτουργίας. Μετά από 15 χρόνια (2003) έγιναν οι εξής επανεξετάσεις: Α) Ακτινογραφία θώρακα στους 126 επιζώντες από τους 198 με υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις. Τα νέα ακτινολογικά ευρήματα συγκρίθηκαν με τα προηγούμενα μετά από ψηφιοποίηση των ακτινογραφιών και μέτρηση του εμβαδού των σκιάσεων, Β) Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής σε 18 από τους 23 που είχαν ελεγχθεί και προ 15ετίας. Επίσης εξετάστηκε η αιτία θανάτου των 72 ατόμων που αποβίωσαν. Με βάση το γενόμενο έλεγχο, ευρέθη ότι: Α) Οι ακτινολογικές βλάβες επιδεινώθηκαν παρά το γεγονός ότι η έκθεση διακόπηκε προ πολλών ετών. Η έκταση των παλαιών επασβεστιώσεων αυξήθηκε, ενώ εμφανίστηκαν και νέες. Η αύξηση του εμβαδού των επασβεστιώσεων ήταν συνολικά $1.091,1 \text{ cm}^2$, Β) Η ολική πνευμονική χωρητικότητα μειώθηκε από $95,6 \pm 14,8$ σε $76,5 \pm 9,3$ % της προβλεπόμενης τιμής και Γ) Μεταξύ των 72 ατόμων που αποβίωσαν, 11 κατέληξαν γενικά από κακοήγη νεοπλάσματα του πνεύμονα και 4 από κακόηθες μεσοθελίωμα. Η ακτινολογική εικόνα των υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων σε άτομα που έχουν εκτεθεί κατά το παρελθόν σε περιβαλλοντική ρύπανση με

αμίαντο επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται ότι επηρεάζεται και η αναπνευστική λειτουργία. Ο επιπολασμός του μεσοθελιώματος στην περιοχή βρέθηκε υψηλότερος του αναμενομένου για το γενικό πληθυσμό. Πνεύμων 2005, 18(2):190-196.

Υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις στην ακτινογραφία θώρακα παρουσιάζονται με ενδημική μορφή σε κατοίκους διαφόρων περιοχών της γης, για τις οποίες ενοχοποιούνται κυρίως οι ίνες αμιάντου ή και άλλες ορυκτές ίνες που υπάρχουν στο περιβάλλον των περιοχών αυτών.¹ Τα προσβεβλημένα άτομα δεν έχουν επαγγελματική έκθεση στον αμίαντο ούτε υπάρχουν ορυχεία ή εργοστάσια επεξεργασίας αμιάντου σε απόσταση τέτοια, ώστε να μπορεί να εμπλουτιστεί από τη λειτουργία τους το περιβάλλον με ορυκτές ίνες. Αντίθετα βρέθηκε ότι ιδιαίτερα επικίνδυνες είναι οι ορυκτές ίνες, όταν περιέχονται στα παραδοσιακά υλικά που χρησιμοποιούνταν ως επιχρίσματα για τους τοίχους των οικιών, όπως αποδείχτηκε καταρχάς στην Τουρκία² και αργότερα στην περιοχή του Μετσόβου,³ αλλά και της επαρχίας Αλμωπίας του Νομού Πέλλας.⁴ Στις περιοχές αυτές, εκτός από τις υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις, βρέθηκε ότι η συχνότητα του κακοήθους μεσοθελιώματος είναι πολύ μεγάλη.⁵⁻⁷

Το 1988-1990, σε επιδημιολογική έρευνα διαρκείας 28 μηνών σε 7 χωριά της Επαρχίας Αλμωπίας του Νομού Πέλλας, συνολικού πληθυσμού 3.931 ατόμων, διαπιστώθηκε υψηλός επιπολασμός υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων, ο οποίος κυμαινόταν από 5,2 έως 39,6% στους άνω των 40 ετών εξετασθέντες.⁴ Στα πετρώματα που χρησιμοποιούσαν οι κάτοικοι μέχρι το 1935 για επιχρίσματα των σπιτιών τους βρέθηκε πολύ μεγάλη συγκέντρωση (50-90%) ινών αμιάντου και συγκεκριμένα χρυσοσίλη και τρεμολίτη. Από τον έλεγχο επίσης του περιβάλλοντος αποκαλύφθηκε ότι η συγκέντρωση των ινών στον αέρα κυμαινόταν από 0,01/cm³ έως 17,9/cm³. Τέλος διαπιστώθηκε ότι και η συχνότητα κακοήθους μεσοθελιώματος ήταν αυξημένη στους κατοίκους της περιοχής αυτής.⁷

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε: Α) για τον επανέλεγχο μετά 15 έτη της εξέλιξης της ακτινολογικής εικόνας των επασβεστιώσεων και της αναπνευστικής λειτουργίας ατόμων που είχαν υποβληθεί σε έλεγχο και προ 15ετίας και Β) για τη διερεύνηση της αιτίας θανά-

του των ατόμων που περιλήφθηκαν στη μελέτη και στο διάστημα αυτό αποβίωσαν.

ΚΑΤΟΙΚΟΙ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Όλα τα άτομα που εξετάστηκαν συγκατατέθηκαν γραπτά προκειμένου να λάβουν μέρος στην έρευνα.

- Α) Έγινε οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα κανονικού μεγέθους στους 126 επιζώντες από τους 198 που το 1988-1990 παρουσίαζαν υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις. Η εξέταση έγινε στο ίδιο ακτινολογικό εργαστήριο του Κέντρου Υγείας της Αριδαίας και αξιολογήθηκε ανεξάρτητα από δύο έμπειρους ειδικούς ιατρούς. Χρησιμοποιήθηκε μηχανήμα triplunix C.G.R.-G.E. (απόσταση πηγής 1,80 m, KV 110 και tension MAS 6). Κάθε νέα ακτινογραφία συγκρίθηκε με την παλαιά (προ δεκαπενταετίας) άτομο προς άτομο. Η σύγκριση έγινε με την εισαγωγή ακτινογραφιών στην ψηφιακή τους μορφή στον υπολογιστή με το πρόγραμμα Adobe Photoshop 6. Η εμβοδομετρία των επασβεστιώσεων έγινε με το πρόγραμμα Auto CAD 2000 της Autodesk.
- Β) Ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας των 18 επιζώντων από τους 23 που είχαν ελεγχθεί αρχικά (1988-90) έγινε στο Εργαστήριο Αναπνευστικής Λειτουργίας της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΑΠΘ στο ΓΝ "Γ. Παπανικολάου". Χρησιμοποιήθηκε σπιρόμετρο τύπου Jaeger και μετρήθηκαν οι ροές, οι πνευμονικοί όγκοι και οι χωρητικότητες με τη μέθοδο του κλειστού κυκλώματος ηλίου. Χρησιμοποιήθηκαν οι προβλεπόμενες τιμές των Crpo και συν.⁸
- Γ) Κατά το διάστημα μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου ελέγχου οι περισσότεροι από όσους είχαν ακτινολογικά ευρήματα βρίσκονταν σε παρακολούθηση από το Κέντρο Υγείας της περιοχής. Πληροφορίες για τα υπόλοιπα από τα 72 συνολικά άτομα που αποβίωσαν το διάστημα αυτό λήφθηκαν από τις ληξιαρχικές πράξεις θανάτου των δημοτικών αρχών της περιοχής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ακτινολογική εικόνα

Από το συγκριτικό έλεγχο των ακτινογραφιών θώρακα των 126 επιζώντων φαίνεται ότι το εμβαδόν των παλαιών επασβεστιώσεων αυξήθηκε, ενώ παρουσιάστηκαν και νέες επασβεστιώσεις. Το συνολικό εμβαδόν των υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων κατά την αρχική εξέταση ήταν $1.073,4 \text{ cm}^2$ και στην επανεξέταση $2.164,5 \text{ cm}^2$. Η συνολική διαφορά του εμβαδού μετά 15 έτη ήταν $1.091,1 \text{ cm}^2$ (Εικόνες 1-3). Δεν διαπιστώθηκαν σημεία παρεγχυματικής βλάβης.

Τόσο στην αρχική εξέταση όσο και κατά την επανε-

ξέταση, οι υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις ήταν περισσότερες στο αριστερό ημιθώρακιο (αρχική μέτρηση συνολική



Εικόνα 1. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα: A 1988, B 2003. Γυναίκα, ετών 79, κάτοικος Μεγαπλάτανου.

Εικόνα 2. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα: A 1989, B 2003. Γυναίκα, ετών 60, κάτοικος Προμάχων.



Εικόνα 3. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα: A 1989, B 2003. Γυναίκα, ετών 66, κάτοικος Προμάχων.

λικά 792,1 cm² αριστερά και 281,3 cm² δεξιά, στην επανέξεταση συνολικά 1.485,6 cm² αριστερά και 678,9 cm² δεξιά.

Αναπνευστική λειτουργία

Το 2003 επανεξετάστηκαν δεκαοχτώ άτομα από τα είκοσι τρία που είχαν υποβληθεί σε έλεγχο αναπνευστικής λειτουργίας το 1988. Επρόκειτο για 14 άνδρες και 4 γυναίκες, ηλικίας 72,7±6,5 ετών και ύψους 163±8,5 cm. Η μέση τιμή έκτασης των υπεζωκοτικών επασβεστώσεων το 1988 ήταν 11,27±12,98 cm² και το 2003 18,06±15,71 cm² για τους 18 επανεξετασθέντες (p<0,001). Τα ευρήματα από το λειτουργικό έλεγχο παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Έλεγχος αναπνευστικής λειτουργίας

	1988	2003	
TLC	5,55±1,34	4,33±0,88	
TLC%πρ	95,65±14,85	76,48±9,26	p<0,001
FVC	3,58±0,93	2,77±0,65	
FVC%πρ	94,74±17,98	80,12±13,76	p<0,001
RV	1,95±0,55	1,52±0,35	
RV%πρ	98,15±23,85	66,1±13,48	p<0,001
FEV ₁	2,84±0,71	2,36±0,59	
FEV ₁ πρ	93,43±13,56	89,1±10,84	p<0,01
FEV ₁ /FVC	79,84±6,81	84,95±6,48	p<0,01

Παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση των όγκων (TLC, FVC, RV p<0,001), ενώ η ελάττωση του FEV₁ είναι μικρότερου βαθμού (p<0,01). Αντίθετα, ο λόγος FEV₁/FVC% παρουσιάζει αύξηση (p<0,01). Τα ευρήματα υποδηλώνουν την επίδραση της έκθεσης στον αμianto στο πνευμονικό παρέγχυμα που εκδηλώνεται με περιοριστικού τύπου διαταραχή.

Νεοπλάσματα του θώρακα

Κατά την αρχική διετή περίοδο συλλογής στοιχείων διαπιστώθηκαν 5 μεσοθηλώματα και 9 κακοήγη νεοπλάσματα του πνεύμονα, όλα σε άνδρες, καπνιστές και με υπεζωκοτικές επασβεστώσεις. Στο διάστημα που μεσολάβησε μέχρι τον επανέλεγχο διαπιστώθηκαν 4 νέες περιπτώσεις μεσοθηλώματος και 11 κακοήθων νεοπλασμάτων του πνεύμονα. Όλες οι περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε άνδρες καπνιστές, εκτός από μία που αφο-

ρούσε γυναίκα μη καπνίστρια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για την εμφάνιση των υπεζωκοτικών επασβεστώσεων από περιβαλλοντική ρύπανση απαιτείται παρέλευση μεγάλου χρονικού διαστήματος (άνω των 40 ετών)^{4,9} και μπορεί να συμβεί και με μικρή έκθεση σε ίνες αμιάντου.¹⁰ Επίσης φαίνεται ότι το είδος των ινών παίζει ρόλο στην εμφάνιση των υπεζωκοτικών επασβεστώσεων, που προκαλούνται μάλλον από την έκθεση σε ίνες της ομάδας των αμιφιδόλων και κυρίως του τρεμολίτη.^{4,10-12}

Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης φαίνεται ότι η ακτινολογική εικόνα των υπεζωκοτικών επασβεστώσεων από περιβαλλοντική ρύπανση με αμianto επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου, παρά τη μακροχρόνια διακοπή της έκθεσης. Από διαχρονικές μελέτες σε εργαζόμενους με επαγγελματική έκθεση σε αμianto παρατηρείται επίσης ακτινολογική εξέλιξη των επασβεστώσεων και επιδείνωση επί πολλά έτη (πάνω από 20) μετά την αρχική έκθεση.^{13,14} Φαίνεται ότι η αρχική έκθεση σε ίνες αμιάντου είναι ικανή να προκαλέσει βλάβες, οι οποίες εξελίσσονται αναπόφευκτα και ανεξάρτητα από τη διακοπή ή όχι της έκθεσης. Όπως διαπιστώθηκε σε 1.454 εργαζόμενους στην εξόρυξη αμιάντου σε ορυχεία της Ν. Αφρικής, 691 από τους οποίους συνταξιοδοτήθηκαν, η διακοπή της έκθεσης δεν επηρεάζει ούτε τη μεταβολή του μεγέθους των σκιάσεων ούτε την εμφάνιση νέων σκιάσεων κατά την επανεξέτασή τους.¹⁵ Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι περιβαλλοντικές προέλευσης υπεζωκοτικές επασβεστώσεις συμπεριφέρονται, όπως και οι επαγγελματικής αιτιολογίας.

Διαπιστώθηκε επιπλέον ότι η έκταση των επασβεστώσεων ήταν μεγαλύτερη στο αριστερό ημιθώρακιο με στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και από άλλους ερευνητές.^{16,17} Για το φαινόμενο αυτό δεν έχει δοθεί ικανοποιητική ερμηνεία. Ωστόσο, η επικράτηση των υπεζωκοτικών βλαβών αριστερά έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί.¹⁸

Ως προς την αναπνευστική λειτουργία παρατηρείται μείωση των όγκων (TLC, FVC, RV), ελάττωση του FEV₁ μικρότερου βαθμού και αύξηση του λόγου FEV₁/FVC. Δεν διαπιστώθηκε πνευμονική ίνωση (αμιάντωση) στην ακτινογραφία θώρακα των ατόμων της παρούσας μελέτης, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η

μείωση του όγκου να οφείλεται σε παρεγχυματικές βλάβες μη εμφανείς στην ακτινογραφία. Ως εκ τούτου, σε μελλοντικές έρευνες, ο αποκλεισμός της παρεγχυματικής προσβολής θα πρέπει να γίνει με HRCT, λόγω χαμηλής ευαισθησίας της απλής ακτινογραφίας θώρακα.

Η εξέταση της αναπνευστικής λειτουργίας απόμων με υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε ορισμένες μελέτες δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων και αναπνευστικής λειτουργίας.^{19,20} Σε 73 εργαζόμενους σε εργοστάσιο αμιάντου – τσιμέντου που εκτέθηκαν επί 23-27 χρόνια στο Βέλγιο δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση ούτε της παρουσίας ούτε της έκτασης των επασβεστιώσεων με τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας.²⁰ Σε άλλες μελέτες η επίδραση των επασβεστιώσεων στην αναπνευστική λειτουργία ήταν μικρή,^{21,22} ενώ σε άλλες βρέθηκε σημαντική επιδείνωση που εκφράζεται κυρίως ως μείωση των αναπνευστικών όγκων.^{23,24} Σε 155 μη καπνιστές εργαζόμενους με υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις ο FEV₁ και η FVC μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους.²³ Συγχρόνως, σε 202 μη καπνιστές εργαζόμενους σε ναυπηγεία, με ποικίλου βαθμού έκθεση σε αμίαντο και μοναδικό εύρημα τις υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις, η παρουσία των τελευταίων προκαλούσε μείωση της FVC κατά 6,9% σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν επασβεστιώσεις.²⁴ Περισσότερο επιβαρυντική φαίνεται να είναι η παρουσία εκσεσημασμένης παχυπλευρίτιδας,^{25,26} η οποία υπολογίζεται ότι προκαλεί πολύ μεγαλύτερη επιβάρυνση από ό,τι οι υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις, μια και συνήθως εκδηλώνεται και στα δύο ημιθωράκια.²⁷

Με την πάροδο του χρόνου η επέκταση των υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων προκάλεσε στους ασθενείς μας περιοριστικού τύπου διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας. Η συμμετοχή των παρεγχυματικών βλαβών στην εκδήλωση των διαταραχών αυτών της αναπνευστικής λειτουργίας δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί μόνο με την απλή ακτινογραφία θώρακα.

Ο αριθμός των μεσοθηλιωμάτων που διαπιστώθηκαν

στο μελετηθέντα πληθυσμό (9 περιπτώσεις σε 3.931 άτομα σε 15 έτη) είναι κατά 75 φορές μεγαλύτερος του αναμενόμενου, που είναι 1/1.000.000 πληθυσμού/έτος,²⁸ αν και η πραγματική συχνότητα του κακοήθους μεσοθηλιώματος σε μη εκτεθειμένο στον αμίαντο πληθυσμό είναι ακόμη μικρότερη.²⁹ Η ανεύρεση υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων έχει αναφερθεί και στο παρελθόν ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεσοθηλιώματος.³⁰ Σε παρακολούθηση 1.596 ανδρών στην περιοχή της Ουψάλα Σουηδίας με υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις κατά την εποχή 1963-1985 ο σχετικός κίνδυνος βρογχογενούς καρκίνου ήταν 1,4 ενώ διαγνώστηκαν εννέα μεσοθηλιώματα σε σχέση με τον αριθμό 0,8 που αναμενόταν.³¹ Το είδος των ινών (ομάδα αμφιβόλων και κυρίως τρεμολίτης) έχει σημαντικό ρόλο τόσο στην εμφάνιση υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων όσο και μεσοθηλιώματος από περιβαλλοντική ρύπανση με αμίαντο.^{7,32}

Σε αντίθεση με το μεσοθηλίωμα, ο κίνδυνος βρογχογενούς νεοπλάσματος είναι λιγότερο αυξημένος³¹ και για την εμφάνισή του έχουν ενοχοποιηθεί και οι ίνες του χρυσοσίτη,³³ μολονότι δεν είναι εύκολο πάντοτε να διευκρινιστεί ο ρόλος του καπνίσματος ως συγκαρκινογόνου. Ο αριθμός των κακοήθων νεοπλασμάτων του πνεύμονα στον πληθυσμό που εξετάστηκε είναι μικρότερος του αναμενόμενου στον Ελληνικό πληθυσμό.³⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ακτινολογική εικόνα των υπεζωκοτικών επασβεστιώσεων που οφείλεται σε περιβαλλοντική έκθεση σε αμίαντο επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου με τρόπο ανάλογο εκείνου της επαγγελματικής αιτιολογίας. Οι υπεζωκοτικές επασβεστιώσεις επηρεάζουν σε μέτριο βαθμό την αναπνευστική λειτουργία προκαλώντας περιοριστικού τύπου διαταραχή. Η συχνότητα κακοήθους μεσοθηλιώματος είναι υπερβολικά μεγάλη στο μελετηθέντα πληθυσμό και αποδίδεται κυρίως στη μεγάλη περιεκτικότητα των αμιαντοφόρων πετρωμάτων της περιοχής σε τρεμολίτη.

SUMMARY

Diachronic study of pleural plaques in rural population with environmental exposure to asbestos***Sichletidis L., Chloros D., Chatzidimitriou N., Tsiotsios I., Spyrtos D., Patakas D.****Pulmonology Department of Aristotle University of Thessaloniki,
Laboratory for the Study of Environmental Diseases, Greece*

*To follow-up the development of pleural plaques in the rural population of Almopia (a province in Northern Greece) where exposure to asbestos as an environmental pollutant had occurred in the past. In the two years' period from 1988 through 1990, 1,086 people aged over 5 years, 818 of whom were over 40 years old, were examined with chest radiographs. These people were inhabitants of 7 villages in the province of Almopia with a total population of 3,931 people. Until 1935, the inhabitants of this area had been using rocks containing a high concentration of asbestos fibers as whitewash. Pleural plaques were found in 198 persons over 40 years; malignant lung neoplasm in 9; and malignant mesothelioma in 5 persons. Respiratory function was tested as well in 23 individuals. In 2003 (15 years later), follow-up examinations were performed, including: i) 126 survivors out of the 198 subjects initially presenting pleural plaques, underwent a chest x-ray examination; new radiological findings were compared to the previous ones (1988) using digitalization of radiological films and measurement of the area of shading; ii) respiratory function was re-evaluated in 18 out of the 23 individuals who had been evaluated 15 years ago. In addition, the cause of death of 72 persons who had passed away in the meantime was examined. A) Expansion of radiologically evident lesions was observed, despite the fact that exposure to asbestos had ceased long before. Not only was the area of previous plaques increased, but new plaques had appeared as well (total increase 1,091.1 cm²). B) Total lung capacity declined from 95.6±14.8 to 76.5±9.3 percent of the expected value. C) It was found that, of the 72 deaths in total, 11 people had died of malignant lung neoplasm and 4 of mesothelioma. The radiological appearance of pleural plaques in people with environmental exposure to asbestos in the past gets worse over time; respiratory function is proportionately affected as well. With reference to the total Greek population, prevalence of mesothelioma in the certain area was found to be higher than expected. *Pneumon* 2005, 18(2):190-196.*

Key words: *Environmental exposure, asbestos fibers, calcifications, lung, chest x-ray, mesothelioma*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hillerdal G. Endemic pleural plaques. *Eur J Respir Dis* 1986; 69:1-3.
2. Baris YI, Saracci R, Simonato L, Skidmore JW, Artvinli M. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in central Turkey. *Lancet* 1981; 1:984-7.
3. Constantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis N, Langer Am, Selikoff IJ, Moutsopoulos HM. Metsovo lung: Pleural calcifications and restrictive lung function in Northwestern Greece. Environmental exposure to mineral fiber as etiology. *Environ Res* 1985; 38:319-31.
4. Sichletidis L, Daskalopoulou E, Chloros D, Vlachogiannis E, Vamvalis C. Pleural plaques in a rural population in Central Macedonia, Greece. *Med Lav* 1992; 83:259-265.
5. Baris YI, Artvinli M, Sakin AA. Environmental mesothelioma in Turkey. *Ann NY Acad Sci* 1979; 6:424-46.
6. Langer AM, Constantopoulos SH, Nolan RP, Moutsopoulos HM. Association of Metsovo lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite-containing whitewash. *Lancet* 1987; 1:965-7.
7. Sichletidis L, Daskalopoulou E, Tsarou V, Pnevmatikos I, Chloros D, Vamvalis C. Five cases of pleural mesothelioma with endemic pleural calcifications from a rural area in Greece. *Med Lav* 1992; 83:326-9.
8. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physio-pathol Respir* 1982; 18:419-25.

9. Chapman SJ, Cookson WOC, Musk AW, Lee YCG. Benign asbestos pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:266-71.
10. Rey F, Boutin C, Steinbauer J, et al. Environmental pleural plaques in an asbestos exposed population of North-east Corsica. *Eur Respir J* 1993; 6:978-82.
11. Chung A, De Paoli L. Environmental pleural plaques in residents of Quebec chrysotile mining town. *Chest* 1988; 94:58-60.
12. Hasanoglou HC, Gokirmak M, Baysal T, Yildirim Z, Koksak N, Onal Y. Environmental exposure to asbestos in Eastern Turkey. *Arch Environ Health* 2003; 58:144-50.
13. Ehrlich R, Lilis R, Chan E, Nicholson WJ, Selikoff IJ. Long term radiological effects of short term exposure to amosite asbestos among factory workers. *Br J Ind Med* 1992; 49:268-75.
14. Shepherd JR, Hillerdal G, McLarty J. Progression of pleural and parenchymal disease on chest radiographs of workers exposed to amosite asbestos. *Occup Environ Med* 1997; 54:410-5.
15. Sluis-Cremer GK, Hnizdo E. Progression of irregular opacities in asbestos miners. *Br J Ind Med* 1989; 46:846-52.
16. Hu H, Beckett L, Kelsey K, et al. The left-sided predominance of asbestos-related pleural disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:981-4.
17. Withers BF, Ducatman AM, Yang WN. Roentgenographic evidence for predominant left-sided location of unilateral pleural plaques. *Chest* 1989; 95:1262-4.
18. JC Gallego. Absence of left-sided predominance in asbestos – related pleural plaques. *Chest* 1988; 113:1034-6.
19. Jones RN, Diem JE, Glindmeyer H, Weill H, Gilson JC. Progression of asbestos radiographic abnormalities: relationships to estimates of dust exposure and annual decline in lung function. *IARC Sci Publ* 1980; 30:537-43.
20. Van Cleemput J, De Raeve H, Verschakelen JA, Rombouts J, Lacquet LM, Nemery B. Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:705-10.
21. Hillerdal G, Malmberg P, Hemmingsson A. Asbestos – related lesions of the pleura: parietal plaques compared to diffuse thickening studied with chest roentgenography, computed tomography, lung function, and gas exchange. *Am J Ind Med* 1990; 18:627-39.
22. Schwartz DA, Davis CS, Merchant JA, Bunn WB, Galvin JR, Van Fossen DS, Dayton CS, Hunninghake GW. Longitudinal changes in lung function among asbestos-exposed workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1243-9.
23. Kilburn KH, Warshaw R. Pulmonary functional impairment associated with pleural asbestos disease. Circumscribed and diffuse thickening. *Chest* 1990; 98:965-72.
24. Jarvholm B, Sanden A. Pleural plaques and respiratory function. *Am J Ind Med* 1986; 10:419-26.
25. Rosenstock L. Roentgenographic manifestations and pulmonary function effects of asbestos-induced pleural thickening. *Toxicol Ind Health* 1991; 7:81-7.
26. Kouris SP, Parker DL, Bender AP, Williams AN. Effects of asbestos – related pleural disease on pulmonary function. *Scan J Work Environ Health* 1991; 17:179-83.
27. Schwartz DA, Fuortes LJ, Galvin JR, et al. Asbestos induced pleural fibrosis and impaired lung function. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:321-6.
28. McDonald JC. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environ Health Perspect* 1985; 62:319-28.
29. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56:505-13.
30. Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Zuch C. Pleural plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma: a necropsy-based study. *Am J Ind Med* 1997; 32:445-9.
31. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest* 1994; 105:144-50.
32. Dumortier P, Rey F, Viallat JR, Broucke I, Boutin C, De Vuyst P. Chrysotile and tremolite asbestos fibers in the lungs and parietal pleura of Corsican goats. *Occup Environ Med* 2002; 59:643-6.
33. Kishimoto T, Ohnishi K, Saito Y. Clinical study of asbestos-related lung cancer. *Ind Health* 2003; 41:94-100.
34. Cancer in the European Union in 1990. EUCAN 90 Version 1.1, Copyright C IARC 1996. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1997.

Κρυσταλλικός τρεμολίτης προκαλεί υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις αλλά όχι μεσοθηλίωμα σε περιοχή των Τρικάλων

Θ. Γκαλέας¹,
Γ. Δαλαβάγκα²,
Ι. Μήτσης³,
Σ. Μυλωνάς¹,
Κ. Μάντα-Σταχούλη²,
Σ. Κάτσενος²,
Δ. Αρχιμανδρίτη²,
Μ. Κοντούρη¹,
Β. Γκαλέα¹,
Γ. Δασκαλόπουλος²,
Μ. Βασιλείου²,
Κ. Σιδέρης³,
Σ.Η. Κωνσταντόπουλος²

¹Νομαρχιακό Νοσοκομείο Τρικάλων (Παθολογικό και Πνευμονολογικό Τμήμα), ²Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων (Πνευμονολογική Κλινική και Εργαστήριο Ανατομίας) και ³Τμήμα Γεωλογίας (Τομέας Ορυκτολογίας) Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Υπεζωκός, αποτιτανώσεις, πνεύμονας, περιβαλλοντική έκθεση, κρυσταλλικός τρεμολίτης, μεσοθηλίωμα

Η εργασία βραβεύθηκε στο 13ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2-5 Δεκεμβρίου 2004, Πάτρα

Αλληλογραφία:
Θ. Γκαλέας,
Ματαρακιώτου 81, 421 00 Τρίκαλα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Τη δεκαετία του 1980, όταν ερευνούσαμε τις “ενδημικές αποτιτανώσεις” και την αυξημένη επίπτωση μεσοθηλιώματος στο Μέτσοβο, διαπιστώσαμε ότι υπάρχουν τουλάχιστον 7 περιοχές στην Ελλάδα με παρόμοιο πρόβλημα. Μία από αυτές ήταν η Μεγάρχη Τρικάλων. Είκοσι χρόνια μετά, ενώ οι αποτιτανώσεις είναι συχνές στην περιοχή, δεν έχει διαγνωστεί ούτε μία περίπτωση μεσοθηλιώματος. Αυτό το παράδοξο αποτέλεσε το έναυσμα για την παρούσα μελέτη. Διαπιστώσαμε ότι και στη Μεγάρχη χρησιμοποιούσαν χόμα που περιείχε αμίαντο (τρεμολίτη), αλλά εδώ δεν είχε τη μορφή λεπτών/επιμήκων ινών όπως στο Μέτσοβο αλλά μορφή κρυστάλλων, που έχει πειραματικά αποδειχθεί ανίκανη να προκαλέσει νεοπλασία. Η έρευνα συνεχίστηκε με βρογχοκυψελιδική έκπλυση υγιών κατοίκων της περιοχής με αποτιτανώσεις. Σε όλους ευρέθη άμορφο, μη οργανικό υλικό μέσα και έξω από κυψελιδικά μακροφάγα, ενώ ο αριθμός σωματίων αμιάντου ήταν από μικρός (8-30/100.000 κύτταρα) έως μηδέν. Ορυκτολογική μελέτη του υγρού έδειξε ότι το υλικό αυτό αντιστοιχούσε σε κρυστάλλους τρεμολίτη. Η μελέτη δείχνει ότι: i) στην περιοχή Μεγάρχης υπάρχει πράγματι αυξημένη επίπτωση υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων αλλά όχι μεσοθηλιώματος, ii) υπεύθυνος για αυτό είναι τρεμολίτης, όπως στο Μέτσοβο, αλλά με τελείως διαφορετικές αεροδυναμικές ιδιότητες που συνεπάγονται τελείως διαφορετικές βιολογικές δράσεις. Έτσι έχει ινοποιή δράση (υπεζωκοτικές πλάκες) αλλά όχι καρκινογόνο (μεσοθηλίωμα), iii) οι περιοχές της Ελλάδος όπου παλαιότερα διαπιστώσαμε “ενδημικές αποτιτανώσεις”, πρέπει να επαναξιολογηθούν, να ανευρεθεί ο αιτιολογικός παράγων με την ελπίδα να απαλλάξουμε τους κατοίκους από την απειλή της “επιδημίας μεσοθηλιώματος” που μπορεί να μην έρθει ποτέ, αν η κατάσταση είναι παρόμοια με αυτή της Μεγάρχης. *Πνεύμων* 2005, 18(2):204-213.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παλαιότερη έρευνά μας έχει δείξει ότι παραδοσιακό υλικό βαψίματος που περιείχε τρεμολιθικό αμιάντο (τρεμολίτη) είχε προκαλέσει εκτεταμένες υπεζωκοτικές αποπτιανώσεις και “επιδημική” έκρηξη μεσοθηλιώματος στην περιοχή Μετσόβου.¹⁻³ Λίγο αργότερα διαπιστώσαμε ότι υπάρχουν και άλλες περιοχές στην Ελλάδα με “ενδημικές υπεζωκοτικές αποπτιανώσεις”.⁴ Μία από αυτές ήταν η περιοχή Μεγάρχης Τρικάλων στην οποία οι αποπτιανώσεις δεν συνδυάζοντο με μεσοθηλίωμα. Έκτοτε, ενώ έχουν βρεθεί πολλοί κάτοικοι της περιοχής με αποπτιανώσεις, δεν υπήρξε ούτε ένα περιστατικό μεσοθηλιώματος. Αυτό έρχεται σε εντυπωσιακή αντίθεση με το Μέτσοβο, όπου τα τελευταία 20 χρόνια έχουν μελετηθεί τουλάχιστον 20 μεσοθηλίωματα.^{2,5}

Η αντίθεση αυτή προκάλεσε περαιτέρω έρευνα στην περιοχή Μεγάρχης. Κατ'αρχήν αξιολογήθηκαν οι ακτινογραφίες θώρακος που είχαν αποκτηθεί τα τελευταία 20 χρόνια. Στη συνέχεια ερωτήθηκε ο πληθυσμός σχετικά με υλικά βαψίματος κ.α. κατά το παρελθόν και ελήφθησαν δείγματα χώματος που εξετάστηκαν ορυκτολογικά. Τέλος, σε υγιείς κατοίκους της περιοχής με αποπτιανώσεις, έγινε βρογχοκυψελιδική έκπλυση με κύριο στόχο ανεύρεση ινών αμιάντου. Το υλικό της έκπλυσης, εκτός των άλλων, εστάλη και για ορυκτολογική εξέταση.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην Εικόνα 1 φαίνονται οι περιοχές της Ελλάδος όπου παλαιότερα είχαμε εντοπίσει “ενδημικές αποπτιανώσεις υπεζωκότα”. Ανάμεσά τους (αρ. 3) και η περιοχή της Μεγάρχης (Εικόνα 2). Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε κατοίκους πέντε χωριών όπου παλαιότερα είχαν ανευρεθεί αποπτιανώσεις (Μεγάρχη, Προδρόμος, Τριγώνα, Παναγιά, Μαλακάσι). Ο πληθυσμός των χωριών και ο αριθμός των ακτινογραφιών θώρακος που εξετάστηκαν φαίνονται στον Πίνακα 1. Οι ακτινογραφίες ελήφθησαν από τα αρχεία του Νομ. Νοσ. Τρικάλων τα τελευταία 20 χρόνια και αντιστοιχούν οι περισσότερες σε ασθενείς άνω των 70 ετών. Συνεπώς δεν μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικές ολόκληρου του πληθυσμού, απλώς δίνουν μια αδρή εκτίμηση του μεγέθους του προβλήματος.

Στη συνέχεια έγινε επιτόπια έρευνα στις περιοχές



Εικόνα 1. Περιοχές της Ελλάδος με ενδημικές αποπτιανώσεις υπεζωκότα. Οι γκριζες περιοχές αντιστοιχούν στην οφιολιθική ζώνη της Πίνδου. (1. Μέτσοβο, 2. Δίοστρατο, 3. Μεγάρχη Τρικάλων, 4. Μουζάκι Καρδίτσας, 5. Τσακαίοι Ευβοίας, 6. Πέλλα, 7. Σέρρες).



Εικόνα 2. Λεπτομέρεια περιοχών Μετσόβου και Μεγάρχης, όπου φαίνεται ότι τα χωριά Μαλακάσι και Παναγιά, αν και ανήκουν στον Νομό Τρικάλων, βρίσκονται ουσιαστικά μέσα στην περιοχή Μετσόβου.

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα και αποτελέσματα ακτινογραφιών

Χωριά με αποτιτανώσεις	Πληθυσμός	A/Θ	Αριθμός ακτινογραφιών *	A/Θ	Αριθμός (%) με αποτιτανώσεις
Μαλακάσι	513	230/223	106	62/44	21+12=33 (32,5%)
Παναγιά	764	403/361	402	182/220	16+7=23 (5,7%)
Τριγώνα	394	197/197	124	64/60	12+8=20 (16,1%)
Μεγάρχη	1244	627/647	740	400/340	106+76=182 (24,6%)
Πρόδρομος	558	274/284	210	74/36	11+4=15 (7,1%)
Σύνολο	3473	1791/1712	1582	782/700	166+107=273 (21,2%+15,3%=17,25%)

* Ηλικία: 78,1±4,08

με αποτιτανώσεις και ερωτήθηκαν οι κάτοικοι για χρήση παραδοσιακού υλικού για άσπρισμα και άλλες χρήσεις. Οι απαντήσεις των κατοίκων οδήγησαν σε αναζήτηση χώματος διαφόρων περιοχών που κατά καιρούς είχε χρησιμοποιηθεί ως ασπρόχωμα κ.α. Το συλλεγένο υλικό δόθηκε για ορυκτολογική αξιολόγηση και εξετάστηκε με πετρογραφικές-μικροσκοπικές μεθόδους καθώς και ακτινογραφική ανάλυση προσδιορισμού ορυκτών με τη μέθοδο της περίθλασης ακτίνων X (X-Ray Diffraction) όπως περιγράφεται διεθνώς.^{6,7}

Τέλος, 5 υγιείς κάτοικοι της περιοχής (3 από τη Μεγάρχη, ένας από Πρόδρομο και ένας από Παναγιά) με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις στην ακτινογραφία θώρακος συμφώνησαν να υποβληθούν σε βρογχοσκόπηση στα Τρίκαλα. Το υλικό μεταφέρθηκε την ίδια μέρα στα Ιωάννινα και έγινε βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BKE), όπως έχουμε περιγράψει παλαιότερα⁸ κυρίως εις αναζήτηση ινών αμιάντου. Το υγρό της BKE εστάλη κατόπιν στην Αθήνα για ορυκτολογικές εξετάσεις και πιο συγκεκριμένα πετρογραφική μικροσκοπική ανάλυση και εξέταση με την ακτινογραφική μέθοδο Power X-Ray diffraction.^{6,7}

Στατιστική αξιολόγηση

Για τη σύγκριση της επίπτωσης νεοπλασιών μεταξύ διαφόρων περιοχών χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική στατιστική δοκιμασία χ^2 .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Αξιολόγηση ακτινογραφιών θώρακος

Ο αριθμός και το ποσοστό ατόμων με αποτιτανώσεις από τα διάφορα χωριά φαίνεται στον Πίνακα 1.

Από τη Μεγάρχη, το μεγαλύτερο χωριό της περιοχής είχαμε αρκετές ακτινογραφίες που να επιτρέπουν αρκετά συμπεράσματα. Το ποσοστό των αποτιτανώσεων ήταν περίπου 25%. Το ποσοστό ήταν μεγαλύτερο στο Μαλακάσι αλλά ο αριθμός των ακτινογραφιών ήταν πολύ μικρός. Πέραν των αποτιτανώσεων τα 20 τελευταία χρόνια διαγνώστηκαν 2 περιπτώσεις κακοήθους μεσοθηλιώματος υπεζωκότα και 39 βρογχογενούς καρκίνου. Και οι δύο ασθενείς με μεσοθηλίωμα είχαν γεννηθεί στο Μαλακάσι και είχαν ήδη αποβιώσει όταν άρχισε η παρούσα μελέτη. Από τους 39 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, οι 14 ήταν από το Μαλακάσι, οι 5 από την Παναγιά, οι 4 από την Τριγώνα, 10 από τη Μεγάρχη και 6 από τον Πρόδρομο. Η επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα ήταν δηλαδή σημαντικά μεγαλύτερη στο Μαλακάσι από ότι στα άλλα τρία χωριά (27,3/100.000 έναντι 8,4/100.000, $p<0,001$).

2. Ερωτηματολόγιο έκθεσης

Διαπιστώθηκαν δύο τύποι εκθέσεων σε πιθανό αμιαντούχο υλικό. Στο Μαλακάσι και την Παναγιά οι κάτοικοι είχαν χρησιμοποιήσει είτε το ίδιο υλικό με το γειτονικό Μέτσοβο ("λούτο") είτε παρόμοιο υλικό από την περιοχή τους. Όπως στο Μέτσοβο, το αμιαντούχο αυτό υλικό χρησιμοποιείτο από όλους μέχρι το 1955-60 και έκτοτε εγκατελήφθη βαθμιαία, ουσιαστικά δε δεν χρησιμοποιείτο μετά το 1960-70.³

Αντίθετα στην Τριγώνα, τη Μεγάρχη και τον Πρόδρομο, οι κάτοικοι χρησιμοποιούσαν υλικό από το χώμα κοντά σε γειτονικά ποτάμια για άσπρισμα και άλλες οικιακές χρήσεις (μαγείρεμα, τοπικές αλοιφές δέρματος, κ.α.). Η χρήση αυτή σταμάτησε ξαφνικά το 1955 όταν έγινε μεγάλος σεισμός στην περιοχή, κατεστράφη

σχεδόν το σύνολο των σπιτιών των τριών αυτών χωριών, τα οποία ανοικοδομήθηκαν και το παραδοσιακό υλικό δεν χρησιμοποιήθηκε στα νέα σπίτια.

3. Γεωλογική ανάλυση χώματος

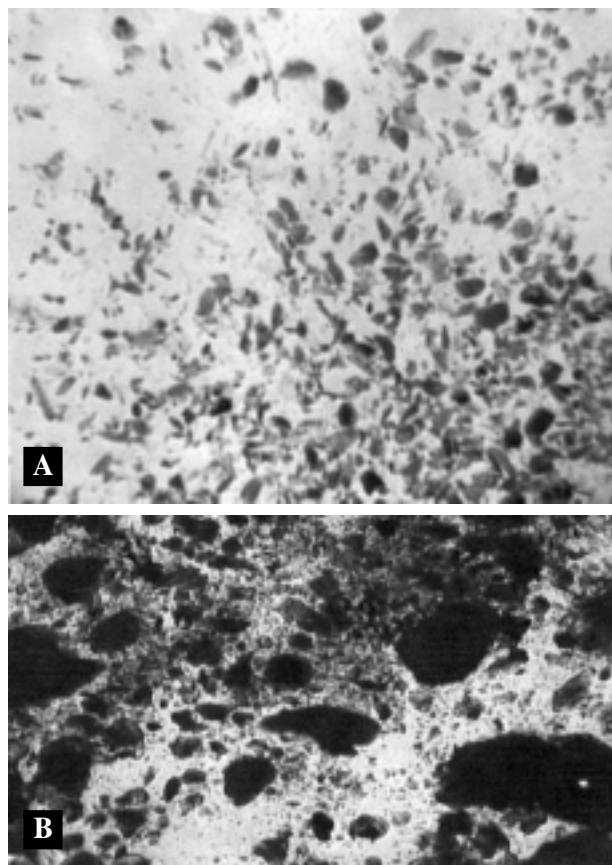
Δείγμα Α (Βιτουμά Μεγάρχης). Η πετρογραφική-μικροσκοπική εξέταση των δειγμάτων απέδειξε ότι το υλικό τους αποτελείται από εξαιρετικά μικρούς κρυστάλλους με αποστρογγυλεμένες περατωτικές επιφάνειες μεγίστου μήκους περίπου 0,05mm, ελεύθερους ή σε δευτερογενή συσσωματώματα. Συμπεραίνεται ότι η αποστρογγύλευση είναι αποτέλεσμα περιορισμένης μεταφοράς και τελικά συσώρευσης του υλικού σε μικρές εμφανίσεις κάτω από συνθήκες τοπικής ιζηματογένεσης (Εικόνα 3Α).

Δείγμα Β (Καλονέρι, πλησίον Μεγάρχης): Μέσα σε σερπεντινωμένο περιδοτίτη εντοπίζονται φακοειδείς εμφανίσεις αμιαντικού υλικού αποικοδομημένου, με κρυστάλλους τρεμολίτη-ακτινολίτη. Το αμφιβολικής σύστασης αμιαντικό υλικό που είχε υποστεί φυσική αποσάθρωση κατακερματίζεται ή και κονιοποιείται σε γεώμορφο υλικό. Σε μικροσκοπική έρευνα προσδιορίζονται μικροί αμφιβολικοί επιμήκεις κρύσταλλοι με αποστρογγυλεμένα άκρα ή συσσωματώματα κρυστάλλων της ίδιας ορυκτολογικής σύστασης. Ο κοκκιομετρικός προσδιορισμός του γεώμορφου υλικού αποδεικνύει ότι το μέγιστο μέγεθος των κοκκίων κυμαίνεται στα 0,10mm (Εικόνα 3Β). Ακτινογραφική ανάλυση του υλικού με μέθοδο περίθλασης ακτίνων Χ (X-Ray Diffraction) δείχνει κατ'υπεροχήν τρεμολίτη (Εικόνα 4).

4. Βρογχοσκόπηση, βρογχοκυψελιδική έκπλυση (ΒΚΕ)

α) Η ΒΚΕ του ατόμου από την Παναγιά ήταν πανομοιότυπη αυτών που έχουμε συνηθίσει να βλέπουμε σε κατοίκους Μετσόβου με αποτιτανώσεις χωρίς μεσοθηλίωμα. Υπήρχαν δηλαδή πολυάριθμα σωματίδια αμιάντου και λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα. Ενδεικτικά μετρήθηκαν 102 σωματίδια σε περίπου 100.000 κύτταρα. Τα μακροφάγα ήταν μεσαίου και μεγάλου μεγέθους με ανώμαλο σχήμα και πολλές λεπτές αποφυάδες, ενδεικτικά ενεργοποίησης, τουλάχιστον μορφολογικά. Υπολείμματα σωματίων αμιάντου υπήρχαν σε πολλά μακροφάγα και εν μέσω κυτταρικών ρακών (Εικ. 5).

β) Η ΒΚΕ των τεσσάρων άλλων ατόμων της περιοχής

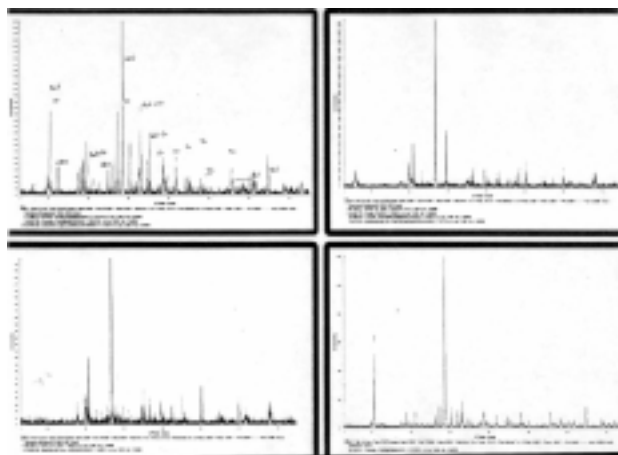


Εικόνα 3. Πετρογραφικές-μικροσκοπικές εξετάσεις από χώματα της περιοχής.

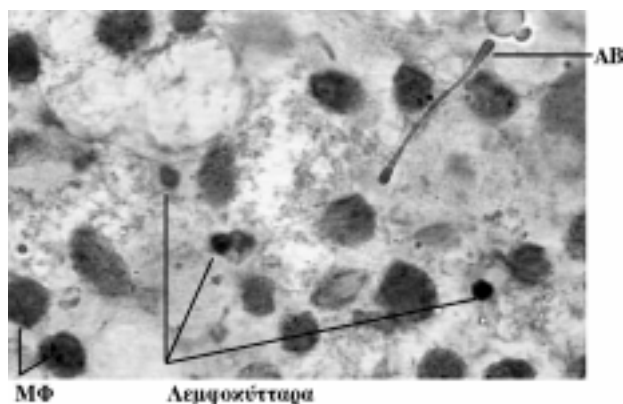
Α. Χώμα από περιοχή Βιτουμά Μεγάρχης. Το υλικό αποτελείται από εξαιρετικά μικρούς κρυστάλλους με αποστρογγυλεμένες περατωτικές επιφάνειες μεγίστου μήκους 0,05mm ελεύθερους ή σε δευτερογενή συσσωματώματα.

Β. Χώμα από περιοχή Καλονερίου Μεγάρχης (τοποθεσία “Ξανθή”). Προσδιορίζονται μικροί αμφιβολικοί επιμήκεις κρύσταλλοι με αποστρογγυλεμένα άκρα ή συσσωματώματα κρυστάλλων της ίδιας ορυκτολογικής σύστασης. Ο κοκκιομετρικός προσδιορισμός του γεώμορφου υλικού αποδεικνύει ότι το μέγιστο μέγεθος των κοκκίων κυμαίνεται περί τα 0,10mm.

(Μεγάρχη, Πρόδρομος) ανέδειξε στο ένα 30 σωματίδια αμιάντου/100.000 κύτταρα, στο δεύτερο 8 και στα άλλα δύο κανένα. Αντίθετα, το πεδίο ήταν γεμάτο με άμορφο, ανόργανο υλικό τόσο μέσα στα κυψελιδικά μακροφάγα, όσο και στο εξωκυτταρικό χώρο. Η υφή και το χρώμα του αμόρφου υλικού ήταν ίδια με εκείνα των σωματίων αμιάντου. Δεν υπήρχε λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα, ενώ τα μακροφάγα δεν είχαν μορφολογικά χαρακτηριστικά ενεργοποίησης (Εικόνα 6).



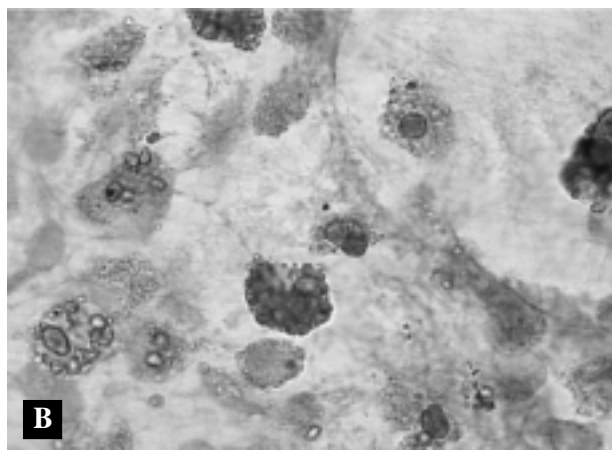
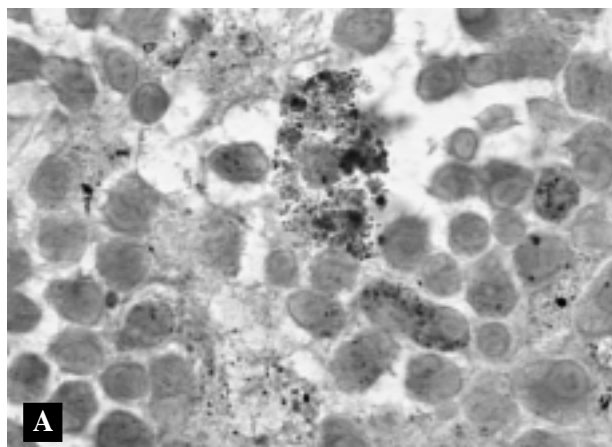
Εικόνα 4. Ακτινογραφική ανάλυση με τη μέθοδο προσδιορισμού ορυκτών με περίθλαση ακτίνων X (XR.D) δειγματοληπτικού υλικού από την περιοχή Καλονερίου Μεγάρχης (τοποθεσία “Ξανθή”). Δείχνει καθ’υπεροχήν τρεμολίτη είδος αμιάντων της ομάδας των αμφιβόλων.



Εικόνα 5. Βρογχοκυψελική έκπλυση από κάτοικο Παναγιάς. Παρατηρείται σωματίο αμιάντου (AB) και λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα.

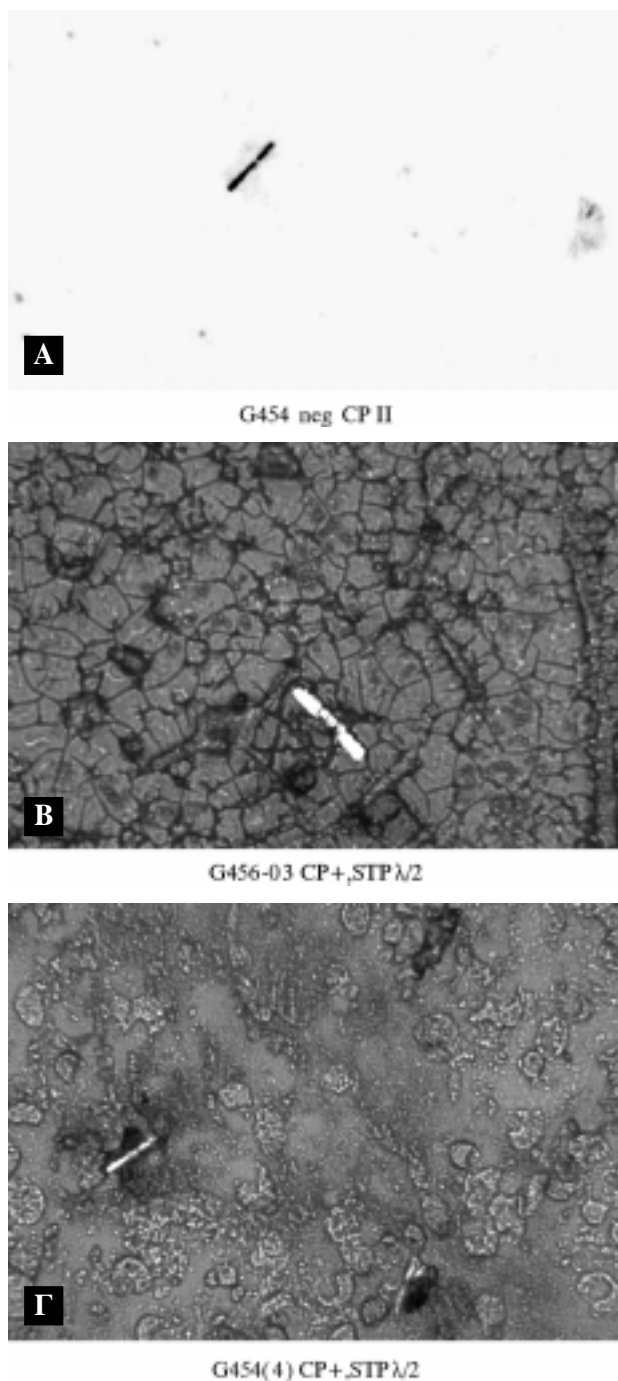
5. Γεωλογική εκτίμηση υλικού βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης

Η πετρογραφική-μικροσκοπική εξέταση των δειγμάτων των αναφερομένων περιοχών, σε συνδυασμό με την εκτίμηση ακτινογραφικών δεδομένων της μεθόδου PXRD (Power X-Ray Diffraction), απέδειξε ότι το γεωλογικό υλικό αποτελείται από μικρούς επιμήκεις κρυστάλλους με αποστρογγυλεμένα περατωτικά στοιχεία και επιφάνειες μεγίστου μήκους 0,05mm, ελεύθερους αλλά και σε δευτερογενή συσσωματώματα (Εικόνα 7).



Εικόνα 6. Βρογχοκυψελική έκπλυση από κάτοικο Μεγάρχης (6A) και Προδρόμου (6B). Δεν παρατηρούνται ούτε σωματίδια αμιάντου ούτε λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα. Αντίθετα το πεδίο είναι γεμάτο από άμορφο, μη οργανικό υλικό μέσα και έξω από τα κυψελιδικά μακροφάγα.

Οι αμιαντόμορφοι κρύσταλλοι ανήκουν στην ομάδα των αμφιβόλων των ινοφυριτικών (chain silicates) ορυκτών και ειδικότερα είναι μέλη της σειράς τρεμολίτης-ακτινολίτης. Τα ορυκτά αυτά παρουσιάζονται συνήθως σε βελονοειδείς έως ινώδεις κρυστάλλους με τέλειο σχισμό και οι πιο ινώδεις ποικιλίες τους παρουσιάζονται σαν αμιαντόμορφος ακτινολίτης-τρεμολίτης. Οι αποστρογγυλεμένες επιφάνειες των εξεταζομένων δειγμάτων από τις προαναφερόμενες περιοχές είναι αποτέλεσμα αποσάθρωσης του αρχικού αμιαντοφόρου πετρώματος. Το μέγεθος των κρυστάλλων τους κατατάσσει στην ομάδα 9 της κατάταξης των αμιάντων.⁷ Η γεωλογική εκτίμηση είναι ότι πρόκειται για μεταφορά και συσσώρευση του αρχικού αποσθρωμένου υλικού κάτω από συν-



Εικόνα 7. Γεωλογική εκτίμηση υλικού βρογχοκυστιδικής έκπλυσης. Φαίνονται με διάφορες ορυκτολογικές μεθόδους ίνες/κρύσταλλοι τρεμολίτη μεγίστου μήκους 0,05-0,07mm με χαρακτηριστικά αποστρογγυλεμένα άκρα. Οι διάφορες συνθήκες πολωμένης πετρογραφικής μικροσκοπικής φαίνονται στις λεζάντες.

θήκες τοπικής ιζηματογένεσης. Οι αποσπασμένοι αμιαντόμορφοι φακοί απαντούν εντός των σερεπεντινωμένων υπερβασικών πετρωμάτων του οφιολιθικού συμπλέγματος της Πίνδου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή δείχνει ότι σε μία από τις περιοχές όπου παλαιότερα είχαμε διαπιστώσει ενδημικές υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις⁴ οι αποτιτανώσεις αυτές δεν συνοδεύονται από μεσοθηλιώμα. Αυτό είναι αντίθετο με την κατάσταση στο Μέτσοβο^{2,3} καθώς και όλες τις περιοχές μη επαγγελματικής έκθεσης σε τρεμολίτη και εριονίτη της Τουρκίας. Σε όλες αυτές τις περιοχές οι αποτιτανώσεις συνοδεύονται από πολύ μεγάλη επίπτωση μεσοθηλιώματος.^{9,10} Γιατί υπάρχει αυτή η διαφορά;

Η πρώτη πιθανή εξήγηση είναι να έχουμε κάνει απλώς λάθος. Δηλαδή να έχουν υπάρξει μεσοθηλιώματα στην περιοχή Μεγάρχης και να μην διαγνώστησαν. Αυτό δεν φαίνεται πολύ πιθανό. Στο Μέτσοβο, πριν από την έρευνά μας δεν είχαν διαπιστωθεί περιπτώσεις μεσοθηλιώματος, ενώ όπως αποδείξαμε εκ των υστέρων είχαν υπάρξει τουλάχιστον δύο τέτοιες περιπτώσεις. Αυτό δεν κάνει εντύπωση γιατί μέχρι τη δεκαετία του 1970 οι περισσότερες περιπτώσεις μεσοθηλιώματος θεωρούντο ως δευτεροπαθείς κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές και η σχέση του με τον αμίαντο δεν είχε ξεκαθαριστεί.¹¹ Τα πράγματα έχουν αλλάξει τελείως σήμερα. Η θέση του μεσοθηλιώματος ως πρωτοπαθούς νεοπλασία από αμίαντο είναι ξεκάθαρη και ειδικά στην Ελλάδα η σχετική έρευνά μας έχει λάβει επαρκή δημοσιότητα. Ακόμη και αν υπήρξαν αδιάγνωστα περιστατικά η τελική τους φροντίδα θα γινόταν στα Τρίκαλα. Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι διαγνώστηκαν δύο μεσοθηλιώματα στην περιοχή και τα δύο από το Μαλακάσι που αποτελεί ένα “μικρό Μέτσοβο”. Συνεπώς η εξήγηση αυτή είναι ελάχιστα πιθανή.

Η δεύτερη πιθανότητα είναι ότι η έρευνά μας έγινε πολύ αργά και η “επιδημία μεσοθηλιώματος” είχε τελειώσει. Στην περιοχή Μετσόβου η επίπτωση μεσοθηλιώματος έχει όντως μειωθεί στο ένα τρίτο της αρχικής και θεωρούμε ότι επιδημία θα ολοκληρωθεί περί το 2010-20,⁵ αφού το αμιαντούχο υλικό εγκαταλήφθηκε ουσιαστικά μεταξύ 1950-70. Στην περιοχή Τρικάλων το τρεμολιθικό υλικό που θεωρούμε ως πηγή έκθεσης εχρη-

σιμοποιείτο επίσης από σχεδόν όλους τους κατοίκους έως το 1955 όταν έγινε ο σεισμός και το χωριό ανοικοδομήθηκε με νέα υλικά. Η κατάσταση αυτή είναι πολύ παρόμοια με αυτή του Δίστρατου (περιοχή 2 στον χάρτη της Εικ. 1), όπου αμιαντούχο υλικό πανομοιότυπο με αυτό του Μετσόβου έπαψε να χρησιμοποιείται μετά το 1940-45 όταν το χωριό κήκε κατά τη διάρκεια του πολέμου (Παγκοσμίου και Εμφυλίου). Τα τελευταία 20 χρόνια είχαμε τρία περιστατικά μεσοθηλιώματος από το Δίστρατο. Η φυσική ιστορία της “επιδημίας μεσοθηλιώματος” στα Τρίκαλα, αν είχε υπάρξει ποτέ, θα έπρεπε να βρίσκεται χρονικά μεταξύ Διστράτου και Μετσόβου. Συνεπώς η πιθανότητα να χάσαμε την επιδημία επειδή είχε τελειώσει πριν από το 1980, είναι επίσης πολύ θεωρητική.

Είναι δυνατόν να μην είδαμε μεσοθηλιώματα επειδή ο πληθυσμός ήταν πολύ μικρός και ο εκτεθείς πληθυσμός ακόμα μικρότερος; Ο πληθυσμός της περιοχής Μεγάρχης είναι περίπου 3.000, δηλαδή λίγο μεγαλύτερος από το μισό του Μετσόβου. Ο πληθυσμός της Μεγάρχης είναι 1244 και το ποσοστό αποτιτανώσεων 24,6% δηλαδή περίπου το ένα τρίτο αυτού των Μεσοβιτών άνω των 70 ετών. Αν θεωρήσουμε τη συχνότητα των αποτιτανώσεων ως αδρό δείκτη έκθεσης και το γεγονός ότι σε 20 χρόνια έχουμε διαγνώσει περισσότερα από 20 μεσοθηλιώματα στο Μέτσοβο θα έπρεπε να είχαμε διαγνώσει τουλάχιστον 4-5 στην περιοχή Μεγάρχης. Επίσης, το Δίστρατο έχει πληθυσμό μόλις 300 άτομα και, όπως αναφέρθηκε έχουμε διαγνώσει από εκεί τρία περιστατικά. Συνεπώς, και αυτή η εξήγηση είναι μάλλον απίθανη.

Είναι δυνατόν στο υλικό ασπρίσματος της Μεγάρχης να υπάρχουν ανάμεσα στον κρυσταλλικό τρεμολίτη και κάποιες μακρές-λεπτές ίνες αμιάντου (τρεμολίτη) όπως υποδεικνύει η ανεύρεση μικρού αριθμού σωματίων αμιάντου στη ΒΚΕ; Είναι γνωστό ότι τα σωματίδια αμιάντου καλύπτουν συνήθως μακρές-λεπτές αμφίβολες ίνες.¹² Είναι επίσης γνωστό ότι σύντομη περιστασιακή ή και χαμηλή έκθεση σε αμίαντο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις.¹³ Ο αριθμός σωματίων αμιάντου στους κατοίκους της περιοχής Μεγάρχης ήταν πολύ μικρός σε σύγκριση με αυτόν του Μετσόβου, όπου συνήθως βρήκαμε περισσότερα από 100-200 ανά 100.000 κύτταρα. Όμως 30, ακόμα και 8 σωματίδια είναι ενδεικτικά σημαντικής έκθεσης.^{14,15} Υπάρ-

χουν όμως και δύο κάτοικοι που δεν είχαν ίχνος σωματίων αμιάντου και στους οποίους δεν μπορούν να ερμηνευθούν οι υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις παρά μόνο από την εξήγηση που δίνουμε τελικά.

Η εξήγηση αυτή, η οποία πιστεύουμε ότι καλύπτει όλα μας τα ευρήματα, είναι ότι ο υπεύθυνος παράγων είναι αυτός ο κρυσταλλικός τρεμολίτης που βρέθηκε εν αφθονία στο χώμα και τους πνεύμονες όλων των κατοίκων της περιοχής Μεγάρχης. Κρυσταλλικός ή “coarse fibred” τρεμολίτης (τρεμολίτης σε βραχείες-παχείες ίνες) έχει συνδυαστεί με αποτιτανώσεις αλλά όχι μεσοθηλιώμα σε εργάτες ορυχείων αμιάντου του Quebec στον Καναδά¹⁶ καθώς και σε πειραματόζωα.¹⁷

Η υπόθεσή μας είναι δηλαδή ότι όντως στη Μεγάρχη έχει υπάρξει “επιδημία υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων” όπως στο Μέτσοβο, αλλά αντίθετα από το Μέτσοβο, αυτή δεν συνδυάστηκε με επιδημία μεσοθηλιώματος. Ο λόγος είναι ότι οι κάτοικοι της Μεγάρχης είχαν εκτεθεί σε διαφορετική μορφή τρεμολίτη με διαφορετικές αεροδυναμικές ιδιότητες που τον έκαναν ανίκανο να προκαλέσει μεσοθηλιώμα αλλά ικανό να προκαλέσει αποτιτανώσεις.

Ο ένοχος λοιπόν είναι τρεμολίτης. Είναι όμως ίνα; Είναι αμίαντος; Κατά τους Langer και Nolan^{18,19} ο τρεμολίτης υφίσταται στη φύση σε τρεις διακριτές μορφές (forms or mineral habits): αμίαντος, θραύσματα ινών και μαζικά κρυσταλλικά κοιτάσματα. Δηλαδή θεωρούν μόνο την πρώτη μορφή αμίαντο. Αυτό διότι οι τρεις αυτές μορφές έχουν πολύ διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες που τις κάνουν να έχουν τελείως διαφορετικές δράσεις.¹⁸ Οι βιολογικές αυτές δράσεις έχουν μελετηθεί από τον Wagner.¹⁷ Μελετήθηκαν τρεις μορφές τρεμολίτη. Τις δύο τις ονομάζει “flake-like” (σαν νιφάδες) με πολύ μικρή σχέση μήκους/πλάτους όπως ο τρεμολίτης της Μεγάρχης και, όπως αυτός, ευρέθησαν ανίκανες να προκαλέσουν καρκίνο σε ποντίκια. Η τρίτη μορφή αποτελείται από πολύ μακρές, πολύ λεπτές ίνες, πανομοιότυπες με αυτές του Μετσόβου και ήσαν σαφώς καρκινογόνες. Στη μελέτη δεν αναφέρεται αν κάποια από τις τρεις μορφές προκάλεσε υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις.¹⁷

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις χωρίς μεσοθηλιώμα έχουν παρατηρηθεί σε εργάτες αμιάντου στο Quebec, όπου κοιτάσματα με παχείες-βραχείες ίνες τρεμολίτη βρίσκονται διάσπαρτα ανάμεσα σε κοιτάσματα χρυσού.¹⁶ Πιστεύου-

με ότι ο “flake-like” τρεμολίτης του J.C. Wagner,¹⁷ ο “coarse-fibred” του F.D. Pooley¹⁶ και τα “μη αμιαντούχα” μαζικά κρυσταλλικά κοιτάσματα των Langer και Nola-n^{18,19} είναι το ίδιο και το αυτό και ότι ο τρεμολίτης της Μεγάρχης είναι “flake-like” ή “coarse-fibred” ή “μη αμιαντούχο” μαζικό κρυσταλλικό κοιτάσμα.

Υπάρχουν δηλαδή πολλά πειραματικά παραδείγματα και ένα παράδειγμα σε ανθρώπους που δείχνουν ότι ο τύπος αυτός τρεμολίτη δεν μπορεί να προκαλέσει νεοπλασία. Πέραν αυτών, υπάρχει μία παρόμοια κατάσταση στη Φιλανδία όπου επαγγελματική έκθεση σε ανθοφυλλίτη (είδος αμιάντου) προκαλεί πολύ συχνά υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις αλλά εξαιρετικά σπάνια μεσοθηλίωμα.²⁰ Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν παράγοντες (αμίαντος ή μη αμίαντος, ίνα ή μη ίνα) ικανοί να προκαλέσουν καλοήθειες αλλά όχι κακοήθειες υπεζωκοτικές βλάβες. Όπως παρατήρησε ο E.A. Seaton όταν η εργασία μας παρουσιάστηκε τον Σεπτέμβριο του 2004 στο Συνέδριο της ERS²¹ αυτό είναι αντίθετο με την ισχύουσα θεωρία ότι οι ίνες αμιάντου εισέρχονται στον υπεζωκότα, προκαλούν φλεγμονή και τελικά νεοπλασία. Η ινοποιός και η καρκινογόνος δράση των διαφόρων ινών στον υπεζωκότα δεν συμβαδίζουν πάντοτε και θα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέρον να μελετήσουμε ποιες βιολογικές ιδιότητες του αμιάντου προκαλούν τη μία και ποιές την άλλη δράση.

Επίσης υπάρχει ισχυρή πεποίθηση ότι μόνο λεπτές-

επιμήκεις ίνες παραμένουν στον πνεύμονα επί έτη ή για πάντα. Οι “κατσαρές” ίνες χρυσοσίλη απομακρύνονται εύκολα.²² Θα περίμενε κανείς ότι την ίδια τύχη θα είχαν οι βραχείες-παχείες ίνες (ή κρύσταλλοι;) της Μεγάρχης. Η μελέτη μας δείχνει ακριβώς το αντίθετο. Οι κάτοικοι της περιοχής έχουν σταματήσει να χρησιμοποιούν το υλικό από το 1955, μετά τον σεισμό, αλλά αυτό βρίσκεται ακόμη μέσα στους πνεύμονές τους. Το περίεργο αυτό γεγονός περιμένει επίσης την εξήγησή του, αφού πρώτα μελετηθούν κάτοικοι κάτω των 50 ετών, που γεννήθηκαν δηλαδή μετά τον σεισμό, το 1955, για ύπαρξη αποτιτανώσεων και ινών ή κρυστάλλων τρεμολίτη στους πνεύμονές τους.

Τέλος, στις αρχές της έρευνάς μας για τον “Πνεύμονα Μετσόβου”, όταν εντοπίσαμε άλλες περιοχές με ενδημικές αποτιτανώσεις,⁴ είχαμε δημοσιεύσει ότι σε κάποιες από αυτές οι αποτιτανώσεις συνδυάζονται με μεσοθηλίωμα και σε κάποιες όχι. Τώρα πρέπει να συμπληρώσουμε την έρευνα αυτή και να ερευνήσουμε αν υπάρχουν ανάμεσά τους περιοχές όπου η πηγή της έκθεσης είναι ίνα παρόμοια με αυτή της Μεγάρχης, ικανή να προκαλέσει αποτιτανώσεις αλλά όχι μεσοθηλίωμα. Αυτό θα έχει τεράστιο ενδιαφέρον από απόψεως δημοσίας υγείας και θα ανακουφίσει τους κατοίκους των περιοχών αυτών, αφού θα μπορούμε να τους διαβεβαιώσουμε ότι δεν αναμένουμε στο μέλλον επιδημία μεσοθηλιώματος όπως αυτή του Μετσόβου.

SUMMARY

Crystalline tremolite as a cause of pleural calcifications not associated with mesothelioma in an area in Trikala

Th. Galeas, G. Dalavaga, I. Mitsis, S. Mylonas, K. Manta-Sachtouli, S. Katsenos, D. Archimandritis, M. Kontouri, B. Galea, G. Daskalopoulos, M. Vassiliou, K. Sideris, S.H. Konstantopoulos

¹Internal Medicine and Pulmonary Medicine Departments, Prefectural Hospital of Trikala,

²Pulmonary Medicine Department and Anatomy Laboratory, Medical School of Ioannina,

³Mineralogy Division, Geology Faculty, University of Athens

In the 1980s, our investigation on "endemic calcifications" and increased incidence of mesothelioma in Metsovo revealed at least seven areas in Greece that showed a similar epidemiologic pattern of exposure and disease incidence. One of these areas was Megarchi in Trikala. In the twenty years that followed, despite the high incidence of calcifications in this area, there has been no case of mesothelioma. This paradox has stimulated the present study. Our findings showed that asbestos (tremolite) contained in the ground used in Megarchi has the form of crystals, which, in contrast to the thin/long

*fibers of asbestos found in Metsovo, has experimentally been shown to be unable to induce neoplasia. The study was expanded obtaining bronchoalveolar lavage fluid from all healthy inhabitants with calcifications. Amorphous, non-organic material inside and outside alveolar macrophages was found in all cases; the number of asbestos bodies ranged from low (8-30/100,000 cells) to null. Mineralogical studies of lavage fluid showed tremolite crystals. The present study shows that: i) there is a true high incidence of pleural calcifications, but no mesothelioma case has been reported in the area of Megarchi; ii) as in Metsovo, tremolite is implicated in the development of pleural calcifications; however, tremolite found in this area has completely different aerodynamic properties that have been shown to be associated with different biological effects. Hence, this type of tremolite has a fibrosing effect (pleural plaques), but lacks carcinogenicity (no mesothelioma case); iii) areas in Greece where "endemic calcifications" have previously been reported should be reassessed with a view to identify the causative agent and subsequently to rid the population of the threat of a "mesothelioma epidemic", which may in fact never come up, provided that findings are similar to that in Megarchi. **Pneumon 2005, 18(2):204-213.***

Key words: Pleura, calcifications, lung, environmental exposure, crystalline tremolite, mesothelioma

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Constantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis NA, Langer AE, Selikoff IJ, Moutsopoulos HM. Metsovo Lung: pleural calcifications and restrictive lung function in North-Western Greece; environmental exposure to mineral fiber as etiology. *Environ Res* 1985; 38(2):319-331.
- Constantopoulos SH, Malamou-Mitsi V, Goudevenos JA, Papathanasiou MP, Pavlidis NA, Papadimitriou CS. High incidence of malignant pleural mesothelioma in neighbouring villages of Northwest Greece. *Respiration* 1987; 51: 266-271.
- Langer AM, Nolan RP, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Association of Metsovo Lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite-containing whitewash. *Lancet* i, 1987; 25:965-967.
- Constantopoulos SH, Theodoropoulos P, Dascalopoulos G, Saratzis N, Sideris K. Metsovo Lung outside Metsovo. *Chest* 1991; 99:1158-61.
- Sakellariou K, Malamou-Mitsi V, Haritou A, Koumpaniou C, Stachouli C, Dimoliatis ID, Constantopoulos SH. Malignant pleural mesothelioma from non-occupational asbestos exposure in Metsovo (North West Greece); slow end of an epidemic? *Eur Resp J* 1996; 9:1206-1210.
- Roggli VL, Sharma A. Analysis of tissue mineral fiber content. In: "Pathology of asbestos-associated diseases" 2nd Edition, VL Roggli, TD Oury, TA Sporn (Eds), Springer 2004; pp. 309-354.
- Κατερινόπουλος Α, Σταματάκης Μ. Εφαρμοσμένη ορυκτολογία – Πετρολογία. Τα βιομηχανικά ορυκτά και πετρώματα και οι χρήσεις τους. Κεφάλαιο: "Αμίαντος", Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Γεωλογίας, Αθήνα 1995, σελ. 105-116.
- Constantopoulos SH, Dalavanga YA, Sakellariou K, Goudevenos J, Kotoulas OB. Lymphocytic alveolitis and pleural calcifications in non-occupational asbestos exposure. Protection against neoplasia? *Am Rev Resp Dis* 1992; 146:1565-1570.
- Baris YI, Artvinli M, Sahin AA, Bilir N, Kalyoncu F, Sebastien P. Non-occupational asbestos related chest diseases in a small Anatolian village. *Br J Ind Med* 1988; 45:841-842.
- Yazicioglu S, Ikayto R, Balci K, Sayli BS, Yorulmaz B. Pleural calcification, pleural mesotheliomas and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax* 1980; 35, 564.
- McCaughey WTE, Kannerstein M, Churg J. Tumors and pseudotumors of the serosal membranes. *ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY 2nd SERIES*, Fascicle 20, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1985.
- Beattie J. The asbestos body. In: "Inhaled Particles and Vapours", *Proc. Intl. Symposium BOHS*. Davies, C.N. (Ed), Pergamon Press, Oxford. 1961; p.p. 434-442.
- Oury TD. Benign asbestos-related pleural disease. In: "Pathology of asbestos-associated diseases" 2nd Edition, V.L. Roggli, T.D. Oury, Th.A. Sporn (Eds), Springer 2004; pp. 169-192.

14. Sporn TA, Butnor KJ, Roggli VL. In: "Pathology of asbestos-associated diseases" 2nd Edition, V.L. Roggli, T.D. Oury, Th.A. Sporn (Eds), Springer 2004; pp. 231-255.
15. Karjalainen A, Anttila A, Mantyla T, Taskinen E, Kyyronen P, Tukianen P. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid in relation to occupational history. *Am J Ind Med* 1994; 26:645-654.
16. Pooley FD. An examination of the fibrous mineral content of asbestos lung tissue from the Canadian chrysotile mining industry. *Environ Res* 1976; 12:281-288.
17. Wagner JC, Chamberlain M, Brown RC, Berry G, Pooley GD, Davies R, Griffiths DM. Biological effects of tremolite. *Br J Cancer* 1982; 45:352-360.
18. Langer AM, Nolan RP, Addison J. Distinguishing between amphibole asbestos fibers and elongate cleavage fragments of their non-asbestos analogues. *Mech In Fibre Carcinogenesis* 1991; pp: 253-267.
19. Nolan RP, Langer AM, Oechsle GW, Addison J. Association of tremolite habit with biological potential: preliminary report. *Mech In Fibre Carcinogenesis*, 1991; pp: 231-251.
20. Kiviluoto R, Meuran LO, Hakama M. Pleural plaques and neoplasia in Finland. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330:31-33.
21. Galeas T, Dalavanga G, Mitsis I, Mylonas S, Manda-Stachouli C, Katsenos S, Archimandriti D, Kontouri M, Galea V, Vassiliou M, Sideris K, Constantopoulos SH. Naturally transformed asbestos fibers appear to have cause pleural calcifications but no mesothelioma in Trikala (Central Greece), ERS Annual Congress, ERJ Proceedings Suppl., 2004; Vol. 23: Abstr No 3012, p. 480S.
22. Roggli VL, Coin P. Mineralogy of asbestos. In: "Pathology of asbestos-associated diseases" 2nd Edition, V.L. Roggli, T.D. Oury, Th.A. Sporn (Eds), Springer 2004; pp. 1-16.

Η συμβολή της ADA και του CA 125 στη διάγνωση της φυματίωσης περιτοναίου: περιγραφή περίπτωσης

Β. Γέρμαν,
Φ. Τσιμπούκας,
Π. Αγγελής,
Κ. Γκορίτσας,
Α. Φέρτη

Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών “Σωτηρία”

Λέξεις κλειδιά: φυματίωση περιτοναίου, ασκίτης, ADA, CA 125

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η μέτρηση της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA) στο ασκитικό υγρό και του καρκινικού αντιγόνου 125 (CA 125) στον ορό μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματικό εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση της φυματιώδους περιτονίτιδας. Περιγράφεται περίπτωση ανοσοεπαρκούς άρρενος ασθενούς στον οποίο η διάγνωση τέθηκε με βάση τις αυξημένες τιμές ADA στο ασκитικό υγρό και του CA 125 στον ορό. Άμεση έναρξη αντιφυματικής αγωγής οδήγησε σε ταχεία υποχώρηση του ασκίτη. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε έξι εβδομάδες αργότερα με τις θετικές καλλιέργειες βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος για *Mycobacterium tuberculosis*. Η ADA και το CA 125 θα πρέπει να θεωρούνται ταχείες μη επεμβατικές διαγνωστικές δοκιμασίες για τη φυματιώδη περιτονίτιδα. *Πνεύμων 2005, 18(2):223-227.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματίωση περιτοναίου αποτελεί μια σπάνια μορφή εξωπνευμονικής φυματίωσης, ιδιαίτερα σε αναπτυγμένες χώρες και ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Η διάγνωση βασίζεται στην απομόνωση του *Mycobacterium tuberculosis* στο ασκитικό υγρό ή την ανεύρεση τυροειδοποιημένων κοκκιομάτων στη βιοψία περιτοναίου.¹ Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στη διεθνή βιβλιογραφία για τον ρόλο της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA) στο ασκитικό υγρό και του καρκινικού αντιγόνου 125 (CA 125) στον ορό στη διάγνωση της φυματιώδους περιτονίτιδας.²⁻⁶ Περιγράφεται περίπτωση φυματιώσεως περιτοναίου, όπου η διάγνωση τέθηκε επιτυχώς με βάση τις αυξημένες τιμές ADA στο ασκитικό υγρό και CA 125 στο αίμα, και συζητείται η χρησιμότητα των παραπάνω εξετάσεων στη έγκαιρη διάγνωση αυτής της σπάνιας νόσου που ωστόσο έχει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα όταν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 50 ετών, εισήχθη στο νοσοκομείο μας μετά από επεισόδιο

αποβολής αιμόφυρτων πτυέλων. Δεν ανέφερε εφιδρώσεις, ρίγος ή πυρετό. Δεν είχε υποκειμενικά ενοχλήματα από το γαστρεντερικό, όπως κοιλιακό άλγος ή διαταραχές κενώσεων. Το ατομικό του αναμνηστικό ήταν ελεύθερο. Ο ασθενής προερχόταν από μεσοαστική οικογένεια, δεν είχε ταξιδέψει εκτός Ελλάδος και δεν είχε γνωστή επαφή με πάσχοντα από φυματίωση (TB) ή παράγοντες κινδύνου για HIV. Δεν ήταν καπνιστής και δεν έκανε κατάχρηση αλκοόλ.

Κατά την εισαγωγή, ο ασθενής είχε καλή όψη και θρέψη, ήταν απύρετος, με αρτηριακή πίεση 120/70 mm Hg, σφύξεις 76/min και αναπνοές 16/min. Η εξέταση του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Η εξέταση της κοιλίας δεν απεκάλυψε κήλες, ψηλαφητές μάζες ή διόγκωση υποχόνδριων σπλάγχχνων. Η δακτυλική εξέταση του ορθού ήταν αρνητική. Η αναζήτηση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα ήταν αρνητική. Η δερμοαντίδραση φυματίνης ήταν 8 mm. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε τα εξής: αιμοσφαιρίνη 13,5 g/dL, αιματοκρίτης 40,7%, λευκά 7700/mL με φυσιολογικό τύπο και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών 56 mm/h. Οι ηλεκτρολύτες ορού, το σάκχαρο αίματος και η γενική εξέταση ούρων ήταν φυσιολογικά. Ηπατικός και νεφρικός έλεγχος ήταν φυσιολογικοί. Το λεύκωμα και η αλβουμίνη ορού ήταν 7,2 g/dL και 4,2 g/dL αντίστοιχα. Ορολογικός έλεγχος για HIV και ηπατίτιδα Α, Β και C ήταν αρνητικός. Οι καρκινικοί δείκτες ήταν εντός φυσιολογικών ορίων εκτός από το CA 125 (250,47 U/mL, φ.τ. 0-35 U/mL). Η ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική. Υπεβλήθη σε αξονική τομογραφία θώρακος που κατέδειξε την ύπαρξη ελάχιστων ινωδών και βρογχεκτατικών αλλοιώσεων αμφοτερόπλευρα ενώ στις κατώτερες τομές ανευρέθη παρεμπιπτόντως ασκιτική συλλογή. Η βρογχοσκόπηση που έγινε δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα ενώ η κυτταρολογική εξέταση και οι άμεσες χρώσεις για κοινά και οξεάντοχα παθογόνα ήταν αρνητικές στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και τα μεταβρογχοσκοπικά πτύελα. Υπεβλήθη ακολούθως σε υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία κοιλίας που έδειξε την ύπαρξη μικρής ποσότητας ελεύθερου ασκιτικού υγρού. Ήπαρ, χοληδόχος πόρος, πυλαία φλέβα, σπλήνας, πάγκρεας και νεφροί ήταν φυσιολογικά. Δεν ανευρέθησαν μάζες, διογκωμένοι λεμφαδένες, οζίδια ή πάχυνση του μεσεντερίου. Παρακέντηση του ασκιτικού υγρού υπό υπερηχο-

γραφικό έλεγχο απέδωσε 20 mL κιτρινόχρου υγρού. Η γενική εξέταση του έδειξε λευκά 2000/mm³, με 11% πολυμορφοπύρρηνα και 89% λεμφοκύτταρα. Ο βιοχημικός έλεγχος του ασκιτικού υγρού έδειξε σάκχαρο 76 mg/dL, LDH 198 U/L, ολικό λεύκωμα 6.6 g/dL και αλβουμίνη 3,7 g/dL (gradient αλβουμίνης ορού- ασκιτικού: 0,5 mg/dL). Ανευρέθη αυξημένη τιμή ADA (80 U/L, φ.τ. 13-23 U/L). Οι χρώσεις του ασκιτικού υγρού, γαστρικού εκπλύματος, ούρων και πτυέλων για οξεάντοχους βακίλλους ήταν αρνητική όπως και η PCR στο ασκιτικό υγρό για *M. tuberculosis*. Η κυτταρολογική εξέταση του ασκιτικού υγρού ήταν αρνητική. Η γαστροσκόπηση, κολονοσκόπηση και εντερόκλυση δεν έδειξαν παθολογικά ευρήματα. Ο ασθενής αρνήθηκε επίμονα να υποβληθεί σε λαπαροσκοπική βιοψία περιτοναίου. Η διάγνωση της φυματίωσης περιτοναίου τέθηκε με βάση τις αυξημένες τιμές ADA στο ασκιτικό υγρό και CA 125 στον ορό, εν τη απουσία άλλων κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων. Ο ασθενής έλαβε τετραπλό αντιφυματικό σχήμα με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη. Έξι εβδομάδες αργότερα απομονώθηκε πολυεναίσθητο *M. Tuberculosis* στην καλλιέργεια του BAL. Κατόπιν αυτού η διάγνωση της φυματίωσης επιβεβαιώθηκε. Διαδοχικές μετρήσεις του CA-125 στον ορό έδειξαν σταδιακή ελάττωση με τιμή εντός των φυσιολογικών περί τον τέταρτο μήνα αγωγής ενώ ένα νέο υπερηχογράφημα κοιλίας ήταν αρνητικό για ασκιτική συλλογή την ίδια στιγμή. Ο ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματικός και χωρίς ασκιτική συλλογή στη CT κοιλίας που έγινε με τη συμπλήρωση εννέα μηνών αντιφυματικής αγωγής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εξωπνευμονική φυματίωση απαντάται σε 10-15% ανοσοεπαρκών ασθενών με TBC και μια από τις λιγότερο συχνά θέσεις που εμπλέκονται είναι το περιτόναιο, ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες. Η φυματίωση περιτοναίου συνήθως είναι αποτέλεσμα αναζωπύρωσης λανθάνουσας εστίας στο περιτόναιο, η οποία δημιουργήθηκε από αιματογενή διασπορά από πρωτοπαθή εστία στους πνεύμονες. Ταυτόχρονη ενεργός πνευμονική φυματίωση ανευρίσκεται σε 15-20% των περιπτώσεων ενδοκοιλιακής φυματίωσης. Η θετική αντίδραση φυματίνης και σημεία ενεργού νόσου στην απλή ακτινογρα-

φία θώρακος υπάρχουν περίπου σε 75% και 20% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Η φυματίωση περιτοναίου έχει ύπουλη έναρξη με μη ειδικά συμπτώματα και σημεία.¹ Η νόσος διακρίνεται σε τρεις τύπους: τον υγρό ή ορώδη, τον ξηρό ή πλαστικό και τον ινωτικό-συμφυτικό. Ο υγρός ή ορώδης τύπος είναι ο πλέον συνηθής και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ελεύθερης ή εντοπισμένης συλλογής και μερικές φορές από σημεία περιτονίτιδας⁷. Η οριστική διάγνωση φυματιώδους περιτονίτιδας στηρίζεται στην απομόνωση του *M. tuberculosis* στο ασκитικό υγρό ή το περιτόναιο. Παρά την παρουσία λοίμωξης, οξείαντοχοι βάκιλλοι στις άμεσες χρώσεις ασκитικού υγρού κατά Ziehl-Neelsen ανευρίσκονται σε λιγότερο από 3% των περιπτώσεων. Θετική καλλιέργεια υπάρχει σε μικρό ποσοστό ασθενών (20-50%), μολονότι μπορεί να αυξηθεί έως και 83% με την καλλιέργεια 1 L ασκитικού υγρού μετά από φυγοκέντρηση.¹ Η μεγάλη καθυστέρηση, συνήθως από 4 έως 8 εβδομάδες, των αποτελεσμάτων των καλλιεργιών περιορίζει τη χρησιμότητα τους στην επιβεβαίωση έγκαιρης διάγνωσης. Η λαπαροσκόπηση με κατευθυνόμενη βιοψία και καλλιέργεια ιστοτεμαχίου περιτοναίου μπορεί να παράσχει ταχεία ειδική διάγνωση, αποκαλύπτοντας διάσπαρτα φυμάτια ή/και τυροειδοποιημένα κοκκιώματα σε 85%-95% των ασθενών.^{1,3} Ωστόσο η λαπαροσκόπηση είναι επεμβατική και ακριβή μέθοδος και έχει επιπλοκές έως και στο 3% των ασθενών. Επιπρόσθετα, οι καλλιέργειες ιστοτεμαχίου περιτοναίου δεν είναι πάντοτε διαγνωστικές. Σε μια σειρά 34 ασθενών που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκόπηση, οι καλλιέργειες ήταν θετικές στο 63% των ασθενών με φυματιώδη περιτονίτιδα⁹. Επιπλέον, η λαπαροσκόπηση δεν είναι πάντα διαθέσιμη (έλλειψη απαιτούμενης εξειδίκευσης, οικονομικό κόστος για τον ασθενή), μπορεί να αντενδείκνυται (διαταραχή πήξεως, νόσος με πυκνές συμφύσεις, βαρέως πάσχων ασθενής) ή μπορεί να είναι ο ασθενής που θα αρνηθεί να υποβληθεί σε αυτή όπως έγινε και στην περίπτωση μας. Είναι προφανής λοιπόν η ανάγκη για ένα ακριβές διαγνωστικό τεστ, αφού η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να αποβεί σωτήρια.¹⁰

Η απαμινάση της αδενοσίνης αυξάνεται ως αποτέλεσμα διέγερσης των μακροφάγων και των T-λεμφοκυττάρων σε απάντηση στην ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας από τα μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα. Η μέτρηση της ADA είναι μια απλή και φθηνή χρωματογραφική

δοκιμασία που μπορεί να γίνει σε όλα τα σωματικά υγρά. Αν και αυξημένη ADA μπορεί να βρεθεί σε εξιδρωματικές συλλογές σε πλήθος νοσημάτων (βακτηριακές λοιμώξεις, ρευματολογικά νοσήματα, λεμφουπτεροπλαστικές νόσους), υπάρχουν αρκετές αναφορές και μελέτες που προτείνουν την ADA του ασκитικού υγρού ως χρήσιμο διαγνωστικό μέσο για τη φυματίωση περιτοναίου, ειδικά σε χώρες με αυξημένη επίπτωση της νόσου. Η δοκιμασία έχει ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία (93%-100%) και ειδικότητα (92%-96%), όταν χρησιμοποιείται ως cut off το όριο των 30-33 U/L.^{1,2,5} Η μόνη μελέτη που έδειξε χαμηλή ευαισθησία (58,8%) στην ανίχνευση της TB περιτονίτιδας, έγινε στις ΗΠΑ, μια χώρα με πολύ χαμηλό επιπολασμό TB και ενώ περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με TB περιτονίτιδα είχαν και κίρρωση ως πρωταρχικό αίτιο για τη δημιουργία ασκίτη (59% σε αυτή τη μελέτη). Ακόμα και σε αυτά τα πλαίσια η ADA είχε καλή ειδικότητα (95,4%) και συνολική ακρίβεια (93,8%), και διαχώρισε αποτελεσματικά την TB περιτονίτιδα από τον στείρο ασκίτη της κίρρωσης με 100% ευαισθησία και 98,3% ειδικότητα¹¹. Αν και σε άλλες μελέτες συμπεραίνεται ότι υποκείμενη κίρρωση δεν επηρεάζει τη διαγνωστική χρησιμότητα της ADA, χρειάζεται προσοχή όταν η ADA χρησιμοποιείται σε κίρρωτικούς, επειδή φαίνεται να αραιώνεται τόσο η ADA όσο και το λεύκωμα εξαιτίας της πυλαίας υπέρτασης.^{2,12}

Είναι αξιοσημείωτο ότι η ύπαρξη αυξημένων τιμών CA 125 στη φυματίωση περιτοναίου έχει τεκμηριωθεί επαρκώς στη βιβλιογραφία¹³. Μολονότι η ειδικότητα του CA 125 είναι χαμηλή, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πραγματική συσχέτιση μεταξύ αύξησης του CA 125 και φυματίωσης περιτοναίου. Προτείνεται ότι διαδοχικές μετρήσεις του CA 125 στον ορό μπορεί να είναι χρήσιμος δείκτης στη διάγνωση και την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε ασθενείς με TB περιτονίτιδα.^{6,7}

Στην περίπτωση μας η διάγνωση της φυματιώσεως περιτοναίου βασίστηκε στον υψηλό δείκτη υποψίας και τις αυξημένες τιμές ADA στο ασκитικό υγρό και CA 125 στο αίμα, δοθέντος ότι οι περιορισμοί που θα μπορούσαν να μειώσουν τη διαγνωστική αξία των παραπάνω εξετάσεων ήταν απόντες: ο ασκίτης ήταν εξιδρωματικός, χωρίς ενδείξεις κακοήθειας, στείρος για κοινά παθογόνα, ενώ δεν υπήρχαν ενδείξεις κίρρωσης ή άλλης

παθολογίας από την κοιλιά, σύμφωνα με τα ευρήματα της CT. Η άμεση έναρξη αγωγής είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία υποχώρηση της ασκίτικης συλλογής και τη μείωση της τιμής του CA 125. Οι θετικές καλλιέργειες του BAL ήρθαν έξι εβδομάδες μετά να επιβεβαιώσουν την αρχική διάγνωση φυματιώσεως, αν και η καλλιέργεια του ασκίτικού υγρού παρέμεινε στείρα. Το επεισόδιο αποβολής αιμόφυρτων πτυέλων πιθανώς σχετιζόταν με ταυτόχρονη ενεργό πνευμονική φυματίωση.

Το παγκόσμιο πρόβλημα πολυανθεκτικής φυματιώσεως απαιτεί την εκτέλεση δοκιμασιών ευαισθησίας για τη σωστή θεραπεία των ασθενών. Αφού οι καλλιέργειες

του ασκίτικού υγρού είναι θετικές σε μικρό ποσοστό, η λαπαροσκόπηση με κατευθυνόμενη βιοψία περιτοναίου φαίνεται απαραίτητη. Ωστόσο, όταν για κάποιο λόγο δεν είναι εφικτή η διενέργεια λαπαροσκόπησης, τα αυξημένα επίπεδα ADA στο ασκίτικό υγρό και του CA 125 στον ορό, στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο, μπορεί να δικαιολογήσουν την έναρξη αντιφυματικής αγωγής προς αποφυγή της υψηλής θνητότητας που σχετίζεται με καθυστερημένη έναρξη αγωγής. Η περιοδική κλινική εκτίμηση και η μέτρηση του CA 125 θα επιβεβαιώσει την ορθότητα της διάγνωσης και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

SUMMARY

Contribution of ADA and CA 125 in the diagnosis of peritoneal tuberculosis: a case report

V. German, F. Tsimpoukas, P. Angelis, C. Goritsas, A. Ferti

Department of Internal Medicine, "Sotiria" General Hospital of Athens

*Measurement of ascitic fluid adenosine deaminase (ADA) and serum cancer antigen 125 (CA 125) may represent an effective tool in the prompt diagnosis of tuberculous peritonitis. We report the case of an immunocompetent male adult where diagnosis was made on the basis of increased values of ascitic ADA and serum CA 125. Immediate initiation of antituberculous treatment resulted in quick resolution of ascites. Diagnosis was confirmed six weeks later with positive cultures of bronchoalveolar lavage for Mycobacterium tuberculosis. ADA and CA 125 should be considered as rapid, noninvasive diagnostic tests for tuberculous peritonitis. **Pneumon 2005, 18(2):223-227.***

Key words: peritoneal tuberculosis, ascites, ADA, CA 125

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:989-99.
2. Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2001; 81:243-8
3. Harlan WR 3rd, Grimm IS. Tuberculous peritonitis: can ADA keep the laparoscope away? *Gastroenterology* 1997; 113:687-9.
4. Fernandez E, Garcia S, Gutierrez F, Ocio G, Rodrigo L, Riestra S. Diagnostic value of adenosine deaminase isoenzymes in ascitic fluid. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3658-60.
5. Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, Soni PN, Moola SA, Insam B, Makumbi F. Ascitic fluid gamma interferon concentrations and adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut* 1995; 36:419-21.
6. Simsek H, Savas MC, Kadayifci A, Tatar G. Elevated serum CA 125 concentration in patients with tuberculous peritonitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1174-6.
7. Mas MR, Comert B, Saglamkaya U, Yamanel L, Kuzhan O, Atesan U, Kocabalkan F. CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis* 2000; 32:595-7.
8. Jadvar H, Mindelzun RE, Olcott EW, Levitt DB. Still the great mimicker: abdominal tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1455-60.
9. Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med* 1996; 100:179-85.

10. Chow KM, Chow VC, Hung LC, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous peritonitis associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis* 2002; 35:409-13.
11. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996; 24:1408-12.
12. Fernandez-Rodriguez CM, Perez-Arguellez BS, Ledo L, Garcia-Villa LM, Pereira S, Rodriguez-Martinez D. Ascites adenosine deaminase activity is decreased in tuberculous ascites with low protein content. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1500-3.
13. O'Riordan DK, Deery A, Dorman A, Epstein OE. Increased CA 125 in a patient with tuberculous peritonitis: case report and review of published works. *Gut* 1995; 36:303-5.

Μετατραυματική πνευμονική ψευδοκύστη: Μια ασυνήθιστη επιπλοκή κλειστής κάκωσης του θώρακα

Α. Παπαγιάννης¹,
Γ. Γαζιώτης²,
Κ. Αναστασιάδης³

¹Πνευμονολόγος, ²Ακτινολόγος, ³Θωρακοχειρουργός,
Κλινική Άγιος Λουκάς, 552 36 Πανόραμα, Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: ψευδοκύστη πνεύμονα, θλάση πνεύμονα, κλειστή κάκωση θώρακα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η μετατραυματική ψευδοκύστη αποτελεί σπάνια επιπλοκή κλειστής κάκωσης του θώρακα, κατά την οποία η αύξηση της ενδοπνευμονικής πίεσης προκαλεί διάσχιση του παρεγχύματος χωρίς ρήξη του υπεζωκότος. Περιγράφουμε ένα νέο άνδρα που προσήλθε με ιστορικό αιμοπτύσεων και ακτινολογική εικόνα πνευμονικής κοιλότητας 2 εβδομάδες μετά από κλειστή κάκωση του θώρακα από πτώση. Η αξονική τομογραφία έδειξε εικόνα συμβατή με μετατραυματική ψευδοκύστη και η βρογχοσκόπηση στοιχεία φλεγμονής, με παθολογική χλωρίδα στην καλλιέργεια του βρογχικού εκπλύματος. Η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, βάσει του αντιβιογράμματος, οδήγησε σε ταχεία και πλήρη κλινική και ακτινολογική ίαση. *Πνεύμων 2005, 18(2):228-232.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική θλάση είναι συνήθως συνέπεια μιας κλειστής κάκωσης του θώρακα, που τις περισσότερες φορές υποχωρεί με απλά υποστηρικτικά μέτρα και χωρίς ειδική παρέμβαση. Σε μερικές περιπτώσεις η θλάση του πνεύμονα μπορεί να επιπλακεί με σχηματισμό κοιλότητας, που στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως μετατραυματική πνευμονική ψευδοκύστη και μια τέτοια περίπτωση παρουσιάζουμε στη συνέχεια.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Άνδρας 39 ετών, εργάτης γαλακτοκομίας, μη καπνιστής, με ελεύθερο αναμνηστικό, έπεσε κατεβαίνοντας μια σκάλα και υπέστη κλειστή κάκωση στη ραχιαία επιφάνεια του δεξιού ημιθωρακίου. Μετά 2 ημέρες παρουσίασε πόνο στη ράχη και ξηρό βήχα, και στη συνέχεια είχε μικρές νωπές αιμοπτύσεις, χωρίς πυρετό ή άλλα συμπτώματα. Επειδή οι αιμοπτύσεις σύντομα σταμάτησαν, δεν αναζήτησε ιατρική φροντίδα. Μετά 2 εβδομάδες πήγε σε παθολογικό τμήμα εφημερεύοντος νοσοκομείου για αλλεργική αντίδραση (κνίδωση, αγγειοοίδημα) μετά από λήψη αντιβιοτικού για περιοδοντική φλεγμονή. Στο πλαίσιο του εκεί ελέγχου έγινε ακτι-

Αλληλογραφία:
Δρ. Αντώνιος Παπαγιάννης,
Πατρ. Γρηγορίου Ε' 42,
542 49 Θεσσαλονίκη

νογραφία θώρακος (Εικ. 1) που έδειξε περιοχή πύκνωσης στον δεξιό άνω λοβό με κοιλότητα και υδραερικό επίπεδο. Ο αιματολογικός έλεγχος έδειξε λευκοκυττάρωση ($20.800 \text{ λευκά/mm}^3$) και θρομβοκυττάρωση ($680.000 \text{ αιμοπετάλια/mm}^3$). Στον ασθενή συστήθηκε πνευμονολογικός έλεγχος.

Όταν εξετάσθηκε την επόμενη ημέρα, ο ασθενής είχε φυσιολογικά ζωτικά σημεία και ο κορεσμός με παλμικό οξύμετρο ήταν 98% στον ατμοσφαιρικό αέρα. Δεν παρουσίαζε πληκτροδακτυλία, λεμφαδένες ή εξανθήματα. Τα ευρήματα από τους πνεύμονες και τον τράχηλο ήταν φυσιολογικά. Έγινε αξονική τομογραφία (Εικ. 2) που έδειξε τα ακόλουθα:

“Παρουσία στρογγύλης μάζας μαλακών μορίων στο οπίσθιο τμήμα του δεξιού άνω πνευμονικού λοβού διαμέτρου περίπου 3,5 cm με σχετικά ασαφή όρια και διήθηση του εγγύς πνευμονικού παρεγχύματος. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού παρατηρείται περιφερικός εμπλουτισμός της δομής με περιεχόμενο κεντρικά μη εμπλουτιζόμενο που κατά τόπους έχει χαμηλές πυκνότητες, ενδεικτικό κεντρικής υγρικής εκφύλισης της μάζας. Ήπια επέκταση της διήθησης περιφερικά προς τον υπεζωκότα με εντοπισμένη πάχυνση τοπικά του υπεζωκότα. Μικροί διογκωμένοι βρογχικοί λεμφαδένες δεξιά, χωρίς άλλους αδένες στο μεσοθωράκιο. Απουσία πλευριτικής αντίδρασης ή συλλογής υγρού”.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε ινοβρογχοσκόπηση, που έδειξε ερύθημα, οίδημα του βλεννογόνου και πυώδεις



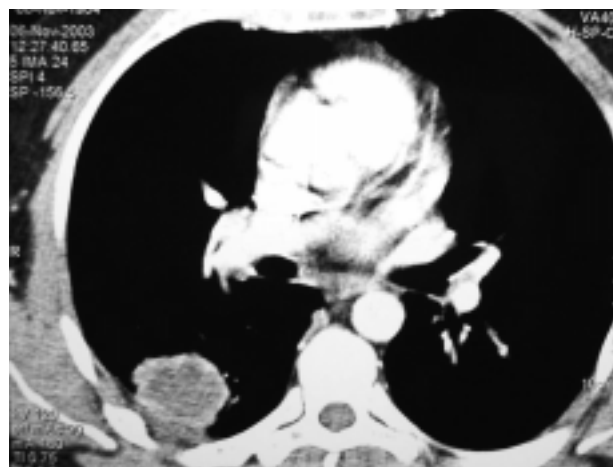
Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος (2 εβδομάδες μετά την κάκωση), που δείχνει κοιλότητα με υδραερικό επίπεδο στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο.

εκκρίσεις στον δεξιό άνω λοβαίο βρόγχο, χωρίς αιμορραγία ή άλλα παθολογικά στοιχεία. Οι βιοψίες που ελήφθησαν έδειξαν στοιχεία φλεγμονής, χωρίς καμιά ένδειξη κακοήθειας ή άλλης ειδικής παθολογικής εξεργασίας. Το βρογχικό έκπλυμα ήταν αρνητικό σε χρώση για μυκοβακτηρίδια, ενώ η καλλιέργεια για κοινά μικρόβια ανέπτυξε *Enterobacter cloacae* και *Streptococcus mitis*. Η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική.

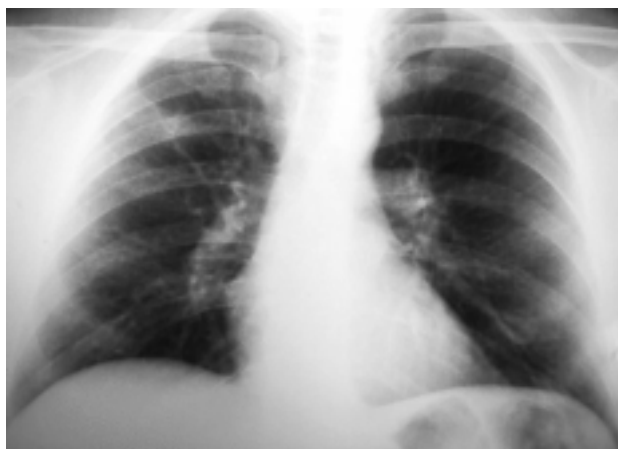
Με βάση το αντιβιογράμμα ο ασθενής έλαβε αγωγή με σιπροφλοξασίνη 500 mg x2 επί 2 εβδομάδες. Εξακολούθησε να είναι απύρετος, χωρίς ιδιαίτερο βήχα ή απόχρεμψη και δεν παρουσίασε ξανά αιμοπτύσεις. Κατά τον επανέλεγχο μετά την αντιβιοτική αγωγή η ακτινογραφία θώρακος έδειξε μείωση του μεγέθους της κοιλότητας. Η γενική εξέταση αίματος έδειξε 6100 λευκά και 420.000 αιμοπετάλια, με φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη. Τρεις εβδομάδες αργότερα η ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική (Εικ. 3), και ο ασθενής ήταν τελείως καλά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μετατραυματικές κοιλότητες των πνευμόνων μπορεί να είναι αποτέλεσμα ανοικτής ή κλειστής κάκωσης του θώρακα. Αντίθετα με τις ανοικτές ή διατιτραίνουσες τραυματικές κακώσεις που τυγχάνουν πάντα άμεσης ιατρικής φροντίδας, οι κλειστές κακώσεις και οι



Εικόνα 2. Τομή από την αξονική τομογραφία θώρακος (μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού), που δείχνει εικόνα στρογγύλης μάζας με περιφερικό εμπλουτισμό και υπόπυκνο περιεχόμενο.



Εικόνα 3. Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

συνέπειές τους μπορεί να περάσουν απαρατήρητες ή να δημιουργήσουν προβλήματα διαφορικής διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης στους πνευμονολόγους. Ωστόσο οι περιγραφές τους στα πνευμονολογικά συγγράμματα αναφοράς είναι πολύ περιορισμένες ή απουσιάζουν τελείως.

Η κατάσταση που περιγράψαμε φέρεται στη βιβλιογραφία με διάφορα ονόματα, όπως τραυματική (ή μετατραυματική) κύστη, κοιλότητα, πνευματοκήλη ή ψευδοκύστη,¹ αν και φαίνεται να επικρατεί ο τελευταίος όρος. Κατά τον αμβλύ τραυματισμό του θώρακα η αύξηση της ενδοπνευμονικής πίεσης κατά την πρόσκρουση προκαλεί διάσχιση (shearing) του παρεγχύματος χωρίς να ραγεί ο σπλαγχνικός υπεζωκός, με αποτέλεσμα το σχηματισμό κοιλότητας.² Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η απότομη αύξηση και στη συνέχεια μείωση της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης κατά την πρόσκρουση, που εφόσον υπερβαίνει την ελαστικότητα του πνεύμονα, προκαλεί και πάλι ρήξη του παρεγχύματος.¹ Θεωρείται ότι η μεγαλύτερη ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος στα νεότερα άτομα επιτρέπει τη μεταβίβαση μεγαλύτερης δύναμης πρόσκρουσης στο πνευμονικό παρέγχυμα,^{3,4} γεγονός που δικαιολογεί την νεαρή ηλικία των τραυματιών (βλ. παρακάτω). Στις περισσότερες δημοσιευμένες αναφορές οι κοιλότητες ήσαν μονόχωρες, ενώ σε μια περίπτωση από τη Γαλλία περιγράφηκαν πολλαπλές κυστικές αλλοιώσεις⁵ στον δεξιό κάτω λοβό, που δεν προϋπήρχαν του τραυματισμού και εξαφανίσθηκαν μέσα σε μερικούς μήνες. Έχει περιγρα-

φεί και ελληνική περίπτωση με αμφοτερόπλευρες τραυματικές ψευδοκύστες.⁶ Το τοίχωμα των κοιλότητων ποικίλλει σε πάχος και αποτελείται από συνδετικό ιστό χωρίς ενδοθήλιο,¹ γεγονός που δικαιολογεί και την ονομασία 'ψευδοκύστη'.

Η ακριβής συχνότητα των τραυματικών κοιλότητων του πνεύμονα δεν είναι γνωστή. Ο Sorsdahl αναφέρει ότι μέχρι το 1965 είχαν δημοσιευθεί μόνο 28 περιπτώσεις.⁷ Ακόμη και σε πρόσφατα δημοσιευμένη ελληνική σειρά⁸ η τραυματική ψευδοκύστη χαρακτηρίζεται ως 'σπάνια οντότητα'. Σε όλες τις σειρές οι ασθενείς ήσαν γενικά άρρενες και νέοι (σε μια αμερικανική σειρά² η μέση ηλικία ήταν 29 ετών, ενώ σε άλλες εργασίες υπήρχαν πολλά παιδιά). Σε όλους η ψευδοκύστη ήταν αποτέλεσμα κλειστής κάκωσης του θώρακα. Το κύριο ειδικό σύμπτωμα στους περισσότερους ασθενείς ήταν αιμόπτυση, συνήθως μικρή και αυτοπεριοριζόμενη. Ανάλογα με το μέγεθος της κοιλότητας και την ύπαρξη άλλων παρεγχυματικών κακώσεων, μπορεί να συνυπάρχει δύσπνοια, βήχας, θωρακικό άλγος και πυρετός.

Η τραυματική κοιλότητα μπορεί να γίνει εμφανής στην ακτινογραφία θώρακος αμέσως μετά το τραύμα. Αν όμως είναι γεμάτη αιμορραγικό υλικό, μπορεί να γίνει ορατή μετά μερικές ημέρες, όταν το υλικό παροχετευθεί μέσα από το τραχειοβρογχικό δένδρο.¹ Οι Moore και συν. αναφέρουν ότι τυπικά η ακτινογραφία δείχνει πνευμονικά διηθήματα συμβατά με θλάση που παρουσιάζουν σχηματισμό κοιλότητας μέσα σε 1 περίπου εβδομάδα από το τραύμα.² Η αξονική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την απλή ακτινογραφία⁹ στην ανίχνευση τέτοιων λεπτοτοιχωματικών κοιλοτικών σχηματισμών με υγραερικό επίπεδο. Πιθανολογείται ότι πολλές ήπιες περιπτώσεις ψευδοκύστεων μπορεί να περνούν απαρατήρητες αν δεν γίνεται έλεγχος με αξονική τομογραφία.¹⁰

Η έκβαση των μετατραυματικών ψευδοκύστεων είναι γενικά καλή, με αυτόματη υποχώρηση στις περισσότερες περιπτώσεις. Η χρονική πορεία μπορεί να είναι από εβδομάδες μέχρι μήνες (σε μια ιαπωνική σειρά 12 ασθενών η μέση διάρκεια ήταν 1,8 μήνες⁹). Στη βιβλιογραφία τονίζεται η ανάγκη να αναγνωρίζεται η επιπλοκή αυτή ώστε να αποφεύγονται περιττοί διαγνωστικοί και θεραπευτικοί χειρισμοί.¹¹ Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις που παρουσίασαν πρόσθετες επιπλοκές (επιμόλυνση και απόστημα,^{2,12} επίμονη διαρροή αέρα

υπό συμβατικό μηχανικό αερισμό που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με υψίσυχνο αερισμό,⁴ ενδοβρογχική αιμορραγία και διόγκωση της κύστης υπό μηχανικό αερισμό που οδήγησε σε επείγουσα λοβεκτομή¹³). Λοβεκτομές έγιναν επίσης για απόστημα² και για επιμένουσα κύστη³. Στη σειρά των Kato και συν, 10 από τους 12 ασθενείς είχαν συνοδό αιμοθώρακα ή αιμοπνευμοθώρακα που παροχετεύθηκε με σωλήνα, χωρίς ταυτόχρονη παροχέτευση της ψευδοκύστης.⁹ Όλοι οι ασθενείς της σειράς αυτής έλαβαν αντιβιοτικά, χωρίς να αναφέρεται αν υπήρχε αποδεδειγμένη επιμόλυνση της ψευδοκύστης.

Η προσέγγιση του ασθενούς με μετατραυματική ψευδοκύστη πνεύμονος θα πρέπει να καθοδηγείται από το ιστορικό και την κλινική και ακτινολογική εικόνα. Εφόσον η γενική κατάσταση είναι καλή, συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση με αναλγησία, αναπνευστική φυσιοθεραπεία, ενδεχομένως χορήγηση οξυγόνου (για την υποξυγοναιμία της πνευμονικής θάλασης), και ένα αντιβιοτικό ευρέος φάσματος.⁶ Περαιτέρω διερεύνηση με καλλιέργειες πτυέλων, βρογχοσκόπηση κ.λπ. θα πρέπει να επιδιώκεται εκεί όπου υπάρχει αμφιβολία ως προς τη διάγνωση ή η πορεία του ασθενούς το υπαγο-

ρεύει. Εφόσον διαπιστωθεί εξέλιξη προς απόστημα, η θεραπεία θα πρέπει να είναι ανάλογη, με εντατική αντιβιοθεραπεία βάσει αντιβιογραμματος. Αν αυτή συνεχισθεί επί 4-6 εβδομάδες χωρίς μεταβολή της κλινικής εικόνας, θα πρέπει να γίνεται εκτομή της κοιλότητας με τη μορφή τμηματεκτομής ή λοβεκτομής.¹

Ο ασθενής μας παρουσίαζε τα τυπικά κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα της μετατραυματικής ψευδοκύστης. Η μικροβιολογική εξέταση του βρογχικού εκπλύματος έδειξε επιμόλυνση της κύστης (χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις λοίμωξης). Η όλη κατάσταση αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αντιβιοτική αγωγή, που οδήγησε σε ταχεία κλινική ίαση με πλήρη υποχώρηση της ακτινολογικής εικόνας.

Με αφορμή το περιστατικό αυτό, σημειώνουμε την ανάγκη εξοικείωσης των πνευμονολόγων με τις κλινικές και ακτινολογικές εικόνες των τραυματικών καταστάσεων του θώρακα κατά τη διάρκεια της άσκησης τους, γεγονός που θα συντελέσει στην καλύτερη συνεργασία με τους θωρακοχειρουργούς και την ορθότερη αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών.

SUMMARY

Post-traumatic pulmonary pseudocyst: an unusual complication of blunt chest injury

A. Papagiannis, G. Gaziotis, K. Anastasiadis

St Lucas Medical Clinic, Panorama 552 36, Thessaloniki

*A post-traumatic pulmonary pseudocyst is a rare complication of blunt chest injury, in which an increase in intrapulmonary pressure causes shearing of the lung parenchyma without rupture of the pleura. We describe a young man who presented with a history of haemoptysis and a cavitary lesion on his chest film two weeks after a blunt chest injury due to a fall. Computed tomography showed appearances consistent with a post-traumatic pseudocyst, and bronchoscopy disclosed evidence of inflammation, with growth of abnormal flora in the bronchial washings. Administration of oral antibiotics based on sensitivity testing led to rapid and complete clinical and radiological resolution. **Pneumon 2005, 18(2):228-232.***

Key words: *pulmonary pseudocyst, lung contusion, blunt chest injury*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ*

1. Symbas PN. Cardiothoracic trauma. Philadelphia, Saunders 1989, σελ. 249-253.
2. Moore FA, Moore EE, Haenel JB, Waring BJ, Parsons PE. Post-traumatic pulmonary pseudocyst in the adult:

pathophysiology, recognition, and selective management. J Trauma 1989; 29: 1380-5.

3. Shirakusa T, Araki Y, Tsutsui M, Motonaga R, Iwanaga M, Ogami H, Matsuba K. Traumatic lung pseudocyst. Thorax 1987; 42: 516-9.

4. Dallessio JJ, Markley MA, Lohe A, Kuluz JW, Oiticica C, McLaughlin GE. Management of a traumatic pulmonary pseudocyst using high-frequency oscillatory ventilation. *J Trauma* 1995; 39:1188-90.
5. Boeuf B, Ramakers M, Martel B, Belzic I, Guillot M, Lecacheux C. [Post-traumatic pulmonary pseudocysts] *Arch Pediatr* 1996; 3:785-8. (Γαλλικά)
6. Stathopoulos G, Chrysikopoulou E, Kalogeromitros A, Papakonstantinou K, Poulakis N, Polyzogopoulos D, Karabinis A. Bilateral traumatic pulmonary pseudocysts: case report and literature review. *J Trauma* 2002; 53:993-6.
7. Sorsdahl OA, Powell JW. Cavitory pulmonary lesions following non-penetrating chest trauma in children. *Am J Roentgenol* 1965; 95:118-124.
8. Athanassiadi K, Gerazounis M, Kalantzi N, Kazakidis P, Fakou A, Kourousis D. Primary traumatic pulmonary pseudocysts: a rare entity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:43-45.
9. Kato R, Horinouchi H, Maenaka Y. Traumatic pulmonary pseudocyst. Report of twelve cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:309-12.
10. Shin MS, Ho KJ. Computed tomography evaluation of posttraumatic pulmonary pseudocysts. *Clin Imaging* 1993; 17:189-92.
11. Diaz Conradi A, Carreras Lavila M, Garcia-Henares A, Garcia-Pagan R, Moral Garcia A, Mateu Navarro M, Tobena Boada L. [Traumatic pulmonary pseudocyst] *An Esp Pediatr* 2000; 52:271-4. (Ισπανικά)
12. Gincherman Y, Luketich JD, Kaiser LR. Successful non-operative management of secondarily infected pulmonary pseudocyst: case report. *J Trauma* 1995; 38:960-3.
13. Mase T, Kato S, Aoyama T, Nagata Y, Tsuchioka H. [Immediate surgical treatment for the traumatic pulmonary pseudocyst: a case report] *Kyobu Geka* 1996; 49:876-9. (Ιαπωνικά).

*Σημείωση: Οι μη αγγλόφωνες παραπομπές παρατίθενται με την αγγλική μετάφραση του τίτλου μέσα σε αγκύλες, όπως αυτή είναι καταχωρημένη στο ηλεκτρονικό MEDLINE, ενώ η γλώσσα του πρωτότυπου άρθρου αναγράφεται σε παρένθεση.