

Η πνευμονική τοξικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων

Χ.Δ. Μαρκέτος

Πνευμονολόγος, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική,
Ογκολογικό Νοσ. ΙΚΑ

Λέξεις κλειδιά: αντινεοπλασματικά φάρμακα,
πνευμονική τοξικότητα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η πνευμονική τοξικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι αρκετά συχνή, κυρίως λόγω της ευρείας χρήσης τους στην αντιμετώπιση νεοπλασματικών, αλλά και μη, κακοήθων νόσων. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 10% περίπου των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα παρουσιάζει πνευμονική τοξικότητα, η συχνότητα και η βαρύτητα της οποίας αυξάνεται από την επίδραση μιας σειράς άλλων παραγόντων. Η συχνότερη μορφή εμφάνισης είναι αυτή της διάμεσης πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης. Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει το ιστορικό και τη κλινική εξέταση, την ακτινογραφία θώρακα, την υψηλής διαγνωστικής ευκρίνειας αξονική τομογραφία, το λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος, τη βρογχοσκόπηση με λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και διαβρογχικής βιοψίας και τέλος την ανοιχτή βιοψία πνεύμονα. Σημαντική είναι η διαφορική διάγνωση από άλλες παθήσεις επίσης συχνές στους ασθενείς αυτούς, όπως είναι η επέκταση της βασικής νόσου, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού και οι μετακτινικές βλάβες του πνεύμονα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της πνευμονικής τοξικότητας από αντινεοπλασματικά φάρμακα στηρίζεται στην έγκαιρη αναγνώριση της τοξικότητας, τη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η θνητότητα ποικίλλει ανάμεσα στα διάφορα φάρμακα και παρά την έγκαιρη αντιμετώπιση, μπορεί να παραμείνουν υπολλειμματικές πνευμονικές βλάβες. *Πνεύμων 2004, 17(2):120-137.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική τοξικότητα από αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι ολοένα συχνότερη, καθώς ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός κυτταροτοξικών και άλλων παραγόντων χρησιμοποιείται στη θεραπεία των νεοπλασματικών νόσων. Πέραν τούτου, αρκετά από τα φάρμακα αυτά έχουν

Αλληλογραφία:
Χ.Δ. Μαρκέτος,
Ιθώμης 41, 152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ. (210) 6495272, 6756094

ευρεία εφαρμογή και στη θεραπεία μη κακοήθων παθήσεων.

Υπολογίζεται ότι ποσοστό 10% περίπου των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντινεοπλασματικά φάρμακα παρουσιάζει πνευμονική τοξικότητα, είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, είτε μήνες ή ακόμη και χρόνια αργότερα. Τα συχνότερα ενοχοποιούμενα για πρόκληση πνευμονικής βλάβης κυτταροτοξικά φάρμακα αναφέρονται συνοπτικά στο παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1)¹⁻³.

Έχει επιπλέον αναγνωρισθεί μια σειρά παραγόντων, η παρουσία των οποίων αυξάνει τη συχνότητα και τη βαρύτητα της τοξικότητας των αντινεοπλασματικών φαρμάκων (Πίνακας 2)¹⁻⁵.

Οι συνηθέστερες μορφές με τις οποίες εκδηλώνεται η πνευμονική τοξικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι η διάμεση πνευμονίτιδα και η πνευμονική ίνωση, ενώ λιγότερο συχνή είναι η εμφάνιση άλλων πνευμονικών βλαβών (Πίνακας 3).

Σπανιότερα τέλος, η πνευμονική τοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί με τη μορφή της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με οργανούμενη πνευμονία (BOOP), ηωσινοφιλικής πνευμονίτιδας, διόγκωσης πυλαίων και μεσοθωρακικών λεμφαδένων και πνευμονικής φλεβοαποφρακτικής νόσου¹⁻⁸.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της πνευμονικής τοξικότητας των αντινεοπλασματικών φαρμάκων δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί.

Πίνακας 1. Οι συχνότερα ενοχοποιούμενοι για πρόκληση πνευμονικής τοξικότητας αντινεοπλασματικοί παράγοντες.

- **Αντιβιοτικά:** Μπλεομυκίνη, Μιτομυκίνη
- **Αντιμεταβολίτες:** Μεθοτρεξάτη, Γεμισταβίνη, Κυταραβίνη, Φλουδαραβίνη
- **Αλκυλιωτικοί παράγοντες:** Κυκλοφωσφαμίδη, Βουσουλφάνη
- **Νιτροζουρίες:** Καρμουςτίνη, Λομουστίνη
- **Αλκαλοειδή της VINCA:** Βινδεσίνη, Βινβλαστίνη, Βινorelbίνη
- **Ταξάνες:** Πακλιταξέλη, Δοσιταξέλη
- **Διάφορα:** Προκαρβαζίνη, Δοξορουβικίνη, Αναστολείς EGFR, Ρετινοϊκό οξύ
- **Βιολογικοί τροποποιητές:** Ιντερλευκίνη, Ιντερφερόνη, G-CSF

Πίνακας 2. Παράγοντες που αυξάνουν τη πνευμονική τοξικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων.

- Μεγάλη ηλικία
- Συνολική δόση του φαρμάκου
- Συνδυασμός κυτταροτοξικών φαρμάκων
- Ακτινοθεραπεία θώρακα
- Προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος
- Οξυγονοθεραπεία με υψηλά μίγματα εισπνεόμενου οξυγόνου
- Συγχορήγηση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων ή κυτταροκινών

Τα περισσότερα κυτταροτοξικά φάρμακα έχουν άμεση τοξική δράση στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και στο πνευμονικό ενδοθήλιο, μέσω οξειδωτικού κυρίως τύπου βλαβών. Οι βλάβες αυτές είναι αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου ή και διαταραχών των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, που σχετίζονται κυρίως με τη δραστηριότητα ενζύμων με αντιοξειδωτική δράση, όπως η γλουταθειόνη και η δι-σμουτάση.

Επιπλέον, η απενεργοποίηση του συστήματος των αντιπρωτεασών, που προκαλείται από διάφορα κυτταροτοξικά φάρμακα, όπως η μπλεομυκίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη τοξική δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων στο πνευμονικό παρέγχυμα^{1,3,5,7-9}.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός δράσης συνδέεται με την υπερέκφραση των μορίων προσκόλλησης και την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, όπως ο TGF-β (Transforming growth factor), ο TNF-α (Tumor necrosis factor), η παραγόμενη από τα κυψελιδικά μακροφάγα ιντερφερόνη κ.λπ., που μέσω αλληλεπιδράσεων με τα λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, τα οποία όπως είναι γνωστό κατέχουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ίνωσης.

Πίνακας 3. Κυριότερες μορφές εμφάνισης της πνευμονικής τοξικότητας των αντινεοπλασματικών φαρμάκων.

- Διάμεση πνευμονίτιδα – ίνωση
- Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας
- Μη-καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
- Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία
- Πλευριτική συλλογή

σης, οδηγούν τελικά στη διέγερση και τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, με επακόλουθη υπερβολική εναπόθεση κολλαγόνου και ανάπτυξη μη αναστρέψιμης πνευμονικής ίνωσης^{1,5,7-9}.

Πιθανή επίσης είναι και η συμμετοχή ανοσολογικών παραγόντων, λόγω της ανοσοδιεγερτικής δράσης ορισμένων φαρμάκων, με αποτέλεσμα διαταραχές των CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων.

Τέλος, δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινισθεί ο ρόλος γονιδιακών διαταραχών, που σχετίζονται κυρίως με την έκφραση και λειτουργία των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα ή και τη μεταβολική δράση ορισμένων ενζύμων και οι οποίες φαίνεται ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση της πνευμονικής τοξικότητας^{7,9}.

Διαγνωστική προσπέλαση

Η διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με υποψία πνευμονικής τοξικότητας από αντινεοπλασματικούς παράγοντες περιλαμβάνει:

1. **Ιστορικό:** Το λεπτομερές ιστορικό με ιδιαίτερη αναφορά στη θεραπεία με τέτοια φάρμακα, όπως και η αναγνώριση της παρουσίας επιβαρυντικών παραγόντων είναι βασικής σημασίας. Να σημειωθεί ακόμη το γεγονός ότι η πνευμονική βλάβη μπορεί να εμφανισθεί από μήνες μέχρι και χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας¹⁻³.
2. **Κλινική εικόνα:** Τα συνηθέστερα συμπτώματα της πνευμονικής τοξικότητας των αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι ο, συνήθως μη παραγωγικός, βήχας και η δύσπνοια. Λιγότερο συχνά αναφέρονται θωρακικό άλγος και γενικά συμπτώματα όπως πυρετός, καταβολή δυνάμεων και απώλεια βάρους. Η εγκατάσταση της συμπτωματολογίας μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια⁴⁻⁶.

Η οξεία μορφή εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με μεγάλες δόσεις ή συνδυασμούς κυτταροτοξικών φαρμάκων, όπως σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Η πνευμονική βλάβη εκδηλώνεται μέσα σε μέρες μέχρι δύο-τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας και στη τελευταία αυτή περίπτωση, παρατηρείται προοδευτική εγκατάσταση της δύσπνοιας σε διάστημα αρκετών ημερών. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι στους ασθενείς αυτούς η συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών είναι

συνήθως αποτελεσματική και μέσα σε μερικές ημέρες παρατηρείται βελτίωση των συμπτωμάτων.

Η χρόνια μορφή εμφανίζεται μήνες ή ακόμη και χρόνια μετά τη θεραπεία, με προοδευτική εγκατάσταση της συμπτωματολογίας. Στις περιπτώσεις αυτές είναι εμφανής η ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης, η οποία μπορεί να εξελίσσεται παρά τη διακοπή του φαρμάκου, ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι μικρή. Στην κλινική εξέταση, το συχνότερο εύρημα είναι η παρουσία τελοεισπνευστικών, λεπτών μη μουσικών ρόγγων, ιδιαίτερα στα κατώτερα πνευμονικά πεδία. Στις περιπτώσεις κυψελιδικής πλήρωσης επικρατούν κυρίως ολοεισπνευστικοί υγροί ρόγχοι. Με την εξέλιξη της νόσου τα ακροαστικά ευρήματα γίνονται περισσότερα έντονα και επεκτείνονται σε όλη την έκταση των πνευμόνων⁴⁻⁷.

3. Απεικονιστικός έλεγχος:

Η **ακτινογραφία θώρακα** αναδεικνύει κυρίως διάχυτες διαμέσες διηθήσεις, αλλά και κυψελιδικού τύπου σκιάσεις. Συνήθης είναι η παρουσία δικτυωτών-δικτυοοζωδών σκιάσεων με εικόνα διάχυτης θολερότητας (εικόνα θολής υάλου - ground glass). Με την εξέλιξη της νόσου παρατηρούνται παχυτοιχωματικές κυστικές αλλοιώσεις (εικόνα μελικηρήθρας) και μείωση του όγκου των πνευμόνων. Λιγότερο συχνά ευρήματα είναι η παρουσία πνευμονικής πύκνωσης, πλευριτικής συλλογής, διόγκωσης πυλαίων και μεσοθωρακικών λεμφαδένων, οζωδών σκιάσεων, πνευμοθώρακα κ.λπ.^{3,4,6,7,10}

Η **αξονική τομογραφία θώρακα** είναι περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος στην πρόωγη ανάδειξη των πνευμονικών βλαβών, ιδιαίτερα με την τεχνική της υψηλής διακριτικής ικανότητας. Επί αρνητικής ακτινογραφίας θώρακα, η αξονική τομογραφία μπορεί να αποκαλύψει πρώιμες βλάβες στο 40% των ασυμπτωματικών ασθενών^{3,4,10}. Τα συνηθέστερα ευρήματα είναι η παρουσία διάχυτης θολερότητας τύπου "εικόνας θολής υάλου" (ground glass), με πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων και του ενδολοβιδικού διάμεσου ιστού. Σε πλέον προχωρημένα στάδια μπορεί να παρατηρηθούν σημαντικές διαταραχές της αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος με παρουσία βρογχεκτασιών εξ έλξεως και κυστικών σχηματισμών διαμέτρου 5-10 mm με αλλοιώσεις "τύ-

που μελικηρήθρας" (honeycomb pattern), που παριστούν τελικά στάδια της πνευμονικής ίνωσης. Λιγότερο συχνή είναι η παρουσία "εικόνας πλακόστρωτου" (crazy paving) με την απεικόνιση πεπαχυσμένων μεσολοβιδίων διαφραγμάτων μέσα σε περιοχές αλλοιώσεων τύπου "θολής υάλου", όπως στις περιπτώσεις διάχυτης κυψελιδικής βλάβης ή κυψελιδικής αιμορραγίας¹⁰⁻¹³.

Το **σπινθηρογράφημα με γάλλιο** είναι ευαίσθητη αλλά μη ειδική μέθοδος στην ανάδειξη των πνευμονικών διαταραχών, ακόμη και επί απουσίας ακτινολογικών ευρημάτων. Πράγματι, η μέθοδος, παρά την υψηλή ευαισθησία της, δεν παρέχει τη δυνατότητα διάκρισης από άλλες παθήσεις, όπως είναι οι λοιμώξεις (*pneumocystis carinii*, κυτταρομεγαλοϊός), η πνευμονίτιδα από ακτινοβολία, η λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση κ.ά.^{2,3,6,11}.

4. **Λειτουργικός έλεγχος:** Ο λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού αναδεικνύει περιοριστικού τύπου διαταραχές με μείωση των πνευμονικών όγκων, μείωση της διαχυτικής ικανότητας (DLCO) και υποξυγοναιμία, ιδιαίτερα κατά την άσκηση. Τα ευρήματα αυτά όμως δεν είναι σταθερά ούτε ειδικά της υποκείμενης νόσου^{3,6,9}.
5. **Επεμβατικές μέθοδοι:** Η βρογχοσκόπηση, με λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL), μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση. Ως χαρακτηριστικά ευρήματα του BAL αναφέρονται η αύξηση των λεμφοκυττάρων και σε μικρότερο βαθμό των ουδετεροφίλων, των ηωσινοφίλων και των μαστοκυττάρων, όπως επίσης και ο συνήθως χαμηλός λόγος CD4/CD8, ιδιαίτερα μικρότερος του 1^{6,9,14-16}. Υπό αξιολόγηση ακόμη, ως δεικτών οξείας διάμεσης πνευμονίτιδας αλλά και παρακολούθησης της νόσου, είναι οι πρωτεΐνες του επιφανειοδραστικού παράγοντα και η KL-6, μια MUC 1 βλεννίνη, στο BAL και στον ορό των ασθενών^{9,17,18}. Η **διαβρογχική βιοψία**, όπως και η περισσότερο επεμβατική **θωρακοσκοπική ή ανοικτή βιοψία** πνεύμονα, επί αποτυχίας των άλλων μεθόδων, έχουν κυρίως θέση στη στήριξη της διάγνωσης και τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων και όχι τόσο στην επιβεβαίωση ειδικής διάγνωσης, καθώς τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν είναι παθογνωμονικά^{6,19-24}.

6. **Διαφορική Διάγνωση:** Ο αποκλεισμός άλλων παθήσεων, είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό βήμα στη διαγνωστική διερεύνηση των ασθενών αυτών και πρέπει κυρίως να περιλαμβάνει:

- την επέκταση της βασικής νόσου, ιδιαίτερα τη λεμφαγγειακή διασπορά,
- τις λοιμώξεις του αναπνευστικού, που είναι συχνές στους ασθενείς αυτούς λόγω της ανοσοκαταστολής και της συνήθους παρουσίας προδιαθεσικών παραγόντων,
- τις μετακτινικές βλάβες του πνεύμονα και τέλος,
- αιματολογικές διαταραχές, με αποτέλεσμα τη πνευμονική θρομβοεμβολή ή την αιμορραγική διάθεση^{1-3,5,11}.

Συμπερασματικά, επισημαίνεται ότι η διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι συνήθως διάγνωση "έξ αποκλεισμού", καθώς τόσο η κλινική εικόνα, όσο και τα ακτινολογικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα, με ελάχιστες εξαιρέσεις, δεν είναι ειδικά.

Στη διαγνωστική προσέγγιση λοιπόν των ασθενών αυτών προτείνονται ορισμένα διαγνωστικά κριτήρια που περιλαμβάνουν:

- ιστορικό θεραπείας με το πιθανά ενοχοποιούμενο φάρμακο,
- απεικονιστικά ευρήματα που δεν υπήρχαν σε προγενέστερο έλεγχο και που είναι συμβατά με τη πιθανολογούμενη νόσο,
- ευρήματα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ή/και την ιστοπαθολογική εξέταση, ενδεικτικά της πιθανολογούμενης νόσου,
- αποκλεισμός οποιασδήποτε πνευμονικής νόσου, η οποία εμφανίζεται με ανάλογη κλινικο-ακτινολογική εικόνα^{9,11,24}.

Πρέπει τέλος να αναφέρουμε ότι τα κυριότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα ή ακόμη και έκδοχά τους, που ενοχοποιούνται για πρόκληση πνευμονικής τοξικότητας, ευθύνονται και για εμφανώς αλλεργικού τύπου αντιδράσεις που εκδηλώνονται κυρίως με βήχα, βρογχόσπασμο και οξεία δύσπνοια και μπορεί να συνοδεύονται από γενικευμένο ερύθημα, υπόταση κ.ά. Οι περιπτώσεις αυτές κατά κανόνα ανταποκρίνονται στη χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών, κορτικοειδών, αντιϊσταμινικών κ.λπ. και είναι πλήρως αναστρέψιμες^{1,2,5}.

ANTIBIOTIKA

Μπλεομυκίνη

Η μπλεομυκίνη ανήκει στην κατηγορία των αντιβιοτικών πεπτιδίων που έχουν αντινεοπλασματική δράση και χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του όρχεος, λεμφωμάτων και καρκινωμάτων από πλακώδη κύτταρα^{5,7,25-27}.

Αν και περιπτώσεις πνευμονικής τοξικότητας του φαρμάκου έχουν περιγραφεί σε χαμηλές δόσεις, της τάξης των 60 mg, η πνευμονική βλάβη είναι συχνότερη σε συνολικές δόσεις μεγαλύτερες των 450 mg, με τη μορφή κυρίως της διάμεσης πνευμονίτιδας και ίνωσης και λιγότερο συχνά πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας, μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, αποφρακτικής βρογχολίτιδας με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) και πλευριτικής συλλογής^{3,5,7,26-28}.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της πνευμονικής βλάβης περιλαμβάνουν την άμεση κυτταροτοξική δράση στο ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών και στα πνευμονοκύτταρα τύπου I, με πρόκληση οξειδωτικών κυρίως βλαβών, τη συσώρευση λευκοκυττάρων με επακόλουθη απελευθέρωση πρωτεασών (ελαστάσης, κολλαγενάσης κ.α.) και τέλος τη διέγερση ινοβλαστών με αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου και ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης. Επιπλέον, είναι πιθανόν η μπλεομυκίνη να αναστέλλει την ενεργοποίηση του συστήματος των αντιπρωτεασών αυξάνοντας έτσι τη δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων^{5,9,26,27}.

Στην όλη διαδικασία της τοξικής βλάβης φαίνεται ότι είναι σημαντικός ο ρόλος διάφορων παραγόντων, όπως είναι ο TGF-β, ο TNF, η ιντερφερόνη-α κ.ά., που συμμετέχουν στη διαδικασία της ίνωσης. Πιθανή ακόμη είναι η συμμετοχή γονιδιακών διαταραχών, όπως αυτές που αφορούν στη λειτουργία της p53 σε επίπεδο κυψελιδικού επιθηλίου και σχετίζονται κυρίως με την έκφραση των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα, καθώς και η έλλειψη ή η μειωμένη δραστηριότητα της υδρολάσης της μπλεομυκίνης, μιας πεπτιδάσης που απενεργοποιεί το φάρμακο. Υψηλές συγκεντρώσεις του ενζύμου βρίσκονται στο ήπαρ, το σπλήν, το μυελό των οστών και το έντερο. Αντίθετα, τα επίπεδα του ενζύμου είναι χαμηλά στους πνεύμονες και το δέρμα, γεγονός που ενδεχομένως αντικατοπτρίζει την αυξημένη ευαισθησία αυτών των οργάνων στην τοξική δράση της

μπλεομυκίνης^{9,26,27,29-33}.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα συνίστανται κυρίως σε διάμεσο οίδημα με παράλληλη παρουσία κυψελιδικού εξιδρώματος, καταστροφή των τύπου I πνευμονοκυττάρων, μεταπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II, φλεγμονώδη πολυμορφοπυρηνική διήθηση, παραγωγή ινοβλαστών - κολλαγόνου και διάμεση ίνωση. Πρέπει ακόμη να αναφερθεί ότι, σε μερικές περιπτώσεις, η μπλεομυκίνη προκαλεί μια πιθανότερα αλλεργικού τύπου αντίδραση με ηωσινοφιλική διήθηση των κυψελιδικών τοιχωμάτων, ηωσινοφιλία και πυρετό^{3,5,7,26,27}.

Η πνευμονική τοξικότητα της μπλεομυκίνης αυξάνει σημαντικά από την επίδραση μιας σειράς παραγόντων, που αναφέρονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4)^{3,5,7,25-27,34-38}.

Σε ότι αφορά στην οξυγονοθεραπεία, η συδός συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου, η διάρκεια θεραπείας, καθώς και το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη θεραπεία με μπλεομυκίνη, προκειμένου να εξαλειφθεί ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας πνευμονικής βλάβης από τη χορήγηση οξυγόνου σε μεγάλες συγκεντρώσεις, δεν είναι γνωστά. Συνιστάται πάντως, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με μπλεομυκίνη, να διατηρείται η παροχή οξυγόνου σε χαμηλά επίπεδα, καθώς και η στενή παρακολούθηση των ασθενών για την ανίχνευση πρώιμων σημείων ARDS^{24,34,35}.

Η συγχορήγηση της μπλεομυκίνης με αυξητικούς παράγοντες των ουδετεροφίλων θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο πνευμονικής τοξικότητας, αν και νεότερες έρευνες αμφισβητούν τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών^{39,40}.

Ο ρόλος της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας είναι

Πίνακας 4. Παράγοντες που αυξάνουν την πνευμονική τοξικότητα της μπλεομυκίνης.

-
- Μεγάλη ηλικία (άνω των 70 ετών)
 - Συνολική δόση του φαρμάκου (άνω των 450 mg)
 - Συνδυασμός με άλλα κυτταροτοξικά
 - Ακτινοθεραπεία θώρακα
 - Προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια (χρόνια βρογχίτιδα, πνευμονικό εμφύσημα)
 - Οξυγονοθεραπεία με υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου
 - Συγχορήγηση με αυξητικούς παράγοντες ή κυτταροκίνες
 - Καπνιστική συνήθεια
-

προφανής, καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό, περίπου 80%, του φαρμάκου αποβάλλεται δια της νεφρικής οδού^{34,37,38}.

Η συχνότητα εμφάνισης της τοξικής βλάβης για δόσεις μεγαλύτερες των 450mg κυμαίνεται περί το 10%, ενώ για μικρότερες δόσεις στο 3-5%. Όμως συνδυασμοί φαρμάκων που περιέχουν μπλεομυκίνη, όπως αυτοί που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λεμφωμάτων, μπορεί να προκαλέσουν πνευμονική τοξικότητα σε ποσοστά που φθάνουν και το 30%^{3,5,7,26,27,34}.

Η συμπτωματολογία εμφανίζεται συνήθως 1 έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία και περιλαμβάνει βήχα μη παραγωγικό, δύσπνοια και, σε ορισμένους ασθενείς, θωρακικό άλγος και πυρετό. Στην κλινική εξέταση είναι δυνατόν να ανευρεθούν υγροί ρόγχοι κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων, όπως επίσης υπέρχρωση του δέρματος και οίδημα άκρων χειρών και ποδών, λόγω της αυξημένης τάσης του φαρμάκου να εναποτίθεται στο δέρμα^{7,9,25-27}.

Ακτινολογικά αναδεικνύονται διάχυτες δικτυωτές ή δικτυοοζώδεις σκιάσεις, που μπορεί να εμφανίζουν γρήγορη επιδείνωση με εικόνα μαζικής κυψελιδικής πύκνωσης. Λιγότερο συχνά παρατηρούνται πλευριτική και περικαρδιακή συλλογή, καθώς και οζώδεις αμφοτερόπλευρες σκιάσεις ποικίλλης διαμέτρου μέχρι 3 cm, με ασαφή συνήθως όρια, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως περιφερικά υποϋπεζωκοτικά και μπορεί να μοιάζουν με πνευμονικές μεταστάσεις^{4,11,12,26,27}.

Ο λειτουργικός έλεγχος αναδεικνύει περιοριστικού τύπου διαταραχές, μείωση της διαχυτικής ικανότητας, η οποία μάλιστα επιδεινώνεται αυξανόμενης της συνολικής δόσης του φαρμάκου και υποξυγοναιμία, ιδιαίτερα κατά την άσκηση.

Η μείωση της DLCO, ιδιαίτερα της συνιστώσας του όγκου του πνευμονικού τριχοειδικού αίματος (Vc), θεωρείται σημαντικός δείκτης της πνευμονικής βλάβης, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Αν και η μείωση της DLCO δεν αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης κλινικά εμφανούς πνευμονικής τοξικότητας, συνιστάται η παρακολούθησή της στους ασθενείς στους οποίους έχουν χορηγηθεί δόσεις μεγαλύτερες των 200 mg και η διακοπή του φαρμάκου για τιμές της DLCO μικρότερες του 60% των αρχικών τιμών^{3,9,26,27,41,42}.

Η σημασία της αύξησης του προκολλαγόνου τύπου III (sP-III-P), δείκτη αυξημένου μεταβολισμού του τύ-

που III κολλαγόνου από τη δράση των διεγερμένων από τη μπλεομυκίνη ινοβλαστών, βρίσκεται υπό αξιολόγηση. Η παρακολούθηση τέλος των επιπέδων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (S-ACE) φαίνεται ότι δεν είναι αξιόπιστη^{26,41}.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τη διακοπή του φαρμάκου και τη χορήγηση κορτικοειδών. Συνήθως χορηγείται πρεδνιζόνη 60-100 mg την ημέρα, με προοδευτική μείωση της δόσης επί διάστημα τουλάχιστον 3-6 μηνών. Η δράση των κορτικοειδών είναι περισσότερον εμφανής στις περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Η πρόωγη διακοπή της θεραπείας ή η γρήγορη μείωση της δοσολογίας μπορεί να προκαλέσει αναζωπύρωση της πνευμονικής βλάβης^{6,26,43,44}. Παλαιότερες πειραματικές μελέτες υποστήριξαν τη χρησιμότητα διατροφής πλούσιας σε ταυρίνη και νιασίνη, τόσο στην πρόληψη όσο και στη βελτίωση της ίνωσης, χωρίς ωστόσο να αναφερθούν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στον άνθρωπο^{3,45}.

Η πλήρης ακτινολογική αποκατάσταση απαιτεί συχνά διάστημα μερικών μηνών (3-9 μήνες). Η έκβαση εξαρτάται από την έκταση της νόσου κατά τη διάγνωση και η θνητότητα κυμαίνεται από το 1-2% έως και 50-60% στις βαριές περιπτώσεις^{9,26,44}.

Μιτομυκίνη

Η μιτομυκίνη, η οποία υπάγεται στην κατηγορία των αλκυλιούντων αντιβιοτικών, χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού και του μαστού. Ενοχοποιείται για την πρόκληση διάμεσης πνευμονίτιδας και πνευμονικής ίνωσης και σπανιότερα υπεζωκοτικής συλλογής και μη-καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος^{1,3,5,7,46,47}. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται άμεση τοξικότητα μέσω οξειδωτικής βλάβης, παρόμοια με αυτή της μπλεομυκίνης, όπως επίσης και αντιδράσεις υπερευαισθησίας^{3,5,25}. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα περιλαμβάνουν διάχυτη κυψελιδικού τύπου βλάβη, διάμεσο οίδημα και ίνωση^{3,5,7,25}. Η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται περί το 3-5% και σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας είναι η συγχορήγηση με αλκαλοειδή της Vinca και σισπλατίνη⁴⁶⁻⁴⁸.

Η συμπτωματολογία εμφανίζεται συνήθως μετά 6 έως 12 μήνες θεραπείας, αν και μπορεί να εμφανισθεί αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της και τις περισσότερες φορές είναι βραδέως εξελισσόμενη με βήχα μη πα-

ραγωγικό και δύσπνοια^{3,5,7,25}.

Τα ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν κυρίως εικόνα αδρής δικτυώσεως και θολερότητας, στα κατώτερα ιδίως πνευμονικά πεδία, ενώ λιγότερο συχνή είναι η παρουσία υπεζωκοτικής συλλογής^{4,28,46}.

Μείωση της DLCO μεγαλύτερη του 20% παρατηρείται στο ένα τέταρτο περίπου των ασθενών μετά από τρεις κύκλους θεραπείας με μιτομυκίνη, χωρίς όμως το γεγονός αυτό να αποτελεί προγνωστικό δείκτη εμφάνισης πνευμονικής τοξικότητας⁴⁹.

Η διακοπή του φαρμάκου και η χορήγηση κορτικοστεροειδών, συνήθως πρεδνιζόνης σε ημερήσια δόση 1mg/Kg, μπορεί να έχουν καλά αποτελέσματα, όμως μεγάλο ποσοστό ασθενών, που φθάνει μέχρι και ποσοστού 60%, παρά την αρχική βελτίωση, παρουσιάζει προοδευτική έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας^{3,5,44,46}.

Επιπλέον, ένας μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να εμφανίσει αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο και ARDS. Ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου συνδέεται με τη συνολική δόση του φαρμάκου, ιδιαίτερα εάν αυτή είναι μεγαλύτερη των 40 mg/m² και την προηγηθείσα χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης ή μεταγγίσεων αίματος. Πιθανότατα οφείλεται σε διάχυτη ενδοθηλιακή βλάβη, λόγω απελευθέρωσης κυτταρικών τοξικών προϊόντων από τη δράση της μιτομυκίνης, με παρουσία ενδαγγειακών θρόμβων. Συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, νεφρική ανεπάρκεια και, στο 50% των περιπτώσεων, ARDS^{5,24,25,50,51}.

Η θεραπεία με κορτικοειδή, αιμοδιάλυση ή και πλάσμαφαίρεση έχει πτωχά αποτελέσματα και η θνητότητα του συνδρόμου είναι μεγάλη, ιδιαίτερα στους ασθενείς που εμφανίζουν ARDS και στους οποίους φθάνει το 95%, έναντι 50% σε αυτούς που δεν παρουσιάζουν μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα^{24,50,51}.

ΑΛΚΥΛΙΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Βουσουλφάνη

Η βουσουλφάνη, η οποία ανήκει στην κατηγορία των αλκυλιωτικών παραγόντων, χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και στη προετοιμασία για μεταμόσχευση μυελού των οστών^{5,52,53}.

Ενοχοποιείται κυρίως για πρόκληση διάμεσης πνευμονίτιδας και ίνωσης και σπάνια πλευριτικής συλλογής. Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η ακτινοθεραπεία και ο συνδυασμός με άλλα κυτταροτοξικά. Η πνευμονική τοξικότητα αποδίδεται σε άμεση κυτταροτοξική δράση στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και η συχνότητά της αυξάνει για συνολικές δόσεις μεγαλύτερες των 500 mg^{3,5,7,25,52,53}.

Τα ιστολογικά ευρήματα είναι η δυσπλασία των πνευμονοκυττάρων, η κυτταρική διήθηση από μονοπύρρηνα και η διάμεση ίνωση. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία μεγάλων ατύπων μονοπυρήνων, που αποτελούν αλλοιωμένα πνευμονοκύτταρα τύπου II, τα οποία ανευρίσκονται επίσης στα πτύελα και στο BAL των ασθενών^{5,7,25}. Η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής βλάβης κυμαίνεται περί το 5%. Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συνήθως μετά μακρό διάστημα από τη θεραπεία (από 8 μήνες έως και περισσότερο από 10 χρόνια στις αναφερθείσες περιπτώσεις) και περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια και γενικά συμπτώματα, όπως καταβολή δυνάμεων, απώλεια βάρους και πυρετό^{3,5,25,52,53}.

Η πρόγνωση της νόσου και μετά τη διακοπή του φαρμάκου και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι πτωχή. Η διάμεση επιβίωση μετά τη διάγνωση κυμαίνεται περί τους 5 μήνες^{3,5,52}.

Κυκλοφωσφαμίδη

Η κυκλοφωσφαμίδη είναι αλκυλιωτικό κυτταροστατικό που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και άλλων συμπαγών όγκων, καθώς επίσης στη θεραπεία αιματολογικών κακοθηγιών και αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η κοκκιωμάτωση Wegener, η συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα κ.ά.^{5,7,9,25}.

Πιθανολογείται ότι η πνευμονική βλάβη είναι το αποτέλεσμα της δράσης οξειδωτικών μεταβολιτών. Σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας είναι η χορήγηση οξυγόνου σε ψηλές συγκεντρώσεις και η συγχορήγηση ακτινοθεραπείας και άλλων κυτταροτοξικών φαρμάκων^{3,5,7,52}.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα περιλαμβάνουν οίδημα του ενδοθηλίου, παρουσία ενδοκυψελιδικού εξιδρώματος, ατύπων μορφών κυψελιδικών κυττάρων και τέλος, λεμφοκυτταρική διήθηση και ίνωση^{5,7,25}.

Η συχνότητα εμφάνισης είναι μικρή και κυμαίνεται περί το 1%. Φαίνεται πάντως ότι δεν είναι δοσοεξαρ-

τώμενη, καθώς η χορήγηση μικρών δόσεων, έστω και σπανιότερα, μπορεί να προκαλέσει πνευμονική ίνωση, αν και στις υψηλές δόσεις της μεθεταβολικής, η πνευμονική τοξικότητα είναι συχνότερη^{3,5,52}.

Η συμπτωματολογία εμφανίζεται συνήθως από ένα μήνα έως και αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Διακρίνεται μία πρόωμη βλάβη, η οποία παρουσιάζεται 1 έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία και μία όψιμη, που εμφανίζεται μετά τους 6 μήνες έως και χρόνια αργότερα και συνήθως συνδέεται με χαμηλών δόσεων μακράς διάρκειας θεραπείας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως βήχα, συνήθως μη παραγωγικό, δύσπνοια και σε ορισμένους ασθενείς πυρετό^{5,7,9,54}.

Η ακτινολογική εικόνα αναδεικνύει αμφοτερόπλευρες δικτυωτές-δικτυοοζώδεις σκιάσεις και σπανιότερα πλευριτική συλλογή ή και αμφοτερόπλευρη πάχυνση του υπεζωκότα^{4,9,28,55}.

Η μείωση της διαχυτικής ικανότητας θεωρείται πρόωμος δείκτης εμφάνισης της πνευμονικής τοξικότητας, δεν σχετίζεται όμως με τη βαρύτητα της νόσου. Αντίθετα, η οξυμετρία κόπωσης φαίνεται να σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με τη βαρύτητα της πνευμονικής βλάβης⁹.

Η διακοπή του φαρμάκου και η χορήγηση κορτικοειδών βελτιώνουν την αναπνευστική λειτουργία στους περισσότερους ασθενείς, συνήθως σε διάστημα δύο εβδομάδων μέχρι δύο μηνών. Όμως, μετά την εγκατάσταση της ίνωσης η πρόγνωση είναι δυσμενής και η θνητότητα ανέρχεται στο 60%^{3,9,44,54}.

NITROZOYPIES

Καρμουσίνη

Η καρμουσίνη είναι νιτροζουρία, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των όγκων του εγκεφάλου, των λεμφωμάτων και του μυελώματος και ενοχοποιείται κυρίως για τη πρόκληση διάμεσης πνευμονίτιδας και ίνωσης.

Ο μηχανισμός της πνευμονικής τοξικότητάς της πιθανόν περιλαμβάνει την άμεση κυτταροτοξική επίδραση, καθώς και την αναστολή της αναγωγής της γλουταθειόνης στα κυψελιδικά μακροφάγα^{57,58}.

Παθολογοανατομικά αναδεικνύεται η παρουσία κυψελιδίτιδας και ίνωσης και σπανιότερα αγγειοκεντρικών νεκρωτικών κοκκιωμάτων^{5,7,25}.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης πνευμονικής τοξικότητας φαίνεται ότι είναι η συνολική δόση

του φαρμάκου και το γυναικείο φύλο. Πράγματι, η συχνότητα εμφάνισης είναι δόσοεξαρτώμενη. Σε συνολική δόση 1200 mg/m² κυμαίνεται στο 20-30%, ενώ για δόσεις μεγαλύτερες των 1500 mg/m² φθάνει το 50%.

Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία θώρακα, μπορεί να παρουσιάσουν πνευμονική τοξικότητα με μικρότερες δόσεις (600 mg/m²) και συνήθως οι ασθενείς αυτοί έχουν δυσμενέστερη έκβαση^{3,5,57,58}.

Η κλινική εικόνα εμφανίζεται με ήπια συμπτώματα συνήθως μέσα σε 1 έως 3 μήνες από τη χορήγηση της θεραπείας, μπορεί όμως να εμφανισθεί και αρκετά χρόνια αργότερα, κυρίως με βήχα και προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια. Σπανιότερα μπορεί να εμφανισθεί οξεία, ακόμη και με την εικόνα ARDS^{5,58,59}.

Η ακτινογραφία θώρακα παρουσιάζει διάχυτη δικτυοοζιδιακή διάστιξη, με χαρακτηριστική εντόπιση στα ανώτερα κυρίως πνευμονικά πεδία^{4,58}.

Η έγκαιρη διακοπή του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε σταθεροποίηση ή και βελτίωση μεγάλου ποσοστού των ασθενών (60-80%), ενώ η προφυλακτική χορήγηση κορτικοειδών μπορεί να μειώσει το κίνδυνο εμφάνισης της πνευμονικής τοξικότητας. Η θνητότητα πάντως είναι μεγάλη και κυμαίνεται από 20 έως και 80%^{57,58,60}.

ANTIMETABOLITES

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη είναι αντιμεταβολίτης, ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος και χρησιμοποιείται στη θεραπεία λευχαιμίας, λεμφωμάτων, διάφορων συμπαγών όγκων αλλά και μη νεοπλασματικών παθήσεων, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωρίαση κ.ά.^{5,7,25,61}.

Η πνευμονική βλάβη πιθανότατα οφείλεται σε άμεση τοξική δράση με διαταραχές της ακεραιότητας της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης, οίδημα και ίνωση. Σε πολλές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε αυτές με οξεία έναρξη, πιθανολογούνται αντιδράσεις υπερευαισθησίας με κυψελίτιδα, λεμφοκυτταρική διήθηση, καθώς και πνευμονική και περιφερική ηωσινοφιλία σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων^{7,9,61,62}.

Τα ιστολογικά ευρήματα χαρακτηρίζονται κυρίως από τη παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων, ιδίως στο κυψελιδικό χώρο, με αυξημένη παρουσία ηωσινοφίλων και Τ-λεμφοκυττάρων που ανευρίσκονται και στο βρογ-

χοκνυελιδικό έκπλυμα. Μπορεί ακόμη να παρατηρηθούν μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα^{25,61,62}.

Ο λόγος CD4/CD8 στο BAL των ασθενών παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις και εξαρτάται από το διάστημα που μεσολαβεί από τη τελευταία χορήγηση του φαρμάκου και τη παράλληλη χορήγηση κορτικοστεροειδών^{9,61,63}.

Δείκτες διάμεσης πνευμονίτιδας αλλά και παρακολούθησης της νόσου θεωρούνται τα επίπεδα της πρωτεΐνης-D του επιφανειοδραστικού παράγοντα (SP-D) και της KL-6 στο αίμα⁶⁴.

Η συχνότητα εμφάνισης υπολογίζεται περί το 8%, είναι όμως μεγαλύτερη σε παιδιά με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, που υποβάλλονται σε θεραπεία με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης^{3,9,61}.

Συνηθέστερη είναι η εμφάνιση διάμεσης πνευμονίτιδας, 10 έως 14 μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και σπανιότερα μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα. Παρατηρείται επίσης διάμεση ίνωση, με τη μορφή υποξείας ή χρόνιας νόσου και, λιγότερο συχνά, υπεζωκοτική συλλογή. Σπανιότερα είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, το οποίο έχει περιγραφεί και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε ενδορραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης^{8,61,62,65}.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, πυρετό, θωρακικό άλγος και, αρκετά συχνά, ρίγη και κεφαλαλγία. Χαρακτηριστικά της οξείας εμφάνισης είναι ο πυρετός, που εμφανίζεται στο 76% των περιπτώσεων, η ταχύπνοια και η υποξυγοναιμία, η οποία και θεωρείται αξιόπιστος δείκτης της βαρύτητας της νόσου^{9,61,62}.

Η ακτινολογική εικόνα παρουσιάζει αρχικά διάχυτη δικτυωτή διάστιξη, που γρήγορα μπορεί να εξελιχθεί σε διάχυτη μαζική πνευμονική πύκνωση, ενώ μπορεί να συνυπάρχει και πλευριτική συλλογή και διόγκωση πυλαίων και παρατραχειακών λεμφαδένων^{3,4,9,61,62}.

Η εικόνα αυτή υποχωρεί συνήθως δύο περίπου εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ενώ η χορήγηση κορτικοειδών αυξάνει τα ποσοστά βελτίωσης των ασθενών. Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 10-15%^{9,61,62}.

Κυταραβίνη

Η κυταραβίνη είναι τροποποιημένη μορφή κυτοσίνης και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας μυελοβλαστικής και της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας

και των λεμφωμάτων^{5,25,66}.

Η πνευμονική τοξικότητά της φαίνεται ότι είναι δόσεξαρτώμενη. Ο μηχανισμός της τοξικής δράσης πιθανότατα συνδέεται με το σύνδρομο τριχοειδικής διαρροής που προκαλεί το φάρμακο και το οποίο προσβάλλει όχι μόνο τους πνεύμονες αλλά και τον υπεζωκότα, το περικάρδιο και το γαστρεντερικό σύστημα^{5,66,67}.

Συνήθως η συμπτωματολογία εμφανίζεται λίγες ημέρες μέχρι τρεις εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με βήχα και δύσπνοια. Στο 15% περίπου των ασθενών μπορεί να εμφανισθεί εικόνα ARDS, ιδιαίτερα ύστερα από χορήγηση υψηλών δόσεων^{5,25,66}.

Η ακτινολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από τη παρουσία διάχυτης δικτυοοζιδιακής διάστιξης με κατά τόπους εστιακές διηθήσεις, ενώ σε ποσοστό γύρω στο 10% παρατηρείται υπεζωκοτική συλλογή^{4,28,66}. Η χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών, συνήθως μεθυλπρεδνιζολόνης, βοηθά στη βελτίωση των περισσότερων ασθενών, η δε θνητότητα φθάνει το 10%^{5,66,67}.

Γεμισταβίνη

Πρόκειται για ανάλογο της πυριμιδίνης με χημική δομή και μηχανισμό δράσης παρόμοιο με αυτόν της κυταραβίνης. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος, του ουροεπιθηλιακού καρκίνου, του καρκίνου του μαστού, του πνεύμονα και άλλων συμπαγών όγκων⁶⁸⁻⁷⁰.

Η γεμισταβίνη φαίνεται ότι προκαλεί άμεση βλάβη των πνευμονικών ενδοθηλιακών κυττάρων και τριχοειδική διαρροή^{68,69,71}. Σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας είναι η προηγηθείσα ακτινοβολία θώρακα και η συγχορήγηση με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα⁶⁸⁻⁷⁰. Η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής τοξικότητας φθάνει το 7% περίπου. Συνήθως παρατηρείται μετά από αρκετούς κύκλους θεραπείας, αν και σπάνια μπορεί να εμφανισθεί προωμότερα, ακόμη και μετά το πρώτο κύκλο^{68,72}.

Η πνευμονική βλάβη εμφανίζεται κυρίως με τη μορφή της διάμεσης πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης, ενώ σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα αμφίπλευρης πνευμονίας και μη-καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Έχει ακόμη αναφερθεί η εμφάνιση αιμολυτικού-ουραιμικού συνδρόμου και φλεβοαποφρακτικής πνευμονικής νόσου^{68,69,72-76}. Στους περισσότερους ασθενείς τα συμπτώματα εγκαθίστανται προοδευτικά με βήχα, επιδεινούμενη δύσπνοια και, σε ορισμένες περι-

πτώσεις, πυρετός^{68,69,74,75}. Κορτικοστεροειδή και διουρητικά βοηθούν, σε μεγάλο ποσοστό, στην αντιμετώπιση της νόσου^{69,75,77}.

Φλουδαραβίνη

Είναι φθοριωμένο παράγωγο της βιδαραβίνης και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας, μη-Hodgkin λεμφωμάτων χαμηλού βαθμού κακοήθειας, της λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα κ.α.

Ο μηχανισμός της πνευμονικής τοξικότητας της φλουδαραβίνης δεν είναι σαφής, φαίνεται όμως ότι συνδέεται με τις διεργασίες της οξείας κυτταρικής λύσης^{78,79}.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα περιλαμβάνουν την παρουσία χρόνιας διάμεσης φλεγμονής, ηωσινοφιλικής πνευμονίτιδας, πνευμονικής ίνωσης και, σε μερικές περιπτώσεις, φλεγμονωδών κοκκιωμάτων^{5,25,78}.

Η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής τοξικότητας ανέρχεται στο 8,6%. Συνηθέστερη μορφή είναι η διάμεση πνευμονίτιδα, που μπορεί να εξελιχθεί σε διάμεση ίνωση. Σπανιότερα μπορούν να παρατηρηθούν ηωσινοφιλική πνευμονία, καθώς και πολλαπλοί πνευμονικοί όζοι^{78,80,81}.

ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΤΗΣ VINCA

Τα αλκαλοειδή της Vinca **βινδεσίνη** και **βινβλαστίνη**, καθώς και η νεότερη **βινορελβίνη** χρησιμοποιούνται στη θεραπεία λεμφωμάτων, καρκίνου του όρχεος, του νεφρού, του μαστού, του πνεύμονος, του σαρκώματος Kaposi κ.α. Ιδιαίτερα σε συγχρόνηση με μιτομυκίνη, καθώς και με ακτινοθεραπεία, μπορούν να προκαλέσουν κυρίως διάμεση πνευμονίτιδα και πνευμονική ίνωση^{47,48,82}.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν συνήθως βήχα μη παραγωγικό και προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια, ενώ σπανιότερη είναι η οξεία εμφάνιση ακόμη και με τη μορφή ARDS⁸²⁻⁸⁴.

Η διακοπή του φαρμάκου και τα κορτικοστεροειδή έχουν συνήθως ικανοποιητικά αποτελέσματα, αν και σε αρκετούς ασθενείς παραμένουν υπολειμματικές βλάβες, με χρόνια έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας^{48,82}.

ΤΑΞΑΝΕΣ

Οι ταξάνες είναι νεότεροι αντιμυτωτικοί παράγοντες

που χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, του μαστού, των ωοθηκών και άλλων συμπαγών όγκων.

Η **πακλιταξέλη**, ιδιαίτερα σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg/m², έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση αντιδράσεων υπερευαισθησίας με παρουσία παροδικών πνευμονικών διηθήσεων, καθώς και διάμεσης πνευμονίτιδας και ίνωσης, ιδιαίτερα σε συγχρόνηση με ακτινοθεραπεία. Έχει ακόμη αναφερθεί οξεία αμφοτερόπλευρη πνευμονίτιδα, σε ποσοστό περίπου 1%, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το φάρμακο σε τριώρη έγχυση και τέλος μη-καρδιογενές πνευμονικό οίδημα σε συγχρόνηση με κυκλοφωσφαμίδη και σισπλατίνη^{25,85-89}.

Ο βήχας και η δύσπνοια είναι τα συνηθέστερα συμπτώματα, ενώ η μείωση της διαχυτικής ικανότητας αποτελεί σημαντικό δείκτη πρόωμης πνευμονικής βλάβης και μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και σε απουσία κλινικών ή ακτινολογικών ευρημάτων^{86,88,90}.

Η **δοσιταξέλη** έχει επίσης ενοχοποιηθεί για πρόκληση διάμεσης πνευμονίτιδας, πνευμονικής ίνωσης, αναπνευστικής βλάβης από ακτινοθεραπεία και ARDS. Έχουν ακόμη αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής θρομβοεμβολικής νόσου, ιδιαίτερα σε συγχρόνηση με θαιλιδομίδη σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτου⁹¹⁻⁹⁵.

Περισσότερο συχνή είναι η εμφάνιση πλευριτικής συλλογής στο πλαίσιο της κατακράτησης υγρών, λόγω της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας που μπορεί να προκαλέσει η χορήγηση του φαρμάκου. Η κατακράτηση υγρών αποτελεί συχνό φαινόμενο και αναφέρεται σε ποσοστά που φθάνουν το 52% στους ασθενείς που λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με κορτικοειδή και το 82% στους ασθενείς χωρίς προκαταρκτική αγωγή. Φαίνεται ότι είναι αθροιστική όσον αφορά τη συχνότητα και τη βαρύτητα, με μέση αθροιστική δόση περί τα 1000 mg/m²^{89,96,97}.

Η εμφάνιση της κατακράτησης υγρών μπορεί να προληφθεί ή να καθυστερήσει με τη χορήγηση προκαταρκτικής αγωγής με δεξαμεθαζόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη. Η πλευριτική συλλογή, με συχνότητα εμφάνισης περίπου 12%, μπορεί να συνοδεύεται από περιφερικό οίδημα, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτη και αύξηση βάρους. Η υποστρόφη της συνήθως απαιτεί διάστημα αρκετών εβδομάδων μέχρι και μερικών μηνών (μέσος όρος 29 εβδομάδες)^{96,98}.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι απαραίτητη

και για την αντιμετώπιση της πνευμονίτιδας και στις βαριές περιπτώσεις η ημερήσια δοσολογία ανέρχεται στα 1200 mg υδροκορτιζόνης ή 240 mg μεθυλπρεδνιζολόνης⁹¹⁻⁹³.

ΔΙΑΦΟΡΑ

Προκαρβαζίνη

Η υδροχλωρική προκαρβαζίνη είναι παράγωγο της μεθυλνυδραζίνης με χρήση κυρίως στη θεραπεία των λεμφωμάτων και όγκων του εγκεφάλου.

Η πνευμονική της τοξικότητα αποδίδεται σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας και συνοδεύεται από τη παρουσία ηωσινοφιλίας στο αίμα. Πιθανή είναι επίσης και η δράση της μέσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών.^{5,25,99}

Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει συνήθως βήχα και δύσπνοια και αρκετά συχνά υψηλό πυρετό με ρίγη.^{25,53,99}

Στην ακτινογραφία θώρακα οι διάχυτες παρεγχυματικές διηθήσεις μπορεί να συνοδεύονται από ετερόπλευρη ή και αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή.^{4,28,99}

Συνήθης είναι η υποχώρηση της κλινικής και ακτινολογικής εικόνας μερικές μέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ενώ και η χορήγηση κορτικοειδών φαίνεται ότι βοηθά στη βελτίωση των ασθενών.^{5,53,99}

Δοξορουβικίνη

Η δοξορουβικίνη ανήκει στην ομάδα των ανθρακυκλινών και έχει ευρεία χρήση στη θεραπεία διαφόρων κακοήθων νόσων, όπως καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του στομάχου, του πνεύμονα και άλλων συμπαγών όγκων, σαρκωμάτων, λεμφωμάτων κ.λπ.^{5,25}

Δεν διαθέτει άμεση πνευμονική τοξικότητα, μπορεί όμως να συμμετέχει στην πρόκληση πνευμονικής βλάβης λόγω της ραδιομιμητικής της δράσης. Πράγματι, ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δοξορουβικίνη, μετά από ακτινοθεραπεία στο θώρακα, μπορεί να εμφανίσουν αναμνηστική βλάβη στις ακτινοβοληθείσες περιοχές. Επιβαρυντικός παράγοντας φαίνεται ότι είναι και η συγχορήγησή της με G-CSF.^{5,25,100}

Η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής τοξικότητας είναι μεγαλύτερη στις περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης δοξορουβικίνης και ακτινοθεραπείας στο θώρακα, φθάνοντας το 10% περίπου, ενώ είναι λιγότερο συχνή στις περιπτώσεις διαδοχικής χορήγησης.^{5,25}

Η ακτινογραφία θώρακα αναδεικνύει διάμεσες διηθήσεις, οι οποίες μπορεί να εκτείνονται πέραν των πεδίων ακτινοβολήσης, ενώ συχνή είναι και η παρουσία περικαρδιακής συλλογής, λόγω της καρδιοτοξικότητας του φαρμάκου.^{5,25}

Αναστολείς EGFR

Ο αναστολέας ZD 1839 - **Gefinitib** (IRESSA), είναι αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR - epidermal growth factor receptor) και έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, του νεφρού, του προστάτη και άλλων συμπαγών όγκων.^{101,102}

Έχει ενοχοποιηθεί για τη πρόκληση πνευμονίας, διάμεσης πνευμονίτιδας και σπανιότερα διάχυτης κυψελιδικής βλάβης και ARDS. Ο ακριβής μηχανισμός της πνευμονικής τοξικότητάς του δεν είναι γνωστός, πιθανά όμως το φάρμακο αναστέλλει τη φυσιολογική αναπλήρωση των μη-καρκινικών κυττάρων, ιδιαίτερα μετά από προηγηθείσα βλάβη.¹⁰²⁻¹⁰⁵

Οι επιβαρυντικοί παράγοντες σχετίζονται με προηγηθείσα χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία, ατομικές διαφοροποιήσεις στο μεταβολισμό του φαρμάκου, καθώς και τη κακή γενική κατάσταση των ασθενών.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Σε διάφορες μελέτες η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής τοξικότητας κυμάνθηκε στο 1-2%, ενώ το ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων είχε θανατηφόρα έκβαση. Πρόσφατα στην Ιαπωνία αναφέρθηκαν 173 θάνατοι από πνευμονική τοξικότητα του φαρμάκου, αριθμός που αντιστοιχεί στο 0,74% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε, ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρονται πολύ μεγαλύτερα ποσοστά πνευμονικής τοξικότητας, που ξεπερνούν το 30%.^{102,104}

Στην Ελλάδα, σε μελέτη των Γεωργούλια και συν, χορηγήθηκε το φάρμακο σε τριάντα έναν προθεραπευμένους ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Αναφέρθηκαν δύο περιπτώσεις ασθενών (ποσοστό περίπου 6%), οι οποίοι εμφάνισαν πνευμονική βλάβη με τη μορφή πνευμονίας, εκ των οποίων η μια είχε θανατηφόρα έκβαση, χωρίς ωστόσο να αποσαφηνισθεί εάν επρόκειτο για σχετιζόμενη με το φάρμακο τοξικότητα ή οφειλόταν στην υποκείμενη νόσο.¹⁰⁶

Η συμπτωματολογία παρουσιάζεται συνήθως με βήχα και δύσπνοια και σε ορισμένους ασθενείς πυρετό,

ενώ σπάνια είναι η εμφάνιση ARDS^{101-103,107}.

Ρετινοϊκό οξύ

Το all-trans-ρετινοϊκό οξύ (ATRA) ανήκει στη ομάδα των αντινεοπλασματικών παραγόντων, οι οποίοι προάγουν τη διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας^{108,109}.

Πιθανόν το ATRA να διαθέτει και άμεση κυτταροστατική δράση μέσω της ενεργοποίησης του αυξητικού παράγοντα TGF- β και των μηχανισμών της κυτταρικής απόπτωσης. Οι μηχανισμοί της τοξικότητάς του συνδέονται με τη δράση διάφορων μεσολαβητικών ουσιών όπως η καθεψίνη G, μια πρωτεάση που αυξάνει τη τριχοειδική διαπερατότητα, οι ιντεγκρίνες CD11a και CD11b, η IL-1 β και η IL-6, ο TNF- α κ.ά. Επιπλέον φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα της πρωτεΐνης p11 στο βρογχικό επιθήλιο, με αποτέλεσμα τον αυξημένο μεταβολισμό και την απελευθέρωση προϊόντων του αραχιδονικού οξέος¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Παθολογοανατομικά παρατηρείται παρεγχυματική διήθηση από λευχαιμικά ή και ώριμα μυελοειδή κύτταρα, διάχυτη πνευμονική τριχοειδίτιδα, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία.^{109,111}

Η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής τοξικότητας του all-trans-ρετινοϊκού οξέος ανέρχεται περίπου στο 26 % και συνδέεται κυρίως με την εκδήλωση του ομώνυμου "συνδρόμου του ρετινοϊκού οξέος" (RAS-Retinoic Acid Syndrome)^{108,110,112}.

Η συμπτωματολογία εμφανίζεται συνήθως μέσα σε μια έως δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας κυρίως με βήχα, δύσπνοια και πυρετό και μπορεί να συνοδεύεται από υπόταση, αύξηση βάρους, υπερλευκοκυττάρωση, πνευμονική και περικαρδιακή συλλογή, περιφερικά οιδήματα, θρομβοεμβολικά επεισόδια, μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και νεφρική ανεπάρκεια. Να σημειωθεί ότι το σύνδρομο δεν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης^{108,109,112}.

Ακτινολογικά παρατηρούνται αμφοτερόπλευρες διάχυτες διηθήσεις με θολερότητα τύπου "εικόνας θολής υάλου", αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη, πνευμονική και περικαρδιακή συλλογή και λιγότερο συχνά εικόνα πύκνωσης και οξωδών σκιάσεων^{109,113}.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται στη διακοπή του φαρμάκου και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών,

συνήθως δεξαμεθαζόνης, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις η λευκαφαίρεση έχει αποδώσει καλά αποτελέσματα.

Η προφυλακτική χορήγηση κορτικοειδών φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης και τη βαρύτητα του συνδρόμου^{109,112,114}.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ

Η **ιντερλευκίνη-2**, η οποία χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μελανώματος και όγκων του νεφρού, ενοχοποιείται κυρίως για πρόκληση διάμεσης πνευμονίτιδας και ίνωσης, πλευριτικής συλλογής και λιγότερο συχνά μη-καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος.

Ο παθογενετικός μηχανισμός της πνευμονικής τοξικότητάς της συνδέεται με τη διάχυτη τριχοειδική διαρροή, που προκαλεί το φάρμακο, όπου σημαντικό ρόλο φαίνεται πως έχει ο TNF- α ¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Η συχνότητα εμφάνισης σχετίζεται περισσότερο με την ενδοφλέβια bolus χορήγησή της και λιγότερο συχνά με τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση^{115,118}.

Η ακτινολογική εικόνα είναι αυτή των εστιακών ή διάχυτων παρεγχυματικών διηθήσεων και της συχνής παρουσίας υπεζωκοτικής συλλογής, η συχνότητα της οποίας, σε ορισμένες μελέτες, φθάνει το 52%^{115,116,118,119}.

Συνήθως, μετά τη διακοπή του φαρμάκου, παρατηρείται βελτίωση της κλινικής και ακτινολογικής εικόνας. Όμως η πλήρης αποκατάσταση, σε ποσοστό μέχρι και 17% των ασθενών, απαιτεί διάστημα αρκετών εβδομάδων^{118,119}.

Η **ιντερφερόνη** χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, της λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα, του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του νεφρού, του μελανώματος, καθώς και διαφόρων μη κακοήθων νόσων.

Ενοχοποιείται για πρόκληση διάμεσης πνευμονίτιδας, πλευριτικής συλλογής και σπανιότερα αποφρακτικής βρογχιολίτιδας όπως και μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος¹²⁰⁻¹²⁴.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της πνευμονικής βλάβης πιθανόν σχετίζονται με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας ή και με αυτοάνοσες αντιδράσεις^{120,122}.

Μείωση της διαχυτικής ικανότητας μπορεί να παρατηρηθεί και επί απουσίας ακτινολογικών ευρημάτων.¹²⁰⁻¹²²

Ο αυξητικός παράγων GCSF (granulocyte colony stimulating factor), έχει ευρεία εφαρμογή στην αποκα-

τάσταση της ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία, στη μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων κ.λπ.

Μπορεί να προκαλέσει ηωσινοφιλική πνευμονία, διάμεση πνευμονίτιδα και ίνωση. Σπανιότερα έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση ARDS, καθώς και εξιδρωματικής πλευριτικής συλλογής, η οποία χαρακτηρίζεται από τη παρουσία μεγάλου αριθμού κυττάρων, μεταξύ των οποίων πρώιμες, αλλά και ώριμες μορφές μυελοειδών κυττάρων¹²⁵⁻¹²⁸.

Φαίνεται ότι ο GCSF αυξάνει τη πνευμονική τοξικότητα διάφορων κυτταροτοξικών φαρμάκων, όπως της μπλεομυκίνης, της δοξορουβικίνης, της κυκλοφωσφαμίδης κ.α., αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις επί του θέματος¹²⁹⁻¹³².

Ο συνήθως μη παραγωγικός βήχας, η δύσπνοια και σε ορισμένες περιπτώσεις ο πυρετός, είναι τα συχνότερα συμπτώματα.

Διάχυτες διάμεσες διηθήσεις και λιγότερο συχνά η παρουσία υπεζωκοτικής συλλογής χαρακτηρίζουν την

ακτινολογική εικόνα¹²⁵⁻¹²⁷.

Συμπεράσματα

Η πνευμονική τοξικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι αρκετά συχνή λόγω του διαρκώς αυξανόμενου αριθμού και της ευρύτερης χρήσης των φαρμάκων αυτών στη θεραπεία νεοπλασματικών αλλά και μη κακοήθων παθήσεων.

Η κλινική και ακτινολογική εικόνα επιβάλλει τη διαφορική διάγνωση από άλλες παθήσεις, επίσης συχνές στους ασθενείς αυτούς.

Η αντιμετώπιση στηρίζεται κυρίως στη διακοπή του φαρμάκου και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τεθεί η υποψία της παρουσίας πνευμονικής τοξικότητας από κυτταροτοξικά φάρμακα, ώστε να οδηγηθούμε στη κατά το δυνατό προωμότερη διάγνωση και την έγκαιρη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου, πριν την εγκατάσταση μη αναστρέψιμων πνευμονικών βλαβών.

SUMMARY

Pulmonary toxicity of antineoplastic drugs

Marketos Ch.D.

*Pulmonary toxicity resulting from treatment with antineoplastic drugs is common because of the wide use of such drugs in the treatment of malignant and other diseases. It is estimated that approximately 10% of patients receiving cytotoxic drugs will develop pulmonary toxicity. The risk of toxicity increases in the presence of other factors. The diagnostic approach includes the history and clinical examination, chest radiography, high resolution computed tomography, lung function studies, bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage and finally open lung biopsy. It is important to exclude other conditions such as progression of the primary disease, lower respiratory tract infections, and radiation-induced lung injury. The management of antineoplastic drug related pulmonary toxicity is based on clinical suspicion, discontinuation of the drug and administration of corticosteroids. Mortality varies among different drugs, and even with early treatment there may be residual lung damage. **Pneumon 2004, 17(2):120-137.***

Key words: antineoplastic drugs, pulmonary toxicity

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ozkan M, Dwek R, Ahmad M. Drug induced pulmonary toxicity. *Cleve Clin J Med* 2001; 9:782-95.
2. Stover DE, Kaner RJ. Pulmonary complications in cancer patients. *CA Cancer J Clin* 1996; 46:303-320.
3. Αγγελίδου Μ. Φαρμακευτική πνευμονοπάθεια σε θεραπεία νεοπλάσματος. Στο "Επιπτώσεις των κακοήθων νεοπλασιών και της θεραπείας τους στα διάφορα συστήματα". Εκδ. Ι.Ε.Α. Αθήνα 1995; (Ι.Ι.):21-27.
4. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: Radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000; 20:1245-1249.

5. Φούντζηλας Γ, Μπαρμπούνης Β. Βασικές αρχές θεραπείας του καρκίνου. Εκδ. University Studio Press Θεσσαλονίκη 1997; 9:189-194.
6. British Thoracic Society, Standards of Care Committee. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54(Suppl. 1):S1-S28.
7. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία Εκδ. Πασχαλίδη Αθήνα 1993; τόμος Γ' σσ: 1901-1938.
8. Briasoulis E, Pavlidis N. Non-cardiogenic pulmonary edema: An unusual and serious complication of anticancer therapy. *Oncologist* 2001; 6(2):153-61.
9. Λουκίδης Σ. Φαρμακογενείς διάμεσες πνευμονοπάθειες. Στο "Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες" Εκδ. Ε.Π.Ε. Αθήνα 2003; (47):624-638.
10. Logan PM, Primack SL, Staples C, Miller RR, Muller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host. Diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 1995; 108:1283-1287.
11. Mayaud C, Cadranet J. A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 2000; 55(6):511-17.
12. Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis: Thin-Section CT findings in 60 patients. *Radiology* 2002; 224: 852-60.
13. Μαλαγάκη Κ, Λιάπητη Ε. Ακτινολογικά πρότυπα ΔΔΠ. Στο "Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες" εκδ. Ε.Π.Ε. Αθήνα 2003; 8:108-128.
14. Costabel V, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7(5):255-261.
15. Akoun GM, Cadranet JL, Milleron BJ, D'Ortho MP, Mayaud CM. Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug -associated pneumonitis (except amiodarone). *Chest* 1991; 99:98-104.
16. Vaughan WP, Linder J, Robbins R, Arneson M, Renard SI. Pulmonary surveillance using bronchoscopy and bronchoalveolar lavage during high dose antineoplastic therapy. *Chest* 1991; 99:105-111.
17. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003; 58:983-988.
18. Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, Watanabe A, Naka T, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Higaki J, Ikezoe J, Kohno N. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax* 2003; 58(10):872-5.
19. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004; 125:712-722.
20. Cazzadori A, Di Pierri G, Todeschini G, Luzzati R, Boschiero L, Perona G, Concia E. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107:101-106.
21. Ferson PF, Landreneau RJ. Thoracoscopic lung biopsy or open lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8(4):749-762.
22. Krasna MJ, White CS, Aisner SC, Templeton PA, McLaughlin JS. The role of thoracoscopy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(2):348-351.
23. Yamaguchi M, Yoshino I, Suemitsu R, Osoegawa A, Kameyama T, Tagawa T, Fukuyama S, Machara Y. Elective video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004; 12:65-68.
24. Limper AH, Rosenon EC. Πνευμονικές νόσοι προκαλούμενες από φάρμακα. Στο Polly E. Parsons-John E. Heffner: *Secrets Πνευμονολογίας και θεραπείας του αναπνευστικού*. Εκδ. Πασχαλίδη Αθήνα 2003; 55:486-491.
25. Ratain J. Pharmacology of cancer chemotherapy. Στο "Cancer Principles and Practice of Oncology". V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Eds. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins 2001; pp. 335-459.
26. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001; 120:617-624.
27. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11:1-20.
28. Morelock SY, Sahn SA. Drugs and the pleura. *Chest* 1999; 116(1):212-221.
29. Sleijfer S, Vujaskovic Z, Limburg PC, Schraffordt Koops H, Mulder NH. Induction of tumor necrosis factor-alpha as a cause of bleomycin-related toxicity. *Cancer* 1998; 82(5):970-974.
30. Phan SH and Kunkel SL. Lung cytokine production in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1992; 18(1):29-43.
31. Mishra A, Doyle NA, Martin II WJ. Bleomycin-mediated pulmonary toxicity. Evidence for a p53-mediated response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22(5):543-549.
32. Ghosh S, Mendoza T, Ortiz LA, Hoyle GW, Fermin CD, Brody AR, Friedman M, Morris GF. Bleomycin sensitivity of mice expressing dominant-negative p53 in the lung epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:890-897.
33. Zheng W, Johnston SA. The nucleic acid binding activ-

- ity of bleomycin hydrolase is involved in bleomycin detoxification. *Mol Cell Biol* 1998; 18(6):3580-85
34. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003; 14:91-96.
 35. Ingrassia TS 3rd, Ryu J H, Trastek VF, Rosenow EC 3rd. Oxygen-exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(2):173-178.
 36. Senan S, Paul J, Thomson N, Kaye SB. Cigarette smoking is a risk factor for bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 2084.
 37. Kawai K, Hinotsu S, Tomobe M, Akaza H. Serum creatinine level during chemotherapy for testicular cancer as a possible predictor of bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28(9):546-550.
 38. Sleijfer S, van der Mark TW, Schraffordt Koops H, Mulder NH. Enhanced effects of bleomycin on pulmonary function disturbances in patients with decreased renal function due to cisplatin. *Eur J Cancer* 1996; 32(3):550-52.
 39. Adachi K, Suzuki M, Sugimoto T, Yorozu K, Takai H, Uetsuka K, Nakayama H, Doi K. Effects of granulocyte colony stimulating factor (GCSF) on bleomycin-induced lung injury of varying severity. *Toxicologic Patho* 2003; 31(6):665-673.
 40. Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor. *Chest* 1997; 111:657-660.
 41. Villani F, Bacchella L, Bulgheroni A, Pizzini L, Galimberti M, Aprile C, Luisetti M. Study of functional and biochemical indicators of subclinical lung damage in bleomycin-treated patients. *Respir Med* 1992 86(4):327-33
 42. Sleijfer S, van der Mark TW, Schraffordt Koops H, Mulder NH. Decrease in pulmonary function during bleomycin-containing combination chemotherapy for testicular cancer: not only a bleomycin effect. *Br J Cancer* 1995; 71(1):120-23
 43. Maher J, Daly P. Severe bleomycin lung toxicity reversal with high dose corticosteroids. *Thorax* 1993; 48:92-94
 44. Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4):1079-1100.
 45. Ciri S, Wany Q. Taurine and niacine offer a novel therapeutic modality in prevention of chemically- induced pulmonary fibrosis in hamsters. *Adv Exp Med Biol* 1992; 315:329-40.
 46. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, Blackstein ME, Goldberg ME, Waters PF, Patterson GA, Todd T, Pearson FG, Cooper JD. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine and cisplatin for stage III unresectable non- small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. *J Clin Oncol* 1992; 10:580-586.
 47. Rivera MP, Kris MG, Gralla RJ, White DA. Syndrome of acute dyspnea related to combined mitomycin plus vinca alkaloid chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(3):245-250.
 48. Rouzaud P, Estivals M, Pujazon MC, Carles P, Lauque D: Respiratory complications of the vinorelbine-mitomycin combination. *Rev Mal Respir* 1999; 16(1):81-84.
 49. Castro M, Veeder MH, Mailliard JA, Tazelaar HD, Jett JR. A prospective study of pulmonary function in patients receiving mitomycin. *Chest* 1996; 109:939-944.
 50. Groll JA, Kozak M, Boehmer JP, Demko TM, Diamond SR. Endotheliopathy: a continuum of hemolytic uremic syndrome due to mitomycin therapy. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(2):280-284.
 51. Gundappa RK, Sud K, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V. Mitomycin-C induced haemolytic uremic syndrome: a case report. *Ren Fail* 2002; 24(3):373-377.
 52. Morgan M, Dodds A, Atkinson K, Szer J, Dows K, Biggs J. The toxicity of busulfan and cyclophosphamide as preparative regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1991; 77:529-534.
 53. Foucher P, Biour M, Blayac JP, Godard P, Sgro C, Kuhn M, Vergnon JM, Vervoloe D, Pfizenmeyer P, Ollagnier M, Mayaud C, Camus P. Drugs that may injure the respiratory system. *Eur Respir J* 1997; 10(2):265-279.
 54. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use: two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1851-1856.
 55. Hamada K, Nagai S, Kitaichi M, Jin G, Shigematsu M, Nagao T, Satoru Y, Mishima M. Cyclophosphamide-induced late-onset lung disease. *Intern Med* 2003; 42(1):82-87.
 56. Schaap N, Raymakers R, Schattenberg A, Ottevanger JP, de Witte T. Massive pleural effusion attributed to high-dose cyclophosphamide during conditioning for BMT. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(1):247-48.
 57. Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, Caldera D, Martinelli G, Vitulo P, Malcovati L, Nascibene C, Varettoni M, Volpini E, Klersy-Bernasconi C. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(3):309-13.

58. Schmitz N, Diehl V. Carmustine and the lungs. *Lancet* 1997; 349:1712-1713.
59. O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, Poulter LW, Gattameneni HR and Woodcock AA: Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with BCNU in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323:378-383.
60. Kalaycioglu M, Kavuru M, Tuason L, Bolwell B. Empiric prednisone therapy for pulmonary toxic reaction after high-dose chemotherapy containing carmustine (BCNU). *Chest* 1995; 107:482-487.
61. Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:917-937.
62. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15:373-381.
63. Fuhrman C, Parrot A, Wislez M, Prigent H, Boussaud V, Bernaudin J-F, Mayaud C, Cadranel J. Spectrum of CD4 to CD8 T-Cell ratios in lymphocytic alveolitis associated with Methotrexate-induced pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(7):1186-1191.
64. Miyata M, Sakuma F, Fukaya E, Kobayashi H, Rai T, Saito H, Kasukawa R, Suzuki S: Detection and monitoring of methotrexate associated lung injury using serum markers KL-6 and SP-D in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2002; 41(6):467-473.
65. Dai MS, Ho CL, Chen YC, Kao WY, Chao TY. Acute respiratory distress syndrome following intrathecal methotrexate administration: a case report and review of literature. *Ann Hematol* 2000; 79(12):696-699.
66. Leng PH, Murillo B, Fraire A. Acute interstitial pneumonitis occurring after consolidation chemotherapy with high-dose cytarabine for acute myelogenous leukaemia. *Chest* 1999; 116:409-410.
67. Larouche G, Denault A, Prenovault J. Corticosteroids and serious cytarabine-induced pulmonary edema. *Pharmacotherapy* 2000; 20:1396-1399.
68. Gupta N, Ahmed I, Steinberg H, Patel D, Nissel-Horowitz S and Mehrotra B. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:96-100.
69. Sauer-Heilborn A, Kath R, Schneider CP, Hoffken K. Severe non haematological toxicity after treatment with gemcitabine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125(11): 637-640.
70. Friedberg JW, Neuberg D, Kim H, Miyata S, McCauley M, Fisher DC, Takvorian T, Canellos GP. Gemcitabine added to doxorubicin, bleomycin, and vinblastine for the treatment of de novo Hodgkin disease. Unacceptable acute pulmonary toxicity. *Cancer* 2003; 98(5):978-82.
71. De Pas T, Curigliano G, Franceschelli L, Catania C, Spaggiari L, de Braud F. Gemcitabine induced systemic capillary leak syndrome. *Ann Oncol* 2001; 12(11):1651-52.
72. Linskens RK, Golding RP, van Groeningen CJ, Giaccone G: Severe acute lung injury induced by gemcitabine. *Neth J Med* 2000; 56(6):232-235.
73. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J: A review of haemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999; 85(9):2023-2032.
74. Attar EC, Ervin T, Janicek M, Deykin A and Godleski J. Side effects of chemotherapy. Case 3: Acute interstitial pneumonitis related to gemcitabine. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):697-698.
75. Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 1997; 80(2):286-291.
76. Vansteenkiste JF, Bomans P, Ver Beken EK. Fatal pulmonary veno-occlusive disease possibly related to gemcitabine. *Lung Cancer* 2001; 31:81-85.
77. Vander Els NJ, Miller V. Successful treatment of gemcitabine pulmonary toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy. *Chest* 1998; 114(6):1779-81.
78. Helman DL, Byrd JC, Ales NC, Shorr AF. Fludarabine related pulmonary toxicity. *Chest* 2002; 12:1-8.
79. Frame JN, Dahut WL, Crowley S. Fludarabine and acute tumor lysis in chronic lymphocytic leukaemia. *N Engl J Med* 1992; 327(19):1396-97.
80. Trojan A, Meier R. Eosinophilic pneumonia after administration of fludarabine for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2002; 81(9):535-537.
81. Garg S, Garg MS, Basmaji N. Multiple pulmonary nodules: an unusual presentation of fludarabine pulmonary toxicity: case report and review of literature. *Am J Hematol* 2002; 70:241-245.
82. Figuerado AT, Jones G, Kay MJ, Higgins D, Young JEM. Kaposi's sarcoma of the lung. Remission followed by fatal pneumonitis after vinblastine and thoracic irradiation. *Acta Oncol* 1995; 34:532-533.
83. Cattani CE, Oberg KC. Vinorelbine tartrate-induced pulmonary edema confirmed on rechallenge. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 992-994.
84. Kouroukis C, Hings I. Respiratory failure following vinorelbine tartrate infusion in a patient with non-small lung cancer. *Chest* 1997; 112:846-848.
85. Rowinsky EK, Donehouer RC. Paclitaxel (TAXOL) *N Engl J Med* 1995; 332:1004-14.
86. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chandhry V, Arbuch SG and Donehower RC: Clinical toxicities encountered with

- Paclitaxel. *Semin Oncol* 1993; 20:1-15.
87. Ramanathan R, Belani C, Reddy V. Transient pulmonary infiltrates: A hypersensitivity reaction to paclitaxel. (letter) *Ann Intern Med* 1996; 124(2):278.
 88. Goldberg HL, Vannice SB. Pneumonitis related to treatment with paclitaxel. *J Clin Oncol* 1995; 13: 534-535.
 89. Stemmer SM, Cagnoni PJ, Shpall EJ, Bearman SI, Matthes S, Dufton C, Day T, Taffs S, Hami L, Martinez C, Purdy MH, Arron J, Jones RB. High-dose paclitaxel, cyclophosphamide, and cisplatin with autologous hematopoietic progenitor-cell support: a case I trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:1463-1472.
 90. Dimopoulou I, Galani H, Dafni U, Samakovli A, Rousos C, Dimopoulos MA. A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 2002; 94(2):452-58.
 91. Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer* 2002; 94:847-853.
 92. Wang GS, Yang KY, Perng RP. Life threatening hypersensitivity pneumonitis induced by docetaxel. *Br J Cancer* 2001; 85(9):1247-50.
 93. Merad M, Le Cesne A, Baldeyrou P, Mesurole B, Le Chevalier T. Docetaxel and interstitial pulmonary injury. *Ann Oncol* 1997; 8(2):191-194.
 94. Behrens RJ, Gulley JL, Dahut WL. Pulmonary toxicity during prostate cancer treatment with docetaxel and thalidomide. *Am J Ther* 2003; 10(3):228-232.
 95. Horne MK 3rd, Figg WD, Arlen P, Gulley J, Parker C, Lakhani N, Parnes H, Dahut WL. Increased frequency of venous thromboembolism with the combination of docetaxel and thalidomide in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Pharmacotherapy* 2003; 23(3):315-318.
 96. Piccart MJ, Gore M, Ten Bokkel-Huinink W, Van Oosterom A, Verweij J, Wanders J, Franklin H, Bayssas M, Kaye S. Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:676-81.
 97. Semb KA, Aamdal S, Oian P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive doxetaxel treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16:3426-3432.
 98. Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R, Nooij M, Mauriac L, Coleman R, Bontenbal M, Awada A, Selleslags J, Van Vreckem A, Van Glabbeke M. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomised study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:3149-3155.
 99. Mahmood T, Mudad R. Pulmonary toxicity to procabazine. *Am J Clin Oncol* 2002; 2:187-188.
 100. Eisenbeis CF, Winn D, Poelman S, Polsky CV, Rubenstein SH, Olopade OI. A case of pulmonary toxicity associated with G-CSF and doxorubicin administration. *Ann Hematol* 2001; 80:121-123.
 101. Baselga J, Averbuch SD. ZD 1839 - IRESSA as an anti-cancer agent. *Drugs* 2000 60:33-40.
 102. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kiku chi T, Moriya T, Nukiwa T. Severe acute interstitial pneumonia and gefinitib. *Lancet* 2003; 361:137-139.
 103. Ieki R, Saitoh E, Shibuya M. Acute lung injury as a possible adverse drug reaction related with gefinitib. *Eur Respir J* 200; 22(1):179-181.
 104. Cappuzzo F, Bartolini S, Ceresoli ML, Tamberi S, Spreafico A, Lombardo L, Gregorc V, Toschi L, Calandri C, Villa E, Crinù L. Efficacy and tolerability of gefinitib in pretreated elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2004; 90:82-86.
 105. Okamoto I, Fujii K, Matsumoto M. Diffuse alveolar damage after ZD-1839 therapy in a patient with non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40(3):339-42.
 106. Πάλλης ΑΓ, Μαυρουδής Δ, Μποξιονέλου Β, Ξενίδης Ν, Μηλάκη Γ, Βαρδάκης Ν, Γεωργούλιας Β. Χορήγηση ZD1839 ενός αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, ως θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με εκτεταμένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η εμπειρία της Ογκολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. *Βήμα Κλινικής Ογκολογίας* 2002; 1(4):208-219
 107. FDA Drug Approval Summary. Gefinitib ZD 1839 (IRESSA) *The Oncologist* 2003; 8(4):303-306.
 108. Douer D, Estey E, Santillana S, Bennet JM, Lopez-Bernstein G, Boehm K, Williams T, on behalf of the ATRAGEN study group. Treatment of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia with intravenous liposomal all-trans retinoic acid. *Blood* 2001; 97(1):73-80.
 109. De Botton S, Dombret H, Sanz M, San Miguel J, Caillot D, Zittoun R, Gardembas M, Stamatoulas A, Conde E, Guerci A, Gardin C, Geiser K, Cony Makhoul D, Rerman O, de la Serna J, Leflere F, Chomienne C, Chastang C, Degos L, Fenaux P, the European APL Group. Incidence, clinical features and outcome of all-trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. *Blood* 1998; 92(8):2712-18.

110. Gladwin MT, Yao XL, Cowan M, Huang XL, Schneider R, Grant LR, Logun C, Shalhamer JH. Retinoic acid reduces p11 protein levels in bronchial epithelial cells by a posttranslational mechanism. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279(6):L1103-L1109.
111. Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM, Prindiville SA, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary-capillaritis in the Retinoic Acid Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1302-1305.
112. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, Shepherd L, Rowe JM, Francois C, Larson RS, Wiernik PH. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukaemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000; 95(1):90-95.
113. Im Jung J, Eun Choi J, Tai Hahn S, Ki Min C, Choo Kim C, Hee Park S. Radiologic features of all-trans-retinoic acid syndrome *AJR* 2002; 178:475-480.
114. Wiley JS, Firkin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukaemia. Australian Leukemia Study Group. *Leukemia* 1995; 9(5):774-778.
115. Saxon RR, Klein JS, Bar MH, Blanc P, Gamsu G, Webb WR, Aronson FR. Pathogenesis of pulmonary edema during interleukin-2 therapy: correlation of chest radiographic and clinical findings in 54 patients. *A J R* 1991; 156:281-5.
116. Mann H, Ward JH, Samlowski WE. Vascular leak syndrome associated with interleukin-2: chest radiographic manifestations. *Radiology* 1990; 176:191-94.
117. Dubinett SM, Huang M, Lichtenstein A, McBride WH, Wang J, Markonitz G, Kelley D, Grody WW, Mintz LE, Dhanani S. Tumor necrosis factor-alpha plays a central role in interleukin -2 induced pulmonary vascular leak and lymphocyte accumulation. *Cell Immunol* 1994; 157(1):170-80.
118. PJ Vogelzang, SM Bloomn, JW Mier, MB Atkins. Chest roentgenographic abnormalities in IL-2 recipients. Incidence and correlation with clinical parameters. *Chest* 1992; 101:746-752.
119. Κωσταδήμα Ε, Μαύρου Ε. Πλευρίτιδες από φάρμακα. *Πνεύμων* 2000; 13:36-41.
120. Anderson P, Hoglund M, Rodger S. Pulmonary side effects of interferon - therapy in patients with haematological malignancies. *Am J Hematol* 2003; 73(1):54-58.
121. Chin K, Tabata C, Sataka N, Nagai S, Moriyasu F, Kuno K. Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *Chest* 1994; 105:939-941.
122. Abi-Nassif S, Marck EJ, Fogel RB, Hallisey RK. Pegylated interferon and ribavirin-induced interstitial pneumonitis with ARDS. *Chest* 2003; 124:406-410.
123. Ogata K, Koga T, Yagawa K: Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1994; 106(2):612-613.
124. Takeda A, Ikegame K, Kimura Y, Ogawa H, Kanazawa S, Nakamura H. Pleural effusion during interferon treatment for hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47:1431-1435.
125. M Katoh, M Takada, M Nakayama, M Umeda. Pulmonary toxicity during granulocyte colony stimulating factor administration and neutrophils. *Chest* 1996; 110:576-577.
126. Niitsu N, Iki S, Muroi K, Motomura S, Murakami M, Takeyama H, Ohsaka A, Urabe A. Interstitial pneumonia in patients receiving G-CSF during chemotherapy. Survey in Japan 1991-1996. *Br J Cancer* 1997; 76:1661-66.
127. Busmanis IA, Beaty AE, Bassar RL. Isolated pleural effusion with hematopoietic cells of mixed lineage in a patient receiving granulocyte-colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy. *Diagn Cytopathol* 1998; 18(3):204-7.
128. Demuynck H, Zachee P, Verhoef GE, Schetz M, Van den Berghe G, Lauwers P, Boogaerts MA. Risks of rhG-CSF treatment in drug-induced agranulocytosis. *Ann Hematol* 1995; 70(3):143-147.
129. Azoulay E, Attalah H, Harf A, Schlemmer B, Delclaux C. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality?: Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest* 2001; 120(5):1695-1701.
130. Couderc LJ, Stelianides S, Frachon I, Stern M, Epardeau B, Baumelou E, Cauberrere I, Hermine O. Pulmonary toxicity of chemotherapy and G-GM-CSF: Report of 5 cases. *Respir Med* 1999; 93(1):65-68.
131. Van Woensel JBM, Knoester H, Leeuw JA, van Aalderen WM. Acute respiratory insufficiency during doxorubicin-cyclophosphamide and G-CSF therapy. *Lancet* 1994; 344:759-60.
132. Iki S, Yoshinaga K, Ohbeyashi Y, Urabe A. Cytotoxic drug-induced pneumonia and possible augmentation by G-CSF. Clinical attention. *Ann Hematol* 1993; 66(4): 217-218.

Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (πολυυπνογραφία) και το εργαστήριο ύπνου

Εμμ. Βαγιάκης

Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, Εργαστήριο Ύπνου, Νοσοκομείο "Ο Ευαγγελισμός"

Λέξεις κλειδιά: Εργαστήριο ύπνου, πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, τιτλοποίηση πίεσσης CPAP, ανάλυση καταγραφής ύπνου, ενδείξεις μελέτης ύπνου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το εργαστήριο ύπνου περιλαμβάνει ήσυχο, μονόκλινο δωμάτιο που κοιμάται ο εξεταζόμενος και ξεχωριστό χώρο που βρίσκονται τα καταγραφικά μηχανήματα και το προσωπικό που παρακολουθεί την καταγραφή. Από τους διάφορους τύπους μελέτης ύπνου η κλασσική πολυσωματοκαταγραφική μελέτη, δηλαδή αυτή που καταγράφει, εκτός των αναπνευστικών παραμέτρων, και τις παραμέτρους σταδιοποίησης του ύπνου (το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, το ηλεκτρομυογράφημα και το ηλεκτροοφθαλμογράφημα) είναι η πιο αξιόπιστη εξέταση και θεωρείται ως η εξέταση αναφοράς. Το αποτέλεσμα της μελέτης ύπνου δεν πρέπει να βασίζεται στην αυτόματη ανάλυση των δεδομένων από το πρόγραμμα ανάλυσης αλλά χρειάζεται οπωσδήποτε διόρθωση της αυτόματης ανάλυσης από έμπειρο προσωπικό για την αποφυγή σοβαρών σφαλμάτων. Η συνταγογράφηση της συσκευής CPAP προϋποθέτει μελέτη ύπνου με τη συσκευή για την τιτλοποίηση της κατάλληλης πίεσης. Η χρήση της συσκευής μια νύχτα στο νοσοκομείο είναι χρήσιμη και για την ασφάλεια του ασθενούς διότι αν εμφανιστούν επιπλοκές θα επιλυθούν σε ελεγχόμενο και ασφαλή χώρο. Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου στην Ελλάδα, σύμφωνα με το ΦΕΚ που την προσδιορίζει, περιλαμβάνει και τις παραμέτρους σταδιοποίησης του ύπνου (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, κ.λπ.). Η μελέτη πρέπει να εκτελείται σε εξειδικευμένες κλινικές νοσοκομείων που διαθέτουν την απαραίτητη υποδομή και στελεχώνονται από ιατρούς με αποδεδειγμένη εμπειρία στο συγκεκριμένο αντικείμενο. Η αποδεδειγμένη εμπειρία, διεθνώς, προϋποθέτει εκπαίδευση έξι ως 18 μηνών. *Πνεύμων 2004, 17(2):138-144.*

Αλληλογραφία:
Εμμ. Βαγιάκης
Κλινική Εντατικής Θεραπείας,
ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός",
Υψηλάντου 45, Αθήνα 106 76

ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΠΝΟΥ

Το εργαστήριο ύπνου είναι ο χώρος που πραγματοποιείται η μελέτη ύπνου, η οποία κατά κανόνα γίνεται κατά κανόνα κατά τη διάρκεια του

νυκτερινού ύπνου. Το εργαστήριο ύπνου περιλαμβάνει ένα ήσυχο (το ιδεώδες είναι το ηχομονωμένο), μονόκλινο δωμάτιο στο οποίο κοιμάται ο εξεταζόμενος και ένα δεύτερο χώρο, στον οποίο βρίσκονται τα καταγραφικά μηχανήματα και το προσωπικό που παρακολουθεί τη μελέτη. Ο διαχωρισμός των δυο χώρων είναι απαραίτητος, δεδομένου ότι ασθενής, καταγραφικά μηχανήματα και προσωπικό δεν μπορούν να συνυπάρξουν. Επίσης είναι απαραίτητο ο ασθενής να κοιμάται μόνος, μιας και η παρουσία άλλων ασθενών, στον ίδιο χώρο, αλλοιώνει την εξέταση.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ

Ανάλογα με την παρουσία ή όχι προσωπικού που παρακολουθεί την καταγραφή (sleep technician), οι μελέτες ύπνου διαιρούνται σε παρακολουθούμενες (attended) και μη παρακολουθούμενες (unattended)^{1,2}. Στις παρακολουθούμενες μελέτες, ο τεχνικός παρακολουθεί τόσο την καταγραφή όσο και τον ασθενή.

Η παρακολούθηση της καταγραφής έχει μεγάλη αξία διότι ο τεχνικός διορθώνει άμεσα ό,τι πρόβλημα προκύψει, όπως μετακίνηση και αποκόλληση ηλεκτροδίων ή παράσιτα (artifacts) και αποτρέπει έτσι την απώλεια δεδομένων της καταγραφής. Η παρακολούθηση του ασθενούς έχει να κάνει με την ασφάλειά του, με τις ανάγκες του (π.χ. ούρηση) και με ότι άλλο σύμβαμα προκύψει.

Υπάρχουν και μη παρακολουθούμενες μελέτες ύπνου που γίνονται εντός του εργαστηρίου ή και στο σπίτι του ασθενούς. Στις μη παρακολουθούμενες μελέτες, ο ασθενής συνδέεται με το καταγραφικό αλλά ο τεχνικός δεν έχει εικόνα της καταγραφής και έτσι δεν μπορεί να ανιχνεύσει έγκαιρα την απώλεια σημάτων, την αποκόλληση των ηλεκτροδίων ή του οξύμετρου.

Αν ο ασθενής βρίσκεται εντός του εργαστηρίου, τότε, με την άμεση παρακολούθηση του ασθενούς, ο τεχνικός μπορεί να αντιληφθεί το πρόβλημα και να γίνουν κάποιες παρεμβάσεις. Αν όμως ο ασθενής βρίσκεται μακριά, τότε τα πράγματα είναι πολύ χειρότερα διότι δεν μπορεί να γίνει καμία διόρθωση. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με υπνική άπνοια έχουν ανήσυχο ύπνο, με κινήσεις και τινάγματα του σώματος και των άκρων, εγέρσεις από το κρεβάτι και αρκετές επισκέψεις στην τουαλέτα για ούρηση. Το τελικό αποτέλεσμα είναι να αποκολλούνται συχνά τα ηλεκτρόδια ή και το οξύμετρο και οι τελευ-

ταίες αυτές εξετάσεις να έχουν τελικά μειωμένη αξία.

Από την άποψη των παραμέτρων που καταγράφονται, οι μελέτες ύπνου είναι βασικά δυο ειδών: Η πρώτη είναι η πλήρης πολυπνογραφία ή πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (standard polysomnography)^{2,3}. Στην πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου μετريούνται παράμετροι απαραίτητοι για τη σταδιοποίηση του ύπνου και παράμετροι του αναπνευστικού¹. Οι παράμετροι που καταγράφονται είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δυο έως τεσσάρων απαγωγών, το ηλεκτροοφθαλμογράφημα αριστερού και δεξιού οφθαλμού, το ηλεκτρομυογράφημα του υπογενειδίου και του πρόσθιου κνημιαίου μυός, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η ροή αέρος στη μύτη και στο στόμα, η κίνηση του θώρακος και της κοιλιάς, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης με οξύμετρο και η θέση του σώματος κατά τον ύπνο (ύπτια, αριστερή ή δεξιά πλάγια). Ενίοτε μικρόφωνο κολλημένο πάνω από την τραχεία καταγράφει το ροχαλητό.

Η καταγραφή των παραμέτρων που σταδιοποιούν τον ύπνο είναι απαραίτητη για να δούμε εάν ο εξεταζόμενος κοιμήθηκε και πόσο^{2,3}. Είναι συνηθισμένο οι εξεταζόμενοι στο εργαστήριο ύπνου να αναφέρουν ότι κοιμήθηκαν ελάχιστα ή και καθόλου, χωρίς αυτό να είναι αληθές. Ο ακριβής χρόνος ύπνου είναι απαραίτητος για τον προσδιορισμό του υπνοαπνοϊκού δείκτη (Δ.Α.Υ., Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών ή A.H.I., Apnea Hypopnea Index)⁴ που είναι ο σοβαρότερος δείκτης εργαστηριακής επιβεβαίωσης της ύπαρξης ή της βαρύτητας της νόσου. Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι απαραίτητη στις μελέτες που γίνονται και πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς λόγους διότι μόνον αυτή μπορεί να προσδιορίσει τον ακριβή Δ.Α.Υ. (A.H.I.).

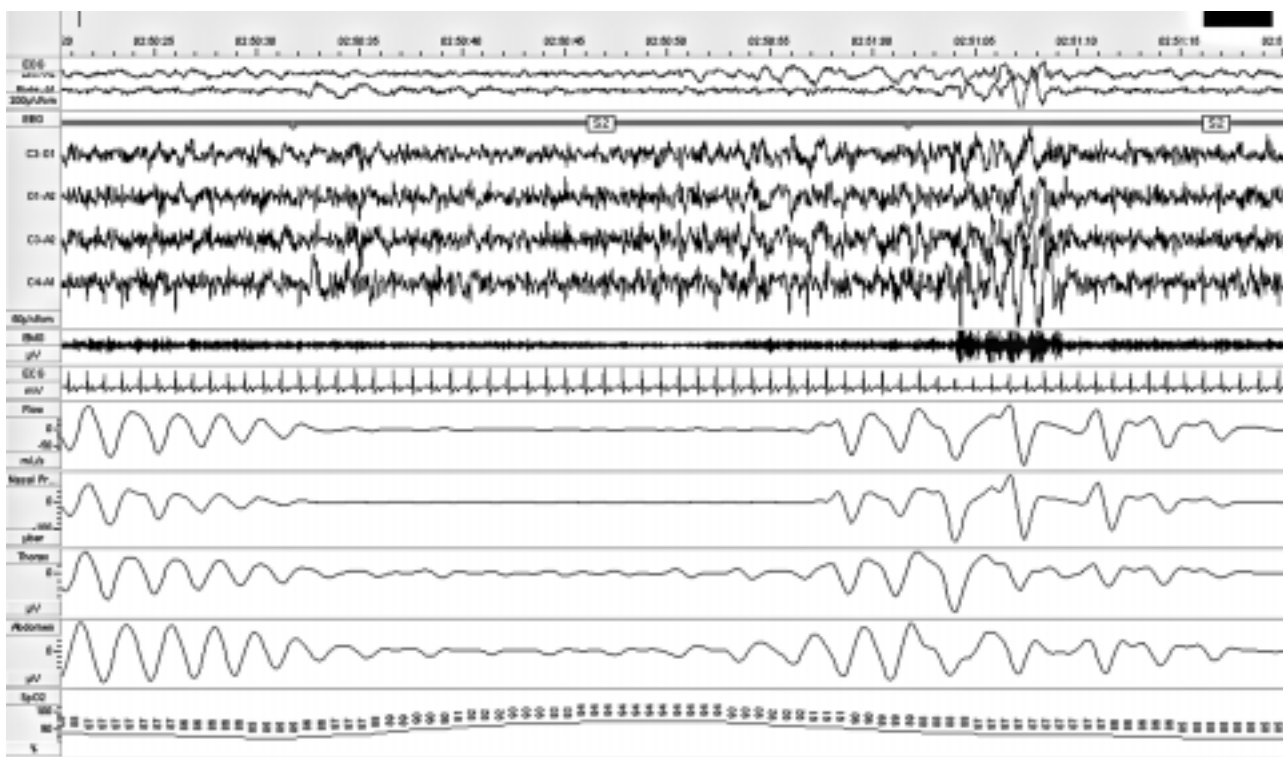
Το δεύτερο είδος μελέτης ύπνου είναι η μέτρηση μόνον των αναπνευστικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια του ύπνου (απλοποιημένη μελέτη, simplified study)^{5,6}, ενώ ενίοτε συνυπάρχει και ΗΚΓγράφημα. Η καταγραφή αυτή δεν έχει επίσημο όνομα στην Ελλάδα ούτε έχει θεσμοθετηθεί, είναι δε μελέτη χαμηλότερου κόστους, τόσο από άποψη εξοπλισμού όσο και από άποψη ανθρώπινης εργασίας. Αναπόφευκτα είναι και εξέταση χαμηλότερης αξιοπιστίας, η οποία είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης σε βαριά περιστατικά, το δε αρνητικό αποτέλεσμα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν με μεγάλη επιφύλαξη⁵.

Άλλο μειονέκτημα της απλοποιημένης μελέτης ύπνου, είναι ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση άλλων παθήσεων που προκαλούν υπνηλία (ναρκοληψία, νυχτερινές μυοκλονίες, σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών) λόγω περιορισμένου αριθμού καναλιών καταγραφής των απαραίτητων παραμέτρων^{5,6}. Στο σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών (upper airway resistance), δεν έχουμε τις τυπικές άπνοιες ή υπόπνοιες. Η αυξημένη όμως εισπνευστική προσπάθεια που απαιτείται για τη διόδο του αέρα από τους μισοφραγμένους αεραγωγούς προκαλεί ΗΕΓγραφικές αφυπνίσεις.

Κατά τον τελευταίο και επικρατέστερο ορισμό, υπόπνοια είναι η μείωση της ροής του αέρα ή των αναπνευστικών κινήσεων κατά 30% τουλάχιστον επί 10 sec ή και περισσότερο που οδηγεί σε αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης κατά 4% τουλάχιστον.⁹

Επειδή η ανάλυση της καταγραφής είναι εργώδης διαδικασία, όλα τα καταγραφικά μηχανήματα έχουν προγράμματα αυτόματης ανάλυσης μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή, αν και δυστυχώς, κανένα μέχρι στιγμής πρόγραμμα δεν είναι πλήρως αξιόπιστο. Τα συχνότερα λάθη της αυτόματης ανάλυσης αφορούν κυρίως στον διαχωρισμό του ύπνου REM από την εγρήγορση και τη διάκριση των κεντρικών από τις αποφρακτικές άπνοιες. Για τους λόγους αυτούς, η αυτόματη ανάλυση χρειάζεται οπωσδήποτε διορθώσεις (manual scoring). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ήπιες και μέσης βαρύτητας περιπτώσεις και σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίοι, λόγω χαμηλού κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, μπορούν λανθασμένα να εκληφθούν ως πάσχοντες.

Μια μελέτη ύπνου, οφείλει στο πόρισμά της να αναφέρει ποιές παράμετροι μετρήθηκαν.¹ Ένα δείγμα της



Εικόνα 1. Τυπική εικόνα άπνοιας στην πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζονται κατά σειρά το οφθαλμογράφημα του αριστερού και δεξιού οφθαλμού, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα τεσσάρων απαγωγών, το ηλεκτρομυογράφημα του υπογενειδίου, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η ροή αέρος από τη μύτη και το στόμα, οι κινήσεις του θώρακα και της κοιλιάς, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης και το ροχαλητό. Ο ασθενής εμφανίζει αποφρακτικού τύπου άπνοιες και παράδοξη αναπνοή (αντίθετες κινήσεις θώρακος- κοιλιάς) κατά την διάρκεια των απνοιών. Η άπνοια τελειώνει με ηλεκτροεγκεφαλική αφύπνιση.

καταγραφής όπου φαίνονται τα παθολογικά ευρήματα και ιδίως οι καρδιακές αρρυθμίες, είναι χρήσιμο να συνοδεύει το πόρισμα. (βλέπε δείγματα καταγραφής, Εικόνα 1).

ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ (TITRATION) ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ CPAP

Εφόσον η πρώτη μελέτη ύπνου επιβεβαιώσει τη διάγνωση του συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο και ο θεράπων ιατρός εκτιμήσει ότι ο ασθενής έχει ένδειξη να αντιμετωπισθεί με συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης εισπνοής (continuous positive airway pressure, CPAP) απαιτείται να πραγματοποιηθεί μια δεύτερη μελέτη ύπνου για δοκιμή εφαρμογής της CPAP. Στη δεύτερη αυτή μελέτη, ο ασθενής συνδέεται με το καταγραφικό μηχάνημα και φοράει τη συσκευή CPAP.

Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι στην περίπτωση αυτή απαραίτητη διότι πρέπει να ελεγχθεί εάν οι άπνοιες διορθώνονται σε όλα τα στάδια και θέσεις του ύπνου και να επιβεβαιωθεί ότι αποκαθίσταται η αρχιτεκτονική του ύπνου χωρίς ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις^{2,3}. Πράγματι, αφυπνίσεις μπορεί να εμφανίζονται παρά τη διόρθωση των απνοιών και των υποξαιμιών λόγω έντονων εισπνευστικών προσπαθειών. Η καταγραφή παρακολουθείται και γίνεται βαθμιαία αύξηση της πίεσης της CPAP μέχρις ότου να εξαφανισθούν οι άπνοιες, οι υπόπνοιες και το ροχαλητό σε όλες τις θέσεις και τα στάδια του ύπνου. Με την αποκατάσταση της αναπνοής αποκαθίσταται και ο ύπνος και δεν παρατηρούνται ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις. Η χαμηλότερη πίεση με την οποία επιτυγχάνονται τα παραπάνω, αναφέρεται ως η άριστη πίεση (optimum pressure) και αυτή χρησιμοποιείται για την κατ' οίκον θεραπεία.

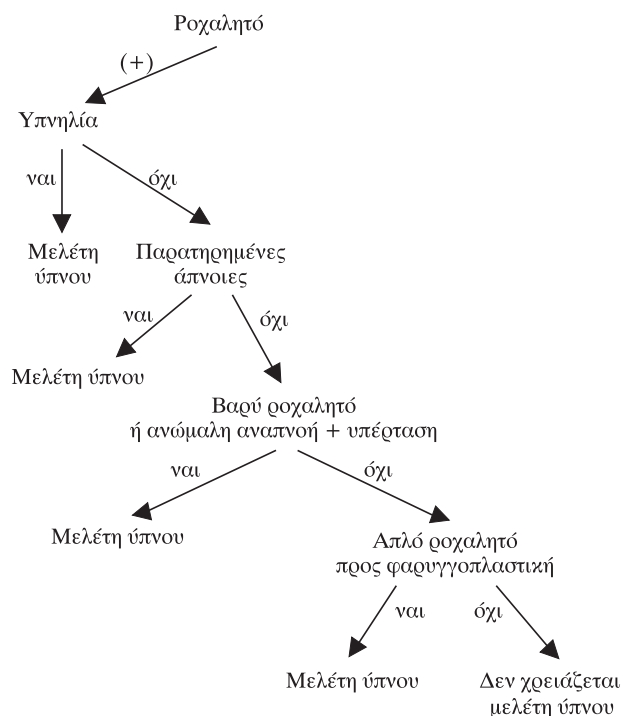
Η χρησιμοποίηση αυτόματων συσκευών που ρυθμίζουν μόνες τους την πίεση σε συνδυασμό με παρακολουθούμενη ή μη παρακολουθούμενη μελέτη ύπνου δεν είναι αποδεκτή μέθοδος για την τιτλοποίηση (titration) της κατάλληλης πίεσης της συσκευής CPAP.⁷ Πάντα η τιτλοποίηση της πίεσης πρέπει να γίνεται από τον ειδικό, με άμεση παρακολούθηση της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΥΣΩΜΑΤΟΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ¹⁻³

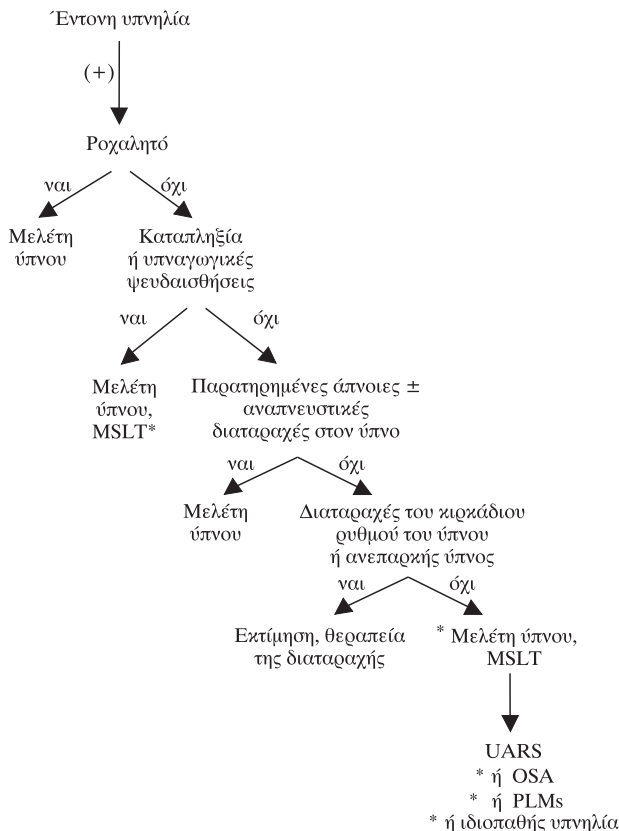
Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου ενδείκνυται για τη διάγνωση των αναπνευστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ύπνο. Υποψήφιοι είναι: α) ασθενείς με συμπτώματα ενδεικτικά της υπνικής άπνοιας, όπως χρόνιο ροχαλητό με παύσεις, αφυπνίσεις με αίσθημα ασφυξίας, νυχτερινή συχνουρία, αυξημένες νυχτερινές επιδρώσεις, αναγωγές γαστρικού περιεχομένου κατά τον ύπνο, πρωινοί πονοκέφαλοι και καρηβαρία, ημερήσια υπνηλία, μείωση μνήμης, προσοχής και παρατηρητικότητας, β) ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίοι παρουσιάζουν δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή πολυερυθραιμία που δεν δικαιολογείται από την ημερήσια PaO_2 ($PaO_2 > 55$ mmHg), γ) ασθενείς που παρουσιάζουν κατά τη διάρκεια του ύπνου εναλλαγές βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας, διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και έκτοπες κοιλιακές συστολές που είναι περισσότερες στον ύπνο από ότι στην εγρήγορση και η δ) ασθενείς με υπέρταση και ροχαλητό ακόμα και αν ελλείπει οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα.

Για την καλύτερη κατανόηση των ενδείξεων υλοποίησης της μελέτης ύπνου, θεωρούμε χρήσιμη την παράθεση των παρακάτω δύο αλγορίθμων

Αλγόριθμος Α: Ξεκινώντας από το ροχαλητό



Αλγόριθμος Β: Ξεκινώντας από την υπνηλία



***MSLT (multiple sleep latency test):** Εξέταση κατά την οποία ο ασθενής παραμένει στο εργαστήριο ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας και αφήνεται ήρεμος επί 20 λεπτά να κοιμηθεί. Αυτό επαναλαμβάνεται 4 φορές, κάθε 2 ώρες π.χ. 8:00 π.μ., 10:00 π.μ., 12:00 το μεσημέρι και 02:00 μ.μ.

***UARS (upper-airway resistance syndrome):** Εμφάνιση υπνηλίας σε άτομα που ροχαλίζουν λόγω ηλεκτροεγκεφαλικών αφυπνίσεων που οφείλονται σε έντονες εισπνευστικές προσπάθειες χωρίς να υπάρχουν οι τυπικές άπνοιες και υπόπνοιες

***PLMs (periodic limb movements):** Περιοδικές κινήσεις των ποδιών που προκαλούν ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις και πιθανόν υπνηλία.

***OSA (obstructive sleep apnea).**

ΘΕΣΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (standard polysomnography) έλαβε το όνομα αυτό και θεσμοθετήθηκε το 1991 (ΦΕΚ 156Α Π.Δ. 427 11/10/1991), είχε δε κοστολογηθεί στις 50.000 δραχμές (147 Ευρώ), πο-

σόν που παραμένει έως σήμερα. Στην πρώτη αυτή εκδοχή συμπεριελάμβανε και μέτρηση της οισοφάγιας πίεσης. Το 1994 το Κ.Ε.Σ.Υ. (Αριθμός Απόφασης 5 της 105^{ης} ολομέλειας 4/3/1994) αποφάσισε ότι: Οι εξετάσεις πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου, θα πρέπει να εκτελούνται σε εξειδικευμένες κλινικές νοσοκομείων που διαθέτουν την απαραίτητη υποδομή, από Ειδικούς Πνευμονολόγους με ανάλογη εμπειρία.

Με την απόφαση 16 της ολομέλειας του Κ.Ε.Σ.Υ. 20-7-1995 που ισχύει έως σήμερα, η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου περιλαμβάνει:

- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δυο απαγωγών
- Ηλεκτροοφθαλμογράφημα δυο απαγωγών
- Ηλεκτρομυογράφημα υπογενειδίου μυός
- Ηλεκτρομυογράφημα πρόσθιου κνημιαίου μυός
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα μιας απαγωγής
- Ροή αέρος στη μύτη και στο στόμα
- Κίνηση θωρακικού τοιχώματος
- Κίνηση κοιλιακού τοιχώματος
- Κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο.

Στην ίδια απόφαση αναφέρεται ότι: “Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου να γίνεται σε εξειδικευμένες κλινικές νοσοκομείων που διαθέτουν την απαραίτητη υποδομή” αλλά τώρα “από έμπειρους ιατρούς πνευμονολόγους ή νευρολόγους ή ψυχίατρους ή νευρολόγους ψυχίατρους” (προστίθενται και οι νευρολόγοι και οι ψυχίατροι). Επίσης τονίζει πάλι ότι: “Οι γιατροί που ασχολούνται με την μελέτη ύπνου πρέπει να έχουν αποδεδειγμένη εμπειρία στο συγκεκριμένο αντικείμενο”. Δυστυχώς μέχρι σήμερα, παρά τις προσπάθειες των αρμοδίων Ιατρικών Εταιρειών Ύπνου και τις προτάσεις προς το ΚΕΣΥ, δεν έχει ξεκαθαριστεί ποιά είναι η “αποδεδειγμένη εμπειρία στο συγκεκριμένο αντικείμενο” ούτε ποιά είναι “η απαραίτητη υποδομή”. Στο πλαίσιο αυτής της σύγχυσης λειτουργούν “εργαστήρια” ύπνου, κυρίως στον ιδιωτικό τομέα, από πνευμονολόγους, χωρίς την κατάλληλη εξειδίκευση στο συγκεκριμένο αντικείμενο, χωρίς ούτε την κατάλληλη υποδομή χώρων ούτε καταγραφικών μηχανημάτων.

Οι απαντήσεις των εξετάσεων τέτοιων εργαστηρίων δίδονται στους ασθενείς χωρίς να προηγηθεί ανάλυση της καταγραφής (scoring) και συχνά οι εξετάσεις γίνονται με καταγραφή μόνον των παραμέτρων του αναπνευστικού (παράτυπο, διότι η περιγραφή της εξέτασής στο ΦΕΚ προβλέπει και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλε-

κτροοφθαλμογράφημα και ηλεκτρομυογράφημα και βάσει αυτής υπογράφονται οι συμβάσεις με τα ασφαλιστικά ταμεία).

Η αδυναμία των Πνευμονολόγων και των θεσμικών τους οργάνων να επιβάλλουν ξεκάθαρο θεσμικό πλαίσιο (όπως π.χ. στην απαραίτητη εκπαίδευση) έχει οδηγήσει τις ιατρικές εταιρείες άλλων ειδικοτήτων, κυρίως των ωτορινολαρυγγολόγων, να διεκδικούν το δικαίωμα πραγματοποίησης μελετών ύπνου.

Η γνώμη όλων σχεδόν των ειδικών στην Ελλάδα αλλά και παγκοσμίως, είναι ότι για την ανάληψη ευθύνης γνώμιατευσης των μελετών ύπνου και χειρισμό των ασθενών αυτών είναι απαραίτητη τουλάχιστον εξάμηνη εκπαίδευση, μετά την ειδικότητα, σε ειδικό κέντρο ύπνου. Σε χώρες του εξωτερικού η εκπαίδευση αυτή είναι από 6 έως 18 μήνες (π.χ. Γερμανία 18 μήνες) και συχνά απαιτούνται εξετάσεις για την αναγνώριση της (π.χ. ΗΠΑ).

Ιδιαίτερα χρήσιμες πληροφορίες μπορεί να βρει κανείς στο κείμενο της American Academy of Sleep Medicine, με τίτλο "Standards for accreditation of a sleep-related breathing laboratory" έκδοση Μαρτίου 2002 (e-mail: aa-sm@aasmnet.org).

Τέλος, η ανάληψη δαπάνης από Ασφαλιστικούς φορείς της προμήθειας συσκευών CPAP έγινε με απόφαση του Κ.Ε.Σ.Υ το 1991 (Αριθμός Απόφασης 17 της 90^{ης} ολομέλειας 5/12/1991) και με υπουργική απόφαση που επακολούθησε, στην απόφαση μεταξύ άλλων αναφέρεται ότι: "Λόγω του υψηλού κόστους της συσκευής, η γνώμιατευση για τη χρήση CPAP πρέπει να συνοδεύεται από αναλυτική έκθεση από την πρώτη και δεύτερη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου στην οποία θα είναι εμφανής η σταδιοποίηση του ύπνου, ο ποσοτικός προσδιορισμός της αναπνευστικής λειτουργίας και η διάγνωση των διαταραχών με τη χρήση της συσκευής CPAP".

SUMMARY

Polysomnography sleep study and the sleep laboratory

Vagiakis Em.

*The sleep laboratory consists of the patient testing area, the attending personel and the recording apparatus. Among the various types of sleep studies, standard polysomnography, which records parameters of sleep and respiration, is considered as the gold standard. Manual scoring is necessary, additional to the automated scoring in order to avoid serious mistakes. Before the use of CPAP at home, a sleep study titration of the optimum pressure and control of possible side effects should be performed. In Greece, polysomnography obligatorily includes parameters of sleep and respiration. The sleep laboratories must reside in hospitals and the physician running a sleep lab must have a proved training and experience in this field. **Pneumon 2004, 17(2):138-144.***

Key words: Sleep laboratory, polysomnography, CPAP titration, sleep study, manual scoring, sleep study, indications

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Indications and Standards for Cardiopulmonary Sleep Studies. Am Rev Respir Dis 1989;559-568
2. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures. American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Sleep 1997; 20(6):406-422.
3. Chesson AL Jr., Ferber RA, Fry JM et al. The Indications for Polysomnography and Related Procedures. An American Sleep Disorders Association Review. Sleep 1997; 20(6):423-487.
4. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults. Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. American Academy of Sleep Medicine. Sleep 1999; 22(5):667-689.
5. American Sleep Disorders Association Standards of Practice: Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea.

- Sleep 1994; 17:372-377.
6. Ferber R, Millman R, Coppola M, et al. American Sleep Disorders Association Standards of Practice: Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Sleep 1994; 17:378-392.
 7. Berry RB, Parish JM, Hartsek M, et al. The use of autotitrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep 2002; 25:148-73.
 8. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Washington, DC. National Institute of Health 1968; Publ No 204.
 9. Meoli AL, Casey KR, et al. Hypopnea in Sleep-Disordered Breathing in Adults. Sleep 2001; 24(4):469-70.

Ρύθμιση της αλλεργίας και του άσθματος από τους υποπληθυσμούς Vβ των T-λεμφοκυττάρων

Π. Μπακάκος,
Γ. Χειλάς

Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α
“ΣΩΤΗΡΙΑ”

Λέξεις κλειδιά: T-λεμφοκύτταρα, Vβ-υποπληθυσμοί, άσθμα, αλλεργία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων στη ρύθμιση της παραγωγής των αντισωμάτων είναι καλά τεκμηριωμένος, και τώρα πλέον αντιλαμβανόμαστε με ποιό τρόπο τα ειδικά T-λεμφοκύτταρα συνεργάζονται με τα ειδικά B-λεμφοκύτταρα. Τα T-κύτταρα διαθέτουν πολύ ακριβή συστήματα αντιγονικής αναγνώρισης και αναγνωρίζουν τα αντιγόνα μέσω ενός υποδοχέα, του υποδοχέα των T-κυττάρων. Ο υποδοχέας αυτός αποτελείται από δυο αλυσίδες α- και β-. Είναι γνωστό ότι, μέσω της παραγωγής κυτταροκινών, τα T-λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής των αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους σχετικά με τη λειτουργικότητα υποπληθυσμών T-λεμφοκυττάρων, όπως αυτοί καθορίζονται από τη β-αλυσίδα του υποδοχέα τους, έχουν δείξει ότι υπάρχουν λειτουργικές διαφορές μεταξύ αυτών των υποπληθυσμών. Στον ανθρώπινο οργανισμό, η ανάλυση της χρησιμοποίησης των υποπληθυσμών των T-λεμφοκυττάρων σε περιοχές φλεγμονής, όπως οι αεραγωγοί, μπορεί να ρίξει φως στους μηχανισμούς οι οποίοι οδηγούν στην παθογένεια της φλεγμονής. Αυτές οι μελέτες προσφέρουν περαιτέρω ενθάρρυνση σε εκείνους, που πιστεύουν στη σημασία των T-λεμφοκυττάρων στην παθογένεση του άσθματος και δημιουργούν νέες προοπτικές στην έρευνα της φλεγμονής και των υποκείμενων μηχανισμών της. *Πνεύμων 2004, 17(2):145-149.*

Ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων στη ρύθμιση της παραγωγής των αντισωμάτων είναι καλά τεκμηριωμένος, και τώρα πλέον αντιλαμβανόμαστε πολλά σχετικά με το πώς τα ειδικά για ένα αλλεργιογόνο T-λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν με τα ειδικά B-λεμφοκύτταρα, οδηγώντας στην παραγωγή της IgE^{1,2}.

Πιο αναλυτικά, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το άσθμα χαρακτηρίζεται από αυξημένους αριθμούς ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων στο βρογχικό βλεννογόνο και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)^{3,4}. Όπως ακριβώς η IL-4 εμπλέκεται σε αλλαγή ισotyπών προς την IgE, τα T-λεμ-

Αλληλογραφία:
Π. Μπακάκος
Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας Ν.Ν.Θ.Α.
Μεσογείων 152, Αθήνα

φοκύτταρα παράγουν έναν αριθμό άλλων κυτταροκινών οι οποίες εμπλέκονται στην παθογένεση της φλεγμονής των αεραγωγών.

Ειδικότερα, η IL-5 είναι μια κρίσιμη κυτταροκίνη για τη διαφοροποίηση, ενεργοποίηση και επιβίωση των ηωσινοφίλων⁵. Η IL-5 καθώς και η mRNA έκφρασή της αυξάνονται στους αεραγωγούς των ασθματικών^{6,7}, ενώ η εισπνοή ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IL-5 προκαλεί ηωσινοφιλία στα πτύελα και αυξημένη μη ειδική βρογχική υπεραντιδραστικότητα στους ασθματικούς⁸.

Η κυτταροκίνη των Τ-λεμφοκυττάρων ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) αναστέλλει τις δράσεις της IL-4 στα Τ- και Β-λεμφοκύτταρα⁹, αλλά έχει προφλεγμονώδεις δράσεις στα μακροφάγα, ηωσινόφιλα, ενδοθηλιακά κύτταρα και σε άλλα συστατικά των αεραγωγών¹⁰⁻¹².

Αν και η IFN-γ θεωρήθηκε πως ήταν η γνήσια αντι-αλλεργική κυτταροκίνη, και ότι η αλλεργία και το άσθμα πιθανώς να οφείλονται σε μείωση στην παραγωγή της, στην πραγματικότητα τα Τ-λεμφοκύτταρα, στο BAL ασθενών με άσθμα, έχουν μία αυξημένη ικανότητα για παραγωγή IFN-γ¹³ και η θεραπεία με υποδερμική ή εισπνεόμενη ανασυνδυασμένη IFN-γ δεν έχει κανένα ευεργετικό αποτέλεσμα στο κορτικοεξαρτώμενο άσθμα, αν και μειώνει την ηωσινοφιλία στο αίμα¹⁴.

Όταν μελετάμε το ρόλο των Τ-λεμφοκυττάρων στο άσθμα, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι τα Τ-κύτταρα διαθέτουν πολύ ακριβή συστήματα αντιγονικής αναγνώρισης. Τα Τ-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα μέσω ενός υποδοχέα, του υποδοχέα των Τ-κυττάρων (T-cell receptor-TCR) ο οποίος συνενεργάζεται αυστηρά με τις γ, δ, ε και ζ αλυσίδες των CD3 μορίων επιφανείας και ο οποίος λειτουργεί ως ένας μετατροπέας σήματος στο εσωτερικό των Τ-κυττάρων. Οι TCRs είναι ετεροδιμερή αποτελούμενα είτε από α/β είτε από γ/δ αλυσίδες, κάθε μία κωδικοποιημένη (όπως ακριβώς οι ανοσοσφαιρίνες στα Β-κύτταρα) από V, D, J, C {variable (V), diversity (D), joining (J), constant (C)} γονιδιακά τμήματα τα οποία υφίστανται σωματική μετάλλαξη κατά τη διάρκεια της εξέλιξης του Τ-κυττάρου¹⁵.

Οι αλυσίδες του CD3 δεν παρουσιάζουν διαφορές αμινοξέων σε διαφορετικά Τ-λεμφοκύτταρα κι έτσι δεν επηρεάζουν την ποικιλία τη σχετιζόμενη με τους TCRs. Τα Vα και Vβ γονιδιακά τμήματα μπορούν να ομαδοποιηθούν σε οικογένειες, με βάση τις ομοιότητες της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας και τα πρωτεϊνικά τους προϊό-

ντα μπορούν να ταυτοποιηθούν με αντισώματα ειδικά για τις οικογένειες αυτές. Μέχρι σήμερα, 30 Vα και 24 Vβ οικογένειες έχουν ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, η ποικιλία που παράγεται από τον τυχαίο συνδυασμό των Vα και Vβ γονιδίων επιτρέπει τη δημιουργία 720 πιθανών ζευγών. Η ποικιλομορφία που απαιτείται για την αναγνώριση της πληθώρας των αντιγόνων αυξάνεται περαιτέρω με την ευκαμψία των δεσμών μεταξύ των γονιδιακών τμημάτων και την ποικιλία της περιοχής N (δηλαδή την προσθήκη νουκλεοτιδίων που δεν ανήκουν στο γονιδίωμα στα σημεία σύνδεσης), η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της σωματικής μετάλλαξης. Η υπερμεταβλητότητα της V(D)J διαδικασίας οδηγεί σε μία σχεδόν αμέτρητη κλίμακα πιθανών αλληλουχιών αμινοξέων στο σημείο αναγνώρισης του αντιγόνου και συνεπώς στην ικανότητα αναγνώρισης μιας σχεδόν ατελείωτης ποικιλίας αντιγόνων. Οι TCR α και β αλυσίδες έχουν έκαστη τρία σημεία επαφής με το σύμπλεγμα αντιγόνου-πεπτιδίου μεγίστου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Αυτές ονομάζονται περιοχές καθοριστικές της συμπληρωματικότητας (Complementarity Determining Regions-CDR). Οι CDR1 και CDR2 περιοχές συνδέονται με τις πολυμορφικές περιοχές του μορίου MHC, ενώ η περιοχή CD3 αποτελεί το σημείο σύνδεσης του αντιγόνου. Σε γενικές γραμμές, οι CDR1 και CDR2 περιοχές προέρχονται γενετικά από τις περιοχές του τμήματος V ενώ οι CDR3 περιοχές προέρχονται από τις περιοχές σύνδεσης Vα-Jα και Vβ-Dβ-Jβ.

Η απάντηση των Τ-λεμφοκυττάρων ενός απόμου στα αντιγόνα εξαρτάται από τους διαφορετικούς υποπληθυσμούς των Τ-κυττάρων, οι οποίοι είναι γνωστό ότι επηρεάζονται από τους απλότυπους HLA του απόμου, αλλά και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έκθεση σε αντιγόνα ή υπεραντιγόνα¹⁶. Τα αντιγόνα που έχουν πολύ περιορισμένο εύρος επιτόπων, μπορεί να αναγνωριστούν από πολύ συγκεκριμένους TCRs.

Σε ένα μοντέλο αλλεργικού άσθματος στα ποντίκια, βρέθηκε ότι η ανοσολογική απάντηση αλλεργιογόνο OVA (ovalbumin) εμπλέκει κυρίως Vβ8 Τ-λεμφοκύτταρα (δηλαδή Τ-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν στον υποδοχέα τους το Vβ8 γονίδιο) και λιγότερο Vβ2 Τ-λεμφοκύτταρα¹⁷⁻¹⁸. Στο μοντέλο αυτό, η *in vitro* παραγωγή της IgE από τα Β-λεμφοκύτταρα ενεργοποιείται μόνο υπό την παρουσία των Vβ8 Τ-λεμφοκυττάρων. Αντίθετα, τα

Vβ2 T-λεμφοκύτταρα, όχι μόνο δεν διεγείρουν, αλλά φαίνεται ότι μπορεί και να αναστείλουν την παραγωγή της IgE¹⁷. Επιπρόσθετα, παθητική μεταφορά ενεργοποιημένων Vβ8 T-λεμφοκυττάρων σε υγιή μη ευαίσθητοποιημένα ποντίκια προκαλεί παραγωγή της ειδικής IgE *in vivo*¹⁸. Στο ίδιο πειραματικό μοντέλο, άλλοι ερευνητές αργότερα βρήκαν ότι θεραπεία με αντι-Vβ8 αντισώματα αναστέλλει την ηωσινοφιλική διήθηση και την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών¹⁹. Τα ευρήματα αυτών των μελετών δείχνουν το σημαντικό ρόλο των Vβ8 T-λεμφοκυττάρων στη σύνθεση της IgE στα ποντίκια και επιβεβαιώνουν τη σημασία των T-λεμφοκυττάρων στην αλλαγή ισότυπου προς την IgE. Ωστόσο, δημιουργείται εύλογα το ερώτημα γιατί T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν διαφορετικούς επίτοπους του ίδιου μορίου διαφέρουν στην ικανότητά τους να ελέγχουν την παραγωγή της IgE. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων, ανάλογα με τον υποπληθυσμό που ανήκουν, μπορεί να ευνοεί την εμφάνιση Th2 φαινοτύπου. Υπέρ αυτής της άποψης συνηγορεί το γεγονός ότι τα Vβ8 T-λεμφοκύτταρα βρέθηκε να παράγουν περισσότερη IL-4 και λιγότερη IFN-γ συγκριτικά με τα Vβ2 T-λεμφοκύτταρα²⁰.

Στον ανθρώπινο οργανισμό, η ανάλυση της χρησιμοποίησης των οικογενειών των TCRs σε περιοχές φλεγμονής, όπως οι αεραγωγοί, μπορεί να ρίξει φως στους μηχανισμούς οι οποίοι οδηγούν στο σχηματισμό των διαφορετικών υποπληθυσμών των T-κυττάρων²¹. Στο περιφερικό αίμα, το ρεπερτόριο των TCRs, μέσα σε μία δεδομένη Vβ οικογένεια, είναι πρακτικά πάντοτε πολυκλωνικό, αλλά μονοκλωνικοί T-πληθυσμοί έχουν ταυτοποιηθεί στους αεραγωγούς τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς²²⁻²⁶. Αυτό το είδος της ανάλυσης μας επέτρεψε να ανιχνεύσουμε κλωνική ανάπτυξη T-λεμφοκυττάρων στους αεραγωγούς στη σαρκοείδωση^{22,23}, στην εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα^{25,26} και στο άσθμα. Η κλωνική αυτή ανάπτυξη μπορεί επίσης να καθορίσει εάν η ενεργοποίηση των T-κυττάρων που παρατηρείται στους ασθματικούς αεραγωγούς είναι ένα ειδικό ή μη ειδικό φαινόμενο. Είναι ενδιαφέρον ότι η πρόκληση με αντιγόνο στους ανθρώπινους αεραγωγούς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση νέων κλωνικών υποπληθυσμών T-λεμφοκυττάρων που δεν είναι παρόντες αρχικώς και δεν διαπιστώνονται μετά από πρόκληση με φυσιολογικό ορό²⁶. Σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι ασθματικοί ασθε-

νείς με σοβαρό μη ελεγχόμενο άσθμα, εμφανίζουν στο βρογχοκυψελιδικό τους έκπλυμα (BAL) αυξημένο αριθμό Vβ8 T-λεμφοκυττάρων, σε σύγκριση με ήπιους ασθματικούς και υγιείς²⁷. Τέλος, σε ήπιους ασθματικούς βρέθηκε ότι υποπληθυσμοί T-λεμφοκυττάρων που καθορίζονται από διαφορετικά Vβ γονίδια (εκφράζουν διαφορετική β-αλυσίδα στον υποδοχέα τους) στο BAL, εμφανίζουν διαφορές στην ικανότητά τους να παράγουν Th1 ή Th2 κυτταροκίνες²⁸.

Αυτές οι μελέτες προσφέρουν περαιτέρω ενθάρρυνση σε εκείνους που πιστεύουν στη σημασία των T-λεμφοκυττάρων στην παθογένεση του άσθματος και υποστηρίζουν την άποψη ότι θα έπρεπε να στοχεύουμε περισσότερο στη λειτουργία των T-κυττάρων και των προασθματικών κυτταροκινών, όπως η IL-5, παρά στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ατοπική ευαίσθητοποίηση, όπως η IL-4 και η IgE. Η περιορισμένη χρήση των γονιδίων της TCR V περιοχής, προκειμένου να αναγνωρίσουμε συγκεκριμένους επίτοπους, μπορεί επίσης να επιτρέψει την εφαρμογή μεμονωμένων στρατηγικών ειδικής ανοσοπαρέμβασης για τις αλλεργίες εκείνες στις οποίες εμπλέκεται ένας περιορισμένος αριθμός αντιγόνων.

Ένα παράδειγμα της δυναμικής αυτής της προσέγγισης είναι το μοντέλο της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης (Myelin Basic Protein-MBP) που προκαλεί πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα (EAE) στα ποντίκια. Η νόσος αυτή θεωρείται ότι αποτελεί παράδειγμα αυτοάνοσης νόσου που υποκινείται από τα T-λεμφοκύτταρα και έχει αξιοσημείωτες ομοιότητες στην παθολογοανατομία της με την πολλαπλή σκλήρυνση στον άνθρωπο. Η κύρια T-κυτταρική απάντηση στην MBP περιλαμβάνει κύτταρα που εκφράζουν είτε το Vβ8 ή το Vβ13 γονιδιακό τμήμα και έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με ένα συνδυασμό αντι-Vβ8 και αντι-Vβ13 αντισωμάτων μπορεί ταυτόχρονα να προλάβει ή να θεραπεύσει την EAE²⁹. Οι θεραπευτικές στρατηγικές, που θα χρησιμοποιούσαν αντιδιστυπικά αντισώματα ή αντισώματα ειδικά έναντι κάποιας οικογένειας TCR, θα μπορούσαν να έχουν το θεωρητικό πλεονέκτημα ότι καταστρέφουν μόνο πολύ ειδικά υποσύνολα T-κυττάρων, σε αντίθεση με στρατηγικές που κατευθύνονται έναντι στο CD4 ή άλλους περισσότερο ευρέως εκφρασμένους δείκτες επιφανείας. Παρόλα αυτά, αυτή η προσέγγιση περιορίζεται από την ανάγκη να παραχθούν αντι-Vβ ή

αντι-ιδιοτυπικά αντισώματα που θα μπορούν να αντιδράσουν με τα σχετικά Τ-λεμφοκύτταρα απόμων με διαφορετικούς MHC απλότυπους καθότι, όπως ήδη ανα-

φέρθηκε, το αντιγόνο δεν αναγνωρίζεται από το Τ-λεμφοκύτταρο μόνο του, αλλά ως σύμπλεγμα με το μόριο του μεγίστου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC).

SUMMARY

Allergy and asthma regulation by T cells V_{β} subsets

Bakakos P., Cheilas G.

*The importance of T cells in regulating antibody production is well established and we understand a great deal about the mechanism that allergen-specific T cells interact with allergen specific B cells. T cells have very precise antigen recognition requirements. It is well known that T cells play a major role in the regulation of inflammation in bronchial asthma, possibly through the production of cytokines. It has been demonstrated in animal models, but also in humans that T cell subsets, defined by a different β -chain, show functional differences. In the human context, analysis of TCR family usage at sites of inflammation such as the airways, can yield insight into the forces that drive the formation of TCR repertoire and the pathogenesis of inflammation. These studies provide further encouragement to those who believe in the importance of T cells in the pathogenesis of asthma and create new perspectives in the understanding of the mechanisms that underlie inflammation. **Pneumon 2004, 17(2):145-149.***

Key words: T lymphocytes, V_{β} subsets, asthma, allergy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grabstein KH, Maliszewski CR, Shanebeck K et al. The regulation of T-cell-dependent antibody formation in vitro by CD40 ligand and IL-2. *J Immunol* 1993; 150:3141-7.
2. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, De Vries JE. Role of IL-4 and IL-13 in synthesis of IgE and expression of CD23 by human B-cells. *Allergy* 1994; 49:576-86.
3. Robinson DS, Bentley AM, Hartnell A, Kay AB, Durham SR. Activated memory T helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function and bronchial responsiveness. *Thorax* 1993; 48:26-32.
4. Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Lymphocyte activation in bronchoalveolar lavage and peripheral blood in atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:958-60.
5. Sanderson CJ, Campbell HD, Young IG. Molecular and cellular biology of eosinophil differentiation factor (interleukin-5) and its effect on human and mouse B cells. *Immunol Rev* 1988; 102:2:50.
6. Hamid Q, Azzawi M, Ying S et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991; 87:1541-6.
7. Sur S, Gleich GJ, Swanson MC, Bartemes KR, Broide DH. Eosinophilic inflammation is associated with elevation of interleukin-5 in the airways of patients with spontaneous symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:661-8.
8. Shi H-Z, Xiao C-Q, Zhong D et al. Effect of inhaled IL-5 on airway hyperreactivity and eosinophilia in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:204-9.
9. Maggi E, Parronchi P, Manetti R et al. Reciprocal regulatory effects of IFN- γ and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J Immunol* 1992; 148:2142-7.
10. Schreiber RD, Celada A, Buchmeier N. The role of interferon-gamma in the induction of activated macrophages. *Ann Inst Pasteur Immunol* 1986; 148:2142-7.
11. Valerius T, Repp R, Kalden JR, Platzer E. Effect of interferon on human eosinophils in comparison with other cytokines. *J Immunol* 1990; 145:2950-8.
12. Thornhill MH, Wellicome SM, Mahiousz DL et al. Tumor necrosis factor combines with IL-4 or IFN-gamma to selectively enhance endothelial cell adhesiveness for T cells. The contribution of vascular cell adhesion mole-

- cule-1-dependent and -independent binding mechanisms. *J Immunol* 1991; 146:592-8.
13. Krug N, Madden J, Redington AE et al. T-cell cytokine profile evaluated at the single cell level in BAL and blood in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 14:319-26.
 14. Boguniewicz M, Schneider LC, Milgrom H et al. Treatment of steroid-dependent asthma with recombinant interferon-gamma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:785-90.
 15. Alt FW, Oltz EM, Young F et al. VDJ recombination. *Immunol Today* 1992; 13:306-14.
 16. Akolkar PN, Gulwani-Akolkar B, Pergolizzi R, Bigler RD, Silver J. Influence of HLA genes on T cell receptor V segment frequencies and expression levels in peripheral blood lymphocytes. *J Immunol* 1993; 150:2761-73.
 17. Renz H, Bradley KL, Marrack P, Gelfand EW. T cells expressing variable elements of T-cell receptor β 8 and β 2 chain regulate murine IgE production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:6438-42.
 18. Renz H, Bradley KL, Saloga J et al. T cells expressing specific V β elements regulate immunoglobulin E production and airways responsiveness in vivo. *J Exp Med* 1993; 177:1175-80.
 19. Hofstra CL, Van Ark I, Savelkoul HFJ et al. V β 8 T lymphocytes are essential in the regulation of airway hyperresponsiveness and bronchoalveolar eosinophilia but not in allergen-specific IgE in a murine model of allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:1571-80.
 20. Renz H, Bradley K, Gelfand EW. Production of IL-4 and IFN- γ by TCR-V β -expressing T-cell subsets in allergen-sensitized mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14:36-43.
 21. Pannetier C, Even J, Kourisky P. T-cell repertoire diversity and clonal expansions in normal and clinical samples. *Immunol Today* 1995; 16:176-81.
 22. Grunewald J, Janson CH, Eklund A et al. Restricted V α 2.3 gene usage by CD4 T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLA-DR3. *Eur J Immunol* 1992; 22:129-33.
 23. Trentin L, Zambello R, Facco M et al. Selection of T-lymphocytes bearing limited TCR-V β regions in the lung of hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:587-96.
 24. Wahlstrom J, Berlin M, Lundgren R et al. Lung and blood T-cell receptor repertoire in extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir J* 1997; 10:772-7.
 25. Gelder CM, Peters MJ, O'Connor BJ et al. Restriction of endobronchial T-cell V α gene usage in atopic asthma. *Thorax* 1993; 48:458P.
 26. Dasmahaparta J, Hodges E, Smith JL et al. T-cell receptor V β gene usage in bronchoalveolar lavage and peripheral blood T-cells from asthmatic and normal subjects. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 363-374.
 27. Hauk PJ, Wenzel SE, Trumble AE, Szeffler SJ, Leung DY. Increased T-cell receptor V beta 8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid of subjects with poorly controlled asthma: a potential role for microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:37-45.
 28. Bakakos P, Pickard C, Smith JL, Frew AJ. TCR usage and cytokine expression in blood and BAL T cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:295-301.
 29. Zaller DM, Osman G, Kanagawa O, Hood L. Prevention and treatment of murine experimental allergic encephalomyelitis with T cell receptor V β -specific antibodies. *J Exp Med* 1990; 171:1943-1955.

Νεώτερες εξελίξεις στη διαγραμματική διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

Ν. Θεάκος¹,
Α. Λούκος²,
Μ. Βασιλείου³,
Π. Μπεχράκης¹

¹Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ²Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο "Ερυθρός Σταυρός", ³Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λέξεις κλειδιά: Αέρια αρτηριακού αίματος, Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, Διάγραμμα οξεοβασικής ισορροπίας, Διάγραμμα Grogono, Διάγραμμα Siggaard-Andersen, Λογισμικό πρόγραμμα Oxygen Status Algorithm

Αλληλογραφία:
Νικόλαος Θεάκος,
Κοσμά Αιτωλού 3, Μαρούσι, Τ.Κ. 151 25,
Τηλέφωνα: 210-6198528, 6972 016995
e-mail: ntheakos@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σκοπός της εργασίας ήταν ο έλεγχος της αξιοπιστίας ενός νέου διαγράμματος για τη διάγνωση των διαταραχών των αερίων αίματος που κατασκευάστηκε από τον Α. Grogono. Στη μελέτη συμμετείχαν 114 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) από τους οποίους ελήφθησαν 3122 δείγματα αερίων αρτηριακού αίματος, που διαγνώστηκαν από το διάγραμμα Grogono, το διάγραμμα Siggaard-Andersen (S-A), το λογισμικό πρόγραμμα "Oxygen Status Algorithm" (O.S.A.), καθώς και από δύο έμπειρους εντατικολόγους ιατρούς. Τα αποτελέσματα της εργασίας έδειξαν ότι: 1) Το διάγραμμα Grogono παρουσίασε την υψηλότερη διαγνωστική συμφωνία με τις υπόλοιπες μεθόδους που κυμάνθηκε από 59,7% έως 72,5%. 2) Το ποσοστό συμφωνίας του διαγράμματος Grogono με το λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A." (70,5%) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο ($p < 0,001$) συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό συμφωνίας του με το διάγραμμα "S-A" (59,7%). 3) Τα ποσοστά συμφωνίας του διαγράμματος Grogono με τους δύο ειδικούς ιατρούς (72,5% και 62,1% αντίστοιχα) ήταν σημαντικά μεγαλύτερα ($p < 0,001$) συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά συμφωνίας του διαγράμματος "S-A" (48,3% και 56,4% αντίστοιχα). 4) Οι ειδικοί ιατροί διαφώνησαν μεταξύ τους περίπου στο 1/3 του συνόλου των δειγμάτων αερίων αίματος. Επιπρόσθετα, παρουσίασαν σημαντική συγκριτική διαφοροποίηση ($p < 0,001$) απέναντι στις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους. Συμπερασματικά, παρόλη τη διαγνωστική υπεροχή που παρουσιάζει το νέο προτεινόμενο διάγραμμα Grogono έναντι του κλασσικού διαγράμματος "S-A", εντούτοις, τα επιμέρους ποσοστά συμφωνίας του με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους κυμαίνονται κάτω από 75%. Συνεπώς, το νέο διάγραμμα δεν μπορεί να διεκδικήσει τον τίτλο της "πρότυπης διαγνωστικής μεθόδου" και να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. *Πνεύμων 2004, 17(2):150-158.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρώτη επίσημη περιγραφή διαταραχών της οξεο-βασικής ισορροπίας δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Lancet* το 1831 κατά την περίοδο της επιδημίας της ασιατικής χολέρας στην Αγγλία¹. Από τότε και μέχρι σήμερα έχει επιτευχθεί τεράστια επιστημονική και τεχνολογική πρόοδος τόσο στον εργαστηριακό έλεγχο, όσο και στη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Η τεχνολογική επανάσταση των τελευταίων 30 χρόνων οδήγησε στην ανάπτυξη ταχύτατων, εύχρηστων και μικρών σε μέγεθος αναλυτών αερίων αρτηριακού αίματος με αποτέλεσμα, σήμερα, η ανάλυση των αερίων αίματος να αποτελεί εξέταση ρουτίνας προσιτή σε όλους τους κλινικούς ιατρούς. Επιπλέον, η διαγνωστική αξιολόγηση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας έχει πάψει να είναι αντικείμενο μόνον των εξειδικευμένων ιατρών, αλλά αποτελεί πεδίο ενασχόλησης ακόμη και μη ειδικών ιατρών, καθώς και νοσηλευτικού προσωπικού^{2,3}.

Παρόλα αυτά, η αλματώδης τεχνολογική πρόοδος των τελευταίων δεκαετιών στον εργαστηριακό τομέα δεν συνδυάστηκε από ανάλογη πρόοδο στον τομέα της διάγνωσης. Οι διαγραμματικές μέθοδοι, με κλασσικούς εκπροσώπους τα διαγράμματα των Siggaard-Andersen και Davenport, αποτελούν από τη δεκαετία του '70 έως και σήμερα τις κύριες διαγνωστικές μεθόδους που αφορούν στις διαταραχές των αερίων αίματος⁴⁻¹⁰, ενώ, η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας των τελευταίων ετών, δείχνει στασιμότητα στο διαγνωστικό τομέα των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Εξαιρεση αποτελεί ένα νέο διαξονικό διάγραμμα που κατασκευάστηκε από τον A. Grogono^{11,12}. Το διάγραμμα Grogono είναι ένα διαξονικό διάγραμμα που στον οριζόντιο άξονά του απεικονίζεται η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO_2), ως μέτρο του αναπνευστικού παράγοντα και στον κάθετο άξονα η τυποποιημένη περίσσεια βάσεων (SBE), ως μέτρο του μεταβολικού παράγοντα της οξεοβασικής ισορροπίας.

Σκοπός της εργασίας ήταν ο έλεγχος της διαγνωστικής αξίας του διαγράμματος σε σύγκριση με κλασσικές διαγραμματικές μεθόδους καθώς και με εξειδικευμένους ιατρούς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 114 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γ.Π.Ν. "Κοργιαλένιο και Μπενάκειο" του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού.

Από τους ασθενείς ελήφθησαν συνολικά 3122 δείγματα αερίων αρτηριακού αίματος. Το δείγμα σε όλες τις περιπτώσεις ήταν αρτηριακό, η λήψη ήταν αεροστεγής και έγινε με ηπαρινισμένη σύριγγα 2.5 mL, αφού είχαν ληφθεί όλα τα απαραίτητα μέτρα ασφαλείας και αντισηψίας¹³⁻¹⁶. Ο χρόνος μεταξύ δειγματοληψίας και μέτρησης σε καμία περίπτωση δεν ήταν μεγαλύτερος των 2 λεπτών¹⁶. Στη μελέτη, κάθε δείγμα θεωρήθηκε ανεξάρτητο και δόθηκε σε αυτό ένας κωδικός αριθμός. Χρησιμοποιήθηκαν δύο αναλυτές αερίων αίματος τύπου "Radiometer Copenhagen ABL 300" και "Radiometer Copenhagen ABL 510".

Στη συνέχεια κατασκευάστηκε μία προσωπική για κάθε ασθενή, βάση δεδομένων (database), στην οποία γινόταν καθημερινά η εισαγωγή των αποτελεσμάτων όλων των εργαστηριακών εξετάσεων, καθώς και πολλών άλλων παραμέτρων, όπως είναι το είδος της αναπνοής (αυτόματη ή μηχανική), οι παράμετροι της μηχανικής αναπνοής, η χρήση του τεχνητού νεφρού, η χρονική στιγμή και το είδος των χειρουργικών επεμβάσεων, καθώς και οι σημαντικότερες αλλαγές της κλινικής εικόνας των ασθενών. Η εισαγωγή των παραμέτρων των αερίων αίματος στη βάση δεδομένων γινόταν αυτόματα, αμέσως μετά τον υπολογισμό τους από τους αναλυτές των αερίων αίματος. Για τον σκοπό αυτό, δημιουργήθηκε ένα τοπικό δίκτυο μεταξύ ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή και των δύο αναλυτών αερίων αίματος μέσω μίας PCI κάρτας πολλαπλών σειριακών εισόδων και εξόδων, ενώ, για την επεξεργασία των δεδομένων των μετρήσεων, αναπτύχθηκε κατάλληλο λογισμικό πρόγραμμα (software) στην εξειδικευμένη για Data Acquisition, γλώσσα προγραμματισμού "Labview for Windows 98/ME/NT, version 5.0".

Το λογισμικό πρόγραμμα αποτελείται από δύο βασικά τμήματα: Στο πρώτο τμήμα γίνεται η εισαγωγή των στοιχείων του ασθενή (ονοματεπώνυμο, ηλικία, φύλο), η ημερομηνία εισόδου στο νοσοκομείο, η διάγνωση εισόδου, ενώ διατίθεται και ειδικός πίνακας για την κα-

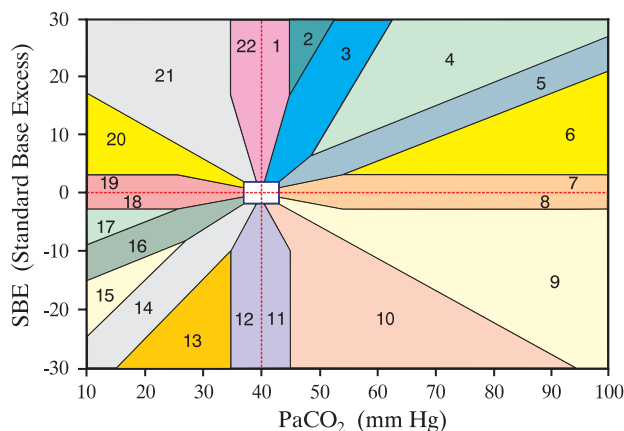
ταγραφή του ιστορικού του ασθενούς. Στο δεύτερο τμήμα γίνεται η εισαγωγή των πρωτογενών μετρήσεων της οξεοβασικής ισορροπίας. Από το σύνολο των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας που υπολογίζουν οι αναλυτές αερίων αίματος, μόνον οι παράμετροι που μετρώνται άμεσα (πρωτογενείς μετρήσεις), δηλαδή το pH, η PaCO_2 , η PaO_2 , η συγκέντρωση (cHb) και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης (SO_2) μεταβιβάζονται, διαμέσου της σειριακής θύρας, στον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Οι υπόλοιποι παράμετροι (δευτερογενείς μετρήσεις), που υπολογίζονται από τους αναλυτές αερίων αίματος με βάση τις πρωτογενείς μετρήσεις, δεν χρησιμοποιήθηκαν από το λογισμικό πρόγραμμα, διότι κάθε μοντέλο αναλυτή αερίων αίματος χρησιμοποιεί τις δικές του μαθηματικές εξισώσεις. Για την αποφυγή υπολογιστικών σφαλμάτων και προκειμένου να υπάρχει ομοιογένεια στον τρόπο υπολογισμού των δευτερογενών παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας, το λογισμικό πρόγραμμα τροφοδοτήθηκε με τις πιο σύγχρονες μαθηματικές εξισώσεις που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία¹⁷⁻¹⁹, ώστε για κάθε δείγμα αίματος να είναι δυνατός ο υπολογισμός των παρακάτω παραμέτρων:

1. Η συγκέντρωση των διττανθρακικών ιόντων στο πλάσμα $[\text{HCO}_3^-]_p$,
2. Η τυποποιημένη συγκέντρωση των διττανθρακικών ιόντων $[\text{HCO}_3^-]_{st}$,
3. Η μεταβολή της συγκέντρωσης των διττανθρακικών ιόντων $\Delta[\text{HCO}_3^-]_p$,
4. Η περίσσεια βάσεων (BE_b),
5. Η τυποποιημένη περίσσεια βάσεων (BE_{st}),
6. Η τυποποιημένη τιμή pH (pH_{st}),
7. Το χάσμα ανιόντων (Anion Gap, AG) και η σχετική μεταβολή του (ΔAG),
8. Ο λόγος $\Delta\text{AG}/\Delta[\text{HCO}_3^-]_p$,
9. Η ολική συγκέντρωση του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα ($\text{Total CO}_2 \text{ cont}$),
10. Οι διορθωμένες, ως προς τη θερμοκρασία του ασθενούς, τιμές του $\text{pH}_{(T)}$ και της $\text{PaCO}_{2(T)}$ ²⁰

Στη συνέχεια, το σύνολο των δειγμάτων αερίων αίματος διαγνώστηκαν από κάθε μία από τις παρακάτω μεθόδους:

1) Το διάγραμμα Grogono. Η βασική ιδέα για την κατασκευή του διαγράμματος (Σχήμα 1) στηρίχθηκε στα προϋπάρχοντα διαγράμματα των Siggaard-Andersen⁴ και J. Severinghaus²¹. Πρόκειται για ένα νέο διαξονικό

διάγραμμα, που στον οριζόντιο άξονά του απεικονίζεται η PaCO_2 ως μέτρο του αναπνευστικού παράγοντα της οξεοβασικής ισορροπίας, ενώ, στον κάθετο άξονα απεικονίζεται η SBE ως μέτρο του μεταβολικού παράγοντα της οξεοβασικής ισορροπίας. Το διάγραμμα αποτελείται από 23 σαφώς αφοριζόμενες περιοχές, που η καθεμία αντιστοιχεί σε μία συγκεκριμένη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Η κατασκευή κάθε περιοχής στηρίχθηκε σε μία μαθηματική εξίσωση που περιγράφει με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια την υπό μελέτη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Η μαθηματική εξίσωση προέκυψε από την ανάλυση των παραμέτρων όλων των ασθενών που εμφάνισαν τη συγκεκριμένη διαταραχή της οξεοβασικής τους ισορροπίας και που τα στοιχεία τους είχαν δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Η τελική μορφή του διαγράμματος ανακοινώθηκε



Σχήμα 1. Διαγνωστικές περιοχές του διαγράμματος Grogono: 1 και 22: Μη Αντιροπούμενη Μεταβολική Αλκάλωση, 2: Μερικώς Αντιροπούμενη Μεταβολική Αλκάλωση, 3: Μέγιστα Αντιροπούμενη Μεταβολική Αλκάλωση, 4: Αναπνευστική Οξέωση και Μεταβολική Αλκάλωση, 5: Μέγιστα Αντιροπούμενη Αναπνευστική Οξέωση, 6: Μερικώς Αντιροπούμενη Αναπνευστική Οξέωση, 7 και 8: Μη Αντιροπούμενη Αναπνευστική Οξέωση, 9 και 10: Μικτή Αναπνευστική και Μεταβολική Οξέωση, 11 και 12: Μη Αντιροπούμενη Μεταβολική Οξέωση, 13: Μερικώς Αντιροπούμενη Μεταβολική Οξέωση, 14: Μέγιστα Αντιροπούμενη Μεταβολική Οξέωση, 15: Αναπνευστική Αλκάλωση και Μεταβολική Οξέωση, 16: Μέγιστα Αντιροπούμενη Αναπνευστική Αλκάλωση, 17: Μερικώς Αντιροπούμενη Αναπνευστική Αλκάλωση, 18 και 19: Μη Αντιροπούμενη Αναπνευστική Αλκάλωση, 20 και 21: Μικτή Αναπνευστική και Μεταβολική Αλκάλωση, 23: Φυσιολογικά Όρια.

το 1998¹¹, ενώ η ηλεκτρονική μορφή του, ως λογισμικό πρόγραμμα, αναπτύχθηκε σε γλώσσα προγραμματισμού JAVA και διατίθεται μέσω του διαδικτύου (INTERNET) στην ιστοσελίδα του A. Grogono (<http://www.acid-base.com/homepage.html>)¹².

2) Το διάγραμμα Siggaard-Andersen (S-A). Κατασκευάστηκε το 1971 από τον Siggaard-Andersen⁴ και αποτελεί εξέλιξη των δύο προγενέστερων διαγραμμάτων του. Θεωρείται ως το κλασικότερο διάγραμμα για τη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, αφενός λόγω της ευρείας χρησιμοποίησής του από τους κλινικούς ιατρούς, αφετέρου διότι σε αυτό στηρίχθηκε η κατασκευή πολλών άλλων μεταγενέστερων διαγραμμάτων. Πρόκειται για ένα διαξονικό διάγραμμα που στηρίζεται στη γραμμική συνάρτηση του pH (οριζόντιος άξονας) με την τιμή $\log PaCO_2$ (κάθετος άξονας), όπως αυτή προκύπτει από την εξίσωση Henderson-Hasselbalch.

3) Το λογισμικό πρόγραμμα "Oxygen Status Algorithm" (O.S.A.). Το πρόγραμμα αναπτύχθηκε από την εταιρία Radiometer-Copenhagen με βάση το διάγραμμα⁴ και τις μελέτες του Siggaard-Andersen²²⁻²⁴. Το λογισμικό πρόγραμμα κατασκευάστηκε για χρήση σε προσωπικούς υπολογιστές σε περιβάλλον DOS και συνοδεύει όλους τους αναλυτές αερίων αίματος της Radiometer-Copenhagen.

4) Δύο πνευμονολόγους ιατρούς, εξειδικευμένους στη μελέτη των αερίων αρτηριακού αίματος, με πολυετή κλινική εμπειρία σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Οι δύο ειδικοί ιατροί ανήκαν στην ομάδα των θεραπόντων ιατρών της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γ.Π.Ν. "Κοργιαλένιο και Μπενάκειο". Θα πρέπει να σημειώσουμε, ότι δεν επιτράπηκε καμία μορφή συνεργασίας μεταξύ των δύο ειδικών ιατρών, ενώ δεν δόθηκε καμία μορφή υποδείξεων, ούτε τέθηκε οποιοδήποτε είδος περιορισμού στον τρόπο ή στη μεθοδολογία των διαγνώσεών τους.

Στατιστική Ανάλυση

Ο έλεγχος της διαγνωστικής συμφωνίας του διαγράμματος Grogono με το διάγραμμα Siggaard-Andersen και το λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A." ξεχωριστά πραγματοποιήθηκε με την κατά ζεύγη σύγκριση των διαγνώσεών τους στο σύνολο των ληφθέντων δειγμάτων αερίων αρτηριακού αίματος. Στη συνέχεια, ελέγξαμε τη διαγνω-

στική συμφωνία και των τριών μεθόδων τόσο με καθένα ειδικό ιατρό ξεχωριστά, όσο και με τους δύο ειδικούς ιατρούς ταυτόχρονα. Ποσοστά συμφωνίας μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων μεγαλύτερα από 80% θεωρήθηκαν υψηλά, από 60% έως 80% μέτρια και μικρότερα από 60% χαμηλά. Η στατιστική διαφοροποίηση μεταξύ των ποσοστών συμφωνίας των μεθόδων ελέγχθηκε με τη δοκιμασία X^2 για σύγκριση δύο αναλογιών με τη διόρθωση κατά Yates.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα αποτελέσματα όλων των δυνατών συγκρίσεων μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του συνόλου των δειγμάτων αερίων αρτηριακού αίματος της μελέτης αυτής. Στον πίνακα αυτό, η πρώτη και κύρια παρατήρηση είναι ότι τα ποσοστά της διαγνωστικής συμφωνίας του διαγράμματος Grogono με όλες τις άλλες μεθόδους αν και υψηλότερα, εντούτοις, κυμαίνονται σε μέτρια επίπεδα (59,7% ως 72,5%). Σημαντική είναι η παρατήρηση, ότι το διάγραμμα Grogono παρουσιάζει τη μικρότερη διαγνωστική του συμφωνία με το διάγραμμα Siggaard-Andersen (59,7%) και τη μεγαλύτερη με τον 1^ο ειδικό ιατρό (72,5%).

Τα ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας του διαγράμματος Siggaard-Andersen με τις υπόλοιπες μεθόδους κυμαίνονται σε χαμηλά επίπεδα (48,3% ως 59,7%). Τονίζεται ιδιαίτερα, ότι το διάγραμμα Siggaard-Andersen εμφανίζει την υψηλότερη διαγνωστική του συμφωνία με το διάγραμμα Grogono. Σημειώνεται, ότι το διάγραμμα Siggaard-Andersen εμφανίζει μικρότερα ποσοστά συμφωνίας με τους δύο ειδικούς ιατρούς (48,3% και 56,4% αντίστοιχα) συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά συμφωνίας του διαγράμματος Grogono και του λογισμικού προγράμματος "O.S.A."

Ο συνδυασμός λογισμικού και διαγράμματος Siggaard-Andersen (Λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A.") φαίνεται ότι βελτιώνει σημαντικά τη διαγνωστική αξία του διαγράμματος. Έτσι, το λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A." εμφανίζει σημαντικά υψηλότερα ποσοστά συμφωνίας ($p < 0.001$), σε σχέση με το διάγραμμα Siggaard-Andersen, σε όλες τις συγκρίσεις του με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους. Το λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A." εμφανίζει τη μεγαλύτερη διαγνωστική συμφωνία με το

Πίνακας 1. Ποσοστά συμφωνίας μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων και των δύο ειδικών ιατρών στο σύνολο των δειγμάτων αερίων αρτηριακού αίματος (n=3122).

	Διάγραμμα Grogono	Διάγραμμα S-A	Λογισμικό Πρόγραμμα O.S.A.	Ειδικός Ιατρός 1ος	Ειδικός Ιατρός 2ος	ΚΑΙ οι δύο Ειδικοί Ιατροί
Διάγραμμα Grogono		59,7 1855	70,5 2201	72,5 2263	62,1 1940	54,2 1683
Διάγραμμα S-A				48,3 1509	56,4 1760	40,6 1266
Λογισμικό Πρόγραμμα O.S.A.				61,1 1906	67,4 2105	51,9 1619
Ειδικός Ιατρός 1ος					67,6 2110	
Ειδικός Ιατρός 2ος						

διάγραμμα Grogono (70,5%). Παρόλο που τα ποσοστά συμφωνίας του με τον 1^ο και 2^ο ειδικό ιατρό κυμαίνονται σε μέτρια επίπεδα (61,1% και 67,4%, αντίστοιχα), εντούτοις, τα ποσοστά αυτά είναι σημαντικά μεγαλύτερα ($p < 0.001$) συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά συμφωνίας του διαγράμματος Siggaard-Andersen με τους δύο ειδικούς ιατρούς.

Τα ποσοστά συμφωνίας των δύο ειδικών ιατρών με όλες τις άλλες διαγνωστικές μεθόδους εμφανίζουν τη μεγαλύτερη διακύμανση και κυμαίνονται από 48,3% έως 72,5%. Ο 1^{ος} ειδικός ιατρός παρουσιάζει σημαντικά ($p < 0,001$) υψηλότερη διαγνωστική συμφωνία με το διάγραμμα Grogono (72,5%), ενώ, ο 2^{ος} ειδικός ιατρός παρουσιάζει σημαντικά ($p < 0,001$) μεγαλύτερη διαγνωστική συμφωνία με το λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A." (67,4%). Επιπρόσθετα, σημαντική ($p < 0,001$) είναι η διαφορά μεταξύ του 1^{ου} (48,3%) και του 2^{ου} (56,4%) ειδικού ιατρού σε σύγκριση με το διάγραμμα του Siggaard-Andersen. Τέλος, ιδιαίτερη εντύπωση προκαλεί το γεγονός, ότι ακόμη και το ποσοστό της διαγνωστικής συμφωνίας μεταξύ των δύο ειδικών ιατρών (67,6%) βρίσκεται σε μέτρια επίπεδα.

Στον Πίνακα 1 αναγράφονται τα ποσοστά συμφωνίας κάθε διαγνωστικής μεθόδου ΚΑΙ με τους δύο ειδικούς ιατρούς ταυτόχρονα, στο σύνολο των δειγμάτων αερίων αρτηριακού αίματος. Στον πίνακα αυτό, η σημαντικότερη παρατήρηση είναι ότι τα ποσοστά συμφω-

νίας του διαγράμματος Grogono και του λογισμικού προγράμματος "O.S.A." και με τους δύο ειδικούς ιατρούς κυμαίνονται σε χαμηλά επίπεδα (54,2% και 51,9% αντίστοιχα), χωρίς να διαφέρουν μεταξύ τους στατιστικά σημαντικά. Αντίθετα, ιδιαίτερη εντύπωση προκαλεί το εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό διαγνωστικής συμφωνίας του διαγράμματος Siggaard-Andersen και με τους δύο ειδικούς ιατρούς, που μόλις ξεπερνά το 40% και διαφέρει σε σημαντικό βαθμό ($p < 0,001$) συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά συμφωνίας του διαγράμματος Grogono και του λογισμικού προγράμματος "O.S.A." που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη ελέγχουμε τη διαγνωστική αξιοπιστία ενός νέου διαγράμματος που κατασκευάστηκε από τον A. Grogono. Πρόκειται για ένα διαξονικό διάγραμμα SBE-PaCO₂, κάθε σημείο του οποίου ορίζεται από ένα ζεύγος τιμών (SBE, PaCO₂). Το όλο διάγραμμα αποτελείται από 23 σαφώς αφορισζόμενες περιοχές, κάθε μία από τις οποίες αντιπροσωπεύει μία συγκεκριμένη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, αμυγλή ή μικτή. Η τεχνική που ακολουθήθηκε για τον έλεγχο της διαγνωστικής αξίας σε κλινικό επίπεδο του νέου προτεινόμενου διαγράμματος χαρακτηρίζεται από την πολλαπλή σύγκρισή του με το κλασσικό διάγραμμα

του Siggaard-Andersen, με το λογισμικό πρόγραμμα "Oxygen Status Algorithm" και με τις διαγνώσεις δύο έμπειρων ιατρών. Προκειμένου να διασφαλίσουμε την αξιοπιστία όλων των μετρήσεων των αερίων αίματος, ανεξάρτητα από το μοντέλο του αναλυτή που χρησιμοποιήθηκε, αναπτύξαμε ένα εξειδικευμένο λογισμικό πρόγραμμα¹⁷⁻¹⁹ το οποίο παρέχει τη δυνατότητα υπολογισμού, με βάση της πρωτογενείς παραμέτρους, όλων των δευτερογενών παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι τα συνολικά ποσοστά συμφωνίας του νέου προτεινόμενου διαγράμματος Grogono με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους κυμαίνονται σε μέτρια επίπεδα. Τονίζεται το γεγονός, ότι το ποσοστό συμφωνίας του διαγράμματος Grogono με το λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A." είναι σημαντικά μεγαλύτερο συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό συμφωνίας του με το διάγραμμα Siggaard-Andersen. Επιπλέον, το διάγραμμα Grogono εμφανίζει σημαντική διαγνωστική διαφοροποίηση με τους δύο ειδικούς ιατρούς. Τα ποσοστά συμφωνίας του διαγράμματος Grogono με τους δύο ειδικούς ιατρούς, παρόλο που κυμαίνονται σε μέτρια επίπεδα, εντούτοις είναι σημαντικά μεγαλύτερα συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά συμφωνίας του διαγράμματος Siggaard-Andersen. Το γεγονός αυτό, καθώς και η παρατήρηση ότι το διάγραμμα Siggaard-Andersen εμφανίζει τα μικρότερα ποσοστά συμφωνίας με όλες τις άλλες διαγνωστικές μεθόδους, αποδίδεται στο ότι το διάγραμμα Siggaard-Andersen περιλαμβάνει μόνο 8 διαγνωστικές περιοχές που δεν μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικές όλων των ειδών (αμιγών και μικτών) των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Η κατασκευαστική αδυναμία του να παρέχει σαφή διάγνωση σε όλες τις περιοχές του, καταδεικνύεται από την παρατήρηση ότι 273 δείγματα αερίων αρτηριακού αίματος, που αποτελούν το 8,7% του συνόλου των δειγμάτων, παρέμειναν χωρίς διάγνωση.

Ο συνδυασμός λογισμικού και διαγράμματος "S-A" (Λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A.") έχει ως σκοπό την εξάλειψη των παραπάνω μειονεκτημάτων, γεγονός που, έμμεσα, βελτιώνει σημαντικά τη διαγνωστική αξία του διαγράμματος. Έτσι, το λογισμικό πρόγραμμα "O.S.A.", σε όλες τις συγκρίσεις του με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους, εμφανίζει ποσοστά συμφωνίας που είναι σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με τα αντίστοιχα πο-

σοστά συμφωνίας του κλασσικού διαγράμματος Siggaard-Andersen.

Τα συνολικά ποσοστά συμφωνίας των δύο ειδικών ιατρών με όλες τις διαγνωστικές μεθόδους κυμαίνονται σε χαμηλά ως μέτρια επίπεδα. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες⁷⁻¹⁰, εντύπωση προκαλεί το μέτριο ποσοστό της συνολικής διαγνωστικής συμφωνίας μεταξύ των δύο ειδικών ιατρών που είναι 67,6%. Το ποσοστό αυτό θεωρείται μάλλον χαμηλό, αν αναλογιστούμε ότι και οι δύο ειδικοί ανήκαν στην ίδια θεραπευτική ομάδα ιατρών που είχε την αποκλειστική ευθύνη της καθημερινής παρακολούθησης και αντιμετώπισης όλων των ασθενών που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη. Συνεπώς, θα ήταν αναμενόμενο, τα μέλη της ίδιας θεραπευτικής ομάδας και ιδιαίτερα οι συγκεκριμένοι ιατροί με την πολυετή πείρα σε μονάδες εντατικής θεραπείας, να εμφάνιζαν πολύ μεγαλύτερο ποσοστό διαγνωστικής συμφωνίας. Το γεγονός ότι διαφωνούν μεταξύ τους περίπου στο 1/3 των δειγμάτων, καθώς και η σημαντική διαφοροποίηση απέναντι στις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους (ο 1^{ος} "συμφωνεί" με Grogono και ο 2^{ος} με O.S.A.) αποδεικνύει ότι ακόμη και σήμερα, παρά την αλματώδη τεχνολογική πρόοδο στην εργαστηριακή διερεύνηση των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας, εξακολουθεί να υφίσταται διχογνωμία μεταξύ των πλέον έμπειρων κλινικών ιατρών στη διάγνωση των διαταραχών των αερίων αίματος.

Προκειμένου να διερευνήσουμε τη μεγάλη διαγνωστική ασυμφωνία των ειδικών ιατρών προχωρήσαμε στην κατά ζεύγη σύγκριση των διαγνώσεων κάθε μίας μεθόδου με τις διαγνώσεις και των δύο ειδικών ιατρών, ταυτόχρονα. Διαπιστώθηκε ότι το διάγραμμα Grogono εμφανίζει τη μεγαλύτερη διαγνωστική συμφωνία η οποία όμως δεν διαφέρει σημαντικά συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό συμφωνίας του λογισμικού προγράμματος "O.S.A.". Αντίθετα, πολύ μικρότερο είναι το ποσοστό συμφωνίας του διαγράμματος Siggaard-Andersen και με τους δύο ειδικούς ιατρούς, γεγονός που επιβεβαιώνει τη γενικότερη χαμηλή διαγνωστική του αξία.

Από τα στοιχεία της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι η χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών οδήγησε στην ανάπτυξη διαγραμμάτων και εξειδικευμένων λογισμικών προγραμμάτων, όπως το διάγραμμα Grogono, καθώς και το λογισμικό "O.S.A.", τα οποία φαίνεται ότι εμφανίζουν μεγαλύτερη διαγνωστική αξία συγκριτικά

με το μέχρι σήμερα ευρέως, και για ιδιαίτερα μακρό χρονικό διάστημα, χρησιμοποιούμενο διάγραμμα Siggaard-Andersen. Ιδιαίτερα το νέο προτεινόμενο διάγραμμα Grogono, παρουσιάζει τα υψηλότερα ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας σε αρκετές από τις συγκρίσεις του με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους, αλλά και με τους δύο ειδικούς ιατρούς. Παρόλη όμως τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί στον τομέα της διαγνωστικής διάγνωσης των διαταραχών των αερίων αίματος, εντούτοις, καμία μέθοδος δεν παρουσιάζει εξαιρετικά μεγάλη διαγνωστική υπεροχή έναντι των υπολοίπων μεθόδων, έτσι ώστε να συγκεντρώνει την καθολική αποδοχή της από τους κλινικούς ιατρούς, γεγονός που θα την καθιστούσε αυτόματα ως την “πρώτη διαγνωστική μέθοδο” στη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας.

Η παρατήρηση αυτή μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, για να αυξηθεί η διαγνωστική ικανότητα των προτεινόμενων μεθόδων, δεν απαιτείται αποκλειστικά και μόνον η χρησιμοποίηση των κατάλληλων μαθηματικών εξισώσεων που να περιγράφουν με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, αλλά επιβάλλεται πλέον η αναθεώρηση ολόκληρης της μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενης διαγνωστικής μεθοδολογίας. Συγκεκριμένα, όλες οι μέχρι σήμερα προτεινόμενες διαγνωστικές μέθοδοι, είτε πρόκειται για απλά διαγράμματα, είτε για λογισμικά προγράμματα^{4-6,9,11,12,25,26}, εμφανίζουν δύο κύρια μειονεκτήματα:

1. Προτείνουν μόνο διάγνωση για κάθε δείγμα αερίων αίματος, χωρίς να παρέχουν τη δυνατότητα μίας ή και περισσότερων πιθανών, **εναλλακτικών** διαγνώσεων. Η ύπαρξη εναλλακτικών διαγνώσεων, ιδιαίτερα σε ορισμένες σύνθετες περιπτώσεις, κρίνεται επιβεβλημένη. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε άλλωστε, ότι όλες οι διαγνωστικές μέθοδοι δεν έχουν ως σκοπό να αντικαταστήσουν διαγνωστικά τον κλινικό ιατρό, ούτε να θέσουν κατηγορηματικές και χωρίς αντίρρηση διαγνώσεις. Αντίθετα, στοχεύουν στην παροχή των κατάλληλων ερεθισμάτων στον θεράποντα ιατρό, ο οποίος σε συνδυασμό με τη θεωρητική κατάρτιση και εμπειρία του, τον υπόλοιπο

εργαστηριακό έλεγχο, την κλινική εξέταση και την παρακολούθηση της κλινικής πορείας του ασθενούς, να είναι σε θέση να επιλέξει την καταλληλότερη από τις παρεχόμενες διαγνώσεις.

2. Είναι δισδιάστατες, δηλαδή χρησιμοποιούν μόνο δύο παραμέτρους της οξεοβασικής ισορροπίας, χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τους την τρίτη και σημαντικότερη διάσταση που είναι ο χρόνος^{11,27}. Κάθε δείγμα αερίων αίματος, δηλαδή, διαγιγνώσκεται ως ανεξάρτητο δείγμα χωρίς να λαμβάνονται υπόψη τα προηγούμενα δείγματα και κατά συνέπεια οι σχετικές μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας του ασθενή.

Συμπερασματικά, μετά από αρκετά χρόνια στασιμότητας στη διεθνή βιβλιογραφία, παρουσιάζεται ένα νέο διαξονικό διάγραμμα το οποίο έρχεται να επιβεβαιώσει τη γενικότερα αποδεκτή μέχρι σήμερα άποψη, ότι η στατική διαγραμματική διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας έχει φθάσει στο μέγιστο των δυνατοτήτων της και δεν μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην περαιτέρω διάγνωση των διαταραχών των αερίων αίματος. Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται ότι το νέο προτεινόμενο διάγραμμα από τον A.W. Grogono παρόλο που παρουσιάζει μεγαλύτερη διαγνωστική συμφωνία, συγκριτικά με το κλασικό διάγραμμα του Siggaard-Andersen, εντούτοις, δεν υπερέχει έναντι του λογισμικού προγράμματος “Oxygen Status Algorithm”.

Συνεπώς, η αναθεώρηση ολόκληρης της μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενης διαγνωστικής μεθοδολογίας καθίσταται πλέον επιβεβλημένη. Οι μεμονωμένες προσπάθειες δημιουργίας νέων λογισμικών προγραμμάτων διάγνωσης των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, με βάση τη δυναμική καταγραφή των μεταβολών των πρωτογενών παραμέτρων σε συνάρτηση με τον χρόνο, καθώς και η παροχή μίας ή και περισσότερων εναλλακτικών διαγνώσεων σύμφωνα με την πολυπλοκότητα της περίπτωσης, δείχνουν τις αλλαγές που έχουν ήδη δρομολογηθεί στον τομέα αυτό και θα μας απασχολήσουν στο άμεσο μέλλον.

SUMMARY

*Latest developments in graphic diagnostic approach of arterial blood gases disturbances**Theakos N., Loukos A., Vassileiou M., Bechrakis P.*

*The objective of the present study was to investigate the diagnostic validity of a new diagrammatic approach to the diagnosis of acid-base balance disorders as proposed by A. Grogono. In order to examine the diagnostic validity of the proposed diagram, 3,122 arterial blood gas samples were drawn from 114 ICU patients and were interpreted using the Grogono diagram and the following approaches as comparators: 1. The Siggaard-Andersen (S-A) chart, 2. The "Oxygen Status Algorithm" (OSA) software and 3. Two physicians with more than 10 years of experience in ICU, considered experts in acid-base balance disorders. Our results showed that: 1. The Grogono diagram presents the higher diagnostic agreement with the other methods ranging from 59.7% to 72.5%; 2. The diagnostic agreement between the Grogono diagram and the OSA software (70.5%) is significantly higher ($p < 0.001$) in comparison to that between the Grogono diagram and the S-A chart (59.7%); 3. The ratios of diagnostic agreement between the Grogono diagram and each one of the two experts (72.5% and 62.1%, respectively) are significantly higher ($p < 0.001$) than those calculated for the "S-A chart" (48.3% and 56.4%, respectively); 4. The two expert physicians disagreed with each other in the diagnosis of 1/3 of the cases of arterial blood gases disturbances. Moreover, they presented significant diagnostic variation in the comparisons with the other methods. In conclusion, the Grogono diagram, although superior to the S-A chart, cannot be safely used for the diagnosis of acid-base balance disorders in everyday clinical practice, because it has been shown to provide inaccurate diagnoses in at least 25% of the cases. **Pneumon 2004, 17(2):150-158.***

Key words: Arterial blood gases, acid-base disturbances, acid-base diagram, Grogono diagram, Siggaard-Andersen chart, Oxygen Status Algorithm software.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Astrup P, Severinghaus J: The History of Blood Gases, Acids and Bases. 1st Edition, Munksgaard, Denmark, 1986; 264-295.
2. Williamson JC. Acid-base disorders: classification and management strategies. Am Fam Physician 1995; 52(2):584.
3. Fall PJ. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. Postgrad Med 2000; 107:249-258.
4. Siggaard-Andersen O: An acid-base chart for arterial blood with normal and pathophysiological reference areas. Scand J Clin Lab Invest 1971; 27:239-245.
5. Davenport HW. The ABC of acid - base chemistry. 6th edition, The University of Chicago Press, Chicago, 1974.
6. Winters RW, Dell RB. Acid - Base Physiology in Medicine. 3d Edition, Little Brown and Company, Boston, Massachusetts, 1978.
7. Theakos N, Loukos A, Vassiliou M, Moukas M, Zaka M, Behrakis P. A simplified pH-logPaCO₂ diagram for the diagnostic approach of simple acid-base disorders. Current Contents 1998; 27-31.
8. Loukos A, Theakos N, Vassiliou M, Fragoulidou E, Zaka M, Behrakis P. A simplified pH-logPaCO₂ diagram for the diagnostic approach of mixed alkalemic acid-base disorders. Current Contents 1998; 41-45.
9. Loukos A, Theakos N, Vassiliou M, Fragoulidou E, Moukas M, Behrakis P. A simplified logPaCO₂ diagram for the diagnostic approach of mixed acidemic acid-base disorders. Current Contents 1998; 47-51.
10. Θεάκος Ν, Λούκος Α, Βασιλείου Μ, Μπεχράκης Π. Αξιολογία και πρακτικότητα ενός νέου απλοποιημένου διαγράμματος pH-PaCO₂ για τη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. ΠΝΕΥΜΩΝ 1998; 11:133-143.
11. Schlichtig R, Grogono A, Severinghaus J. Human PaCO₂ and standard base excess compensation for acid-base imbalance. Crit Care Med 1998; 26:1173-1179.
12. Grogono A. <http://www.acid-base.com/homepage.html>, 2002.

13. Harsten A, Berg B, Inerot S, Muth L. Importance of correct handling of samples for the results of blood gas analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:365-368.
14. Ng R, Dennis R, Yeston N, McNamara-Ward J, Statland B. Factitious cause of unexpected arterial blood-gas results. *N Engl J Med* 1984; 310:1189-1190.
15. AARC clinical practice guideline. Sampling for arterial blood gas analysis. American Association for Respiratory Care. *Respir Care* 1992; 37:913-917.
16. AARC clinical practice guideline. In-vitro pH and blood gas analysis and hemoximetry. American Association for Respiratory Care. *Respir Care* 1993; 38:505-510.
17. Wooten E. Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. *J Appl Physiol* 1999; 86:326-334.
18. Maassen N, Boning D. Blood osmolality in vitro: dependence on base addition, buffer value and temperature. *J Appl Physiol* 1987; 62:2174-2179.
19. Siggaard-Andersen O, Wimberley P, Fogh-Andersen N, Gothgen I. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48:7-15.
20. Siggaard-Andersen O, Wimberley P, Gothgen I, Fogh-Andersen N, Rasmussen J. Variability of the temperature coefficients for pH, PCO₂, and PO₂ in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48:85-88.
21. Severinghaus J. Acid-base balance nomogram -a Boston-Copenhagen detente. *Anesthesiology* 1976; 45:539-541.
22. Siggaard-Andersen O, Siggaard-Andersen M. The oxygen status algorithm: a computer program for calculating and displaying pH and blood gas data. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1990; 203:29-45.
23. Siggaard-Andersen M, Siggaard-Andersen O. Oxygen status algorithm, version 3, with some applications. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 107:13-20.
24. Larsen V, Siggaard-Andersen O. The Oxygen Status Algorithm on-line with the pH-blood gas analyzer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1996; 224:9-19.
25. Hekking M, Lindemans J, Gelsema E. A computer program for the multivariate and graphical monitoring of acid-base data in an intensive care unit. *Proc Ann Symp Comput Appl Med Care* 1995; 52-56.
26. Williams A. ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ* 1998; 317:1213-1216.
27. Sasse S, Chen P, Mahutte C. Variability of arterial blood gas values over time in stable medical ICU patients. *Chest* 1994; 106:187-193.

Η συμμόρφωση των ασθενών με Σύνδρομο Άπνοιας στη θεραπεία με CPAP

Ε. Δασκαλοπούλου¹,
Θ. Χαϊνοπούλου²,
Χ. Κουρτίδου-Παπαδέλη³,
Δ. Παπαδόπουλος⁴,
Μ. Στίγγα⁵,
Ε. Βλαχογιάννης⁶

¹Πνευμονολόγος, ²Νοσηλεύτρια ΤΕ, ³Πνευμονολόγος,
⁴ειδικευόμενος Παθολόγος, ⁵ειδικευόμενη Ψυχία-
τρος, ⁶Παθολόγος, Εργαστήριο Ύπνου, Παθολογική
Κλινική, Γ. Ν. "Άγιος Παύλος", Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Άπνοιας-Υπόπνοιας,
θεραπεία με CPAP, συμμόρφωση, προσαρμοσμέ-
νη συμμόρφωση, επιπλοκές, φύλο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συμμόρφωσης των ασθενών μας που πάσχουν από Σύνδρομο Άπνοιας-Υπόπνοιας Ύπνου (ΣΑΥ) στη θεραπεία με τη συσκευή CPAP καθώς και των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση αυτή. Μελετήθηκαν 138 συνεχείς ασθενείς (114 άνδρες και 24 γυναίκες), μέσης ηλικίας 52 ± 10 (SD) οι οποίοι προσήλθαν, στον προγραμματισμένο επανέλεγχο, τους τρεις τελευταίους μήνες του 1999. Μοναδικό κριτήριο επιλογής τους ήταν η παρουσία ωρομετρική στη συσκευή. Από την ανάλυση των ερωτηματολογίων που συμπλήρωσαν οι ασθενείς καταγράφηκε και αναλύθηκε η συχνότητα των επιπλοκών ή άλλων προβλημάτων από τη χρήση της CPAP, ενώ από τον αριθμό των αναγραφόμενων ωρών στη συσκευή, υπολογίστηκαν οι ώρες λειτουργίας ημερησίως (ΩΛΗ) και η προσαρμοσμένη συμμόρφωση (ΠΣ). Διαπιστώσαμε ότι το 77,5% των ασθενών χρησιμοποιούσε τη συσκευή >4 ώρες ημερησίως ενώ η ΠΣ ήταν $77\% \pm 28$. Ο Απνοϊκός-Υποπνοϊκός Δείκτης της διαγνωστικής μελέτης ήταν η μοναδική παράμετρος που συσχετίστηκε θετικά με τις ΩΛΗ ($p < 0,01$) και την ΠΣ ($p < 0,03$), ενώ ο χρόνος διάρκειας της θεραπείας επηρέασε αρνητικά την ΠΣ ($p < 0,02$). Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες είχαν λιγότερες ΩΛΗ, στατιστικά σημαντικά μικρότερη ΠΣ ($p < 0,02$) και ανέφεραν στατιστικά σημαντικά συχνότερα προβλήματα σε σχέση με το σύντροφό τους απ' ότι οι άνδρες. Γενικά τα αποτελέσματα της συμμόρφωσης των ασθενών μας μπορούν να θεωρηθούν ικανοποιητικά και είναι παρόμοια με αυτά μεγάλων οργανωμένων κέντρων. *Πνεύμων* 2004, 17(2):167-176.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συσκευή CPAP, από το 1981 που δημοσιεύτηκε στο Lancet¹ η πρώτη σχετική μελέτη, αποτελεί την κύρια θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση του Συνδρόμου της Άπνοιας-Υπόπνοιας (ΣΑΥ) και πολλές φορές

Αλληλογραφία:
Ε. Δασκαλοπούλου,
Οικισμός Λήδα-Μαρία,
Άλκηστης II, 57001 Θέρμη, Θεσσαλονίκη,
Τηλ: 2310 473618,
e-mail: efimagra@otenet.gr

τη θεραπευτική λύση που επιλέγεται για την αντιμετώπιση του συνδρόμου της Αυξημένης Αντίστασης των Ανώτερων Αεροφόρων οδών² ή των Συνδρόμων Υποαερισμού στη διάρκεια του ύπνου. Τα τελευταία χρόνια οι θεραπευτικές εφαρμογές της CPAP διευρύνονται και σε άλλα νοσήματα όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η αναπνοή Cheyne-Stokes³.

Στην περίπτωση του ΣΑΥ, η CPAP αποτελεί μια “τεχνική” λύση για ένα μηχανικό πρόβλημα. Είναι μια θεραπεία με υψηλό ποσοστό αποτελεσματικότητας και ελάχιστες αντικειμενικές επιπλοκές. Ωστόσο για να διατηρηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα επιβάλλεται η καθημερινή χρήση της, στην πλειονότητα των ασθενών, εφ’ όρου ζωής. Το γεγονός αυτό αποτελεί το μόνο ουσιαστικό μειονέκτημα της CPAP, διότι απαιτεί την πλήρη συμμόρφωση του ασθενούς προς τις οδηγίες που του έχουν δοθεί από το Εργαστήριο Ύπνου. Είναι γνωστό ότι στα χρόνια νοσήματα η συμμόρφωση των ασθενών στις υποδειχθείσες θεραπείες, είναι μικρή διεθνώς. Ειδικότερα στα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, έχει καταδειχθεί ότι η συμμόρφωση των ασθενών στη χρόνια οξυγονοθεραπεία κυμαίνεται από 50-65%⁴, στη χρήση των νεφελοποιητών από 50-57%⁵ και στη χρήση των εισπνεομένων φαρμάκων από 48-67%⁶.

Μολονότι η CPAP αποτελεί μια δαπανηρή θεραπευτική λύση, έχει αποδειχθεί ότι το καθαρό όφελος για τον ασθενή, την κοινωνία και την οικονομία της υγείας είναι πολλαπλάσιο του κόστους⁷. Είναι συνεπώς πολύ

σημαντικό να ελέγχεται η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία με CPAP, η οποία αποτελεί και δείκτη της αποτελεσματικότητας ενός Εργαστηρίου Ύπνου.

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν η συμμόρφωση των ασθενών του Εργαστηρίου μας στη θεραπεία τους με τη CPAP, καθώς και οι παράγοντες που επηρεάζουν τη χρήση της συσκευής. Εξ όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη δημοσίευση που αφορά σε ελληνικό πληθυσμό.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 138 συνεχείς ασθενείς (Πίνακας 1) οι οποίοι χρησιμοποιούσαν τη συσκευή CPAP και οι οποίοι προσήλθαν, κατά τον προγραμματισμένο επανέλεγχό τους, στο Εργαστήριο Ύπνου κατά τους τρεις τελευταίους μήνες του 1999. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η παρουσία ωρομετρητή στη συσκευή CPAP. Οι 136 ασθενείς έπασχαν από ΣΑΥ και οι 2 από σύνδρομο αυξημένης αντίστασης των ανώτερων αεροφόρων οδών. Η διάγνωση είχε τεθεί μετά από πολυκαταγραφική μελέτη στο παρελθόν (38 μέρες έως 76 μήνες πριν). Όλοι οι ασθενείς είχαν απλή CPAP, πλην τριών που είχαν auto-CPAP και επίσης τριών με συσκευή BiPAP λόγω δυσανοχής των υψηλών εκπνευστικών πιέσεων της απλής CPAP. Κανένας από τους ασθενείς δεν χρειαζόνταν συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου. Σύμφωνα με τις αρχές λειτουργίας του Εργαστηρίου μας, κατά την τιτλοποίηση

Πίνακας 1. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών και στοιχεία από τις πολυπαραμετρικές καταγραφές.

	Ανδρες N=114	Γυναίκες N=24	P
Ηλικία (χρόνια)	50,31±10,18	58,96±8,86	<0,000
BMI (kg/m ²)	34,68±5,45	41,46±6,44	<0,000
Οικογενειακή κατάσταση (Ε)	105 (92%)	21 (87%)	<0,01
Εκπαίδευση (χρόνια)	10,7±3,77	7,75±3,49	<0,003
Κάπνισμα	44 (38,6%)	6 (25%)	NS
Αλκοόλ	27	0	<0,000
Απνοϊκ.-Υποπν. Δείκτ.	62,36±25,29	53,59±27,32	NS
Απνοϊκός Δείκτης	37,61±25,82	22,3±19,09	<0,003
Μέση τιμή SaO ₂ %	90,0±4,41	89,4,92±4,29	NS
Ελάχιστη τιμή SaO ₂ %	62,9±14,04	61,55±16,57	NS
Δείκτης αποκορεσμού	51,1±25,5	52,6±26,39	NS

BMI= Δείκτης μάζας σώματος, Αλκοόλ= τουλάχιστον μια μονάδα (9gr) καθημερινά, Απνοϊκός-Υποπνοϊκός Δείκτης= αριθμός απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου, Δείκτης αποκορεσμού= αριθμός των επεισοδίων πτώσης του SaO₂ κατά 4% τουλάχιστον από τη βασική τιμή ανά ώρα ύπνου, Ε= έγγαμοι.

ση της πίεσης και τις ημέρες που ακολούθησαν έγινε προσπάθεια ώστε να επιλυθούν τα τυχόν προβλήματα και να εκπαιδευτούν οι ασθενείς. Αξιοσημείωτο είναι ότι προσήλθαν για μελέτη όλοι οι προγραμματισθέντες ασθενείς. Αναλύθηκαν τα ερωτηματολόγια συμμόρφωσης των ασθενών. Τα ερωτηματολόγια αυτά καταρτίσθηκαν από το Εργαστήριό μας βάσει της βιβλιογραφίας⁸ και εμπλουτίστηκαν με επιπλέον ερωτήσεις. Αποτελούνται από ερωτήσεις που διερευνούν προβλήματα και συμπτώματα των ασθενών που προκύπτουν από τη χρήση της CPAP. Δεκατέσσερις ερωτήσεις αφορούν στις ανώτερες αεροφόρους οδούς και στα όργανα που έχουν σχέση με την αναπνευστική οδό, 10 ερωτήσεις αφορούν στις εντυπώσεις και στις απόψεις των ασθενών για τη συσκευή και στην επίδρασή της στην ποιότητα του ύπνου, 5 ερωτήσεις στην επίδραση της συσκευής CPAP στις σχέσεις με το σύντροφο και τέλος 5 ερωτήσεις για τις ώρες του ύπνου τους καθώς και για τις ώρες και μέρες ανά μήνα εφαρμογής της συσκευής. Τα ερωτηματολόγια συμπληρώνονται από τους ασθενείς μας με ΝΑΙ ή ΟΧΙ κάθε φορά, κατά τους επανελέγχους τους στο Εργαστήριο Ύπνου.

Ο υπολογισμός των πραγματικών ωρών λειτουργίας της CPAP ημερησίως (ΩΛΗ) έγινε με τη διαίρεση των ωρών των καταγεγραμμένων στον ωρομετρητή δια του αριθμού των ημερών, από την ημερομηνία της αγοράς (Α). Ο έλεγχος της ακρίβειας της αναφοράς (ΑΑ) των ασθενών σχετικά με τις μέρες και ώρες που χρησιμοποιούσαν τη CPAP έγινε με την αφαίρεση του γινομένου του αριθμού των ημερών ενός μηνός επί τον αριθμό των ωρών χρήσης (όπως αναφέρθηκαν) από το γινόμενο των πραγματικών ωρών λειτουργίας (ΩΛΗ) επί το 30 (Β). Επίσης υπολογίστηκε η προσαρμοσμένη συμμόρ-

φωση (ΠΣ%) δηλαδή το ποσοστό του ύπνου στη διάρκεια του οποίου οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν τη συσκευή CPAP σε σχέση με τη συνολική διάρκεια του ύπνου το 24ωρο (όπως αναφέρθηκε από τους ασθενείς), για τις ημέρες του μήνα κατά τις οποίες τη χρησιμοποιούσαν (Γ).

Συγκεκριμένα:

1. ΩΛΗ= ώρες του ωρομετρητή/ημέρες κατοχής του CPAP.
 2. ΑΑ= [ημέρες (το μήνα)* ώρες ύπνου] - ΩΛΗ *30.
 3. ΠΣ= [ΩΛΗ 30/ημέρες (το μήνα) *ώρες ύπνου]*100
- Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πακέτο SPSS.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ως προς την ηλικία, το BMI, τα χρόνια εκπαίδευσης, τη χρήση αλκοόλ και τον απνοϊκό δείκτη (Πίνακας 1). Τα αποτελέσματα της συμμόρφωσης στη θεραπεία αναλύθηκαν συνολικά αλλά και ως προς το φύλο.

Οι ασθενείς κατείχαν τη CPAP (Πίνακας 2) από 20 έως 2.315 μέρες ($x = 562 \pm 505$ μέρες διάμεσος 379 μέρες). Οι συνολικές ώρες λειτουργίας ήταν από 57 έως 14.388 ($x = 2.911 \pm 2.771$ ώρες, διάμεσος 1733) ενώ οι ώρες λειτουργίας ημερησίως (ΩΛΗ) κυμάνθηκαν από 0,429 έως 10,08 ($x = 5,37 \pm 2,00$, διάμεσος 5,54 ώρες/ημέρα).

Σύμφωνα με τις απαντήσεις των ασθενών οι 3 (2%) χρησιμοποιούσαν τη CPAP μέχρι και 10 ημέρες το μήνα, οι 6 (4%) από 11-20 μέρες, οι 9 (7%) από 21-25 ημέρες και οι 120 (87%) περισσότερες από 25 μέρες. Με τον υπολογισμό των ΩΛΗ (ανεξάρτητα από τον αριθμό των

Πίνακας 2. Στοιχεία από τη χρήση της συσκευής CPAP

	Σύνολο N=138	Ανδρες N=114	Γυναίκες N=24	p
Ημ.κατοχής CPAP	562±505	530±485	708±581	NS
Ώρες ύπνου/24ωρο*	7,32±1,21	7,24±1,10	7,73±1,62	NS
Ώρες χρήσης/24ωρο*	6,18±1,45	6,69±1,36	7,21±1,82	NS
Ημέρες/μήνα*	28,67±3,91	28,47±4,19	29,58±2,04	NS
Ένδειξη ωρομετρητή	2.911± 2.771	2.799±2.756	3.473±2.842	NS
ΩΛΗ	5,37±2,00	5,44±1,92	5,02±2,37	NS
Προσαρμ. συμμόρφωση (%)	77±28	80±28	64±27	<0,02
Πίεση CPAP	10,85±2,49	10,94±2,51	10,29±2,43	NS

*Ώρες και ημέρες, όπως τις ανέφεραν οι ασθενείς

ημερών χρήσης) διαπιστώθηκε ότι 8 ασθενείς (5,8%) χρησιμοποιούσαν τη συσκευή 0-2 ώρες/24ωρο, 23 (16,6%) από 2,01-4 ώρες, 49 ασθενείς (35,5%) από 4,01-6 ώρες και τέλος 58 ασθενείς (42,0%) περισσότερο από 6,01 ώρες.

Αν και οι γυναίκες δήλωναν ότι χρησιμοποιούσαν τη CPAP περισσότερες μέρες το μήνα και περισσότερες ώρες το 24ωρο, εντούτοις, ο πραγματικός χρόνος χρήσης της συσκευής ημερησίως (ΩΛΗ) ήταν μικρότερος της αντίστοιχης των ανδρών. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 2). Η προσαρμοσμένη συμμόρφωση (ΠΣ) όμως ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες ($p < 0,02$).

Από τον αριθμό των ωρών χρήσης, όπως υπολογίστηκε από τις αναφορές των ασθενών, αφαιρέθηκαν οι ΩΛΗ και διαπιστώθηκε ότι 43 ασθενείς δήλωσαν με ακρίβεια τις ώρες χρήσης, 14 ασθενείς δήλωσαν λιγότερες ώρες και 81 ασθενείς υπερίμνησαν το χρόνο χρήσης της CPAP. Συνεπώς το OR να δηλώνει ένας ασθενής περισσότερες από τις πραγματικές ώρες είναι 1,42.

Με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης εξετάστηκε εάν η ηλικία, το BMI, οι εργαστηριακοί παράμετροι που καθορίζουν το σύνδρομο και τη βαρύτητά του καθώς και η διάρκεια της θεραπείας συσχετίζονται με τις ΩΛΗ και την προσαρμοσμένη συμμόρφωση (ΠΣ). Η μόνη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση που διαπιστώθηκε ήταν με τον Απνοϊκό-Υποπνοϊκό Δείκτη (ΑΥΔ). Η στατιστική σημαντικότητα για τις ΩΛΗ ήταν $< 0,01$ και για την ΠΣ $< 0,03$. Ο χρόνος διάρκειας της θεραπείας δεν επηρέασε τις ΩΛΗ ($r = -0,134$, $p = 0,128$), επηρέασε όμως αρνητικά την ΠΣ ($r = -0,215$, $p = 0,015$). Στον πίνακα 3 φαίνονται αναλυτικά ο χρόνος της θερα-

πείας, οι ΩΛΗ και η ΠΣ των ανδρών και γυναικών που μελετήθηκαν. Ο χρόνος της θεραπείας μεταξύ ανδρών και γυναικών εξετάστηκε στατιστικά με το χ^2 και διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά (Πίνακας 3).

Μελετήθηκαν τα προβλήματα των ασθενών σε σχέση με την εφαρμογή της μάσκας και την πίεση του αέρα (Πίνακας 4). Ένα συχνό πρόβλημα που προέβλεπαν οι ασθενείς ήταν το ερυθρήμα του δέρματος του προσώπου που παρέρχονταν στη διάρκεια της ημέρας και ο πόνος στην περιοχή της μύτης από την πίεση της μάσκας. Στο 25% των ασθενών δημιουργήθηκαν εξελκώσεις στη ρίζα της μύτης, στα αρχικά στάδια της θεραπείας ενώ στο 6% παρέμειναν μόνιμες ουλές. Οι γυναίκες παραπονούνταν συχνότερα για ξηρότητα της μύτης και καταρροή απ' ότι οι άνδρες. Επίσης οι γυναίκες ανέφεραν συχνότερα αίσθημα "ασφυξίας" από τη μάσκα, ερεθισμό των οφθαλμών και πονοκέφαλο την επόμενη μέρα. Κανένα από τα ενοχλήματα αυτά δεν επηρέασε τις ΩΛΗ ή την προσαρμοσμένη συμμόρφωση.

Οι γυναίκες παραπονούνταν συχνότερα για το θόρυβο της συσκευής ($p = 0,05$) και δυσκολεύονταν να ξανακοιμηθούν, σε περίπτωση που ξυπνούσαν στη διάρκεια της νύχτας, ($p = 0,03$) σε σχέση με τους άνδρες (Πίνακας 5). Οι ασθενείς που δήλωσαν ότι δυσκολεύονταν να χρησιμοποιήσουν την συσκευή CPAP στην περίπτωση που σηκώνονταν από το κρεβάτι τους, είχαν στατιστικά σημαντικά λιγότερες ΩΛΗ ($p = 0,0018$) και ΠΣ% ($p = 0,0412$) από αυτούς που απάντησαν αρνητικά στη συνθήκη αυτή.

Έγινε προσπάθεια να διερευνηθούν οι σχέσεις των έγγαμων ασθενών ($N = 126$) με τους συντρόφους τους. Ο τρόπος προσέγγισης του θέματος και τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 6. Το 43% των γυναικών δή-

Πίνακας 3. Η ώρες λειτουργίας της CPAP ημερησίως (ΩΛΗ) και η προσαρμοσμένη συμμόρφωση (ΠΣ) σε σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας με τη συσκευή

Χρόνια χρήσης	N	Ανδρες		N	Γυναίκες	
		ΩΛΗ	ΠΣ		ΩΛΗ	ΠΣ
Έως 1 χρόνο	58	5,6±2,0	83±28	9	5,2± 2,6	73± 39
1-2 χρόνια	24	5,2±1,9	74±25	5	6,3±2,1	74±11
2-3 χρόνια	13	6,2±1,2	87±16	4	3,5±2,6	47±26
3-4 χρόνια	14	4,7±2,3	73±34	3	6,0±1,2	64±10
4-5 χρόνια	3	4,4±1,0	58±16	1	2,6	37
5-6 χρόνια	1	7,8	100	2	3,6±1,1	57±24
6-7 χρόνια	1	4,3	68	-		

Πίνακας 4. Τα κύρια προβλήματα των ασθενών σε σχέση με τη μάσκα και τα ενοχλήματά τους στη διάρκεια του ύπνου τους με τη συσκευή ή το επόμενο πρωί

Πρόβλημα	Σύνολο		Άνδρες NAI (%)	Γυναίκες NAI (%)	p
	NAI	OXI			
Η μάσκα μου προκαλεί αίσθημα ασφυξίας	6 (4%)	132	3	12	0,03
Μου προκάλεσε πληγές στη μύτη	35 (25%)	103	25	21	NS
Οι ουλές αυτές είναι μόνιμες	7 (6%)	131	4	8	NS
Η μάσκα ερεθίζει το πρόσωπό μου και μου αφήνει σημάδια	52 (38%)	86	36	46	NS
Η μάσκα μου προκαλεί πόνο στη ρίζα της μύτης	32 (23%)	106	20	37	NS
Ματώνει συχνά η μύτη μου	9 (7%)	129	7	4	NS
Η μύτη μου στεγνώνει πολύ	31 (22%)	107	19	37	0,05
Η μύτη μου “μπουκώνει”	20 (14%)	118	12	25	NS
Την επόμενη μέρα έχω συνάχι	17 (12%)	121	10	25	0,03
Έχω θερμαινόμενο υγραντήρα	17 (12%)	121	12	12	NS
Τα μάτια μου ερεθίζονται	23 (17%)	115	13	33	0,01
Τα αυτιά μου πονούν	6 (4%)	132	2	8	NS
Νοιώθω πόνους στο στήθος	5 (4%)	133	4	0	NS
Η μάσκα μου προκαλεί πονοκέφαλο	6 (4%)	132	3	12	0,03
Η μάσκα μου προκαλεί αεροφαγία	5 (4%)	133	3	8	NS

λωσαν ότι ο σύντροφός τους κοιμόταν χειρότερα όταν χρησιμοποιούσε τη CPAP και το 33% ότι ο σύντροφός τους ενοχλούνταν περισσότερο συγκριτικά με το ροχαλητό τους. Οι διαφορές σε σχέση με τους άνδρες ήταν στατιστικά σημαντικές (Πίνακας 6). Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που δήλωσαν ότι ο σύντροφός τους τους θύμιζε ότι έπρεπε να χρησιμοποιήσουν τη συσκευή είχαν στατιστικά σημαντικά λιγότερες ΩΛΗ ($p=0,0049$) και ΠΣ% ($p=0,0040$) απ' ό,τι τα άτομα που απάντησαν αρνητικά. Ωστόσο, η οικογενειακή κατάσταση των ασθενών δεν επηρέασε τις ΩΛΗ ή την ΠΣ% όπως εξετάστηκε με την ανάλυση της μεταβλητότητας κατά μια κατεύθυνση. Η ηλικία των ατόμων που ενοχοποίησαν τη CPAP για δυσμενή επίδραση στη σεξουαλική τους ζωή και στον

ύπνο του συντρόφου τους, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απ' ότι αυτών που απήντησαν αρνητικά (Πίνακας 7).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όταν προτείνεται η CPAP ως η θεραπευτική λύση εκλογής, το πρώτο πρόβλημα που ανακύπτει είναι η μη αποδοχή της συσκευής. Ο ασθενής μπορεί να απορρίψει τη CPAP ήδη από την πρώτη εφαρμογή της μάσκας που προηγείται της νύχτας της τιτλοποίησης της πίεσης ή μετά την πρώτη νύχτα χρήσης της συσκευής. Η μη αποδοχή της συσκευής εξετάζεται σε διάφορες μελέτες και το ποσοστό των ασθενών κυμαίνεται από 4,5%⁹ έως

Πίνακας 5. Τα προβλήματα των ασθενών σε σχέση με τον ύπνο τους

	Σύνολο		Άνδρες NAI (%)	Γυναίκες NAI (%)	p
	NAI	OXI			
Με ταράζει το γεγονός ότι πρέπει να χρησιμοποιώ τη CPAP	29 (21%)	109	21	21	NS
Με ενοχλεί ο θόρυβος της συσκευής	22 (16%)	116	13	29	0,05
Με τη CPAP αργώ να κοιμηθώ	12 (8%)	126	9	8	NS
Αν τυχόν ξυπνήσω δυσκολεύομαι να ξανακοιμηθώ	25 (18%)	113	15	33	0,03
Αν τύχει να σηκωθώ, βαριέμαι να την ξαναφορέσω	33 (24%)	105	24	25	NS
Γενικά, νομίζω ότι κοιμάμαι χειρότερα με τη CPAP	2 (1%)	136	0,9	4	NS
Η βελτίωση που έχω, με παρηγορεί για την ταλαιπωρία	136 (99%)	2	98	100	NS

Πίνακας 6. Η επίδραση της παρουσίας της συσκευής CPAP στις σχέσεις του ασθενούς με το σύντροφό του

	Σύνολο N=126		Ανδρες N=105	Γυναίκες N=21	p
	NAI	OXI	NAI (%)	NAI (%)	
Το CPAP έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη οικειότητα με το σύντροφο	27 (21%)	99	19	33	NS
Έχει επηρεάσει αρνητικά την σεξουαλική μου ζωή	14 (11%)	112	10	19	NS
Ο σύντροφός μου κοιμάται χειρότερα	29 (13%)	97	19	43	0,012
Τον ενοχλεί περισσότερο από το ροχαλητό μου	16 (12%)	110	9	33	0,0014
Η στάση του με αποθαρρύνει στο να το χρησιμοποιώ	8 (7%)	118	6	10	NS
Μου θυμίζει ότι πρέπει να χρησιμοποιώ τη συσκευή	76 (60%)	50	61	57	NS
Με πιέζει σε βαθμό που με ενοχλεί	18 (14%)	108	15	10	NS

26,8%¹⁰. Στην παρούσα μελέτη δεν εξετάστηκε η παραπάνω παράμετρος, διότι οι ασθενείς μας είχαν ήδη αποκτήσει τη δική τους συσκευή και τη χρησιμοποιούσαν από 20 μέρες έως 77,2 μήνες.

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον ορισμό και τον τρόπο εκτίμησης της συμμόρφωσης. Ο συνήθης τρόπος εκτίμησης είναι ο υπολογισμός του μέσου αριθμού των ωρών λειτουργίας της συσκευής το 24ωρο¹¹. Σε ορισμένες μελέτες η συμμόρφωση εκτιμάται με βάση τη χρήση της συσκευής στη δραστική πίεση που έχει προκαθορισθεί^{12,13}. Στις μελέτες αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί ειδικά μοντέλα CPAP που παρέχουν τη δυνατότητα καταγραφής του χρόνου χρήσης και της πίεσης της μάσκας. Στη δική μας μελέτη, η πλειονότητα των ασθενών χρησιμοποιούσε συμβατικές συσκευές CPAP, διαφόρων εταιρειών, που έφεραν μόνον ωρομετρητή λειτουργίας, την παρουσία του οποίου γνώριζαν οι πάσχοντες. Έχει αποδειχθεί ότι ο χρόνος που παρέχεται στον ασθενή η καθορισθείσα θεραπευτική πίεση αντιπροσωπεύει το 89±3%¹⁴ ή κατ' άλλους, το 94-98% των ωρών που καταγράφονται στον απλό ωρομετρητή¹⁵. Οι ασθενείς μας, σύμφωνα με όσα ανέφεραν, χρησιμοποιούσαν τη συσκευή 28,7±3,9 (SD) ημέρες το μήνα, ενώ

οι ώρες λειτουργίας της συσκευής ημερησίως (ΩΛΗ) στο σύνολο των ασθενών, ήταν 5,4±2,0 (SD) και 5,54 διάμεσος. Τα αποτελέσματά μας δεν διαφέρουν από αυτά της βιβλιογραφίας. Στη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε σε 1103 ασθενείς που αποδέχθηκαν τη συσκευή CPAP και ορισμένοι από αυτούς παρακολούθηθηκαν για 10 χρόνια, ο διάμεσος των ωρών χρήσης ήταν 5,7 ώρες/ημέρα⁹. Σε άλλες μελέτες ο μέσος αριθμός των ωρών χρήσης ημερησίως κυμαίνεται από 4,7 έως 5,7^{14,16}. Ο μεγαλύτερος μέσος αριθμός ωρών/ημέρα (6,6±2,2) αναφέρεται σε μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη που έγινε στη Γαλλία, στη οποία όμως τα 3.225 άτομα που πήραν μέρος αποτελούσαν μόνο το 60% του πληθυσμού στον οποίο στάλθηκαν ερωτηματολόγια¹¹. Είναι συνεπώς πολύ πιθανό να απάντησαν κυρίως τα άτομα που χρησιμοποιούσαν συστηματικά τη CPAP.

Είναι γνωστό ότι το ΣΑΥ επηρεάζει ζωτικούς βιολογικούς ρυθμούς με επιπτώσεις στη νοητική, ψυχική και σωματική υγεία των πασχόντων. Η στενή σχέση του συνδρόμου με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο έχει πλέον αποδειχθεί¹⁷. Στο ερώτημα που γεννάται για το πόσες ώρες πρέπει να χρησιμοποιεί ο ασθενής τη συσκευή ημερησίως, ώστε να ελεγχθεί η συμπτωματολο-

Πίνακας 7. Οι ηλικίες των ατόμων που απάντησαν θετικά ή αρνητικά στις ερωτήσεις τις σχετικές με την επίδραση της CPAP στη σχέση τους με το σύντροφό τους

	Ηλικία (χρόνια)		p
	NAI	OXI	
Το CPAP έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη οικειότητα με το σύντροφο	53±11	51±10	NS
Έχει επηρεάσει αρνητικά την σεξουαλική μου ζωή	58±2	51±1	0,014
Ο σύντροφός μου κοιμάται χειρότερα	56±2	50±1	0,008
Τον ενοχλεί περισσότερο από το ροχαλητό μου	57±3	51±1	0,033

γία του και να αποτραπεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, δεν έχει δοθεί απάντηση. Υπάρχουν διάφορες μελέτες που εξετάζουν τη σχέση συμμόρφωσης και βελτίωσης των συμπτωμάτων. Βελτίωση της υποκειμενικής αίσθησης της υπνηλίας, των γνωσιακών λειτουργιών, του βαθμού κατάθλιψης και των παραμέτρων της ποιότητας ζωής (κλίμακα SF36) αναφέρθηκε από τους Engleman και συν σε ασθενείς με ήπιο ΣΑΥ¹⁸ και μέση ημερήσια χρήση της CPAP $2,8 \pm 2,1$ ώρες, βελτίωση της υποκειμενικής αίσθησης της υπνηλίας με χρήση $4,8 \pm 2,4$ ώρες από τους Kingshott και συν¹⁹, ενώ οι Bennett και συν²⁰ διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της συμμόρφωσης (διάμεσος 5, εύρος 1,2-7,2 ωρ/ημ) και της βελτίωσης της κλίμακας SF-36.

Για να θεωρηθεί ότι ο ασθενής έχει επαρκή συμμόρφωση, το κατώτερο όριο των ωρών της μέσης ημερήσιας χρήσης της CPAP διαφέρει σημαντικά στις διάφορες μελέτες. Υπάρχουν κέντρα που χρησιμοποιούν ως όριο τη <1 ώρα¹⁵ ή τις ≤ 2 ώρες ημερήσιας χρήσης της συσκευής¹⁰ για να ζητήσουν την επιστροφή της. Το συνήθεστερα αποδεκτό όριο ικανοποιητικής συμμόρφωσης είναι οι 4 ώρες¹³. Ωστόσο το όριο αυτό είναι αυθαίρετο. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που θεωρούν ικανοποιητική τη χρήση της συσκευής επί 2 ώρες/ημ.¹⁰, άλλες που χρησιμοποιούν ως ελάχιστο όριο τις 4 ώρες για 5 μέρες την εβδομάδα (δηλ μέση ημερήσια χρήση 2,8 ώρες)²⁰, άλλες ≥ 4 ώρες για ≥ 5 μέρες εβδομαδιαίως¹⁵, άλλες τις 5 ή περισσότερες ώρες ημερησίως²². Έτσι, το ποσοστό των ασθενών που συμμορφώνεται με τη θεραπεία, στοιχείο που αποτελεί και μέτρο εκτίμησης της αποτελεσματικότητας ενός Εργαστηρίου Ύπνου, είναι δύσκολο να συγκριθεί μεταξύ των διαφόρων κέντρων.

Το 77,5% των ασθενών μας χρησιμοποιούσε τη συσκευή >4 ώρες/ημέρα, το 86,9% για >3 ώρες/ημέρα και το 94,2% για >2 ώρες/ημέρα. Στη μελέτη των Popescu και συν τα αντίστοιχα ποσοστά των 128 ασθενών τους, στο τέλος του πρώτου χρόνου χρήσης της CPAP, ήταν 70,4%, 78,4% και 82,4%¹⁰.

Η παράμετρος όμως που έχει ουσιαστική αξία είναι η προσαρμοσμένη συμμόρφωση (adjusted compliance)²³, δηλαδή το ποσοστό του ύπνου στη διάρκεια του οποίου ο ασθενής χρησιμοποιεί τη συσκευή. Η προσαρμοσμένη συμμόρφωση (ΠΣ) εξατομικεύει το πρόβλημα και προσαρμόζει τη συμμόρφωση στις συνήθειες και στις ανάγκες του ασθενούς. Σύμφωνα με τους συγγραφείς

που εισήγαγαν τον όρο, η μέση ημερήσια ΠΣ, των ασθενών τους ήταν 66%. Στη δική μας μελέτη η μέση ημερήσια ΠΣ ήταν $77 \pm 28\%$. Ένα σημαντικό εύρημα ήταν η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών ($80 \pm 28\%$) και γυναικών ($64 \pm 27\%$) ως προς την προσαρμοσμένη συμμόρφωση αν και η διάρκεια θεραπείας δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάρκεια της θεραπείας των ασθενών μας δεν φάνηκε να επηρεάσει στατιστικά σημαντικά τις ΩΛΗ, πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που χρησιμοποιούσαν τη συσκευή περισσότερο από τρία χρόνια, επηρεάσε όμως στατιστικά σημαντικά την ΠΣ.

Διάφοροι ερευνητές εξέτασαν τις παραμέτρους που επηρεάζουν τη μακροχρόνια χρήση της συσκευής. Στη μεγάλη μελέτη των McArdle και συν⁹, οι παράμετροι που συσχετίστηκαν με τη μακροχρόνια χρήση της CPAP ήταν το ροχαλητό, η ημερήσια υπνηλία και ο ΑΥΔ >30/ώρα, ιδιαίτερα παρουσία υψηλής βαθμολογίας (≥ 10) στην κλίμακα Epworth. Στην ίδια μελέτη αποδείχθηκε ότι η χρήση της συσκευής για ≥ 2 ώρες/ημέρα τους τρεις πρώτους μήνες, μπορεί να προδικάσει τη μακροχρόνια χρήση της CPAP. Ο κίνδυνος να διακοπεί η θεραπεία μελλοντικά από τα άτομα που κάνουν χρήση της συσκευής μικρότερη των 2 ωρών κατά το προαναφερθέν διάστημα, είναι 12,7.

Οι μελέτες που ασχολήθηκαν με τους παράγοντες που επηρεάζουν την ημερήσια χρήση της συσκευής έχουν συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μεταξύ των παραγόντων που εξετάστηκαν είναι το υποκειμενικό ή αντικειμενικό μετρούμενο μέγεθος της υπνηλίας¹⁴, η πριν από τη θεραπεία αντίληψη για τη συνολική κατάσταση της υγείας (κλίμακα SF-36)²⁰, παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας^{15,16} και της πολυκαταγραφικής μελέτης του ύπνου¹³⁻¹⁶. Η γενικότερη ικανοποίηση από τη θεραπεία^{10,21,22} καθώς και οι συνήθειες του ύπνου¹² φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο. Στη δική μας μελέτη διαπιστώσαμε ότι τόσο οι ΩΛΗ ($p < 0,01$) όσο και η προσαρμοσμένη συμμόρφωση ($p < 0,03$) συσχετίζονται θετικά με τον αρχικό ΑΥΔ. Η διαπίστωση αυτή συμφωνεί με τα ευρήματα και ορισμένων άλλων συγγραφέων^{13,16,23}.

Θα αναμένονταν ότι οι επιπλοκές από τη χρήση της συσκευής θα επηρεάζαν αρνητικά τη συμμόρφωση. Ωστόσο, η πλειονότητα των μελετών υποστηρίζει ότι η συμμόρφωση είναι ανεξάρτητη των επιπλοκών. Η συχνότητα των επιπλοκών και των προβλημάτων που πα-

ρουσίασαν οι ασθενείς μας από τη χρήση της συσκευής, δεν διαφέρει από αυτά που καταγράφονται στη βιβλιογραφία^{8,13} και δεν διαπιστώθηκε να επηρέασε τις ΩΛΗ ή την προσαρμοσμένη συμμόρφωση. Οι 24 γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνά μας, προέβαλλαν ποικίλα προβλήματα, πολλά των οποίων ήταν στατιστικά σημαντικά συχνότερα από αυτά που ανέφεραν οι άνδρες. Οι γυναίκες αυτές είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία, υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο από τους άνδρες, ενώ παρουσίαζαν παρόμοιο απνοϊκό-υποαπνοϊκό δείκτη με τους άνδρες, αλλά στατιστικά σημαντικά μικρότερο απνοϊκό δείκτη. Μολονότι οι γυναίκες δήλωσαν ότι χρησιμοποιούσαν τη συσκευή περισσότερες ημέρες/μήνα και περισσότερες ώρες/ημέρα από τους άνδρες, η προσαρμοσμένη συμμόρφωσή τους ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη. Επίσης οι γυναίκες ανέφεραν, στατιστικά σημαντικά συχνότερα, ότι ο σύντροφός τους κοιμάται χειρότερα και ότι ενοχλείται από τη συσκευή περισσότερο συγκριτικά με το ροχαλητό, απ' ό,τι οι άνδρες. Η αρνητική απόκλιση των δηλώσεών τους από τις πραγματικές ώρες χρήσης (ΩΛΗ) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συγκρινόμενη με αυτή των ανδρών ($p < 0,01$).

Φαίνεται ότι οι γυναίκες εμφανίζουν σημαντικά προβλήματα των οποίων η αιτιολογία δεν έχει διερευνηθεί ακόμα και τα οποία έχουν ως συνέπεια την εξαρχής απόρριψη της CPAP⁹ ή τη διακοπή της θεραπείας¹⁰ συχνότερα από τους άνδρες ή τέλος τη χειρότερη συμμόρφωση. Τα ερωτήματα που προκύπτουν και παρουσιάζουν ενδιαφέρον για να διερευνηθούν περαιτέρω, είναι τα αίτια που υπαγορεύουν στις γυναίκες να καταθέτουν ανακριβή στοιχεία ως προς τη συμμόρφωση αφενός και αφετέρου τα αίτια που τις υποχρεώνουν να χρησιμοποιούν λιγότερο τη συσκευή από τους άνδρες.

Είναι γεγονός ότι η συσκευή CPAP δημιουργεί μια

καινούργια συνθήκη στη ζωή του ζευγαριού. Ορισμένοι ασθενείς δήλωσαν ότι η χρήση της συσκευής τους απομάκρυνε από το σύντροφό τους και άλλοι, οι περισσότεροι ηλικιωμένοι, ότι είχε αρνητική επίπτωση στη σεξουαλική τους ζωή. Ο ρόλος του συντρόφου στη συμμόρφωση του ασθενούς μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας. Στην προσπάθεια να βελτιωθεί η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία, εφαρμόστηκαν διάφορα εκπαιδευτικά και υποστηρικτικά προγράμματα και διαπιστώθηκε ότι τόσο η εκπαίδευση καθ' ομάδες²⁴, όσο και η κατ' οίκον ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενούς και του συντρόφου του²⁵, συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση των ωρών χρήσης της συσκευής και στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους. Αν και στο Εργαστήριό μας δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην εκπαίδευση του πάσχοντος, σπάνια έχουμε την ευκαιρία να συνεργαστούμε με τους συντρόφους των ασθενών μας.

Η κατανόηση από μέρους του ασθενούς του προβλήματος του Συνδρόμου της Άπνοιας-Υπόπνοιας και των θεραπευτικών στόχων καθώς και η εκπαίδευσή του στη χρήση της συσκευής, έχουν αντίκτυπο στη συμμόρφωση. Φαίνεται όμως ότι η εκπαίδευση πρέπει να εξατομικεύεται και να καλύπτει τόσο τις ανάγκες του ίδιου του ασθενούς όσο και του οικογενειακού πλαισίου στο οποίο αυτός ζει. Διαπιστώθηκε ότι με την πάροδο του χρόνου, υπάρχει μια τάση μείωσης των ωρών χρήσης της συσκευής ενώ κατέστη σαφές ότι μειώνεται η προσαρμοσμένη συμμόρφωση. Ο επανέλεγχος του ασθενούς στο Εργαστήριό Έγνου είναι αναγκαίος σε διαστήματα που υπαγορεύονται από τη στάση και θέση του απόμου απέναντι στη θεραπεία. Κατά τους επανελέγχους είναι απαραίτητο να ανασκοπείται η πορεία και η εξέλιξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων, να διερευνώνται και να επιλύονται τα προκύπτοντα προβλήματα και να ενθαρρύνονται οι ασθενείς να χρησιμοποιούν τη συσκευή CPAP βάσει των οδηγιών.

SUMMARY

Compliance with CPAP treatment of patients with Sleep Apnea Syndrome.

*Daskalopoulou H., Hainopoulou Th., Kourtidou-Papadeli Ch.,
Papadopoulos D., Stigga M., Vlachogiannis E.*

*The objective of this study was to evaluate compliance with the use of the CPAP machine in a sample of Greek patients with SAHS, as well as to investigate which factors influence compliance in these patients. We studied 138 consecutive patients (114 men, 24 women, mean age $\pm$ SD: 52 ± 10 years) who were scheduled for a follow up visit in the last 3 months of the year 1999. The single one eligibility criterion was the presence of an integral time clock in the CPAP machine. The patients had the machine in their possession for 20 to 2,315 days (mean value: 379 days). The total time of CPAP use was 57 to 14,388 hours (mean value: 1733 hours), while daily CPAP use varied from 0.429 to 10.08 hours (mean: 5.54 h/day). Analysis of study data showed that 77.5% of the patients used the CPAP machine for more than 4 hours daily; adjusted compliance was 77%. Apnea/hypopnea index (AHI) was the only parameter that correlated with daily use ($p < 0.01$) and adjusted compliance ($p < 0.03$). An inverse significant correlation between adjusted compliance and duration of CPAP treatment was found. Women used the CPAP machine for a shorter daily time, showed lower adjusted compliance [64 ± 27 vs. 80 ± 28 ($p < 0.02$)] and reported more problems with their partners ($p = 0.0014$) compared to men. Conclusively, the studied sample of Greek SAHS patients shows a generally satisfactory compliance with CPAP therapy, which is similar to that reported in the literature. However, women adduce a variety of reasons to justify their low CPAP use, even though they have accepted this treatment. **Pneumon 2004, 17(2):167-176.***

Key words: Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, CPAP treatment, compliance, adjusted compliance, complications, gender

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sullivan CE, Issa F, Berthon-Jones M. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865.
2. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1738-1745.
3. Krachman SL, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1999; 116:1550-1557.
4. Ringbaek T, Lange P, Viskum K. Compliance with LTOT and consumption of mobile oxygen. *Respir Med* 1999 May; 93(5): 333-7.
5. Turner J, Wright E, Mendella L, Anthonisen N. Predictors of patient adherence to long-term home nebulizer therapy for COPD. The Intermittent Positive Pressure Breathing (IPPB) Study Group. *Chest* 1995; 108:394-400.
6. Rand CS, Nides M, Cowles MK, Wise RA, Connett J. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:580-8.
7. Fischer J, Raschke F. Economic and medical significance of sleep related breathing disorders. *Respiration* 1997; 64(suppl1)39-44.
8. Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:841-845.
9. McArdle N, Devereux G, Heidarnajad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1108-1114.
10. Popescu G, Latham M, Allgar V, Elliott MW. Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors

- associated with long term use. *Thorax* 2001; 56:727-733.
11. Meslier N, Lebrun T, Griller-Lanoir V, Rolland N, Henderick C, Saily J-C, Racineux J-L. A French survey of 3.225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J* 1998; 12:185-192.
 12. Nosedá A, Jann E, Hoffmann G, Linkowski P, Kerkhofs M. Compliance with nasal continuous positive airway pressure assessed with a pressure monitor: pattern of use and influence of sleep habits. *Respir Med* 2000; 94:76-81.
 13. Hui DS, Choy D, Li TS, Ko FW, Wong KK, Chan JK, Lai CK. Determinants of continuous positive airway pressure compliance in a group of chinese patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001; 120:170-176.
 14. Engleman H, Martin S, Douglas N. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1994; 49:263-266.
 15. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, Deschaux C, Grillier V, Lévy P. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1124-1129.
 16. Krieger J, Kurtz D, Petiau C et al. Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep* 1996; 19:S136-S143.
 17. Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence. *Sleep* 2000; 23(Suppl. 4):S122-126.
 18. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, MacKay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:461-467.
 19. Kingshott RN, Vennelle M, Hoy CJ, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. Predictors of improvements in daytime function outcomes with CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:866-871.
 20. Bennett LS, Barbour C, Langford B, Stradling JR, Davies RJ. Health status in obstructive sleep apnea: relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness, and effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1884-1890.
 21. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Redline S, Henry JN, Getsy JE, Dinges DF. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:887-895.
 22. Grote L, Hedner J, Grunstein R, Kraiczi H. Therapy with nCPAP: incomplete elimination of sleep related breathing disorder. *Eur Respir J* 2000; 16:921-927.
 23. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patients compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:149-154.
 24. Likar LL, Panciera TM, Erickson AD, Rounds S. Group education sessions and compliance with nasal CPAP therapy. *Chest* 1997; 111:1273-77.
 25. Hoy CJ, Venelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1096-1100.

Μελέτη της πακλιταξέλης σε δύο δοσολογικούς συνδυασμούς με καρβοπλατίνη στην αντιμετώπιση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος

Κ. Ζαρογουλίδης,
Θ. Κοντακιώτης,
Π. Χατζηαποστόλου,
Α. Παπαγιάννης,
Ι. Γουτσίκας,
Α. Ξαφένιας,
Π. Κώτσης,
Δ. Πατάκας

Μονάδα Έρευνας Νεοπλασιών Πνευμόνων, Πνευμονολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γ.Π.Ν. "Γ. Παπανικολάου", 570 10 Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: Πακλιταξέλη, καρβοπλατίνη, μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος, χημειοθεραπεία

Αλληλογραφία:
Κώστας Ζαρογουλίδης,
Μονάδα Έρευνας Νεοπλασιών Πνευμόνων,
Πνευμονολογική Κλινική, Α.Π.Θ.,
Γ.Π.Ν. Γ. Παπανικολάου,
570 10 Θεσσαλονίκη,
Τηλ. & Fax: 2310 992433

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι ταξάνες χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην αντιμετώπιση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος (ΜΚΠ), αλλά η ιδεώδης δόση και ο κατάλληλος συνδυασμός με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Χρησιμοποιήσαμε δυο διαφορετικές δόσεις πακλιταξέλης (Π) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (Κ) σε 148 μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΜΚΠ (ηλικία μέχρι 75 ετών, λειτουργική ικανότητα κατά WHO 0-1) που χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Κ (AUC=6) με Π 175mg/m² (Ομάδα Α, 76 ασθενείς [68 άνδρες]) ή 190mg/m² (Ομάδα Β, 78 ασθενείς [73 άνδρες]), την 1^η ημέρα θεραπείας. Το σχήμα επαναλαμβανόταν κάθε 28 ημέρες, μέχρις ολοκλήρωσης 8 κύκλων. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία της πρωτοπαθούς εστίας (48 Gy σε 4 εβδομάδες) μεταξύ των κύκλων 6 και 8. Οι ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση έλαβαν επιπλέον και προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου (PCI). Η ολική ανταπόκριση (OR) ήταν 63,1% στην Ομάδα Α (LD: 81,1%, ED: 60%) και 66,6% στην Ομάδα Β (LD: 77,5%, ED: 58,3%) [μη σημαντική διαφορά]. Η διάμεση επιβίωση ήταν 270 ημέρες στην Ομάδα Α (95% CI: 222-318) και 300 ημέρες στην Ομάδα Β (95% CI: 247-352) [p=0.05]. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 200 ημέρες και στις δυο ομάδες. Τοξικότητα: Ουδετεροπενία βαθμού 3/4: 6,5% στην Ομάδα Α, 14,1% στην Ομάδα Β. Αναιμία βαθμού 3/4: 5,2% και 10,2%. Θρομβοπενία βαθμού 3: 5,2% και 1,2%. Νευροτοξικότητα βαθμού 1/2: 27% και 16,6%, αντίστοιχα. Συμπεραίνουμε ότι ο συνδυασμός Π και Κ είναι εξίσου δραστικός με πιο παραδοσιακά σχήματα χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του ΜΚΠ, με ανεκτή τοξικότητα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ανταπόκριση ή την επιβίωση με την υψηλότερη δόση της Π, όπως αυτή χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία. *Πνεύμων 2004, 17(2):186-194.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Λόγω της πρόωμης διασποράς του, ο μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος (ΜΚΠ) γενικά θεωρείται συστηματική νόσος. Πράγματι, κατά τον χρόνο της διάγνωσης τα δυο τρίτα των ασθενών παρουσιάζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις¹. Η χημειοθεραπεία θεωρείται η βάση της αντιμετώπισης του ΜΚΠ, ιδίως στην εκτεταμένη νόσο. Ωστόσο, παρά την αποδεδειγμένη ευαισθησία του όγκου σε διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και την παράταση της επιβίωσης των ασθενών με τη χρήση συνδυασμένης χημειοθεραπείας, η πρόγνωση των ασθενών με εκτεταμένο ΜΚΠ παραμένει γενικά πτωχή (διάμεση επιβίωση 7-9 μήνες) και το ποσοστό των ασθενών που επιβιώνει περισσότερο από 2 έτη δεν υπερβαίνει το 10%²⁻⁵.

Για να βελτιώσουμε την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη διάρκεια της ύφεσης και τελικά να αυξήσουμε την επιβίωση των θεραπευομένων ασθενών με ΜΚΠ, χρειαζόμαστε νέα φάρμακα με σημαντική αντινεοπλασματική δράση κατά του όγκου αυτού. Η πακλιταξέλη (Π) ήταν το πρώτο δραστικό φάρμακο με μοναδικό μηχανισμό κυτταροτοξικότητας που εμφανίστηκε τα τελευταία χρόνια. Σε προκλινικά πρότυπα όγκων, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, η (Π) έχει δείξει σημαντική αντικαρκινική δραστικότητα^{6,7}. Σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με εκτεταμένο ΜΚΠ, η Π ως μονοθεραπεία έδωσε ποσοστά ανταπόκρισης 34% και 68% σε μελέτες της Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) και της North Central Cancer Treatment Group, αντίστοιχα^{8,9}. Η Π έχει επίσης αποδειχθεί δραστική σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (Κ) σε προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΜΚΠ)¹⁰ και σε τριπλό συνδυασμό με Κ και ετοποσίδη σε ΜΚΠ¹¹.

Αν και η χημειοθεραπεία (Χ/Θ) στον εκτεταμένο ΜΚΠ θεωρείται παρηγορητική μάλλον παρά ριζική, στην παρούσα μελέτη Φάσης Π επιχειρήσαμε να δώσουμε πλήρη Χ/Θ σε επιλεγμένους ασθενείς με ΜΚΠ (καλή λειτουργική κατάσταση) που δέχθηκαν να υποβληθούν στη θεραπεία αυτή. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσει την επιβίωση των ασθενών και την τοξικότητα ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος με δυο διαφορετικές δόσεις Π σε συνδυασμό με σταθερή δόση Κ.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για τη μελέτη επιλέχθηκαν ασθενείς με αποδεδειγμένο ΜΚΠ, ηλικίας μέχρι 75 ετών, που είχαν καλή λειτουργική κατάσταση (ECOG 0-1), χωρίς σημαντική καρδιακή ανεπάρκεια και με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 1 και οι κλινικές τους εκδηλώσεις κατά τη διάγνωση στον Πίνακα 2. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν συγκατάθεση πριν από την εισαγωγή τους στη μελέτη. Κατά την ένταξη στη μελέτη λαμβανόταν πλήρες ιστορικό και γινόταν κλινική εξέταση, καθώς και γενικός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφίες θώρακος, αξονικές τομογραφίες θώρακος και άνω κοιλίας, αξονική (ή σε ειδικές περιπτώσεις μαγνητική) τομογραφία εγκεφάλου, και σπινθηρογράφημα οστών, καθώς και ινοβορογχοσκόπηση. Οι εντοπίσεις των μεταστάσεων κατά τον χρόνο της διάγνωσης φαίνονται στον Πίνακα 3. Κανείς ασθενής με ηπατικές μεταστάσεις δεν είχε διαταραχή των ηπατικών ενζύμων κατά την ένταξη.

Το χημειοθεραπευτικό σχήμα περιλάμβανε Κ σε

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Ενταγμένοι ασθενείς	76	78
Αξιολογήσιμοι	72	76
Άνδρες: Γυναίκες	68:4	73:3
Περιορισμένη νόσος	22 (30,5%)	40 (52,6%)
Εκτεταμένη νόσος	50 (69,5%)	36 (47,4%)
Διάμεση ηλικία (95% CI)		
Περιορισμένη	70 (67-72,9)	66 (62,9-69)
Εκτεταμένη	62 (57,4-66,6)	61 (59,4-62,6)
Λειτουργική κατάσταση (ECOG)		
Βαθμός 0	57 (78,9%)	60 (78,9%)
Βαθμός 1	15 (20,8%)	16 (21%)
Απώλεια βάρους		
0 kg	20	25
1-5 kg	38	44
>5 kg	10	11
Αύξηση βάρους	4	6

Πίνακας 2. Κλινικές εκδηλώσεις κατά τη διάγνωση

	Αρ. ασθενών (%)	
Αξιολογήσιμοι ασθενείς	148	
Βήχας	95	(64,1%)
Απώλεια βάρους	69	(46,6%)
Πλευριτικό άλγος	40	(27%)
Αιμόπτυση	35	(23,6%)
Δύσπνοια	35	(23,6%)
Πυρετός	31	(20,9%)
Αδυναμία	31	(20,9%)
Βράγχος φωνής	31	(20,9%)
Οστικά άλγη	23	(15,5%)
Ζάλη	14	(9,4%)
Πληκτροδακτυλία	7	(4,7%)
Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας	5	(3,4%)
Υπεζωκοτική συλλογή	1	(0,06%)
Δυσφαγία	1	(0,06%)

δόση ισοδύναμη με AUC=6 (area under the curve, σύμφωνα με τον τύπο του Calvert) που δινόταν σε διάστημα 30 min, σε συνδυασμό με Π σε δόση είτε 175mg/m² (Ομάδα Α) ή 190mg/m² (Ομάδα Β) που δινόταν σε διάστημα 3 ωρών. Και τα δυο φάρμακα δίνονταν την 1^η ημέρα κάθε κύκλου (κάθε 28 ημέρες), μέχρι μέγιστο αριθμό 8 κύκλων. Για την πρόληψη αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην Π οι ασθενείς προθεραπεύονταν με μεθυλπρεδνιζολόνη από το στόμα (32 mg, 3 ώρες προ της Χ/Θ), και με ένα διάλυμα υδροκορτιζόνης 250 mg, δεξαμεθαζόνης 16 mg και ονδανσετρόνης 32 mg, σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας που ολοκληρωνόταν προ της Χ/Θ. Για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, της τοξικότητας και της ανάγκης για υποστηρικτική थे-

Πίνακας 3. Μεταστατικές εντοπίσεις σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Αρ. ασθενών	50	36
Ήπαρ	7	5
Εγκέφαλος	6	5
Οστά	9	13
Υπεζωκοτική συλλογή	1	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	2
Επινεφρίδια	2	3
Λεμφαδένες μεσοθωρακίου	17	16
Άλλοι λεμφαδένες	12	9

ραπεία των ασθενών, γίνονταν γενική αίματος (τις ημέρες 14 και 27 κάθε κύκλου), καθώς και βιοχημικός έλεγχος και ακτινογραφία θώρακος (την ημέρα 27). Η απόφαση για χορήγηση κάθε κύκλου θεραπείας λαμβανόταν με βάση την ακτινολογική ανταπόκριση, την ανοχή του ασθενούς στη Χ/Θ και την απουσία σοβαρής τοξικότητας.

Οι ασθενείς που ολοκλήρωναν 6 κύκλους Χ/Θ υποβάλλονταν σε νέα σταδιοποίηση με αξονική τομογραφία (θώρακος, άνω κοιλίας και εγκέφαλου), σπινθηρογράφημα οστών και νέα βρογχοσκόπηση (μόνο για επιβεβαίωση σε ασθενείς με πλήρη ύφεση). Ασθενείς που παρουσίαζαν ανταπόκριση του όγκου στη Χ/Θ υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία (Α/Θ) της πρωτοπαθούς εστίας και του μεσοθωρακίου με συνολική δόση 48 Gy σε διάστημα 3-4 εβδομάδων. Τρεις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της Α/Θ οι ασθενείς λάμβαναν δυο ακόμη κύκλους Χ/Θ. Οι ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση (complete response, CR) υποβάλλονταν και σε προφυλακτική Α/Θ εγκέφαλου (PCI) μετά την περάτωση των 8 κύκλων Χ/Θ. Ασθενείς με πρόωμη εξέλιξη της νόσου λάμβαναν Α/Θ στη ίδια δόση σε προωμότερο στάδιο. Πρόσθετες εξετάσεις και/ή παρηγορητικά θεραπευτικά μέτρα χρησιμοποιούνταν κατά περίπτωση, εφόσον κρίνονταν απαραίτητα.

Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά τον χρόνο ένταξης στη μελέτη λάμβαναν Α/Θ εγκέφαλου ταυτόχρονα με τον πρώτο κύκλο Χ/Θ (29 Gy σε 3 εβδομάδες, μεταξύ 7^{ης} και 28^{ης} ημέρας του κύκλου).

Οι ομάδες Α και Β συγκρίθηκαν μεταξύ τους (τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και επιμέρους για ασθενείς με περιορισμένη και εκτεταμένη νόσο) ως προς την επιβίωση, το διάστημα μέχρι την επιδείνωση της νόσου και την παρατηρηθείσα τοξικότητα και εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier ενώ η εκτίμηση των διαφορών και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% (95% CI) με χρήση της δοκιμασίας log rank.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία

Μεταξύ Φεβρουαρίου 1995 και Απριλίου 2000, εντάχθηκαν στη μελέτη 154 μη προθεραπευμένοι ασθενείς. Από αυτούς αξιολογήθηκαν οι 148, που παρουσίαζαν σχεδόν ίση κατανομή στις Ομάδες Α (72 ασθενείς, 4

Πίνακας 4. Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Κύκλοι Χ/Θ (διάμεση τιμή)	7	8
Ανταπόκριση:		
Συνολική (%)	63,1	66,6
Περιορισμένη νόσος: Αρ. ασθενών	22	40
CR/PR (%)	9 (40,9)/9 (40,9)	14 (35)/17 (42,5)
SD/PD (%)	3 (13,6)/1 (4,5)	8 (20)/1 (2,5)
Εκτεταμένη νόσος: Αρ. ασθενών	50	36
CR/PR (%)	3 (6)/ 27 (54)	3 (8,3)/18 (50)
SD/PD (%)	15 (30)/5 (10)	10 (27,8)/5 (13,9)

CR= πλήρης ανταπόκριση, PR= μερική ανταπόκριση, SD= σταθερή νόσος, PD= επιδείνωση νόσου

γυναίκες) και Β (76 ασθενείς, 3 γυναίκες). Τέσσερις ασθενείς από την Ομάδα Α και δυο από την Ομάδα Β εξαιρέθηκαν από τη μελέτη λόγω παραβίασης των όρων του πρωτοκόλου. Παρόλο που οι δυο Ομάδες δεν ήταν τυχαιοποιημένες, δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, το φύλο και την αρχική λειτουργική κατάσταση (PS). Ωστόσο υπήρχε μια διαφορά ως προς την έκταση της νόσου, με υπεροχή της εκτεταμένης νόσου (ED) στην Ομάδα Α και της περιορισμένης νόσου (LD) στην Ομάδα Β (Πίνακας 1).

Η ανταπόκριση στη Χ/Θ φαίνεται στον Πίνακα 4. Οι ασθενείς της Ομάδας Α έλαβαν συνολικά 487 κύκλους Χ/Θ, με διάμεση τιμή 7 κύκλων ανά ασθενή (95% CI: 6,6-7,4). Η συνολική ανταπόκριση (OR) ήταν 66,6% για ολόκληρη την Ομάδα (16,6% πλήρης ανταπόκριση [CR]). Οι ασθενείς με περιορισμένη νόσο (LD) είχαν OR 81,8% (40,9% CR) και εκείνοι με εκτεταμένη νόσο (ED) είχαν OR 60% (6% CR). Οι ασθενείς της Ομάδας Β έλαβαν συνολικά 514 κύκλους Χ/Θ, με διάμεση τιμή 8 κύκλων ανά ασθενή (95% CI: 7,7-8). Η OR ήταν 68,4%

για ολόκληρη την Ομάδα (22,3% CR). Ασθενείς με LD είχαν OR 77,5% (35% CR) και εκείνοι με ED είχαν OR 58,3% (8,3% CR).

Η συνολική διάμεση επιβίωση ήταν 270 ημέρες για την Ομάδα Α και 300 ημέρες για την Ομάδα Β (Πίνακας 5). Υπήρχε μια οριακά σημαντική διαφορά ($p=0.05$) υπέρ της Ομάδας Β που μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη μεγαλύτερης αναλογίας ασθενών με LD στην Ομάδα αυτή. Ο συνολικός διάμεσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση της νόσου ήταν 200 ημέρες και για τις δυο Ομάδες. Δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ή τον χρόνο μέχρι την επιδείνωση κατά τη σύγκριση ασθενών με LD ή ED μεταξύ των δυο Ομάδων.

Τοξικότητα

Οι κύριες παρενέργειες της Χ/Θ φαίνονται στον Πίνακα 6, και στο μεγαλύτερο μέρος τους ήταν ήπιες και καλά ανεκτές. Ουδετεροπενία βαθμού 3/4 παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς (6,9%) της Ομάδας Α, αναιμία βαθμού 3 σε 4 ασθενείς (5,5%) και θρομβοπενία βαθ-

Πίνακας 5. Έκβαση των ασθενών

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Επιβίωση σε ημέρες [διάμεση (95% CI)]		
Συνολική	270 (222-318)	300 (247-353)
Περιορισμένη νόσος	360 (261-459)	335 (376-394)
Εκτεταμένη νόσος	240 (197-283)	240 (190-290)
Χρόνος μέχρι την επιδείνωση της νόσου σε ημέρες		
Συνολικός	200 (170-230)	200 (180-220)
Περιορισμένη νόσος	240 (197-283)	230 (167-293)
Εκτεταμένη νόσος	180 (145-215)	180 (151-209)

Πίνακας 6. Τοξικότητα της χημειοθεραπείας

	Ομάδα Α		Ομάδα Β	
	Ασθενείς	Κύκλοι	Ασθενείς	Κύκλοι
Αναιμία				
Βαθμού 3	4 (5,2%)	6	7 (10,2%)	11
Βαθμού 4	0		1	2
Ουδετεροπενία				
Βαθμού 3	5 (6,5%)	7	9 (14,1%)	13
Βαθμού 4	0		2	3
Θρομβοπενία				
Βαθμού 3	4 (5,2%)		1	
Νευροτοξικότητα				
Βαθμού 1	19 (25%)		13 (16,6%)	
Βαθμού 3	2		0	

μού 3 σε 4 ασθενείς (5,5%). Οι αντίστοιχες τιμές για την Ομάδα Β ήταν 9 ασθενείς (11,8%), 7 ασθενείς (9,2%) και ένας ασθενής. Αιμωδίες στα δάκτυλα χεριών και ποδιών ανέφεραν 19 ασθενείς στην Ομάδα Α και 13 ασθενείς στην Ομάδα Β. Πιο σοβαρή νευροτοξικότητα παρουσίασαν δυο ασθενείς, που διέκοψαν τη Χ/Θ στον 6^ο και 7^ο κύκλο αντίστοιχα (οι ασθενείς αυτοί συμπεριλήφθηκαν στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων). Η συστηματική τοξικότητα φαίνεται στον Πίνακα 7.

Για τη μη καθυστέρηση της Χ/Θ, η αιματολογική τοξικότητα αντιμετωπιζόταν κατά περίπτωση με μεταγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και/ή χορήγηση αιμοποιητικών παραγόντων (ερυθροποιητίνη, αυξητικός παράγων μακροφάγων-κοκκιοκυττάρων [GM-CSF]).

Πίνακας 7. Συστηματική τοξικότητα της χημειοθεραπείας

	Ομάδα Α n=72 (%)	Ομάδα Β n=76 (%)
Αλωπεκία	70 (97)	73 (96)
Ανορεξία	10 (13,8)	11 (14,5)
Κόπωση	9 (12,5)	11 (14,5)
Διάρροια	6 (8,3)	9 (11,8)
Έξαιψη (κατά την έγχυση Π)	4 (5,5)	4 (5,2)
Αλλεργική αντίδραση (κατά την έγχυση Π)	4 (5,5)	4 (5,2)
Έντονος μετεωρισμός	2 (2,7)	4 (5,2)
Ήπια κατακράτηση υγρών	2 (2,7)	2 (2,6)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για πολλά χρόνια η αντιμετώπιση του ΜΚΠ βρισκόταν σε μια στασιμότητα, όπου η πρόοδος ήταν πολύ περιορισμένη. Η εμφάνιση νέων δραστικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως οι ταξάνες, οδήγησε σε σχεδιασμό και αξιολόγηση νέων θεραπευτικών στρατηγικών, με σκοπό τη βελτίωση της ανταπόκρισης και την παράταση της επιβίωσης των ασθενών με την φονική αυτή νόσο.

Η παρούσα μελέτη άρχισε τον Φεβρουάριο του 1995, μια εποχή όπου οι γνώσεις ήσαν ακόμη περιορισμένες σχετικά με τις δυνατότητες των ταξανών στον καρκίνο του πνεύμονος και ειδικότερα τον ΜΚΠ. Σήμερα, η πακλιταξέλη, το πρώτο φάρμακο της ομάδας αυτής, είναι ένα από τα πιο μελετημένα φάρμακα στον κόσμο, και πολλοί ερευνητές το περιλαμβάνουν στα σχήματα πρώτης γραμμής για ΜΚΠ. Η έρευνα συνεχίζεται ακόμη για να προσδιορισθεί τόσο το άριστο δοσολογικό σχήμα όσο και ο καλύτερος συνδυασμός της Π με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα για την επίτευξη της καλύτερης δυνατής ανταπόκρισης στον ΜΚΠ.

Ο συνδυασμός Π και Κ έχει δείξει συνέργεια και αποτελεσματικότητα στον ΜΚΠ¹¹. Τα συγκεντρωμένα στοιχεία για το συνδυασμό Π και Κ δείχνουν ότι το κάθε φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε εκπληκτικά μεγάλες δόσεις. Οι Langer και συν. έχουν χρησιμοποιήσει Π (135mg/m² σε 24ωρη έγχυση) και Κ (AUC

7,5) με εύκολα αντιμετωπίσιμη μυελοκαταστολή¹⁰. Οι Vafai και συν. βρήκαν ότι η Π (225mg/m² σε έγχυση 3 ωρών) μαζί με Κ (AUC 6) ήταν καλά ανεκτή από ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ²¹. Και στις δυο μελέτες η συχνότητα της θρομβοπενίας ήταν μικρότερη από αυτή που θα αναμενόταν με παρόμοιες δόσεις καρβοπλατίνης σε μονοθεραπεία. Αυτό πιθανώς οφείλεται σε κάποια προστατευτική για τα αιμοπετάλια δράση που έχει ήδη καταγραφεί για τον συνδυασμό Π και Κ, για την οποία έχουν προταθεί πολλές ερμηνείες²⁵. Πράγματι, η συχνότητα θρομβοπενίας βαθμού 3 στους ασθενείς μας ήταν μόνο 3,3% (5/148 ασθενείς), παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε από τους Thomas και συν. (4%)¹⁵. Επίσης, μόνο 11/148 ασθενείς ανέπτυξαν αναιμία βαθμού 3 σε 17/1001 κύκλους χημειοθεραπείας (1,6%).

Στη μελέτη των Thomas και συν η ουδετεροπενία ήταν η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια (27%)¹⁵. Στην παρούσα μελέτη, η συνολική συχνότητα της ουδετεροπενίας ήταν μόνο 6,5% στην Ομάδα Α και 14,1% στην Ομάδα Β, ίσως διότι οι κύκλοι της Χ/Θ δίνονταν κάθε 4 και όχι κάθε 3 εβδομάδες. Επιπλέον, η μελέτη των Thomas και συν περιλάμβανε μόνο ασθενείς με εκτεταμένη νόσο.

Σε αντίθεση με τη χαμηλή συχνότητα αλωπεκίας βαθμού 3 (9%) που καταγράφηκε από τον Thomas, σχεδόν όλοι οι ασθενείς μας (97%) ανέπτυξαν αλωπεκία. Μια άλλη εκδήλωση τοξικότητας στη μελέτη μας ήταν η περιφερική νευροπάθεια (συνολική συχνότητα 27,6% στην Ομάδα Α), που ήταν βαριά σε δυο ασθενείς (2,6%), στους οποίους η Χ/Θ διακόπηκε. Η νευροτοξικότητα στους ασθενείς της Ομάδας Α αντιμετωπίστηκε με χορήγηση βιταμίνης Β₆ (250 mg x 3) τις ημέρες 2-14 κάθε κύκλου Χ/Θ μόλις παρουσίαζαν συμπτώματα. Οι ασθενείς της Ομάδας Β έπαιρναν βιταμίνη Β₆ στο ίδιο δοσολογικό σχήμα από τον πρώτο κύκλο της Χ/Θ. Αυτή είναι μια πιθανή εξήγηση για το γεγονός ότι η συχνότητα νευροτοξικότητας στην Ομάδα Β ήταν μόνο 17,1%, παρά το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς έλαβαν υψηλότερη δόση πακλιταξέλης. Με βάση την εμπειρία αυτή θα μπορούσαμε να συστήσουμε την προληπτική χορήγηση Β₆ σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν ταξάνες. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι 4 ασθενείς της μελέτης που ήδη λάμβαναν βιταμίνη Β₆ παρουσίασαν έρπητα ζωστήρα με τυπικό δερματικό εξάνθημα, αλλά χωρίς συνοδό νευραλγία.

Ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συνολική ανταπόκριση μεταξύ της Ομάδας Α (66,6%) και της Ομάδας Β (68,4%), παρόλο που η Ομάδα Α περιλάμβανε ένα ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό ασθενών με εκτεταμένη νόσο (ED) (Πίνακας 4). Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται να είναι κατώτερα από εκείνα των Reck και συν¹² σε 89 ασθενείς με ΜΚΠ (32 με ED). Η χρήση τριπλού συνδυασμού Π, Κ και ετοποσιδής έδωσε συνολική ανταπόκριση 82% και διάμεση επιβίωση 585 ημερών, έναντι 270-300 ημερών στη δική μας μελέτη. Η επίπτωση της ουδετεροπενίας ήταν 45% (υπερτριπλάσια από αυτή της δικής μας μελέτης) με το τριπλό σχήμα, αν και δεν δημιούργησε σημαντικά προβλήματα.

Στη μελέτη μας, ασθενείς με ED είχαν συνολική απόκριση 60% στην Ομάδα Α και 58,3% στην Ομάδα Β. Τα αντίστοιχα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης ήταν 6% και 8,3%. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με εκείνα των Thomas και συν¹⁵ και Deppermann και συν.¹⁷ (ολική ανταπόκριση 61-67%, πλήρης ανταπόκριση 7-10%). Επίσης, δεν φαίνονται να διαφέρουν από τα αποτελέσματα της μελέτης SWOG 9705 σε 89 ασθενείς με ΜΚΠ και ED που έλαβαν Π σε συνδυασμό με σισπλατίνη και ετοποσιδή¹⁸. Η διάμεση επιβίωση στη μελέτη αυτή ήταν 11 μήνες (3 μήνες μεγαλύτερη από εκείνη που παρατηρήσαμε στους δικούς μας ασθενείς), αλλά συνδεύθηκε από 31% συχνότητα ουδετεροπενίας βαθμού 4 (διπλάσια από τη μελέτη μας). Σε 87 ασθενείς σημειώθηκαν 5 θάνατοι από τοξικότητα (4 ασθενείς πέθαναν από ουδετεροπενική σήψη) παρά την ταυτόχρονη χρήση G-CSF. Από την άλλη μεριά, οι Hainsworth και συν¹⁹ χρησιμοποίησαν τον τριπλό συνδυασμό πακλιταξέλης, καρβοπλατίνης και ετοποσιδής σε ασθενείς με ΜΚΠ και ED και κατέγραψαν το ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό ολικής ανταπόκρισης (84%).

Η διάμεση επιβίωση σε ασθενείς με ED στη μελέτη μας ήταν 8 μήνες και για τις δυο Ομάδες θεραπείας. Η τιμή αυτή είναι παρόμοια με εκείνη που καταγράφηκε στη μελέτη CALGB 9430 (7,6 μήνες) στην οποία ο συνδυασμός Π και σισπλατίνης δινόταν κάθε 3 εβδομάδες²⁰.

Τα ποσοστά ολικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με LD στη μελέτη μας ήταν 81,8% στην Ομάδα Α και 77,5% στην Ομάδα Β (οι τιμές δεν είχαν σημαντική διαφορά). Είναι κατώτερα από τα αποτελέσματα της μελέτης των Hainsworth και συν¹⁹, στην οποία η προσθήκη ετοποσι-

δης στο συνδυασμό Π-Κ αύξησε το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με LD σε 98%. Υπήρχε επίσης σημαντική διαφορά στη διάμεση επιβίωση των ασθενών με LD στις δυο μελέτες (12 μήνες στη δική μας μελέτη έναντι 20 μηνών στη μελέτη του Hainsworth). Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα του Hainsworth δεν έχουν επαληθευθεί από καμιά άλλη ερευνητική ομάδα.

Στη μελέτη μας, η χρήση αυξημένης δόσης πακλιταξέλης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την ανταπόκριση ή την επιβίωση των ασθενών με ΜΚΠ. Ο διπλός συνδυασμός καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης (ανεξάρτητα από τη δόση) σε ασθενείς με ED έδωσε αποτελέσματα παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν με παλαιότερα σχήματα όπως CAV (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη), VIP (βινκριστίνη, ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη) και PE (ένα ανάλογο πλατίνης με ετοποσίδη)²¹⁻²⁷. Υπάρχουν βιβλιογραφικές ενδείξεις ότι η προσθήκη ενός τρίτου φαρμάκου, όπως η ετοποσίδη, στο συνδυασμό πακλιταξέλης/πλατίνης βελτιώνει τόσο τα ποσοστά ανταπόκρισης όσο και την επιβίωση ασθενών με ΜΚΠ, ιδίως εκεί-

νων με LD. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει αντίστοιχη αύξηση της τοξικότητας, η οποία όμως φαίνεται να εί- ναι αντιμετωπίσιμη^{19,23}. Το πεδίο έρευνας των ταξανών σε διάφορους διπλούς ή τριπλούς συνδυασμούς με πα- λαιά και νεότερα φάρμακα (π.χ. καμπθοθηκίνες ή γεμ- σιταβίνη) σε περαιτέρω μελέτες φάσης II και III φαίνε- ται ότι παραμένει ανοικτό.

Είναι αυτονόητο ότι η αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο ΜΚΠ με χημειο- και ακτινοθεραπεία δεν βρίσκει ίσως σύμφωνους όλους τους ειδικούς. Επιλέξα- με τη τακτική αυτή λαμβάνοντας υπόψη την καλή λει- τουργική κατάσταση των περισσότερων ασθενών μας. Με βάση την εμπειρία μας, αλλά και αυτή των άλλων ερευνητών, πιστεύουμε ότι, εφόσον δεν υπάρχουν άλ- λες αντενδείξεις, μόνο του το προχωρημένο στάδιο του ΜΚΠ δεν θα πρέπει να αποτρέπει τους ογκολόγους από τη χορήγηση θεραπείας σε τέτοιους ασθενείς. Το ιδανι- κό θεραπευτικό σχήμα για την περίπτωση αυτή, με την καλύτερη σχέση αποτελεσματικότητας/τοξικότητας, εξα- κολουθεί να αποτελεί αντικείμενο της παγκόσμιας ερευ- νητικής προσπάθειας.

SUMMARY

A study of paclitaxel in two dose combinations with carboplatin for the treatment of small cell lung cancer

Zarogoulides K., Kontakiotis Th., Chatziapostolou P., Papayiannis A., Goutsikas I., Ksafenias A., Kotsis P., Patakas D.

Taxanes are increasingly used in the management of small cell lung cancer (SCLC), but optimal dose and combination with other antineoplastic agents remains to be determined. We used two different dosage regimens of paclitaxel (P) in combination with carboplatin (C) in 148 chemotherapy-naïve SCLC patients (age up to 75 years, WHO performance status 0-1) divided in two groups. All patients received C (AUC=6) with P at a dose of either 175 mg/m² (Group A, 76 pts [68 men]) or 190 mg/m² (Group B, 78 pts [73 men]), all given on day 1. The regimen was repeated every 28 days for up to 8 cycles. All responders received radiotherapy at the primary tumor site (48 Gy given over 4 weeks) between cycles 6 and 8. Complete responders were given additional prophylactic cranial irradiation. The overall response (OR) rate was 63.1% in Group A (LD: 81.1%, ED: 60%), and 66.6% in Group B (LD: 77.5%, ED: 58.3%) [not significant difference]. Median survival was 270 days in Group A (95% CI: 222-318) and 300 days in Group B (95% CI: 247-352) [p=0.05]. The median time to progression was 200 days in both groups. Toxicity: grade 3/4 neutropenia: 6.5% in Group A, 14.1% in Group B; grade 3/4 anaemia: 5.2% and 10.2%; grade 3 thrombocytopenia: 5.2% and 1.2%; and grade 1/2 neurotoxicity: 27% and 16.6%, respectively. Compared to conventional regimens in the management of SCLC, the combination of P with C is equally effective and well tolerated. There is no

significant difference in response or survival rates with the higher dose of P, as indicated in the present study. Pneumon 2004, 17(2):186-194.

Key words: Taxol, paclitaxel, carboplatin, small cell lung cancer, chemotherapy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1434-1441.
2. Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG, et al. Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: a controlled trial. *BMJ* 1984; 288:1643-1646.
3. Seifer EJ, Ihde DE. Therapy of small cell lung cancer: a perspective of two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988; 15:278-299.
4. Fukuoka M, Masuda N, Ariyoshi Y. Therapeutic approach to disseminated small cell lung cancer. In: Aisner J, Arriagada R, Green MR, Martini N, Perry MC, eds. *Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 496-511.
5. DeVore III RF, Johnson DH. Chemotherapy of small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT. *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 825-835.
6. Clinical brochure: Taxol (NSC-125973). National Cancer Institute, Bethesda MD, 1983.
7. Liebmann JE, Cook JA, Lipschutz C, et al. Cytotoxic studies of paclitaxel (Taxol) in human tumor cell lines. *Br J Cancer* 1993; 68:1104-1109.
8. Ettinger DS, Finkelstein DM, Sarma RP, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995; 13:1430-1435.
9. Kirschling RJ, Lung SH, Jett JR. A phase II trial of taxol and G-CSF in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:326.
10. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin combination in the treatment of advanced non small cell lung cancer: a phase II toxicity, response and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13:1860-1870.
11. Hainsworth JD, Stroup SL, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and extended schedule etoposide in the treatment of small cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 77:2458-2463.
12. Vafai D, Israel V, Zaretsky S, Natale RB. Phase I/II trial of combination carboplatin and taxol in non small cell lung cancer (NSCLC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:352.
13. van Warmerdam LJ, Huizing MT, Giaccone G, et al. Clinical pharmacology of carboplatin administered in combination with paclitaxel. *Semin Oncol* 1997; 24(Suppl 2):S2-97-104.
14. Kearns CM, Belani CP, Erkmén K et al. Reduced platelet toxicity with combination carboplatin and paclitaxel: pharmacodynamic modulation of carboplatin associated thrombocytopenia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:170(abstract 364).
15. Thomas P, Lena H, Robinet G et al, for Group français de pneumo-cancerologie (GFPC). Preliminary report on paclitaxel/carboplatin phase II multicentric trial in patients with metastatic small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:519a(abstract 2000).
16. Reck M, Jago U, Kaukel E et al. Chemotherapy of limited stage small cell lung cancer (SCLC) with carboplatin, paclitaxel and oral etoposide (TEC)—a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:489a(abstract 1887).
17. Deppermann KM, Serke M, Oehm C et al. Paclitaxel (TAX) and carboplatin (CBDA) in advanced SCLC: a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:482a(abstract 1860).
18. Bunn PA, Kelly K, Crowley J et al. Preliminary toxicity results from Southwest Oncology Group (SWOG) trial 9705: a phase II trial of cisplatin, etoposide and paclitaxel (PET) with G-CSF in untreated patients (PTS) with extensive small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:468a(abstract 1807).
19. Hainsworth JD, Gray JR, Stroup SL, et al. Paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of small-cell lung cancer: comparison of sequential phase II trials using different dose intensities. *J Clin Oncol* 1997; 15:3464-3470.
20. Lyss AP, Herndon JE, Lynch TC et al. Paclitaxel (P) + cisplatin (C) + G-CSF (G) in patients with previously untreated extensive stage small cell lung cancer (E-SCLC): preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9430. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:468a(abstract 1806).
21. Joos G, Pinson P, Van Renterghem D et al. A randomized study comparing vincristine, Adriamycin, cyclophosphamide

- phamide (VAC) to carboplatin, etoposide (CE) in previously untreated small cell lung cancer (SCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18:470a(abstract 1812).
22. Hutchinson K, Edelman MJ, Gandara DR et al. Feasibility study of cisplatin/ etoposide (PE) with concurrent radiotherapy (XRT) followed by paclitaxel/carboplatin (TC) consolidation in limited stage small cell lung cancer (LSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18:509a (abstract 1964).
 23. Levitan N, Dowlati A, Craffey M et al. A multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation and Filgrastim support for limited-stage small cell lung carcinoma (LS-SCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18:469a(abstract 1809).
 24. Luikart SD, Goutsou M, Mitchell ED, et al. Phase I/II trial of etoposide and carboplatin in extensive small-cell lung cancer. A report from the Cancer and Leukemia Group B. Am J Clin Oncol 1993; 16:127-131.
 25. Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, et al. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Semin Oncol 1994; 21(suppl 6):23-30.
 26. Johnson DH, Ruckdeschel JC, Keller JH, et al. A randomized trial to compare intravenous and oral etoposide in combination with cisplatin for the treatment of small cell lung cancer. Cancer 1991; 67:245-249.
 27. Einhorn LH, Loehrer PJ. Hoosier Oncology Group studies in extensive and recurrent small cell lung cancer. Semin Oncol 1995; 22(suppl 2):28-31.

Ασθενής με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σχετιζόμενο με μετάγγιση παραγώγων αίματος

Ε. Μουλούδη¹,
Χ. Αλεξοπούλου¹,
Π. Μαλλιωτάκης¹,
Ε. Μαμιδάκης¹,
Ε. Λυδάκη²,
Δ. Γεωργόπουλος¹

¹Κλινική Εντατικής Θεραπείας και ²Σταθμός Αιμοδοσίας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη

Λέξεις κλειδιά: Υποξυγοναιμία, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), μετάγγιση παραγώγων αίματος, μη-επεμβατικός μηχανικός αερισμός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς 16 ετών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σχετιζόμενο με μετάγγιση παραγώγων αίματος, για το οποίο η ασθενής υποστηρίχθηκε με μη-επεμβατικό μηχανικό αερισμό για 72 συνεχείς ώρες με σταδιακή βελτίωση της οξυγόνωσης της. Αναφέρονται η αιτιοπαθογένεια, η επιδημιολογία, τα κλινικά ευρήματα, ο τρόπος διάγνωσης καθώς και η θεραπευτική προσέγγιση του συνδρόμου. *Πνεύμων 2004, 17(2):203-206.*

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 16 ετών, με ελεύθερο ιστορικό, μεταφέρεται σε επαρχιακό γενικό νοσοκομείο μετά από τροχαίο ατύχημα με δίκυκλο, αιμοδυναμικά σταθερή και με άριστο επίπεδο συνείδησης. Λόγω κλινικής εικόνας οξείας κοιλίας η ασθενής υπεβλήθη σε απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία (CT) άνω και κάτω κοιλίας, η οποία ανέδειξε τα εξής ευρήματα: Εκτεταμένες κακώσεις δεξιού λοβού ήπατος, που εκτείνονταν έως τα όρια δεξιού-αριστερού ηπατικού λοβού, με στοιχεία ενεργού αιμορραγίας, εκσεσημασμένη ποσότητα ελεύθερου υγρού ενδοπεριτοναϊκά, ρήξη δεξιού νεφρού με συνοδό απουσία αιμάτωσης του κάτω ημίσεως αυτού καθώς και ευμέγεθες οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα.

Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο, όπου υπεβλήθη σε αφαίρεση τμήματος του ήπατος, χολοκυστεκτομή και νεφρεκτομή δεξιά.

Διεγχειρητικά η ασθενής μεταγγίσθηκε με 6 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά (ΣΕ) και 2 μονάδες φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP).

Τρεις ώρες μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης η ασθενής μεταφέρθηκε μέσω ΕΚΑΒ (αερομεταφορά) στη ΜΕΘ του νοσοκομείου μας, διασωληνωμένη, υπό καταστολή, αιμοδυναμικά σταθερή (ΑΠ 110/75 mmHg, ΚΣ 92/min).

Η ασθενής τέθηκε αρχικά σε ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό σταθερής πίεσης με εισπνευστική πίεση 20 cm H₂O και θετική τελικοεκπνευστική πίεση (PEEP) 5 cm H₂O, αναπνευστική συχνότητα (RR) 15/min, αναπνεόμενο όγκο (Vt) 360ml (8 ml/Kg Β.Σ.) και κατά λεπτό αερισμό (VE) 5.4 L/

Αλληλογραφία:
Ελένη Μουλούδη,
Μαντινείας 85 και Νάτσινα 7,
Τ.Κ. 54248, Θεσ/νίκη,
Τηλ. 2310330049, 6977986099

min. Η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος με πυκνότητα εισπνεόμενου οξυγόνου 30% (FiO_2 0,3) ήταν: pH: 7.44, PaO_2 : 138 mmHg, PaCO_2 : 37 mmHg, HCO_3 : 24 mmol/L, Sat: 97%.

Η α/α θώρακος εισόδου στη ΜΕΘ ήταν χωρίς σαφή παθολογικά ευρήματα (Εικόνα 1).

Τρεις ώρες μετά την εισαγωγή της στη ΜΕΘ η ασθενής, παραμένονσα αιμοδυναμικά σταθερή, αποσωληνώθηκε επιτυχώς.

Η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος με πυκνότητα εισπνεόμενου οξυγόνου 28% (FiO_2 0,28) ήταν: pH: 7.36, PaO_2 : 86 mmHg, PaCO_2 : 44 mmHg, HCO_3 : 24 mmol/L, Sat 97%.

Δύο ώρες μετά την αποσωλήνωσή της η ασθενής, στο πλαίσιο επανελέγχου, μεταφέρθηκε για νέα CT κοιλίας ενώ παράλληλα συνεχιζόταν οι μεταγγίσεις παραγών αίματος. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης η ασθενής εμφάνισε αιφνίδια κυάνωση και υποξυγοναιμία (Sat 65%), υποστηρίχθηκε με Ambu και FiO_2 1,0 ενώ παράλληλα χορηγήθηκαν 10 mg φουροσεμίδης και 250 mg υδροκορτιζόνης. Η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος με FiO_2 1,0 ήταν: pH: 7.33, PaO_2 : 43 mmHg, PaCO_2 :

47mmHg, HCO_3 : 23 mmol/L, Sat: 80%.

Με Sat 90% και με καλό επίπεδο συνείδησης, η ασθενής μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ, όπου λόγω ανθεκτικής υποξυγοναιμίας ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=73$) ετέθη σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (NIMV) (BiPAP Vision: IPAP=16 cm H_2O , EPAP=9 cm H_2O).

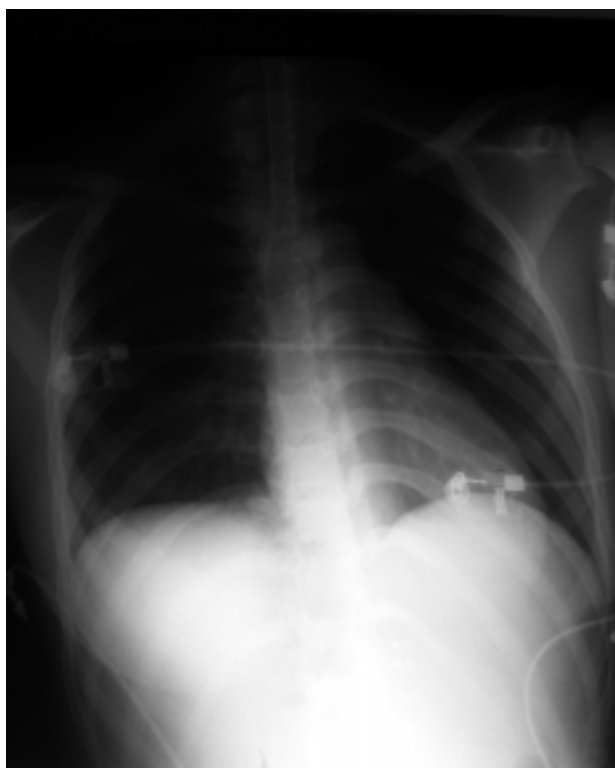
Η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος με FiO_2 0,75 ήταν: pH: 7.39, PaO_2 : 62 mmHg, PaCO_2 : 44 mmHg, HCO_3 : 26 mmol/L, Sat: 91%. Η α/α θώρακος ανέδειξε εικόνα συμβατή με ARDS (Εικόνα 2). Η ασθενής δεν εμφάνιζε κλινικά σημεία αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας και η κεντρική φλεβική πίεσή της ήταν 3 cm H_2O . Παρέμεινε σε NIMV για 3 συνεχείς ημέρες με σταδιακή βελτίωση της ανταλλαγής αερίων.

Η ασθενής απύρετη, αιμοδυναμικά σταθερή και με ικανοποιητική πλέον οξυγόνωση ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=268$) μεταφέρθηκε 2 ημέρες μετά τη διακοπή του NIMV στη χειρουργική κλινική για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Α/α θώρακος εξόδου: Σαφής υποχώρηση κυψελιδικών διηθημάτων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παθογένεια του σχετιζόμενου με μετάγγιση παραγών αίματος συνδρόμου οξείας βλάβης πνεύμονος (transfusion-related acute lung injury, TRALI) αποδίδεται κυρίως στην αντίδραση αντισωμάτων του ορού του δότη με αντιγόνα των λευκοκυττάρων του λήπτη. Έχουν



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος εισόδου.



Εικόνα 2. Ακτινογραφία θώρακος της ασθενούς κατά την εκδήλωση του ARDS. Αναγνωρίζονται αμφοτερόπλευρα κυψελιδικά διηθήματα.

όμως ενοχοποιηθεί και βιοδραστικά παράγωγα, τα οποία δημιουργούνται κατά τη φύλαξη των παραγώγων αίματος^{1,2}.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων με TRALI ανευρίσκονται αντισώματα στον ορό του δότη (πολύτοκες γυναίκες που πιθανότατα ευαισθητοποιήθηκαν σε εμβρυϊκά αντιγόνα)^{2,3}. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις ο λήπτης φέρει αντισώματα έναντι των λευκοκυττάρων του δότη, συνεπεία προηγούμενων μεταγγίσεων ή κηύσεων⁴.

Τα αντισώματα φαίνεται ότι συνδέονται στους μεγάλους πληθυσμούς λευκοκυττάρων που βρίσκονται στη μικροκυκλοφορία του πνεύμονα, πυροδοτώντας έναν καταρράκτη αντιδράσεων, ο οποίος οδηγεί σε:

- Ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων
- Παραγωγή ελεύθερων ριζών O₂
- Περαιτέρω προσέλκυση λευκοκυττάρων στον πνεύμονα
- Αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου και
- Πνευμονικό οίδημα.

Υπάρχει μεγάλη απόκλιση μεταξύ των ποσοστών ανεύρεσης αντισωμάτων στα παράγωγα αίματος και στη συχνότητα εμφάνισης TRALI. Αντισώματα έναντι πολυμορφοκυττάρων, λεμφοτοξικά ή αντι-HLA αντισώματα ανευρίσκονται στο 7-25% των πολυτόκων δοτριών, ενώ η επίπτωση του TRALI ανέρχεται σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των μεταγγίσεων⁵.

Σε μελέτη 1500 αναφερόμενων αντιδράσεων από μετάγγιση, αντισώματα έναντι λευκοκυττάρων ανιχνεύτηκαν στο 26% μόνο των περιπτώσεων⁶.

Κατά συνέπεια, υπάρχουν πολλές περιπτώσεις TRALI στις οποίες δεν ανευρίσκονται αντισώματα στους δότες ή στους λήπτες. Αυτές αποδίδονται στην ύπαρξη μακρομορίων, τα οποία σχηματίζονται κατά την αποθήκευση των παραγώγων αίματος και πιθανά δρουν μέσω ενεργοποίησης της οξειδάσης των πολυμορφοκυττάρων⁷.

Ερεθίσματα τα οποία ενεργοποιούν τη διαδικασία διαταραχής των μεμβρανών, όπως πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, θεραπεία με κυτταροκίνες, μαζική μετάγγιση αίματος και ενεργός λοίμωξη φαίνεται να συσχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αλλά κυρίως με τη βαρύτητα και την έκβαση αυτού^{8,9}.

Σε μελέτες μεγάλων κέντρων περιγράφεται εμφάνιση TRALI στο 0,04-0,16% των μεταγγιζόμενων ασθενών¹⁰ ή στο 0,34% των μεταγγίσεων¹¹. Το σύνδρομο αφορά όλες τις ηλικίες και εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα

και στα δύο φύλα¹². Πιθανότατα υπάρχει υποεκτίμηση του συνδρόμου, αφού η εικόνα του ARDS ή του ALI τείνει να αποδίδεται σε άλλα αίτια.

Η μετάγγιση οποιουδήποτε παραγώγου αίματος μπορεί να προκαλέσει TRALI αλλά τα περισσότερα δημοσιευμένα περιστατικά αφορούν σε μεταγγίσεις ολικού αίματος, πλάσματος και συμπυκνωμένων ερυθρών^{2,8}.

Αιφνίδια εμφάνιση δυσπνοϊκού συνδρόμου κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη μετάγγιση παραγώγων αίματος οφείλει να θέσει την υποψία TRALI. Το σύνδρομο συνήθως εμφανίζεται 1-6 ώρες μετά τη μετάγγιση, με πιο συχνή την εμφάνισή του στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση παραγώγων αίματος^{2,9,12,13}. Υποξυγοναιμία χρήζουσα μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής έχει περιγραφεί στο 72% των περιπτώσεων. Η υποξυγοναιμία συνήθως υποχωρεί εντός 48-72 ωρών από την έναρξη του συνδρόμου^{3,8}, ενίοτε δε συνυπάρχουν πυρετός, ταχυκαρδία και υπόταση^{3,14}.

Η υποψία TRALI τίθεται σε κάθε επεισόδιο δύσπνοιας και υποξυγοναιμίας, το οποίο σχετίζεται χρονικά με τη μετάγγιση παραγώγων αίματος που περιέχουν πλάσμα.

Η εύρεση αντισωμάτων στον ορό του δότη ή του λήπτη είναι άγνωστης ευαισθησίας και ειδικότητας. Η διάγνωση παραμένει πρωτίστως κλινική και θεμελιώνεται με τα εργαστηριακά ευρήματα^{2,9}.

Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη μετάγγισης πλάσματος προερχόμενου από πολυτόκες και μη-πολυτόκες δώτριες, σε 100 μεταγγισθέντες ασθενείς παρατηρήθηκαν 5 επεισόδια αντιδράσεων στη μετάγγιση παραγώγων αίματος, εκ των οποίων το ένα ήταν επεισόδιο TRALI. Τα 4 εκ των 5 επεισοδίων προκλήθηκαν από πλάσμα πολυτόκων δοτριών, αλλά μόνο σε δύο εκ των τεσσάρων δοτριών ανευρέθηκαν αντισώματα έναντι πολυμορφοκυττάρων και HLA¹⁵.

Στην ασθενή μας η διάγνωση του συνδρόμου ήταν κλινική. Η έναρξη της δύσπνοιας ήταν οξεία, η υποξυγοναιμία βαρύτερη (PaO₂/FiO₂=73), στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώθηκαν αμφοτερόπλευρα κυψελιδικά διηθήματα, ενώ δεν υπήρχαν κλινικές ενδείξεις αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Βρέθηκε ότι το πλάσμα που ελάμβανε η ασθενής, όταν εμφάνισε το σύνδρομο, ανήκε σε πολυτόκο δώτρια. Η εξέταση όμως του ορού της δώτριας για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι πολυμορφοκυττάρων και HLA ήταν αρνητική.

Η θεραπεία του TRALI παραμένει υποστηρικτική (οξυγονοθεραπεία, μηχανικός αερισμός).

Η χορήγηση διουρητικών οφείλει να γίνεται με προσοχή, εξαιτίας του κινδύνου πρόκλησης υπότασης σε ασθενείς με ελαττωμένο ενδαγγειακό όγκο. Ο ρόλος της χορήγησης κορτικοστεροειδών δεν έχει επιβεβαιωθεί σε προοπτικές μελέτες¹⁴.

Σε υποψία TRALI πρέπει να ενημερώνεται αμέσως ο σταθμός αιμοδοσίας. Ο λήπτης δεν λαμβάνει άλλο παράγωγο αίματος από τον ίδιο δότη, ο δε δότης υποβάλ-

λεται σε έλεγχο για αντισώματα και για πιθανή συσχέτιση με αντιδράσεις σε άλλους λήπτες, ενώ αποκλείεται πλέον ως δότης¹³.

Οι πολυτόκες δεν πρέπει να αποκλείονται εξ'ορισμού ως δότες, αφού αποτελούν το 1,5% του συνόλου των δοτών παραγώγων αίματος. Τα παράγωγα αίματος εξακολουθούν να αποτελούν ένα από τα σπουδαιότερα δώρα μας προς το συνάνθρωπό μας στην προσπάθειά μας να σώσουμε τη ζωή του.

SUMMARY

A patient with transfusion-related ARDS

E. Mouloudi, C. Alexopoulou, P. Malliotakis, E. Mamidakis, E. Lidaki, D. Georgopoulos

We present a case of a 16-year old female patient with transfusion-related ARDS, which necessitated the use of non-invasive mechanical ventilation for 72 hours. We discuss the pathogenesis of this syndrome as well as its epidemiology, clinical findings, diagnosis and treatment. Pneumon 2004, 17(2):203-206.

Key words: hypoxemia, ARDS, transfusion, non-invasive mechanical ventilation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors, *Blood*, 2003; 101:454-462.
2. Popovsky MA. Transfusion and Lung injury, *Transfusion clinique et biologique*, 2001, 8:272-277.
3. Popovsky MA, Moore SB. In: Diagnostic and pathogenetic consideration in transfusion-related acute lung injury, *Transfusion*, 1985; 16:573-577.
4. Reissman P, Manny N, Shapira SC, et al, Transfusion-related adult respiratory distress syndrome, *Isr J Med Sci*, 1993; 29:303-305.
5. Popovsky MA, Abel MD, Moore SM. In: Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies, *Am Rev Respir Dis*, 1983; 84:185-189.
6. Henderson RA, Pinder L. Acute transfusion reactions. *N Z Med J*, 1990; 103:509-514.
7. Silliman C, Pitman J, Thurman G et al. Neutrophil (PMN) priming agents develop in patients with transfusion-related acute lung injury abstract, *Blood* 1992; 41(Suppl 1):261-261.
8. Popovsky MA, Chaplin HC, Moore SB Jr. In: Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy, *Transfusion*, 1992; 25:589-592.
9. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) under-diagnosed and under-reported, *BJA*, 2003; 90(5):573-576.
10. Weber JG, Warner MA, Moore SB. What is the incidence of perioperative transfusion-related acute lung injury?, *Anesthesiology*, 1995; 82:789.
11. Clarke G, Podiosky L, Petrie L et al. Severe respiratory reactions to random donor platelets: an incidence and nested case-control study abstract, *Blood* 1994; 319(Suppl 1):465-465.
12. Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, clinical and laboratory features and morbidity, *Immunohematology*, 2000; 34:157-159.
13. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al. Transfusion-related lung injury: report of a clinical look-back investigation, *JAMA*, 2002; 287:1968-1971.
14. Kopko PM, Holland PV. Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol*, 1999; 105:322-329.
15. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A controlled randomized study on transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous?, *Transfusion*, 2001; 88:317-322.

Ενδιαφέρον Περιστατικό

Αμφοτερόπλευρες οζώδεις σκιάσεις πνευμόνων σε ενήλικα ασθενή

Α. Κοπανάκης¹,
Χ. Μυστακέλλη¹,
Φ.Π. Κοκκίνης¹,
Π. Καρκαλέτσης¹,
Σ. Λεγάκη²,
Ε. Καστανάκης¹,
Ν. Καραγιαννίδης¹,
Μ. Πατενταλάκης³

¹Γ' Πνευμονολογική Κλινική, ²Παθολογοανατομικό Τμήμα, ³Μονάδα Επαγγελματικών Νοσημάτων και Φυματίωσης, "Σισμανογλείου" Γ.Π.Ν. Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία ή αποφρακτική βρογχιολίτιδα οργανούμενη πνευμονία, οζώδεις σκιάσεις πνευμόνων, ανοιχτή βιοψία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ηλικίας 58 ετών, καπνιστή προ 10ετίας (30 pack/years), που προσήλθε στην κλινική μας λόγω εμφάνισης οζωδών σκιάσεων πνευμόνων. Η υπολογιστική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας ήταν χωρίς ευρήματα και η βρογχοσκόπηση ανέδειξε ενδοβρογχικές αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού φλεγμονής. Ο ασθενής υποβλήθηκε τελικά σε ανοιχτή βιοψία πνεύμονος, με λήψη πνευμονικού παρεγχύματος που περιείχε όζο. Η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε αλλοιώσεις αρνητικές για κακοήθεια και αποδεικτικές για κρυπτογενή οργανούμενη πνευμονία – αποφρακτική βρογχιολίτιδα οργανούμενη πνευμονία (COP – BOOP). Πρόκειται για νόσο που χαρακτηρίζεται από ιστολογική εικόνα πολλαπλασιαστικής βρογχιολίτιδας με περιοχές οργανούμενης πνευμονίας. Η ανοιχτή βιοψία πνεύμονος ή με VATS θεωρείται η βασική διαγνωστική μέθοδος. Η ακτινολογική απεικόνιση με παρουσία αμφοτερόπλευρων οζωδών σκιάσεων πνευμόνων είναι σπάνια εκδήλωση της BOOP. *Πνεύμων 2004, 17(2):207-212.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία ή κατά άλλους αποφρακτική βρογχιολίτιδα οργανούμενη πνευμονία (COP ή BOOP), είναι μία σπάνια ανοσολογική διαταραχή. Οφείλεται σε διάφορα κλινικά σύνδρομα (δευτεροπαθής) ή είναι ιδιοπαθής. Κλινικώς παρουσιάζεται μιμούμενη πνευμονία της κοινότητας βραδέως λυομένη, με συχνότερη ακτινολογική εικόνα τις κυψελιδικού τύπου σκιάσεις κυρίως κατά την περιφέρεια των πνευμόνων χωρίς προσβολή των άνω λοβών.

Παρουσιάζεται σπάνια περίπτωση ασθενούς με BOOP που η ακτινολογική απεικόνιση είναι οζώδεις σκιάσεις πνευμόνων άμφω, χωρίς άλλες ακτινολογικές αλλοιώσεις.

Αλληλογραφία:
Α. Κοπανάκης,
Εκάβης 71-73
111 46 Γαλάτσι, Αττική,
Τηλ. 6974 002 594

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 58 ετών που προσέρχεται στην κλινική μας, για διερεύνηση καταβολής, δύσπνοιας στην κόπωση και μικρής απώλειας βάρους (5 Kgr) από 6μήνου, καθώς επίσης και δεκατικής πυρετικής κίνησης (έως 37,8°C) κυρίως κατά τις απογευματινές και νυχτερινές ώρες από 15ημέρου. Προ 8μήνου αναφέρεται ότι ο ασθενής υποβλήθηκε σε ακτινογραφία θώρακος, στο πλαίσιο του επαγγελματικού ελέγχου, που γνωματεύθηκε ως φυσιολογική. Ο ασθενής εργαζόταν ως σιδηράς μέχρι προ 15ετίας, στη συνέχεια ως ιδιοκτήτης καφενείου, ήταν καπνιστής μέχρι προ 10ετίας και κατανάλωνε αλκοόλ σε μικρή ποσότητα (ένα με δύο ποτά ημερησίως). Από το ατομικό ιστορικό είχε υποβληθεί σε επέμβαση ρινικού διαφράγματος σε ηλικία 18 ετών, παρουσίαζε αλλεργική ρινίτιδα (που εμμένει από 10ετίας) και πολύποδες ρινός (χειρουργική αφαίρεση προ δετίας, νέες επεμβάσεις λόγω υποτροπής προ δετίας και προ 2ετίας). Από το οικογενειακό ιστορικό δεν υπήρχε κάτι αξιοσημείωτο.

Ο ασθενής παρουσίαζε καλή όψη και θρέψη και ήταν περιπατητικός. Αναπνευστικό σύστημα: Με φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα άμφω, χωρίς κυάνωση, χωρίς πληκτροδοκτυλία. Πεπτικό: Κοιλιά ευπίεστη και ανώδυνη, παρόντες εντερικοί ήχοι, υποχόνδρια: φυσιολογικά, Λεμφικό: Δεν ψηλαφώνται διογκωμένοι περιφερικοί λεμφαδένες. Τα λοιπά συστήματα δεν παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα.

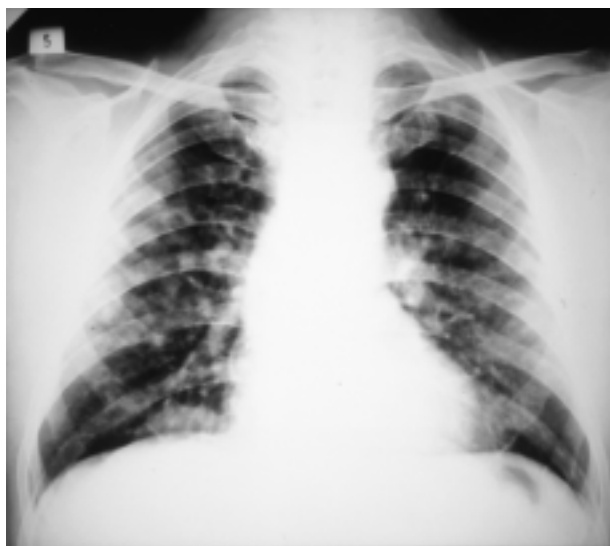
Ο εργαστηριακός έλεγχος κατέδειξε οριακή λευκοκυττάρωση στη γενική αίματος με Ht:42%, Hb:13,5 gr/dl, λευκά: 10180 κκχ (Π: 70%, Λ: 22%, Β: 0,5%, Η: 1,5%, Μ: 6%), PLT: 470.000 κκχ και αύξηση της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών: 90mm (1η ώρα). Η γενική ούρων ήταν φυσιολογική. Ο βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός με σάκχαρο: 108 mg/dl, ουρία: 35,3 mg/dl, Κρεατινίνη: 0,73 mg/dl, ολική χολερυθρίνη: 0,65 mg/dl, Άμεση χολερυθρίνη: 0,12 mg/dl, SGPT: 31 IU/L, SGOT: 20 IU/L, AL-P: 88 IU/L, γ-GT: 88 IU/L, LDH: 360 IU/L, CPK: 112 IU/L, Na: 146 mEq/L, K: 4,5 mEq/L. Ο χρόνος προθρομβίνης ήταν επίσης φυσιολογικός με PT 11,2" με χρόνο μάρτυρα 11,9", INR: 0,94. Τα αέρια αίματος παρουσίαζαν αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά (42 mmHg), αλλά όχι σημαντική υποξυγοναιμία με pO₂: 75mmHg, pCO₂: 40 mmHg, pH: 7,36, HCO₃: 23mEq/L. Η Mantoux παρουσίαστηκε θετική με διάμετρο σκλη-

ρίας 14 mm.

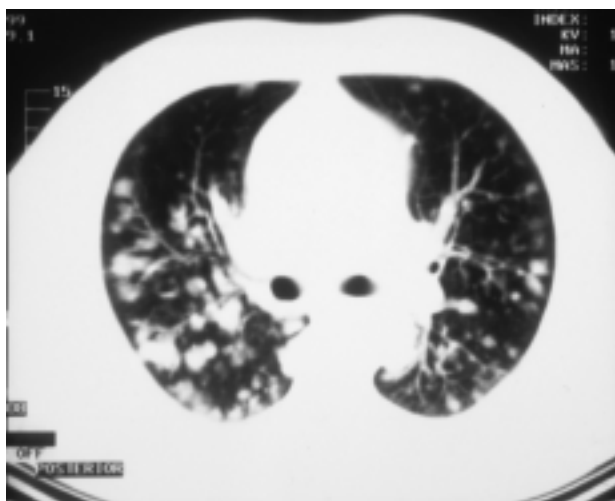
Η ακτινογραφία θώρακος Face και Profil παρουσίαζε διάσπαρτες σε όλα τα πνευμονικά πεδία οζώδεις σκιάσεις άμφω με σαφές περιγράμμα, διαμέτρου ενός έως τριών εκατοστών χωρίς αεροβοροχόγραμμα εντός αυτών και χωρίς να υφίστανται τήξη (Εικόνα 1).

Η διαγνωστική προσπέλαση που ακολουθήθηκε ήταν η παρακάτω:

Ο ασθενής αρχικά υποβλήθηκε σε υπολογιστική τομογραφία θώρακος όπου παρατηρήθηκαν πολλαπλές διάσπαρτες οζώδεις σκιάσεις άμφω, με τη μορφολογία που ήδη είχαν περιγραφεί στη απλή ακτινογραφία, που συνηγορούσαν υπέρ δευτερογενών εντοπίσεων. Δεν διαπιστώθηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες (Εικόνα 2). Η υπολογιστική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας δεν παρουσίαζε παθολογικά ευρήματα. Οι εξετάσεις πτυέλων σε πολλαπλά δείγματα για B-Koch (άμεση εξέταση και θα ακολουθούσε καλλιέργεια) και κυτταρολογική ήταν αρνητικές. Η διαχυτική ικανότητα μετρήθηκε φυσιολογική στο 90% της προβλεπόμενης, ενώ οι δυναμικοί όγκοι ήταν επίσης φυσιολογικοί με FEV₁: 97% του προβλεπόμενου, FVC: 106% του προβλεπόμενου και ο δείκτης Tiffeneau: 81% (εντός φυσιολογικών ορίων). Ο ανοσολογικός έλεγχος για αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των c-ANCA ήταν αρνητικός. Ωτορινολαρυγγολογική εξέταση διαπίστωσε αγγειοκινητική ρινίτιδα. Οφθαλμολογική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα.



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος F: Οζώδεις σκιάσεις άμφω.



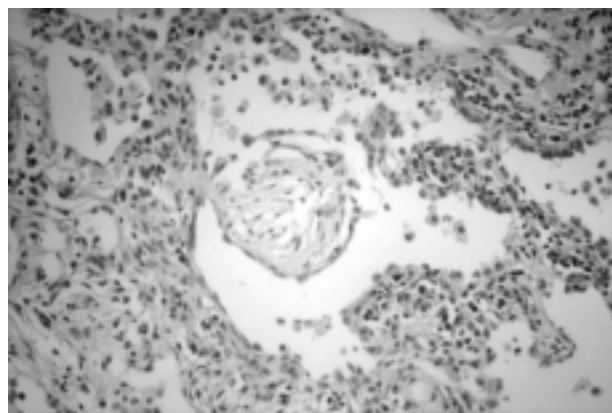
Εικόνα 2. CT θώρακος: Πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις άμφου.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βρογχοσκόπηση όπου διαπιστώθηκε οίδημα της τρόπιδος του δεξιού άνω λοβαίου και του διαμέσου βρόγχου. Στο βλεννογόνο του δεξιού κάτω λοβαίου βρόγχου, καθώς επίσης και των υποτμηματικών του παρατηρήθηκαν πολλαπλές μικροοζιδιακές και 2-3 μεγαλοοζιδιακές λευκοπές βλάβες, από τις οποίες ελήφθησαν βιοψίες. Έγινε επίσης και BAL στο έξω πλάγιο τοίχωμα του δεξιού κάτω λοβού, περιοχή όπου η CT είχε αναδείξει περιγεγραμμένο όζο. Επίσης στο ίδιο τμήμα έγινε βιοψία του τοιχώματος του βρόγχου, καθώς και διαβρογχική βιοψία, ώστε να γίνει προσπάθεια βιοψίας του όζου και παρουσιάστηκε αιμορραγία μετά τη λήψη του δείγματος. Οι βιοψίες βρόγχου ανέδειξαν μέτριες αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού φλεγμονής, ενώ η διαβρογχική βιοψία παρουσίαζε τεμάχια πνευμονικού παρεγχύματος χωρίς ουσιώδη ευρήματα. Η κυτταρολογική εξέταση του BAL έδειξε: Μακροφάγα: 68% (30% με καθαρό κυτταρόπλασμα, 28% με αφρώδες κυτταρόπλασμα και 10% με ξένο υλικό), Λεμφοκύτταρα: 12%, Πολυμορφοπύρρηνα: 12%, Ηωσινόφιλα: 6%, Μαστοκύτταρα: 2%. Η παραπάνω εικόνα θεωρείται ενδεικτική κυψελιδίτιδος.

Οι παραπάνω εξετάσεις δεν ήταν διαγνωστικές και ο ασθενής υποβλήθηκε σε ανοιχτή βιοψία πνεύμονος, όπου υπό γενική αναισθησία εγένετο σε δεξιά θωρακοτομή στο 5^ο μεσοπλευρικό διάστημα. Ο πνεύμονας ελέγχθηκε ελεύθερος συμφύσεων και στην ψηλάφηση του πνευμονικού παρεγχύματος, ανευρέθηκαν διαφόρου με-

γέθους οζώδεις εξεργασίες και στους τρεις λοβούς. Ελήφθη τμήμα πνευμονικού παρεγχύματος από τον άνω και κάτω λοβό η δε απάντηση της ταχείας αρνητική για κακοήθεια. Στην παθολογοανατομική εξέταση των τεμαχίων πνευμονικού παρεγχύματος παρατηρήθηκε ανάπτυξη πολυποειδούς νεόπλαστου κοκκιώδους ιστού, που προβάλλει στα μικρά βρογχιόλια και τις κυψελίδες. Ο διάμεσος ιστός παρουσίαζε μικρού βαθμού πάχυνση και πυκνή φλεγμονώδη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση. Επίσης παρατηρήθηκαν λίγα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, καθώς και λίγα ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Τα ως άνω φλεγμονώδη στοιχεία διηθούσαν και τους πολυποειδείς σχηματισμούς. Τα περιγραφέντα ιστολογικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ αποφρακτικής βρογχιολίτιδας οργανούμενης πνευμονίας (BOOP-COP) (Εικόνα 3).

Βάσει της ανοιχτής βιοψίας πνεύμονος, τέθηκε η διάγνωση BOOP-COP και στον ασθενή δόθηκε θεραπεία με πρεδνιζολόνη 1mg/kgr βάρους σώματος για χρονικό διάστημα δύο μηνών. Τις πρώτες ημέρες της θεραπείας παρουσιάστηκε μεγάλη κλινική βελτίωση, ενώ στο τέλος του διμήνου παρατηρήθηκε πλήρης εξάλειψη των παθολογικών ακτινολογικών ευρημάτων. Το επόμενο δίμηνο η αγωγή μειώθηκε σε 0,5 mg/kgr και δεν παρουσιάστηκε υποτροπή, οπότε το επόμενο δίμηνο ακολούθησε προοδευτική μείωση έως τη διακοπή της θεραπείας. Ο ασθενής δεν παρουσίασε υποτροπή της νόσου 12 μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής.



Εικόνα 3. Ιστολογικό Δείγμα: Τμήμα πνευμονικού παρεγχύματος με μικρού βαθμού πάχυνση και φλεγμονή, πολυποειδής ιστός αποφράσσει κυψελιδικό χώρο. (H-E Μεγέθυνση $\times 200$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρουσιάζουμε μία περίπτωση BOOP σε άνδρα ηλικίας 58 ετών, με σπάνια ακτινολογική εικόνα: Πολλαπλοί αμφοτερόπλευροι όζοι, χωρίς άλλα ακτινολογικά ευρήματα. Η διαφορική διάγνωση του ασθενούς στην εισαγωγή του ήταν η ακόλουθη:

1. Υπέρ των αιματογενών μεταστάσεων του καρκίνου συνηγορούν η ακτινολογική εμφάνιση, η πορεία της νόσου, η ηλικία και η καπνιστική συνήθεια. Εναντίον της διαγνώσεως είναι ότι δεν ανευρέθη πρωτοπαθής εστία.
2. Υπέρ της διάγνωσης του βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος συνηγορούν η κλινική εικόνα, η ακτινολογική εικόνα, η ηλικία και η καπνιστική συνήθεια. Εναντίον αυτής είναι η σαφήνεια στην απεικόνιση των όζων, η απουσία δύσπνοιας στην ηρεμία και η απουσία βαριάς υποξυγοναιμίας.
3. Υπέρ του λεμφώματος είναι η κλινική εικόνα και η ακτινολογική εικόνα, ενώ κατά είναι η απουσία λεμφαδενοπάθειας (για το Hodgkin) και η σαφήνεια στην απεικόνιση των όζων.
4. Υπέρ των πυογόνων αποστημάτων είναι η ακτινολογική εικόνα, ενώ κατά είναι η απουσία ιστορικού χρήσεως ναρκωτικών και η απουσία τήξεως.
5. Υπέρ της νόσου του Wegener συνηγορούν η κλινική και ακτινολογική εικόνα, ενώ κατά η απουσία τήξεως των όζων και η απουσία αντισωμάτων C-ANCA.
6. Υπέρ της φυματίωσης είναι η θετική Mantoux και η κλινική εικόνα, ενώ κατά της διάγνωσης είναι η απουσία και άλλων ακτινολογικών ευρημάτων συμβατών με TBC.
7. Υπέρ της ιστοπλάσμωσης και της κοκκιοειδομύκωσης είναι η ακτινολογική εικόνα, ενώ κατά είναι η σπανιότητα των νόσων στην Ελλάδα, αφού ο ασθενής δεν είχε ταξιδέψει στο εξωτερικό.
8. Υπέρ των πνευμονικών αρτηριοφλεβωδών αναστομώνσεων είναι η ακτινολογική απεικόνιση, ενώ κατά είναι η απουσία συμβατής κλινικής εικόνας και η απουσία αγγειακών αλλοιώσεων του δέρματος.
9. Υπέρ της παρουσίας ρευματικών όζων είναι η ακτινολογική εικόνα, ενώ κατά είναι η απουσία τήξεως των όζων και το γεγονός ότι δεν υπάρχει κλινική εικόνα και διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
10. Υπέρ της διαγνώσεως BOOP - COP είναι η κλινική

εικόνα και η πορεία της νόσου, ενώ κατά αυτής είναι η ακτινολογική απεικόνιση.

Η BOOP περιγράφηκε για πρώτη φορά ως ξεχωριστή παθολογική οντότητα των πνευμόνων από τον Epler^{1,2}. Η ιστολογική της εικόνα χαρακτηρίζεται από πολυποειδείς μάζες μυξοειδούς ινοβλαστικού ιστού με κοκκιώδη εμφάνιση που γεμίζει τοπικά τον αυλό των τελικών και των αναπνευστικών βρογχιολίων, επεκτεινόμενη μέχρι τους κυψελιδικούς σάκους και τις κυψελίδες (οργανούμενη πνευμονία). Υπάρχουν αρκετά κλινικά σύνδρομα που δίνουν την παραπάνω ιστολογική εικόνα³ και συγκεκριμένα:

1. Ιδιοπαθής πνευμονίτιδα, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται πρωτοπαθής διαταραχή.
2. Λοιμώξεις (βακτηριακές αλλά και ιογενείς, παρασιτικές ή μυκητιασικές).
3. Κολλαγονικές νόσοι (ρευματοειδή αρθρίτιδα, δερματομυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα).
4. Μετά από λήψη φαρμάκων (άλατα χρυσού, κεφαλοσπορίνη, αμιδοαρόνη, χρήση κοκαΐνης κ.α.).
5. Μετά εισπνοή τοξικών αερίων ουσιών.
6. Η πνευμονία εξ υπερευαισθησίας κατά τόπους εμφανίζει BOOP.
7. Μετά από εισρόφηση.
8. Μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, πνεύμονος ή πνευμόνων-καρδιάς.
9. Δευτεροπαθής λόγω αγγειίτιδας (κυρίως Wegener).
10. Μετά από μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (ARDS).
11. Διάφορα άλλα νοσήματα (θυρεοειδίτιδα, κολίτιδα, πνευμονίτιδα λόγω ακτινοβολίας, πέθαν βρογχικής αποφράξεως, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κ.α.).

Η αιτιολογική ταξινόμηση της BOOP-COP παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 1⁴. Στην περίπτωσή μας

Πίνακας 1. Αιτιολογία της BOOP-COP

Ιδιοπαθής
Λοιμώξεις
Κολλαγονικές νόσοι
Αντίδραση σε λήψη φαρμάκων
Μετά εισπνοή τοξικών αερίων ουσιών
Πνευμονία εξ υπερευαισθησίας
Εισροφήσεις

δεν διαπιστώθηκε κανένα από τα παραπάνω κλινικά σύνδρομα, ενώ δεν υπήρχε ιστορικό γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (καύσος οπισθοστερνικό, όξινες ερυγές) και θεωρήθηκε η νόσος ιδιοπαθής.

Η νόσος δεν συσχετίζεται με το φύλο, την ηλικία ή την καπνιστική συνήθεια. Κλινικώς οι περισσότεροι ασθενείς, παρουσιάζουν ένα ιστορικό που υποδεικνύει βραδέως λυομένη πνευμονία και διαρκεί εβδομάδες ή μήνες^{5,6}. Το περισσότερο συχνό σύμπτωμα αρχικά, είναι ένας επίμονος, μη παραγωγικός βήχας και περίπου το 1/3 των ασθενών αναφέρει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης όπως πυρετό, φαρυγγαλγία και κακουχία. Η δύσπνοια αναφέρεται ως κύριο σύμπτωμα στους μισούς ασθενείς. Η κλινική εικόνα του ασθενούς μας ήταν συμβατή με BOOP.

Κατά τη φυσική εξέταση, στην ακρόαση παρουσιάζονται κυρίως τριζόντες (ποσοστό 68%), ενώ σπανιότερα συρίττοντες. Λειτουργικά η νόσος είναι περιοριστικού τύπου με ελάττωση των πνευμονικών όγκων και της DLCO⁷. Βρογχόσπασμος και αποφρακτικό σύνδρομο είναι σπάνιο σε ασθενείς μη καπνιστές και ο ασθενής μας δεν παρουσίαζε τα παραπάνω ευρήματα. Σε ασθενείς ασυμπτωματικούς η αρτηριακή υποξαιμία είναι σχεδόν πάντα παρούσα⁸. Η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου είναι στο 50% των ασθενών άνω των 20 mmHg, όπως και στον ασθενή που παρουσιάσαμε. Η καμπύλη πίεσεως όγκου των πνευμόνων μετακινείται προς τα κάτω και δεξιά (δηλαδή παρουσιάζεται μειωμένη διατασιμότητα).

Ακτινολογικά η νόσος παρουσιάζεται συνηθέστερα σε τρεις ακτινολογικές μορφές⁹: i) Αμφοτερόπλευρες διάχυτες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις (συνήα μεταναστευτικού τύπου) κυρίως περιφερικά και στους κάτω λοβούς, σε συνδυασμό μερικές φορές με ανώμαλες γραμμοειδείς σκιάσεις, ii) μία εντοπισμένη μονήρη πύκνωση πνεύμονος όπως σε μικροβιακή πνευμονία και τέλος, iii) διάχυτες δικτυοζώδεις σκιάσεις. Επίσης μπορεί να παρουσιαστεί με αμφοτερόπλευρες και κατά τόπους εικόνες θολής υάλου. Σε ποσοστό 4-10% των ασθενών παρουσιάζεται με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος ή με εικόνα υπερδιάτασης.

Πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις είναι σπάνια εκδήλωση της COP^{10,11}, οι όζοι δε σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να παρουσιάζουν: αεροβρογχόγραμμα ή να έχουν ανώμαλο περίγραμμα ή να βρίσκονται σε επαφή με τον υπεζωκότα με πλατιά βάση ή να παρουσιάζουν υποϋπεζωκοτικές γραμμές ή να σχετίζονται με εστιακή πάχυνση των μεσολοβιδιακών διαφραγμάτων¹⁰. Στην περίπτωση μας δεν παρουσιάστηκαν τα παραπάνω ευρήματα στους όζους. Ο Bouchardy et al¹¹ αναφέρει ότι οι όζοι της COP παρουσιάζουν ως κύριο χαρακτηριστικό είτε να έχουν τροφοφόρες αρτηρίες ή να βρίσκονται στο τέλος μικρών βρόγχων, εικόνα η οποία παρουσιάστηκε και στον ασθενή μας.

Για τη διάγνωση απαιτείται καλύτερα ανοιχτή βιοψία πνεύμονα, παρά διαβρογχική βιοψία, επειδή η δεύτερη δεν παρέχει ικανά δείγματα ιστών. Η BOOP θα πρέπει να αποκλείεται σε ένα ασθενή με “πνευμονία της κοινότητας” που επιμένει, παρά τη θεραπευτική αγωγή.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματική¹². Η κλινική βελτίωση είναι συχνά εντυπωσιακή και παρουσιάζεται μερικές φορές μέσα σε μία έως δύο ημέρες από την έναρξη της αγωγής. Κλινική ίαση παρουσιάζεται στο 65% των ασθενών. Επειδή η νόσος παρουσιάζει έντονη υποχώρηση με κορτικοειδή, η διάγνωση πρέπει να τεθεί νωρίς, πριν παρουσιαστούν μη αναστρέψιμες βλάβες στον πνεύμονα. Με τη μείωση της δόσεως των κορτικοειδών αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν υποτροπές, με βελτίωση πάλι όταν τα κορτικοειδή αυξηθούν. Η δόση έναρξης αγωγής είναι 1-1,5 mg/Kgr/24ωρο πρεδνιζολόνης (με μέγιστη δόση 100mg/24ωρο), σε πρωινή εφάπαξ χορήγηση για 1-2 μήνες. Εάν ο ασθενής παραμείνει σταθερός ή βελτιωθεί, ελαττώνεται η δόση στο 0,5-1 mg/Kgr/24ωρο για άλλους 1-2 μήνες και μετά σε 1-2 μήνες προοδευτικά μηδενίζεται (σύνολο θεραπείας περίπου 6 μήνες)¹². Ο ασθενής που παρουσιάστηκε είχε πολύ καλή ανταπόκριση στην παραπάνω αγωγή, με κλινική ίαση από τις πρώτες ημέρες θεραπείας και πλήρη ακτινολογική υποχώρηση εντός διμήνου, χωρίς εμφάνιση υποτροπής μετά την εξάμηνη θεραπεία.

SUMMARY

Bilateral pulmonary nodules in an adult patient

A. Kopanakis, C. Mistakeli, F. P. Kokkinis, P. Karkaletsis, S. Legaki, E. Kastanakis, N. Karagianidis, M. Patentakis

*A case of a 58 years old male, ex-smoker since 10 years (30 pack/years), who was admitted to our hospital due to bilateral pulmonary nodules is presented. Abdominal CT was normal and bronchoscopy showed endobronchial alterations of mild inflammation. A nodule was removed by open lung biopsy. Histological diagnosis excluded cancer and confirmed Cryptogenic Organizing Pneumonia - Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia (COP – BOOP). This disorder is characterized by granulomatous tissue that obstructs small bronchioles and organizes pneumonia. Open lung biopsy or VATS is required to establish the diagnosis with certainty. In BOOP, bilateral pulmonary nodules as the only manifestation in chest radiograph are rare. **Pneumon 2004, 17(2):207-212.***

Key words: Cryptogenic Organizing Pneumonia or Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia, bilateral pulmonary nodules, open lung biopsy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Epler GR. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Arch Intern Med 2001; 161:158-164.
2. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985; 312:152-158.
3. Jean-François Cordier. Organising pneumonia. Thorax 2000; 55:318-328.
4. Fleming CM, Shepard JA, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15-2003. A 47-year-old man with waxing and waning pulmonary nodules five years after treatment for testicular seminoma. N Engl J Med. 2003 May 15; 348(20):2019-27.
5. Πολυζωγόπουλου Δ, Πολυχρονόπουλου Β. Ιδιοπαθής Βρογχιολίτιδα με ή χωρίς οργανούμενη πνευμονία. Πολυζωγόπουλου Δ, Πολυχρονόπουλου Β. (εκδ.), Κλινική Πνευμονολογία, 1η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Πα-σχαλίδη, Αθήνα, 1993; 1699-1700.
6. Lazarus St. Disorders of the Intrathoracic Airways. In: Murray J., Nadel J., Mason R., Boushey H. (eds), Textbook of Respiratory Medicine, 3rd Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000; 1361-1373.
7. Seaton Anth. Bronchiolar Disease. In Seaton: Anth., Seaton Douglas, Seaton Gord., (eds), Crofton and Douglas's Respiratory Diseases, 5th Edition, Blackwell Science Ltd, Oxford, 2000; 829-838.
8. Frazer R, Paré P, Frazer R, Paré PD. Bronchiolitis. In: Frazer Rich., Paré Pet., Frazer Rob., Paré P.D. (eds), Diseases of the Chest, 2nd Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994; 687-690.
9. Cordier JF, Loire R and Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. Chest 1989; 96:999-1004.
10. Akira M, Yamamoto S, Sakatani M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia manifesting as multiple large nodules or masses. AJR Am J Roentgenol 1998 Feb; 170(2):291-5.
11. Bouchardy LM, Kuhlman JE, Ball WC et al. CT findings in Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with radiographic, clinical, and histologic correlation. J Comput Assist Tomogr 1993; 17:352-357.
12. Lynch J. Rare Interstitial Lung Diseases: Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. In: The American College of Chest Physicians (eds), Pulmonary Board Review 2000, 1st Edition, ACCP, Illinois, 2000; 223-251.

Μονόπλευρο πνευμονικό οίδημα από επανέκπτυξη πνεύμονα: Περιγραφή περιπτώσεως με επιτυχή αντιμετώπιση με εφαρμογή αναπνοής με συνεχή θετική πίεση (CPAP)

Χ. Κωτούλας,
Τ. Σίκλης,
Χ. Ναστούλης,
Ε. Χουλιάρης,
Γ. Λαουτίδης

¹Θωρακοχειρουργός, Θωρακοχειρουργική Κλινική,
²Ειδικευόμενος Αναισθησιολόγος, ³Αναισθησιολόγος,
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, 401 Γενικό Στρατιω-
τικό Νοσοκομείο Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Πνευμονικό οίδημα από επανέκ-
πτυξη, πνευμοθώρακας, αναπνοή με συνεχείς
θετικές πιέσεις (CPAP)

Αλληλογραφία:
Χριστόφορος Κωτούλας
Π. Μπακογιάννη 70Γ,
152 35 Βριλήσσια,
Τηλ. & φαξ: 010 6081367,
e-mail: chrkotoulas@hol.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το πνευμονικό οίδημα από επανέκπτυξη του πνεύ-
μονα είναι μία σπάνια επιπλοκή της θωρακοκέντησης για πλευ-
ριτική συλλογή ή πνευμοθώρακα. Ο μηχανισμός δημιουργίας εί-
ναι ασαφής, ενώ έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες. Η εμφάνι-
σή του συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα, ενώ ο θάνατος
περιγράφεται σε ποσοστό 20% των περιπτώσεων. Παρουσιάζου-
με μία περίπτωση ομόπλευρου πνευμονικού οιδήματος από επα-
νέκπτυξη πνεύμονα μετά από τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα για
ολικό πνευμοθώρακα που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με εφαρμο-
γή αναπνοής με συνεχή θετική πίεση (CPAP). *Πνεύμων 2004,*
17(2):213-216.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πνευμονικό οίδημα από επανέκπτυξη του πνεύμονα (ΠΟΕΠ) εί-
ναι μία σπάνια επιπλοκή της γενικής χειρουργικής του θώρακος. Ο μηχαν-
ισμός δημιουργίας είναι ασαφής, ενώ έχουν διατυπωθεί διάφορες θεω-
ρίες. Το οίδημα μπορεί να είναι ομόπλευρο, ετερόπλευρο ή αμφοτερό-
πλευρο της χειρουργικής πράξης. Η σοβαρότατη υποξυγοναιμία συνο-
δεύεται από σημαντική νοσηρότητα, ενώ ο θάνατος περιγράφεται στο 20%
των περιπτώσεων^{1,2}.

Παρουσιάζουμε μία περίπτωση ομόπλευρου πνευμονικού οιδήματος
από επανέκπτυξη πνεύμονα μετά από τοποθέτηση σωλήνα κλειστής πα-
ροχέτευσης θώρακος για αντιμετώπιση πνευμοθώρακα που αντιμετωπί-
στηκε επιτυχώς με εφαρμογή αναπνοής με συνεχείς θετικές πιέσεις.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Πρόκειται για ασθενή άνδρα ηλικίας 36 ετών που εισήχθη στην κλινι-

κή μας λόγω ολικού δεξιού πνευμοθώρακα. Ο ασθενής είχε παρουσιάσει προ τριημέρου αιφνίδιο θωρακικό άλγος, βήχα και ήπια δύσπνοια, συμπτώματα τα οποία υφέθησαν με τη λήψη αναλγητικών και αποχρεμπτικών σκευασμάτων. Λόγω επαναλήψεως του άλγους την 3η ημέρα ο ασθενής ζήτησε ιατρική βοήθεια. Η κλινική εξέταση ανέδειξε απουσία αναπνευστικού ψιθυρίσματος στο δεξιό ημιθώρακιο και σαφή πνευμονικό ήχο κατά την επίκρουση, ενώ η απλή ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε σύστοιχα ολικό πνευμοθώρακα. Υπό τοπική αναισθησία και νευροληπτοαναλγησία, με πλήρη παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών (monitoring) και χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου με μάσκα στα 5 l/min, ο ασθενής υποβλήθηκε σε κλειστή παροχέτευση του δεξιού ημιθωρακίου με σωλήνα διαμέτρου 28F, χωρίς προβλήματα ή επιπλοκές. Ακολούθησε βαθμιαία παροχέτευση του αέρα, ενώ ο ασθενής μετά από διάστημα 15 λεπτών αιφνίδια παρουσίασε επίμονο ξηρό βήχα. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε την σχεδόν ολική έκπτυξη του πνεύμονα και παρουσία πυκνώσεων στον άνω και κάτω λοβό του δεξιού πνεύμονα (Εικόνα 1). Ο ασθενής παρουσίασε αλλαγή των χαρακτήρων του βήχα, ο οποίος έγινε παραγωγικός με άφθονα κολλώδη κιτρινόχροα πτύελα και σε βαθμιαία επιδεινούμενη αναπνευστική δυσχέρεια που κατέληξε σε ορθόπνοια. Λόγω της επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας μεταφέρθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), δύο ώρες μετά την αρχική αντιμετώπιση. Κατά την εισαγω-



Εικόνα 1. Α/α θώρακος αμέσως μετά την τοποθέτηση της κλειστής παροχέτευσης θώρακος. Ο δείκτης αντιστοιχεί στο επίπεδο έκπτυξης του πνεύμονα.

γή του στη ΜΕΘ τα ζωτικά του σημεία ήταν: Κορεσμός Οξυγόνου 72%, ΑΠ 145/90 mmHg, σφύξεις 95/λεπτό, αναπνοές 22/λεπτό. Αμέσως ετέθη σε monitoring και ακολούθησε οξυγονοθεραπεία με μάσκα Venturi 50%. Τα αέρια αίματος με οξυγόνο ήταν: pH= 7.329, pO₂= 57.6 mmHg, pCO₂=39.8 mmHg, HCO₃⁻=20.5. Ακολούθως ετέθη σε μάσκα Boussignac με CPAP 10 cm H₂O. Ετέθη επίσης σε αγωγή με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, αμινοφυλλίνη, κορτιζόνη, φουροσεμίδα και μορφίνη. Σταδιακά παρατηρήθηκε βελτίωση της οξυγόνωσης, με ανάλογη βελτίωση της κλινικής εικόνας (Πίνακας 1). Ο παραγωγικός βήχας επέμεινε και άλλαξε μορφή με κολλώδη πορτοκαλόχροα πτύελα με μαύρα στίγματα. Ελήφθησαν καλλιέργειες πτυέλων, οι οποίες ήταν αρνητικές για koch και κοινά μικρόβια. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε όλες τις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις εντός φυσιολογικών ορίων πλην των ακόλουθων: Na⁺: 130.6mmol/L, LDH: 710U/L, CK: 424U/L, ολική χολερυθρίνη: 2.08 mg/dL.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε υπερηχογράφημα καρδιάς που ανέδειξε φυσιολογική λειτουργία των καρδιακών κοιλοτήτων και βαλβίδων. Ο βήχας υποχώρησε 6 ώρες μετά την εισαγωγή του στη ΜΕΘ. Σταδιακά μειώθηκε η CPAP και ετέθη ξανά σε μάσκα Venturi 8 ώρες μετά την εισαγωγή του. Ο ασθενής εξήλθε από τη ΜΕΘ 24 ώρες μετά σε πολύ καλή κατάσταση χωρίς να λαμβάνει οξυγόνο και με σταδιακή βελτίωση της ακτινολογικής του εικόνας (Εικόνα 2).

Υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακος η οποία ανέδειξε την ύπαρξη πολλαπλών υποϋπεζωκοτικών κύστεων αμφοτερόπλευρα. Μετά από προεγχειρητικό έλεγχο υποβλήθηκε σε δεξιά μασχαλιαία θωρακτομή και εκτομή των κύστεων καθώς και εκτομή του τοιχωματικού υπεζωκότα του θόλου. Ο ασθενής είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία και εξήλθε από το νοσοκομείο την 7^η μετεγχειρητική ημέρα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το πνευμονικό οίδημα από επανέκπτυξη πνεύμονα (ΠΟΕΠ) πρωτοπεριγράφηκε το 1853, αλλά στη διεθνή βιβλιογραφία¹ έχουν αναφερθεί μόνον περί τα 70 περιστατικά.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, το ΠΟΕΠ είναι αποτέλεσμα επανέκπτυξης πνεύμονα είτε από πα-

Πίνακας 1. Τιμές αερίων αίματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του ασθενή στη ΜΕΘ

	Άμεσα	1η ώρα	3η ώρα	5η ώρα	9η ώρα	18η ώρα
pH	7,329	7,321	7,355	7,38	7,38	7,424
PO ₂ (mmHg)	57,6	179,8	161,7	127,9	121,9	141,5
pCO ₂ (mmHg)	39,8	41,6	41,2	35,8	33,2	30,4
HCO ₃ ⁻ (meq/L)	20,6	22,5	22,5	22,7	20,1	19,5
Αερισμός	Venturi Mask	CPAP 10 cmH ₂ O	CPAP 7,5 cmH ₂ O	CPAP 5 cmH ₂ O	Venturi mask	Venturi Mask

ραμελημένο πνευμοθώρακα, είτε από ταχεία αναρρόφηση μεγάλης πλευριτικής συλλογής. Έχουν αναφερθεί και ελάχιστες περιπτώσεις δημιουργίας ΠΟΕΠ ως αποτέλεσμα θωρακοσκοπικής αντιμετώπισης πνευμοθώρακα (VATS) ή πλευριτικής συλλογής και πλευρόδεσης με τάλκη². Το οίδημα είναι ομόπλευρο με τον χειρουργικό χειρισμό στο 83% των περιπτώσεων³. Σε μικρότερο ποσοστό είναι αμφοτερόπλευρο, ενώ μόνο σε 5 περιπτώσεις έχει περιγραφεί ετερόπλευρα των χειρισμών^{1,3}. Αναπτύσσεται συνήθως εντός 2 ωρών, αν και έχει παρατηρηθεί και καθυστερημένη έναρξη μετά από 24 έως 48 ώρες². Μπορεί να καταλαμβάνει ένα λοβό ή και περισσότερους, στοιχείο που συνδέεται με το βαθμό της προηγηθείσας ατελεκτασίας⁴. Η ανάπτυξη του οιδήματος παρατηρείται κυρίως στις περιπτώσεις όπου η ατελεκτασία του πνεύμονα χρονολογείται για διάστημα μεγαλύτερο των 72 ωρών³.

Η κλινική εικόνα του οιδήματος κυμαίνεται από την ιδιόμορφη ακτινολογική εικόνα που συνοδεύει έναν ασυμπτωματικό ασθενή, μέχρι την αναπνευστική ανεπάρκεια



Εικόνα 2. Α/α θώρακος την τρίτη ημέρα μετά την εμφάνιση του μονόπλευρου πνευμονικού οιδήματος

και το θάνατο που παρατηρείται σε ποσοστό 20%^{1,4}. Αυξημένη θνητότητα συνοδεύει τις περιπτώσεις, όπου το οίδημα είναι αμφοτερόπλευρο και εγκαθίσταται άμεσα⁴. Το ΠΟΕΠ συνήθως λύεται σε 24 έως 72 ώρες³.

Η παθοφυσιολογία του ΠΟΕΠ παραμένει ασαφής, αν και έχουν αναπτυχθεί ορισμένες θεωρίες σχετικά με τη δημιουργία του. Έχει παρατηρηθεί ότι το οίδηματικό υγρό είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες, υποδεικνύοντας την ύπαρξη τριχοειδικής διαφυγής⁵. Μερικοί συγγραφείς πιστεύουν ότι οφείλεται σε αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και απώλεια της σταθερότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, βλάβη που αποδίδεται στη μηχανική καταπόνηση και τη διάταση μέσα στον επανέκπυστο πνεύμονα⁶. Θεωρείται ότι η διαφυγή επιδεινώνεται από ρίζες νιτρικού οξειδίου ή διάφορους χυμικούς μεσολαβητές που εκκρίνονται από τα ουδετερόφιλα, ενώ διαφορετική αιτιολόγηση είναι αυτή της βλάβης από την επαναιμάτωση των ιστών. Με την επανέκπτυξη του προηγουμένου μη αιματούμενου-μη αεριζόμενου πνεύμονα μπορεί να απελευθερώνονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου με επακόλουθο τη δημιουργία βλάβης στην κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη. Αυτή η θεωρία ενισχύεται από το εύρημα ότι τα αυξημένα επίπεδα οξυγόνου και η χορήγηση αντιοξειδωτικών φαρμάκων προλαμβάνει τη δημιουργία οιδήματος⁵. Παρατηρήθηκε επίσης ότι, σε χρονίως συμπεπλεγμένους πνεύμονες, υπάρχουν χαμηλά επίπεδα επιφανειοδραστικής ουσίας, καθώς και ελαττωμένη λεμφική ροή^{7,8}. Η λεμφική αποχέτευση σε κακοήγεις πλευριτικές συλλογές προκαλεί, στις περιπτώσεις αυτές, την περαιτέρω επιβάρυνση². Τέλος, επιπρόσθετη καταπόνηση από μηχανικές δυνάμεις όπως η επανέκπτυξη του πνεύμονα, οι χειρουργικοί χειρισμοί και η αλλαγή των θετικών πιέσεων σε αυτόματη αναπνοή, μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του ΠΟΕΠ².

Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την πρόληψη του

ΠΟΕΠ παρά μόνον ευρέως αποδεκτές παρατηρήσεις και προτάσεις. Αν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, δεν χρειάζεται καμία θεραπεία⁴. Σε περιπτώσεις ύπαρξης συμπτωμάτων, άμεσες προτεραιότητες είναι η οξυγόνωση, η αναπνοή με συνεχή θετική πίεση (CPAP), η διούρηση και η αιμοδυναμική υποστήριξη του ασθενή. Περιγράφεται και η χρήση ουσιών αναλόγων των προσταγλανδινών, όπως η ιβρουπουφαίνη και η ινδομεθακίνη, άμεσα με την εμφάνιση του οιδήματος, λόγω της κυτταροπροστατευτικής ή και αντιφλεγμονώδους δράσης τους³. Επιπλέον, η κατάκλιση του ασθενή σε πλάγια θέση με την προσβληθείσα πλευρά προς τα πάνω βοηθά στην ελάττωση του οιδήματος και της ενδοπνευμονικής παράκαμψης (shunt)³. Σε περιπτώσεις ύπαρξης μεγάλης πλευριτικής συλλογής δεν πρέπει να αφαιρείται ποσότητα μεγαλύτερη από ένα λίτρο. Κατ' αναλογία, σε περιπτώσεις ύπαρξης μεγάλου πνευμοθώρακα, η σταδιακή παροχέτευσή του ελαττώνει την πιθανότητα ανάπτυ-

ξης του οιδήματος, στόχος δε πρέπει να είναι η διατήρηση της ενδοθωρακικής πίεσης πάνω από $-20 \text{ cm H}_2\text{O}$. Η διαδικασία θα πρέπει να σταματά όταν ο ασθενής παραπονεθεί για σφίξιμο στο στήθος ή εμφανίσει ξαφνικά βήχα^{1,2,8}.

Το πνευμονικό οίδημα από επανέκπτυξη πνεύμονος μπορεί να συμβεί σπάνια και απροσδόκητα, ενώ η εμφάνισή του μπορεί να αποβεί μοιραία για τον ασθενή. Η πιθανότητα της εμφάνισής του καθώς και η ποικιλία της συμπτωματολογίας θα πρέπει πάντοτε να είναι στη σκέψη του γιατρού που εκτελεί θωρακοκέντηση. Σε ανάλογες περιπτώσεις η ιδανική πρώτη αντιμετώπιση πρέπει να είναι ο συνδυασμός της εφαρμογής αναπνοής με συνεχή θετική πίεση (CPAP), των διουρητικών και της αιμοδυναμικής υποστήριξης, που οδηγεί, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, σε θεαματική βελτίωση του ασθενή.

SUMMARY

Unilateral reexpansion pulmonary edema: report of a case successfully treated with continuous positive airway pressure

Kotoulas C., Siklis T., Nastoulis C., Chouliaras E., Laoutides G.

*Reexpansion pulmonary edema is a rare complication of thoracentesis for pleural effusion or pneumothorax. The underlying mechanism of this condition is unclear, but several mechanisms have been proposed. Significant morbidity can result and death is reported in up to 20% of cases. We present a case of ipsilateral reexpansion pulmonary edema following chest tube insertion for pneumothorax successfully treated with continuous positive airway pressure. **Pneumon 2004, 17(2):213-216.***

Key words: *Reexpansion pulmonary edema, pneumothorax, continuous positive airway pressure (CPAP).*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heller BJ, Grathwohl MK. Contralateral reexpansion pulmonary edema. *South Med J*, 2000; 93(8):828-831.
2. Iqbal M, Multz AS, Rossoff LJ, Lackner RP. Reexpansion pulmonary edema after VATS successfully treated with continuous positive airway pressure. *Ann Thorac Surg*, 2000; 70:669-671.
3. Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, Blaes P, Watson DC. Reexpansion pulmonary edema. (Update by Trachiotis GD, Vricella LA, Aaron BL, Hix WR). *Ann Thorac Surg*, 1997; 63:1206-1207.
4. Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, Blaes P, Watson DC. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:340-345.
5. Light RW. *Pleural Diseases*. Retford D (ed). Baltimore, Williams & Wilkins Co, 3rd Ed, 1995, pp 268-269.
6. Pavlin DJ, Nessly ML, Cheney FW. Increased pulmonary vascular permeability as a cause of reexpansion edema in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:422-427.
7. Katz S, Knight R. Reexpansion pulmonary edema. *Am Fam Physician* 1976; 13:94-95.
8. Mahajan VK, Simon M, Guber GL. Reexpansion pulmonary edema. *Chest*, 1979; 75:192-194.