

The management of parapneumonic effusions and empyema

Richard W. Light, M.D.

Professor of Medicine, Vanderbilt University, Director
Pulmonary Disease Program, Saint Thomas Hospital,
Nashville, TN

Key Words:

Effusion, parapneumonic, pneumonia, empyema

It is estimated that four million patients develop bacterial pneumonia in the United States annually and approximately 20% of these require hospitalization¹. The incidence of parapneumonic effusion in patients hospitalized with pneumonia is about 40%². Patients who have pneumonia and pleural effusion have greater morbidity and higher mortality rates than do patients with pneumonia alone³. In one study, the relative risk of mortality in patients with community-acquired pneumonia was 7.0 times higher for patients with bilateral pleural effusions and 3.4 times higher for patients with a unilateral pleural effusion of moderate or greater size compared with other patients with community-acquired pneumonia alone³. Improper management of the parapneumonic pleural effusion is at least partially responsible for some of the increased morbidity and mortality.

One reason for the increased morbidity and mortality seen in pneumonia patients with effusions is that the presence of a pleural effusion is associated with a more advanced pneumonia. In one study the prevalence of pleural effusion was 40% in bacteremic patients and 21% in nonbacteremic patients⁴. The presence of a pleural effusion greater than 1.0 cm in thickness on a decubitus chest radiograph has served as a definite criterion for admission to the hospital in some studies⁵.

DEFINITIONS

A parapneumonic pleural effusion is a pleural effusion associated with bacterial pneumonia, lung abscess or bronchiectasis⁶. An empyema is pus in the pleural space. By definition pus is thick, purulent-appearing pleural fluid. A complicated parapneumonic effusion is a parapneumonic effusion for which tube thoracostomy is necessary for its resolution. A loculated parapneumonic effusion is a parapneumonic effusion which is not free-flowing. A multi-loculated parapneumonic effusion is a loculated parapneumonic effusion with more than one loculus.

NATURAL HISTORY OF PARAPNEUMONIC EFFUSION

The evolution of a simple parapneumonic effusion to an empyema represents a continuous progression from a small amount of free-flowing, non-infected pleural fluid to a large amount of frank pus which is multi-loculated and is associated with a thick visceral pleura that prevents the underlying lung from expanding if the fluid is removed. When a patient develops pneumonia, the rate of pleural fluid formation is increased. Mainly, the increase is due to lung interstitial fluid, secondary to the pneumonia, traversing the visceral pleura to enter the pleural space. Increased permeability of the capillaries in the pleurae probably also contributes to the increased rate of fluid formation. When the amount of pleural fluid entering the pleural space exceeds the capacity of the pleural lymphatics to reabsorb the fluid, pleural fluid begins to accumulate. When the fluid initially begins to accumulate, the effusion is not loculated. The pleural fluid has a normal glucose and pH and the lactic acid dehydrogenase (LDH) level and the WBC count are low⁷. In some patients the process progresses with bacteria invading the pleural fluid. After the pleural fluid becomes infected, the pleural fluid glucose and pH become progressively lower, the LDH becomes progressively higher and the fluid becomes increasingly more viscid. In addition,

sheets of fibrin form that partition the fluid into loculi and cover the visceral pleura which prevents the underlying lung from re-expanding.

CLASSIFICATION OF PARAPNEUMONIC EFFUSION AND EMPYEMA

The American College of Chest Physicians has recently developed a new classification of parapneumonic effusions and empyema which is based upon the radiologic characteristics of the effusion, the pleural fluid bacteriology and the pleural fluid chemistry (Table 1)⁸. It is modeled somewhat after the TNM system for staging cancer. The key aspects to note about this classification are the characteristics that indicate that the patient has a moderate to high risk of a poor outcome without drainage. Radiological characteristics associated with a poor prognosis are an effusion that occupies more than 50% of the hemithorax, is loculated, or is associated with a thickened parietal pleura. However, I personally would not use the thickened parietal pleura as a sign of a poor prognosis. In a recent study of 50 patients with parapneumonic effusions, 46 of 50 (92%) had pleural thickening. The thickness of the pleura, however, was not related to the requirement for surgery⁹. Bacteriological crite-

Table 1. Categorizing Risk for Poor Outcome in Patients With PPE

Pleural Space Anatomy			Pleural Fluid Bacteriology		Pleural Fluid Chemistry		Category	Risk of Poor Outcome	Drainage	
A0	Minimal, free-flowing effusion (<10 mm on lateral decubitus)	AND	Bx	culture and Gram stain results unknown	AND	Cx	pH unknown	1	Very low	No
A1	Small to moderate free-flowing effusion (<10 mm and < ½ hemithorax)	AND	Bo	negative culture and Gram stain	AND	Co	pH > 7.20	2	Low	No
A2	Large, free-flowing effusion (≥ ½ hemithorax), loculated effusion, or effusion with thickened parietal pleura	OR	B1	positive culture and Gram stain	OR	C1	pH < 7.20	3	Moderate	YES
			B2	pus				4	High	YES

ria associated with a poor prognosis are a positive culture, a positive Gram stain, or the presence of pus. The pleural fluid chemistry criterion associated with a poor prognosis is a pleural fluid pH less than 7.20. If the pleural fluid pH is used, it is important to measure the pH with a blood gas machine; pH meters and dip sticks do not provide sufficiently accurate pH measurements¹⁰. Alternative pleural fluid chemistry criteria are a pleural fluid glucose less than 60 mg/dl⁸ or a pleural fluid LDH more than three times the upper limit of normal for serum².

TREATMENT OF PARAPNEUMONIC EFFUSION AND EMPYEMA

Antibiotics: Antibiotic therapy is indicated for patients with parapneumonic effusions or empyema. The initial antibiotic selection should be based on whether the pneumonia is community- or hospital-acquired and the severity of illness. Pleural fluid antibiotic levels are comparable to those in serum⁷, except for aminoglycosides which appear to penetrate poorly into purulent pleural fluid. The recommended treatment for a patient with community-acquired pneumonia that is not severe is a β -lactam- β -lactamase inhibitor with or without a macrolide¹¹. Alternatively, the newer generation fluoroquinolones such as levofloxacin can be used. The recommended treatment for severe community-acquired pneumonia is a macrolide or a new generation fluoroquinolone plus cefotaxime, ceftriaxone, or a β -lactam- β -lactamase inhibitor¹¹. Pneumonia acquired in institutions such as nursing homes or hospitals is frequently caused by enteric gram-negative bacilli, *P. aeruginosa*, or *S. aureus* with or without oral anaerobes. If *S. Aureus* infection is suspected, either nafcillin or vancomycin should be administered. If gram-negative infection is suspected, the patient should be treated with a third generation cephalosporin or a β -lactam- β -lactamase inhibitor plus an aminoglycoside.

Initial Therapeutic Thoracentesis. When a patient with pneumonia is first evaluated, the possibility of a parapneumonic effusion should be considered. If both diaphragms cannot be seen throughout their entirety on both the posteroanterior and lateral chest radiographs, then bilateral decubitus chest radiographs, chest ultrasound

or a chest CT scan should be obtained. If the thickness of the pleural fluid is less than 10 mm, the effusion is non-significant and no thoracentesis is indicated². If it appears from the standard radiographs that the patient has a loculated pleural effusion, this possibility should be evaluated with ultrasound.

If the thickness of the pleural fluid is more than 10 mm or if the pleural fluid is loculated, one needs to examine the pleural fluid to determine the category of the effusion. Since a thoracentesis is required for this examination, it is reasonable to perform a therapeutic rather than a diagnostic thoracentesis. If the fluid is removed completely with the therapeutic thoracentesis and does not reaccumulate, no additional therapy needs to be directed toward the effusion. At the time of the initial therapeutic thoracentesis, the pleural fluid should be Gram-stained and cultured and analyzed for the cell count and differential, LDH, glucose and pH levels. Indicators of a poor prognosis from the pleural fluid include a positive Gram-stain or culture, a glucose less than 60 mg/dl, an LDH more than three times the upper limit of normal, or a pH less than 7.20 (Table 2).

If the therapeutic thoracentesis removes all the pleural fluid and the fluid recurs, the next step is guided by the initial pleural fluid findings. If none of the poor prognostic indicators were present, no invasive procedures are indicated if the patient is doing well clinically. If any of the poor prognostic indicators were present at the initial thoracentesis, a second therapeutic thoracentesis should be performed and the pleural fluid should be re-analyzed. If the pleural fluid accumulates a third time, a small 8 - 13 French chest tube should be inserted into the pleural space unless none of the poor prognostic factors (Table 2) were present at the time of the second thoracentesis.

Table 2. Indicators of a poor prognosis with a complicated parapneumonic effusion

Fluid is pus
Positive Gram-stain or culture
Pleural fluid pH < 7.20
Pleural fluid glucose < 60 mg/dl
Pleural fluid LDH > 3X upper limit of normal for serum
Loculated pleural fluid

Loculated Pleural Fluid: If the pleural fluid cannot be removed completely with a therapeutic thoracentesis or with a small chest tube, it is probably loculated. The loculation indicates a high level of inflammation in the pleural space. The majority of loculated pleural effusions require drainage. If the pleural fluid is loculated and if any of the poor prognostic factors listed in Table 1 are present, efforts should be made to break down the loculations in order to obtain complete drainage of the pleural space.

Loculations may be broken down chemically by the intrapleural injection of fibrinolytics or physically with thoracoscopy. There have been multiple uncontrolled studies which have reported high success rates with the intrapleural administration of either streptokinase¹²⁻¹⁵ or urokinase^{12,15,16}. The usual dose of urokinase is 100,000 IU while that for streptokinase is 250,000 IU. Each agent is diluted with normal saline to a total volume of 50 - 100 ml and given daily. Urokinase is no longer available in the United States.

There have been three randomized controlled studies comparing the therapeutic efficacy of intrapleural fibrinolytics with saline. In the first study Davies and associates¹⁷ compared streptokinase with saline in a randomized double blind study. In this study the streptokinase group tended to do better, although the numbers were small and the differences did not reach statistical significance. Bouros and associates compared urokinase with saline in a randomized double blind study of 31 patients and reported that the patients receiving urokinase did significantly better in regards to the need for additional treatment¹⁸. Recently, Tuncozgun and associates randomized 49 patients to urokinase or normal saline and reported that the patients who received urokinase had significantly shorter duration of fever, lower percentage of decortication and shorter duration of hospitalization¹⁹. At the present time there is an ongoing multicenter study in the United Kingdom comparing streptokinase with saline. Since this study will have 400 patients upon its completion, it will probably be the definitive study on the efficacy of fibrinolytics for the treatment of loculated parapneumonic effusions.

The alternative approach to the patient with loculated pleural effusions is thoracoscopy with the breakdown of adhesions. In recent years there have been several

uncontrolled studies purporting to show the utility of this approach²⁰⁻²⁴. One advantage of this procedure is that the chest tube can be positioned in the most dependent part of the empyema cavity. Before thoracoscopy is performed, a CT scan should be obtained. This examination will provide information about the size and extent of the empyema cavity that will guide the planned procedure. A thickened visceral pleural peel without septations suggests that the empyema may be chronic and probably will not be amenable to thoracoscopic debridement alone²⁵.

When faced with a patient with a loculated parapneumonic effusion, should fibrinolytics be administered intrapleurally or should thoracoscopy be performed? In one study, 20 patients with loculated parapneumonic effusions were randomized to receive chest tubes with streptokinase or thoracoscopy²⁶. The patients in the thoracoscopy group had a significantly higher primary treatment success, and a shorter duration of chest tube drainage and hospitalization. The patients in the fibrinolytic group who failed were subsequently treated successfully with thoracoscopy. Based on this study, it is recommended that patients with loculated parapneumonic effusions and poor prognostic indicators in the pleural fluid be treated initially with thoracoscopy if the expertise for this procedure is available locally. At thoracoscopy the fibrin membranes are broken down and the chest tube is placed optimally. If the lung does not expand, then attempts to perform a decortication via thoracoscopy are indicated. If the lung does not expand during thoracoscopy, then a thoracotomy with decortication is indicated. If the expertise for thoracoscopy is not available locally, then a trial of fibrinolytics is warranted. If there is not substantial improvement with the fibrinolytics within a few days, one should proceed to more invasive procedures.

Thoracotomy with Decortication: This is the most invasive procedure for the treatment of parapneumonic effusions and empyema. With decortication all the fibrous tissue is removed from the visceral pleura and all pus is evacuated from the pleural space. The primary indication for decortication is a trapped lung; loculations are better treated with thoracoscopy.

In summary, for the treatment of parapneumonic effusions and empyema one uses progressively invasive treatments if the previous treatment is not successful

within a matter of days. Initially, a therapeutic thoracentesis is done to provide fluid for analysis and to remove all the fluid. For recurring pleural effusion, repeat therapeutic thoracentesis or tube thoracostomy is indicated if poor prognostic indicators (Table 2) were present at the time of the original thoracentesis. If the fluid cannot be removed due to loculations, one proceeds to intrapleural fibrinolytics or thoracoscopy. If one selects intrapleural fibrinolytics, thoracoscopy should be performed if the fibrinolytics are not successful within a few days. If the lung does not expand at thoracoscopy, one should proceed to decortication. The primary mistake in the management of patients with complicated parapneumonic effusions and empyema is that one progresses from one therapy to another too slowly. A definitive procedure should be done within 10-14 days after the patient is initially seen. A recent article from Canada demonstrates how much delay still occurs in certain regions. In this study of 34 patients from Regina General Hospital in Regina, Saskatchewan, the mean time from admission to thoracic surgery referral was 47 days and the mean number of CT scans was more than 10²⁷.

REFERENCES

1. Neiderman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 1418-26.
2. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980, 69: 507-11.
3. Hasley PB, Albaum MN, Li Y-H, Fuhrman CR, Britton CA, Marrie TJ et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med* 1996, 156: 2206-12.
4. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbeiy N, Eid A, Inderias LA, Phan HM, Solomon E. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79: 210-21.
5. Dean NC, Suchyta MR, Bateman KA, Aronsky D, Hadlock CJ. Implementation of admission decision support for community-acquired pneumonia. *Chest* 2000, 117: 1368-77.
6. Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and Pco₂. *Chest* 1973, 64: 591-6.
7. Light RW. *Pleural Diseases*. Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001.
8. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, Sahn S, Weinstein RA, Yusen RD. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000, 118: 1158-71.
9. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000, 55: 542-7.
10. Cheng D-S, Rodriguez RM, Rogers J, Wagster M, Starnes DL, Light RW. Comparison of pleural fluid pH values obtained using blood gas machine, pH meter, and pH indicator strip. *Chest* 1998, 114: 1368-72.
11. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 811-38.
12. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: a prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 291-5.
13. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ, Delgado R, Cicero R, Ibarra-Perez C, Arroliga AC, Padua A, Portales A, Villarreal A, et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: a multicenter trial. *Chest* 1996, 109: 1514-9.
14. Laisaar T, Puttsepp E, Laisaar V. Early administration of intrapleural streptokinase in the treatment of multiloculated pleural effusions and pleural empyemas. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 44: 252-6.
15. Temes RT, Follis F, Kessler RM, Pett SB Jr, Wernly JA. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis. *Chest* 1996, 110: 102-6.
16. Moulton JS, Benkert RE, Weisiger KH, Chambers JA. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995, 180: 1252-9.
17. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997, 52: 416-21.
18. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 37-42.

19. Tuncozgun B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, Dikensoy O, Topal M, Sanli M, Elbeyli L. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2001, 55: 658-60.
20. Hornick P, Townsend ER, Clark D, Fountain SW. Videothoracoscopy in the treatment of early empyema: An initial experience. *Ann Royal Coll Surg Eng* 1996, 78: 45-8.
21. Mackinlay TAA, Lyons GA, Chimondeguy DJ, Piefreas MAB, Angaramo G, Emery J. VATS debridement versus thoracotomy in the treatment of loculated postpneumonia empyema. *Ann Thorac Surg* 1996, 61: 1626-30.
22. Sendt W, Forster E, Hau T. Early thoracoscopic debridement and drainage as definite treatment for pleural empyema. *Europ J Surg* 1995, 161: 73-6.
23. Striffeler H, Ris HB, Wursten HU, Hof VI, Stirnemann P, Althaus U. Video-assisted thoracoscopic treatment of pleural empyema. A new therapeutic approach. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 1994, 8: 585-8.
24. Waller DA, Rengarajan A. Thoracoscopic decortication: A role for video-assisted surgery in chronic postpneumonic pleural empyema. *Ann Thorac Surg* 2000, 71: 1813-6.
25. Silen ML, Naunheim KS. Thoracoscopic approach to the management of empyema thoracis. Indications and results. *Chest Surg Clin N Am* 1996, 6: 491-9.
26. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Dal Nogare A. A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 1997, 111: 1548-51.
27. Chu MW, Dewar LR, Burgess JJ, Busse EG. Empyema thoracis: Lack of awareness results in a prolonged clinical course. *Can J Surg* 2001, 44: 284-8.

Pneumonology or Pneumology? An Etymologic Approach

¹Ioanna Ramoutsakis, PhD

²Ioannis Ramoutsakis, MD

³Demosthenes Bouros, MD, FCCP

¹Philologist at the Pankretion Lyceum, ²Private practice, ³Bouros is Associate Professor, Department of Pneumonology, Medical School of the University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

"Wise the accurate"

Ancient Greek motto

Not surprisingly, most medical terms are of ancient Greek origin. However, their etymology frequently is not widely known and neither is the first usage of the main words that are used in medical practice, which originated in ancient Greece. Consequently, these words are misused. The ancient Greek sophist Antisthenis¹ claimed that "the examination of names is the beginning of science", emphasizing that words as names (onomata in Greek) of things were directly connected with the objects they indicated and that they can lead us to their real origin and, consequently, to the beginnings of science.

The variety of and confusion over the name of the specialty called pneumonology, names which range from pneumology, lungology, respirology, thoracic medicine, and pulmology to the correct term, pneumonology, prompted us to study the etymology of the words pneumonology and pneumology and to examine which term is more appropriate and etymologically correct in relation to other relevant terms.

PNEUMON OR PLEUMON

The word pneumon or pleumon (lung) in Greek comes from the ancient Greek verb pneo, which means to blow or to breathe. This verb has its origin in the Indo-European² root *pleumon- (*plumon-), which is also relevant to the Indo-European root *pleu-, which means to swim². (The asterisk is placed in front of the Indo-European root to denote the form that once was in popular usage but then disappeared). Therefore, pleumon or pneumon is the word for something that floats on water, on liquid.

The term pleumon (lung) is seen in Homer³ and in later writers, and it also agrees with the Latin form pulmo. Liddell and Scott⁴ claimed that the original form was pleumon, originating from the root plef (ie, to sail or float), that it is used because of the light constitution of the lungs, and that later the term pneumon was introduced because of its hypothetical ety-

Correspondence:

Demosthenes Bouros, MD, FCCP, Department of Pneumonology, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece, GR-71409;
e-mail: bouros@med.uoc.gr

mology in the root pny (to blow). Aristotle⁵ presents it in his work *Peri Anapnoe's* ("About Breath"), giving yet another version of its etymological origin, by claiming that "it seems to have taken its name pneumon due to its shape as it plays the role of the reception (hypodohi in Greek) of pneumata (winds)", while Plato⁶ states that pneumon is the cashier of pneumata (winds) of the human body. In addition, Euripides⁷ emphasizes that pneumon or pneoe comes from pneumones (the lungs). Sophocles⁸ estimates that pneumones (lungs) are the most vivid parts of the human body.

The word pneumonologia is not found anywhere in the ancient Greek literature as a composite form. In the ancient Greek texts^{4,9,10}, we often find the words pneumon or pleumon (both meaning the lung) pneumonis, or pneumonitis, or pneumonia (all meaning inflammation of the lungs)^{4,11}, and other words relevant to them, but not the word pneumonologia. Consequently, the last word is a modern Greek term. It is a composite word consisting of the ancient Greek words pneumon + logos, meaning speech or logic, and is derived from the ancient Greek verb lego, meaning to speak about.

Pneumonologia in Greek means the following: (1) the talk on pneumonology matters; (2) the scientific field of pneumonology or the occupation of the specialty of pneumonology; (3) the study of pneumonology as a specialty; and (4) the total of what the first component (pneumon-) of the word pneumonologia means¹². This word of Greek origin, pneumonologia, must be translated into pneumonology in English.

PNEUMA

However, many modern scientists simplify the word pneumonology as pneumology without understanding and knowing why this shortened version is not correct. In the case of the wrongly used term pneumology, one can emphasize that the first component, the word pneuma, comes from the Indo-European word *pnefo, which is the origin of the ancient Greek verb pneo². Pneuma means pneoe (blow), the blow of the wind, breath, and soul-heart in ancient Greek and, finally, the air. Consequently, from the word pneuma the term pneumothorax can be derived, but not the term pneumonology. What is more, in modern medical dictionaries¹³ we often find both

the word pneuma (air, breathing) and its combined forms without any discrimination from the word pneumon and its derivatives. Thus, under the catchword pneuma, the following meanings can be listed: (1) air; (2) the lungs; (3) breathing and respiration; and (4) pneumonia. Some of these meanings are incorrect; the road to accuracy seems to be long. We finally find catchwords such as pneumatocoele, pneumomediastinum, pneumatorrhachis, pneumatosis, or pneumaturia, all words deriving from pneuma that are connected with air.

In omitting the suffix -no, which ultimately is the difference between pneumonology and pneumology, as in pneumocentesis, pneumology, or pneumoconiosis¹², and instead using the words pneumonocentesis, pneumonology, or pneumoconiosis, it is not clear that the first set of words is connected with the air, while the second, correct set, which is connected with the suffix -no, and is related to the lungs.

As a synonym for the term pneumology, one can use the term pneumatology, which derives from the genitive of the word pneuma-tos + logos, and also the term aerology, because aer means air in Greek and is a synonym for pneuma. However, pneumatology is the study of the mediator of ghosts in the communication between God and humans¹², while aerology or aerologia is to speak about the air¹², completely different meanings from the term lung (pneumon in Greek). Pneuma means mainly air in Greek and not the lung.

RELATED TERMS OF VARIOUS ORIGINS

Instead of the term pneumonology, some users accept as official terms like pulmonology, and as being acceptable synonyms like the following¹³: pulmonary medicine and pulmonary specialist (eg, pediatrician); and thoracic surgeon. Some users characterize as borderline other hypothetical synonyms such as chest medicine, whereas at the same time they suggest that terms like pneumology, lung medicine, or thoracic medicine should be discouraged (emphasizing the phrase "for almost any application") and that terms such as bronchology, respirology, and lungology should be banned¹³⁻¹⁵. These terms are in use today but are not correct, and they could not play the role of synonym to the word pneumonology.

Lung medicine, for example, is a phrase that omits

other relevant subjects that belong to the field of pneumonology, whereas the term thoracic medicine is not used in modern Greek since it is not correct for general use. It refers not only to the lungs but also to the heart and the other organs of the thorax.

In particular, the term pulmonology might be acceptable as a synonym if one did not have to combine a Latin word meaning lung (*pulmo*) and a Greek word meaning speech or talk (*logos*), neither of which have in them the Greek suffix *-no* (pulmonology), which might send us in another direction.

To the argument that "pneumonology, a good candidate, might be confused with pneumoniology, a study of pneumonias,"¹⁴ one can counter that when a user knew the origin of the terms, he could hardly make a mistake. To another argument that says that "pneumology is an acceptably shortened form of pneumonology, avoids the above confusion, is used on the European continent, and is listed in modern medical dictionaries,"¹⁴ one can claim that pneumology¹⁴ is not an acceptable shortened form of pneumonology, because the first term comes from *pneuma*, while the latter derives from *pneumon*. Furthermore, the term that is widely used today, otorhinolaryngology, is etymologically correct although it is long.

Thus, the confusion would not come from the similarity of the terms, but from the ignorance of the real meanings and origins of the terms, which modern medical dictionaries should provide. Some terms seem to depict the reality; others represent the simplification. But what about the accuracy?

As far as the use of other terms such as lung medicine, bronchology, or respirology, which are presented occasionally as synonyms to pneumonology, one can simply argue that they are not able to cover every facet of this specialty that only the term pneumonology can fully express. In the Spanish medical language, one can also find the term *neumology* or *neumologia*. However, the word composed of the Greek words *neuma* and *logos* leads us to another meaning that is completely different from the user's intention, because the word *neuma* actually means a kind of head movement that expresses agreement or emphasis of something. The ancient Greek word *neuma* comes from the verb *neuo* and has nothing to do with the lungs. Such usage in published articles has been responsible for the wrong use of the main term for the

last 25 years.

In conclusion, the main medical term of Greek origin, *pneumologia*, and its derivatives have to be translated into pneumonology and not pneumology in English, because we speak about the lungs and whatever belongs to this specialty that concerns the lungs, and we do not speak about the air, even though the lungs are filled with air. This example demonstrates the roots of pneumonology in the ancient Greek world and shows also the richness of the Greek language. The clarification of its meaning provides the opportunity to see not only the linguistic origin of such words, but also the chance to use them consciously and properly.

REFERENCES

1. Antisthenis Fragmenta. In: Dumont DS, Smith RM, eds. *Thesaurus linguae Graecae* [book on CD-ROM, version 10d-32]. Los Angeles, CA: Musaios, 1992-1995.
2. Hoffman JB. *Etymologisches wörterbuch des Griechischen*. M?nchen, Germany: Verlag Von R. Oldenbourg, 1950.
3. Homer. *The iliad*. Murray AT, trans. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1976- 1978; rhapsody D (verse 528), and rhapsody Y (verse 486).
4. Liddell HG, Scott RA. *Greek-English lexicon*. 9th ed. London, UK: Clarendon Press, 1996.
5. Aristotle. *Peri anapnoe's* (about breath). In: Dumont DS, Smith RM, eds. *Thesaurus linguae Graecae* [book on CD-ROM, version 10d-32]. Los Angeles, CA: Musaios, 1992-1995; chapter 10, section 6.
6. Plato. *Timeos*. In: Bury RG, trans. *Plato's works* (vol II). Cambridge, MA: Harvard University Press, 1975; 70c.
7. Euripides. *Orestis* (vol II). Way AS, trans. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1978; verse 277.
8. Sophocles. *Trachiniae* (vol II). Storr F, trans. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1978; verse 778.
9. Hippocrates. *The sacred disease*. In: Jones WHS, trans. *Hippocrates works* (vol II). Cambridge, MA: Harvard University Press, 1967; chapter 9, section 5.
10. Hippocrates. *Aphorisms*. In: Jones WHS, trans. *Hippocrates works* (vol II). Cambridge, MA: Harvard University Press, 1967; Aphorism No. LXXXVII.
11. Galen. *Explanation of the Hippocratic terms*. In: Dumont DS, Smith RM, eds. *Thesaurus linguae Graecae* [book on CD-ROM, version 10d-32]. Los Angeles, CA: Musaios, 1992- 1995; 546.

12. Babiniotis G. Lexicon of the new Greek language. Athens, Greece: Lexicology Center, 1998.
13. McDonough JT Jr, ed. Stedman's medical dictionary. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1987.
14. Waring W. A lung is a lung is a lung. Am Rev Respir Dis 1976; 113:1- 2.
15. Gaensler AE, Goff MA. The passing of the phthisiologist. Am Rev Respir Dis 1977; 113:569-572.

Άσθμα και εγκυμοσύνη

Μ. Γκάγκα

Επικ. Καθηγ. Πνευμονολογίας, Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"

Λέξεις κλειδιά:

Άσθμα, εγκυμοσύνη, φάρμακα, βρογχοδιασταλτικά, κορτικοειδή

Αλληλογραφία:

Μ. Γκάγκα, Επικ. Καθηγ. Πνευμονολογίας, Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΝΝΘΑ, Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα, τηλ.: 010 7778827

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το άσθμα συχνά επιπλέκει την εγκυμοσύνη, οι δε κρίσεις άσθματος προκαλούν υποξυγοναιμία που απειλεί το έμβρυο. Είναι απαραίτητο λοιπόν να θεραπεύεται το άσθμα σωστά και με φάρμακα που δεν προκαλούν συγγενείς ανωμαλίες. Στην ανασκόπηση αναφέρονται οι αλληλεπιδράσεις άσθματος και εγκυμοσύνης και οι οδηγίες για τη συνδυασμένη αντιμετώπιση. *Πνεύμων 2002, 15(2)137-142.*

Το άσθμα είναι ένα από τα πιο κοινά νοσήματα που επιπλέκουν την εγκυμοσύνη. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως περίπου 0,5 έως 4% των κύησηων επιπλέκονται από άσθμα¹⁻³. Επιπλέον, οι μελέτες δείχνουν ότι το μητρικό άσθμα συσχετίζεται συχνά με σοβαρά δυσμενή συμβάντα της κύησης όπως ο θάνατος του εμβρύου, η πρόωρη διακοπή της κύησης, υπερτασικές διαταραχές ή διαβήτη της κύησης όπως και αιμορραγία πριν και μετά τον τοκετό¹⁻⁴. Γι' αυτούς τους λόγους, οι κυοφορούσες γυναίκες με μη ελεγχόμενο άσθμα αποτελούν μια ομάδα υψηλού κινδύνου που χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση και κατάλληλη θεραπεία.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι περισσότερες αλλαγές στη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος οφείλονται στην αυξημένη παραγωγή ορμονών⁵. Τα επίπεδα της προγεστερόνης, της οιστραδιόλης και της κορτιζόλης αυξάνουν κατά την κύηση. Η προγεστερόνη αυξάνει τον κατά λεπτό όγκο αερισμού και μειώνει την αντίσταση των αεραγωγών και των αγγείων. Οι αλλαγές στη λειτουργία των πνευμόνων περιλαμβάνουν τη μείωση της FRC και του RV και μια αύξηση στην IC ενώ η VC δεν επηρεάζεται⁶⁻⁸. Λόγω του αυξημένου κατά λεπτόν αερισμού (κατά 20-40%), τα αέρια αίματος αλλάζουν σημαντικά, η PO₂ γίνεται 100-105 mmHg και η PCO₂ είναι 32-34 mmHg, ενώ το pH διατηρείται λόγω αυξημένης νεφρικής απέκκρισης διττανθρακικών.

Φυσιολογικά στην εγκυμοσύνη δεν παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στους δυναμικούς όγκους. Οποιοσδήποτε λοιπόν αλλαγές στη FEV₁, στο λόγο FEV₁/FVC ή στη μέγιστη ροή είναι παθολογικές και θα πρέπει

να επιστήσουν την προσοχή του γιατρού. Δύσπνοια ή μια αυξημένη συναίσθηση της αναπνοής ίσως είναι παρούσα κατά την εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα στο τελευταίο τρίμηνο. Αυτό αποδίδεται είτε στο αυξημένο έργο της αναπνοής ή στις εντονότερες αναπνευστικές κινήσεις. Επιπλέον, συχνά υπάρχει ρινική απόφραξη κατά την κύηση και οφείλεται σε υπεραιμία και οίδημα, αυτή δε τονίζει την αυξημένη αίσθηση της αναπνοής. Είναι σημαντικό να διαφοροποιήσουμε αυτή την ομαλή δύσπνοια της εγκυμοσύνης από την παθολογική δύσπνοια.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

Το άσθμα μπορεί να βελτιωθεί, να σταθεροποιηθεί ή να χειροτερέψει κατά την εγκυμοσύνη και μερικές ανασκοπήσεις δείχνουν τα ακόλουθα στοιχεία⁸⁻¹⁴: Στο άσθμα ένα τρίτο των γυναικών επηρεάζονται αρνητικά, το ένα τρίτο βελτιώνεται και το ένα τρίτο παραμένει σταθερό. Οι γυναίκες με σοβαρό άσθμα είναι πιο πιθανό να επιδεινωθούν ενώ οι γυναίκες με ήπιο άσθμα συνήθως βελτιώνονται. Οι αλλαγές στο άσθμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι συνήθως όμοιες σε επόμενες κύσεις. Οι παροξύνσεις άσθματος είναι πιο συχνές στο τρίτο τρίμηνο και λίγες ασθενείς γίνονται συμπτωματικές κατά τον τοκετό. Φυσιολογικά, οι αλλαγές που σημειώνονται στον έλεγχο του άσθματος κατά την κύηση επανέρχονται στα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα 3 μήνες μετά τον τοκετό. Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι οι έγκυες γυναίκες που επισκέπτονται το τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με σοβαρό άσθμα δεν διαφέρουν από τις γυναίκες που δεν εγκυμονούν σε σοβαρότητα ή σε διάρκεια της κρίσης. Όμως, οι έγκυες γυναίκες αντιμετωπίζονται λιγότερο επιθετικά με κορτικοστεροειδή και έχουν τριπλάσια πιθανότητα να εξακολουθούν να βρίσκονται σε παρόξυνση μετά από 2 εβδομάδες¹⁵.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

α) Επιδράσεις στη μητέρα

Οι μητρικές επιπλοκές που σχετίζονται με το μη ελεγχόμενο άσθμα περιλαμβάνουν προεκλαμψία, πρόδρομο πλακούντα, υπέρταση της κύησης, υπερεμεσία της εγκύου, κολπική αιμορραγία, τοξιναιμία, προκλητό και επιπλεγμένο τοκετό, καισαρική τομή και παρατεταμέ-

νη νοσοκομειακή παραμονή της μητέρας¹⁻⁵. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι γυναίκες με άσθμα έχουν αυξημένο κίνδυνο για καθεμιά από αυτές τις επιπλοκές σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έχουν άσθμα (OR 1,6-2,2)⁴. Αυτά τα στοιχεία τονίζουν την ανάγκη για έντονη θεραπεία του άσθματος κατά την κύηση.

β) Επιδράσεις του άσθματος στο έμβρυο

Το αίμα του εμβρύου οξυγονώνεται στον ανθρώπινο πλακούντα. Το οξυγονωμένο αίμα στην ομφαλική φλέβα εξισορροπεί με το μητρικό φλεβικό αίμα. Γι' αυτό στο οξυγονωμένο εμβρυϊκό αίμα η PO_2 είναι πολύ χαμηλή και ανέρχεται σε 29-37 mmHg. Το έμβρυο ανέχεται αυτή τη χαμηλή PO_2 επειδή χρησιμοποιεί αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν υψηλή συγγέντρωση εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, μια αλλαγή θέσης στην καμπύλη κορεσμού αιμοσφαιρίνης που υποστηρίζει την αποδέσμευση οξυγόνου στο έμβρυο, υψηλό εμβρυϊκό καρδιακό παλμό και μια προνομιακή διανομή της εμβρυϊκής καρδιακής παροχής σε ζωτικά όργανα, όπως ο εγκέφαλος και η καρδιά. Κρίσιμη αναπνευστική ασθένεια της μητέρας όπως μια σοβαρή παρόξυνση του άσθματος, μπορεί να οδηγήσει σε μια πτώση της μητρικής αρτηριακής PO_2 και μια έντονη μείωση στην PO_2 του εμβρύου και την οξυγόνωση των ιστών. Επιπλέον, αντισταθμιστικοί μητρικοί μηχανισμοί θα τείνουν να συντηρούν την οξυγόνωση και τη ροή του αίματος στα ζωτικά όργανα της μητέρας, σε βάρος της ροής του αίματος στη μήτρα και της οξυγόνωσης του εμβρύου. Γι' αυτό, κίνδυνος για το έμβρυο υπάρχει ακόμη και επί απουσίας μητρικής υποξίας ή υπότασης. Οι επιπλοκές του εμβρύου στην εγκυμοσύνη επί γυναικών με μη ελεγχόμενο άσθμα περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρη γέννηση και υποξία του νεογνού¹⁶⁻¹⁹.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι στόχοι της θεραπείας του άσθματος στην εγκυμοσύνη έχουν ως στόχο την καλή κατάσταση υγείας και της μητέρας και του εμβρύου. Ιδιαίτερα οι στόχοι είναι:

- Έλεγχος των ημερήσιων και νυχτερινών συμπτωμάτων
- Διατήρηση της φυσιολογικής ή της καλύτερης πνευ-

μονικής λειτουργίας

- Φυσιολογικά επίπεδα δραστηριότητας
- Πρόληψη σοβαρών παροξύνσεων
- Ελάχιστες δυνατές παρενέργειες από τα φάρμακα
- Γέννηση ενός υγιούς νεογνού.

Η στρατηγική για τον έλεγχο θα είναι επιτυχής εάν βασίζεται σε:

- Ακριβή εκτίμηση της σοβαρότητας
- Συχνή παρακολούθηση
- Εκπαίδευση του ασθενή
- Αποφυγή των εκλυτικών παραγόντων του άσθματος
- Φαρμακευτική θεραπεία.

Είναι σημαντικό να παρέχεται παράλληλα η φροντίδα του άσθματος με μαιευτική φροντίδα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μέτριου-σοβαρού άσθματος ή εγκυμοσύνης με επιπλοκές. Είναι επίσης πολύ σημαντικό να αποφεύγονται οι εκλυτικοί παράγοντες όπου είναι δυνατό. Η αναφορά του Αμερικάνικου Ινστιτούτου Υγείας (NIH) του 1993 για το άσθμα και την εγκυμοσύνη² τονίζει τη σοβαρότητα της επιθετικής θεραπείας του άσθματος στην εγκυμοσύνη, που πρέπει να είναι όμοια με τη θεραπεία των μη εγκύων. Παρ' όλα αυτά, όταν επιλέγουμε οποιοδήποτε φάρμακο στην εγκυμοσύνη, τα θεραπευτικά οφέλη πρέπει να σταθμισθούν έναντι των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το έμβρυο. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις ΗΠΑ δημοσίευσε οδηγίες για τη χορήγηση φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη. Τα φάρμακα ταξινομήθηκαν σε ομάδες A, B, C, D και X σύμφωνα με δεδομένα ασφάλειας βασι-

σμένα σε μελέτες κυοφορίας σε ζώα και ανθρώπους (Πίνακας 1). Τα φάρμακα στην κατηγορία X αντενδείκνυνται για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Κανένα φάρμακο για το άσθμα που κυκλοφορεί δεν έχει ταξινομηθεί στην ομάδα A όπου οι μελέτες σε ζώα και ανθρώπους δεν δείχνουν κανένα κίνδυνο για το έμβρυο. Τα πιο πολλά φάρμακα είναι ταξινομημένα στις ομάδες B και C όπου τα οφέλη από την αγωγή θεωρείται ότι υπερβαίνουν τον κίνδυνο. Σε ασθματική έγκυο ο σοβαρότερος κίνδυνος στην εγκυμοσύνη οφείλεται σε μη ελεγχόμενο άσθμα. Αυτό πρέπει να τονισθεί στην ασθενή. Όμως, η πιθανότητα κινδύνου από τη φαρμακευτική αγωγή πρέπει επίσης να εξηγηθεί και η συναίνεση της ασθενούς πρέπει να ζητηθεί και να καταγραφεί. Στην επιλογή συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής για χρήση κατά την κύηση, προτιμούνται τα εισπνεόμενα και τα παλιότερα φάρμακα με μακρά ιστορία χρήσης και με μεγάλο αριθμό δημοσιευμένων στοιχείων ασφαλείας. Εισπνεόμενοι β₂ διεγέρτες, εισπνεόμενα στεροειδή, χρωμογλυκίνη, θεοφυλλίνη και στεροειδή από το στόμα είναι φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν κατά την εγκυμοσύνη. Η Καναδική Έκθεση των θέσεων ομοφωνίας για το άσθμα του 1999² καθώς και η αντίστοιχη του Αμερικανικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH) του 1993³ τονίζει τη σπουδαιότητα της χρήσης των εισπνεομένων φαρμάκων σε σχέση με τα από του στόματος και των παλαιότερων σε σχέση με τα νεότερα για χρήση στην εγκυμοσύνη. Ανακουφιστικά και προφυλακτικά φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Πίνακας 1. FDA: Βαθμονόμηση των φαρμάκων για χρήση στην εγκυμοσύνη

Κατηγορία	Ορισμός
A	<i>Ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος</i> – Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν τερατογένεση και σε επαρκείς, καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες δεν έχει αποδειχθεί κίνδυνος για το έμβρυο.
B	<i>Δεν υπάρχει ένδειξη για κίνδυνο σε ανθρώπους</i> – Είτε τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα είναι αρνητικά αλλά δεν έχουν γίνει επαρκείς μελέτες σε ανθρώπους είτε τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα δείχνουν κίνδυνο αλλά τα στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους δεν δείχνουν.
C	<i>Ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλεισθεί</i> – Οι μελέτες σε ανθρώπους είναι ελλιπείς και οι μελέτες σε ζώα είναι είτε θετικές για κίνδυνο στο έμβρυο ή επίσης είναι ελλιπείς. Όμως, δυνητικά οφέλη ίσως αιτιολογούν το δυνητικό κίνδυνο.
D	<i>Θετική ένδειξη για κίνδυνο</i> – Ερευνητικά δεδομένα και στοιχεία που συλλέγονται μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου δείχνουν κίνδυνο για το έμβρυο. Παρ' όλα αυτά, πιθανά οφέλη ίσως υπερβαίνουν τον κίνδυνο.
X	<i>Αντενδείκνυνται κατά την κύηση</i> – Μελέτες σε ζώα ή ανθρώπους ή ερευνητικές ή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφορές έχουν δείξει κίνδυνο για το έμβρυο, που σίγουρα υπερβαίνουν οποιοδήποτε πιθανό όφελος για την ασθενή.

β-αδρενεργικοί αγωνιστές

Οι εκλεκτικοί β₂ αγωνιστές φαίνεται να είναι ασφαλείς για χρήση στην εγκυμοσύνη και εισπνεόμενες μορφές χρησιμοποιούνται ευρέως. Μεγάλες μελέτες δεν έχουν δείξει κάποιο κίνδυνο που να σχετίζεται με τη χρήση τους^{2,20}. Η τερβουταλίνη κατατάσσεται στην κατηγορία Β ενώ όλοι οι άλλοι β₂ αγωνιστές κατατάσσονται στην κατηγορία C. Η χρήση επινεφρίνης δεν συνιστάται γιατί μπορεί να δημιουργήσει αγγειοσύσπαση στη μήτρα και να μειώσει την κυκλοφορία του αίματος στη μήτρα και στον πλακούντα. Η από του στόματος χορήγηση β₂ αγωνιστών μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία, υπογλυκαιμία και τρόμο ενώ στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης η per os χρήση, μπορεί να δράσει μυοχαλαρωτικά στη μήτρα και να ανακόψει τις ωδίνες, και ως εκ τούτου, η χρήση β₂ αγωνιστών per os αντενδείκνυται.

Στεροειδή

Τα εισπνεόμενα στεροειδή θεωρούνται ασφαλή για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όλα τα εισπνεόμενα στεροειδή ταξινομούνται στην κατηγορία C σύμφωνα με το FDA, εκτός της βουδεσονίδης, η οποία ταξινομείται στην κατηγορία Β. Η μεκλομεθαζόνη είναι το παλαιότερο φάρμακο και συνιστάται από την αναφορά του Αμερικάνικου Ινστιτούτου Υγείας (NIH) του 1993² για χρήση κατά την κύηση. Πρόσφατα δεδομένα από μια μεγάλη μελέτη που ανακοινώθηκαν το 1999 δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών σε 2014 νήπια από γυναίκες που λάμβαναν βουδεσονίδα στις αρχές της κύησης²¹. Τα στεροειδή από το στόμα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ενός μεγάλου αριθμού φλεγμονωδών καταστάσεων και γι' αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς κατά την κύηση. Πιθανά ανεπιθύμητα συμβάματα στο έμβryo που σχετίζονται με τη χρήση των στεροειδών από το στόμα περιλαμβάνουν συγγενείς ανωμαλίες και ιδιαίτερα λυκόστομα, χαμηλό βάρος γέννησης και επινεφριδιακή ανεπάρκεια του νεογνού. Όμως, καμιά απόδειξη για συγγενείς ανωμαλίες δεν έχει αποδειχθεί σε ανθρώπους και μια πρόσφατη μεγάλη μελέτη με 824 κυφορούσες γυναίκες με άσθμα και 678 εγκύους χωρίς άσθμα έδειξε ότι τα στεροειδή από το στόμα σχετίζονται μόνο με αυξημένη επίπτωση προεκλαμψίας στην εγκυμοσύνη²². Παρ' όλα αυτά, οι μελέτες επίσης δείχνουν ότι το σοβαρό άσθμα και οι παροξύνσεις άσματος δεν ελέγχονται καλά χωρίς στεροειδή από το στόμα¹⁵ και το μη

ελεγχόμενο άσθμα αποτελεί κίνδυνο και για τη μητέρα και για το έμβryo. Η χρήση των στεροειδών από το στόμα κατά την κύηση δεν πρέπει να αναστέλλεται.

Χρωμόνες

Το χρωμογλυκικό νάτριο θεωρείται ασφαλές για χρήση στην εγκυμοσύνη, είναι ταξινομημένο στην κατηγορία Β και συνιστάται από την αναφορά του Αμερικάνικου Ινστιτούτου Υγείας (NIH)². Λιγοστές πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τη χρήση της νεντοκρομίλης.

Μεθυλξανθίνες

Η χρήση της θεοφυλλίνης και της αμινοφυλλίνης θεωρείται ασφαλής κατά την κύηση (NIH)². Όμως, δεν είναι η θεραπεία εκλογής. Εάν χορηγηθεί, τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα πρέπει να είναι χαμηλά κατά την εγκυμοσύνη, μεταξύ 8 και 12 μg/ml. Όμοια με τους β₂ αγωνιστές, η θεοφυλλίνη μπορεί να ανακόψει τις ωδίνες πιθανώς μέσω αυξανόμενης κυκλικής AMP και μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία και ευερεθιστότητα στο έμβryo.

Αντιχολινεργικά

Παρ' όλο που τα αντιχολινεργικά δεν αποτελούν το βρογχοδιασταλτικό εκλογής στο άσθμα, το ιπρατρόπιο θεωρείται ασφαλές για χρήση στην εγκυμοσύνη³.

Αντιλευκοτριενικά

Τα δεδομένα σε ζώα δεν δείχνουν τερατογένεση με zafirlukast και montelukast και ταξινομούνται στην κατηγορία Β σύμφωνα με το FDA. Παρ' όλα αυτά, επειδή είναι φάρμακα από το στόμα και έχουν παρουσιασθεί στην αγορά πρόσφατα, δεν μπορούν να συστηθούν για χρήση στην εγκυμοσύνη³.

Αν χρειασθούν αντιισταμινικά για θεραπεία συμπτωμάτων από τους ανώτερους αεραγωγούς, τότε είναι προτιμότερο να χορηγηθούν τα παλαιότερα αντιισταμινικά σε σχέση με τα νεότερα με μη καταπραυντικές ιδιότητες², παρ' όλο που κανένας κίνδυνος δεν έχει αποδειχθεί με τα δεύτερα³.

Αποσυμφορητικά του ρινικού βλεννογόνου εκτός από την ψευδοεφεδρίνη είναι καλύτερα να αποφεύγονται κατά την κύηση³.

Αντιβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία των παροξύνσεων που οφείλονται σε λοιμώ-

ξεις και στους καταλόγους του FDA για την ασφάλεια των φαρμάκων κατά την κύηση συμπεριλαμβάνονται και τα αντιβιοτικά. Στον Πίνακα 2 περιλαμβάνονται τα κυ-

ριότερα αντιασθματικά φάρμακα και η βαθμονόμησή τους σύμφωνα με το FDA για χρήση στην εγκυμοσύνη.

Πίνακας 2. Αντιασθματικά φάρμακα στην εγκυμοσύνη. FDA: βαθμονόμηση των ειδικών φαρμάκων για το άσθμα για χρήση στην εγκυμοσύνη

Κατηγορία φαρμάκου	Φαρμακευτική ουσία	Κατηγορία FDA
β αδρενεργικοί αγωνιστές	Αδρεναλίνη	C
	Μεταπροτερενόλη	C
	Μπιτολτερόλη	C
	Πιρβουτερόλη	C
	Σαλβουταμόλη	C
	Τερβουταλίνη	B
	Σαλμετερόλη	C
	Φορμοτερόλη	C
Μεθυλξανθίνες	Θεοφυλλίνη	C
	Αμινοφυλλίνη	C
Αντιχολινεργικά	Ιπρατρόπιο	B
Κορτικοστεροειδή	Βουδεσονίδη	B
	Μπεκλομεθαζόνη	C
	Φλουνισολίδα	C
	Φλουτικαζόνη	C
	Τριαμσινολόνη	C
	Πρεδνιζόνη	B
	Πρεδνιζολόνη	C
	Χρωμογλυκονικό νάτριο	B
Χρωμόνες	Νεντοκρομίλη	B
	Montelukast	B
Αντιλευκοτριενικά	Zafirlukast	B
	Zileuton	C
Αντιϊσταμινικά	Αστεμιζόλη	C
	Λοραταδίνη	B
	Σετιριζίνη	B
	Φεξοφεναδίνη	C
	Χλωρφενιραμίνη	B
Αποσυμφορητικά	Ψευδοεφεδρίνη	C

SUMMARY

Asthma in pregnancy

Gaga M.

*Asthma often complicates pregnancy while asthma exacerbations may cause hypoxemia of the mother and fetus and threaten the outcome of pregnancy. It is imperative to properly treat asthma with medications that have been proven to be safe for the fetus. This review discusses the impact of asthma on pregnancy as well as the current guidelines on the treatment of asthma during pregnancy. **Pneumon 2002, 15(2):137-142.***

Key words: Asthma, pregnancy, therapy, bronchodilators, corticosteroids.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wen SW, Demissie K, Liu S. Adverse outcomes in pregnancies of asthmatic women: result from a Canadian population. *Ann Epidemiol* 2001, 11: 7-12.
2. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy, Executive Summary: Management of Asthma during Pregnancy, National Asthma Education Program, National Heart Lung and Blood Institute, NHI Publication No 93-3279A March 1993.
3. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Canadian asthma consensus report, 1999. *CMAJ* 1999, 161(11 Suppl): S8-S14.
4. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1091-95.
5. Mortola JF. Hormonal changes during normal pregnancy and their consequences. In: *Asthma and Immunologic Diseases in Pregnancy and Early Infancy 1998* (eds M. Schatz, R.S. Zeiger & H.N. Claman), pp. 3-25. Marcel Dekker, New York.
6. Bonica JJ. Maternal respiratory changes during pregnancy and partuition. In: Marx GF (ed) *Partuition and Perinatology*. Philadelphia: F.A. Davis, 1973: 2-19.
7. Cousins L, Catanzarite VA. Fetal oxygenation, acid-base balance, and assessment of well-being in the pregnancy complicated by asthma or anaphylaxis. In: *Asthma and Immunologic Diseases in Pregnancy and Early Infancy 1998* (eds M. Schatz, R.S. Zeiger & H.N. Claman), pp. 27-56. Marcel Dekker, New York.
8. Wise RA. Pulmonary function during pregnancy. In: *Asthma and Immunologic Diseases in Pregnancy and Early Infancy 1998* (eds M. Schatz, R.S. Zeiger & H.N. Claman), pp. 57-72, Marcel Dekker, New York.
9. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, postpartum and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 81: 509-517.
10. Gluck JC, Gluck PA. The effects of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann Allergy* 1976, 37: 164-168.
11. Juniper EF, Newhouse MT. Effect of pregnancy on asthma: a systematic review and metaanalysis. In: *Asthma and Immunological Diseases in Pregnancy and Early Infancy 1998* (eds M Schatz, RS Zeiger & HC Claman), pp. 401-427. Marcel Dekker, New York.
12. Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management. *Ann Allergy* 1992, 68: 123-133.
13. Weinberger ST, Weiss ST, Cohen WR, et al. Pregnancy and the lung. *Am Rev Respir Dis* 1980, 121: 559-581.
14. Witlin AG. Asthma in pregnancy. *Semin Perinatol* 1997, 21: 284-97.
15. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff R, Camargo CA Jr. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 887-892.
16. Perlow JM, Montgomery D, Morgan MA, et al. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167: 963.
17. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Chest* 1990, 98: 389.
18. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: A prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151: 1170.
19. Stenius-Aarniala R, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988, 43: 12-18.
20. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilator during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82: 686.
21. Köllen B, Rydhstroem H, and Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999, 93: 392-395.
22. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100: 301-306.

Ενδογενές άσθμα

Κ. Ζεϊμπέκογλου,
Α. Παπαμιχαλόπουλος,
Ν. Γεωργάτου

10η Πνευμονολογική Κλινική ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"

Λέξεις-Κλειδιά: Άσθμα, ατοπία, κυτταροκίνες

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μεταξύ ενδογενούς και εξωγενούς άσθματος, παρά τη διαφορετική κλινική έκφραση, υφίστανται κοινοί ανοσοπαθολογικοί μηχανισμοί. Μηχανισμοί, που συνδέονται με την παραγωγή IgE, μπορεί να συνδέονται με την παθογένεια του άσθματος, ανεξάρτητα από την ατοπία, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα IgE ορού και κυττάρων με υποδοχείς υψηλής συγγένειας για FcεRI, IL-4, IL-13, Iε και Cε. Περαιτέρω έρευνες στο ενδογενές άσθμα πιθανώς να οδηγήσουν στην ταυτοποίηση νέων αλλεργιογόνων, τη λεπτομερέστερη περιγραφή της τοπικής παραγωγής IgE από το βρογχικό βλεννογόνο και την κατανόηση πιθανής δυσλειτουργίας των μακροφάγων. Τέλος, πρέπει να διευκρινισθεί ο ρόλος της λοίμωξης και των αυτοάνοσων μηχανισμών. *Πνεύμων 2002, 15(2)143-146.*

Στις αρχές του αιώνα ο Rackeman πρώτος εισήγαγε τον όρο "ενδογενές άσθμα" για να περιγράψει μια μορφή της νόσου που δε σχετίζεται με αλλεργία¹.

Οι μη-αλλεργικοί ή ενδογενείς ασθματικοί χαρακτηρίζονται από αρνητικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό για αλλεργία, αρνητικές δερματικές δοκιμασίες στα διάφορα αλλεργιογόνα και φυσιολογικά επίπεδα ολικής και ειδικής ανοσοσφαιρίνης E (IgE) στον ορό του αίματος. Είναι συνήθως μεγαλύτεροι σε ηλικία από τους αλλεργικούς ασθματικούς, η νόσος πρωτοεμφανίζεται στην 3η με 4η δεκαετία της ζωής και έχει συνήθως σοβαρότερη πορεία. Η προσβολή του γυναικείου φύλου, η παρουσία ρινικών πολυπόδων και ευαισθησίας στην ασιρίνη είναι συχνότερες σε αυτή τη μορφή της νόσου.

Αν και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα επιδημιολογικά δεδομένα, πιστεύεται ότι περίπου 10% των ασθματικών ασθενών είναι μη αλλεργικοί. Σε μια πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελβετία (SAPALDIA) και συμμετείχαν 9000 ασθματικοί, το 1/3 ήταν ενδογενείς ασθματικοί.

Όσον αφορά στην αιτιολογία του μη-αλλεργικού άσθματος πολλές

Αλληλογραφία:

Κ. Ζεϊμπέκογλου, 10η Πνευμονολογική Κλινική ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ", Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα

θεωρίες έχουν προταθεί, αλλά η ακριβής αιτία της νόσου δεν είναι ακόμη γνωστή. Μια θεωρία υποστηρίζει πως το ενδογενές άσθμα αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα που πυροδοτείται από φλεγμονώδη μηχανισμό, αφού πρωτοεμφανίζεται συνήθως μετά από λοίμωξη του αναπνευστικού. Άλλοι μελετητές προτείνουν πως αυτός ο τύπος άσθματος σχετίζεται με αλλεργία και πως οι ενδογενείς ασθματικοί είναι αλλεργικοί σε κάποιο αλλεργιογόνο που δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί. Μη εμφανείς αλλεργίες σε προσθετικά τροφίμων, η ρύπανση, η σωματική άσκηση, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, καθώς και ανωμαλίες του παρασυμπαθητικού συστήματος είναι πιθανά αίτια της νόσου.

Όσον αφορά στην ανοσοπαθογένεια της νόσου, πρόσφατες μελέτες έδειξαν πολλές ομοιότητες μεταξύ αλλεργικού και μη-αλλεργικού άσθματος. Αυτές οι μελέτες χρησιμοποιώντας τις τεχνικές του *in situ* υβριδισμού και ανοσοϊστοχημεία βρήκαν ότι ο βρογχικός βλεννογόνος και στις δύο μορφές της νόσου χαρακτηρίζεται από:

- i) Αυξημένη διήθηση από ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα (EG2+ κύτταρα) και βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα τύπου 2 (Th-2)^{2,3}.
- ii) Αυξημένη παραγωγή ιντερλευκινών IL-2, IL-4, IL-5 και IL-13^{4,5}.
- iii) Αυξημένη παραγωγή mRNA για την ελεύθερη και συνδεδεμένη μορφή της α-υποομάδας του υποδοχέα της IL-5⁶.
- iv) Αυξημένη παραγωγή των χημειοκινών RANTES, MCP-3, MCP-4, εοταξίνης και εοταξίνης 2^{7,8}.
- v) Αυξημένη διήθηση από μαστοκύτταρα τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους, τους υποδοχείς υψηλής συγγένειας της ανοσοσφαιρίνης E (FcεRI)⁹.
- vi) Αυξημένο αριθμό κυττάρων που εκφράζουν mRNA για την πρόδρομη μορφή της IgE (Iε), καθώς και για τη βαριά αλυσίδα της IgE (Cε)⁸.

Προς το παρόν η σχέση IgE, αλλεργίας και άσθματος δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Αν και στη μεγάλη του πλειοψηφία το άσθμα σχετίζεται με τη συμμετοχή της IgE, τα αυξημένα επίπεδα δεν αφορούν μόνο στο περιφερικό αίμα. Ένδειξη για τοπική παραγωγή IgE έχει δείχθει σε CD20+ Β λεμφοκύτταρα στο ρινικό βλεννογόνο ρινιτιδικών ασθενών, καθώς και αυξημένη παραγωγή κυττάρων που εκφράζουν την πρόδρομη και τελική μορφή του υποδοχέα της IgE¹⁰.

Αυτή η απρόσμενη συμμετοχή της IgE από το βρογχικό βλεννογόνο ενδογενών ασθματικών, έχει οδηγήσει τους μελετητές να προτείνουν την ύπαρξη τοπικής παραγωγής IgE από το βρογχικό βλεννογόνο, έστω και επί απουσίας αυξημένων επιπέδων στο περιφερικό αίμα, η οποία ίσως να στρέφεται εναντίον μη ταυτοποιημένου αντιγόνου-αλλεργιογόνου. Υπάρχουν μάλιστα 2 μελέτες που έδειξαν ότι απομάκρυνση των ενδογενών ασθματικών από έκθεση σε αλλεργιογόνα βελτιώνει τη νόσο τους¹². Τέλος, η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της IgE είναι πιθανή και στην περίπτωση του μη-αλλεργικού άσθματος, όπως έχει δείχθει και για τη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, επί απουσίας αλλεργικών, μολυσματικών και φυσικών αιτιών¹³. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως στο αίμα ενδογενών ασθματικών έχουν ανιχνευτεί αυτοαντισώματα που κατευθύνονται εναντίον αντιγόνου της επιφάνειας των αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά ο ρόλος τους δεν έχει ακόμη μελετηθεί πλήρως¹⁴.

Παρ' όλες τις ομοιότητες που παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο τύπων άσθματος υπάρχουν ωστόσο και διαφορές. Αυτές οι διαφορές αφορούν κυρίως στα μακροφάγα, αφού υψηλός αριθμός μακροφάγων καθώς και μακροφάγων που φέρουν την α-υποομάδα του υποδοχέα της κυτταροκίνης GM-CSF βρέθηκε να διηθεί το βρογχικό βλεννογόνο ενδογενών ασθματικών¹⁵. Στα πτύελα ενδογενών ασθματικών, μπορεί να βρεθεί μειωμένη παραγωγή των κυτταροκινών IL-10 και IL-12 που εκκρίνονται καθ' υπεροχή από τα μακροφάγα. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να εξηγήσει τη σοβαρότερη πορεία του μη-αλλεργικού άσθματος, αφού οι παραπάνω ιντερλευκίνες έχουν ευεργετικό ρόλο στο άσθμα¹⁶. Τέλος, στα πτύελα ενδογενών ασθματικών¹⁷, βρέθηκε αυξημένη παραγωγή του χημειοτακτικού παράγοντα των ηωσινοφίλων εοταξίνη.

Τα ευρήματα αυτά μπορεί να δηλώνουν ότι στο ενδογενές άσθμα:

- i) Η αντιγονοπαρουσίαση από τα μακροφάγα γίνεται με διαφορετικό μηχανισμό.
- ii) Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται διαφορετικά ως αποτέλεσμα φλεγμονώδους ή αυτοάνοσου μηχανισμού.
- iii) Διαφορετικός μηχανισμός διέπει την παραγωγή εοταξίνης.
- iv) Οι παρατηρούμενες διαφορές είναι πλασματικές και

απλά αντανακλούν διαφορές που οφείλονται στην ηλικία ή τη διάρκεια της νόσου.

Περαιτέρω έρευνα όσον αφορά στη λειτουργικότητα των μακροφάγων, την ταυτοποίηση πιθανών αλλεργιογόνων, καθώς και το ενδεχόμενο της παρουσίας αυτοάνοσου μηχανισμού θα έρχιχνε περισσότερο φως

στους ανοσολογικούς μηχανισμούς που διέπουν το ενδογενές άσθμα, ενώ χρειάζεται περισσότερος χρόνος έως ότου ανακαλυφθούν μηχανισμοί που να δείχνουν κατά πόσον οι δύο αυτοί τύποι άσθματος εκπροσωπούν την ίδια νοσολογική οντότητα.

SUMMARY

Intrinsic asthma

K. Zeibecoglou, A. Papamichalopoulos, N. Georgatou

*Recent findings suggest that extrinsic and intrinsic asthma, despite showing distinct clinical features, share many common immunopathological mechanisms. Inappropriate IgE-mediated mechanisms might occur in asthma, irrespective of its atopic status, as suggested by elevated serum IgE concentrations and bronchial mucosal expression of cells positive for FcεPI, IL-4, IL-13, Iε and Cε. Future directions of research regarding intrinsic asthma include possible identification of novel allergens, detailed description of local bronchial mucosal IgE production and understanding of a possible macrophage dysfunction. In addition, a role for infectious or autoimmune processes has yet to be firmly identified. **Pneumon 2002, 15(2):143-146.***

Key words: Asthma, atopy, cytokines.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rackeman F. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947, 3: 601-606.
2. Bentley AM, Menz G, Storz C, Robinson DS, Bradley B, Jeffery PK, Durham SR, Kay AB. Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. Relationship to symptoms and bronchial responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146: 500-506.
3. Ying S, Humbert M, Barkans J, Corrigan CJ, Pfister R, Menz G, Larche M, Robinson DS, Durham SR, Kay AB. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1997, 158: 3539-3544.
4. Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B, Poster R, Menz G, Robinson DS, Kay AB, Corrigan CJ. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 1497-1504.
5. Humbert M, Durham SR, Kimmitt P. Elevated expression of mRNA encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and non-atopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 657-665.
6. Yasruel Z, Humbert M, Kotsimbos TC, Ploysongsang Y, Minshall E, Durham SR, Pfister R, Menz G, Tavernier J, Kay AB, Hamid Q. Membrane-bound and soluble alpha IL-5 receptor mRNA in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1413-1418.
7. Humbert M, Ying S, Corrigan C, Menz G, Barkans J, Pfister R, Meng Q, Van Damme J, Opdenakker G, Durham SR, Kay AB. Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5, granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, and IL-3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997, 16: 1-8.
8. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Macfarlane AI, Robinson DS, Humbert M, Kay AB. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, MCP-3, MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in

- bronchial biopsies from atopic and non-atopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunology*, 1999, 163(11): 6321-9.
9. Ying S, Robinson DS, Meng Q, Rottman J, Kennedy R, Ringler DJ, Mackay CR, Daugherty BL, Springer MS, Durham SR, Williams TJ, Kay AB. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant colocalization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur J Immunol* 1997, 27: 3507-3516.
 10. Humbert M, Grant JA, Taborda Barata L, Durham SR, Pfister R, Menz G, Barkans J, Ying S, Kay AB. High-affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 1931-1937.
 11. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Lowhagen O, Schotman E, Cameron L, Hamid QA. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol* 1997, 27: 2899-2906.
 12. Mehlhop PD, van de Rijn M, Goldberg AB, Brewer JP, Kurup VP, Martin TR, Oettgen HC. Allergen-induced bronchial hyperreactivity and eosinophilic inflammation occur in the absence of IgE in a mouse model of asthma (see comments). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 1344-1349.
 13. Dorward AJ, Colloff MJ, MacKay NS, McSharry C, Thomson NC. Effect of house dust mite avoidance measures on adult atopic asthma. *Thorax* 1988, 43: 98-102.
 14. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kocham JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria (see comments). *N Engl J Med* 1993, 329: 1599-1604.
 15. Lassalle P, Delneste Y, Gosset P, Gras Masse H, Wallaert B, Tonnel AB. T and B cell immune response to a 55-kDa endothelial cell-derived antigen in severe asthma. *Eur J Immunol* 1993, 23: 796-803.
 16. Kotsimbos AT, Humbert M, Minshall E, Durham S, Pfister R, Menz G, Tavernier J, Kay AB, Hamid Q. Upregulation of alpha GM-CSF-receptor in nonatopic asthma but not in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 666-672.
 17. Zeibecoglou K, Ying S, Meng Q, Poulter L, Robinson DS, Kay AB. The expression of IL-10 and IL-12 in induced sputum of atopic, non-atopic asthmatics, atopic and normal control subjects. *J All Clin Immunol*, 2000, 106: 697-704.
 18. Zeibecoglou K, Ying S, Meng Q, Robinson DS, Kay AB. Eotaxin expression in induced sputum of atopic, non-atopic asthmatics, atopic and normal control subjects. *Allergy* 2000, 55: 1042-48.

Πρότυπο σύμπτυξης του πνεύμονα σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS) – Επίδραση της PEEP

Ε. Κονδύλη
Γ. Πριτανάκης
Η. Αθανασάκης
Δ. Γεωργόπουλος

Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Λέξεις κλειδιά: ARDS, PEEP, σύμπτυξη πνεύμονα, εκπνευστική ροή

Αλληλογραφία:
Δ. Γεωργόπουλος, Αν. Καθηγητής, Δ/ντής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης, Fax: (0810) 392636, e-mail: georgop@med.uoc.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το πρότυπο σύμπτυξης του πνεύμονα μελετήθηκε σε 10 διασωληνωμένους ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέσσερα διαφορετικά επίπεδα PEEP (0, 5, 10, 15 cm H₂O) η πίεση στην τραχεία (Ptr), η πίεση των αεραγωγών (Paw), η ροή (V') και ο όγκος (V) καταγράφονταν συνεχώς. Ο εκπνευστικός όγκος (παθητική εκπνοή) χωρίστηκε σε 5 ίσα συνεχόμενα τμήματα και η σταθερά χρόνου (τε) και η στατική εκπνευστική ενδοτικότητα (Crs) κάθε τμήματος, υπολογίστηκαν με γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης, από τη σχέση V/V' και V/Ptr αντίστοιχα. Σε καθένα από τα επιμέρους τμήματα όγκου, οι ολικές εκπνευστικές αντιστάσεις R_{tot} (το άθροισμα των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος [R_{rs}], των αντιστάσεων του τραχειοσωλήνα [R_{tube}] και των αντιστάσεων του κυκλώματος του αναπνευστήρα [R_{vent}],) υπολογίστηκαν από το λόγο τε/Crs. Με παρουσία περιορισμού εκπνευστικής ροής οι R_{rs} θεωρήθηκαν ίσες με R_{tot}, ενώ χωρίς περιορισμό εκπνευστικής ροής οι R_{rs} υπολογίστηκαν από τη διαφορά των R_{tube} και R_{vent} από τις R_{tot}. Η σταθερά χρόνου του αναπνευστικού συστήματος (τε_{rs}) υπολογίστηκε από το γινόμενο R_{rs} x Crs. Με 0 PEEP (ZEEP) η τε_{rs} του αναπνευστικού συστήματος, αυξήθηκε σημαντικά από την αρχή προς το τέλος της εκπνοής (Δτε_{rs} 55,5±31%), λόγω της σημαντικής αύξησης των R_{rs} (ΔR_{rs} 63,9±45%). Με την εφαρμογή PEEP, οι R_{rs} διατηρήθηκαν σχετικά σταθερές σε όλη τη διάρκεια της εκπνοής, αυξήθηκε ο ρυθμός σύμπτυξης του αναπνευστικού συστήματος και αμβλύθηκε σημαντικά η διαφορά στη τε_{rs} μεταξύ της αρχής και του τέλους της εκπνοής. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ARDS το αναπνευστικό σύστημα συμπτύσσεται ανομοιογενώς λόγω της σημαντικής αύξησης των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος σε χαμηλούς όγκους πνεύμονα. Η εφαρμογή PEEP αυξάνει σημαντικά την ομοιογένεια και το ρυθμό σύμπτυξης του αναπνευστικού συστήματος. *Πνεύμων* 2002, 15(2)147-157.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) είναι η έκφραση της εκσεσημασμένης φλεγμονώδους αντίδρασης του πνευμονικού παρεγχύματος, σε διάφορες υποκείμενους νόσους¹⁻⁴. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μια σημαντική ανομοιογένεια στις βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος, με περιοχές οι οποίες διατηρούν τη δομή τους και άλλες που πάσχουν σε μεγάλο βαθμό⁵. Λόγω αυτής της ανομοιογένειας του παρεγχύματος είναι πολύ πιθανό το πρότυπο σύμπτξης του αναπνευστικού συστήματος κατά την παθητική εκπνοή να είναι επίσης ανομοιογενές, ως αποτέλεσμα διαφορετικών χρονικών σταθερών (τε). Ο τρόπος σύμπτξης του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ARDS μέχρι τώρα δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι Guttman και συν.⁶ παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με ARDS υπό μηχανικό αερισμό με PEEP, επιμέρους τμήματα του εκπνεόμενου όγκου είχαν σχεδόν όμοια χρονική σταθερά, όπως υπολογίστηκε από τη σχέση μεταξύ του όγκου και της ροής (V/V') κατά τη διάρκεια της παθητικής εκπνοής. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούσαν υπέρ του ότι το αναπνευστικό σύστημα των ασθενών με ARDS συμπτύσσεται ομοιογενώς. Οι Guttman και συν.⁶ απέδωσαν αυτή τη συμπεριφορά κατά μεγάλο μέρος στις αντιστάσεις του ενδοτραχειακού σωλήνα. Αφαιρώντας τις αντιστάσεις του ενδοτραχειακού σωλήνα και του κυκλώματος του αναπνευστήρα, υπολόγισαν τη χρονική σταθερά του αναπνευστικού συστήματος και έδειξαν ότι αυτή αυξάνεται προοδευτικά από την αρχή προς το τέλος της εκπνοής. Στη μελέτη αυτή όμως, ο υπολογισμός της χρονικής σταθεράς του αναπνευστικού συστήματος έγινε θεωρώντας ότι η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος είναι σταθερή και δεν διαφέρει μεταξύ εισπνοής και εκπνοής. Είναι γνωστό όμως, ότι αφενός η σχέση πίεσης-όγκου δεν είναι γραμμική⁵ και αφετέρου ότι υπάρχει το φαινόμενο της υστέρησης⁷. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι ασθενείς με ARDS υπό μηχανικό αερισμό είναι πιθανό να εμφανίσουν περιορισμό στη ροή κατά την εκπνοή⁸. Σ' αυτούς τους ασθενείς οι αντιστάσεις του ενδοτραχειακού σωλήνα και του κυκλώματος του αναπνευστήρα δεν επηρεάζουν την εκπνευστική ροή και το ρυθμό σύμπτξης του πνεύμονα^{9,10}. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να μελετηθεί το πρότυπο σύμπτξης του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με

ARDS και η επίδραση της εφαρμογής PEEP σε αυτό. Η χρονική σταθερά του αναπνευστικού συστήματος τ_{res} (χωρίς τις αντιστάσεις του τραχειοσωλήνα και του κυκλώματος του αναπνευστήρα) μετρήθηκε σε διαφορετικά επίπεδα PEEP κατά τη διάρκεια της παθητικής εκπνοής, από τις καμπύλες ροής-όγκου και τη στατική εκπνευστική καμπύλη πίεσης-όγκου, λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία ή μη του περιορισμού της εκπνευστικής ροής (PIEP).

ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 10 ασθενείς με ARDS υπό μηχανικό αερισμό. Η διάγνωση του ARDS έγινε με βάση τα κριτήρια κοινής αποδοχής της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Εταιρίας. Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν το ιστορικό αποφρακτικής νόσου, η ύπαρξη σωλήνα παροχέτευσης στην υπεζωκοτική κοιλότητα με διαφυγή αέρα και η αιμοδυναμική αστάθεια. Για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη ζητήθηκε η έγγραφη συναίνεση του ίδιου ή των συγγενών και η αποδοχή της Επιτροπής Δεοντολογίας του νοσοκομείου.

Όλοι οι ασθενείς ήταν διασωληνωμένοι και αερίζονταν μηχανικά (Siemens, Servo Ventilator 300, Solna, Sweden) σε ελεγχόμενο μοντέλο αερισμού σταθερού όγκου με σταθερή ροή. Οι συνθήκες αερισμού είχαν προκαθορισθεί από το θεράποντα ιατρό (Πίνακας 1). Οι ασθενείς ήταν υπό καταστολή και μυοχάλαση με προποφόλη-φεντανύλη και cis-atracurium αντίστοιχα. Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης γινόταν συνεχής καταγραφή της ροής (V') μέσω θερμαινόμενου πνευμοταχογράφου (Hans-Rudolf 3700, Kansas, U.S.A.) και μορφομετατροπέα πίεσης που είχαν τοποθετηθεί μεταξύ του τραχειοσωλήνα και του τμήματος Y του αναπνευστικού κυκλώματος. Μια ηλεκτρονική βαλβίδα απόφραξης, τοποθετημένη μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του τμήματος Y του αναπνευστήρα, επέτρεπε την ταχεία απόφραξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Ο όγκος (V) υπολογιζόταν αυτόματα σε κάθε χρονική στιγμή από την ολοκλήρωση της κυματομορφής της V' . Η πίεση των αεραγωγών (Paw) καταγραφόταν συνεχώς μέσω μορφομετατροπέα πίεσης (Micro-Switch 140PC, Honeywell Ltd., Ontario, Canada) από οπή ευρισκόμενη μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του ενδοτραχειακού σωλήνα. Η πίεση στην τραχεία (Ptr) με-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών και βασικές ρυθμίσεις αναπνευστήρα

Ασθενής No.	Ηλικία (έτη)	Φύλο	PEEP (cm H ₂ O)	V _T (L)	Fr (αναπν./min)	Ημέρες μηχ. αεθ.	ALI score	Αιτία ARDS
1	62	A	7	0.46	19	7	2	Εισρόφηση
2	50	A	6	0.52	20	9	2.3	Πνευμονία
3	52	A	8	0.50	21	4	2.3	Εισρόφηση
4	35	Θ	5	0.31	30	3	2	Σήψη
5	73	Θ	8	0.42	24	5	2	Σήψη
6	38	Θ	5	0.40	20	5	2	Πνευμονία
7	65	A	9	0.50	15	2	3	Εισρόφηση
8	63	Θ	8	0.48	15	5	2.3	Εισρόφηση
9	68	Θ	8	0.49	21	6	2.3	Πνευμονία
10	40	Θ	8	0.45	18	4	2.6	Σήψη

A: Άρρεν, Θ: Θήλυ, PEEP: Θετική τελοεκπνευστική πίεση, V_T: αναπνεόμενος όγκος, Fr: συχνότητα αναπνοών αναπνευστήρα, ARDS: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων

τρήθηκε με καθετήρα ο οποίος τοποθετήθηκε 2-3 εκατοστά μετά το τελικό άκρο του τραχειοσωλήνα.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Αρχικά η συγκέντρωση του εισπνεόμενου O₂ (FiO₂) ρυθμίστηκε να είναι 1,0 και παρέμεινε έτσι σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Κάθε ασθενής μελετήθηκε, με τυχαία σειρά, σε 4 επίπεδα PEEP (0, 5, 10, 15 cm H₂O). Σε κάθε επίπεδο PEEP οι παράμετροι του αναπνευστήρα (αναπνεόμενος όγκος [V_T] και αναπνευστική συχνότητα [f]) ήταν παρόμοιες με αυτές που είχε καθορίσει ο θεράπων ιατρός. Όταν οι ασθενείς (σε κάθε επίπεδο PEEP) παρέμεναν σταθεροί για τουλάχιστον 15 min, οι παράμετροι αερισμού άλλαζαν σε: V_T 0,5-0,6 L με σταθερή ροή, f 10 /λεπτό και σχέση εισπνευστικού προς ολικό αναπνευστικό χρόνο (T_I/T_{TOT}) 0,3. Προκειμένου να ελεγχθεί εάν με αυτές τις συνθήκες αερισμού το αναπνευστικό σύστημα στο τέλος της εκπνοής ήταν σε θέση ισορροπίας (FRC), γίνονταν αποκλεισμός του εκπνευστικού σκέλους του αναπνευστικού κυκλώματος ενεργοποιώντας το ειδικό κουμπί του αναπνευστήρα. Εάν μετά την τελο-εκπνευστική παύση εμφανιζόταν αύξηση στην P_{aw} -ενδογενής PEEP (PEEP_i)- ο V_T μειωνόταν ανάλογα μέχρις εξάλειψης του φαινομένου. Με τις συνθήκες αυτές ο ασθενής αεριζόταν για 10 αναπνοές. Στην 11^η αναπνοή, η οποία ονομάστηκε αναπνοή μελέτης, γινόταν απόφραξη των αεραγωγών στο τέλος της εισπνοής διάρκειας 3 δευτερόλεπτων, και στη συνέχεια

γίνονταν οι παρακάτω χειρισμοί:

- 1) Ο ασθενής αφηνόταν να εκπνεύσει στην παθητική FRC (που ήταν διαφορετική σε κάθε επίπεδο PEEP). Σε κάθε επίπεδο PEEP καταγράφηκαν 5-7 εκπνοές. Από τη μελέτη όλων των προσπαθειών έγινε η καταγραφή μιας συνολικής καμπύλης ροής-όγκου (V'/V).
- 2) Μετά την τελοεισπνευστική παύση, μέσω της ηλεκτρονικής βαλβίδας απόφραξης, γινόταν απόφραξη των αεραγωγών σε τυχαίες χρονικές στιγμές κατά την εκπνοή διάρκειας 3 δευτερολέπτων και η στατική P_{tr} καταγράφονταν. Σε κάθε επίπεδο PEEP πραγματοποιήθηκαν τουλάχιστον 20 τέτοιες αποφράξεις, μια σε κάθε εκπνευστική προσπάθεια. Από τη συσχέτιση των μετρούμενων τιμών της P_{tr} μετά από κάθε απόφραξη με τον αντίστοιχο όγκο πάνω από την FRC σε PEEP 0 cm H₂O (FRC_{ZEEP}) έγινε η καταγραφή της στατικής εκπνευστικής καμπύλης πίεσης-όγκου (P-V) σε κάθε επίπεδο PEEP.
- 3) Με PEEP 0 cm H₂O (ZEEP) ο ασθενής αφηνόταν να εκπνεύσει παθητικά στον ατμοσφαιρικό αέρα αποσυνδέοντάς τον από το κύκλωμα του αναπνευστήρα στο τέλος της τελοεισπνευστικής απόφραξης. Όταν εφαρμόζοταν PEEP, αυτή μειωνόταν κατά 2 cm H₂O στο τέλος της τελοεισπνευστικής παύσης και ο ασθενής αφηνόταν να εκπνεύσει παθητικά στο νέο επίπεδο PEEP. Για κάθε επίπεδο PEEP γίνονταν 5-7 τέτοιες προσπάθειες. Από το μέσο όρο των προσπαθειών αυτών έγινε η καταγραφή μιας νέας συνολικής καμπύλης V'/V χωρίς το εκπνευστικό κύκλω-

μα και σε κάθε μειωμένο επίπεδο PEEP. Η σύγκριση της καμπύλης αυτής με την αντίστοιχη που είχε καταγραφεί σε ZEEP και σε επίπεδα PEEP 5, 10 και 15 cm H₂O επέτρεψε τον έλεγχο παρουσίας ή μη περιορισμού της εκπνευστικής ροής (PEP), όπως αναφέρεται αναλυτικότερα στη συνέχεια.

- 4) Όταν εφαρμοζόταν PEEP στο τέλος της τελοεισπνευστικής παύσης αυτό αφαιρούνταν και ο ασθενής αφηνόταν να εκπνεύσει παθητικά σε ZEEP. Από τη διαφορά του τελοεκπνευστικού όγκου μεταξύ PEEP και ZEEP, υπολογίστηκε η μεταβολή του τελοεκπνευστικού όγκου που προκάλεσε η εφαρμογή PEEP.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Βήμα 1: Προσδιορισμός του περιορισμού εκπνευστικής ροής (PEP)

Με ZEEP έγινε σύγκριση της καμπύλης V'/V με αυτή που καταγράφηκε όταν ο ασθενής αφηνόταν να εκπνεύσει στον ατμοσφαιρικό αέρα. Με PEEP ο προσδιορισμός του PEP γινόταν με τη σύγκριση της καμπύλης V'/V στο συγκεκριμένο επίπεδο με την αντίστοιχη που καταγράφονταν μετά τη μείωση του PEEP κατά 2 cm H₂O. Η σύγκριση των δύο καμπυλών γινόταν θεωρώντας ότι ο τελοεισπνευστικός όγκος ήταν όμοιος^{8,10,11}. Εάν η εκπνευστική ροή ήταν μεγαλύτερη μετά τη μείωση της οδηγού πίεσης (μείωση της PEEP κατά 2cm H₂O ή απομάκρυνσης του αναπνευστικού κυκλώματος) θεωρούνταν ότι ο ασθενής δεν είχε PEP. Αντιθέτως η ύπαρξη PEP τεκμηριωνόταν εάν μετά τη μείωση της οδηγού πίεσης η εκπνευστική ροή δεν μεταβαλλόταν.

Βήμα 2. Προσδιορισμός του μοντέλου εκπνοής

Σε κάθε επίπεδο PEEP καταγράφηκε η καμπύλη V'/V. Ο εκπνεόμενος όγκος από τη μέγιστη εκπνευστική ροή έως το τέλος της εκπνοής χωρίστηκε σε 5 ίσα διαδοχικά τμήματα. Καθένα από τα τμήματα αυτά μελετήθηκε ξεχωριστά θεωρώντας ότι έχει σταθερή ενδοτικότητα και εκπνευστική αντίσταση. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της παλινδρόμησης ανάλυσης, σε καθένα από τα πέντε τμήματα αυτά υπολογίστηκε η κλίση της καμπύλης V/V'. Κατά τη διάρκεια παθητικής εκπνοής ο λόγος αυτός αντιπροσωπεύει τη σταθερά χρόνου (time constant, τ) που είναι ίση με το γινόμενο Rtot x Crs, (όπου

Rtot οι συνολικές εκπνευστικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος και Crs η στατική εκπνευστική ενδοτικότητα)^{6,12,13}. Οι Rtot είναι το άθροισμα της αντίστασης του τραχειοσωλήνα (Rtube), των αντιστάσεων του εκπνευστικού κυκλώματος του αναπνευστήρα (Rvent) και των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος (Rrs). Οι Rtot για καθένα από τα αντίστοιχα τμήματα όγκου υπολογίστηκαν από το λόγο τε/Crs, όπου Crs η εκπνευστική ενδοτικότητα που υπολογίστηκε με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης από την κλίση της εκπνευστικής καμπύλης P-V για το αντίστοιχο τμήμα όγκου. Σημειώνεται ότι, για να είναι δυνατή η ανάλυση της καμπύλης P-V που είχε καταγραφεί σε κάθε επίπεδο PEEP με βάση τις μετρούμενες τιμές πίεσης και όγκου εφαρμόστηκε η σιγμοειδής εξίσωση που έχει προταθεί από τους Venega και συν.¹⁴⁻¹⁶, έτσι ώστε να έχουμε αρκετά σημεία για τη γραμμική παλινδρόμηση (Εικόνα 1).

Στα τμήματα όγκου στα οποία δεν υπήρχε PEP τουλάχιστον κατά 95% του τμήματος η σταθερά χρόνου του αναπνευστικού συστήματος (τ_{rs}) υπολογίστηκε από τη σχέση τ_{rs} = Crs x R_{rs}. Οι Rrs υπολογίστηκαν από τις Rtot μετά την αφαίρεση Rtube και Rvent.

Εάν για κάποιο τμήμα όγκου υπήρχε η ένδειξη PEP, οι R_{rs} υπολογίστηκαν ως εξής:

A. Για τμήματα όγκου στα οποία υπήρχε PEP τουλάχιστον στο 95% του τμήματος οι R_{rs} θεωρήθηκε ότι είναι ίσες με Rtot.

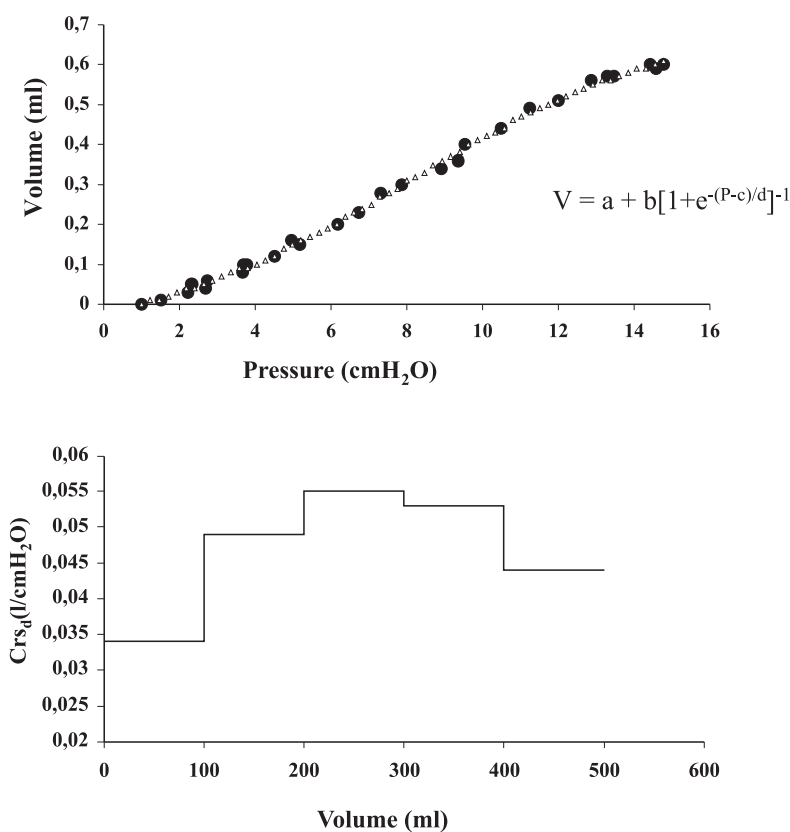
B. Επί ενδείξεως παρουσίας PEP σε ένα ποσοστό του τμήματος όγκου οι R_{rs} υπολογίστηκαν από την εξίσωση: R_{rs} = Rrs_{ΠΡ} x ΠΡ + Rrs_{ΜΠΡ} x ΜΠΡ,

όπου Rrs_{ΠΡ} και Rrs_{ΜΠΡ} οι εκπνευστικές αντιστάσεις στο τμήμα του όγκου που υπήρχε περιορισμός ροής και σε αυτό που δεν υπήρχε, αντίστοιχα. ΠΡ και ΜΠΡ είναι το ποσοστό του τμήματος (%) στο οποίο υπήρχε ή όχι PEP, αντίστοιχα.

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με την πολυπαράγοντική ανάλυση της μεταβλητότητας (ANOVA). Η τιμή p < 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με ZEEP η μέση τιμή του εκπνεόμενου όγκου στη αναπνοή μελέτης ήταν 0,56 ± 0,061. Με την εφαρμογή των τριών επιπέδων PEEP η μέση τιμή του εκπνεόμενου όγκου στην αναπνοή μελέτης ήταν 0,54 ± 0,07,



Εικόνα 1. Άνω: Στατική εκπνευστική καμπύλη πίεσης-όγκου του αναπνευστικού συστήματος σε έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή. Κλειστοί κύκλοι: Καμπύλη δεδομένων. Ανοιχτά τρίγωνα: Σημεία που ελήφθησαν μετά από την εφαρμογή της σιγμοειδούς εξίσωσης. Κάτω: Εκπνευστική ενδοτικότητα (Crs) υπολογισμένη με γραμμική παλινδρόμηση των δεδομένων που ελήφθησαν από τη σιγμοειδή εξίσωση για καθένα από τα τμήματα όγκου (100 ml το κάθε ένα, 1 μέχρι 5). Τα βέλη δείχνουν την πορεία της εκπνοής. Ανατρέξτε στο κείμενο για περισσότερες λεπτομέρειες.

0,53±0,07 και 0,52±0,07 L για τιμές PEEP 5, 10, 15 cm H₂O, αντίστοιχα. Η μέση τιμή των υπό εξέταση τμημάτων ήταν 0,10±0,01, 0,10±0,01, 0,10±0,02 και 0,09±0,01 ml για PEEP 0, 5, 10, 15 cm H₂O, αντίστοιχα.

Με ZEEP 9 ασθενείς εμφάνισαν ΠΕΡ. Σε 8 ασθενείς υπήρχε ένδειξη ΠΕΡ σε όλο το τελευταίο τμήμα όγκου, ενώ σε 6 ασθενείς ΠΕΡ υπήρχε και στο τέταρτο τμήμα όγκου σε ποσοστό 25-44% του συνολικού όγκου του τμήματος. Η εφαρμογή PEEP εξαφάνισε τον ΠΕΡ σε όλους τους ασθενείς.

Για δεδομένο τμήμα του εκπνεόμενου όγκου οι R_{tube} και οι R_{vent} διέφεραν περίπου κατά 1 και 0,5 cm H₂O/l/sec, αντίστοιχα. Στο πρώτο τμήμα η μέση τιμή της R_{tube} ήταν 4,6±0,8, 4,8±0,8, 4,8±0,9 και 5,0±0,8 cm H₂O/l/sec, αντίστοιχα με 0, 5, 10 και 15 cm H₂O και ελαττώθηκαν σε 0,8±0,2, 0,9±0,2, 0,9±0,3 και 0,9±0,2 cm

H₂O/l/sec στο πέμπτο τμήμα. Οι αντίστοιχες τιμές των R_{vent} στο πρώτο τμήμα ήταν 5,7±0,5, 4,5±0,7, 4,6±0,7 και 4,5±0,7 και ελαττώθηκαν σε 3,3±1,1, 3,6±1,1, 3,3±1,0 και 3,4±1,1 στο πέμπτο.

Με ZEEP η τε μειώθηκε σημαντικά από την αρχή (1^ο τμήμα όγκου) προς το τέλος (5ο τμήμα όγκου) της εκπνοής (Πίνακας 2). Η διαφορά αυτή στη τε από την αρχή προς το τέλος της εκπνοής μειώθηκε προοδευτικά με την αύξηση της PEEP, έτσι ώστε με PEEP 10 και 15 cm H₂O, η τε ήταν σχεδόν σταθερή σε όλη τη διάρκεια της εκπνοής. Με ZEEP η Crs ήταν σχετικά χαμηλή στο πρώτο και πέμπτο τμήμα του όγκου. Η μέγιστη τιμή Crs παρατηρήθηκε στο μέσο της εκπνοής (3^ο τμήμα όγκου). Με PEEP 15 cm H₂O η Crs αυξήθηκε προοδευτικά από την αρχή προς το τέλος της εκπνοής. Ανεξάρτητα από το επίπεδο PEEP οι R_{tot} ήταν σημαντικά μεγαλύτερες

Πίνακας 2. Σταθερά χρόνου (τ_e), εκπνευστική ενδοτικότητα (Crs) και ολικές εκπνευστικές αντιστάσεις (R_{tot}) των διαδοχικών τμημάτων όγκου (1-5) με διάφορα επίπεδα PEEP

PEEP (cmH ₂ O)	0	5	10	15
Τμήμα όγκου				
τ_e (sec)				
1	0,91±0,3*	0,81±0,2*	0,70±0,2 ⁺	0,65±0,2 ⁺
2	0,88±0,3*	0,81±0,2*	0,76±0,2	0,70±0,2 ⁺
3	0,85±0,3*	0,83±0,3*	0,81±0,3	0,70±0,2 ⁺
4	0,78±0,2	0,73±0,2	0,74±0,3	0,70±0,3 ⁺
5	0,70±0,2	0,68±0,2	0,71±0,3	0,64±0,2
Crs (l/cm H ₂ O)				
1	0,047±0,02	0,048±0,01	0,040±0,01* ⁺	0,036±0,01* ⁺
2	0,054±0,02*	0,057±0,02*	0,052±0,02	0,045±0,01*
3	0,058±0,02*	0,061±0,02*	0,057±0,02	0,051±0,02
4	0,055±0,01*	0,060±0,02*	0,059±0,02	0,055±0,02
5	0,045±0,01	0,053±0,01	0,057±0,02 ⁺	0,054±0,02 ⁺
R_{tot} (cm H ₂ O/l/sec)				
1	20,15±3,3*	17,43±3,3*	17,10±3,6*	19,06±3,33*
2	16,61±3,6	14,33±2,0	14,84±2,2	15,67±1,9
3	14,79±2,6	13,63±1,4	14,05±2,7	13,89±1,6
4	14,30±2,0	12,34±2,0 ⁺	12,40±1,4 ⁺	12,64±2,1 ⁺
5	15,99±2,9	12,75±1,7 ⁺	12,30±1,8 ⁺	11,97±2,8 ⁺

* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την τιμή του πέμπτου τμήματος όγκου

+ Στατιστικά σημαντική διαφορά από την τιμή του αντίστοιχου τμήματος όγκου με ZEEP.

στην αρχή της εκπνοής. Με ZEEP οι R_{tot} στο 5^ο τμήμα όγκου ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες μετά από εφαρμογή διαφόρων επιπέδων PEEP.

Με ZEEP η τ_{rs} και οι Rrs αυξήθηκαν σημαντικά στο τέλος της εκπνοής (Πίνακας 3). Συγκριτικά με το 1^ο τμήμα όγκου, η τ_{rs} στο 5^ο τμήμα ήταν υψηλότερη κατά 55,5 ± 31,3%, ενώ η αντίστοιχη αύξηση για τις Rrs ήταν 63,9 ± 45%. Με PEEP οι Rrs διατηρήθηκαν σχετικά σταθερές κατά τη διάρκεια της εκπνοής, με αποτέλεσμα η διαφορά της τ_{rs} μεταξύ της αρχής και του τέλους της εκπνοής να μειωθεί σημαντικά.

Η μέση τ_e και τ_{rs} (μέση τιμή των πέντε τμημάτων για κάθε επίπεδο PEEP) απεικονίζεται στην εικόνα 2. Όπως φαίνεται η μέση τ_e και τ_{rs} μειώθηκαν σημαντικά με την αύξηση της PEEP από 0 στα 15 cm H₂O.

Σε σύγκριση με τον τελoεκπνευστικό όγκο πνεύμονα (ΤΟΠ) με ZEEP, ο ΤΟΠ αυξήθηκε προοδευτικά με την αύξηση της εφαρμοζόμενης PEEP. Η αύξηση αυτή ήταν κατά μέσο όρο 0,27±0,1, 0,61±0,2, 1,00±0,33 L με PEEP 5, 10, 15 cm H₂O αντίστοιχα.

Η καταγραφή της συνολικής καμπύλη P-V για όλους

τους ασθενείς σε κάθε επίπεδο PEEP έδειξε μία σημαντική μετατόπιση προς τα πάνω υποδηλώνοντας επιπλέον επιστράτευση κυψελίδων (Εικόνα 3).

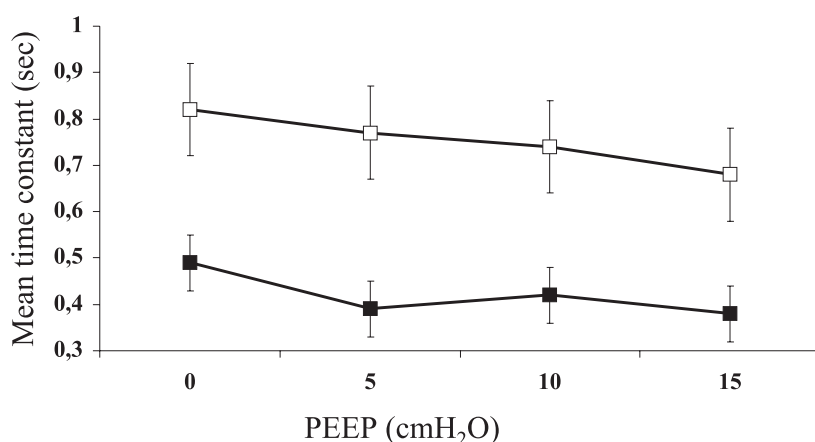
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κυριότερα αποτελέσματα που εξάγονται από αυτή τη μελέτη είναι: 1) Με ZEEP το αναπνευστικό σύστημα στους ασθενείς με ARDS συμπύσσεται δια μέσου του ενδοτραχειακού σωλήνα και του εκπνευστικού κυκλώματος του αναπνευστήρα προς την ατμόσφαιρα ανομοιογενώς, με ρυθμό που αυξάνεται προοδευτικά προς το τέλος της εκπνοής. 2) Η ανομοιογένεια στο ρυθμό σύμπτυξης ελαττώνεται όσο αυξάνεται η PEEP. 3) Με ZEEP, το αναπνευστικό σύστημα συμπύσσεται προς τον ενδοτραχειακό σωλήνα επίσης ανομοιογενώς, αλλά ο ρυθμός σύμπτυξης προοδευτικά ελαττώνεται προς το τέλος της εκπνοής. Αυτός ο αργότερος ρυθμός οφείλεται σε σημαντική αύξηση στις εκπνευστικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος που παρατηρούνται σε χαμηλούς όγκους πνεύμονα. 4) Με PEEP, οι εκ-

Πίνακας 3. Σταθερά χρόνου (τ_e) και αντιστάσεις (Rrs) του αναπνευστικού συστήματος των διαδοχικών τμημάτων όγκου (1-5) με διάφορα επίπεδα PEEP.

PEEP (cmH ₂ O)	0	5	10	15
<i>Τμήμα όγκου</i>				
	τ_e (sec)			
1	0,44±0,1*	0,37±0,1	0,34±0,2*	0,33±0,1
2	0,40±0,1*	0,36±0,1	0,38±0,1	0,35±0,1
3	0,41±0,2*	0,41±0,2	0,44±0,2	0,37±0,1
4	0,53±0,2*	0,39±0,1	0,44±0,2	0,42±0,2
5	0,68±0,2	0,44±0,1 ⁺	0,48±0,2 ⁺	0,41±0,2 ⁺
	Rrs (cm H ₂ O/l/sec)			
1	9,88±2,6*	8,10±2,8	8,11±3,0	9,81±3,3
2	7,67±2,9*	6,22±1,8	7,51±2,0	7,92±1,7
3	7,20±2,2*	6,65±1,6	7,83±2,6	7,45±1,8
4	9,78±2,0*	6,66±1,9 ⁺	7,38±1,3 ⁺	7,58±2,0 ⁺
5	15,41±2,9	8,31±1,6 ⁺	8,16±1,8 ⁺	7,73±2,4 ⁺

Ανατρέξτε στον πίνακα 2 για τη στατιστική διαφορά.

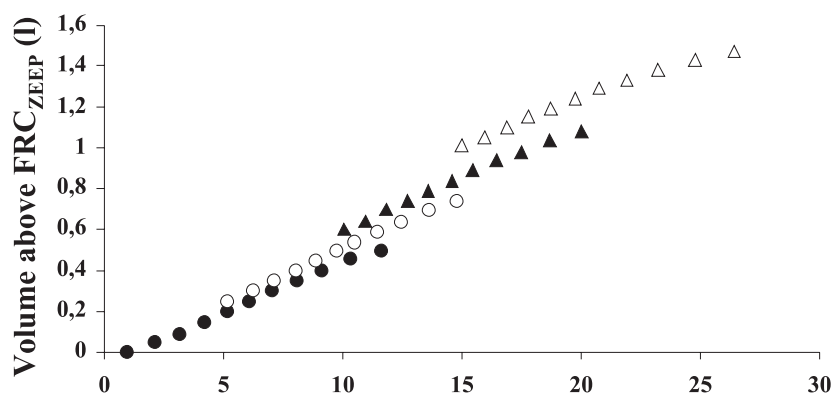


Εικόνα 2. Μέση σταθερά χρόνου και σταθερή απόκλιση όλων των τμημάτων ανάλογα με το επίπεδο της PEEP. Ανοιχτά τετράγωνα: Μέση σταθερά χρόνου τ_e (για τα πέντε τμήματα όγκου). Κλειστά τετράγωνα: Μέση τ_{rs} (για τα πέντε τμήματα όγκου).

πνευστικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος παρέμειναν σχετικά σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της εκπνοής, οδηγώντας έτσι σε σημαντική ελάττωση της ανομοιογένειας του ρυθμού σύμπτυξης. 5) Ο συνολικός ρυθμός σύμπτυξης του αναπνευστικού συστήματος είτε προς την ατμόσφαιρα είτε προς στον ενδοτραχειακό σωλήνα αυξάνεται όσο αυξάνεται το επίπεδο εφαρμοζόμενης PEEP. 6) Με και χωρίς PEEP η εκπνευστική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος δεν είναι σταθερή.

Με ZEEP, 9 από τους 10 ασθενείς εμφάνισαν ΠΕΡ.

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα μιας πρόσφατης μελέτης των Koutsoukou και συν.⁸ Στην παρούσα μελέτη αποδείξαμε επιπλέον, ότι σε όλες τις περιπτώσεις ο ΠΕΡ, εξαφανίστηκε με την εφαρμογή PEEP, έστω και της τάξης των 5 cm H₂O, εύρημα που υποδηλώνει ότι ΠΕΡ εμφανίζεται σε χαμηλούς όγκους πνεύμονα. Επί παρουσίας ΠΕΡ η μέτρηση των εκπνευστικών αντιστάσεων με βάση τη διαφορά πίεσης μεταξύ στόματος και κυψελίδων είναι αναξιόπιστη⁹. Ο υπολογισμός των εκπνευστικών αντιστάσεων στους ασθενείς με ARDS, περιπλέκεται ακόμη περισσότερο, επειδή η



Εικόνα 3. Μέση εκπνευστική καμπύλη πίεσης-όγκου σε διαφορετικά επίπεδα PEEP, υπολογιζόμενη μετά από λήψη μέσων τιμών πίεσης και όγκου στην αρχή, μέσο και τέλος του κάθε τμήματος όγκου. Ο όγκος αναφέρεται στην παθητική FRC (FRC_{ZEEP}). Για διευκόλυνση της παρουσίασης οι σταθερές αποκλίσεις έχουν παραληφθεί. Κλειστοί κύκλοι: PEEP 0 (ZEEP). Ανοιχτοί κύκλοι: PEEP 5 cm H₂O. Κλειστά τρίγωνα: 10 cm H₂O PEEP. Ανοιχτά τρίγωνα: 15 cm H₂O PEEP.

σχέση πίεσης-όγκου κατά την εκπνοή δεν είναι γραμμική, μη επιτρέποντας τον υπολογισμό της κυψελιδικής πίεσης χρησιμοποιώντας σταθερή τιμή ελαστικότητας. Με βάση τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι κατά τον υπολογισμό των εκπνευστικών αντιστάσεων σε ασθενείς με ARDS θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τόσο ο PEEP, όσο και η απουσία γραμμικότητας στη σχέση P-V. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που έλαβε υπόψη αυτούς τους δύο παράγοντες.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε συνεχόμενα τμήματα όγκου μεγέθους περίπου 100 ml (110-60 ml). Σε αυτά τα σχετικά μικρά τμήματα όγκου, η σχέση V/V' ήταν με μεγάλη ακρίβεια γραμμική με τιμή του r που πλησίαζε τη μονάδα (>0,98). Γι' αυτό και θεωρήσαμε ότι η μεταβολή του όγκου σε αυτό το μικρό τμήμα θα μπορούσε επαρκώς να περιγραφεί με μια τιμή σταθερού χρόνου.

Η εκπνευστική στατική ενδοτικότητα ήταν διαφορετική σε καθένα από τα συνεχόμενα τμήματα όγκου. Η μη γραμμική συμπεριφορά της σχέσης P-V κατά την εισπνοή έχει περιγραφεί σε πειραματόζωα μετά από καταστροφή του επιφανειοδραστικού παράγοντα¹⁷. Επιπλέον, σε ασθενείς με οξεία βλάβη πνεύμονα¹⁸ και σε απομονωμένους πνεύμονες κουνελιών μετά από αφαίρεση του επιφανειοδραστικού παράγοντα¹⁹, η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος βρέθηκε ότι είναι εξαρτώμενη από τον όγκο. Από όσο γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αποδεικνύει ότι η σχέση P-V είναι μη γραμμική και κατά τη διάρκεια της εκ-

πνοής. Ο παρατηρούμενος τύπος μεταβολών στη Crs κατά την εκπνοή είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια. Η αύξηση της Crs στην εκπνοή θα μπορούσε να οφείλεται είτε στη μείωση της υπερδιάτασης είτε στο κλείσιμο κυψελίδων που είχαν διανοιχτεί νωρίτερα στο τέλος της εισπνοής⁷. Το τελευταίο ενδεχόμενο φαίνεται πολύ πιθανό με ZEEP ή χαμηλό επίπεδο PEEP, ιδίως εάν ληφθεί υπόψη ότι η πίεση σύγκλεισης των κυψελίδων είναι συνήθως χαμηλότερη από την αντίστοιχη πίεση διάνοιξής τους²⁰. Αυτό σημαίνει, ότι κατά τη διάρκεια της εκπνοής, συγκριτικά με την εισπνοή, περισσότερες κυψελίδες θα είναι ανοικτές για την ίδια τιμή στατικής πίεσης. Αυτό το φαινόμενο πιθανά ενισχύεται κατά την έναρξη της εκπνοής όπου οι πιέσεις είναι σχετικά υψηλές και η ενδοτικότητα χαμηλή⁷. Όσο η εκπνοή προχωρά περισσότερες κυψελίδες κλείνουν, αυξάνοντας έτσι την Crs. Στο τέλος της εκπνοής το τμήμα του πνεύμονα που παραμένει ανοιχτό είναι σχετικά μικρό, οδηγώντας έτσι σε ελάττωση της Crs. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι η Crs αυξάνεται σημαντικά στο τέλος της εκπνοής με την αύξηση της PEEP. Πράγματι, σε υψηλά επίπεδα PEEP, η Crs προοδευτικά αυξανόταν από την αρχή προς το τέλος της εκπνοής. Αν και η αύξηση της Crs θα μπορούσε να αποδοθεί σε μείωση της υπερδιάτασης, θεωρούμε ως τον επικρατέστερο μηχανισμό, το κλείσιμο κυψελίδων που είχαν επιστρατευτεί, αφού για μια δεδομένη κυψελιδική πίεση ο όγκος του πνεύμονα ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με PEEP 15 cm H₂O από ότι με PEEP 10 cm H₂O. Επιπλέον, για

έναν συγκεκριμένο πνευμονικό όγκο η Cts ήταν σημαντικά υψηλότερη με PEEP 15 cm H₂O από ότι με PEEP 10 cm H₂O, ενώ η κυψελιδική πίεση και κατά συνέπεια η διαπνευμονική πίεση ήταν χαμηλότερες. Από την άλλη πλευρά, εάν η ελάττωση της υπερδιάτασης αποτελούσε τον κύριο μηχανισμό για την παρατηρούμενη αύξηση της Cts κατά την εκπνοή, θα περιμέναμε παρόμοιες Cts και κυψελιδικές πιέσεις για έναν δεδομένο κυψελιδικό όγκο μεταξύ των δύο υψηλότερων επιπέδων PEEP.

Σε ZEEP, το αναπνευστικό σύστημα φαίνεται να συμπύσσεται προς τον ατμοσφαιρικό αέρα με ανομοιογενή τρόπο και με ρυθμό που προοδευτικά αυξάνεται προς το τέλος της εκπνοής. Αυτός ο τρόπος σύμπτυξης οφειλόταν αποκλειστικά στην παρουσία του ενδοτραχειακού σωλήνα και του εκπνευστικού κυκλώματος του αναπνευστήρα, τα οποία επηρέαζαν την αρχική φάση της εκπνοής όπου οι ροές ήταν σχετικά υψηλές. Ο ρυθμός με τον οποίο το αναπνευστικό σύστημα συμπύσσεται προς τον ενδοτραχειακό σωλήνα ήταν διαφορετικός και εμφάνιζε προοδευτική ελάττωση προς το τέλος της εκπνοής. Η επιβράδυνση του ρυθμού σύμπτυξης σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους, φαίνεται ότι οφείλεται στην αυξημένη αντίσταση στη ροή αέρα, επειδή η εκπνευστική ενδοτικότητα ήταν χαμηλότερη στο τέλος της εκπνοής. Πράγματι, η εκπνευστική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος αυξήθηκε σημαντικά στους χαμηλούς όγκους πνεύμονα, γεγονός που πιθανώς αντανακλά κλείσιμο ή στένωση μικρών αεραγωγών.

Ο ρυθμός σύμπτυξης παρουσίασε σημαντικές μεταβολές ανάλογα με το επίπεδο της εφαρμοζόμενης PEEP. Η ανομοιογένεια σύμπτυξης του αναπνευστικού συστήματος στην ατμόσφαιρα εμφάνισε προοδευτική εξομάλυνση με την αύξηση του PEEP. Αυτά τα ευρήματα είναι σύμφωνα με εκείνα των Guttman και συνεργατών⁶, οι οποίοι περιέγραψαν ένα σταθερό πρότυπο σύμπτυξης σε ασθενείς με ARDS σε μηχανικό αερισμό, με επίπεδο εφαρμοζόμενης PEEP 12 cm H₂O. Η παρούσα μελέτη δείχνει επιπλέον ότι η ομοιογένεια στη σύμπτυξη του πνεύμονα οφειλόταν σε μια προοδευτική αύξηση της Cts και αντίστοιχη ελάττωση των ολικών αντιστάσεων των αεραγωγών κατά το τέλος της εκπνοής. Σε

σύγκριση με ZEEP, η εφαρμογή PEEP βελτίωσε σε σημαντικό βαθμό την ανομοιογένεια στη σύμπτυξη. Αυτό οφειλόταν στη σημαντική επίδραση της PEEP στις Rrs, οι οποίες παρέμεναν σταθερές κατά τη διάρκεια της εκπνοής και σε επίπεδα σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με αυτά που παρατηρήθηκαν με ZEEP. Είναι πιθανό, ότι η εφαρμογή PEEP οδήγησε σε ελάττωση των εκπνευστικών αντιστάσεων παρεμποδίζοντας τη σύγκλειση ή τη στένωση των μικρών αεραγωγών^{21,22}. Σε σχέση με το ZEEP, ο ρυθμός σύμπτυξης είτε στην ατμόσφαιρα είτε στον ενδοτραχειακό σωλήνα, ήταν γρηγορότερος με την εφαρμογή PEEP. Η διαφορά αυτή ήταν ουσιαστική σε υψηλά επίπεδα PEEP. Πράγματι, η μέση τε όλων των τμημάτων των πνευμονικών όγκων ελαττώθηκε κατά 18% όταν η PEEP αυξήθηκε από 0 σε 15 cm H₂O, ενώ η αντίστοιχη τιμή αύξησης για τη μέση τε_{rs} ήταν 23%.

Η ελάττωση των εκπνευστικών αντιστάσεων που παρατηρήθηκε με PEEP έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης των Pesenti και συν.²³, οι οποίοι έδειξαν ότι σε ασθενείς με ARDS η εφαρμογή PEEP οδήγησε σε αύξηση των εκπνευστικών αντιστάσεων. Στη μελέτη αυτή όμως, οι συγγραφείς υπολόγισαν τις εκπνευστικές αντιστάσεις θεωρώντας ότι η ενδοτικότητα ήταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια της εκπνοής, ενώ επιπλέον δεν ελήφθη υπόψη η πιθανότητα παρουσίας ΠΕΡ. Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει καθαρά ότι η εκπνευστική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος καθ' όλη τη διάρκεια της εκπνοής δεν είναι σταθερή και επιπλέον ότι η πλειονότητα των ασθενών με ARDS, εμφανίζουν ΠΕΡ σε μικρούς όγκους πνεύμονα.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι ο ρυθμός σύμπτυξης του πνεύμονα σε ασθενείς με ARDS είναι ανομοιογενής κυρίως εξαιτίας της σημαντικής αύξησης της αντίστασης των αεραγωγών σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους. Με την εφαρμογή PEEP οι εκπνευστικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος παραμένουν σχετικά σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της εκπνοής, με αποτέλεσμα ο πνεύμονας να συμπύσσεται ομοιογενώς και με ταχύτερο ρυθμό.

SUMMARY

Lung collapse pattern in adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) - The effect of PEEP***E. Kondili, G. Prinianakis, I. Athanasakis, D. Georgopoulos***

*The lung collapse pattern was studied in 10 intubated adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Tracheal pressure (Ptr), airway pressure (Paw), airflow (V') and volume (V) at four different PEEP levels (0, 5, 10, 15 cm H₂O) were continually recorded. Expiratory volume (passive expiration) was divided in four equal contiguous segments; time constant (τ_e) and static respiratory compliance (Crs) of each segment were separately calculated using linear regression analysis of V/V' and V/Ptr ratios, respectively. The τ_e /Crs ratio was used for the calculation of total expiratory resistance (R_{tot}, the sum of the respiratory system resistance [Rrs], plus the endotracheal tube airflow resistance [R_{tube}], plus the ventilator circuit resistance [R_{vent}]). In the presence of expiratory flow limitation, Rrs was assumed equal to R_{TOT}. If no expiratory flow limitation was documented, Rrs was calculated as R_{tot} minus the sum of R_{tube} plus R_{vent}. The time constant of the respiratory system (τ_{rs}) is represented by the product of Rrs and Crs. At zero PEEP (ZEEP), τ_{rs} was shown to increase significantly from the beginning toward the end of expiration ($\Delta\tau_{rs}$ 55.5±31%) due to the marked increase in Rrs (ΔRrs 63.9±45%). When PEEP was applied, Rrs was maintained relatively constant throughout expiration, the collapse rate of the respiratory system increased and the difference in τ_{rs} from the beginning toward the end of expiration reduced. Conclusively, the lungs of ARDS patients demonstrate a nonhomogeneous collapse rate during expiration as a result of a marked increase in respiratory system resistance observed in low lung volumes. The use of PEEP leads to a homogeneous and higher lung collapse rate. **Pneumon 2002, 15(2)147-157.***

Key words: ARDS, PEEP, lung collapse, expiratory flow

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson LD, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R and the Consensus Committee. American-European consensus conference on ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1994, 149: 818-824.
- Marini JJ, Evans TW. Round table conference: acute lung injury, 15th-17th March 1997 Brussels, Belgium. Intensive Care Med 1998, 24: 878-883.
- Marini JJ. Lung mechanics in the adult respiratory distress syndrome. Recent conceptual advances and implications for management. Clin Chest Med. 1990, 11: 673-690.
- Wright PE, Bernard GR. The role of airflow resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1989, 139: 1169-1174.
- Pelosi P, Crotti S, Brazzi L, Gattinoni L. Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us? Eur Respir J 1996, 9: 1055-1062.
- Guttmann J, Eberhard L, Fabry B, Bertschmann W, Zeravik J, Adolph M, Eckart J, Wolff G. Time constant/volume relationship of passive expiration in mechanically ventilated ARDS patients. Eur Respir J 1995, 8: 114-120.
- Hickling KG. Best compliance during a decremental but not incremental positive end-expiratory pressure trial is related to open lung positive end-expiratory pressure. A mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. Am J Respir Crit Care Med 2001, 163: 69-78.
- Koutsoukou A, Armaganidis A, Stavrakaki-Kallergi C, Vassilakopoulos T, Lymberis A, Roussos C, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure at zero positive end-expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2000, 161: 1590-6.
- Elliott EA, Dawson SV. Test of wave-speed theory of flow limitation in elastic tubes. J Appl Physiol 1977, 43: 516-522.
- Georgopoulos D, Giannouli E, Patakas D. Effects of ex-

- trinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med* 1993, 19: 197-203.
11. Valta P, Corbeil C, Lavoie A, Campodonico R, Koulouris N, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994, 150: 1311-7.
 12. Zin WA, Pengelly LD, Milic-Emili J. Single-breath method for measurement of respiratory mechanics in anesthetized animals. *J Appl Physiol* 1982, 52: 1266-1271.
 13. Guttman J, Eberhard L, Haberthur C, Mols G, Kessler V, Lichtwarck-Aschoff M, Geiger K. Detection of endotracheal tube obstruction by analysis of the expiratory flow signal. *Intensive Care Med* 1998, 24: 1163-1172.
 14. Venegas JG, Harris RS, Simon BA. A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve. *J Appl Physiol* 1998, 84: 389-95.
 15. Harris RS, Hess DR, Venegas JG. An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 432-439.
 16. Kondili E, Prinianakis G, Xoeing S, Chatzakis G, Georgopoulos D. Low flow pressure time curve in patients with ARDS. *Intensive Care Med* 2000, 26: 1756-1763.
 17. Lichtwarck-Aschoff M, Mols G, Hedlund AJ, Kessler V, Markstrom AM, Guttman J, Hedenstierna G, Sjostrand UH. Compliance is nonlinear over tidal volume irrespective of positive end-expiratory pressure level in surfactant-depleted piglets *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 2125-2133.
 18. Mols G, Brandes I, Kessler V, Lichtwarck-Aschoff M, Loop T, Geiger K, Guttman J. Volume-dependent compliance in ARDS: proposal of a new diagnostic concept. *Intensive Care Med* 1999, 25: 1084-1091.
 19. Mols G, Hermle G, Schubert J, Miekisch W, Benzing A, Lichtwarck-Aschoff M, Geiger K, Walmrath D, Guttman J. Volume-dependent compliance and ventilation-perfusion mismatch in surfactant-depleted isolated rabbit lungs. *Crit Care Med* 2001, 29: 144-151.
 20. Johnson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1172-1178.
 21. Otis DR, Petak F, Hantos Z, Fredberg JJ, Kamm RD. Airway closure and reopening assessed by the alveolar capsule oscillation technique. *J Appl Physiol* 1996, 80: 2077-2084.
 22. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J. Effects of positive end-expiratory pressure, lung volume, and inspiratory flow on interrupter resistance in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144: 538-543.
 23. Pesenti A, Pelosi P, Rossi N, Virtuani A, Brazzi L, Rossi A. The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome and in normal anesthetized subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144: 101-107.

Dependence of FEV₁ on preceding inspiration during methacholine challenge testing in asthmatic patients

N.G. Koulouris,
J. Milic-Emili*,
M. Gaga,
A. Rassidakis,
A. Koutsoukou,
P. Latsi,
J. Dimitroulis,
P. Rapakoulias,
J. Jordanoglou

Respiratory Function Laboratory, Department of Respiratory Medicine, University of Athens Medical School, "Sotiria" Hospital, Athens, Greece, and *Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Key Words: spirometry, standardization, lung mechanics, asthma, methacholine challenge, airway responsiveness.

ABSTRACT. *Background:* In normal subjects, and patients with obstructive and restrictive lung defects, flows during an FVC manoeuvre are higher after a fast inspiration without an end-inspiratory pause as compared to a slow inspiration with an end-inspiratory pause of approximately 5 s (time dependence of FVC). *Objective:* In the present study, we investigated the influence of these two manoeuvres on PEF and FEV₁ in asthmatic patients during methacholine challenge testing. *Methods:* Thirteen patients who were positive according to routine (non-standardized) methacholine challenge tests (PD₂₀ ≤ 1.57 mg) were studied. Their average (SD) lung function data were: FVC%pred = 94(15), FEV₁%pred = 76(17) and FEV₁/FVC% = 68(12). The patients performed the two types of FVC manoeuvres in random order before and at the last methacholine dose. *Results:* Using the standardized FVC manoeuvres (fast before/fast after and slow before/slow after), only 10 patients (77%) had a positive test, while all 13 patients were positive with the routine test. *Conclusion:* These data indicate that different results can be obtained, if instead of the standardized, the non-standardized manoeuvres during methacholine challenge tests are used. The use of non-standardized FVC manoeuvres may lead to over-, or at least theoretically, to underestimation of patients with bronchial hyperresponsiveness. Therefore, standardization of FVC manoeuvres during airway challenge testing is required. *Pneumon 2002, 15(2)168-175.*

INTRODUCTION

Extensive guidelines have been provided for the measurement procedure of airway responsiveness¹⁻⁵. In these guidelines, however, the inspiratory manoeuvre preceding the expiratory effort has not been standardized. Thus, in practice, the FVC manoeuvres performed during challenge testing may be preceded by: 1) maximal inspirations made at different speeds,

Correspondence:

Dr. N.G. Koulouris MD, PhD (London), Respiratory Function Laboratory, Department of Respiratory Medicine, University of Athens, "Sotiria" Hospital for Diseases of the Chest, 152 Messoghion Ave, Athens, GR-115 27, Greece, Tel: +30-10-777 8827, Fax: +30-10-777 0423, E-mail: koulunik@med.uoa.gr

and 2) variable pauses at full inspiration. However, several studies have shown that in normal subjects⁶⁻⁹ and patients with chronic obstructive pulmonary disease^{9,10}, asthma^{8,9} and lung restriction¹¹ the peak expiratory flow (PEF), FEV₁, and maximal expiratory flows at different lung volumes are significantly higher if the FVC manoeuvre is performed after a rapid lung inflation without an end-inspiratory pause (*manoeuvre 1; fast*) than after a slow inspiration with a 4-6 s end-inspiratory pause (*manoeuvre 2; slow*). This time dependence is probably mainly caused by stress relaxation and time constant inequalities within the lung⁶⁻¹⁴. These results dictate standardization of the inspiratory time history prior to the FVC manoeuvre.

In the present study we have performed a routine methacholine challenge in 13 patients with a history of asthma. As it is common practice, during this procedure the volume and time history prior to the FVC manoeuvre were not standardized. Additionally, before the routine test and at the dose of methacholine at which FEV₁ decreased by at least 20% (positive test), we measured FEV₁ using the standardized FVC manoeuvres 1 and 2. We hypothesized that our results might indicate that different responses can be obtained with the routine (non-standardized) as compared to standardized methacholine testing.

METHODS

We studied 13 consecutive patients (7 females) with a history of asthma diagnosed in the past according to the American Thoracic Society criteria¹⁵. These were referred to our laboratory for routine methacholine challenge testing having no absolute contraindication for the test. Their anthropometric characteristics and baseline lung function data are given in table 1. All subjects were in a stable clinical and functional state for at least 4 weeks preceding the study and were receiving their usual medication. Subjects on treatment refrained from any drug (i.e., inhaled bronchodilators and/or corticosteroids) at least from the day before testing. All patients had previous experience with respiratory manoeuvres and were non-smokers. Forced spirometry was measured with a screen pneumotachograph (Screenmate; Erich Jaeger GmbH & Co., Höchberg, Germany). The total lung ca-

Table 1. Anthropometric and pulmonary function data of 13 asthmatic patients

Age, yr	31 (11)
Weight, kg	69 (11)
Height, cm	169 (10)
Gender	6M, 7F
PEF, %pred	98 (24)
FVC, %pred	94 (15)
FEV ₁ , %pred	76 (17)
FEV ₁ /FVC, %	68 (12)
MMEF, %pred	61 (26)
TLC, %pred n=10	96 (9)
FRC, %pred	103 (21)
RV, %pred	100 (31)
TL, CO, %pred	96 (7)
KCO, %pred	112 (16)

Values are mean(SD). PEF: peak expiratory flow; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in one second; MMEF: forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC; TLC: total lung capacity; FRC: functional residual capacity; RV: residual volume; TLCO: diffusing capacity for carbon monoxide; KCO: transfer coefficient.

capacity (TLC) and its subdivisions were assessed by the helium dilution method, carbon monoxide transfer factor (TLCO) and transfer coefficient (KCO) by the single breath-hold method (P. K. Morgan, Kent, UK). The predicted spirometric values, static lung volumes, TLCO and KCO are from the European Coal and Steel Community^{1,2}. The study had the approval of the hospital's ethical committee and informed consent was obtained from all patients. The patients were not aware of the specific aim of the study.

For the routine methacholine challenge testing the European Community Respiratory Health Survey's (ECRHS) short protocol^{16,17} was employed. During the methacholine test FEV₁ and FVC were measured with a Biomedin spirometer (Biomedin srl, Padova, Italy). This device involves insertion of the mouthpiece into the mouth after inhalation to TLC, therefore does not allow recording of inspiratory manoeuvres preceding the FVC. Mefar MB3 Dosimeter (Mefar srl, Bovezzi, Italy) was used for the administration of methacholine solutions. Methacholine solutions were made up from lyophilized methacholine chloride (Provacholine, Hoffman La Ro-

che, Basel, Switzerland) by standard procedures^{16,17}.

During phase A and B for the standardized manoeuvres (see below), flow ($\dot{V}$) was measured at the mouth, through the heated (30° C) Screenmate pneumotachograph. In contrast to Biomedin spirometer, the use of the latter device allows the recording of the inspiratory manoeuvres prior to FVC. The response of the pneumotachograph, which was calibrated at the above temperature along with the Biomedin spirometer with the same 2L volume syringe, was linear over the range of flows used. The calibration factor was corrected for the fall in temperature (6-7° C) of the expired air on passing through the cooler pneumotachograph¹⁸. The flow signal was sampled at a rate of 100 Hz, using a data acquisition system with a built-in 16-bit analog-to-digital converter (AT-Codas; DATAQ Instruments, Inc., Akron, OH, USA) controlled by a computer (Toshiba T5200/100; Toshiba Inc., Tokyo, Japan). Volume (V) was obtained by numerical integration of the flow signal after correction for drift. The resulting maximal expiratory volume-time (t FVC) and MEFV curves were used for subsequent analysis.

Procedure

On the study day, all subjects were studied seated with a nose-clip on. To minimize variations of the maximal expiratory volume-time curves^{19,20}: 1) the first two manoeuvres were disregarded except the ones in phase B (see below), thus making the volume history of the subsequent curves about the same⁷⁻¹¹; 2) care was taken to keep the neck at a fixed neutral position²¹; 3) all subjects

were urged to maintain the maximal expiratory efforts for a similar duration⁷⁻¹¹ (Table 2); and 4) all subjects were studied at nearly the same time of the day²⁰. Before the methacholine challenge (*phase A*) each subject randomly performed two types of FVC manoeuvres (Table 2): a) *fast*: after a fast inspiration (mean flow of 2.59 l/s) without an end-inspiratory pause (*manoeuvre 1*), and b) *slow*: after a slow inspiration (mean flow of 0.53 l/s) with an end-inspiratory pause lasting ~5s (*manoeuvre 2*). It should be noted that closely similar results would have been obtained with a shorter (more realistic) pause as the stress relaxation phenomena (see discussion) are completed within 2s. However, the two manoeuvres were selected as such, in order to have comparable results with the previous reports⁶⁻¹¹. Each FVC manoeuvre was initiated from resting end-expiratory lung volume (FRC) after a period of tidal breathing through the screen pneumotachograph. All patients had been trained to perform these two manoeuvres prior to this study. For both manoeuvres, at least three FVC curves were obtained that fulfilled the ATS criteria¹⁹. The largest FVC and FEV₁ were selected from all the acceptable curves, while PEF was chosen from the acceptable curve that exhibited the largest sum of FVC plus FEV₁ ("best" test)¹⁹.

A short period after completing phase A, the patients underwent the standard routine methacholine challenge test^{17,18} with an independent member of the laboratory staff (chest physician). In this case the time history prior to the FVC manoeuvres was not controlled. Since during the routine methacholine challenge the FEV₁ was measured with a device (Biomedin Spirometer) which

Table 2. Variables characterizing the fast and slow forced vital capacity manoeuvres before and at last methacholine dose (n=13)

	Phase A (before challenge)		Phase B (last methacholine dose)	
	manoeuvre 1	manoeuvre 2	manoeuvre 1	manoeuvre 2
	fast	slow	fast	slow
IC, l	2.61 (0.73)	2.58 (0.72)	2.21 (0.62)	2.24 (0.72)
t I, s	1.04 (0.19)	5.31 (1.48)	1.15 (0.22)	4.83 (2.00)
V_T/t I, l/s	2.59 (0.87)	0.53 (0.22)	2.04 (0.78)	0.58 (0.41)
t p, s	0.07 (0.09)	4.99 (0.90)	0.04 (0.05)	4.92 (1.05)
t E, s	10.93 (1.28)	11.06 (1.31)	11.09 (2.07)	11.14 (2.23)

Values are mean(SD). IC: inspiratory capacity at which inspiration started; t I: duration of inspiration; V_T/t I: mean inspiratory flow; t p: duration of end-inspiratory pause; t E: duration of expiratory effort. There was no significant difference in IC and t E between *manoeuvres 1* and 2.

involves insertion of the mouthpiece into the mouth after inhalation to TLC, the subjects necessarily exhibited an end-inspiratory pause of variable time, depending on their coordination. Similarly, since the speed of inspiration to TLC was not standardized, the duration of the maximal inspiration prior to the FVC manoeuvre was necessarily variable. The routine challenge was stopped at the cumulative methacholine dose at which FEV₁ decreased by at least 20% (PD20) from *baseline* (positive test)^{17,18}. Immediately thereafter, the patients proceeded to phase B of the study. In contrast to phase A, this consisted in randomly performing fewer acceptable FVC manoeuvres, i.e., 1 slow and 1 fast, in order to maintain the bronchoconstrictor effect of methacholine.

In phases A and B the following variables were assessed from the maximal inspiration preceding the FVC manoeuvre: 1) inspiratory capacity (IC), 2) duration of inspiration (*t*_I), 3) mean inspiratory flow (VT/*t*_I), 4) duration of end-inspiratory pause (*t*_p), and 5) duration of forced expiration (*t*_E). The variables characterizing the fast and slow FVC manoeuvres during *phase A* and *B* are presented in Table 2.

Statistical analysis

Values reported are means (SD). The values of the

various variables were compared using the paired Student *t*-test. A value of $p \leq 0.05$ was taken as statistically significant. Linear regression analysis was performed using the least squares method (Sigma Stat 2.03, Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA).

RESULTS

The PD20 of the patients amounted to 0.28 ± 0.44 mg (range: 0.01-1.57) and in all of them was consistent with airway hyper-responsiveness^{17,18}.

The values of PEF and FEV₁ of the 13 patients were significantly higher with manoeuvre 1 than 2 both before and after methacholine challenge (Tables 3 & 4), in line with previous observations⁷⁻¹¹. Furthermore, as previously reported for asthmatic patients⁹, there were no significant differences in the percent changes of PEF and FEV₁ obtained before and after methacholine administration (Table 4).

In line with previous reports^{8,9}, both before and at the last methacholine dose the difference in FEV₁ between the fast and slow FVC manoeuvres, expressed as a percentage of FEV₁ slow, were similarly correlated to FEV₁ slow, expressed as percent of predicted FEV₁ (Figure 1).

Table 3. Individual values of FEV₁ measured during the routine test, and manoeuvres 1 and 2 before and at last methacholine dose

Patient #	Phase A (before challenge)		routine test		Phase B (at last methacholine dose)	
	manoeuvre 1	manoeuvre 2	baseline	last methacholine dose	manoeuvre 1	manoeuvre 2
	fast	slow			fast	slow
1	2.80	2.14	2.54	1.72	1.65	1.33
2	2.80	2.58	2.73	1.90	1.98	1.74
3	4.56	4.26	4.14	2.78	3.14	2.92
4	3.23	2.90	3.08	1.67	2.39	2.20
5	2.63	2.21	2.71	2.15	1.87	1.56
6	4.28	3.95	3.26	2.56	3.67	3.2
7	2.73	2.49	2.79	2.18	1.92	1.85
8	4.06	3.77	3.84	2.26	3.15	2.98
9	1.71	1.51	1.78	1.32	1.13	0.99
10	2.52	2.41	2.80	2.08	2.00	1.52
11	3.24	2.77	3.27	2.62	2.97	2.58
12	4.43	4.34	4.46	2.66	3.34	3.44
13	1.31	0.98	1.33	1.04	1.12	0.81
mean (SD)	3.10 (1.01)	2.79 (1.03)	3.04 (0.92)	2.07 (0.53)	2.33 (0.84)	2.09 (0.87)

Table 4. PEF and FEV₁ with manoeuvres 1 and 2 before and at last methacholine dose (n=13)

	Phase A (before challenge)				Phase B (last methacholine dose)			
	manoeuvre 1	manoeuvre 2	% change	p	manoeuvre 1	manoeuvre 2	% change	p
	fast	slow			fast	slow		
PEF, l/s	7.00 (2.12)	5.69 (1.74)	24 (13)	0.001	5.56 (1.91)	4.65 (1.53)	20 (16)	0.001
FEV ₁ , l	3.10 (1.01)	2.79 (1.03)	13 (10)	0.001	2.33 (0.84)	2.09 (0.87)	15 (11)	0.001

Values are mean (SD). %change, (fast-slow)/slow%. PEF: peak expiratory flow; FEV₁: forced expiratory volume in one second.

Based on the standardized (see below) FVC manoeuvres only 10 patients (77%) had a positive test (Table 5). Therefore, three patients (#6, 11, 13) who had a positive response during the routine (non-standardized) test, were not positive during the standardized tests. Furthermore, the patients with a positive test were the same using either the fast or slow FVC manoeuvre. Except in patient #10, the difference in % change in FEV₁ between the standardized fast (fast before/fast after) and slow (slow before/slow after) combination of FVC manoeuvres was less 4.7% (Figure 2).

DISCUSSION

In the present study we found that by using the standardized FVC manoeuvres only 10 patients (77%) had a positive methacholine test^{1-5,16-18} i.e., a fall in FEV₁ ≥ 20%

(Tables 3 & 5). Furthermore, the same 10 patients had a positive test using either the fast or slow standardized FVC manoeuvres (Figure 2). Similarly, three patients (#6, 11, 13) who were positive with the routine test, were not positive during both fast and slow standardized FVC manoeuvres at the same methacholine dose. These results indicate that using non-standardized as compared to standardized methacholine testing different results can be obtained.

An argument may arise on the small sample size of the study. However, the behavior of these 3 different patients must be explained even when a much bigger sample with no new different patients would have been obtained. Therefore, the authors considered unethical to continue the study.

Table 5 shows the percentage decrease in FEV₁ after the last dose of methacholine using various combinations

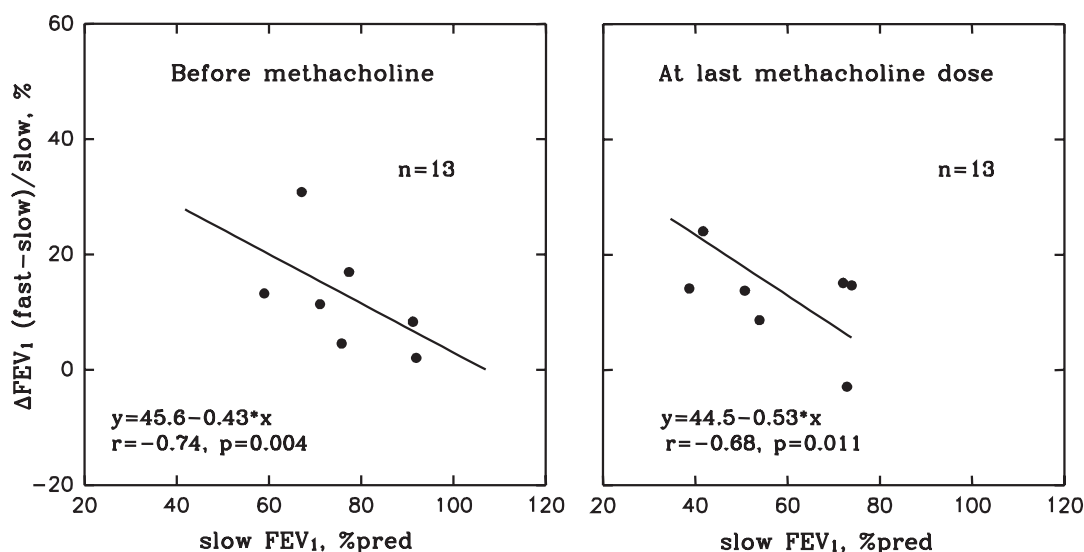


Figure 1. Relationship of % Δ FEV₁(fast-slow)/slow and severity of airways obstruction (slow FEV₁ %pred) before methacholine challenge (left) and at the last dose of methacholine testing (right).

Table 5. Percentage fall in FEV₁ and number of positive tests according to various combinations of fast and slow manoeuvres performed before and at the last dose of methacholine administration (n = 13)

	% fall in FEV ₁	positive tests	positive tests, (%)
(Fast Before-Fast After)/Fast Before	25 (9)	10/13	77
(Slow Before-Slow After)/Slow Before	26 (9)	10/13	77
(Fast Before-Slow After)/Fast Before	34 (9)	13/13	100
(Slow Before-Fast After)/Slow Before	15 (13)	6/13	46
Routine test (non standardized)	30 (9)	13/13	100

Values are mean (SD)

between fast and slow manoeuvres, and the number of positive tests that would have occurred with each combination. As previously noted, if the fast or slow FVC manoeuvre were made both before challenge and at the last dose of methacholine, 10 patients would have been labelled as positive responders at that dose. However, with a slow baseline manoeuvre and a fast at the last methacholine dose, only 6 patients would have exhibited a fall in FEV₁ ≥ 20%. In contrast, with the fast manoeuvre before and the slow after, all 13 patients would have been reported as responders, as was the case during the routine challenge test. Although we have no direct proof, it is likely that patients (#6, 11 and 13) exhibited such a fast-slow combination of FVC manoeuvres during the routine challenge test. In fact, as it is common practice,

in the latter condition the FEV₁ was measured with a device which required insertion of the mouthpiece into the mouth *after* inhalation to TLC. This necessarily involves an obligatory end-inspiratory pause which lasts a variable time, depending on the coordination of the subject. Furthermore, during the routine challenge test the speed of inspiration to TLC was not controlled, and hence it was also axiomatically variable. Since the speed of inspiration to TLC and the duration of the end-inspiratory pause were not controlled false responses to methacholine challenge would be expected.

The three patients (#6, 11 and 13), who were not responders with the standardized manoeuvres at the last methacholine dose, could have been positive at a higher dose. However, accurate determination of PD₂₀ is a pre-

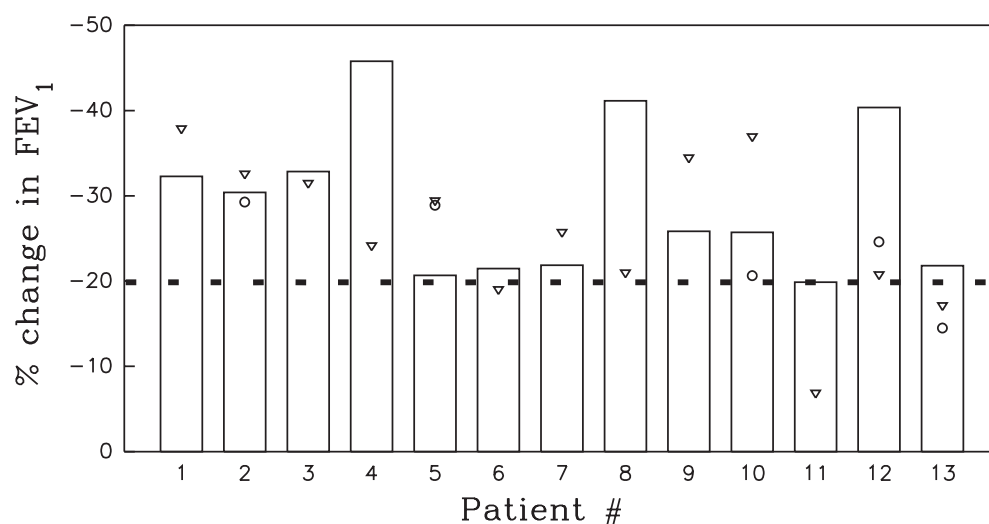


Figure 2. Bars: %change in FEV₁ at the end of the routine (non-standardized) methacholine test in each patient. Open circles: %change in FEV₁ with fast FVC manoeuvres; open triangles; %change in FEV₁ with slow manoeuvres with standardized tests. Dotted line: 20% fall in FEV₁ (positive test).

requisite for serial measurements of methacholine responsiveness²²⁻²⁴. Indeed, changes in PD₂₀ play an important role in the follow up of the effects of treatment and are used to predict when a reduction in treatment might be tried. Furthermore, serial measurements of PD₂₀ are commonly used to determine whether occupational exposure is the cause of workers asthma and to assess the effects of immunotherapy. Therefore, standardization of FVC manoeuvres during airway responsiveness should be mandatory.

At the start and at the end of the challenge the standardized and non-standardized manoeuvres were measured by different observers. Examining the data reported in Table 5, they do not seem to be far from the 20% fall and figure 2 shows that only one patient had a really big difference in response with the standardized manoeuvres from that with the routine test. In other words, the different results seem only a slight variation in PD₂₀ FEV₁. However, the differences in FEV₁ (Table 3 & 4) can not be explained on the variability of the measurement alone, as in all instances but one the values with the fast manoeuvres were higher. Although, there are several potential mechanisms^{6-14,25-30} which might explain the higher values of PEF and FEV₁ with manoeuvre 1 relative to 2 (differences in TLC, differences in expiratory effort, gas compression artifacts, gas density and gas composition, airway and parenchymal hysteresis, and time constant inequality within the lungs) the time dependence of the FVC manoeuvre appears to be mainly caused by differences in lung recoil due to viscoelastic behaviour (stress relaxation) of the pulmonary tissue⁶⁻¹⁴.

The concept of PD₂₀ FEV₁ may be an overly simplistic one if we want to diagnose the disease exclusively on it. Many scientists would be more interested on whether the routine not standardized tests may affect the entire bronchial dose-response curve rather than a single parameter like PD₂₀FEV₁, which may sometimes be misleading. Further studies are required to quantify the effect of the aforementioned factors on the time dependence of FVC during the entire procedure of bronchial challenge testing.

In conclusion, the results of the present study indicate that assessment of airway hyper-responsiveness and accurate determination of PD₂₀ require standardization of the FVC manoeuvres in order to minimize their variability.

REFERENCES

1. Quanjer PhH(ed). Standardized lung function testing. Bull Eur Physiopathol Respir 1983, 19(Suppl 5): 1-95.
2. Quanjer PhH (ed). Standardized lung function testing. Report Working Party "Standardization of Lung Function Tests", European Community for Coal and Steel. Eur Respir J, 1993, 6 (Suppl. 16): 1-100.
3. Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PhH. Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstriction agents. Bull Eur Physiopathol Respir 1983, 19: 495-514.
4. Cropp JA, Bernstein IL, Boushey HA, Hyde RW, Rosenthal RR, Spector SL, et al. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacological and antigenic agents. Am Thorac Soc News 1980, 6:11-19.
5. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation challenge test: tidal breathing method, laboratory procedure and standardization. Canadian Thoracic Society, Lund, Sweden, 1991.
6. Higenbottom T, Clark TJH. Influence of breath holding at total lung capacity on maximal expiratory flow measurements. Clin Sci 1981, 60:11-15.
7. D' Angelo E, Prandi E, and Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. J Appl Physiol 1993, 75:1155-59.
8. Wanger JS, Ikle DN, Cherniack RM. The effect of inspiratory maneuvers on expiratory flow rates in health and asthma: Influence of lung elastic recoil. Am J Respir Crit Care Med 1996, 153: 1302-8.
9. D' Angelo E, Milic-Emili J, Marazzini L. Effects of bronchomotor tone and gas density on time dependence of forced expiratory vital capacity maneuver. Am J Respir Crit Care Med 1996, 154: 1318-1322.
10. D' Angelo E, Prandi E, Marazzini L, Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration in patients with chronic obstruction pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994, 150: 1581-6.
11. Koulouris NG, Rapakoulas P, Rassidakis A, Dimitroulis J, Gaga M, Milic-Emili J, Jordanoglou J. Dependence of forced vital capacity manoeuvre on time course of preceding inspiration in patients with restrictive lung disease. Eur Respir J, 1997, 10: 2366-2370.
12. Melissinos CG, Webster P, Tien YK, Mead J. Time dependence of maximum flow as an index of nonuniform emptying. J Appl Physiol 1979, 47: 1043-1050.
13. Milic-Emili J and D' Angelo E. Effects of viscoelastic properties of respiratory system on respiratory dynam-

- ics. In: Control of Breathing and Its Modelling Perspective. Y Honda et al eds., Plenum Press, New York, 1992, p 341-345.
14. D' Angelo E, Robatto FM, Calderini E, Tavola M, Bono D, Torri G, Milic-Emili J. Pulmonary and chest wall mechanics in anesthetized paralysed humans. *J Appl Physiol* 1991, 70: 2602-2610.
 15. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136: 225-244.
 16. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Health Survey. *Eur Respir J* 1994, 7: 954-960.
 17. Chinn S, Burney P, Jarvis D, Luczynska C. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1997, 10: 2495-2501.
 18. Wanger J. Pulmonary function testing. A practical approach. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992.
 19. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry-1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 1107-1136.
 20. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144: 1202-1218.
 21. Melissinos CG, Mead J. Maximum expiratory flow changes induced by longitudinal tension of trachea in normal subjects. *J Appl Physiol* 1977, 43: 537-544.
 22. Hargreave FE, Ramsdale EH, Dolovich J. Measurement of airway responsiveness in clinical practice. In: Hargreave FE, Woolcock AJ, eds. Airway responsiveness: measurement and interpretation. Mississauga: Astra Pharmaceuticals Canada Ltd, 1985, p 122-6.
 23. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981, 36: 575-9.
 24. Sabina R, Löwhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyper-responsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82: 470-80.
 25. Jaeger MJ, Otis AB. Effects of compressibility of alveolar gas on dynamics and work of breathing. *J Appl Physiol* 1964, 19: 83-91.
 26. Ingram RH Jr, Schilder DP. Effect of gas compression on pulmonary pressure, flow, and volume relationship. *J Appl Physiol* 1966, 21: 1821-26.
 27. Krowka MJ, Enright PL, Rodarte JR, Hyatt RE. Effect of effort on measurement of forced expiratory volume in one second. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136: 829-833.
 28. Coates AL, Allen PD, Desmond KJ, Demizio DL. Sources of variation in FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149: 439-443.
 29. Park SS. Effect of effort versus volume on forced expiratory flow measurement. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138: 1002-1005.
 30. Degroodt EG, Quanjer PH, Wise ME. Influence of external resistance and minor flow variations on single breath nitrogen test and residual volume. *Bull Europ Physiopath Resp* 1983, 19: 267-272.

Επιβάρυνση στις οικογένειες ασθενών με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

**Β. Τσάρα,
Β. Λαζαρίδης*,
Β. Πασχίδου,
Ε. Σέρασλη,
Π. Κακαβέλας
Π. Χριστάκη**

Β' Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Π.Ν.Γ. Παπανικολάου,
*Ομάδα Ψυχοκοινωνικής Στήριξης Επαρχιακού Τύπου 2, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Λέξεις Κλειδιά: Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια, Μηχανικός Αερισμός, Χρόνια Οξυγονοθεραπεία, Επιβάρυνση, Οικογένεια, Γενική Υγεία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σε μέλη (56,7% σύζυγος, 33,3% παιδί) των οικογενειών 32 ασθενών με Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια υπό Χρόνια Οξυγονοθεραπεία ή και Μηχανικό Αερισμό, εκτιμήθηκε η αντικειμενική και υποκειμενική επιβάρυνση και η ψυχική κατάσταση (Δείκτης Γενικής Υγείας). Η μέση διάρκεια συμβίωσης με τον ασθενή ήταν 29,7 χρόνια και η συχνότητα καθημερινής επαφής 96%. Έκδηλη αντικειμενική επιβάρυνση στις κοινωνικές δραστηριότητες παρουσίασαν 57,7% των οικογενειών, στη διαχείριση νοικοκυριού 46,7%, στα οικονομικά 43,3%, στην εργασιακή απασχόληση 30% και στην ιατρική πληροφόρηση 27,6%. Η υποκειμενική επιβάρυνση αντίστοιχα ήταν διαφοροποιημένη σε μικρότερα ποσοστά. Οι στρατηγικές προσαρμογής των οικογενειών ήταν: Επαναπροσδιορισμός των στόχων 90%, παραίτηση 86,1%, παθητικότητα και ελπίδα 50% ενώ ενοχοποίηση 16,6% και αμφιθυμία 17%. Ο Δείκτης Γενικής Υγείας ήταν >4 στο 69,7% των συγγενών και είχε σημαντική συσχέτιση με την αντικειμενική επιβάρυνση στις κοινωνικές δραστηριότητες ($r=0,61$, $p<0,05$) και στην εργασιακή απασχόληση ($r=0,70$, $p<0,01$) ενώ υποκειμενικά με τη διαχείριση νοικοκυριού ($r=0,78$, $p<0,01$) και τα οικονομικά ($r=0,76$, $p<0,01$). Οι οικογένειες των ασθενών με ΧΑΑ φαίνεται να έχουν μεγάλα προβλήματα (έκδηλη επιβάρυνση) στις κοινωνικές τους σχέσεις και στην οικονομική κατάσταση, αλλά δε βιώνουν την επιβάρυνση που καταγράφεται, και χρησιμοποιούν υγιείς στρατηγικές προσαρμογής στην κατάσταση. Η αναπροσαρμογή της ζωής τους και η υποστήριξη στον ασθενή φαίνεται ότι έχει κόστος, αφού στο Δείκτη Γενικής Υγείας καταγράφεται μεγάλο ποσοστό επικινδυνότητας. *Πνεύμων 2002, 15(2)176-182.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οικογένεια είναι η κοινωνική δομή στην οποία συνήθως στηρίζεται η αναγκαία μακροχρόνια αγωγή του ασθενούς με χρόνια νόσο. Ιδιαίτερα

Αλληλογραφία:

Dr. Βενετία Τσάρα, Τ.Θ. 50609, 540 13 Θεσσαλονίκη, e-mail: bpn@med.auth.gr, Fax: (0310) 358470, Τηλ.: (0310) 350233

για τους ασθενείς με Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια (ΧΑΑ), Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή περιοριστικού τύπου πνευμονική πάθηση, η οικογένεια είναι σημαντικό στήριγμα στο πρόγραμμα αποκατάστασης. Επωμίζεται ένα σημαντικό μέρος της θεραπευτικής και υποστηρικτικής αγωγής για τον ασθενή με ΧΑΑ, η οποία συνήθως στα τελευταία στάδια της νόσου περιλαμβάνει τη χρήση συσκευών υψηλής τεχνολογίας (π.χ. αναπνευστήρες, νεφελοποιητές, πηγές παροχής οξυγόνου κ.λπ.) που απαιτούν γνώσεις και ικανότητες για τη χρήση τους. Καθώς τελευταία αναπτύσσεται συνεχώς η τάση για τη φροντίδα του ασθενούς με χρόνιο νόσημα στο σπίτι, για λόγους οικονομικούς και κοινωνικούς, η οικογένεια τοποθετείται αυτόματα σε θέση ευθύνης χωρίς πολλές φορές να προετοιμάζεται ουσιαστικά γι' αυτό¹⁻³.

Έχοντας υπόψη το σημαντικό ρόλο της οικογένειας στην απαιτητική από άποψη χρόνου και κόπου φροντίδα του χρόνιου ασθενούς, θεωρούμε ότι η γνώση της επιβάρυνσης που προκαλείται στους διάφορους τομείς των δραστηριοτήτων της, θα μπορούσε να συμβάλει στη σωστή αξιοποίησή της. Με αυτό το στόχο, έγινε η εκτίμηση της αντικειμενικής και της υποκειμενικής επιβάρυνσης καθώς και του Δείκτη Γενικής Υγείας των οικογενειών ασθενών με ΧΑΑ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν οι οικογένειες 32 εξωτερικών ασθενών με ΧΑΑ υπό Μηχανικό Αερισμό στο σπίτι (ΜΑ) ή/και Χρόνια Οξυγονοθεραπεία (ΧΟΘ) τουλάχιστον επί 6 μήνες ($3,8 \pm 2,7$ έτη). Όλοι οι ασθενείς εκτός από 3 που είχαν τραχειοστομία, ήταν υπό μη επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (συσκευές BiPAP S/T με ρινική ή ρινοστοματική μάσκα). Ο χρόνος του ΜΑ και της ΧΟΘ, οι μερικές πιέσεις αερίων αίματος και οι σπироμετρικές τιμές κατά την προγραμματισμένη επίσκεψη, φαίνονται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς διαφοροποιήθηκαν ανάλογα με το αίτιο της ΧΑΑ σε τρεις ομάδες: 1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (13 ασθενείς, 40,6%). 2. Νευρομυϊκή πάθηση (νόσος Κινητικού Νευρώνα, μυοπάθεια Duchenne κ.λπ., 8 ασθενείς, 25%) και 3. Διάφορες παθήσεις (παχυσαρκία, υποαερισμός, κυφοσκολίωση, μετά TB αναπνευστική ανεπάρκεια κ.λπ., (11 ασθενείς, 34,3%).

Εξηγήθηκε ο στόχος της μελέτης τόσο στον ασθενή όσο και στο μέλος της οικογένειας που τον φροντίζει, και ζητήθηκε προφορική συγκατάθεση για τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων στον ίδιο χρόνο που οι ασθενείς είχαν την προγραμματισμένη εξέταση παρακολούθησης. Συμπληρώθηκε ειδικό έντυπο δημογραφικών στοιχείων, τόσο για τον ασθενή όσο και για το συγγενή σχετικά με το εκπαιδευτικό επίπεδο, την εργασία και την οικογενειακή κατάσταση.

Πίνακας 1. Διάρκεια θεραπείας και αναπνευστική λειτουργία ασθενών με ΧΑΑ

Διάρκεια Θεραπείας (χρόνια)	FEV ₁ (% πρ)	FVC (% πρ)	PaO ₂ mmHg	PaCO ₂ mmHg
3,8 ± 2,7	45 ± 19,4	53 ± 19	63,3 ± 15,5	43 ± 6,5

Η επιβάρυνση της οικογένειας εκτιμήθηκε ως αντικειμενική (δηλαδή αυτή που αντικειμενικά καταγράφεται) και ως υποκειμενική (δηλαδή αυτή που τελικά βιώνεται) από συνέντευξη του μέλους της που ασχολείται περισσότερο με τον ασθενή. Χρησιμοποιήθηκε το Family Burden Questionnaire της G. Fadden⁴, τροποποιημένο κατά Ι. Μπίμπου⁵. Οι ερωτήσεις αφορούν σε πέντε περιοχές, που περιλαμβάνουν την εργασιακή απασχόληση, τη διαχείριση νοικοκυριού, την οικονομική κατάσταση, τις κοινωνικές δραστηριότητες, τον ελεύθερο χρόνο και την πληροφόρηση και ικανοποίηση από τις υπηρεσίες υγείας. Από τις περιοχές αυτές έγινε η εκτίμηση της αντικειμενικής και της υποκειμενικής επιβάρυνσης. Επίσης το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν στις περιοχές της παθητικότητας, της αμφιθυμίας, της ενοχοποίησης, της ελπίδας, της παραιτήσης και επαναπροσδιορισμού των στόχων, από τις οποίες έγινε η εκτίμηση της δυνατότητας προσαρμογής (coping strategies) της οικογένειας στη νέα κατάσταση.

Έγιναν 32 συνεντεύξεις σε ήσυχο περιβάλλον από εξοικειωμένους με το ερωτηματολόγιο γιατρούς, γνωστούς στον ασθενή και την οικογένειά του.

Για την εκτίμηση της ατομικής κατάστασης του επιφορτισμένου μέλους της οικογένειας για τη φροντίδα του ασθενούς, συμπληρώθηκε το ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας (General Health Questionnaire 28)⁶. Το ερω-

τηματολόγιο εκτιμά με 28 ερωτήσεις σε τέσσερις κλίμακες τα σωματικά συμπτώματα, το άγχος και την αϋπνία, την κοινωνική δυσλειτουργία και τη σοβαρή κατάθλιψη. Η βαθμολόγησή του (Δείκτης Γενικής Υγείας, ΔΓΥ) περισσότερο από 4 κατατάσσει τον ερωτώμενο σε ομάδα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση της ψυχικής πάθησης. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από 16 μέλη οικογένειας, σε ήσυχο χώρο αφού δόθηκαν οι κατάλληλες οδηγίες.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πακέτο SPSS.

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

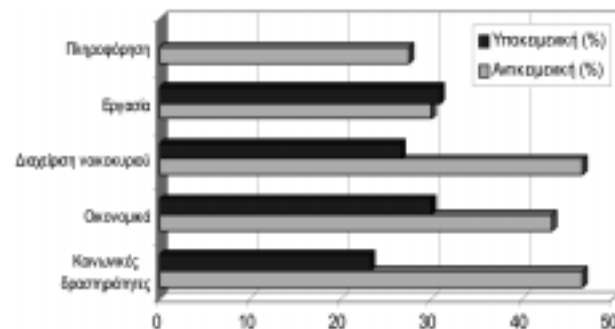
Τα μέλη της οικογένειας που συμμετείχαν στη συνέντευξη ήταν κυρίως σύζυγοι (56,7%) και παιδιά (33,3%) του ασθενούς ενώ σε μικρότερο ποσοστό είχαν άλλη συγγενική σχέση. Η μέση διάρκεια συμβίωσης ήταν $29,7 \pm 10$ χρόνια, και το 96% των μελών είχε καθημερινή επαφή με τον ασθενή. Οι ασθενείς ήταν περισσότερο ηλικιωμένοι ($62,7 \pm 15,2$ χρόνια) σε σχέση με τα μέλη της οικογένειας ($49,2 \pm 15,2$ χρόνια).

Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν συνταξιούχοι (77,8%), παντρεμένοι (83,3%), με εκπαίδευση δημοτικού σχολείου (78,6%). Παντρεμένα ήταν τα περισσότερα μέλη των οικογενειών (86,7%), κυρίως με εκπαίδευση δημοτικού επιπέδου (50%) και σε μικρότερο ποσοστό με μέση ή ανώτερη/ ανώτατη. Τα μισά περίπου από τα μέλη της οικογένειας δήλωσαν ως απασχόληση τα

οικιακά (44,8%). Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και των συγγενών φαίνονται στον πίνακα 2.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αντικειμενική επιβάρυνση: Ποσοστό 57,7% των οικογενειών παρουσίασαν έκδηλη αντικειμενική επιβάρυνση στις κοινωνικές τους δραστηριότητες (δηλαδή στην έξοδο για διασκέδαση, στις επαφές και επισκέψεις των φίλων κ.λπ.), 46,6% στη διαχείριση νοικοκυριού, 43,3% στα οικονομικά και 30% στην εργασιακή απασχόληση. Στην ιατρική φροντίδα και πληροφόρηση η επιβάρυνση ήταν έκδηλη μόνο στο 27,6% των οικογενειών.



Διάγραμμα 1. Υποκειμενική και αντικειμενική επιβάρυνση στις οικογένειες ασθενών με ΧΑΑ.

Υποκειμενική επιβάρυνση: Έκδηλη υποκειμενική επιβάρυνση παρουσίασε σαφώς μικρότερο ποσοστό οικογενειών σε κάθε περιοχή αντίστοιχα. Έκδηλη υποκειμενική επιβάρυνση παρουσίασαν 31% των οικογενειών στην εργασιακή απασχόληση, 30% στα οικονομικά, 26,6% στο νοικοκυριό και 23,3% στις κοινωνικές δραστηριότητες.

Η παραστατική απεικόνιση της αντικειμενικής και υποκειμενικής επιβάρυνσης των οικογενειών φαίνεται στο διάγραμμα 1.

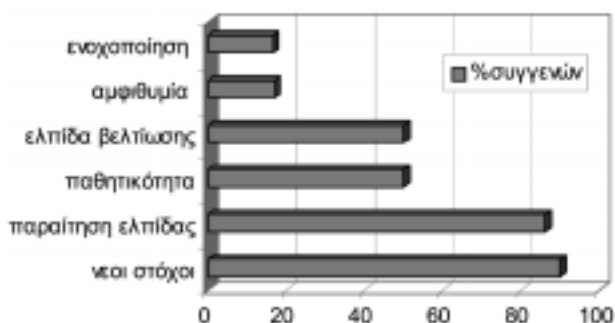
Η επιβάρυνση των οικογενειών στην περιοχή της εργασιακής απασχόλησης, διαφοροποιήθηκε ανάλογα με την ομάδα που ανήκε ο ασθενής τους. Συγκεκριμένα, οι οικογένειες των ασθενών της 2ης ομάδας είχαν σημαντικά μεγαλύτερη επιβάρυνση στην εργασιακή απασχόληση τόσο αντικειμενικά ($\chi^2(2)=7,293$, $p<0,02$) όσο και υποκειμενικά ($\chi^2(2)=11,072$, $p<0,05$) σε σχέση

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία οικογενειών και ασθενών με ΧΑΑ

	Ασθενείς (n=32)	Οικογένεια (n=32)
Οικογενειακή κατάσταση (%)		
Παντρεμένοι	83,3	86,7
Ανύπαντροι	10	13,3
Χηρεία	6,7	
Εκπαίδευση (%)		
Δημοτικό	78,6	50
Γυμνάσιο-Λύκειο	17,9	36,7
Ανώτερη-Ανώτατη	3,5	13,3
Επαγγελματική Κατάσταση (%)		
Συνταξιούχοι	77,8	20
Οικιακά	11,1	44,8
Άλλο	11,1	35,2

με τις οικογένειες των άλλων δύο ομάδων ασθενών.

Σε σχέση με την **προσαρμογή**, οι οικογένειες δήλωσαν κατά 90% ότι επαναπροσδιορίζουν τους στόχους τους για να ανταποκριθούν στις ανάγκες των ασθενών, αλλά 86,1% δήλωσαν παραίτηση από την ελπίδα οριστικής γιατρειάς και 50% παθητικότητα στην αποδοχή της χρόνιας ασθένειας. Επίσης 50% των οικογενειών δήλωσε ότι έχει ελπίδα για σοβαρή βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς ενώ ενοχοποίηση και αμφιθυμία για την ασθένεια δήλωσε το 16,6% και 17% αντίστοιχα (Διάγραμμα 2). Παρατηρήθηκε μια τάση διαφοροποίησης ως προς τον επαναπροσδιορισμό των στόχων, ανάλογα με την κατηγορία νόσου των ασθενών. Η ελπίδα για οριστική ή μεγάλη βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς εκφράστηκε κυρίως από τις οικογένειες των ασθενών της δεύτερης ομάδας (νευρομυϊκές νόσοι) και πολύ λιγότερο από τις οικογένειες των υπολοίπων ασθενών.



Διάγραμμα 2. Στρατηγικές αντιμετώπισης της κατάστασης από τις οικογένειες ασθενών με ΧΑΑ.

Ο **Δείκτης Γενικής Υγείας** των επιφορτισμένων με τη φροντίδα του ασθενούς μελών της οικογένειας, ήταν σε ποσοστό 69,7% μεγαλύτερος από 4. Ο ΔΓΥ των οικογενειών συσχετίστηκε σημαντικά με δύο περιοχές της αντικειμενικής επιβάρυνσης και συγκεκριμένα, τις κοινωνικές δραστηριότητες ($r=0,61$, $p<0,05$) και την εργασιακή απασχόληση ($r=0,70$, $p<0,01$) και με δύο περιοχές της υποκειμενικής επιβάρυνσης όπως τη διαχείριση νοικοκυριού ($r=0,78$, $p<0,01$) και την οικονομική κατάσταση ($r=0,76$, $p<0,01$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρουσία ενός ασθενή με χρόνια νόσο επιβαρύνει την οικογένεια, που αναγκάζεται να αλλάξει τρόπο ζωής για να καλύψει τις ανάγκες του, καθώς αναλαμβάνει ένα μεγάλο μέρος της ευθύνης για τη φροντίδα του. Η οικογένεια ασθενούς με ΧΑΑ αναλαμβάνει ευθύνες για τη λειτουργία συσκευών υψηλής τεχνολογίας (αναπνευστήρας, νεφελοποιητής, συμπυκνωτής κ.λπ.) που χρησιμοποιούνται στο σπίτι για τον ασθενή. Σε βαρύτερες καταστάσεις χρησιμοποιούνται και άλλες συσκευές ή υλικά που δεν έχουν σχέση με την αναπνευστική πάθηση, αλλά είναι απαραίτητα για τα προβλήματα που προκύπτουν (π.χ. συσκευές αναρροφήσεων, γερανοί μετακίνησης, στρώματα πρόληψης κατακλίσεων κ.λπ.). Αυτή η κατάσταση δημιουργεί άγχος και ανασφάλεια ιδιαίτερα το πρώτο διάστημα που βρίσκονται με τον ασθενή στο σπίτι, έξω από το προστατευτικό νοσοκομειακό περιβάλλον⁷.

Οι ασθενείς μας είχαν σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια και ανάγκη μη επεμβατικής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, εκτός από 3 ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση, που εφάρμοζαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, μέσω τραχειοστομίας, ενώ σε πρόσθετη χρόνια οξυγονοθεραπεία ήταν κυρίως οι ασθενείς της πρώτης και τρίτης ομάδας.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν κακή ποιότητα ζωής⁸ που φαίνεται ότι σχετίζεται με την ανικανότητα κινητοποίησης και τη διάρκεια των νοσηλείων⁹. Αντίθετα οι ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση, αν και έχουν μεγάλες κινητικές δυσκολίες, δηλώνουν καλή ποιότητα ζωής ακόμα και όταν βρίσκονται υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής¹⁰. Όμως οι οικογένειες των ασθενών αυτών εκδηλώνουν σημαντική επιβάρυνση στις κοινωνικές υποχρεώσεις και στα οικονομικά¹¹. Ανάλογες μελέτες της επιβάρυνσης της οικογένειας με χρόνια ασθενή στους κόλπους της, έχουν γίνει στη χώρα μας για τους ψυχικούς ασθενείς^{12,13}. Είναι η πρώτη φορά που γίνεται η εκτίμηση της οικογενειακής επιβάρυνσης παράλληλα με την εκτίμηση του Δείκτη Γενικής Υγείας σε οικογένειες ασθενών με ΧΑΑ.

Οι οικογένειες που αξιολογήθηκαν, αναγνωρίζουν ότι επιβαρύνονται σημαντικά από την παρουσία του ασθενούς με ΧΑΑ. Η επιβάρυνση είναι υπαρκτή σε όλες

τις περιοχές που εξετάστηκαν με προεξάρχουσες αυτές των κοινωνικών εκδηλώσεων και της οικονομικής κατάστασης. Όμως η επιβάρυνση που τελικά αισθάνονται, είναι πολύ μικρότερης έντασης από αυτή που αναγνωρίζουν ότι πραγματικά υπάρχει, όπως φαίνεται από το μικρό ποσοστό των οικογενειών που εκδήλωσαν και υποκειμενική επιβάρυνση. Η διαφορά αυτή ίσως σχετίζεται με την ισχυρή τάση αναπροσαρμογής των στόχων που εκδηλώθηκε από τις οικογένειες, αν και σε διαφορετικό βαθμό, στις περισσότερες περιοχές που εκτιμήθηκαν.

Η υποκειμενική επιβάρυνση ήταν ιδιαίτερα αισθητή για τις οικογένειες, στις περιοχές της εργασίας και των οικονομικών. Η συνεχής παρουσία που απαιτείται από την οικογένεια για τη φροντίδα του ασθενούς, είναι δυνατόν να δημιουργήσει προβλήματα στις εργασιακές υποχρεώσεις ιδιαίτερα αν ο ασθενής πρέπει να επισκεφτεί το νοσοκομείο ή χρειάζεται πολυήμερη νοσηλεία. Τα προβλήματα που εμφανίζονται στην εργασία διαφοροποιούνται ανάμεσα στις οικογένειες ανάλογα με την υποκείμενη πάθηση των ασθενών. Περισσότερες οικογένειες ασθενών της δεύτερης ομάδας δηλώνουν ότι επιβαρύνονται στην εργασία, συγκριτικά με τις οικογένειες των δύο άλλων ομάδων ασθενών. Επιπλέον η οικονομική επιβάρυνση που υφίστανται οι οικογένειες για τη χρόνια φροντίδα του ασθενούς, φαίνεται να είναι σημαντική. Οι περιοχές που εκδηλώθηκε σημαντική δυσφορία από τις οικογένειες, τα οικονομικά, οι σχέσεις εργασίας και η διαχείριση του νοικοκυριού, είναι τομείς που η αντιμετώπιση των προβλημάτων είναι ίσως περισσότερο συλλογική (κοινωνική) παρά ατομική και μπορούν να περιλαμβάνονται στην οργάνωση και εφαρμογή των προγραμμάτων αποκατάστασης και φροντίδας στο σπίτι του ασθενούς.

Είναι σημαντικό ότι η οικογένεια δεν φαίνεται να βιώνει υποκειμενικά τη διαπιστωμένη αντικειμενική επιβάρυνση, σε όλους ανεξαιρέτα τους τομείς των δραστηριοτήτων της. Παρ' όλο που οι δραστηριότητες επιβαρύνονται, οι οικογένειες φαίνεται να αποδέχονται την κατάσταση αυτή και αναπροσαρμόζουν τον τρόπο ζωής τους. Τα δημογραφικά στοιχεία δείχνουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς είναι παντρεμένοι, με χαμηλού επιπέδου γραμματικές γνώσεις. Αυτό υποδηλώνει ίσως ότι πρόκειται για "παραδοσιακές" οικογένειες που η φροντίδα του μέλους με χρόνια πάθηση είναι ηθικό καθή-

κον και όχι ένα "βάρος" ξένο προς τις καθημερινές τους υποχρεώσεις. Οι περισσότεροι συγγενείς είναι γυναίκες (σύζυγοι) που ο παραδοσιακός τους ρόλος είναι να φροντίζουν, άρα δεν νιώθουν άσχημα (υποκειμενική επιβάρυνση), μιας και θεωρούν ότι η απασχόλησή τους με τον ασθενή αποτελεί συστατικό της ζωής τους.

Όμως η συνεχής φροντίδα χωρίς ουσιαστική στήριξη, μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην ψυχική υγεία της οικογένειας. Το ποσοστό των οικογενειών με $\Delta\Gamma\Upsilon > 4$, είναι σημαντικά υψηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού, που δε ξεπερνά το 30%⁶. Έτσι οι οικογένειες των ασθενών τοποθετούνται στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση άγχους, κατάθλιψης, ψυχοσωματικών εκδηλώσεων ή κοινωνικής δυσλειτουργίας. Σε σχέση με τις ομάδες των ασθενών, μεγαλύτερη επιβάρυνση είχε ο $\Delta\Gamma\Upsilon$ των οικογενειών με ασθενείς που ανήκουν κυρίως στην πρώτη και τρίτη ομάδα. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με βαριά ΧΑΠ συχνά εμφανίζουν κατάθλιψη¹⁴, που επηρεάζει την ποιότητα ζωής τους και ενδεχομένως το οικογενειακό περιβάλλον. Αντίθετα, η καλή ψυχική κατάσταση του ασθενούς και η παρουσία του ή της συζύγου, φαίνεται ότι έχουν θετική επίδραση στην επιβίωση αυτών των ασθενών¹⁵. Είναι λοιπόν λογικό όχι μόνο να αναγνωρίζεται η επιβάρυνση της οικογένειας αλλά και να επιδιώκεται όσο είναι δυνατό η αντιστάθμισή της.

Τέλος, η ιατρική φροντίδα και ενημέρωση για ότι αφορά στη νόσο και τη θεραπευτική αγωγή, κρίθηκε ικανοποιητική από τους συγγενείς των ασθενών καθώς η απουσία επιβάρυνσης στην περιοχή αυτή ήταν σημαντική. Η εκτίμηση αυτή όμως δεν μπορεί να γενικευτεί, γιατί όλοι οι ασθενείς ήταν υπό συστηματική παρακολούθηση και είχε γίνει προσπάθεια ενημέρωσης και εκπαίδευσης αυτών και της οικογένειας.

Από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα, η έκδηλη αντικειμενική επιβάρυνση της οικογένειας ασθενών με ΧΑΑ, που διαπιστώθηκε σε όλες τις περιοχές που αξιολογήθηκαν, φαίνεται να αντισταθμίζεται από τις δομές και τις ηθικές αξίες που ακόμα ισχύουν για την οικογένεια στην κοινωνία μας. Η καταγραφή του υψηλού ποσοστού επικινδυνότητας στο Δείκτη Γενικής Υγείας στις οικογένειες αυτές δείχνει ότι η προσπάθεια αντιστάθμισης του βάρους που προκαλείται από τη συμβίωση με τον ασθενή, γίνεται με υψηλό κόστος. Η παραπέρα διερεύνηση της επιβάρυνσης των οικογενειών, ανάλογα με

την υποκείμενη πάθηση του ασθενούς όπως και της επικινδυνότητας στο Δείκτη Γενικής Υγείας, είναι απαραίτητη. Όμως από τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι φανερό ότι στην οικογένεια του ασθενούς με ΧΑΑ, δημιουργούνται

σημαντικά προβλήματα και χρειάζεται στήριξη για να μπορεί αυτή να ανταπεξέλθει, η δε στήριξη αυτή μόνο θετική επίπτωση θα έχει στον χρονίως πάσχοντα ασθενή.

SUMMARY

Burden imposed on the families of patients with chronic obstructive insufficiency

V. Tsara, V. Lazarides, V. Paschidou, E. Serali, P. Kakavelas, P. Christakis

*The objective and subjective burden imposed on the families of patients under LTOT and MV, as well as their General Health Score was estimated in 32 family members (56.7% husband /wife, 33.3% child) with mean duration of common life of 29.7 years and daily contact rate of 96%. A profound objective burden was revealed in the field of social activities in 57.7% of the families, home care managing in 46.7%, financial condition in 43.3%, occupation activities in 30% and satisfaction with medical services in 27.6% of the families. The subjective burden rates were respectively lower. The strategies adopted by the families in order to cope with the imposed burden were: reevaluation of their aims in 90% of the families, resignation 86.1%, passivity in 50%, hopefulness in 50%, guilt in 16.6% and ambivalence in 17% of the families. General Health Score was >4 in 69.7% of the relatives and it was significantly related with the objective burden imposed on social activities ($r=0.61$, $p<0.05$) and occupation activities ($r=0.70$, $p<0.01$), as well as with the subjective burden on home care managing ($r=0.78$, $p<0.01$) and financial condition ($r=0.76$, $p<0.01$). The families of patients with CRI seem to face major problems (severe burden) in their social relations and financial condition. On the contrary, they seem to be satisfied (absence of burden) with the provided medical services. Families do not seem to experience subjectively the burden that is objectively recorded. In their vast majority, they adopt healthy coping strategies. Nevertheless, a high rate of them is estimated to be in great risk of developing mental disorders. **Pneumon 2002, (2):176-182.***

Key words: Chronic Obstructive Insufficiency, Mechanical Ventilation, Long-term Oxygen Therapy, Burden, Family, General Health.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Donner CF, Muir J-F. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. *ERJ* 1997, 10: 744-755.
2. Make BJ, Gilmartin ME. Care of Ventilator-Assisted Individuals in the Home and in Alternative community Sites. In *Pulmonary Rehabilitation, Guidelines to success*. JE Hodgkin, GL Connors, CW Belli, 2nd Ed, Lippincott Co, p359.
3. Dunne P, McInturff S, Darr C. The role of Home Care. In: *Pulmonary Rehabilitation, Guidelines to success*. JE Hodgkin, GL Connors, CW Belli, 2nd Ed, Lippincott Co, p332.
4. Fadden G, Bebbington P, Kuipers L. The burden of care: The impact of functional psychiatric illness on the patient's family. *British Journal of Psychiatry* 1987, 150: 285-292.
5. Μπίμπου Ι. Ο συναισθηματικός φόρτος στο περιβάλλον των ψυχιατρικών Ασθενών. Διδακτορική Διατριβή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 1992.
6. Golberg D. Εγχειρίδιο Ερωτηματολογίου Γενικής Υγείας. Μετάφραση-Προσαρμογή: Χ Μουτζούκης, Α Αδαμοπούλου, Γ Γαρυφαλλός, Α Καραστεργίου. Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 1990.
7. Sevick A, Sereika S, Matthews JT, Zucconi S, Wielobob C, Puczynski S, Ahmad SA, Barsh LF. Home based ventilator dependent patients: measurement of the emotion-

- al aspects of home caregiving. *Heart and Lung* 1994, 23: 269-278.
8. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996, 51: 44-47.
 9. Janssens JP, Rochat T, Frey JG, Dousse N, Pichard C, Tschopp JM. Health related quality of life in patients under long term oxygen therapy: a home based descriptive study. *Respiratory Medicine* 1997, 91: 592-602.
 10. Gelinas D, O' Connor P, Miller R. Quality of life for ventilatory -dependent ALS patients and their caregivers. *Journal of Neurological Sciences* 1998, S1: 134-136.
 11. Simmons Z, Bremer BA, Robbins RA, Walsh SM, Fisher S. Quality of life in ALS depends on factors other than strength and physical function. *Neurology* 2000, 55: 388-392.
 12. Lazarides B. Supporting Home Care of Psychotic Patients in a Primary Health Centre. In: *Creative care at home. Exchanging the European experience. Conference Report*. Fife, Scotland 1996.
 13. Μπίμπου Ι, Συγγελάκης Μ, Παπαθανασίου Μ, Λαζαρίδης Β, Ιεροδιακόνου Χ. Επιβάρυνση της ψυχικής υγείας σε οικογένειες που έχουν μέλη με ψυχωσική συμπτωματολογία. 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Χαλκιδική, Μάιος 1994, περιλήψεις.
 14. Calverley PMA. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996, 51: 1, 5-6.
 15. Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty Cambel M, Stockdale-Wooley R, Bandyopadhyay T, ZuWallac RL. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000, 118: 697-70.

Εναλλακτικές μικροβιολογικές μέθοδοι στη διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας

Σ. Καναβάκη,
Σ. Καράμπελα,
Μ. Μακαρώνα,
Σ. Τριανταφύλλου,
Ε. Ευσταθιάδου,
Ε. Φαβίου

Μικροβιολογικό Εργαστήριο ΝΝΘΑ

Λέξεις-Κλειδιά: Πνευμονιοκοκκική πνευμονία, εναλλακτικές μικροβιολογικές μέθοδοι, πολυσακχαριδικό καψιδιακό αντιγόνο -PCA, πολυσακχαριδικό τειχωματικό αντιγόνο -PnC, ταχεία μέθοδος ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία αποτελεί συχνά μία ιδιαίτερα βαρεία λοίμωξη, η αντιμετώπιση της οποίας προϋποθέτει έγκαιρα και ακριβή εργαστηριακά αποτελέσματα όπως και κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Οι κλασσικές μικροβιολογικές μέθοδοι δεν ανταποκρίνονται πάντα σ'αυτές τις προϋποθέσεις δεδομένου ότι, η διεξαγωγή τους απαιτεί σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα, τα δε αποτελέσματα συχνά δεν είναι ιδιαίτερα σαφή. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος αναπτύχθηκαν διάφορες εναλλακτικές μέθοδοι, οι οποίες στοχεύουν κυρίως στην ανίχνευση του πολυσακχαριδικού καψιδιακού αντιγόνου του πνευμονιοκόκκου (Polysaccharide capsular antigen-PCA), σε βιολογικά δείγματα. Όμως, διάφοροι λόγοι έχουν συντελέσει, ώστε οι μέθοδοι αυτές να μην έχουν τύχει κοινής αποδοχής. Παρουσιάζουμε τα βιβλιογραφικά δεδομένα και την εμπειρία μας, από την εφαρμογή μιας νέας μεθόδου, της ταχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης (Immunochromatographic Test -ICT), για την ανίχνευση του πολυσακχαριδικού καψιδιακού αντιγόνου του πνευμονιοκόκκου (*Pneumococcus C polysaccharide-PnC*) στα ούρα, θεωρώντας ότι, αυτή αποτελεί μία αξιόλογη εναλλακτική μέθοδο, που θα πρέπει να περιλαμβάνεται απαραίτητα στο φάσμα των μικροβιολογικών εξετάσεων ρουτίνας οι οποίες εφαρμόζονται για την αιτιολογική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας. *Πνεύμων 2002, 15(2)189-195.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, με την εφαρμογή των γνωστών κλασσικών μεθόδων, συχνά αποδεικνύεται χρονοβόρα και αναποτελεσματική. Η απομόνωση του πνευμονιοκόκκου, ιδιαίτερα μετά από χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής είναι δύσκολη, ενώ η βαρύτητα της λοίμωξης και προβλήματα στη θεραπευτική, με σημαντικό-

Αλληλογραφία:

Σοφία Καναβάκη, Αναπλ. Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Νοσοκομείο "Σωτηρία", 11527 Λ. Μεσογείων 152, Αθήνα

τερο αυτό της αντοχής στην πενικιλίνη, επιβάλλουν άμεση και αξιόπιστη απάντηση από το μικροβιολογικό εργαστήριο. Η ανίχνευση του πνευμονιοκοκκικού αντιγόνου PnC στα ούρα, με εφαρμογή της ταχείας μεθόδου ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης αποτελεί μία αξιόλογη εναλλακτική λύση, για γρήγορη και ασφαλή μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας¹.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μέσα στα πλαίσια της αιτιολογικής διερεύνησης 66 περιπτώσεων βαρείας εξωνοσοκομειακής πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας, που αντιμετώπιστηκαν στο Νοσοκομείο "Σωτηρία" κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιουνίου 2001 - Φεβρουαρίου 2002, πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την πιθανή συμμετοχή του πνευμονιοκόκκου, ως μικροβιακού αιτίου των πνευμονιών αυτών.

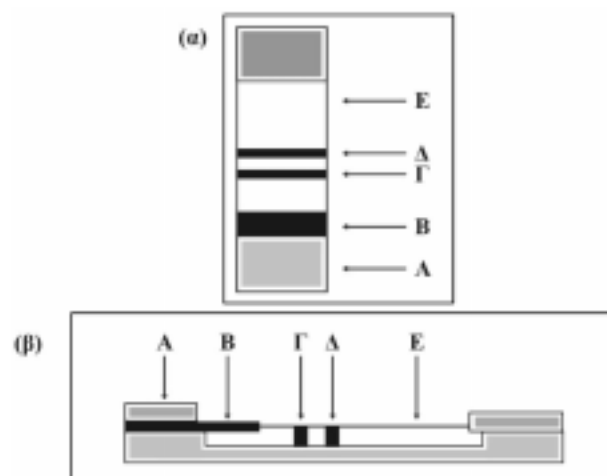
Στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο εξετάσθησαν τα εξής είδη δειγμάτων: α) πτύελα, στους 64/66 ασθενείς για καλλιέργεια και χρώση Gram. β) καλλιέργειες αίματος, αερόβιες και αναερόβιες στους 36/66 ασθενείς. Για κάθε ασθενή εστάλησαν τουλάχιστον δύο ζεύγη αιμοκαλλιιεργειών. γ) δείγματα ούρων στους 66/66 ασθενείς, για ανίχνευση του πνευμονιοκοκκικού αντιγόνου PnC. Η εργαστηριακή μεθοδολογία η οποία εφαρμόστηκε για κάθε ένα είδος δείγματος ήταν η ακόλουθη:

α) **Πτύελα:** Πραγματοποιήθηκε χρώση Gram και καλλιέργεια πτυέλων για την ανάδειξη και απομόνωση του πνευμονιοκόκκου. Με βάση το άμεσο κατά Gram παρασκεύασμα έγινε αξιολόγηση για το βαθμό αξιοπιστίας του δείγματος των πτυέλων. Αξιόπιστα θεωρήθησαν τα δείγματα, όπου στη μεγένθυση X 10 υπήρχαν επιθηλιακά κύτταρα < 10 κοπ και πυοσφαίρια > 25 κοπ. Έγινε επισημάνση για την επικράτηση ή μη πνευμονιοκόκκου στο άμεσο παρασκεύασμα. Για την καλλιέργεια των πτυέλων χρησιμοποιήθηκε αιματούχο και MacConkey άγαρ, αερόβιος, καθώς και σοκολατούχο και Fildes άγαρ για καλλιέργεια σε ατμόσφαιρα CO₂ 10%.

β) **Για τις καλλιέργειες αίματος** χρησιμοποιήθηκε το αυτόματο σύστημα Bactec 9240 της εταιρείας Becton Dickinson. Στις περιπτώσεις που το μηχάνημα έδωσε θετική ένδειξη, έγιναν παρασκευάσματα και ανακαλλιέργειες σε αιματούχο και MacConkey άγαρ αερόβιος και σε αιματούχο αναερόβιος, για την απομόνωση του

βακτηρίου.

γ) **Ούρα.** Για την ανίχνευση του αντιγόνου PnC του πνευμονιοκόκκου, εφαρμόστηκε η ταχεία μέθοδος της ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης. Χρησιμοποιήθηκε το αντιδραστήριο Binax NOW Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen Test, της εταιρείας Binax. Στη πραγματικότητα, πρόκειται για μία διάταξη, στην οποία anti-S. pneumoniae αντισώματα κονίκλου (rabbit anti-S. pneumoniae) απορροφώνται σε μεμβράνη νιτροκυτταρίνης (γραμμή εξεταστέου -θέση Γ), ενώ αντισώματα κατσίκας (goat anti-rabbit IgG) απορροφώνται πάνω στην ίδια μεμβράνη, σε δεύτερο σημείο (γραμμή μάρτυρος -θέση Δ). Ένα δεύτερο set αντισωμάτων rabbit anti-S. pneumoniae, συνδεδεμένων με σωματίδια κολλοειδούς χρυσού είναι απορροφημένα σε ινώδες υπόστρωμα, το οποίο είναι προσαρμομένο στη μεμβράνη (θέση Β) και σε συνδυασμό με αυτή, συνθέτει την όλη διάταξη. Ο στυλεός, ο οποίος έχει προηγουμένως εμβαπτισθεί στο δείγμα των ούρων, τοποθετείται σε υποδοχή (θέση Α) (Σχήμα 1). Προστίθενται λίγες σταγόνες ρυθμιστικού διαλύματος κυτρίκων αλάτων για να βοηθηθεί η μετακίνηση του αντιγόνου πάνω στη μεμβράνη. Τα αντισώματα rab-



Α: Θέση δείγματος, Β: Θέση συνδεδεμένου με σωματίδια κολλοειδούς χρυσού, αντισώματος κονίκλου anti-S. Pneumoniae, Γ: Γραμμή εξεταστέου, Δ: Γραμμή μάρτυρα, Ε: Μεμβράνη νιτροκυτταρίνης

Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της ταχείας μεθόδου ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης (ICT) για την ανίχνευση του αντιγόνου PnC του πνευμονιοκόκκου στα ούρα. (α) Επισκόπηση εκ των άνω, (β) Σε κάθετη τομή.

bit anti *S. pneumoniae*, που είναι συνδεδεμένα με σωματίδια κολλοειδούς χρυσού στη θέση B, συνδέονται με τα αντιγόνα του πνευμονιοκόκκου, εφ' όσον αυτά υπάρχουν στο δείγμα των ούρων και το σύμπλεγμα αντιγόνου-συνδεδεμένου αντισώματος δεσμεύεται από τα ακινητοποιημένα αντισώματα κονίχλου anti-*S. pneumoniae*, στη θέση Γ, σχηματίζοντας τη γραμμή του εξεταστέου. Επί πλέον, τα ακινητοποιημένα αντισώματα κατσίκας anti-rabbit IgG δεσμεύουν την περίσσεια του συνδεδεμένου αντισώματος, σχηματίζοντας τη γραμμή του μάρτυρα, στη θέση Δ. Το αποτέλεσμα είναι ορατό σε 15'. Εάν είναι θετικό σχηματίζονται δύο ροζ γραμμές, μία στη θέση του εξεταστέου και μία στη θέση του μάρτυρα, ενώ εάν είναι αρνητικό, σχηματίζεται μία γραμμή μόνο, στη θέση του μάρτυρα. Εάν το αποτέλεσμα δεν είναι ευδιάκριτο, συνιστάται η επανεκτίμηση μετά από 45', δηλαδή συνολικά σε 1 ώρα από την αρχή της εφαρμογής της μεθόδου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας, φαίνονται στους πίνακες 1 και 2 και έχουν αναλυτικά ως εξής: α) **Πτύελα:** Αξιόπιστα ήταν τα 45/64 (70,3%) δείγματα. Εμφανή επικράτηση πνευμονιοκόκκου στο άμεσο παρασκεύασμα παρουσίαζαν τα 7/45 (10,9%) δείγματα πτυέλων, ενώ απομονώθηκε πνευμονιοκόκκος στα 3/45 (14,7%) εξ αυτών (Πίνακας 1).

β) **Καλλιέργειες αίματος.** Θετικό αποτέλεσμα σημειώθηκε μόνο σε μία από τις 36 περιπτώσεις ασθενών (2,7%). Ο πνευμονιοκόκκος απεμονώθη και στα δύο ζεύγη φιαλιδίων του ασθενούς, αεροβίως και αναεροβίως (Πίνακας 1).

γ) **Ούρα** για ανίχνευση του PnC αντιγόνου του πνευμονιοκόκκου. Από τα 66 δείγματα, που αντιστοιχούσαν σε κάθε μία από τις 66 περιπτώσεις βαρείας εξωνοσοκομειακής πνευμονίας που μελετήσαμε, το αντιγόνο PnC

ανιχνεύθηκε σε 14/66 (21,2%) περιπτώσεις. Το αποτέλεσμα ελήφθη σε 15', θέτοντας άμεσα τη μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας. Το αποτέλεσμα κρίθηκε απόλυτα συμβατό, τόσο με την κλινική, όσο και με την ακτινολογική εικόνα των ασθενών (Πίνακας 1).

Οι υπόλοιπες μικροβιολογικές, κλασσικές εξετάσεις στις 14 αυτές βέβαιες περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, έδειξαν ότι 11/14 (78,5%) διέθεταν αξιόπιστο δείγμα πτυέλων, εμφανή επικράτηση του πνευμονιοκόκκου στο άμεσο παρασκεύασμα σημειώθηκε σε 3/14 (29,4%), ενώ απομόνωση του μικροβίου στη καλλιέργεια, σε 2/14 (14,3%) περιπτώσεις. Αξιοσημείωτο είναι ότι, σε μία μόνο περίπτωση η αιμοκαλλιέργεια ήταν θετική (7,1%) (Πίνακας 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πνευμονία της κοινότητας, αρκετά συχνά, αποτελεί μία σοβαρή και δύσκολη λοίμωξη, τόσο από άποψη διαγνωστική, όσο και θεραπευτική. Ο πνευμονιοκόκκος εξακολουθεί να θεωρείται το συχνότερο μικροβιακό αίτιο της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, όμως η μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας με την εφαρμογή των κλασσικών μικροβιολογικών μεθόδων, πολλές φορές αποδεικνύεται ανεπαρκής, ανεπιτυχής και χρονοβόρα. Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν σ' αυτό, με σημαντικότερους, την αδυναμία παραγωγής αξιόπιστου κλινικού δείγματος, τον αποικισμό του στοματοφάρυγγα, καθώς και την αδυναμία απομόνωσης του μικροβίου εξ' αιτίας προηγούμενης αντιβιοτικής αγωγής. Παρά τις δυσκολίες που συχνά προκύπτουν από τη μικροβιολογική εξέταση των πτυέλων, τα πτύελα παραμένουν το δείγμα πρώτης γραμμής, δεδομένης της ευκολίας με την οποία παράγονται. Διάφορες παραμβατικές τεχνικές εξασφαλίζουν ασφαλώς δείγματα μεγαλύτερης αξιοπιστίας, όπως είναι το βρογχοκυψελι-

Πίνακας 1. Αποτελέσματα μικροβιολογικού ελέγχου σε περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας

Είδος δείγματος	Αριθμός δειγμάτων/ Ασθενείς	Αξιοπιστία		Μικροσκοπική		Απομόνωση		PnC (-)		PnC (+)	
		Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
Πτύελα	64/66	45	70,3	7	10,9	3	14,7				
Αίμα	36/66					1	2,7				
Ούρα	66/66							52	78,8	14	21,2

Πίνακας 2. Εργαστηριακά αποτελέσματα από την εφαρμογή κλασσικών μικροβιολογικών μεθόδων στις περιπτώσεις θετικής ανίχνευσης πνευμονιοκοκκικού αντιγόνου (PnC) στα ούρα

Ασθενείς Α/Α	Αξιοπιστία δειγμάτων	Μικροσκοπική Εξέταση	Απομόνωση	Αιμοκ/α	PnC (+)
1	+	-	-	-	+
2	+	-	-	-	+
3	+	-	-	+	+
4	+	-	-	-	+
5	+	-	-	-	+
6	-	-	-	-	+
7	+	+	+	-	+
8	+	-	+	-	+
9	+	+	-	-	+
10	-	-	-	-	+
11	-	-	-	-	+
12	+	-	-	-	+
13	+	-	-	-	+
14	+	+	-	-	+
ΣΥΝΟΛΟ	11	3	2	1	14
%	78,5	29,4	14,3	7,1	100

κό έκπλυμα (Broncho Alveolar Lavage-BAL), το δείγμα προστατευμένης βούρτσας (Protected Brush Specimen-PBS), καθώς και το δείγμα από διατραχειακή αναρρόφηση (Trans Tracheal Aspiration-TTA). Όμως, η εφαρμογή αυτών των μεθόδων απαιτεί προγραμματισμό, εμπειρία προσωπικού και ειδικό εξοπλισμό, ενώ πάντα συνυπάρχει η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η καλλιέργεια αίματος, παρά του ότι εξασφαλίζει το πλέον αξιόπιστο αποτέλεσμα, δεν αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη στην πράξη, διότι το 70-80% των περιπτώσεων πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας είναι μη βακτηριαμικές, η δε χορήγηση αντιβιοτικών, ελαττώνει ακόμη περισσότερο την πιθανότητα απομόνωσης του μικροβίου^{1,2}.

Για τους λόγους αυτούς, εδώ και αρκετά χρόνια γίνονται προσπάθειες εφαρμογής εναλλακτικών μεθόδων για τη μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας. Σημαντικότερη είναι αυτή, της ανίχνευσης του πολυσακχαριδικού καψιδιακού αντιγόνου PCA του πνευμονιοκόκκου σε βιολογικά δείγματα, όπως πτύελα, αίμα και ούρα, με εφαρμογή συγκολλητινοαντίδρασης (Latex), ανοσοηλεκτροφόρησης (CIE), ή ανοσοενζυμικής μεθόδου (EIA). Όμως διαφορές στην αντιγονικότητα του PCA στους διαφόρους οροτύπους

του πνευμονιοκόκκου και αποκλίσεις που καταγράφονται, ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα των ως άνω μεθόδων στα διάφορα είδη δειγμάτων, μεταξύ των ερευνητών, έχουν ως αποτέλεσμα να μην έχουν τύχει κοινής αποδοχής και η εφαρμογή τους στην καθημερινή πράξη να είναι περιορισμένη. Έτσι, για την ανίχνευση του PCA στα πτύελα, περισσότερο αξιόπιστη μέθοδος θεωρείται η συγκολλητινοαντίδραση, ενώ για τα ούρα, η CIE¹⁻⁶. Η εφαρμογή της EIA στα ούρα για την ανίχνευση του PCA δεν έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα επιτυχής και αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι, το PCA των ούρων είναι ελαφρώς τροποποιημένο, επειδή φαίνεται ότι διαθέτει λιγότερες δεσμευτικές θέσεις, ενώ άλλοι επιπλέον παράγοντες, όπως το Ph των ούρων και η συγκέντρωση του λευκόματος, φαίνεται ότι επιδρούν αρνητικά στην αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος^{1,7}.

Εκτός όμως από το καψιδιακό αντιγόνο PCA, ενδιαφέρον έχει προκαλέσει και το τειχωματικό αντιγόνο του πνευμονιοκόκκου PnC, το οποίο προέρχεται από τα τειχωϊκά οξέα του τοιχώματος και το οποίο σε αντίθεση με το PCA είναι κοινό σε όλους τους οροτύπους¹. Για την ανίχνευση του PnC, εφαρμόζονται η συγκολλητινοαντίδραση Latex, η CIE και η EIA, σε πτύελα, αίμα και ούρα, μέθοδοι που όμως, όπως συμβαίνει και για το PCA, στε-

ρούνται κοινής αποδοχής και δεν κατάφεραν να αποτελέσουν ισχυρό εναλλακτικό τρόπο μικροβιολογικής διάγνωσης του πνευμονιοκόκκου¹.

Πρέπει να σημειωθεί ότι το δείγμα των ούρων προκαλεί σταθερά το ενδιαφέρον στη διαγνωστική προσέγγιση αρκετών λοιμώξεων τα τελευταία χρόνια, διότι όπως είναι γνωστό, διαλυτά αντιγόνα διαφόρων μικροβιακών παραγόντων εκκρίνονται και συγκεντρώνονται σ' αυτά, σε μεγάλες ποσότητες, εξ' αιτίας της φυσικής συμπτυκνωτικής ικανότητας των νεφρών⁸.

Είναι αξιοσημείωτο ότι, τόσο το PCA όσο και το PnC ανιχνεύονται στα ούρα, τόσο στη βακτηριαιμική, όσο και στη μη βακτηριαιμική πνευμονία, διότι η κυκλοφορία τους δεν είναι αποκλειστικά αποτέλεσμα βακτηριαιμίας, αλλά γενικότερης απελευθέρωσης αυτών, εξ' αιτίας της λοίμωξης. Η ανίχνευση των αντιγόνων αυτών, τόσο με εφαρμογή CIE, όσο και με ICT είναι δυνατή, ακόμη και όταν η απομόνωση του βακτηρίου δεν είναι εφικτή, δεδομένου ότι δεν απαιτούν ζώντες οργανισμούς^{1,9}. Η ανίχνευση του PCA στα ούρα με την εφαρμογή της CIE έχει δώσει πράγματι αρκετά ικανοποιητικά αποτελέσματα, με ευαισθησία και ειδικότητα περίπου 62%. Η μέθοδος της ταχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης για την ανίχνευση του PnC είναι σαφώς πλεονεκτικότερη, διότι σε αντίθεση με τη CIE είναι ταχύτερη, με απαιτούμενο χρόνο μόλις 15', δεν απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, ούτε εμπειρία προσωπικού, έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, 80,4% και 97,2% αντίστοιχα, έχει δε ήδη πάρει έγκριση από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών¹. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της ICT δεν επηρεάζονται από τον αποικισμό του στοματοφάρυγγα, δεδομένου ότι το μικροβιακό φορτίο στην περίπτωση του αποικισμού είναι πολύ μικρότερο, από αυτό σε περίπτωση λοίμωξης και πάντως δεν είναι επαρκές για να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα^{1,10,11}.

Ασφαλώς, όταν η συγκέντρωση του αντιγόνου είναι μεγάλη, το θετικό αποτέλεσμα είναι περισσότερο ευδιάκριτο. Γι' αυτό επιστάται η προσοχή, στις περιπτώσεις όπου η συγκέντρωση του αντιγόνου είναι μικρή και το αποτέλεσμα δεν είναι έντονο, να μη δίδονται ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Άλλωστε, όπως ήδη αναφέρθηκε, η κατασκευάστρια εταιρεία προτείνει την παράταση του χρόνου ανάγνωσης του αποτελέσματος στη 1 ώρα συνολικά, όταν υπάρχει αμφιβολία¹. Ένα άλλο

σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα από τη χορήγηση αντιβιοτικών. Παρ' όλα αυτά, η εφαρμογή της ICT συνιστάται τις πρώτες ημέρες από την εισαγωγή του ασθενούς στο Νοσοκομείο¹. Μικρό μειονέκτημα της μεθόδου είναι πιθανές διασταυρούμενες αντιδράσεις με στρεπτόκοκκους της ομάδας *S.oralis* (*S. oralis*, *S. mitis* και *S. pneumoniae*). Όμως στη πράξη, αυτό δεν αποτελεί σοβαρό μειονέκτημα, αφού το αντιγόνο PnC ευρίσκεται σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πνευμονιόκοκκο, σε σχέση με τους άλλους στρεπτόκοκκους της ομάδας. Άλλωστε, ο πνευμονιόκοκκος είναι το συχνότερο αίτιο της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, ενώ ο *S.mitis* δεν σχετίζεται επιδημιολογικά με αυτή^{1,12}.

Αξίζει να αναφερθεί ότι, η ίδια μέθοδος εφαρμόζεται και για τη μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας, σε δείγματα ENY, με ευαισθησία και ειδικότητα 100%¹³.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, σχετικά με την εφαρμογή της ταχείας μεθόδου ICT για την ανίχνευση του αντιγόνου PnC του πνευμονιόκοκκου στα ούρα, στις 66 περιπτώσεις βαρειάς εξωνοσοκομειακής πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας που μελετήθηκαν, κατέστη δυνατόν να δοθεί άμεση μικροβιολογική απάντηση ως προς το παθογόνο αίτιο, σε 14 περιπτώσεις, δηλαδή σε ποσοστό 21,2% και να καθορισθεί ταχύτατα ότι, πράγματι επρόκειτο για πνευμονιοκοκκική πνευμονία. Αξιοσημείωτο είναι ότι, στις 14 αυτές πνευμονιοκοκκικές πνευμονίες, μόνο μία (7,1%) έδωσε θετικό αποτέλεσμα στην αιμοκαλλιέργεια, επιβεβαιώνοντας την μικρή της αξία στη πράξη. Με την εφαρμογή των κλασικών μεθόδων, ενδειξη για πιθανή συμμετοχή του πνευμονιοκόκκου σημειώθηκε μόνο στις 5/14 (35,7%) περιπτώσεις και συγκεκριμένα με μικροσκοπική εξέταση σε 3/14 και με απομόνωση σε 2/14, ενώ σε 9/14 (64,3%) περιπτώσεις από τις βέβαιες αυτές πνευμονιοκοκκικές πνευμονίες, δεν σημειώθηκε κανένα θετικό αποτέλεσμα υπέρ του πνευμονιοκόκκου, με καμία από τις κλασικές μικροβιολογικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν (Πίνακες 1, 2). Η ανίχνευση του PnC στα ούρα με εφαρμογή της ταχείας μεθόδου ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης, θεωρείται απολύτως ασφαλής και αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας. Η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου, σε συνδυασμό με τον ελάχιστο χρόνο που

απαιτεί, καθώς και η δυνατότητα να εξασφαλίζει θετικά αποτελέσματα, όταν η απομόνωση του μικροβίου δεν είναι δυνατή, την καθιστούν αξιόλογη εναλλακτική λύση για τη μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής

πνευμονίας. Για τους λόγους αυτούς δεν πρέπει να παραλείπεται από το φάσμα των μικροβιολογικών εξετάσεων ρουτίνας που εφαρμόζονται σε αντίστοιχες περιπτώσεις.

SUMMARY

Alternative microbiologic methods for the diagnosis of pneumococcal pneumonia

S. Kanavaki, S. Karabela, M. Makarona, S. Triantafyllou, E. Eustathiadou, E. Faviou

Microbiology Department, "Sotiria" Hospital

*Streptococcus pneumoniae is the most frequent cause of community acquired pneumonia (CAP). Conventional diagnostic methods are frequently not rapid nor sensitive enough, to guide initial antibiotic therapy. A new method of a rapid immunochromatographic test (ICT), Binax NOW Streptococcus Pneumoniae Urinary Antigen Test, by Binax, increases the diagnostic yield for pneumococci in patients with CAP. The sensitivity and specificity of the test is 80,4% and 97,2% respectively, results are given in 15', it is technically simple and it does not require any special equipment. We performed the ICT test for the detection of PnC antigen of pneumococcus in urine, in 66 patients with CAP. PnC was detected in 14/66 (21,2%) of cases. In only 1/14 case (7,1%) there was a positive result in the blood culture, while in 9/14 (64,3%) of cases, all results were negative by conventional methods. In conclusion, the ICT method for the detection of S.pneumoniae antigen in urine, with the Binax NOW pneumococcus Urinary Antigen Test, in patients with CAP, allows a rapid diagnosis of a pneumococcal infection and increases the efficiency of conventional methods. **Pneumon 2002, (2):189-195.***

Key words: *pneumococcal pneumonia, PCA, PnC, alternative diagnostic methods, Immunochromatographic assay-ICT*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, Ausina V. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. Chest, 2001, 119: 243-249.
2. Musher DM. Infections caused by Streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. Clin Infect Dis 1992, 14: 801-804.
3. Harding SA, Scheld M, McGowan MD. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Streptococcus pneumoniae antigen. J Clin Microbiol 1979, 10: 339-342.
4. Lentyhe-Eboa S, Brighthouse G, Auckenthaler R, et al. Comparison of immunological methods for diagnosis of pneumococcal pneumonia in biological fluids. Eur J Clin Microbiol, 1987, 6: 28-34.
5. Cerolasetti KM, Roghmann MC, Bentley DW. Comparison of latex agglutination and counterimmunoelectrophoresis for the detection of pneumococcal antigen in elderly pneumonia patients. J Clin Microbiol, 1985, 22: 553-557.
6. Holmberg H, Krook A. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay with coagglutination and latex agglutination for rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia by detecting antigen in sputa. Eur J Clin Microbiol, 1986, 5: 282-286.
7. Ausina V, Coll P, Sambeat M, et al. Prospective study on the etiology of community acquired pneumonia in children and adults in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1988, 7: 343-347.
8. Coonrod JD. Urine as a antigen reservoir for diagnosis of infectious diseases. Am J Med, 1983, 75(1B): 85-92.
9. Coonrod JD, Drennan DP. Pneumococcal pneumonia: capsular polysaccharide antigenemia and antibody responses. Ann Intern Med, 1976, 84: 254-260.
10. Haas H, Morris JF, Samson S, et al. Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis: comparison of tran-

- stracheal, fiber-bronchoscopic and oropharyngeal sampling methods. *Am Rev Respir Dis*, 1977, 116: 41-47.
11. Boersma WG, Saro M, Gerritsen J, et al. Influence of carriage of pneumococci in the nasopharynx of children on pneumococcal antigen detection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996, 15: 426-427.
 12. Gillespie SH, McWhinney PH, Patel S, et al. Species of a-hemolytic streptococci possessing a C-polysaccharide phosphorylcholine-containing antigen. *Infect Immun*, 1993, 61: 3706-3707.
 13. Marcos M, Martinez E, Almela M, Mensa J, Jimenez de Anta M. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet*, 2001, 357, May 12: 1499-1500.

Μέθοδος ποιοτικής βελτίωσης στην κλινική ιατρική

A.A. Χαραλάμπους

Αναπληρώτρια Διευθύντρια Μ.Ε.Θ. Ιπποκρατείου

Λέξεις-Κλειδιά: Ποιότητα, ποιοτικός έλεγχος, κλινική ιατρική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μέθοδοι του Ποιοτικού Ελέγχου που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία εδώ και 50 και πλέον χρόνια, έχουν ως αποτέλεσμα την επίτευξη του άκρως επιθυμητού ζητούμενου, δηλαδή τη βελτίωση της παραγωγής (ποιοτικά και ποσοτικά). Πολλές φορές μάλιστα είναι δυνατή και η μείωση του κόστους και γενικότερα η αρτιότερη οργάνωση ολόκληρης της διαδικασίας η οποία ξεκινάει από την πρώτη ύλη και καταλήγει στο τελικό προϊόν.

Τα τελευταία 2-3 χρόνια η μεθοδολογία αυτή, έγινε προσπάθεια να εφαρμοσθεί και στον τομέα της υγείας¹⁻⁵, που κατά παράδοση είναι αντιπαραγωγικός και πολυπαραγοντικός. Τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά και υπάρχει βιβλιογραφία η οποία επισυνάπτεται. Επίσης θα πρέπει να επισημανθεί ότι παρά τη διαφορετικότητα των δύο τομέων (Υγεία - Βιομηχανία) η μεθοδολογία δεν διαφέρει ουσιαστικά και δεν μοιάζει με τους γνωστούς τρόπους έρευνας και εφαρμογής πρωτοκόλλων των παραδοσιακών ερευνητών στην ιατρική.

Στη συνέχεια θα γίνει προσπάθεια για λεπτομερειακή ανάλυση της μεθόδου, όπως αυτή περιγράφεται στο άρθρο του Paul E. Plsek. MS που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό "Pediatrics, Vol. 103, No. I" τον Ιανουάριο του 1999. Θα επιχειρηθεί η παρουσίαση αυτή να κάνει κατανοητή τη μέθοδο σε πολλές ειδικότητες που απασχολούνται στον τομέα της υγείας. Εξάλλου, ένα από τα χαρακτηριστικά της είναι η συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων και η ανταλλαγή απόψεων και εμπειριών διαφόρων τμημάτων. Το ζητούμενο, πάντα, τελικώς είναι τα καλλίτερα αποτελέσματα σε όλους τους τομείς όπως π.χ.:

- ✓ Στην παροχή καλλίτερης περίθαλψης στους αρρώστους
- ✓ Στο μικρότερο διάστημα παραμονής τους στα νοσοκομεία
- ✓ Στο μικρότερο νοσηλευτικό κόστος
- ✓ Στη μείωση της θνησιμότητας
- ✓ Στην καλλίτερη παρακολούθησή τους (μετά την έξοδό τους)
- ✓ Στην καλλίτερη συμμόρφωσή τους ως προς την αγωγή που θα ακολουθήσουν.

Οι παραπάνω τομείς περιλαμβάνονται σε έναν κατάλογο χωρίς τέλος, με άπειρες προεκτάσεις ακόμα και σε κρατικούς κοινωνικούς φορείς και πολιτικές που εφαρμόζονται κατά καιρούς στο χώρο της υγείας, ενώ είναι πολύ σημαντικό και πρέπει να αναφερθεί ότι:

- η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από απλότητα και μεθοδικό σχεδιασμό,
- δεν ψάχνει ποιος φταίει, αλλά τι φταίει και προσπαθεί με γρήγορο τρόπο να διορθώσει τα λάθη και να φέρει ταχεία βελτίωση και καλλίτερη αποτελεσματικότητα.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΚΑΙ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΣΤΟΥΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ο ποιοτικός έλεγχος στην παραγωγική βιομηχανία^{6,7}, είναι γνωστός και ως “Η επιστήμη της ποιοτικής διαχείρισης και της συνεχούς βελτίωσης της παραγωγικής διαδικασίας”.

Αυτή η επιστήμη είναι μια εκλεκτική συλλογή και σύζευξη τεχνικών και συστημάτων που δανείζεται από διάφορες θεωρίες και πρακτικές επιστημών, όπως η Στατιστική, η Μηχανολογία, η Ψυχολογία και πολλές άλλες, χρησιμοποιείται δε όπως αναφέρθηκε αρχικά, εδώ και 50 χρόνια στη Βιομηχανία με άριστα αποτελέσματα.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΟΥ ΤΙΣ ΣΧΕΔΙΑΖΟΥΝ ΚΑΙ ΤΙΣ ΕΦΑΡΜΟΖΟΥΝ

Πρώτος ο Joseph Juran⁸, το 1930, πάντα στο Βιομηχανικό Τομέα, δημιούργησε και δούλεψε με την πρώτη ομάδα βελτίωσης, την οποία ονόμασε “Οι Ειδικοί στην Ποιότητα”, με πολύ καλά αποτελέσματα. Έκτοτε η μεθοδολογία αυτή των ομάδων βελτίωσης της ποιότητας υιοθετήθηκε και έγινε καθημερινή πρακτική.

Οι ομάδες αυτές αποτελούνται, συνήθως, από 3 έως 9 άτομα διαφόρων ειδικοτήτων τα οποία εργάζονται για τη λύση του προβλήματος. Παράδειγμα κλασικό στον ιατρικό τομέα αποτελεί η ομάδα “Συνεργάτες Υγείας”⁹, της Minneapolis η οποία κατόρθωσε να αυξήσει το ρυθμό ανοσοποίησης στην παιδική ηλικία και η οποία αποτελούνταν από δύο παιδιάτρους, έναν οικογενειακό για-

τρό, μια υπεύθυνη νοσηλεύτρια, ένα διευθύνοντα κλινικής και ένα συντονιστή.

Οι ομάδες αυτές, λοιπόν, βασίζονται στη συνεργασία διαφορετικών ατόμων με διαφορετικές ειδικότητες και είναι πλέον ξεκαθαρισμένο ότι η ποιοτική βελτίωση και στην Υγεία δεν μπορεί σε καμιά περίπτωση να προέλθει από την προσπάθεια ενός και μόνο ατόμου, όσο ειδικός, ικανός και με καλή πρόθεση και αν είναι.

ΚΛΑΣΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΧΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΟΥΛΕΙΑΣ

Ένα κλασικό μοντέλο σχηματικού σχεδιασμού και οργάνωσης της δουλειάς όπως το εμπνεύστηκε και το πραγματοποίησε ο γνωστός πλέον Joseph Juran, είναι αυτό που φαίνεται στον πίνακα 1.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, τα βήματα για την επίλυση ενός προβλήματος πρέπει να είναι:

- Αναγνώριση και ορισμός του προβλήματος
- Καταγραφή του προβλήματος
- Αναζήτηση των αιτιών του προβλήματος
- Επίλυση του προβλήματος
- Επικύρωση της βελτίωσης μετά την εφαρμογή των λύσεων, και
- Κατοχύρωση των βελτιώσεων ώστε να εφαρμόζονται εφεξής.

Για την πρόοδο από στάδιο σε στάδιο, απαιτείται η συμμετοχή, όπως προαναφέρθηκε διαφόρων ατόμων, διαφόρων ειδικοτήτων, που θα συνεργαστούν στενά και πιθανώς οι εμπειρίες οι οποίες θα προκύψουν θα αποτελέσουν εργαλεία για περαιτέρω βελτίωση.

ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΙΑΣ ΟΠΟΙΑΣΔΗΠΟΤΕ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ

Δύο από τα πλέον γνωστά και κοινώς χρησιμοποιούμενα εργαλεία ποιοτικής βελτίωσης είναι:

- Το Διάγραμμα Ροής, και
- Το Διάγραμμα Αίτιου-Αποτελέσματος

Τι είναι το Διάγραμμα Ροής;

Αποτελεί μια σχηματική απεικόνιση των βημάτων μιας διαδικασίας κατά χρονολογική σειρά. Π.χ. παρατηρώντας προσεκτικά και αναλύοντας αυτή τη διαδικασία μπορεί να επισημανθεί ότι τα βήματα αυτά δεν γί-

Πίνακας 1. Σχεδιασμός και Οργάνωση

Ορισμός του προβλήματος και οργάνωση της διερεύνησής του	- Καταγραφή των προβλημάτων κατά σειρά προτεραιότητας - Επιλογή ενός προβλήματος και συγκρότηση της ομάδας δουλειάς
Διάγνωση και καταγραφή των προβλημάτων ή του προβλήματος	- Ανάλυση των συμπτωμάτων του προβλήματος - Καταγραφή των πιθανών αιτίων του προβλήματος - Αναγνώριση των πραγματικών αιτίων του προβλήματος
Σύνολο των διορθωτικών κινήσεων	- Αναζήτηση εναλλακτικών λύσεων - Σχεδιασμός επιλύσεων και ελέγχων - Καταγραφή των αντιρρήσεων στο σχεδιασμό αλλαγής - Εφαρμογή των λύσεων και των τρόπων ελέγχου
Προσπάθεια κατοχύρωσης των νέων διορθωτικών κινήσεων στο μέλλον	- Έλεγχος των αποτελεσμάτων μετά τις διορθώσεις - Παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου

νονται με τη σωστή χρονολογική σειρά ή ότι γίνονται άσκοπες ενέργειες ή ότι θα μπορούσαν να συντομευθούν (συγχωνευθούν) δύο ή περισσότερα βήματα ή οτιδήποτε άλλο σχετικό με τη διαδικασία (Σχήμα 1).

Τι είναι το Διάγραμμα Αίτιου-Αποτελέσματος;

Είναι η διαγραμματική απεικόνιση, σε μορφή ψαροκόκκαλου, ενός σύνθετου προβλήματος όπου “το κεφάλι του ψαριού” είναι το υπό μελέτη πρόβλημα και η ραχοκοκκαλιά του οι παράγοντες - αίτια που το επηρεάζουν (Σχήμα 2).

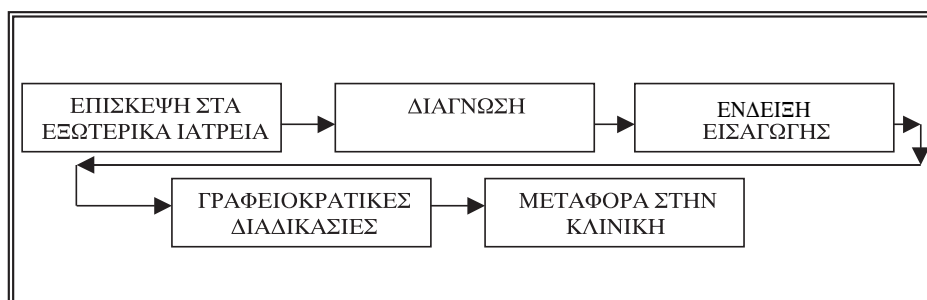
ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Η αντικειμενικότητα στη σκέψη και στο σχεδιασμό χαρακτηρίζουν τον Ποιοτικό Έλεγχο και την Ποιοτική Αναβάθμιση. Γι' αυτό οι ομάδες εργασίας θα πρέπει να βάζουν συγκεκριμένα ερωτήματα στα οποία θα προσπαθούν να δώσουν μια αντικειμενική απάντηση. Η συλλο-

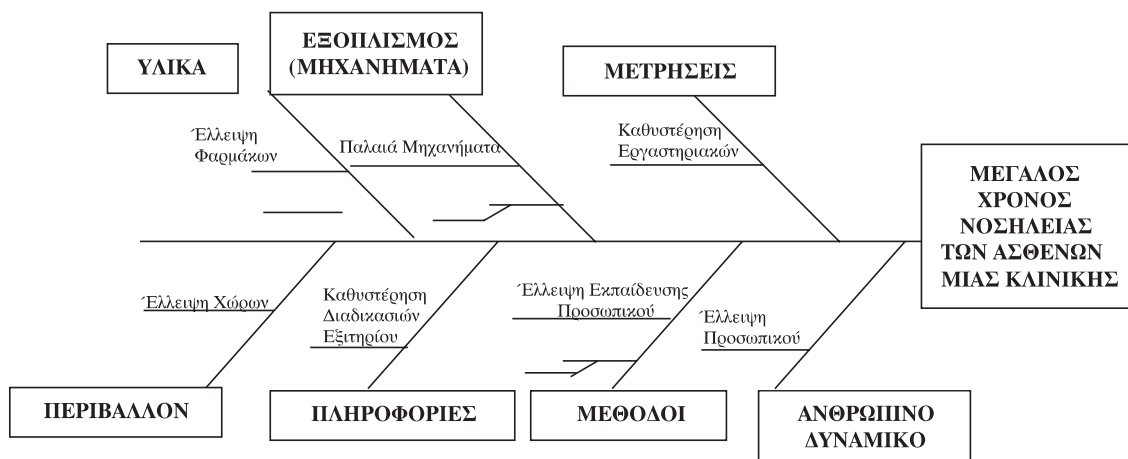
γή στοιχείων για να δοθεί αυτή η απάντηση είναι η πεμπουσία του ποιοτικού ελέγχου και της ποιοτικής αναβάθμισης και στον τομέα της ιατρικής.

Ο τρόπος που συλλέγονται τα στοιχεία και η συστηματική καταγραφή τους μπορεί να είναι από πολύ απλός μέχρι ιδιαίτερα σύνθετος¹⁸.

Ο τρόπος αυτός δυνατόν να αποτελεί απλή καταγραφή στοιχείων όπου μια ομάδα π.χ. που εργάζεται για να μειώσει τη συχνότητα πνευμοθώρακα στα νεογνά μιας συγκεκριμένης κλινικής θα πρέπει να αναρωτηθεί πόσο επί τοις εκατό από τα νεογνά που γεννήθηκαν στην κλινική πρόωρα (30 εβδομάδων κύηση) πήραν προφυλακτικά surfactant (επιφανειοδραστικό παράγοντα). Αφού η ομάδα συλλέξει και καταγράψει αυτά τα στοιχεία, θα προτείνει τρόπους δουλειάς ώστε να είναι δυνατό όλα τα πρόωρα να μπορούν να πάρουν surfactant. Στην περίπτωση αυτή η συλλογή των στοιχείων θα γίνει από τους φακέλους της κλινικής (σπουδαιότητα του σωστά τηρούμενου αρχείου). Επίσης είναι δυνατόν η καταγρα-



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της εισαγωγής ενός ασθενή στο νοσοκομείο



Σχήμα 2. Παράδειγμα διαγράμματος αιτίου - αποτελέσματος

φή των στοιχείων σε σχεδιάγραμμα να δώσει τη γραφική παράσταση (καμπύλη) της συχνότητας πνευμοθώρακα, η ανάλυση της οποίας μπορεί να αποκαλύψει, περαιτέρω, χρήσιμες πληροφορίες.

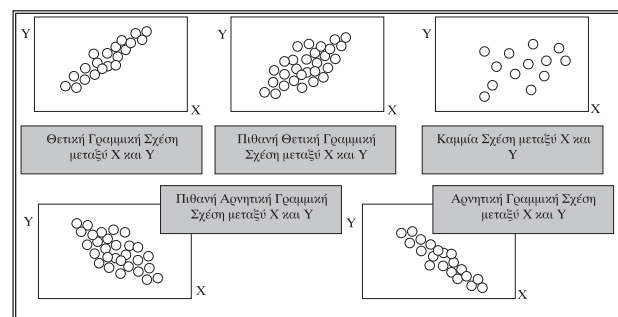
Άλλος τρόπος είναι η χρονολογική καταγραφή στοιχείων όπως π.χ. μια ομάδα η οποία εργάζεται για να καταγράψει και στη συνέχεια να βελτιώσει τον τρόπο με τον οποίο χορηγείται η θρομβόλυση στους ασθενείς με πόνο στο θώρακα, που προσέρχονται στα εξωτερικά ιατρεία (επείγοντα). Θα πρέπει να γίνει ένα διάγραμμα όπου ο οριζόντιος άξονας των X θα είναι χωρισμένος σε διαστήματα των 10 λεπτών μέχρι τα 180 λεπτά (που είναι ο ιδανικός χρόνος χορήγησης της θρομβόλυσης) και στον άξονα των Y ο αριθμός των προσερχομένων ασθενών.

Στη συνέχεια μια υπεύθυνη νοσηλεύτρια ή νοσηλεύτης θα σημειώνει με μια κουκίδα (για κάθε άρρωστο) το χρόνο που μεσολάβησε από την άφιξή του μέχρι τη στιγμή της χορήγησης της θρομβόλυσης. Αυτή η φαινomenικά απλή διαδικασία μετά από κάποιο χρονικό διάστημα που θα έχει δημιουργηθεί ένα ιστόγραμμα, δίνει πολύτιμες πληροφορίες και για την ορθότητα αλλά και για την ταχύτητα των χειρισμών. Επίσης θα ήταν δυνατό να προστεθεί και η παράμετρος της ικανοποίησης των ασθενών, κάνοντάς τους κάποιες ερωτήσεις μετά την εξαφάνιση του πόνου. Επιπλέον, θα μπορούσε να αξιολογηθεί αν το διάστημα που γίνονται κάποιες διαγνωστικές εξετάσεις μέχρι να χορηγηθεί η θρομβόλυση, είναι ικανοποιητικό ή πρέπει να συντομευθεί. Ακόμα, ει-

δικότερα, αν θα πρέπει να συντονισθούν καλλίτερα οι κινήσεις των θεραπόντων ιατρών και του παραϊατρικού προσωπικού ή αν σε διάστημα 6 μηνών παρουσιάζονται κάποιες ελλείψεις, π.χ. σε υλικό (Σχήμα 3).

ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΣΥΛΛΕΓΕΝΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Το επόμενο βήμα μετά τη συλλογή και την καταγραφή των στοιχείων είναι η ανάλυσή τους. Η ανάλυση αυτή μπορεί να είναι έργο ειδικών αναλυτών στατιστικολόγων, μπορεί όμως να είναι και απλή όπως η παρατήρηση μιας καμπύλης, ενός ιστογράμματος ή η συχνότητα ή ο μέσος όρος μιας πράξης που επαναλαμβάνεται. Ειδικά για τον ποιοτικό έλεγχο στον τομέα της υγείας, όπου οι ομάδες εργασίας αποτελούνται από ειδικότητες που δεν θα μπορούσαν εύκολα να κατανοήσουν μια περί-



Σχήμα 3. Διαγράμματα Διασποράς

πλοκή στατιστική μέθοδο, προτιμώνται τα απλά εργαλεία ανάλυσης όπως οι καμπύλες, τα διαγράμματα ροής, τα ιστογράμματα, τα διαγράμματα αίτιου και αποτελέσματος, κ.λπ.

Είναι τελικά σημαντικό και πρέπει να τονισθεί, όπως προτείνει ο Berwick¹⁹, ότι όταν επιχειρείται ποιοτικός έλεγχος και αναβάθμιση στην Υγεία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι πρόκειται για μια νέα μεθοδολογία απόκτησης γνώσης, η οποία δεν φιλοδοξεί να αντικαταστήσει την κλασική έρευνα, ούτε όμως αρκείται στην επισήμανση απλώς κάποιων διαδικασιών που γίνονται με λανθασμένο ή ανεπαρκή τρόπο. Ο τελικός της σκοπός είναι η συνεχής αναβάθμιση-βελτίωση σε όλα τα επίπεδα.

Οι μεταβλητοί παράγοντες στο χώρο της υγείας είναι πάρα πολλοί, ο δε προσδιορισμός τους είναι πολύ πιο περίπλοκος απ' ό,τι στον Βιομηχανικό Τομέα. Γι' αυτό η συλλογική εργασία, η συνεργασία και η επικοινωνία αποτελούν εργαλεία εκ των "ων ουκ άνευ"²⁴. Για αυτό, η ποιοτική ανάλυση και βελτίωση ως μέθοδος δανείζεται αρχές και λειτουργίες από πολλούς τομείς και προσπαθεί με τη βοήθειά τους να γεννήσει κυριολεκτικά ιδέες, να τις εφαρμόσει και να κατοχυρώσει την (πιθανώς) επιτυχημένη εφαρμογή τους²⁵⁻²⁷.

Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΠΑΝΑΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ Ή ΤΟΥ ΝΕΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ

Στη βιομηχανική παραγωγή πλέον δεν χρησιμοποιούνται μόνο οι ως άνω αναφερόμενες μέθοδοι της προσπάθειας διόρθωσης των παραγωγικών διαδικασιών. Σε αρκετές περιπτώσεις επιχειρείται εξαρχής σχεδιασμός ή ανασχεδιασμός διαδικασιών²⁸⁻³¹ και τα βήματα που ακολουθούνται είναι παρόμοια. Κατ' αρχήν ορίζεται το αντικείμενο, στη συνέχεια αναλύοντας τα δεδομένα των αναγκών των πελατών καταγράφονται και αρχίζει ο σχεδιασμός προς επίλυσή τους. Στον τρόπο αυτό πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή στις πιθανότητες αποτυχίας της λειτουργικότητας του σχεδιασμού (το λεγόμενο Failure Mode and Effects Analysis, FMEA), ο οποίος είναι ένας επιστημονικά κατοχυρωμένος τρόπος βαθμολόγησης από το 1 έως το 10 ή με το 1, 3, 9, των πιθανοτήτων αποτυχίας των βημάτων που ακολουθούνται για τη λύση ενός προβλήματος ή για την επίτευξη ενός σκοπού. Εάν το άθροισμα της βαθμολογίας του

κάθε βήματος είναι 120 και πάνω ή 6 και πάνω αναλόγως του τρόπου βαθμολόγησης, τότε το βήμα πρέπει να αλλάξει ή να ληφθούν μέτρα για να μειωθεί η πιθανότητα αποτυχίας.

Δύο λαμπερά παρόμοια παραδείγματα από τον ιατρικό χώρο είναι:

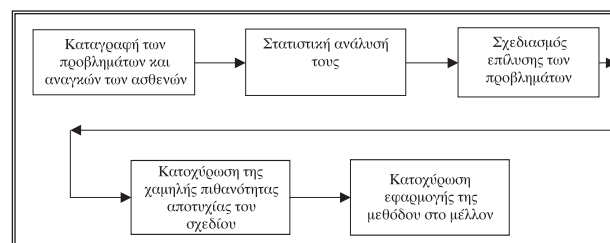
1. Του Gustafson και συνεργατών³², οι οποίοι χρησιμοποιώντας παρόμοια μεθοδολογία, την οποία ονόμασαν Στιγμές Αναλυτικής Αλήθειας (Moments of Truth Analysis), επανασχεδίασαν τον τρόπο με τον οποίο εδίδοντο πληροφορίες και συμβουλές στους πάσχοντες από καρκίνο του μαστού, στο Πανεπιστημιακό Κέντρο Winsconsin (Madison, Wi).
2. Του Niles και συνεργατών³³, οι οποίοι χρησιμοποίησαν ομάδες εργασίας για να ξανασχεδιάσουν την λειτουργία του τμήματος "Φροντίδα της Καρδιάς" (Cardiac Care Center) στο Dart-Month-Hitchcock Medical Center (Lebanon, NH).

Τελικά και στις 2 εργασίες ακολουθήθηκε ο γνωστός τρόπος και η μεθοδολογία του ποιοτικού ελέγχου που φαίνεται στο σχήμα 4.

Πρόκειται δηλαδή για μια υψηλού επιπέδου μεθοδολογία με κύριο αντικείμενο τη λύση των προβλημάτων μιας συγκεκριμένης κατηγορίας αρρώστων³⁵⁻³⁶, η οποία ονομάστηκε Critical Paths ή Care Maps αλλά και με άλλες ονομασίες, η οποία τελικά και τη φροντίδα των ασθενών αναβαθμίζει, και για τη μικρότερη παραμονή τους στα νοσοκομεία φροντίζει, και τη σωστότερη εμπλοκή των συγγενών τους καταφέρει.

ΤΑΧΕΙΣ ΚΥΚΛΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Για την επιτάχυνση των διαδικασιών του ποιοτικού ελέγχου και μάλιστα στην υγεία ο Allemi και συνεργάτες⁴³, και υπό τον ορισμό "Rapid Cycle Improvement",



Σχήμα 4. Μεθοδολογία ποιοτικού ελέγχου

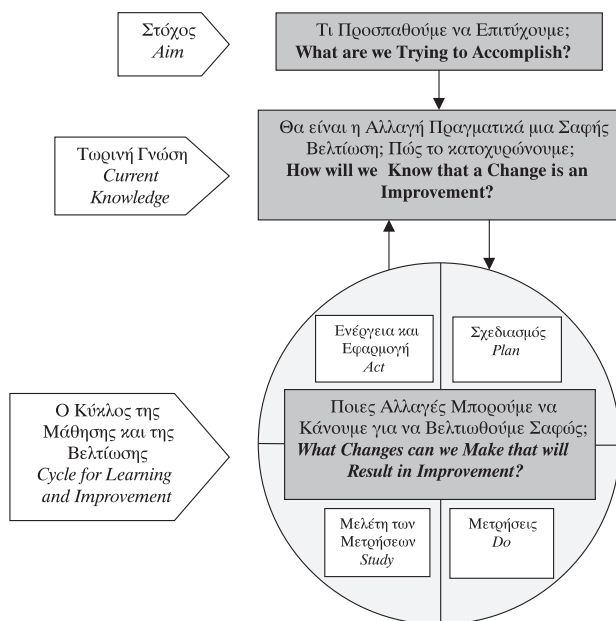
συνιστούν να ακολουθούνται κάποιοι συγκεκριμένοι κανόνες:

1. Οι στόχοι να είναι πολύ προσεκτικοί, ακριβείς, συγκεκριμένοι και απόλυτα ξεκαθαρισμένοι.
2. Οι συνεδριάσεις των ομάδων εργασίας να είναι αποτελεσματικές μέσα σε πολύ συγκεκριμένο χρόνο.
3. Να αποφεύγονται λεπτομερείς αναλύσεις για άλλα θέματα διαφορετικά από το θέμα του στόχου.
4. Να συλλέγονται και να αναλύονται δεδομένα και στοιχεία μόνο αυστηρώς συνδεδεμένα με το στόχο.
5. Κατά τη διάρκεια των εργασιών και καθώς αυτές προοδευτικά προχωρούν και πιθανώς εξάγονται κάποια μερικά συμπεράσματα και μερικές λύσεις, να γίνονται γνωστά και στον ευρύτερο χώρο και στα άτομα που αφορά ο τελικός στόχος (Σχήμα 5).

Ενώ ο Allemi και συνεργάτες⁴³, όπως αναφέρθηκε, προτείνουν κάποιους κανόνες για γρήγορη βελτίωση, ο Nolan, ο Langley και συνεργάτες⁴⁴⁻⁴⁵, σχηματοποίησαν το 1996 τους κανόνες αυτούς. Αυτοί λοιπόν οι μικροί και γρήγοροι κύκλοι δουλειάς για τη βελτίωση όπως και η επανάληψή τους μπορούν να λύσουν πολλά προβλήματα και στην ιατρική.

Ένα κλασικό παράδειγμα δουλειάς με αυτή τη μεθοδολογία είναι το εξής:

1. Μείωση του RDS (respiratory distress syndrome) και



Σχήμα 5. Ταχείς Κύκλοι Βελτίωσης (Rapid Cycle Improvement)

της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (IVH) κατά 50% σε νεογνά 501-1500 g (στόχος).

2. Τα σημερινά ποσοστά μπορούν να αλλάξουν;
3. Ποιες αλλαγές θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο στόχο; (Περισσότερες γυναίκες υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, να πάρουν προληπτικά κορτικοστεροειδή.)
4. Τι θα μπορούσε να γίνει για την προληπτική χορήγηση κορτικοστεροειδών;
5. Να ενημερωθούν όλοι οι ιδιώτες γυναικολόγοι των ιδιωτικών ιατρειών αλλά και οι κρατικές γυναικολογικές κλινικές προκειμένου να συνδεθούν και να παραπέμπουν τις υψηλού κινδύνου έγκυες στο "Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας για την προ τοκετού χορήγηση στεροειδών"⁴⁶.

Φαίνεται δηλαδή εδώ ότι η σκέψη να συνδεθούν όλο και περισσότερα γυναικολογικά ιδιωτικά ιατρεία αλλά και κρατικές κλινικές με το "Εθνικό Κέντρο Αναφοράς" για την προ του τοκετού χορήγηση στεροειδών είναι η πιο αποτελεσματική κίνηση για την επίτευξη του σκοπού, που είναι, η μείωση κατά 50% του RDS και της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε πρόωρα βρέφη 501-1500 g.

Στους Ταχείς Κύκλους Βελτίωσης η μέθοδος αυτή λέγεται "Αλλαγή Της Γενικής Ιδέας" ή "Αλλαγή Τακτικής" και αποτελεί το καθοριστικό βήμα στους γρήγορους κύκλους βελτίωσης που θα δώσει απαντήσεις στο 3ο μέρος του προηγούμενου σχήματος και απαντά στην ερώτηση "Ποιες αλλαγές μπορούμε να κάνουμε για να βελτιωθούμε σαφώς;"

Οι Nolan και Schall⁵³, γράφουν ότι η αλλαγή αυτή της γενικής ιδέας ή της τακτικής, μπορεί να προκύψει από πάρα πολλές πηγές, όπως:

1. Κριτικές σκέψεις πάνω στην τακτική που ακολουθείται τώρα
2. Δημιουργικές σκέψεις πάνω στο υπό βελτίωση θέμα
3. Στενή παρατήρηση της διαδικασίας που ακολουθείται τώρα
4. Μια προαίσθηση ή μια έμπνευση
5. Μια ιδέα από την επιστημονική βιβλιογραφία
6. Μια γνώση ή εμπειρία που κατακτήθηκε από κάποιο τελείως διαφορετικό τομέα
7. Μια κατάκτηση από κάποιους άλλους, με ευρύτατη απήχηση όμως, που έχει οδηγήσει σε σαφείς βελτιώσεις.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι η αλλαγή της γενικής ιδέας

μπορεί να είναι από κάτι πολύ συγκεκριμένο (π.χ. η σύνδεση με το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς στο πιο πάνω παράδειγμα), μέχρι κάτι πολύ αφηρημένο (π.χ. μια έμπνευση), που θα χρειασθεί ίσως κάποιος κόπος και χρόνος για να υλοποιηθεί.

Το ζητούμενο σε κάθε περίπτωση είναι να μην υπάρχει εφησυχασμός, ο στόχος να είναι πάντα η αλλαγή προς το καλλίτερο, οργανωμένη και με σύστημα εργασία, με επιμονή και υπομονή. Πρέπει να διερευνάται η δυνατότητα εφαρμογής αποδεδειγμένων επιτευγμάτων άλλων τομέων στην Υγεία και να υπάρχει ανταλλαγή σκέψεων και μεθόδων όπως και επιθυμία για γοργή επίτευξη του στόχου.

Συγχρόνως, η συμμετοχή πρέπει να διευρύνεται συνεχώς και τα επιτεύγματα να κατοχυρώνονται μέσω της ευρείας συμμετοχής. Συνήθως δεν υπάρχουν άτομα που δεν μπορούν να προσφέρουν κάτι. Η δημιουργία ενός ευχάριστου κλίματος δουλειάς και συνεργασίας είναι κλειδί στις διαδικασίες του ποιοτικού ελέγχου και της ποιοτικής αναβάθμισης. Καλή προαίρεση και διάθεση συνήθως υπάρχουν αρκεί να ανακαλυφθούν και να αξιοποιηθούν. Η πείρα έδειξε ότι και οι πιο δύσπιστοι στο τέλος πείθονται και οι ελάχιστες εξαιρέσεις απλώς επιβεβαιώνουν τον κανόνα και δεν είναι ικανές να αναστείλουν την πρόοδο, αρκεί η μέθοδος δουλειάς να είναι σωστή και να βασίζεται στη συμμετοχή και συνεργασία όλων.

Υπάρχουν πολλά παραδείγματα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, όπου ομάδες δουλειάς κατάφεραν να μειώσουν σημαντικά τη συχνότητα εισαγωγής στα νοσοκομεία αρρώστων με χρόνιες παθήσεις (π.χ. άσθμα), τις υποτροπές αρρώστων που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ ή να μειώσουν το κόστος νοσηλείας σε διάφορα τμήματα⁶⁴.

Δεν είναι ποτέ περιττό να επαναλαμβάνεται, ότι η πείρα από θετικές και αποτελεσματικές λύσεις θα πρέπει να διασπείρεται και να διαδίδεται ευρέως γιατί αυτός εξάλλου είναι και ο μελλοντικός σκοπός του ποιοτικού ελέγχου. Η μερική τροποποίηση, επίσης, αποτελεσματικών λύσεων αναλόγως των τοπικών αναγκών κάθε φορά είναι και αυτό ένας χρυσός κανόνας. Επομένως, αφού η ανάγκη βελτίωσης των συστημάτων υγείας είναι τεράστια, η εφαρμογή των μέχρι σήμερα γνωστών επιτυχημένων μεθόδων ποιοτικού ελέγχου και αναβάθμισης, θα πρέπει να εφαρμόζεται χωρίς καθυστερήσεις

και να διαδίδεται επίσης χωρίς καθυστερήσεις, ενώ η γνώμη των ειδικών και έμπειρων (όσων υπάρχουν σήμερα στον τομέα της Υγείας) θα πρέπει να εισακούγεται⁶⁵. Επιπροσθέτως, η εκπαίδευση νέων στελεχών πρέπει να είναι πρωταρχική μέριμνα όσων ασκούν οποιασδήποτε μορφής διοίκηση. Ακόμη ο τακτικός έλεγχος της αποτελεσματικότητας των νέων μεθόδων, θα εξασφαλίζει ότι οι διαδικασίες δεν θα είναι επικινδύνως χρονοβόρες και ακριβές και θα αντέχουν στο χρόνο, έτσι ώστε οι καλές ιδέες και η εφαρμογή τους να αναβαθμίζει την παροχή υγείας σε όλους και συνεχώς!!!

Τελικά, μια νέα φιλοσοφία μετρήσεων και αξιολόγησης γεννιέται

Μολονότι η επιστήμη του ποιοτικού ελέγχου και αναβάθμισης χτίζει πάνω στις παραδοσιακές μεθόδους μετρήσεων και ελέγχων, εν τούτοις 3 νέα βασικά σημεία αναδύονται και χαρακτηρίζουν τον ποιοτικό έλεγχο στην ΥΓΕΙΑ:

1. Ποιότητα στην υγεία δεν πρέπει να θεωρείται μόνο η εφαρμογή της γνώμης των ειδικών και επαγγελματιών ή όσων ασκούν διοίκηση, αλλά και η γνώμη των ασθενών και των συγγενών τους (στο μέτρο που τους αναλογεί).
2. Οι μετρήσεις και η αξιολόγηση της ποιότητας χρειάζονται τη συνεργασία όλων των τομέων και του διοικητικού και του ιατρικού και του νοσηλευτικού και άλλων.
3. Αυτό που παραδοσιακά γίνεται μέχρι σήμερα με τους ελέγχους της ποιότητας όπου συνεχώς αναζητώνται τα “σάπια μήλα”, όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο Berwick⁶⁶ στο άρθρο του και στη συνέχεια τιμωρούνται ή επαινώνται μεμονωμένα άτομα, μάλλον πρέπει να αναθεωρηθεί. Το μυστικό βρίσκεται αλλού και συγκεκριμένα στον προγραμματισμό και στις μεθόδους που ακολουθούνται. Στη βιομηχανική παραγωγή αυτό έχει γίνει κατανοητό από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα.

Όμως, πώς γίνεται αυτός ο έλεγχος;

ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ ΤΑ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Τα διαγράμματα αυτά είναι ένα ειδικό εργαλείο του ποιοτικού ελέγχου και της ποιοτικής αναβάθμισης που χρησιμοποιείται σήμερα και στην Υγεία⁶⁷⁻⁶⁹.

Ένα τέτοιο διάγραμμα είναι μια γραμμική γραφική παράσταση στην οποία υπάρχουν τοποθετημένα 2 οριζόντια όρια (το Ανώτερο και το Κατώτερο) που προσδιορίζονται εξαρχής στατιστικώς, όπως φαίνεται στο σχήμα 6.

Αυτά τα όρια προσδιορίζουν το μέγεθος της μεταβλητότητας που μπορεί κάποιος να αναμένει μέσα στο πλαίσιο μιας διαδικασίας. Αν οι τιμές που μετράει ανά τακτά χρονικά διαστήματα πέφτουν μέσα στα όρια, τότε θα μπορεί να πει ότι η διαδικασία που ακολουθείται έχει μια μεταβλητότητα που καλείται “Μεταβλητότητα Κοινής Αιτίας ή Εσωτερικής Αιτίας” (“Common Cause Variation”). Αυτό εξασφαλίζει μια σταθερότητα και μια προβλεψιμότητα στο σύστημα έτσι ώστε να το καθιστά φερέγγυο ως προς τα αποτελέσματά του.

Επίσης η σταθερότητα αυτή εξασφαλίζει ότι περαιτέρω βελτίωση αυτής της διαδικασίας σημαίνει την αλλαγή της εκ βάθρων οπότε πιθανώς να προκύψει ένα τελείως διαφορετικό προϊόν. Για παράδειγμα, αντίδραση στις εξάρσεις και στις υφέσεις των λοιμώξεων και

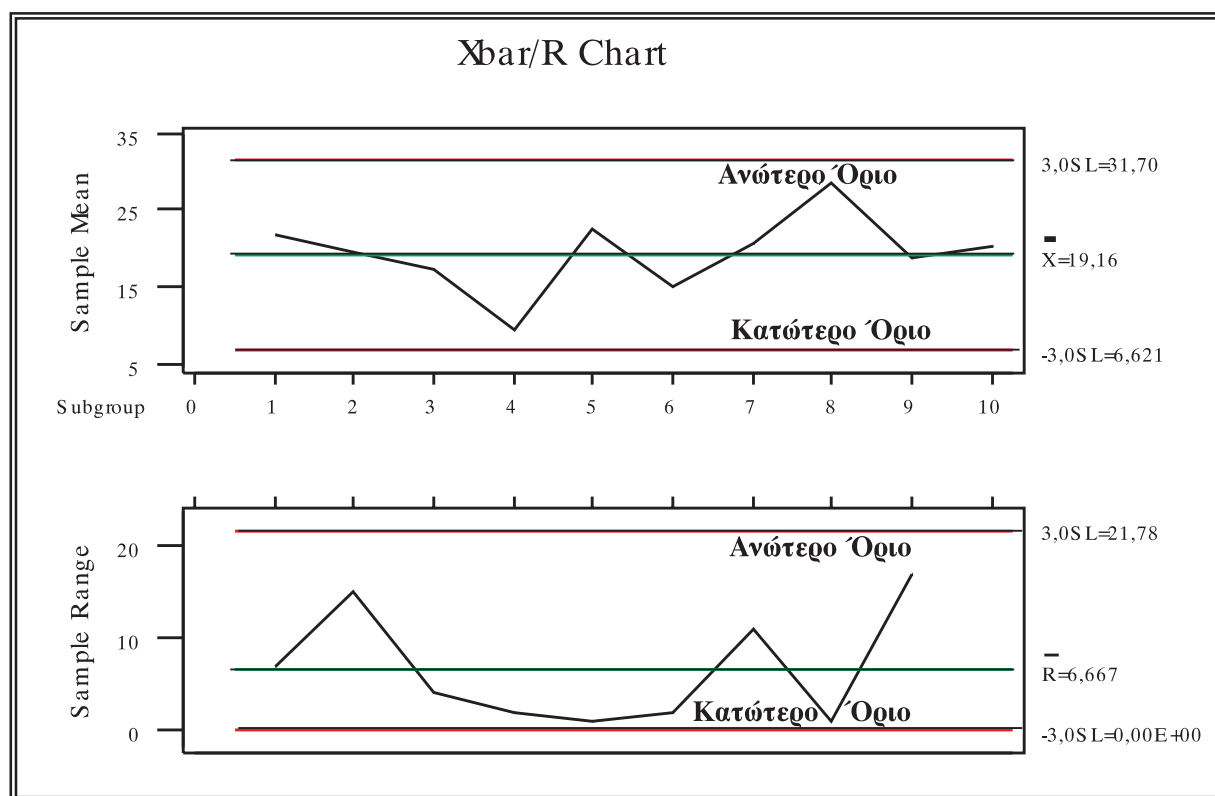
της κατανάλωσης αντιβιοτικών για τους ασθενείς μιας ΜΕΘ στο πλαίσιο ενός μηνός με παρατηρήσεις στο προσωπικό, δεν ωφελεί και είναι αντιπαραγωγικό⁷⁰⁻⁷¹, αν αυτές δεν ξεπερνούν κάποια προκαθορισμένα όρια που πιθανώς έχει ορίσει μια επιτροπή λοιμώξεων.

Αν όμως κάποιες εξάρσεις βγαίνουν εκτός των προκαθορισμένων ορίων, τότε πραγματικά κάτι σοβαρό συμβαίνει και θα πρέπει να ευρεθεί, να απομονωθεί και να αποβληθεί από τη διαδικασία.

Οι Carey και Lloyd⁷², στο άρθρο τους δίνουν πολλά παραδείγματα μελέτης περιστατικών με διαγράμματα ελέγχου όπως:

- Ο χρόνος που απαιτείται για μια εργαστηριακή εξέταση “Turn Around Time”. Δηλαδή ο χρόνος που απαιτείται από τη στιγμή της αιμοληψίας μέχρι τη στιγμή της αναγραφής του αποτελέσματος.
- Η συχνότητα του πεσίματος από το κρεβάτι ασθενών και άλλα.

Ο Nelson και οι συνεργάτες του⁷³, δίνουν παραδείγματα διαγραμμάτων ελέγχου, για το χρόνο νοσηλείας



Σχήμα 6. Διάγραμμα ελέγχου

ασθενών, για τη διάρκεια της αγωγής της πνευμονίας της κοινότητας κ.λπ. Παρουσιάζουν ενδιαφέρον οι εργασίες με διαγράμματα ελέγχου⁷⁴⁻⁷⁸, του Laffel και των συνεργατών του για το πώς πολλές φορές στις ΜΕΘ λόγω κακής αξιολόγησης των τιμών, της συνεχούς καταγραφής (Continuous Monitoring), οι γιατροί προβαίνουν σε υπερβολικές θεραπευτικές ενέργειες (Over-Medicating).

BENCHMARKING - Η ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΟΔΗΓΕΙ ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ

Η μεθοδολογία αυτή αναπτύχθηκε κατά τη δεκαετία του '80 από την Xerox. Πρόκειται για μια μέθοδο η οποία συγκρίνει μεταξύ τους πρακτικές που ακολουθούνται από διάφορους για τη λύση του ίδιου προβλήματος⁷⁹⁻⁸¹, και καταλήγει στο ποια από αυτές είναι η καλλίτερη και η πιο αποδοτική.

Στη συνέχεια, αν είναι δυνατό, επιχειρείται η τυποποίηση της μεθόδου και αν θέλει κάποιος να εμβαθύνει ακόμα περισσότερο, προσπαθεί να δώσει συγκεκριμένες απαντήσεις στο γιατί και πού υπερέχει αυτή η μέθοδος. Αντιλαμβάνεται λοιπόν κανείς ότι η διαδικασία αυτή απαιτεί πολύ μεθοδική, αναλυτική και αποτελεσματική δουλειά και ότι η εφαρμογή της στον πολυπαραγοντικό τομέα της Υγείας χρειάζεται ακόμα μεγαλύτερη δόση από τις πιο πάνω αρετές (O'Conner and Coll)⁸².

Περιγράφονται στη βιβλιογραφία 3 διαφορετικές μέθοδοι Benchmarking.

1) Η πρώτη μέθοδος γίνεται με ανταλλαγή επισκέψεων στα νοσοκομεία και στα επιμέρους τμήματα και κλινικές. Με αυτόν τον τρόπο και από τα μέλη του Northern New England Cardiovascular Disease Study Group⁸³ υλοποιήθηκε ένα εκτεταμένο πρόγραμμα κατά το οποίο πραγματοποιήσαν τοπικές επισκέψεις για να παρακολουθήσουν καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Στη συνέχεια ομάδες αποτελούμενες από διάφορες ειδικότητες, χειρουργούς, νοσηλεύτριες, τεχνικούς και μηχανικούς συσκέφθηκαν μεταξύ τους και κατέληξαν σε αυτό που ο Kasper και οι συνάδελφοί του⁸⁴, περιγράφουν ως ειλικρινές και υψηλού περιεχομένου συμπέρασμα. Το αποτέλεσμα ήταν 24% μικρότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα μετά από εγχείρηση by-pass που πραγματοποίησαν 23 καρδιοχειρουργοί ($p = <0,001$), ενώ στη βιβλιογρα-

φία αναφέρονται και άλλα σχετικά παραδείγματα⁸⁵⁻⁸⁶.

2) Η δεύτερη μέθοδος Benchmarking, η οποία θεωρείται ότι υπερέχει της πρώτης ως προς το χρόνο και το κόστος είναι αυτή που ακολούθησε η Sun Health Alliance, μια συνεργασία μεταξύ 200 νοσοκομείων στις ΗΠΑ. Συγκροτήθηκε ένα διοικητικό συμβούλιο από υπαλλήλους αυτών των νοσοκομείων⁸⁷, το οποίο ανέλαβε να συλλέξει πληροφορίες για τις μεθόδους που ακολουθούνται και να θέσει συγκεκριμένες ερωτήσεις για διάφορες διαδικασίες και πρακτικές. Στη συνέχεια, το εν λόγω συμβούλιο από μια ομάδα 10 νοσοκομείων με τις χειρότερες, μέτριες αλλά και τις καλλίτερες μεθόδους, όρισε μια ολιγόμηρη συνάντηση αντιπροσώπων, οι οποίοι κατέληξαν μετά από εκτενή συζήτηση για το ποιά, αποδεδειγμένα, είναι η καλλίτερη μεθοδολογία για κάθε συγκεκριμένο θέμα. Τα θέματα ήταν πολλά όπως: Προβλήματα στο κυκλοφοριακό σύστημα από κατεθίρες, νοσοκομειακή πνευμονία, ολική αρθροπλαστική ισχίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειοπλαστική, κ.λπ.⁸⁸⁻⁸⁹

3) Η τρίτη μέθοδος Benchmarking χρησιμοποιεί πλήρους και αποκλειστικής απασχόλησης στελέχη τα οποία εντοπίζουν τις καλλίτερες μεθόδους λειτουργίας και στη συνέχεια οργανώνουν επισκέψεις κατά τόπους ώστε να γίνει δυνατή η υιοθέτησή τους από άλλους⁹⁰. Παράδειγμα τέτοιου είδους δουλειάς έγινε από την Uni-Health για το ποια είναι η καλλίτερη μεθόδευση για την αντικατάσταση προθέσεων στις αρθρώσεις. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι:

- Πρέπει να γίνεται από νωρίς φυσιοθεραπεία.
- Να γίνονται κατ' οίκον επισκέψεις από τους ειδικούς πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο και
- Να τυποποιηθεί η χειρουργική μέθοδος που ακολουθείται⁹¹. Τα αποτελέσματα ήταν κατά 50% μικρότερος χρόνος παραμονής στα νοσοκομεία και κατά 2.000 δολάρια μείωση του κόστους ανά ασθενή.

Το ποια από τις τρεις μεθόδους "Benchmarking" θα ακολουθηθεί είναι θέμα ιδιαίτερων συνθηκών και δυνατοτήτων που επικρατούν σε κάθε οργανισμό ή σύστημα υγείας ή νοσοκομείο, κ.λπ.

Θα πρέπει τέλος να τονισθεί ότι το εργαλείο του "Benchmarking" στον ποιοτικό έλεγχο και στην ποιοτική αναβάθμιση είναι μόνον ένα εργαλείο και όχι πανάκεια. Μερικές φορές ίσως να αποδειχθεί πολυέξοδο και

χρονοβόρο, άλλες φορές όμως μπορεί να αποτελεί τη μόνη λύση. Είναι γνωστό ότι όταν κάποιος αναζητάει όσο το δυνατό καλλίτερες πρακτικές και λύσεις θα πρέπει να έχει την ικανότητα και μερικές φορές και τη διαίσθηση ή την έκτη αίσθηση, να εντοπίζει και τις πιο ενδεδειγμένες μεθόδους. Θα πρέπει να είναι τολμηρός στο να δοκιμάζει, συνετός στο να αποφασίζει, δυναμικός στο να εφαρμόζει, να έχει φαντασία, να μην διστάζει να αποποιηθεί παλιές πρακτικές και να ομολογεί τυχόν λάθη που έγιναν στο παρελθόν. Στην Ποιοτική Αναβάθμιση δοκιμάζουμε με γνώση και σύνεση παρακολουθώντας τις εξελίξεις, βελτιωνόμαστε συνεχώς και συνεργαζόμαστε σε ειλικρινή βάση σχεδόν με όλους.

Η ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΝΑΒΑΘΜΙΣΗ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΚΟΙΝΟΥΣ ΣΤΟΧΟΥΣ

Αυτή αποτελεί μια νέα κατάκτηση της ποιότητας⁹² κυρίως στην Υγεία, επειδή ο χώρος αυτός προσφέρεται πολύ περισσότερο για συνεργασίες από ότι ο βιομηχανικός.

Αυτές οι συνεργασίες μπορούν να συλλέξουν ένα πολύ μεγάλο αριθμό πληροφοριών από πολυάριθμες πηγές, να διδαχθούν από την εμπειρία της εφαρμογής στην πράξη καινοτομιών, να σκεφθούν έξω και πέρα από τα στενά πλαίσια του χώρου τους και να ανακαλύψουν τη δύναμη που προσδίδει η σωστή συνεργασία για την επίτευξη δύσκολων αλλά κοινών στόχων. Να διαπιστώσουν ακόμα ότι οι διαφορετικές ιδέες και πρακτικές δεν είναι τροχοπέδη, αλλά αντιθέτως αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση για μια σωστή συνεργασία που θα φέρει ένα αποτέλεσμα χτισμένο με το απαύγασμα των σωστών επιμέρους μεθόδων του καθενός.

Έτσι λοιπόν, τα κλειδιά της καλής συνεργασίας στο πλαίσιο του ποιοτικού ελέγχου και της ποιοτικής αναβάθμισης σύμφωνα με τη βιβλιογραφία⁹³, περιγράφονται στον πίνακα 2.

ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΜΟΝΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Το αποτέλεσμα της συνεργασίας του Northern New England Cardiovascular Study Group ήταν το πρώτο μεγάλο αναφερόμενο αποτέλεσμα και συγκεκριμένα, κατά 24% μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας μετά από εγχειρήσεις καρδιάς⁹⁴.

Πίνακας 2. Τα κλειδιά της καλής συνεργασίας

1. Θα πρέπει να υπάρχει διαφορετικότητα μεθόδων, απόψεων και ιδεών μεταξύ των συνεργατών μιας και από τον ίσο σου δεν μαθαίνεις, μα ούτε και μπορείς να του διδάξεις κάτι.
2. Καλή διάθεση να μοιραστεί κανείς δικά του αλλά και ξένα πράγματα.
3. Σωστά συντονισμένο "Benchmarking"
4. Στόχος οι όσο το δυνατό καλλίτερες μέθοδοι και πρακτικές
5. Τυποποίηση των επιτυχημένων αποτελεσμάτων
6. Μετρησιμότητα των επιτυχημένων αποτελεσμάτων και
7. Όταν κάποιος συνεργάζεται πρέπει να ξεχνάει την αυτοπροβολή, να μπορεί να κάνει αυτοκριτική, να παραδέχεται τα λάθη του και να έχει κατανόηση για τα λάθη των άλλων.
8. Τέλος, η επιτυχία πρέπει να εορτάζεται.

Χρειάζεται, δηλαδή με λίγα λόγια, αλλαγή νοοτροπίας.

Το άρθρο του Kilo⁹⁵, παρέχει σαφείς πληροφορίες για το πώς επιτεύχθηκε θεαματική μείωση του χρόνου αναμονής στα ιατρεία για τους ασθματικούς, στη συχνότητα των καισαρικών τομών, στην καλλίτερη λειτουργία των ΜΕΘ και στη μείωση των παρενεργειών των χορηγούμενων φαρμάκων. Ομοίως οι Horbar, Rogowski και Plsek⁹⁶, περιγράφουν σημαντική μείωση στη συχνότητα των παροξυσμών σε αρρώστους με ΧΑΠ σε 10 πνευμονολογικά κέντρα (The Vermont-Oxford Network NIC/Q Project Collaborative).

Ο ανταγωνισμός μεταξύ των ιατρών στη "Βιομηχανία" της Υγείας και η υποτιθέμενη κατοχύρωση της πνευματικής περιουσίας (αφού ουσιαστικά είναι αποτέλεσμα συλλογικής δουλειάς, γιατί ποτέ κάποιος τελείως μόνος του δεν κατόρθωσε να κάνει θαύματα) δεν πρέπει να γίνουν τροχοπέδη στην ανάπτυξη του ποιοτικού ελέγχου και της ποιοτικής αναβάθμισης. Τα καλά αποτελέσματα αφορούν σε όλους, και τους ασθενείς και τους γιατρούς (που με την σειρά τους μπορεί να ασθενήσουν) και το παραϊατρικό προσωπικό και τα νοσοκομεία και τα ασφαλιστικά ταμεία και τη δημόσια διοίκηση και το Κράτος γενικώς. Μόνο οι εκμεταλλευτές στο χώρο της Υγείας θα πρέπει να προβληματισθούν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΤΕΣΣΕΡΙΣ ΑΡΕΤΕΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ

Στο χώρο της Υγείας η εφαρμογή του ποιοτικού ελέγχου και της ποιοτικής αναβάθμισης είναι σχετικά νέα κατάκτηση. Υπόσχεται πολλά, παράλληλα όμως χρειάζεται πολύ προσπάθεια, υπομονή και επιμονή. Η εξατομίκευση μερικές φορές των αποτελεσμάτων αναλόγως με τις συνθήκες που επικρατούν είναι επιβεβλημένη, άρα υπάρχουν πολλές μεταβλητές και χρειάζεται σύνεση και προσεκτική, υπεύθυνη και επιστημονική δουλειά. Με-ρικές φορές τα πράγματα χτίζονται και αναμορφώνονται πάνω στα παραδοσιακά, άλλες αλλάζονται εκ θεμελίων. Όπως και να έχει, πάντως, πρέπει να αποκτηθούν 4 αρετές:

1. Η κλινική πρακτική πρέπει να αντιμετωπίζεται ως διαδικασία σε συνεχή εξέλιξη
2. Να καταβάλλονται συνεχείς προσπάθειες για αποδεδειγμένα καλλίτερη λειτουργία, με σεβασμό και στην παράδοση
3. Συνεργασία με όλους. Η διαρκής αναζήτηση είναι πάντοτε καλλίτερη από την άμυνα για τα κεκτημένα
4. Πρέπει να επιδιώκεται η συνεχής βελτίωση. Η νοοτροπία του "εγώ έχω μάθει να το κάνω έτσι" είναι συνώνυμο της μετριοτήτας, Horber⁹⁷ (Vermont-Oxford Network Evidence-Based Quality Improvement Collaborative for Neonatology).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blumenthal D. Total quality management and physician's clinical decisions. JAMA 1993, 269: 2175-2778.
2. Carlin E, Carlson A, Nordin J. Using continuous quality improvement tools to improve pediatric immunization rates. Jt Comm J Qual Impr 1996, 22: 277-288.
3. Heckman M, Ajdari SY, Esquivel M, et al. Quality improvement principles in practice: reduction of umbilical cord blood errors in the labor and delivery suite. J Nurs Care Qual 1998, 12: 47-54.
4. Berwick DM, Nolan TW. Physicians as leaders in improving healthcare: a new series in Annals of Internal Medicine. Ann Intern Med 1998, 128: 289-292.
5. Lowers J. Reducing variation in cataract surgery technique cuts complications. The Quality Letter for Healthcare Leaders 1998, 10: 19 'r.
6. Berwick DM, Godfrey AB, Rossener. Curing Health Care: New Strategies for Quality Improvement. Jossey-Bass: San Francisco. CA 1990.

7. Laffel G, Blumenthal D. The case for using industrial quality management science in health care organizations. JAMA 1989, 262: 2869-2873.
8. Juran JM. Managerial Breakthrough. New York, NY: McGraw-Hill, 1964.
9. Carlin E, Carlson A, Nordin J. op. cit.
10. Plsek PE. Quality improvement models. Quality Management in Health Care 1993, 2: 69-81.
11. Juran JM. op. cit.
12. Plsek PE, Onnias A, Early JF. Quality Improvement Tools. Wilton. CT: Juran Institute, Inc: 1989.
13. Plsek PE. Techniques for the management of quality. Hospital and Health Services Administration 1995, 40: 50-79.
14. Ishikawa K. Guide to Quality Control. New York, NY: UNIPUB, 1985.
15. Wadsworth HM, Stephens KS, Godfrey AB. Modern Methods for Quality Control and Improvement. New York, NY: John Wiley & Sons: 1986.
16. Ishikawa K. op. cit.
17. Smith GF. Determining the cause of quality problems: lessons from diagnostic disciplines. ASQ Qual Management J 1998, 5: 24-41.
18. Plsek PE. Planning for data collection. Quality Management in Health Care 1994, 2: 69-81.
19. Berwick DM. Harvesting knowledge from improvement. JAMA 1996, 275: 877-888.
20. Cohen J. The earth is round ($P < 0.05$). Am Psychol 1994, 49: 997-1003.
21. Jordan HS. How rigorous need a quality improvement study be? Jt Comm J Qual Improv 1995, 21: 683-691.
22. Juran JM. op. cit.
23. Ishikawa K. What Is Total Quality Control: The Japanese Way. Translated by David J. Lu. Englewood Cliffs. NJ: Prentice-Hall, 1985.
24. Ferguson S, Howell T, Bataldin P. Knowledge and skills needed for collaborative work. Quality Management in Health Care 1993, 2: 1-11.
25. Scholtes PR. The Team Handbook. Madison, WI: Joiner Associates, 1988.
26. Mosel D, Shamp MJ. Enhancing quality improvement team effectiveness. Quality Management in Health Care 1993, 1: 47-57.
27. Clemmer TP, Spuhler VJ, Berwick DM, Nolan TW. Cooperation: the foundation for improvement. Ann Intern Med 1998, 128: 47-57.
28. Juran JM. Juran on Quality By Design. New York, NY: The Free Press: 1992.
29. Plsek PE. The systematic design of health care process-

- es. *Quality in Health Care* 1997, 6: 40-48.
30. Larson JA. *Healthcare Redesign Tools and Techniques*. New York, NY: Quality Resources, 1997.
31. Lenz PR, Sikka A. *Reengineering Health Care: A Practical Guide*. Tampa FL: American College of Physician Executives, 1998.
32. Gustafson DH, Taylor JO, Thompson S, Chesney P. Assessing the needs of breast cancer patients and their families. *Quality Management in Health Care* 1992, 2: 6-17.
33. Niles N, Tarbox G, Schults W, et al. Using qualitative and quantitative patient satisfaction data to improve the quality of cardiac care. *Jt Comm Qual Improv* 1996, 22: 323-335.
34. Plsek PE. FMEA for process quality planning. *Proceedings of the 1989 Annual Quality Congress of the American Society for Quality Control*. Milwaukee, WI: ASQC, 1989.
35. Mosher C. Upgrading practice with critical pathways. *Am J Nurs* 1992, 41-44.
36. Coffey RJ, Richards JS, Remmert CS, et al. An introduction to critical paths. *Quality Management in Health Care* 1992, 1: 45-54.
37. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. Part 1: Recent developments. *Arch Intern Med* 1990, 150: 1811-1817.
38. Green E, Katz JM. Practice guidelines: a standard whose time has come. *J Nurs Care Qual* 1993, 8: 23-32.
39. Murrey KO, Gottlieb LK, Schoenbaum SC. Implementing clinical guidelines: a quality management approach to reminder systems. *Qual Rev Bull* 1992, 18: 423-433.
40. Gregor C, Pope S, Werry D, Dodek P. Reduced length of stay and improved appropriateness of care with a clinical path for total knee or hip arthroplasty. *Jt Comm J Qual Improv* 1996, 22: 617-628.
41. Rudisill PT, Phillips M, Payne CM. Clinical paths for cardiac surgery patients: a multi-disciplinary approach to quality improvement outcomes. *J Nurs Care Qual* 1994, 8: 27-33.
42. Bergman D. Evidence-based guidelines and critical pathways for quality improvement. *Pediatrics* 1999, 103(suppl): 225-232.
43. Alemi F, Moore S, Headrick L, et al. Rapid improvement teams. *Jt Comm J Qual Improv* 1998, 24: 119-129.
44. Nolan TW, Schall MW. *Reducing Delays and Waiting Times Throughout the Healthcare System*. Boston, MA: Institute for Healthcare Improvement, 1996.
45. Langley GJ, Nolan KM, Nolan TW, Norman CL, Provost LP. *The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance*. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 1996.
46. NIH consensus development panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995, 273: 413-418.
47. Shewhart WA. *Economic Control of Quality of Manufactured Product*. New York, NY: Van Nostrand, 1931.
48. Deming WE. *Out of the Crisis*. Cambridge, MA: Center for Advanced Engineering Study, 1986.
49. Schon DA. *Educating the Reflective Practitioner. Toward a New Design for Teaching and Learning in the Professions*. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 1988.
50. Kolb DA. *Experiential Learning. Experience as the Source of Learning and Development*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1984.
51. Berwick DM. Developing and testing changes in delivery of care. *Ann Intern Med* 1998, 128: 651-656.
52. Alemi et al. *óp. cit.*
53. Nolan TW, Schall MW. *óp. cit.*
54. Provost LP, Langley GJ. The importance of concepts in creativity and improvement. *Quality Progress* 1998, 31: 31-38.
55. Plsek PE. *Creativity, Innovation, and Quality*. Milwaukee, WI: ASQ Quality Press, 1997.
56. US Dept of Health and Human Services. *Public Health Service. Clinician's Handbook of Preventative Services: Put Prevention into Practice*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
57. Langley GJ, Nolan KM, Nolan TW, Norman CL, Provost LP. *The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance*. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 1996.
58. Altov H. *The Art of Inventing: And Suddenly the Inventor Appeared*. Translated and adapted by Lee Shuliyak. Worcester, MA: Technical Innovation Center, 1994.
59. Leape LL. Error in medicine. *JAMA* 1994, 272: 1851-1857.
60. Nolan TW, Schall MW. *Reducing Delays and Waiting Times Throughout the Healthcare System*. Boston, MA: Institute for Healthcare Improvement, 1996.
61. Weiss KB, Mendoza G, Schall MW, Berwick DM, Roessner J. *Improving Asthma Care in Children and Adults*. Boston, MA: Institute for Healthcare Improvement, 1997.
62. Rainey TG, Kabacene A, Berwick DM, Roessner J. *Reducing Costs and Improving Outcomes in Adult In-*

- tensive Care. Boston, MA: Institute for Healthcare Improvement, 1996.
63. Weiss et al, *όπ. cit.*
 64. Rainey et al, *όπ. cit.*
 65. Guyatt HG, Sackett DL, Sinclair JC, et al. User's guide to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995, 274: 1800-1804.
 66. Berwick DM. Continuous improvement as an ideal in health care. *N Engl J Med* 1989, 320: 53-56.
 67. Shewhart W. *όπ. cit.*
 68. Plsek PE. Introduction to control charts. *Quality Management in Health Care* 1992, 1: 65-74.
 69. Carey RG, Lloyd RC. *Measuring Quality Improvement in Healthcare: A Guide to Statistical Process Control Applications*. New York, NY: Quality Resources, 1995.
 70. Deming WE. *όπ. cit.*
 71. Berwick DM. Continuous improvement as an ideal in health care. *N Engl J Med* 1989, 320: 53-56.
 72. Carey, Lloyd, *όπ. cit.*
 73. Nelson EC, Splaine ME, Batalden PB, Plume SK. Building measurement and data collection into medical practice. *Ann Intern Med* 1998, 128: 460-466.
 74. Carey, Lloyd, *όπ. cit.*
 75. Gibson PG, Wlodarczyk J, Hensley MJ, Murree-Allen K, Olson LG, Saltos N. Using quality-control analysis of peak expiratory flow recordings to guide therapy for asthma. *Ann Intern Med* 1995, 123: 488-492.
 76. Nelson EC, Splaine ME, Batalden PB, Plume SK. Building measurement and data collection into medical practice. *Ann Intern Med* 1998, 128: 460-466.
 77. Oniki TA, Clemmer TP, Arthur LK, Linford LH. Using statistical quality control techniques to monitor blood glucose levels. *Proc Ann Symp Comput Appl Med Care* 1995, 586-590.
 78. Laffel G, Luttman R, Zimmerman S. Using control charts to analyze serial patient-related data. *Quality Management in Health Care* 1994, 3: 70-77.
 79. Tucker FG, Zivan SM, Camp R. How to measure yourself against the best. *Harvard Bus Rev* 1987, 65: 8-10.
 80. Camp RC. *Benchmarking: The Search for Industry Best Practices That Lead to Superior Performance*. Milwaukee, WI: Quality Press, 1989.
 81. Gift RG, Mosel D. *Benchmarking in Health Care: A Collaborative Approach*. New York. NY: American Hospital Publishing: 1994.
 82. O' Connor GT, Plume SK, Wennberg JE. Regional organization for outcomes research. *Ann N Y Acad Sci* 1993, 703: 44-51.
 83. O' Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. A regional intervention to improve the hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 1996, 275: 841-846.
 84. Kasper JF, Plume SK, O' Connor GT. A methodology for QI in the coronary artery bypass grafting procedure involving comparative process analysis. *Qual Rev Bull* 1992, 18: 129-133.
 85. Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care: *Pediatr Res* 1998, 43:177A.
 86. Garvin DA. Building a learning organization. *Harvard Bus Rev* 1993, 71: 78-92.
 87. Patrick M, Alba T. Health care benchmarking: a team approach. *Quality Management in Health Care* 1994, 2: 38-47.
 88. *ibid.*
 89. Porter JE. The benchmarking effort for networking children's hospitals (BENCHmark). *Jt Comm J Qual Improv* 1995, 21: 395-406.
 90. Kennedy M. Benchmarking clinical processes. *Qual Lett Healthcare Leaders* 1994, 6: 6.
 91. *ibid.*
 92. Plsek PE. Collaborating across organizational boundaries to improve the quality of care. *Am J Infect Control* 1997, 25: 85-95.
 93. *ibid.*
 94. O' Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. *όπ. cit.*
 95. Kilo C. Improving care through collaboration. *Pediatrics* 1999, 03(suppl): 384-393.
 96. Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, et al. *όπ. cit.*
 97. Horbar JD. The Vermont-Oxford Network: evidence-based quality improvement for neonatology. *Pediatrics* 1999, 103(suppl): 350-359.

Φαρμακοεπαγρύπνηση. Μύθος ή ανάγκη;

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΕΟΦ

Ν. Γαλανάκης

Επ. Καθ. Παθολογίας

Η πρόσφατη αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και ενός θανάτου πιθανώς σχετιζόμενου με τη σεριβαστατίνη κάνει πάρα πολύ επίκαιρο το θέμα της φαρμακοεπαγρύπνησης. Ως φαρμακοεπαγρύπνηση ορίζεται η συνεχής προσπάθεια για την ανίχνευση, εκτίμηση και πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών ή οποιουδήποτε άλλου προβλήματος πιθανώς σχετιζόμενου με τη χορήγηση φαρμάκων¹. Ο ορισμός αυτός, καθώς και οι αρχές στις οποίες βασίζεται και οι τρόποι με τους οποίους εφαρμόζεται η φαρμακοεπαγρύπνηση έχουν απασχολήσει επανειλημμένα τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και περιλαμβάνονται σε κατευθυντήρια οδηγία που είναι δημοσιευμένη στη διαδικτυακή σελίδα (τόπο) του προαναφερθέντος οργανισμού. Η προσπάθεια άρχισε κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '60, μετά από τη θλιβερή ιστορία της θαλιδομίδης, και ο τελικός στόχος ήταν και είναι η υιοθέτηση ασφαλούς και ορθολογικής χρήσης των φαρμάκων. Κύριο εργαλείο για την επίτευξη του στόχου αυτού ήταν η δημιουργία τοπικών (εθνικών) κέντρων φαρμακοεπαγρύπνησης, συνεργαζόμενων μεταξύ τους, που θα δημιουργούσαν μια παγκόσμια βάση δεδομένων, μέσω της οποίας θα ήταν δυνατή η πρόωπη, αποτελεσματική και τεκμηριωμένη ανίχνευση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων και, από τα δεδομένα αυτά, η ενημέρωση των χρηστών, έτσι ώστε η χρήση των φαρμακευτικών ουσιών να εκλογικευτεί και να γίνει πιο ασφαλή.

Το πρόβλημα ήταν και είναι πώς η βάση δεδομένων θα βρίσκει όλες τις αναγκαίες πληροφορίες. Μέχρι σήμερα τουλάχιστον, όλο το σύστημα στηριζόταν στην αυθόρμητη αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών². Η αυθόρμητη αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών για λόγους που θα συζητηθούν παρακάτω είναι πιο αποδοτικός τρόπος συλλογής πληροφοριών, αλλά για να έχει την αποτελεσματικότητα που θα περιέμενε κανείς, οι αναφορές πρέπει να είναι συχνές και να φτάνουν την ετήσια συχνότητα των 300 αναφορών ανά εκατομμύριο πληθυσμού, το δε 30% να αφορά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με φάρμακα³. Η συχνότητα αυτή

είναι δύσκολο να επιτευχθεί ακόμη και σε χώρες με παράδοση στον τομέα αυτό, όπως η Ολλανδία, η οποία έχει περίπου 1.000 αναφορές το χρόνο, δηλαδή περίπου 70 αναφορές ανά εκατομμύριο κατοίκων⁴. Στη χώρα μας, που η συνήθεια της αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών κάθε άλλο παρά διαδεδομένη είναι και οι αναφορές αυτές δεν αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα της χώρας, διότι συνήθως προέρχονται από συγκεκριμένα κέντρα, η κατάσταση είναι ακόμη χειρότερη. Η αρμόδια επιτροπή του ΕΟΦ δέχεται περίπου 500 αναφορές το χρόνο ή 50 ανά εκατομμύριο πληθυσμού.

Οι λόγοι για τη μικρή συχνότητα αυτόματης αναφοράς είναι πολλοί. Εκτός από την ελαττωμένη ευαισθησία, την έλλειψη κατάλληλης εκπαίδευσης και προηγούμενης εμπειρίας, την ολιγωρία, την έλλειψη χρόνου, τις δυσκολίες αποστολής της αναφοράς, αναφέρεται και ο φόβος των αναφερόντων για κοινωνική καταστολή του ονόματός τους ή του ονόματος του ασθενούς ή, ακόμη χειρότερα, των πληροφοριών από το ιστορικό του ασθενούς, γεγονός που αποτελεί παραβίαση του ιατρικού απορρήτου. Οι φόβοι αυτοί είναι άδικοι και υπερβολικοί: όλα τα αναφερόμενα στοιχεία είναι απολύτως απόρρητα και ουδείς έχει πρόσβαση σε αυτά. Η ανωνυμία και η ασφάλεια των στοιχείων είναι βασικής σημασίας για την καλή λειτουργία του συστήματος. Το απόρρητο, εκτός από το ότι εξασφαλίζει τη διαφύλαξη υψίστων αγαθών, όπως τα προσωπικά δεδομένα, προφυλάσσει και από τον αθέμιτο ανταγωνισμό της φαρμακοβιομηχανίας, τη γκριζα διαφήμιση κ.λπ.

Τα παραπάνω κατέστησαν την αυθόρμητη αναφορά λιγότερο αυθόρμητη και τη μετέτρεψαν σε αυτόματη και υποχρεωτική στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες. Όλες οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι υποχρεωμένες να έχουν τμήματα φαρμακοεπαγρύπνησης και να αναφέρουν οποιοδήποτε πρόβλημα εμφανίσουν τα προϊόντα τους μετά την άδειά τους στα αρμόδια κέντρα φαρμακοεπαγρύπνησης. Για το συντονισμό της δράσης και την εναρμόνιση μεταξύ των χωρών μελών της Ένωσης, υπεύθυνο όργανο είναι το European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (FMEA), το οποίο εδρεύει στο Λονδίνο και συνεργάζεται σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης με το FDA (Food and Drug Administration). Επίσης, αρκετές χώρες της Ένωσης έχουν καταστήσει υποχρεωτική την αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο

και για τις φαρμακευτικές εταιρείες. Στο παραπάνω πλαίσιο, το Διοικητικό Συμβούλιο του ΕΟΦ επέβαλε πρόστιμα τόσο στους γιατρούς που δεν υπέβαλαν έγκαιρα τις αναφορές τους όσο και στις εταιρείες-παραγωγούς των πιθανώς σχετιζόμενων με τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, διότι και αυτές καθυστέρησαν την ενημέρωση του ΕΟΦ ως διοικητικού οργάνου φαρμάκου, όπως είχαν υποχρέωση εκ του νόμου.

Η ανάγκη ύπαρξης πληροφοριών που αφορούν στην ασφάλεια των φαρμάκων ή ακόμη και την ελλιπή δραστηριότητα, έχει θεωρηθεί από αυθεντίες επί του θέματος ως πρόβλημα φαρμακοεπαγρύπνησης⁵⁻⁸ και έχει αναγνωριστεί παγκοσμίως. Πενήντα έξι κράτη συνεργάζονται μέσα στο πλαίσιο του ΠΟΥ, μεταξύ των οποίων και το δικό μας, και δίδουν τις συγκεντρούμενες από τα Εθνικά Κέντρα Φαρμακοεπαγρύπνησης πληροφορίες στη βάση δεδομένων που έχει δημιουργήσει ο ΠΟΥ στην Ουψάλα της Σουηδίας και είναι γνωστή ως Collaborating Center For International Drug Monitoring ή ως Uppsala Monitoring Centre (UMC). Το κέντρο δέχεται περίπου, κατά μέσο όρο, 150.000 αναφορές ετησίως^{6,7}. Ο αριθμός των χωρών που ζητούν να μετάσχουν στην προσπάθεια συνεχώς αυξάνεται και αρκετές χώρες συμμετέχουν χωρίς να έχουν μέχρι στιγμής κατορθώσει να οργανώσουν καλώς λειτουργούντα εθνικά κέντρα φαρμακοεπαγρύπνησης. Η συγκέντρωση στοιχείων χωρίς συγκεκριμένη μεθοδολογία και καθορισμένους σκοπούς, όπως και σε όλες τις εκφάνσεις της ανθρώπινης ζωής, δεν θα είχε καμιά αξία. Τα προβλήματα μεθοδολογίας δεν έχουν λυθεί μέχρι σήμερα, αλλά έχει υπάρξει αρκετή πρόοδος και σε πολλά θέματα έχει επέλθει ομοφωνία και εναρμόνιση των τρόπων έρευνας και των στόχων της φαρμακοεπαγρύπνησης. Για τη συλλογή των στοιχείων χρησιμοποιούνται η ήδη αναφερθείσα αυτόματη αναφορά, η παρακολούθηση της συνταγογραφίας, η παρακολούθηση των φακέλων των ασθενών, καθώς και η επιτήρηση των περιπτώσεων (case control surveillance) ή η παρακολούθηση των ευπαθών ομάδων (cohort studies)².

Από τις αναφερθείσες μεθόδους, η αυτόματη αναφορά είναι η δημοφιλέστερη, διότι: (α) έχει μεγάλο εύρος εφαρμογής, στο οποίο περιλαμβάνονται ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Α και Β και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και αφορά όλα τα φάρμακα και όλους τους ασθενείς, (β) είναι αποτελεσματική, (γ) είναι τα-

χεία, (δ) είναι συνεχής και (ε) οικονομική. Αλλά, όπως κάθε εφαρμογή, έχει τα μειονεκτήματα και τους περιορισμούς της. Αυτά συνίστανται στο ότι: (α) συνήθως αδυνατεί να αποδείξει την αιτιώδη συνάφεια της ανεπιθύμητης ενέργειας με ένα φάρμακο, και ότι οι αναφορές δεν είναι απροκατάληπτες, (β) αδυνατεί να κάνει ποσοτικές μετρήσεις (ως εκ τούτου, συγκρίσεις μεταξύ των φαρμάκων είναι δύσκολες, αν όχι αδύνατες) και (γ) αδυνατεί να ανιχνεύσει ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου C².

Σκόπιμο είναι στο σημείο αυτό, για την καλύτερη κατανόηση του θέματος, να γίνει κάποια προσπάθεια διευκρίνισης μερικών επιστημονικών όρων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολυποικίλλες, ετερογενείς και, στις περισσότερες των περιπτώσεων, μη αναμενόμενες και ασυνήθεις. Σχηματικά διακρίνονται σε τρεις τύπους: Α, Β και C. Ο τύπος Α είναι εκείνος που σχετίζεται με τη μεγιστοποιημένη φαρμακολογικά δράση του φαρμάκου και τείνει να είναι ιδιαίτερα συχνός και δόσοξεαρτώμενος. Η ανεπιθύμητη ενέργεια τέτοιου τύπου θα μπορούσε να αποφευχθεί, αν ήταν δυνατή η εξατομίκευση της δόσης. Τυπικό παράδειγμα τέτοιου τύπου αντίδρασης είναι η δυσκοιλιότητα που προκαλείται από οπιούχα. Ο τύπος Β είναι συνήθως αλλεργική ή ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, επισυμβαίνει σχετικά σπάνια (< 1/1.000) και είναι συνήθως μη αναμενόμενη και απρόβλεπτη. Σχεδόν ποτέ δεν είναι δόσοξεαρτώμενο φαινόμενο και, επειδή υπάρχει χρονική συσχέτιση για τη λήψη του φαρμάκου, είναι εύκολος ο συσχετισμός ανεπιθύμητης ενέργειας-φαρμάκου. Ο τύπος C αφορά αλλαγή της κλινικής εικόνας του νοσήματος επί μακροχρόνιας θεραπείας ή δημιουργία νέου προβλήματος υγείας ως αποτέλεσμα μακροχρόνιας φαρμακευτικής αγωγής. Τυπικό παράδειγμα είναι η ανάπτυξη θρομβοφλεβίτιδας επί μακροχρόνιας αγωγής με αντιπηκτικά δι-σκία³.

Οι υπόλοιπες μέθοδοι συλλογής στοιχείων έχουν μεγαλύτερες δυσκολίες, είναι χρονοβόρες, έχουν υψηλό κόστος και για το σχεδιασμό τους χρειάζεται η συμμετοχή φαρμακοεπιδημιολόγου στην ομάδα. Η συμμετοχή του τελευταίου θεωρείται απαραίτητη ακόμη στην αξιολόγηση και ανάλυση των στοιχείων της αυτόματης αναφοράς². Λόγω των εκτεθέντων παραπάνω, δεν έχουν τύχει ευρείας εφαρμογής ακόμη και σε χώρες με πολύ καλό επίπεδο φαρμακοεπαγρύπνησης⁹. Στη χώρα μας, δεν έχουν εφαρμοστεί καθόλου άλλες μέθοδοι. Συλλο-

γή στοιχείων χωρίς αξιολόγηση και αναφορά τους στην επιστημονική κοινότητα θα ήταν μια χρονοβόρα και κουραστική διαδικασία χωρίς καμία αξία. Η μεθοδολογία της αξιολόγησης των στοιχείων αποτελεί σημείο διαφωνίας και μέχρι σήμερα δεν έχει επέλθει συμφωνία για τον καλύτερο τρόπο ανάλυσης των στοιχείων. Παρ' όλα ταύτα, οι γνώσεις μας για νέα φάρμακα αυξήθηκαν σε πολύ περισσότερα σημεία από εκείνα που ήδη γνωρίζαμε από τις κλινικές μελέτες. Φάρμακα που είχαν κριθεί ως ασφαλή και αποτελεσματικά και τους είχε χορηγηθεί άδεια, αποσύρθηκαν από την αγορά, διότι κριθηκαν ως μη ασφαλή. Τέτοια φάρμακα ήταν η τεμοφλοξασίνη, η φλεροξασίνη και η σεριβαστατίνη. Η φαρμακοεπαγρύπνηση μας έκανε γνωστές και ανεπιθύμητες ενέργειες λιγότερο επικίνδυνες, αλλά μεγάλης σημασίας για την υγεία των ασθενών, που δε μας ήταν γνωστές από τις κλινικές μελέτες. Τυπικό παράδειγμα είναι η υπερλιπιδαιμία που προκαλούν κάποια φάρμακα κατά του AIDS.

Η χρήση των υπολογιστικών συστημάτων και του διαδικτύου έκανε τη φαρμακοεπαγρύπνηση σχετικά εύκολη υπόθεση, όχι μόνο από άποψη συλλογής στοιχείων και δημιουργίας βάσης δεδομένων, αλλά κυρίως από την άποψη επικοινωνίας των επαγγελματιών υγείας με Εθνικά Κέντρα Φαρμακοεπαγρύπνησης, αλλά και με τα σχετικά Παγκόσμια Κέντρα¹⁰. Η ευκολία αυτή σήμερα καθημερινά αυξάνεται και κάνει την αμφίδρομη πληροφοροποίηση μεταξύ επαγγελματιών υγείας και κέντρων φαρμακοεπαγρύπνησης αποτελεσματικότερη, αλλά προπαντός ταχύτερη, με τελικό αποτέλεσμα την καλύτερη γνώση για το φάρμακο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International drug monitoring: the role of national centers: report of WHO meeting. World Health Organ Rep Ser 1972, 498:1-25.
2. Meyboom RHB, Egberts ACC, Gribnau FWJ et al. Pharmacovigilance in perspective. Drug Saf 1999, 21:429-447.
3. Olsson S. National pharmacovigilance systems: country profiles and overview. Uppsala Monitoring Centre, 1997.
4. Meyboom RHB, Gribnau FWJ, Hekster YA et al. Characteristics of topics in The Netherlands. Clin Drug Invest 1996, 4:207-219.
5. Meyboom RHB, Lindquist M, Flugere AK et al. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an ad-

- verse reaction. Drug Saf 2000, 23:95-99.
6. Olsson S. The role of WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating world-wide drug safety efforts. Drug Saf 1998, 19:1-10.
 7. Lumpkin MM. International pharmacovigilance: developing cooperation to meet the challenges of 21st century. Pharmacol Toxicol 2000, 86(Suppl1):20-22.
 8. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Saf 1997, 16:355-365.
 9. Lacoste-Roussillon C, Pouyane R, Harambury F et al. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice, a prospective study. Clin Pharmacol Ther 2001, 69:458-462.
 10. Cobert B, Silvey J. The internet and drug safety. What are the implications for pharmacovigilance. Drug Saf 1999, 20:95-107.