

ΠΝΕΥΜΩΝ

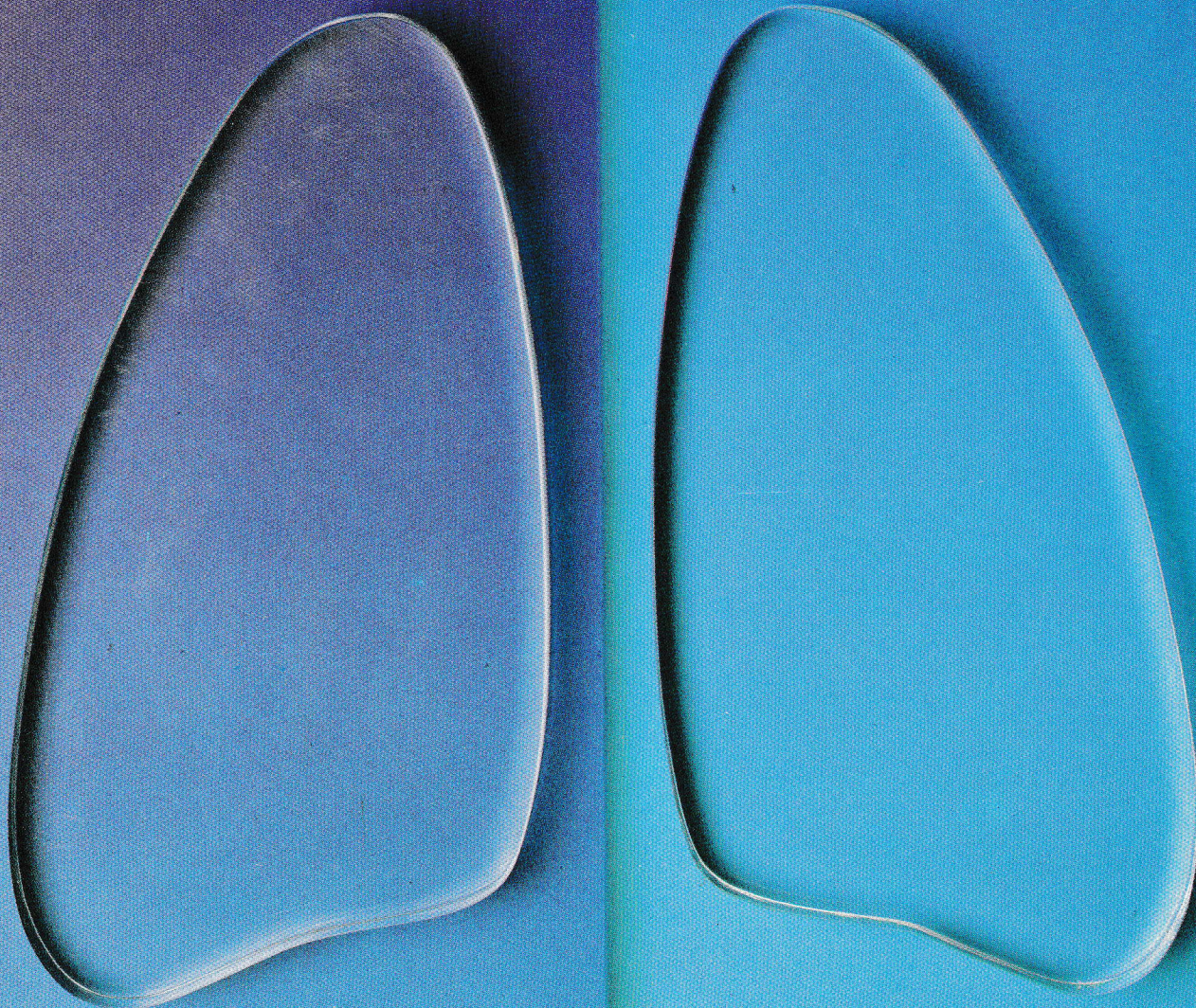
ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 1 • ΤΕΥΧΟΣ 1
ΙΟΥΛΙΟΣ - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1987

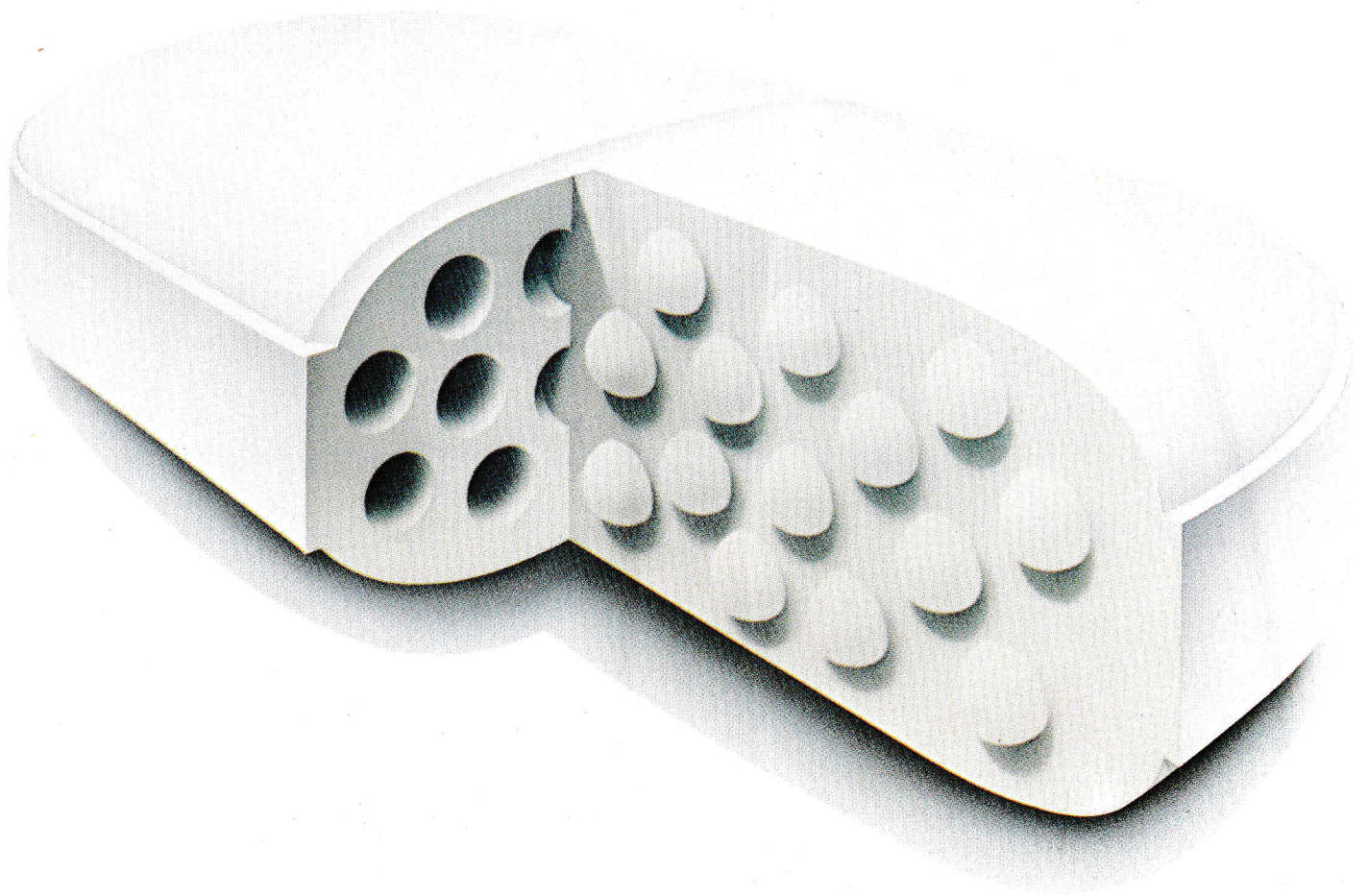
ΑΘΗΝΑ
ATHENS

PNEUMON • VOL 1 • No 1
JULY - SEPTEMBER 1987

THEO-DUR[®]

(anhydrous theophylline)

Sustained Action Tablets



LAVIPHARM Φαρμακευτική Α.Ε.

Αγίας Μαρίνης, ΠΑΙΑΝΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ, Τηλ.: 6643911-15
Γραφείο Θεσσαλονίκης: Ν.Εγγατίας 287, Τηλ.: 315303

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

Ιδιοκτήτης ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Παπαδιαμαντοπούλου 4, Αθήνα 115 28
ΤΗΛ.: 7211.845

Εκδότης **αζ** ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ ο.ε.
Μιχαλακοπούλου 117, Αθήνα
ΤΗΛ.: 7757.290 — 7712.747

Διευθυντές Σύνταξης
Υπεύθυνοι Ερευνητικών Εργασιών
Υπεύθυνοι Εκπαιδευτικής Ύλης

Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ — Μ. ΑΛΧΑΝΑΤΗΣ
Π. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ — Α. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ
Χ. ΜΕΛΙΣΣΗΝΟΣ — Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα
Βαγενάκης Απόστολος
Βεσλεμές Μαρίνος
Γκιουλέκας Δημήτρης
Gautier Henry
Green Malcolm
Jammes Yves
Καρατζάς Ιωάννης
Κονταξής Αργύρης
Κωνσταντόπουλος Σταύρος
Macklem Peter
Milic-Emily Joseph

Αθήνα
Πάτρα
Αθήνα
Θεσ/νίκη
Paris
London
Marseille
Αθήνα
Αθήνα
Γιάννενα
Montreal
Montreal

Μιχάλης Άλκης
Μουλόπουλος Σπύρος
Παπαβασιλείου Κώστας
Παπαδάκης Εμμανουήλ
Παπά Ιόλη
Πατάκας Δημήτρης
Permutt Solbert
Ρίγγος Δημήτρης
Ρούσσος Χαράλαμπος
Σιδέρης Δημήτρης
Τρακόπουλος Γεώργιος

Αθήνα
Αθήνα
Αθήνα
Αθήνα
Αθήνα
Θεσ/νίκη
Baltimore
Θεσ/νίκη
Αθήνα
Αθήνα
Αθήνα

Επιστημονική Αλληλογραφία
Συνδρομές — Διαφημίσεις
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Ασκληπιού 23
Αθήνα 106 80
τηλ.: 3628.601

Συνδρομές: Εσωτερικού
Μέλη ΕΠΕ — ΕΒΕ δρχ. 2.000
Ειδικευόμενοι-Φοιτητές δρχ. 1.000
Εταιρείες · Οργανισμοί δρχ. 1.000
Βιβλιοθήκες δρχ. 4.000
Εξωτερικού \$ U.S. 40

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ: **ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού με ευθύνη των Διευθυντών Σύνταξης και των Υπεύθυνων της Εκπαιδευτικής Ύλης και των Ερευνητικών Εργασιών που ορίστηκαν από τα Διοικητικά Συμβούλια των δύο Εταιρειών με 5ετή θητεία.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού **ΠΝΕΥΜΩΝ** αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο Αναπνευστικό Σύστημα. Η διάρθρωση της ύλης περιλαμβάνει: 1) Άρθρα Σύνταξης, 2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες, 3) Ανασκοπήσεις, 4) Εκπαιδευτικό Βήμα, 5) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Άρθρα σύνταξης, Ανασκοπήσεις, Ειδικά άρθρα και Άρθρα εκπαιδευτικού περιεχομένου (Εκπαιδευτικό Βήμα) δημοσιεύονται μετά από γραπτή πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής.

Οι Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις επιλέγονται από τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στις Διανοσοκομειακές συγκεντρώσεις της Βρογχολογικής Εταιρείας. Τά άρθρα σύνταξης, τά ειδικά άρθρα, οι πρωτότυπες εργασίες δημοσιεύονται ολόκληρες στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα. Οι ερευνητικές εργασίες που υποβάλλονται στα Ελληνικά θα μεταφράζονται στα Αγγλικά μέσα σε ένα μήνα από της αποδοχής της εργασίας για δημοσίευση, με ευθύνη των συγγραφέων.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ: περιέχουν κατά σειρά:

1) *Σελίδα τίτλου:* Τίτλος, Ονόματα συγγραφέων στην ονομαστική, κέντρο προέλευσης, Διεύθυνση, τηλέφωνο κύριου συγγραφέα για επικοινωνία.

2) *Περίληψη:* Από 100 έως 200 λέξεις που θα περιέχει συνοπτικά το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας (ο τίτλος, η περίληψη και η βιβλιογραφία να αρχίζουν από νέα σελίδα).

3) *Εισαγωγή,* 4) *Υλικό - Μέθοδος,* 5) *Αποτελέσματα,* 6) *Συζήτηση,* 7) *Βιβλιογραφία.*

Οι Βιβλιογραφικές παραπομπές θα γίνονται με το σύστημα Vancouver δηλαδή στο κείμενο αριθμούνται κατά σειρά εμφάνισής τους. Βιβλιογραφία από περιοδικά: Μετά τον αριθμό, αναφέρονται όλα τα ονόματα των συγγραφέων, ο πλήρης τίτλος του άρθρου, η επίσημη σύντμηση του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και τελευταία σελίδα. π.χ. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., Trop D. and Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. J. Appl. Physiol. 1966: 21, 749-759.

Βιβλιογραφία από Μονογραφία: Αριθμός, ονόματα συγγραφέων, τίτλος, αριθμός έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, ο τόπος και το έτος έκδοσης, σελίδες. π.χ. 2. Nunn J.F.: Applied Respiratory Physiology 2nd Edition. Mac Graw Hill, N.York, 1977, 33-35.

Βιβλιογραφία από κεφάλαιο βιβλίου: Αριθμός, ονόματα συγγραφέων του κεφαλαίου, ο τίτλος του κεφαλαίου, In, ο τίτλος του βιβλίου, οι Επιστημονικοί Συντάκτες (Editors), ο αριθμός έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, ο τόπος και το έτος έκδοσης και οι σελίδες. π.χ. 3) Gibson J.G., and Pride N.B.: Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function: In: The Thorax. Roussos C. and Macklem P.T. (eds) 1st edition. Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

8) Πίνακες: Να έχουν σαφή - επεξηγηματικό τίτλο και να γράφεται ο καθένας σε χωριστή σελίδα.

9) Εικόνες - Διαγράμματα: Υποβάλλονται σε φωτογραφίες 9 x 12 cm (3 ανάτυπα), τεχνικά άψογες. Σημειώνεται στο πίσω μέρος με μαλακό μολύβι, ο αριθμός της, ο τίτλος του άρθρου και ο πρώτος συγγραφέας καθώς και το επάνω μέρος αυτής. Οι υπότιτλοι των εικόνων (λεζάντες) σε χωριστή σελίδα.

Προϋποθέσεις: Πειραματικές εργασίες σε ανθρώπους ή πειραματόζωα θα πρέπει να συνοδεύονται με δήλωση ότι ακολουθήθηκαν όλοι οι κανόνες της επιστημονικής δεοντολογίας σύμφωνα με τις αρχές του Helsinki. Τέλος η εργασία δεν θα πρέπει να έχει δημοσιευθεί προηγουμένως.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες για δημοσίευση, δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα και με ευρύ περιθώριο, υποβάλλονται σε 3 ανάτυπα (1 πρωτότυπο, 2 καλής ποιότητας φωτοαντίγραφα) στη Διεύθυνση:

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΠΝΕΥΜΩΝ»
ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ 23
ΑΘΗΝΑ 106 80

ΑΝΑΤΥΠΑ:

Η δαπάνη της παραγγελίας ανατύπων βαρύνει τους συγγραφείς και η συμφωνία γίνεται κατευθείαν με την εκδότρια εταιρεία.

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

Owner GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY
4 Papadiamantopoulou street,
Athens 115 28, Greece
TEL.: 7211.845

Publisher αΖ MEDICAL GRAPHICS
117 Michalacopoulou street,
Athens 115 27, Greece
TEL.: 7757.29 — 7712.747

Editors

N. SIAFAKAS — M. ALCHANATIS

Associate Editors

P. BECHRAKIS — A. RASSIDAKIS

C. MELISSINOS — E. ZACHARIADIS

EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina
Vagenakis Apostolos
Vesslemes Marinos
Gioulekas Dimitris
Gautier Henry
Green Malcolm
Jammes Yves
Karatzas John
Kontaxis Argiris
Konstantopoulos Stavros
Macklem Peter
Milic-Emili Joseph

Athens
Patra
Athens
Thessaloniki
Paris
London
Marseille
Athens
Athens
Giannena
Montreal
Montreal

Michalis Alkis
Moulopoulos Spyros
Papavassiliou Kostas
Papadakis Emmanouil
Papa Ioli
Patakas Dimitris
Permutt Solbert
Rigos Dimitris
Roussos Charis
Sideris Dimitris
Trakopoulos George

Athens
Athens
Athens
Athens
Athens
Athens
Baltimore
Thessaloniki
Athens
Athens
Athens

Address:

PNEUMON
Medical Journal
23 Asklipiou str.,
Athens 106 80
Greece
Tel.: 3628.601

Annual Subscription

Greece	Dr. 2.000
Members of the Societies	Dr. 1.000
Interns · Medical students	Dr. 1.000
Societies · Labrerries	Dr. 4.000
Abroad	\$ U.S. 40

NOTICE TO CONTRIBUTORS

PNEUMON is the official Journal of the Hellenic Thoracic Society and the Greek Bronchologic Society, published quarterly in Athens, Greece. It is primarily intended for the publication of articles relevant to the respiratory system.

Editorial, original articles and special articles are published in Greek and English. Editorials, Reviews and Special Articles are submitted after written invitation by the Editorial Board. Original articles are subject to editorial revision. Articles submitted in English will be translated into Greek under the supervision and the responsibility of the Editorial Board.

Title page: Should bear the name, address and telephone number of the author who will deal with editorial correspondence.

Summary: No less than 100 and no more than 200 words.

References: The «Vancouver» system should be used. References in the text should be numbered in the consecutive order in which they are first mentioned in the text. Responsibility for accuracy of the references rests entirely with the authors.

The list of references should be typed in numerical order on separate pages at the end of the paper.

References should include number, author's names and initials (all authors), title of article, name of Journal year, volume, the first and last page numbers. e.g. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., Trop D. and Kaneko K: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966. 21. 749-759.

For Books: Number, author(s), chapter's title (if applicable), book title, place of publication, publisher, year and page number. e.g. 2. Gibson J.G. and Pride N.B.: Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function. Roussos C. and Macklem D.T. (eds) 1st edition, Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

Illustrations: Three copies of each illustration should be submitted as unmounted glossy photographic prints 9cm x 12cm. Each should bear a note on the back in soft pencil with the number of the figure, first author, and the top should be indicated. Legends should be typed on a separate page.

Submission: The original typescript and two copies should be sent to the **PNEUMON, 23 Asclipiou st., Athens 106 80, Greece**. Paper must be typed in double spacing with wide margins on one side of the paper only. Submission of an original paper for publication declares that the principles of Helsinki principles were observed and that the paper is not under consideration by any other journal for publication.

Περιεχόμενα

από τη σύνταξη	Τό περιοδικό μας «Πνεύμων» _____ 7
	Από τούς Δασκάλους και Φίλους μας
	Joseph Milic-Emili _____ 7
	Μηχανική αναπνοή υψηλής συχνότητας
	Χ. Ρούσσος _____ 8
πρωτότυπες εργασίες	Η επίδραση της Μετοπρολόλης (metoprolol) στη δύσπνοια ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
	Δ.Πατάκας, Π.Αργυροπούλου, Ν.Αντωνιάδου, Ε.Μανίκη, Γ.Κιουμής _____ 10
	Η δραστηριότητα του ενζύμου μετατροπής της Αγγειοτενσίνης Ι στη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας
	Τ.Νταχάμπρε, Χρ.Γκράτζιου, Ι.Μπελλένης, Α.Παπασχαλή, Α.Μιχάλης, Ν.Σιαφάκας _____ 20
ειδικό άρθρο	Ο ανθρώπιος ιός επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας και ο πνευμονολόγος
	J.V.Collins, P.J.V.Hanson _____ 31
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	Περίπτωση αποστήματος πνεύμονα
	Σ.Φρεγκόγλου, Α.Ράπτη, Α.Τζώρτζη, Ο.Αναγνωστοπούλου, Σ.Καπετανέας _____ 35
	Δύσπνοια προοδευτικά επιδεινούμενη, πυρετός και διάχυτη πνευμονοπάθεια
	Θ.Πρεκατές, Κ.Βαλάκης, Γ.Νάκος, Χ.Παρασκευάκης, Μ.Λαμπρόπουλος _____ 39
	Βήχας, αιμόφυρτα πτύελα και ετερόπλευρη υπερδιαφάνεια πνεύμονος
	Α.Μπάστας, Σ.Γουγουλάκης, Κ.Γουργουλιάνης, Ν.Βασιλόπουλος _____ 41
	Κρίσεις δύσπνοιας με πυρετό σε νέα γυναίκα
	Ν.Καρβουνάς, Γ.Αυγερινός, Β.Χαλκιάς, Δ.Ζαρίφης _____ 45

Contents

editorial	Our Journal «Pneumon» _____ 7
	From our Teachers and Friends
	Joseph Milic-Emili _____ 7
	High frequency mechanical ventilation
	Ch.Roussos _____ 8
original articles	Metoprolol effect on breathlessness in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
	D.Patakas, P.Argyropoulou, N.Antoniadou, E.Maniki, G.Kioumis _____ 15
	Serum Angiotensin - converting enzyme activity during cardiopulmonary bypass
	J.Dahabreh, C.Gratziou, J.Bellenis, A.Papapaschali, A.Michalis, N.Siafakas _____ 25
special article	Human immunodeficiency virus and the lung specialist
	J.V.Collins, P.J.V.Hanson _____ 28
case reports	



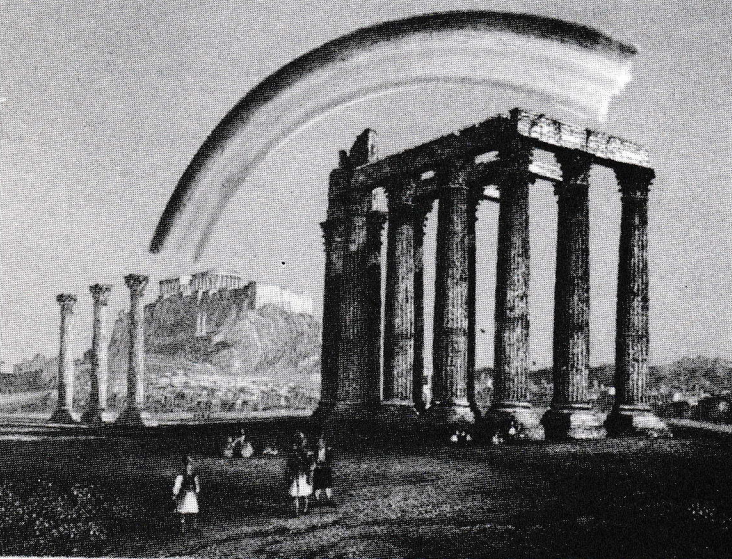
23ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ

ΤΟΥ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ
ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΑΝΑΓΓΕΛΙΑ ΠΡΩΤΗ



ΑΘΗΝΑ 20-24 ΙΟΥΝΙΟΥ 1988

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη ικανοποίηση, η οργανωτική επιτροπή, σας προσκαλεί στο 23ο Ετήσιο Συνέδριο της SEPCR που θα γίνει για πρώτη φορά στην Αθήνα, τον Ιούνιο του 1988 (ξενοδοχείο Χίλτον). Η συμμετοχή είναι διεθνής. Έχουν ήδη προσκληθεί άνω των 50 διασημότητες στο χώρο της Πνευμονολογίας από όλο το κόσμο. Το κύριο θέμα του Συνεδρίου είναι ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ. Προετοιμάζονται προσυνοδριακά φροντιστήρια, συμπόσια και συζητήσεις στοργυλής τραπέζης. Οι διαλέξεις διακεκριμένων ομιλητών θα πλαισιωθούν από σεμινάρια ομάδων εργασίας της SEPCR και οι ελεύθερες ανακοινώσεις από εκθέσεις POSTERS.

Η Ελληνική συμμετοχή στα τελευταία συνέδρια του SEPCR υπήρξε συνεπής και ενθαρρυντική. Ελπίζουμε ότι στην Αθήνα το 1988, η συμμετοχή των Ελλήνων θα είναι πολύ μεγαλύτερη και αντάξια όλων των προσδοκιών.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Στην Επιστημονική Γραμματεία
Ασκληπιού 23, Αθήνα 106 80

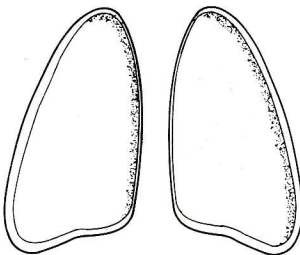
Τα τηλέφωνα 3628.601, 6925.501, 7213.989

Το περιοδικό μας «Πνεύμων»

Το περιοδικό που κρατάτε στα χέρια σας είναι αφιερωμένο στο αναπνευστικό σύστημα. Φιλοδοχεί νάναι σύγχρονο, να κρατηθεί στο επίπεδο των άλλων διεθνών περιοδικών καν νάναι ανοιχτό σε κάθε επιστήμονα που ενδιαφέρεται για το αναπνευστικό.

Ίσως ξενίσει το μεγάλο αγγλόφωνο μέρος του περιοδικού. Πιστεύουμε όμως πως είναι ο μόνος τρόπος να μπούμε στις βιβλιοθήκες των πνευμονολογικών κέντρων του εξωτερικού, να κριθούμε, να αξιολογηθούμε και να βελτιωθούμε. Είναι ακόμη το πρώτο βήμα για το Index Medicus.

Όσοι ειδικευμένοι συναδέλφοι μελετούν τώρα αγγλική ορολογία ίσως βοηθηθούν από τα διπλά κείμενα.



Our Journal "Pneumon"

The journal you are holding in your hands is mainly oriented to the respiratory system. Its abitions are to be informative, to keep a quality similar to other international journals on the subject, and to communicate openly with each and every scientist on the field.

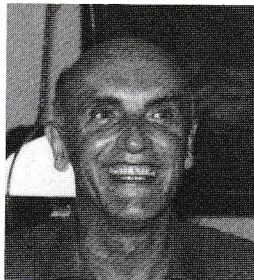
It is certainly unusual for a greek journal to have such an extensive section in english. We believe this was the only way to reach the Lung Specialists abroad, so our journal can be evaluated and eventually improved. English language is also the first step in order to be included in "Index Medicus". Furthermore young Greek students and physicians under training, still studying the english medical terminology may find some help in our pages.

We are certain that our journal "Pneumon" will improve with time, mainly through comments and suggestion from its readers.

From our Teachers and Friends

It is a great honour for me to write this editorial for ΠΝΕΥΜΩΝ, a new journal devoted to chest medicine to be published in Greece. As most members of the editorial board are past or present members of our labs, The Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Canada, or of one of our "parent" institutions, the Department of Physiology, Harvard School of Public Health, Boston, Mass., U.S.A., and accordingly I know them very well, I can safely predict that ΠΝΕΥΜΩΝ will be a very successful venture. In fact, in recent years greek pneumologists in growing numbers have played a prominent role in pulmonary research. So far this research has been published primarily in journals published outside Greece. In my opinion, however, the number of prominent greek pneumologists-investigators has reached a sufficient "critical mass" for starting a successful journal devoted to chest medicine in Greece. This journal should not only make available to greek pneumologists the fruits of research carried out by their greek colleagues, but should also inspire young greek physicians to pursue research in the exciting field of respiratory physiopathology.

Joseph Milic-Emili



Από τους Δασκάλους και Φίλους μας

Είναι μεγάλη τιμή για μένα να γράψω το πρώτο γράμμα σύνταξης για τον ΠΝΕΥΜΩΝΑ, ένα νέο πνευμονολογικό περιοδικό που εκδίδεται στην Ελλάδα. Καθώς τα περισσότερα μέλη της μικρής Συντακτικής Επιτροπής έχουν εργασθεί στο Εργαστήριο Meakins-Christie, του Πανεπιστημίου Mc Gill, στο Μόντρεαλ του Καναδά, ή στο μητρικό Κέντρο, το Τμήμα Φυσιολογίας, της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου του Harvard της Βοστώνης, των Η.Π.Α., και τους γνωρίζω προσωπικά, προδικάζω ότι ο ΠΝΕΥΜΩΝ θα έχει επιτυχή πορεία. Είναι γεγονός ότι, τα τελευταία χρόνια ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός Ελλήνων Πνευμονολόγων έπαιξε σημαντικό ρόλο στην Πνευμονολογική έρευνα. Μέχρι σήμερα αυτή η έρευνα δημοσιεύθηκε σε περιοδικά εκτός Ελλάδας. Κατά τη γνώμη μου ο αριθμός των αξιόλογων Ελλήνων Πνευμονολόγων-Ερευνητών έχει φθάσει σε «κριτική μάζα» για να εκδόσει ένα επιτυχές επιστημονικό πνευμονολογικό περιοδικό στην Ελλάδα. Το περιοδικό δεν θα παρουσιάζει μόνο στους έλληνες πνευμονολόγους τα αποτελέσματα της έρευνας των συναδέλφων τους αλλά και θα εμπνεύσει νέους έλληνες γιατρούς να ασχοληθούν με την έρευνα στο ενδιαφέρον πεδίο της Παθοφυσιολογίας του Αναπνευστικού Συστήματος.

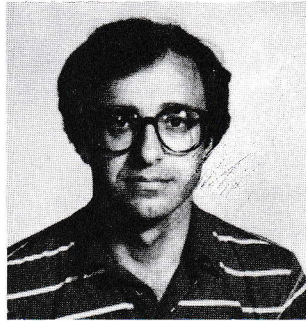
Μηχανική αναπνοή υψηλής συχνότητας

High frequency mechanical ventilation

Έχει πλημμυρίσει κατά κυριολεξία η βιβλιογραφία από εργασίες γύρω από την μηχανική αναπνοή υψηλής συχνότητας. Ακράτητος ήταν ο ενθουσιασμός στην αρχή. Ακολούθησε συγκρατημένη αισιοδοξία, ενώ υπάρχει ασάφεια στην κατανόηση του πως επιτυγχάνεται η ανταλλαγή αερίων με την μέθοδο αυτή, και σύγχυση στον κλινικό γιατρό, ποιά μέθοδος μηχανικής αναπνοής, υψηλών συχνότητων είναι καλλίτερη (High frequency Positive Pressure Ventilation -HFPPV, High Frequency Jet Ventilation HFJV, High Frequency Chest Wall Compression -HFCWC). Χωρίς προσπάθεια υπερβολής, παρ'όλο που καμιά άλλη τεχνική μηχανικής αναπνοής δεν δημιούργησε ανάλογο ενθουσιασμό σε φυσιολόγους και κλινικούς, η πρόοδος προχωρεί εντυπωσιακά αργά, τόσο στην εφαρμογή της σε αρρώστους, όσο και στην κατανόηση των μηχανισμών που η τεχνική αυτή αναπνοή λειτουργεί.

Κατ'αρχήν στην καθημερινή κλινική πράξη, η αναπνοή υψηλής συχνότητας δεν έχει ακόμη τα εχέγγυα ότι υπερτερεί της κλασσικής μηχανικής αναπνοής. Αναμφισβήτητα ένας σοβαρός λόγος είναι η έλλειψη εμπειρισιακών μελετών. Έτσι είναι φυσικό ο κλινικός να είναι διστακτικός σε πειραματισμούς με ένα τρόπο αναπνοής τόσο αλλιώτικο απ'αυτόν που η φύση του έχει δείξει. Οι κλινικές προσπάθειες φυσικά δεν έλλειψαν, και τα αποτελέσματα δείχνουν πως η μηχανική αναπνοή υψηλής συχνότητας είναι πιθανώς η μέθοδος εκλογής, σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως: χειρουργική του φάρυγγα, και τραχείας, βροχοπνευμονικά συρίγγια, βαρείες περιπτώσεις RDS των νεογνών και πιθανώς ARDS, χειρουργική των πνευμόνων, και κρανίου, και περιπτώσεις διαφραγματοκήλης. Αντίθετα η χρησιμότητα της μηχανικής αναπνοής υψηλών συχνότητων, στους χρόνιους πνευμονοπαθείς, είναι άγνωστη. Μερικές προσπάθειες μάλιστα θέτουν υπό αμφισβήτηση την χρησιμότητα και ασφάλεια της τεχνικής αυτής, στους αρρώστους με άσθμα, και χρόνια αποφρακτική νόσο των πνευμόνων.

Η άλλη βασική αιτία στην παρατηρούμενη βραδεία εξέλιξη είναι η αμφιβολία ή ίσως η άγνοιά μας, για το μηχανισμό με τον οποίο η νέα αυτή τεχνική επιτυγχάνει ικανοποιητική ανταλλαγή αερίων. Η αρχή πως η VT πρέπει να είναι μεγαλύτερη του VD έχει αμφισβητηθεί με την εφαρμογή της νέας αυτής μεθόδου, όπου η «VT» μπορεί να είναι μόλις λίγα κυβικά εκατοστά. Συνειδητοποιήσαμε πως η αρχή του φυσιολογικού νεκρού χώρου είναι μια απλή μαθηματική επινόηση που μας επιτρέπει να περιγράψουμε την ανταλλαγή αερίων σαν ένα σύστημα που συμπεριφέρεται «ως εάν» ένας συγκεκριμένος όγκος αέρος δεν έφθασε στην επιφάνεια ανταλλαγής αερίων. Προφανώς με ένα υποθετικό μοντέλο σα κι αυτό, δεν μπορούμε να εξηγήσουμε τον μηχανισμό λειτουργίας της αναπνοής



The medical literature is constantly being inundated with a number of papers concerning high-frequency mechanical ventilation. As is the usual case with any new discovery there was unrestrained enthusiasm in the beginning. The next reaction was moderate optimism and reflection. While the physiological mechanisms of the method are not yet clearly understood, there is confusion of which

type of high-frequency mechanical ventilation is better. (1. High-Frequency Positive Pressure Ventilation -HFPPV, 2. High-Frequency Oscillation - HFO, 3. High-Frequency Jet Ventilation -HFJV, 4. High-Frequency Chest-Wall Compression -HFCWC). Indeed, there has been no other technique of mechanical ventilation, having caused so much enthusiasm to physiologists and clinicians. However, progress, in application as well as in the understanding of the method is slowly proceeding.

Today, high frequency mechanical ventilation is deprived of «general acceptance» in everyday clinical practice. That is to say, at least for the time being, high frequency ventilation, is not universally accepted as superior to the classical mechanical ventilation. There are many reasons for this, the main one probably being the lack of well - documented clinical studies. But it is natural, for the clinician to be hesitant in pursuing such studies faced with an experimental model of respiration so different from the one selected by nature. Consequently the evolution of this technique has been suspended. Despite this, some clinical studies have been conducted and it has been suggested that high frequency mechanical ventilation can be considered as a most appropriate method in selected cases, such as surgery of pharynx, trachea and bronchopneural fistula, serious cases of neonatal RDS, and probably of ARDS, lung and skull surgery, diaphragmatic hernia. Contrast to that the usefulness of high frequency mechanical ventilation in chronic obstructing lung disease is yet unknown. There are reports which doubt its usefulness and they maintain that it may be harmful in asthma and COPD.

Perhaps the basic weakness and the slow evolution of this method are related to our ignorance of how this technique works. Through which mechanism does the new technique achieves satisfactory gas exchange; with high frequency mechanical ventilation the principle that VT must be greater than VD has been questioned since the VT with high frequency ventilation may will be few ml. With this method it was realised that the concept of the dead space is a mathematical entity which allows us in an «as if» model to understand the gas exchange.

As far as the way in which gas exchange through

υψηλών συχνοτήτων όπου ο αναπνεόμενος όγκος μπορεί να περιορίζεται σε μερικά κυβικά εκατοστά.

Τρεις μεγάλες κατηγορίες μηχανισμών, ξεχωριστά ή από κοινού, έχουν προταθεί να εξηγήσουν πως γίνεται η ανταλλαγή αερίων στην καινούργια τεχνική: 1) Μεταφορά μάζης αερίων (Convective transport) 2) Επιμήκης μεταφορά δια διασποράς (Longitudinal dispersive transport) 3) Μοριακή διάχυση (Molecular diffusion). Ενώ είναι σχεδόν βέβαιο πως όλοι οι μηχανισμοί παίζουν ρόλο, δεν είναι γνωστό ποιός είναι ο σημαντικότερος και μάλιστα σε κάθε μια από τις τέσσερες τεχνικές υψηλής συχνότητας αναπνοής.

Από τα προλεγόμενα είναι εμφανές το μήνυμα που η μέχρι τώρα εμπειρία μας στην μηχανική αναπνοή υψηλών συχνοτήτων έχει δώσει: μας πλούτισε με καινούργια γνώση και ελπίδες, μα δεν είμαστε ακόμα σε θέση να δώσουμε μια ολοκληρωμένη εικόνα του θέματος. Παρατηρούμε όμως πως μετά τις αρχικές μελέτες, έχει αρχίσει η περίοδος της εμπειριστατωμένης δουλειάς. Το μέλλον της μηχανικής αναπνοής υψηλών συχνοτήτων, στηρίζεται ακριβώς στα αποτελέσματα αυτής της προσπάθειας.^{1,2,3,4}

Έχουμε ανάγκη να καταλάβουμε πώς λειτουργεί η νέα αυτή μέθοδος που θα βοηθήσει όχι μόνο την περιέργεια του ερευνητή, αλλά και θα δώσει εμπιστοσύνη στον κλινικό, που θα πάψει να παραμένει φοβισμένος σε μια μηχανή που συμπεριφέρεται τόσο παράδοξα, με πολύ μεγάλες συχνότητες αναπνοών, και με το θώρακα του αρρώστου σχεδόν ακίνητο. Ο κόσμος της επείγουσας ιατρικής είναι αναντίρρητα έτοιμος να δεχθεί με ενδιαφέρον τις δυνατότητες της παράδοξης αυτής τεχνικής.

Χ.Ρούσσοσ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Butler, W.J., Bohn, D.J., Bryan, A.C. and Froese, A.B.: Ventilation by high frequency oscillation in humans. *Anesth. Analis.* 1980; 59:577.
2. Gillespie, D.J.: High frequency ventilation: A new concept in mechanical ventilation. *Mayo Clin. Proc.* 1983; 58:187.
3. Zidulka, A., Gross, D., Minami, H., Vartian, V. and Chang, H.K.: Ventilation by high frequency chest wall compression in dogs with normal lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127:709.
4. Golstein, D., Slutsky, A.S., Ingram, R.H., Westerman, P., Venegas, J., and Drazen, J.: CO₂ Elimination by high frequency ventilation in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123:251.

high frequency mechanical ventilation takes place, three natural mechanisms operating separately or in common have been suggested.

1) Convective Transport 2) Longitudinal Dispersive Transport and 3) Molecular Diffusion. While it is almost certain that all three mechanisms contribute it has not been established which one is the most important in each of the four types of high frequency mechanical ventilation.

From the above mentioned it is evident that the message we receive from our experience up to the present is that we have acquired new knowledge and have gained hope with high frequency mechanical ventilation. However, we are not yet able to give a full image of the subject. Today we are entering the phase of well -documented research after the initial studies. The future of high frequency mechanical ventilation is based on the results of this efforts.^{1,2,3,4}

We badly need to understand how this technique works. Such a progress will satisfy not only the researchers, but it will give confidence to the clinicians, who will no longer be afraid of using a strange respirator which delivers very high number breaths per minute, while the chest wall practically does not move. Clearly, intensivists and respiratory therapists, are eager to hear of the potential of this new method of mechanical ventilation.

Η επίδραση της Μετοπρολόλης (metoprolol) στη δύσπνοια ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Δ. Πατάκας, Π. Αργυροπούλου, Ν. Αντωνιάδου, Ε. Μανίκη, Γ. Κιουμής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε δεκατρείς ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια εμφυσηματικού τύπου (FEV_1 : $0,95 \pm 0,28$) και σταθερά αμετάβλητες αντιστάσεις αεροφόρων οδών (δύο μέρες παίρνοντας metoprolol δεν ελάττωσαν τον FEV_1 περισσότερο από 10% και μετά εισπνοή 400μg salbutamol δεν αύξησαν τον FEV_1 περισσότερο από 10%) έλαβαν για 10 μέρες metoprolol (25 g τρεις φορές την ημέρα) ή placebo, με τυφλή τυχαία διαδοχή.

Σε ηρεμία η καρδιακή συχνότητα ελαττώθηκε από $86,5 \pm 22$ σε 73 ± 18 ($p < 0.001$) αλλά δεν διαπιστώσαμε σημαντικές μεταβολές στις αντιστάσεις των αεροφόρων οδών ή στις μερικές πιέσεις των αερίων έπειτα από metoprolol. Η απόσταση που βάδιζαν οι ασθενείς σε 6 λεπτά από $411,7 \pm 147$ αυξήθηκε μετά τη θεραπεία με metoprolol σε $471,3 \pm 179$ m ($p < 0.05$), όπως και το έργο που εκτελούσαν κατά τη διάρκεια προοδευτικής άσκησης σε ποδήλατο εργόμετρο (267 ± 128 πριν, 303 ± 152 kpm/min έπειτα από metoprolol). Η απόσταση που βάδιζαν κατά τη διάρκεια προοδευτικής άσκησης σε ποδόμυλο για να παρουσιάσουν δύσπνοια 5 βαθμών κατά Borg, αυξήθηκε από $168,5 \pm 75,8$ σε $266,7 \pm 116,9$ m. Διαπιστώθηκε ελάττωση του $VEmax$ από $31,2 \pm 11,1$, σε $26,1 \pm 8,6$ L·min⁻¹ ($p < 0.01$) και της Vo_2max από $1,0 \pm 0,2$ σε $0,81 \pm 0,25$ L·min⁻¹ ($p < 0.001$) κατά τη διάρκεια προοδευτικά αυξανόμενης άσκησης σε ποδήλατο εργόμετρο.

Η metoprolol βελτιώνει τη δύσπνοια και αυξάνει την ικανότητα εκτέλεσης μηχανικού έργου σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια συνήθως παραπονούνται για δύσπνοια και αδυναμία άσκησης. Υπάρχουν πολλές θεωρίες για την ερμηνεία της παραγωγής του αισθήματος της δύσπνοιας. Οι Campbell και Howell¹ αποδίδουν τη δύσπνοια κυρίως στη δυσαρμονία ανάμεσα στην τάση που αναπτύσσουν οι αναπνευστικοί μύες υπακούοντας σε ερεθίσματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα προς την επερχόμενη μεταβολή του μήκους των μυών. Προσαγωγοί ίνες του παρασυμπαθητικού συμβάλλουν στην αίσθηση της δύσπνοιας πιθανώς έπειτα από διέγερση των J υποδοχέων.² Τέλος ο κάματος των αναπνευστικών μυών πιθανότατα συμβάλλει στη διαμόρφωση του αισθήματος της δύσπνοιας.³

Ασθενείς με αποφρακτικές πνευμονοπάθειες με τον ίδιο βαθμό βρογχικής απόφραξης συχνά παρουσιάζουν διαφορετικού βαθμού δύσπνοια. Ο «βρογχιτιδικός τύπος» εμφανίζεται με μικρότερη δύσπνοια από τον «εμφυσηματικό τύπο», στον οποίο η μερική

πίεση του O₂ και CO₂ διατηρούνται σχεδόν φυσιολογικά με κόστος την έντονη δύσπνοια.⁴ Η ένταση της δύσπνοιας εξαρτάται από την επεξεργασία των εγκεφαλικών ερεθισμάτων η οποία ποικίλλει από άτομο σε άτομο· σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια συνήθειες και πεποισθήσεις προκαθορίζουν τα περιθώρια εκτέλεσης μηχανικού έργου καλύτερα από τις διάφορες αναπνευστικές δοκιμασίες.⁵

Η δύσπνοια ελαττώνεται με φάρμακα: Η diazepam⁶ και η promethazine⁷ προκαλούν ελάττωση της δύσπνοιας και βελτιώνουν την ικανότητα εκτέλεσης μηχανικού έργου, αλλά οι ασθενείς συχνά παραπονούνται για νύστα. Η dihydrocodeine (15 mg τρεις φορές την ημέρα) χρησιμοποιήθηκε σε νορμοκαπνικούς αρρώστους χωρίς παρενέργειες.⁸ Οι αναστολείς των β υποδοχέων σε φυσιολογικά άτομα δεν μεταβάλλουν τον αερισμό σε ηρεμία⁹ αλλά τον ελαττώνουν κατά την άσκηση.¹⁰ Σε ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο του υπεραερισμού, στο οποίο έχουμε αυξημένες ποσότητες κατεχολαμινών στα ούρα, οι β-αναστολείς ελαττώνουν τον υπεραερισμό και βελτιώνουν τα κλινικά συμπτώματα.¹¹ Η αυξημένη δραστη-

Εργαστήριο Αναπνευστικής Λειτουργίας,
Τομέας Παθολογίας, Αριστ. Παν/μιο Θεσσαλονίκης

ριότητα του συμπαθητικού αυξάνει τον αερισμό και αυτή η δράση επιτείνεται όταν υπάρχει υποξία.¹² Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού μπορεί να συμβάλλει στον υπεραερισμό κατά την άσκηση ασθενών με εμφύσημα μια και οι β-αναστολείς ελαττώνουν τον αερισμό κατά την άσκηση εμφυσηματικών ασθενών χωρίς να μεταβάλλουν τα αέρια του αίματος.¹³

Η μετοπρολόλη σαν καρδιοεκλεκτικός β₁ αναστολέας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σε δόσεις μικρότερες των 100 mg ημερησίως, χωρίς κίνδυνο βρογχόσπασμου με την προϋπόθεση ότι δίνονται συγχρόνως βρογχοδιασταλτικά φάρμακα.¹⁴

Σκοπός της εργασίας μας είναι να μελετήσουμε την επίδραση της μετοπρολόλη στη δύσπνοια σε έναν αριθμό ασθενών με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αερόφορων οδών.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δέκα τρεις ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια εμφυσηματικού τύπου με σχετικώς φυσιολογικές πιέσεις αερίων στο αρτηριακό αίμα (PaO₂ 65,7 ± 9,6 και PaCO₂ 37,8 ± 6,1 mm Hg) έλαβαν μέρος στη μελέτη μας. Οι ασθενείς ήταν σε σταθερή κλινική κατάσταση για ένα μήνα τουλάχιστον. Κανείς δεν έπαιρνε ηρεμιστικά φάρμακα και κατά τη διάρκεια της μελέτης συνέχιζαν την αγωγή τους με εισπνοές σαλβουταμόλης (13/13) ή και κορτικοειδή (5/13).

Τα κριτήρια επιλογής μας ήταν: 1. υπερδιάταση στην ακτινογραφία θώρακος και ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) μεγαλύτερη από 120% της προβλεπόμενης τιμής. 2. συντελεστές διάχυσης (KCO) μικρότερος από 60% της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής. 3. εισπνοές 400 μg salbutamol σε rotacaps βελτίωνε το μέγιστο εκπνεόμενο όγκο σε 1' (FEV₁) λιγότερο από 10%. Δύο μέρες παίρνοντας μετοπρολόλη (25mgX3) δεν παρουσίασαν επιδείνωση του FEV₁ > 10% (πίνακας 1). Από την μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς που παρουσίαζαν καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιοκιλιακό αποκλεισμό, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράκτου του μυοκαρδίου, σημαντικού βαθμού ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Όλοι οι ασθενείς γραπτά συγκατατέθηκαν να πάρουν μέρος στη μελέτη.

Σχεδιασμός της μελέτης: Σαράντα δύο ασθενείς εξετάστηκαν σαν εξωτερικοί ασθενείς από τους οποίους μόνο 13 εκπλήρωναν τα παραπάνω κριτήρια. Δύο μέρες μετά τις εξετάσεις επιλογής, οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια μας έλαβαν μετοπρολόλη (25mg τρεις φορές την ημέρα) ή placebo για δύο συνεχή δεκαήμερα με διπλή τυφλή μέθοδο.

Μετρήσεις: Κατά την επιλογή των ασθενών η ΚΟ μετρήθηκε με τη μέθοδο της μιας εισπνοής¹⁵ σε ένα ειδικό σπιρόμετρο (Jaeger Transfer-screen II) η TLC μετρήθηκε σε σωματικό πληθυσμογράφο¹⁶ και η FEV₁ και η FVC σ' ένα υδατικό σπιρόμετρο.

Την τελευταία μέρα της θεραπείας, οι ασθενείς καθοδηγήθηκαν να πάρουν την θεραπευτική τους αγωγή στις 7 π.μ. και να είναι στο νοσοκομείο πριν από τις 9 π.μ. Στο νοσοκομείο οι αντιστάσεις των αεροφόρων οδών (Raw) μετρήθηκαν επίσης με το σωματικό πληθυσμογράφο (Godart-Statham). Επίσης από την ανάλυση της καμπύλης ροής-όγκου υπολογίστηκε η μέγιστη ροή στα 50% της FVC (V_{max} 50) και στα 75% της FVC (V_{max} 25).¹⁷

Ο βαθμός της δύσπνοιας και η αντοχή στην άσκηση εκτιμήθηκαν: 1) με δοκιμασία αντίληψης του βαθμού της δύσπνοιας σε ποδόμυλο^{18,19} 2) με δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών²⁰ και 3) με δοκιμασία προοδευτικής άσκησης μέχρις εξαντλήσεως σε ποδήλατο εργόμετρο.

Στον ποδόμυλο οι ασθενείς βάρδιζαν σε οριζόντιο επίπεδο ενώ η ταχύτητα του ποδόμυλου αυξανόταν λογαριθμικά κάθε λεπτό (1.3, 1.8, 2.5, 3.3, 4.4, 5.9, 8.0, 10.8 Km/h) μέχρι να κουρασθεί ο ασθενής. Στο τέλος κάθε λεπτού ο ασθενής ανέφερε το βαθμό της δύσπνοιας του σε μια οπτική κλίμακα 10 cm του Borg.¹⁸ Ο βαθμός της δύσπνοιας καταγραφόταν απέναντι από την απόσταση που βάρδιζε το άτομο και για κάθε εξεταζόμενο υπολογίζαμε την απόσταση που έπρεπε να βάρδισει για να έχει δύσπνοια με βαθμό 5.²¹ Επίσης σημειώναμε την απόσταση που βάρδιζε μέχρι τη στιγμή της εξάντλησής του.

Η δοκιμασία άσκησης 6 λεπτών (C.mD) γίνονταν σε διάδρομο του νοσοκομείου.

Η άσκηση στο ποδήλατο εργόμετρο (Lode Croningen) περιλάμβανε αύξηση του φορτίου κατά 10-15 watt μέχρι εξαντλήσεως των ασθενών. Ο αερισμός (πνευμοταχογράφος Fleish No 4 με ένα 270 Medical

Πίνακας 1: Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων

FVC L	FEV ₁ L/sec (προ)	FEV ₁ (μετά Salbutamol)	FEV ₁ (μετά Metoprolol)	P _O ₂ mm/Hg	P _{CO} ₂ mm/Hg	TLC % προβλ.	KCO % προβλ.
4.35 (106)*	1,45 (47)	1,52	1,34	65	33	137	60
1.13 (33)	0,38 (15)	0,45	0,47	75	36	140	60
1.53 (53)	0,53 (25)	0,50	0,45	60	41	125	40
3.93 (81)	1,03 (36)	1,10	1,10	75	34	120	45
3.90 (94)	0,92 (34)	0,80	1,00	60	42	130	40
1.98 (89)	0,75 (41)	0,75	0,80	52	43	130	35
3.51 (103)	1,13 (47)	1,05	1,00	55	35	140	55
2.51 (66)	0,93 (33)	1,05	0,85	62	43	120	40
3.36 (92)	1,25 (47)	1,30	1,15	72	33	125	30
3.43 (91)	1,15 (41)	1,25	1,25	74	32	130	47
2.22 (66)	1,10 (43)	1,05	1,17	71	44	150	55
2.83 (88)	0,82 (34)	0,97	0,85	81	27	123	60
3.42 (97)	0,91 (34)	0,95	0,95	52	42	130	40

*Μεταβολή από τις προβλεπόμενες τιμές επί τοις %

Πίνακας II.

	Placebo	Metoprolol	P*
Raw, cm H ₂ O · L sec ⁻¹	5,4 ± 2,7	5,8 ± 3,4	N.S.
FEV ₁ , L · sec ⁻¹	0,95 ± 0,28	0,88 ± 0,28	N.S.
FVC, L	2,85 ± 0,93	2,70 ± 0,87	N.S.
Ṃ _{max50} L · sec ⁻¹	0,41 ± 0,11	0,43 ± 0,17	N.S.
Ṃ _{max25} L · sec ⁻¹	0,20 ± 0,06	0,23 ± 0,06	N.S.
PaO ₂ mm Hg	65,7 ± 9,6	65,2 ± 11,4	N.S.
PaCO ₂ mm Hg	37,8 ± 6,1	40,5 ± 6,3	N.S.

Μέσες τιμές ± SD *t test κατά ζεύγη

Πίνακας III: Δοκιμασία άσκησης

	Placebo	Metoprolol	P*
Απόσταση βάδισης με δύσπνοια βαθμού 5 (m)	168,5 ± 75,8	266,7 ± 116	<0,001
Απόσταση βάδισης στην κόπωση (m)	312 ± 118	323 ± 125	N.S.
RPE στην κόπωση	8 ± 1,1	7,7 ± 1,1	N.S.
Δοκιμασία βαδίσσεως 6 min Έργο στο ποδήλατο (kpm)	411,7 ± 147,9	471,3 ± 179	<0,05
HR, σφύξεις · min ⁻¹	267 ± 128	303 ± 152	<0,01
ηρεμία άσκηση	86,5 ± 22	73 ± 18	<0,001
Ṃ _E L · min ⁻¹	125 ± 13,5	115 ± 17	<0,01
ηρεμία άσκηση	13,2 ± 3,3	12,1 ± 2,5	N.S.
Ṃ _{O₂} ml · min ⁻¹	31,2 ± 11,1	26,1 ± 8,6	<0,01
ηρεμία άσκηση	364 ± 59	333 ± 50	N.S.
Ṃ _{CO₂} ml · min ⁻¹	1,002 ± 278	815 ± 256	<0,001
ηρεμία άσκηση	315 ± 82	303 ± 75	N.S.
	956 ± 263	847 ± 220	N.S.

Μέσες τιμές ± SD, RPE * t test κατά ζεύγη.

Division μορφοτροπέα πίεσης), η κατανάλωση O₂ (Jaeger O₂ test) η παραγωγή CO₂ (καπνογράφος Gould-Godart MKII) υπολογιζόταν από το μίγμα των εκπνεομένων αερίων. Μετρήσεις γίνονταν στην κατάσταση ηρεμίας κατά τη διάρκεια του 3ου λεπτού και κατά τη διάρκεια κάθε λεπτού κατά τη διαδρομή της άσκησης.

Κατά την ημέρα επιλογής οι ασθενείς εκτελούσαν για λόγους εξοικείωσης όλες τις παραπάνω δοκιμασίες. Μεταξύ των δοκιμασιών παρεμβάλετο διάστημα τουλάχιστον μιας ώρας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δεν διαπιστώσαμε επίταση της απόφραξης των αεροφόρων οδών έπειτα από θεραπεία 10 ημερών με metoprolol. Οι αντιστάσεις των μικρών αεροφόρων οδών δεν φαίνεται επίσης να αυξήθηκαν έπειτα από τη θεραπεία των ασθενών μας με metoprolol μια και οι τιμές των Ṃ_{max 50} και Ṃ_{max 25} έμειναν αμετάβλητες. Δεν διαπιστώθηκαν επίσης στατιστικώς σημαντικές μεταβολές των μερικών πιέσεων του O₂ και CO₂ κατά τη διάρκεια της θεραπείας (πίνακας 2).

Η απόσταση που βάδιζαν οι ασθενείς μας σε 6 λεπτά αυξήθηκε από 411,7 ± 147,9 m σε 471,3 ± 179 m κατά τη διάρκεια θεραπείας με metoprolol (p < 0.05).

Στον ποδόμυλο η απόσταση που βάδιζαν οι ασθενείς μέχρι να εξαντληθούν δεν αυξήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια θεραπείας με metoprolol· το αίσθημα όμως της δύσπνοιας ελαττώθηκε μια και η από-

σταση που βάδιζαν στον ποδόμυλο μέχρι να παρουσιάσουν δύσπνοια βαθμού 5 αυξήθηκε κατά τη διάρκεια θεραπείας με metoprolol (πίνακας 3).

Το μέγιστο έργο που οι ασθενείς μας πέτυχαν κατά την άσκησή τους στο ποδήλατο εργόμετρο αυξήθηκε από 267 ± 128 kpm min⁻¹ σε 303 ± 152 kpm min⁻¹ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με metoprolol (p < 0.001). Η καρδιακή συχνότητα κατά την περίοδο της θεραπείας με placebo ήταν 86,5 ± 22 σε ηρεμία και 125 ± 13,5 σφυγμοί στην άσκηση· κατά την περίοδο της metoprolol οι σφύξεις αντίστοιχα ελαττώθηκαν σε 73 ± 18 (p < 0.001) και 115 ± 17 (p < 0.01). Δεν διαπιστώσαμε σημαντική ελάττωση του αερισμού (8%) σε ηρεμία μεταξύ των δύο περιόδων θεραπείας. Αντίθετα διαπιστώσαμε μια σημαντική ελάττωση του μέγιστου αερισμού άσκησης (Ṃ_Emax) κατά 16%, από 31,2 ± 11,1 L · min⁻¹ σε 26,2 ± 8,6 L · min⁻¹ κατά την περίοδο της θεραπείας με metoprolol (p < 0.01). Οι μεταβολές του αερισμού συνοδεύοντο με ελάττωση των Ṃ_{O₂}max: 1,00 ± 0,27 L · min⁻¹ κατά τη διάρκεια θεραπείας με placebo και 0,815 ± 0,25 κατά τη διάρκεια θεραπείας με metoprolol (p < 0.001).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι β-αναστολείς προκαλούν σημαντική ελάττωση των εκπνευστικών ροών σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).²² Καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς όπως η metoprolol, όταν χορηγούνται σε μικρές δόσεις ελάχιστα επηρεάζουν τις αεροφόρους οδούς· οπωσδήποτε όμως μεγαλύτερες δόσεις προκαλούν βρογχόσπασμο.²³ Αυτά τα φάρμακα συ-

χνά προκαλούν βρογχόσπασμο σε ασθενείς με ΧΑΠ γι' αυτό είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε και να εξαιρέσουμε από τη θεραπεία εκείνους που πιθανότατα θα παρουσιάσουν βρογχόσπασμο. Η δοκιμασία απάντησης σε βρογχοδιασταλτικά φάρμακα δεν μπορεί να διακρίνει εκείνους τους ασθενείς με ΧΑΠ που θα παρουσιάσουν βρογχόσπασμο έπειτα από χορήγηση propranolol.²⁴ Γι' αυτό θεωρήσαμε απαραίτητο κριτήριο της μη αναστρεψιμότητας της απόφραξης των αεροφόρων οδών των ασθενών που επιλέξαμε, και το αμετάβλητο των εκπνευστικών ροών έπειτα από δύο μέρες προκαταρκτικής θεραπείας με μετοπρολόλη. Στους 13 ασθενείς που επιλέξαμε μ' αυτό τον τρόπο δεν μπορέσαμε να διαπιστώσουμε ελάττωση των εκπνευστικών ροών που να υποδηλώνει απόφραξη μεγάλων ή μικρών βρόγχων και έπειτα από θεραπεία 10 ημερών με metoprolol.

Διαπιστώσαμε σημαντικά ευνοϊκά αποτελέσματα έπειτα από θεραπεία με metoprolol χωρίς παρενέργειες. Ο μέγιστος αερισμός κατά την άσκηση ελαττώθηκε κατά 16% και συνοδεύτηκε από αύξηση της ικανότητας εκτέλεσης έργου· τα μέτρα που περπάτησαν σε 6 λεπτά αυξήθηκαν κατά 14% και το ολικό έργο που εκτέλεσαν στο ποδήλατο εργόμετρο αυξήθηκε 42%.

Η metoprolol μπορεί να ελαττώσει τον αερισμό δρώντας ευθέως στους χημειοϋποδοχείς ή έμμεσα ελαττώνοντας τον μεταβολισμό.²⁰

Η αύξηση της νοραδρεναλίνης στο πλάσμα αυξάνει τον αερισμό κατά την διάρκεια άσκησης σε κατάσταση υποξίας.¹² Οι κατεχολαμίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση της αναπνευστικής ώσης κατά την άσκηση σε κατάσταση υποξίας²⁵ και αυτή η δράση της είναι δυνατόν να μεταφέρεται δι' ερεθισμού των αρτηριακών χημειοϋποδοχέων.²⁶ Οι β-αναστολείς δρουν στον κεντρικό νευρικό σύστημα. Η ηρεμιστική δράση μεγάλων δόσεων β-αναστολέων έχει αποδειχθεί σε ψυχιατρικούς ασθενείς²⁷ και βελτιώνει την επίδοση των μουσικών.²⁸ Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι μέρος της υποτασικής τους δράσης οφείλεται σε επίδραση πάνω σε αγγειοκινητικά κέντρα του εγκεφάλου.²⁹

Οι γνώμες, αν οι β-αναστολείς επιδρούν στους νευρικούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν την αναπνοή, είναι διχασμένες. Οι Patrick και Pearson³⁰ διαπίστωσαν ότι η β-αναστολή με propranolol δεν επιδρά στη χημική ρύθμιση της αναπνοής· αντίθετα άλλοι³¹ διαπίστωσαν ελάττωση της αναπνευστικής απάντησης στην υπερκαπνία σε φυσιολογικά άτομα έπειτα από θεραπεία με propranolol. Τέλος σε ζώα διαπιστώθηκε ελάττωση της δραστηριότητας του φρενικού νεύρου έπειτα από έγχυση β-αναστολέων στη σπονδυλική αρτηρία. Γι' αυτό υποθέτουμε ότι αν ο υπεραερισμός εμφυσηματικών ασθενών προκαλείται από αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού πάνω στους αρτηριακούς χημειοϋποδοχείς ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αποκλεισμός των β-υποδοχέων είναι δυνατόν να ελαττώνει τον αερισμό επειδή ελαττώνει την αναπνευστική ώση. Παρ' όλα αυτά μια και η επίδραση της metoprolol στις μερικές πιέσεις του O₂ και CO₂ δεν είναι σημαντική, ενδείξεις καταστολής της αναπνευστικής ώσης δεν παρουσιάζονται στα αποτελεσμάτα μας.

Κατά την διάρκεια θεραπείας με metoprolol η \dot{V}_{O_2} ελαττώθηκε στην ηρεμία κατά 9% και κατά 23% κατά την διάρκεια της άσκησης. Πράγματι οι β-αναστολείς ελαττώνουν την \dot{V}_{O_2} στην ηρεμία και κατά την άσκηση,

σε φυσιολογικά άτομα³³ και σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια.²⁰ Η ελάττωση της \dot{V}_{O_2} κατά τη θεραπεία με metoprolol αποδίδεται: 1) στην ελάττωση του μεταβολισμού, 2) στην αναστολή αύξησης των ελευθέρων λιπαρών οξέων κατά την άσκηση και στην αύξηση της κατανάλωσης των υδατανθράκων όπως υποδηλώνει η αύξηση του αναπνευστικού ισοδύναμου³⁴ και 3) στη ελάττωση του όγκου παλμού.³⁵ Έτσι οι μεταβολές του αερισμού των ασθενών μας μπορεί να οφείλονται στη παρακολούθηση των μεταβολών των \dot{V}_{O_2} και \dot{V}_{CO_2} .

Διαπιστώσαμε ότι η δύσπνοια των ασθενών μας ελαττώθηκε (σε μονάδες του Borg) κατά τη διάρκεια της άσκησης, έπειτα από θεραπεία με metoprolol. Με τεχνικές που χρησιμοποιούν κλίμακες για τη βαθμολόγηση της δύσπνοιας, όπως αυτή του Borg διαπιστώθηκε ότι η ένταση της δύσπνοιας αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του αερισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης.³⁶ Κατά τη διάρκεια άσκησης με προοδευτικά αυξανόμενο έργο, όταν το άτομο αναπνέει ελεύθερα ή μέσα από αυξημένες αντιστάσεις η αίσθηση του βαθμού της έντασης της δύσπνοιας συσχετίζεται με τη φυγόκεντρη δραστηριότητα του νευρικού μηχανισμού ελέγχου της αναπνοής, όπως αυτή εκφράζεται από την πίεση στοματικής απόφραξης (Ρο.1). Δεν είναι δηλαδή το επίπεδο του αερισμού που καθορίζει την ένταση της αίσθησης της δύσπνοιας, αλλά η φυγόκεντρη δραστηριότητα των αναπνευστικών κινητικών νευρώνων.³⁷ Επίσης πρέπει να τονίσουμε ότι διαφορές στην ένταση της αίσθησης της δύσπνοιας μπορεί να αποδοθούν και σε διαφορές στην αντίληψη των μεταβολών της δραστηριότητας των αναπνευστικών νευρώνων και της δύναμης συστολής των αναπνευστικών μυών.³⁸ Επομένως μια θεραπευτική παρέμβαση για τη θεραπεία της δύσπνοιας θα μπορούσε να αφορά την άμβλυση της αντίληψης και της αίσθησης της συστολής των αναπνευστικών μυών και κατ' επέκταση και της φυγόκεντρης δραστηριότητας του νευρικού μηχανισμού ελέγχου της αναπνοής. Φαίνεται ότι η metoprolol ελαττώνει την αντίληψη της δύσπνοιας ελαττώνοντας τον αερισμό, έτσι οι ασθενείς μας με ΧΑΠ κατόρθωσαν να αυξήσουν την απόσταση που βάδισαν για να παρουσιάσουν δύσπνοια βαθμού 5 κατά Borg στον ποδόμυλο. Κατά τη στιγμή της μέγιστης άσκησης ο βαθμός της αίσθησης της δύσπνοιας δεν διέφερε όταν οι ασθενείς μας έπαιρναν placebo ή metoprolol.

Στη μελέτη των Butlant²⁰ η αύξηση των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με metoprolol δεν επέτρεψε την αύξηση του έργου, πράγμα που πέτυχαν οι ασθενείς μας, οι οποίοι λόγω της επιλογής τους δεν παρουσίασαν αύξηση των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών.

Η metoprolol σε δόση 25 mg τρεις φορές την ημέρα όταν δίνεται για δέκα συνεχείς μέρες βελτιώνει την ικανότητα εκτέλεσης μηχανικού έργου σε ασθενείς εμφυσηματικού τύπου. Η βελτίωση οφείλεται στην ελάττωση του αερισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης. Η τελευταία αποδίδεται στην ελάττωση του μεταβολισμού (\dot{V}_{O_2}). Δεν υποστηρίζουμε ότι η metoprolol είναι ασφαλής για τη θεραπεία της δύσπνοιας και άλλων ομάδων ασθενών με ΧΑΠ, μια και η βρογχική υπεραντιδραστικότητα μπορεί να αυξάνεται σ' αυτούς ιδιαίτερα έπειτα από λοιμώξεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cambell, E.J.M., Howell, J.B.L.: The sensation of breathlessness. *Br. Med. Bull.*, 1963; 19:36-40.
2. Paintal, A.S.: Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J. Physiol. (Lond)*, 1969; 203: 511-513.
3. Roussos, C.S., Mocklem, P.T.: diaphragmatic fatigue in man. *J. Appl. Physiol.*, 1977; 43:189-197.
4. Fishman, A.P., Ledie, J.F.: Dyspnea. *Bull. Eur Physiopathol. Respir.*, 1979; 15:789-804.
5. Morgan, A.D., Peck, D.F., Buchanon, D.R., McHardy, G.J.R.: Effect of attitudes and beliefs on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Br. Med. J.*, 1983; 286:171-173.
6. Mitchell Heggs, P., Urphy, P., Mintg, K.: Diazepam in the treatment of dyspnea in the pink puffer syndrome. *Q. J. Med.*, 1980; 49:9-20.
7. Woodcock, A.A., Gros, F.R., Geddes, D.M.: The drug treatment of breathlessness; contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffer syndrome. *Br. Med. J.*, 1981; 283:343-6.
8. Johnson, M.A., Woodcock, A.A., Geddes, D.M.: Dihydrocodeine for breathlessness in pink puffers. *Br. Med. J.* 1983; 286:675-677.
9. Mustchin, P., Gribbin, H.R., Tattersfield, A.E., George, C.F.: Reduced respiratory responses to carbon dioxide after propranolol: a central action. *Br. Med. J.*, 1976; ii:1229-31.
10. Folgering, H., Van Bussel, R.: Maximal exercise power after a single dose of metoprolol and of slow release metoprolol. *Eur J. Clin. Pharmacol.*, 1980; 18:255-229.
11. Folgering, H., Rutten Roumen, T.: beta-blocade in the hyperventilation syndrome. A retrospective assessment of symptoms and complaints. *Respiration*, 1983; 44:19-28.
12. Clancy, L.J., Critchley, JAAJH, Leitch, A.G., Kirby, B.J., Uuger, V., Flenly, D.C.: Arterial catecholamines in hypoxic exercise in man. *Clin. Sci.*, 1975; 49:503-506.
13. Butland, R.J.A., Jack Bedds, D.M.: Effect of b-adrenergic blockade on hyperventilation and exercise tolerance in emphysema. *J. Appl. Physiol. Environ Exercise Physiol.*, 1983; 54:1368-73.
14. Formgreen, H.: Broncho- and cardioselective B-receptor active drugs in the treatment of asthmatic patient. *Scan. J. of Resp. Dis.*, 1977; (suppl. No 97).
15. Ogilvie, C.M., Forster, R.E., Blackmore, W.S., Morton, J.W.: A standardised breath holding technique for the clinical measurement of diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.*, 1957; 36:1-1.
16. Dubois, A.B., Butelho, S.Y., Bedel, G.N., Marshall, R., ConRoe, J.A.: A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume. *J. clin. Invest.*, 1968; 35:322-326.
17. Cotes, J.E.: Lung Function: Assessment and Application in Medicine. (3rd ed) Oxford, UK: Blackwell, 1975.
18. Borg, C.A.V.: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. and Scien. in Sports. and Exerc.*, 1982; 14: 377-381.
19. McGavin, C.R., Artvinli, M., Naoe, H., McHardy, C.J.R.: Dyspnea, disability and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br. Med. J.*, 1978; 2:241-243.
20. Butland, R.J.A., Pang, J.A., Gross, E.R., Woodcock, A.A., Geddes, D.M.: Two - six and twelve minute walking test in respiratory disease. *Br. Med. J.*, 1982; 284:607-8.
21. Johnson, M.A., Woodcock, A.A., Dehahn, M., Geddes, D.M.: Are pink puffers more breathless than blue bloaters? *Br. Med. J.*, 1983; 286:179-183.
22. Chester, E.H., Schwartz, H.J., Fleming, G.H.: Adverse effect of propranolol on airway function in non asthmatic chronic obstructive lung disease. *Chest* 1981; 79:540-44.
23. Skimner, C., Gaddo, J., Planner, K.N.V.: Comparison of effects of metoprolol and propranolol on asthmatic airway obstruction. *Br. J. Med.*, 1976; 1:504.
24. Pupio, K.A., Jackson, D.H., Utell, N.J., Swinburn, A.J., Hyde, R.W.: Inhalation challenge with carbachol and isoproterenol to predict bronchospastic response to propranolol in COPD. *Chest*, 1983; 83:175-79.
25. Cunningham, D.J.R., Spurr, D., Lloyd, B.B.: The drive to ventilation from arterial chemoreceptors in hypoxic exercise. In: *Arterial Chemoreceptor*, edited by R W Torrence Oxford UK: Blackel 1968; p.301-323.
26. Cunningham, D.J.C., Hey, E.N., Patrick, J.M., Lloyd, B.B.: The effect of noradrenaline infusion on the relation between pulmonary ventilation and the alveolar P_{O_2} and P_{CO_2} in man. *Ann. NY Acad. Sci*, 1963; 109:756-770.
27. Wink, C.H.S.: Beta blocker and the central nervous system. *S. Afr. Med. J.*, 1976; 50:1260-1262.
28. James, I.M., Griffith, D.N.W., Pearson, R.M., Newbury, P.: Effect of oxprenolol on stage-fright in musicians. *Lancet.*, 1977; 952-954.
29. Shar, N.N.: Alpha and beta adrenergic receptors in the medullary vasomotor center of the cat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1973; 202:362-73.
30. Patrick, J.M., Pearson, S.B.: Propranolol and the ventilatory response to CO_2 and hypoxia in man. *J. Physiol. London*, 1978; 276:68-69.
31. Mustchin, P., Gribbin, H.R., Tattersfield, A.E., George, E.F.: Reduced respiratory responses to carbon dioxide after propranolol: a central action. *Br. Med. J.*, 1976; ii:1229-31.
32. Folgering, H.: Central b-adrenergic effects on the control of ventilation in cats. *Respiration*, 1980; 39:131-138.
33. Gibson, D.: Pharmacodynamic properties of b-adrenoreceptor blocking drugs in man. In: *Cardiovascular Drugs* edited by G Avery, Auckland, New Zealand Adis, 1976; vol 2, p.12.
34. Reybrouck, T., Amery, A., Billiet, L.: Hemodynamic response to graded exercise after chronic b-adrenergic blockade. *J. Appl. Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol.*, 1977; 42:133-138.
35. Twentyman, O.P., Disley, A., Gribbin, H.R., Alberti, C.G.M.M., Tattersfield, A.E.: The effects of b-adrenergic blockade on respiratory and metabolic responses to exercise. *J. Appl. Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol.*, 1981; 51:788-793.
36. Stark, R.D., Gambles, S.H., Chatterjes, S.S.: An exercise test to assess clinical dyspnea: estimation of reproducibility and sensitivity. *Br. J. Dis. Chest*, 1982; 76:269-78.
37. Altose, M.D.: Assessment and management of breathlessness. *Chest (suppl 2)*, 1985; 775-845.
38. El-Manshawi, A.E., Killian K.J., Summers, E., Jones, N.L.: Breathlessness and exercise capacity and without respiratory loading. *Am. Rev. Resp Dis. (abst)*, 1984; 129-239.

Metoprolol effect on breathlessness in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

D.Patakas, P.Argyropoulou, N.Antoniadou, E.Maniki,
G.Kioumis

SUMMARY

An imbalance between a demand for ventilation and an inability of the respiratory system to satisfy that demand appears to be an important mechanism of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Since sympathetic activity increases ventilation and this effect is enhanced by hypoxia this study assessed the effect of metoprolol, a selective β_1 -blocker on breathlessness and exercise tolerance in COPD patients.

Thirteen pink puffers (FEV_1 0.95 ± 0.28) with fixed airway obstruction (two test days on metoprolol decrease of FEV_1 to less than 10% and 400 μ g salbutamol has improved FEV_1 of less than 10%) were treated with metoprolol (25 mg tid) or placebo for ten days in a random blind fashion.

Resting heart rate decreased from 86.5 ± 22 to 75 ± 18 ($p < 0.001$) no significant changes were found in airway resistance or in arterial blood gases after metoprolol. Six minute walking distance from 411.7 ± 147 m increased after metoprolol to 471.3 ± 179 m ($p < 0.05$) as well as the work done on a bicycle during progressive exercise test (267 ± 128 to before 303 ± 152 kph after metoprolol). distance walked at breathlessness score 5 (0-10 Borg scale) on progressive treadmill exercise, increased from 168.5 ± 75.8 to 266.7 ± 116.9 M. There was a decrease in VE_{max} from 31.2 ± 11.1 to 26.1 ± 8.6 L min^{-1} ($p < 0.01$) and Vo_2max from 1.0 ± 0.2 to 0.81 ± 0.25 L min^{-1} ($p < 0.001$) during progressive bicycle exercise test. Metoprolol offers appreciable benefit to breathlessness of selected patients with irreversible chronic airflow obstruction.

Breathlessness and reduction in exercise tolerance are the major complaints of patients suffering from chronic airflow obstruction. Probably no single mechanism or pathway is responsible for the sensation of dyspnea. Campbell and Howell¹ postulated that the principal cause of dyspnea was a mismatch between the tension set up in the respiratory muscles by stimuli from the brain and the resulting change in muscle length. Vagal afferents may also contribute to the sensation of dyspnea, perhaps from stimulation of J receptors in the lung.² Finally it is possible that the fatigue of the respiratory muscles may play a part in the discomfort of dyspnea.³

Patients with chronic bronchitis and emphysema may have differing levels of dyspnea for the same degree of air flow obstruction. The "blue bloaters" with chronic hypercapnia seem less breathless than "pink puffers" whose vigorous respiratory efforts keep their arterial blood gases normal.⁴ The intensity of dyspnea ultimately depends on the mental interpretation of the cerebral stimuli which inevitably varies from one person to another. In patients with chronic air flow obstruction, attitudes and beliefs

outweighed measurements of ventilatory capacity in predicting performance in an exercise test.⁵

The demand for ventilation may be decreased by drugs: diazepam⁶ and promethazine⁷ caused a reduction in breathlessness and improvement in exercise tolerance but many patients complained of drowsiness. Dihydrocodeine also (15mg three times daily) offered appreciable benefit to normocapnic patients with chronic airflow obstruction without side effects.⁸ In normal subjects at rest beta-adrenergic blocking agents at rest in normal subjects have little effect on ventilation⁹ but they depress ventilation during exercise.¹⁰ In patients suffering from hyperventilation syndrome, the mean urinary excretion of adrenaline was found elevated and beta adrenergic blocking agents depress the ventilation and ameliorated symptoms.¹¹ Sympathetic activity increases ventilation and this effect is enhanced by hypoxia.¹² Increased sympathetic activity may be one of the factors mediating exercise hyperventilation in emphysema, and beta blocking drugs reduce hyperventilation in emphysema by reducing pulmonary gas exchange without a change in arterial blood gas tensions.¹³

Metoprolol, a cardioselective β_1 receptor antagonist, may be used in patients with chronic airflow

obstruction without any significant bronchoconstrictive effect, provided that the daily dose does not exceed 100 mg and optimal concurrent bronchoselective β_2 receptor stimulator therapy is given.¹⁴

In this study we assess the value of metoprolol treatment on breathlessness in a group of patients with irreversible chronic airflow obstruction.

PATIENTS AND METHODS

Thirteen patients with chronic airflow obstruction suffering the "ping and puffing" syndrome of severe dyspnea and with normal or near normal arterial blood gas tension (mean PaO₂ 65.7 ± 9.6 SD and mean PaCO₂ 37.8 ± 6.1 SD). All patients were in a stable condition for at least a month; no patient was taking sedative drugs and all continued taking their usual treatment of inhaled bronchodilators (13/13) and steroids (5/13) throughout.

The criteria used to select patients were: 1. hyperinflation both on chest radiograph and total lung capacity (TLC) greater than 120% of predicted value. 2. transfer coefficient (KCO) less than 60% of predicted value. 3. inhalation of 400 µg salbutamol (Aerolin Rotacaps) improved their forced vital capacity in one second (FEV₁) less than 10%. 4. Two days on metoprolol (25mg three times a day) had no effect on airflow obstruction (FEV₁ decreased no more than 10%) (Table I). Patients were excluded if they had con-

gestive heart failure, heart block, previous cerebrovascular accident, recent myocardial infarction or significant hepatic, hematologic or renal diseases. An informed consent was obtained from all subjects prior to entry into the study.

Study design: Fortytwo patients were examined on an outpatient basis and thirteen met the above selection criteria. These patients received metoprolol (25mg three times daily) or matched placebo over two consecutive ten day periods in a randomised double blind cross over design.

Measurements: On selection day KCO was measured with the single breath method¹⁵ on a Jaeger Transfer-screen II spirometer, TLC by body plethysmography¹⁶ and FEV₁ and FVC on a water sealed spirometer.

On the last their treatment day, patients were instructed to take their medications at 7am and to be in the clinic before 9am. On their arrival, airflow obstruction was estimated by FEV₁ and FVC measurements, airway resistance (Raw) was also estimated with a Godart-Statham body-box. Also from flow volume curve analysis maximal flow at 50% of VC (V_{max50}) and 75% of VC (V_{max25}) was assessed.¹⁷

Breathlessness and exercise tolerance were assessed by 1. a perceived of dyspnea treadmill exercise test^{18,19} 2. a six minute walking test²⁰ and 3. a progressive exercise test to exhaustion on a bicycle ergometer.

Table I. Patient selection (Salbutamol, Metoprolol test).

FVC L	FEV ₁ L/sec	FEV ₁ (after Salbutamol)	FEV ₁ (after Meloprolol)	PO ₂ mm/Hg	PCO ₂ mm/Hg	TLC of predicted	KCO of predicted
4.35 (106)*	1,45 (47)	1,52	1,34	65	33	137	60
1.13 (33)	0,38 (15)	0,45	0,47	75	36	140	60
1.53 (53)	0,53 (25)	0,50	0,45	60	41	125	40
3.93 (81)	1,03 (36)	1,10	1,10	75	34	120	45
3.90 (94)	0,92 (34)	0,80	1,00	60	42	130	40
1.98 (89)	0,75 (41)	0,75	0,80	52	43	130	35
3.51 (103)	1,13 (47)	1,05	1,00	55	35	140	55
2.51 (66)	0,93 (33)	1,05	0,85	62	43	120	40
3.36 (92)	1,25 (47)	1,30	1,15	72	33	125	30
3.43 (91)	1,15 (41)	1,25	1,25	74	32	130	47
2.22 (66)	1,10 (43)	1,05	1,17	71	44	150	55
2.83 (88)	0,82 (34)	0,97	0,85	81	27	123	60
3.42 (97)	0,91 (34)	0,95	0,95	52	42	130	40

*predicted normal values

In the treadmill test patients walked on a horizontal treadmill with logarithmic increases in speed each minute to exhaustion (1.2, 1.8, 2.5, 2.5, 3.3, 4.4, 5.9, 8.0, 10.8 Km/h). At the end of each minute, patients scored breathlessness on a 10cm visual Borg scale¹⁸ (dyspnea, nothing at all to very, very strong dyspnea). The breathlessness score was then plotted against the distance walked and for each patient the distance walked at breathlessness score of 5cm was derived.²¹ The distance walked to exhaustion was also measured.

The 6 min walking distance test (6M D) was performed on a level enclosed hospital corridor.

The progressive test to exhaustion was performed on a bicycle ergometer (Lode Groningen). Every

minute the work load was increased by 10 - 15 watt until patients' exhaustion at a constant pedalling speed. Ventilation (Fleish No 4 pneumotachograph with a 270 Medical pressure transducer), oxygen consumption (Jaeger O₂ test), carbon dioxide production (capnograph M K II. Gould Godart), were computed from mixed expiratory gases. Measurements were made during the third minute after steady state at rest and during each complete minute of exercise up to exhaustion.

The selection day also served as familiarization day for all these tests. There was at least one hour's rest between exercise test.

Table II. Airway function and arterial blood gases during placebo and metoprolol.

	Placebo	Metoprolol	P*
Raw, cm H ₂ O · L sec ⁻¹	5,4 ± 2,7	5,8 ± 3,4	N.S.
FEV ₁ , L · sec ⁻¹	0,95 ± 0,28	0,88 ± 0,28	N.S.
FVC, L	2,85 ± 0,93	2,70 ± 0,87	N.S.
Vmax ₅₀ L · sec ⁻¹	0,41 ± 0,11	0,43 ± 0,17	N.S.
Vmax ₂₅ L · sec ⁻¹	0,20 ± 0,06	0,23 ± 0,06	N.S.
PaO ₂ mm Hg	65,7 ± 96	65,2 ± 11,4	N.S.
PaCO ₂ mm Hg	37,8 ± 6,1	40,5 ± 6,3	N.S.

Values are means ± SD *paired t test

Table III. Exercise data during placebo and metoprolol periods.

	Placebo	Metoprolol	P*
Distance walked at			
breathlessness score 5, m	168,5 ± 75,8	266,7 ± 116	<0,001
Distance walked to exhaustion, (m)	312 ± 118	323 ± 125	N.S.
RPE at exhaustion, units	8 ± 1,1	7,7 ± 1,1	N.S.
Six minute walking test	411,7 ± 147,9	471,3 ± 179	<0,05
Work on bicycle (kpm)	267 ± 128	303 ± 152	<001
HR, beats · min ⁻¹			
rest	86,5 ± 22	73 ± 18	<0,001
ex	125 ± 13,5	115 ± 17	<0,01
V _E L · min ⁻¹			
rest	13,2 ± 3,3	12,1 ± 2,5	N.S.
ex	31,2 ± 11,1	26,1 ± 8,6	<0,01
V _{O₂} ml · min ⁻¹			
rest	364 ± 59	333 ± 50	N.S.
ex	1,002 ± 278	815 ± 256	<0,001
V _{CO₂} ml · min ⁻¹			
rest	315 ± 82	303 ± 75	N.S.
ex	956 ± 263	847 ± 220	N.S.

Values are means ± SD, RPE rating of perceived exertion. * paired t test.

RESULTS

Airflow obstruction did not deteriorate after ten days on metoprolol treatment; we found no significant changes in Raw, FEV₁ FVC when values during the placebo period were compared to those during metoprolol treatment (Table II). Small airway function also was not affected by metoprolol; Vmax₅₀ 0.41 ± 0.11 L sec⁻¹ and Vmax₂₅ 0.20 ± 0.06 L sec⁻¹ during placebo period and 0.44 ± 0.13 L sec⁻¹ and 0.23 ± 0.06 L sec⁻¹ during metoprolol period. We found no changes in arterial blood gases during metoprolol treatment at rest (Table II).

Objective assessment of exercise tolerance by six minute walking distance was demonstrated by an increase in the walking distance from 411.7 ± 147.9m during placebo period to 471.3 ± 179 m during metoprolol (p < 0.05).

On treadmill exercise test the distance walked to exhaustion was not increased after metoprolol; in contrast the perception of dyspnea during exercise improved as assessed by an increment in distance walked at dyspnea score 5 during metoprolol treatment (Table III).

The maximal work done on the bicycle ergometer increased from 267 ± 128 Kpm min⁻¹ during placebo period to 303 ± 152 during metoprolol period (p < 0.01). Heart rate at rest during the placebo period was 86.5 ± 22 and during exercise 125 ± 13.5 beats/min. After metoprolol treatment the heart rate has fallen to 73 ± 18 beats/min (p < 0.001) at rest and to 115 ± 17 beats/min during exercise on the bicycle (p < 0.01). There was no significant difference in resting ventila-

tion between the placebo and metoprolol period (8%). In contrast to that, there was a 16% decrease in maximal ventilation; from 31.2 ± 11.1 L min⁻¹ to 26.2 ± 8.6 L min⁻¹ (p < 0.01). These changes in ventilation were accompanied by a reduction in V_{O₂} max: 1.00 ± 0.28 L min⁻¹ during placebo period to 0.815 ± 0.25 during metoprolol treatment (p < 0.001).

DISCUSSION

Beta-adrenergic antagonists cause a significant and sustained diminution of expiratory flow rates in patients with COPD.²² Relative selective blocking of b₁ - receptors has been demonstrated for metoprolol and this drug in low doses is therefore associated with fewer effects on the airways. However in higher doses airway obstruction may be increased.²³ Disabling bronchospasm occasionally prevents use of this drug in COPD patients, for this reason it was important for our study to identify and exclude COPD patients prone to develop bronchospasm with beta-adrenergic blockade. Bronchodilator response to inhaled beta agonist does not reliably identify patients who develop bronchoconstriction with propranolol.²⁴ For this reason our study patients were selected from COPD patients who did not develop any bronchoconstriction after two days of preliminary metoprolol treatment. Because of this selective procedure of our 13 patients with COPD, we were unable to identify any significant airway obstruction affecting small or large airways.

In our study metoprolol offered an appreciable benefit to normocapnic patients with chronic airflow

obstruction without side effects. Metoprolol decreased exercise ventilation by 16% in our emphysematous patients with a concomitant fall in heart rate and was associated with an increase in working capacity: 6-MD was increased by 14% and the total work done on the bicycle by 42%.

Metoprolol might have reduced ventilation either directly through a chemoreceptor effect or indirectly through a metabolic effect.²⁰

Increased concentration of arterial plasma norepinephrine is associated with increased ventilation during hypoxic exercise.¹² Catecholamines play a role in the increased ventilatory drive produced by exercising under hypoxic conditions²⁵ and this action at least in resting, may be mediated by arterial chemoreceptor stimulation.²⁶ Beta-blockers are known to have effects on the central nervous system. Most of these drugs are lipid soluble and pass the blood-brain barrier. The sedative effect of high doses of these drugs has been shown in psychiatric patients²⁷ as well as a decrease in stage fright in musicians.²⁸ A central hypotensive effect via the medullary vasomotor center was also shown.²⁹ These central sedating and depressing effects raise the question whether the ventilation controlling system in the brain stem is affected. The evidence in the literature on this subject is conflicting, Patrick and Pearson³⁰ found that beta-blockade by propranolol had no effect on the chemical control of breathing in man, in contrast Mustchine et al³¹ described a reduced respiratory response to carbon dioxide in healthy human subjects. Finally in animals, phrenic nerve activity was decreased with beta-blockers infusion into the vertebral artery.³² Thus if hyperventilation in emphysema is mediated by increased sympathetic activity on the arterial chemoreceptors or on the central nervous system, beta-adrenergic block may reduce ventilation by reduction in respiratory drive. Since blood gas tensions on metoprolol were not significantly different from placebo values, direct suppression of drive seems unlikely, however this matter is open to discussion.

During the metoprolol period $\dot{V}O_2$ decreased in our patients by 9% at rest and 23% during exercise: beta receptor blocking drugs decrease $\dot{V}O_2$ both at rest and in exercise in normal subjects³³ and in patients with chronic airflow obstruction.²⁰ The underlying mechanisms may be: 1. the diminution of total body metabolism during beta adrenergic block,³⁴ 2. the inhibition of the normal rise in free fatty acid levels with exercise, with an increase in the amount of carbohydrate used as fuel, as suggested and by the rise in respiratory gradient³⁴ and 3. the reduction of cardiac output as Twentymey and co-workers³⁵ demonstrated in normal subjects. Thus ventilation may have fallen in our patients in parallel with the observed changes in $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$.

We found that the breathlessness score as measured by the 0-10 Borg scale during exercise decreased when our patients were treated with metoprolol. These scaling techniques have demonstrated that the intensity of breathlessness increased progressively with the level of ventilation during exercise.³⁶ In normal individuals during progressive exercise both during free breathing and during inspiratory resistive loading the intensity of sensation of difficulty in breathing is related to the level

of respiratory efferent activity as measured by the mouth occlusion pressure. It is not simply the level of ventilation per se that determines the intensity of the sensation but it seems that dyspnea represents a sensation of respiratory motor output.³⁷

It has also been observed that the severity of dyspnea experienced by patients with COPD is related to the exponent for the magnitude scaling of respiratory muscle force.³⁸ This suggests that differences in the intensity of breathlessness may at least in part be due to differences in conscious perceptual responses to changes in respiratory activity and respiratory muscle force. The ideal intervention would blunt perceptual responses and decrease the conscious awareness of respiratory muscle contraction to relieve breathlessness, even at the same degree of respiratory efferent output and muscle tension. It seems that metoprolol reduces the level of distance walked on a treadmill at breathlessness score 5. When our patients received metoprolol or placebo the intensity of breathlessness at maximum was similar, suggesting that the intensity of breathlessness tolerated by patients is the same.

In the Butlant study²⁰ the benefit of decreased metabolic rate for a given work load have been counterbalanced by the increase in airflow obstruction. The absence of any significant bronchospasm in our patients has explained the improvement in their working capacity during metoprolol treatment.

In conclusion 25 mgs metoprolol of used regularly three times a day for a period of ten days offered appreciable improvement in exercise tolerance to normocapnic COPD patients with irreversible airways obstruction. This improvement is attributed mainly to the reduction of hyperventilation in these patients mainly by reducing pulmonary gas exchange. From the results of this study we cannot suggest that metoprolol will be safe for other groups of COPD patients with breathlessness; for example bronchial reactivity and the effect of selective beta-adrenergic blocking drugs on airway resistance can be modified during infective exacerbation challenging a severe airway obstruction.

REFERENCES

1. Cambell, E.J.M., Howell, J.B.L.: The sensation of breathlessness. *Br. Med. Bull.*, 1963; 19:36-40.
2. Paintal, A.S.: Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J. Physiol. (Lond)*, 1969; 203: 511-513.
3. Roussos, C.S., Mocklem, P.T.: diaphragmatic fatigue in man. *J. Appl. Physiol.*, 1977; 43:189-197.
4. Fishman, A.P., Ledie, J.F.: Dyspnea. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1979; 15:789-804.
5. Morgan, A.D., Peck, D.F., Buchanan, D.R., McHardy, G.J.R.: Effect of attitudes and beliefs on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Br. Med. J.*, 1983; 286:171-173.
6. Mitchell Heggs, P., Urphy, P., Mintg, K.: Diazepam in the treatment of dyspnea in the pink puffer syndrome. *Q. J. Med.*, 1980; 49:9-20.
7. Woodcock, A.A., Gros, F.R., Geddes, D.M.: The drug treatment of breathlessness; contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffer syndrome. *Br. Med. J.*, 1981; 283:343-6.
8. Johnson, M.A., Woodcock, A.A., Geddes, D.M.: Dihydrocodeine for breathlessness in pink puffers. *Br. Med. J.* 1983; 286:675-677.

9. Mustchin, P., Gribbin, H.R., Tattersfield, A.E., George, C.F.: Reduced respiratory responses to carbon dioxide after propranolol: a central action. *Br. Med. J.*, 1976; ii:1229-31.
10. Folgering, H., Van Bussel, R.: Maximal exercise power after a single dose of metoprolol and of slow release metoprolol. *Eur J. Clin. Pharmacol.*, 1980; 18:255-229.
11. Folgering, H., Rutten Roumen, T.: beta-blocade in the hyperventilation syndrome. A retrospective assessment of effects on symptoms and complaints. *Respiration*, 1983; 44:19-28.
12. Clancy, L.J., Critchley, JAAJH, Leitch, A.G., Kirby, B.J., Unger, V., Flenly, D.C.: Arterial catecholamines in hypoxic exercise in man. *Clin. Sci.*, 1975; 49:503-506.
13. Butland, R.J.A., Jack Bedds, D.M.: Effect of b-adrenergic blockade on hyperventilation and exercise tolerance in emphysema. *J. Appl. Physiol. Environ Exercise Physiol.*, 1983; 54:1368-73.
14. Formgreen, H.: Broncho- and cardioselective B-receptor active drugs in the treatment of asthmatic patient. *Scan. J. of Resp. Dis.*, 1977; (suppl. No 97).
15. Ogilvie, C.M., Forster, R.E., Blackmore, W.S., Morton, J.W.: A standardised breath holding technique for the clinical measurement of diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.*, 1957; 36:1-1.
16. Dubois, A.B., Butelho, S.Y., Bedel, G.N., Marshall, R., ConRoe, J.A.: A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume. *J. clin. Invest.*, 1968; 35:322-326.
17. Cotes, J.E.: Lung Function: Assessment and Application in Medicine. (3rd ed) Oxford, UK: Blackwell, 1975.
18. Borg, C.A.V.: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. and Scien. in Sports. and Exerc.*, 1982; 14: 377-381.
19. McGavin, C.R., Artvinli, M., Naoe, H., McHardy, C.J.R.: Dyspnea, disability and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br. Med. J.*, 1978; 2:241-243.
20. Butland, R.J.A., Pang, J.A., Gross, E.R., Woodcock, A.A., Geddes, D.M.: Two - six and twelve minute walking test in respiratory disease. *Br. Med. J.*, 1982; 284:607-8.
21. Johnson, M.A., Woodcock, A.A., Dehahn, M., Geddes, D.M.: Are pink puffers more breathless than blue bloaters? *Br. Med. J.*, 1983; 286:179-183.
22. Chester, E.H., Schwartz, H.J., Fleming, G.H.: Adverse effect of propranolol on airway function in non asthmatic chronic obstructive lung disease. *Chest* 1981; 79:540-44.
23. Skimner, C., Gaddo, J., Planner, K.N.V.: Comparison of effects of metoprolol and propranolol on asthmatic airway obstruction. *Br. J. Med.*, 1976; 1:504.
24. Pupio, K.A., Jackson, D.H., Utell, N.J., Swinburn, A.J., Hyde, R.W.: Inhalation challenge with carbachol and isoproterenol to predict bronchospastic response to propranolol in COPD. *Chest*, 1983; 83:175-79.
25. Cunningham, D.J.R., Spurr, D., Lloyd, B.B.: The drive to ventilation from arterial chemoreceptors in hypoxic exercise. In: *Arterial Chemoreceptor*, edited by R W Torrance Oxford UK: Blackel 1968; p.301-323.
26. Cunningham, D.J.C., Hey, E.N., Patrick, J.M., Lloyd, B.B.: The effect of noradrenaline infusion on the relation between pulmonary ventilation and the alveolar P_{O_2} and P_{CO_2} in man. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1963; 109:756-770.
27. Wink, C.H.S.: Beta blocker and the central nervous system. *S. Afr. Med. J.*, 1976; 50:1260-1262.
28. James, I.M., Griffith, D.N.W., Pearson, R.M., Newbury, P.: Effect of oxprenolol on stage-fright in musicians. *Lancet.*, 1977; 952-954.
29. Shar, N.N.: Alpha and beta adrenergic receptors in the medullary vasomotor center of the cat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1973; 202:362-73.
30. Patrick, J.M., Pearson, S.B.: Propranolol and the ventilatory response to CO_2 and hypoxia in man. *J. Physiol. London*, 1978; 276:68-69.
31. Mustchin, P., Gribbin, H.R., Tattersfield, A.E., George, E.F.: Reduced respiratory responses to carbon dioxide after propranolol: a central action. *Br. Med. J.*, 1976; ii:1229-31.
32. Folgering, H.: Central b-adrenergic effects on the control of ventilation in cats. *Respiration*, 1980; 39:131-138.
33. Gibson, D.: Pharmacodynamic properties of b-adrenoreceptor blocking drugs in man. In: *Cardiovascular Drugs* edited by G Avery, Auckland, New Zealand Adis, 1976; vol 2, p.12.
34. Reybrouck, T., Amery, A., Billiet, L.: Hemodynamic response to graded exercise after chronic b-adrenergic blockade. *J. Appl. Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol.*, 1977; 42:133-138.
35. Twentyman, O.P., Disley, A., Gribbin, H.R., Alberti, C.G.M.M., Tattersfield, A.E.: The effects of b-adrenergic blockade on respiratory and metabolic responses to exercise. *J. Appl. Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol.*, 1981; 51:788-793.
36. Stark, R.D., Gambles, S.H., Chatterjes, S.S.: An exercise test to assess clinical dyspnea: estimation of reproducibility and sensitivity. *Br. J. Dis. Chest*, 1982; 76:269-78.
37. Altose, M.D.: Assessment and management of breathlessness. *Chest (suppl 2)*, 1985; 775-845.
38. El-Manshawi, A.E., Killian K.J., Summers, E., Jones, N.L.: Breathlessness and exercise capacity and without respiratory loading. *Am. Rev. Resp Dis. (abst)*, 1984; 129-239.

Η δραστηριότητα του ενζύμου μετατροπής της Αγγιοτενσίνης I στη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας

Τ.Νταχάμπρε, Χρ. Γκράτζιου, Ι. Μπελλένης,
Α. Παπαπασχάλη, Α.Μιχάλης, Ν.Σιαφάκας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελετήθηκε η δραστηριότητα του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης I (ACE) κατά τη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας για να εκτιμηθεί η συμμετοχή του πνεύμονα στην παραγωγή του ενζύμου στον άνθρωπο. Το ACE μετρήθηκε σε 12 αρρώστους (ΟΜΑΔΑ Α), (7 γυναίκες και 5 άνδρες) μέσης ηλικίας 49.5 ± 12 έτη ($x \pm SD$) που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση ανοικτής καρδιάς και σε 15 αρρώστους (ΟΜΑΔΑ Β) που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή. Η μέση προεγχειρητική τιμή του ACE των αρρώστων της ομάδας Α ήταν 7.3 ± 3.43 u/ml, ενώ 10min μετά την έναρξη της εξωσωματικής μειώθηκε στατιστικά σημαντικά ($P < 0.025$) σε 3.96 ± 3.16 u/ml. Το ACE παρέμεινε μειωμένο καθ' όλη τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα 24h μετά την εγχείρηση (9.08 ± 3.45 u/ml). Η τυχόν επίδραση της γενικής αναισθησίας στη δραστηριότητα του ACE μελετήθηκε στην ομάδα Β όπου η δραστηριότητα του ACE (9.92 ± 5.94 u/ml) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ($P > 0.475$).

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι ο πνεύμονας παράγει τουλάχιστον το 50% του ενζύμου που κυκλοφορεί στο αίμα και ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του ενζύμου είναι μικρότερος των 10min.

Τέλος η γενική αναισθησία βρέθηκε ότι δεν επηρεάζει την δραστηριότητα του ACE.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βασικό ένζυμο του συστήματος ρενίνης - αγγιοτενσίνης είναι το ένζυμο μετατροπής της αγγιοτενσίνης - I (Angiotensin - Converting enzyme, ACE). Το ένζυμο ACE μετατρέπει την ανενεργό αγγιοτενσίνη - I στην αγγειοσπαστική ουσία αγγιοτενσίνη - II, που παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.^{1,2} Επίσης το ένζυμο μετατροπής της αγγιοτενσίνης - I συμβάλλει στην αδρανοποίηση της βραδυκινίνης.³

Κύριος τόπος παραγωγής του ενζύμου είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών της πνευμονικής κυκλοφορίας.⁴ Έχει βρεθεί ότι το ένζυμο παράγεται σε μικρή ποσότητα και στα τριχοειδή άλλων οργάνων όπου η δράση του είναι περισσότερο τοπική.^{5,6}

Η μαζική επομένως μετατροπή της αγγιοτενσίνης - I σε αγγιοτενσίνη - II γίνεται στην πνευμονική κυκλοφορία καθώς το αίμα περνά από την μεγάλη έκταση των πνευμονικών τριχοειδών.⁷

Τα παραπάνω δεδομένα προέρχονται κυρίως από εργασίες σε πειραματόζωα ενώ ελάχιστες είναι οι μελέτες στον άνθρωπο.

Ο σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να επιβεβαιώσει ότι η παραγωγή του ACE και στον άνθρωπο γίνεται στον πνεύμονα.

**Πνευμονολογική Κλινική
και Κλινική Χειρουργικής Θώρακα-Καρδιάς-Αγγείων
Θεραπευτηρίου «Ευαγγελισμός»**

Για τον λόγο αυτό έγινε μελέτη της δραστηριότητας του ενζύμου ACE στην διάρκεια παράκαμψης της πνευμονικής κυκλοφορίας σε αρρώστους που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση ανοικτής καρδιάς με εξωσωματική κυκλοφορία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η δραστηριότητα του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης - I μελετήθηκε σε 12 αρρώστους που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση ανοικτής καρδιάς με εξωσωματική κυκλοφορία για αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή για αντικατάσταση βαλβίδας (ΟΜΑΔΑ - Α). Από αυτούς οι 7 ήταν γυναίκες και οι 5 άνδρες. Η ηλικία τους κυμαίνονται μεταξύ 27 και 66 ετών με μέσο όρο 49.5 ± 12 έτη. Οι 5 άρρωστοι παρουσίαζαν στεφανιαία νόσο (υποομάδα Α₁), οι υπόλοιποι άρρωστοι παρουσίαζαν βαλβιδοπάθεια (υποομάδα Α₂).

Από τους αρρώστους της υποομάδας Α₂ οι 4 είχαν στένωση μιτροειδούς, οι 2 διπλή βαλβιδοπάθεια (μιτροειδούς + αορτής) και ένας στένωση αορτής.

Οι μετρήσεις του ενζύμου έγιναν στους εξής χρόνους:

- I = 24 ώρες προεγχειρητικά (- 24 h).
- II = 10 λεπτά μετά την στερνοτομή (- 10 min).
- III = 10 λεπτά μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας (παράκαμψη της πνευμονικής κυκλοφορίας + 10 min).
- IV = 30 λεπτά μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας + 30 min).

V = 10 λεπτά μετά το τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας με τον ασθενή συνδεδεμένο με αναπνευστήρα (μηχανική υποστήριξη της αναπνοής) (end).

VI = 24 ώρες μετεγχειρητικά, ενώ ο ασθενής είχε αυτόματη αναπνοή (+ 24 h).

Επίσης έγινε μέτρηση του ενζύμου σε 15 αρρώστους με χολολιθίαση που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή με γενική νάρκωση για να ερευνηθεί η τυχόν επίδραση της γενικής αναισθησίας στη δραστηρότητα του ενζύμου (ΟΜΑΔΑ Β).

Στους αρρώστους αυτούς οι μετρήσεις έγιναν 24 ώρες προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και 24 ώρες μετεγχειρητικά.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της δραστηρότητας του ενζύμου ήταν των Cushman-Cheung τροποποιημένη κατά Liberman.^{8,9}

Η μέθοδος είναι φασματοφωμετρική και η δραστηρότητα του ενζύμου στον ορό (Serum angiotensin-converting enzyme activity SACE), εκφράστηκε σε μονάδες ανά ml ορού (U/ml).

Σαν μονάδα δραστηρότητας του ACE ορίζονται τα ημολι του ιππουρικού οξέος που σχηματίζονται σε ένα λεπτό ανά ml υποστρώματος ιστιδιολευκίνης σε σταθερές συνθήκες.

Η στατιστική αξιολόγηση των μετρήσεων έγινε με την εφαρμογή της δοκιμασίας Student-t-test όσο αφορά την σύγκριση μέσω τιμών. Τιμές του $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.¹⁰

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μέτρησης της δραστηρότητας του ενζύμου SACE στους αρρώστους που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική κυκλοφορία (ομάδα Α), αναγράφονται αναλυτικά στον πίνακα Ι. Το σχήμα Ι παρουσιάζει τις διακυμάνσεις των μέσων τιμών \pm μια σταθερά απόκλιση των μετρήσεων στους διάφορους χρόνους. Η μέση τιμή της δραστηρότητας του ενζύμου 24 ώρες προεγχειρητικά ήταν 7.30 ± 3.43 U/ml. Στην υποομάδα Α₁ της στεφανιαίας νόσου η προεγχειρητική τιμή ήταν 6.88 ± 4.43 U/ml και στην υποομάδα Α₂ της βαλβιδοπάθειας 8.04 ± 4.43 U/ml. Οι δύο αυ-

Πίνακας II: Τιμές ACE σε Χολοκυστεκτομή

A/A	Προεγχειρητική τιμή (- 24h)	Διεγχειρητική τιμή (0h)	Μετεγχειρητική τιμή (+ 24h)
1	4.97	10.32	10.25
2	14.06	17.32	9.74
3	26.39	21.49	12.25
4	11.50	10.57	6.53
5	12.73	6.08	12.06
6	5.09	17.78	12.34
7	7.98	17.71	6.15
8	13.31	5.40	11.20
9	12.57	9.09	9.13
10	7.72	6.04	6.64
11	3.09	3.57	5.63
12	3.48	1.31	8.70
13	3.29	6.38	7.00
14	14.15	11.29	12.24
15	11.89	10.06	12.45
16	6.47	2.79	3.33
x	9.92	9.83	9.10
± SD	5.99	6.01	2.92
p★	—	> 0.475	> 0.30

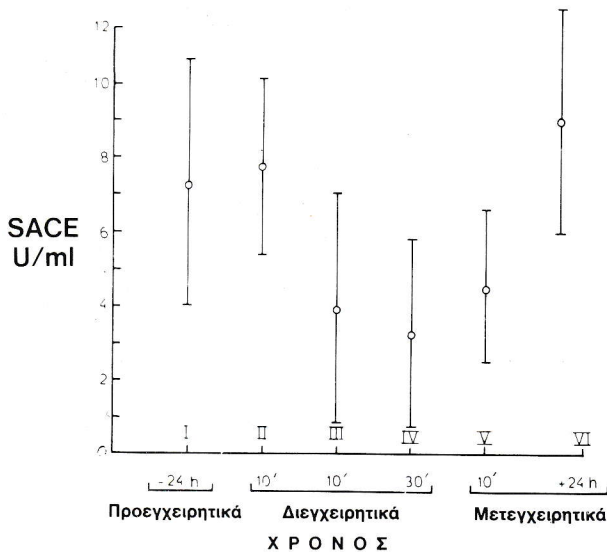
p★ = Συσχέτιση με την προεγχειρητική τιμή.

τές τιμές δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους ($P > 0.05$). Η μέση τιμή 10 λεπτά μετά την στερνοτομή ήταν 7.82 ± 2.41 U/ml και δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από την προεγχειρητική ($P > 0.30$). Η τιμή του ενζύμου στις μετρήσεις III, IV, V βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένη σε σχέση με την προεγχειρητική τιμή ($P < 0.025$, $P < 0.005$ και $P < 0.025$, Πίνακας Ι). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διεγχειρητικών μετρήσεων III, IV, V. Η μείωση της δραστηρότητας του ενζύμου στις μετρήσεις III, IV, V, ήταν περίπου στο μισό της προεγχειρητικής τιμής

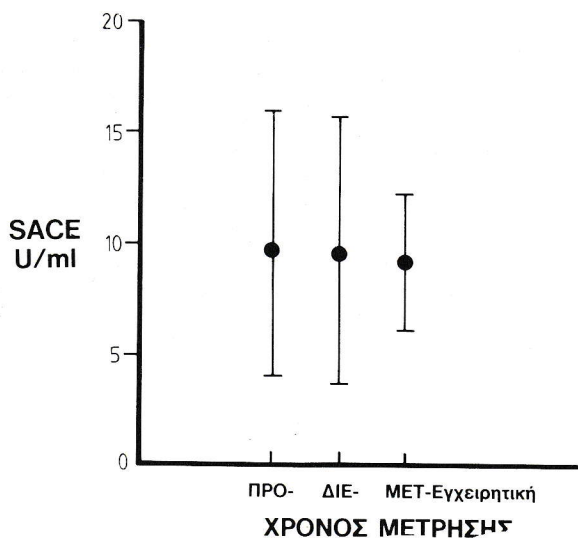
Πίνακας Ι: Τιμές ACE σε εξωσωματική κυκλοφορία (Group A)

A/A	I (- 24h)	II (- 10min)	III (+ 10min)	IV (+ 30min)	V (end)	VI (+ 24h)
1	7.26	9.31	—	6.34	4.49	4.51
2	10.85	10.14	1.87	7.89	—	12.6
3	7.63	7.20	8.19	2.02	5.54	6.41
4	8.06	9.28	4.17	6.51	4.64	8.70
5	5.76	9.14	0.28	—	4.36	8.50
6	9.37	7.54	5.27	5.16	8.58	5.85
7	3.25	3.63	0.60	0.37	1.20	10.66
8	4.08	5.46	4.58	0.41	5.27	8.96
9	13.55	9.03	9.03	6.00	3.96	6.68
10	1.23	5.76	—	1.50	—	4.49
11	9.89	11.97	—	0.73	—	11.98
12	6.79	5.39	1.68	2.99	2.02	3.50
x	7.30	7.82	3.96	3.36	4.45	9.08
± SD	3.43	2.41	3.16	2.80	2.11	3.45
p★	—	> 0.30	< 0.025	< 0.005	< 0.025	> 0.20

p★ : Συσχέτιση με την προεγχειρητική τιμή.



Σχήμα I: Μέση τιμή ± μία σταθερή απόκλιση της δραστηριότητας του ενζύμου μετατροπής της Αγγειοτενσίνης I, (SACE) προ, κατά και μετά την εξωσωματική κυκλοφορία (bypass)



Σχήμα II: Μέση τιμή ± μία σταθερή απόκλιση της δραστηριότητας του ενζύμου μετατροπής της Αγγειοτενσίνης I (SACE) 24h προ, στη διάρκεια και μετά χολοκυστεκτομή.

(σχήμα I). Η τιμή του ενζύμου 24 ώρες μετεγχειρητικά ήταν 9.08 ± 3.30 U/ml και δεν διέφερε στατιστικά από την προεγχειρητική ($P > 0.20$).

Τα αποτελέσματα της μέτρησης του ενζύμου στην ομάδα Β παρουσιάζονται στον πίνακα II. Η προεγχειρητική τιμή στους αρρώστους που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή ήταν 9.92 ± 5.99 u/ml, η διεγχειρητική ήταν 9.83 ± 6.01 u/ml και μετεγχειρητικά ήταν 9.10 ± 2.92 u/ml.

Οι μέσες τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους (Σχήμα II). ($P > 0.47$, $P > 0.30$ αντίστοιχα).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι υπήρξε σημαντική μείωση της δραστηριότητας του ACE στην διάρκεια παράκαμψης της κυκλοφορίας του πνεύμονα με εξωσωματική κυκλοφορία.

Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνει τα ευρήματα άλλων εργασιών που έγιναν in vitro ή σε πειραματόζωα και έδειξαν ότι κύριος τόπος παραγωγής του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης-I είναι η πνευμονική κυκλοφορία.^{5,11,12,13} Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην τιμή του ενζύμου μεταξύ των στεφανιαίων αρρώστων (Υποομάδα Α1) και εκείνων που έπασχαν από βαλβιδοπάθεια (Υποομάδα Α2) προ της εγχείρησης. Η σύγκριση αυτή έγινε για να ελεγχθεί πιθανή επίδραση στην παραγωγή του ACE από τις αιμοδυναμικές διαταραχές της πνευμονικής κυκλοφορίας που παρατηρούνται στις διάφορες βαλβιδοπάθειες.

Η σημαντική μείωση της δραστηριότητας του ACE στην διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας ανιχνεύθηκε 10 λεπτά μετά την έναρξη της παράκαμψης της πνευμονικής κυκλοφορίας και διαπιστώθηκε ότι αυτή η μείωση συνέχιζε να υπάρχει 10 λεπτά μετά το τέλος της εξωπνευμονικής κυκλοφορίας.

Η δραστηριότητα του ενζύμου μειώθηκε κατά 50% περίπου της προεγχειρητικής τιμής, στην διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας (Σχήμα I).

Στη προσιτή βιβλιογραφία βρέθηκαν τρεις παρόμοιες μελέτες.^{7,14,15} Τα αποτελέσματα των μετρήσεών μας συμφωνούν με τα αποτελέσματα των παραπάνω εργασιών όσον αφορά την απότομη και σημαντική μείωση του ACE στην διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Η μελέτη όμως του Faymonville και συν.¹⁴ έδειξε ότι 24 ώρες μετά την εγχείρηση η δραστηριότητα του ACE δεν είχε επανέλθει στα προεγχειρητικά επίπεδα, ενώ η εργασία μας που έγινε σε μεγαλύτερο αριθμό αρρώστων (12 έναντι 5), έδειξε την πλήρη αποκατάσταση της δραστηριότητας του ACE στις 24 ώρες μετεγχειρητικά. Σημειώτεον ότι κανένας από τους αρρώστους δεν παρουσίασε αναπνευστική δυσχέρεια μετά την εγχείρηση και η μέτρηση 24h μετά την εγχείρηση έγινε με τον άρρωστο αποσυνδεδεμένο από τον αναπνευστήρα και χωρίς υποξαιμία.

Τα αποτελέσματα της εργασίας του Liebler και συν.¹⁵ συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης μας όσον αφορά την επάνοδο της δραστηριότητας του ACE σε φυσιολογικά επίπεδα στις 24 ώρες μετεγχειρητικά. Η σημαντική μείωση του ενζύμου παρατηρήθηκε μόλις 10 λεπτά μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, γεγονός, που μπορεί να εξηγηθεί μόνο αν ο χρόνος ημισείας ζωής του ενζύμου είναι μικρότερος των 10 λεπτών. Οι Liebler και συν. με παρόμοια μελέτη υπολογίζουν τον χρόνο ημισείας ζωής του ενζύμου που παράγεται στον πνεύμονα να είναι μικρότερος των 5 λεπτών.¹⁵ Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν και με τα αποτελέσματα της μελέτης μας.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η μείωση της τιμής του ACE που παρατηρήθηκε στην διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας ήταν περίπου της τάξης του 50% της προεγχειρητικής τιμής που εάν συνδυαστεί με το προηγούμενο εύρημα (της απότομης μείωσης), θα πρέπει να ερμηνευτεί κυρίως με την παράλληλη παραγωγή του ACE και σε άλλα όργανα. Όμως θα πρέπει να αναφερθεί ότι παρ' όλη την παράκαμψη της πνευμονικής κυκλοφορίας υπάρχει υποτυπώδης

ροή αίματος στον πνεύμονα μέσω των βρογχικών αρτηριών που ίσως παίζει ρόλο στην μη πλήρη εξαφάνιση του ενζύμου στον ορρό. Για την εξακρίβωση της πιθανότητας αυτής, χρειάζονται νέες πειραματικές μελέτες με έλεγχο του ACE στην βρογχική κυκλοφορία μετά την εγκατάσταση της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Δεν θα πρέπει να παραληφθεί να αναφερθεί και η επίδραση της αύξησης του ολικού ποσού του αίματος που κυκλοφορεί (hemodialysis) μετά την σύνδεση του αρρώστου με τη συσκευή της εξωσωματικής κυκλοφορίας, στη μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου. Οι Corin και Liebler σε πρόσφατη μελέτη τους¹⁶ υπολόγισαν μια σταθερά για να διορθώσουν την μείωση του ενζύμου λόγω της αιμοδιάλυσης (hemodilution) της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η παρούσα μελέτη δεν έλαβε υπ' όψη στη παρουσίαση των αποτελεσμάτων της δραστηριότητας του ACE την επίδραση αυτή γιατί σκοπό είχε να διερευνήσει τις απόλυτες τιμές του ενζύμου που κυκλοφορούσαν στο αίμα των ασθενών και τις επιπτώσεις από την ουσιαστική μείωση στη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Τέλος θα πρέπει να τονισθεί ότι ενδεχόμενο του επηρεασμού της δραστηριότητας του ACE από την διαδικασία της γενικής αναισθησίας, ελέγχθηκε με την ομάδα των χολοκυστοπαθών, που δεν παρουσίαζαν καμιά σημαντική μεταβολή του ACE στη διάρκεια της εγχείρησης ως και 24 ώρες μετεγχειρητικά. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αυτά των Claremont και Branthwaite.¹⁷

Συμπερασματικά η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο πνεύμονας τουλάχιστον παράγει το 50% του ACE που ανιχνεύτηκε στον ορρό αίματος.

Ο χρόνος ημίσης ζωής του ενζύμου είναι μικρότερος των 10 λεπτών και ότι σε 24 ώρες μετά τη διακοπή της εξωσωματικής κυκλοφορίας τη δραστηριότητα του ACE επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Skeggs, L.T., March, W.H., Kahn, J.R., Shumway, N.P.: The existence of two forms of hypertension. *J. Exp. Med.*, 1954; 99:275.
2. Ng, K.K.F. and Vane, J.R.: The Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature (Lond.)*, 1967; 216:762.
3. Bakhle, Y.S.: Pulmonary metabolism of bradikinin analogues and the contribution of angiotensin-converting enzyme to bradykinin inactivation in isolated Lungs. *Br. J. Pharmacol.*, 1977, 59:123-28.
4. Ng, K.K.F. and Vane J.R.: Fate of angiotensin-I in the circulation. *Nature (Lond.)*, 1968; 218:144-50.
5. Soffer, R.L.: Angiotensin converting enzyme and the regulation of Vasoactive peptides. *Ann. Rev. Biochem.*, 1976; 45:73-94.
6. Ryan, J.W., Smith, U. and Niemeyer, R. S.: Angiotensin-I metabolism by plasma membrane of Lung. *Sciences*, 1972; 176:64.
7. Favre, L., Valloton, M.B., and Muller, A.F.: Relationship between plasma concentrations of angiotensin-I and angiotensin-II and plasma renin activity during cardiopulmonary bypass in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 1974; 4:135-138.
8. Chushman, D.W. and Cheung, H.S.: Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochem. Pharmacol.*, 1971; 20:1637-1648.
9. Lieberman, J.: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Amer. J. Med.*, 1975; 59:365.

10. Τριχόπουλος, Δ.: Ιατρική στατιστική. *Επιστημονικές εκδόσεις Γ. Παρισιάνος*, Αθήνα 1975.
11. Caldwell, P.R.B., Seegal, B.C., Hsu, R.C., Das, M., and Soffer, R.L.: Angiotensin-converting enzyme. Vascular endothelial Localization. *Science*. 1976a; 191:1050.
12. Cushman, D.W. and Cheung, H.S.: Concentration of angiotensin-converting enzyme in tissue of the rat. *Biochem. Biophys. Acta*, 1971; 250:251-265.
13. Smith, U. and Ryan, J.W.: Electron microscopy of endothelial cells Collected on cellulose acetate paper. *Tissue and cell*, 1973; 5:333.
14. Faymonville, M.E., Larbuisson, R., Radermercer, M., Li-met, R., Fourny, J., and Lamy, M.: Activité serique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pendant la circulation extracorporelle chez l'Homme. *C.R. Soc. Biol.*, 1983; 177:252-258.
15. Liebler, J., and Gorin, A.B.: Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) levels during cardiopulmonary bypass: (abstract). *Fed. Proc.*, 1982; 41:8650.
16. Gorin, A.B. and Liebler, J.: Changes in Serum Angiotensin-Converting Enzyme During Cardiopulmonary Bypass in Humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 134:79-84.
17. Claremont, D.J., Branthwaite, M.A.: Metabolic indices of pulmonary damage. *Anesthesia*, 1980; 35:863-868.

Serum Angiotensin - converting enzyme activity during cardiopulmonary bypass

J.Dahabreh, C.Gratziou, J.Bellenis,
A.Papapaschali, A.Michalis, N.Siafakas

SUMMARY

The activity of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) in serum was investigated during cardiopulmonary bypass in order to evaluate the production of ACE in the pulmonary circulation in human subjects. We studied 12 patients, 7 woman - 5 men, mean age 49.5 ± 12 years ($\bar{x} \pm SD$) who underwent open heart surgery (Group A) and 15 patients who underwent cholecystectomy (Group B).

The mean preoperative value of ACE in Group A was 7.3 ± 3.43 u/ml and 10 min after the initiation of extra-corporeal oxygenation decreased to 3.96 ± 3.16 u/ml. ($p < 0.025$).

ACE was reduced during the cardiopulmonary bypass but increased and did not differ from the preoperative value ($p = 0.2$) 24h postoperatively. The effect of general anaesthesia on ACE activity was studied in Group B during cholecystectomy when ACE (9.92 ± 5.94) did not change significantly ($p > 0.475$).

The results of this study showed that the lungs produce at least 50% of the enzyme that was measured in the peripheral blood, the half life of the ACE was less than 10 min and the general anaesthesia did not affect its activity.

INTRODUCTION

The Angiotensin-Converting Enzyme is an important enzyme of the Renin-Angiotensin system. This enzyme converts inactive angiotensin I to vasoconstrictor angiotensin II which plays a very significant role in the regulation of blood pressure.^{1,2}

In addition, ACE inactivates bradykinin.³ The main source of the enzyme are the endothelial cells of the capillaries of the pulmonary circulation.⁴ It is known, that ACE is produced in smaller quantities by the endothelial cell of the capillary of other organs but its activity is rather local.^{5,6}

Thus, the main conversion of angiotensin I to angiotensin II takes place in the pulmonary circulation as the blood passes through the pulmonary capillary bed.⁷ The above knowledge comes mainly from studies in experimental animals and very little is known in human subjects.

The aim of this study was to confirm that as in animals the main source of ACE in humans is also the lung.

Therefore, the activity of ACE was studied in patients who underwent open heart surgery during cardiopulmonary bypass.

**Departments of Thoracic Medicine,
Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Evangelismos Hospital**

MATERIAL AND METHODS

The activity of ACE was measured in 12 patients who underwent open heart surgery during extra corporeal oxygenation (Group A), 7 females and 5 males. The age range was from 27 to 66 years and the mean was 49.5 ± 12 years. Five patients suffered from coronary insufficiency (subgroup A₁) and 7 from valve disease (subgroup A₂): 4 mitral stenosis, 2 mixed valve disease (mitral-aortic) and 1 aortic stenosis.

The enzyme was measured at:

- I. 24h preoperatively (- 24h)
- II. 10 min after sternotomy (- 10 min)
- III. 10 min after the initiation of the extra-corporeal oxygenation (ECO) (+ 10 min).
- IV. 30 min after the ECO (+ 30 min).
- V. 10 min after the termination of ECO with the patient connected to a ventilator (end).
- VI. 24h postoperatively with the patient breathing spontaneously (+ 24h).

In addition ACE was measured in 15 patients who underwent cholecystectomy under general anaesthesia (Group B), 24h preoperatively, during the operation and 24h postoperatively.

The ACE activity was measured by the Cushman and Cheung method modified by Lieberman.^{8,9} The method is photometric and the activity of

the ACE in serum (SACE) is expressed in units/ml (u/ml).

As units of SACE activity were defined the nmol of hippuric acid produced in one minute from one ml histiditoleucine in constant conditions.

For statistical analysis the Student's t-test was used.

RESULTS

The results of the measurements of SACE in the patients who underwent open heart surgery (Group A) are presented in Table I.

The mean values \pm one standard deviation of SACE measured at the times studied are presented in Figure 1.

The mean value of SACE in Group A, 24h preoperatively was 7.30 ± 3.43 u/ml ($\bar{x} \pm SD$).

The mean preoperative value of SACE in subgroup A1 (coronary insufficiency) was 6.88 ± 4.43 u/ml and in subgroup A2 (valve diseases) was 8.04 ± 4.43 u/ml. There was no significant difference between the mean values of SACE ($p > 0.05$) in the two subgroups ($A_1 - A_2$). The mean value of SACE 10 min after sternotomy was 7.82 ± 2.41 u/ml and did not differ from the mean preoperative value ($p > 0.30$). The mean value of SACE 10 min, 30 min after the initiation of the extra corporeal oxygenation (III, IV) as well as, 10 min after the termination of the bypass were significantly lower than the preoperative mean value ($p < 0.025$, $p < 0.0005$, $p < 0.025$ respectively) (Table I).

There was no significant difference between the mean values of SACE measured at time III, IV, V. The reduction of the value of SACE was approximately half of the preoperative value (Figure 1). The mean value of SACE 24h after the operation was 9.08 ± 3.3 u/ml and did not differ from the preoperative value ($p > 0.2$).

The values of SACE in Group B are presented in Table II. The mean preoperative value of the patients who underwent cholecystectomy was 9.92 ± 5.99 u/ml, during the operation 9.83 ± 6.01 u/ml and 24h

Table II: ACE in Cholecystectomy

A/A	Before time (- 24h)	During time (Oh)	After time (+ 24h)
1	4.97	10.32	10.25
2	14.06	17.32	9.74
3	26.39	21.49	12.25
4	11.50	10.57	6.53
5	12.73	6.08	12.06
6	5.09	17.78	12.34
7	7.98	17.71	6.15
8	13.31	5.40	11.20
9	12.57	9.09	9.13
10	7.72	6.04	6.64
11	3.09	3.57	5.63
12	3.48	1.31	8.70
13	3.29	6.38	7.00
14	14.15	11.29	12.24
15	11.89	10.06	12.45
16	6.47	2.79	3.33
\bar{x}	9.92	9.83	9.10
$\pm SD$	5.99	6.01	2.92
$p \star$	—	> 0.475	> 0.30

after 9.10 ± 2.92 u/ml and are presented in Figure 2. These three mean values did not differ significantly ($p > 0.47$, $p > 0.3$).

DISCUSSION

This study showed that there was a significant reduction in ACE activity by bypassing the pulmonary circulation during extra-corporeal oxygenation.

Our results are in agreement with those studies reported in animals or in vitro suggesting that the

Table I: ACE in Cardiopulmonary Bypass.

A/A	I (- 24h)	II (- 10min)	III ($\pm 10min$)	IV (+ 30min)	V (end)	VI (+ 24h)
1	7.26	9.31	—	6.34	4.49	4.51
2	10.85	10.14	1.87	7.89	—	12.6
3	7.63	7.20	8.19	2.02	5.54	6.41
4	8.06	9.28	4.17	6.51	4.64	8.70
5	5.76	9.14	0.28	—	4.36	8.50
6	9.37	7.54	5.27	5.16	8.58	5.85
7	3.25	3.63	0.60	0.37	1.20	10.66
8	4.08	5.46	4.58	0.41	5.27	8.96
9	13.55	9.03	9.03	6.00	3.96	6.68
10	1.23	5.76	—	1.50	—	4.49
11	9.89	11.97	—	0.73	—	11.98
12	6.79	5.39	1.68	2.99	2.02	3.50
\bar{x}	7.30	7.82	3.96	3.36	4.45	9.08
$\pm SD$	3.43	2.41	3.16	2.80	2.11	3.45
$p \star$	—	> 0.30	< 0.025	< 0.005	< 0.025	> 0.20

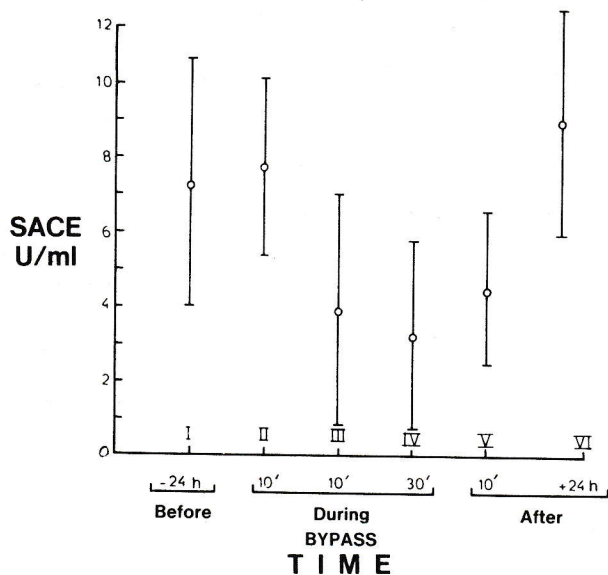


Figure 1:

Mean value \pm one SD of Serum Angiotensin Converting Enzyme activity (SACE) before, during and after cardiopulmonary bypass.

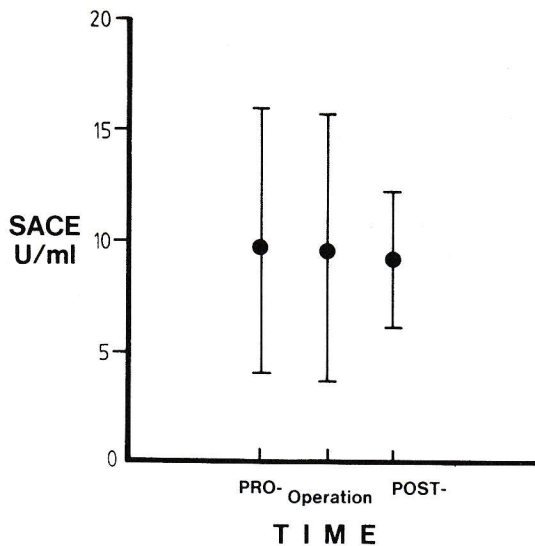


Figure 2:

Mean value \pm one SD of Serum Angiotensin Converting Enzyme activity (SACE) before, during and after cholecystectomy.

main site of ACE production is the pulmonary circulation.^{5,11,12,13} The results showed that there was no difference between the pre-operative mean values of the coronary patients and those suffering from valve diseases. We compared these two subgroups of patients in order to evaluate the possible effect of the different haemodynamics on the ACE production, especially on those who had valve diseases.

The significant reduction of ACE activity was detected 10 min after the initiation of the pulmonary bypass until 10 min after the end of the extra-corporeal oxygenation.

The activity of the enzyme during the operation was reduced approximately to the 50% of the pre-operative value, (Fig 1).

This is in agreement with similar studies showing a fast and significant drop of the ACE activity during cardiopulmonary bypass.^{7,14,15}

The study of Faymonville et al¹⁴ showed that SACE activity was reduced 24h postoperatively but our study with a greater number of patients showed that ACE activity was identical to the preoperative value 24h after the operation.

All our patients, 24 h postoperatively, were disconnected from the ventilator without hypoxaemia and none was suffering from respiratory failure.

The results reported by Liebler et al¹⁵ are in agreement with our results with respect to SACE activity 24 h after the operation.

The significant reduction observed 10 min after the beginning of cardiopulmonary bypass could be explained by a half life of ACE shorter than 10 min. Liebler et al in a similar study, estimated that the half life of ACE was smaller than 5 min.¹⁵ This is in agreement with our results (10 min).

The finding that the reduction of SACE during extra-corporeal oxygenation was about 50% of the preoperative value, and the abrupt reduction (10 min) could be explained by the significant contribution of ACE from other organs. But another possible explanation could be that ACE is still produced by the lungs perfused from the bronchial arteries. To verify these possibilities further studies should be carried out to investigate the role of bronchial circulation on ACE production during cardiopulmonary bypass.

Another parameter affecting the ACE activity during cardiopulmonary bypass was the increase of the total amount of blood circulating in the patient and the equipment.

Corring and Liebler in a recent study reported a method for the evaluation of the reduction of SACE due to the hemodilution effect of the extra-corporeal oxygenation system.

In our study, the effect of the hemodilution was not studied since the purpose was to investigate the absolute values of SACE during the operation and the effect of its reduction on the circulation.

The effect of general anaesthesia on ACE activity was also studied in the group of patients that underwent cholecystectomy. It was shown that no significant change occurred during operation or 24h postoperatively. These results are in agreement with those reported by Claremont and Branthwaite.¹⁷

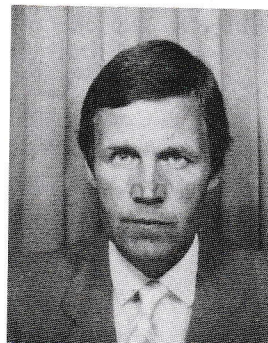
In conclusion this study showed that at least 50% of ACE is produced in the pulmonary circulation. The half life of the enzyme was shorter than 10 min and that 24h postoperatively the SACE activity was identical to the preoperative value.

REFERENCES

1. Skeggs, L.T., March, W.H., Kahn, J.R., Shumway, N.P.: The existence of two forms of hypertension. *J. Exp. Med.*, 1954; 99:275.
2. Ng, K.K.F. and Vane, J.R.: The Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature (Lond.)*, 1967; 216:762.
3. Bakhle, Y.S.: Pulmonary metabolism of bradikinin analogues and the contribution of angiotensin-converting enzyme to bradykinin inactivation in isolated Lungs. *Br. J. Pharmacol.*, 1977, 59:123-28.

4. Ng, K.K.F. and Vane J.R.: Fate of angiotensin-I in the circulation. *Nature (Lond.)*, 1968; 218:144-50.
5. Soffer, R.L.: Angiotensin converting enzyme and the regulation of Vasoactive peptides. *Ann. Rev. Biochem.*, 1976; 45:73-94.
6. Ryan, J.W., Smith, U. and Niemeyer, R. S.: Angiotensin-I metabolism by plasma membrane of Lung. *Sciences*, 1972; 176:64.
7. Favre, L., Valloton, M.B., and Muller, A.F.: Relationship between plasma concentrations of angiotensin-I and angiotensin-II and plasma renin activity during cardiopulmonary bypass in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 1974; 4:135-138.
8. Chushman, D.W. and Cheung, H.S.: Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochem. Pharmacol.*, 1971; 20:1637-1648.
9. Lieberman, J.: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Amer. J. Med.*, 1975; 59:365.
10. Τριχόπουλος, Δ.: Ιατρική στατιστική. *Επιστημονικές εκδόσεις Γ. Παρισιάνος*, Αθήνα 1975.
11. Caldwell, P.R.B., Seegal, B.C., Hsu, R.C., Das, M., and Soffer, R.L.: Angiotensin-converting enzyme. Vascular endothelial Localization. *Science*, 1976a; 191:1050.
12. Cushman, D.W. and Cheung, H.S.: Concentration of angiotensin-converting enzyme in tissue of the rat. *Biochem. Biophys. Acta*, 1971; 250:251-265.
13. Smith, U. and Ryan, J.W.: Electron microscopy of endothelial cells Collected on cellulose acetate paper. *Tissue and cell.*, 1973; 5:333.
14. Faymonville, M.E., Larbuisson, R., Radermercer, M., Limet, R., Fourny, J., and Lamy, M.: Activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pendant la circulation extracorporelle chez l'Homme. *C.R. Soc. Biol.*, 1983; 177:252-258.
15. Liebler, J., and Gorin, A.B.: Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) levels during cardiopulmonary bypass (abstract). *Fed. Proc.*, 1982; 41:8650.
16. Gorin, A.B. and Liebler, J.: Changes in Serum Angiotensin-Converting Enzyme During Cardiopulmonary Bypass in Humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 134:79-84.
17. Claremont, D.J., Branthwaite, M.A.: Metabolic indices of pulmonary damage. *Anesthesia*, 1980; 35:863-868.

Human immunodeficiency virus and the lung specialist



J. V. Collins



P. J. V. Hanson

Five hundred years after syphilis was introduced to travellers from the old World to the New we are again seeing the devastating effects of the introduction of a new infectious disease into a susceptible population. In the five years since the first case of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) was reported in the United States, in May 1981, the Human Immunodeficiency Virus (HIV) has spread to infect over one million people in the United States and 20,000 in the United Kingdom.^{1,2} That AIDS is a new disease to Western populations is shown by the absence of specific antibodies to HIV in serum stored from drug addicts before 1981. It seems likely that it originated in rural communities in Central Africa where reports of "Slim Disease" ante-date the first known cases outside Africa, and where there is a high prevalence of HIV antibody-positive individuals. Infection with the virus persists for life; distinction between those groups at risk and those who are safe is becoming increasingly irrelevant as the ratio of affected males to females gradually approaches unity and a new generation of children is appearing who have congenitally acquired infection. With no prospect for either a vaccine or a cure we are faced with a global epidemic of tragic proportions. Whereas experience with the disease is currently limited to only a few centres in a few countries, the sheer number of infected individuals will very soon make HIV infection a fact of everyday life for the medical profession worldwide.

Of those patients with HIV infection who have gone on to develop AIDS the large majority present initially with symptoms of pulmonary disease attributable mainly to infection with opportunist organisms but also to Kaposi's sarcoma. In the United States *Pneumocystis carinii* pneumonia accounts for up to 80% of all the pulmonary disease in AIDS victims² and the increasing sensitivity of sputum induction

techniques in finding this organism has greatly reduced the indications for bronchoscopy in the US centres which is now only performed in a minority of patients. Experience in Great Britain and Europe has been different and pneumocystis pneumonia has accounted for only a minority of opportunist pneumonias in European patients with AIDS and a wide range of other organisms have been implicated.^{1,3}

These differences between countries may reflect the relative sizes of the subgroups making up different AIDS populations.

Cytomegalovirus and Kaposi's sarcoma, for example, are found more frequently in the United Kingdom where the AIDS population comprises mainly homosexuals than in the United States where there is a greater proportion of intravenous drug abusers. In Europe we cannot extrapolate directly from experience with opportunist pneumonias in the United States. Bronchoscopy cannot be abandoned in favour of less invasive techniques such as sputum induction which in the United Kingdom has proved unhelpful. It has been suggested that a trial of therapy chosen on clinical grounds is a suitable alternative to establishing the diagnosis by fiberoptic bronchoscopy before treatment.⁴ This is unacceptable due to the wide range of organisms involved and the frequency with which they co-exist as multiple infections in the lung. It is impossible to differentiate reliably on clinical and radiographic criteria between different opportunist pneumonias and between pneumonias and Kaposi's sarcoma. Furthermore, in those HIV positive patients presenting for the first time with respiratory symptoms it is important to identify the cause with certainty to establish whether or not the patient has AIDS. This distinction between HIV infection and the full syndrome of AIDS is clearly of great prognostic importance to the patient. There are those who have adopted a nihilistic attitude to these patients because 80% can be expected to die within 36 months of diagnosis; they claim that in-

vasive investigations are not justified in view of the risks to medical staff. Such an attitude seems unjustified as beneficial treatment is already available for certain pathogens and the prognosis can be improved, albeit modestly, in some patients. The progress made in research in the last five years into this complex disease is unprecedented and more effective treatment to improve immunocompetence and to combat opportunist infections may very soon be available. It is mandatory to continue to investigate and treat AIDS patients in the hope that life may be prolonged sufficiently for new drugs for combating the disease to become available. The frequency and severity of lung infections and the need for invasive lung investigations such as bronchoscopy will inevitably place these patients in the province of chest medicine. The hazards involved in managing these patients and the risks of cross infection are of particular interest to lung specialists.

The vast majority of HIV infections to date have occurred through sexual contact. In contrast to the United States and Europe where male homosexuality is the dominant mode of sexual transmission, in Africa the sex ratio is equal and the pattern of HIV infection is similar to that found in other venereal diseases.⁵ The virus has been isolated from most human body fluids including blood, saliva, semen,⁶ tears,⁷ breast milk,⁸ cervical and vaginal secretions^{9,10} but its infectivity is low.¹¹ There have been no reported cases of infection occurring through mucosal surfaces in the eyes, mouth or nose or by droplet inhalation. There have been only three reported cases worldwide of HIV infection occurring in health care workers solely in the course of their occupation and all three resulted from accidental percutaneous inoculation with HIV contaminated needles.^{12,13,14} This is reassuring for health care workers but further studies are needed before droplet contamination of mucosa and skin can be considered harmless. Research is also overdue into the fundamental problem of cross-infection arising from instruments such as endoscopes and bronchoscopes used in the investigation and treatment of HIV infected patients. It is not known whether the virus can be isolated from those instruments after use and they must be considered a potential source of cross-infection both between patients and from patients to staff. Thus the practical problems presented by HIV infection are similar to those caused by the less lethal but much more infectious Hepatitis B virus.

Possible strategies available for prevention of cross-infection of HIV to health care workers include the following:

1. Selective screening of individuals judged to be potential carriers of HIV.
2. Universal screening of all patients who undergo hospital treatment or investigation.
3. The adoption of infection control measures stiff enough to prevent cross-infection for all hospital patients and staff.

The first policy requires medical and paramedical staff to recognise "high risk" patients from clinical and social clues and to apply containment measures over and above those applied to other patients judged to be non-infected. Six groups are currently con-

sidered to be "high risk": those with known or suspected AIDS or persistent generalized lymphadenopathy; homosexuals and bisexuals; intravenous drug abusers; haemophiliacs and those receiving blood concentrates; those who have been resident in central Africa in the past five years, and sexual partners or children of the above. Most doctors are disinclined to enquire of patients sexual habits and there is a tendency for ambiguous and untruthful answers to be given. Since the period of incubation between inoculation and the development of HIV antibodies is up to ten weeks there is a real risk that individuals may be shown to be negative on testing for HIV antibodies and yet be harbouring the virus. Similarly a small but important minority of HIV infected patients may remain persistently seronegative.¹⁵ Thus health care workers and laboratory staff, while taking special precautions for known "high risk" specimens, may run, the risk of infection due to the passage of routine specimens through unsafe procedures unrecognised. These shortcomings could be resolved by the adoption of the second policy, namely universal screening of all hospital patients. Such a programme would remove the problem of human error in identifying high risk patients but would not resolve the issue of the patient who is infectious at the time of screening but found to be antibody negative. Screening all hospital patients would accentuate the legal, social and psychological problems that arise with HIV screening. In the United Kingdom, at least, there are no firm legal precedents to guide doctors in their decisions whether to inform patients that they are to be screened for HIV antibody and about the disclosure or concealment of the information obtained. Considerable mental and emotional problems and even suicide have ensued after the disclosure of positive antibody test results. The prognosis associated with the asymptomatic carrier state is not known but in the United Kingdom, such individuals have experienced difficulty in obtaining life insurance and loans for house purchase. Others have lost their friends and jobs, and have become socially isolated. Because of the unsatisfactory results of both the former policies we suggest the adoption of the third policy. We believe that the central role of screening should be reduced to a specific role in organ transplantation, blood, plasma and semen donation, and possibly for selected groups such as dialysis patients and high risk ante-natal patients.¹⁶

Those infection control practices considered necessary for HIV positive individuals should be adopted for all hospital patients. The increase in HIV infections requires a re-examination of current standards of infection control in hospital to raise them to a level high enough to prevent the spread of any infection between patients and from patients to staff. HIV like other members of the retroviridae is easily destroyed by heat and disinfectants. Thus hypochlorit, glutaraldehyde, or 70% alcohol for 30 minutes will destroy HIV and Hepatitis B virus.

Instruments such as fibrescopes if thoroughly cleaned first and then soaked for 60 minutes in 2% freshly activated glutaraldehyde will be freed of HIV, Hepatitis B and Mycobacteria.^{17,18} There is no justification for using bronchoscopes or endoscopes

"dedicated" for HIV positive patients alone. Bronchoscopists and their assistants should wear gloves for all patients because tiny skin abrasions can provide a potential site for entry or transmission of infection. Staff should wear gowns to remind them to maintain good standards of hygiene, the bronchoscopist and assistants should wear masks and comfortable close fitting eye protection to prevent mucosal inoculation and all detritus, such as swabs and syringes, arising from bronchoscopy and similar procedures should be treated as a potential sources of infection and should be disposed of in sealed bags for incineration. All specimens should be handled in transport and in laboratories as a potential infection hazard. The flagging of samples with biohazard stickers which attributes to unlabelled specimens a degree of safety that they may not have would be rendered unnecessary. Indeed the increasing need for these labels with the advent of HIV infections has lessened their impact and usefulness.

The minimum level of laboratory safety for all samples must be determined and adopted universally. It may be that routine laboratory procedures will yet prove adequate to contain all likely pathogens. Contaminated work surfaces should always be disinfected in 2% glutaraldehyde or bleach diluted to 10%. Wearing gloves is advisable for all procedures in which arteries, veins or capillaries are punctured in any patient and the disposal of linen should be in sealed bags.

By adopting these simple measures in all patients subjected to investigations or treatment in hospital, without relying on serological screening or clinical judgement, transmission of potentially dangerous pathogens will be prevented without any compromise in the standards of care offered to any patient.

REFERENCES

1. Public Health Service Laboratories: Communicable Disease Surveillance Centre - Unpublished data. October, 1986.
2. Weekly Surveillance Report, AIDS Activity Unit, Centres for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services. October, 1986.
3. Warren, J.B., Shaw, R.J., Weber, J.N., Holt, D.A., Keal, E.E., Pinching, A.J.: Role of fiberoptic bronchoscopy in management of pneumonia in acquired immune deficiency syndrome. *B.M.J.* 1985; 291:1012-1013.
4. Pozniak, A.L., Tung, K.T., Swinburn, C.R., Tovey, S., Semple, S.J.G., Johnson, N.McL.: Clinical and bronchoscopic diagnosis of suspected pneumonia related to AIDS. *B.M.J.* 1986; 293:797-799.
5. Biggar, J.: The AIDS problem in Africa. *Lancet* 1986; i: 79-82.
6. Curren, J.W., Morgan, W.H., Hardy, A.M., et al.: The epidemiology of AIDS. The current status and future prospects. *Science* 1985; 229:135-157.
7. Fujikawa, L.S., Salahuddin, S.Z., Palestine, A.G., et al.: Isolation of human T-lymphotropic virus type 3 from the tears of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1985; ii:529-530.
8. Thiry, L., Sprecher—Goldberger, S., Jonckheep, T., et al.: Isolation of AIDS virus from cell free breast milk from 3 healthy virus carriers. *Lancet* 1985; ii:891-892.
9. Vogt, M.W., Witt, D.J., Craven, D.E., et al.: Isolation of HIV from cervical secretions of women at risk of AIDS. *Lancet* 1986; i:525-527.

10. Wovsy, C., Cohen, J., Hauer, L.B., et al.: Isolation of AIDS associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus. *Lancet* 1986; i:527-529.
11. Fridland, G.H., Saltzman, B.R., Rogers, M.F., et al.: Lack of transmission of HIV infection of household contacts of patients with AIDS or AIDS related complex with oral candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:344-349.
12. Editorial: Needle stick transmission of HTLVIII from a patient infected in Africa. *Lancet* 1984; ii:1376-1377.
13. Stricof, R.L., Morse, D.L.: HTLVIII/LAV seroconversion following a deep intramuscular needlestick injury. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:1115.
14. Oksenhendler, E., Harlic, M., Le Roux, J., Rabian, C., Clauvel, J.P.: HIV infection with seroconversion after a superficial needlestick injury to the finger. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315:582.
15. Kaplan, J.E., Sprira, T.J., Fedrino, P.N., Warfield, D.T., Fihsbein, D.B.: HTLVIII viraemia in homosexual men with generalized lymphadenopathy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312:1572-1573.
16. Miller, D., Jeffries, D.J., Green, J., Willie Harris, J.R., Pinching, A.J.: HTLVIII: should screening ever be routine? *Br. Med. J.* 1986; 292: 941-3.
17. Ayliffe, G.A.J., Coates, D., Hoffman, P.N.: Chemical disinfection in hospitals (Public Health Laboratory Service, London), 1984.
18. Frazer, J.H., Donald, K.J.: Proceedings of the International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Med. J. Austral.* 1985; Vol 143 No 1 p 31-34.

Ο ανθρώπιος ιός επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας και ο πνευμονολόγος

J.V.Collins, P.J.V. Hanson

Πεντακόσια χρόνια από τότε που η σύφιλις μεταδόθηκε για πρώτη φορά από τον Παλιό Κόσμο, βλέπουμε πάλι σήμερα την εμφάνιση μιας νέας λοιμώδους νόσου, που εξαπλώνεται ραγδαία σε ένα ευαίσθητο πληθυσμό.

Στη διάρκεια των πέντε ετών από τον Μάιο του 1981 που έγινε η πρώτη εμφάνιση του Συνδρόμου Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας, (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ο ανθρώπιος Ιός Ανοσοποιητικής Ανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) έχει εξαπλωθεί σήμερα σε περισσότερους από ένα εκατομμύριο ανθρώπους στις Η.Π.Α. και 20.000 στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Ότι το AIDS είναι μια νέα νόσος που προσβάλλει τους Δυτικούς Πληθυσμούς της Γης, αποδεικνύεται από το γεγονός ότι τα ειδικά αντισώματα του ιού δεν ανιχνεύθηκαν σε ορό ναρκομανών που είχε ληφθεί και συντηρηθεί πριν από το 1981. Φαίνεται πιθανόν ότι ο ιός πρωτοεμφανίστηκε σε πρωτόγονες φυλές της Κεντρικής Αφρικής, όπου περιστατικά της «Καχεκτικής Νόσου» σαφώς προϋπάρχουν των πρώτων γνωστών περιπτώσεων AIDS εκτός Αφρικής, και όπου η συχνότητα φορέων με θετικά αντισώματα στον ιό του Συνδρόμου είναι μεγάλη.

Η λοίμωξη από τον ιό διαρκεί δια βίου. Η διάκριση ανάμεσα σε ομαδες κινδύνου και ασφαλών πληθυσμών γίνεται ολοένα και πιο αδύνατη, ενώ παράλληλα και η σχέση ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες σταδιακά τείνει προς την μονάδα. Ταυτόχρονα μια καινούργια γενιά παιδιών με συγγενές AIDS έχει αρχίσει να εμφανίζεται. Χωρίς προοπτική για εμβόλια ή ριζική θεραπεία, αντιμετωπίζουμε μια παγκόσμια επιδημία με τραγικές διαστάσεις.

Αν και η εμπειρία με την νόσο περιορίζεται σήμερα σε μερικά μόνο κέντρα ωρισμένων χωρών, ο αυξανόμενος αριθμός των κρουσμάτων θα κάνει σύντομα λοίμωξη με HIV μια νοσολογική οντότητα συνδεδεμένη με την καθημερινή ιατρική πρακτική σε όλο τον κόσμο.

Όσοι ασθενείς με λοίμωξη από HIV έχουν εμφανίσει AIDS, στην πλειονότητά τους παρουσιάζουν αρχικά σύμπτωμα «ευκαιριακών» πνευμονικών λοιμώξεων ή σάρκωμα Carosi.

Στις ΗΠΑ η πνευμονία από *Pneumocystis Carinii* απαντάται στο 80% του συνόλου των κρουσμάτων AIDS και η συνεχώς βελτιούμενη τεχνική στην ανίχνευση του οργανισμού αυτού στα πτύελα έχει σημαντικά ελαττώσει τις ενδείξεις για βρογχοσκόπηση στα μεγάλα ιατρικά κέντρα. Η διαγνωστική αυτή τεχνική σήμερα εφαρμόζεται μόνο σε μικρό ποσοστό αρρώστων.

Η εμπειρία όμως στην Μεγάλη Βρετανία και στην Ευρώπη είναι διαφορετική. Σε αυτές τις περιοχές η πνευμονία από *Pneumocystis Carinii* απαντάται σε μικρότερη αναλογία «ευκαιριακών» λοιμώξεων σε αρρώστους με AIDS, που συνήθως προσβάλλονται από μια μεγάλη ποικιλία «ευκαιριακών» πνευμονικών λοιμώξεων.^{1,3}

Αυτές οι διαφορές μεταξύ κρατών είναι πιθανόν να αντανακλούν διαφορετικές αναλογίες των υποομάδων που αποτελούν τον κατά τόπους συνολικό πληθυσμό αρρώστων με AIDS.

Cytomegalovirus και Kaposi's sarcoma, παραδείγματος χάριν, βρίσκεται πιο συχνά στην Μεγάλη Βρετανία, όπου επικρατεί, ο πληθυσμός των αρρώστων από ομοφυλόφιλους ενώ στις Η.Π.Α. υπάρχει μεγαλύτερη αναλογία ναρκομανών.

Έτσι επεκτάσεις συμπερασμάτων σχετικά με τις «ευκαιριακές» πνευμονικές λοιμώξεις δεν είναι εφικτές μεταξύ Ευρώπης και Η.Π.Α. Η βρογχοσκόπηση δεν μπορεί να καταργηθεί από την επικράτηση των ειδικών τεχνικών για εξέταση πτυέλων, δεδομένου ότι αυτές δεν έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμες στο Ηνωμένο Βασίλειο. Έχει προταθεί όμως⁴ μια δοκιμαστική θεραπεία, που σε κλινική βάση, μπορεί να παίξει ρόλο εναλλακτικής λύσης στη διαγνωστική προσέγγιση των πνευμονικών «ευκαιριακών» λοιμώξεων χωρίς την βρογχοσκόπηση. Αυτό βέβαια δεν γίνεται αποδεκτό, λόγω της μεγάλης ποικιλίας οργανισμών και της συχνότητας που αυτοί συνυπάρχουν στις διάφορες «ευκαιριακές» πνευμονικές λοιμώξεις. Είναι αδύνατον να στηρίζει κανείς την διαφορετική διαγνωστική των «ευκαιριακών» λοιμώξεων σε κλινικά ή ακτινολογικά κριτήρια μόνο.

Ακόμη περισσότερο, στους αρρώστους με θετικά αντισώματα HIV που πρωτοπαρουσιάζονται με συμ-

πτώματα από το αναπνευστικό, είναι απαραίτητο να πιστοποιήσει κανείς με ακρίβεια την αιτία για να επιβεβαιώσει ή όχι την διάγνωση της νόσου του AIDS.

Αυτή η διάκριση ανάμεσα σε απλή λοίμωξη από HIV και πλήρους συνδρόμου AIDS, είναι μεγάλης προγνωστικής αξίας για τον άρρωστο.

Υπάρχουν βέβαια εκείνοι που ήδη έχουν υιοθετήσει μια μηδενιστική άποψη για αντιμετώπιση αυτών των αρρώστων δεδομένου ότι το 80% θα έχουν καταλήξει πριν από 36 μήνες από την διάγνωση. Υποστηρίζεται, δηλαδή, ότι επιθετικές τεχνικές όπως η βρογχοσκόπηση δεν είναι ενδεδειγμένες σε τόσο κακής πρόγνωσης αρρώστους, γιατί απλά και μόνο εκθέτουν το ιατρικό προσωπικό σε κίνδυνο. Μια τέτοια τοποθέτηση φαίνεται μάλλον αστήρικτη, δεδομένου ότι ήδη υπάρχουν αρκετά αποτελεσματικά θεραπευτικά σχήματα για ωρισμένους παθογόνους μικροοργανισμούς, και η πρόγνωση μπορεί να βελτιωθεί τουλάχιστον σε μερικούς αρρώστους. Η πρόοδος που έγινε τα τελευταία πέντε χρόνια σε αυτή τη σύμπλοκη νόσο είναι άνευ προηγουμένου και μπορεί σύντομα να προκύψει μία πιο αποτελεσματική θεραπεία όσον αφορά τόσο την βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος, όσο και την καταπολέμηση των «ευκαιριακών» πνευμονικών λοιμώξεων.

Είναι υποχρεωτικό, λοιπόν να συνεχίσουμε την έρευνα και θεραπεία των αρρώστων με AIDS, με την ελπίδα ότι είναι δυνατόν να επιτευχθεί κάποια παράταση της ζωής τους μέχρι την εμφάνιση νέων θεραπευτικών σχημάτων πιο αποτελεσματικών.

Η συχνότητα και βαρύτητα των πνευμονικών λοιμώξεων, καθώς και η ανάγκη ειδικών διαγνωστικών τεχνικών, όπως η βρογχοσκόπηση, τοποθετούν τους αρρώστους με AIDS στα πλαίσια της σύγχρονης πνευμονολογίας. Τα ειδικά προβλήματα που δημιουργεί η αντιμετώπιση αυτών των αρρώστων καθώς και οι κίνδυνοι από μετάδοση της λοίμωξης κατά την διάρκεια της θεραπείας αποτελούν αντικείμενο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την Πνευμονολογία.

Η συντριπτική πλειοψηφία λοιμώξεων από HIV μέχρι σήμερα εμφανίζεται μετά από σεξουαλική επαφή. Σε αντίθεση με τις Η.Π.Α. και την Ευρώπη όπου η ανδρική ομοφυλοφιλία είναι ο επικρατέστερος τρόπος σεξουαλικής μετάδοσης στην Αφρική δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα και η αναλογία λοίμωξης με HIV είναι ίδια με εκείνη που απαντάται στα άλλα Αφροδίσια Νοσήματα.

Ο ιός έχει απομονωθεί από τα περισσότερα υγρά του ανθρώπινου σώματος δηλαδή, το αίμα, τα πτύελα, το σπέρμα⁶, τα δάκρυα⁷, το γάλα⁸, το έκκριμα του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου^{9,10} αλλά η λοίμογόνος δράση του ιού φαίνεται να είναι μικρή.¹¹ Δεν έχουν μέχρι σήμερα αναφερθεί περιστατικά λοίμωξης που μεταδόθηκε από τις επιφάνειες των βλεννογόνων των ματιών, του στόματος, της μύτης, ή από εισπνοή σταγονιδίων.

Έχουν περιγραφεί από όλο τον κόσμο μόνο τρεις περιπτώσεις λοίμωξης HIV σε προσωπικό νοσοκομείων που αποδόθηκαν αποκλειστικά σε επαγγελματικούς λόγους και οι τρεις όμως, συνέβησαν μετά από τυχαίο διαδερμικό ενοφθαλμισμό του ιού με μολυσμένη βελόνα.^{12,13,14}

Αυτό είναι κατ' αρχήν ενθαρρυντικό για το προσωπικό των Νοσοκομείων αλλ' οπωσδήποτε επιβάλλεται περισσότερη έρευνα μέχρις ότου η μόλυνση των βλεννογόνων και του δέρματος θεωρηθεί οριστικά αβλαβής.

Έρευνα επιβάλλεται ακόμη και γύρω από το θεμε-

λιώδες ζήτημα της διασποράς του ιού με εργαλεία που χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς σε μολυσμένους από HIV άρρώστους. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ο ιός μπορεί να απομονωθεί από αυτά τα εργαλεία μετά από τέτοια χρήση, πρέπει όμως να θεωρούνται σαν δυνητική οδός διαλοίμωξης τόσο από άρρωστο σε άρρωστο όσο και από άρρωστο στο προσωπικό. Τα πρακτικά προβλήματα δηλαδή, που παρουσιάζονται από λοίμωξη με HIV είναι όμοια με εκείνα που προκαλούνται από τον λιγότερο θανατηφόρο αλλά πολύ περισσότερο λοιμογόνο ιό της ηπατίτιδας Β.

Στρατηγικές που έχουν προταθεί για περιορισμό της διασποράς της λοίμωξης από HIV στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό είναι οι εξής:

1. Εκλεκτικός έλεγχος των αρρώστων που σταθμίζονται ότι είναι φορείς του ιού.
2. Γενικός έλεγχος όλων των αρρώστων που υποβάλλονται σε ενδονοσοκομειακό έλεγχο ή θεραπεία.
3. Η αποδοχή αυστηρών μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων ώστε να εμποδίζεται η διαμόλυνση από τον ιό σε όλο το προσωπικό και όλους τους αρρώστους του Νοσοκομείου.

Η πρώτη τακτική προϋποθέτει ότι το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό του Νοσοκομείου έχει τη δυνατότητα να αναγνωρίζει τους αρρώστους «υψηλού κινδύνου» με κριτήρια κλινικά και κοινωνικά, έτσι ώστε να εφαρμόζει αυστηρά μέτρα όπου χρειάζεται και ηπιώτερα σε ομάδες αρρώστων που σταθμίζονται ότι δεν έχουν μολυνθεί.

Έξη είναι οι ομάδες που σήμερα θεωρούνται «υψηλού κινδύνου»:

- a. Εκείνοι με γνωστό ύποπτο AIDS ή επίμονη λεμφαδενοπάθεια.
- β. Ομοφυλόφιλοι και Αμφίφυλοι.
- γ. Ναρκομανείς που κάνουν ενδοφλέβια χρήση φαρμάκων.
- δ. Αιμορροφιλικοί και γενικά μεταγγιζόμενοι άρρωστοι.
- ε. Όσοι έχουν κατοικήσει στην Κεντρική Αφρική τα τελευταία πέντε χρόνια.
- στ. Οι σεξουαλικοί σύντροφοι και τα παιδιά όλων των παρά πάνω.

Οι περισσότεροι γιατροί αποφεύγουν να ερωτούν τους αρρώστους για τις σεξουαλικές τους συνήθειες ενώ από την άλλη μεριά υπάρχει έντονη τάση για ασαφείς και ανακριβείς απαντήσεις. Δεδομένου ότι η διάρκεια επώασης μεταξύ ενοφθαλμισμού και ανάπτυξης των θετικών HIV αντισωμάτων μπορεί να φθάσει μέχρι τις δέκα εβδομάδες, υπάρχει πραγματικός κίνδυνος ότι κάποιοι εξεταζόμενοι είναι δυνατόν να εμφανίζουν αρνητική οροαντίδραση για HIV αλλά οπωσδήποτε να είναι φορείς. Ακόμα περισσότερο πρέπει να τονισθεί ότι μια μικρή αλλά σπουδαία μειονότητα ασθενών μολυσμένων με HIV είναι δυνατόν να παραμένουν μόνιμα αρνητικοί όσον αφορά την σχετική οροαντίδραση.¹⁵ Έτσι το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό των κλινικών και των εργαστηρίων ενώ θα παίρνει ειδικά μέτρα για δείγματα από γνωστούς «υψηλού κινδύνου» αρρώστους θα εκτίθεται στον κίνδυνο μόλυνσης από την καθημερινή χρήση δειγμάτων ρουτίνας που δεν έχουν αναγνωρισθεί σαν επικίνδυνα.

Αυτά όλα θα μπορούσαν να αποφευχθούν με αποδοχή της δεύτερης πολιτικής δηλαδή του γενικού ελέγχου όλων των αρρώστων του Νοσοκομείου.

Ένα τέτοιο πρόγραμμα θα απομάκρυνε το πρόβλημα του ανθρώπινου λάθους όσον αφορά στην αναγνώριση των αρρώστων «υψηλού κινδύνου» αλλά δεν θα έλυσε το πρόβλημα των αρρώστων που είναι μεταδοτικοί αλλά εμφανίζουν αρνητική οροαντίδραση τη στιγμή του ελέγχου.

Ένας γενικός έλεγχος όλων των αρρώστων θα ενίσχυε, βέβαια, τα νομικά, κοινωνικά και ψυχολογικά προβλήματα που συνδέονται με την μαζική αντιμετώπιση του ιού σε μεγάλες ομάδες του πληθυσμού.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τουλάχιστον, δεν υπάρχουν αυστηρές προδιαγραφές που να κατευθύνουν το γιατρό σχετικά με την ενημέρωση ή όχι των αρρώστων ότι πρόκειται να υποβληθούν σε έλεγχο για αντισώματα HIV καθώς και την τυχόν αποκάλυψη ή απόκρυψη των αποτελεσμάτων. Έχουν δε περιγραφεί αξιοσημείωτα ψυχικά και συγκινησιακά προβλήματα, ακόμη και αυτοκτονίες μετά από την αποκάλυψη θετικών αποτελεσμάτων για αντισώματα HIV. Η πρόγνωση των ασυμπτωματικών φορέων δεν είναι ακόμη γνωστή στο Ηνωμένο Βασίλειο, αλλά τέτοια άτομα έχουν αντιμετωπίσει δυσκολίες στην απόκτηση ασφάλειας ζωής ή στη χορήγηση δανείων για αγορά σπιτιού. Άλλοι έχουν χάσει τους φίλους τους, την εργασία τους και έχουν απομονωθεί κοινωνικά. Επειδή λοιπόν και η δεύτερη πολιτική κρίνεται μη ικανοποιητική, όπως και η πρώτη, τις έχουμε απορρίψει και ακολουθούμε την τρίτη.

Πιστεύουμε ότι ο κεντρικός ρόλος του γενικού ελέγχου θα έπρεπε να περιορισθεί μόνο στην πολύ ειδική περίπτωση των μεταμοσχεύσεων οργάνων, στη δώρηση αίματος, πλάσματος, σπέρματος, και πιθανόν σε ομάδες όπως οι υποβαλλόμενοι σε αιμοδιάλυση ή οι υψηλού κινδύνου νεογέννητοι ασθενείς.¹⁶ Μια τέτοια πρακτική όσον αφορά στον έλεγχο θετικών HIV ατόμων, θα έπρεπε να υιοθετηθεί για όλους τους αρρώστους γενικά.

Η αύξηση των HIV λοιμώξεων επιβάλλει επανεξέταση των τρεχόντων για έλεγχο των νοσοκομειακών λοιμώξεων και να τα ανεβάσει σε επίπεδο τόσο υψηλό, ώστε πραγματικά να εμποδίσει τη διασπορά κάθε λοίμωξης μεταξύ αρρώστων και από αρρώστους στο προσωπικό.

Ο ιός HIV, όπως κάθε τέτοιος καταστρέφεται εύκολα με την θερμότητα και τα αντισηπτικά. Έτσι τα υποχλωριούχα, η γλουταραλδεϋδη ή διαλύματα αλκοόλης 70% για 30 λεπτά καταστρέφουν τον HIV καθώς και τον ιό της ηπατίτιδας Β.

Μηχανήματα όπως εύκαμπτα βρογχοσκόπια, εάν πρώτα καθαρισθούν καλά και κατόπιν βυθισθούν για 60 λεπτά σε νωπό διάλυμα 2% γλουταραλδεϋδης είναι ελεύθερα του HIV, του ιού της ηπατίτιδας Β και των διαφόρων μικροοργανισμών.^{17,18} Δεν υπάρχει λογική στη χρησιμοποίηση βρογχοσκοπίων ή ενδοσκοπίων «ειδικών» και μόνο για αρρώστους με θετικά αντισώματα HIV. Οι βρογχοσκόποι και οι βοηθοί τους πρέπει να φορούν γάντια σε κάθε περίπτωση γιατί ακόμα και μια μικρή αμιχή στο δέρμα μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου για μετάδοση της λοίμωξης. Το προσωπικό πρέπει να φοράει ειδικές μπλούζες που να θυμίζουν ότι πρέπει να τηρούνται ειδικές συνθήκες υγιεινής ενώ ο βρογχοσκόπος και οι βοηθοί του πρέπει να φορούν επίσης μάσκες και αρκετά άνετα καλής εφαρμογής προστατευτικά των ματιών, που να εμποδίζουν τον ενοφθαλμισμό στους βλεννογόνους, ενώ όλα τα άχρηστα υλικά και οι σύριγγες που προέρχονται από βρογχοσκόπηση πρέπει να αντιμετωπι-

ζονται σαν πιθανές εστίες μόλυνσης και θα πρέπει να απομακρύνονται σε σφραγισμένους σάκκους για αποστείρωση.

Όλα τα δείγματα μεταφέρονται στα εργαστήρια με προσοχή σαν δυνατές πηγές μόλυνσης. Η σήμανση των δειγμάτων αυτών με ειδικά αυτοκόλλητα που αυτόματα τα θεωρούν σαν λιγώτερο επικίνδυνα κάποια άλλα δείγματα πρέπει να απορριφθεί σαν μη αναγκαία. Πραγματικά, η αυξανόμενη χρήση των ειδικών ενδείξεων με την εμφάνιση των λοιμώξεων από HIV, έχει σαφώς μειώσει τη χρησιμότητα και την σημασία τους. Τα ελάχιστα όρια εργαστηριακής ασφάλειας για όλα τα δείγματα πρέπει να γίνουν αποδεκτά διεθνώς.

Είναι πιθανόν ότι πολλές εργαστηριακές διαδικασίες ρουτίνας θα αποδειχθούν ακόμα και αυτές ότι περιέχουν όλων των ειδών τους παθογόνους οργανισμούς.

Επιφάνειες εργασίας που ήρθαν σε επαφή με τον άρρωστο πρέπει να αποστειρώνονται πάντοτε με 2% γλουταραλδεϋδη ή λευκαντικό σε διάλυμα 10%. Γάντια συνιστώνται σε κάθε διαδικασία όπου παρακεντούνται αρτηρίες, φλέβες ή τριχοειδή σε κάθε άρρωστο και τα ακάθαρτα ή τα είδη που προορίζονται για καταστροφή πρέπει να σφραγίζονται σε ειδικούς σάκκους.

Με αποδοχή αυτών των μερών σε κάθε άρρωστο που υποβάλλεται σε έλεγχο ή θεραπεία στο Νοσοκομείο, χωρίς κανείς να εμπιστεύεται τις ορολογικές εξετάσεις ρουτίνας ή την κλινική στάθμιση του αρρώστου ή την μετάδοση δυνητικών επικίνδυνων οργανισμών θα εμποδισθεί χωρίς καμμία υποχώρηση στα standards της φροντίδας που προσφέρουμε στον άρρωστο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Public Health Service Laboratories: Communicable Disease Surveillance Centre - Unpublished data. October, 1986.
2. Weekly Surveillance Report, AIDS Activity Unit, Centres for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services. October, 1986.
3. Warren, J.B., Shaw, R.J., Weber, J.N., Holt, D.A., Keal, E.E., Pinching, A.J.: Role of fiberoptic bronchoscopy in management of pneumonia in acquired immune deficiency syndrome. *B.M.J.* 1985; 291:1012-1013.
4. Pozniak, A.L., Tung, K.T., Swinburn, C.R., Tovey, S., Semple, S.J.G., Johnson, N.McL.: Clinical and bronchoscopic diagnosis of suspected pneumonia related to AIDS. *B.M.J.* 1986; 293:797-799.
5. Biggar, J.: The AIDS problem in Africa. *Lancet* 1986; i: 79-82.
6. Curren, J.W., Morgan, W.H., Hardy, A.M., et al.: The epidemiology of AIDS. The current status and future prospects. *Science* 1985; 229:135-157.
7. Fujikawa, L.S., Salahuddin, S.Z., Pallestine, A.G., et al.: Isolation of human T-lymphotropic virus type 3 from the tears of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1985; ii:529-530.
8. Thiry, L., Sprecher—Goldberger, S., Jonckheep, T., et al.: Isolation of AIDS virus from cell free breast milk from 3 healthy virus carriers. *Lancet* 1985;ii:891-892.
9. Vogt, M.W., Witt, D.J., Craven, D.E., et al.: Isolation of HIV from cervical secretions of women at risk of AIDS. *Lancet* 1986; i:525-527.

10. Wovsy, C., Cohen, J., Hauer, L.B., et al.: Isolation of AIDS associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus. *Lancet* 1986; i:527-529.
11. Fridland, G.H., Saltzman, B.R., Rogers, M.F., et al.: Lack of transmission of HIV infection of household contacts of patients with AIDS or AIDS related complex with oral candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:344-349.
12. Editorial: Needle stick transmission of HTLVIII from a patient infected in Africa. *Lancet* 1984; ii:1376-1377.
13. Stricof, R.L., Morse, D.L.: HTLVIII/LAV seroconversion following a deep intramuscular needlestick injury. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:1115.
14. Oksenhendler, E., Harlic, M., Le Roux, J., Rabian, C., Clauvel, J.P.: HIV infection with seroconversion after a superficial needlestick injury to the finger. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315:582.
15. Kaplan, J.E., Sprira, T.J., Fedrino, P.N., Warfield, D.T., Fihlsbein, D.B.: HTLVIII viraemia in homosexual men with generalized lymphadenopathy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312:1572-1573.
16. Miller, D., Jeffries, D.J., Green, J., Willie Harris, J.R., Pinching, A.J.: HTLVIII: should screening ever be routine? *Br. Med. J.* 1986; 292: 941-3.
17. Ayliffe, G.A.J., Coates, D., Hoffman, P.N.: Chemical disinfection in hospitals (Public Health Laboratory Service, London), 1984.
18. Frazer, J.H., Donald, K.J.: Proceedings of the International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Med. J. Austral.* 1985; Vol 143 No 1 p 31-34.

Περίπτωση αποστήματος πνεύμονα

Σ.Φρεγκόγλου, Α.Ράπτη, Α.Τζώρτζη, Ο.Αναγνωστοπούλου,
Σ.Καπετανέας

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 50 ετών που ανέφερε πυρετό (έως 40° C) με ρίγη από 20ημέρου, εφιδρώσεις και πυώδη απόχρεμψη. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με παρεντερική χορήγηση χημειοθεραπευτικού σκευάσματος χωρίς όμως να παρατηρηθεί ούτε πτώση του πυρετού ούτε ύφεση των συμπτωμάτων της, από τον θεράποντα ιατρό του ταμείου της. Λόγω της επιμονής των συμπτωμάτων της προσήλθε στην κλινική μας για έλεγχο και θεραπεία.

Ατομικό αναμνηστικό

Παντρεμένη, χωρίς παιδιά, ασχολείται με τα οικιακά. Δεν καπνίζει, ούτε πίνει. Αναφέρει από νεαρής ηλικίας συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού που χαρακτηρίστηκαν κατά καιρούς σαν εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας. Γαστρεκτομή προ 12ετίας.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

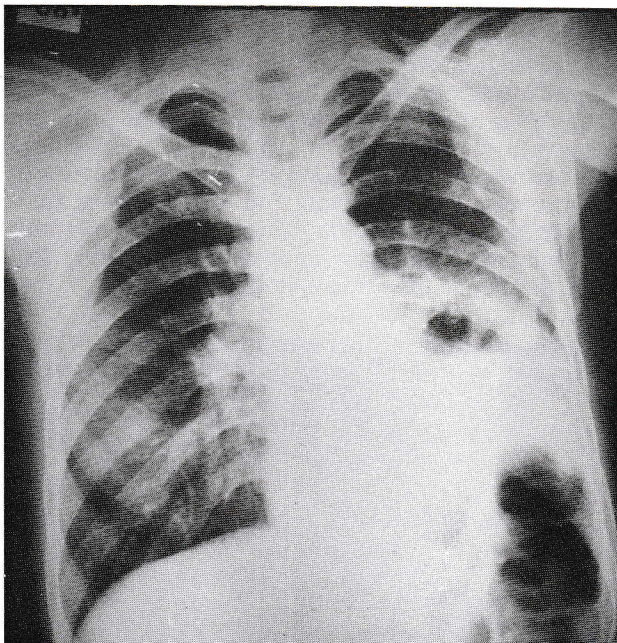
Η ασθενής είχε κακή θρέψη (βάρος 43 kg) και προσκομίσθηκε σε πολύ βαρεία κατάσταση, με υψηλό πυρετό (39,4° C). Παρουσίαζε ΑΠ = 90/70 mm Hg και 125 σφ/λεπ. και 30 αναπν/λεπτό.

Από το αναπνευστικό σύστημα. α. *Επισκοπικά*: Καθήλωση του αριστερού ημιθωρακίου, ταχύπνοια. β. *Ψηλαφητικά*: Εξαφάνιση των φωνητ. δονήσεων στην αριστερή πνευμονική βάση. γ. *Επικρουστικά*: Αμβλύτητα στην αριστερή πνευμονική βάση. δ. *Ακροαστικά*: Ελάττωση Αναπνευστικού ψιθυρίσματος στην αρ. βάση και αραιοί υγροί ρόγχοι στην ίδια περιοχή.

Από τα υπόλοιπα συστήματα δεν παρατηρήθηκε διόγκωση λεμφαδένων, σπλάχνων ή οτιδήποτε παθολογικό πλην της ουλής της γαστρεκτομής και ήπιου συστολικού φυσήματος στην εστία ακροάσεως της αορτής.

3. ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Γενική αίματος. Ht = 33,2%, Hb = 10,6 gr% Λευκά = 19.700 κκχ (Π = 83, Μ = 4, Λ = 6, Ραβδ. = 7), Τ.Κ.Ε. = 130 χιλ/ώρα.



Εικόνα 1

Ουρία = 0,21 mg%, Σάκχαρο = 0,66 mg%, Κρεατινίνη = 1,1mg%, K⁺ = 4meq/lit, Na = 134 meq/lit, Ολικό Λεύκωμα = 6,0gr% (πηλίκιο 0,6), SGOT = 20 IU, SGPT = 17 IU, Χολερυθρίνη = 0,5 mg%, Αλκαλική φωσφατάση = 17,5 μον. ΚΑ, Γενική ούρων κφ (Ε.Β. 1010) HBsAg (-), Mantoux (θετική 12 χιλιοστά), Καλλιέργεια πτυέλων για κοινά μικρόβια (-). Απλή εξέταση πτυέλων για Β - Koch και καλλιέργεια (-), Κυτταρολογική εξέταση πτυέλων (-).

Ακτ/φία θώρακος: Εικ. 1.

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΑ

Ανομοιογενής σκίαση αριστ. κάτω πνευμονικού πεδίου με ύπαρξη υδραερικού επιπέδου εντός αυτής και άνωση του σύστοιχου ημιδιαφράγματος. Ασαφοποίηση της παρυφής του αρ.ημιδιαφράγματος.

5. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΙΣΤΑ

(Διαφορική διάγνωση πνευμονικού αποστήματος)

1. Από εισρόφηση: α. Καταστάσεις με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, β. Αλκοολισμός, γ. Κακή λειτουργία του λάρυγγα (μυοπάθεια, αναισθησία), δ. Απόφραξη του οισοφάγου, ε. Επίμονοι έμετοι, στ. Βρογχεκτασίες, ζ. Λοίμωξη του στόματος ή των παραρρινίων. 2. Από βρογχική απόφραξη: α. Βρογχ. καρκίνωμα, β. Ξένο σώμα. 3. Πνευμονία από Σταφυλόκοκκο ή Κλεμψιέλλα. 4. Όγκος (Βρογχ. καρκίνωμα). 5. Πνευμονική εμβολή: α. Επιμόλυνση πνευμονικού εμφράκτου, β. Εισβολή μολυσμένου υλικού από άλλα σημεία. 6. Άλλα αίτια: α. Τραύμα, β. Αμοιβαδικό απόστημα.

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

1. Αξονική Τομογραφία Θώρακα: Ύπαρξη εκτεταμένης ατελεκτασίας του αριστερού κάτω πνευμονικού πεδίου με βρογχόγραμμα εντός αυτής. Πάχυνση σύστοιχου τμήματος του υπεζωκότα και ύπαρξη μικρής ποσότητας υγρού εντός αυτού. Το αριστερό ημιδιαφράγμα εμφανίζεται σε ανώτερο ύψος από το φυσιολογικό. Δεν παρατηρήθηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες. Διάταση του οισοφάγου μέχρι της καρδιοοισοφασικής γωνίας.

2. Ακτινογραφία οισοφάγου με λήψη σκιαγράφησης (Εικόνα 2): Παρατηρείται επικοινωνία οισοφάγου μετά του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου, κατά την έκφυση αυτού.

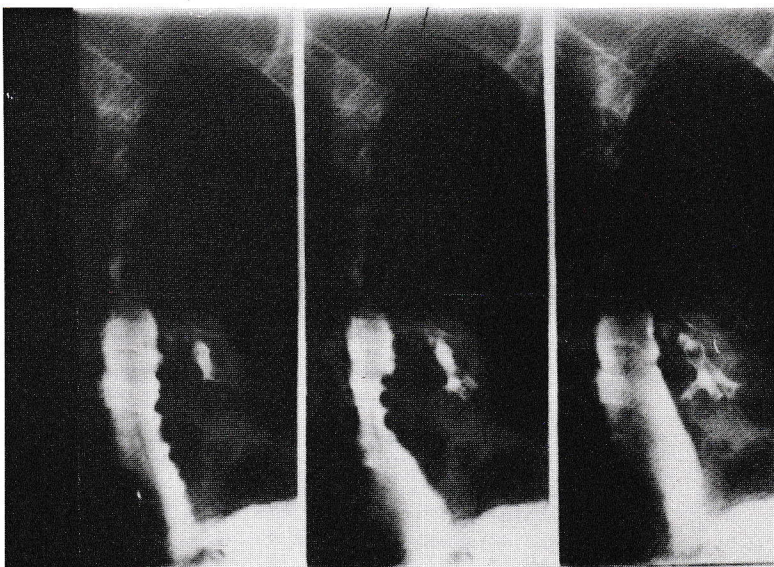
3. Βρογχοσκόπηση: Ο βλεννογόνος από την είσοδο του αριστερού στελεχιαίου είναι οιδηματώδης και εξέρυθρος 3,5 cm, περίπου από την κύρια τρόπιδα, στο οπίσθιο τοίχωμα του αρ. στελεχιαίου παρατηρείται η ύπαρξη μικρού σφραγγώδους πόρου.



Εικόνα 3

4. Βρογχογραφία (Εικόνα 3): Σκιαγράφιση κοιλότητας που επικοινωνεί με τον κάτω λοβαίο και αντιστοιχεί στον κορυφαίο του κάτω λοβού αριστερά. Βρογχεκτασίες του αρ. κάτω λοβού. Δεν σκιαγραφείται ο σφραγγώδης πόρος.

7. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Βρογχοοισοφαγικό συρίγγιο



Εικόνα 2

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα συρίγγια μεταξύ του οισοφάγου και των βρόγχων μπορεί να είναι συγγενή, τραυματικά, φλεγμονώδη ή νεοπλασματικά.¹ Τα συγγενή συρίγγια που συνυπάρχουν με ατρησία του οισοφάγου παρουσιάζονται με δραματική εικόνα στη βρεφική ηλικία, οπότε τίθεται και η διάγνωσή τους. Η οισοφαγική ατρησία με ή χωρίς τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο είναι μια εμβρυολογική διαταραχή που συμβαίνει μεταξύ 3ης και 6ης εβδομάδας της ενδομήτριας ζωής.² Τα συρίγγια χωρίς ατρησία είναι πιο ήπια στις εκδηλώσεις τους και οι ασθενείς μπορεί να φθάσουν στην ενήλικη ζωή πριν αναγνωριστεί η πάθησή τους, ιδίως δε όταν ο προσβαλλόμενος βρόγχος είναι τμηματικός και όχι κύριος.

Η συγγενής φύση ενός συριγγίου μπορεί να υποθεθεί αν δεν υπάρχουν ενδείξεις πρόσφατης ή παλαιάς φλεγμονής γύρω από το σηραγγώδες στόμιο, είτε συνοδοί διογκωμένοι λεμφαδένες.³ Το συγγενές συρίγγιο σπάνια μπορεί να δώσει συμπτώματα στην ενήλικη ζωή, και η αιτία αυτής της καθυστέρησης έχει περιγραφεί πως είναι η παρουσία μιας μεμβράνης μέσα στον πόρο, που στη συνέχεια ρήγνυται.⁴

Τα επίκτητα συρίγγια μεταξύ του οισοφάγου και του τραχειοβρογχικού δένδρου είναι συγκριτικά σπάνια, παρά τη στενή ανατομική σχέση ανάμεσα σ' αυτές τις δομές.⁵ Τα επίκτητα βρογχοοισοφαγικά συρίγγια συχνά προκαλούνται από νεοπλασματικά νοσήματα. Τα μη νεοπλασματικά συρίγγια είναι λιγότερο συχνά και δύσκολα στη διάγνωση, ιδίως όταν οφείλονται σε φλεγμονώδεις παθήσεις του μεσοθωρακίου. Αξιοσημείωτα αυξημένης συχνότητας είναι τα συρίγγια τραυματικής αιτιολογίας, ιδίως αυτά που προκαλούνται από ξαφνική συμπίεση του θώρακα από το τιμόνι σε τροχαία ατυχήματα.⁴

Τα καλοήγη τραχειοοισοφαγικά συρίγγια μπορεί να υφίστανται για αρκετό χρονικό διάστημα πριν παρουσιάσουν συμπτώματα.

Σε μεγάλη εξ άλλου σειρά περιστατικών, η διάρκεια των συμπτωμάτων κυμάνθηκε από 6 μήνες ως 50 χρόνια μέχρι να τεθεί η διάγνωση, με μέσο όρο τα 17 έτη.³

Από πλευράς συμπτωμάτων, ο βήχας είναι πάντοτε παρών, ενώ συχνά παρατηρείται αιμόπτυση (20%) και πνευμονία (50%). Βήχας και αίσθημα καύσου κατά την κατάποση υγρών τροφών (η παρουσία τροφής στα πύελα) κάνουν τη διάγνωση πιθανή, αλλά το σύμπτωμα δεν παρατηρείται πάντα (65%) ενώ συχνά όταν παρατηρείται, είναι τόσο ήπιο που μόνο αναδρομικά αναγνωρίζεται. Το συρίγγιο αυτό καθ' εαυτό δεν δίδει φυσικά σημεία, αλλά η χρόνια βρογχική σήψη και η πνευμονίτιδα μπορεί να προκαλέσουν πληκτροδακτυλία, υγρούς ρόγχους στις βάσεις και πλευριτική συλλογή.

Η διάγνωση συνήθως γίνεται με κατάποση βαρίου, όταν φαίνεται το σκιερό υλικό να περνά στον πνεύμονα, υποδεικνύοντας τον σηραγγώδη πόρο. Η βρογχογραφία σπάνια αναδεικνύει το συρίγγιο αλλά είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της έκτασης της βρογχικής βλάβης που μπορεί να απαιτεί εκτομή κατά την εγχείρηση. Η βρογχοσκόπηση και η οισοφαγοσκόπηση καμιά φορά αναδεικνύουν τις οπές του συριγγίου, που είναι συνήθως πολύ μικρές και αναγνωρίζονται μόνο όταν οι ακριβείς θέσεις τους είναι γνωστές.

Η πιό αποτελεσματική θεραπεία είναι η σύγκλειση του συριγγίου και εκτομή του μόνιμα κατεστραμμένου τμήματος του πνεύμονα.⁶ Προτιμάται ακόμη και απουσία πνευμονικής βλάβης ή θωρακοτομή από την καυτηρίαση μέσω βρογχοσκοπίου ή οισοφαγοσκόπιου. Σαν αποτέλεσμα της χειρουργικής αντιμετώπισης παρατηρείται ίαση σε ποσοστό 80%, αποτυχία της επέμβασης σε ποσοστό 5% και θνητότητα σε ποσοστό περίπου 15%.⁷

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Fraser, R. and Pare, P.: Diagnosis of diseases of the chest, Ed. Saunders, 1978.
- 2 Moore, K.: Before we are born, Ed. Saunders, 1974.
- 3 Braimbridke, M., Keith, H.: Desophagobronchial fistula in the adult. *Thorax*, 1965; 20:226.
- 4 Wychulis, A et al.: Acquired nonmalignant esophagotracheal fistula. *J.A.M.A.*, 1966; 196:117.
- 5 Holden, M., Wooler, G.: Tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia. Results of 30 years experience. *Thorax*, 1970; 25:406.
- 6 Sehhat, S. et al.: Oesophageal moniliasis causing fistula formation and lung abscess. *Thorax*, 1976; 31:361.
- 7 Carasso, B. et al.: Egg shell silicotic calcification causing bronchoesophageal fistula. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1973; 108:1384.

Δύσπνοια προοδευτικά επιδεινούμενη, πυρετός και διάχυτη πνευμονοπάθεια

Θ.Πρεκατές, Κ.Βαλάκης, Γ.Νάκος, Χ.Παρασκευάκης, Μ.Λαμπρόπουλος

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Παρούσα νόσος: Ο ασθενής, ηλικίας 65 ετών, 30 πακέτα έτη, διέκοψε το κάπνισμα προ 12ετίας καθηγητής στο επάγγελμα, αναφέρει ότι ενάμισυ μήνα προ της εισαγωγής του, ήταν τελείως καλά, όταν παρουσίασε φρίκια τα οποία υπεχώρησαν την άλλη μέρα. Μετά δύο μέρες παρουσίασε μικρή δεκατική πυρετική κίνηση έως 37,5°C το απόγευμα και το βράδυ. Είχε ακόμη φρίκια, αδυναμία, βήχα, και βλεννώδη πτύελα λίγα σε ποσότητα τα οποία συνεχίστηκαν για λίγες μέρες, όταν αναγκάστηκε να πάρει αντιβίωση. (Paradoxil 30 gr σύνολο για 10 μέρες).

Διέκοψε την αντιβίωση για 10 μέρες και μετά ξαναπήρε δοξικυκλίνη για 10 μέρες επειδή ο πυρετός (έως 37,8°C) καθώς και τα άλλα συμπτώματα συνεχιζόταν.

Πέντε μέρες πριν την εισαγωγή του παρουσίασε υψηλό πυρετό έως 39°C με φρίκια πολλά πτύελα βλενώδη και βήχα συνεχή, ενώ η δοξικυκλίνη είχε σταματήσει. Την άλλη μέρα επισκέφτηκε γιατρό ο οποίος συνέστησε ακτινογραφία θώρακος. Δεν πρόλαβε να την κάνει γιατί 3 μέρες μετά παρουσίασε δύσπνοια στην ελαφρά κόπωση μαζί με τα ανωτέρω αναφερθέντα συμπτώματα. Δια τον λόγο δε αυτό εισήχθη σε πνευμονολογική κλινική. Δύο μέρες μετά εισήχθη στην μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω βαρειάς υποξυγοναιμίας και αιμοφύρτων πτυέλων.

Ατομικό Ιστορικό

1) Βρογχεκτασίες - πιθανή βρογχοσκοπική διάγνωση. Τρεις φορές αιμόπτυση μικρά ποσότητας, 1971, 1974 και 1982.

2) Εγχείρηση βουβωνοκήλης προ ετών.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Αναπνοές 24 το λεπτό. Σφύξεις 100 το λεπτό. Αρτηριακή πίεση 140/80 mmHg.

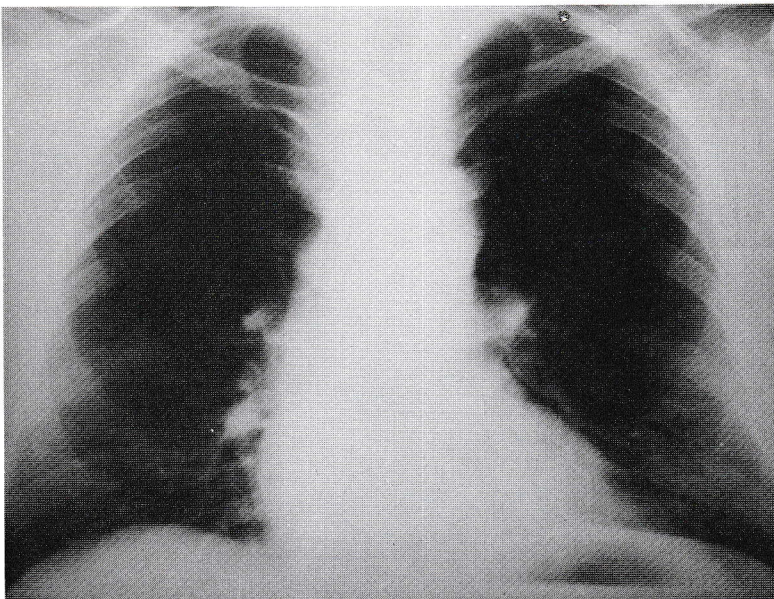
Θρέψη καλή, όψη βαρέως πάσχοντος, κεντρική κυάνωση, χροιά επιπεφυκότων κ.φ. Εκ του αναπνευστικού: Μη μουσικοί ρόγχοι στις βάσεις των πνευμόνων άμφω και στα μέσα πνευμονικά πεδία. Ηλαττωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα. Έκπτυξη ημιθωρακικών και κινητικότητα ημιδιαφραγμάτων ελαττωμένη. Υπαμβλήτης στις βάσεις άμφω κατά την επίκρουση, φωνητικές δονήσεις ελαφρώς αυξημένες.

Εκ του καρδιαγγειακού: Ουδέν το παθολογικό. Raynaud όχι. Πληκτροδακτυλία όχι.

Ήπαρ μόλις ψηλαφητό. Σπλήνας αψηλάφητος.

Εκ της κοιλίας: Τίποτα άλλο παθολογικό.

Νευρολογικώς κ.φ.. Λεμφαδένες μη ψηλαφητοί. Ουροποιητικό φ.φ. Δακτυλική εξέταση κ.φ. και Μυοσκελετικό κ.φ. Οφθαλμολογική εξέταση κ.φ.



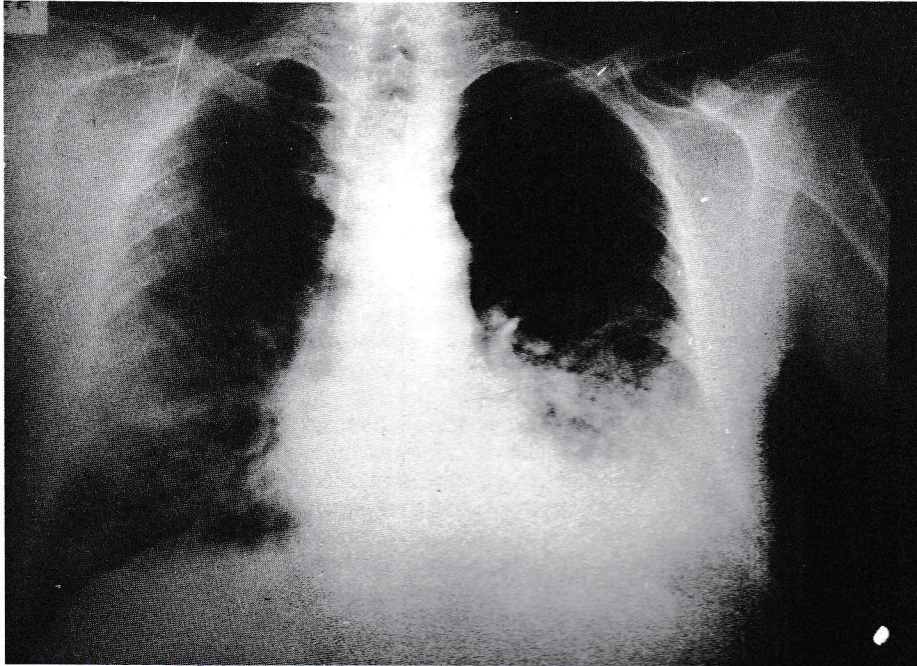
Εικόνα 1

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας - Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο

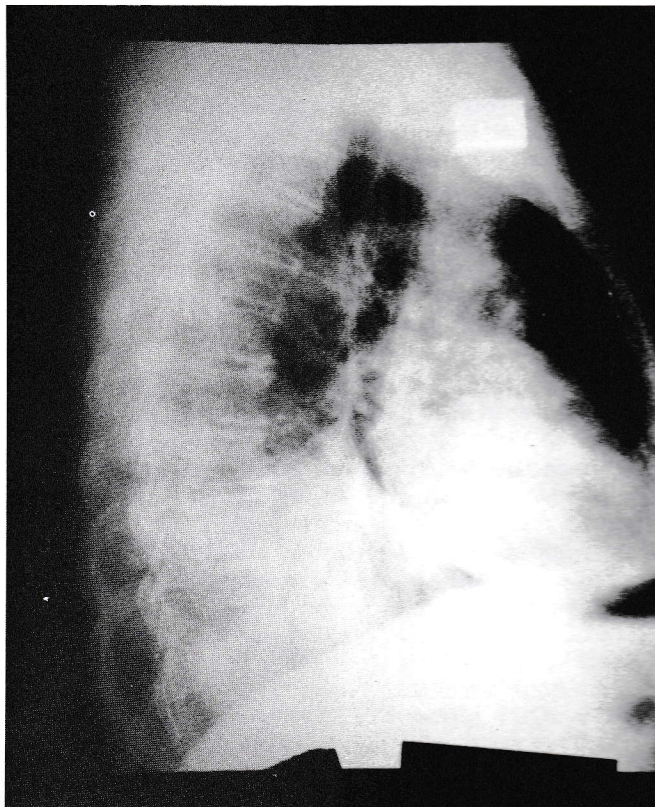
3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Λευκά 10.700 (Π: 68, Λ: 20, Η: 2, ΜΜ: 6) Αιματοκρίτης: 43%. Αιμοπετάλια: κ.φ. Τ.Κ.Ε. 41., Γενική ούρων, Ουρία, Γλυκόζη, Τρανσαμινάσες, LDH CPK. Λευκώματα, γGT, Αλκαλική φωσφατάση και ηλεκτρολύτες εντός φυσιολογικών ορίων. Αέρια αίματος: F_iO_2 :0.5 $P_{a}O_2$: 46 mmHg. $P_{a}CO_2$: 33. pH: 7.44. HCO_3 :22. Χρώση πτυέλων κατά Gram: λίγα πυοσφαίρια, αρκετοί στρεπτόκοκκοι, λίγοι μύκητες και λίγες ναϊσσέριες. Καλλιέργεια πτυέλων: φυσιολογική χλωρίδα. Mantoux:

20 mm. (Το 1971 ήταν αρνητική). Πτύελα για Β Koch-άμεσο: τρεις φορές αρνητική. Καλλιέργεια για Β Koch: αναμένεται. Ηλεκτροφόρηση Λευκωμάτων: ελαφρά μείωση της αλβουμίνης και ελαφρά αύξηση των Α1, Α2, β-σφαιρινών και γ-σφαιρινών. Ψυχροσυγκολλητίνες: αρνητικές. Κυτταρολογική πτυέλων: 2 φορές αρνητική. Ra test αρνητικό. Αντιπυρηνικά αντισώματα: αρνητικά. Κύτταρα Λύκου: αρνητικά. Ακ/ες: εικ. 1 (1984), εικ. 2+3 (εισαγωγής). Παλαιότερα απλή το 1982 ήταν ίδια με του 1984.



Εικόνα 2



Εικόνα 3

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΑ

Εικ. 1 (1984) αυξημένη ελαφρώς βρογχαγγειακή σκιαφράφηση. Εικ. 2. (Εισαγωγής): Διάχυτες σκιάσεις κυρίως κυψελιδικού τύπου, με λίγα διάμεσα (δικτυοζώδη) στοιχεία στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία, με περιφερική εντόπιση κυρίως δεξιά, όγκος πνεύμονος μειωμένος ελάχιστα. Ασαφοποίηση αριστερού καρδιακού χείλους. Πύλες πλευρές μέγεθος καρδιάς και μεσοθωρακίου: κ.φ.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΙΣΤΑ

1. Ιογενής πνευμονία ή μυκόπλασμα. 2. Ηωσινοφιλική πνευμονία. 3. Βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα. 4. Λέμφωμα - LIP. 5. Φυματίωση. 6. Μεταστατικό καρκίνωμα. 7. Κολλαγονόσεις. 8. Αγγειϊτιδα.

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

1. Αντισώματα έναντι ιών. 2. Απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων. 3. Κυτταρολογική πτυέλων. 4. Βρογχοσκόπηση. 5. ΩΡΛ εξέταση. 6. Ανοσοσυμπλέγματα. 7. Κρουσφαιρίνες.

7. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ! Βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα.

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην περίπτωση μας έχουμε έναν άρρωστο ηλικίας 65 ετών, 30 πακέτα έτη, ο οποίος διέκοψε προ 12ετίας και του οποίου τα συμπτώματα είναι: πυρετός, δύσπνοια και βαρεία γενική κατάσταση. Αυτά συνοδεύονται με βαρεία υποοξυγοναιμία και διάχυτη σκίαση στην ακτινογραφία θώρακα. Σαν πρώτη διάγνωση εμείς θεωρήσαμε την διάμεσο πνευμονία-ιογενή λοίμωξη, μυκόπλασμα. Ενάντια σ' αυτή τη διάγνωση ήταν ο μακρύς χρόνος εξέλιξης. Στη διάγνωση της νόσου (βρογχοκυψελιδικό Ca) θεωρήσαμε ενάντια: 1. τη σχετικά αιφνίδια έναρξη και 2. το κύριο σύμπτωμα (τουλάχιστον αρχικά) τον πυρετό. Υπέρ της διάγνωσης αυτής ήταν: η ακτινολογική εικόνα, τα βλεννοροαιματηρά πτύελα και η βαρεία γενική κατάσταση. Η σκέψη να υπήρχε νόσος από το 1982 που αναφέρει αιμόπτυση και βρογχοσκόπηση αρνητική δεν φαίνεται πιθανή. Μια μικρή πιθανότητα θα μπορούσε να είναι η εμφάνιση σαν μονήρης τοπική ανάπτυξη που στην συνέχεια επεκτάθηκε. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η εξέλιξη των μονήρων όζων στο βρογχοκυψελιδικό διαρκεί επτά έως δώδεκα χρόνια (Fraser and Pare).

Τα νοσήματα που προκαλούν ενδοκυψελιδική αιμορραγία (Good pasture-αγγειϊτιδες) δεν θα μπορούσαν να αποκλεισθούν αλλά το ενάντιο σε αυτά είναι οι μη εκδηλώσεις από άλλα όργανα (νεφρά, δέρμα, γαστρεντερικό κλπ.).

Η περίπτωση της ηωσινοφιλικής πνευμονίας δεν είναι πιθανή: 1. Λόγω φυσιολογικού αριθμού ηωσινοφίλων σε απόλυτο αριθμό και 2. μη ανταποκρίσεως στη θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

Το λέμφωμα και η LIP δεν θεωρούνται πιθανά λόγω του ότι δεν ψηλαφούνται λεμφαδένες και δεν έχουμε στοιχεία από άλλο δικτυοενδοθλιακό όργανο και από την ακτινογραφία εκτός σπανίων περιπτώσεων.

Η φυματίωση η μεταπρωτοπαθής έχει ενάντια στοιχεία το ότι α) λόγω βρογχογενούς διασποράς θα έ-

πρεπε σε ποσοστό 95-99% να δώσει θετικά πτύελα για β Koch και β) συνήθως φαίνεται και η εστία — συνήθως κοιλότητα, ή δημιουργεί την ακτινολογική εικόνα .

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fraser, G.R and Pare, J.A.: Diagnosis of diseases of the chest W.B. Saunders. Philadelphia, 1977.
2. Crofton, J. and Douglas, A.: Respiratory diseases. Blackwell. Oxford, 1981.
3. Freundlich, M.I.: Diffuse Pulmonary disease. A radiologic approach. W. B. Saundess. Philadelphia, 1979.
4. Spiro, S.G.: Lung Cancer - presentation and diagnosis. *Medicine*, 1982; 986-993.

Βήχας, αιμόφυρτα πτύελα και ετερόπλευρη υπερδιαφάνεια πνεύμονος

Α.Μπάστας, Σ.Γουγουλάκης, Κ.Γουργουλιάνης, Ν.Βασιλόπουλος

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Αιτία εισαγωγής: αιμόφυρτα πτύελα, βήχας.

Παρούσα νόσος: Πρόκειται για άνδρα ασθενή, 39 χρόνων, τώως καπνιστή που προσέρχεται αιτιώμενος βήχα και αιμόφυρτα πτύελα από 20 ημέρες. Έλαβε αντιβίωση και βρογχοδιασταλτικά, οπότε ο βήχας μετατράπηκε σε παραγωγικό και υποχώρησε. Από 3 ημερών εκ νέου βήχας με δυσχερή απόγχευση και αιμόφυρτα πτύελα, δεκατική πυρετική κίνηση που εξακολουθούν μέχρι και σήμερα που εισάγεται στο νοσοκομείο για έλεγχο.

Ατομικό αναμνηστικό: παιδικές ασθένειες. Σκωληκοειδεκτομή. Το 1978 φυματιώδης αρθρίτις της αριστεράς κατά γόναυ αρθρώσεως που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά και ατελώς φαρμακευτικά (τρεις μήνες στρεπτομυκίνη 1 gr/ημ. και επί οκτάμηνο ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη). Αναφέρει συχνά κρυολογήματα που εκδηλώνονται με δύσπνοια και συριγμό. Εκτός λοιμώξεων παρουσιάζει συριγμό και κατά τον ύπνο. Έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με δίαιτα και φάρμακα.

Οικογεν. αναμνηστικό: ο πατέρας και ένας αδελφός έπασχαν από πνευμονική φυματίωση.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: γεννήθηκε και κατοικεί στον Πειραιά, ναυτικός. Καπνιστής από ηλικίας 17 μέχρι 29 ετών, οπότε, με την σύσταση ιατρού και λόγω ακτινολογικών ευρημάτων από τον θώρακα κατά την ναυτολόγηση, διακόπτει το κάπνισμα.

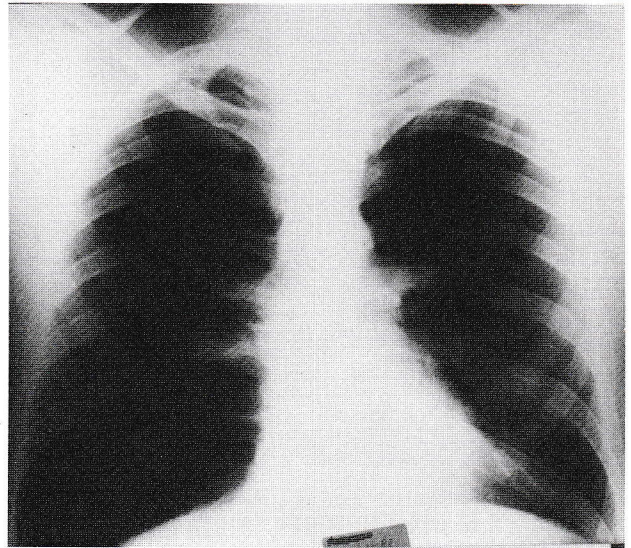
2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ακροαστικά εισπνευστικοί και εκπνευστικοί μουσικοί ρόγχοι στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο μπροστά. Σαφής μείωση, μέχρι σιγής κατά τη βάση, του αναπνευστικού ψιθυρίσματος σύστοιχα. Στην ψηλάφηση μείωση κινητικότητας δεξιού ημιθωρακίου με ισότιμες φωνητικές δονήσεις άμφω. Στην επίκρουση υπερσαφής πνευμονικός ήχος δεξιά.

Λοιπά συστήματα κατά φύση.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ht: 46.7%, Hb: 15.6 gr%, Λευκά 6.200 (Πολ. 59%, Ηωσ. 3%, Λεμφ. 38%), PTL166000, TKE 19 mm, Σακχ. αιμ. 0.92 mg%, Ουρία 0.41 mg%, Χρ. QUICK: 12α (100%), Τρανσαμινάσεις και αλκαλική φωσφατάση φυσιολογικές. Γενική ούρων: φυσιολογική. Αυστραλιανό αντιγόνο: αρνητικό. Πτύελα για B. Koch: αρνητικά. Κυτταρολογικές πτυέλων: κύτταρα άτυπα από φλεγμονή, ολίγα κύτταρα εκ των κατωτέρων αναπνευστικών οδών, αρνητικές για κακοήθεια. Mantoux (2 μον. PPD RT 23): 14 mm. Σπιρομέτρηση: FVC: 2.75 L (55.2% της προβλεπομένης), FEV₁: 1.8 L, FEV₁/FVC%: 65.4, MMFR: 1.23 L/sec (30.8% της προβλεπομένης). Αέρια αίματος: PO₂ = 74 mmHg, PCO₂ = 41 mmHg, pH = 7.39 Ακ/α θώρακος (Εικ. 1 και 2).



Εικόνα 1



Εικόνα 2

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΑ

Face: υπερδιαφάνεια δεξιού πνεύμονος με παντελή έλλειψη αγγειακών γραμμών στο άνω και κάτω τριτημόριο δεξιά και ταινιοειδείς σκιάσεις στο μέσο πνευμονικό πεδίο. Σμίκρυνση μεγέθους των αγγείων της δεξιάς πύλης. Αποπιτανωμένα στοιχεία παρατραχειακώς δεξιά.

Profil: επιβεβαιούνται τα αποπιτανωμένα στοιχεία άνωθεν των πυλών. Ταινιοειδής σκίαση στην περιοχή του μέσου λοβού.

5. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΙΣΤΑ

1. *Σύνδρομο MacLeod's* (ετερόπλευρο επίκτητο υποπλαστικό εμφύσημα): υπέρ της διάγνωσης είναι το μακροχρόνιο ιστορικό και η μικρή πύλη. Κατά η έλλειψη ελάττωσης του όγκου του πνεύμονα και η σκίαση στην περιοχή του μέσου λοβού.

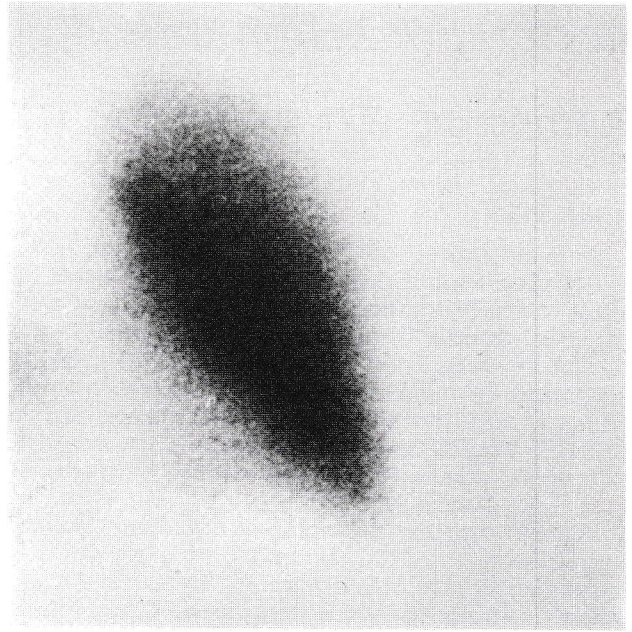
2. *Αερώδεις κύστες (Bullae) πνεύμονα:* Υπέρ είναι η υπερδιαφάνεια χωρίς να διαγράφονται αγγεία και κατά είναι η μικρή πύλη και η έλλειψη εμφανών τοιχωμάτων κύστεων.

3. *Αγενεσία πνευμονικής αρτηρίας:* Υπέρ είναι η μικρή πύλη, η έλλειψη περιφερικών αγγείων και κατά η έλλειψη άλλων συγγενών διαταραχών, ιδιαίτερα από την καρδιά.

4. *Παλαιά πνευμονική εμβολή:* Υπέρ είναι η έλλειψη σκιαγράφησης περιφερικών κλάδων και κατά η έλλειψη ιστορικού.

5. *Αποφρακτική βλάβη στον δεξιό κύριο βρόγχο (αδένωμα, βρογχογενές καρκίνωμα, κ.λ.π.):* Υπέρ είναι η αιμόπτυση και κατά η μικρή πύλη, η έλλειψη σκιαγράφησης των βρογχοαγγειακών γραμμών. Εναντίον της διάγνωσης του βρογχογενούς Ca είναι το μακροχρόνιο ιστορικό και η έλλειψη γενικών συμπτωμάτων.

6. *Πνευμονοθώρακας:* Υπέρ είναι η έλλειψη σκιαγράφησης των βρογχοαγγειακών γραμμών στην πε-



Εικ. 4. Σπινθηρογράφημα αερισμού.

ρίφερεια και η κεντρική σκίαση, κατά δε, η έλλειψη ιστορικού οξείας έναρξης και η αδυναμία αναγνώρισης ορίων του πνεύμονα.

7. *Μαστεκτομή, πολυομυελίτις (Ατροφία μείζονος θωρακικού και μυών ώμου). Σύνδρομο Poland:* (Ετερόπλευρη συγγενής έλλειψη των θωρακικών μυών ελλείμματα πλευρών), αποκλείονται από τη φυσιολογική εξέταση.

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

1) Ακτινογραφία θώρακος σε εκπνοή. 2) Απλή τομογραφία δεξιά. 3) Σπινθηρογράφημα αερισμού και αιμάτωσης πνευμόνων 4) Βρογχοσκόπηση 5) Ψηφιακή αγγειογραφία πνευμόνων 6) Αξονική τομογραφία (CT θώρακος).

ΠΟΡΕΙΑ

1. α/α Θώρακος σε εκπνοή (Εικ. 3): παγίδευση του αέρα στον δεξιό πνεύμονα του οποίου το μέγεθος δεν μικραίνει. Σαφής παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου προς το υγιές.

2. Τομογραφία: στις τομές 2-6 εκ. δεν διακρίνεται διόλου παρέγχυμα ούτε όρια εμφυσηματικών κύστεων. Στις τομές 7-13 εκ. διακρίνεται μικρή περιοχή παρεγχύματος λίγο πάνω από την δεξιά πύλη με ινώδη στοιχεία. (ποιότητα τομογραφίας: σκληρή).

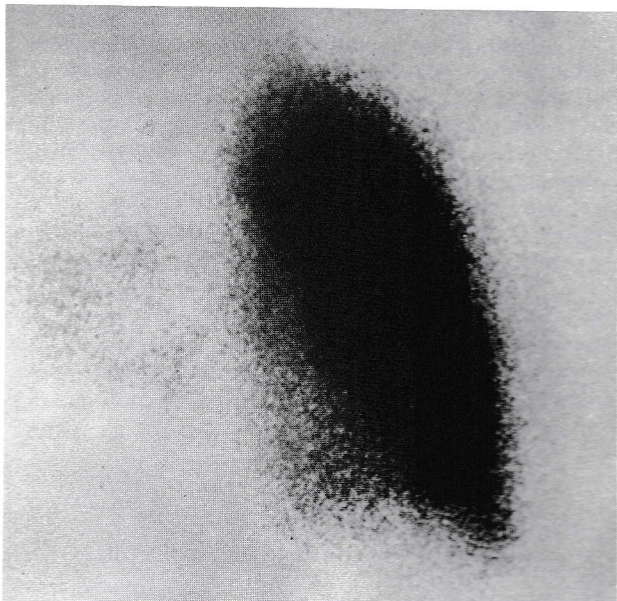


Εικ. 3. Ακ/α σε εκπνοή.

3. Σπινθηρογραφήματα αερισμού (Εικ. 4) και αιμάτωσης (Εικ. 5) πνευμόνων: σχεδόν δεν διαγράφεται ο δεξιός πνεύμων εκτός από μικρή παραφυλαία περιοχής. Ταυτόσημη εμφάνιση των δύο σπινθηρογραφήματων.

4. Βρογχοσκόπηση: συγκεντρική στένωση (πάνω από 50%) όλων των ορατών βρόγχων δεξιά με διαταραχή του σχήματος και της κατευθύνσεως. Βρογχοσκοπική εμφάνιση χρόνιας ρίκνωσης.

5. CT θώρακος: εμφύσημα δεξιού πνεύμονος. Ύπαρξη πνευμονικού παρεγχύματος σε περιοχή του μέσου πνευμονικού πεδίου δεξιά. Δεν διαγράφονται σαφή όρια αερωδών κύστεων. Αριστερά κατά φύση (Εικ. 6,7,8).



Εικ. 5. Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης.

7. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Επίκτητο υποπλαστικό παιδικό εμφύσημα (συνδρ. MacLeod's) από φυματίωση

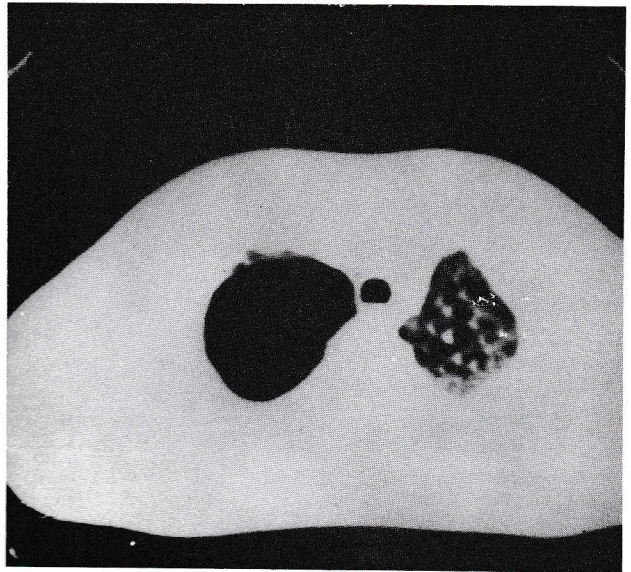
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το αρχικό συμβάν που καταλήγει σε σύνδρομο MacLeod's είναι η αποφρακτική βρογχιολίτις στην παιδική ηλικία. Σαν συχνότερο αίτιο της βρογχιολίτιδος αναφέρεται η λοίμωξη εξ αδενοϊών, αλλά και οποιοσδήποτε άλλος λοιμώδης ή μη παράγοντας που προκαλεί βρογχιολίτιδα, (βακτηρίδια, ακτινοβολία, εισρόφηση υδρογονανθράκων) μπορεί να καταλήξει σε σύνδρομο MacLeod's. Ειδικά η φυματίωση αναφέρεται σε κλασσικά συγγράμματα^{3,6} αλλά είναι προφανώς πολύ σπάνια σε σχέση με άλλες λοιμώξεις.

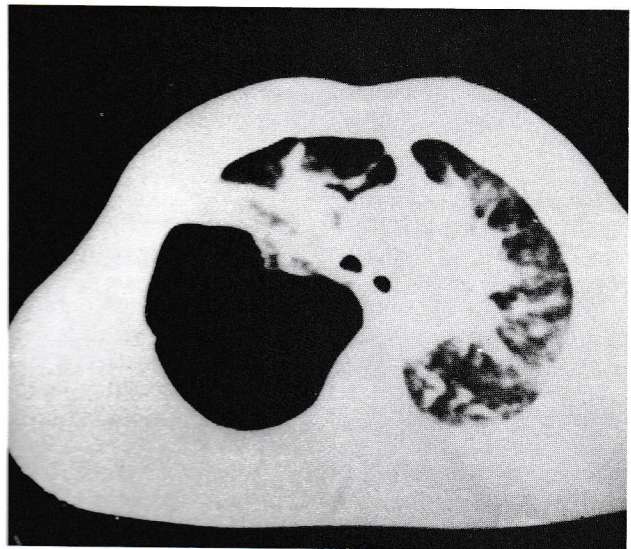
Είναι φανερό, ότι πρόκειται εδώ, για εξαιρετικά σπάνιο περιστατικό, διότι η εκτεταμένη φυματίωση σε παιδική ηλικία εκφράζεται κατά κανόνα, με ρικνό πνεύμονα. Ενοχοποιούμε την φυματίωση στο περιστατικό μας βασιζόμενοι στην αποτιτάνωση λεμφαδένων δεξιά παρατραχειακά, την σαφώς θετική Mantoux και το οικογενειακό αναμνηστικό.

Η πιθανότητα συνδυασμού των δύο νόσων (φυματιώδεις βλάβες σε προϋπάρχον σύνδρομο MacLeod's) υπάρχει αλλά είναι στατιστικά ασήμαντη.

Αξιολογή είναι η προσφορά της αξονικής τομογραφίας στην αξιολόγηση των εμφυσηματικών βλαβών.⁷



Εικ. 6. Τομή στο ύψος της τραχείας. Εμφύσημα δεξιά.

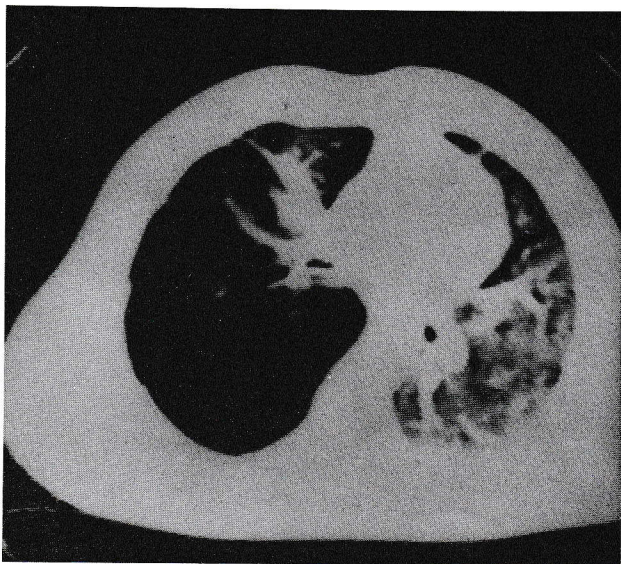


Εικ. 7. Τομή στο ύψος των πυλών (υπό την τρόπιδα). Εμφύσημα δεξιά, κατεστραμμένο (cicatricated) παρέγχυμα και ελάχιστο υγιές, ομόπλευρα. Διαταραχή αρχιτεκτονικής των κυρίων βρόγχων.

Ειδικά στην περίπτωση μας σημασία έχει η έλλειψη αναγνώρισης ορίων κύστεων.

Ανασκοπώντας τον κατεστραμμένο πνεύμονα από οποιαδήποτε μορφή φυματίωσης (προοδευτική πρωτοπαθής νόσος, παρατεταμένη σπηλαιοποίηση, επαναμόλυνση, εξάπλωση) και αν προέρχεται καταλήγει σε σοβαρή προϊούσα βρογχεκτασία και βαρεία ινοποίηση του πνεύμονα. Ανάλογα με την μορφή διαφέ-

ρει μόνο ο μηχανισμός. Στον κατεστραμμένο μεταπρωτοπαθή πνεύμονα (postprimary — distroyed lung)



Εικ. 8. Τομή 3 εκ. υπό τις πύλες. Ανάλογη εικόνα με την προηγούμενη.

η πίεση των περιβρογχικών ή περιπυλαίων λεμφαδένων στους βρόγχους, που ορισμένες φορές συνοδεύεται από ενδοβρογχική βλάβη, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη βρόγχου. Το ίδιο συμβαίνει από πύον, κατεστραμμένους ιστούς ή άθροιση βλέννας, οπότε δευτεροπαθής πυογόνος λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε λοβιδιακό ή λοβαίο Collapse. Αποτέλεσμα ένας ινωτικός λοβός ή πνεύμονας με μειωμένο όγκο, και πολλές φορές συνοδό ταχυπλευρίτιδα. Αν πρόκειται για κατεστραμμένο πνεύμονα από αναζωπύρωση (Reinfection — destroyer lung) συνήθως τα ευρήματα είναι πιο εντυπωσιακά, όπως η έλξη του μεσοθωρακίου προς το πάσχον, βρογχεκτασίες, στους άνω λοβούς, έλξη της ή των πυλών προς την ινωτική περιοχή και αναπληρωματικό εμφύσημα στον ή στους κάτω λοβούς.⁴

Τα αμέσως πιο πάνω δείχνουν πόσο σπάνια πράγματι είναι η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος από φυματίωση, άλλη από την εκτεταμένη ίνωση, αλλά και αποδεικνύει την ικανότητα της φυματίωσης να εμφανίζεται με μια εκπληκτική ποικιλία ακτινολογικών μορφών, όπως είναι και το σύνδρομο MacLeod's, παρ' εκτός και τεθούν αυστηρότεροι κανόνες για την αιτιολογική διάγνωση και οριοθέτηση του συνδρόμου.⁸

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fraser, R. and Pare, P.: Unilateral or lobar emphysema (Swyer - Jame's or MacLeod's syndrome). In: Diagnosis of Diseases of the Chest edited by W.B. Saunders, U.S.A., 1979; vol. III, p. 1431.
2. Lilligton, G.A. Unilateral hypertranslucency. In: a Diagnostic Approach to Chest Diseases, 2nd edition, 1977; Chapter 1, p. 264.
3. Reid, L.: Acquired hypoplastic emphysema of childhood (e.g. MacLeod's syndrome). In Pulmonary Diseases and Disorders edited by Alb. Fishman, p. 522 McGraw-Hill Book Co, N. York, 1980.

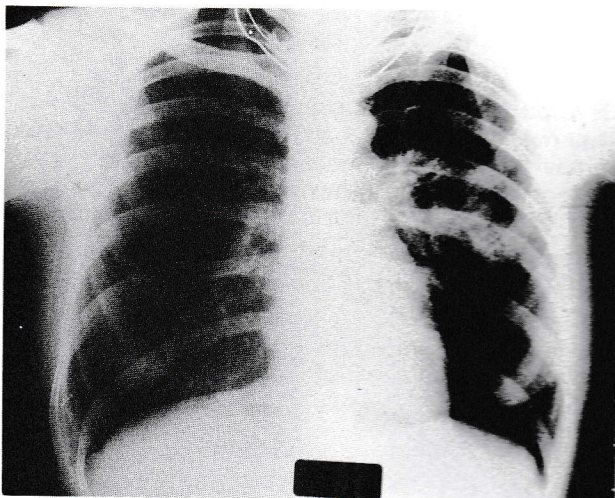
4. Palmer, P.E.S.: Unusual patterns of tuberculosis - The distroyed lung. In: The Radiology of Tuberculosis edited by Benj. Felson, p. 57 Grune and stratton, Inc., New York, USA, 1979.
5. Gottlieb, L., Franklin Turner A.: Swyer - James' (MacLeod's) syndrome. Variation in pulmonary-bronchial arterial blood flow. *Chest*, 1976; 69:1.
6. Niewoehner, D.E.: Unilateral hyperlucent lung syndrome. In: Textbook of Pulmonary Diseases edited by G. Baum and Em. Wolinsky. p. 940, Little, Brown and Co, Boston, 1983, 3rd edition.
7. Gould, G.A., Maclean, A., Hayhurst, M.D., Macnee, W., Redpath, A.T., Warren, P.M., Lamp, D., Flenley, D.C.: Directly measured alveolar surface area to define emphysema correlates with diffusing capacity and quantitative CT scan in man. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986; 133:A 64.
8. Brun, J., Perrin — Fayolle, M., Koffman, J.: Hyperclartes Pulmonaires unilaterales sequellares de primo-infection tuberculeuse et discussion sur les limites du syndrome de Mac Leod. (Unilateral pulmonaty diaphanousness as sequellae of tuberculous primo-infection and discussion on boundaries of McLeod's syndrome). *J. Fran. Med. Chir. Thorac.*, 25(7) 785-96/Nov - Dec 71/IMD = 7205.

Κρίσεις δύσπνοιας με πυρετό σε νέα γυναίκα

Ν.Καρβουνάς, Γ.Αυγερινός, Β.Χαλκιάς, Δ.Ζαρίφης.

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Γυναίκα 30 ετών μη καπνίστρια, ιδιωτική υπάλληλος, προσήλθε το Δεκέμβριο του 1985 στο εξωτερικό ιατρείο αιτιώμενη κρίσεις δύσπνοιας από τετραμήνου συνοδευόμενες από βήχα με οροβλεννώδη απόχρεμψη και πυρετό. Η ασθενής επί πλέον ανέφερε ανορεξία, εύκολη κόπωση, καταβολή δυνάμεων και διάχυτα θωρακικά άλγη κατά τη διάρκεια των επεισοδίων. Η μέση διάρκεια των κρίσεων ανέρχονταν σε δέκα μέρες περίπου, ενώ στα μεσοδιαστήματα η άρρωστη ήταν ασυμπτωματική. Το Σεπτέμβριο του 1985, κατά τη διάρκεια ενός τέτοιου επεισοδίου επισκέφθηκε τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία Νοσοκομείου όπου σύμφωνα με την ακτινολογική έκθεση που είχε στα χέρια της, βρέθηκε πύκνωση υποκλειδία αριστερά, δερμοαντίδραση φυματίνης 2PPD RT 23 αρνητική και πτύελα για φυματοβακτηρίδιο σε άμεσες εξετάσεις αρνητικά. Χορηγήθηκε αντιφυματική αγωγή (INH, RIF, EMB) σε σωστές δόσεις την οποία η άρρωστη ελάμβανε μέχρι την προσέλευσή της σε μας (διάρκεια αγωγής 2,5 μήνες). Ατομικό ιστορικό: αλλεργική ρινίτιδα. Οικογενειακό ιστορικό: ελεύθερο.



Εικόνα 1

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Άτομο αρτιμελές, λεπτοσωματικού τύπου με έντονη αναπνευστική δυσφορία, χωρίς κυάνωση ή χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών. Σφ. 110/min, Αναπ. 25/min, ΑΠ 120/80, Θερμ. 37,7° C. Ακροαστικώς διαπιστώθηκαν άφθονοι μουσικοί ρόγχοι άμφω και παράταση της εκπνοής. Η λοιπή φυσική εξέταση ήταν φυσιολογική.

Διαγνωστικό Κέντρο ΙΚΑ Πειραιά



Εικόνα 2

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Γ. αίματος: Ht = 45%, Hb = 14,8 g/100 ml, Λευκά = 7.500, Πολυμ. = 50%, Λεμφ. = 40%, Ηωσιν. = 7%, Μεγ. μον. = 2%, Βασεοφ. = 1% Αιμοπετάλια = 250.000/mm³ T.K.E = 5 mm/h SGOT = 14 IU. (φ.τ. <19), SGPT = 11 U.I. (φ.τ. <16), χολερυθρίνη ολική = 0,6 mg%, αλκ. φωσ/ση = 34 μον (φ.τ. 20-45), Ουρία = 0,22 g% (φ.τ. 0,10-0,50), κρεατινίνη ορού = 0,80 mg% (φ.τ. 0,80-2), Ca αίματος = 8,5 mg% (φ.τ. 8,5-10,5), Ra test (-), IgE = 100IU. (φ.τ. έως 800), κύτταρα λύκου (-), αντιπυρηνικά αντισώματα (-), CRP (-), παρασιτολογική κοπράνων (-).

Ακτινογραφία θώρακος Δεκ. 85: Εικ.1. Τομογραφίες αριστερά Δεκ. 85: Εικ.2.

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΩΝ

Εικόνα 1. (Ακτ/α Θώρακος Δεκ. 85): Ανομοιογενής σκίαση (7 x 6cm) αριστερού μέσου πνευμονικού πεδίου συνεχόμενη με τη σύστοιχη πύλη με ασαφή όρια και χαρακτηριστικές κυψελιδικού τύπου βλάβης.

Εικόνα 2 (Τομογραφία Δεκ. 85): Τομή Νο 9. Επιβεβαιώνεται το κυψελιδικό στοιχείο με την ανάδειξη τυπικού αεροβρογχογραφήματος στο κατώτερο μέρος της σκίασης.

5. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΙΣΤΑ

1. *Ηωσινοφιλική πνευμονία ιδιοπαθής σε έδαφος ατοπίας:* Η ασθενής μας στη φυσική της εξέταση έχει εμφανώς αποφρακτική νόσο των πνευμόνων. Το εύρημα αυτό συνδυαζόμενο με τα διαλείποντα συμπτώματα, το ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας και τα αυξημένα ηωσινόφιλα στο αίμα, μας υποχρεώνουν να υποπτευθούμε βρογχικό άσθμα. Η ύπαρξη επεισοδίων πυρετού και η ανάδειξη κυψελιδικού τύπου παρεγχυματικής σκίασης μας οδηγούν στην αναζήτηση δεύτερης νόσου. Είναι γνωστό ότι στον ασθματικό πληθυσμό συχνά εμφανίζονται ηωσινοφιλικές διηθήσεις διαφόρων ειδών. Υπέρ αυτής της διάγνωσης είναι η έλλειψη συμπτωμάτων ανάμεσα στα επεισόδια και η καλή γενική κατάσταση της άρρωστης. Τα μέχρι τώρα όμως ευρήματα δεν είναι επαρκή για να τεθεί η διάγνωση της ηωσινοφιλικής πνευμονίας, δεδομένου ότι ατοπικά άτομα με άσθμα μπορούν ν' αυξήσουν τα ηωσινόφιλά τους κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε άλλης αναπνευστικής νόσου που προκαλεί την πύκνωση.

2. *Δευτεροπαθής ηωσινοφιλική πνευμονία σε αντιφυματικά φάρμακα:* Είναι γνωστό ότι η ισονιαζίδη και το PAS είναι ανάμεσα στα φάρμακα που ενέχονται για ηωσινοφιλικές διηθήσεις. Εναντίον αυτής της σκέψης είναι το γεγονός ότι η άρρωστη είχε πύκνωση κατά την έναρξη της θεραπείας.

3. *Βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση:* Είναι μια μορφή ηωσινοφιλικής πνευμονίας που βρίσκεται κατ'εξοχήν σε ατοπικούς ασθματικούς. Η ακτινολογική όμως εικόνα της ασθενούς διαφέρει από τις ομοιογενείς, συνήθως συμπαγείς, σκιάσεις της ασπεργίλλωσης που οφείλονται σε πλήρωση των βρόγχων από εκκρίσεις υψηλού ιξώδους. Η βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση πολύ συχνή σε άλλα κλίματα είναι σπάνια στη χώρα μας.

4. *Φυματίωση:* Στην αρχική διερεύνηση, όταν διαπιστώθηκε η υποκλειδία πύκνωση, η σκέψη της φυματίωσης παρά την αρνητική Mantoux ήταν σωστά αρκετά ψηλά στη λίστα. Στη δική μας όμως μεταγενέστερη αξιολόγηση η φυματίωση θα μπορούσε να εξηγήσει την εικόνα μόνο εάν δεχόμασταν ότι η ασθενής παρουσίαζε παρά τη θεραπεία επιδείνωση της ακτινολογικής της εικόνας και επέκταση της κυψελιδικού τύπου βλάβης προς το μέσο πνευμονικό πεδίο. Μια τέτοια εξελισσόμενη μορφή φυματίωσης θα περίμενε κανείς να συνοδεύεται από εντυπωσιακά συστηματικά συμπτώματα και εντόνως θετικά πτύελα για βακίλους Koch στο άμεσο παρασκεύασμα.

5. *Επαναλαμβανόμενες πνευμονίες:* Επαναλαμβανόμενα επεισόδια κοινών μικροβιακών πνευμονιών μπορούν να συμβούν σε άτομα με προϋπάρχουσα ανατομική βλάβη (βρογχεκτασίες, αδένωμα). Η ακτινο-

λογική εικόνα και η έλλειψη προηγούμενων συμπτωμάτων είναι εναντίον αυτών των διαγνώσεων.

6. *Μη Hodgkin Λέμφωμα:* Μπορεί να εμφανισθεί με σκίαση κυψελιδικού τύπου με βρογχογράμμα. Η θέση της σκίασης μας εμποδίζει να δούμε σωστά την αριστερή πύλη όσον αφορά την ύπαρξη ή μη διόγκωσης αδένων. Η γενική κατάσταση της άρρωστης είναι ενάντια σ' αυτή τη διάγνωση.

7. *Κοκκιωμάτωση του Wegener:* Θα πρέπει να μπει στη Δ.Δ. λίστα λόγω του πυρετού και της σκίασης που δε φαίνεται να οφείλεται σε λοίμωξη ή σε νεόπλασμα. Η ακτινολογική εικόνα όμως δεν είναι τυπική για Wegener και λείπουν οι άλλες εντοπίσεις (ανώτερο αναπνευστικό και νεφρός).

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

1. Αναζήτηση προηγούμενου ακτινολογικού ελέγχου (επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη μικρής 2 x 3cm πυκνωτικής εστίας υποκλειδία αριστερά, σε θέση άσχετη με την νέα πύκνωση).

2. Εξέταση πτυέλων για ηωσινόφιλα (σε νωπό παρασκεύασμα βρέθηκαν 15-20 ηωσινόφιλα κ.ο.π.).

3. Χρώση πτυέλων κατά Gram (δεν βρέθηκαν παθογόνοι μικροοργανισμοί).

4. Εξέταση πτυέλων για ασπέργιλλο (αρνητική).

5. Οροαντίδραση για ασπέργιλλο (αρνητική).

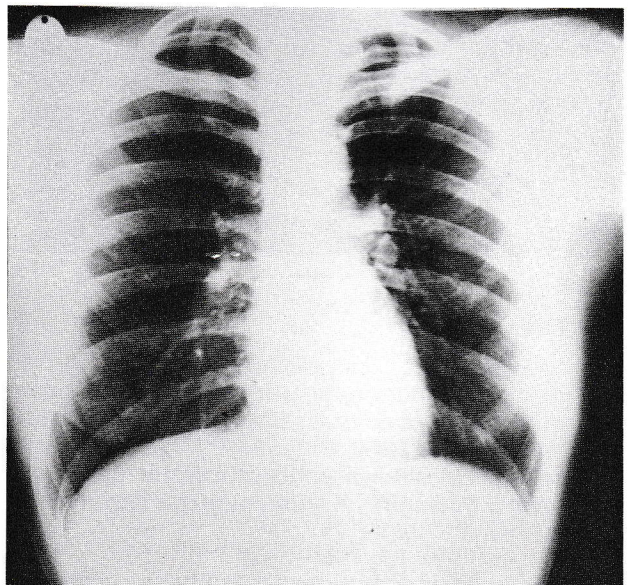
6. Σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή (δεν έγινε στο Ε.Ι. λόγω της υποψίας της φυματίωσης, αργότερα επιβεβαιώθηκε σπιρομετρικά η διάγνωση της αναστρεπτής απόφραξης).

7. Επανάληψη της δερμοαντίδρασης φυματίνης 2PPD RT 23 (αρνητική).

8. Βρογχοσκόπηση με βρογχοκυψελιδική έκπλυση, λήψη δειγμάτων ψήκτρας για B. Koch, μύκητες, κυτταρολογική.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

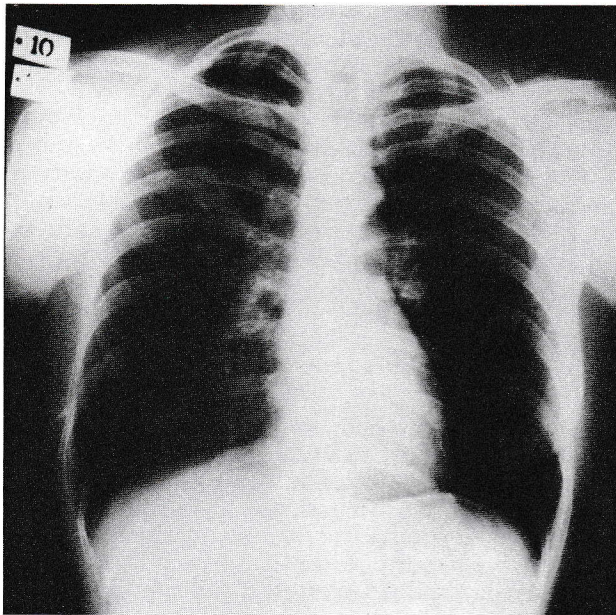
Η άρρωστη αρνήθηκε εισαγωγή στο Νοσ/μείο και αντιμετωπίστηκε από Ε.Ι. με tab. Μεθυλπρεδνιζολόνης των 16mg, μια ημερησίως για μια βδομάδα μετά το πέρας της οποίας η ακτινογραφία θώρακα ήταν αρνητική (Εικ. 3). Στο σημείο αυτό διακόπηκε η αντι-



Εικόνα 3

φυματική αγωγή και η κορτιζόνη προοδευτικά.

Η άρρωστη παρέμεινε ασυμπτωματική για δύο μήνες και επανεμφανίσθηκε με νέο επεισόδιο δύσπνοιας, συριγμού, βήχα και με παρόμοια ως άνω ακροαστικά ευρήματα και η ακτινογραφία της (Εικ. 4)



Εικόνα 4

εμφάνισε πολλαπλές ασαφώς αφοριζόμενες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις στο δεξιό άνω πνευμονικό πεδίο. Τέσσερις μέρες μετά τη νέα χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης η ασθενής ήταν ασυμπτωματική με αρνητική ακτινογραφία θώρακος.

7. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Σύνδρομο Loeffler

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πορεία της νόσου επιβεβαιώνει την αρχική διάγνωση της ιδιοπαθούς ηωσινοφιλικής πνευμονίας (Σ. Loeffler) σε έδαφος ατοπικού άσθματος. Έχουμε διαπιστώσει πλέον, μεταναστευτικές πυκνώσεις σε άρρωστο με ατοπία, αναστρεπτή αποφρακτική αναπνευστική νόσο, αυξημένα ηωσινόφιλα στο αίμα και στα πτύελα, με θεαματική ανταπόκριση στα κορτικοειδή. Έλλειψη συμμετοχής άλλων οργάνων βοηθά να αποκλεισθούν αγγειϊτίδες τύπου Churg-Strauss ή οζώδους πολυαρτηρίτιδας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η συγκεκριμένη άρρωστη σε καμιά περίοδο δεν είχε συμπτώματα ή σημεία άσθματος χωρίς συγχρόνως να εμφανίζει πνευμονικές διηθήσεις. Τις περισσότερες φορές οι άρρωστοι που εμφανίζουν τις ηωσινοφιλικές διηθήσεις έχουν γνωστό άσθμα από καιρό και παρουσιάζουν συχνά αμιγείς κρίσεις άσθματος χωρίς υποχρεωτικά να έχουν την κάθε φορά ακτινολογικά ευρήματα με ηωσινοφιλικές διηθήσεις.

Σαν πνευμονικό διήθημα με ηωσινοφιλία μπορεί να

χαρακτηρισθεί κάθε παρεγχυματική σκίαση που συνοδεύεται, από ηωσινοφιλία είτε στο αίμα είτε στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η ομάδα των νόσων που περιλαμβάνεται κάτω απ' αυτό τον τίτλο είναι μεγάλη και ανομοιογενής. Η βασική διαίρεση που προτείνεται από τους Fraser και Parre βασίζεται σε τροποποίηση προηγούμενης διαίρεσης του Citro¹ και αναφέρεται σε τρεις μεγάλες ομάδες νοσημάτων. Η πρώτη περιλαμβάνει την ιδιοπαθή ηωσινοφιλική νόσο του πνεύμονα (το γνωστό σύνδρομο Loeffler, τη χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία και το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο). Η δεύτερη περιλαμβάνει δευτεροπαθή ηωσινοφιλικά διηθήματα από συγκεκριμένη γνωστή αιτιολογία (φάρμακα, μύκητες, παράσιτα κλπ) και η τρίτη περιλαμβάνει την ηωσινοφιλική πνευμονική νόσο που συνοδεύει κολλαγονώσεις και αγγειϊτίδες (Wegener, αλλεργική κοκκιωμάτωση, οζώδης πολυαρτηρίτις κλπ).

Η ταξινόμηση όμως που περισσότερο είναι χρήσιμη στην περίπτωση μας είναι αυτή που χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα ο Crofton^{2,3} στην οποία τα ηωσινοφιλικά διηθήματα χωρίζονται σε ομάδες με βάση την κλινική εικόνα. Ο Crofton που έχει εργαστεί ιδιαίτερα πάνω στο θέμα ξεχωρίζει σαν ιδιαίτερη οντότητα τις ηωσινοφιλικές πνευμονίες στους ασθματικούς. Σε μια ανάλυση πάνω στο θέμα αυτό ο Scadding⁴ αναφέρει πως οι πλείστοι των εξωγενών ασθματικών στην Μ. Βρετανία εμφανίζονται με βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση ενώ στο ενδογενές άσθμα οι ηωσινοφιλικές πνευμονίες στο μεγαλύτερο τους ποσοστό δεν έχουν σχέση με τον ασπέργιλλο. Η ηωσινοφιλία εμφανίζει μεγάλη διακύμανση όσον αφορά την συχνότητα της στις διάφορες χώρες. Σ' ένα άρθρο από την Αυστραλία με 5.700 ασθματικούς⁵ (Ford 1965) το ποσοστό των αρρώστων με ασθματική ηωσινοφιλία ήταν 35%. Η σπανιότητα της βρογχοπνευμονικής ασπεργίλλωσης έχει επίσης επισημανθεί.

Μια πρόσφατη και πολύ χρήσιμη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση στο πρόβλημα γίνεται από τον J. M. Seidman στην κλινικοπαθολογική συζήτηση (περίπτωση 23-1984) του New England Journal of Medicine⁶.

Στην περίπτωση αυτή όπως και στη δική μας περίπτωση τέθηκε εύκολα η διάγνωση της ηωσινοφιλικής πνευμονίας σε έδαφος άσθματος.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης έγινε εκεί με διαβρογχική βιοψία, αλλά συζητούνται εκτενώς τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα συντηρητικότερης (διαγνωστικό κριτήριο σε κορτιζόνη) και επιθετικότερης (ανοικτή βιοψία) αντιμετώπισης.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Citro, L.A., Gordon, M.E. and Miller, W.T.: Eosinophilic lung disease (or how to slice P.I.E.) *Am. J. Roentgenol.*, 1973; 117:787.
2. Crofton, J.W., Livingstone, J.L. Oswald, M.C., Roberts, A.T.M.: Pulmonary Eosinophilia. *Thorax*, 1952; 7:1.
3. Crofton, J.W., Douglas, A.: Pulmonary Eosinophilia. In: *Respiratory Disease* ed Blackwell, 1981; p. 516.
4. Scadding, J.G.: Eosinophilia infiltrations of lungs in asthmatics. *Proc. Roy Soc. Med.* 1971; 64:78.
5. Ford, R.M.: Transient pulmonary eosinophilia and asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1965; 93:797.
6. Joel M. Seidman and Richard L. Kradin: A 62-Year-Old Woman with Asthma and Pulmonary Infiltrates. *N. Engl. Jour. of Med.*, 1984; 310:1518.

ΚΡΙΣΗ ΒΙΒΛΙΟΥ**ΔΗΜΗΤΡΗ ΓΚΙΟΥΛΕΚΑ: Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ
ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ**

University Studio Press, Θεσ/νίκη 1986

Στην Ελλάδα η επιστημονική βιβλιογραφία είναι γενικά πτωχή. Ειδικότερα το άσθμα δεν είχε μέχρι πρόσφατα αποτελέσει θέμα ιδιαίτερου προβληματισμού. Δεν είναι λοιπόν περίεργο που η ενημέρωση των Ελλήνων γιατρών πάνω στην πάθηση εξακολουθεί να είναι ελλιπής. Η έκδοση της μονογραφίας του Επίκουρου καθηγητή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κ. Δ.Γ. Γκιουλέκα έρχεται να αναπληρώσει ένα σημαντικό κενό.

Το βιβλίο απευθύνεται σε γιατρούς πνευμονολόγους και άλλων ειδικοτήτων που ενδιαφέρονται να ενημερωθούν σέ πρόσφατα δεδομένα για το άσθμα και να γνωρίσουν τις σύγχρονες ερευνητικές κατευθύνσεις. Σαυτό βοηθά και η διεξοδική βιβλιογραφία (283 αναφορές) που επισυνάπτεται. Παρόλο που το κύριο βάρος, όπως φαίνεται από τον τίτλο του βιβλίου είναι στην Παθογένεια του άσθματος, οι συνάδελφοι χωρίς ειδικά ενδιαφέροντα επί του θέματος θα βρουν πολλά χρήσιμα σημεία, όπου η παθογένεια συσχετίζεται επιτυχημένα με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα δίνοντας απαντήσεις σε πρακτικά ερωτήματα.

Το βιβλίο χωρίζεται σε 7 κεφάλαια. Μετά την εισαγωγή, το 2ο κεφάλαιο αναφέρεται στον ορισμό του βρογχικού άσθματος σύμφωνα με τις απόψεις συνδυασμού του αποφρακτικού και αναστρέψιμου χαρακτήρα της βλάβης των αεραγωγών. Στο 3ο κεφάλαιο αναπτύσσονται τα κύρια χαρακτηριστικά του άσθματος δίνοντας ιδιαίτερη σημασία στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Στο 4ο κεφάλαιο επιχειρείται μια εκτεταμένη και όσο το δυνατό πιο πλήρης αναφορά

στα ερεθίσματα πρόκλησης της πάθησης αρχίζοντας από τις ουσίες που προκαλούν μη ειδική υπεραντιδραστικότητα μέχρι την επίδραση των εισπνεομένων αλλεργιογόνων και τη δημιουργία της αλλεργικής αντίδρασης καθώς και την ταξινόμηση των επαγγελματικών αιτιών. Το 5ο κεφάλαιο είναι ενδιαφέρον για τους Έλληνες πνευμονολόγους αλλά και ειδικευμένους γιατρούς όπου ο συγγραφέας αναπτύσσει τις δραστηριότητες του ανοσολογικού συστήματος αρκετά διεξοδικά και τις συνδυάζει με την ανοσολογική απάντηση στην περίπτωση του άσθματος. Στη συνέχεια γίνεται μια προσπάθεια παράθεσης των νέων απόψεων ως προς την παθογένεια ξεκινώντας από την έκκριση των μεσολαβητικών ουσιών και την εξάρτησή της από διάφορους παράγοντες μέχρι τη νευρογενή ρύθμιση της ασθματικής αντίδρασης και τη δραστηριότητα των νευρογενών υποδοχέων. Τέλος, στο 6ο και 7ο κεφάλαιο περιληπτικά αναφέρονται οι δοκιμασίες πρόκλησης των αεραγωγών, ωρισμένα στοιχεία επί της πνευμονικής λειτουργίας στην πάθηση, η ρινίτιδα και το παιδικό άσθμα.

Σε μια σύντομη μονογραφία δεν μπορούν να αναφερθούν εν εκτάσει τα θέματα τα σχετικά με τη δημιουργία των φλεγμονωδών φαινομένων και τη δράση των φλεγμονωδών κυττάρων. Όμως νομίζουμε ότι θα είναι πολύ χρήσιμο η ελληνική πνευμονολογική επιστήμη να πλουτισθεί με μια διεξοδικότερη διαπραγμάτευση του προβλήματος της φλεγμονής των αεραγωγών και τη σχέση της με το βρογχικό άσθμα.

Πιστεύουμε ότι «Η Παθογένεια του Βρογχικού Άσθματος» είναι μια πολύ χρήσιμη βιβλιογραφική προσφορά και ελπίζουμε να γίνει αφετηρία μιας συστηματικότερης και συνεχούς παρουσίασης των προβλημάτων του άσθματος στην ελληνική ιατρική κοινότητα.

Ν.Γεωργάτου—Παπαγεωργίου
10η Κλινική Ν.Ν.Θ.Α.

Δ' ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΑΘΗΝΑ 10 — 13 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 1987

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ΧΙΛΤΟΝ

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ : ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ: — ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
— ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ ΚΑΙ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΉΩΡΑΚΟΣ
— ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

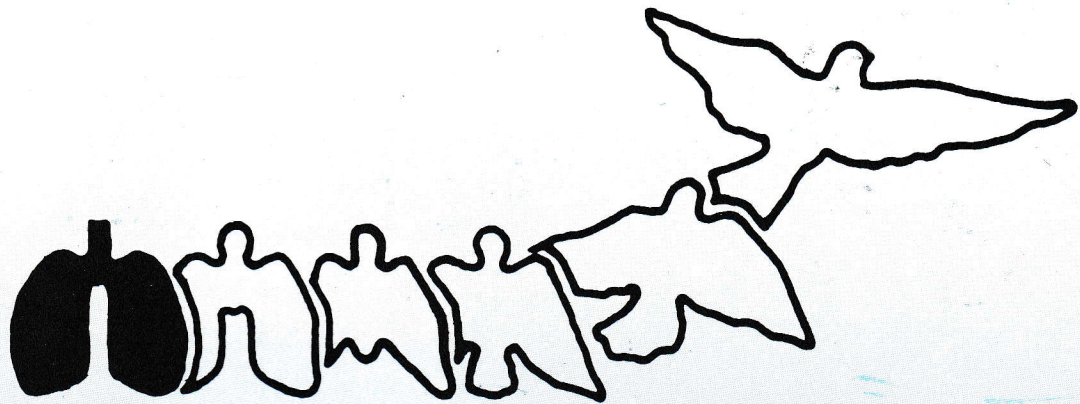
ΘΕΜΑΤΑ: Κ Α Π Ν Ι Σ Μ Α
Α Τ Μ Ο Σ Φ Α Ι Ρ Ι Κ Η Ρ Υ Π Α Ν Σ Η

Ελεύθερες Ανακοινώσεις γίνονται δεκτές έως την 31η Οκτωβρίου 1987

Η ταχυδρομική παραλαβή των περιλήψεων γίνεται από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Παπαδιαμαντοπούλου 4, Αθήνα.

Θα απονεμηθούν τα εξής βραβεία.

1. **ΕΙΔΙΚΟ ΒΡΑΒΕΙΟ** 150.000 δραχμές.
Στην καλύτερη μελέτη είκοσι δακτυλογραφημένων σελίδων που θα υποβληθεί μέχρι την 31η Οκτωβρίου με θέμα: «Η ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΣΗΜΕΡΑ»
2. **ΔΥΟ ΒΡΑΒΕΙΑ** 50.000 δρχ. το καθένα
Στην καλύτερη κλινική και την καλύτερη πειραματική εργασία του Συνεδρίου.



zaditen®

(Ketotifen)

Η προφυλακτική αγωγή του βρογχικού άσθματος

Προφυλάξεις: Τα ήδη χρησιμοποιούμενα αντιασθματικά φάρμακα δεν πρέπει να διακόπτονται ποτέ αποτόμως όταν αρχίζει η μακροχρόνια θεραπεία με το Zaditen. Αυτό αφορά κυρίως τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και ACTH λόγω της πιθανής αναπτύξεως φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας στους εξαρτημένους από τα στεροειδή ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές η ανάκτηση φυσιολογικής αδρενούποφυσεικής αντιδράσεως στο Stress μπορεί να χρειασθεί μέχρι ένα χρόνο. Αν μεσολαβήσει παρεμπόδιση λοίμωξη η θεραπεία με το Zaditen πρέπει να συμπληρωθεί με ειδική αντιλοιμώδη αγωγή. Κατά τις πρώτες ημέρες της χορηγήσεως του Zaditen οι αντιδράσεις του ασθενούς μπορεί να επηρεασθούν. Επιβάλλεται συνεπώς προσοχή στις περιπτώσεις οδηγήσεως οχημάτων χειρισμού μηχανών κ.λ.π. Μολονότι δεν υπάρχει καμία απολύτως ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, το Zaditen - όπως άλλωστε και όλα τα νέα φάρμακα - δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες παρά σε εξαιρετικές μόνο περιπτώσεις. Όπως όλα τα φάρμακα το Zaditen πρέπει να φυλάγεται μακριά από τα παιδιά.

Αλληλεπιδράσεις: Το Zaditen δυνατόν να ενισχύσει την δράση των κατευναστικών, των υπνωτικών, των αντιισταμινικών και του οιοπνεύματος. Μια αναστρέψιμη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που ελάμβαναν το Zaditen ταυτοχρόνως με αντιδιαβητικά φάρμακα από το στόμα παρατηρήθηκε σε μερικές περιπτώσεις. Για τον λόγο αυτό πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός αυτός των φαρμάκων έως ότου δοθεί ικανοποιητική εξήγηση στο φαινόμενο.

Παρενέργειες: Κατευναστική δράση και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ξηρότητα του στόματος και ελαφρά ζάλη δυνατόν να εμφανισθούν κατά την έναρξη της θεραπείας, συνήθως όμως υποχωρούν αυτομάτως σε λίγες ημέρες.

Οι ασθενείς που έχουν την τάση να παρουσιάζουν εύκολα κατευναστική επίδραση θα πρέπει να αρχίζουν την θεραπεία με 1 λήψη ημερησίως (το βράδυ) για τις πρώτες μέρες.

Δοσολογία: Παιδιά. Σιρόπι: 2-4 ετών: 2 ml (0,4 ml) δύο φορές ημερησίως. 4 ετών και άνω: 5 ml (1 mg) δύο φορές ημερησίως. Εάν η θεραπευτική ανταπόκριση μετά 4 εβδομάδες θεραπείας είναι ανεπαρκής, η απλή δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 1/2 δισκίο. Ενήλικες: 1 δισκίο 2 φορές ημερησίως. Εάν υπάρχει ανάγκη η δόση μπορεί να διπλασιασθεί. Σε ασθενείς ευαίσθητους στην καταστολή, συνιστάται μια προοδευτική αύξηση κατά την διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας.

Συσκευασία: Σιρόπι (1 mg/5 cc): Φιάλες των 100 cc. Δισκία (1 mg): Κουτιά των 30.

Αντενδείξεις: Ουδεμία γνωστή μέχρι σήμερα.



SANDOZ (HELLAS) A.E.B.E.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΟΥ ΟΙΚΟΥ SANDOZ s.a. ΕΛΒΕΤΙΑΣ

Εθνική οδός αρ. 1, 12ο χλμ.
144 51 Μεταμόρφωση Αττικής

Για περισσότερες πληροφορίες
αποταθείτε στο τηλ. 2811 712

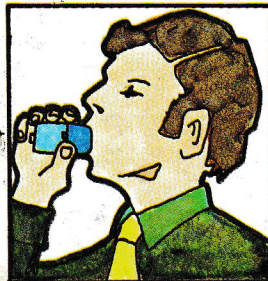
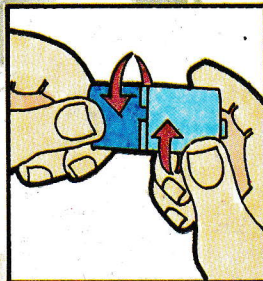
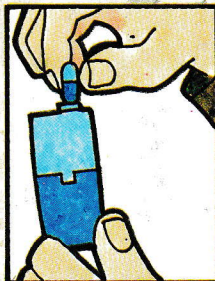
άσθμα χρόνια βρογχίτιδα



ΕΙΣΠΝΟΕΣ

1. Salbutamol
(Aerolin Rotacaps)
2. Beclomethasone
(Becotide Rotacaps)

ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ



ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΕΣ

ΗΛΙΚΙΑ	AEROLIN ROTACAPS	BECOTIDE ROTACAPS
Παιδιά	200mcg × 4 φορές	100mcg × 4 φορές
Ενήλικες	400mcg × 4 φορές	200mcg × 4 φορές

Αντενδείξεις - Προφυλάξεις - Παρενέργειες

Όταν η διάρκεια του αποτελέσματος των εισπνοών Aerolin μειωθεί κάτω των 3 ωρών, χρειάζεται συμπληρωματική θεραπεία. Χορηγείται με προσοχή σε θυρεοειδίωση, τρόμος των σκελετικών μυών και αύξηση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να συμβούν, ιδιαίτερα με τα δισκία. Κατά την εγκυμοσύνη ας αποφεύγεται στους πρώτους 3 μήνες και στους πρώτους 6 μήνες σε επαπειλούμενη αποβολή, Ισχύουν όλες των κορτικοστεροειδών. Πριν την αναγραφή η ανάγνωση των οδηγιών αναγραφής είναι απαραίτητη.

Glaxo α.ε.β.ε.

Λ. Ιωνίας 226, 111 44 Αθήνα