

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 2 • ΤΕΥΧΟΣ 2  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 1988

ΑΘΗΝΑ  
ATHENS

PNEUMON • VOL 2 • No 2  
OCTOBER - DECEMBER 1988



# 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 αδρενοϋποφυσεϊκής αντιδράσεως στο Stress μπορεί να χρειασθεί μέχρι ένα χρόνο. Αν μεσολαβήσει παρεμπόδιουσα 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 καμιά 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 αντισταμινικών και του οινοπνεύματος. 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

# 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

### Υπεύθυνοι έκδοσης

Ζ.ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗ · Α.ΒΑΡΕΛΑ  
Μιχαλακοπούλου 117, Αθήνα  
ΤΗΛ.: 7757.290 — 7712.747

Διευθυντές Σύνταξης  
Υπεύθυνοι Ερευνητικών Εργασιών  
Υπεύθυνοι Εκπαιδευτικής Ύλης

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

Επιμέλεια έκδοσης: Φ. ΤΡΥΦΩΝΙΔΗΣ

### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα  
Βαγενάκης Απόστολος  
Βεσλεμές Μαρίνος  
Γκιουλέκας Δημήτρης  
Gautier Henry  
Green Malcolm  
Jammes Yves  
Καρατζάς Νίκος  
Κονταξής Αργύρης  
Κωνσταντόπουλος Σταύρος  
Macklem Peter  
Milic-Emili 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  
Ρουσσος Χαράλαμπος  
Σιδεράς Δημήτρης  
Τρακόπουλος Γεώργιος

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

Επιστημονική Αλληλογραφία  
Συνδρομές — Διαφημίσεις  
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ  
Παπαδιαμαντοπούλου 4  
Αθήνα 115 28  
τηλ.: 7211.845

Ετήσιες συνδρομές: Εσωτερικού δρχ. 2.000  
Μέλη ΕΠΕ — ΕΒΕ δρχ. 1.000  
Ειδικευόμενοι-Φοιτητές δρχ. 1.000  
Εταιρείες · Οργανισμοί δρχ. 4.000  
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 ορίσθηκαν 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 θά 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). Στο τέλος των περιλήψεων να αναγράφονται 5 τουλάχιστον λέξεις κλειδιά.

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»  
ΠΑΠΑΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ 4  
ΑΘΗΝΑ 115 28**

### 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

Z.DELIGIANNIS · A.VARELA  
117 Michalacopoulou street,  
Athens 115 27, Greece  
TEL.: 7757.290 — 7712.747

### Editors

### Associate Editors

C. MELISSINOS — P. BECHRAKIS  
N. SIAFAKAS — E. ZACHARIADIS  
A. RASIDAKIS — M. ALCHANATIS

Edited by F. TRIFONIDIS

---

## EDITORIAL BOARD

---

Anagnostopoulou Nina	Athens	Michalis Alkis	Athens
Vagenakis Apostolos	Patra	Moulopoulos Spyros	Athens
Vesslemes Marinou	Athens	Papavassiliou Kostas	Athens
Gioulekas Dimitris	Thessaloniki	Papadakis Emmanouil	Athens
Gautier Henry	Paris	Papa Ioli	Athens
Green Malcolm	London	Patakas Dimitris	Thessaloniki
Jammes Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Karatzas Nicos	Athens	Rigos Dimitris	Thessaloniki
Kontaxis Argiris	Athens	Roussos Charis	Athens
Konstantopoulos Stavros	Giannena	Sideris Dimitris	Athens
Macklem Peter	Montreal	Trakopoulos George	Athens
Milic-Emili Joseph	Montreal		

---

### Address:

PNEUMON  
Medical Journal  
4 Papadiamantopoulou str.,  
Athens 115 28  
Greece  
Tel.: 7211.845

### Annual Subscriptions

Greece	Dr. 2.000
Members of the Societies	Dr. 1.000
Interns - Medical students	Dr. 1.000
Societies · Libraries	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. Key Words: No less than five.

**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., T'rop 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, 4 Papdiamantopoulou st., Athens 115 28, 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 τή σύνταξη

Πόσο ασφαλής (ή πόσο επικίνδυνη)  
είναι η χρήση αμιάντου σήμερα;  
Σταύρος Ηρ. Κωνσταντόπουλος \_\_\_\_\_ 58

Η ατμοσφαιρική ρύπανση και οι πνεύμονές μας:  
Ο ρόλος του πνευμονολόγου  
Margaret R. Becklake M.D. \_\_\_\_\_ 62

## ειδικό άρθρο

Χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος:  
Ορισμός και παρατηρήσεις στους μηχανισμούς  
απόφραξης των αεραγωγών  
Gordon L. Snider \_\_\_\_\_ 73

## πρωτότυπες εργασίες

Η φουροσεμίδα βελτιώνει την ενδοπνευμονική διαφυγή  
ανακατανέμοντας το αίμα της πνευμονικής κυκλοφορίας  
Σ. Ζακυνθινός, Γ. Μπαλτόπουλος, Χ. Ρούσσος \_\_\_\_\_ 80

## ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Μέση πυώδης ωτίτιδα με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις  
και συμμετοχή των πνευμόνων  
Γ. Γεωργιάδης, Α. Λούκος, Κ. Μανδραγός,  
Ε. Παπαγεωργίου, Κ. Χρηστίδης, Χρ. Ρούτση, Ε. Κοντάκη  
και Π. Μπεχράκης \_\_\_\_\_ 96

# Contents

## editorial

How safe (or how dangerous) is the use  
of asbestos today?  
Stavros Konstantopoulos \_\_\_\_\_ 58

Air pollution and our lungs:  
the pneumologist's role  
Margaret R. Becklake M.D. \_\_\_\_\_ 62

## special article

Chronic obstructive pulmonary disease:  
A definition and reflections on the mechanisms  
of airflow obstruction  
Gordon L. Snider \_\_\_\_\_ 66

## original articles

Furosemide improves the intra pulmonary  
shunt redistributing the pulmonary circulation  
S. Zakyntinos, G. Baltopoulos, Ch. Roussos \_\_\_\_\_ 91

## case reports

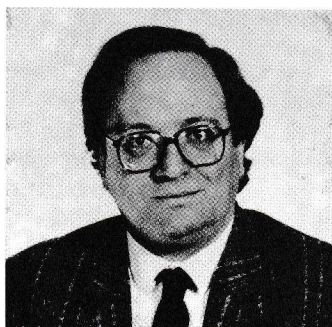
## **Πόσο ασφαλής (ή πόσο επικίνδυνη) είναι η χρήση αμιάντου σήμερα;**

Μέχρι πριν 30 χρόνια περίπου η χρήση του αμιάντου ήταν μάλλον ανεξέλεγκτη. Ετσι, πυκνότητες σε χώρους εξόρυξης και επεξεργασίας αμιάντου, 5-15 ίνες/cm<sup>3</sup> ήταν συνήθεις και 30/cm<sup>3</sup> όχι αδιανόητες<sup>1</sup>. Σήμερα το όριο ασφαλείας είναι στις περισσότερες χώρες του κόσμου 1 ίνα/cm<sup>3</sup>, όμως εξακολουθούμε να βλέπουμε θανάτους από κακόηθες μεσοθηλίωμα ή βρογχογενές καρκίνωμα από αμιάντο. Αυτό γιατί και τα δύο, ιδίως το μεσοθηλίωμα, εκδηλώνονται δεκαετίες μετά την έκθεση. Οι σημερινοί θάνατοι, δηλαδή, οφείλονται κατά κανόνα στην αλόγιστη χρήση του ως πριν 30-40 χρόνια.

Ετσι, το ερώτημα είναι όχι αν ο αμιάντος προκαλεί νεοπλασίες, αυτό είναι αναμφισβήτητο, αλλά αν υπάρχει κίνδυνος με τις σημερινές συνθήκες εργασίας ή μάλλον καλύτερα, αν ο κίνδυνος αυτός μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτός (acceptable risk). Διότι, «μη κίνδυνος» (no risk) δεν υπάρχει σε καμιά δραστηριότητα της καθημερινής ζωής.

Ο αμιάντος χρησιμοποιείται από τα αρχαία χρόνια αλλά η χρήση του πήρε εκρηκτικές διαστάσεις κατά και μετά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, κυρίως σαν θερμομονωτικό και ενσωματωμένος στο τσιμέντο (αμιαντοτσιμέντο). Υπάρχουν όμως και άλλες χρήσεις λιγότερο γνωστές (υλικά συσκευασίας, υφάσματα, πλαστικά, φρένα αυτοκινήτων κ.ά.). Η τεράστια αυτή χρήση του αμιάντου γίνεται αν και είναι γνωστό και αναμφισβήτητο ότι ο αμιάντος προκαλεί καλοήθεις νοσολογικές οντότητες (υπεζωκοτικές συλλογές, υπερζωκοτικές αποτιτανώσεις) καλοήθεις αλλά όχι πάντα καλής πρόγνωσης (πνευμονική ίνωση) και το σημαντικότερο κακοήθεις (βρογχογενές καρκίνωμα, κακόηθες μεσοθηλίωμα, ίσως νεοπλασίες άλλων οργάνων). Η συσχέτιση του αμιάντου με νεοπλασίες είναι αυτή που κάνει τον αμιάντο να διαφέρει από τα άλλα αίτια πνευμονοκονιώσεων, που μπορεί να σκοτώνουν από αναπνευστική ανεπάρκεια, αλλά δεν προκαλούν νεοπλασίες. Και το χειρότερο είναι ότι για τη μία από αυτές, το μεσοθηλίωμα, δεν υπάρχει ελάχιστη δόση, ούτε ελάχιστος χρόνος απαιτούμενος για την ανάπτυξη του, αν και συνήθως εμφανίζεται μετά βαριά, παρατεταμένη έκθεση. Και ακόμη κάτι που τρομάζει, το μεσοθηλίωμα συνήθως εμφανίζεται 2-3 δεκαετίες μετά

## **How safe (or how dangerous) is the use of asbestos today?**



Until 30-40 years ago there was very vague control of the use of asbestos. Fiber concentrations of 5-15/cm<sup>3</sup> were the rule in the working place and concentrations as high as 30 fiber/cm<sup>3</sup> were not that unusual<sup>1</sup>. Today, in most countries, the accepted asbestos fiber concentration is one/cm<sup>3</sup> air. Still, even today, we witness deaths from asbestos related neoplasias; malignant mesothelioma and bronchogenic

carcinoma. This is because for both, especially for mesothelioma, there is a latent period of several decades from the exposure to the overt disease. Therefore it is very likely that these deaths are related to the wide use of asbestos 30-40 years ago.

The question that arises today is not whether or not asbestos is carcinogenic; this is undisputable. The question is if there can be safe use of asbestos under the present circumstances, which call for very prudent use with specific protection measures. It is obvious that we are not talking about "no risk" but merely about "acceptable risk" since there is practically no activity in life with "no risk".

The use of asbestos dates back more than 3.000 years, but it was only during the industrial revolution and even more during and after the world war II that its use became widespread. It is used mainly as asbestos cement and as insulation material. There are also other, less well known, uses as in textile industry, for disc brakes in the automobile industry, etc. This wide use has taken place in spite of the growing awareness of the health risks involved. It is now established that asbestos causes benign (pleural effusion, pleural plaques), less benign (diffuse interstitial fibrosis) and malignant diseases (bronchogenic carcinoma, malignant mesothelioma and possibly tumors of other organs). The carcinogenic properties of asbestos make this material differ from the other causes of pneumoconiosis which can kill from respiratory failure but are not directly implicated for carcinogenesis. Furthermore, asbestos related neoplasia and more specifically mesothelioma has two very annoying properties; there is no threshold, no minimum time of exposure required for its development, and also the time between exposure and overt disease is usually 2-3

την έκθεση σε αμίαντο. Όλα αυτά έχουν δημιουργήσει ένα μεγάλο φόβο στο γενικό πληθυσμό. Είναι δικαιολογημένος αυτός ο φόβος; Για να δοθεί απάντηση σ' αυτό πρέπει κανείς να απαντήσει στα ακόλουθα ερωτήματα: 1) Είναι όλοι οι τύποι αμιάντου επικίνδυνοι; 2) Ποιοι κινδυνεύουν από τον αμίαντο; 3) Πώς μπορεί, αν μπορεί, να αποτελέσει η χρήση αμιάντου αποδεκτό κίνδυνο; Η απάντηση στα ερωτήματα αυτά ενδιαφέρει ιδιαίτερα την Ελλάδα, γιατί είμαστε η κύρια αμιαντοπαραγωγός χώρα της ΕΟΚ, ενώ στη χώρα υπάρχουν και μεγάλες βιομηχανίες αμιαντοσιμέντου.

Για να απαντήσουμε το πρώτο ερώτημα πρέπει να θυμήσουμε ότι αμιάντος είναι γενικός όρος για διάφορα ινώδη προϊόντα πυριτιούχων ορυκτών, που σαν κοινό γνώρισμα έχουν την αντίσταση στην υψηλή θερμοκρασία. Υπάρχουν δύο ομάδες αμιαντούχων ορυκτών: οι οφιολίθιοι (σερπεντίνες) και οι αμφίβολοι. Στους πρώτους ανήκει μόνο ο χρυσότυλος (λευκός αμίαντος), ενώ στους δεύτερους ο κροκιδόλιθος, ο αμοσίτης, ο ανθοφυλλίτης, ο τρεμολίτης και άλλοι. Οι δύο ομάδες έχουν πολύ διαφορετικά αεροδυναμικά χαρακτηριστικά. Οι ίνες οφιολίθου είναι σγουρές και έτσι λιγότερο αεροδυναμικές από τους αμφίβολους που μοιάζουν με δόρυ, με ακόντιο, και έτσι ενσφηνώνονται πολύ εύκολα στους πνεύμονες. Είναι φανερό ότι οι αμφίβολοι είναι πιο επικίνδυνοι. Το ευχάριστο είναι ότι το σχήμα των οφιολίθων τους κάνει πιο ταιριαστούς για διάφορες βιομηχανικές χρήσεις και έτσι το 90% της συνολικής παραγωγής αμιάντου σήμερα είναι χρυσότυλος. Ο χρυσότυλος δεν έχει ενοχοποιηθεί με βεβαιότητα για ανάπτυξη μεσοθηλιώματος. Με την κακοθέστατη αυτή, μη επιδεκτική θεραπείας νεοπλασία έχουν συσχετισθεί μόνο αμφίβολοι. Να αμέσως ένας τρόπος να μειωθεί στο ελάχιστο ο κίνδυνος μεσοθηλιώματος: να χρησιμοποιείται μόνο χρυσότυλος.

Για το βρογχογενές καρκίνωμα οι διαφορές ανάμεσα στους δύο τύπους αμιάντου δεν είναι τόσο μεγάλες. Εδώ όμως παρεμβαίνει ένας άλλος γνωστότατος παράγοντας κινδύνου: το κάπνισμα. Έτσι, ενώ υπάρχει μια μικρή μόνο αύξηση της συχνότητας βρογχογενούς καρκινώματος σε μη καπνιστές εργαζόμενους με αμίαντο, οι βαρείς καπνιστές που εκτίθενται και σε αμίαντο έχουν 80-90πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης βρογχογενούς καρκινώματος<sup>2</sup>. Να λοιπόν και ένας τρόπος να μειωθεί στο ελάχιστο ο κίνδυνος από βρογχογενές καρκίνωμα. Οι εργαζόμενοι στον αμίαντο πρέπει να μην καπνίζουν.

Ποιοι κινδυνεύουν να εκτεθούν σε αμίαντο και πώς μπορούμε να τους προστατέψουμε; Κατ' αρχήν, ο κίνδυνος είναι μόνο από την εισπνοή ινών αμιάντου που αιωρούνται στον αέρα. Έτσι δεν κινδυνεύει κανείς από αμίαντο στο νερό (αμιαντοσωλήνες ύδρευσης) καθώς και από αμίαντο ενσωματωμένο σε υλικά (π.χ. στέγες από αμιαντοσιμέντο)<sup>3</sup>. Εισπνοή ινών αμιάντου μπορεί να γίνει σε κάθε στάδιο εξεργασίας και χρήσης του και κυρίως, i) κατά την εξόρυξή του από τα ορυχεία, ii) κατά την ενσωμάτωσή του σε διάφορα προϊόντα (αμιαντοσιμέντο) ή κατά την απευθείας εφαρμογή του (θερμομόνωση), iii) από έτοιμα, ακίνδυ-

decades. These facts have created a great concern among the medical community and the public for all uses of asbestos. Is this concern justified? In order to answer this, one must address the following issues: 1) Are all types of asbestos dangerous? 2) Which groups are at risk? and 3) How can one protect these high risk groups? The answer to these questions are especially important for Greece because it is the main asbestos producing country of the EEC and because there are several large asbestos cement factories in Greece.

In order to answer the first question it should be noted that asbestos is a general term for several fibrous silicates with a common quality: resistance to heat. There are two groups of asbestos fibers; serpentines and amphiboles. Chrysotile is the only serpentine, while there are several amphiboles (crocidolite, amosite, anthophyllite, tremolite etc.). There are significant differences in the aerodynamic characteristics of the two groups. Chrysotile fibers are curly and thus less aerodynamic than amphiboles which are long, thin and straight like a jute. These aerodynamic characteristics facilitate the penetration of amphiboles in the lung parenchyma. The curly shape of chrysotile on the other hand makes this fiber more suitable for several industrial uses, so that 90% of asbestos used today is chrysotile. Chrysotile has not been with certainty implicated as a cause of malignant mesothelioma. Most amphiboles have. Therefore one way of protecting asbestos workers from mesothelioma is to use pure chrysotile. For bronchogenic carcinoma there is no similar gradient between serpentines and amphiboles. There is however another co-factor; smoking. So, whereas there is only a slight increase in the prevalence of bronchogenic carcinoma among non-smokers, heavy smokers have an 80-90 fold greater predisposition<sup>2</sup>. Thus, asbestos workers, can be protected from bronchogenic carcinoma by not smoking.

The second question was which groups are at risk and how can we protect them. At first, we must emphasize that there is only risk from inspired asbestos fibers. There is no risk from asbestos in water and there is no risk from non-friable products like asbestos cement roofs, etc.<sup>3</sup>. Exposure to friable asbestos fibers can occur during any step of its exploitation and use: i) during mining, ii) while incorporating asbestos in different materials (asbestos cement) or applying it directly (insulation), iii) from ready products, normally safe, if one crushes them, iv) from non-occupational environmental exposure. Environmental exposure can take two forms. In the first, large populations of metropolitan areas are exposed to minimal asbestos pollution from disc brakes, etc. This form of exposure does not seem to have any health effects, although asbestos fibers have been found during autopsy of inhabitants from large metropolitan areas. The second form of environmental exposure is related to household use of asbestos. This is known in Greece since the reports on "Metsovo Lung"<sup>4</sup>. In 1985 we reported that the high frequency of calcified pleural plaques in the inhabitants of Metsovo, in Northwest Greece is related to an asbestos-containing white-washing material that was used in the area.

να, προϊόντα αμιάντου όταν αυτά κόβονται, σπάνε ή πριονίζονται για να χρησιμοποιηθούν (κίνδυνος πολύ μικρός αλλά υπαρκτός), iv) από μη επαγγελματική, περιβαλλοντική έκθεση. Η τελευταία κατηγορία έχει δύο υποκατηγορίες. Η πρώτη αφορά σε ρύπανση μικρού βαθμού που υπάρχει σε όλες τις μεγάλες πόλεις από φρεναρίσματα αυτοκινήτων κ.λπ. Φαίνεται ότι η ρύπανση αυτή δεν έχει επιπτώσεις στην υγεία αν και αμιάντος έχει βρεθεί σε μεγάλο ποσοστό νεκροψιών ατόμων που έζησαν σε τέτοιες μεγαλουπόλεις. Η δεύτερη υποκατηγορία είναι άτομα που εκτίθενται σε αμιάντο όχι επαγγελματικά, αλλά από χρήση του σε διάφορες οικιακές εργασίες. Στην Ελλάδα, η υποκατηγορία αυτή έχει γίνει γνωστή από την προ ολίγων ετών περιγραφή ενδημική ύπαρξη υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων στην περιοχή Μετσόβου<sup>4</sup>. Στην περιοχή αυτή αλλά και σε άλλες περιοχές της Ελλάδας<sup>5</sup>, οι κάτοικοι χρησιμοποιούσαν ένα υλικό που έπαιρναν από το χώμα για άσπρισμα εσωτερικών χώρων. Το υλικό αυτό περιείχε τρεμολίτη<sup>6</sup> (από τους πιο καρκινογόνους τύπους αμιάντου) με συνέπεια η πλειοψηφία να έχει υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, ενώ η συχνότητα του μεσοθηλιώματος είναι 300πλάσια του αναμενόμενου<sup>7</sup>. Το υλικό αυτό δεν χρησιμοποιείται πια.

Η έκθεση στον αμιάντο είναι, λοιπόν, επαγγελματική και μη επαγγελματική. Πώς μπορούμε να προστατέψουμε τους επαγγελματίες, αλλά και τους καταναλωτές αμιάντου; Ή μήπως αντί να τους προστατέψουμε είναι καλύτερα να απαγορευθεί τελείως ο αμιάντος όπως έχει προτείνει η Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος των ΗΠΑ<sup>8</sup> και να αντικατασταθεί από άλλα υλικά; Αυτό για άλλα υλικά μπορεί να γίνει εύκολα, για άλλα δύσκολα και για άλλα καθόλου. Τα προβλήματα δε με τα υποκατάστατα του αμιάντου είναι δύο. Πρώτον, ότι συνήθως δεν είναι τόσο κατάλληλα όσο ο αμιάντος, ενώ είναι συνήθως πολύ ακριβότερα. Δεύτερον, ότι όσο πλησιάζουν τις ιδιότητες του αμιάντου τόσο η πιθανότητα να έχει η χρήση τους παρόμοιους κινδύνους μεγαλώνει. Γιατί δεν είναι η χημική σύσταση του αμιάντου που τον κάνει επικίνδυνο αλλά οι αεροδυναμικές του ιδιότητες. Έτσι έχουν διαπιστωθεί νοσήματα παρόμοια μ' αυτά που βρήκαμε στο Μέτσοβο, στην Τουρκία από χρήση μη αμιαντούχου υλικού (ζεόλιθου) που έχει μόνο αεροδυναμικές ιδιότητες παρόμοιες με τον αμιάντο<sup>9</sup>.

Συνεπώς μάλλον πρέπει να προσανατολισθούμε προς την προστασία από τη χρήση αμιάντου παρά προς την κατάργησή του, προωθώντας παράλληλα την έρευνα για τη δημιουργία κατάλληλων, φθηνών και ακίνδυνων υποκατάστατων του. Η προστασία αυτή πρέπει να κατευθύνεται τόσο προς τους εργαζόμενους όσο και προς τους καταναλωτές. Για τους εργαζόμενους υπάρχουν τρόποι προστασίας που είναι μάλιστα νομοθετικά κατοχυρωμένοι. Το πρόβλημα είναι, όπως πάντοτε, ότι συχνά δεν τηρούνται. Κατ' αρχήν, οι εργαζόμενοι στον αμιάντο πρέπει να γνωρίζουν ότι εκτίθενται σε δυνητικά επικίνδυνο υλικό. Πρέπει επίσης να γνωρίζουν ότι αν καπνίζουν, αυτό γίνεται πολύ πιο επικίνδυνο. Ίσως μάλιστα να πρέπει να απαγορεύεται οι καπνιστές να εργάζονται στον αμιάντο. Οι βιομηχανίες πρέπει να χρησιμοποιούν όσο

Several other areas of Greece with similar problems have been found since then<sup>5</sup>. The implicated agent was tremolite<sup>6</sup>, one of the most carcinogenic amphiboles. It was no surprise therefore, that malignant mesothelioma is also common in the area of Metsovo; 300 times more common than expected<sup>7</sup>.

Since exposure to asbestos can be occupational or non-occupational, we must protect both the worker and the user of asbestos. Or should we rather ban asbestos completely as the Environmental Protection Agency proposed in the USA<sup>8</sup> and substitute other materials for it? This can be done easily for some asbestos products, but is practically impossible for others. Furthermore, there are two problems with asbestos substitutes. First, they are usually less suitable and more expensive than asbestos. Second, the more they approach asbestos in its qualities the more they approach its health hazards. For it is not its chemical composition that makes asbestos dangerous, but its aerodynamic characteristics. Thus, similar problems with those we found in Metsovo have been reported from Turkey related to the use of zeolite, a non-asbestos material that has very similar aerodynamic characteristics to asbestos<sup>9</sup>.

Therefore, it seems that we should rather improve the protection offered against asbestos than ban asbestos. At the same time research should be oriented towards discovering asbestos substitutes that have similar qualities with asbestos, are inexpensive and pose no health risks. The protection should be offered to both workers and users. For the workers there are hygiene standards and rules for airborne asbestos dust. The problem is as always that it is not certain that these standards and rules are observed. First of all, workers should be aware that they are using a potentially dangerous material. They should be aware that smoking increases this danger. Perhaps one should not employ smokers in asbestos factories. The industries should use only chrysotile as it is done in Great Britain<sup>1</sup> and asbestos fiber concentration should not exceed 1 fiber/cm<sup>3</sup> air. Finally, in the few places where this cannot be observed, workers should wear masks and special uniforms. This should be the exception of course.

It should be noted here that asbestos exposure does not occur only in the well known large asbestos factories. Asbestos is used in hundreds of small enterprises where a small number of workers are exposed to it without knowing it. Therefore, it should be obligatory to have an easily read "asbestos" label on all asbestos products.

The most burning issue however, is the risk of the general public from the use of asbestos. Again we emphasize that there is no risk from asbestos in water or asbestos in ready nonfriable products. Is there any risk from asbestos in buildings? Under usual circumstances no, but whenever there are open surfaces with friable asbestos fibers, from insulation materials, these surfaces must be covered or sometimes the whole part of the building must be demolished. In most cases, just covering these surfaces should be enough. Whenever demolition is necessary it should be

γίνεται καθαρό άσπρο αμίαντο (χρυσότυλο) με την ελάχιστη δυνατή πρόσμιξη αμιφίβόλων ινών. Ή καλύτερα να απαγορευθεί τελείως η χρήση αμιφίβόλων όπως έχει γίνει στη Μ. Βρετανία<sup>1</sup>. Πρέπει οι συγκεντρώσεις αμιάντου στον τόπο εργασίας να μην υπερβαίνουν τη μία ίνα/cm<sup>3</sup> και αυτό πρέπει να ελέγχεται σχολαστικά από την πολιτεία. Τέλος, στα ελάχιστα μέρη όπου η πυκνότητα αντικειμενικά δεν μπορεί να είναι πολύ μικρή οι εργαζόμενοι πρέπει να φέρουν τις ειδικές μάσκες ή και πλήρη ενδυμασία. Αυτό βέβαια πρέπει να είναι η εξαίρεση.

Το θέμα όμως που προβληματίζει εντονότερα σήμερα είναι ο κίνδυνος του ευρύτερου κοινού που έρχεται σε επαφή με αμίαντο. Πρώτα όμως ας τονισθεί πάλι από τι δεν κινδυνεύει. Δεν κινδυνεύει από αμίαντο στο νερό και από αμίαντο που είναι ενσωματωμένος σε προϊόντα που δεν είναι φθαρμένα και έτσι δεν απελευθερώνονται ίνες αμιάντου στο περιβάλλον. Κινδυνεύουμε από αμίαντο ενσωματωμένο σε κτίρια; Συνήθως όχι, αλλά μπορεί να υπάρξει κίνδυνος αν οι επιφάνειες αμιάντου είναι ελεύθερες στον αέρα και φθαρμένες ώστε να ελευθερώνονται ίνες. Γι' αυτό, σε όλα τα κτίρια που υπάρχει τέτοιο υλικό, πρέπει να γίνει σχολαστικός έλεγχος και οι επιφάνειες αυτές να καλυφθούν ή να κατεδαφισθούν. Συνήθως η κάλυψη αρκεί. Να αναγκασθούμε να κάνουμε κατεδάφιση, πρέπει αυτό να γίνει με πολύ μεγάλες προφυλάξεις γιατί είναι αυτονόητο ότι ο κίνδυνος για τους εργάτες κατεδάφισης είναι εξαιρετικά μεγάλος.

Συμπερασματικά:

1) Ο αμίαντος προκαλεί αναμφισβήτητα νεοπλασίες, όμως για το μεσοθηλίωμα ενοχοποιούνται μόνο οι αμιφίβολοι, όχι ο χρυσότυλος, ενώ για το βρογχογενές καρκίνωμα ενοχοποιείται περισσότερο η σύγχρονη έκθεση σε καπνό (κάπνισμα).

2) Οι εργαζόμενοι στον αμίαντο κινδυνεύουν σαφώς, υπάρχουν όμως αποτελεσματικοί τρόποι προστασίας που πρέπει βέβαια να τηρούνται.

3) Όλα τα προϊόντα αμιάντου πρέπει να γράφουν σε εμφανή θέση ότι περιέχουν αμίαντο.

4) Το ευρύτερο κοινό δεν κινδυνεύει από νερό που περιέχει αμίαντο ή έτοιμα προϊόντα αμιάντου. Κινδυνεύει όμως από ελεύθερες φθαρμένες επιφάνειες που πρέπει να καλύπτονται ή να κατεδαφίζονται, με εξασφάλιση της υγείας των εργατών κατεδάφισης.

kept in mind that this is a very dangerous work and the workers involved must be protected.

In conclusion:

1. Asbestos causes neoplasia beyond any doubt, but for mesothelioma only amphiboles are implicated, while for bronchogenic carcinoma smoking seems an obligatory co-factor.

2. Asbestos workers are definitely at risk but there are established protection measures which must be observed.

3. All asbestos products must have an "asbestos" label, clearly written and easily read.

4. The general public is not at risk from asbestos in water or non-friable asbestos in ready products. It is at risk from friable asbestos fibers in the insulation surfaces of old buildings. These surfaces must be covered and sometimes whole parts of buildings must be demolished, with proper safety precautions for the demolition workers.

## REFERENCES

1. Cotes J.F., Stel J.: Work related lung disorders. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987.
2. Craighead J.E., Mossman B.T.: The pathogenesis of asbestos - associated disease. *N. Engl. J. Med.* 306:1446, 1982.
3. Council Report. A Physician's Guide to asbestos - related diseases. Council on Scientific Affairs. *JAMA* 252:2593-2597, 1984.
4. Constantopoulos S.H., Goudevenos J.A., Saratzis N., Langer A.M., Selikoff I.J., Moutsopoulos H.M.: Metsovo Lung: Pleural Calcification and Restrictive Lung Function in Northwestern Greece. Environmental Exposure to Mineral Fiber as Etiology. *Environ. Res.* 38:319-331, 1985.
5. Constantopoulos S.H., Langer A.M., Saratzis N., Nolan R.P.: Regional findings in Metsovo. *Lung. Lancet* 8556:452-453, 1987.
6. Langer A.M., Nolan R.P., Constantopoulos S.H., Moutsopoulos H.M.: Association of Metsovo Lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite - containing whitewash. *Lancet* 8359:965-967, 1987.
7. Constantopoulos S.H., Malamou - Mitsi V.D., Goudevenos J.A., Papathanasiou N.A., Papadimitriou C.S.: High incidence of Malignant Pleural Mesothelioma in Neighbouring Villages of Northwestern Greece. *Respiration* 51:266-271, 1987.
8. Gee J.B.L.: 3rd International Conference on Environmental Lung disease 91:293-299, 1987.
9. Artvinli M. and Baris I.: Malignant mesotheliomas in a small village in the Anatolian Region of Turkey: An epidemiologic study. *J. Nat. Center. Inst.* 63: 17-20, 1979.

**Σταύρος Ηρ. Κωνσταντόπουλος**

## Air pollution and our lungs: the pneumologist's role

## Η ατμοσφαιρική ρύπανση και οι πνεύμονές μας: Ο ρόλος του πνευμονολόγου

Concern for the quality of the air which surrounds this planet is shared across continents, countries and individuals, and action on this common concern is probably essential for the protection of animal, plant and human life in the waning years of the 20th century and as we move into the 21st century. After the skin, our lungs are the most exposed organs, and given that global population is of the order of 4,800 million, and each individual breathes between 5 and 6 million liters of air per year, the exposure of human lungs to environmental pollutants is considerable. Even though pollution is often patently visible to those of us who breathe it, in the form of summer haze, or winter fog, or plumes of industrial smoke, detecting its ill health consequences may not be easy, and experts may differ vigorously in their interpretation of the same evidence<sup>1-3</sup>.

Three approaches are used to test the role of inhaled materials in the genesis of human ill health: i) **animal studies**: these are usually defining toxicity in relation to short term, high level exposures (as might be encountered in the occupational setting) rather than long term low-level exposures (as are likely to be encountered in relation to community air pollution). Nevertheless structure - function correlations in animals may be useful in clarifying mechanisms of response pertinent to human reactions<sup>4</sup>; ii) **controlled human short term experiments** may be used to investigate mechanisms of respiratory response, often in susceptible subjects such as those with asthma, and to establish exposure levels at which responses can be detected<sup>5</sup>; and iii) **population - based (epidemiologic) studies**, which despite their weaknesses, must form the basis for action aimed at controlling the ill effects of exposure to community pollution on human health<sup>6</sup>.

To support a causal hypothesis, population based studies must demonstrate exposure - response relationships, for instance, by comparing exposed with nonexposed populations, or comparing populations with different levels of exposure<sup>6</sup>. In the case of community air pollution, since exposures are the result of natural experiments, exposure profiles of communities can only be very broadly mapped without accounting for variation in individual exposure. In addition, groups suitable for study because of contrasting exposure often differ in so many other ways (for instance in geographic, climatic, socio - economic, ethnic,



Σ' όλο τον κόσμο εκφράζονται ανυσι- χίες από κυβερνήσεις και ιδιώτες για την ποιότητα του αέρα που περιβάλλει τον πλανήτη μας. Η ανάγκη επαγρύπνησης πάνω σ' αυτό το πρόβλημα είναι βασική, για να προστατευθεί η φυτική, η ζωική και η ανθρώπινη ζωή στην εσχάτη του 20ού αιώνα, καθώς ανατέλλει ο 21ος αιώνας. Οι πνεύμονες είναι το περισσότερο εκτεθειμένο όργανο στο περιβάλλον, μετά το

δέρμα. Δεδομένου ότι ο συνολικός πληθυσμός της γης είναι γύρω στα 4,8 δισεκατομμύρια και κάθε άτομο αναπνέει μέχρι 5-6 εκατομμύρια λίτρα αέρα το χρόνο, φαίνεται πόσο μεγάλη είναι η έκθεση των πνευμόνων στους ρύπους του περιβάλλοντος. Ακόμα και όταν η ρύπανση είναι οφθαλμοφανής, σε όσους την αναπνέουν, με τη μορφή της καλοκαιρινής καταιχιάς, της χειμερινής ομίχλης ή της αιθαλομίχλης, η εκτίμηση των δυσμενών επιπτώσεων της επί της υγείας δεν είναι τόσο εύκολη και οι ειδικοί μπορεί να διαφωνούν ριζικά στην αξιολόγηση ενός και του αυτού γεγονότος.

Για τη διερεύνηση του ρόλου των εισπνεομένων ουσιών και την πρόκληση νόσων επί του ανθρώπου χρησιμοποιούνται 3 μέθοδοι: 1) Μελέτες επί ζώων: Αυτές διερευνούν συνήθως τη συσχέτιση της τοξικότητας με τη βραχύχρονη έκθεση σε υψηλά επίπεδα ρύπων (όπως θα συνέβαινε σε επαγγελματική έκθεση). Λιγότερο ερευνάται η μακροχρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα (όπως συνήθως συμβαίνει στη μόλυνση του περιβάλλοντος). Παρά ταύτα οι συσχετίσεις δομής - λειτουργίας σε ζώα μπορεί να είναι χρήσιμες για τη διευκρίνιση μηχανισμών αντιδράσεως που αναλογικά μπορεί να συμβαίνουν και στον άνθρωπο<sup>4</sup>, 2) βραχυχρόνια πειράματα σε ανθρώπους: Μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη διερεύνηση μηχανισμών αντιδράσεως του αναπνευστικού συστήματος, σε άτομα με προδιάθεση όπως π.χ. ασθενείς με άσθμα καθώς και για την επιβεβαίωση ορίων εκθέσεως στα οποία οι αντιδράσεις είναι ανιχνεύσιμες. 3) Επιδημιολογικές μελέτες: Αυτές παρά τα μειονεκτήματά τους πρέπει να είναι η βάση για τον έλεγχο της νοσογόνου επίδρασης από την έκθεση στους ρύπους της ατμόσφαιρας.

Για την επιβεβαίωση μιας υπόθεσης, οι πληθυσμιακές μελέτες πρέπει να πιστοποιούν τη σχέση έκθεσης - αντίδρασης, π.χ. με συγκρίσεις εκτεθέντων προς μη εκτεθέντες πληθυσμών ή συγκρίσεις πληθυσμών που εκτίθενται σε διαφορετικά επίπεδα<sup>6</sup>. Στην περίπτωση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, αν η έκθεση είναι αποτέλεσμα φυσικού πειράματος, ο τύπος της έκθεσης

smoking and occupational characteristics) that differences attributable to pollution, unless they are large, escape detection because of the confounding effects of the factors listed above.

Outcome variables used in studies of the ill health effects of exposure to community air pollution include mortality<sup>2,7,8,11</sup>, hospital admissions for respiratory illness<sup>7,8-10</sup>, reported history of respiratory illness especially in children, respiratory symptoms (including symptom diaries), and lung function level or decline over time<sup>11</sup>. Target populations have included entire communities (all ages), and/or children particularly pre-teenagers chosen to avoid confounding by smoking and/or occupational exposures. Several large studies have involved more than one country and/or jurisdiction. For example, a WHO program carried out in Europe in the 1970's covered over 20,000 grade school children, from areas of low and high pollution in each of 8 participating countries (Czechoslovakia, Greece, Denmark, Netherlands, Poland, Romania, Spain and Yugoslavia)<sup>12</sup>. A US study focused on adults and children in 6 cities in as many states with varying levels of community pollution<sup>13,14</sup>, while a recent study by the Commission of the European Communities Environmental Research Program examined the respiratory health by questionnaire and lung function of over 22,000 children aged 6 to 11 years in 19 areas in 6 member countries, including Belgium, Denmark, France, the Federal Republic of Germany, Italy, Ireland, Netherlands and the United Kingdom<sup>16</sup>.

Despite the large numbers of subjects involved, none of these studies gave results suggesting strong relationships between exposure and ill health. In the WHO study, results varied between countries. In Denmark and the Netherlands where pollution levels for black smoke, even in the high exposure areas, were modest (annual median 29  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), no exposure related health effects were found, whereas in Romania and Poland where the comparable values were high (187 and 353  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  respectively), exposure-related effects on symptoms and peak expiratory flow rates were demonstrable<sup>12</sup>. In Greece, despite two fold differences in smoke and  $\text{SO}_2$  levels in the two areas studied, namely Athens and Vryon, symptoms were only marginally more frequent in the Athens children and their lung function on average higher than that of the Vryon children<sup>15</sup>. In the US study, the results suggested that, in children, exposure to pollutants derived from combustion of fossil fuels (total suspended particulates and the sulfate fraction) was associated with symptoms, including bronchitis, but did not affect lung function level<sup>14</sup>. The ranges for annual means across the cities studied were 32.0 to 150  $\mu\text{g}$  per  $\text{m}^3$  for total suspended particulates, 2.9 to 184  $\mu\text{g}$  per  $\text{m}^3$  for  $\text{SO}_2$ , and 4.4 to 19.3  $\mu\text{g}$  per  $\text{m}^3$  for the sulfate fraction of total suspended particulates. In the EC study, no specific effect of outdoor pollution on children's respiratory health could be identified<sup>16</sup>, cultural, linguistic and climatic differences were all thought to have had an important effect on the results, and as well as the fact that the ranges of exposure to black smoke studied (annual median levels

μπορεί να χαρακτηριστεί αδρά χωρίς να υπολογίζεται η ποικιλία των μεμονωμένων περιστατικών. Επιπρόσθετα μερικές ομάδες κατάλληλες για μελέτη, που δεν έχουν εκτεθεί στους ρύπους, συχνά διαφέρουν σε πολλές άλλες παραμέτρους (π.χ. σε γεωγραφικά, κλιματολογικά, κοινωνικο-οικονομικά, εθνικά, συνήθειες καπνίσματος και επαγγελματικά χαρακτηριστικά). Ετσι μεταβολές – εκτός των κραυγαλέων – που οφείλονται και αποδίδονται στη ρύπανση μπορεί να διαφεύγουν λόγω συνύπαρξης τόσων άλλων παραγόντων.

Παράμετροι που χρησιμοποιούνται για τη νοσογόνο επίδραση της περιβαλλοντικής ρύπανσης είναι η θνησιμότητα, οι εισαγωγές στο νοσοκομείο για αναπνευστικά νοσήματα, το ιστορικό αναπνευστικού νοσήματος (ειδικά στην παιδική ηλικία). Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό (συμπεριλαμβάνεται και ημερολόγιο συμπτωμάτων) και οι λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονος διαχρονικά. Στους πληθυσμούς «στόχους» περιλαμβάνονται ολόκληρες κοινότητες όλων των ηλικιών ή/και παιδιά ειδικά της προ-εφηβικής ηλικίας, ώστε να αποφεύγεται η σύγχυση από την επίδραση του καπνίσματος ή την επαγγελματική έκθεση. Πολλές μεγάλες μελέτες περιλαμβάνουν περισσότερες από μία χώρες ή/και επικράτειες-νομούς. Για παράδειγμα ένα πρόγραμμα της ΠΟΥ στην Ευρώπη στη δεκαετία του 1970, περιελάμβανε πλέον των 20.000 μαθητών από περιοχές χαμηλής και υψηλής ρύπανσης σε κάθε μια από τις 8 χώρες που συμμετείχαν (Τσεχοσλοβακία, Ελλάδα, Δανία, Ολλανδία, Πολωνία, Ρουμανία, Ισπανία και Γιουγκοσλαβία)<sup>12</sup>. Μία μελέτη στις ΗΠΑ επικεντρώθηκε σε ενήλικους και παιδιά σε 6 πόλεις ισάριθμων πολιτειών με διάφορα επίπεδα ρύπανσης<sup>13,14</sup>, ενώ μια τελευταία εργασία του προγράμματος «μελέτης του περιβάλλοντος της ΕΟΚ» εξέτασε την καλή αναπνευστική λειτουργία με ερωτηματολόγιο και λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων σε περισσότερα από 22.000 παιδιά, ηλικίας 6-11 ετών, σε 19 περιοχές 6 χωρών - μελών, συμπεριλαμβανομένων του Βελγίου, της Δανίας, της Γαλλίας, της Δυτικής Γερμανίας, Ιταλίας, Ιρλανδίας, Ολλανδίας και Ηνωμένου Βασιλείου<sup>16</sup>.

Παρά το μεγάλο αριθμό μελετηθέντων σε καμιά από αυτές τις εργασίες δεν βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση και τη νόσηση. Στη μελέτη της ΠΟΥ τα αποτελέσματα εποίκιζαν μεταξύ διαφόρων χωρών. Στη Δανία και Ολλανδία π.χ. όπου τα επίπεδα ρύπανσης για το μαύρο καπνό, ακόμη και στις περιοχές με τη μεγαλύτερη έκθεση, ήταν τα υψηλότερα (μέση ετήσια τιμή 29  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και νόσων του αναπνευστικού, ενώ στη Ρουμανία και Πολωνία αντίθετα, όπου οι συγκρινόμενες τιμές ήταν υψηλές (187 και 353  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  αντίστοιχα), η συσχέτιση έκθεσης - εμφάνισης συμπτωμάτων και η επίδραση στους εκπνευστικούς δείκτες ροής ήταν φανερή<sup>12</sup>. Στην Ελλάδα, παρά το διπλάσιο επίπεδο σε καπνό και διοξείδιο του θείου, μεταξύ δύο περιοχών (Αθήνα - Βρυώνη) τα συμπτώματα εκ του αναπνευστικού ήταν οριακά συχνότερα στα παιδιά της Αθήνας - που έχει μεγαλύτερη ρύπανση – αλλά οι λειτουργικές τους δοκιμασίες κατά μέσον όρο βρέθηκαν καλύτερες, από των παιδιών της Βρυώνης που έ-

of black smoke 5 to 57  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  were low.

How should future research be directed? The investigators responsible for the EC study<sup>15</sup> recommended abandoning the traditional cross-sectional approach comparing populations living in regions subjected to different levels of environmental pollution: they felt that at the current levels of smoke and  $\text{SO}_2$  control achieved in many areas of the EC, this methodology had only led to arguable results even when all precautions are taken to assure comparability of measurements of both the environment and of health indicators in the comparison areas. In future studies, more attention should, they felt, be paid to indoor as well as outdoor pollution, to estimating (or directly monitoring) personal exposures, and to the selection of study populations of a more homogeneous nature except for exposure to pollution.

In North America, attention has turned to the role of particulate and gaseous acid species ("acid rain") which may undergo long range transportation and transformation without respecting international frontiers. Studies under way using new methodology for monitoring acid species include one involving US and Canadian investigators, based on the traditional cross sectional approach of comparing symptoms and lung function in school children from a number of different locations selected on the basis of contrasting acid species pollution<sup>17,18</sup>, and one in New York State, focussing on hospital admission patterns in relation to acid species pollution levels<sup>19</sup>.

Sceptics question the dividends likely to accrue from the intensive search for the separate ill health effects of the different pollutant species. It is argued that our lungs have inevitably to deal with the mixtures of pollutants which characterize our urban industrial environments, and that individual pollutants should be regarded as indicators of the nature of the environmental contamination under study rather than as specific agents responsible for ill health effects. The other viewpoint is that better characterization of the respective roles of the different pollutant species enables more targeted control measures. Both points of view may be correct: black smoke may no longer be the best indicator of today's urban pollution (many countries have moved a long way towards controlling this obvious contraminant of our atmosphere), and the searches is now on for other species as most appropriate indicators of urban pollution in the 1980' and 1990's.

Since pollution does not respect national frontiers and most industrialized countries are both recipients of pollution generated elsewhere as well as generators of pollution which may undergo long-range transport, research in any one region or country should always be planned to contribute to the overall scientific picture. Nevertheless, there is often reluctance to accept information gathered elsewhere, in other countries and other jurisdictions, as a basis for local action. To the extent that local climate, local patterns of urbanization and local industry are also important determinants of environmental pollution, it may be necessary to characterize the local scene as a prelude

χει μικρότερη ρύπανση<sup>15</sup>. Στη μελέτη των ΗΠΑ βρέθηκαν τα εξής. Παιδιά που εκτέθηκαν σε ρύπους προερχόμενους από καύση παραγώγων - καταλοίπων πετρελαίου (αιωρούμενα σωματίδια και πυκνότητα θεικών οξειδίων) βρέθηκε αύξηση των συμπτωμάτων εκ του αναπνευστικού ή και περισσότερες περιπτώσεις βρογχίτιδας, χωρίς όμως να επηρεασθούν οι αναπνευστικές δοκιμασίες<sup>14</sup>. Τα όρια για τις ετήσιες διακυμάνσεις κατά μήκος των πόλεων που μελετήθηκαν ήταν 32,0 - 150  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  για τα ολικά αιωρούμενα σωματίδια, 2,9 - 184  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  για το διοξείδιο του θείου και 4,4 - 19,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  για το θεικό κλάσμα του αιωρούμενων σωματιδίων. Στη μελέτη της ΕΟΚ δεν διαπιστώθηκε ειδική επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών<sup>16</sup>. Πολιτιστικές, γλωσσικές και κλιματολογικές διαφορές όμως φαίνεται πως είχαν σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, ενώ τα όρια έκθεσης στο μαύρο καπνό (μέσο ετήσιο επίπεδο καπνού 5-57  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ήταν χαμηλά.

Πώς πρέπει να κατευθυνθεί η έρευνα στο μέλλον; Οι ερευνητές του προγράμματος της ΕΟΚ<sup>15</sup> απαιτούν τους κλασικούς διασταυρούμενους τρόπους μελέτης σε πληθυσμούς με διαφορετικά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Πιστεύουν ότι με τον έλεγχο των επιπέδων καπνού και διοξειδίου του θείου που επιτεύχθηκε στην ΕΟΚ, η μεθοδολογία αυτή οδήγησε σε αμφισβητήσιμα αποτελέσματα, ακόμα και όταν ληφθούν όλες οι προφυλάξεις για την εξασφάλιση της συγκρισιμότητας των μετρήσεων και των δύο παραμέτρων (περιβάλλοντος και δεικτών υγείας) στις συγκρινόμενες περιοχές. Υποστηρίχθηκε ακόμα ότι σε μελλοντικές μελέτες πιο μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί τόσο στην οικιακή όσο και στην ατμοσφαιρική ρύπανση για τον υπολογισμό (ή άμεση μέτρηση) της προσωπικής έκθεσης και στην επιλογή πληθυσμού με μεγαλύτερη ομοιογένεια.

Στη Β. Αμερική, η προσοχή έχει στραφεί στο ρόλο των αιωρούμενων σωματιδίων και τα προϊόντα των οξίνων αερίων μαζών (όξινη βροχή) που μπορούν να υποστούν μεγάλες μεταμορφώσεις και να μεταφερθούν οπουδήποτε, χωρίς να εμποδίζονται από σύνορα. Μελέτες με νέα μεθοδολογία για την καταγραφή-μέτρηση οξίνων ουσιών υπάρχουν ήδη. Μία από αυτές στις ΗΠΑ και Καναδά βασίζεται στις κλασικές διπλές διασταυρούμενες δοκιμασίες. Συγκρίνει συμπτώματα και λειτουργίες του πνεύμονος σε παιδιά σχολικών ηλικίας, από διάφορες περιοχές, επιλεγμένες με βάση τις διαφορές σε ρύπανση με όξινα προϊόντα. Μια άλλη εργασία έγινε στην πολιτεία της Ν. Υόρκης, με επικέντρωση τις εισαγωγές στο νοσοκομείο σε σχέση με τα επίπεδα όξινων ρυπαντών.

Σκεπτικισμός υπάρχει όσον αφορά στη συσχέτιση μεμονωμένων νοσογόνων επιδράσεων και διαφόρων ειδών ρυπαντών. Να σημειωθεί ότι οι πνεύμονές μας πρέπει να αναπνέουν μείγμα ρυπαντών που χαρακτηρίζει το αστικό βιομηχανικό περιβάλλον.

Οι μεμονωμένοι ρυπαντές θα πρέπει να θεωρούνται ως δείκτες κυρίως της φύσεως της περιβαλλοντικής ρύπανσης - υπό την οποία εκτελείται η μελέτη - και όχι ως ειδικές παράμετροι υπεύθυνοι για πρόκληση βλαβών. Μια άλλη άποψη είναι ότι καλύτερος

to local control action. Given that the lungs are prime target organs, it is reasonable for the public to look for leadership in this important research field from within the ranks of pneumologists within any given country or jurisdiction; they in their turn, already possessing good international contacts, can be expected to catalyze international efforts where these are appropriate.

## Margaret R. Becklake M.D.

### REFERENCES

- Ferris B.G.: Health effects of exposure to low levels of regulated air pollutants: a critical review. *J Air Pollution Control Assoc* 1978; 28:482-97.
- Holland W.W., Bennett A.E.B., Cameron I.R., Florey C du V., Leeder S., Schilling R.S.F., Swan A.V., Waller R.E.: Health effects of particulate pollution: reappraising the evidence. *Am. J. Epidemiol* 1979; 110:525-659.
- Whittemore A.S.: Air pollution and respiratory disease. *Ann Rev. Public Health* 1981; 2:397-429.
- Mauderley J.L., Comparison of respiratory function responses of laboratory animals and humans. In: Mohr U., editor-in-chief. *Inhalational toxicology: the design and interpretation of inhalational studies and their use in risk assessment.* (ILSI monograph) New York, Springer-Verlag, 1988, 243-62.
- Utell M., Chapter 17. Human clinical exposure studies: body box or Pandora's box? In: Mohr U., editor-in-chief. *Inhalational toxicology: the design and interpretation of Inhalational studies and their use in risk assessment.* (ILSI monograph) New York, Springer-Verlag, 1988, p 273-86.
- Becklake M.R.: Population studies in risk assessment: strengths and weaknesses. In: Mohr U., editor-in-chief. *Inhalational toxicology: the design and interpretation of inhalational studies and their use in risk assessment.* (ILSI monograph) New York, Springer-Verlag, 1988, 263-72.
- Higgins ITT: *The epidemiology of chronic respiratory disease. Preventive Medicine* 1973; 2:14-33.
- Bates D.V.: A citizen's guide to air pollution. Montreal, McGill-Queens University Press, 1972, p1-140.
- Bates D.V., Sizto R.: Relationships between our pollutant levels and hospital admissions in Southern Ontario. *Can J Pub Health* 1983; 74: 117-122.
- Bates D.V., Sizto R.: Air pollution and hospital admissions in southern Ontario: the summer haze effect. *Environ Res* 1987; 43:317-31.
- American Thoracic Society. Guidelines as to what constitutes an adverse respiratory health effect, with special reference to epidemiologic studies of air pollution. *Am. Rev Respir Dis.* 1985; 131:666-8.
- World Health Organization. Chronic respiratory disease in children in relation to air pollution. Report on a WHO study. Colley JRT, Brassler L.J., eds. EURO reports and studies 28. *Copenhagen, 1980, 1-89.*
- Ferris B.G., Speizer F.E., Spengler J.D., Dockery D., Bishop Y.M.M., Wolfson M., Humble C.: Effects of sulfur oxides and respirable particles on human health: methodology and demography of populations in study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 767-79.
- Ware J.H., Ferris B.G., Dockery D.W., Spengler J.D., Stram D.O., Speizer F.E.: Effects of ambient sulfur oxides and suspended particles on respiratory health of preadolescent children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:834-42.
- Zaphiropoulos M.: Review of WHO coordinated studies conducted in Greece on Chronic Respiratory Disease in Children in relation to air pollution. *WHO Project Office, Athens, 1976.*
- Florey C du V., Swan A.V., Van der Lende R., Holland W.W., Berlin A., Di Ferrante (eds). Report on the EC epidemiologic survey on the relationship between air pollution and respiratory health in primary school children. Commission of the European Communities: *Environmental Research Programme, Brussels, 1983, 1-215.*
- Speizer F.E.: Studies of acid aerosols in 6 cities and in a new multi-city investigation: design issues. *Environmental Health Perspectives* 1989 (In press).
- Speizer F.E. (Principal Investigator). Acid aerosol health effects of North American children. Joint US Canada Study of the Harvard School of Public Health (F. Speizer) and Health and Welfare Canada (C. Franklin), 1988.
- Thurston GD (Principal Investigator). Acid aerosol exposure: effects on respiratory morbidity. Institute of Environmental Medicine, New York University, Tuxedo, NY. 1988.

χαρακτηρισμός για το ρόλο των διαφόρων ρυπαντών προϋποθέτει και κατευθυνόμενες, ελεγχόμενες μετρήσεις. Και οι δύο απόψεις μπορεί να είναι σωστές. Ο μαύρος καπνός μπορεί να μην είναι πια ο καλύτερος δείκτης μόλυνσης των αστικών περιοχών (πολλές χώρες έχουν λάβει μέτρα για έλεγχο αυτού του ορατού συστατικού της ατμόσφαιρας) και η έρευνα τώρα προσανατολίζεται σε άλλα είδη που θεωρούνται καλύτεροι δείκτες αστικής ρύπανσης για τις δεκαετίες του 1980 και 1990.

Η ρύπανση δεν περιορίζεται στα εθνικά σύνορα. Οι περισσότερες βιομηχανικές χώρες είναι ταυτόχρονα αποδέκτες ρύπανσης, που δημιουργείται αλλού και δημιουργοί ρύπανσης η οποία μπορεί να μεταφερθεί μακριά γι' αυτό η έρευνα σε οποιαδήποτε περιοχή η χώρα πρέπει πάντοτε να προγραμματίζεται με προοπτική τη συνολική επιστημονική εικόνα.

Σε αντίθεση με αυτά, πολλές χώρες ή περιοχές δεν αποδέχονται τις πληροφορίες που συνέλεξαν άλλοι για την εκτίμηση της δράσης των ρυπαντών στην περιοχή τους. Σ' αυτό συμβάλλουν το τοπικό κλίμα, τοπικά πολεοδομικά χαρακτηριστικά και τοπική βιομηχανία που είναι επίσης εξίσου σημαντικά για το χαρακτηρισμό της περιβαλλοντικής ρύπανσης και αναγκαία για τον τρόπο ελέγχου και τις τοπικές συνθήκες με τις οποίες αντιμετωπίζονται. Δεδομένου ότι οι πνεύμονες είναι τα πρώτα όργανα στόχοι του περιβάλλοντος, είναι λογικό ότι ο κόσμος περιμένει από τους πνευμονολόγους να είναι οι πρωτοπόροι σ' αυτή τη σοβαρή υπόθεση. Και αυτοί με τη σειρά τους, διατηρώντας καλές διεθνείς επαφές και συνεργασίες, αναμένεται να έχουν καταλυτική επίδραση στη διεθνή προσπάθεια, όπου και όταν είναι δυνατόν.

## **Chronic obstructive pulmonary disease: A definition and reflections on the mechanisms of airflow obstruction**

**Gordon L. Snider**



### **SUMMARY**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a process characterized by the presence of chronic bronchitis or emphysema that may lead to the development of airways obstruction; airways obstruction need not be present at all stages of the process; the airways obstruction may be partially reversible. Smoking is the major factor leading to the development of COPD but serious airways obstruction develops in only about 15 per cent of smokers. The pathologic changes in the lungs of smokers affect three regions: the bronchi, bronchioles and parenchyma. The bronchi show enlargement of the submucosal glands with dilation of their ducts; infiltration with neutrophils and lymphocytes is present but not prominent. Respiratory bronchiolitis is the earliest lesion observed, followed by inflammation of the membranous bronchioles, which is characterized by luminal mucus, goblet cell metaplasia and distortion due to fibrosis and loss of alveolar attachments. The parenchymal lesion of smokers is centrilobular emphysema, which causes airflow obstruction through loss of elastic lung recoil and of alveolar wall attachments to bronchioles. Bronchial changes show little relation to airflow limitation. Mild bronchiolitis occurs without airflow obstruction or emphysema; moderate bronchiolitis is associated with airflow limitation and mild or moderate emphysema. In persons with severe airflow obstruction, emphysema is the predominant lesion; a relation between airflow obstruction and bronchiolitis is no longer demonstrable.

PNEUMON (1988) 2:66-72

This presentation will begin with a definition of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the conditions comprising it. A review of the methodolo-

**Boston Veterans Administration Medical Center, Boston University Pulmonary Center and Boston University and Tufts University Schools of Medicine, Boston, MA.**

*Presented at the 23rd Annual Meeting, The European Society for Clinical Respiratory Physiology, Athens, Greece, 22 June, 1988.*

gic problems inherent in studying the interrelations among cigarette smoking, COPD and airflow obstruction will follow. The pathology of COPD will be summarized, and finally, the relations between pathologic changes in the lungs and airflow obstruction will be explored.

### **Chronic bronchitis and emphysema**

#### *Definition of chronic bronchitis*

Chronic bronchitis is defined in clinical terms as productive cough, of no medically discernible etiolo-

gy such as tuberculosis or carcinoma, which has been present for some extended period of time; in clinical practice this is usually more than half the time for 2 years.

#### Definition of emphysema

Emphysema is defined as a condition of the lung characterized by abnormal permanent enlargement of the airspaces distal to the terminal bronchioles accompanied by destruction of their walls and without obvious fibrosis<sup>1</sup>. Destruction is defined as non-uniformity in the pattern of respiratory airspace enlargement; the orderly appearance of the acinus and its components is disturbed and may be lost.

#### Classification of emphysema

Emphysema has been categorized into a number of different types based on the localization of the mildest lesions in the pulmonary acinus<sup>2,3</sup>. Centriacinar emphysema begins in the respiratory bronchioles, and in a whole lung section, appears in the center of the acinus. Centrilobular emphysema is the form of centriacinar emphysema most frequently associated with prolonged cigarette smoking. Focal dilatation of the respiratory bronchioles and of the adjacent alveoli, often with some scarring, results in the development of a microbullae in the center of the acinus. This type of emphysema is localized predominantly in the upper portions of the lungs.

Panacinar emphysema is characterized by dilatation of all of the respiratory airspaces of the secondary lung lobules and is the type of emphysema associated with alpha-1-protease inhibitor deficiency. This form of emphysema tends to be more severe at the lung bases than at the apices. Distal acinar emphysema, also known as paraseptal or subpleural emphysema, is localized along fibrous interlobular septa or beneath the pleura. Despite the presence of many superficial areas of locally severe emphysema, the remainder of the lung is often spared so that pulmonary function may be normal or nearly normal. This is the type of emphysema that gives rise to simple spontaneous pneumothorax in young persons. More than one type of emphysema may be identified within a single lung. As emphysema becomes more severe, it becomes progressively more difficult to categorize it into one of the above types of emphysema.

#### Diagnosis of chronic bronchitis and emphysema

Chronic bronchitis is readily diagnosed from a carefully taken history. Emphysema, a structural change in the lungs, requires radiographic imaging for its precise diagnosis. The plain chest radiograph is not very sensitive for this purpose, since the changes due to airspace enlargement do not become evident until the process is severe, at least in a localized region of the lungs. Computerized tomographic scanning is more sensitive for this purpose<sup>4,5</sup>, but its general use for this purpose is not justified. It is not usually possi-

ble for the radiologist or clinician to categorize emphysema in life into one of its various types.

#### Definition of COPD

Since chronic bronchitis and emphysema do not cause disability or death unless they give rise to airflow obstruction, and since emphysema is difficult to diagnose in life until it is severe, the term chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has come into wide use. For example, of the 65,536 deaths recorded in 1984 as due to obstructive airways disease in the United States, 5.4% were recorded as due to chronic bronchitis, 20.2% were recorded as due to emphysema and 74.4% were recorded as due to COPD and allied conditions<sup>6</sup>. Despite the widespread use of the term COPD, there is no generally accepted definition for it.

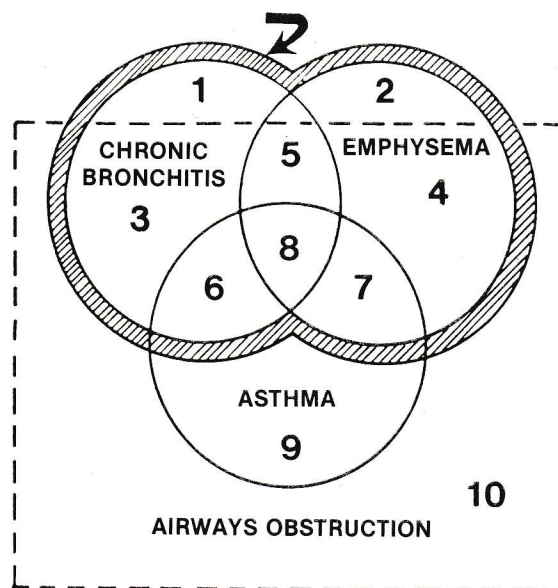


Fig. 1. Scheme of chronic obstructive pulmonary disease. A non-proportional Venn diagram shows subsets of patients with chronic bronchitis, emphysema and asthma in 3 overlapping circles. Subsets lying within the rectangle have airways obstruction. Subsets 1-8 are included within the area outlined by the shaded band that denotes COPD. Subset 9: patients with asthma whose airflow obstruction is completely reversible airways obstruction are not considered to have COPD. Patients on subsets 6, 7, 8 have reversible airways obstruction with chronic productive cough or emphysema; it may be difficult to be certain whether patients in these subsets have underlying asthma or whether they have bronchial hyperreactivity as a complication of chronic bronchitis or emphysema. Most patients who require medical care for their disease fall into subsets 5 and 8. Patients in subsets 1 and 2 do not have airways obstruction as determined by the FEV<sub>1</sub>, but have clinical or radiographic features of chronic<sup>1,0</sup> bronchitis or emphysema respectively. (Reprinted with permission, from Snider G.L., Chronic Bronchitis and Emphysema in Textbook of Respiratory Medicine, Murray J.F. and Nadel J.A. eds. W.B. Saunders Co. 1988. Chapter 44).

Chronic obstructive pulmonary disease may be defined as a process characterized by the presence of chronic bronchitis or emphysema that may lead to the development of airways obstruction; airways obstruction need not be present at all stages of the process; the airways obstruction may be partially reversible (Figure 1).

Asthma is defined as a condition characterized by increased responsiveness of the airways to various stimuli and by the presence of widespread narrowing of the airways, which alters spontaneously or in response to treatment. Patients without features of chronic bronchitis or emphysema who have completely reversible airways obstruction should be classified as having asthma. As a practical matter, patients whose asthma is characterized by incomplete remission of airways obstruction are included as a subset of COPD, since it is usually not possible to differentiate these individuals from persons with chronic bronchitis and emphysema who have reversible airways obstruction. Patients with airways obstruction due to diseases with known etiology or specific pathology, such as cystic fibrosis or obliterative bronchiolitis, are not considered to have COPD. It is apparent that including the subsets of chronic bronchitis and emphysema without airways obstruction under the term COPD is important in considering etiology, pathogenesis and prevention, but is not important in considering functional impairment, disability, or mortality.

#### **Studying relations among cigarette smoking, lung pathology and airflow obstruction**

There is powerful clinical, epidemiologic and pathologic evidence indicating that long term cigarette smoking is the most important background factor leading to the development of COPD with airflow obstruction. It is not known why only about 15 percent of smokers develop the syndrome<sup>7</sup>.

There are inherent difficulties in obtaining a clear picture of the complex interrelations among cigarette smoking history, pulmonary function data, and the pathology of the lungs and airways. In lungs collected at autopsy, either in a general hospital or from medical examiners' autopsies, smoking histories are obtainable only from records or from next-of-kin. Lung volumes, pressure volume relations, flow volume relations, and sensitive tests of small airways function can be obtained postmortem in such lungs, but these measurements may differ from comparable measurements obtained during life. Clinical and physiologic data can be obtained prospectively in patients before excisional surgery and anatomical studies can be carried out on the excised lung specimens. Here, the difficulty is that there may be sampling errors because of the limited amount of lung tissue available.

A recent report on 48 subjects who died during the National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing (NIH-IPPB) trial correlated pulmonary pathologic changes in their lungs at autopsy with prospectively collected clinical and physiologic data<sup>8-10</sup>. However, even this study has the disadvanta-

ge that the spectrum of severity of disease is limited because all of the patients died of or with severe airflow obstruction.

Despite all of these limitations, a picture is emerging of the complex interrelations among pulmonary function abnormalities and alterations in the structure of the airways and lung parenchyma in cigarette smokers. Few data are available on persons who have smoked for varying, well defined lengths of time, ranging from a few to many years. Data are available on groups with mild, moderate or severe airways obstruction. However, these data generally reflect the highly variable response of different individuals to long smoking histories and by no means represent the natural history of COPD.

#### **Pathology of COPD**

In considering the changes in the lungs of smokers, it is useful to focus on three zones: the central airways or bronchi, the peripheral airways or bronchioles, and the lung parenchyma.

##### *Bronchi*

Smokers have larger bronchial submucosal glands than non-smokers, but there is marked overlap in gland size between smokers and non-smokers. When bronchitics and non-bronchitics are taken together, measurements of bronchial gland size are unimodally distributed. Dilatation of gland ducts and goblet cell metaplasia are frequent<sup>2,3</sup>. Inflammatory cell infiltration is present but is not prominent<sup>11</sup>.

##### *Bronchioles*

Histologic changes in membranous bronchioles <2 mm in diameter, and in respiratory bronchioles, sometimes referred to as small airways, are significantly greater in smokers than in non-smoking controls, but there is again considerable overlap between the groups. Changes in the membranous bronchioles consist of goblet cell metaplasia, inflammation with macrophages predominating, pigmentation, secretory obstruction, and distortion due to fibrosis and loss of alveolar attachments<sup>3,12-15,16</sup>.

##### *Parenchyma*

The pathology of emphysema was considered earlier under the heading, types of emphysema, and will not be further discussed.

#### **Relations between structure and function in COPD**

##### *Bronchi*

Glandular enlargement in cartilaginous bronchi is only weakly related to airflow limitation and to sputum production<sup>2,3,7,9</sup>. This is not surprising since glandular enlargement gives rise to little mucosal thickening and narrowing of the airway lumens. It is also evident that excess glandular secretion need not be

associated with glandular enlargement. Glandular enlargement might be due to failure of glands to secrete manufactured product, and increased production and secretion of mucus might be associated with small gland size if these two processes were in balance. It is also important to point out that glandular enlargement is a non-specific response to injury. This pathologic change is observed in pneumoconiosis, bronchiectasis, cystic fibrosis, and other pulmonary diseases<sup>2,3</sup>.

It is interesting to note that secretory cell metaplasia, a lesion analogous to bronchial gland enlargement in humans, occurs in the central intrapulmonary bronchi of hamsters after a single intratracheal instillation of human neutrophil elastase<sup>17</sup> and other serine proteases such as human neutrophil cathepsin-G<sup>18</sup>. The lesion does not give rise to airflow obstruction.

### Bronchioles

A recent study has attempted to elucidate the pathologic correlates of airflow limitation in a group of 37 subjects with little or no airflow obstruction. They had an FEV<sub>1</sub> of 75% of predicted or greater<sup>19</sup>. The subjects were aged 42 to 78 years; there were 20 current smokers, 2 ex-smokers and 15 non-smokers. Emphysema was mild with a mean  $\pm$  SD panel grade of  $3.2 \pm 4.4$ . Total pathology scores were higher for membranous than for respiratory bronchioles. The internal diameter of membranous bronchioles correlated strongly with the FEV<sub>1</sub>% predicted ( $r = 0.82$ ). The internal diameter of the respiratory bronchioles also correlated strongly with the FEV<sub>1</sub>% predicted ( $r = 0.79$ ). Scores for inflammation were higher in the membranous and respiratory bronchioles of subjects with FEV<sub>1</sub> < 100% of predicted than those with FEV<sub>1</sub> values > 100% of predicted. Weak correlations were noted between FEV<sub>1</sub> values and goblet cell metaplasia in membranous bronchioles ( $r = 0.52$ ) and fibrosis ( $r = 0.42$ ) and intraluminal macrophages of respiratory bronchioles ( $r = 0.41$ ).

In the study of Cosio et al<sup>13</sup>, evaluation of bronchiolar pathology was carried out on 36 lungs or lobes resected for solitary nodules. Preoperative pulmonary function tests showed that airflow obstruction ranged from mild to moderate in severity. All patients were smokers or ex-smokers. There was no relation between extent of smoking and either airflow limitation or the severity of the total pathology score in the membranous bronchioles. The severity of the pathologic changes in the membranous bronchioles was related to the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, the maximum mid-expiratory flow, the closing capacity, the volume at which air and helium flow were equal and the slope of phase III of the single breath nitrogen washout curve. Subjects with minimal pathologic change could be reliably separated from the most normal group by the closing capacity and the volume at which air and helium flow were equal. However, the severity of bronchiolar pathology was also related to the severity of emphysema. In 20 subjects in whom emphysema was quantified, there was a significant relation between

the membranous bronchiole pathology score and the panel grade of emphysema ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.05$ , Spearman rank order correlation, calculated from data in figure 3, reference 13).

The post-mortem study of the lungs of 48 subjects who had been entered into the NIH-IPPB trial represents a group with severe airflow obstruction<sup>8,9</sup>. These subjects all had pulmonary function measurements at regular intervals during life. Emphysema was generally severe with a mean panel grade of 62.5. However the range was wide, from 5 to 95. Emphysema scores showed modest correlations with tests of impaired expiratory flow such as the FEV<sub>1</sub>/FVC. There was no relation between scores of bronchial gland size, the total membranous bronchiolar pathology score, or any of its components, with indices of airflow limitation. The exceptions to this were weak correlations between tests of airflow limitation and the proportion of bronchioles less than 400  $\mu$ m in diameter and an index of distortion of respiratory bronchioles.

### Emphysema

The proportion of smokers developing moderate to severe emphysema is small. This is shown in a collected series of 66 persons, 40 years of age or older, with a long-term smoking history compiled from three

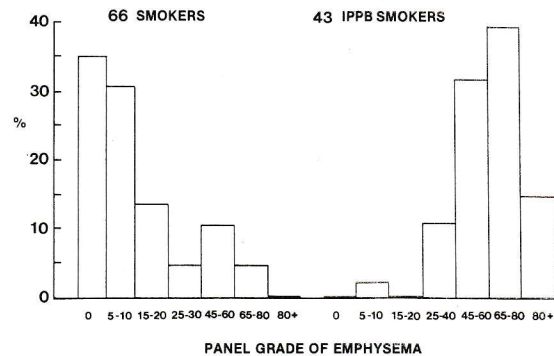
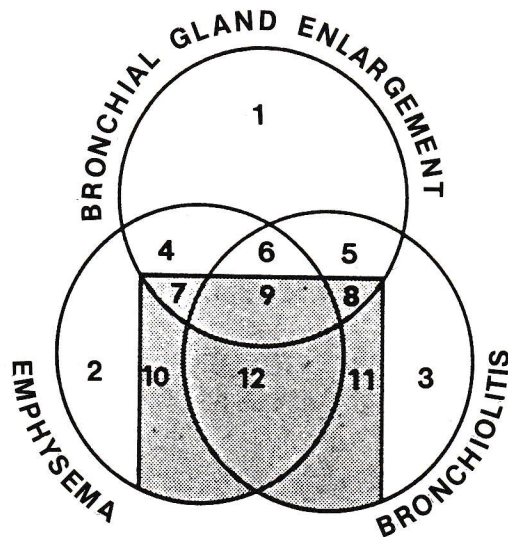


Fig. 2. Frequency distribution plots. The plot on the left was calculated from data of 66 long term smokers compiled from 3 published studies<sup>13-15</sup>. The series is comprised of 41 smokers whose lungs were studied after resection for a solitary pulmonary nodule<sup>13,14</sup> and 25 smokers whose lungs became available for stud because they died suddenly outside of hospital from nonrespiratory causes<sup>15</sup>. The plot on the right was calculated from the data of 43 patients who died with severe airway obstruction (FEV<sub>1.0</sub>% predicted, mean 30.9, range 11-57), while they were in the NIH-IPPB trial<sup>10</sup>; all were current or ex-smokers. The mean ages were comparable in the 4 groups: 62.5, 58.4, 60.0 and 63.6 years. The panel method of grading emphysema<sup>2</sup> was applied to paper mounted sections in all series. In the 66 smokers who were not selected for airways obstruction, 80.2% had a panel grade of 20 or less. In the IPPB group, only 2.3% had a panel grade of 20 or less, and 53.5% had a panel grade of 65 or greater. Reprinted with permission from: Snider GL. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. Am. Rev. Respir. Dis. 1988.

published series and depicted in Figure 2<sup>12-14</sup>. These individuals were selected either because they had resection of a solitary circumscribed lesion, usually bronchogenic carcinoma<sup>13,14</sup> or because they died outside the hospital of non-respiratory causes and a smoking history could be obtained<sup>12</sup>; airflow limitation was not a selection factor. Four fifths of this population had emphysema whose panel grade, measured on a scale of 0 to 100, was 20 or less. Also shown in Figure 2 are the emphysema scores of persons dying with severe airflow obstruction in the NIH -IPPB trial<sup>10</sup>. In that group, the proportion of individuals with severe emphysema was much higher; more than half had an emphysema score of 65 or greater. The recent study of Hale et al<sup>20</sup> and the earlier study of Mitchell et al<sup>21</sup>, also reached the conclusion that emphysema was the main lesion in late COPD.

**Compliance and emphysema**

Compliance of the lungs is increased in severe emphysema. Interestingly, in mild emphysema, quantified by the panel grade method, compliance is also consistently increased<sup>22-24</sup>. Taken with a single published observation that the compliance of the microbulbulae of centrilobular emphysema is less than that of normal lungs, and much less than that of the lungs which contain them<sup>25</sup>, the interesting question is raised as to the mechanism of diminution of compliance in COPD. The compliance of whole lungs is a net measurement, reflecting the algebraic sum of areas with varying degrees of alteration in lung compliance. Salletta et al<sup>26</sup> have recently described discontinuities in



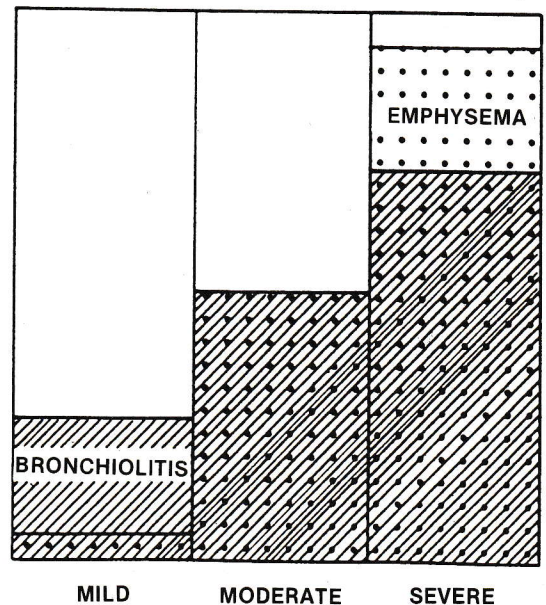
**Fig. 3.** Non-proportional Venn diagram showing the pathologic changes of COPD in smokers as overlapping subsets of bronchitis, bronchiolitis and emphysema. The shaded area represents the presence of airways obstruction. Note that all three pathologic changes can occur with or without obstruction. Reprinted with permission from: Snider GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. Am. Rev. Respir. Dis. 1988.

the walls of normal-sized respiratory airspaces of smokers that are more frequent than in those of non-smokers. These may be the lesions that account for the increased compliance of the lungs of smokers with mild emphysema.

Loss of compliance by itself appears to cause airflow obstruction as a result of collapse of small, poorly supported airways. In addition, it has been known for many years that in human emphysema there is loss of attachments of alveolar walls to respiratory bronchioles<sup>16</sup>. Distortion of the bronchioles results and likely contributes to the airflow obstruction. The distortion may also predispose to bronchiolar inflammation. In this connection, we have shown loss of attachments of alveolar walls to alveolar ducts in hamsters with severe airflow obstruction due to pancreatic elastase-induced emphysema.

**Conceptualization of pathophysiologic relations in COPD**

The relation among the pathologic changes in the lungs of cigarette smokers and the presence of airflow limitation are very complex. We have no idea of the reasons for the variability in the response of smokers with similar smoking histories. This variability may reflect differences in host susceptibility, but may also reflect the difficulty of obtaining accurate smoking histories. There also may be variations in dose of cigarette smoke obtained by different individuals by virtue of the tobacco product used and breathing pat-



**Fig. 4.** Conceptualization in smokers of relations among bronchiolitis, emphysema and airflow limitation. With mild or absent airflow obstruction, emphysema is usually not present and bronchiolitis is the main lesion. With moderate airflow obstruction, bronchiolitis worsens and emphysema of moderate severity becomes evident. With severe airflow obstruction, bronchiolitis increases further in severity; emphysema becomes the predominant lesion and is the major cause of irreversible airflow obstruction.

terns during smoking. Although we know that the time course of development of severe airflow limitations is long, we have little knowledge or understanding of the time course of development of the various pathologic components of COPD.

The complex interrelations among the pathophysiologic variables of COPD are best shown by a non-proportional Venn diagram (figure 3) in which subsets are produced by the overlap of changes in the bronchi, bronchioles, and parenchyma. Airflow obstruction is shown as a superimposed shaded area. Bronchial gland enlargement, bronchiolitis and emphysema may all occur with or without airflow limitation, although bronchial gland enlargement contributes little as a cause of airflow limitation. It is important to point out that in virtually all studies, the strength of associations among bronchial, bronchiolar and parenchymal changes are weak or moderate, with coefficients of correlation in the range of 0.60 or less; such correlations explain only up to 40% of the variability of the population. These weak correlations

suggest that the various changes are related through the common factor of cigarette smoking rather than through causal association.

Figure 4 represents a schema of the relations among terminal and respiratory bronchiolitis, emphysema and airflow limitation in cigarette smokers that is based on an interpretation of the diverse data published on this topic. When airflow limitation is absent or mild, bronchiolar pathology predominates, with emphysema usually absent. With moderate airflow limitation, bronchiolitis becomes more severe and some patients manifest emphysema of mild or moderate grade. With severe airflow limitation, bronchiolitis progresses, but severe emphysema dominates the picture. Even with severe airflow limitation, there are occasional patients whose emphysema is very mild; such individuals tend to have the most severe grades of terminal bronchiolitis. To reiterate, in the majority of patients dying of or with severe COPD, emphysema dominates the pathologic picture in the lungs.

## REFERENCES

- Snider G.L., Kleinerman J., Thurlbeck W.M., Bengali Z.: The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Disease Workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:182-185.
- Thurlbeck W.M.: Chronic airflow obstruction in lung disease. In: Bennington J.L. (consulting editor), *Major Problems in Pathology*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1976, volume 5.
- Thurlbeck W.M.: Chronic airflow obstruction. In *Pathology of the Lung*, ed. Thurlbeck W.M. Ch 21. pp 519-578. Theime Medical Publishers Inc. 1988, New York.
- Gould G.A., MacNee W., McLearn A., Warren P.M., Redpath A., Best J.J.K., Lamb D., Flenley D.C.: CT measurement of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement - an essential defining feature of human emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137:380-392.
- Sanders C., Nath P.H., Bailey W.C.: Detection of emphysema with computed tomography. Correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest. Radiol.* 1988; 23:262-6.
- Statistical Compendium of Adult Lung Diseases. Epidemiology and Statistics Unit, Division of Medical Affairs. American Lung Association, New York, 1987.
- U.S. Department of Health and Human Services. Chronic Obstructive Lung Disease. The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General. 1984: Rockville MD. Public Health Service Publication No. 84-50205.
- Nagai A., West W.W., Paul J.L., Thurlbeck W.M.: The National Institutes of Health intermittent positive-pressure breathing trial: pathology studies. I. Interrelationship between morphologic lesions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:937-945.
- Nagai A., West W.W., Thurlbeck W.M.: The National Institutes of Health intermittent positive-pressure breathing trial: pathology studies. II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:946-953.
- West W.W., Nagai A., Hodgkin J., Thurlbeck W.M.: The National Institute of Health. Intermittent Positive Pressure Breathing Trial-Pathology Studies III the diagnosis of emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135:123-129.
- Müllen J.B.M., Wright J.L., Wiggs B.R., Pare P.D., Hogg J.C.: Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br. Med. J.* 1985; 291:1235-1239.
- Niewoehner D.E., Kleinerman J., Rice D.B.: Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291:755-758.
- Cosio M.G., Ghezzi H., Hogg J.C., Corbin R., Loveland M., Dosman J., Macklem P.T.: The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298:1277-1281.
- Berend N., Woolcock A.J., Marlin G.E.: Correlation between the function and structure of the lung in smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119:695-705.
- Cosio M.G., Hale K.A., Niewoehner D.E.: Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122:265-271.
- Linhartova A., Anderson A.E. Jr., Foraker A.G.: Affixment arrangements of peribronchiolar alveoli in normal and emphysematous lungs. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1982; 106:499-502.
- Snider G.L., Lucey E.C., Christensen T.G., Stone P.J., Calore J.D., Cantanese A., Franzblau C.: Emphysema and bronchial secretory cell metaplasia induced in hamsters by human neutrophil products. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129:155-160.
- Lukey E.C., Stone P.J., Breuer R., Christensen T.G., Calore J.D., Cantanese A., Franzblau C., Snider G.L.: Effect of human neutrophil cathepsin G and elastase on induction of secretory cell metaplasia and emphysema in hamsters, with in vitro observations on elastolysis by these enzymes. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:362-366.
- Matsuba K., Takayuki S., Kuwano K., Hayashi S., Shigematsu N.: Small airways disease in patients without chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136:1105 - 1111.
- Hale K.A., Ewing S.L., Gosnell B.A., Niewoehner D.E.: Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir.*

- Dis.* 1984; 130:716-21.
21. Mitchell R.S., Stanford R.E., Johnson J.M., Silvers G.W., Dart G.A., George M.S.: The morphologic features of the bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic airway obstruction: A clinicopathologic study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114:137-145.
  22. Thurlbeck W.M.: Overview of the pathology of emphysema in the human. *Clinics Chest. Med.* 1983; 4:337-350.
  23. Petty T.L., Silvers W., Stanford R.E.: Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size, but not with airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136:867-876.
  24. Silvers G.W., Petty T.L., Stanford R.E.: Elastic recoil changes in early emphysema. *Thorax* 1980; 35:490-495.
  25. Hogg J.C., Nepszy S.N., Macklem P.T., Thurlbeck W.M.: Elastic properties of the centrilobular emphysematous space. *J. Clin. Invest.* 1969; 48:1306-1312.
  26. Saetta M., Shiner R.J., Angus G.E., Kim D., Wang N.S., King M., Ghezzi H., Cosio M.G.: Destruction Index: a measurement of lung parenchymal destruction in smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131:764-769.

# Χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος: ορισμός και παρατηρήσεις στους μηχανισμούς απόφραξης των αεραγωγών

Gordon L. Snider

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος (COPD) ορίζεται η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από την παρουσία της χρόνιας βρογχίτιδας ή του εμφυσήματος και που μπορεί να οδηγήσει προοδευτικά σε απόφραξη των αεραγωγών· η απόφραξη των αεραγωγών δεν παρατηρείται πάντοτε σε όλα τα στάδια της νόσου· η απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να είναι μερικώς αναστρέψιμη. Το κάπνισμα είναι ο σπουδαιότερος παράγοντας που οδηγεί στην ανάπτυξη της COPD αλλά σοβαρού βαθμού απόφραξη των αεραγωγών αναπτύσσει μόνο το 15% περίπου των καπνιστών. Οι παθολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στους πνεύμονες των καπνιστών προσβάλλουν τρεις περιοχές: βρόγχους, βρογχιόλια και το παρέγχυμα. Οι βρόγχοι παρουσιάζουν αύξηση του μεγέθους των υποβλεννογονίων αδένων μαζί με διάταση των πόρων τους. Παρατηρείται διήθηση από ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα όχι σημαντική. Η βρογχιολίτιδα των αναπνευστικών βρογχιολίων που παρατηρείται είναι η πρωιμότερη βλάβη, που ακολουθείται από φλεγμονή της μεμβράνης των βρογχιολίων η οποία χαρακτηρίζεται από βλέννη εντός του αυλού, μεταπλασία των λαγηνοειδών κυττάρων, παρεκτόπιση που οφείλεται σε ίνωση και απώλεια της σύναψης των κυψελίδων. Η παρεγχυματική βλάβη που παρατηρείται στους καπνιστές είναι το κεντρολοβιόδες εμφύσημα που είναι η αιτία απόφραξης των αεραγωγών εξαιτίας της απώλειας της ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων και της σύναψης των κυψελιδικών τοιχωμάτων στα βρογχιόλια. Οι μεταβολές που παρατηρούνται στους βρόγχους έχουν μικρή συσχέτιση με τη μείωση της ροής του αέρα. Ελαφρά βρογχιολίτιδα παρατηρείται χωρίς απόφραξη στη ροή του αέρα ή εμφύσημα· μετρίου βαθμού βρογχιολίτιδα συνυπάρχει με μείωση της ροής του αέρα και ελαφρό ή μέτριο εμφύσημα. Στα άτομα που παρατηρείται απόφραξη σοβαρού βαθμού, η προεξάρχουσα βλάβη είναι το εμφύσημα. Συσχέτιση μείωσης της ροής του αέρα και βρογχιολίτιδας δεν έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1988) 2:73-79

Η μελέτη αυτή θα αρχίσει με τον ορισμό της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου και των καταστάσεων που περιλαμβάνονται σ' αυτή. Θα ακολουθήσει μία ανασκόπηση των μεθοδολογικών προβλημάτων που προκύπτουν κατά τη μελέτη της συσχέτισης του καπνίσματος, της COPD και απόφραξης της ροής του αέρα. Η παθογένεια της COPD θα συνοψισθεί και τελικά θα εκθεθούν οι συσχετίσεις μεταξύ των παθολογικών μεταβολών των πνευμόνων και της απόφραξης των αεραγωγών.

**Boston Veterans Administration Medical Center, Boston University Pulmonary Center and Boston University and Tufts University Schools of Medicine, Boston, MA.**

Παρουσιάστηκε στο 23ο Ετήσιο Συνέδριο της Εταιρείας Κλινικής και Φυσιολογίας της Αναπνοής (S.E.P.C.R.), Αθήνα, 22 Ιουνίου, 1988.

## Χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα

### Ορισμός της χρόνιας βρογχίτιδας

Χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται κλινικά σαν βήχας παραγωγικός άγνωστης αιτιολογίας και που δεν οφείλεται σε φυματίωση ή σε καρκίνο και ο οποίος υπάρχει για μεγάλη χρονική περίοδο· στην κλινική πράξη θεωρείται ότι αυτός διαρκεί περισσότερο από μισό χρόνο για 2 χρόνια.

### Ορισμός του εμφυσήματος

Εμφύσημα ορίζεται η κατάσταση των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη και μόνιμη διάταση των αεραγωγών πέραν των τελικών βρογχιολίων και

που συνοδεύεται από καταστροφή των τοιχωμάτων χωρίς προφανή ίνωση. Η καταστροφή θεωρείται σαν μία ανομοιόμορφη αύξηση της μορφολογίας των αναπνευστικών αεραγωγών. Η συνήθης μορφολογία του βοτρυδίου και των στοιχείων του είναι διαταραγμένη ή μπορεί να είναι τελείως κατεστραμμένη.

**Διαίρεση εμφύσηματος**

Το εμφύσημα έχει διαιρεθεί σε διαφόρους τύπους με βάση την εντόπιση των βλαβών στο πνευμονικό βοτρυδίο<sup>2,3</sup>. Το κεντρολοβιδές εμφύσημα αρχίζει από τα αναπνευστικά βρογχιόλια, φαίνεται στο κέντρο του βοτρυδίου και σε όλη την τομή του πνεύμονα. Κεντρολοβιδές εμφύσημα είναι ο τύπος του κεντροβοτρυδιακού εμφυσήματος που πολύ συχνά συσχετίζεται με το παρατεταμένο κάπνισμα. Η τοπική διάταξη των αναπνευστικών βρογχιολίων και των παρακειμένων κυψελίδων, που συχνά συνυπάρχουν και ουλές, έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη μικρών φυσαλίδων στο κέντρο του βοτρυδίου. Αυτός ο τύπος του εμφυσήματος εντοπίζεται κυρίως στο άνω τμήμα του πνεύμονα.

Πανλοβιδές εμφύσημα χαρακτηρίζεται από διάταξη όλων των αναπνευστικών αεροχώρων του δευτεροπαθούς λοβιδίου και είναι ο τύπος του εμφυσήματος που συνυπάρχει με έλλειψη της αλφα-1-πρωτεάσης. Αυτός ο τύπος του εμφυσήματος τείνει να είναι περισσότερο σοβαρός στις βάσεις των πνευμόνων παρά στις κορυφές. Περιφερικό βοτρυδιακό εμφύσημα είναι γνωστό σαν παραδιαφραγματικό ή υποϋπεζωκοτικό εμφύσημα και εντοπίζεται κατά μήκος των ινωδών μεσολοβιδιακών διαφραγμάτων ή κάτω του υπεζωκότα. Παρά την ύπαρξη πολλών επιφανειακών περιοχών με τοπικό σοβαρό εμφύσημα, ο υπόλοιπος πνεύμονας συχνά αναπληρώνει ούτως ώστε η πνευμονική λειτουργία να είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική. Αυτός είναι ο τύπος του εμφυσήματος στο οποίο οφείλεται ο απλός αιφνίδιος πνευμοθώρακας στα νεαρά άτομα. Περισσότερο από ένας τύπος του εμφυσήματος μπορεί να βρίσκεται σ' ένα πνεύμονα. Καθώς το εμφύσημα γίνεται προοδευτικά σοβαρότερο, καθίσταται δύσκολη η κατάταξή του σ' ένα από τους παραπάνω τύπους του εμφυσήματος που αναφέρθηκαν.

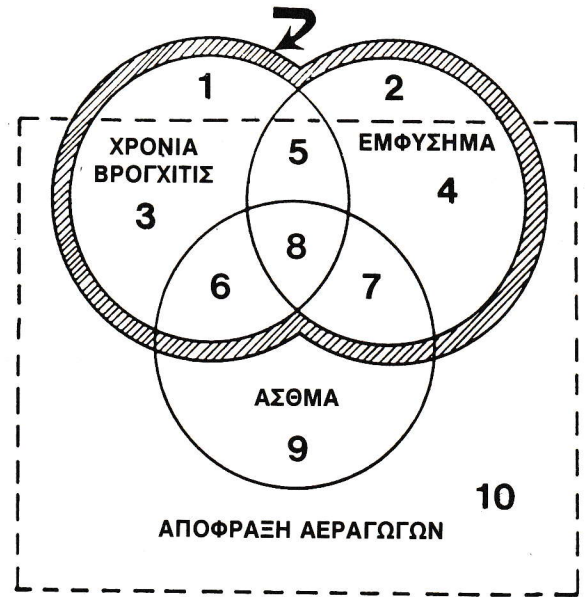
**Διάγνωση της χρόνιας βρογχίτιδας και του εμφυσήματος**

Η χρόνια βρογχίτιδα μπορεί εύκολα να διαγνωσθεί μετά από προσεκτική λήψη του ιστορικού. Το εμφύσημα είναι μία αλλαγή στη δομή των πνευμόνων και χρειάζεται ακτινογραφική απεικόνιση για την ακριβή διάγνωση. Η απλή ακτινογραφία θώρακα δεν είναι πολύ ευαίσθητος δείκτης για το σκοπό αυτό, επειδή οι μεταβολές των πνευμόνων που οφείλονται στη διάταξη των αεροχώρων δεν έχουν αρχίσει να γίνονται εμφανείς, εκτός αν η βλάβη είναι πολύ σοβαρή τουλάχιστον σε μια εντοπισμένη περιοχή των πνευμόνων. Η αξονική τομογραφία είναι περισσότερο ευαίσθητη<sup>4,5</sup> αλλά γενικά η χρήση της για το σκοπό αυτό δεν δικαιολογείται. Δεν είναι συνήθως δυνατό

στον ακτινολόγο ή στον κλινικό γιατρό να κατατάξουν το εμφύσημα στους διαφόρους τύπους όταν ο ασθενής βρίσκεται στη ζωή.

**Ορισμός της COPD**

Από τότε που η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα δεν θεωρούνται αιτία για ανικανότητα ή για θάνατο εκτός αν δημιουργούσαν απόφραξη αεραγωγών, και από τότε που το εμφύσημα είναι δύσκολο να διαγνωσθεί εν ζωή μέχρι που να γίνει σοβαρό, ο όρος χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος είχε αρχίσει να γίνεται κυρίως γνωστός. Για παράδειγμα το 1984 στις ΗΠΑ 65.536 θάνατοι απεδόθησαν στις αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, 5,4% απεδόθησαν στη χρόνια



**Σχ. 1.** Σχήμα χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου. Ένα μη αναλογικό διάγραμμα Venn δείχνει υποομάδες των ασθενών με χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα και άσθμα σε τρεις επικαλυπτόμενους κύκλους. Οι υποομάδες που βρίσκονται εντός του ορθογώνιου έχουν απόφραξη. Οι υποομάδες που περικλείονται εντός της επιφάνειας του σχεδιαγράμματος που περιβάλλεται από ταινία που σκιάζεται δηλώνουν COPD. Η υποομάδα 9 είναι ασθενείς με άσθμα με πλήρη απόφραξη των αεραγωγών που είναι απόλυτα αντιστρεπτή δεν θεωρούνται ότι έχουν COPD. Οι ασθενείς των υποομάδων 6, 7 και 8 έχουν αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών με χρόνια παραγωγικό βήχα ή εμφύσημα; αυτό είναι δύσκολο να ξέρεις με βεβαιότητα ποιοι ασθενείς σ' αυτές τις υποομάδες έχουν υποκείμενο άσθμα ή κατά πόσον έχουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα σαν επιπλοκή χρόνιας βρογχίτιδας ή εμφυσήματος. Πολλοί ασθενείς που απαιτούν ιατρική θεραπεία για τη νόσο τους ανήκουν στις υποομάδες 5 και 8. Ασθενείς των υποομάδων 1 και 2 δεν έχουν απόφραξη των αεραγωγών που καθορίζεται από τη σχέση FEV<sub>1-0</sub>, αλλά έχουν κλινικούς ή ακτινολογικούς χαρακτηρισ της χρόνιας βρογχίτιδας ή του εμφυσήματος αντίστοιχα (ανατύπωση κατόπιν αδείας από Snider G.L.) (Chronic Bronchitis and Emphysema in Textbook of Respiratory Medicine, Murray J.F. and Nadel J.A. eds. W.B. Saunders Co. 1988, Chapter 44).

βρογχίτιδα και 20,2% αναφερόντουσαν στο εμφύσημα και 74,4% αναφέρετο ότι οφείλετο στη COPD και στις συνοδές καταστάσεις<sup>6</sup>. Παρά την ευρεία χρήση του όρου COPD δεν υπάρχει γενικά ένας ορισμός που να είναι αποδεκτός.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος μπορεί να ορίζεται σαν μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη χρόνιας βρογχίτιδας και εμφυσήματος και που οδηγεί στην ανάπτυξη της απόφραξης των αεραγωγών. Η απόφραξη των αεραγωγών δεν είναι υποχρεωτικά παρούσα σε όλα τα στάδια της κατάστασης αυτής. Η απόφραξη μπορεί να είναι μερικής αντιστρεπτή (Σχ. 1).

Ασθμα είναι η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από την αύξηση της απάντησης των αεραγωγών στα διάφορα ερεθίσματα και από την παρουσία ευρείας και διεσπαρμένης στένωσης των αεραγωγών, η οποία λύνεται είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία.

Ασθενείς χωρίς να έχουν συμπτώματα της χρόνιας βρογχίτιδας ή του εμφυσήματος και που παρουσιάζουν πλήρη αναστρεψιμότητα της βρογχικής απόφραξης μπορεί να ενταχθούν στην κατηγορία του άσθματος. Ένας πρακτικός τρόπος είναι να κατατάξουμε τους ασθενείς των οποίων το άσθμα χαρακτηρίζεται από μη πλήρη αναστρεψιμότητα των αεραγωγών σε υποομάδα της COPD, επειδή είναι αδύνατο να διαχωρισθούν τα άτομα αυτά από τα άτομα τα οποία έχουν χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα και παρουσιάζουν πλήρη αναστρεψιμότητα.

Ασθενείς με απόφραξη αεραγωγών που οφείλεται σε νοσήματα γνωστής αιτιολογίας ή ειδικής παθογένειας τέτοια όπως η κυστική ίνωση ή αποφρακτική βρογχιολίτιδα, δεν θεωρούνται ότι έχουν COPD. Είναι εμφανές ότι οι υποομάδες της χρόνιας βρογχίτιδας και του εμφυσήματος που συμπεριλαμβάνονται κάτω από τον όρο COPD χωρίς να παρουσιάζουν απόφραξη των αεραγωγών, είναι ενδιαφέρον να λαμβάνεται υπόψη η αιτιολογία, η παθογένεια και η πρόληψη, αλλά δεν είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της λειτουργικής εφεδρείας, η ανικανότητα, ή θνησιμότητα.

### Μελέτη της σχέσης μεταξύ καπνίσματος, παθογένειας των πνευμόνων και απόφραξης αεραγωγών

Υπάρχει μια ισχυρή κλινική επιδημιολογική και παθολογική ένδειξη που δείχνει ότι η επί μακρόν χρόνον χρήση καπνίσματος σιγαρέττων είναι ο πιο σπουδαίος παράγοντας που θα οδηγήσει στην ανάπτυξη της COPD και στην απόφραξη των αεραγωγών. Δεν είναι γνωστό ακόμα γιατί το 15% μόνο των καπνιστών αναπτύσσουν το σύνδρομο αυτό.

Υπάρχουν σύμφυτες δυσκολίες για να αποδοθεί μία καθαρή εικόνα των συνθέτων συσχετίσεων μεταξύ ιστορικού καπνίσματος, πληροφοριών πνευμονικής λειτουργίας και της παθολογίας των πνευμόνων και των αεραγωγών.

Σε εξέταση πνευμόνων μετά από νεκροψία το ιστορικό καπνίσματος κατέστη δυνατό να βρεθεί μόνο από τα αρχεία των ασθενών ή από τους πλησίον συγγενείς. Οι όγκοι των πνευμόνων, οι συσχετίσεις πίεσης-όγκου, οι συσχετίσεις ροής-όγκου και τα tests

που είναι ευαίσθητα και χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών μπορεί να γίνουν μετά θάνατο σε τέτοιους πνεύμονες αλλά αυτές οι μετρήσεις μπορεί να διαφέρουν αν συγκριθούν με τις μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια της ζωής. Κλινικά και φυσιολογικά δεδομένα μπορεί να γίνουν μελλοντικά σε ασθενείς πριν την εγχείρηση και ανατομικές μελέτες μπορεί να γίνουν στα τμήματα του πνεύμονα που έχουν αφαιρεθεί. Η δυσκολία είναι ότι μπορεί να υπάρχουν λάθη επειδή είναι περιορισμένο το τμήμα του πνευμονικού ιστού που διατίθεται.

Μία πρόσφατη μελέτη 48 ασθενών που πέθαναν κατά τη διάρκεια της μελέτης στο National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing (NIH-IPPB) κατά την οποία έγιναν συσχετίσεις μεταξύ των παθολογικών μεταβολών που παρατηρήθηκαν στους πνεύμονες κατά τη νεκροψία με προηγούμενες συγκεντρωθείσες κλινικές και φυσιολογικές πληροφορίες των πνευμόνων αυτών<sup>8-10</sup>. Ακόμη και η μελέτη αυτή έχει το μειονέκτημα ότι το φάσμα της σοβαρότητας της νόσου είναι περιορισμένο επειδή όλοι οι ασθενείς κατέληξαν από ή με σοβαρή απόφραξη. Παρ' όλους αυτούς τους περιορισμούς είναι εμφανής η εικόνα της σύνθετης σχέσης μεταξύ πνευμονικών λειτουργικών ανωμαλιών και ανωμαλιών στη δομή των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος στους καπνιστές.

Λίγες πληροφορίες διατίθενται όσον αφορά τα άτομα που έχουν διάφορη χρονική περίοδο καπνίσματος και που κυμαίνονται από λίγα έως πολλά χρόνια. Υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για ομάδες με μέτρια ή σοβαρή απόφραξη αεραγωγών. Αυτές οι παραπάνω πληροφορίες αντανακλούν σε διαφορετική ανταπόκριση των ατόμων στη μακρά περίοδο καπνίσματος και με κανένα τρόπο δεν αντιπροσωπεύουν τη φυσιολογική εξέλιξη της COPD.

### Παθολογική ανατομία της COPD

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στους πνεύμονες των καπνιστών είναι χρήσιμο να διακριθούν σε τρεις ζώνες: κεντρικοί αεραγωγοί ή βρόγχοι, οι περιφερικοί αεραγωγοί ή βρογχιόλια και το πνευμονικό παρέγχυμα.

#### Βρόγχοι

Οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερους βλεννογόνιους αδένες από τους μη καπνιστές αλλά υπάρχει εμφανής επικάλυψη στο μέγεθος των αδένων μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών. Όταν βρογχιτιδικοί και μη βρογχιτιδικοί αδένες εξετάζονται μαζί το μέγεθος των βρογχικών αδένων είναι ανομοιόμορφα κατανεμημένο. Διάταση του αυλού των αδένων και μεταπλασία των λαγνοειδών κυττάρων είναι συχνή<sup>2,3</sup>. Υπάρχει διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα μη επικρατούσα<sup>11</sup>.

#### Βρογχιόλια

Οι ιστολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στη

μεμβράνη των βρογχιολίων τα οποία έχουν διάμετρο <math>< 2\text{ mm}</math> και τα αναπνευστικά βρογχιόλια που μερικές φορές αναφέρονται σαν μικροί αεραγωγοί, είναι αξιολογούμενα μεγαλύτερα στους καπνιστές από την ομάδα σύγκρισης των μη καπνιστών, αλλά υπάρχει επίσης μία αξιολογική επικάλυψη μεταξύ των δύο ομάδων. Οι μεταβολές που παρατηρούνται στη μεμβράνη των βρογχιολίων είναι μεταπλασία των λαγνοειδών κυττάρων, φλεγμονή με επικράτηση των μακροφάγων, απόφραξη λόγω εκκρίσεων και απώλεια της σύντηξης των κυψελιδικών τοιχωμάτων<sup>3,12-15,16</sup>.

### Παρέγχυμα

Η παθολογία του εμφυσήματος συζητήθηκε κάτω από αυτό το τίτλο όπως και οι τύποι του εμφυσήματος και δεν θα ασχοληθούμε περισσότερο.

### Συσχετίσεις μεταξύ δομής και λειτουργίας σε COPD

#### Βρόγχοι

Η αύξηση του μεγέθους των αδένων στους βρόγχους όπου υπάρχει χόνδρος, ασθενώς σχετίζεται με τη μείωση της ροής του αέρα και την παραγωγή των πτυέλων<sup>2,3,7,9</sup>. Αυτό δεν εκπλήσσει επειδή η αύξηση του μεγέθους των βλεννογονίων αδένων δημιουργεί μικρού βαθμού πάχυνση του βλεννογόνου και στένωση του αυλού των αεραγωγών. Είναι γνωστό ότι η υπερέκκριση των αδένων δεν είναι απαραίτητο να συνοδεύεται και από αύξηση του μεγέθους των αδένων. Η αύξηση του μεγέθους του αδένου μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια του αδένου να εκκρίνει το προϊόν που παράγει, αλλά η αύξηση της παραγωγής της βλέννης μπορεί να συνυπάρχει με μικρού βαθμού αύξηση του μεγέθους του αδένου αν αυτές οι δύο καταστάσεις βρίσκονται σε ισορροπία. Επίσης είναι ενδιαφέρον να τονισθεί ότι η αύξηση του μεγέθους των αδένων δεν είναι ειδική απάντηση σε κάκωση. Αυτή η παθολογική μεταβολή παρατηρείται σε πνευμονοκονίωση, βρογχεκτασία, κυστική ίνωση και άλλα πνευμονικά νοσήματα<sup>2,3</sup>.

Είναι ενδιαφέρον ότι η μεταπλασία των εκκριτικών κυττάρων είναι ανάλογη της αύξησης του μεγέθους των βρογχικών αδένων στους ανθρώπους; παρατηρείται στους κεντρικούς ενδοπνευμονικούς βρόγχους των ποντικών μετά από μια απλή ενδοτραχειακή ενστάλαξη της ανθρώπινης ουδετερόφιλης ελαστάσης<sup>17</sup> και άλλων πρωτεασών του ορού όπως ανθρώπινης ουδετερόφιλης καθεψίνης-G<sup>18</sup>. Η βλάβη δεν δημιουργεί απόφραξη αεραγωγών.

#### Βρογχιόλια

Η πρόσφατη μελέτη έγινε με σκοπό να διευκρινίσει την παθογένεια και τις συσχετίσεις της μείωσης της ροής του αέρα σε μία ομάδα 37 ατόμων με μικρή ή με χωρή απόφραξη αεραγωγών. Αυτοί είχαν FEV<sub>1</sub> το 75% της προβλεπόμενης ή και μεγαλύτερη<sup>19</sup>. Τα άτομα ήταν ηλικίας 42-78 ετών. Ήταν 20 καπνιστές, 2 προηγούμενοι καπνιστές και 15 μη καπνιστές. Το εμφύσημα ήταν ήπιο με μέσο όρο  $\pm$  SD σύμφωνα με τον

πίνακα βαθμολόγησης  $3,2 \pm 4,4$ . Η όλη παθολογία που καταγράφετο παρατηρήθηκε ότι ήταν μεγαλύτερη στη μεμβράνη παρά στα αναπνευστικά βρογχιόλια. Η εσωτερική διάμετρος των μεμβρανοειδών βρογχιολίων σχετίζεται ισχυρά με την τιμή της FEV<sub>1</sub>% της προβλεπόμενης ( $r = 0,82$ ). Αυτή η εσωτερική διάμετρος των αναπνευστικών βρογχιολίων σχετίζεται ισχυρά με την τιμή της FEV<sub>1</sub>% της προβλεπόμενης ( $r = 0,79$ ). Η καταγραφή που έγινε για ό,τι αφορούσε την εντόπιση της φλεγμονής, παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που είχαν FEV<sub>1</sub> < 100% της προβλεπόμενης η φλεγμονή ήταν μεγαλύτερη στα μεμβρανώδη και αναπνευστικά βρογχιόλια σε σχέση με εκείνους που είχαν τιμή FEV<sub>1</sub> > 100% της προβλεπόμενης. Παρατηρήθηκε ασθενής συσχέτιση μεταξύ της τιμής της FEV<sub>1</sub> και της μεταπλασίας των λαγνοειδών κυττάρων των μεμβρανοειδών βρογχιολίων ( $r = 0,52$ ) και ίνωσης ( $r = 0,42$ ) και των μακροφάγων που βρίσκονται εντός του αυλού των αναπνευστικών βρογχιολίων ( $r = 0,41$ ).

Σε μία μελέτη του Cosio και των συνεργατών<sup>13</sup>, έγινε εκτίμηση της παθολογίας 36 πνευμόνων και λοβών από χειρουργική εξαίρεση λόγω μονήρους όζου. Προεγχειρητική εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας έδειξε ότι η απόφραξη των αεραγωγών εκτεινόταν σε σοβαρότητα, από ελαφρού έως μέτριου βαθμού. Όλοι οι ασθενείς ήταν καπνιστές ή προηγούμενοι καπνιστές. Δεν υπήρχε συσχέτιση ούτε μεταξύ του βαθμού του καπνίσματος ούτε της μείωσης της ροής του αέρα ή της σοβαρότητας της ολικής παθολογικής βλάβης που καταγράφετο στα μεμβρανώδη βρογχιόλια.

Ο βαθμός της σοβαρότητας των παθολογικών αλλαγών σχετιζόταν με τη σχέση FEV<sub>1</sub>/FVC, τη μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή, τη χωρητικότητα σύγκλεισης, τον όγκο στον οποίο η ροή του αέρα και του ηλίου ήταν ίση, και τη φάση III της καμπύλης που ελαμβάνετο μετά από έκπλυση αζώτου με μία αναπνοή. Τα άτομα τα οποία είχαν ελάχιστες παθολογικές μεταβολές διαχωρίζοντο από τα περισσότερα φυσιολογικά άτομα της ομάδας από τη χωρητικότητα σύγκλεισης και τον όγκο στον οποίο η ροή του αέρα και του ηλίου ήταν ίση. Ετσι η σοβαρότητα των παθολογικών βλαβών στα βρογχιόλια σχετιζόταν με τη σοβαρότητα του εμφυσήματος. Σε 20 άτομα, των οποίων το εμφύσημα είχε εκτιμηθεί, υπήρχε αξιολογική συσχέτιση μεταξύ της βλάβης της μεμβράνης των βρογχιολίων και του πίνακα βαθμολόγησης του εμφυσήματος ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ , η συσχέτιση κατά Spearman υπολογίστηκε από πληροφορίες του πίνακα 3, αναφορά 13).

Η μετά θάνατο μελέτη των πνευμόνων 48 ατόμων που είχαν συμπεριληφθεί στην ομάδα μελέτης NIH-IPPB παρουσιάζεται μία ομάδα με σοβαρή απόφραξη<sup>8,9</sup>. Αυτά τα άτομα είχαν μετρήσει την πνευμονική τους λειτουργία σε κανονικά μεσοδιαστήματα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Το εμφύσημα ήταν γενικά σοβαρό με μέσο όρο βαθμολόγησης 62,5, όπου η διαβάθμιση ήταν ευρεία από 5 έως 95. Ο έλεγχος του εμφυσήματος έδειξε μέτριες συσχετίσεις με τις δοκιμασίες της μείωσης της ροής του αέρα όπως είναι η FEV<sub>1</sub>/FVC. Δεν υπήρχε καμία σχέση μεταξύ των καταγραφών του μεγέθους των βρογχικών αδένων

νων και της ολικής παθολογικής βλάβης των μεμβρανωδών βρογχιολίων ή ενός εκ των στοιχείων τους με ενδείξεις της μείωσης της ροής του αέρα. Οι εξαιρέσεις αυτών ήταν μία ασθενής σχέση μεταξύ των δοκιμασιών της μείωσης της ροής του αέρα και της αναλογίας των βρογχιολίων με διάμετρο μικρότερη των 400 nm και ενός δείκτη καταστροφής των αναπνευστικών βρογχιολίων.

**Εμφύσημα**

Η αναλογία των καπνιστών που αναπτύσσουν μέτριο έως σοβαρό εμφύσημα είναι μικρή. Αυτό φαίνεται σε μία συγκεντρωμένη σειρά 66 ατόμων, ηλικίας 40 και μεγαλύτεροι με μακρό ιστορικό καπνίσματος σε τρεις σειρές που είχαν ανακοινωθεί και απεικονίζονται στο σχήμα 2<sup>12-14</sup>. Αυτά τα άτομα είχαν συγκεντρωθεί ή διότι αυτοί είχαν υποστεί χειρουργική αφαίρεση του πνεύμονα λόγω μονήρους περιγεγραμμένης σκίασης, συνήθως βρογχογενές καρκίνωμα<sup>13,14</sup>, ή αυτοί είχαν πεθάνει εκτός νοσοκομείου από μη αναπνευστική νόσο και είχαν ιστορικό καπνίσματος<sup>12</sup>. Η μείωση της ροής του αέρα δεν ήταν το προεξάρχον

στοιχείο. Τα 4/5 αυτού του πληθυσμού είχαν βαθμό εμφυσήματος 20 ή μικρότερο με κλίμακα μέτρησης από 0-100. Επίσης στο σχήμα 2 υπάρχει η αξιολόγηση του εμφυσήματος των ατόμων που πέθαναν από σοβαρή απόφραξη στην ομάδα μελέτης NIH-IPPB<sup>10</sup>. Σ' αυτή την ομάδα η αναλογία των ατόμων με σοβαρό εμφύσημα ήταν πολύ υψηλότερη' οι περισσότεροι από τους μισούς είχαν βαθμό εμφυσήματος από 65 και μεγαλύτερο. Η πρόσφατη μελέτη του Hale και των συνεργατών του<sup>20</sup> και προγενέστερη μελέτη του Mitchell και συν.<sup>21</sup>, είχαν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το εμφύσημα είναι η κυρία βλάβη που ακολουθεί αργότερα τη COPD.

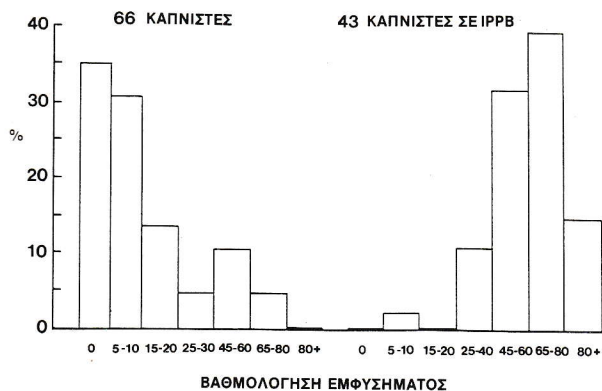
**Διατασιμότητα και εμφύσημα**

Η διατασιμότητα των πνευμόνων αυξάνεται στο σοβαρό εμφύσημα. Ενδιαφέρον είναι ότι στο μικρού βαθμού εμφύσημα το οποίο υπολογίζεται σύμφωνα με την κλίμακα βαθμολόγησης, η διατασιμότητα είναι ανάλογα αυξημένη<sup>22-24</sup>. Λαμβάνοντας υπόψη την παρατήρηση σε μία μονογραφία ότι η διατασιμότητα των μικροφυσαλίδων του κεντρολοβιδώδους εμφυσήματος είναι μικρότερη από εκείνη του φυσιολογικού πνεύμονα και πολύ μικρότερη από τους πνεύμονες που περιέχουν αυτές<sup>25</sup>, γεννάται η ενδιαφέρουσα ερώτηση για το μηχανισμό της μείωσης της διατασιμότητας στη COPD. Η διατασιμότητα του συνόλου των πνευμόνων είναι μία καθαρή μέτρηση, που αντικατοπτρίζει το αλγεβρικό άθροισμα των επιφανειών μαζί με τους διαφόρους βαθμούς μεταβολής της διατασιμότητας στον πνεύμονα. Ο Saetta και συν.<sup>26</sup> έχουν περιγράψει πρόσφατα διακοπές στη συνέχεια του τοιχώματος των καπνιστών και ότι αυτές είναι περισσότερο συχνές από εκείνες των μη καπνιστών. Αυτές οι βλάβες εξηγούν την αύξηση της διατασιμότητας των πνευμόνων των καπνιστών με ήπιου βαθμού εμφύσημα.

Μείωση της διατασιμότητας φαίνεται να είναι η αιτία της απόφραξης σαν αποτέλεσμα σύμπτωσης των μικρών και πτωχά υποστηριζομένων αεραγωγών. Επιπρόσθετα ήταν γνωστό από πολλά χρόνια ότι το εμφύσημα στον άνθρωπο οφείλετο στην απώλεια της σύναψης των κυψελιδικών τοιχωμάτων στα αναπνευστικά βρογχιόλια<sup>16</sup>. Η καταστροφή των βρογχιολίων έχει σαν αποτέλεσμα και πιθανόν συμβάλει στην απόφραξη των αεραγωγών. Η καταστροφή μπορεί να προδιαθέτει σε φλεγμονή τα βρογχιόλια. Με αυτό το συσχετισμό εμείς έχουμε δείξει απώλεια της σύναψης των κυψελιδικών τοιχωμάτων στους κυψελιδικούς σάκους στα ποντίκια που είχαν σοβαρή απόφραξη η οποία οφείλετο στην αύξηση της παγκρεατικής ελαστάσης που κάνει εμφύσημα.

**Επεξήγηση των παθοφυσιολογικών σχέσεων σε COPD**

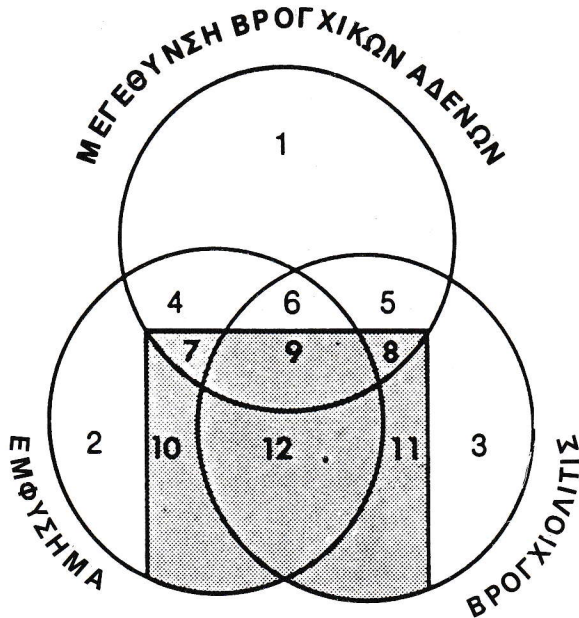
Οι συσχετίσεις μεταξύ των παθολογικών μεταβολών που παρατηρούνται στους πνεύμονες καπνιστών και η παρουσία της μείωσης της ροής είναι σύνθετες. Εμείς δεν έχουμε ιδέα για τις αιτίες της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση των καπνιστών με παρόμοιο ι-



**Σχ. 2.** Σχεδιασμός συχνότητας κατανομής. Η αριστερή απεικόνιση έχει υπολογισθεί από τα δεδομένα 66 επί μακρόν χρόνον καπνιστών που συγκεντρώθηκαν από μελέτες που είχαν δημοσιευθεί<sup>13-15</sup>. Αυτές οι σειρές περιλαμβάνουν 41 καπνιστές των οποίων οι πνεύμονες μελετήθηκαν μετά από χειρουργική αφαίρεση μονήρους πνευμονικού όζου<sup>13-14</sup> και 25 καπνιστών των οποίων οι πνεύμονες χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη διότι αυτοί πέθαναν αιφνίδια έξω από το νοσοκομείο λόγω μη αναπνευστικών αιτιών. Η απεικόνιση δεξιά υπολογίσθηκε από τα δεδομένα των 43 ασθενών που πέθαναν από σοβαρή απόφραξη (FEV<sub>1,0</sub> % προβλεπόμενος μέσος όρος 30,9 σκάλα βαθμολόγησης 11-57), ενώ αυτοί ήταν στην ομάδα μελέτης NIH-IPPB<sup>10</sup>. Όλοι ήταν καπνιστές ή προηγούμενοι μη καπνιστές. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν συγκρίσιμος σε 4 ομάδες: 62,5, 58,4, 60,0 και 63,6 χρόνια. Στους 66 καπνιστές οι οποίοι δεν επελέγησαν για την απόφραξη των αεραγωγών, 80,2% είχαν βαθμολόγηση κατά panel 20 ή λιγότερο. Στην ομάδα IPPB μόνο 2,3% είχε βαθμολόγηση κατά panel 20 ή λιγότερο και 53,5% είχε βαθμολόγηση 65 ή μεγαλύτερο. (Αναπαραγωγή κατόπιν αδείας από: Snider G.L.) (Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of air - flow obstruction for epidemiology. Am Rev Respir Dis 1988).

στορικό καπνίσματος. Αυτή η μεταβλητότητα μπορεί να αντανakλά τις διαφορές της ευαισθησίας του ξενιστού, αλλά μπορεί επίσης να αντανakλά τη δυσκολία να ληφθεί με ακρίβεια ιστορικό καπνίσματος. Επίσης μπορεί να υπάρχουν διαφορές στη δόση του καπνού των τσιγάρων που παρατηρείται λόγω διαφορετικών παραμέτρων όπως διαφορετική ποιότητα καπνού και διαφορετικός τρόπος εισπνοής καπνιστών. Αν και εμείς γνωρίζουμε ότι ο χρόνος που απαιτείται για την ανάπτυξη της σοβαρής απόφραξης είναι μακρός, έχουμε λίγη γνώση ή αντίληψη της διάρκειας του χρόνου που απαιτείται για την ανάπτυξη των διαφόρων παθολογικών στοιχείων που συνθέτουν τη COPD.

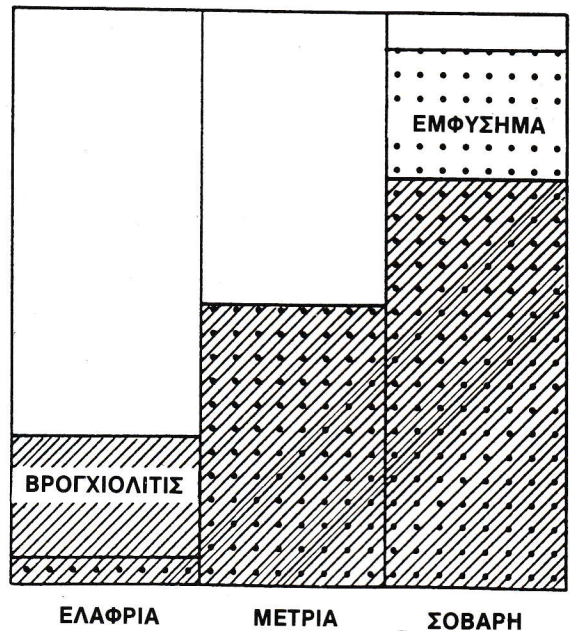
Οι σύνθετες συσχετίσεις μεταξύ των παθοφυσιολογικών μεταβολών της COPD φαίνονται καλύτερα στο μη αναλογικό διάγραμμα Venn (σχήμα 3) στο οποίο οι υποομάδες προέρχονται από την επικάλυψη των μεταβολών που παρατηρούνται στους βρόγχους, βρογχιόλια και παρέγχυμα. Η απόφραξη των αεραγωγών φαίνεται σαν μία επικαλυπτόμενη επιφάνεια. Η αύξηση του μεγέθους των βρογχικών αδένων, βρογχιολίτιδα και εμφύσημα μπορεί να υπάρχουν με ή χωρίς μείωση της ροής του αέρα αν και η αύξηση των βρογχικών αδένων προσφέρει ελάχιστα σαν αιτία της απόφραξης των αεραγωγών. Είναι ενδιαφέρον να τονισθεί ότι η πραγματικότητα όλων των μελετών βασίζεται στις συνυπάρξεις των αλλαγών μεταξύ βρόγχων, βρογχιολίων και παρεγχύματος, που είναι ασθενείς ή



Σχ. 3. Μη αναλογικό διάγραμμα Venn που δείχνει τις παθολογικές μεταβολές της COPD στους καπνιστές σαν επικαλυπτόμενες υποομάδες βρογχιτίδας, βρογχιολίτιδας και εμφύσημα. Η σκιαζόμενη επιφάνεια παρουσιάζει την ύπαρξη απόφραξης αεραγωγών. Παρατηρήσατε ότι και οι 3 παθολογικές μεταβολές μπορεί να παρατηρηθούν με ή χωρίς απόφραξη (Ανατύπωση κατόπιν αδείας από: Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. Am Rev Respir Dis 1988).

μέτριες, με δείκτη συσχέτισης από 0,6 ή λιγότερο: τέτοιες συσχετίσεις εξηγούν μέχρι 40% τη μεταβλητότητα στον πληθυσμό. Αυτές οι ασθενείς συσχετίσεις υπονοούν ότι οι ποικίλες αλλαγές σχετίζονται περισσότερο με το κοινό παράγοντα κάπνισμα παρά διά μέσου άλλων αιτιολογικών συσχετίσεων.

Στο σχήμα 4 παρουσιάζεται ένα σχήμα των σχέσεων μεταξύ τελικού και αναπνευστικού βρογχιολίου, βρογχιολίτιδας, εμφύσηματος και περιορισμού της ροής του αέρα στους καπνιστές που στηρίζεται στις διάφορες πληροφορίες που έχουν δημοσιευθεί σ' αυτό το θέμα. Όταν η μείωση της ροής του αέρα είναι απύσασ ή μικρή προέχει η παθολογία των βρογχιολίων, όπου το εμφύσημα απουσιάζει. Σε μετρίου βαθμού περιορισμό της ροής του αέρα η βρογχιολίτιδα είναι σοβαρότερη και μερικοί ασθενείς εμφανίζουν εμφύσημα μικρού ή μετρίου βαθμού. Με σοβαρή απόφραξη η βρογχιολίτιδα είναι εκσεσημασμένη αλλά επικρατεί η εικόνα του σοβαρού εμφύσηματος. Ακόμα και με σοβαρού βαθμού απόφραξη υπάρχουν περιστασιακοί ασθενείς των οποίων το εμφύσημα είναι μικρό· αυτοί οι ασθενείς έχουν τον πλέον σοβαρό βαθμό τελικής βρογχιολίτιδας.



Σχ. 4. Εξήγηση των σχέσεων μεταξύ βρογχιολίτιδας, εμφύσηματος και απόφραξης αεραγωγών στους καπνιστές. Με ελαφριά ή χωρίς απόφραξη αεραγωγών, εμφύσημα συνήθως δεν είναι παρόν και η βρογχιολίτιδα είναι η κυρία βλάβη. Με μετρίου βαθμού απόφραξη η βρογχιολίτιδα χειροτερεύει και εμφύσημα μετρίου βαθμού αρχίζει να διαγράφεται. Με σοβαρού βαθμού απόφραξη βρογχιολίτιδας αυξάνει σοβαρά· εμφύσημα αρχίζει να είναι η προέχουσα βλάβη και είναι ο κυριότερος λόγος της μη αναστρέψιμότητας των αεραγωγών.

Για να συνοψίσουμε, στην πλειονότητα των ασθενών που πέθαναν από ή με σοβαρή COPD το εμφύσημα επικρατούσε στην παθολογική εικόνα των πνευμόνων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Snider G.L., Kleinerman J., Thurlbeck W.M., Bengali Z.: The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Disease Workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:182-185.
2. Thurlbeck W.M.: Chronic airflow obstruction in lung disease. In: Bennington J.L. (consulting editor), Major Problems in Pathology, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1976, volume 5.
3. Thurlbeck W.M.: Chronic airflow obstruction. In Pathology of the Lung. ed. Thurlbeck W.M. Ch 21. pp 519-578. Theime Medical Publishers Inc. 1988, New York.
4. Gould G.A., MacNee W., McLeam A., Warren P.M., Redpath A., Best J.J.K., Lamb D., Flenley D.C.: CT measurement of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement - an essential defining feature of human emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137:380-392.
5. Sanders C., Nath P.H., Bailey W.C.: Detection of emphysema with computed tomography. Correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest. Radiol.* 1988; 23:262-6.
6. Statistical Compendium of Adult Lung Diseases. Epidemiology and Statistics Unit, Division of Medical Affairs. American Lung Association, New York, 1987.
7. U.S. Department of Health and Human Services. Chronic Obstructive Lung Disease. The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General. 1984: Rockville MD. Public Health Service Publication No. 84-50205.
8. Nagai A., West W.W., Paul J.L., Thurlbeck W.M.: The National Institutes of Health intermittent positive-pressure breathing trial: pathology studies. I. Interrelationship between morphologic lesions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:937-945.
9. Nagai A., West W.W., Thurlbeck W.M.: The National Institutes of Health intermittent positive-pressure breathing trial: pathology studies. II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:946-953.
10. West W.W., Nagai A., Hodgkin J., Thurlbeck W.M.: The National Institute of Health. Intermittent Positive Pressure Breathing Trial-Pathology Studies III the diagnosis of emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135:123-129.
11. Müllen J.B.M., Wright J.L., Wiggs B.R., Pare P.D., Hogg J.C.: Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br. Med. J.* 1985; 291:1235-1239.
12. Niewoehner D.E., Kleinerman J., Rice D.B.: Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291:755-758.
13. Cosio M.G., Ghezzi H., Hogg J.C., Corbin R., Loveland M., Dosman J., Macklem P.T.: The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298:1277-1281.
14. Berend N., Woolcock A.J., Marlin G.E.: Correlation between the function and structure of the lung in smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119:695-705.
15. Cosio M.G., Hale K.A., Niewoehner D.E.: Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122:265-271.
16. Linhartova A., Anderson A.E. Jr., Foraker A.G.: Affixment arrangements of peribronchiolar alveoli in normal and emphysematous lungs. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1982; 106:499-502.
17. Snider G.L., Lucey E.C., Christensen T.G., Stone P.J., Calore J.D., Cantanese A., Franzblau C.: Emphysema and bronchial secretory cell metaplasia induced in hamsters by human neutrophil products. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129:155-160.
18. Lukey E.C., Stone P.J., Breuer R., Christensen T.G., Calore J.D., Catanese A., Franzblau C., Snider G.L.: Effect of human neutrophil cathepsin G and elastase on induction of secretory cell metaplasia and emphysema in hamsters, with in vitro observations on elastolysis by these enzymes. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:362-366.
19. Matsuba K., Takayuki S., Kuwano K., Hayashi S., Shigematsu N.: Small airways disease in patients without chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136:1105 - 1111.
20. Hale K.A., Ewing S.L., Gosnell B.A., Niewoehner D.E.: Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130:716-21.
21. Mitchell R.S., Stanford R.E., Johnson J.M., Silvers G.W., Dart G.A., George M.S.: The morphologic features of the bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic airway obstruction: A clinicopathologic study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114:137-145.
22. Thurlbeck W.M.: Overview of the pathology of emphysema in the human. *Clinics Chest. Med.* 1983; 4:337-350.
23. Petty T.L., Silvers W., Stanford R.E.: Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size, but not with airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136:867-876.
24. Silvers G.W., Petty T.L., Stanford R.E.: Elastic recoil changes in early emphysema. *Thorax* 1980; 35:490-495.
25. Hogg J.C., Nepszy S.N., Macklem P.T., Thurlbeck W.M.: Elastic properties of the centrilobular emphysematous space. *J. Clin. Invest.* 1969; 48:1306-1312.
26. Saetta M., Shiner R.J., Angus G.E., Kim D., Wang N.S., King M., Ghezzi H., Cosio M.G.: Destruction Index: a measurement of lung parenchymal destruction in smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131:764-769.

## Η φουροσεμίδη βελτιώνει την ενδοπνευμονική διαφυγή ανακατανέμοντας το αίμα της πνευμονικής κυκλοφορίας

Σ. Ζακυνθινός, Γ. Μπαλτόπουλος, Χ. Ρούσσος

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με σκοπό να διερευνήσουμε τη δράση της φουροσεμίδης στη  $Q_S/Q_T$  σε ανθρώπους, σε αυτή την κλινική εργασία μελετήσαμε 7 αρρώστους με παθολογικά αυξημένη  $Q_S/Q_T$ , που είχαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ολιγουρική ή ανουρική). Πρίν και μετά από 0,5, 1 και 2 ώρες από την ενδοφλέβια χορήγηση 200 mg φουροσεμίδης, μετρήσαμε τις πιέσεις των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και της πνευμονικής αρτηρίας, όπως και την πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, την καρδιακή παροχή, τη διούρηση και τα αέρια αίματος, ενώ υπολογίσαμε τις πνευμονικές και περιφερικές αντιστάσεις και την  $Q_S/Q_T$ . Σε 1 και σε 2 ώρες μετά τη χορήγηση, η  $Q_S/Q_T$  μειώθηκε από  $28,1 \pm 5,5$  ( $\bar{x} \pm SE$ ) σε  $21,4 \pm 4,8$  ( $p < 0,05$ ) και  $18,7 \pm 4,8$  ( $p < 0,05$ ) αντίστοιχα. Η  $P_{aO_2}$  αυξήθηκε από  $121 \pm 43$  σε  $132 \pm 45$  ( $p < 0,05$ ) και  $137 \pm 46$  ( $p < 0,05$ ) σε 1 και σε 2 ώρες αντίστοιχα. Στις υπόλοιπες παραμέτρους δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή. Συμπεραίνουμε ότι η φουροσεμίδη μπορεί να μειώσει την  $Q_S/Q_T$  σε αρρώστους με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, δρώντας πιθανώς στα πνευμονικά αγγεία και ανακατανέμοντας το αίμα της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η επίδραση αυτή εξηγείται πιθανώς από τη δράση της φουροσεμίδης στην αντλία χλωρίου των λείων μυϊκών ινών των πνευμονικών αγγείων.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1988) 2:80-90

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι η φουροσεμίδη προκαλεί μείωση της ενδοπνευμονικής διαφυγής αίματος ( $Q_S/Q_T$ ), τόσο στο καρδιογενές<sup>1,2</sup>, όσο και στο μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα<sup>3</sup>. Στο πρώτο η μείωση του οιδήματος οφείλεται στη μείωση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP), η οποία ακολουθεί τη μείωση του όγκου του κεντρικού αίματος (CBV) λόγω της διούρησης και της αύξησης της χωρητικότητας των φλεβών της συστηματικής κυκλοφορίας<sup>1,4,6</sup>. Στο δεύτερο οφείλεται επίσης στην, έστω και μικρή, μείωση της PCWP, η οποία μείωση όμως έχει μεγάλη σημασία λόγω της αυξημένης διαπερατότη-

τος των πνευμονικών τριχοειδών<sup>2,7</sup>.

Οι Ali και συν.<sup>2</sup> σε πειραματικό πνευμονικό οίδημα με ολεϊκό οξύ σε σκύλους (χαμηλής πίεσης) βρήκαν:

α) Στην ομάδα των σκύλων, στους οποίους χορήγησαν φουροσεμίδη, η  $Q_S/Q_T$  μειώθηκε και η  $P_{aO_2}$  αυξήθηκε στις 2 ώρες από τη χορήγηση, ενώ παράλληλα η PCWP μειώθηκε. Η μείωση αυτή της PCWP όμως ήταν μικρότερη από αυτήν της ομάδας των σκύλων, στους οποίους δεν χορηγήθηκε φουροσεμίδη και στους οποίους στο ίδιο διάστημα η  $Q_S/Q_T$  αυξήθηκε και η  $P_{aO_2}$  μειώθηκε.

β) Παρόμοια αποτελέσματα επίσης είχαν και σε μία ομάδα νεφρεκτομηθέντων σκύλων, στους οποίους χορηγήθηκε φουροσεμίδη. Επειδή οι μεταβολές της

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Περιφ. Γενικού  
Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός»

PCWP δεν μπορούσαν να εξηγήσουν τις μεταβολές της  $Q_S/Q_T$ , οι συγγραφείς αυτοί υπέθεσαν ότι οι αγγειοκινητικές επιδράσεις της φουροσεμίδης στην πνευμονική κυκλοφορία θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα ευρήματά τους. Αργότερα, η ίδια ομάδα συγγράφων<sup>8</sup>, σε απομονωμένους πνεύμονες με πνευμονικό οίδημα, επιβεβαίωσαν την άμεση αγγειοκινητική επίδραση της φουροσεμίδης στην πνευμονική κυκλοφορία και συμπέραναν ότι η φουροσεμίδα, πριν μειώσει το πνευμονικό οίδημα, ανακατανέμει το αίμα προς τις φυσιολογικές κυψελίδες, μέσω της αγγειοκινητικής της δράσης και βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και αργότερα<sup>9</sup>, τεκμηριώνοντας τις προηγούμενες παρατηρήσεις τους για τις μεταβολές τις οποίες επιφέρει η φουροσεμίδα στην πνευμονική κυκλοφορία, με μικροσφαίρες σεσημασμένες με ραδιενεργό υλικό.

Στις εργασίες, που προαναφέρθηκαν, η χορήγηση της φουροσεμίδης έγινε ενώ το πνευμονικό οίδημα βρισκόταν σε εξέλιξη. Οι Rusch και συν.<sup>10</sup> έδειξαν ότι, από τη στιγμή που το χαμηλής πίεσης πνευμονικό οίδημα έχει πλήρως εγκατασταθεί, η φουροσεμίδα δεν προκαλεί μείωση της  $Q_S/Q_T$  και του πνευμονικού οίδηματος μέσω αγγειοκινητικών επιδράσεων στην πνευμονική κυκλοφορία.

Όλες οι εργασίες, που αφορούν την αγγειοκινητική επίδραση της φουροσεμίδης στην πνευμονική κυκλοφορία, έχουν γίνει σε χαμηλής πίεσης πνευμονικό οίδημα από ολεϊκό οξύ σε σκύλους. Δεν έχουν όμως δημοσιευθεί ανάλογες εργασίες σε ανθρώπους.

Σκοπός της εργασίας μας είναι να μελετήσουμε την επίδραση της φουροσεμίδης στην  $Q_S/Q_T$  ανθρώπων οι οποίοι έχουν ποικίλες αρρώστιες. Για το λόγο

αυτό μελετήσαμε αρρώστους με χαμηλής ή υψηλής υδροστατικής πίεσης πνευμονικό οίδημα ή με πνευμονία ή με κατακράτηση βρογχικών εκκρίματων· δηλαδή αρρώστους με υψηλή  $Q_S/Q_T$ . Επειδή, όμως, ο απώτερος σκοπός της εργασίας μας είναι η μελέτη της τυχόν αγγειοκινητικής επίδρασης της φουροσεμίδης στην πνευμονική κυκλοφορία και η διαχρονική μεταβολή της, έπρεπε να παρακάμψουμε τη διουρητική της δράση. Έτσι επιλέξαμε αρρώστους, κατά προτίμηση, τελείως ανουρικούς ή με ολιγουρία (ωριαία παραγωγή ούρων μικρότερη των 16 ml).

## ΑΡΡΩΣΤΟΙ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 7 άρρωστοι (4 άνδρες και 3 γυναίκες), ηλικίας 35-75 χρόνων, που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» από τον Οκτώβριο του 1987 μέχρι το Μάρτιο του 1988. Όλοι ήταν βαριά άρρωστοι και από το αναπνευστικό σύστημα 2 είχαν μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, 2 καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, 1 πνευμονία, 1 κατακράτηση βρογχικών εκκρίσεων και 1 ενδοπνευμονική αιμορραγία. Τέσσερις από τους αρρώστους είχαν πλήρη ανουρία και οι υπόλοιποι 3 ολιγουρία (ωριαία παραγωγή ούρων μικρότερη των 16 ml). Η αιτία της ολιγουρίας / ανουρίας ήταν σε όλους τους αρρώστους η οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όλοι οι άρρωστοι ήταν σε μηχανική αναπνοή, με θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) 0-10 cm H<sub>2</sub>O, με FiO<sub>2</sub> 0,4-1 και  $Q_S/Q_T$  >12% (Πίν. 1).

Οι άρρωστοι στους οποίους χορηγήσαμε φουροσεμίδα είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε δεξιό καθετηριασμό με ένδειξη τη ρύθμιση των χορηγούμενων

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά των αρρώστων και αναπνευστικές συνθήκες

A/A	Φύλο	Ηλικία (χρόνια)	PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	$Q_S/Q_T$ *	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> * (mmHg)	Διούρηση (ml/h)	Διάγνωση
1.	♂	35	8	0,4	16,3	88	12	Παγκρεατίτιδα, ONA, ARDS
2.	♀	75	10	1	48,3	73	1	Ρευματική αγγειίτιδα, κρουσφαιριναιμία, ONA, ενδοπνευμονική αιμορραγία
3.	♂	65	10	0,5	47,2	61	0	Παγκρεατίτιδα, ONA, ARDS
4.	♂	75	0	0,4	12,7	102	10	Ανευρυσματεκτομή, ONA, κατακράτηση βρογχικών εκκρίσεων
5.	♀	73	7	1	21,0	376	0	Ανευρυσματεκτομή, ΔΕΠ, ONA, καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
6.	♂	35	6	0,5	19,4	82	0	Φαρμακευτική δηλητηρίαση, ΔΕΠ, ONA, Πνευμονία
7.	♀	57	10	0,6	31,9	65	0	Αορτοστεφανιαία παράκαμψη, καρδιογενές shock, ONA, καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

\* Πριν από τη χορήγηση φουροσεμίδης

ΔΕΠ = Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ONA = Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

υγρών, το shock ή τη διαφορική διάγνωση μεταξύ καρδιογενούς και μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Ο δεξιός καθετήριασμός γινόταν με την προώθηση καθετήρα Swan-Ganz (Deseret thermidilution catheter, 39-7900-2, 7F, 110 cm) στην πνευμονική αρτηρία μέσω της έσω σφαγίτιδας ή της υποκλειδίου φλέβας. Η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PAP), της ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP), του δεξιού κόλπου (CVP) και η αρτηριακή πίεση (BP) εμετρώντο με μετατροπείς πίεσεως (Sorenson 42390-0) συνδεδεμένους με παλμογράφο (Monitor) και καταγραφικό (Siemens - Elema Mingograf 7). Η καρδιακή παροχή (CO) μετριόταν με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης σε l/min με συσκευή της American Edwards Laboratories (COM-™ RS-232). Ακολουθούσε ο υπολογισμός των υπολοίπων αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως και των παραμέτρων της οξυγόνωσης του αίματος, με υπολογιστή (EPSON -HX-20, HX-PGI). Υπολογιζόνταν οι αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας (PVR dyn·sec·cm<sup>-5</sup>):  $PVR = (P_{AMN} - PCWP) \times 80/CO$  και οι αντιστάσεις της συστηματικής κυκλοφορίας (SVR: dyn·sec·cm<sup>-5</sup>):  $SVR = (MAP - CVR) \times 80/CO$ . Μετά τη μέτρηση της καρδιακής συχνότητας (HR, B/min) και τον υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος (BSA, m<sup>2</sup>), υπολογιζόταν ο καρδιακός δείκτης (CI, l/min/m<sup>2</sup>):  $CI = CO/BSA$  και ο δείκτης του όγκου παλμού (SVI, ml/B/m<sup>2</sup>):  $SVI = (CI/HR) \times 1.000$ .

Δείγματα αρτηριακού και μικτού φλεβικού αίματος συλλέγονταν σε ηπαρινισμένες σύριγγες και αμέσως αναλύονταν για pH, PCO<sub>2</sub> και PO<sub>2</sub> με αναλυτή αερίων αίματος (ABL 300) και για πυκνότητα αιμοσφαιρίνης (Hb, g/dl). Οι πιέσεις των αερίων του αίματος διορθώνονταν ως προς τη θερμοκρασία του αρρώστου<sup>11</sup>. Η βαρομετρική πίεση (P<sub>B</sub>) μετριόταν με το βαρόμετρο του αναλυτή των αερίων και η μερική πίεση του κυψελιδικού οξυγόνου (P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>) υπολογιζόταν:  $P_{A}O_2 = (P_B - 47) \times F_{i}O_2 - P_{a}O_2/0,8$ . Το αναπνευστικό πηλίκον (R) θεωρείτο πάντοτε ίσο με 0,8<sup>12</sup> η παραδοχή αυτή δίδει αξιόπιστα αποτελέσματα στην κλινική πράξη<sup>12</sup>. Ο κόρεσμός του αίματος στο φλεβικό άκρο του πνευμονικού τριχοειδούς θεωρείτο πάντα ίσος με 0,98 και η περιεκτικότητα του οξυγόνου στο αρτηριακό (C<sub>a</sub>O<sub>2</sub>), μικτό φλεβικό (C<sub>v</sub>O<sub>2</sub>) και στο αίμα του φλεβικού άκρου του πνευμονικού τριχοειδούς (C<sub>c</sub>O<sub>2</sub>) υπολογιζόταν σαν:  $\text{κορεσμός} (\%) \times (Hb, g/dl \times 1,34) + PO_2 \times 0,0031$ . Η πνευμονική διαφυγή (Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub>) υπολογιζόταν με τον τύπο:  $Q_S/Q_T = (C_c'O_2 - C_aO_2) / (C_c'O_2 - C_v'O_2)$  και εξέφραζε το ανατομικό ενδοπνευμονικό βραχυκύκλωμα σε 2 αρρώστους (F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> = 1).

Υπολογιζόνταν επίσης και οι υπόλοιπες παράμετροι της οξυγόνωσης του αίματος: Η αρτηριοφλεβώδης διαφορά της περιεκτικότητας του οξυγόνου (C<sub>a-v</sub>O<sub>2</sub>, ml/dl):  $C_{a-v}O_2 = C_aO_2 - C_vO_2$ , ο δείκτης της κατανάλωσης του οξυγόνου (V<sub>O<sub>2</sub></sub>, ml/min/m<sup>2</sup>):  $\dot{V}O_2 = CI \times C_{a-v}O_2 \times 10$ , ο δείκτης της διάθεσιμότητας του οξυγόνου (O<sub>2</sub> AVI, ml/min/m<sup>2</sup>):  $O_2 AVI = CI \times C_aO_2 \times 10$  και το κλάσμα απόληψης του οξυγόνου (O<sub>2</sub> ER):  $O_2 ER = C_{a-v}/C_aO_2$ .

Μέσω καθετήρα της ουροδόχου κύστης εμετράτο επιμελώς η παραγόμενη ποσότητα ούρων (ml/h) σε ογκομετρικό δοχείο.

Μετά τη μέτρηση και τον υπολογισμό όλων των πα-

ραμέτρων (αιμοδυναμικών, της οξυγόνωσης του αίματος, διούρησης), χορηγήθηκαν σε κάθε άρρωστο 200 mg φουροσεμίδης ενδοφλεβίως και οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν μετά από 0,5, 1 και 2 ώρες. Κάθε αιμοδυναμικός έλεγχος διαρκούσε περίπου 15 λεπτά και η όλη διάρκεια του πειράματος περίπου 2,5 ώρες. Οι συνθήκες του μηχανικού αερισμού (συχνότητα, αναπνεύσιμος όγκος, PEEP, F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) και οι υπόλοιπες συνθήκες (ρυθμός χορήγησης υγρών και φαρμάκων), παρέμεναν σταθερές καθόλη τη διάρκεια του πειράματος· επίσης δεν γίνονταν βρογχοαναρροφήσεις.

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία του Wilcoxon για παρατηρήσεις κατά ζεύγη (Wilcoxon matched test), επειδή αφενός είχαμε ποσοτικά χαρακτηριστικά καταμετρήσιμα κατά τρόπο άγνωστο με περιορισμένο αριθμό ζευγών και αφετέρου εκπληρούνταν οι προϋποθέσεις εφαρμογής της<sup>13</sup>. Χρησιμοποιήθηκε όμως επίσης και το κατά ζεύγη t-test (paired t-test), το οποίο έδωσε ακριβώς τους ίδιους βαθμούς σημαντικότητας με τη δοκιμασία του Wilcoxon. Στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το επίπεδο του 5% (p < 0,05).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πίνακας 2 δείχνει την επίδραση της φουροσεμίδης στις παραμέτρους, που έχουν σχέση με την οξυγόνωση του αίματος. Μισή ώρα μετά τη χορήγηση

**Πίνακας 2.** Επίδραση της φουροσεμίδης στην οξυγόνωση του αίματος\*

Χρόνος** (ώρες)	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	P <sub>v</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	Q <sub>S</sub> /Q <sub>T</sub>
προ	121 ± 43	35 ± 3	28.1 ± 5.5
0,5	120 ± 39	35 ± 3	25.2 ± 5.2
1	132 ± 45 <sup>+</sup>	33 ± 3	21.4 ± 4.8 <sup>+</sup>
2	137 ± 46 <sup>+</sup>	36 ± 3	18.7 ± 4.8 <sup>+</sup>

\*  $\bar{x} \pm SE$

\*\* από τη χορήγηση της φουροσεμίδης

+ Δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0,05) από τις προ της χορήγησης της φουροσεμίδης τιμές

της φουροσεμίδης παρατηρήθηκε μείωση της μέσης τιμής της Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> από 28,1 ± 5,5 σε 25,2 ± 5,2 ( $\bar{x} \pm SE$ ), η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε 1 και σε 2 ώρες μετά, παρατηρήθηκε περαιτέρω προοδευτική μείωση της μέσης τιμής της Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> σε 21,4 ± 4,8 και 18,7 ± 4,8 αντίστοιχα, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική (p < 0,05). Αντίστοιχη περίπου ήταν και η μεταβολή της μέσης τιμής της P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>. Μετά από μία στασιμότητα της μέσης τιμής στη μισή ώρα μετά από τη χορήγηση της φουροσεμίδης από 121 ± 43 σε 120 ± 39 mmHg ( $\bar{x} \pm SE$ ), ακολούθησε στατιστικά σημαντική (p < 0,05) προοδευτική αύξηση της P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> στις 1 και 2 ώρες σε 132 ± 45 και 137 ± 46 mmHg αντίστοιχα. Οι μεταβολές της Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> και P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> παρίστανται γραφικά στο σχήμα 1. Στη μισή ώρα παρατηρήθηκε πτώση της Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> στους 6 από τους 7 αρρώστους μας, ενώ σε έναν παρατηρήθηκε αύξηση. Στις 1 και 2 ώρες όμως παρατηρήθηκε μείωση της Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> σε όλους τους αρρώστους.

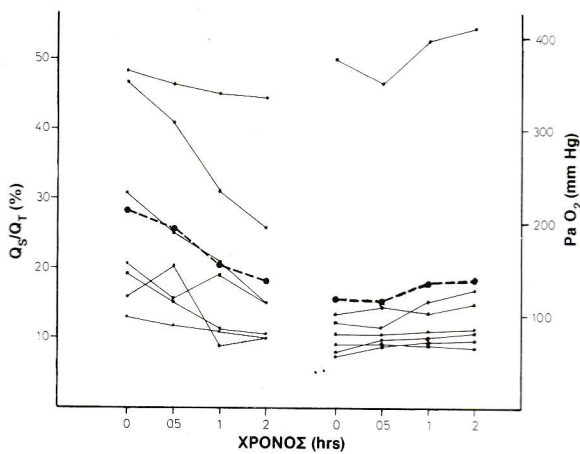
**Πίνακας 3.** Επίδραση της φουροσεμίδης στις αιμοδυναμικές παραμέτρους\*

Χρόνος** (ώρες)	CO (lt/min)	HR (B/min)	PCWP (mmHg)	CVP (mmHg)	PA <sub>MN</sub> (mmHg)	MAP (mmHg)	SVR (dyn.sec.cm <sup>-5</sup> )	PVR (dyn.sec.cm <sup>-5</sup> )
Πρό	5,58 ± 0,88	103 ± 10	13,3 ± 1,3	13,0 ± 2,6	22,7 ± 1,9	74,7 ± 9,0	943 ± 123	147 ± 22
0,5	5,62 ± 0,90	102 ± 10	13,6 ± 1,4	12,7 ± 1,5	23,0 ± 1,9	79,3 ± 8,1	1052 ± 150	146 ± 22
1	5,67 ± 0,85	101 ± 10	13,9 ± 1,2	14,0 ± 1,6	23,4 ± 1,8	77,4 ± 9,3	942 ± 94	139 ± 23
2	5,60 ± 0,87	101 ± 10	13,7 ± 1,4	13,1 ± 1,3	22,9 ± 1,7	79,1 ± 9,4	999 ± 111	145 ± 25

\*  $\bar{x} \pm SE$

\*\* από τη χορήγηση της φουροσεμίδης

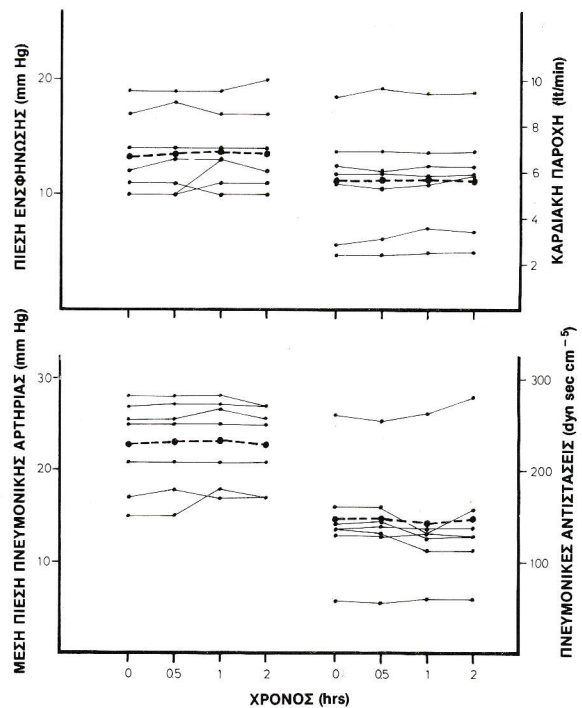
& Δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,05$ ) από τις πρό της χορήγησης της φουροσεμίδης τιμές.



**Σχήμα 1.** Μεταβολή των τιμών της QS/QT και  $P_{aO_2}$  συναρτήσει του χρόνου, μετά από τη χορήγηση φουροσεμίδης. Ατομικές τιμές (—). Μέσες τιμές (---).

Ο πίνακας 3 δείχνει την επίδραση της φουροσεμίδης στις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική ( $p > 0,05$ ) μεταβολή σε οποιαδήποτε από τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, που μελετήθηκαν. Ιδιαίτερα οι μέσες τιμές της CO, της PCWP, της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (PAMN), των PVR και του HR έμειναν πρακτικά αμετάβλητες. Η μικρή αύξηση της μέσης πίεσης της συστηματικής κυκλοφορίας (MAP) μετά τη χορήγηση της φουροσεμίδης συνοδεύτηκε με μικρή επίσης αύξηση των SVR στη μισή και στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση, ενώ δεν συνοδεύτηκε με ανάλογη αύξηση των SVR στη 1 ώρα λόγω της παράλληλης μικρής αύξησης της CVP. Στο σχήμα 2 παρίστανται γραφικά οι μεταβολές των σπουδαιοτέρων αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Ο πίνακας 4 περιλαμβάνει τη διούρηση των αρρώστων πριν και μετά τη χορήγηση της φουροσεμίδης. Παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική ( $p > 0,1$ ) αύξηση του μέσου ρυθμού της διούρησης κυρίως στη μισή ώρα, λιγότερη στη 1 ώρα και ακόμη λιγότερη στις



**Σχήμα 2.** Μεταβολή των τιμών της πίεσης ενσφύωσης, της καρδιακής παροχής, της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και των πνευμονικών αντιστάσεων συναρτήσει του χρόνου, μετά από τη χορήγηση φουροσεμίδης. Ατομικές τιμές (—). Μέσες τιμές (---).

**Πίνακας 4.** Διούρηση\*

Χρόνος** (ώρες)	Πρό	0,5	1	2
Διούρηση (ml/h)	3,3 ± 2,0	5,9 ± 3,2	5,0 ± 2,7	3,6 ± 2,0

\*  $\bar{x} \pm SE$

\*\* από τη χορήγηση της φουροσεμίδης

+ Δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,05$ ) από τις προ της χορήγησης της φουροσεμίδης τιμές.

2 ώρες από τη χορήγηση της φουροσεμίδης. Η αύξηση της διούρησης συναρτίζεται του χρόνου μετά τη χορήγηση της φουροσεμίδης στους ανουρικούς ή ολιγουρικούς αρρώστους μας ήταν παρόμοια με αυτήν σε μη ολιγουρικούς αρρώστους<sup>1</sup>. Η αύξηση της διούρησης, που παρατηρήθηκε, αντιπροσωπεύει στην πραγματικότητα επιπλέον μέση συνολική παραγωγή 1,3 ml, 2,15 ml και 2,45 ml ούρων στη μισή, 1 και 2 ώρες αντίστοιχα από τη χορήγηση της φουροσεμίδης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε όλους τους αρρώστους μας παρατηρήθηκε μείωση της  $Q_S/Q_T$  με παράλληλη αύξηση της  $P_aO_2$  μετά τη χορήγηση της φουροσεμίδης. Η μείωση αυτή της  $Q_S/Q_T$  θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε μείωση της (παθολογοανατομικής ή και λειτουργικής) βλάβης του πνεύμονα, που προκαλεί τη διαταραχή της σχέσης αερισμού - αιμάτωσης ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ) ή και της διάχυσης των αερίων, είτε σε ανακατανομή του αίματος της πνευμονικής κυκλοφορίας από περιοχές με χαμηλή σχέση  $\dot{V}/\dot{Q}$  προς περιοχές με καλύτερη σχέση.

### *Μείωση της βλάβης του πνεύμονα*

Η μείωση της παθολογοανατομικής ή και λειτουργικής βλάβης του πνεύμονα, υπό την επίδραση της φουροσεμίδης, δεν μπορεί να εξηγήσει την παρατηρηθείσα μείωση της  $Q_S/Q_T$ , σε τουλάχιστον 2 από τους 7 αρρώστους μας<sup>1</sup>, δηλαδή, στον άρρωστο με την ενδοπνευμονική αιμορραγία και σε αυτόν με την κατακράτηση των βρογχικών εκκρίσεων. Στον άρρωστο με την πνευμονία, μια πιθανή μείωση της υδροστατικής πίεσης των πνευμονικών τριχοειδών από τη δράση της φουροσεμίδης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της  $Q_S/Q_T$  μέσω της μείωσης του τοπικού, λόγω αυξημένης διαπερατότητας, πνευμονικού οιδήματος στην περιοχή της βλάβης<sup>14</sup>. Στους υπόλοιπους όμως 4 από τους 7 αρρώστους μας με πνευμονικό οίδημα, καρδιογενές ή μη, η μείωση της ποσότητας αυτού θα οδηγούσε πράγματι και σε μείωση της  $Q_S/Q_T$ . Όμως, όπως θα φανεί στη συνέχεια, δεν υπάρχουν αξιόλογα στοιχεία, που θα συνηγορούσαν υπέρ αυτής της εκδοχής.

Η αύξηση της διούρησης, που παρατηρήθηκε μετά από τη χορήγηση της φουροσεμίδης, αντιπροσωπεύει επιπλέον μέση συνολική παραγωγή 1,3 ml, 2,15 ml και 2,45 ml ούρων στη μισή, μία και δύο ώρες αντίστοιχα. Αν υποθέσουμε ότι έστω το 50% από την επιπλέον ποσότητα ούρων, που παρήχθηκε, προήλθε από κινητοποίηση υγρού από τον πνεύμονα, τότε η μέση μείωση του υγρού των πνευμόνων θα ήταν 0,65 ml, 1,07 ml και 1,22 ml στη μισή, μία και δύο ώρες αντίστοιχα. Είναι απίθανο ότι αυτή η τόσο μικρή μείωση του όγκου του υγρού των πνευμόνων θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για τη σημαντική μείωση της  $Q_S/Q_T$  που παρατηρήθηκε στους αρρώστους μας. Επομένως, η μείωση της  $Q_S/Q_T$  που παρατηρήθηκε, δεν οφείλεται σε μείωση του οιδήματος των πνευμόνων σαν αποτέλεσμα της διούρησης.

Η μείωση της υδροστατικής πίεσης των πνευμονικών τριχοειδών θα μπορούσε να μειώσει την εξα-

γείωση του υγρού και το ποσόν του πνευμονικού οιδήματος, μειώνοντας έτσι το ενδοπνευμονικό κυκλοφορικό βραχυκύκλωμα. Όμως, όπως φαίνεται στο σχήμα 2, η PCWP, που εκφράζει την υδροστατική πίεση στην πνευμονική μικροκυκλοφορία, έμεινε αμετάβλητη. Έτσι η μείωση της  $Q_S/Q_T$  δεν θα μπορούσε να αποδοθεί σε μείωση του πνευμονικού οιδήματος, λόγω μείωσης της υδροστατικής πίεσης των πνευμονικών τριχοειδών. Η PCWP δεν μειώθηκε ακόμη και στους αρρώστους μας με καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, στους οποίους ήταν σημαντικά αυξημένη. Είναι γνωστό ότι η χορήγηση φουροσεμίδης σε αρρώστους με αυξημένη PCWP, λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας μετά από οξύ έμφραγμα και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, προκαλεί ταχεία μείωση της PCWP μέσα σε 15 λεπτά και ότι η μείωση αυτή είναι ανεξάρτητη από τη διούρηση και οφείλεται σε αύξηση της χωρητικότητας των περιφερικών φλεβών, που έχει σαν συνέπεια τη μείωση της φλεβικής επιστροφής<sup>1</sup>. Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε επίσης μετά από χορήγηση φουροσεμίδης σε ανουρικούς σκύλους, στους οποίους είχαν απολινωθεί οι ουρητήρες<sup>15</sup>. Οι Bourland και συν.<sup>16</sup> βρήκαν ότι η δράση αυτή της φουροσεμίδης σε σκύλους εξαφανίζεται είτε μετά από νεφρεκτομή είτε μετά από θεραπεία με ινδομεθακίνη και συμπέραναν ότι η φουροσεμίδα προκαλεί την παραγωγή κάποιων ουσιών από τους νεφρούς, οι οποίες δρουν ως μεσολαβητικές στις αγγειακές δράσεις του φαρμάκου. Σήμερα είναι γνωστό<sup>17</sup> ότι οι ουσίες αυτές είναι οι προσταγλανδίνες οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της χωρητικότητας των περιφερικών φλεβών, αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, καθώς και αύξηση της έκκρισης ρενίνης. Έτσι εξηγείται η διατήρηση της δράσης της φουροσεμίδης στις περιφερικές φλέβες (αύξηση της χωρητικότητάς τους) σε ανουρικούς σκύλους μετά από απολίνωση των ουρητήρων, στα πειράματα των Bayne και Williamson<sup>15</sup>. Δηλαδή, η απολίνωση των ουρητήρων δεν παραβιάζει την παραγωγή προσταγλανδινών από το νεφρικό παρέγχυμα. Οι άρρωστοι της μελέτης μας είχαν σοβαρού βαθμού βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος, καθόσον 4 από αυτούς είχαν πλήρη ανουρία και οι υπόλοιποι 3 ολιγουρία.

Λόγω ακριβώς αυτής της βλάβης πιθανόν να μην υπήρχε η δυνατότητα σύνθεσης προσταγλανδινών από το νεφρικό παρέγχυμα μετά τη χορήγηση της φουροσεμίδης. Έτσι εξηγείται το γιατί η PCWP στους αρρώστους της μελέτης μας παρέμεινε αμετάβλητη, ακόμη και σε αυτούς στους οποίους ήταν σημαντικά αυξημένη. Τουλάχιστον στην πρώτη μισή ώρα η PCWP θα έπρεπε να μειωθεί, αν πράγματι η φουροσεμίδα προκαλούσε αύξηση της χωρητικότητας των φλεβών. Και τούτο επειδή η δράση αυτή της φουροσεμίδης σε ανθρώπους, αν και είναι εντονότερη στα πρώτα 10-15 min μετά τη χορήγηση, εξακολουθεί να υπάρχει και στην πρώτη μισή ώρα<sup>18</sup>. Υπάρχουν συγγραφείς, οι οποίοι αναφέρουν ότι παρατήρησαν μείωση της PCWP σε ανουρικούς αρρώστους μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης. Στην πρώτη όμως περίπτωση των Anderson και συν.<sup>19</sup> η ανουρία, που είχε ο άρρωστος αρχικά, οφειλόταν σε αποφρακτική ουροπάθεια

και διούρηση αποκαταστάθηκε σε κάποιο βαθμό μετά τη διόρθωση αυτής και στη δεύτερη περίπτωση των ίδιων συγγραφέων η άρρωση δεν ήταν ολιγουρική (ωριαία παραγωγή ούρων ίση με 20 ml). Επιπλέον, οι Dikshit και συν.<sup>1</sup>, παρ'ότι αναφέρουν ότι παρατήρησαν κάποια μείωση της PCWP σε τρεις τελειώς ανουρικούς αρρώστους, δεν αναλύουν τις περιπτώσεις αυτές και δεν αναφέρουν αν το αίτιο της πλήρους ανουρίας ήταν η αποφρακτική ουροπάθεια. Ο άρρωστος των Biagi και Barat<sup>4</sup>, που πρώτοι υπέθεσαν ότι υπάρχει και κάποιος άλλος μηχανισμός βελτίωσης των αρρώστων με πνευμονικό οίδημα, εκτός από την απλή απώλεια υγρού από τον κυκλοφορούντα όγκο του αίματος, φαίνεται ότι δεν ήταν ανουρικός. Ο άρρωστος αυτός τις πέντε ώρες μετά τη χορήγηση της φουροσεμίδης έδωσε μόνο 50 ml ούρων, αλλά τελικά είχε μια διούρηση 1500 ml ούρων το πρώτο 24ωρο. Θα μπορούσε έτσι να συμπεράνει κανείς ότι η επίδραση της φουροσεμίδης στην PCWP, μέσω της φλεβοδιασταλτικής της δράσης στις περιφερικές φλέβες, δεν εξαρτάται άμεσα από τη διούρηση, αλλά από το κατά πόσον το νεφρικό παρέγχυμα είναι υγιές και ικανό, επομένως, να παράγει προσταγλανδίνες.

Έχοντας κατά νουν την εξίσωση του νόμου του Starling<sup>20</sup>, η μείωση του υγρού του διαμέσου ιστού του πνεύμονα και η μείωση έτσι του ενδοπνευμονικού βραχυκυκλώματος, λόγω μείωσης του πνευμονικού οιδήματος, θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε μείωση του Kf, (συντελεστή διαβατότητας των πνευμονικών τριχοειδών), σε όσες από τις περιπτώσεις μας ήταν αυξημένος, είτε σε αύξηση της Q lymph (ροή των πνευμονικών λεμφαγγείων ή οποιωνδήποτε άλλων παραγόντων που απάγουν υγρό από τον πνευμονικό διάμεσο ιστό), σαν αποτέλεσμα της δράσης της φουροσεμίδης. Δεν γνωρίζουμε όμως να υπάρχει μέχρι σήμερα κάποια ένδειξη ότι η φουροσεμίδα έχει κάποια δράση στον Kf των πνευμονικών τριχοειδών. Μια τέτοια όμως πιθανότητα δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί, δεδομένου ότι γνωρίζουμε ήδη ότι η φουροσεμίδα έχει δράση στο συντελεστή διαβατότητας των τριχοειδών άλλων οργάνων όπως για παράδειγμα των σπλάγχων, όπου προκαλεί αύξησή του<sup>21</sup>. Η φουροσεμίδα προκαλεί αύξηση της ροής της λέμφου του θωρακικού πόρου<sup>21-24</sup>. Η αύξηση αυτή θα μπορούσε να οφείλεται στην αύξηση της υδροστατικής πίεσης των σπλαγχνικών τριχοειδών σαν συνέπεια της έκλυσης ρενίνης και αύξησης της αγγειοτενσίνης II του αίματος, που προκαλεί η φουροσεμίδα<sup>23,24</sup> ή στην αύξηση της σπλαγχνικής αιματικής ροής, καθόσον έχει δείχθει<sup>25</sup> ότι η φουροσεμίδα προκαλεί παροδική σπλαγχνική αγγειοδιαστολή στους σκύλους. Οι Mc Caffrey και Levy<sup>21</sup> όμως απέδειξαν ότι η αύξηση της ροής της λέμφου του θωρακικού πόρου οφείλεται σε άμεση δράση της φουροσεμίδης στα σπλαγχνικά τριχοειδή, που έχει σαν συνέπεια την αύξηση της διήθησης υγρού από τον ενδοαγγειακό προς το διάμεσο χώρο ανεξάρτητα από την αύξηση της σπλαγχνικής αιματικής ροής ή της υδροστατικής πίεσης των τριχοειδών. Όπως για τη ροή της λέμφου του θωρακικού πόρου, έτσι και για αυτήν των πνευμονικών λεμφαγγείων, φαίνεται ότι οι μεταβολές αυτής βρίσκονται σε άμεση σχέση με τους παράγοντες που καθορίζουν τη

διήθηση του υγρού από τα πνευμονικά τριχοειδή προς το διάμεσο χώρο και ότι η φουροσεμίδα δεν έχει κάποια άμεση δράση στην κινητικότητα των πνευμονικών λεμφαγγείων<sup>26,27</sup>. Έτσι δεν μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η άμεση δράση της φουροσεμίδης στην κινητικότητα των πνευμονικών λεμφαγγείων, μειώνοντας το πνευμονικό οίδημα, είναι υπεύθυνη για τη μείωση της Qs/QT. Είναι γνωστό<sup>28-30</sup> ότι η ροή της λέμφου στα πνευμονικά λεμφαγγεία εξαρτάται από την «αντλητική» δράση («pumping» action) του αερισμού. Επειδή οι συνθήκες του αερισμού των αρρώστων της μελέτης μας έμειναν σταθερές καθόλη τη διάρκεια του πειράματος, αποκλείεται η μείωση της Qs/QT να οφειλόταν σε αύξηση της ροής της λέμφου των πνευμονικών λεμφαγγείων, λόγω μεταβολής του αερισμού των αρρώστων μας.

Μία άλλη δράση της φουροσεμίδης θα μπορούσε πιθανώς να ευθύνεται για τη μείωση του κυψελιδικού και διαμέσου πνευμονικού οιδήματος και τη μείωση της Qs/QT. Έχει δείχθει ότι η φουροσεμίδα επηρεάζει τη μεταφορά Na, K και Cl διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών<sup>31-35</sup>. Αυτή η μεταφορά ιόντων θα μπορούσε να μετακινήσει υγρό από τις κυψελίδες προς το διάμεσο χώρο και από εκεί στα πνευμονικά τριχοειδή, βελτιώνοντας έτσι την ανταλλαγή των αερίων και μειώνοντας την Qs/QT<sup>9</sup>. Πιστεύουμε όμως ότι αυτός ο μηχανισμός μόνος, δεν θα μπορούσε να ευθύνεται για τη σημαντική μείωση της Qs/QT των αρρώστων της μελέτης μας με πνευμονικό οίδημα. Ιδιαίτερα μάλιστα αυτών των αρρώστων με μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, όπου υπάρχει σοβαρή συνήθως βλάβη του κυψελιδικού και αγγειακού επιθηλίου και η παραμονή της λειτουργικής επάρκειας τέτοιων μηχανισμών ανταλλαγής ιόντων φαίνεται απίθανη.

#### Ανακατανομή της πνευμονικής κυκλοφορίας

Η ανακατανομή του αίματος της πνευμονικής κυκλοφορίας προς περιοχές του πνεύμονα με καλύτερη σχέση V/Q θα μπορούσε να εξηγήσει τη βελτίωση της Qs/QT σε όλους τους αρρώστους της μελέτης μας.

Σημαντικές μεταβολές της PO<sub>2</sub> του μικτού φλεβικού αίματος (P<sub>F</sub>O<sub>2</sub>) θα μπορούσαν να μεταβάλουν το ρυθμό του υποξικού πνευμονικού αγγειόσπασμου<sup>36</sup> και έτσι να επηρεάσουν την κατανομή του αίματος της πνευμονικής κυκλοφορίας. Πράγματι, παρά το ότι οι σύγχρονες τάσεις κλίνουν υπέρ της κλασσικής άποψης, ότι δηλαδή η κυψελιδική υποξία είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την ανταπόκριση των πνευμονικών αγγείων στην υποξία<sup>37</sup>, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα ότι μια σημαντική μεταβολή της P<sub>F</sub>O<sub>2</sub> μπορεί να έχει την ίδια επίδραση και υπάρχουν πειραματικά δεδομένα, που δείχνουν ότι η P<sub>F</sub>O<sub>2</sub> μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση της πνευμονικής κυκλοφορίας στην υποξία<sup>36-39</sup>. Η πιθανότητα όμως αυτή αποκλείεται στη μελέτη μας, επειδή η P<sub>F</sub>O<sub>2</sub> δεν μεταβλήθηκε στη διάρκεια του πειράματος (Πίν. 2). Οι μεταβολές επίσης της P<sub>F</sub>O<sub>2</sub> μέσω των μεταβολών της καρδιακής παροχής θα μπορούσαν να επηρεάσουν την Qs/QT των αρρώστων μας με χαμηλής πίεσης πνευμονικό οίδημα. Είναι γνωστό ότι στους αρρώστους με ARDS, όπως και στα μοντέλα

ζών με χαμηλής πίεσης πνευμονικό οίδημα, υπάρχει μια θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής παροχής και της  $Q_S/Q_T$ <sup>40-42</sup> και ότι οι αλλαγές στην  $P\bar{v}O_2$ , λόγω των μεταβολών της καρδιακής παροχής, επηρεάζουν την  $Q_S/Q_T$  και πιθανότατα ευθύνονται για τη συσχέτιση αυτή προκαλώντας αγγειοκινητικές μεταβολές στην πνευμονική κυκλοφορία<sup>43</sup>. Η μείωση όμως της  $Q_S/Q_T$  στους αρρώστους μας με ARDS δεν συνοδεύτηκε με μείωση της καρδιακής παροχής και της  $P\bar{v}O_2$ . Επομένως, η μείωση της καρδιακής παροχής και μέσω αυτής της  $P\bar{v}O_2$ , δεν μπορεί να ευθύνονται για την ανακατανομή της πνευμονικής κυκλοφορίας και τη μείωση της  $Q_S/Q_T$  των αρρώστων μας με ARDS.

Μια γνωστή αγγειοκινητική επίδραση της φουροσεμίδης, μέσω της αύξησης της σύνθεσης αγγειοδραστικών νεφρικών προσταγλανδινών, θα μπορούσε να ευθύνεται για την ανακατανομή της πνευμονικής κυκλοφορίας και να εξηγηθεί η μείωση της  $Q_S/Q_T$  των αρρώστων μας. Έχει δειχθεί ότι η φουροσεμίδα προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του ελεύθερου αραχιδονικού οξέος του πλάσματος<sup>44</sup> και αύξηση της έκκρισης προσταγλανδινών από τα ούρα στον άνθρωπο<sup>45</sup>. Οι Gerber και Nies<sup>46</sup> έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης απελευθερώνει αραχιδονικό οξύ από τους νεφρούς, αφού σηματοδότησαν με ραδιενεργό υλικό το αραχιδονικό οξύ αυτών. Οι Sullivan και Patrick<sup>47</sup> επίσης βρήκαν ότι οι αορτές από κουνέλια είχαν αυξημένη δυνατότητα παραγωγής  $PGI_2$  μετά την ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης και ότι αυτό ήταν έμμεσο φαινόμενο από τη στιγμή που η φουροσεμίδα σε αορτές *ex vivo* δεν είχαν τέτοιο αποτέλεσμα. Επιπλέον, η χορήγηση της φουροσεμίδης ανέστειλε τις αγγειοσυσπαστικές απαντήσεις τόσο στην αγγειοτενσίνη II, όσο και στην νοραδρεναλίνη στα πειράματα των Gerkens και Smith<sup>48</sup> σε κουνέλια, ενώ η αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή ή η θεραπεία με ινδομεθακίνη προλάμβανε τελείως την ανασταλτική αυτή δράση της φουροσεμίδης και στις δύο ουσίες. Υπέθεσαν έτσι οι συγγραφείς αυτοί ότι η φουροσεμίδα μπορεί να απελευθερώνει άμεσα ή έμμεσα κάποια προσταγλανδίνη από τους νεφρούς, που αναστέλει τις αγγειοσυσπαστικές απαντήσεις των περιφερικών αγγείων στην αγγειοτενσίνη II και νοραδρεναλίνη. Ο Gerber<sup>17</sup> πιστεύει ότι τόσο η νεφρική αγγειοδιαστολή και η απελευθέρωση της ρενίνης, όσο και η αύξηση της χωρητικότητας των περιφερικών φλεβών, που προκαλεί η φουροσεμίδα, οφείλονται στην, από αυτήν προκαλούμενη, αύξηση της σύνθεσης των νεφρικών προσταγλανδινών.

Είναι όμως πιθανόν η αγγειοτενσίνη II, που παράγεται δευτερογενώς λόγω της εκκρινόμενης ρενίνης από την επίδραση της φουροσεμίδης<sup>48,50</sup>, να προκαλεί την έκλυση αγγειοδιασταλτικών ουσιών από τους νεφρούς ή από το τοίχωμα των φλεβών. Οι ουσίες αυτές είναι πιθανότατα η  $PGE_2$  ή και η  $PGI_2$ . Και οι δύο προκαλούν αγγειοδιαστολή σε ποικίλα άγγειακά δίκτυα και τα επίπεδα και των δύο μπορούν να αυξηθούν από την επίδραση της αγγειοτενσίνης II στο αγγειακό ενδοθήλιο ανθρώπων<sup>51,52</sup>. Είναι επίσης γνωστό ότι η αγγειοτενσίνη II μπορεί να προκαλέσει έκλυση αραχιδονικού οξέος και προσταγλανδινών<sup>51</sup>.

Υπέρ αυτού του μηχανισμού είναι η αναστολή της οξείας αύξησης της χωρητικότητας των φλεβών και της αύξησης της πίεσης του αίματος μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης σε ανθρώπους, που είχαν θεραπευτεί προηγουμένως με καπτοπρίλη<sup>18</sup>.

Οποιοσδήποτε όμως και αν είναι ο μηχανισμός, η αύξηση των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και της αγγειοτενσίνης II στην κυκλοφορία μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης, θα μπορούσε να επηρεάσει την πνευμονική κυκλοφορία και να ευθύνεται για την ανακατανομή του αίματος αυτής από περιοχές με χαμηλή σχέση  $V/\bar{Q}$  προς περιοχές με υψηλότερη σχέση και τη μείωση έτσι της  $Q_S/Q_T$ . Τούτο θα μπορούσε να επιτευχθεί είτε με αύξηση του ήδη υπάρχοντος υποξικού αγγειόσπασμου στο επίπεδο των πνευμονικών αρτηριολίων και αρτηριών των περιοχών με χαμηλή σχέση  $V/\bar{Q}$ , αυξάνοντάς την και εκτρέποντας το αίμα της πνευμονικής κυκλοφορίας προς περιοχές με υψηλότερη  $V/\bar{Q}$  είτε με διαστολή των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας στο επίπεδο των φλεβιδίων και φλεβών είτε με συνδυασμό των δύο προηγούμενων δράσεων. Στην πρώτη περίπτωση, η αγγειοσυσπαστική δράση της φουροσεμίδης στο επίπεδο του αρτηριακού σκέλους της πνευμονικής κυκλοφορίας προσομοιάζει αυτήν της φουροσεμίδης στα αρτηριόλια της συστηματικής κυκλοφορίας, η οποία οφείλεται στην έκλυση αγγειοτενσίνης II. Στην περίπτωση που αυτή ήταν η αιτία της βελτίωσης της  $Q_S/Q_T$  των αρρώστων μας, θα περίμενε κανείς αύξηση αφενός των PVR και αφετέρου της PAMN, εφόσον δεν μεταβλήθηκαν η PCWP και η CO. Τέτοια όμως αύξηση δεν παρατηρήθηκε (Σχήμα 2). Επίσης φαίνεται απίθανο η αγγειοσυσπαστική δράση της φουροσεμίδης, μέσω της αύξησης της αγγειοτενσίνης II του αίματος της πνευμονικής κυκλοφορίας, να εκδηλώνεται αποκλειστικά στις περιοχές του υποξικού αγγειόσπασμου και να μην αφορά τις άλλες περιοχές. Στη δεύτερη περίπτωση, η διαστολή των πνευμονικών φλεβών και φλεβιδίων από την επίδραση αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, είτε προερχομένων απευθείας από τους νεφρούς είτε από το τοίχωμα των πνευμονικών φλεβών μετά από τη δράση της αγγειοτενσίνης II, θα μπορούσε να εξηγήσει τη μείωση της  $Q_S/Q_T$  ως εξής: Η διαστολή του φλεβικού δικτύου της πνευμονικής κυκλοφορίας έχει σαν συνέπεια την αύξηση της ροής του αίματος των φυσιολογικών περιοχών σχετικά με αυτήν των παθολογικών, όπου η ροή του αίματος περιορίζεται λόγω του υπάρχοντος υποξικού αγγειόσπασμου του αρτηριακού σκέλους και της συμπίεσης των αγγείων είτε από το περιαγγειακό οίδημα<sup>9,53</sup>, όπως στις περιπτώσεις μας με πνευμονικό οίδημα είτε από άλλο υλικό, όπως στις περιπτώσεις μας με πνευμονία και ενδοπνευμονική αιμορραγία. Ο μηχανισμός αυτός μείωσης της  $Q_S/Q_T$  θα μπορούσε να ευθύνεται αποκλειστικά ή να συμμετέχει στην παρατηρούμενη μείωση αυτής σε αρρώστους ή πειραματόζωα με φυσιολογική ή μετρίως μειωμένη νεφρική λειτουργία. Και τούτο επειδή, όπως προαναφέρθηκε, η ύπαρξη λειτουργούντος νεφρικού παρεγχύματος είναι απαραίτητη για την παραγωγή φλεβοδιασταλτικών προσταγλανδινών. Έτσι η δράση αυτή της φουροσεμίδης θα μπορούσε να ευθύνεται αποκλειστικά ή να συμμε-

τέχει στη μείωση της Qs/QT μετά τη χορήγησή της στα πειράματα των Ali και συν.<sup>2,9</sup> σε σκύλους με χαμηλής πίεσης πνευμονικό οίδημα από ολεϊκό οξύ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επίσης μπορεί να συμμετέχει στη μείωση της Qs/QT και στο καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Βέβαια σ' αυτό είναι λιγότερο σημαντική και δεν αναφέρεται συνήθως, επειδή η μείωση του όγκου του κεντρικού αίματος (CBV) από την επίδραση της φουροσεμίδης οδηγεί σε μεγάλη μείωση της PCWP, του πνευμονικού οιδήματος και της Qs/QT, λόγω ακριβώς της χαμηλής διαστολικής διατασσιμότητας της αυξημένου όγκου ισχαιμικής αριστερής κοιλίας.<sup>2</sup> Στην εργασία των Ali και συν.<sup>2</sup> η μέση τιμή της Qs/QT μειώθηκε στις 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 1mg/kg φουροσεμίδης στην ομάδα των σκύλων με χαμηλής πίεσης πνευμονικό οίδημα και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ παρέμεινε σταθερή στην ομάδα των νεφρεκτομηθέντων σκύλων με πνευμονικό οίδημα. Στο ίδιο διάστημα η Qs/QT αυξήθηκε στην ομάδα των σκύλων με πνευμονικό οίδημα χαμηλής πίεσης και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, στους οποίους δεν χορηγήθηκε φουροσεμίδα.

Η διαφορά στη μεταβολή της Qs/QT μεταξύ της ομάδας των σκύλων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αυτής των νεφρεκτομηθέντων, στους οποίους χορηγήθηκε φουροσεμίδα, θα μπορούσε ίσως να εξηγηθεί από την προαναφερθείσα δράση της φουροσεμίδης στο επίπεδο των πνευμονικών φλεβών ή και των αρτηριών και η οποία προϋποθέτει την ύπαρξη των νεφρών, προκειμένου να παραχθούν αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες και αγγειοτενσίνη II. Η διαφορά όμως στη μεταβολή της Qs/QT μεταξύ της ομάδας των σκύλων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και στους οποίους δεν χορηγήθηκε φουροσεμίδα και αυτής των νεφρεκτομηθέντων σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε φουροσεμίδα, δεν μπορεί να εξηγηθεί από τον προαναφερθέντα πιθανό μηχανισμό δράσης της φουροσεμίδης. Κάποιος άλλος μηχανισμός πρέπει να είναι υπεύθυνος γι' αυτή τη διαφορά και ο οποίος δρα ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι των νεφρών.

Στη μελέτη μας επίσης ο μηχανισμός μείωσης της Qs/QT μέσω της αγγειοκινητικής επίδρασης των νεφρικών προσταγλανδινών ή και της αγγειοτενσίνης II στην πνευμονική κυκλοφορία, δεν φαίνεται να είναι ο κύριος υπεύθυνος για την παρατηρηθείσα προοδευτική μείωση της Qs/QT στις πρώτες 2 ώρες από τη χορήγηση της φουροσεμίδης παρά το ότι δεν μπορεί να αποκλεισθεί η συμμετοχή του. Και τούτο για τους εξής δύο λόγους: Πρώτον, η μείωση της Qs/QT δεν συνοδεύτηκε από αλλαγή των αιμοδυναμικών παραμέτρων, δηλαδή των αντιστάσεων της συστηματικής κυκλοφορίας και της χωρητικότητας των περιφερικών φλεβών, που έπρεπε να επηρεασθούν στην πρώτη μισή ώρα από τη χορήγηση της φουροσεμίδης, αν υπήρχε κυκλοφορία νεφρικών προσταγλανδινών και αγγειοτενσίνης II και επίδρασή τους στην πνευμονική κυκλοφορία. Οι Johnston και συν.<sup>18</sup> βρήκαν ότι 30 min μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 5 mg φουροσεμίδης σε φυσιολογικούς νέους εθελοντές, η φλεβική χωρητικότητα ήταν στατιστικά μη σημαντικά αυξημένη, οι περιφερικές αντιστάσεις (SVR) στατιστικά σημαντικά

αυξημένες και η μέση αρτηριακή πίεση έχει επανέλθει στις τιμές έναρξης μετά από μια παροδική αύξηση. Ετσι τυχόν αύξηση της αρτηριακής πίεσης των αρρώστων της μελέτης μας, που συνέβη πριν τη μισή ώρα, δεν προλάβαμε να τη παρακολουθήσουμε, εφόσον η πρώτη μέτρηση όλων των παραμέτρων έγινε στη μισή ώρα από τη χορήγηση της φουροσεμίδης. Όμως ούτε οι SVR των αρρώστων μας, παρά το ότι παρουσίασαν μια μικρή αύξηση της μέσης τιμής τους, αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά, ούτε η PCWP, που ακολουθεί τις μεταβολές της χωρητικότητας των περιφερικών φλεβών, μειώθηκε στην πρώτη μισή ώρα (Πίν. 3, σχήμα 2). Δεν φαίνεται, επομένως, ο ανωτέρω μηχανισμός να είναι υπεύθυνος για τη μείωση της Qs/QT των αρρώστων μας στην πρώτη μισή ώρα, χωρίς όμως να μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς η συμμετοχή του. Δεύτερο και σπουδαιότερο, ο ανωτέρω μηχανισμός δεν μπορεί να εξηγήσει την περαιτέρω προοδευτική μείωση της Qs/QT των αρρώστων μας στη 1 και 2 ώρες, επειδή η επίδραση αυτή της φουροσεμίδης διαρκεί, όπως προαναφέρθηκε, μισή ώρα περίπου από τη χορήγησή της. Επομένως, κάποιος άλλος ή άλλοι μηχανισμοί, μέσω των οποίων δρα η φουροσεμίδα στην πνευμονική κυκλοφορία, πρέπει να ευθύνονται.

Εχει βρεθεί ότι η φουροσεμίδα προκαλεί *in vitro* δοσοεξαρτώμενη διαστολή των πνευμονικών φλεβών, στις οποίες είχε προκληθεί αγγειοσυσπασση με νορεπινεφρίνη<sup>54</sup> και ότι η δράση αυτή της φουροσεμίδης μπορεί να ασκείται μέσω του ανταγωνισμού της υπό της νορεπινεφρίνης προκαλούμενης εισόδου του εξωκυτταρίου ασβεστίου μέσα στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων<sup>55</sup>. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί η επίδραση της φουροσεμίδης στη μεταφορά των ιόντων Na - K - Cl μέσω της μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών των αγγείων<sup>31</sup> και άλλων οργάνων<sup>32</sup>. Η επίδραση αυτή μπορεί να μεταβάλλει τον τόνο των αγγείων μεταβάλλοντας τα δυναμικά ισορροπίας των λείων μυϊκών ινών. Οι Kreye και συν.<sup>31</sup> έδειξαν ότι η φουροσεμίδα προκαλεί υπερπόλωση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και πρότειναν ότι η ευαίσθητη στη φουροσεμίδα μετακίνηση Cl είναι ένα σύστημα ανταλλαγής Cl/HCO<sub>3</sub> καθοδηγούμενο από τη διαφορά συγκέντρωσης του Na μέσα και έξω από τη μεμβράνη και ότι το σύστημα αυτό θα μπορούσε να δρα ως αντλία Cl. Οι Johns και Cutshaw<sup>32</sup> επίσης πρότειναν ότι η ευαίσθητος στη φουροσεμίδα πρόσληψη θαλίου, ενός ιόντος που συμπεριφέρεται όπως το K στη μεταφορά των ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης<sup>56,57</sup>, εκφράζει ένα σύστημα ανταλλαγής ιόντων Na-K-Cl στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης και θα μπορούσε να είναι η αντλία Cl των λείων μυϊκών ινών. Οι ίδιοι συγγραφείς<sup>32</sup> έδειξαν επίσης ότι η ευαίσθητος στη φουροσεμίδα πρόσληψη του θαλίου από τις λείες μυϊκές ίνες της μήτρας κουνελιών έχει τη μεγίστη της τιμή 45-60 min μετά τη χορήγηση της φουροσεμίδης και, παρά το ότι μετά τα 60 min έχει κάποια μείωση, εξακολουθεί να είναι αυξημένη και 120 min μετά. Δεν γνωρίζουμε να υπάρχουν ανάλογες *in vitro* μελέτες για τα πνευμονικά αγγεία. Η προαναφερθείσα όμως μελέτη<sup>32</sup> παρέχει ενδείξεις για το ότι η δράση της φουροσεμίδης στα πνευμονικά αγγεία, μέσω της επίδρασής της στη με-

ταφορά ιόντων Na-K-Cl δια της μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών αυτών, πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη διαρκείας, τουλάχιστον δύο ωρών.

Επίδραση της φουροσεμίδης στα πνευμονικά αγγεία μέσω αυτού του μηχανισμού θα προκαλούσε μείωση της Qs/QT είτε διαστέλοντας εκλεκτικά τους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας και τα αρτηρίδια φυσιολογικών περιοχών του πνεύμονα, αυξάνοντας έτσι τη ροή του αίματος μέσω αυτών, είτε διαστέλοντας τις πνευμονικές φλέβες και τα φλεβίδια όλων των περιοχών που θα είχε σαν συνέπεια να αυξηθεί η ροή του αίματος στις περισσότερο φυσιολογικές περιοχές, όπως προαναφέρθηκε. Η δεύτερη εκδοχή φαίνεται και πιθανότερη. Η επίδραση δε της φουροσεμίδης στα πνευμονικά αγγεία, μέσω αυτού του μηχανισμού, θα μπορούσε να εξηγήσει και την προοδευτική μείωση της Qs/QT στις πρώτες δύο ώρες από τη σημαντική και οπωσδήποτε ανεξάρτητη από την ύπαρξη ή όχι των νεφρών. Βέβαια η πιθανή συμμετοχή και άλλων μηχανισμών άμεσης δράσης της φουροσεμίδης στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ένας τέτοιος μηχανισμός θα μπορούσε να ήταν για παράδειγμα ο ανταγωνισμός της υπό της ενδογενούς νορπινεφρίνης προκαλούμενης εισόδου του εξωκυττάρου ασβεστίου μέσα στις λείες μυϊκές ίνες των πνευμονικών αγγείων<sup>54,55</sup>. Όλοι οι προαναφερθέντες μηχανισμοί άμεσης δράσης της φουροσεμίδης θα μπορούσαν να εξηγήσουν και τη διαφορά στη μεταβολή της Qs/QT μεταξύ της ομάδας των σκύλων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, στους οποίους δεν χορηγήθηκε φουροσεμίδα και της ομάδας των νεφρεκτομηθέντων σκύλων, στους οποίους χορηγήθηκε φουροσεμίδα, στην εργασία των Ali και συν.<sup>2</sup>.

Μια άλλη πιθανότητα, που αξίζει να αναφερθεί, είναι ότι τα συστατικά κύτταρα του διαμέσου ιστού του πνεύμονα, τα κύτταρα Karapci<sup>58</sup>, μπορεί να επηρεάζονται από τη φουροσεμίδα<sup>9</sup>, η προκαλούμενη διαστολή αυτών των κυττάρων οδηγεί σε αγγειοδιαστολή. Είναι πιθανό τα κύτταρα Karapci των περιοχών της βλάβης, όπου υπάρχει και υποξικός αγγειόσπασμος, να μην ανταποκρίνονται στη φουροσεμίδα τόσο όσο αυτά των φυσιολογικών περιοχών. Αυτό ιδιαίτερα μπορεί να συμβαίνει στις περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος, όπου τα κύτταρα αυτά του διαμέσου ιστού περιβάλλονται και πιθανόν διηθούνται από οίδημα. Το αποτέλεσμα τότε θα ήταν εκλεκτική αύξηση της αιμάτωσης των φυσιολογικών περιοχών του πνεύμονα και μείωση της Qs/QT.

Συμπερασματικά, η φουροσεμίδα προκάλεσε σημαντική προοδευτική μείωση της Qs/QT στο πρώτο 2ωρο από τη χορήγησή της στους αρρώστους της μελέτης μας, που είχαν σημαντική ή πλήρη έκπτωση της νεφρικής τους λειτουργίας και η μείωση αυτή δεν οφειλόταν σε βελτίωση του παθολογοανατομικού ή λειτουργικού υποστρώματος της πνευμονικής βλάβης. Η αγγειοκινητική επίδραση του φαρμάκου στην πνευμονική κυκλοφορία, που έχει σαν συνέπεια την ανακατανομή της πνευμονικής κυκλοφορίας προς περιοχές με καλύτερη σχέση V/Q, θεωρείται ότι είναι υπεύθυνη για τη μείωση της Qs/QT. Πιθανολογείται δε ότι ο σπουδαιότερος παθογενετικός μηχανισμός είναι η άμμεση αγγειοκινητική επίδραση της φουροσεμίδης στα πνευμονικά αγγεία και ιδίως στις φλέβες, μέσω της παρεμβολής της στην ανταλλαγή των ιόντων Na-K-Cl στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών τους.

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΩΝ

PAO <sub>2</sub>	: Μερική πίεση του οξυγόνου στην κυψελίδα	P <sub>B</sub>	: Βαρομετρική πίεση
PaO <sub>2</sub>	: Μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα	PAP	: Πίεση της πνευμονικής αρτηρίας
PaCO <sub>2</sub>	: Μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα	PAMN	: Μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας
P <sub>V</sub> O <sub>2</sub>	: Μερική πίεση του οξυγόνου στο μικτό φλεβικό αίμα	PCWP	: Πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών
C <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	: Περιεκτικότητα του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα	CVP	: Πίεση του δεξιού κόλπου
C <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	: Περιεκτικότητα του οξυγόνου στο μικτό αίμα	BP	: Αρτηριακή πίεση
C <sub>c</sub> O <sub>2</sub>	: Περιεκτικότητα του οξυγόνου στο αίμα του φλεβικού άκρου του πνευμονικού τριχοειδούς	MAP	: Μέση αρτηριακή πίεση
C <sub>a-v</sub> O <sub>2</sub>	: Αρτηριοφλεβώδης διαφορά της περιεκτικότητας οξυγόνου	PVR	: Αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας
V̇O <sub>2</sub> I	: Δείκτης της κατανάλωσης του οξυγόνου	SVP	: Αντιστάσεις της συστηματικής κυκλοφορίας
O <sub>2</sub> AVI	: Δείκτης της διαθεσιμότητας του οξυγόνου	BSA	: Επιφάνεια του σώματος
O <sub>2</sub> ER	: Κλάσμα απόληξης του οξυγόνου	HR	: Καρδιακή συχνότητα
		CO	: Καρδιακή παροχή
		CI	: Καρδιακός δείκτης
		SVI	: Δείκτης του όγκου παλμού
		CBV	: Ογκος του κεντρικού αίματος

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dikshit K., Vyden J.K., Forrester J.S., Chatterjee K., Parkash R. and Swan H.J.C.: Renal and extra-renal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288:1087-1090.
- Ali J., Chernicki W. and Wool L.D.H.: Effect of furosemide in canine low-pressure pulmonary edema. *J. Clin. Invest.* 1979; 64:1494-1504.
- Molloy W.D., Lee K.Y., Girling L.B.Sc. and Prewitt R.M.: Treatment of canine permeability pulmonary edema:

- short-term effects of dobutamine, furosemide and hydralazine. *Circulation* 1985; 72:1365-1371.
4. Biagi R.W. and Bapat B.N.: Furosemide in acute pulmonary oedema (letter). *Lancet* 1967; 1:849.
  5. Kiely J., Kelly D.T., Taylor D.R. and Pitt B.: The role of furosemide in the treatment of left ventricular dysfunction associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1973; 48:581-587.
  6. Austin S.M., Schreiner F.B., Kramer D.H., Shah P.M. and Yu P.N.: The acute hemodynamic effects of ethacrynic acid and furosemide in patients with chronic post capillary pulmonary hypertension. *Circulation* 1976; 53:364-369.
  7. Prewitt R.M., Mc Carthy J. and Wood L.D.: Treatment of Acute Low Pressure Pulmonary Edema in Dogs. Relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside and positive end-expiratory pressure. *J. Clin. Invest.* 1981; 67:409-418.
  8. Ali J., Unruh H., Skoog C. and Goldberg H.S.: The effect of lung edema on pulmonary nasoactivity of furosemide. *J. Surg. Res.* 1983; 35:383-390.
  9. Ali J. and Wood L.D.H.: Pulmonary vascular effects of furosemide on gas exchange in pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1984; 57:160-167.
  10. Rusch V.M., Artman L. and Cheney F.W.: Effect of furosemide on fully established low pressure pulmonary edema. *J. Surg. Res.* 1986; 41:141-145.
  11. Nunn J.F., Bergman N.A., Bunatyan A. and Coleman A.J.: Temperature coefficients for  $PCO_2$  and  $PO_2$  of blood in vitro. *J. Appl. Physiol.* 1965; 20:23-26.
  12. Begin R. and Renzetti A.D.: Alveolar - arterial oxygen pressure gradient: I. Comparison between an assumed and actual respiratory quotient in stable chronic pulmonary disease; II. Relationship to aging and closing volume in normal subjects. *Respir. Care* 1977; 22:491-502.
  13. Τριχόπουλος Δ: Ιατρική Στατιστική. 1η Έκδοση. Γρηγ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1975; 133-137.
  14. Gooligan T.C., Light R.B., Wood L.D.H. and Mink S.N.: Plasma volume expansion in canine pneumococcal pneumonia. Its effects on respiratory gas exchange and pneumonia size. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 128:86-91.
  15. Bayne E.J. and Williamson H.E.: Effect of furosemide on peripheral venous compliance following ureteral ligation in the adult dog. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.* 1979; 25:399-402.
  16. Bourland W.A., Day D.K. and Williamson H.E.: The role of kidney in the early non-diuretic action of furosemide to reduce elevated left atrial pressure in the hypovolemic dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1977; 202:221-229.
  17. Gerber J.G.: Role of prostaglandins in the hemodynamic and tubular effects of furosemide. *Federation Proc.* 1983; 42:1707-1710.
  18. Johnston G.D., Nicholls D.P., Leahey W.J. and Finch M.B.: The effects of captopril on the acute vascular responses to furosemide in man. *Clin. Science* 1983; 65:359-363.
  19. Anderson C.C., Shahvari M.B.G. and Zimmerman J.E.: The treatment of pulmonary edema in the absence of renal function. A role for Sorbitol and Furosemide. *JAMA* 1979; 241, 1008-1010.
  20. Staub N.C.: Pulmonary edema. *Physiol. Rev.* 1974; 54:678-721.
  21. Mc Caffrey C. and Levy M.: Effect of furosemide on thoracic duct lymph flow in the dog. *Am. J. Physiol.* 1980; 238 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 7), F363-F371.
  22. Szwed J.J., Kleit S.A. and Hamburger R.J.: Effect of furosemide and chlorthiazide on the thoracic duct lymph flow in the dog. *J. Lab. Clin. Med.* 1972; 79:694-700.
  23. Szwed J.J., Maxwell D.R., Kleit S.A. and Hamburger R.J.: Angiotensin II. Diuretics and thoracic duct lymph flow in the dog. *Am. J. Physiol.* 1973; 224:705-708.
  24. Szwed J.J., Maxwell D.R., Elliot R. and Redlich L.R.: Diuretics and small intestinal lymph flow in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1977; 200:88-94.
  25. Adar R., Franklin A. and Salzman E.W.: Effect of furosemide on mesenteric blood flow in dogs. *Pharmacol. Res. Comm.* 1974; 6:485-491.
  26. Bland R.D., Mc Millan D.D. and Bressack M.A.: Decreased pulmonary transvascular fluid filtration in awake newborn lambs after intravenous furosemide. *J. Clin. Invest.* 1978; 61:601-609.
  27. Demling R.H. and Will J.A.: The effect of furosemide on the pulmonary transvascular fluid filtration rate. *Crit. Care Med.* 1978; 6:317-319.
  28. Warren M.F. and Drinker C.K.: The flow of lymph from the lungs of the dog. *Am. J. Physiol.* 1942; 136:207-215.
  29. Hendin A.S. and Greenspan R.H.: Ventilatory pumping of human pulmonary lymphatic vessels. *Radiology* 1973; 108:553-560.
  30. Hendin A.S.: Postmortem demonstration of inspiratory constriction of deep lymphatic vessels of the human lung. *Radiology* 1974; 9:1-10.
  31. Kreye V.A., Bauer P.K. and Villhauer: Evidence for furosemide - sensitive active chloride transport in vascular smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 1981; 73:91-95.
  32. Hohns A. and Cutshaw S.V.: Furosemide - sensitive thallium fluxes in smooth muscle of rabbit uterus. *Am. J. Physiol.* 1983; 245 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 14), F778-F783.
  33. El Mernissi G. and Doucet A.: Stimulation of Na-K-ATPase in the rat collecting tubule by two diuretics: furosemide and amiloride. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 16), F485-F490.
  34. Patarca R., Candia O.A. and Reinach P.S.: Mode of inhibition of active chloride transport in the frog cornea by furosemide. *Am. J. Physiol.* 1983; 245 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 14), F660-F669.
  35. Johnson V.E. and Hilton P.J.: Furosemide - sensitive sodium and potassium transport by human leucocytes. *Clin. Science* 1985; 68:89-91.
  36. Benumof J.L., Prilo A.F., Johanson I. and Trousdale F.: Interaction of  $P\bar{V}O_2$  on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 1981; 51:871-874.
  37. Fishman A.P.: Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ. Res.* 1976; 38:221-231.
  38. Bergofsky E.H., Bass B.G., Ferretti R. and Fishman A.P.: Pulmonary vasoconstriction in response to precapillary hypoxemia. *J. Clin. Invest.* 1963; 42:1201-1215.
  39. Hauge A.: Hypoxia and pulmonary vascular resistance; the relative effects of pulmonary arterial and alveolar  $PO_2$ . *Acta Physiol. Scand.* 1969; 76:121-130.
  40. Dantzker D.R., Lynch J.P. and Weg J.G.: Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest* 1980; 77:636-642.
  41. Lynch J.P., Mhyer J.P. and Dantzker D.R.: Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J. Appl. Physiol.* 1979; 46:315-321.
  42. Smith G., Cheney F.W. and Winter P.M.: The effect of change in cardiac output on intrapulmonary shunting. *Br. J. Anaesth.* 1974; 46:337-342.
  43. Sandoval J., Long G.R., Skoog C., Wood L.D.H. and Oppenheimer L.: Independent influence of blood flow rate and mixed venous  $PO_2$  on shunt fraction. *J. Appl. Physiol.* 1983; 55: 1128-1133.
  44. Weber P.C., Scherer B. and Larsson C.: Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of

- prostaglandin and renin release. *Eur. J. Pharmacol.* 1977; 41:329-332.
45. Scherer B. and Weber P.C.: Time - dependent changes in prostaglandin excretion in response to furosemide in man. *Clin. Science* 1979; 56:77-81.
  46. Gerber J.G. and Nies A.S.: Interaction between furosemide - induced renal vasodilation and the prostaglandin system. *Prost. Med.* 1981; 6:135-145.
  47. Sullivan J.S. and Patrick D.R.: Release of prostaglandin I<sub>2</sub> - like activity from the rat aorta; effect of captopril, furosemide and sodium. *Prostaglandins* 1981; 22:575-585.
  48. Gerkens J.F. and Smith A.J.: Inhibition of vasoconstriction by furosemide in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1984; 83:363-371.
  49. Hesse B. and Nielson I.: Unimpeded plasma renin increase after intravenous furosemide during saline replacement. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 1976; 36:23-30.
  50. Bailie M.D., Crosslan K. and Hook J.B.: Natriuretic effect of furosemide after inhibition of prostaglandin synthetase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976; 199:469-576.
  51. Gryglewski R.J., Splawinski J. and Korbut R.: Endogenous mechanisms that regulate prostacyclin release: In: *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*. Samuelsson B., Ramwell R. and Paoletti R. (eds) 1st ed., Raven Press, New York, 1980; Vol 7, 177-287.
  52. Messina E.J., Weiner R. and Kaley G.: Prostaglandins and local circulatory control. *Federation Proc.* 1976; 35:2367-2375.
  53. Ali J., Duke K. and Wood L.D.H.: The mechanical effects of edema on pulmonary perfusion distribution (Abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127:314.
  54. Mc Gowan C., Greenberg S. and Wilkerson R.D.: Effect of furosemide and morphine on canine pulmonary intralobar arteries and veins and splenic arteries and veins (Abstract). *Federation Proc.* 1978; 37:917.
  55. Kent R.L., Harakal C. and Shank R.P.: Verapamil antagonizes the direct vasoconstrictor response of vascular smooth muscle to chlorothiazide, diazoxide, furosemide and ouabain in vitro (Abstract). *Federation Proc.* 1978; 37:917.
  56. Lansdown D.A.: A comparison of radioactive thallium and potassium fluxes in the giant axon on the squid. *J. Physiol.* (London) 1975; 252:79-96.
  57. Bakker-Grunwald T.: Movement of thallos ion across the ascites cell membrane. *J. Membr. Biol.* 1979; 47:171-183.
  58. Kapanci Y.A., Assimacopoulos A., Irle C., Swahler A. and Grabbiani G.: «Contractile interstitial cells» in pulmonary alveolar septa: a possible regulator of ventilation/perfusion ratio. *J. Cell. Biol.* 1974; 60:375-392.

# ***Furosemide improves the intrapulmonary shunt redistributing the pulmonary circulation***

**S. Zakyntinos, G. Baltopoulos, Ch. Roussos**

## **SUMMARY**

In this clinical study we explored the effects of furosemide on  $Q_S/Q_T$  in 7 patients who had high  $Q_S/Q_T$  and suffered from acute renal failure (either oliguric or anuric). Before and after 0.5, 1 and 2 hours intravenous administration of 200 mg furosemide, we measured the pressures in the right heart and pulmonary artery as well as the wedge pressure, cardiac output, urine output, blood gases, while we calculated the pulmonary vascular resistance, peripheral vascular resistance and  $Q_S/Q_T$ . In 1 and 2 hours after furosemide administration  $Q_S/Q_T$  reduced from  $28.1 \pm 5.5$  ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) to  $21.4 \pm 4.8$  ( $p < 0.05$ ) and  $18.7 \pm 4.8$  ( $p < 0.05$ ) accordingly.  $P_aO_2$  increased from  $121 \pm 43$  to  $132 \pm 45$  ( $p < 0.05$ ) and  $137 \pm 46$  ( $p < 0.05$ ) in 1 and 2 hours accordingly. No change was found in all other parameters. We conclude that furosemide can reduce  $Q_S/Q_T$  in patients with acute renal failure likely by acting likely on the pulmonary vessels and altering the ventilation perfusion mismatch. This action could possibly be explained by the action of furosemide on the chloride pump of the vessel smooth muscles.

PNEUMON (1988) 2:91-95

## **INTRODUCTION**

Furosemide has been used quite extensively in treating pulmonary edema secondary to left ventricular failure where it is thought to act by decreasing central blood volume and thus reducing capillary hydrostatic pressure with a resultant reduction in the amount of edema<sup>1</sup>. It is quite interesting however, that in a canine low pressure pulmonary edema model Ali et al<sup>2</sup> have demonstrated that furosemide improves gas exchange abnormality without necessarily changing the amount of edema. Diuresis in this experiment cannot explain the results because animals were nephrectomised and therefore diuresis was nil. These experiments clearly give credence to the hypothesis that an extrarenal mechanism may be involved which effects the gas exchange in capillary leak low pressure pulmonary edema in the absence of diuresis. This hypothesis was further tested by the same group of investigators<sup>3</sup> who found that before decreasing edema furosemide improves shunt through pulmonary vascular effects by preferential perfusion of non-flooded alveolar units.

The above experimental findings, along with some clinical observations in our Intensive Care Unit where improvement of gas exchange in anuric patients was clearly observed after administration of furosemide,

has beneficial effects on gas exchange unrelated to diuresis. Toward this end we selected 7 patients who were anuric or oliguric (urine output less than 16 ml/hr) who also suffered from a variety of lung diseases.

## **METHODS**

We studied 7 patients, 4 males and 3 females, from 35-75 years old (Table 1). In brief, 2 patients had non-cardiogenic pulmonary edema, 2 cardiogenic pulmonary edema, 1 pneumonia, 1 exacerbation of respiratory failure and 1 endobronchial bleeding. Four patients were anuric while the other 3 were oliguric (less than 16 ml/hr) as a result of acute failure in all patients. All patients were on mechanical ventilation with positive end expiratory pressure (PEEP) from 0 to 10 cm H<sub>2</sub>O with an inspiratory oxygen concentration varying from 0.4 to 1.0 while the  $Q_S/Q_T$  was greater than 12%. In all patients we placed a Swan-Ganz catheter in the pulmonary artery (Deseret thermolulution catheter, 39-7900-2, 7F, 110 cm) which allowed us to measure the pulmonary artery and wedge pressures. Pulmonary pressures and arterial pressure were measured by Sorenson pressure transducers (model 42390-0) connected to a chart recorded (Siemens-Elema Mingograf 7); cardiac output was measured by

Critical Care Department, Evangelismos Hospital, Athens, Greece

the thermodilution technique (American Edwards Laboratories, COM-1TM RS-232), pulmonary and systemic vascular resistances were calculated; and after the estimation of body surface the cardiac index was calculated as well as the stroke volume index.

Samples of arterial and mixed venous blood were collected in heparinized syringes for assessing the blood gases and pH with a blood gas analyzer (ABL 300), as well as for measuring hemoglobin concentration. The partial pressure of blood gases was corrected for the temperature of the patient<sup>4</sup>, the barometric pressure was obtained from the blood gas analyzer, while the partial pressure of the alveolar oxygen ( $P_A O_2$ ) was estimated using the equation  $P_A O_2 = (P_B - 47) \times F_i O_2 - P_a CO_2 \times 1.25$ . The respiratory ratio (R) was assumed to be 0.8, which we consider as to be an initial approximation and for the purposes to be of our study a reasonable assumption. The hemoglobin saturation at the end of an ideal pulmonary capillary was considered to be 0.98, while the oxygen content both in the arterial ( $C_a O_2$ ) and mixed venous ( $C_v O_2$ ) blood was assessed as follows:  $[Hb (g/dl) \times 1.34] + PO_2 \times 0.0031$ . The pulmonary shunt ( $Q_S/Q_T$ ) was estimated using the pulmonary shunt equation:  $Q_S/Q_T = (C_c O_2 - C_a O_2) / (C_c O_2 - C_v O_2)$ . We also estimated the arterial-venous oxygen content difference ( $C_a O_2 - C_v O_2$  or  $C_a - \bar{v} O_2$ ), the index of oxygen consumption ( $VO_2 I = CI \times C_a - \bar{v} O_2$ ), the index of oxygen availability ( $O_2 AVI = CI \times C_a O_2 \times 10$ ) and the oxygen extraction ratio ( $O_2 ER = C_a - \bar{v} / C_a O_2$ ).

A Foley catheter in each patient allowed to measure the urine output throughout the experimental protocol and express that in ml/hr.

## PROTOCOL

This study was conducted while the patient was mechanically ventilated throughout the experiment and there was no evidence whatsoever that the patient fought the respirator. The setting on the respirator, from the point of view of tidal volume, frequency, positive end expiratory pressure, and inspiratory oxygen concentration remained constant, as well as the rate of drug infusion and other fluids. During the whole period of the study, which lasted approximately 3-4 hrs, no bronchial aspirations were conducted. Accordingly, after approximately an hour of stability hemodynamic and blood gas measurements were done twice and urine output was measured. This period was considered as control, at the end of which 200 mgrs of furosemide was administered intravenously. The above measurements were repeated at 0.5, 1 and 2 hrs.

Our results were statistically assessed by using the Wilcoxon test for paired measurements (Wilcoxon matched test). We also used the t-paired test with results showing no differences with those of the Wilcoxon test; our results were considered significant with p less than 0.05.

## RESULTS

Table 2 summarizes the effect of furosemide on oxygenation and pulmonary shunt. Half an hour after administration of furosemide, the  $Q_S/Q_T$  from  $28.1 \pm 5.5$  decreased to  $25.2 \pm 5.2$  (mean  $\pm$  SEM). This difference was not statistically significant. At 1 and 2 hours later the  $Q_S/Q_T$  was further decreased to

Table 1. Patient features and ventilator settings

No	Sex	Age (yrs)	PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	Q <sub>S</sub> /Q <sub>T</sub> *	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> * (mmHg)	Urine output* (ml/h)	Diagnosis
1.	♂	35	8	0.4	16.3	88	12	Pancreatitis, ARF, ARDS
2.	♀	75	10	1	48.3	73	1	Rheumatoid vasculitis Cryoglobulinemia, ARF Pulmonary hemorrhage
3.	♂	65	10	0.5	47.2	61	0	Pancreatitis, ARF, ARDS
4.	♂	75	0	0.4	12.7	102	10	Aneurysmectomy, ARF, Acute on chronic respiratory failure
5.	♀	73	7	1	21.0	376	0	Aneurysmectomy, DIC, ARF, Cardiogenic pulmonary edema
6.	♂	35	6	0.5	19.4	82	0	Durg overdose, DIC, ARF, Pneumonia
7.	♀	57	10	0.6	31.9	65	0	Aortocoronary bypass ARF, Cardiogenic pulmonary edema and shock.

\* Before furosemide administration.

ARF = Acute Renal Failure, DIC = Disseminated Intravascular Coagulation.

**Table 2.** Effect of furosemide on blood oxygenation\*

Time** (hrs)	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	P <sub>v</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	Q <sub>S</sub> /Q <sub>T</sub>
Control	121 ± 43	35 ± 3	28.1 ± 5.5
0,5	120 ± 39	35 ± 3	25.2 ± 5.2
1	132 ± 45 <sup>+</sup>	33 ± 3	21.4 ± 4.8 <sup>+</sup>
2	137 ± 46 <sup>+</sup>	36 ± 3	18.7 ± 4.8 <sup>+</sup>

\*  $\bar{x} \pm SE$

\*\* from the furosemide administration

+ Denotes significance ( $p < 0.05$ ) from the control measurement.

**Table 3.** Effect of furosemide on hemodynamics\*

Time** (hrs)	CO (L/min)	HR (B/min)	PCWP (mmHg)	CVP (mmHg)	PA <sub>MN</sub> (mmHg)	MAP (mmHg)	SVR (dyn.sec.cm <sup>-5</sup> )	PVR (dyn.sec.cm <sup>-5</sup> )
Ctr.	5.58 ± 0.88	103 ± 10	13.3 ± 1.3	13.0 ± 2.6	22.7 ± 1.9	74.7 ± 9.0	943 ± 123	147 ± 22
0.5	5.62 ± 0.90	102 ± 10	13.6 ± 1.4	12.7 ± 1.5	23.0 ± 1.9	79.3 ± 8.1	1052 ± 150	146 ± 22
1	5.67 ± 0.85	101 ± 10	13.9 ± 1.2	14.0 ± 1.6	23.4 ± 1.8	77.4 ± 9.3	942 ± 94	139 ± 23
2	5.60 ± 0.87	101 ± 10	13.7 ± 1.4	13.1 ± 1.3	22.9 ± 1.7	79.1 ± 9.4	999 ± 111	145 ± 25

$\bar{x} \pm SE$

\*\* from the furosemide administration.

+ Denotes significance ( $p < 0,05$ ) from the control measurement.

21.4 ± 4.8 ( $p < 0.05$ ) and 18.7 ± 4.8 ( $p < 0.05$ ) respectively.

The partial pressure of arterial oxygen (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) did not show significant change in 1/2 hr but at 1 hr and 2 hrs the P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> rose from 121 ± 43 to 132 ± 45 and 137 ± 46 mmHg respectively. The changes of Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> and P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> are shown in figure 1. It should be noted that while at 1/2 hr the Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> decreased in 6 out of 7 patients, in 1 patient this ratio increased. However, at

1 and 2 hrs in all patients the Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> decreased. In table 3 the effect of furosemide on hemodynamic variables is summarized. It should be noted that there was no significant change in any hemodynamic parameter ( $p > 0.05$ ).

Table 4 summarizes the urine output in patients before and after administration of furosemide. The change in urine output was not significant ( $p > 0.01$ ). In practice the urine increased by 1.3 ml, 2.15 ml, 2.45 ml, at 1/2, 1 and 2 hrs after the administration of furosemide.

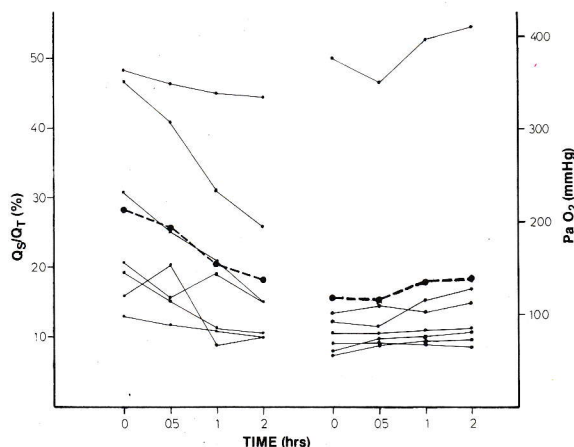
**Table 4.** Urine output\*

Time** (hrs)	Control	0.5	1	2
Urine Output (ml/h)	3.3 ± 2.0	5.9 ± 3.2	5.0 ± 2.7	3.6 ± 2.0

\*  $\bar{x} \pm SE$

\*\* From the furosemide administration.

+ Denotes significance ( $p < 0,05$ ) from the control measurement.



**Figure 1.** Intrapulmonary shunt Q<sub>S</sub>/Q<sub>T</sub> and arterial oxygen-tension before the after furosemide administration. (—) Individuala data (---) Mean values.

## DISCUSSION

The main findings in this study were:

1. The pulmonary shunt decreased after administration of furosemide while the arterial oxygen tension increased.

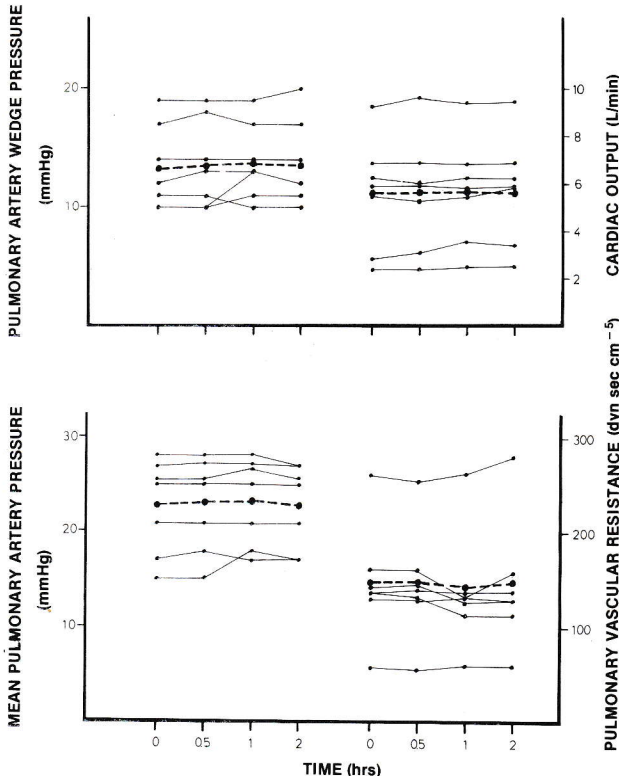
2. Cardiac output and other hemodynamic variables were not affected by furosemide.

3. The diuretic effect of furosemide was negligible. With the information at hand, the mechanism by which furosemide improved the pulmonary shunt and arterial oxygen tension is not apparent. However, the present study excludes some traditionally accepted mechanisms that furosemide is believed to activate during pulmonary edema, thus allowing us to speculate about other possible mechanisms of action of furosemide on pulmonary vasculature.

It is difficult to invoke diuresis as the mechanism of improvement of pulmonary shunt and gas exchange, since the improvement of urine output was 1.3, 2.15

and 2.45 ml of urine at  $\frac{1}{2}$ , 1 and 2 hrs after the administration of furosemide. Assuming for the sake of argument that 50% of this extra urine was removed from the lung, it is difficult to accept that such a small amount of fluid removed from the lung would have been able to improve the pulmonary shunt and gas exchange. In addition, the total amount of fluid administered in order to measure the cardiac output (90 cc) exceeded the urine output.

It is striking, as depicted in figure 2, that the left ventricular end diastolic pressure as it was assessed by the wedge pressure did not change after administration of furosemide. Thus, the proposition that furosemide might have improved the pulmonary shunt, by reducing the wedge pressure as a result of reduced venous return, is untenable<sup>5</sup>. Undoubtedly, this mechanism of decrease in venous return is well established in animals and is due to prostaglandins released by the kidneys<sup>6,7</sup>. We are assuming that this mechanism was not in effect in our patients, because all had a severe degree of renal failure which probably, impaired the release of prostaglandins. This notion is supported by the studies of Bourland et al. (1977)<sup>7</sup>, who found that the effect of furosemide in dogs disappears after nephrectomy or after administration of indomethacine. It follows that neither the removal of fluid by diuresis from the lungs nor an increase in venous capacity (both of which would have resulted in a decrease of the wedge pressure) can account for the improvement of the pulmonary shunt.



**Figure 2.** Mean pulmonary artery and wedge pressure, cardiac output and pulmonary resistance pre and post furosemide administration (—) Individual data (---) Mean values.

A potential explanation of how furosemide affects the pulmonary shunt might be found in its action on the pulmonary microvascular permeability coefficient (Kf in the Starling law) or in its effect on the lymph flow flux. Such a proposition cannot be excluded, particularly since furosemide affects the permeability coefficient in other organs<sup>8</sup>. Thus we propose in the absence of definitive studies specifically dealing with pulmonary circulation, that furosemide the possibility that may affect the removal of lymph from the lung remains a reasonable hypothesis.

The potential pumping effect of mechanical ventilation on pulmonary lymph flow needs special consideration. We were aware of the potential effect of this mechanism<sup>9-11</sup> and we therefore assured constancy of ventilatory parameters. Thus we cannot attribute changes in pulmonary shunt to the pumping action of ventilation since this was constant throughout the collection of data.

Alterations in mixed venous oxygen tension or changes in the cardiac output could have affected the pulmonary shunt<sup>12-15</sup>, but this mechanism can be excluded because neither of the above parameters were affected after administration of furosemide (Table 2, Fig. 2).

Administration of furosemide is associated with production of prostaglandins by the kidney as well as renin release and angiotensin II. The exact role of these substances in pulmonary circulation has not been elucidated, and therefore any discussion of the matter must remain in the realm of speculation, particularly in the presence of renal failure. However, one should note that the release of these substances in the circulation may well modify the distribution of lung perfusion and therefore the pulmonary shunt<sup>16-18</sup>.

Another possible action of furosemide in pulmonary circulation is its effect on vascular smooth muscle tone, by modulating the calcium flux and the transport of sodium potassium and chloride<sup>19-21</sup>. An interesting fact in this regard<sup>21</sup> is that the action of furosemide on smooth muscles of the uterus via the mechanism of potassium sodium and chloride transport is long lasting, namely for at least 2 hours. It is apparent that such a mechanism, if it existed in pulmonary circulation could improve the pulmonary shunt either by producing vaso-dilatation in pulmonary arterioles of normal areas, resulting into an increase of blood flow in these areas, or by producing vasodilation of pulmonary veins and venules in all areas, which would also result, in greater blood flow in the relatively normal lung regions. Such a mechanism, although we have no evidence to support it seems rather to us because plausible it could explain the improvement of pulmonary shunt for 2 hours after the administration of the drug. Furthermore, such an explanation does not require the presence of kidneys and thus could explain our results both in the presence of severe renal failure and the results after nephrectomy.

The potential effect of furosemide on sodium, potassium and chloride transport on the epithelia, of the alveoli can not be excluded, although we believe that

this mechanism is not likely<sup>20-24</sup>. Our contention in this regard is that in order for such a mechanism to be effective it requires the integrity of the alveoli. This, however, in some of our patients with noncardiogenic pulmonary edema where there is serious lung damage, is unlikely to be true.

The redistribution of blood flow in the various lung regions, resulting in an improvement of ventilation/perfusion matching, is the explanation we favor, although at present we have little, or no, evidence to support this idea.

Another interesting approach consistent with the above mentioned propositions is that contractile elements present in the lung interstitium in myofibroblasts, the Kapanci cells<sup>25</sup>, may be affected by furosemide. It is possible that this drug produces a relaxation

of these elements, resulting in vasodilation. It is reasonable to suggest that the Kapanci cells infiltrated and surrounded by severe edema or inflammatory tissue may not respond well to furosemide compared to cells located in relatively healthy lung regions. The result of this will be superior perfusion in relatively normal regions of the lung after administration of furosemide, and therefore the pulmonary shunt will decrease.

Regardless of the mechanism, the important clinical message of this study is that furosemide was able to improve the pulmonary shunt and arterial oxygen tension in anuric or oliguric patients. Thus, administration of furosemide in these patients is rewarding, and should be considered as a therapeutic modality for improving gas exchange in critically ill patients.

## REFERENCES

- Kiely J., Kelly D.T., Taylor D.R. and Pitt B.: The role of furosemide in the treatment of left ventricular dysfunction associated with myocardial infarction. *Circulation* 1973;48, 581-587.
- Ali J., Chernicki W. and Wool L.D.H.: Effect of furosemide in canine low-pressure pulmonary edema. *J. Clin. Invest.* 1979;64, 1494-1504.
- Ali J. and Wood L.D.H.: Pulmonary vascular effects of furosemide on gas exchange in pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1984, 57:160-167.
- Nunn J.F., Bergman N.A., Bunatyan A. and Coleman A.J.: Temperature coefficients for  $PCO_2$  and  $PO_2$  of blood in vitro. *J. Appl. Physiol.* 1965;20, 23-26.
- Dikshit K., Vyden J.K., Forrester J.S., Chatterjee K., Parkash R. and Swan H.J.C.: Renal and extra-renal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1973;288, 1087-1090.
- Bayne E.J. and Williamson H.E.: Effect of furosemide on peripheral venous compliance following ureteral ligation in the adult dog. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.* 1979;25, 399-402.
- Bourland W.A., Day D.K., and Williamson H.E.: The role of kidney in the early non-diuretic action of furosemide to reduce elevated left atrial pressure in the hypervolemic dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1977;201, 221-229.
- McCaffrey C. and Levy M.: Effect of furosemide on thoracic duct lymph flow in the dog. *Am. J. Physiol.* 1980;238 (*Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 7), F 363-F371.
- Warren M.F. and Drinker C.K.: The flow of lymph from the lungs of the dog. *Am. J. Physiol.* 1942;136, 207-215.
- Hendin A.S. and Greenspan R.H.: Ventilatory pumping of human pulmonary lymphatic vessels. *Radiology* 1973;108, 553-560.
- Hendin A.S.: Postmortem demonstration of inspiratory constriction of deep lymphatic vessels of the human lung. *Radiology* 1974;9, 1-10.
- Benumof J.L., Prilo A.F., Johanson I. and Trousdale F.: Interaction of  $PvO_2$  with  $PAO_2$  on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 1981;51, 871-874.
- Fishman A.P.: Hypoxia in the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ. Res.* 1976;38, 221-231.
- Dantzker D.R., Lynch J.P. and Weg J.G. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest* 1980;77, 636-642.
- Lynch J.P., Mhyer J.P. and Dantzker D.R.: Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J. Appl. Physiol.* 1979;46, 315-321.
- Weber P.C., Scherer B. and Larsson C.: Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. *Eur. J. Pharmacol.* 1977;41, 329-332.
- Scherer B. and Weber P.C.: Time - dependent changes in prostaglandin excretion in response to furosemide in man. *Clin. Science* 1979;56, 77-81.
- Gerber J.G. and Nies A.S.: Interaction between furosemide - induced renal vasodilation and prostaglandin system. *Prost. Med.* 1981;6, 135-145.
- McGoewen C., Greenberg S. and Wilkerson R.D.: Effect of furosemide and morphine on canine pulmonary intralobar arteries and veins and splenic arteries and veins. (*Abstract*) *Federation Proc.* 1978;37, 917.
- Kreye V.A., Bauer P.K. and Villhauer: Evidence for furosemide - sensitive active chloride transport in vascular smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 1981;73, 91-95.
- Hohns A. and Cutshaw S.V.: Furosemide - sensitive thallium fluxes in smooth muscle of rabbit uterus. *Am. J. Physiol.* 1983;245 (*Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 14), F778-F783.
- El Mernissi G. and Doucet A.: Stimulation of Na-K-ATPase in the rat collecting tubule by two diuretics: furosemide and amiloride. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (*Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 16), F485 - F490.
- Patarca R., Candia O.A. and Reinach P.S.: Mode of inhibition of active chloride transport in the frog cornea by furosemide. *Am. J. Physiol.* 1983;245 (*Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 14), F660 - F669.
- Johnson V.E. and Hilton P.J.: Furosemide - sensitive sodium and potassium transport by human leucocytes. *Clin. Science* 1985;68, 89-91.
- Kapanci Y.A., Assimacopoulos A., Irle C., Swahler A. and Grabbiani G.: "Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa: a possible regulator of ventilation/perfusion ratio. *J. Cell. Biol.* 1974;60, 375-392.

## Μέση πυώδης ωτίτιδα με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις και συμμετοχή των πνευμόνων

Γ. Γεωργιάδης, Α. Λούκος, Κ. Μανδραγός, Ε. Παπαγεωργίου,  
Κ. Χρηστίδης, Χρ. Ρούτση, Ε. Κοντάκη και Π. Μπεχράκης

### 1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ανδρας 25 ετών από τη Λιβύη, ιδιωτικός υπάλληλος.

**Αιτία εισόδου:** Πυρετός, δύσπνοια, αναιμία, ίκτερος.

**Παρούσα νόσος:** Αρχίζει από μηνός με υψηλό πυρετό και ωταλγία δεξιά. Μετά δύο ημέρες ο πυρετός υφίεται και αρχίζει εκροή πύου από πόρο συριγγίου κοντά στη δεξιά μαστοειδή απόφυση. Μετά 10 ημέρες ο ασθενής εισάγεται σε ΩΡΛ κλινική της Αθήνας με πυρετό, κακουχία και κεφαλαλγία. Στην ΩΡΛ κλινική διαπιστώθηκε υποπεριοστικό απόστημα δεξιάς μαστοειδούς και απόστημα επικράνιας απονεύρωσης. Υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση όπου παροχετεύθηκε το απόστημα και έγινε χειρουργικός καθαρισμός της περιοχής.

Η μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς τις πρώτες δύο ημέρες ήταν καλή. Την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα παρουσίασε πυρετό με ρίγος μέχρι 39° C, δύσπνοια, ίκτερο και υπέρχρωση των ούρων. Τις επόμενες ημέρες επιβαρύνεται η γενική κατάσταση του ασθενούς, ο πυρετός συνεχίζεται, προστίθεται πυοαιματηρή απόχρεμψη και προοδευτικά επιδεινούμενη αναιμία.

Την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα εισάγεται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του ΝΕΕΣ σε βαριά γενική κατάσταση με πυρετό, δύσπνοια, αναιμία και ίκτερο.

**Ατομικό αναμνηστικό:** Χρόνια υποτροπιάζουσα δεξιά μέση ωτίτιδα με συνοδό βαρηκοΐα από 15ετίας.

**Συνήθειες και τρόποι ζωής:** Μόνιμος κάτοικος Λιβύης. Δεν καπνίζει, δεν κάνει χρήση οινοπνεύματος ή άλλων τοξικών ουσιών, έχει ομαλή σεξουαλική δραστηριότητα.

### 2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ατομο αρτιμελές σε πλήρη συνείδηση. Οψη πάσχοντος με ικτερική χρώση δέρματος βλεννογόνων. Χειρουργικό τραύμα δεξιάς μαστοειδούς.

Θερμομέτρηση μασχάλης 39° C.

**Μονάδα εντατικής θεραπείας, Νοσοκομείο Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού**

**Αναπνευστικό:** Αναπνοή ρυθμική με συχνότητα 30/min, θώρακας συμμετρικός. Φυσιολογική έκπτυξη ημιθωρακίων. Υπαμβλύτητα δεξιάς βάσης. Αύξηση φωνητικών δονήσεων δεξιάς βάσης. Τραχύτητα αναπνευστικού ψιθυρίσματος, διάσπαρτοι αραιοί παχείς μη μουσικοί ρόγχοι. Λεπτοί μη μουσικοί ρόγχοι δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου, ήχος τριβής σύστοιχα.

**Κυκλοφορικό:** Σφυγμός ρυθμικός, πλήρης, βραδύς (60/min). Αρτηριακή πίεση 120/70 mmHg.

Εντονος β' τόνος στην εστία της αορτής. Μεσοδιαστήματα ελεύθερα.

**Πεπτικό:** Κοιλία μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη. Ηπαρ αψηλάφητο. Σπλήνας ψηλαφητός 3 δακτύλους, ελαφρά επώδυνος. Εντερικοί ήχοι φυσιολογικοί.

**Νευρικό:** Επίπεδο συνείδησης φυσιολογικό. Τενόντια αντανακλαστικά κατά φύση.

Δεν αναδύονται παθολογικά αντανακλαστικά. Αισθητικότητα φυσιολογική.

Κόρες ισομεγέθεις, φυσιολογικό φωτοκινητικό αντανακλαστικό. Δεν παρατηρείται δυσκαμψία αυχένα. Kerning, Bruzinski (-).

### 3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

**Γεν. αίματος:** Ht: 25, Hb: 7,5g%, Λ: 16.200, Π: 82%, Λ: 15%, Η: 2% MM! 1%, ΔΕΚ: 23%, αιμοπετάλια: 100.000, ΤΚΕ: 40 mm 1η ώρα.

**Γεν. ούρων:** EB 1010, λεύκωμα 2 g%, άφθονα ερυθρά, σπάνια πυοσφαίρια, ουροχολινογόνο: (+ + +), κύλινδροι: σπάνιοι υελώδεις και υελοκοκκώδεις.

BUN 25 mg%, κρεατινίνη: 1,5 mg%, σάκχαρο: 90 mg%, K: 4,26 mEq/l, Na: 126 mEq/l, Cl: 89 mEq/l, SGOT: 261UI, SGPT: 191UI, χολερυθρίνη ολική 4,2 mg%, άμηση: 2,6 mg%, έμμεση: 1,6 mg%, αλκαλική φωσφατάση: 52, γGT: 44, λευκωματίνη: 2 g%, σφαιρίνη 2,7 g%, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: 5,5%, α<sub>2</sub>: 7,3%, β: 14,7% γ: 29,7%, ινωδογόνο: 210 mg%, χρόνος προθρομβίνης ασθενούς 14'' (χρόνος προθρομβίνης μάρτυρα 12''), CRP: (+ + + +), Ra test (-), Latex (-)

ASTO: 200 μονάδες Todd.

Αέρια αίματος με συνθήκες εισπνοής ατμοσφαιρικού αέρα. PaO<sub>2</sub>: 67 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 33mmHg, pH: 7,50.

ΗΚΓ: φλεβοκομβική βραδυκαρδία.

Mantoux (2 μον PPDRT 23):3 mm. Απλή πτυέλων για β. Koch αρνητική σε τρεις εξετάσεις.

HTLV<sub>3</sub> (-), HBsAg (-).

Καλλιέργειες αίματος: στείρες σε τέσσερις λήψεις.

Μικροσκοπική εξέταση πτυέλων: αρκετά πυοσφαίρια, λίγοι μύκητες, Gram (+) κόκκος.

Καλλιέργεια πτυέλων: Ανεπτύχθησαν αποικίες σταφυλοκόκου Coag (+).

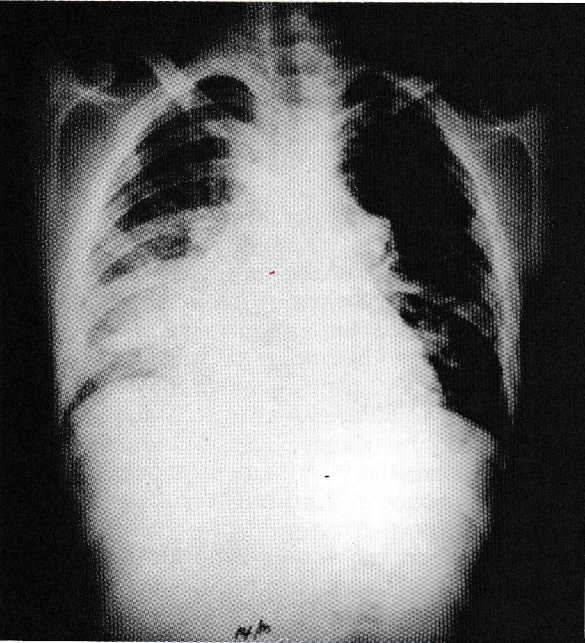
Καλλιέργεια πύου μαστοειδούς: Ανεπτύχθησαν αποικίες σταφυλοκόκου Coag (+).

#### 4. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΘΩΡΑΚΑ (Εικ. 1)

Διάχυτη σκίαση μικτού τύπου (διάμεσα και κυψελιδικά στοιχεία). Ομοιογενής σκίαση δεξιού μέσου και κάτω πνευμονικού πεδίου. Κατάληψη δεξιού πνευμονοδιαφραγματικού χώρου.

Ανομοιογενής σκίαση με υδραερικό επίπεδο στην περιοχή της αριστερής πύλης.

Διεύρυνση καρδιαγγειακής σκιάς, σαφή όρια καρδιαγγειακού σχηματισμού. Θέση διαφραγμάτων, τραχείας φυσιολογική. Οστά φυσιολογικά. Η ακτινογραφία είναι προσθιοπίσθια επί κλίνης.



Εικόνα 1

#### 5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ

α) Μέση πυώδης ωτίτιδα, σήψη, πνευμονία: κατά: - βαρεία ταχέως επιδεινούμενη αιμολυτική αναιμία — πολυμορφία ακτινολογικών πνευμονικών αλλοιώσεων.

β) Μέση πυώδης ωτίτιδα, σηπτική θρομβοφλεβίτιδα φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, σηπτική εμβολική

νόσος των πνευμόνων: υπέρ: — κλινική εικόνα. κατά: — αρνητικές αιμοκαλλιέργειες.

γ) Κοκκιωμάτωση Wegener, υπέρ: — ακτινολογική εικόνα, κατά: — ιστορικό μέσης ωτίτιδας από 15ετίας. — Δεν υπάρχει νεφρική συμμετοχή, η οποία στην κοκκιωμάτωση Wegener απαντάται σε ποσοστό περίπου 80%.

δ) Πνευμονική φυματίωση, φυματίωση ανώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά: αρνητικές εξετάσεις πτυέλων για β - Koch — αρνητική δερμοαντίδραση Mantoux,

— σπάνια η πρωτοπαθής TB του μέσου ωτός.

ε) Ακτινομυκητίαση, κατά: — Δεν αναφέρεται ιστορικό έκθεσης σε ακτινομύκητα,

— σπάνια νόσος με ακόμη σπανιότερη προσβολή του μέσου ωτός.

#### 6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

1) Βυθός: Μικρή ασάφεια των ορίων της θηλής δεξιού οφθαλμού. Αριστερός οφθαλμός κ.φ.

2) Οσφυονωτιαία παρακέντηση: Τάση εγκεφαλονωτιαίου υγρού φυσιολογική. Μικροσκοπική εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού: κύτταρα (-), λεύκωμα 40 mg%, σάκχαρο 80 mg%. Καλλιέργεια εγκεφαλονωτιαίου υγρού: στείρα.

3) Δοκιμασία Tobey - Ayer ή Queckenstedt \*: Αρνητική.

4) Αξονική τομογραφία εγκεφάλου: Αρνητική.

5) Υπερηχογράφημα καρδιάς: χωρίς παθολογικά ευρήματα.

6) Μυελόγραμμα: Λευκή σειρά: σαφής αριστερά εκτροπή. Ερυθρά σειρά: ελαφρά καταπιεσμένη, μικροορθοβλαστικού τύπου.

7) Υπερηχογράφημα κοιλίας: Ήπαρ, πάγκρεας, χοληδόχος, νεφροί κ.φ. Σπλήνας: διογκωμένος.

8) Wright (-), Αντισώματα για μυκόπλασμα (-), χλαμύδια (-).

9) Μικροσκοπική εξέταση πύου μαστοειδούς για ακτινομύκητα (-).

#### 7. ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Ο ασθενής παρά την κατευθυνόμενη χημειοθεραπεία συνέχιζε να βρίσκεται σε βαριά γενική κατάσταση με πυρετό, δύσπνοια, άφθονη πυοαιματηρά απόχρεμψη και προοδευτικά επιδεινούμενη αιμολυτική αναιμία.

Την τρίτη ημέρα της νοσηλείας του, παρά τη βαριά

\* Η δοκιμασία γίνεται σε υποψία θρομβοφλεβίτιδας του σιγμοειδούς κόλπου, του βολβού της σφαγίτιδας ή της έσω σφαγίτιδας και στηρίζεται στην παρατήρηση ότι στην πίεση και των δύο σφαγίτιδων υγιούς ατόμου αυξάνεται η τάση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Η δοκιμασία γίνεται κατά τη διάρκεια της οσφυονωτιαίας παρακέντησης με πίεση της σφαγίτιδας της πάσχουσας πρώτα και της υγιούς στη συνέχεια πλευράς. Η τάση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μετρείται με μανόμετρο προσαρμοσμένου στη βελόνα παρακέντησης. Η αύξηση της τάσης (θετική δοκιμασία) σε πίεση της υγιούς πλευράς συνηγορεί υπέρ απόφραξης. Η αρνητική όμως δοκιμασία δεν αποκλείει την απόφραξη επειδή είναι δυνατόν στο μεταξύ να έχει αναπτυχθεί παράπλευρη κυκλοφορία.

γενική κατάσταση και με ισχυρή τη διάγνωση της σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική ΩΡΛ επέμβαση, με σκοπό την απομάκρυνση της σηπτικής εστίας.

Στην επέμβαση, αφού έγινε πλήρης μαστοειδεκτομή, αποκαλύφθηκε το τοίχωμα του σιγμοειδούς κόλπου το οποίο διανοίχτηκε και βρέθηκε τοιχωματικός θρόμβος. Μετά την αφαίρεση του θρόμβου και αφού αφέθηκε να τρέξει ελεύθερο φλεβικό αίμα τόσο από το κεντρικό όσο και από το περιφερικό τμήμα του κόλπου τοποθετήθηκε ταινία ιωδοφορμίου για αιμόσταση. Για την αποφυγή αποκόλλησης και άλλων σηπτικών εμβολών έγινε παρασκευή και απολίνωση της έσω σφαγίτιδας φλέβας.

Από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα η κατάσταση του ασθενούς βελτιώθηκε αισθητά, υποχώρησε ο πυρετός και το αιμολυτικό σύνδρομο με προοδευτική βελτίωση της γενικής εικόνας του αρρώστου τις επόμενες ημέρες.

## 8. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μέση πυώδης ωτίτιδα, σηπτική, θρομβοφλεβίτιδα σιγμοειδούς κόλπου του εγκεφάλου, σηπτική εμβολική νόσος των πνευμόνων.

## 9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ασθενής νεαρής ηλικίας χειρουργημένος για επιπλοκή μέσης πυώδους ωτίτιδας. Η νόσος εξελίσσεται στην εγγύς μετεγχειρητική περίοδο με πυρετό, δύσπνοια, αναιμία και ίκτερο. Ο ασθενής αναπτύσσει μετεγχειρητικά νόσο στην οποία συμμετέχουν οι πνεύμονες.

Οι αλλοιώσεις των πνευμόνων λαμβάνουν τη μορφή διάχυτης πνευμονικής βλάβης, πνευμονικού αποστήματος, τμηματικής πνευμονίας και υπεζωκοτικής συλλογής. Σε συνδυασμό με το πρόβλημα της χρόνιας λοίμωξης του μέσου ωτός και της μαστοειδούς η διάγνωση αναζητήθηκε αρχικά στη μέση πυώδη ωτίτιδα με σήψη καθώς και στις ενδοκράνιες επιπλοκές μέσης πυώδους ωτίτιδας.

Οι ενδοκράνιες επιπλοκές μέσης πυώδους ωτίτιδας σχεδόν πάντοτε επισυμβαίνουν κατά συνέχεια ιστού. Κατά σειρά συχνότητας εμφανίζονται: μηνιγγίτιδα 34%, εγκεφαλικά αποστήματα 25%, λαβυρινθίτιδα 12%, ωτικός υδροκέφαλος 12%, θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων 10%, εξωμηνιγγικά αποστήματα 3% και υποσκληρίδια αποστήματα 1%. Η μηνιγγίτιδα αποκλείστηκε από το φυσιολογικό ΕΝΥ και την απουσία μηνιγγιτιδικών σημείων. Η παρουσία εγκεφαλικών ή υποσκληριδίων αποστημάτων αποκλείστηκαν από την αξονική τομογραφία. Ο ωτικός υδροκέφαλος και η λαβυρινθίτιδα αποκλείστηκαν από την απουσία κλινικών εκδηλώσεων. Η θρομβοφλεβίτιδα των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου εξηγεί τη βαριά γενική κατάσταση, την προοδευτικά επιδεινούμενη αιμολυτική αναιμία μικροαγγειοπαθητικού τύπου, και τις αλλοιώσεις των πνευμόνων σαν εκδηλώσεις μικροβιαμίας - σηπτικής εμβολικής νόσου των πνευμόνων.

Από την εκτίμηση των στοιχείων της διαφορικής διάγνωσης καταλήξαμε στη διάγνωση της θρομβοφλεβίτιδας των φλεβωδών κόλπων, σηπταμίας, σηπτικής εμβολικής νόσου των πνευμόνων.

Η βαριά γενική προοδευτικά επιδεινούμενη σηπτική κλινική εικόνα απαιτούσε επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση. Γιαυτό και στηριζόμενοι σε κλινικά, κυρίως, κριτήρια, θέσαμε τη διάγνωση και προχωρήσαμε στην θεραπευτική αντιμετώπιση. Στη θρομβοφλεβίτιδα των φλεβωδών κόλπων η κυρία θεραπευτική πράξη είναι η χειρουργική απομάκρυνση της σηπτικής εστίας. Η αντιβιοτική θεραπεία δεν αρκεί για τον έλεγχο της λοίμωξης, συμπληρώνει όμως τη θεραπευτική αντιμετώπιση και πρέπει να χορηγείται προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

Η θνητότητα σε ενδοκρανιακές επιπλοκές από μέση πυώδη ωτίτιδα ήταν 35% στην προ των αντιβιοτικών περίοδο. Με την είσοδο των αντιβιοτικών και με την καλύτερη επεμβατική αντιμετώπιση το ποσοστό θνητότητας είναι 5%.

Η χρήση των αντιβιοτικών έχει σίγουρα βελτιώσει την πρόγνωση, θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι είναι δυνατόν να υποκρύψει σημεία και συμπτώματα σοβαρής ενδοκρανιακής επιπλοκής.

Ειδικότερα, η χημειοθεραπεία έχει ελαττώσει σημαντικά την επίπτωση της θρομβοφλεβίτιδας των φλεβωδών κόλπων από 31% των επιπλοκών στην περίοδο προ-χημειοθεραπείας, στο 10% σήμερα.

Η επιπλοκή αυτή αν και εμφανίζεται λιγότερο συχνά είναι πολύ επικίνδυνη επειδή η συχνότητα θανάτου είναι υψηλή (38%) και ελάχιστα έχει ελαττωθεί από την πρόοδο της θεραπευτικής.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Σηπτική εμβολική νόσος των πνευμόνων

Η σηπτική εμβολική νόσος των πνευμόνων εμφανίζει αυξανόμενη συχνότητα, η οποία οφείλεται στη διαδεδομένη ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών και στην ευρεία χρήση καθετήρων κεντρικών φλεβών<sup>1,2</sup>. Συχνότερο παθογόνο αίτιο είναι ο *Staphylococcus aureus* σε ποσοστό 60%, ενώ κατά 20% ευθύνονται ο στρεπτόκοκκος, οι μύκητες και οι Gram αρνητικοί κόκκοι. Οι αιμοκαλλιέργειες είναι αρνητικές σε ποσοστό 20%. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται εφόσον έχει προηγηθεί αντιβιοτική αγωγή<sup>3,5</sup>.

Τα συμπτώματα της νόσου είναι: Σηπτικός πυρετός, δύσπνοια, βήχας, πλευριτικός πόνος και αιμόπτυση.

Τα σηπτικά έμβολα παρατηρούνται κυρίως στην καρδιά (σε συνδυασμό με βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινας βαλβίδας) και σε περιφερικές φλέβες (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα). Η τριγλώχιν βαλβίδα, πριν από τη λοίμωξη, μπορεί να είναι φυσιολογική, ή να παρουσιάζει συγγενή ή ρευματική ανωμαλία. Η ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινας βαλβίδας συχνά είναι σιωπηρή και η σηπτική εμβολική νόσος των πνευμόνων μπορεί να αποτελεί τη μοναδική διαγνωστική ένδειξη. Εστίες σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας είναι οι φλέβες του βραχίονα σε χρήστες τοξικών ουσιών, οι έσω και έξω σφαγίτιδες σε αρρώστους με λοίμωξεις

της κεφαλής και του τραχήλου, οι φλέβες της πύελου, οι αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις αρρώστων σε χρόνια αιμοκάθαρση<sup>6,7</sup>.

Μικροσκοπικά, η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα χαρακτηρίζεται από ανάμειξη πύου και θρόμβου. Η εμβολή του υλικού αυτού στους πνεύμονες έχει ως αποτέλεσμα την απόφραξη των μικρών πνευμονικών αγγείων, η οποία συνεπάγεται πνευμονική λοίμωξη.

Ως εκ τούτου, η ακτινολογική εικόνα του θώρακα χαρακτηρίζεται από διάχυτες σκιάσεις, με ακανόνιστο σχήμα, οι οποίες κοιλοποιούνται σε ποσοστό 25%. Οι βλάβες αυτές εντοπίζονται κατά προτίμηση στους κάτω λοβούς των πνευμόνων και χαρακτηρίζονται από τη γρήγορη κοιλοποίηση και την ταυτό-

χρονη συνύπαρξη διαφόρων εξελικτικών ακτινολογικών σταδίων. Συχνά παρατηρείται εικόνα τμηματικής πνευμονίας με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή<sup>3,7,8</sup>.

Η θεραπεία περιλαμβάνει κατευθυνόμενη αντιμικροβιακή και αντιπηκτική αγωγή<sup>3,6,7</sup>. Σε άστοχη συντηρητική αγωγή συνιστάται χειρουργική απομάκρυνση της σηπτικής εστίας. Πρέπει όμως να τονιστεί, ότι η σηπτική εμβολική νόσος των πνευμόνων και η ενδοκαρδίτιδα συνυπάρχουν σε ποσοστό τουλάχιστον 70% και ότι ο καθορισμός της πρωτοπαθούς εστίας δεν είναι πάντα εύκολος<sup>3,6</sup>. Γι' αυτό το λόγο, πρέπει πάντα να αναζητείται με υπερηχοκαρδιογράφημα η συμμετοχή των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hershey C.O., et al. The natural history of intravenous catheter associated phlebitis. *Arch. Intern. Med.* 144:1373-1375, 1984.
2. Michel L., et al. Microbial colonization of indwelling central venous catheters. Statistical evaluation of potential contraminating factors. *Am. J. Surg.* 137:745, 1979.
3. Robbins, et al. Right sided valvular endocarditis: Etiology, diagnosis and an approach to therapy. *Am. Heart J.* 111:128-135, 1986.
4. Lam D., et al. Septic pulmonary embolic secondary to an infected right atrial thrombus. *Am. Heart J.* 114:178-180, 1987.
5. Samuel P. de Leon, et al. Hospital acquired blood stream infections with staphylococcus epidermides: Review of 100 cases. *Amer. J. Med.* 77:639-44, 1984.
6. Bayer A.S., et al. Staphylococcus aureus bacteremia: Clinical, serologic and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. *Arch. Intern. Med.* 147:457-462, 1987.
7. Jaffe RB., et al. Septic pulmonary emboli. *Radiology* 96: 527, 1970.
8. Naraqui S., et al. Hematogenous staphylococcal pneumonia secondary to soft tissue infection. *Chest* 79: 173-175, 1981.



# Choledyl<sup>®</sup>

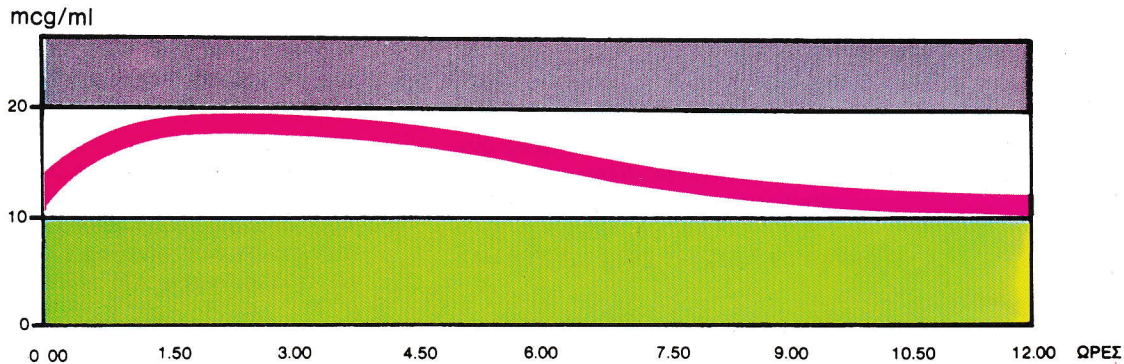
## SA (OXTRIPHYLLINE)

### Το αποτελεσματικό βρογχοδιασταλτικό 12ώρου διάρκειάς:

Επίπεδα Θεοφυλλίνης στον ορό του αίματος μετά από χορήγηση CHOLEDYL S.A.

**ΠΡΟΣΦΕΡΕΙ ΠΛΗΡΗ 12ΩΡΗ ΚΑΛΥΨΗ ΜΕ ΕΝΑ ΜΟΝΟ ΔΙΣΚΙΟ**

Ένα μόνο δισκίο CHOLEDYL SA 400 MG προσφέρει πλήρη 12ωρη κάλυψη του ασθματικού ασθενούς, διατηρώντας τα σταθερά επίπεδα πλάσματος μέσα στα επιθυμητά θεραπευτικά όρια (10-20 mcg/ml)(2).



**Ένδειξεις**  
Θεωρείται άριστο βρογχοδιασταλτικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της χρόνιας ασθματικής βρογχίτιδας, της οξείας βρογχίτιδας της παιδικής ηλικίας, του πνευμονικού εμφυσήματος, της οξείας τραχειοβρογχίτιδας κατά την διαδρομή ιώσεων (γρίπης), όπως και της χρόνιας βρογχίτιδας οποιασδήποτε αιτιολογίας (κάπνισμα, πνευμονοκοννώσεις κλπ). Ειδικότερα το Έλιξιριο ενδείκνυται για την ανάκουψη του οξέως βρογχικού άσθματος σε συνδυασμό με άλλες παθήσεις του αναπνευστικού.

**Αντενδείξεις**  
Νά μην χορηγείται ταυτόχρονα με σκευάσματα που περιέχουν εφεδρίνη γιατί επαικνεί την δράση της καθώς και σε άτομα με ιστορικό ευαισθησίας στην οξτριπυλλίνη ή στα άλλα συστατικά του σκευάσματος.

**Προφυλάξεις**  
Η μέση ημιπερίοδος ζωής στους καπνιστές είναι μικρότερη από ότι στους μη καπνιστές γι' αυτό οι καπνιστές χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις CholeDyl.

Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άτομα με σοβαρές καρδιακές ασθένειες, σοβαρή υποξαιμία, υπέρταση, υπερθυροειδισμό, μυοκαρδιοπάθεια, άσφρακτικό ίκτερο, σοβαρή ηπατική βλάβη, στους ηλικιωμένους και στα νεογνά.

Σε άτομα με ιστορικό πεπτικού έλκους το CholeDyl πρέπει να δίδεται με προσοχή διότι μπορεί να δράσει ερεθιστικά στο γαστρεντερικό άν και τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι συνήθως κεντρικά και οφείλονται σε υπερδοσολογία.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες**  
Οι πιο συνηθισμένες που οφείλονται κυρίως σε υπερδοσολογία είναι:

Γαστρεντερικό : Ναυτία, έμετος, επιγαστρικοί πόνοι, διάρροια

Κ.Ν.Σ. : Διέγερση Κ.Ν.Σ.

Καρδιοαγγειακό : Αύξηση σφυγμών, ταχυκαρδία

Αναπνευστικό : Ταχυπνοία

Νεφρικό : Αύξηση διούρησης

Άλλες : Υπεργλυκαιμία

**Δόση και τρόπος χορήγησης**

**CHOLEDYL SA Tablets (400 mg)**  
Ενήλικες 1 δισκίο 400 mg κάθε 12 ώρες

**CHOLEDYL SA Tablets (600 mg)**  
Ενήλικες 1 δισκίο 600 mg κάθε 12 ώρες.

(Η θεραπεία πρέπει να άρχισει με μία μορφή μη βραδείας απορρόφησης π.χ. CholeDyl tablets 200 mg ή CholeDyl Elixiρ). Εάν η ολική ημερησία δόση είναι 800 mg τότε μπορεί να πάρει 1 δισκίο CHOLEDYL SA 400 mg κάθε 12 ώρες. Εάν η ολική ημερησία δόση είναι 1200 mg τότε μπορεί να πάρει 1 δισκίο CholeDyl SA 600 mg κάθε 12 ώρες. Τα δισκία SA δεν πρέπει να μασούνται ή να θρυμματίζονται αλλά μπορεί να μαλαστούν στη μέση για διευκόλυνση του υπολογισμού της δόσολογίας.

**Συσκευασία:**

CholeDyl SA filmcoated tabs 400 MG: 30 SA tabs x 400 MG

CholeDyl SA filmcoated tabs 600 MG: 30 SA tabs x 600 MG

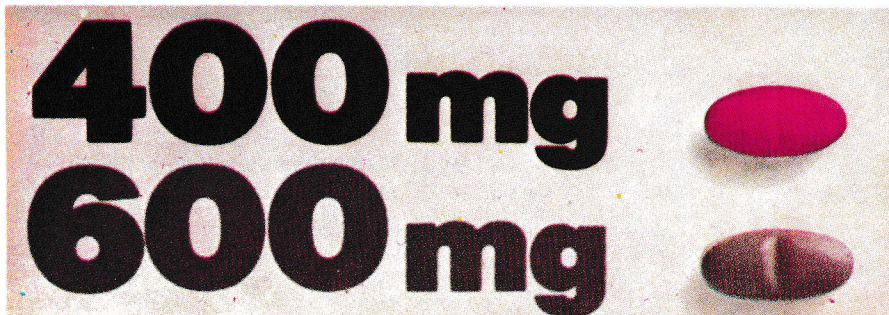
**ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟ:**

ADAMS · CHILCOTT A.B.E.E. Μεσογειών 247, Ν. Ψυχικό · Αθήνα, Τηλ. 67.25.641-5

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ:**

Αθήνα · Ν. Ψυχικό · Μεσογειών 247 · Τηλ. 67.25.641-5

Θεσσαλονίκη · Ερμού 18Α · Τηλ. 283765



# BERODUAL®

δοσιμετρικό αεροζόλ

fenoterol hydrobromide

ipratropium bromide

η εξέλιξη στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά

**NEO**



μοναδική, διπλή δράση  
για καλύτερη βρογχοδιαστολή  
από το άσθμα ως τη χρόνια βρογχίτιδα

**Σύνθεση**

1,035-Dihydroxy-phenyl-2-[1-(4-Hydroxy-3-methyl-piperid-1-yl)ethoxy]ethanol hydrobromide (= fenoterol hydrobromide)  
(β)-2a-Hydroxy-8-isoquinol-1-yl-NaH<sub>2</sub>Po4 trihydrate (= ipratropium bromide)

**Δοσιμετρικό αεροζόλ**

1 ml = 1 mg  
1 εισπνοή = 0,02 mg  
1 ml = 0,4 mg  
1 εισπνοή = 0,02 mg

**Αντενδείξεις**

Το Berodual αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνήσια υπέρταση, σε γυναίκες που είναι έγκυες, ταχυαρρυθμία, ταχυκαρδία από τοξικό βραδυκαρμικό, θυρεοειδική υπερβολική δραστηριότητα και γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

**Προσοχή στη χορήγηση**

Το Berodual πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε υπερτασικούς, σε ασθενείς με ισχυρή καρδιοπάθεια και αρτηριακή υπέρταση. Να αποφευχθεί η χρήση του σε περιπτώσεις έλλειψης, σπασμωδών πνευμόνων και υπερτασικής προέλευσης ή για άλλους πιθανούς καρδιαγγειακούς κινδύνους. Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα συμπαθητικογενή βρογχοδιασταλτικά πρέπει να γίνεται από αμεσητή παρεκκώληση του γιατρού.

Προσοχή απαιτείται σε άνω-αριστερή αμοιβαλικότητα των διαστημάτων. Σε ασθενείς με πρόταση (εξάρταση) του μυοκαρδίου και/ή θωρακικές οσφυϊκές της καρδιάς και των ηγείων πρέπει να αποβιβάζονται από το ναυτικό (πιο γρήγορα η θεραπεία με Berodual είναι σε υπέρβαση των δόσεων που συστήνονται). Όπως και με άλλα βρογχοδιασταλτικά μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία και αρτηριακή υπέρταση. Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να προκαλέσει παραδοσιακή αύξηση της αντίστασης των αγγείων και επίδειξη της ροής αίματος. Η εξέλιξη της δυναμικότητας των αγγείων. Κατάσταση του ασθενούς μπορεί να προκαλέσει επίσης αντίδραση από την καρδιά λόγω των προαγγειωτικών αγγείων.

**Ενδείξεις**

Πρόληψη και θεραπεία βρογχικών σπασμών, θεραπεία χρόνιας οξείας και χρόνιας βρογχίτιδας.

**Αντενδείξεις ενδείξεις**

Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί το Berodual να προκαλέσει σπασμωδικές, τρέμους χεριών, σπασμωδικό πονοκέφαλο, εφίδρωση, ευερεθιστότητα, δίψα, ζάλη, πονοκέφαλο, κούραση, πονόλαιμο, ταχυκαρδία. Σημαντικότερα παρενέργεια διαταραχή της λειτουργίας του πεπτικού συστήματος, διάρροια, ναυτία, διάρροια, υπέρταση. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να υπάρξει απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, διανοητικές διαταραχές του παραγών ή θάνατος.

Οι παρενέργειες είναι γενικά παροδικές. Στις περιπτώσεις που είναι ανεπιθύτητα αντιμετωπίζεται. Αν το φάρμακο προκαλεί απόλυτο από το στόμα, στα ριμ, μπορεί να προκληθούν ήπια, ανεπιθύτητα διαταραχές της προσαρμογής. Ηδη καθιερωμένη απόλυτη κωνική μπορεί να εμφανιστεί (καθώς γύρω για όλη την οντογενή απορρόπηση με δοσολογία κλίμα αντίθεση).

**Boehringer Ingelheim**



**BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ Α.Ε.**

Ευαγγελιστρίας 5, 176 71 Καλλιθέα - Αθήνα, τηλ. κέντρο 9511.311  
Πλατεία Αριστοτέλους 4, 546 23 Θεσσαλονίκη, τηλ. 224.891





Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ  
ΣΧΟΛΗ  
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ



ΚΑΙ  
Η ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ  
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΙΟΡΓΑΝΩΝΟΥΝ  
ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ  
ΜΕ ΤΙΤΛΟ:  
**ΒΡΟΧΟΓΕΝΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ  
ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ**

Πρόεδρος : Ν. ΠΑΥΛΙΔΗΣ Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας  
Αντιπρόεδρος : ΣΤ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμολογίας  
Ημερομηνία : 12-15 Οκτωβρίου 1989 ΙΩΑΝΝΙΝΑ - ΜΕΤΣΟΒΟ  
Γλώσσα : Ελληνική - Αγγλική  
Προσκεκλημένοι ομιλητές : P. HARPER (U.K) R. COLEMAN (U.K)

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Ν. ΠΑΥΛΙΔΗΣ  
ΣΤ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ  
Π. ΚΥΠΑΡΙΣΣΙΑΔΗΣ

**ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Γ. ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ  
Γ. ΕΥΣΤΑΘΙΑΣ  
Μ. ΕΛΙΣΑΦ  
Π. ΡΑΠΤΗ

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ**

ΓΙΑ ΕΓΓΡΑΦΕΣ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ  
ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΣΧΟΛΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ  
ΓΡΑΦΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
Γ. ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ  
ΚΑΡΝΕΑΔΟΥ 3 ΑΘΗΝΑΙ  
ΤΗΛ. 7231 693 - 7227 061

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ**

ΓΙΑ ΕΓΓΡΑΦΕΣ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ  
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗ Ν. ΠΑΥΛΙΔΗ  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
«Γ. ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ»  
ΙΩΑΝΝΙΝΑ ΤΗΛ. 0651-74066

**ΠΕΜΠΤΗ 12.10.1989 ΩΡΑ 16.00 - 18.45 Μ.Μ**

**ΒΡΟΧΟΓΕΝΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

**ΘΕΜΑΤΑ**

Προσφώνηση  
Επιδημιολογία- Αιτιολογία  
Ιστοπαθολογία  
Διαγνωστική Προσέγγιση  
ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 13.10.1989 ΩΡΑ 08.00 - 13.30 Μ.Μ.  
ΩΡΑ 17.00 - 20.00 Μ.Μ.**

**ΘΕΜΑΤΑ**

Κλινική Εικόνα  
Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα  
Νεοπλασματικοί Δείκτες  
ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ  
Χειρουργική Θεραπεία  
Ακτινοθεραπεία  
Χημειοθεραπεία Μικροκυτταρικού Ca  
Χημειοθεραπεία Μη-μικροκυτταρικού Ca  
ΓΕΥΜΑ  
Μικροκυτταρικό Ca  
(τρέχοντα Πρωτόκολλα-Νέα φάρμακα)  
Μη-μικροκυτταρικό Ca  
(τρέχοντα Πρωτόκολλα-Νέα φάρμακα)

**ΣΑΒΒΑΤΟ 14.10.1989 ΩΡΑ 08.00 - 13.30 Μ.Μ.  
ΩΡΑ 15.00 - 21.00 Μ.Μ.**

**ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ**

**ΘΕΜΑΤΑ**

ΩΡΑ 08.00 Αναχώρηση για Μέτσοβο  
ΩΡΑ 09.30 Άφιξη στο Μέτσοβο  
Επιδημιολογία - Μετσονο Lung  
Ιστοπαθολογία  
Κλινική Εικόνα - Διάγνωση  
Θεραπεία  
ΓΕΥΜΑ  
Περίπατος και Ξενάγηση στο Μέτσοβο  
Αναχώρηση για Ιωάννινα  
Άφιξη στα Ιωάννινα  
Μεσοθηλίωμα (διάλεξη)  
ΤΕΛΕΤΗ ΛΗΞΗΣ - ΔΕΙΠΝΟ  
ΑΠΟΝΟΜΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΩΝ

**ΚΥΡΙΑΚΗ 15.10.1989**

ΩΡΑ 08.00- 12.00 πμ Ελεύθερο Πρωινό  
ΩΡΑ 14.00 μμ Αναχώρηση για Αθήνα

Το πρόγραμμα αυτό είναι ευγενική  
προσφορά της:



**ESSEX HELLAS S.A.**  
Subsidiary of Schering Corporation, U.S.A.



# Aerolin Becotide Rotacaps



Ο συνδυασμός  
**AEROLIN** (Salbutamol) και  
**BECOTIDE** (Beclomethasone)  
**ROTACAPS**  
είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία  
για το επιδεινούμενο άσθμα  
και τη χρόνια βρογχίτιδα

**Αντενδείξεις - Προφυλάξεις - Παρενέργειες**

Το **Aerolin** χορηγείται με προσοχή σε θυρεοτοξίκωση. Τρόμος των σκελετικών μυών και αύξηση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να συμβούν, ιδιαίτερα με τα δισκία. Κατά την εγκυμοσύνη αν αποφεύγεται στους πρώτους 3 μήνες και στους πρώτους 6 μήνες σε επαπειλούμενη αποβολή. Για το **Becotide** ισχύουν όλες των κορτικοστεροειδών. Πριν την αναγραφή η ανάγνωση των οδηγιών είναι απαραίτητη.

**Glaxo** α.ε.β.ε.

Λ. Ιωνίας 226, 111 44 Αθήνα

