

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

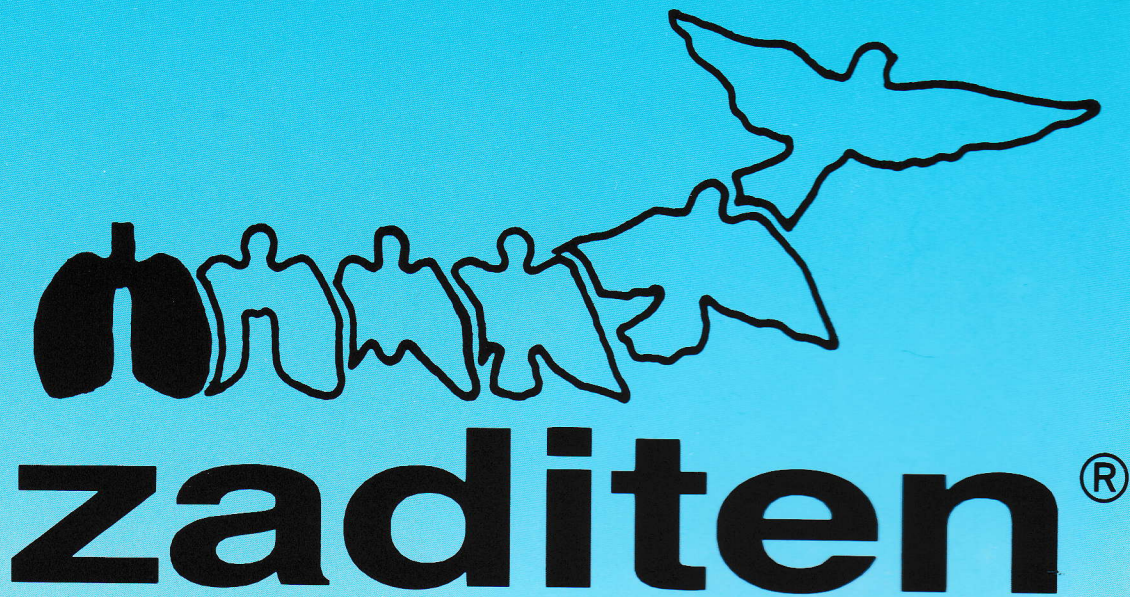
PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 2 • ΤΕΥΧΟΣ 3
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ 1989

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

PNEUMON • VOL 2 • No 3
JANUARY - MARCH 1989



(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 παρεμπόδιση λοίμωξη η θεραπεία με το Zaditen πρέπει να συμπληρωθεί με ειδική αντιλοιμώδη αγωγή. Κατά τις πρώτες ημέρες της χορηγήσεως του Zaditen οι αντιδράσεις του ασθενούς μπορεί να επηρεασθούν. Επιβάλλεται συνεπώς προσοχή στις περιπτώσεις οδηγήσεως οχημάτων χειρισμού μηχανών κ.λ.π. Μολονότι δεν υπάρχει 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 οιοπνεύματος. Μια αναστρέψιμη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που ελάμβαναν το Zaditen ταυτοχρόνως με αντιδιαβητικά φάρμακα από το στόμα παρατηρήθηκε σε μερικές περιπτώσεις. Για τον λόγο αυτό πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός αυτός των φαρμάκων έως ότου δοθεί ικανοποιητική εξήγηση στο φαινόμενο.

Παρενέργειες: Κατευναστική δράση και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ξηρότητα του στόματος και ελαφρά ζάλη δυνατόν να εμφανισθούν κατά την έναρξη της θεραπείας, συνήθως όμως υποχωρούν αυτομάτως σε λίγες ημέρες. Οι ασθενείς που έχουν την τάση να παρουσιάζουν εύκολα κατευναστική επίδραση θα πρέπει να αρχίζουν την θεραπεία με 1 λήψη ημερησίως (το βράδυ) για τις πρώτες μέρες.

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

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

Αντενδείξεις: Ουδεμία γνωστή μέχρι σήμερα.



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

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΟΥ ΟΙΚΟΥ SANDOZ s.a. ΕΛΒΕΤΙΑΣ
Εθνική οδός αρ. 1, 12ο χλμ.
144 51 Μεταμόρφωση Αττικής

Για περισσότερες πληροφορίες
αποταθείτε στο τηλ. 2811 712

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	Αθήνα	Μιχάλης Άλκης	Αθήνα
Βαγενάκης Απόστολος	Πάτρα	Μουλόπουλος Σπύρος	Αθήνα
Βεσλεμές Μαρίνος	Αθήνα	Παπαβασιλείου Κώστας	Αθήνα
Γκιουλέκας Δημήτρης	Θεσ/νίκη	Παπαδάκης Εμμανουήλ	Αθήνα
Gautier Henry	Paris	Παπά Ιόλη	Αθήνα
Green Malcolm	London	Πατάκας Δημήτρης	Θεσ/νίκη
Jammes Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Καρατζάς Νίκος	Αθήνα	Ρίγγος Δημήτρης	Θεσ/νίκη
Κονταξής Αργύρης	Αθήνα	Ρουσσος Χαράλαμπος	Αθήνα
Κωνσταντόπουλος Σταύρος	Γιάννενα	Σιδεράς Δημήτρης	Αθήνα
Macklem Peter	Montreal	Τρακόπουλος Γεώργιος	Αθήνα
Milic-Emili Joseph	Montreal		

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 ορίστηκαν από τα Διοικητικά Συμβούλια των δύο Εταιρειών με 5ετή θητεία.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

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

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

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ: περιέχουν κατά σειρά:

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

2) *Περίληψη:* Από 100 έως 200 λέξεις που 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 άσπογες. 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

C. MELISSINOS — P. BECHRAKIS

Associate Editors

N. SIAFAKAS — E. ZACHARIADIS

A. RASIDAKIS — M. ALCHANATIS

Edited by F. TRIFONIDIS

EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina	Athens	Michalis Alkis	Athens
Vagenakis Apostolos	Patra	Mouloupoulos Spyros	Athens
Vesslemes Marinos	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	Trakópoulos 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., Trop D. and Kaneko K: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966. 21. 749-759.

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

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

Submission: The original typescript and two copies should be sent to the **PNEUMON, 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 τη σύνταξη	Ανοσολογικές αντιδράσεις στην παθογένεση της Σαρκοειδωσης Ulrich Costabel_____ 106
	Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη βαρεία κρίση βρογχικού άσθματος M.A. Branthwaite_____ 110
πρωτότυπες εργασίες	Ανάπτυξη προγράμματος Ηλεκτρονικού Υπολογιστή για την εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων της Θεοφυλλίνης Π. Μαχαίρας, Χ. Ρέππας, Χ. Τσαπρούνης_____ 114
	Βαθμός βαρύτητας και έκβασης των αρρώστων στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού Ε. Κοντάκη, Χρ. Ρούτση, Κ. Μανδραγός, Γ. Γεωργιάδης, Ε. Παπαγεωργίου, Π. Μπεχράκης_____ 127
ανασκόπηση	Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα και η σημασία της στην κλινική πράξη Θεοδόσιος Ι. Δόσιος_____ 134
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	Πολλαπλές οζώδεις και μικροοζώδεις σκιάσεις και στα δύο πνευμονικά πεδία Χ. Ψαράκης, Ι. Αράπης, Δ. Κρητικός, Α. Μαυρομμάτης, Αγγ. Ράπτη, Ουρ. Αναγνωστοπούλου_____ 139
	Διάχυτη πνευμονοπάθεια με επιδεινούμενη δύσπνοια Σ. Λούβαρη, Φ. Χρήστου, Φ. Βλαστός, Ε. Παπαδάκης_____ 143
	Νομισματοειδής σκίαση δεξιού πνεύμονα σε ασθενή με πυρετό και ανώδυνη διαλείπουσα αιματοουρία Γ. Δρακωνάκης, Αικ. Χανιώτου, Α. Δαμιανός, Γ. Βαρουχάκης, Γ. Παπαδάκης_____ 146

Contents

editorial	Immune reactions in the pathogenesis of sarcoidosis Ulrich Costabel_____ 106
	Mechanical ventilation for severe acute asthma M.A. Branthwaite_____ 110
original articles	Development of a computer program for the individualization of Theophylline dosage regimens P. Macheras, C. Reppas, C. Tsaprounis_____ 121
	Severity score and outcome of patients in the I.C.U. of Red Cross Hospital of Athens E. Kontaki, Chr. Routsis, K. Mandragos, G. Georgiadis, E. Papageorgiou, P. Behrakis_____ 131
review	Staging of lung cancer and its significance in clinical practice Theodosios Dosios_____ 137
case reports	

Immune reactions in the pathogenesis of sarcoidosis

Sarcoidosis is a multisystemic disorder of unknown etiology characterized by an enhanced cellular immune response at sites of disease activity and by the presence of granulomata. In recent years, the evaluation of inflammatory cells recovered by bronchoalveolar lavage (BAL) demonstrated that the initial event preceding the granuloma formation is an alveolitis that is mainly composed of activated T-lymphocytes and macrophages. The interaction between these two cell types leads to the progression from alveolitis to granuloma, probably in the following sequence: 1) the lung T-cells are activated and proliferating; 2) the activated T-cells release lymphokines that recruit and activate monocytes/macrophages; 3) the activated monocytes/macrophages differentiate into granuloma cells such as epithelioid cells and multinucleated giant cells and may release pro-inflammatory and pro-fibrotic mediators that modulate the granulomatous and fibrotic process^{1,2}.

There are many parallels between the mechanisms of T-cell activation in sarcoidosis and antigen induced T-cell activation suggesting the role of still unknown antigen(s) as an etiologic factor in this disorder. The first step of T-cell activation requires three signals: 1) Presentation of the specific antigen by macrophages to resting T-cells. In this regard, the antigen presenting capacity of alveolar macrophages in sarcoidosis is very efficient and significantly better than in normal subjects or patients with idiopathic pulmonary fibrosis^{3,4}. 2) Presence of the appropriate restriction elements, namely MHC class II molecules (e.g. HLA-DR) on the antigen presenting cells. In this context, the percentages of macrophages from patients with pulmonary sarcoidosis that express HLA-DR antigens are comparable to those in normal subjects suggesting that the enhanced antigen presentation by sarcoid alveolar macrophages is not related to the proportion of macrophages that express class II molecules^{4,6}. 3) Release of interleukin-1 (IL-1) by the antigen presenting cell following binding to the T-cell. IL-1 is not only an important mediator for the initiation of T-cell activation but also appears to participate in the induction and/or expression of granulomas, amongst other biological effects⁷. Whether alveolar macrophages from patients with active sarcoidosis show enhanced production and release of IL-1 or not is still under debate⁸⁻¹¹.



Ανοσολογικές αντιδράσεις στην παθογένεση της Σαρκοείδωσης

Η σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κυτταρική ανοσολογική απάντηση στα σημεία εμφάνισης δραστηριότητας της νόσου και από την παρουσία κοκκιωμάτων. Προσφάτως, η αξιολόγηση των φλεγμονωδών κυττάρων που λήφθηκαν με βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL) απέδειξε ότι το αρχικό στάδιο, που προηγείται της δημιουργίας κοκκιώματος, είναι μια κυψελιδίτιδα

κυρίως από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο κυτταρικών τύπων οδηγεί στην μετάπτωση από κυψελιδίτιδα σε κοκκίωμα, κατά πάσα πιθανότητα με την ακόλουθη σειρά: 1) Τα T-κύτταρα του πνεύμονος ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται, 2) τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα απελευθερώνουν λεμφοκίνες που στρατολογούν και ενεργοποιούν μονοκύτταρα/μακροφάγα, 3) τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα/μακροφάγα διαφοροποιούνται σε κύτταρα κοκκιώματος, όπως επιθηλιοειδή κύτταρα και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα και πιθανώς απελευθερώνουν προ-φλεγμονώδεις και προ-ινώδεις ενδιάμεσες ουσίες που ρυθμίζουν την κοκκιωματώδη ινωτική διαδικασία^{1,2}.

Υπάρχουν πολλά κοινά σημεία μεταξύ των μηχανισμών ενεργοποίησης των T-κυττάρων στην σαρκοείδωση με την ενεργοποίηση των T-κυττάρων που προκαλείται από αντιγόνα, υποδεικνύοντας το ρόλο ακόμα άγνωστου(ων) αντιγόνου(ων) ως αιτιολογικού παράγοντα στην πάθηση αυτή. Το πρώτο στάδιο στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων απαιτεί: 1) Παρουσίαση του συγκεκριμένου αντιγόνου από μακροφάγα στο αδρανές T-κύτταρο. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η δυνατότητα παρουσίσεως αντιγόνου από τα κυψελιδικά μακροφάγα στην σαρκοείδωση είναι πολύ αποτελεσματική και σημαντικά καλύτερη απ' ότι σε φυσιολογικά άτομα ή ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση^{3,4}. 2) Παρουσία των κατάλληλων περιοριστικών στοιχείων, δηλαδή μόρια MHC τύπου II (π.χ. HLA-DR) στα κύτταρα που παρουσιάζουν το αντιγόνο. Σ' αυτήν την περίπτωση, η ποσοστιαία αναλογία των ασθενών με σαρκοείδωση πνεύμονος που εμφανίζουν HLA-DR αντιγόνα μπορεί να συγκριθεί μ' αυτήν που εμφανίζεται σε φυσιολογικούς, υποδεικνύοντας ότι η αυξημένη παρουσίαση αντιγόνων από τα σαρκοειδικά κυψελιδικά μακροφάγα δεν συσχετίζεται με την αναλογία των μακροφάγων που χαρακτηρίζονται από τύπου II μόρια^{4,6}. 3) Απελευθέρωση ιντερλευκίνης-1 (IL-1) από το κύττα-

In the second step of T-cell activation, subsets of the activated T-cells release interleukin-2 (IL-2), the T-cell growth factor. Other subsets start to express receptors for IL-2. The subsequent interaction of IL-2 with the interleukin-2 receptors triggers T-cell proliferation, thus expanding the small population of T-cells initially activated by antigen¹². In contrast to normal individuals the lung T-lymphocytes from patients with active sarcoidosis are spontaneously releasing IL-2^{13,14}. The T-cell subset that is responsible for this release is the CD4 + HLA-DR + helper lymphocyte¹⁵. Consistent with this concept, lung T-cells but not blood T-cells of patients with active sarcoidosis spontaneously express the IL-2 gene¹⁶. Besides increased levels of IL-2 within the local alveolar milieu, the expression of IL-2 receptors on responder T-cells is necessary for maintaining the spontaneous T-cell proliferation. In some patients with active pulmonary sarcoidosis, increased proportions and numbers of IL-2 receptor positive T-cells have been observed¹⁷. Also soluble IL-2 receptor concentrations have been found to be elevated in serum and BAL samples from patients with active sarcoidosis suggesting that serum measurements of soluble IL-2 receptors may be useful for monitoring of disease activity¹⁸. Obviously the IL-2 release by lung T-cells and the consecutive proliferative response of IL-2 receptor positive lung T-cells may be responsible for maintaining the T-cell alveolitis and thus maintaining the disease in an active state by continuous spontaneous replication of activated T-helper cells.

An additional mechanism for T-cell accumulation may be the recruitment of T-cells from blood into the lung. This mechanism may explain both, the T-lymphopenia in the blood and the increased numbers of T-cells in the lung. Interestingly, the same mediators that are important for T-cell activation and proliferation namely IL-1 and IL-2 have also been demonstrated to be potent chemotactic factors for blood T-cells^{19,20}. The chemotactic activity of IL-1 was found to be specific for the helper T-cell population which is exactly the subset that is selectively increased in the sarcoid lung.

The phenotypic characteristics of sarcoid lung T-cells are those of activated T-helper cells showing enhanced expression of the CD4 molecule and the activation markers HLA-DR and VLA-1^{21,22}. In patients with active disease, the CD4/CD8 ration in the lungs is markedly increased. Some investigators demonstrated that the T-cells in sarcoid lung were of the Leu8 - , 5/9 + , T17 - phenotype^{23,24} indicating the presence of true helper cells within the CD4 + population, i.e. the T-cells subset that is able to stimulate the B-cell differentiation into plasma cells. Consistent with this phenotype, sarcoid lung T-cells polyclonally activate B-cells to produce immunoglobulins²³.

Regarding the mechanism of granuloma formation, the modulating effect of T-cells is mediated by the release of a variety of lymphokines. For active granuloma formation to proceed, monocytes continuously have to migrate from the blood into the lung. T-lymphocytes appear to attract monocytes from the blood into the

ρο που παρουσιάζει το αντιγόνο που ακολουθείται από δέσμευση στο T-κύτταρο. Η IL-1 δεν είναι μόνο ένας σπουδαίος μεσολαβητής για την έναρξη ενεργοποίησης των T-κυττάρων αλλά μεταξύ άλλων βιολογικών αποτελεσμάτων φαίνεται επίσης να συμμετάσχει στην επαγωγή και/ή εμφάνιση κοκκιωμάτων⁷. Το εάν κυψελιδικά μακροφάγα από ασθενείς με ενεργό σαρκοειδωση εμφανίζουν αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση IL-1 ή όχι βρίσκεται ακόμα υπό συζήτηση⁸⁻¹¹.

Στο δεύτερο στάδιο της ενεργοποίησης των T-κυττάρων, υποομάδες των ενεργοποιημένων T-κυττάρων απελευθερώνουν ιντερλευκίνη-2 (IL-2), τον παράγοντα ανάπτυξης των T-κυττάρων. Άλλες υποομάδες αρχίζουν να εμφανίζουν υποδοχείς για IL-2. Η επακόλουθη αλληλεπίδραση της IL-2 με τους υποδοχείς της ιντερλευκίνης-2 πυροδοτεί τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων, επεκτείνοντας έτσι τον μικρό πληθυσμό των T-κυττάρων που αρχικά ενεργοποιήθηκε με το αντιγόνο¹². Σε αντίθεση με φυσιολογικά άτομα, τα T-λεμφοκύτταρα του πνεύμονος σε ασθενείς με ενεργό σαρκοειδωση απελευθερώνουν αυτόματα IL-2^{13,14}. Η υποομάδα που είναι υπεύθυνη για αυτή την απελευθέρωση είναι το βοηθητικό λεμφοκύτταρο CD4 + HLA-DR + ¹⁵. Σύμφωνα με αυτήν την αρχή, T-κύτταρα του πνεύμονος και όχι T-κύτταρα του αίματος εμφανίζουν αυτόματα το γονίδιο IL-2¹⁶. Εκτός από αυξημένα επίπεδα της IL-2 μέσα στο τοπικό κυψελιδικό περιβάλλον, η εμφάνιση των υποδοχέων της IL-2 σε T-κύτταρα απαντήσεως είναι αναγκαία για τη διατήρηση του ατόματου πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων. Σε μερικούς ασθενείς με ενεργό πνευμονική σαρκοειδωση έχουν παρατηρηθεί αυξημένες αναλογίες και αριθμοί των T-κυττάρων με θετικούς υποδοχείς IL-2¹⁷. Επίσης έχουν βρεθεί ότι έχουν αυξηθεί οι διαλυτές συγκεντρώσεις των υποδοχέων της IL-2 σε δείγματα ορού και BAL από ασθενείς με ενεργό σαρκοειδωση υποδεικνύοντας, ότι μετρήσεις ορού των διαλυτών IL-2 υποδοχέων μπορεί να είναι χρήσιμες για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της παθήσεως¹⁸. Προφανώς η απελευθέρωση IL-2 από T-κύτταρα του πνεύμονος και η επακόλουθη πολλαπλασιαστική αντίδραση των T-κυττάρων του πνεύμονος με θετικούς υποδοχείς μπορεί να είναι υπεύθυνη για την διατήρηση της κυψελιδίτιδας των T-κυττάρων και μ' αυτό τον τρόπο της διατήρησης της νόσου σε ενεργό στάδιο με συνεχείς αυτόματους αναδιπλασιασμούς των ενεργοποιημένων T-κυττάρων.

Ενας επί πλέον μηχανισμός για τη συγκέντρωση των T-κυττάρων μπορεί να είναι η στρατολόγηση T-κυττάρων από το αίμα στον πνεύμονα. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει και τα δύο, τόσο την λεμφοπενία στο αίμα όσο και τους αυξημένους αριθμούς T-κυττάρων στον πνεύμονα. Ενδιαφέρον είναι, ότι οι ίδιες ενδιάμεσες ουσίες που είναι σημαντικές για την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους, δηλαδή η IL-1 και IL-2, έχουν επίσης αποδειχθεί ότι είναι ικανοί χημειοτακτικοί παράγοντες για τα T-κύτταρα του αίματος^{19,20}. Η χημειοτακτική δράση της IL-1 αποδείχθηκε ότι είναι ειδικότερη για τον πληθυσμό των βοηθητικών T-κυττάρων, που είναι ακριβώς η υποομάδα που ιδιαίτερα αυξάνεται στον σαρ-

lung by the release of monocyte chemotactic factor²³. The T-cell subset responsible for this effect bears the phenotype of true helper cells. The macrophage migration-inhibitory factor is another lymphokine that is spontaneously released by the activated lung T-cells^{1,2}. This mediator leads to the immobilization of monocytes/macrophages in the lung and likely assists the newly recruited monocytes to differentiate into macrophages, epitheloid cells, and giant cells which form the building blocks of granuloma.

The most potent monocyte/macrophage activating factor is now known to be interferon-gamma. This mediator can be produced by both, lung T-lymphocytes and alveolar macrophages, following appropriate stimulation. It is spontaneously released from these cells in patients with pulmonary sarcoidosis²⁵. Besides its principal biological effect, the activation of macrophages, interferon-gamma is also able to modulate a variety of lymphocyte functions, such as stimulation of the expression of IL-2 receptors on T-cells, enhancement of NK-activity, and inhibition of suppressor T-lymphocyte functions. Most importantly, interferon-gamma appears to be major mediator involved in granuloma formation, since it has been shown that addition of this cytokine to culture of human alveolar macrophages promoted the fusion of these cells leading to formation of multinucleated giant cells²⁶. This suggests that this substance acts as macrophage fusion factor.

Along these lines, the contribution of alveolar macrophages to the alveolitis of sarcoidosis can be summarized as follows: 1) antigen presentation and MHC class II expression; 2) IL-2 release that might participate in the induction and/or expression of granulomas; 3) release of interferon-gamma; 4) release of tumor necrosis factor and type IV collagenase²⁷, their precise role being still to be clarified. The data on surface marker expression of alveolar macrophages in active sarcoidosis are still preliminary. Some reports indicate increased proportions of relatively immature, blood monocyte like macrophages^{27,28}. Others described phenotypic properties of mature, end-stage members of monocyte/macrophage lineage, as evidenced by transferrin receptor expression and by reactivity with 25F9 monoclonal antibody²⁸. Interestingly, also the expression of interleukin-2 receptors on macrophages has been observed, perhaps as effect of interferon-gamma activation⁹. The clinical value of phenotypic analysis of macrophages is still limited, as opposed to the importance that determination of lymphocyte subsets has achieved in interstitial lung diseases.

In conclusion, the alveolitis and the process of granuloma formation in pulmonary sarcoidosis is mediated by an intimate interaction between macrophages and T-cells. It is hoped that further studies with cells recovered from the site of disease activity will continue to improve our understanding of the pathogenic mechanisms and will also eventually reveal the etiology of sarcoidosis.

Ulrich Costabel

κοιδικό πνεύμονα.

Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των T-κυττάρων του πνεύμονος των σαρκοειδικών είναι εκείνα των ενεργοποιημένων T-βοηθητικών κυττάρων, που δείχνουν επαυξημένη εκφραστικότητα του μορίου CD4 και των δεικτών ενεργοποίησης HLA-DR και VLA-1^{21,22}. Σε ασθενείς με ενεργό νόσο, η αναλογία CD4/CD8 στους πνεύμονες είναι σημαντικά αυξημένη. Μερικοί ερευνητές απέδειξαν ότι τα T-κύτταρα σε σαρκοειδικούς πνεύμονες ήταν του φαινότυπου Leu8 -, 5/9 +, T17 -^{23,24}, υποδεικνύοντας την παρουσία γνήσιων βοηθητικών κυττάρων μέσα στον πληθυσμό των CD4 +, δηλαδή η υποομάδα των T-κυττάρων που μπορεί να διεγείρει τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Σύμφωνα με αυτό τον φαινότυπο, T-κύτταρα σαρκοειδικών πνευμόνων ενεργοποιούν τα πολυκλωνικά B-κύτταρα για να παράγουν ανοσοσφαιρίνες²³.

Σχετικά με το μηχανισμό του σχηματισμού κοκκίωματος, η καθοριστική επίδραση των T-κυττάρων μεταφέρει με την απελευθέρωση μιας πληθώρας από λεμφοκίνες. Για να προχωρήσει ο σχηματισμός ενεργού κοκκίωματος, πρέπει μονοκύτταρα συνεχώς να μεταναστεύουν από το αίμα στον πνεύμονα. Τα T-λεμφοκύτταρα φαίνεται, ότι προσελκύουν μονοκύτταρα από το αίμα μέσα στον πνεύμονα με την απελευθέρωση του χημειοτακτικού παράγοντα των μονοκυττάρων²³. Η υποομάδα των T-κυττάρων που είναι υπεύθυνη για αυτό το αποτέλεσμα φέρει τον φαινότυπο γνήσιων βοηθητικών κυττάρων. Ο παράγοντας αναστολής της μεταναστεύσεως των μακροφάγων είναι μια άλλη λεμφοκίνη που αυτόματα απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα^{1,2}. Ο ενδιάμεσος αυτός παράγων οδηγεί στην ακινητοποίηση των μονοκυττάρων/μακροφάγων στον πνεύμονα και πιθανώς βοηθά τα νεοστρατολογημένα μονοκύτταρα να διαφοροποιηθούν σε μακροφάγα, επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα που σχηματίζουν το υλικό κατασκευής των κοκκιωμάτων.

Ο πιο ισχυρός παράγοντας ενεργοποίησης των μονοκυττάρων/μακροφάγων είναι τώρα γνωστό, ότι είναι η γάμμα-ιντερφερόνη. Η ενδιάμεση αυτή ουσία μπορεί να παραχθεί τόσο από T-λεμφοκύτταρα του πνεύμονος όσο και από κυψελιδικά μακροφάγα μετά από ανάλογο διέγερση. Απελευθερώνεται αυτόματα από αυτά τα κύτταρα σε ασθενείς με σαρκοειδωση πνεύμονος²⁵.

Πέραν από το βασικό βιολογικό αποτέλεσμα, την ενεργοποίηση μακροφάγων, η γάμμα-ιντερφερόνη μπορεί επίσης να καθορίσει μια πληθώρα λεμφοκυτταρικών λειτουργιών, όπως τη διέγερση εμφάνισης υποδοχέων IL-2 στα T-λεμφοκύτταρα, επίταση της λειτουργίας NK (κυττάρων φονέων), και αναστολή λειτουργιών των κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων. Ακόμη σπουδαιότερα, η γάμμα-ιντερφερόνη φαίνεται ότι είναι ένας κύριος μεσολαβητής που εμπλέκεται στον σχηματισμό κοκκίωματος, αφού έχει αποδειχθεί ότι η προσθήκη αυτής της κυτταροκίνης σε καλλιέργεια ανθρωπίνων κυψελιδικών μακροφάγων προώθησε τη συνένωση αυτών των κυττάρων οδηγώντας στη διαμόρφωση πολυπυρήνων γιγαντοκυττάρων²⁶. Αυτό δείχνει ότι η ουσία αυτή δρα σαν παράγοντας συνένωσης μακροφάγων.

REFERENCES

1. Crystal R.G. et al: *N. Engl. J. Med.* 1984; 310:154-166, 235-244.
2. Thomas P.D., Hunninghake G.W.: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135:747-760.
3. Lem V.M. et al: *J. Immunol.* 1985; 135:1766-1771.
4. Venet A. et al: *J. Clin. Invest.* 1985; 75:293-301.
5. Costabel U. et al: *Thorax* 1986; 41:261-265.
6. Agostini C. et al: *J. Clin. Immunol.* 1987; 7:64-70.
7. Kasahara K. et al: *Am. J. Pathol.* 1988; 130:629-638.
8. Hunninghake G.W.: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129:569-572.
9. Kleinhenz M.E. et al: *Ann. NY Acad. Sci.* 1986; 465:91-97.
10. Eden E., Turino G.M.: *J. Clin. Immunol.* 1986; 6:326-333.
11. Wewers M.D. et al.: *Cell. Immunol.* 1987; 107:479-488.
12. Cantrell D.A., Smith K.A.: *Science* 1984; 224:1312-1316.
13. Hunninghake G.W. et al: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128:634-638.
14. Pinkston P. et al: *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:793-800.
15. Saltini C. et al: *J. Clin. Invest* 1986; 77:1962-1970.
16. Muller-Quernheim J. et al: *J. Immunol.* 1986; 137:3475-3483.
17. Semenzato G. et al: *Clin. Exp. Immunol.* 1984; 57:331-337.
18. Lawrence E.C. et al: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137:759-764.
19. Miossec P. et al: *J. Immunol.* 1984; 133:2007-2011.
20. Kornfeld H. et al: *J. Immunol.* 1985; 134:3887-3890.
21. Costabel U. et al: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131:337-342.
22. Saltini C. et al: *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1988; 46:221-223.
23. Rossi G.A. et al: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133:1086-1090.
24. Semenzato G. et al: *Ann. NY Acad. Sci.* 1986; 465:56-73.
25. Robinson B.W.S. et al: *J. Clin. Invest.* 1985; 75:1488-1495.
26. Nagasawa H. et al: *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136:916-921.
27. Agostini C. et al In: Sarcoidosis. Grassi et al, eds. Amsterdam, Elsevier 1988; p. 109.
28. Hance A.J. et al: *J. Immunol.* 1985; 134:284-292.

Σύμφωνα με τα προηγούμενα, η συμβολή των κυψελιδικών μακροφάγων στην κυψελιδίτιδα της σαρκοειδωσης μπορεί να συνοψισθεί ως εξής: 1) προσαγωγή αντιγόνου και εμφάνιση MHC τύπου II, 2) απελευθέρωση IL-2 που μπορεί να λάβει μέρος στην επαγωγή και/ή εμφάνιση κοκκιωμάτων, 3) απελευθέρωση γάμμα-ιντερφερόνης, 4) απελευθέρωση παράγοντα νεκρώσεως όγκου και κολλαγενάσης τύπου IV²¹, των οποίων ο ακριβής ρόλος απομένει ακόμα να διευκρινισθεί. Οι υπάρχουσες πληροφορίες πάνω στους δείκτες επιφανείας των κυψελιδικών μακροφάγων στην ενεργό σαρκοειδωση δείκτες επιφανείας των κυψελιδικών μακροφάγων στην ενεργό σαρκοειδωση είναι ακόμη προκαταρκτικές. Στη βιβλιογραφία μερικές αναφορές υποδεικνύουν αυξημένη αναλογία σχετικά ανωρίμων, ομοιοζόντων με μονοκύτταρα αίματος, μακροφάγων. Άλλες περιέγραψαν φαινοτυπικές ιδιότητες ωρίμων, τελικής φάσης κυττάρων μελών μιας σειράς μονοκυττάρων/μακροφάγων, όπως στοιχειοθετήθηκε από την εμφάνιση υποδοχέων τρανσφερίνης και με την αντιδραστικότητα προς το μονοκλωνικό αντίσωμα 25F9²⁶. Σημειώτεον ότι έχει επίσης παρατηρηθεί η εμφάνιση υποδοχέων ιντερλευκίνης-2 σε μακροφάγα, ίσως ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης της γάμμα-ιντερφερόνης⁶. Η κλινική αξία της φαινοτυπικής ανάλυσεως των μακροφάγων είναι ακόμα περιορισμένη, σε αντίθεση με τη σπουδαιότητα που έχει ο προσδιορισμός λεμφοκυτταρικών υποομάδων σε άμεσες πνευμονοπάθειες.

Σαν συμπέρασμα, η κυψελιδίτιδα και η εξέλιξη του σχηματισμού κοκκιώματος στην πνευμονική σαρκοειδωση επιτυγχάνεται με άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ μακροφάγων και T-κυττάρων. Ελπίζεται ότι περαιτέρω μελέτες με κύτταρα παρμένα από σημείο της δραστηριότητας της νόσου θα συνεχίσουν να βελτιώνουν την αντίληψή μας σε ότι αφορά τους παθογενετικούς μηχανισμούς και τελικά θα αποκαλύψει την αιτιολογία της σαρκοειδωσης.

Mechanical ventilation for severe acute asthma

Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη βαρειά κρίση βρογχικού άσθματος

Reversibility is the hallmark of "asthma", however defined, and yet mortality attributed to asthma in the United Kingdom is unchanged or even rising¹, and similar depressing statistics are available worldwide^{2,3}. Some sudden deaths are almost certainly unavoidable⁴, but in other cases treatment has been "too little, too late"^{4,6}.

Deaths occur in hospital as well as at home^{7,8} and avoidable factors were identified in these series too. Although sometimes mechanical ventilation is not used or instituted too late, death can also occur when it is established.

It has been suggested that intermittent positive pressure ventilation for asthma is a straightforward matter⁹ and that hypotension, if it occurs, is related primarily to lowering the arterial carbon dioxide tension. Not all authors have had such favourable experience¹⁰⁻¹⁴, and the presence of one highly atypical patient, ventilated 29 times, skews the data in this series. Most reports include at least some deaths and, although these were due in some cases to irreversible neurological damage caused by an earlier cardio-respiratory arrest, the problems of over-inflation and right heart failure have also received further attention¹⁵⁻¹⁷.

Three aspects are worth considering: the nature of the asthmatic process, the mechanisms by which ventilation and/or over-inflation cause right heart failure, and the therapeutic implications which follow.

Although the pathogenesis of asthma remains obscure, there is abundant evidence that it includes an inflammatory component, with infiltration, ulceration and sloughing of bronchial mucosa as well as the secretion of mucus in excess¹⁸.

This mechanical component to the obstruction is far less likely than the spasm of smooth muscle to respond to conventional medication and is the basis for advocating mechanical measures to remove inspissated secretions. This can either be done using the regular instillation of normal saline (2 ml every 15 minutes for adult patients) to loosen secretions which will eventually be accessible for removal by suction¹⁹, or using fibre-optic bronchoscopy. Although effective in the hands of experts, the presence of hypoxaemia and the difficulty which can be experienced in securing adequate gas exchange in the asthmatic, even without encroaching on the endotracheal tube lumen with a bronchoscope, argue against using this me-



Αν και η αναστρεψιμότητα, όπως και αν ορισθεί, είναι βασικό χαρακτηριστικό του βρογχικού άσθματος, εν τούτοις η θνησιμότητα του άσθματος στη Μεγάλη Βρετανία παραμένει αμετάβλητη ή και αυξήθηκε¹. Παρόμοιες απαισιόδοξες στατιστικές δημοσιεύονται σε όλο τον κόσμο^{2,3}. Μερικοί αιφνίδιοι θάνατοι είναι βεβαίως αναπόφευκτοι⁴, αλλά σε πολλές περιπτώσεις η θεραπεία ήταν «πολύ λίγη» και ήλθε «πολύ αργά»^{4,6}.

Θάνατοι συμβαίνουν στο Νοσοκομείο καθώς και στο σπίτι^{7,8} και επιβαρυντικοί παράγοντες αναγνωρίστηκαν και για τις δύο περιπτώσεις. Αν και μερικές φορές η *μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής* δεν χρησιμοποιήθηκε, ή εφαρμόστηκε πολύ αργά, θάνατοι μπορούν να συμβούν ακόμη και όταν χρησιμοποιηθεί και αυτός ο τρόπος θεραπείας.

Έχει υποστηριχθεί ότι *Μηχανικός Αερισμός, με διαλείπουσα θετική πίεση* στο άσθμα είναι μια εύκολη θεραπευτική τεχνική⁹ και ότι η υπόταση, αν παρουσιασθεί, έχει σχέση κυρίως με τη μείωση της μερικής τάσης του διοξειδίου του άνθρακα (CO₂). Όλοι οι ερευνητές δεν είχαν παρόμοια καλή εμπειρία¹⁰⁻¹⁴ με την παραπάνω τεχνική.

Η αναφορά μιας όχι συνηθισμένης περιπτώσεως όπου ένας άρρωστος που μπήκε σε αναπνευστήρα 29 φορές, θέτει σε αμφισβήτηση τα αποτελέσματα της παραπάνω σειράς. Οι περισσότερες εργασίες συμπεριλαμβάνουν τουλάχιστον μερικούς θανάτους, αν και οι τελευταίοι οφείλονταν σε μερικές περιπτώσεις σε βαρεία νευρολογική βλάβη που ακολούθησε καρδιοαναπνευστική ανακοπή, τα προβλήματα της υπερδιάτασης και της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας προκάλεσαν την προσοχή των ερευνητών¹⁵⁻¹⁷.

Τρεις παράγοντες θα πρέπει να συζητηθούν: η παθοφυσιολογία της ασθματικής κρίσης, οι μηχανισμοί με τους οποίους ο *μηχανικός αερισμός* και η υπερδιάταση προκαλούν δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και η θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Αν και η παθογένεση του άσθματος δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις, ότι αυτή συμπεριλαμβάνει μια φλεγμονώδη εξεργασία με διήθηση, εξέλκωση και καταστροφή του βρογχικού βλεννογόνου καθώς και εξεσημασμένη παραγωγή βλέννης¹⁸. Αυτός ο μηχανικός παράγοντας της απόφραξης που είναι πολύ λιγότερο πιθανό να απαντήσει στη συντηρητική φαρμακευτική θεραπεία, από

thod without considerable discrimination.

The cardiovascular hazards of causing further distension of already over-distended lungs in the asthmatic during mechanical ventilation have been emphasised by several groups^{15-17,19}, and although almost certainly multi-factorial in origin, new light has been shed on this problem by the recognition of the extent to which high intra-pulmonary pressures can alter right ventricular geometry and function and impede left ventricular function too²⁰⁻²².

In response to the observation that over-vigorous ventilation results in circulatory collapse in the asthmatic, some groups have advocated that aiming to achieve normocapnia should not be an essential prerequisite, at least in the early stages of treatment^{15,16}. The policy of not allowing the chest circumference to increase has the merit of simplicity albeit lacks accuracy¹⁶, whereas restricting the peak inflation pressure to a maximum of 50 cm is almost certainly effective but is arbitrary and markedly influenced by inspiratory flow rates¹⁵. Tuxen et al¹⁹ advocate volumes which the other two groups would regard as excessive, and his preference of a fast inspiratory flow rate to minimise gas trapping and allow time for expiration, almost certainly reflects this fact. The study by Connors et al²³, reporting improved gas exchange with increased inspiratory flow rates, was carried out in patients with chronic obstructive pulmonary disease and employed flow rates far removed from those in conventional practice in the UK.

An interesting development has been the role of PEEP in the management of severe acute asthma²⁴. This initial report suggested life-saving benefit which was attributed to a decrease in gas trapping achieved by substituting PEEP for the patient's own pursed lip breathing during spontaneous ventilation. This argument should apply more readily to subjects with emphysema, where the airways are collapsible and the obstruction is functional, than to asthma where the airway narrowing is more a structural, albeit reversible process. Pursed-lips breathing is not a notable feature of severe acute asthma, and expiration is passive until dyspnoea is extreme²⁵, whereas the patient is most conscious of the *inspiratory* difficulty of tidal ventilation at or beyond the natural total lung capacity²⁶.

Notwithstanding these theoretical arguments, Shivaram et al²⁷ demonstrated a reduction in the work of breathing when CPAP was used to treat patients with severe acute asthma. They have warned however of the inherent danger of using a technique which has the potential of achieving the totally undesirable objective of increasing functional residual capacity in a condition where it is already far too high.

Much depends on the extent to which the FRC is already elevated and some of the apparent contradictions have been resolved by better recognition and quantitation of intrinsic or auto-PEEP, the presence of a high or very high intra-thoracic pressure in patients with airways obstruction of varying aetiology²⁸. Rossi and colleagues have shown that the application of PEEP externally in these circumstances does no more than match the intra-thoracic pressure alrea-

ότι ο σπασμός των λείων μυϊκών ινών, είναι και η βασική αιτία που κάνει απαραίτητη την εφαρμογή ειδικών τεχνικών για την απομάκρυνση των κολλωδών εκκρίσεων. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί, είτε με τη συχνή έγχυση φυσιολογικού ορού (2 ml κάθε 15 min για ενήλικα αρρωστο) για να υγροποιηθούν οι εκκρίσεις και να απομακρυνθούν με κοινή αναρρόφηση¹⁶ είτε χρησιμοποιώντας ινοβρογχοσκόπιο. Αν και η μέθοδος αυτή είναι αποτελεσματική στα χέρια ειδικών, η παρουσία υποξαιμίας και η δυσκολία να πετύχουμε επαρκή ανταλλαγή αερίων στον ασθματικό, ακόμη και όταν δεν μειώνουμε τη διάμετρο του ενδοτραχειακού αυλού με το βρογχοσκόπιο, επιβάλλουν τη χρησιμοποίηση αυτής της τεχνικής μετά αυστηρή επιλογή ασθενών.

Οι κίνδυνοι από το κυκλοφορικό σύστημα, που οφείλονται στην υπερβολική διάταση του ήδη διατεταμένου πνεύμονα του ασθματικού κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού έχουν τονισθεί από πολλούς συγγραφείς^{15-17,19}. Αν και είναι βέβαιο ότι ο βλαπτικός μηχανισμός είναι πολυπαραγοντικός, νέο φως έχει ριχθεί στο πρόβλημα με την αναγνώριση του βαθμού που η υψηλή ενδοπνευμονική πίεση μπορεί να αλλάξει τη γεωμετρία και λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και να επηρεάσει τη λειτουργία και της αριστεράς κοιλίας²⁰⁻²².

Σαν απάντηση στην παρατήρηση ότι ο εντατικός μηχανικός αερισμός προκαλεί κυκλοφορική καταπληξία στους ασθματικούς, μερικές ερευνητικές ομάδες πρότειναν ότι η επίτευξη νορμοκαπνίας δεν πρέπει να είναι ο βασικός στόχος, τουλάχιστον στην πρώτη φάση της θεραπείας^{15,16}. Ο κανόνας να μην επιτρέψουμε την αύξηση της περιμέτρου του θώρακα έχει το προσόν της απλότητας αν και υπολείπεται σε ακρίβεια¹⁶, ενώ ο περιορισμός της μεγίστης εισπνευστικής πίεσης μέχρι τα 50 cm έχει τη βεβαιότητα επιτυχίας. Αν και είναι αυθαίρετος και επηρεάζεται σημαντικά από τις διάφορες εισπνευστικές ροές¹⁵. Ο Tuxen και συν.¹⁹ συνιστούν όγκους, που οι άλλες δύο ερευνητικές ομάδες, θεώρησαν πολύ μεγάλους, και η προτίμησή τους σε γρήγορες εισπνευστικές ροές για να μειωθεί η παγίδευση του αέρα και να επιτρέψουν επαρκή χρόνο για εκπνοή είναι χαρακτηριστικό της μεθόδου του. Η μελέτη του Connors και συν.²³ ανέφερε βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων με αυξημένες εισπνευστικές ροές. Είχε πραγματοποιηθεί σε αρρώστους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χρησιμοποίησε ροές που ήταν μακριά από τη συνήθη πρακτική στη Μεγάλη Βρετανία.

Μια σημαντική πρόοδος στη θεραπεία της βαρείας κρίσης του άσθματος ήταν η εφαρμογή της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP)²⁴. Αυτή η αρχική μελέτη έδειξε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση και την απέδωσε στη μείωση της παγίδευσης του αέρα με την υποκατάσταση της PEEP με αναπνοή μέσα από «κλειστά χείλη» από τον ίδιο τον άρρωστο κατά τη διάρκεια αυτόματης αναπνοής.

Αυτή η τεχνική πολύ πιο εύκολα θα είχε εφαρμογή σε αρρώστους με εμφύσημα, όπου οι αεραγωγοί συμπιπτούν και η απόφραξη είναι λειτουργική, παρά στο άσθμα όπου η στένωση των αεραγωγών είναι ενδοαυ-

dy present and so is devoid of the anticipated hazards of creating even further over-distension.

So where does that leave the clinician faced with ventilating an acutely sick, often hypercapnic asthmatic? Avoiding death from either tension pneumothorax or acute right heart failure remains the cardinal objective. Restraint on minute volume and on inspiratory flow rate will minimise the chances of either augmenting over-distension or creating the high peak airway pressures which favour lung rupture²⁹. Care in establishing these conditions, together with use of a sufficient inspired oxygen concentration to avoid arterial hypoxaemia (usually no more than 0.4 to 0.5) will suffice to "buy time" while other measures are implemented to clear secretions mechanically. If these principles are followed, the use of PEEP becomes unnecessary. The question remains what proportion of asthmatics would avoid intubation if allowed to breathe spontaneously using CPAP or, possibly, inspiratory support, to minimise respiratory work³⁰. The answer at present is not clear and, in view of the experience reported to date²⁷, caution is mandatory. New techniques must be judged against the results of established methods which have stood the test of time: the point to remember is that asthma is a reversible condition and, whatever the technique of mechanical support selected, it ought to be totally reliable and always successful.

M.A. Branthwaite

REFERENCES

1. Burney P.G.J.: Asthma mortality in England and Wales: evidence for a further increase, 1979-84. *Lancet* 1986, 2:323-326.
2. Evans RIII, Mullally D.I., Wilson R.W. et al: National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-84. *Chest* 1987, 91:565-73.
3. Rea H.H., Scragg J., Jackson R. et al: A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986, 41:833-839.
4. Stableforth D.E.: Death from asthma. *Thorax* 1983, 38:801-805.
5. Eason J., Markowe H.L.J.: Controlled investigation of deaths from asthma in hospitals in the North East Thames region. *Br. Med. J.* 1987, 294:1255-1258.
6. Sinclair B.L., Clark D.W.J., Sears M.R.: Use of anti-asthma drugs in New Zealand. *Thorax* 1987, 42:670-675.
7. Cochrane G.M., Clark T.J.H.: A survey of asthma mortality in patients between ages 25 and 64 in Greater London hospitals in 1971. *Thorax* 1975, 30:300-305.
8. Hetzel M.R., Clark T.J.H., Branthwaite M.A.: Asthma: analysis of sudden deaths and ventilatory arrests in hospital. *Br. J. Med.* 1987, 1:808-811.
9. Higgins B., Greening A.P., Crompton G.K.: Assisted ventilation in severe acute asthma. *Thorax* 1941, 41:464-467.
10. Webb A.K., Bilton A.H., Hanson G.C.: Severe bronchial asthma requiring ventilation. A review of 20 cases and advice on management. *Postgrad Med. J.* 1979, 55:161-170.
11. Petheram I.S., Branthwaite M.A.: Mechanical ventilation for pulmonary disease: a six year survey. *Anaesthesia* 1980, 35:467-473.

λική καιτοι αναστρέψιμη. Αναπνοή μέσα από κλειστά χείλη δεν είναι χαρακτηριστικό σημείο της οξείας και βαρειάς κρίσης του άσθματος που η εκπνοή είναι παθητική μέχρι να παρουσιασθεί σημαντική δύσπνοια²⁵, ενώ απεναντίας ο άρρωστος έχει την αίσθηση της εισπνευστικής δυσκολίας του αναπνεόμενου όγκου στην περιοχή της φυσιολογικής ολικής πνευμονικής χωρητικότητας²⁶ ή και πιο ψηλά από αυτήν.

Παρόλα αυτά τα θεωρητικά επιχειρήματα οι Shivarum και συν.²⁷ έδειξαν μια μείωση του έργου της αναπνοής όταν χρησιμοποιήθηκε Συνεχής Θετική Πίεση Αεραγωγών (CPAP) για τη θεραπεία αρρώστων με σοβαρή κρίση άσθματος. Εν τούτοις, οι συγγραφείς προειδοποίησαν για τον κίνδυνο της χρησιμοποίησης μιας τεχνικής που μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την ανεπιθύμητη αύξηση της λειτουργικής Υπολειπομένης Χωρητικότητας (FRC) όπου αυτή είναι ήδη πολύ αυξημένη.

Πολλά εξαρτώνται από το βαθμό που η FRC είναι ήδη αυξημένη και μερικά προβλήματα ξεπεράστηκαν με την αναγνώριση και καλύτερη εκτίμηση της ενδογενούς ή auto-PEEP, την παρουσία δηλαδή υψηλής ή πολύ υψηλής ενδοθωρακικής πίεσης στους αρρώστους με αποφρακτική νόσο διαφόρου αιτιολογίας²⁸. Ο Rossi και συνεργάτες έδειξαν ότι η εφαρμογή PEEP σε αυτές τις περιπτώσεις δεν κάνει τίποτε άλλο παρά να προσαρμόζεται στην ενδοθωρακική πίεση που είναι ήδη παρούσα και έτσι να αποφεύγονται τα αναμενόμενα προβλήματα από περαιτέρω υπερδιάταση.

Λοιπόν, τι μένει στον κλινικό γιατρό, που πρέπει να αντιμετωπίσει έναν βαρύτατα, υπερκαπνικό ασθματικό άρρωστο με μηχανικό αερισμό;

Βασικός στόχος είναι η αποφυγή πνευμοθώρακα υπό ίαση και οξείας δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας που μπορούν να οδηγήσουν σε θάνατο.

Περιορισμός του κατά λεπτό Αερισμού και των υψηλών εισπνευστικών ροών, θα μειώσουν τις αλλαγές που οδηγούν σε υπερδιάταση ή δημιουργούν ψηλές κορυφαίες ενδοαυλικές πιέσεις που ευνοούν ρήξη του πνεύμονα²⁹.

Με τις παραπάνω συνθήκες και με επαρκή χορήγηση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα, για αποφυγή υποξαιμίας (συνήθως όχι περισσότερο από $FiO_2 \approx 0,4-0,5$) θα δοθεί ο απαιτούμενος χρόνος ώστε να εφαρμοσθούν και άλλες τεχνικές για να απορροφηθούν οι εκκρίσεις. Αν αυτά ακολουθηθούν, η χρήση της PEEP συχνά καθίσταται μη απαραίτητη. Η ερώτηση όμως παραμένει, πιο ποσοστό ασθματικών θα αποφύγει τη διασωλήνωση, αν εφαρμοσθεί CPAP με αυτόματη αναπνοή ή με επιβοηθούμενη εισπνοή για να μειωθεί το έργο της αναπνοής³⁰. Η απάντηση επί του παρόντος δεν είναι σαφής, και σε συνδυασμό με τη μέχρι σήμερα εμπειρία²⁷, η επιφυλακτικότητα είναι υποχρεωτική. Οι νέες τεχνικές θα πρέπει να συγκριθούν με τα αποτελέσματα των παλαιότερων που έχουν αντέξει την κριτική του χρόνου. Θα πρέπει να θυμόμαστε ότι το άσθμα είναι μια αναστρέψιμη κατάσταση, και όποια τεχνική για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ακολουθήσουμε, θα πρέπει να είναι αξιόπιστη και πάντοτε επιτυχής.

12. Westerman D.E., Benatar S.R., Potgeiter P.D., Ferguson A.D.: Identification of the high risk asthmatic patient. *Am. J. Med.* 1979, 66:565-572.
13. Picado C., Montserrat J., Roca R. et al: Mechanical ventilation in severe exacerbations of asthma: study of 26 cases with six deaths. *Europ J. Resp. Dis.* 1983, 64:102-107.
14. Luksza A.R., Smith P., Coakley J., Gordan I.J., Atherton S.T.: Acute severe asthma treated by mechanical ventilation: 10 years' experience from a district general hospital. *Thorax* 1986, 41:459-463.
15. Darioli R., Perret C.: Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984, 129:385-387.
16. Branthwaite M.A.: The intensive care of asthma. *Brit. J. Hosp. Med.* 1985, 34:331-338.
17. Brear S.G., Edwards J.D.: Intermittent positive pressure hypoventilation and inotropic support in severe acute asthma. *Thorax* 1987, 42:731-732.
18. Chung K.F.: Role played by inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma. *Thorax* 1986, 41:657-658.
19. Tuxen D.V., Lane S.: The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressure, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 136:872-879.
20. Jardin F. et al: Inspiratory impairment in right ventricular performance during acute asthma. *Chest* 1987, 92:789-795.
21. Suter P.M.: Right ventricular pathophysiology in the critically ill. *Clin. Anaesth.* 1985, 3:899-907.
22. Butler J., Schrijen F., Henriquez A. et al: Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988, 138:350-354.
23. Connors A.F., McCafree D.R., Gray B.A.: Effect of inspiratory flow rate on gas exchange during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981, 124:537-543.
24. Qvist J., Andersen J.B., Pemberton M., Bennike K.A.: High level PEEP in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 1982, 307:1347-1348.
25. Morris M.J.: Asthma - expiratory dyspnoea. *Br. Med. J.* 1981, 283:838-840.
26. Peress L., Sybrecht G., Macklem P.J.: Mechanism of increase in total lung capacity during acute asthma. *Am. J. Med.* 1976, 61:165-169.
27. Shivaram U. et al: Effects of continuous positive airway pressure in acute asthma. *Respiration* 1987, 52:157-162.
28. Broseghini C., Brandolese R., Roggi R. et al: Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988, 138:355-361.
29. Hillman K.: Pulmonary barotrauma. *Clin. Anaesth.* 1985, 3:877-898.
30. Freedman A.R., Laviertes M.H.: Energy requirements of the respiratory musculature in asthma. *Am. J. Med.* 1986, 80:215-222.

Ανάπτυξη προγράμματος Ηλεκτρονικού Υπολογιστή για την εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων της Θεοφυλλίνης

Π. Μαχαίρας¹, Χ. Ρέππας¹, Χ. Τσαπρουνής²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην εργασία αυτή περιγράφεται ένα πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή για την εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων της θεοφυλλίνης. Το πρόγραμμα βασίζεται στις φαρμακοκινητικές εξισώσεις που περιγράφουν τη μονοδιαμερισματική κινητική και αντιστοιχούν στις διαφόρου τύπου χορηγήσεις (i.v., per os, i.v συνεχή έγχυση) σε απλή ή επαναλαμβανόμενη διαδικασία. Στους υπολογισμούς εσωματώνονται τα ιδιαίτερα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (φύλο, βάρος, ηλικία, κάπνισμα, ηπατική ή νεφρική πάθηση) και τα δοσολογικά σχήματα θεοφυλλίνης που προτείνονται εκφράζονται σε δισκία ή φύσιγγες των ιδιοσκευασμάτων που κυκλοφορούν στη χώρα μας. Το πρόγραμμα, συνοπτικά, παρέχει τις παρακάτω δυνατότητες. 1. Υπολογίζει δοσολογικά σχήματα για την έναρξη της θεραπείας. 2. Τροποποιεί το εφαρμοζόμενο δοσολογικό σχήμα, όταν τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό είναι υποθεραπευτικά ή τοξικά. 3. Υπολογίζει δοσολογικά σχήματα σε περιπτώσεις που είναι επιθυμητή η αλλαγή της οδού χορήγησης (i.v σε per os και αντίστροφα). 4. Υπολογίζει εξατομικευμένες φαρμακοκινητικές παραμέτρους του ασθενούς και προβλέπει τα επίπεδα του φαρμάκου στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1989) 3:114-120

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σχεδιασμός του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος κατά τη θεραπεία με θεοφυλλίνη είναι σημαντικά δύσκολος. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο στενό θεραπευτικό εύρος, στις διατομικές διαφορές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του φαρμάκου και στο ότι η βιοδιαθεσιμότητά του επηρεάζεται από πολλούς ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες¹. Με αφορμή τις δυσκολίες αυτές έγιναν προσπάθειες και αναπτύχθηκαν διάφοροι μέθοδοι που αποσκοπούν στον ορθολογικότερο καθορισμό της δόσης². Ταυτόχρονα, η εφαρμογή των αρχών της φαρμακοκινητικής προσφέρει ασφαλείς και γρήγορες λύσεις στα προβλήματα της θεραπείας με θεοφυλλίνη³. Σημαντικότερη συνδρομή στην προσπάθεια αυτή και λόγω της πολυπλοκότητας του προβλήματος, έδωσαν οι Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές (Η/Υ). Στην Ελλάδα που η ύπαρξη πολλών σκευασμάτων θεοφυλλίνης οξύνει

πιο πολύ το πρόβλημα, η χρήση Η/Υ κάνει ταχύτερη και ακριβέστερη την εκτέλεση των υπολογισμών.

Στη μελέτη αυτή, παρουσιάζεται ένα πρόγραμμα Η/Υ σε γλώσσα BASIC για την εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων της θεοφυλλίνης με την κωδική ονομασία «THEOP»⁴. Το πρόγραμμα βασίζεται στις φαρμακοκινητικές εξισώσεις που περιγράφουν τη μονοδιαμερισματική κινητική και αντιστοιχούν στις διαφόρου τύπου χορηγήσεις (i.v, per os, i.v συνεχή έγχυση) σε απλή ή επαναλαμβανόμενη διαδικασία. Στους υπολογισμούς λαμβάνονται ακόμα υπόψη τα ιδιαίτερα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως φύλο, βάρος, ηλικία, κάπνισμα, ηπατική ή νεφρική πάθηση.

Το πρόγραμμα αυτό είναι δυνατόν να εφαρμοστεί για όλα τα σκευάσματα που αναγράφονται στο Εθνικό Συνταγολόγιο εκτός από τα σκευάσματα που χορηγούνται από το ορθό και παρέχει συνοπτικά τις παρακάτω δυνατότητες:

1. Υπολογίζει δοσολογικά σχήματα για την έναρξη της θεραπείας.
2. Τροποποιεί το εφαρμοζόμενο δοσολογικό σχήμα, όταν τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό είναι

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Σόλωνος 104, Αθήνα 106 80.

²King's College, Department of Pharmacy, University of London, Manresa road, London, SW3 6LX

3. Υπολογίζει δοσολογικά σχήματα σε περιπτώσεις που είναι επιθυμητή η αλλαγή της οδού χορήγησης (από i.v σε per os και αντίστροφα).
4. Υπολογίζει εξατομικευμένες φαρμακοκινητικές παραμέτρους του ασθενή και προβλέπει τα επίπεδα του φαρμάκου στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Οι βασικές ρουτίνες του προγράμματος είναι τρεις και φαίνονται στο σχήμα 1.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ (ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ Η ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΓΡΑΜΜΑΤΩΝ)

ΔΙΑΛΕΞΤΕ ΕΝΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ:

- MDS = ΠΡΟΤΑΣΗ Ή ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ
- PAR = ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΗΜΙΖΩΗΣ ΤΗΣ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ Ή ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ, ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΕΝΟΣ Ή ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΟ
- DIL = ΔΙΑΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΡΧΕΙΟ

Σχήμα 1. Οι τρεις βασικές ρουτίνες του προγράμματος «Theop».

Με την επιλογή της ρουτίνας MDS, υπάρχει η δυνατότητα για πρόταση έναρξης ή τροποποίησης ενός εφαρμοζόμενου δοσολογικού σχήματος με βάση κυρίως τα δημογραφικά δεδομένα. Με την επιλογή της ρουτίνας PAR, υπάρχει η δυνατότητα υπολογισμού των εξατομικευμένων τιμών του χρόνου ημιζωής και της κάθαρσης της θεοφυλλίνης κι' ακόμα της πρόβλεψης του επιπέδου του φαρμάκου στον ορό στην σταθεροποιημένη κατάσταση με τη βοήθεια μιας ή περισσοτέρων μετρήσεων επιπέδων του φαρμάκου στον ορό. Τέλος με την επιλογή της ρουτίνας DIL δίνεται η δυνατότητα στο χρήστη να διαγράφει έναν ασθενή από αρχείο που έχει ήδη δημιουργηθεί με βάση το επώνυμο του ασθενούς που ζητείται σε όλες ανεξαιρέτως τις υπορουτίνες του προγράμματος.

Οι ρουτίνες MDS και PAR αποτελούνται από διάφορες υπορουτίνες που θα εξηγηθούν αναλυτικά παρακάτω:

A. Ρουτίνα MDS

Οι υπορουτίνες της ρουτίνας αυτής φαίνονται στο σχήμα 2, όπως ακριβώς εμφανίζονται στην οθόνη του υπολογιστή με την επιλογή MDS.

Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι με την επιλογή οποιασδήποτε υπορουτίνας των ρουτινών MDS και PAR, εμφανίζονται στην οθόνη ορισμένα στοιχεία του ασθενή υπό τύπο ερωτήσεων που πρέπει να συμπληρωθούν και τα οποία στη συνέχεια θα αποτελέσουν βασικές παραμέτρους υπολογισμού των εξατομικευμένων φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του φαρμάκου στο συγκεκριμένο ασθενή (σχήμα 3).

ΠΡΟΤΑΣΗ Ή ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ (ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ Η ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΓΡΑΜΜΑΤΩΝ)

ΔΙΑΛΕΞΤΕ ΕΝΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ:

- LOD = ΠΡΟΤΑΣΗ ΔΟΣΗΣ ΕΦΟΔΟΥ ΜΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
- MAN = ΠΡΟΤΑΣΗ ΔΟΣΗΣ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
- RUL = ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΥΠΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
- RTL = ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΤΟΞΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
- CRA = ΑΛΛΑΓΗ ΟΔΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
- BAC = ΠΗΓΑΙΝΕ ΠΙΣΩ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Σχήμα 2. Οι δυνατότητες της ρουτίνας «MDS».

Σ' όλες δε τις υπορουτίνες εμφανίζεται στην οθόνη το ερώτημα αν ο χρήστης επιθυμεί την αποθήκευση των δεδομένων του σχήματος 3 σε αρχείο ασθενών, όπως ήδη αναφέρθηκε.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΕ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

- ΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ : ΑΝΩΝΥΜΟΣ
- ΔΩΜΑΤΙΟ : 48
- ΒΑΡΟΣ (kg) : 78
- ΥΨΟΣ (cm) : 1.71
- ΦΥΛΟ (Μ ΓΙΑ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ F ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΣ): M
- ΙΔΑΝΙΚΟ ΒΑΡΟΣ : 66.8 kg
- ΛΙΠΟΣΑΡΚΟ ΒΑΡΟΣ : 66.8 Kg

- ΠΑΙΔΙ ΗΛΙΚΙΑΣ 1-12 ΧΡΟΝΩΝ (N/O) : O
- ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ (N/O) : N
- ΕΝΕΡΓΟΣ ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ (N/O) : O
- ΟΞΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ (N/O) : O
- ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ (N/O) : O
- ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (N/O) : O

Σχήμα 3. Τα δημογραφικά δεδομένα ενός υποθετικού ασθενούς όπως εισάγονται στον υπολογιστή (N σημαίνει ναι και O σημαίνει όχι). Σημείωση: Οι τιμές για το ιδανικό και το λιπόσαρκο βάρος υπολογίζονται από το πρόγραμμα.

Υπορουτίνα LOD

Στην υπορουτίνα αυτή γίνεται πρόταση δόσης εφόδου με ενδοφλέβια χορήγηση με την εξίσωση:

$$LD = \frac{C_p \times V_d}{S} \quad (1)$$

όπου, LD, η δόση εφόδου σε mg, C_p , το επίπεδο του φαρμάκου στον ορό σε $\mu\text{g/ml}$, V_d , ο όγκος κατανομής σε λίτρα και S ο συντελεστής περιεκτικότητας του σκευάσματος σε άνυδρη θεοφυλλίνη.

Με την αναγραφή των στοιχείων του ασθενή, ο υπολογιστής εμφανίζει στην οθόνη τον όγκο κατανομής (V_d) και τον χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) που υπολόγισε α-

πό τις παρακάτω εξισώσεις:

$$V_d = 0.5 L / (K_{gr}, LBW)^3 \quad (2)$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_d} \quad (3)$$

$$K_d = \frac{Cl}{V_d} \quad (4)$$

$$Cl = 0.04 L / (K_{gr} \times h_{rx} \text{ Διορθωτικό συντελεστή})^{3.5} \quad (5)$$

K_d είναι η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης της θεοφυλλίνης (hr^{-1}) και Cl η κάθαρση του φαρμάκου σε $L/Kgr.hr$.

LBW είναι το λιπόσαρκο βάρος σώματος (lean body weight) που είναι το μικρότερο κάθε φορά μεταξύ του πραγματικού βάρους του ασθενούς TBW (true body weight) και του ιδανικού βάρους IBW (ideal body weight)³.

Το IBW υπολογίζεται από τις εξισώσεις:

$$\text{για άνδρες: } IBW = 50 + 2.3 \left(\frac{\text{ύψος (cm)}}{2.54} - 60 \right) \quad (6)$$

$$\text{για γυναίκες: } IBW = 45.5 + 2.3 \left(\frac{\text{ύψος (cm)}}{2.54} - 60 \right) \quad (7)$$

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο υπολογισμός του χρόνου ημιζωής και της κάθαρσης, γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν πληροφορίες για το επίπεδο του φαρμάκου στον ορό με τις εξισώσεις που αναφέρθηκαν πιο πάνω.

Για την πρόταση της δόσης εφόδου είναι απαραίτητη και η εισαγωγή του επιθυμητού επιπέδου του φαρμάκου στον ορό, που γίνεται με απάντηση σχετικού ερωτήματος του υπολογιστή. Μετά την εισαγωγή - υπολογισμό των παραπάνω στοιχείων, ο υπολογιστής ζητά την αναγραφή του επιθυμητού ιδιοσκευάσματος. Με την αναγραφή του ιδιοσκευάσματος (Aminophylline - Eurphyllin - Theophylline Bruneau), εμφανίζεται στην οθόνη η συνιστώμενη δόση σε φύσιγγες και το αντίστοιχο επίπεδο που θα επιτευχθεί στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Ο υπολογιστής λαμβάνει υπόψη του το περιεχόμενο σε άνυδρη θεοφυλλίνη του ιδιοσκευάσματος. Οι λύσεις που δίνει είναι δύο, μία με ακέραιο αριθμό φύσιγγων και άλλη μία με ελάχιστη υποδιαίρεση τη μισή φύσιγγα. Αυτό γίνεται για να υπάρχει η δυνατότητα επιλογής μιας εκ των δύο προτάσεων με ταυτόχρονη εκτίμηση των αποκλίσεων του επιπέδου του φαρμάκου στον ορό.

Τέλος όλες οι πληροφορίες που δόθηκαν και υπολογίστηκαν για τον ασθενή, μαζί με την πρόταση δόσης εφόδου και άλλα μηνύματα είναι δυνατόν να εκτυπωθούν με τη μορφή «έκθεσης φαρμακοκινητικής μελέτης θεοφυλλίνης» όπως φαίνεται στο σχήμα 4.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ

ΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ : ΑΝΩΝΥΜΟΣ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΦΥΛΟ (M/F) : M
 ΒΑΡΟΣ (kg) : 68.7
 ΠΑΙΔΙ ΗΛΙΚΙΑΣ 1-12 ΧΡΟΝΩΝ : ΟΧΙ
 ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ : ΝΑΙ
 ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ : ΟΧΙ
 ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ : ΟΧΙ
 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ : ΟΧΙ
 ΑΠΟΦΡΑΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ : ΟΧΙ

ΔΩΜΑΤΙΟ : 136

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΕΝΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

ΚΑΘΑΡΣΗ : 4.4 l/hr
 ΟΓΚΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ : 34.3 l
 ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΖΩΗΣ : 4.5 hr.

ΠΡΟΤΑΣΗ

ΔΟΣΗ ΕΦΟΔΟΥ: 2.5 ΦΥΣΙΓΓΕΣ ΕΥΡΗΥΛΛΙΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ
 ΓΙΑ ΝΑ ΕΠΙΤΕΥΧΘΕΙ ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΕΡΙΠΟΥ 15 $\mu g/ml$ 'H 3 ΦΥ-
 ΣΙΓΓΕΣ ΓΙΑ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ 18 $\mu g/ml$.

ΣΧΟΛΙΑ

ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕ ΑΛΛΟΠΟΥΡΙΝΟΛΗ, ΣΙΜΕΤΙΔΙΝΗ, ΕΡΥ-
 ΘΡΟΜΥΚΙΝΗ 'H ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΑΥΞΗΣΗ
 ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΤΟ ΑΙΜΑ. ΑΝΤΙΘΕΤΑ, ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΣΟ-
 ΠΡΟΤΕΡΕΝΟΛΗΣ, ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗΣ 'H ΦΑΙΝΥΤΟΙΝΗΣ Ι-
 ΣΩΣ ΠΡΟΚΑΛΕΣΕΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΘΕ-
 ΟΦΥΛΛΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: 15/2/89

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

Σχήμα 4. Παράδειγμα εκτυπωμένης έκθεσης φαρμακοκινητικής μελέτης θεοφυλλίνης για ένα υποθετικό ασθενή. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα ζητήθηκε αρχικό επίπεδο 17.0 $\mu g/ml$.

Υπορουτίνα MAN

Στην υπορουτίνα αυτή γίνεται πρόταση δόσης συντήρησης είτε με συνεχή i.v έγχυση είτε με per os χορήγηση.

Οι εξισώσεις με βάση τις οποίες γίνεται η πρόταση είναι: για i.v συνεχή έγχυση:

$$IR = \frac{C_p \cdot V_d}{f \cdot S} \quad (8)$$

$$MD = \frac{C_p^{ss} \cdot Cl \cdot DI}{f \cdot S} \quad (9)$$

όπου C_p^{ss} το μέσο επιτυγχανόμενο επίπεδο στη σταθεροποιημένη κατάσταση και f ο συντελεστής βιοδιαθεσιμότητας του σκευάσματος ο οποίος για την i.v συνεχή έγχυση είναι ίσος με ένα.

Οι δύο εξισώσεις ουσιαστικά είναι ίδιες αν ληφθεί υπ' όψη ότι ο ρυθμός έγχυσης IR (σε mg/hr) έχει την ίδια τιμή με την εφ' άπαιξ δόση MD (maintenance dose) διαιρεμένης με το μεσοδιάστημα χορήγησης σε hr, DI (dose interval).

Μετά την εισαγωγή όλων των απαραίτητων στοιχείων (σχήμα 3) δίνεται η δυνατότητα επιλογής της οδού χορήγησης (i.v ή per os).

Με την επιλογή της οδού χορήγησης ζητείται το ιδιοσκεύασμα. Για τα ιδιοσκευάσματα που χορηγούνται i.v, ισχύει ότι και στην υπορουτίνα LOD ενώ για τα σκευάσματα που χορηγούνται per os ο υπολογιστής αναγνωρίζει όλα τα παρακάτω σκευάσματα, σ' όλες τις per os μορφές τους:

Choledyl - Eyrhyllin - Quibron - Theodur - Xantair.

Στη συνέχεια ζητείται η εισαγωγή του μεσοδιαστήματος χορήγησης και η μορφή χορήγησης. Με την εισαγωγή αυτών των στοιχείων εμφανίζεται στην οθόνη το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα για όλες τις περιεκτικότητες (μορφές) του ιδιοσκευάσματος σε άλυδη θεοφυλλίνη ή το άλας της θεοφυλλίνης. Οι λύσεις που δίνονται κάθε φορά είναι δύο, μια για ακέραιο αριθμό φυσίγγων ή δισκίων ή κουταλιών και μία με υποδιαίρεση μισής φύσιγγας ή μισού δισκίου, με το αντίστοιχο επίπεδο που θα επιτευχθεί στον ορό.

Τέλος εμφανίζονται μηνύματα για τη δυνατότητα ή μη διχοτόμησης των δισκίων, προτάσεις για καλύτερη προσέγγιση του επιθυμητού επιπέδου καθώς και δυνατότητα για νέα προσπάθεια επίτευξης του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος και εκτύπωσης του αποτελέσματος.

Υπορουτίνα RUL

Στην υπορουτίνα αυτή προτείνεται το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για ασθενείς που είναι σε θεραπεία με θεοφυλλίνη και έχουν φτάσει στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αλλά τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό είναι υποθεραπευτικά. Απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόταση, είναι η μέχρι τώρα θεραπεία να έγινε i.v ή per os.

Στην υπορουτίνα αυτή υπάρχει και η δυνατότητα υπολογισμού μιας δόσης εφόδου όπως αναπτύχθηκε προηγούμενα για την υπορουτίνα LOD. Το νέο στοιχείο εδώ είναι ότι υπάρχει μέτρηση (μία τουλάχιστον) επιπέδου του φαρμάκου στον ορό.

Η μέτρηση αυτή υποτίθεται ότι έγινε μετά την επίτευξη της σταθεροποιημένης κατάστασης (που στην πράξη σημαίνει τουλάχιστον 5 χρόνους ημιζωής από την έναρξη του συγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος)⁴. Σε περίπτωση που η χορήγηση γινόταν από το στόμα, θα πρέπει το επίπεδο να μετρήθηκε τουλάχιστον 2 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση για μορφές άμεσης απελευθέρωσης (δηλ. απλά δισκία και σιρόπια) και 6 ώρες για μορφές βραδείας απελευθέρωσης³. Θα πρέπει να σημειωθεί ακόμα, ότι σε όλες τις υπορουτίνες του προγράμματος που εισάγονται πληροφορίες για τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό, θα πρέπει οι μετρήσεις να γίνονται πάντα με αυτές τις συνθήκες.

Το μετρηθέν επίπεδο αξιοποιείται για τον υπολογισμό

της εξατομικευμένης κάθαρσης από τις εξισώσεις:

$$Cl = \frac{IR \cdot f \cdot S}{C_p} \quad \text{για i.v χορήγηση} \quad (10)$$

και

$$Cl = \frac{MD \cdot f \cdot S}{DI \cdot C_p} \quad \text{για per os χορήγηση} \quad (11)$$

Η εξατομικευμένη κάθαρση αξιοποιείται όπως στις εξισώσεις της υπορουτίνας MAN και έτσι προτείνεται με τον ίδιο τρόπο το δοσολογικό σχήμα.

Υπορουτίνα RTL

Η υπορουτίνα αυτή, είναι χρήσιμη για ασθενείς που βρίσκονται στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ταυτόχρονα τα επίπεδα φαρμάκου στον ορό είναι τοξικά. Ισχύουν και εδώ οι προϋποθέσεις της υπορουτίνας RUL. Με τις ίδιες εξισώσεις υπολογίζεται η εξατομικευμένη κάθαρση καθώς και ο χρόνος ημιζωής, η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης και τέλος υπολογίζεται το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Εδώ όμως παρέχεται μία πολύ πρακτική δυνατότητα από το πρόγραμμα. Συγκεκριμένα, με βάση την εξίσωση:

$$C_t = C_p^{ss} e^{-k_d t} \quad (12)$$

είναι δυνατόν να υπολογισθεί ο χρόνος (t) που απαιτείται για να φτάσει το μέσο επίπεδο του φαρμάκου στην τιμή C_t η οποία επιλέγεται από τον χρήστη. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι ο υπολογιστής υποδεικνύει το χρονικό διάστημα για το οποίο πρέπει να διακοπεί η θεραπεία ώστε να φτάσει ο ασθενής σε επιθυμητά επίπεδα θεοφυλλίνης στον ορό. Ο υπολογιστής παρέχει μία ολόκληρη σειρά συγκεντρώσεων θεοφυλλίνης στον ορό που αντιστοιχούν σε διάφορους χρόνους από τη διακοπή της θεραπείας. Τέλος κατά τα γνωστά δίνεται η δυνατότητα υπολογισμού του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος ανάλογα με την οδό χορήγησης και εκτύπωσης της έκθεσης (σχήμα 4).

Υπορουτίνα CRA

Στην υπορουτίνα αυτή δίνεται δυνατότητα αλλαγής της οδού χορήγησης από i.v σε per os και αντίστροφα. Η πρόταση του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος γίνεται:

— Αν υπάρχει μέτρηση επιπέδου του φαρμάκου στον ορό με την λογική της υπορουτίνας RUL.

— Αν δεν υπάρχει μέτρηση, με τη λογική της υπορουτίνας MAN.

Τα στοιχεία που εισάγονται και οι δυνατότητες που παρέχονται είναι όμοιες μ' αυτές των προηγούμενων περιπτώσεων.

Υπορουτίνα BAC

Με την επιλογή αυτή, ο χρήστης επανέρχεται αμέ-

σως στην αρχή του προγράμματος δηλ. στις τρεις βασικές επιλογές (σχήμα 1).

B. Ρουτίνα PAR

Με την επιλογή αυτή, δίνεται στο χρήστη η δυνατότητα αξιοποίησης μιας εκ των υπορουτινών που φαίνονται στο σχήμα 5.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΗΜΙΖΩΗΣ ΤΗΣ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ Ή ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ, ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΕΝΟΣ Ή ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΟ (ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ Η ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΓΡΑΜΜΑΤΩΝ)

ΔΙΑΛΕΞΤΕ ΕΝΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ:

- PIV = ΑΚΡΙΒΗΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΣΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΔΥΟ ΕΠΙΠΕΔΩΝ, ΟΤΑΝ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΜΕ ΣΥΝΕΧΗ ΕΓΧΥΣΗ
- CKD = ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΗΜΙΖΩΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΕΝΟΣ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΟΤΑΝ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ
- PPO = ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΗΜΙΖΩΗΣ, ΟΤΑΝ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ
- TOX = ΑΚΡΙΒΗΣ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΤΟΞΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ, ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΔΥΟ ΕΠΙΠΕΔΩΝ
- BAC = ΠΗΓΑΙΝΕ ΠΙΣΩ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Σχήμα 5. Οι δυνατότητες της ρουτίνας «PAR».

Από την αρχή πρέπει να αναφερθεί ότι σ' όλες τις παραπάνω υπορουτίνες εισάγονται τα στοιχεία του ασθενούς όπως και τη ρουτίνα MDS και εμφανίζονται στην οθόνη ανάλογα μηνύματα ή υπάρχει δυνατότητα εκτύπωσης των αποτελεσμάτων. Πέρα όμως από αυτά σε κάθε περίπτωση αναλυτικότερα έχουμε:

Υπορουτίνα PIV

Με την υπορουτίνα αυτή υπάρχει η δυνατότητα πρόβλεψης του επιπέδου της θεοφυλλίνης στον ορό στη σταθεροποιημένη κατάσταση με τη βοήθεια δύο μετρήσεων, όταν όμως το φάρμακο χορηγείται με συνεχή i.v έγχυση. Είναι προφανές ότι αυτή η υπορουτίνα είναι πολύ χρήσιμη για τον έλεγχο του ρυθμού έγχυσης, αφού είναι δυνατό να προβλεφθεί αν οδηγεί σε υποθεραπευτικά ή τοξικά επίπεδα.

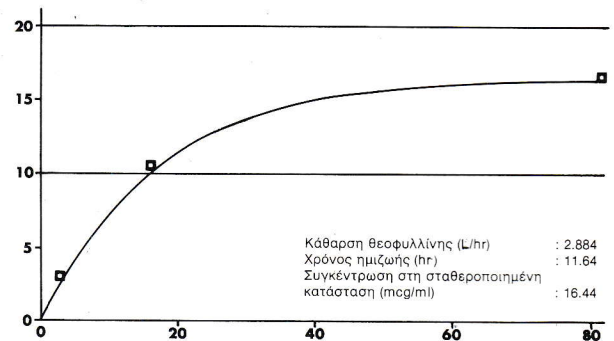
Η πρόβλεψη γίνεται με τη βοήθεια της εξατομικευμένης κθάαρσης θεοφυλλίνης δηλ. με τη βοήθεια της εξίσωσης⁶:

$$Cl = \frac{2 IR}{C_1 + C_2} + \frac{IBW (C_1 - C_2)}{(C_1 + C_2) (t_2 - t_1)} \quad (13)$$

C₁ και C₂ είναι οι τιμές των δύο συγκεντρώσεων του φαρμάκου στον ορό που μετρήθηκαν σε χρόνους t₁ και t₂ αντίστοιχα από την έναρξη της i.v έγχυσης. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της εξίσωσης 13 είναι να ισχύει: t₂ - t₁ ≥ t_{1/2} όπου t_{1/2} ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου, που υπολογίζεται από τα δημογραφικά δεδομένα.

Στη συνέχεια με τη βοήθεια της εξίσωσης (10) υπολογίζεται η τιμή της συγκέντρωσης της θεοφυλλίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Τέλος μετά την εισαγωγή στον υπολογιστή όλων των στοιχείων (στοιχεία ασθενούς, τιμές συγκεντρώσεων, χρόνοι, ονομασία ιδιοσκευάσματος) εμφανίζονται στην οθόνη η συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η εξατομικευμένη κθάαρση και ο εξατομικευμένος χρόνος ημιζωής καθώς και το διάγραμμα μεταβολής της συγκέντρωσης σε σχέση με το χρόνο (σχήμα 6).



Σχήμα 6. Απεικόνιση της πορείας προς τη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από έναρξη χορήγησης θεοφυλλίνης i.v με συνεχή έγχυση. Στον υπολογιστή έχουν εισαχθεί τα δημογραφικά δεδομένα του ασθενούς, οι συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης 3,0 και 10,5 mg/ml που μετρήθηκαν στις 3 και 16 hr μετά την έναρξη χορήγησης Euphyllin με ρυθμό που αντιστοιχεί σε 4 φύσιγγες/24ωρο. Εκτός από το διάγραμμα συγκέντρωσης (mg/ml) - χρόνου (hr), το πρόγραμμα υπολογίζει το χρόνο ημιζωής και την κθάαρση της θεοφυλλίνης για το συγκεκριμένο ασθενή καθώς ακόμα και τη συγκέντρωση της θεοφυλλίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Αν οι τιμές της συγκέντρωσης βρίσκονται σε υποθεραπευτικά ή τοξικά επίπεδα, τότε εμφανίζεται και ανάλογο μήνυμα και δίνεται δυνατότητα για νέα ρύθμιση του δοσολογικού σχήματος.

Υπορουτίνα CKD

Με την υπορουτίνα CKD είναι δυνατόν να υπολογισθεί ο εξατομικευμένος χρόνος ημιζωής με τη βοήθεια μιας μέτρησης φαρμάκου στον ορό, όταν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα (όταν το φάρμακο χορηγείται i.v ο υπολογισμός γίνεται στη ρουτίνα MDS).

Ο υπολογισμός γίνεται με την βοήθεια της εξίσωσης (14) δηλ.

$$C_n = \frac{K_a \cdot f \cdot MD}{V_d (K_a - K_d)} \left[\left(\frac{1 - e^{-nK_d t}}{1 - e^{-K_d t}} \right) e^{-K_d t} - \left(\frac{1 - e^{-nK_a t}}{1 - e^{-K_a t}} \right) e^{-K_a t} \right] \quad (14)$$

όπου C_n = η συγκέντρωση στην n-ιστή δόση σε χρόνο t μετά την τελευταία χορήγηση.
 K_a = η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης του φαρμάκου από το σκεύασμα.
 f = το κλάσμα της δόσης που απορροφάται⁷.

Είναι προφανές ότι η αλγεβρική λύση της εξίσωσης 14 προς K_a είναι αδύνατη. Η λύση είναι αριθμητική και γίνεται με τη βοήθεια των επανειλημμένων προσεγγίσεων και τη βοήθεια του αλγόριθμου Marquardt⁸, για την εξασφάλιση της προσέγγισης. Η διαδικασία εύρεσης της καλύτερης λύσης για το χρόνο ημιζωής εμφανίζεται στην οθόνη του Η/Υ, όπως στο σχήμα 7.

ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΤΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ = 5.62332571
 $S_j = 7.53411E-13$ ↑ $pl = 0.015625$
 ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΖΩΗΣ = 17.3326255

ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΤΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ = 0.086799264
 $S_j = 1.38778E-17$ ↑ $pl = 0.0078125$
 ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΖΩΗΣ = 17.3326241

ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΤΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ = 3.72529E-04
 $S_j = 1.38778E-17$ $pl = 0.00390625$

ΑΥΤΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ:
 ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΖΩΗΣ (hrs) 17.3326241

(ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΤΙΜΗ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΗΜΙΖΩΗΣ (HRS) ΠΟΥ ΕΙΧΕ ΥΠΟΛΟΓΙΣΘΕΙ ΑΠΟ ΤΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ 27.0760618)

Σχήμα 7. Παράδειγμα του τύπου της πληροφόρησης που παρέχει ο υπολογιστής για τον εξατομικευμένο χρόνο ημιζωής. Στη συγκεκριμένη περίπτωση έχουν εισαχθεί στον υπολογιστή τα δημογραφικά δεδομένα του ασθενούς (εικόνα 3), η συχνότητα χορήγησης (12 hr), η εφάπαξ χορηγούμενη δόση (300 mg), το συνολικό χρονικό διάστημα χορήγησης (περισσότερες από 2 εβδομάδες) η συγκέντρωση της θεοφυλλίνης στο αίμα (15 $\mu\text{g/ml}$), ο χρόνος που μεσολάβησε μετά την τελευταία χορήγηση (6 hr) και ο τύπος του ιδιοσκευάσματος (Theodur). Παρατηρήστε τη διαφορά στα μεγέθη του εξατομικευμένου χρόνου ημιζωής από τον υπολογιζόμενο με βάση τα δημογραφικά δεδομένα. S_j : είναι η πρόσκαιρη τιμή του αθροίσματος των τετραγώνων των αποκλίσεων, pl : είναι θετικός αριθμός, που σχετίζεται με το βήμα της προσέγγισης^{8,9}, ενώ το βέλος (↑) δείχνει ότι το βήμα γίνεται προς τη σωστή κατεύθυνση.

Απαραίτητη προϋπόθεση επίσης για τη λύση της εξίσωσης 14 είναι και η γνώση της τιμής K_a του σκευάσματος που χορηγείται.

Στη βιβλιογραφία είναι γνωστή η τιμή K_a για όλα τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης του φαρμάκου, και για το Theodur⁷ από τα ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Επομένως η αξιοποίηση της υπορουτίνας CKD είναι δυνατή και χρήσιμη μόνο για τα παραπάνω σκευάσματα. Τέλος στην υπορουτίνα αυτή υπάρχουν όλες οι δυνατότητες εμφάνισης και εκτυπώσεων των γνωστών μηνυμάτων.

Υπορουτίνα PPO

Με την υπορουτίνα αυτή, γίνεται πρόβλεψη του επιπέδου της θεοφυλλίνης στον ορό στη σταθεροποιημένη κατάσταση, με τη βοήθεια του χρόνου ημιζωής και όταν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα. Ο χρόνος ημιζωής υπολογίζεται με βάση την εξίσωση (3)

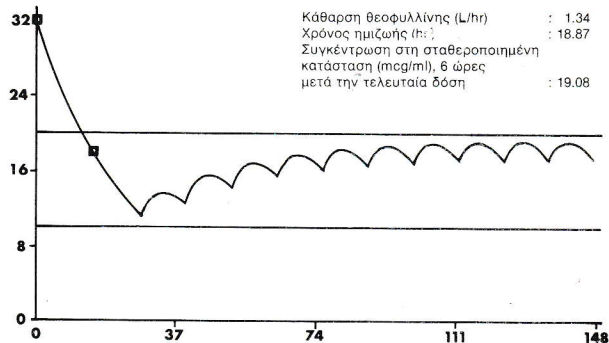
και με τη βοήθεια της εξίσωσης (14).

Ισχύουν και εδώ οι προϋποθέσεις και οι περιορισμοί της υπορουτίνας CKD.

Υπάρχει δυνατότητα εμφάνισης στην οθόνη και επιπλέον της εκτύπωσης ενός διαγράμματος μεταβολής της συγκέντρωσης σε σχέση με το χρόνο. Επί του διαγράμματος εμφανίζεται και μήνυμα σχετικό με τις υποθεραπευτικές ή τοξικές τιμές συγκεντρώσεων του φαρμάκου στον ορό. Και στις δύο περιπτώσεις δίνεται η δυνατότητα για νέα προσπάθεια καλύτερης προσέγγισης της επιθυμητής στάθμης με αλλαγές στη συχνότητα χορήγησης ή στην εφάπαξ δόση του φαρμάκου.

Υπορουτίνα TOX

Με την υπορουτίνα αυτή είναι δυνατή η ρύθμιση ασθενών στους οποίους διακόπηκε η θεραπεία λόγω εμφάνισης τοξικότητας. Αυτό είναι εφικτό με την αξιοποίηση της εξίσωσης (12)¹⁰. Από την εξίσωση αυτή



Σχήμα 8. Διάγραμμα συγκέντρωσης ($\mu\text{g/ml}$) - χρόνου (hr) για τα επίπεδα θεοφυλλίνης στο αίμα ασθενούς με τοξικά συμπτώματα κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο και επαναρύθμισή του σε θεραπευτικά επίπεδα με per os χορηγούμενο σκεύασμα.

Στο παράδειγμα: Τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο μετρήθηκαν να είναι 32,0 $\mu\text{g/ml}$ και 15 ώρες μετά 18,0 $\mu\text{g/ml}$ (τα σημεία αυτά απεικονίζονται στο διάγραμμα). Με βάση τα δεδομένα αυτά το πρόγραμμα υπολογίζει τις τιμές των εξατομικευμένων παραμέτρων (χρόνου ημιζωής και κθάαρσης) και παρέχει ένα ολόκληρο πίνακα τιμών συγκεντρώσεων θεοφυλλίνης στο πλάσμα που αντιστοιχούν σε διάφορους χρόνους μετά τη δεύτερη μέτρηση. Στο παράδειγμα, αποφασίζεται η επαναρύθμιση των επιπέδων 12 ώρες μετά τη δεύτερη μέτρηση όταν η συγκέντρωση θα είναι 11,9 $\mu\text{g/ml}$. Η επαναρύθμιση που απεικονίζεται έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά: οδός χορήγησης (per os), συχνότητα χορήγησης (12 hr), ιδιοσκευάσμα (Theodur). Ο υπολογιστής παρέχει τη συνολική εικόνα των επιπέδων θεοφυλλίνης στο αίμα καθώς και τη συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση 6hr μετά την τελευταία χορήγηση. Εάν ο χρήστης δεν είναι ικανοποιημένος καλείται να ξαναπροσπαθήσει αλλάζοντας οποιοσδήποτε από τις τιμές των παραμέτρων που επέλεξε αρχικά.

με δύο μετρήσεις επιπέδου του φαρμάκου σε χρόνους που απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον ένα χρό-

νο ημιζωής, υπολογίζεται η σταθερά απομάκρυνσης του φαρμάκου (K_e) και κατά τα γνωστά ο εξατομικευμένος χρόνος ημιζωής (όπως στην υπορουτίνα CKD).

Στη συνέχεια είναι δυνατή η ακριβής πρόβλεψη της νέας σταθεροποιημένης κατάστασης με τη βοήθεια των δύο προηγούμενων υπορουτινών ανάλογα αν πρόκειται για i.v ή per os επανέναρξη της θεραπείας. Παρέχεται η δυνατότητα στο χρήστη να παίρνει το διάγραμμα της συγκέντρωσης σε σχέση με το χρόνο και ταυτόχρονα μήνυμα για το αν τα επίπεδα στη νέα κατάσταση είναι υποθεραπευτικά ή τοξικά. Επίσης εμφανίζεται στην οθόνη και ο χρόνος στον οποίο θα επιτευχθεί η σταθεροποιημένη κατάσταση, (σχήμα 8).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hendeles L. and Weinberger H., "Theophylline, A state of the Art Review", *Pharmacotherapy*, 1983, 3. 2-44.
2. Ziment I., au J.P., "Making the best use of aminophylline in the ICU" *J. Crit. Illness* 1986, 1, 22-32.
3. Μαχαίρας Π., Ρέππας Χ., Τσαπρούνης Χ.: «Η Φαρμακοκινητή Βάση της Θεραπείας με Θεοφυλλίνη». Αθήνα, 1987.
4. Μαχαίρας Π., Ρέππας Χ., Τσαπρούνης Χ.: «Οδηγός για την εφαρμογή του προγράμματος Theop», Αθήνα, 1987.
5. Powell J.R., Vozeh S., Hopewell P., Costello J., Sheiner L.B. and Riegelman S., "Theophylline Disposition in Acutely III Hospitalized Patients. The effect of smoking heart failure, severe airway obstruction, and pneumonia", *Am. Review Respir. Dis.* 1978, 118, 229-238.
6. Vozeh S., Kewit G., Went M., and Follath F., "Rapid prediction of Steady State Serum Theophylline Concentration in Patients Treated with Intravenous Aminophylline", *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1980, 18, 473-477.
7. Weinberger M., Hendeles L., and Bighley L. "The relation of product formulation of oral theophylline", *New Eng. J. Med.* 1978, 299, 852-857.
8. Marquardt D.W. "An Algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters", *J. Soc. Indust. Appl. Math.* 1963, 11, 431-441.
9. Χριστόπουλος Θ.Κ. «Εφαρμογές των εκλεκτικών ηλεκτροδίων σε μελέτες αλληλεπίδρασης διαφόρων ιόντων με την αλβουμίνη», *Διδακτορική Διατριβή* Αθήνα 1986.
10. Μαχαίρας Π. «Στοιχεία Βιοφαρμακευτικής Φαρμακοκινητικής», Αθήνα 1984.
11. Ρέππας Χ., Γεωργάτου - Παπαγεωργίου Ν., Κατής Κ., Τσιδεμιάδου - Δελή Φ., Βερυκάκη Α., Αποστολοπούλου Φ., «Αναγκαιότητα της εξατομίκευσης των δοσολογικών σχημάτων σκευασμάτων θεοφυλλίνης βραδείας αποδέσμευσης», *Πνεύμων* 1987, 1 (2), Περιλήψεις Δ' Πανελλαδικού Πνευμονολογικού Συνεδρίου (36).

Υπορουτίνα ΒΑC

Η γνωστή παραπομπή στην αρχή του προγράμματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, το πρόγραμμα προσφέρει τη δυνατότητα της ορθής εξατομίκευσης των δοσολογικών σχημάτων της θεοφυλλίνης στην πράξη. Το πρόγραμμα έχει ακόμα εφαρμοσθεί με επιτυχία σε κλινικές μελέτες¹¹ αποδεικνύοντας την ανάγκη εφαρμογής της φαρμακοκινητικής στη θεραπεία με τη θεοφυλλίνη.

Development of a computer program for the individualization of Theophylline dosage regimens*

P. Macheras¹, C. Reppas¹, C. Tsaprounis²

SUMMARY

In this study a computer program for the individualization of theophylline dosage regimens is described. The program is based on the pharmacokinetic equations adhering to one compartment model kinetics for various routes of single or multiple administration (iv, po, iv continuous infusion). The pathophysiological characteristics of the patient like gender, weight, age, smoking history and renal or hepatic disease are taken into account and the calculated dosage regimens are expressed in terms of integer multiples or half-integer multiples of tablets, capsules or ampules of theophylline dosage forms available in the Greek market. In summary, the program provides: 1. Dosage regimens for the initialization of therapy 2. Modification of an applied dosage regimen, when undertherapeutic or toxic theophylline plasma levels are measured. 3. Appropriate dosage regimens when a change in the route of administration is desirable (from po to iv and vice versa) 4. Calculation of the individualized pharmacokinetic parameters of the patient and prediction of plasma theophylline levels at steady state.

PNEUMON (1989) 3:121-126

INTRODUCTION

The design of the appropriate theophylline dosage regimens presents considerable difficulties. This is due to the fact that theophylline has a narrow therapeutic window, inter and intra individual variability in the pharmacokinetic parameters while endogeneous and exogeneous factors influence the bioavailability of the drug¹. A number of attempts have been made for a rational design of theophylline dosage regimens². In parallel, the application of pharmacokinetic principles to theophylline therapy³ provides quick and valid solutions of the problems encountered. Due to the complexity of the problem, computer programs offer an alternative for the reliable calculation of theophylline dosage regimens. In the Greek market the availability of a great number of theophylline formulations makes the problem more complicated; therefore, the need for a computer program for a

* *The program has been developed on an interactive basis using the Greek language*

¹Department of Pharmacy, University of Athens, 104 Solonos st., Athens 106 80, Greece.

²King's College, Department of Pharmacy, University of London, Manresa road, London, SW3 6LX

quick, accurate and reliable calculation of theophylline dosage regimens is obvious.

In this study a computer program written in BASIC for the individualization of theophylline dosage regimens with the code name THEOP⁴ is described. The program is based on the pharmacokinetic equations of the one compartment model for various routes of single or multiple administration (iv, po or iv continuous infusion). The pathophysiological characteristics of the patient such as gender, weight, age, smoking history and renal or hepatic disease are also taken into account. The program is applicable to all dosage forms (except suppositories) included in the Greek National Formulary and provides the following:

1. Calculation of the dosage regimen for the individualization of therapy.

2. Modification of an applied dosage regimen, when undertherapeutic or toxic theophylline serum levels are measured.

3. Calculation of the appropriate dosage regimens when a change in the route of administration is desirable (from po to iv and vice versa).

4. Calculation of the individualized pharmacokinetic

tic parameters of the patient and prediction of plasma theophylline levels at steady state.

STRUCTURE OF THE PROGRAM

The routines of the program are presented in Fig. 1.

THEOPHYLLINE PHARMACOKINETIC PROGRAM SELECT ONE OF THE FOLLOWING:

- MDS: INITIALIZATION OR MODIFICATION OF A THEOPHYLLINE DOSAGE REGIMEN
- PAR: CALCULATION OF THE INDIVIDUALIZED ELIMINATION HALF LIFE OR ACCURATE PREDICTION OF THE STEADY STATE, PROVIDED THAT AT LEAST ONE SERUM LEVEL IS AVAILABLE
- DIL: ELIMINATION OF A PATIENT FROM THE FILE

Figure 1. The three main routines of the program THEOP.

The MDS routine utilizes demographic data and provides dosage regimens for the initialization of therapy or the modification of an applied dosage regimen. The PAR routine provides i) the individualized values for the half life and clearance of theophylline and ii) the prediction of theophylline serum level at steady state when one or more theophylline serum levels have been measured. The DIL routine allows the user to delete a patient from the files created on the basis of the patient's surnames. The surname of patient is used in all subroutines of the program.

The structure of the MDS and PAR routines is analyzed below:

A. Routine MDS

The subroutines of the MDS routine are illustrated in Fig. 2. An identical message to that of Fig. 2 appears on the computer screen when the MDS routine is loaded.

INITIALIZATION OR MODIFICATION OF A THEOPHYLLINE DOSAGE REGIMEN

SELECT ONE OF THE FOLLOWING:

- LOD: RECOMMENDATION OF IV LOADING DOSE
- MAN: RECOMMENDATION OF A MAINTENANCE DOSE
- RUL: READJUSTMENT DUE TO UNDERTHERAPEUTIC LEVELS
- RTL: READJUSTMENT DUE TO TOXIC LEVELS
- BAC: RETURN TO THE BEGINNING OF THE PROGRAM

Figure 2. The options of routine MDS

It should be noted that when the routines MDS and PAR are loaded, a number of questions related to the patient should be answered by the user. These patients' data include fundamental factors for the calculation of the individualized pharmacokinetic parameters. In addition, all subroutines are accompanied with the option of creating a file for the patient's data as quoted in a typical example in Fig. 3.

COMPLETE THE FOLLOWING QUESTIONNAIRE

PATIENT'S LAST NAME	:	ANONYMOUS
ROM No	:	334
WEIGHT (kg)	:	78
HEIGHT (cm)	:	171
GENDER (M/F)	:	M
IDEAL BODY WEIGHT	:	66.8
LEAN BODY WEIGHT	:	66.8
CHILD 1-12 YEARS OLD (Y/N)	:	N
SMOKER	:	N
ACTIVE CONGESTIVE HEART FAILURE	:	N
HEPATIC CIRRHOSIS	:	N
SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	:	N

Figure 3. An example showing the demographic data as appeared on the computer screen. Note that the ideal body weight and the lean body weight are also calculated and they are not entered by the user.

Subroutine LOD

This subroutine provides the loading dose of an intravenous bolus injection. The calculation is based on Eq. 1

$$LD = C_p \times V_d \quad (1)$$

where LD is the loading dose in mg. C_p the desired serum level in $\mu\text{g/mL}$, V_d the volume of distribution, and S the content factor in anhydrous theophylline of the dosage form.

By entering the patient's data, the volume of distribution (V_d) as well as the elimination half-life ($t_{1/2}$) can be seen on the screen of the computer. The calculations are based on the following equations^{3,5}.

$$V_d = 0.5 \text{ L/(Kgr, LBW)} \quad (2)$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_d \quad (3)$$

$$K_d = CL / V_d \quad (4)$$

$$CL = 0.04 \text{ L/(Kgr} \times \text{hr} \times \text{Correction factor)} \quad (5)$$

where K_d is the elimination rate constant of theophylline in hr^{-1} , CL is the clearance in units of $\text{L/Kgr} \times \text{hr}$ and LBW is the lean body weight (i.e. true body weight (TBW) or ideal body weight (IBW), whichever is less)³

The IBW is given by the equations:

$$\text{For men: } IBW = 50 + 2.3 \times (H/2.54) - 60 \quad (6)$$

$$\text{For women: } IBW = 45.5 + 2.3 \times (H/2.54) - 60 \quad (7)$$

where H is the height in cm.

It must be pointed out that the calculation of half-life and clearance is based on Eqs 3,4 and 5 only when blood level data are not available.

For the calculation of the loading dose the user should enter the desired theophylline serum level. In the next step the user is asked for the desired dosage form. By entering the appropriate brand name (i.e. Aminophylline - Euphyllin - Theophylline Bruneau), the program calculates the recommended dose in terms of a number of ampules and simultaneously provides the corresponding drug level at steady state.

The program takes into account the content in anhydrous theophylline of the dosage form. Two solutions are simultaneously suggested, the first in integer multiples of ampules and the second in integer multiples of half ampules. Both are accompanied by the predicted serum levels. The user can choose the dosage regimen which is convenient and leads to a plateau level closer to the desired serum level.

Finally, the patient's entered data along with the calculated recommended loading dose as well as relevant messages can be printed in the form of a report on the recommended theophylline dosage regimen as indicated in a typical example in Fig. 4.

RECOMMENDED THEOPHYLLINE DOSAGE REGIMEN

PATIENT'S LAST NAME : ANONYMUS

DEMOGRAPHIC DATA

GENDER (M/F) : M
 WEIGHT (kg) : 69
 LEAN BODY WEIGHT (kg) : 68.7
 CHILD 1-12 YEARS OLD : NO
 SMOKER : YES
 CONGESTIVE HEART FAILURE : NO
 HEPATIC CIRRHOSIS : NO
 PULMONARY EDEMA : NO
 SEVERE COPD : NO

ROOM : 136

CALCULATED PHARMACOKINETIC PARAMETERS

CLEARANCE : 4.4 L/hr
 DISTRIBUTION VOLUME : 34.3 L
 ELIMINATION HALF LIFE : 5.4 hr

RECOMMENDATION

LOADING DOSE: 2.5 AMPULES "EUPHYLLIN" INTRAVENOUSLY IN ORDER THE SERUM LEVEL TO BE APPROXIMATELY 15 µg/ml OR 3 AMPULES FOR AN 18 µg/mL SERUM LEVEL TO BE ACHIEVED.

COMMENTS

COADMINISTRATION WITH ALLOPURINOL, CIMETIDINE, ERYTHROMYCIN OR PROPRANOLOL RESULTS IN ELEVATED BLOOD LEVELS. IN CONTRAST ADMINISTRATION OF ISOPROTERENOL, PHENOBARBITAL OR PHENYTOIN MAY CAUSE A REDACTION IN THEOPHYLLINE SERUM LEVELS

DATE: 15/2/89

CLINICAL PHARMACOKINETIC LABORATORY

Figure 4. An example of a printed report. In this particular case the program suggests a loading dose in order the steady state level to be approximately 17.0 µg/mL.

Subroutine MAN

This subroutine accomplishes the calculation of the maintenance dose administered either orally, or by iv continuous infusion. The calculation is based on the following equations:

$$\text{For an iv continuous infusion: } IR = C_p \times CL/f \times S \quad (8)$$

$$\text{For per os administration: } MD = C_p, ss \times CL \times DI/f \times S \quad (9)$$

where C_p, ss is the average steady state drug level and f the bioavailability factor of the dosage form which is equal to one for the iv continuous infusion.

Eqs 8 and 9 can be considered equivalent if one takes into account that the rate of infusion IR in mg/hr is approximately equal to the quotient MD/DI , where MD is the maintenance dose in mg and DI the dose interval in hr.

After all the necessary information is entered into the computer (Fig. 3) the user has to select the route of administration (po or iv) and then the brand name of the dosage form. For those formulations administered intravenously the same instructions with the subroutine LOD apply, whereas for the orally administered forms the following brand names can be used:

Choledyl - Euphyllin - Quibron - Theodur - Xantair

The dose interval and the type of formulation (tablet, capsule etc.) are then entered by the user. Finally, the recommended dosage regimen appears on the screen including all forms (in terms of the amount of anhydrous theophylline or theophylline salt) of the type of formulation selected. The message also shows the average steady state serum level as well as suggestions concerning the time interval and/or the dose for a better approximation of the desired serum concentration.

Subroutine RUL

By using this subroutine the user is able to design a new proper dosing schedule when the drug serum levels are lower than the minimum therapeutic levels. This is possible only when the patient has been receiving theophylline either intravenously or orally.

In this subroutine the user has the option to calculate a loading dose in a similar way to that already mentioned for the subroutine LOD. The difference is that now there is at least one measurement of the drug serum level available. This measurement however, is useful only if the sample has been taken at least 5 elimination half lives after the beginning of the last dosage regimen to ensure that steady state conditions have been established⁴.

If the patient was receiving the drug orally, the blood sample should have been drawn 2 hr following the last administration in case of immediate release formulation. If a sustained release dosage form was used then the sample should be collected 6 hr after the last administration. These time values, (2 and 6 hrs), correspond approximately to the expected peak time values.

It should be also pointed out that these time diffe-

rences between the sample withdrawal and the last administration apply to all the subroutines of this program.

The individualized clearance is calculated using the following equations

$$CL = (IR \times f \times S) / C_p \quad \text{iv administration (10)}$$

$$CL = (MD \times f \times S) / (DI \times C_{p,ss}) \quad \text{po administration (11)}$$

Finally, a dosage regimen is recommended as described for the subroutine MAN.

Subroutine RTL

This subroutine is useful when toxic levels have been reached at steady state. The same prerequisites with the subroutine RUL are applied. The advantage in this case, though, is that the user is able to calculate the exact time required for the average serum level to drop down to the desired level¹⁰ according to the following equation

$$C_t = C_{p,ss} \times \exp(-K_d \times t) \quad (12)$$

In practice, the computer suggests the period during, of which any drug administration should be avoided allowing the serum level to reach the desired concentration. The computer provides a series of serum levels and the time period needed for each of them to be reached. At the end a report can be printed, if desired (Fig. 4).

Subroutine CRA

This subroutine is used whenever a conversion of the route of administration, from iv to po and vice versa, is required. In case where at least one drug level is known, the recommendation is based on data similar to those used for the subroutine RTL. Otherwise, the appropriate dosage regimen is suggested as described for the subroutine MAN.

Subroutine BAC

Using this subroutine, the user returns immediately to the beginning of the program, i.e. the main three options (Fig. 1).

B. Routine PAR

This routine consists of the subroutines shown in Fig. 5. It should be mentioned that in all these subroutines the data are introduced in a way similar to that described for routine MDS, whereas similar messages appear on the screen.

Subroutine PIV

By using this subroutine, the steady state level can be accurately predicted if the drug is administered by iv infusion and two measurements have been performed

CALCULATION OF THE INDIVIDUALIZED ELIMINATION HALF LIFE OR ACCURATE PREDICTION OF THE STEADY STATE PROVIDED THAT AT LEAST ONE SERUM LEVEL IS AVAILABLE SELECT ONE OF THE FOLLOWING:

- PIV: PREDICTION OF THE STEADY STATE WHEN TWO SERUM LEVELS ARE AVAILABLE AND THE DRUG IS ADMINISTERED AS AN INTERMITTENT INFUSION
- CKD: CALCULATION OF THE INDIVIDUALIZED ELIMINATION HALF LIFE WHEN THE DRUG IS ADMINISTERED ORALLY AND ONE SERUM LEVEL IS AVAILABLE
- PPO: PREDICTION OF THE STEADY STATE WHEN ONE SERUM LEVEL IS AVAILABLE AND THE DRUG IS ADMINISTERED ORALLY
- TOX: READJUSTMENT DUE TO TOXIC LEVELS PROVIDED THAT TWO SERUM LEVELS ARE AVAILABLE
- BAC: RETURN TO THE BEGINNING OF THE PROGRAM

Figure 5. The options of routine PAR.

ed during the non-steady period. Obviously, this subroutine is useful for controlling the rate of infusion, ensuring therapeutic steady state levels. The prediction is based on the individualized clearance which is calculated using the following formula⁶

$$CL = (2 \times IR) / C_1 + C_2 + (IBW \times (C_1 - C_2)) / ((C_1 + C_2) \times (t_2 - t_1)) \quad (13)$$

where C1 and C2 are the drug concentrations measured at times t1 and t2 following the commencement of the iv infusion, respectively. The validity of eq 13 presupposes that the time difference (t2 - t1) is at least as much as the elimination half life, t1/2, calculated from the demographic data. Then using eq. 10, the steady state serum level is calculated. After the data have been entered (patient's demographic data, concentrations, times, brand name of the dosage form) the steady state serum concentration can be seen on the screen as well as the individualized clearance and

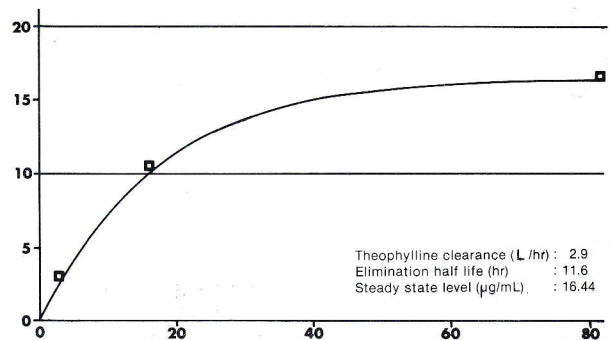


Figure 6. Plot of theophylline concentration (µg/ml) vs time (hr) when the drug is administered as an intermittent iv infusion: the individualized clearance elimination half life and the steady state serum concentration are also shown. The following data have been used: patients's demographic data and two concentrations of 3.0 and 10.5 µg/mL measured 3 and 16 hours, respectively, after the commencement of the administration of Euphyllin with a rate of 4 ampules/24 hrs.

elimination half life and the plot of the serum level vs time (Fig. 6). If the steady state concentration is higher or lower than the therapeutic levels, a message on the screen gives the possibility of another try until the optimum dosage regimen is found.

Subroutine CKD

Using this subroutine the individualized elimination half life can be calculated, if one serum level has been measured and the drug was administered orally (in case of iv administration this is done by the routine MDS). The elimination rate constant is calculated by using the following equation⁷

$$C_n = \frac{K_a \cdot f \cdot MD}{V_d (K_a - K_d)} \left[\left(\frac{1 - e^{-nK_d DI}}{1 - e^{-K_d DI}} \right) e^{-K_d t} - \left(\frac{1 - e^{-nK_a DI}}{1 - e^{-K_a DI}} \right) e^{-K_a t} \right] \quad (14)$$

where C_n is the serum concentration at time t after the n th administration, K_a , the absorption rate constant and f the fraction of dose absorbed.

It's obvious that the calculation of the elimination rate constant, k_d , can be done only numerically. The process of the solution consists of successive iterations by using the Marquardt algorithm⁸ to ensure the correct step. The iterative process toward the solution appears on the screen. Part of this is seen in Fig. 7 using an example. The solution presupposes the knowledge of k_a value. In the literature, values for K_a have been reported only for the immediate release dosage forms and "Theodur". Hence, this subroutine is useful only for these dosage forms.

ROOT MEAN SQUARE ERROR = 5.62332571
 $S_j = 7.53411E-13$ ↑ $pl = 0.015625$
 ELIMINATION HALF LIFE = 17.3326255

ROOT MEAN SQUARE ERROR = 0.086799264
 $S_j = 1.38778E-17$ ↑ $pl = 0.0078125$
 ELIMINATION HALF LIFE = 17.3326241

ROOT MEAN SQUARE ERROR = 3.72529E-04
 $S_j = 1.38778E-17$ $pl = 0.00390625$

THIS IS THE FINAL RESULT:
 INDIVIDUALIZED ELIMINATION HALF LIFE (hr) 17.3326241

(ELIMINATION HALF LIFE ESTIMATED USING DEMOGRAPHIC DATA (hr) 27.0760618)

Figure 7. An example of the data appeared on the screen when using the subroutine CKD for calculating the individualized $t_{1/2}$. S_j is the sum of squared deviations and pl is related with the size of the step of the iteration^{8,9}. The arrow indicates that the iterations proceed to the correct direction. The following data were used: patient's demographic data, (12 hr), dose and brand name (300 mg Theodur po), time period during which this dosage form and the specific dose are administered (more than two weeks), the measured theophylline concentration (15 µg/mL) and sampling time following the last dose (6 hr). Note the difference between the individualized and the calculated $t_{1/2}$ using the demographic data.

Subroutine PPO

This subroutine can be used only when the drug is administered orally. The accuracy of prediction of the average steady state level depends on the estimated elimination half life. $T_{1/2}$ is calculated according to Eqs (13) or (14). The advantage of using this subroutine is that the whole process toward the steady state appears on the screen as a plot of the serum level vs time. Additionally, when the steady state levels are not within the therapeutic range, suggestions for changing the dose or the dose interval appeared on the screen.

Subroutine TOX

This is used when the therapy has resulted in toxic symptoms. Using equation¹² and measuring two serum levels after the last administration, the individualized $t_{1/2}$ is calculated¹⁰. Again, the time difference between the two measurements must be at least as much as the calculated elimination half life from the demographic data. In the end, the new steady state is predicted while the user can see the whole process towards the steady state from a plot of the concentration vs time (Fig. 8).

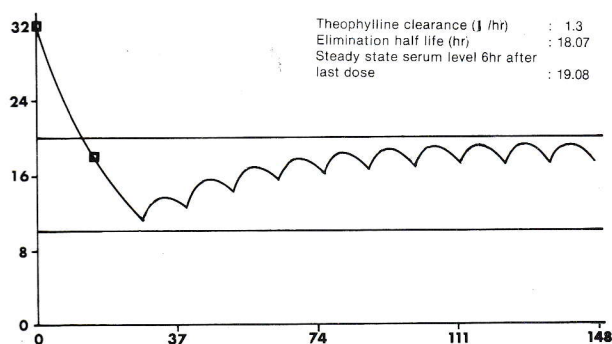


Figure 8. Serum drug levels vs time for a patient who had initially had toxic symptoms and was readjusted with a new orally administered dosage regimen. The data used for obtaining this plot were as follows: The drug serum level at the time of admission of the patient into the hospital was found to be 32.00 µg/mL and after 15 hr 18.0 µg/mL. Based on this information the program estimates the individualized $t_{1/2}$ and clearance. In this example, it was decided that theophylline administration should be repeated 12 hr after the second measurement. The concentration at that time was calculated to be 11.9 µg/mL. The new dosage regimen has the following characteristics: Dose interval: 12 hr; dosage form: Theodur orally.

CONCLUSION

In conclusion, the program is a useful tool for the accurate individualization of theophylline dosage regimens. It has been applied successfully in clinical practice¹¹ verifying the necessity of taking into account the pharmacokinetic parameters of the drug when a new dosage regimen is designed.

REFERENCES

1. Hendeles L. and Weinberger H., "Theophylline, A state of the art review", *Pharmacotherapy*, 1983, 3, 2-44.
2. Ziment I., and Au J.P., "Making the best use of aminophylline in the ICU" *J. Crit. Illness* 1986, 1, 22-32.
3. Macheras P., Reppas C. and Tsaprounis C., "Pharmacokinetic basis for theophylline treatment". Athens, 1987.
4. Macheras P., Reppas C. and Tsaprounis C.: "A guide for the computer program THEOP", Athens, 1987.
5. Powell J.R., Vozech S., Hopewell P., Costello J., Sheiner L.B. and Riegelman S., "Theophylline Disposition in acutely ill Hospitalized Patients. The effect of smoking, heart failure, severe airway obstruction, and pneumonia", *Am. Review Respir. Dis.* 1978, 118, 229-238.
6. Vozech S., Kewit G., Went M., and Follath F., "Rapid prediction of steady state serum theophylline concentration in patients treated with intravenous aminophylline", *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1980, 18, 473-477.
7. Weinberger M., Hendeles L., and Bighley L. "The relation of product formulation of oral theophylline", *New Eng. J. Med.* 1978, 299, 852-857.
8. Marquardt D.W. "An Algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters", *J. Soc. Indust. Appl. Math.* 11 (2). 1963. 431-441.
9. Christopoulos T.K., " Applications of ion-selective electrodes in binding studies of various ions to albumin", *PhD thesis.* University of Athens, Athens 1986.
10. Macheras P., "Essentials of Biopharmaceutics - Pharmacokinetics" Athens, 1984.
11. Reppas C., Georgatou - Papageorgiou N., Katis K., Tside-miadou - Deli F., Verikaki A. and Apostolopoulou F., "Theophylline dosage regimens must be designed on an individual basis", *Pneumon*, 1987, 1. Abstract No 36.

Βαθμός βαρύτητας και έκβασης των αρρώστων στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Για εκτίμηση της βαρύτητας αρρώστων που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας έχει προταθεί (Knaus et al, Krit. Care Med-981) το σύστημα APACHE II, που στηρίζεται στην προηγούμενη κατάσταση των αρρώστων, την ηλικία και το monitoring 12 φυσιολογικών παραμέτρων στο πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή. Το APACHE II εφαρμόστηκε πρόσφατα (Knaus et al, Int. Med. 1986) σε μεγάλο αριθμό αρρώστων για συσχέτισμό βαρύτητας με έκβαση και υπολογισμό της αναμενόμενης θνησιμότητας κατά βαθμό βαρύτητας. Το σύστημα αυτό εφαρμόστηκε προοπτικά στην Μονάδα μας για κάθε εισαγωγή του τελευταίου εξαμήνου με εξαίρεση 20 περιστατικά που δεν ήταν δυνατόν να αξιολογηθούν γιατί νοσηλεύθηκαν λιγότερο από 24 ώρες. Σε σύνολο 153 αρρώστων κατέληξαν οι 20 (13,2%). Σύγκριση της θνησιμότητας (κατά βαθμό βαρύτητας) των δικών μας περιστατικών με αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας, έδειξε ότι η Μ.Ε.Θ. του Ν.Ε.Ε.Σ. χαρακτηρίζεται από χαμηλή θνησιμότητα και αυτό αποδίδεται στα υψηλά standards νοσηλείας και στην 24ωρη κάλυψη από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1989) 3:127-130

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι εξελίξεις των τελευταίων ετών στον τομέα της Εντατικής Θεραπείας έχουν οδηγήσει τη σύγχρονη ιατρική στην ανάπτυξη μιας νέας μεθοδολογίας όσον αφορά την αντιμετώπιση των βαρειά πασχόντων, που στηρίζεται στην οργάνωση ειδικών Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στα πλαίσια λειτουργίας κάθε Γενικού Νοσοκομείου¹.

Η ποιοτική αξιολόγηση της λειτουργίας μιας ΜΕΘ είναι έργο δύσκολο και επιχειρείται με βασικό κριτήριο την έκβαση των αρρώστων. Η βαρύτητα όμως των περιστατικών συνήθως ποικίλει, έτσι ώστε: η ποσοστιαία έκφραση της έκβασης να μην αποτελεί αξιόπιστο δείκτη παρά μόνον εάν σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου. Για βαθμολογία της βαρύτητας έχουν προταθεί διάφορα συστήματα²⁻⁴, ανάμεσα στα οποία έχει επικρατήσει το APACHE II⁴ (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - Εκτίμηση της Οξείας Φυσιολογικής Διαταραχής και Χρόνιας Κατάστασης Υγείας), που φαίνεται να είναι το πιο σύγχρονο και διαδεδομένο στη βιβλιογραφία. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η αξιολόγηση της βαρύτητας των αρρώ-

στων, που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου μας και η σύγκριση της έκβασής τους με ανάλογης βαρύτητας περιστατικά που νοσηλεύθηκαν σε μεγάλα κέντρα του εξωτερικού⁵ έτσι ώστε να εκτιμηθεί η λειτουργικότητα και η αποδοτικότητα του Τμήματός μας.

ΥΛΙΚΟ — ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη ήταν προοπτική και αναφέρεται σε 153 αρρώστους που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ από 15-5-87 έως 25-10-87.

Πρόκειται για μη επιλεγμένους αρρώστους με χειρουργικά ή παθολογικά προβλήματα ποικίλης αιτιολογίας. Η ένδειξη εισαγωγής στη ΜΕΘ ήταν πάντοτε εγκατεστημένη οργανική ανεπάρκεια ή βαρεία μετεγχειρητική πορεία. Περιστατικά που παρέμειναν στη ΜΕΘ για χρονικό διάστημα μικρότερο των 24 ωρών εξαιρέθηκαν.

Η εκτίμηση της βαρύτητας έγινε με βάση τη μέθοδο APACHE II⁴. Ο βαθμός βαρύτητας κάθε αρρώστου, σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, διαμορφώνεται μέσα στο πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή του και στηρίζε-

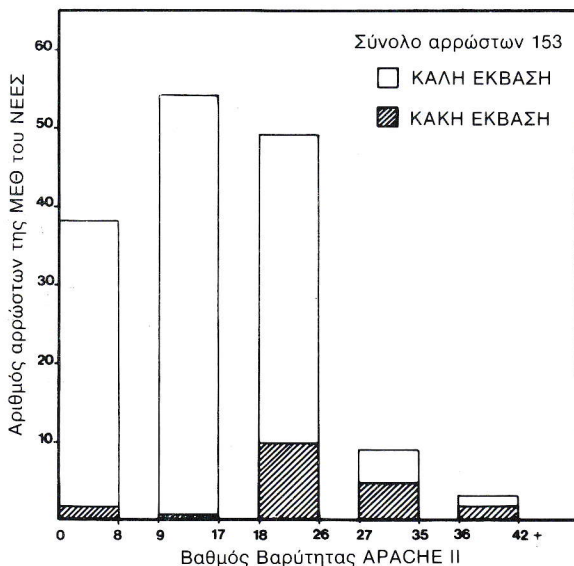
ται σε ωριαία μέτρηση 12 φυσιολογικών παραμέτρων. Κατά τους συγγραφείς (Κηaus WA και συν.)⁵ η μεγαλύτερη τιμή κάθε παραμέτρου στο 24ωρο λαμβάνεται υπόψη και το άθροισμα όλων των μετρήσεων σε συνδυασμό με την ηλικία και την προηγούμενη κατάσταση υγείας δίνει το συνολικό βαθμό βαρύτητας του αρρώστου.

Οι άρρωστοι κατανεμήθηκαν σε 5 ομάδες βαρύτητας και η θνησιμότητα της κάθε ομάδας υπολογίσθηκε χωριστά.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων μας έγινε με την μέθοδο χ, που εφαρμόστηκε για τη σύγκριση της καμπύλης θνησιμότητας των περιστατικών μας με προβλεπόμενες και πραγματικές καμπύλες πολυκεντρικής μελέτης των ΗΠΑ⁵.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η κατανομή των αρρώστων ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας κατά APACHE II, φαίνεται στο σχήμα 1.



Εικόνα 1: Κατανομή αρρώστων ανάλογα με τη βαρύτητα και την έκβαση.

Ο μέσος βαθμός βαρύτητας των 153 αρρώστων ήταν $(15,57 \pm 5,59)$, με όρια από 3-37. Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, η κατανομή της βαρύτητας των περιστατικών μας ήταν ελαφρά ασύμμετρη.

Παρατηρείται σχετικά μεγάλη συγκέντρωση αρρώστων στις ομάδες μέσου βαθμού βαρύτητας δηλ. 9-17 και 18-26, όπου περιλαμβάνεται το 67,3% του συνόλου. Επίσης παρατηρείται ότι από τα υπόλοιπα περιστατικά, τα 38 (28,84%) περιλαμβάνονται στην ομάδα χαμηλής βαρύτητας (0 έως 8) ενώ 12 περιστατικά (17,84%) περιλαμβάνονται σε υψηλής βαρύτητας ομάδες δηλαδή 27 έως 35 και 36 έως 42.

Ο συνολικός αριθμός των αρρώστων που κατέληξαν ήταν 20, ποσοστό 13,2%. Η κατανομή τους φαίνεται επίσης στο σχήμα 1, ενώ ο πίνακας 1 δείχνει το ποσοστό των θανάτων κατά βαθμό βαρύτητας. Παρατηρείται ότι η θνησιμότητα αυξάνει παράλληλα με το

βαθμό βαρύτητας και κυμαίνεται από 1,9% στην ομάδα 9-17 μέχρι 66,7% στην ομάδα 37-42 (Σχ. 1, Πίν. 1).

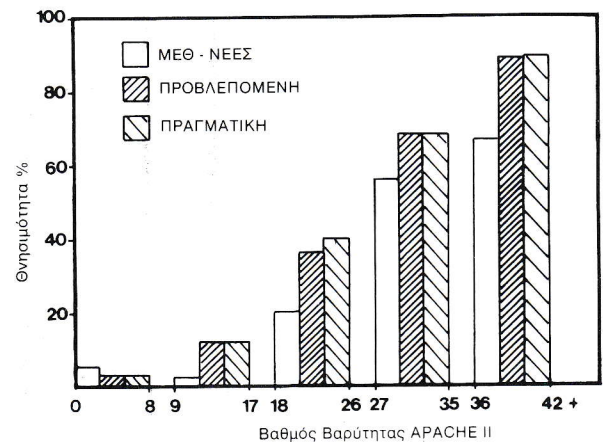
Αναλυτική παρουσίαση και διάγνωση των αρρώστων που κατέληξαν δίνεται στον πίνακα 2 όπου παρατηρείται ότι οι ασθενείς με θανατηφόρο διάγνωση ήταν το 50% του συνόλου αυτού. Στο σχήμα 2 φαίνεται η ποσοστιαία θνησιμότητα της Μονάδας μας, καθώς και της προβλεπόμενης και πραγματικής θνησιμότητας αντίστοιχης πολυκεντρικής μελέτης των ΗΠΑ⁵. Σε κάθε ομάδα βαρύτητας η θνησιμότητα των περιστατικών της ΜΕΘ του ΝΕΕΣ ήταν μικρότερη τόσο από την πραγματική όσο και από την προβλεπόμενη κατά APACHE II θνησιμότητα. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του $p < 0,005$.

Πίνακας 1. Βαθμός βαρύτητας και θνησιμότητα 153 αρρώστων της ΜΕΘ του ΝΕΕΣ

Βαθμός Βαρύτητας	Αριθμός αρρώστων	Αριθμός θανάτων	% θνησιμότητα
0-8	38	2	5,3
9-17	54	1	1,9
18-26	49	10	20,4
27-35	9	5	55,6
36-42	3	2	66,7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα μας (Σχ. 2) δείχνουν ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά θνησιμότητας ανάμεσα σε 153 περιστατικά της ΜΕΘ του ΝΕΕΣ, που προοπτικά μελετήθηκαν, συγκριτικά με αντίστοιχης βαρύτητας περιστατικά πολυκεντρικής μελέτης των ΗΠΑ⁵.



Εικόνα 2: Βαθμός βαρύτητας κατά APACHE II και θνησιμότητα σε 153 αρρώστους της ΜΕΘ του ΝΕΕΣ συγκριτικά με τις προβλεπόμενες και τις πραγματικές αντίστοιχες τιμές πολυκεντρικής μελέτης των ΗΠΑ.

Για αξιολόγηση της βαρύτητας χρησιμοποιήθηκε το ίδιο σύστημα (APACHE II)⁴ ενώ το υλικό των αρρώστων που μελετήθηκαν και στις δύο περιπτώσεις προερχόταν από το σύνολο των αρρώστων ενός σύγχρο-

Πίνακας 2: Ανάλυση 20 περιστατικών που κατέληξαν. Σχέση κλινικής διάγνωσης και πρόγνωσης κατά APACHE II.

A/a	Ηλικία	Διάγνωση	Βαθμός βαρύτητας APACHE II	Προβλεπόμενος κίνδυνος θανάτου %
1	68	Καρδιακός επιπωματισμός Ca περικαρδίτιδα	32	91
2	67	Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία Τετραπληγία	31	89
3	47	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση Θάνατος στελέχους	25	40
4	78	Προϊούσα μυϊκή δυστροφία	37	81
5	60	Υπαραχνοειδής αιμορραγία	22	68
6	60	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Θρόμβωση βασικής αρτηρίας	24	74
7	33	Hammann Rich - τελικό στάδιο	20	24
8	65	Ca εντέρου γενικευμένη καρκινωμάτωση	30	89
9	57	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου καρδιογενές shock	19	34
10	67	Οξεία παγκρεατίτιδα	21	60
11	67	Οξεία παγκρεατίτιδα επιπεπλεγμένη	32	88
12	79	Χειρουργηθείσα θρόμβωση άνω μεσεντερίου	22	52
13	87	Χειρουργηθέν εμπύημα χοληδόχου κύστεως - καρδιακή ανακοπή	21	29
14	79	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	33	78
15	56	Πολυτραυματισμός	8	38
16	65	Ισχαιμική καρδιοπάθεια πνευμονικό οίδημα-shock	29	82
17	63	CA παγκρέατος χειρουργηθέν	6	73
18	81	Μασχαλομηριαία παράκαμψη Μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια	13	20
19	60	Αιμορραγική πλευριτίδα Ca πνεύμονος	23	74
20	60	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	22	30

νου Νοσοκομείου χωρίς εξειδίκευση ή επικράτηση ενός συγκεκριμένου είδους νοσήματος. Η διαφορά αυτή στη θνησιμότητα θα μπορούσε εύκολα να αποδοθεί κατ' αρχήν στην οργάνωση και λειτουργία της ΜΕΘ του ΝΕΕΣ σε πρότυπα αυτοδύναμης μονάδας με εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό πλήρους απασχόλησης καθώς και στα υψηλά νοσηλευτικά standards που χαρακτηρίζουν μια εκπαιδευτική ΜΕΘ.

Στην εξειδίκευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού καθώς και στην ανάπτυξη Εντατικής Θεραπείας σε επίπεδο αυτοδύναμου τμήματος αναφέρονται και οι Knaus και συν.⁵, προκειμένου να εξηγήσουν τη διαφορά θνησιμότητας και σε διάφορες μονάδες της πολυκεντρικής μελέτης των ΗΠΑ που αναφέρεται η εργασία των⁵.

Στη δημοσίευση αυτή ο δείκτης θνησιμότητας (σχέση πραγματικής προς την προβλεπόμενη κατά το APACHE II θνησιμότητας) κυμαίνεται από 0,59 μέχρι 1,58 στις μονάδες διαφορετικών Νοσοκομείων. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι «για άριστη ποιότητα δουλειάς φαίνεται ότι απαιτείται πλήρης απασχόληση αφοσιωμένων γιατρών και αδελφών καθημερινώς».

Οπωσδήποτε όμως, και η διαχρονική διαφορά στη δική μας από την υπο σύγκριση μελέτη είναι απαραί-

τητη να ληφθεί υπόψη. Στο χρονικό διάστημα των 4 ετών που μεσολάβησε από τη μελέτη των (Knaus και συν.) μέχρι σήμερα, έχουν γίνει σημαντικά βήματα προόδου τόσο στην τεχνική της αντιμετώπισης, όσο και στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που χαρακτηρίζουν τους βαρείς πάσχοντες αρρώστους της ΜΕΘ. Συγκεκριμένα: Η εξέλιξη στον τομέα των νοσοκομειακών λοιμώξεων και η εμφάνιση νέων αντιβιοτικών έχει σημαντικά βελτιώσει την επιβίωση των σηπτικών αρρώστων. Επίσης η φαρμακευτική αντιμετώπιση του shock και η κατανόηση των μηχανισμών του ARDS και του συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων, σε συνδυασμό με την ευρύτερη εφαρμογή παρεμβατικών μεθόδων υποστήριξης των ανεπαρκούντων οργάνων γενικά⁶, είναι δυνατόν να έχουν ήδη οδηγήσει σε γενική μείωση της θνησιμότητας στις ΜΕΘ που αντανακλάται στη σύγκριση των σημερινών δικών μας παρατηρήσεων με τις σχετικά παλαιότερες αντίστοιχες παρατηρήσεις της πολυκεντρικής μελέτης των ΗΠΑ.

Επίσης όπως προκύπτει και από την βιβλιογραφία² έχει επισημανθεί αύξηση στη θνησιμότητα των παθολογικών σε σύγκριση με τους χειρουργικούς ασθενείς. Αν και η διάκριση των αρρώστων στη ΜΕΘ σε χειρουργικούς και παθολογικούς είναι εξαιρετικά δύ-

σκολη τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν, ότι πράγματι, από τα 20 περιστατικά που κατέληξαν μόνο τα 4 ήταν χειρουργικά. Αυτό είναι ενδεικτικό ότι η χειρουργική επέμβαση, αυτή καθ' αυτή, αποτελεί παράγοντα αύξησης του βαθμού βαρύτητας κατά APACHE II, που όμως είναι αναστρεπτός και δεν επιβαρύνει την έκβαση. Ετσι οδηγεί πιθανόν σε κάποια υπερεκτίμηση της βαρύτητας των χειρουργικών συγκριτικά με παθολογικά περιστατικά αντίστοιχης βαρύτητας που δεν υποβλήθηκαν στο χειρουργικό stress.

Πέρα από την παρατήρηση αυτή για ανάγκη βελτίωσης του APACHE II, τα συμπεράσματά μας δείχνουν ότι η μέθοδος αυτή αδυνατεί επίσης να αξιολογήσει την βαρύτητα, πορεία και έκβαση περιστατικών με καταδικαστική διάγνωση, ενώ επισημαίνεται η α-

νάγκη για περισσότερη αξιολόγηση της κλινικής διάγνωσης, στην πρόγνωση των βαρειά αρρώστων (Knaus και συν.^{4,6,7}). Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, από τα περιστατικά που κατέληξαν τα 9 ήταν μη ιάσιμα και όμως μόνο 4 από αυτά είχαν βαθμό βαρύτητας μεγαλύτερο του 35. Συμπερασματικά, το APACHE II, αποτελεί πολύ καλή μέθοδο εκτίμησης της βαρύτητας των αρρώστων όσον αφορά την πρόγνωση και την έκβαση, αλλά είναι επιδεικτικό βελτιώσεων όσον αφορά την εκτίμηση περιστατικών με καταδικαστική διάγνωση.

Επι πλέον η εργασία αυτή αποδεικνύει ότι η θνησιμότητα των αρρώστων της ΜΕΘ του ΝΕΕΣ είναι μικρή συγκριτικά με αντίστοιχης βαρύτητας περιστατικά μεγάλων μονάδων των ΗΠΑ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grenvik A.: Organization in Textbook of Critical Care. edited by the American Society of *Crit. Care Medicine*, Saunders, 1984.
2. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P., Draper E.A. and Lawrence D.E.: APACHE II - acute physiology and chronic health evaluation. A physiologically based classification system. *Crit. Care Med.*, 1981, 9:591-97.
3. Le Gall J.R., Loirat Ph., Alperovitch A., Glaser P., Granthie C., Mathieu D., Mercier Ph., Thomas R., Villers D.: A simplified acute physiology score for I.C.U. patients. *Crit. Care Med.*, 1984, 12:957-77.
4. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, 1985, 13:818-829.
5. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. and Zimmerman J.E.: An evaluation of the outcome from intensive care in major medical centers: *Ann of Internal Med.*, 1986, 104:410-18.
6. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E., Birnbaum M.L., Kohles M.K., Shin B. and Snyder J.V.: Evaluating outcome from Intensive Care: A preliminary multihospital comparison. *Crit. Care Med.*, 1982, 10:491-96.
7. Knaus W.A., Wagner D.P., Loirat Ph., Cullen D.J., Glaser P., Mercier Ph., Nikki P., Snyder J.W., Le Gall J.R., Draper E.A., Camps R.A., Granthie C., Nicolas F., Shin B., Wattel F. and Zimmerman J.E.: A comparison of *Intensive Care in the USA and France*. 1982, 2:642-46.

Severity score and outcome of patients in the I.C.U. of Red Cross Hospital of Athens

E. Kontaki, Chr. Routsis, K. Mandragos, G. Georgiadis,
E. Papageorgiou and P. Behrakis

SUMMARY

The severity of disease is a very important aspect in the evaluation of ICU patients. APACHE II proposed by Knaus et al. (Crit. Care Med. 1981), is a new method that assesses the severity of ICU patients. The APACHE II system is based on the monitoring of 12 physiological variables for 24 hours after admission; age and chronic health status are also considered. This system has been recently applied to a large number of patients in a multicentral study in the USA. APACHE II has been used, prospectively in our ICU at the Red Cross Hospital of Athens. All patients who were admitted over the previous 6 months were studied, with the exception of 20 who stayed in hospital for less than 24 hours. From a total of 153 patients, 20 died (13.2%). A comparison of death rates for similar severity scores in our ICU to those involved in the USA study reveals that our Unit is characterized by a relatively low death rate. This can be attributed to our high standards of nursing and to 24 hours coverage by full-time specialized physicians.

PNEUMON (1989) 3:131-133

INTRODUCTION

Recent advances in the field of Intensive Care Medicine have led to the development of new approaches to the care of critically ill patients. Today, the treatment of such patients commonly takes place in specially organized Intensive Care Units (ICUs), which have become fundamental departments in the majority of general hospitals¹. The assessment of the quality of a given ICU is a difficult task, and has generally been attempted by analyzing the outcome of patients. Since, however, the severity of illness varies from patient to patient, the mortality rate should not be considered a valid index unless it is related to the severity of the disease. To evaluate severity, many classification systems are in use^{2,3,4}, but the most useful seems to be the APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)⁴.

The aim of our study was to assess the quality and the effectiveness of our Unit, by analysing the outcome of our patients according to APACHE II severity score. We also compared our results with similar data from a large multicentral study, conducted in a group of General Hospitals in USA.

PATIENTS AND METHODS

This was a prospective study which involved all 153 patients admitted to the ICU between May and De-

ember 1987, excluding only those patients who remained in the ICU for less than 24 hours.

All patients presented a wide variety of surgical or other medical problems. The indication for admission to the ICU in each case was either established vital organ failure or a complicated postoperative recovery.

The evaluation of disease severity was based on the APACHE II system⁴, according to which the severity score is estimated during the first 24 hours, based upon the hourly measurement of 12 physiological variables, among which the highest value for each parameter was taken into consideration. The sum of all 12 measurements, along with a score number assigned for age and chronic health status, provided us with a total severity score for each patient.

Patients were classified according to severity in groups. The mortality rate of each group was calculated separately. The statistical analysis of our data was performed by X

RESULTS

The distribution of patients into 5 groups of severity according to APACHE II is shown in figure 1. The mean severity score was 15.57 ± 5.59 ranging from 3 to 37. As can be seen from figure 1, the curve seems to be rather asymmetrical. A large number of patients (63.7%) were gathered in the moderate severity groups (9-17 and 18-26). Of the remaining patients, 38 belonged

to the low severity group, while only 12 patients (17.84%) belonged to the high severity group (27-35 and 36-42).

The total number of deaths was 20 (13.2%). The distribution of deaths is also shown in figure 1. One can see that the mortality rate increases with the severity score and ranges from 1.9% in the low severity to 66.7% in the high severity group. Table 2 gives an analytical presentation of the diagnoses of those patients who died, where it can be seen that 50% of such patients had an inevitable fatal diagnosis. Figure 2 shows the mortality rates in the reference study⁵. There was a low mortality rate for all severity

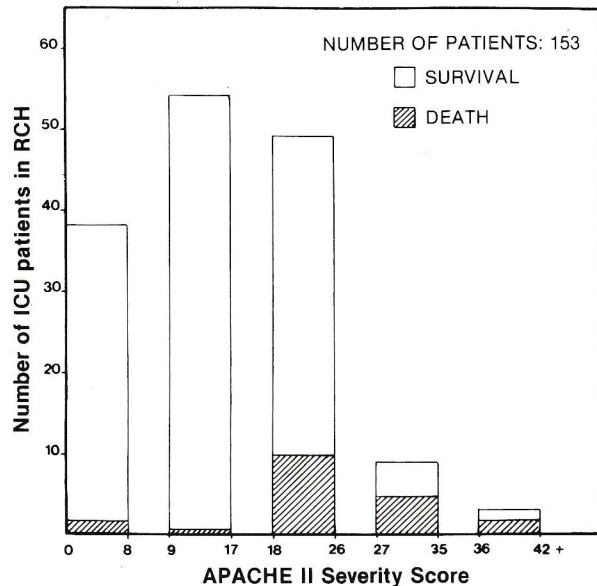


Fig. 1. Patients' distribution according to severity and out come.

groups in our Unit compared to the corresponding values of the USA study. This difference is statistically significant ($P < 0.005$).

Table 1. Severity score and death rate in 153 patients of the Red Cross Hospital, ICU.

Severity score	No of patients	No of Deaths	Death rate%
0-8	38	2	5.3
9-17	54	1	1.9
18-26	49	10	20.4
27-35	9	5	55.6
36-42	3	2	66.7

DISCUSSION

Our results (figure 2) showed that there was a statistically significant difference in mortality rates between our Unit and the ICU's in the reference study⁵. The same severity scoring system was used in both studies (APACHE II)⁴, applied to patients with conditions similar to those normally found in non-specialized general hospitals. This difference could quite easily be explained by the organization of the Red Cross Hospital (RCH) ICU, which functions as an independent unit with full-time specialized physicians and nursing care of the highest standards, elements which are in keeping with the fact that the RCH ICU is a teaching unit.

However, differences in score results are also evident among the hospitals involved in the multi-centered ICU study. The mortality index (actual to predicted death ratio) ranges widely from 0.59 to 1.58 among the various hospitals and the authors conclude that "the highest quality of care, however, appears to require a high

Table 2. Detailed diagnosis, severity score, and predicted risk of death rate of the 20 patients with fatal outcome.

No	Ags	Diagnosis	Severity Score (APACHE II)	Predicted Risk of Death
1	68	Malignant pericarditis-cardiac tamponade	32	91%
2	67	Intracerebral haemorrhage-tetraplegia	31	89%
3	47	Head injury-Brain stem death	25	40%
4	78	Advanced muscular dystrophy	37	81%
5	60	Subarachnoid haemorrhage	22	68%
6	60	Basal artery thrombosis	24	79%
7	33	Terminal stages of Hamman Rich syndrome	20	24%
8	65	Disseminated metastases of intestinal Ca	30	89%
9	57	Acute myocardial infarction-Cardiogenic shock	19	34%
10	67	Acute Pancreatitis	21	60%
11	67	Acute Pancreatitis	32	88%
12	79	Upper mesenteric artery thrombosis	22	52%
13	87	Gall bladder empyema operated - Cardiac arrest - cardiopulmonary resuscitation	21	29%
14	79	Chronic obstructive pulmonary disease	33	78%
15	56	Multiple trauma	8	38%
16	65	Ischaemic heart disease-pulmonary oedema shock	29	82%
17	63	Operated cancer of pancreas	6	73%
18	81	Axillo-femoral bypass-post operative respiratory failure	13	20%
19	60	Bronchogenic carcinoma-pleuritis	23	79%
20	60	Chronic obstructive pulmonary disease	22	30%

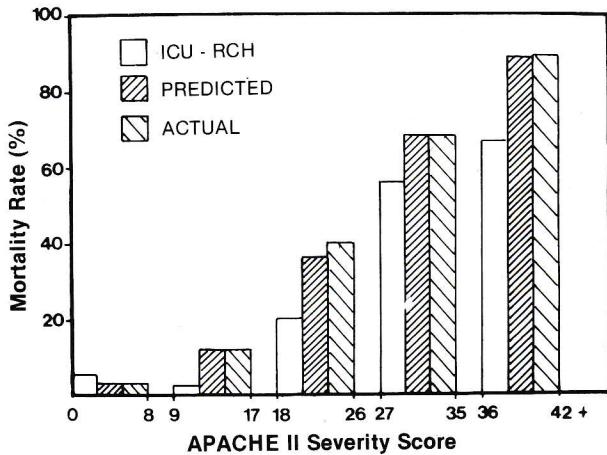


Fig. 2. Severity score according to APACHE II, and death rate among 153 patients of the ICU the Red Cross Hospital. Comparison with predicted and actual values observed in the multi central study of U.S.A. (Knaus et al. 1986).

degree of involvement of both dedicated physician and nurses in on-going clinical care”.

It should also be noted that a significant period of time has elapsed between the two studies. Within the course of 4 years from the study of Knaus et al (1984) a considerable amount of technological and medical progress has occurred. Research has provided new insight into the pathophysiological mechanisms of

shock, ARDS, multiorgan failure, and nosocomial infections and their treatment. Also, new drugs for the management of shock and new antibiotics have resulted in lower mortality rates, and this may be reflected in our study. Another point which appears to be a common observation in the literature on this subject² is that medical patients exhibit a higher mortality rate than surgical ones and that, although an operation per se affects the APACHE II severity score by raising it, the eventual outcome of the patients' course in the ICU is not affected, since the effects of surgery are reversible. This factor might lead to an overestimation of the severity of surgical patients on the basis of their APACHE II scores.

We also believe that the APACHE II classification system does not give enough consideration to the clinical diagnosis, for instance, patients with a fatal diagnosis can receive a low severity score although they eventually die. (Knaus WA, et al 4,6,7). As can be seen in table 2, although 9 patients had a fatal diagnosis, only 4 them had a severity score of more than 35.

In conclusion, we believe that APACHE II is a very useful classification system for evaluation of disease severity. However, it could be further improved if the elements of clinical diagnosis were better incorporated into the establishment of the severity score. Also, our study shows that the Intensive Care Unit of the Hellenic Red Cross Hospital is characterized by a lower than predicted mortality rate, which, in turn is due to the hospital's high medical and nursing standards.

REFERENCES

- Grenvik A.: Organization in Textbook of Critical Care, edited by the American Society of Crit. Care Medicine, Saunders, 1984.
- Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P., Draper E.A. and Lawrence D.E.: APACHE II - acute physiology and chronic health evaluation. A physiologically based classification system. *Crit Care Med.*, 1981, 9:591-97.
- Le Gall J.R., Loirat Ph., Alperovitch A., Glaser P., Granthie C., Mathieu D., Mercier Ph., Thomas R., Villers D.: A simplified acute physiology score for I.C.U. patients. *Crit. Care Med.*, 1984, 12:957-77.
- Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, 1985, 13:818-829.
- Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. and Zimmerman J.E.: An evaluation of the outcome from intensive care in major medical centers: *Ann of Internal Med.*, 1986, 104:410-18.
- Knaus W.A., Draper E.A. Wagner D.P., Zimmerman J.E., Birnbaum M.L., Kohles M.K., Shin B. and Snyder J.V.: Evaluating outcome from Intensive Care: A preliminary multihospital comparison. *Crit. Care Med.*, 1982, 10:491-96.
- Knaus W.A., Wagner D.P., Loirat Ph., Cullen D.J., Glaser P., Mercier Ph., Nikki P., Snyder J.W., Le Gall J.R., Draper E.A., Camps R.A., Granthie C., Nicolas F., Shin B., Wattel F. and Zimmerman J.E.: A comparison of Intensive Care in the USA and France. 1982, 2:642-46.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα και η σημασία της στην κλινική πράξη

Θεοδόσιος Ι. Δόσιος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σταδιοποίηση του κακοήθους όγκου ενός αρρώστου είναι ο καθορισμός της έκτασης, που καταλαμβάνει ο κακοήθης όγκος σ' αυτόν τον άρρωστο, και συγκεκριμένα ο καθορισμός της θέσης, του μεγέθους και του βαθμού επέκτασης του όγκου στους παρακείμενους ιστούς, καθώς και ο καθορισμός της ύπαρξης λεμφαδενικών ή μακρυσμένων μεταστάσεων.

Πρώτη προσπάθεια για σταδιοποίηση του καρκίνου (Ca) του πνεύμονα έγινε το 1946 από το Denoix¹. Το 1966 η Διεθνής Ένωση Εναντίον του Καρκίνου (International Union Against Cancer-UICC) βασιζόμενη στην περιγραφή του Denoix πρότεινε διεθνές σύστημα σταδιοποίησης αυτού του όγκου².

Το 1974 η Ομάδα Εργασίας επί του Ca του Πνεύμονα της Κοινής Αμερικανικής Επιτροπής για τη Σταδιοποίηση του Καρκίνου και Αναφοράς των Τελικών Αποτελεσμάτων (American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting-AJCC), αφού έλαβε σοβαρά υπόψη της τη σταδιοποίηση της UICC, πρότεινε νέα σταδιοποίηση^{3,4}. Η σταδιοποίηση της AJCC χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα στην κλινική πράξη από το 1974 έως το 1985. Κατά τη δωδεκαετή εφαρμογή της όμως διαπιστώθηκαν ορισμένες αδυναμίες της. Γι' αυτό το λόγο το 1985 η ομάδα εργασίας επί του Ca του πνεύμονα της AJCC σε συνεργασία με την UICC επεξεργάστηκαν και πρότειναν νέο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα⁵.

Το νέο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα

Το νέο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης του Ca του πνεύμονα στηρίζεται στις ίδιες παραμέτρους, στις οποίες είχαν στηριχτεί και τα προηγούμενα συστήματα σταδιοποίησης της UICC και της AJCC. Αυτές οι παράμετροι είναι ο πρωτοπαθής όγκος, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις και οι μακρυσμένες μεταστάσεις. Απλώς η νέα σταδιοποίηση επέφερε ορισμένες βασικές τροποποιήσεις.

Ο πρωτοπαθής όγκος (Tumor) υποδηλώνεται με το γράμμα T, που συνοδεύεται από μια υποσημείωση. Η υποσημείωση υποδηλώνει το μέγεθος, την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου και την επέκτασή του στους παρακείμενους ιστούς. Οι μεταστάσεις στους λεμφα-

δένες (Nodes) υποδηλώνονται με το γράμμα N, που συνοδεύεται από υποσημείωση με ένα από τους αριθμούς 0,1,2,3. Η υποσημείωση υποδηλώνει την ύπαρξη και εντόπιση των λεμφαδενικών μεταστάσεων. Οι μακρυσμένες μεταστάσεις (Metastases) υποδηλώνονται με το γράμμα M, που συνοδεύεται από υποσημείωση με τους αριθμούς 0 ή 1. Η υποσημείωση υποδηλώνει την απουσία ή την παρουσία μακρυσμένων μεταστάσεων (πίνακας Ι).

Πίνακας 1

Νέο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης Ca του πνεύμονα⁵

Πρωτοπαθής όγκος (T)

- | | |
|-----------------|--|
| T _x | Όγκος, που αποδεικνύεται με την παρουσία κακοήθων κυττάρων στις βρογχοπνευμονικές εκκρίσεις αλλά δεν απεικονίζεται ακτινολογικά ούτε είναι ορατός βρογχοσκοπικά, ή οποιοσδήποτε όγκος, που δεν είναι δυνατόν να αξιολογηθεί σε μια επαναξιολόγηση. |
| T ₀ | Δεν υπάρχει απόδειξη πρωτοπαθούς όγκου. |
| T _{is} | Καρκίνωμα «εν τω γεννάσθαι» (in situ). |
| T ₁ | Όγκος με μεγαλύτερη διάμετρο 3,0 εκατ. ή μικρότερη, που περιβάλλεται από πνεύμονα ή από σπλαγχνικό υπεζωκότα, χωρίς να διαπιστώνεται κατά τη βρογχοσκόπηση διήθηση κεντρικώς του λοβαίου βρόγχου* |
| T ₂ | Όγκος με μεγαλύτερη διάμετρο μεγαλύτερη των 3,0 εκατ. ή όγκος οποιοδήποτε μεγέθους, ο οποίος είτε διηθεί το σπλαγχνικό υπεζωκότα ή συνοδεύεται από ατελεκτασία ή από αποφρακτική πνευμονίτιδα, που εκτείνεται στην περιοχή της πύλης. Στη βρογχοσκόπηση το κεντρικό άκρο του όγκου, που μπορεί να γίνει αντιληπτό, πρέπει να βρίσκεται μέσα σε λοβαίο βρόγχο ή τουλάχιστον 2,0 εκατ. από το διχασμό της τραχείας. Αν συνυπάρχει ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτις, αυτή πρέπει να προσβάλλει λιγότερο από ένα ολόκληρο πνεύμονα. |
| T ₃ | Όγκος οποιοδήποτε μεγέθους με άμεση επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα (εδώ περιλαμβάνονται και οι όγκοι της κορυφής του πνεύμονα, που επεκτείνονται στο θωρακικό τοίχωμα superior sulcus tumors), στο διάφραγμα ή στο μεσοπνευμόνιο υπεζωκότα ή στο περικάρδιο, χωρίς προσβολή της καρδιάς, των μεγάλων αγγείων, της τραχείας, του οισοφάγου ή των σωμάτων των σπονδύλων ή όγκος του στελεχιαίου βρόγχου, που βρίσκεται σε απόσταση μικρότερη των 2,0 εκατ. από το διχασμό της τραχείας χωρίς να έχει καταλάβει το διχασμό. |

Γμήμια Χειρουργικής Θώρακος 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας

T₄ Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με διήθηση του μεσοθωρακίου ή προσβολή της καρδιάς των μεγάλων αγγείων, της τραχείας, του οισοφάγου, των σωμάτων των σπονδύλων ή του διχασμού της τραχείας ή με ανώπυξη κακοήθους πνευμονικού εξιδρώματος**

Προσβολή λεμφαδένων (N)

- N₀ Δεν υπάρχει μετάσταση, που να μπορεί να διαπιστωθεί, στους περιοχικούς λεμφαδένες.
- N₁ Μετάσταση ή κατ' ευθείαν επέκταση στους λεμφαδένες της περιβρογχικής ή της σύστοιχης πυλαίας περιοχής ή αμφοτέρων αυτών των περιοχών.
- N₂ Μετάσταση στους σύστοιχους μεσοπνευμόνιους λεμφαδένες και τους λεμφαδένες κάτω από το διχασμό της τραχείας.
- N₃ Μετάσταση στους αντίστοιχους μεσοπνευμόνιους λεμφαδένες, στους αντίστοιχους πυλαίους λεμφαδένες και στους σύστοιχους ή αντίστοιχους προσκαληνικούς ή υπερκλειδίους λεμφαδένες.

Μακρυσμένη μετάσταση (M)

- M₀ Μη (γνωστή, μακρυσμένη μετάσταση).
- M₁ Υπάρχει μακρυσμένη μετάσταση -να προσδιοριστεί η θέση ή οι θέσεις.

Ο ασυνήθης επιφανειακός όγκος οποιουδήποτε μεγέθους, του οποίου η διήθηση περιορίζεται στο βρογχικό τοίχωμα, ταξινομείται ως T₁, ακόμη και αν αυτή η διήθηση επεκτείνεται κεντρικώς του μεζονος βρόγχου.

Στις πλείστες περιπτώσεις το πνευμονικό εξίδρωμα, που αναπτύσσεται σε αρρώστους με Ca του πνεύμονα, οφείλεται στον όγκο. Υπάρχουν όμως οπωσδήποτε λίγοι άρρωστοι, στους οποίους η κυτταρολογική εξέταση του πνευμονικού υγρού (σε περισσότερα από ένα δείγματα) δεν διαπιστώνει την ύπαρξη κακοήθων κυττάρων, το υγρό είναι μη αιμορραγικό και δεν είναι εξίδρωμα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, στις οποίες αυτά τα στοιχεία και η κλινική κρίση υπαγορεύουν την αποψη ότι το πνευμονικό υγρό δε σχετίζεται με τον όγκο, ο όγκος του ασθενούς πρέπει να χαρακτηριστεί ως T₁ ή T₂ ή T₃, αφού αποκλεισθεί η ύπαρξη πνευμονικού υγρού ως στοιχείου σταδιοποίησης.

Από την ομαδοποίηση κοινών χαρακτηριστικών αυτών των παραμέτρων προκύπτουν στην πράξη επτά στάδια του Ca του πνεύμονα: το στάδιο του λανθάνοντος Ca και τα στάδια 0, I, II, IIIa, IIIb, και IV του κλινικώς αναγνωρίσιμου Ca (πίνακας 2). Η επιβίωση των αρρώστων διαφέρει από στάδιο σε στάδιο, οι ασθενείς όμως του αυτού σταδίου και του αυτού ιστολογικού τύπου εμφανίζουν περίπου την ίδια επιβίωση.

Πως γίνεται η σταδιοποίηση της νόσου σε ασθενή με διαγνωσμένο Ca του πνεύμονα.

Η σταδιοποίηση της νόσου ενός ασθενή με διαγνωσμένο Ca του πνεύμονα για να είναι ανατρίρητη πρέπει να στηρίζεται σε ιστολογικά ή κυτταρολογικά ευρήματα. Η κλινική όμως εξέταση βοηθάει το γιατρό να προβεί στον κατάλληλο παρακλινικό έλεγχο για να καταλήξει στη σταδιοποίηση της νόσου χωρίς άσκοπη απώλεια χρόνου.

Το λεπτομερές ιστορικό του αρρώστου δίνει πολύτιμες πληροφορίες. Συμπτώματα, τα οποία προέρχονται από ένα όργανο ή από ένα σύστημα, οδηγούν σε λεπτομερέστερη διερεύνηση του αντίστοιχου οργάνου ή συστήματος.

Τέτοια συμπτώματα είναι η επίμονη κεφαλαλγία ή ζάλη ή συμπτώματα δηλωτικής βλάβης του εγκεφάλου, το βράγχος της φωνής, που εγκαταστάθηκε πρόσφατα, και ο εντοπισμένος κυστικός πόνος.

Η αντικειμενική εξέταση πρέπει να είναι λεπτομερής. Τα συνηθέστερα ευρήματα της αντικειμενικής εξέτασης, τα οποία είναι δυνατόν να οφείλονται στον πρωτοπαθή όγκο ή σε μεταστάσεις, είναι το σύνδρομο Horner, το σύνδρομο άνω κοίλης, οι διογκωμένοι υπερκλειδίοι λεμφαδένες ή ατελεκτασία ενός λοβού ή ενός πνεύμονα, η ύπαρξη πνευμονικού ή περικαρδιακού υγρού, ο ίκτερος, η διογκωση του ήπατος και ο ψηλαφητός υποδόριος όζος.

Από τις παρακλινικές μη επεμβατικές εξετάσεις εκείνες, που κυρίως βοηθούν στη σταδιοποίηση είναι η ακτινογραφία του θώρακα, η υπολογιστική τομογραφία του θώρακα, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση του αίματος καθώς και οι λοιπές εξετάσεις ελέγχου της ηπατικής βιολογίας, το υπερηχογράφημα του ήπατος, η υπολογιστική τομογραφία της άνω κοιλίας, η υπολογιστική τομογραφία του εγκεφάλου και το σπινθηρογράφημα των οστών⁶⁻⁹. Η εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging MRI), σε ασθενείς με Ca του πνεύμονα δίνει πληροφορίες, που δεν διαφέρουν ουσιωδώς από τις πληροφορίες, που δίνει η υπολογιστική τομογραφία.

Από τις επεμβατικές μεθόδους εκείνες, που συμβάλλουν στη σταδιοποίηση του Ca του πνεύμονα, είναι η βρογχοσκόπηση, η μεσοθωρακοσκόπηση, η παρακέντηση της υπεζωκοτικής ή της περικαρδιακής κοιλότητας, η βιοψία των υπερκλειδίων ή των προσκαληνικών λεμφαδένων, η βιοψία υποδόριων όζων, η βιοψία μυελού των οστών, η βιοψία με βελόνη μαζών του ήπατος ή των επινεφριδίων, η θωρακοσκόπηση και η θωρακοτομή¹⁰⁻¹⁴.

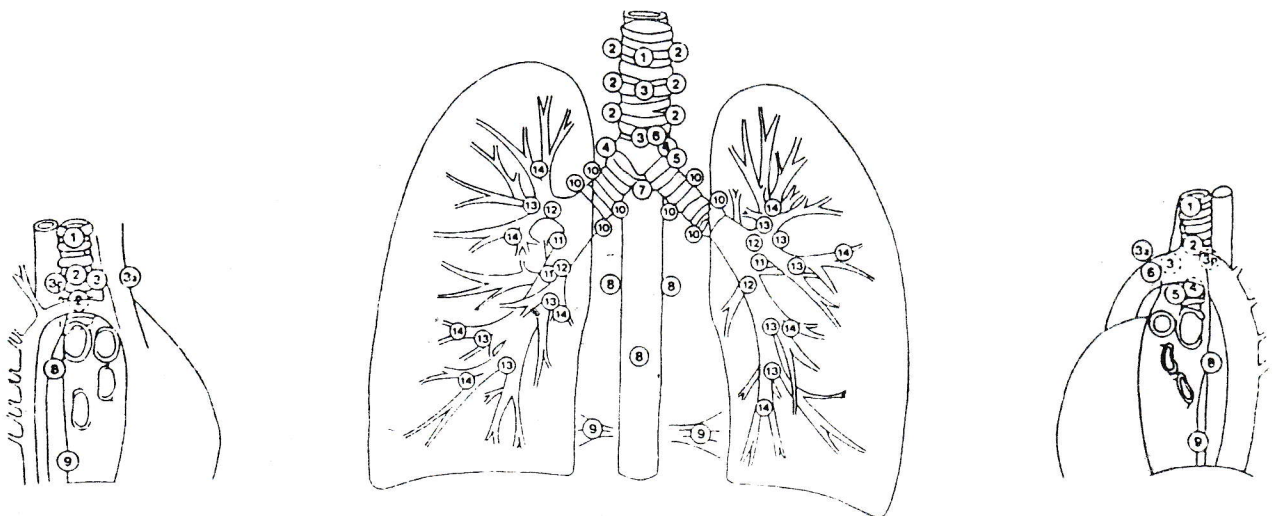
Τα ευρήματα της θωρακοτομής προσδιορίζουν επακριβώς όχι μόνον την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου, αλλά και την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η λήψη των λεμφαδένων για ιστολογική εξέταση δεν πρέπει να είναι τυχαία. Για διευκόλυνση του χειρουργού και για καλύτερη συνεννόηση χειρουργού και παθολογοανατόμου έχει σχεδιαστεί χάρτης¹⁵, που απεικονίζει τους λεμφαδένες του πνεύμονα και του μεσοπνευμόνιου (Σχ. 1). Ο χάρτης έχει γίνει δεκτός από την AJCC. Κατά την εγχείρηση ο χειρουργός λαμβάνει λεμφαδένες από την πύλη του πνεύμονα, τον πνευμονικό σύνδεσμο, την τραχειοβρογχική περιοχή και το μεσοπνευμόνιο. Κάθε λεμφαδένα τον χαρακτηρίζει με τον αντίστοιχο αριθμό του χάρτη των λεμφαδένων. Όλοι οι λεμφαδένες υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση.

Μ' αυτόν τον τρόπο συμπληρώνεται η σταδιοποίηση του Ca του πνεύμονα.

Πρέπει να σημειωθεί ότι για τον κάθε άρρωστο ο γιατρός πρέπει να επιλέγει από τις υπάρχουσες μη επεμβατικές και επεμβατικές μεθόδους εκείνες, που είναι προσφορότερες για το συγκεκριμένο άρρωστο. Προσφορότερη είναι εκείνη η μέθοδος, που συνδυάζει το μικρότερο κίνδυνο και τη μικρότερη ταλαιπωρία για τον άρρωστο με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και το μικρότερο οικονομικό κόστος.

Πίνακας 2
Στάδια της νόσου στο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης του Ca του πνεύμονα

<p>Λανθάνον καρκίνωμα T_x, N₀, M₀</p>	<p>Λανθάνον καρκίνωμα με βρογχοπλευρικές εκκρίσεις, που περιέχουν κακοήθη κύτταρα, αλλά χωρίς άλλη απόδειξη πρωτοπαθούς όγκου ή απόδειξη μετάστασης σε περιοχικούς λεμφαδένες ή μακρυσμένης μετάστασης.</p>
<p>Στάδιο 0 T_{is}, N₀, M₀</p>	<p>Καρκίνωμα «εν τω γεννάσθαι» (in situ).</p>
<p>Στάδιο I T₁, N₀, M₀ T₂, N₀, M₀</p>	<p>Όγκος, που μπορεί να χαρακτηριστεί ως T₁ ή T₂ χωρίς λεμφαδενική ή μακρυσμένη μετάσταση.</p>
<p>Στάδιο II T₁, N₁, M₀ T₂, N₁, M₀</p>	<p>Οποιοσδήποτε όγκος, που μπορεί να χαρακτηριστεί ως T₁ ή T₂ με μεταστάσεις μόνο στους περιβρογχικούς και τους σύστοιχους πυλαίους λεμφαδένες.</p>
<p>Στάδιο IIIα T₃, N₀, M₀ T₃, N₁, M₀ T₁, N₂, M₀ T₂, N₂, M₀ T₃, N₂, M₀</p>	<p>Όγκος, που μπορεί να χαρακτηριστεί ως T₃ χωρίς λεμφαδενική μετάσταση ή με μετάσταση, που περιορίζεται στους περιβρογχικούς, τους σύστοιχους πυλαίους και τους σύστοιχους μεσοπνευμόνιους λεμφαδένες. Επίσης περιλαμβάνονται όγκοι T₁ και T₂ με μεταστάσεις μόνο μέχρι τους σύστοιχους μεσοπνευμόνιους λεμφαδένες.</p>
<p>Στάδιο IIIβ Οποιοδήποτε T, N₃, M₀ T₄, οποιοδήποτε N, M₀</p>	<p>Οποιοσδήποτε όγκος περισσότερο εκτεταμένος από τον T₃ ή οποιοσδήποτε όγκος με προσβολή των υπερκλειδίων ή των αντίστοιχων μεσοπνευμόνιων λεμφαδένων ή οποιοσδήποτε όγκος με κακήθες πλευριτικό εξίδρωμα, αλλά χωρίς απόδειξη μακρυσμένης μετάστασης.</p>
<p>Στάδιο IV Οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε N, M₁</p>	<p>Οποιοσδήποτε όγκος με μακρυσμένη μεταστατική διασπορά</p>



- | | | |
|--|--|---|
| <p>1. Ανώτερο μεσοπνευμόνιο ή ανώτατο μεσοπνευμόνιο</p> <p>2. Παρατραχειακό</p> <p>3. Προτραχειακό
3α Πρόσθιο μεσοπνευμόνιο
3β Οπισθοτραχειακό ή οπίσθιο μεσοπνευμόνιο</p> <p>4. Τραχειοβρογχικό</p> | <p>5. Υποαορτικό ή του Βοταλλείου</p> <p>6. Παραορτικό (ανιούσης αορτής)</p> <p>7. Υπό την τρόπιδα</p> <p>8. Παραοισοφαγικό (κάτω από την τρόπιδα)</p> <p>9. Πνευμονικού συνδέσμου</p> | <p>10. Πυλαίο</p> <p>11. Μεσολόβιο</p> <p>12. Λοβαίο... άνω λοβού μέσου λοβού κάτω λοβού</p> <p>13. Τμηματικό</p> <p>14. Υποτμηματικό</p> |
|--|--|---|

Η σημασία της σταδιοποίησης στην κλινική πράξη

Τα δεδομένα της σταδιοποίησης και ο ιστολογικός τύπος του όγκου καθορίζουν κατά πόσον ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή του όγκου, σε ακτινοθεραπεία, σε χημειοθεραπεία ή σε συνδυασμό αυτών. Η συνεργασία του ειδικού παθολόγου ή του πνευμονολόγου με το χειρουργό θώρακος, τον παθολογοανατόμο, τον ακτινοθεραπευτή και τον κλινικό ογκολόγο είναι μεγάλης σημασίας για την ορθή αντιμετώπιση του αρρώστου. Γενικώς μπορεί να λεχθεί ότι η θεραπεία εκλογής των ασθενών με μη μικροκυτταρικό Ca του πνεύμονα είναι για το στάδιο 0, I και II η χειρουργική θεραπεία, για το στάδιο IIIa ο συνδυασμός χειρουργικής θεραπείας με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, για το στάδιο IIIβ η ακτινοθεραπεία και για το στάδιο IV η χημειοθεραπεία.

Ακόμα η σταδιοποίηση του Ca του πνεύμονα είναι απολύτως απαραίτητη για την ορθή πρόγνωση της νόσου. Το στάδιο, στο οποίο βρίσκεται η νόσος, όταν ο ασθενής προσέρχεται για πρώτη φορά στο γιατρό για την αρρώστια του, είναι ο κύριος παράγων, που καθορίζει την πρόγνωση. Παραδείγματος χάρη, οι ασθενείς του σταδίου I με μη μικροκυτταρικό Ca του πνεύμονα, που υποβάλλονται σε θεραπευτική εκτομή του όγκου, εμφανίζουν πενταετή επιβίωση περίπου 65%, ενώ του σταδίου IIIa 9% - 24%¹⁶.

Τέλος η σταδιοποίηση βοηθάει σημαντικά στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα, τα οποία προκύπτουν από την εφαρμογή διαφόρων θεραπευτικών πρωτοκόλλων επί ασθενών του αυτού σταδίου και του αυτού ιστολογικού τύπου, μπορούμε να οδηγηθούμε σε χρήσιμα συμπεράσματα για την αξία κάθε μορφής θεραπείας.

Staging of lung cancer and its significance in clinical practice

Theodosios Dosios M.D., F.A.C.S.

The new international TNM staging system of lung cancer established on 1985 is described. In this new staging system T is characterized as T_x or T₀ or T_{is} or T₁ or T₂ or T₃ or T₄ according to the size and location of the primary tumor. According to existence and location of nodal metastases N is characterized as N₀ or N₁ or N₂ or N₃. According to the absence or existence of distal metastases M is characterized as M₀ or M₁. Groups with common characteristics of these parameters and with similar survivals are combined into one occult and six clinically evident stages of lung cancer: 0, I, II, IIIa, IIIb and IV.

The data of clinical examination and of non invasive and invasive diagnostic methods determining the stage of lung cancer are described. Finally the significance of staging in clinical practice is discussed. Staging of lung cancer is mandatory so that the indicated therapy can be selected. The clinician who is familiar of staging lung cancer will be able to select appropriate staging procedures on each patient minimizing risk, discomfort and expense to the patient. Also staging is helpful in determining reasonable prognosis and analysing statistically the results of treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Denoix P.F.: Enquete permanente dans les centres anticancereux. *Bull. Inst. Nat. Hyg.* (Paris) 1946, 1:70-75.
- International Union Against Cancer (UICC), Committee on TNM Classification: Malignant Tumors of the Lung: Clinical Stage Classification and Presentation of Results. Geneva, UICC, 1966.
- Mountain C.F., Carr D.T., Anderson W.A.D.: A system for the clinical staging of lung cancer. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 1974, 120:130-39.
- American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting: Staging of Cancer 1977. Chicago, *American Joint Committee*, 1977, p. 59.
- Mountain C.F.: A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986, 89 (Suppl): 225-33.
- Breyer R.H., Karstaedt N., Mills S.A., Johnston A.S., Cordell A.R.: Computed tomography for evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer: correlation with surgical staging. *Ann. Thor. Surg.* 1984, 38:215-20.
- Daly B.D.T., Faling L.J., Pugatch, R.D., Jung-Legg Y., Gale M.E., Bite G., Snider G.L.: Computed tomography: An effective technique for mediastinal staging in lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984, 88:486-94.
- Ochsner A., DeBakey M.: Significance of metastasis in primary carcinoma of the lungs. *J. Thorac. Surg.* 1942, 11:352-58.
- Galluzzi S., Payne P.M.: Bronchial carcinoma. *Br. J. Cancer.* 1955, 9:511-19.
- Δόσιος Θ.: Η μεσοπνευμονιοσκόπησης. *Mat. Med. Greca* 1977, 5:107-9.
- Pearson F.G., Nelems J.M., Henderson R.D., Delaure N.C.: The role of mediastinoscopy in the selection of treatment for bronchial carcinoma with involvement of superior mediastinal lymph nodes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1972, 64:382-90.
- Ginsberg R.J., Rice T.W., Goldberg M., Waters P.F., Schmock B.J.: Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987, 94:673-78.
- Daly B.D.T., Faling L.J., Bite G., Gale M.E., Bankoff M.S., Jung Legg Y., Cooper A.G., Snider G.L.: Mediastinal lymph node evaluation by computed tomography in lung cancer. An analysis of 345 patients grouped by TNM staging, tumor size and tumor location. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987, 94:664-72.
- Nohl-Oser H.C.: Lymphatics of the lung. In *General Thoracic Surgery*, pp. 74-85, edited by T.W. Shields. Lea and

- Febiger, Philadelphia, 1972.
15. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S.: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1978, 76:832-39.
 16. Moores D.W.O., Miller S.J., Mc Kneally M.F.: Lung Cancer: A surgeon's approach. *Current Problems in Surgery.* 1987, 24:681-758.

Πολλαπλές οζώδεις και μικροοζώδεις σκιάσεις και στα δύο πνευμονικά πεδία

Χ. Ψαράκης, Ι. Αράνης, Δ. Κρητικός, Α. Μαυρομμάτης,
Αγγ. Ράπτη, Ουρ. Αναγνωστοπούλου

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

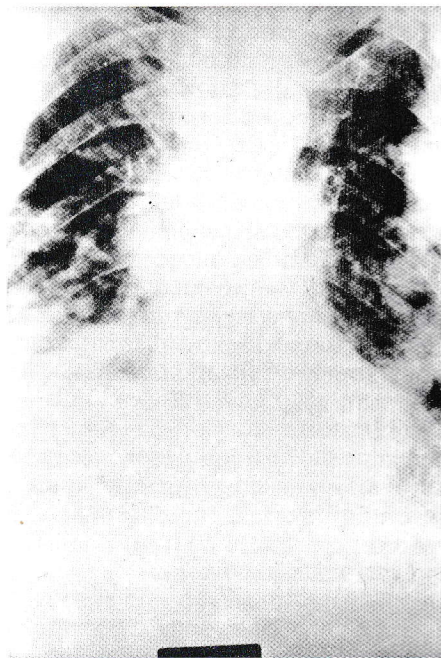
Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 79 χρονών, ο οποίος κατά την εισαγωγή του ανέφερε: καταβολή, αδυναμία, απώλεια βάρους, μεγάλη ανορεξία (χαρακτηριστικά απέχθεια προς το κρέας), βήχα παραγωγικό με βλεννοπυώδη απόχρεμψη, δύσπνοια στην κοπωση που συνεχώς επιδεινούνται το τελευταίο 6μηνο.

Συνήθειες και τρόποι ζωής: Συνταξιούχος υποδηματοποιός, καπνιστής 10-20 τσιγάρων ημερησίως από 60 χρόνια. Δεν πίνει από 10ετίας.

Ατομικό αναμνηστικό: 1. Γαστρεκτομή λόγω έλκους βολβού 12δακτύλου το 1962.

2. «Ηπατική ανεπάρκεια» διαγνωσμένη το 1968.

3. Το 1984 νοσηλεύτηκε στο ΝΝΘΑ για μια εβδομάδα λόγω πλευροδυνίας δεξιά και βγήκε με διάγνωση: Περιορισμένη ανενεργός πνευμονική ΤΒC και πρωτοπαθές σύμπλεγμα αριστερά.



Εικόνα 1

Από την 8η Κλινική του Ν.Ν.Θ.Α.
Διευθύντρια: Ουρ. Αναγνωστοπούλου

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Αναπνευστικό σύστημα:

— Επισκόπηση: εισολκή του στέρνου (θώραξ υποδηματοποιών) - κύφωση Σ.Σ. - περιορισμένη - Παραμόρφωση ΑΡ κλείδας.

— Κινητικότητα και των δυο ημιθωρακίων, περιορισμένη.

— Ψηλάφηση: Φωνητικές δονήσεις κ.φ.

— Επίκρουση: κ.φ.

— Ακρόαση: Ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος και στα δύο πνευμονικά πεδία - αραιοί μουσικοί ρόγχοι (ρεγχάζοντες και συρίττοντες).

Κυκλοφορικό σύστημα: Καρδιακοί τόνοι ρυθμικοί. Σφύξεις: 76/min ΑΠ = 125/80 mmHg-ΗΚΓ: κ.φ., οιδήματα κάτω άκρων (-) ηπατοσφαγητιδικό (-).

Πεπτικό σύστημα: Λεμφαδένες δεν ψηλαφώνται. Κυάνωση (-), πληκτροδακτυλία (-).

Γενική αίματος: Παρακλινικές εξετάσεις Hct = 35%, Hb = 11,2 gr%, Λευκά: 6.000/υυκ. Π = 50%, Η = 12%, ΜΜ = 13%, Λ = 25%, Αιμοπετάλια: 149.000/υυκ.

Γενική ούρων: EB = 1015, Λεύκωμα: όχι, Σάκχαρο: αρνητικό, Οξόνη: αρνητ., Χολερυθρίνη: αρνητική, Ουροχολινοδόχο: αρνητικό, Μικροσκοπική: χωρίς παθολογικά στοιχεία.

Σάκχαρο: 83 mgr%, ουρία: 45 mgr%, κρεατινίνη: 0.60 mgr%, K⁺: 3,6 mEq/lit, N⁺: 138 mEq/lit, χολερυθρίνη: 0,30.

Λεύκωμα ολικό: 8,2 gr%

Λευκωματίνη: 3,8 gr%

Σφαιρίνη: 4,4 gr%

Λ/Σ: 0,9

SGOT: 8 μον. SGPT: 9 μον.

Χρόνος προθρομβίνης: 12''/13''

AuAg Αρνητικό

Κυτταρολογική πτυέλων: Αρνητική

Πτύλεα για Koch: απλή αρνητική

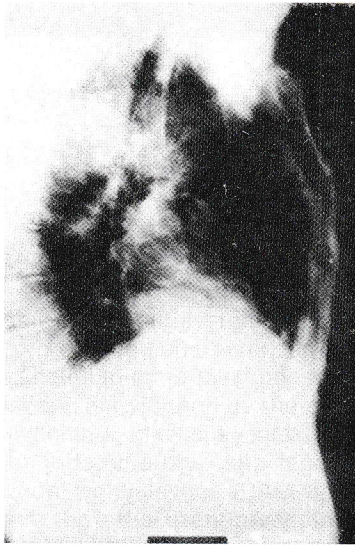
Καλλιέργεια: αναμένεται

PO₂: 62 mmHg, pH: 7,40, PCO₂: 38 mmHg

Mantoux: θετική 22 mm

Σπιρομέτρηση: FEV₁/FVC% 70%, FVC% 50% της προβλεπομένης.

Ακτινογραφία θώρακος: Διάσπαρτες οζώδεις και μικροοζώδεις σκιάσεις με ασαφές περίγραμμα κυρίως αριστερά, άνωση δεξιού ημιδιαφράγματος.



Εικόνα 2



Εικόνα 3



Εικόνα 4

3. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1. Μεταστατικό Ca πνεύμονα (πεπτικό, νεφροί, μαστός, θυρεοειδής).
2. Κυψελιδοκυτταρικό Ca πνεύμονα.
3. TBC
4. Λέμφωμα.

5. Βακτηριδιακές πνευμονίες.
6. Σαρκοείδωση.
7. Μυκητιάσεις.
8. Παρασιτικές νόσοι.
9. Κοκκιωμάτωση Wegener.

4. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

1. Πλήρης ακτινολογικός έλεγχος πεπτικού - ουροποιητικού.
2. Α/α απλή ήπατος - Scanning ήπατος. Αντιεχινοκοκκικά αντισώματα δερμαντιδ. Casoni.
3. Αξονική τομογραφία θώρακα και κοιλίας.
4. Βροχοσκόπηση - διαβρογχική βιοψία.
5. Επί αποτυχίας του - 4 - ανοιχτή βιοψία πνεύμονα ή βιοψία δια βελόνης υπό C.T. Scanning.

5. ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ:

α. Απλή ήπατος: Ευμέγεθες αποπιτανώμενο μόρφωμα στο ήπαρ (εχινόκοκκος ήπατος).

Scanning ήπατος: Χωροκατακτητική επεξεργασία ήπατος με κυστικούς χαρακτήρες. Σπληνομεγαλία.

Δεσμοαντίδραση Casoni: αρνητική.

Αντιεχινοκοκκικά αντισώματα: 1/600: θετικά.

β. Α/α στομάχου - 12δακτύλου. Αρνητικός έλεγχος του οισοφάγου, χειρουργημένος στόματος κατά Bilorth I με καλώς λειτουργούσα αναστόμωση.

Δεν παρατηρείται ελκωτική κρύπτη.

B.Y.: Δεν έγινε λόγω αδυναμίας του ασθενή.

Ενδοφλέβια πνευμογραφία: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Βαριούχος υποκλυσμός.

γ. Αξονική τομογραφία άνω - κάτω κοιλίας:

Εχορηγήθη σκιαγραφικό μέσο Gastrografin από του στόματος. Εγιναν τομές από τους θόλους των ημιαφραγμάτων μέχρι την ηβική σύμφυση.

Στο άνω τμήμα του ήπατος, τόσο στο δεξιό όσο και στον αριστερό λοβό του ήπατος, παρατηρείται κυστικό μόρφωμα μεγέθους 8,5 εκατ. με αποπιτανώσεις του τοιχώματος. Εντός του μορφώματος αυτού, παρέχεται η εντύπωση ύπαρξης μικροτέρων κύστεων, το πιθανώτερο πρόκειται για εχινόκοκκο κύστη του ήπατος. Στο κάτω τμήμα της κύστης αυτής και παρά την αορτή και την κάτω κοίλη φλέβα, παρατηρείται υπόπυκνος περιοχή με τρία πολύ μικρά κυστικά μορφώματα μεγέθους ολίγων χιλιοστών που δυνατό να αντιστοιχεί τμήμα της κύστεως αυτής προς τα κάτω. Πάντως στην περιοχή αυτή εάν πρόκειται για τμήμα της κύστεως, δεν παρέχεται η εντύπωση ότι αυτό περιβάλλεται και περιχαρακώνεται καλώς από κάψα. Η περιγραφείσα αυτή εχινόκοκκος κύστη, εκτείνεται από το άνω τμήμα του ήπατος μέχρι άνωθεν της πύλης του ήπατος.

Άλλο άξιο λόγου εύρημα δεν αναγνωρίζεται.

Συμπέρασμα: Το πιθανώτερο εχινόκοκκος κύστη (8,5 εκατ.) άνω τμήματος ήπατος. Τα ευρήματα που αφορούν το κυστικό μόρφωμα ακριβώς κάτωθεν της πύλης του ήπατος ήδη περιγράφησαν.

Αξονική τομογραφία θώρακα:

Παρατηρούνται πολλαπλά κυστικά μορφώματα σε αμφοτέρους τους πνεύμονες μέχρι μεγέθους 3cm.

Μερικά εξ αυτών εμφανίζουν λοβωτό περίγραμμα.

Το πιθανότερον πρόκειται για πολλαπλές εχινόκοκκους κύστεις. Εμφυσηματική κύστη έμπροσθεν της καρδιάς.

Συμπέρασμα: Το πιθανότερον πρόκειται για πολλαπλές εχινόκοκκους κύστεις του πνεύμονα μέχρι μεγέθους περίπου 3cm.

δ. Βρογχοσκόπηση: Λάρυγξ - τραχεία κ.φ.

Στην περιοχή της τρόπιδας στην είσοδο των στελεχιαίων παρατηρούνται λευκωπά μορφώματα μεγέθους ερεβίνθου ευκίνητα με σαφή όρια.

Λόγω της πιθανότητας πολλαπλών εχινόκοκκων κύστεων δεν προχώρησε η εξέταση.

6. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πολλαπλή εχινόκοκκίαση πνεύμονα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το αίτιο της εχινόκοκκίαςης είναι η εχινόκοκκος ταινία. Είναι μικρού τύπου σκώληκας της τάξης των κεστωδών, κύριος ξενιστής του οποίου είναι ο σκύλος ή ο λύκος και ενδιάμεσος διάφορα θηλαστικά όπως ο άνθρωπος, τα πρόβατα, τα βοοειδή, οι αίγες κ.λ.π.^{11,12}

Υπάρχουν δύο ποικιλίες της ταινίας. Η μορφή των ποιμένων - *pastoral* - η οποία είναι η πιο κοινή με συνηθέστερους ενδιάμεσους ξενιστές τα αιγοπροβατοειδή και η μορφή των δασών - *sylvatic* - πιο σπάνια με συνηθέστερους διάμεσους ξενιστές τον σκύλο ή τον ποντικό. Μεταξύ των δυο μορφών αυτών υπάρχουν διαφορές στα ακτινολογικά ή κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Η εχινόκοκκίαση, κύρια ο τύπος των ποιμένων (*pastoral*) ενδημεί στις Μεσογειακές χώρες, στην Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία και Αφρική. Ο τύπος των δασών παρατηρείται στον Καναδά και την Αλάσκα^{1,2}. Από άποψη συχνότητας εμφάνισης της νόσου, η Ελλάδα κατέχει υψηλή θέση. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες, το 1/3 σχεδόν των περιπτώσεων είναι παιδιά κάτω των 15 ετών¹³.

Η εχινόκοκκος ταινία αποτελείται: από την κεφαλή με τα άγκιστρα, από τον αυχένα και τον κορμό που αποτελείται από 2-5 προγλωττίδες.

Για να συμπληρώσει τον κύκλο εξέλιξής του το παράσιτο, απαιτούνται δύο ξενιστές: α) ο κύριος ξενιστής, στον οποίο αναπτύσσεται το ενήλικο παράσιτο π.χ. ο σκύλος, β) ο ενδιάμεσος ξενιστής, στον οποίο αναπτύσσεται η κυστική μορφή του παράσιτου π.χ. πρόβατο, άνθρωπος.

Η μόλυνση του ανθρώπου γίνεται είτε δι' επαφής με μολυσμένα σκυλιά είτε μετά από φάγωμα λαχανικών, φρούτων, ή λήψη νερού μολυσμένου με wάρια από τα περιττώματα του σκύλου. Από τα εισερχόμενα στο στόμαχο wάρια ελευθερώνονται, με τη δράση του υδροχλωρικού οξέος του γαστρικού υγρού, έμβρυα τα οποία μπαίνουν στην πυλαία κυκλοφορία και έτσι πρώτος σταθμός εγκατάστασης του παράσιτου είναι το ήπαρ (50-70%). Αρκετές φορές από το ήπαρ δια μέσου της κάτω κοίλης μεταφέρονται στην δεξιά κοιλία και από τις πνευμονικές φλέβες στους πνεύμο-

νες (20-28%) ή και σε άλλα όργανα π.χ. σπλην, νεφροί, εγκέφαλος, οστά^{11,10}.

Η πνευμονική εχινόκοκκος κύστη αναπτύσσεται κύρια στο πνευμονικό παρέγχυμα και σε 2-5% των περιπτώσεων στο μεσοθωράκιο, στην υπεζωκοτική κοιλότητα ή το διάφραγμα^{4,5}. Στον τόπο εγκατάστασης του εμβρύου σχηματίζεται η αποκαλούμενη «υδατίδα κύστη».

Η εχινόκοκκίαση πνεύμονα συνήθως είναι ασυμπτωματική, σπάνια όμως μπορεί να υπάρχει βήχας μη παραγωγικός και μικρές αιμοπτύσεις¹⁰.

Η ρήξη της εχινόκοκκου κύστης όμως εκδηλώνεται με θορυβώδη φαινόμενα. Στην περίπτωση που έχουμε ρήξη μέσα στο βρογχικό δένδρο εκδηλώνεται με παροξυσμικό βήχα, άφθονη υδαρή απόχρεμψη (υδρεμεσία — *Vomique*) μέσα στην οποία είναι δυνατόν να ανευρεθούν τμήματα του τοιχώματος της κύστης. Η ρήξη της κύστης στον υπεζωκότα συνοδεύεται με εκδηλώσεις υδροπνευμοθώρακα. Γενικά όμως ο μεγαλύτερος κίνδυνος από την ρήξη είναι η εκδήλωση αφυλακτικών φαινομένων, που μπορεί να φθάσουν μέχρι *Shock*¹¹.

Η διάγνωση θα στηριχθεί στα ευρήματα της ακτινογραφίας θώρακος και απλής ήπατος, στην αξονική τομογραφία θώρακα και άνω κοιλίας και σε ορισμένα άλλα εργαστηριακά ευρήματα.

Η συνήθης ακτινολογική απεικόνιση της εχινόκοκκου κύστης στον πνεύμονα είναι σκίαση ομοιογενής σφαιρική ή ωοειδής που περιβάλλεται από φυσιολογικό παρέγχυμα^{6,7}.

Σε ένα ποσοστό 20-30% οι κύστεις είναι πολλαπλές^{6,7}. Η διάμετρος κυμαίνεται από 10 εκ. και συνήθως βρίσκονται στο δεξιό κάτω πνευμονικό λοβό^{3,5}.

Ρήξη μπορεί να συμβεί μεταξύ εξωκύστης και περικύστης με αποτέλεσμα την είσοδο αέρα μεταξύ των δυο επιφανειών με τη δημιουργία του μηνίσκου^{3,6,7}. Η ρήξη της εχινόκοκκου κύστης στο βρογχικό δένδρο θα έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία υδραερικού επιπέδου, στην επιφάνεια του οποίου πολλές φορές επιπλέουν ράκη της κύστης δίνοντας την εικόνα του επιπλέοντος νούφαρου^{6,8}. Η εναπόθεση αλάτων στο τοίχωμα της κύστης είναι σπάνια⁹. Σπάνια είναι επίσης η εχινόκοκκίαση του μεσοθωρακίου⁹.

Τα υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα που θα βοηθήσουν στη διάγνωση είναι: η δερμοαντίδραση *Casoni*, η οποία είναι θετική σε 60-65% των ασθενών, ενώ έχει αρκετά υψηλά ποσοστά ψευδών θετικών αποτελεσμάτων (μέχρι 20%), η οροαντίδραση *Weinberg* με παραπλήσια αποτελέσματα, η αναζήτηση ειδικών αντιεχινόκοκκικών αντισωμάτων με θετικά αποτελέσματα 80-90% και ψευδώς θετικών 2%^{2,10}. Στο περιφερικό αίμα είναι δυνατόν να υπάρχει ηωσινοφιλία. Στην περίπτωση ρήξεως είναι δυνατόν να βρεθούν στα πτύελα σκώληκες και άγκιστρα.

Η θεραπεία της νόσου είναι κυρίως η χειρουργική. Στην πολλαπλή όμως εχινόκοκκίαση ή σε εκτεταμένες διαβρωτικές βλάβες η θεραπεία αυτή έχει 2% θνητότητα και παρά τις επανειλημμένες επεμβάσεις δεν προσφέρεται ίαση. Στις περιπτώσεις αυτές έχει ένδειξη η χημειοθεραπεία με τις βεζιμιδαζόλες (μεβενδαζόλη, φλουβουδαζόλη, αλβενδαζόλη).

Όπως αναφέρει ο Γ. Χαλεβελάκης¹² σε 4 περιπτώσεις πολλαπλής εχινόκοκκιάσης μετά από χορήγηση μεβενδαζόλης στις τρεις περιπτώσεις είχε αξιόλογα αποτελέσματα. Σε μια μελέτη της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Καρπάθιος και συν. 1985), χορηγήθηκε το φάρμακο σε 22 παιδιά με αξιόλογα αποτελέσματα.

Τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας είναι αλ-

ληλοσυγκρουόμενα. Οι μεγάλες διαφορές στα θεραπευτικά αποτελέσματα που απαντούνται στη διεθνή βιβλιογραφία αποδίδονται α) στον διαφορετικό βαθμό απορρόφησης και στη διαφοροποίηση της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου από ανθρώπου σε άνθρωπο, β) στην έλλειψη γενικά παραδεκτού σχήματος, γ) στη διαφορετική ευαισθησία των κύστεων (μέγεθος, ηλικία, εντόπιση).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Katz, Arnald M. and Pau C.T.: Echinococcus disease in the USA. *Am. J. Med.*, 25:759-770.
2. Finlayson D.M. and Fergus A.: Hydatid disease in Toronto. *Canal. Med. Ass. J.*, 88:1004-1009.
3. MachPhail, Jasper L. and Arora T.S.: Intrathoracic hydatid disease. *Dis. Chest* 52:772-781.
4. Borvie John.: Fifty Thoracic hydatid cysts. *Brit. J. Surg.* 50:268-287.
5. Barkov D.A.: Echinococcus of the diaphragm. *Khirurgia*, 35:89-93.
6. Bloomfield J.A.: Protean radiological manifestations of hydatid infestation. *Australasian Radiol.* 10:330-343.
7. Kegel, Richard F.C. and Fatemi A.: The ruptured pulmonary hydatid cysts. *Radiology* 76:60-64.
8. Fairfingher M.H.: Pulmonary hydatid disease: The signe of Camalote. *S. Afr. Med. J.* 23:723.
9. Jonathan: Owen M.: Hydatid disease in North Wales. *Brit. Med. J.* 1:1246-1253.
10. Sadriech M., Dutz W. and Navabpoor M.S.: Review of 150 cases of hydatid cysts of the lung. *Dis. Chest.* 52:772-781.
11. Μαθήματα Ειδικής Νοσολογίας: Γ. Δαΐκος.
12. Γ. Χαλεβελάκης: *Ιατρική*, Ιανουάριος 1987.

Διάχυτη πνευμονοπάθεια με επιδεινούμενη δύσπνοια

Σ. Λούβαρη, Φ. Χρήστου, Φ. Βλαστός, Ε. Παπαδάκης

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Παρούσα νόσος: Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 34 ετών, η οποία εισήχθη στην κλινική μας, για δύσπνοια στην ελαφρά κόπωση και βήχα ξηρό συνεχή, από ενός εξαμήνου περίπου, χωρίς πυρετική κίνηση.

Ατομικό και κληρονομικό ιστορικό: Ελεύθερα.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Κατοικεί στην Κορώνη Μεσσηνίας, είναι παντρεμένη, με δύο παιδιά 6 και 12 ετών, εργάτρια από παιδικής ηλικίας σε θερμοκήπιο μπανάνας, μη καπνίστρια.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ακρόαση πνεύμονος: Διάσπαρτοι μη μουσικοί ρόγχοι και εις τα δύο πνευμονικά πεδία, κυρίως στις βάσεις, με επίταση στο τέλος της εισπνοής.

Ψηλάφηση και επίκρουση πνεύμονος: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Μαστοί: Ψηλάφηση κ.φ. και λοιπά συστήματα χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Γ. αίματος: Ht: 47%, Hb: 14,9%, Λευκά 6400 (Πολ.

59%, Λεμ. 33%, Μον. 8%), ΤΚΕ 14 χιλ.

Γ. ούρων: κφ, Ουρία αιμ. 0,30mg%, Σακχ. αιμ. 1,27/0,30 mg% Χρον. προθρ. 62% CRP (-), Ra test (-), αντιπυρηνικά αντ. (-), Κύτταρα λύκου: (-).

Αυστραλιανό αντιγόνο: (-), πτύελα για β. Koch: (-) Mantoux: 20mm.

Λευκώματα ορού και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: κφ, αντιεχινοκ. αντισώματα (-).

Αέρια σώματος: PO₂ 100mmHg. PCO₂ 38mmHg, pH 7.36 και HCO₃ 21,1 meq/lit.

Ηωσινόφιλα πτυέλων: Αρνητικά.

Ηωσινόφιλα αίματος: Δεν ανευρέθησαν.

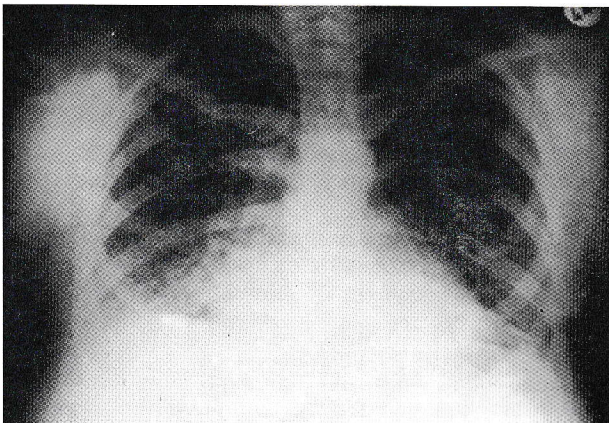
Ca αίματος: 8,7mg%, και P: 4.5mg%.

Κυτταρολογικές πτυέλων: 2-3 αρνητικές.

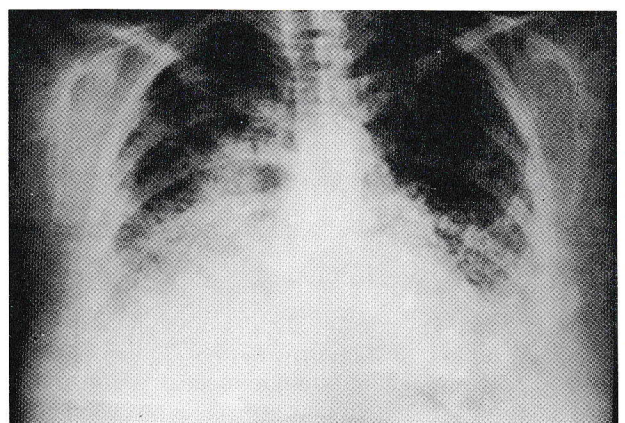
ΗΚΓ: διαταραχές επαναπολώσεως.

ECHO καρδιάς: Περικαρδιακό υγρό προσθίου και οπισθίου χώρου. Ανοσοσφαιρίνες αιμ. IgA, IgM, IgG σε φυσιολογικά επίπεδα.

Λειτουργικός έλεγχος πνευμόνων: VC 59% προβ., TLC 60% πρ., ITGV 62% πρ., RV 61% πρ., Raw κφ, και Tco 51% πρ. με Kco 70%πρ.



Εικόνα 1



Εικόνα 2

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ

Εικ. 1. Διάχυτες μικροζώδεις σκιάσεις άμφω με συρροή κατά τόπους και αύξηση καρδιακής σκιάς.

Εικ. 2. Διαχύτες μικροζώδεις σκιάσεις άμφω με ομοιογενή σκίαση στη βάση του δεξιού πνευμονικού πεδίου (πλευριτική συλλογή).

5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μεταστατικό καρκ. πνεύμονος: υπερ: Η α/α θώρακος και η κλινική εικόνα της κατά - η απουσία γνωστής πρωτοπαθούς εστίας σε άλλα όργανα (ιστορικό-κλινική εξέταση).

Βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα: υπερ + /η διάρκεια της νόσου και η α/α εικόνα του θώρακος κατά - τα αέρια αίματος.

Φυματίωση: υπερ - η θετική Mantoux (20 χιλ.) κατά - η κλινική εικόνα και η αρνητική πτυέλων για β. Koch.

Διάμεσος πνευμονία: υπερ - η α/α εικόνα του θώρακος κατά - η διάρκεια της νόσου και η κλινική της εικόνα.

Σαρκοείδωση: υπερ - η α/α εικόνα του θώρακος κατά - η αρνητική Mantoux και η περικαρδίτις.

Εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτις: υπερ - η α/α εικόνα θώρακος κατά - το ιστορικό η διάρκεια της νόσου και η μη απάντηση στα κορτικοειδή (είχαν δοθεί για αρκετές μέρες).

Κολλαγόνωση: υπερ - η α/α εικόνα θώρακος κατά - ο αρνητικός κολλαγονικός έλεγχος.

Λέμφωμα: υπερ - η διάρκεια της νόσου, κατά - η μη ύπαρξη αδένων ή διόγκωση σπληνός ήπατος.

Πνευμονοκονίωση: κατά - το αρνητικό ιστορικό και η εντόπιση των αλλοιώσεων.

Κρυπτογενής ινωδοποιός κυψελιδίτις: υπερ - η κλινική εικόνα και η α/α εικόνα του θώρακος και κατά - η εντόπιση και τα αέρια αίματος.

Αγγειίτιδες: υπερ - α/α εικόνα του θώρακος και κατά - η μη εμφάνιση εκδηλώσεων από άλλα συστήματα ή αιμοπτώσεις.

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1. Βρογχοσκόπηση και διαβρογχική βιοψία + κυτταρολογική εξέταση πτυέλων.
2. Scanning θυρεοειδούς - οστών - σπλάγχχνων
3. ΩΡΛ εξέταση - (οπίσθιος ρινοφάρυγγας).
4. Γυναικολογική εξέταση + υπέρηχο ωοθηκών
5. CT θώρακος και κοιλίας
6. Παρακέντηση περικαρδίου για κυτταρολογική και καλλιέργεια υγρού.
7. Ιζηματίνες - ψυχοσυγκολλητίνες.
8. Ερευνητική θωρακοτομή.

7. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στην περίπτωση μας έχουμε μια ασθενή νεαρής ηλικίας, με κύριο σύμπτωμα την έντονη δύσπνοια στην ελαφρά κόπωση, χωρίς διακυμάνσεις στο χρόνο και μια ακτινολογική εικόνα με σχετικά μικρούς πνεύμονες και διάχυτες μικροζώδεις σκιάσεις που δεν είναι όμως κεχροειδής απεικόνιση.

Στο ιστορικό της ασθενούς δεν αναφέρεται επαφή με ουσίες που προκαλούν εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα, ούτε με ουσίες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση πνευμονοκονιώσεων, γιατί απομακρυνόμαστε από αυτές τις δύο διαγνώσεις.

Ο αρνητικός κολλαγονικός έλεγχος εξάλλου και η στασιμότητα της α/α εικόνας του θώρακος στην πάροδο του χρόνου απομάκρυνε τη σκέψη από την κολλαγόνωση αλλά κυρίως από τη διάμεσο πνευμονία. Επίσης η αγγειίτις δεν θεωρήθηκε πιθανή λόγω απουσίας εκδηλώσεων από άλλα όργανα (π.χ. νεφρά, γαστρεντερικό ή αιμοπτώσεων). Η εντόνως θετική Mantoux (20 χιλ.) και η ύπαρξη περικαρδιακού υγρού ελαχιστοποιούν την πιθανότητα σαρκοειδώσεως. Η διάχυτη πνευμονική ίνωση είναι μια άλλη σκέψη που θεωρείται όμως πολύ λίγο πιθανή και μόνον με τη μερική πίεση του O₂ στο αρτηριακό αίμα (PO₂ 100 mmHg) της ασθενούς.

Η μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PO₂), θέτει σε αμφιβολία και άλλες διαγνώσεις, όπως το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα, σε τελικό στάδιο λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση διασπορά και αρκετές άλλες που εμφανίζουν υποξαιμία, δεν αποκλείει όμως την αιματογενή διασπορά από μεταστάσεις άλλου οργάνου.

Με τη γυναικολογική εξέταση, την ΩΡΛ εξέταση και το Scanning θυρεοειδούς αρνητικές για παθολογικά ευρήματα και μη αποδεχόμενη η ασθενής την βρογχοσκόπηση, απεφασίσθη ερευνητική θωρακοτομή, η οποία και έγινε.

Σύμφωνα με τους θωρακοχειρουργούς οι πνεύμονες εμφάνιζαν διάσπαρτες σκληρύνσεις, υπήρχε δε περικαρδιακό υγρό, γιατί έγινε διάνοιξη της περικαρδιακής κοιλότητας και αφαίρεση τμήματος περικαρδίου.

Ελήφθησαν ιστοτεμάχια (εκ του πνεύμονος του περικαρδίου και του υπεζωκότα), για ιστολογική και καλλιέργεια για β. Koch. Από την απλή εξέταση για β. Koch το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό.

Τα αποτελέσματα όμως της ιστολογικής ήταν αμφίβολα, λόγω αλλοιώσεων στο υλικό από μεγάλη καθυστέρηση στην παραπομπή του στο εργαστήριο, (λάθος).

Ενώ η ασθενής έχει προγραμματισθεί για αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας, απεφάσισε να εξέλθου του νοσοκομείου οικιοθελώς με αντιφυματική αγωγή και κορτικοειδή.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Μετά από ενάμιση περίπου μήνα επανήλθε με επιδεινωμένη την κλινική της εικόνα (δύσπνοια ηρεμίας, βήχα με βλενώδη αποχρέμψη και απώλεια βάρους, περί τα 6Kg) καθώς και συλλογή πλευριτικού υγρού δεξιά, μετά την παρακέντηση του οποίου η κυτταρολογική έδειξε αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονος.

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αδενοκαρκινώματα του πνεύμονα παρουσιάζονται συνήθως σαν περιφερικές πνευμονικές μάζες, που παραμένουν ασυμπτωματικές μέχρις ο όγκος να

μεγαλώσει. Εισχωρούν δε στα αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, νωρίς κατά την εξέλιξή τους και δίνουν μεταστάσεις προτού η πρωτοπαθής εστία δημιουργήσει συμπτώματα.

Ιστολογικά θεωρούνται μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα, τα οποία ανέπτυξαν τα εκκριτικά χαρακτηριστικά τους. Η πιο συχνή τους έκκριση είναι η βλέννα. Εξάλλου ο Διεθνής Οργανισμός Υγείας (WHO), έχει αναγνωρίσει τέσσερις κατηγορίες αδενοκαρκινωμάτων: τα σωληνοειδή, τα θηλώδη, τα συμπαγή με βλέννη και τα βρογχοκυψελιδικά¹.

Τα αδενοκαρκινώματα παρουσιάζονται συνήθως σε μη καπνιστές και ο χρόνος διπλασιασμού τους είναι γύρω στους 6 μήνες².

Όσον αφορά την εμφάνισή τους σε ουλές ο Fishman συμπεραίνει ότι μερικά περιφερικά αδενοκαρκινώματα αναπτύσσονται σε ουλές, ενώ άλλα τις δημιουργούν.

Η βοήθεια του CT στο διαχωρισμό των κακοήθων από τους καλοήθεις όζους στον θώρακα είναι αμφισβητήσιμη. Αν και στο CT εμφανίζονται οζίδια μη ορατά στις συνηθισμένες ακτινογραφίες θώρακος και τομογραφίες, πολλές φορές αυτά ήταν κατά την αφαίρεσή τους καλοήθη κοκκιώματα³.

Η κυτταρολογική εξέταση των πτυέλων, δίνει θετικά αποτελέσματα στο 80% περίπου των κεντρικών αλλοιώσεων και μόνο στο 50% των περιφερικών.

Επίσης και η διαβρογχική βιοψία με βελόνα δίνει πολλές φορές ικανοποιητικό υλικό από περιφερικές παρεγχυματικές αλλοιώσεις. Άλλοι δε προτιμούν τη διαδερμική οδό με βελόνα για τη λήψη υλικού περιφερικά⁴.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) με καλύτερες απεικονίσεις κυρίως των αγγείων από το CT, αποφυγή των αλλεργιών στο φάρμακο αντιθέσεως και της εκθέσεως στην ακτινοβολία, λόγω της περιορισμένης χρήσης της, χρειάζεται μεγαλύτερη πείρα για εξαγωγή συμπερασμάτων⁵.

Η υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια πιο συχνή κατά Fishman στα αδενοκαρκινώματα κατά Murray ανευρίσκεται κατά 38% στα πλακώδη, κατά 30% στα αδενοκαρκινώματα κατά 32% στα αδιαφοροποίητα και καθόλου στα oat cells.

Εξάλλου αν και η αυξητική ορμόνη είναι η πλέον σχετιζόμενη με τα αδενοκαρκινώματα, οι όγκοι αυτοί παράγουν και άλλες ορμόνες όπως την ACTH, την Calcitonin και γοναδοτροπίνες¹.

Όσον αφορά τις μεταστάσεις, τα αδενοκαρκινώματα έχουν ειδική ικανότητα ανάπτυξης στο ΚΝΣ όπου ευρέθησαν σε περισσότερο από το 50% των αρρώ-

στων. Στο 12% δε των ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα από τον πνεύμονα μόνο ο εγκέφαλος είχε προσβληθεί. Ενα δε είδος θηλώδους αδενοκαρκινώματος εμφανίζεται υπό τον υπεζωκότα, ομοιάζει με μεσοθηλίωμα και έχει ταχεία θανατηφόρα εξέλιξη¹.

Από τους καρκινικούς δείκτες το CEA ανευρίσκεται στο 68% περίπου των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα αλλά και σε καπνιστές, σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα και γαστρεντερικές παθήσεις. Εν τούτοις αυξημένες τιμές στον ορό των πασχόντων από πλακώδη και αδενοκαρκινώματα θεωρείται ότι αποτελούν κακό προγνωστικό σημείο².

Τα αδενοκαρκινώματα ανήκουν στα μη μικροκυτταρικά και με την υπαγωγή τους στο σύστημα TNM, τα του 1ου σταδίου (T₁, N₀M₀, T₂N₀M₀, T₁N₁M₀) χειρουργούνται όπως και του 2ου σταδίου (T₂M₁M₀), αν και έχουν χειρότερη πρόγνωση και του 1ου σταδίου μαζί με τα μεγαλοκυτταρικά. Του 3ου σταδίου πολύ λίγες περιπτώσεις (στην T₃) μπορούν να θεωρηθούν χειρουργήσιμες.

Παρηγορητική ακτινοθεραπεία συνιστάται στα μη μικροκυτταρικά σε εκτεταμένη νόσο με μεταστάσεις στα οστά, στον εγκέφαλο και στους οφθαλμούς.

Ετσι η ακτινοθεραπεία παραμένει η καλύτερη λύση για ανεγχείρητα NSCLC χωρίς μεταστάσεις και μεγάλες δόσεις για καλύτερο τοπικό έλεγχο, όπως και μετά την εγχείρηση σε ατελή αφαίρεση η λόγω N₁N₂ με καλό λειτουργικά πνεύμονα και καλή γενική κατάσταση (performance status)².

Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με αμφίβολη βελτίωση της επιβίωσης, επιπλοκές και κόστος στον άρρωστο, περιορίζεται σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση με λίγο ή καθόλου χάσιμο βάρους, ή για πειραματικές μελέτες.

Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας φαίνεται ο καλύτερος σε περιορισμένα και ανεγχείρητα NSCLC. Δίνεται συνήθως χημειοθεραπεία προ της ακτινοθεραπείας και λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν η τοξικότης στα διάφορα όργανα (π.χ. καρδιά, πνεύμονες, οισοφάγος)².

Η βοηθητική χημειοθεραπεία εξάλλου ενώ φαίνεται ότι δεν προσθέτει πολλά σε εγχ/σμένα NSCLC, τελυταία τα σχήματα με cisplatin φαίνονται να βελτιώνουν την επιβίωση σε αδeno - και μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα μετά τη χειρουργική εξαίρεση².

Τέλος ο ρόλος της ανοσοθεραπείας με τη μορφή της interleukin-2 σε συνεχή χορήγηση ή σε συνδυασμό με άλλα, χρειάζεται περισσότερο πρακτική και πείρα⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fishman A.P.: Pulmonary Diseases and Disorders. II edition 1988, 1921-24.
2. Murray J.F. and Nadel J.A.: Textbook of Respiratory Medicine, W.B. Saunders C. 1988, (2): 1174-1250.
3. Khouri N.F. et al: The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis and management. *Chest* 1988, (91): 128-133.
4. Santiago S.M. et al: Aspiration lung biopsy with ultrathin needles. *Respiration* 1986, (50):97-101.
5. Musset D. et al: Primary lung cancer staging: Prospective comparative study of MR imaging with CT. *Radiology* 1986, (160): 607-11.
6. West W.H. et al: Constant - infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N. Engl. J. Med.* 1987 (316): 898-905.

Νομισματοειδής σκίαση δεξιού πνεύμονα σε ασθενή με πυρετό και ανώδυνη διαλείπουσα αιματοουρία

Γ. Δρακωνάκης, Αικ. Χανιώτου, Αν. Δαμιανός, Γ. Βαρουχάκης και Γ. Παπαδάκης

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ανδρας, ηλικίας 55 ετών, προσέρχεται στο Νοσοκομείο για άλγος στο δεξιό ημιθώρακιο από 6μήνου, πυρετό μέχρι 38° C. Ιδιαίτερα κατά τις νυχτερινές ώρες από 10ημέρου, αιμωδία και ανώδυνη μακροσκοπική αιματοουρία.

Ο ασθενής είναι καπνιστής, 50 τσιγάρων ημερησίως και έχει βήχα και απόχρεμψη από 10ετίας περίπου, χωρίς μεταβολή των χαρακτήρων αυτών. Δεν αναφέρει αιμόπτυση, καταβολή δυνάμεων ή απώλεια βάρους. Είναι μηχανικός σε καράβια, συνταξιούχος, ενώ από το ατομικό του αναμνηστικό, αναφέρεται πνευμονία σε νεαρά ηλικία και χειρουργική αφαίρεση λίθου στο αριστερό νεφρό προ 18 ετών.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Κατά την επισκόπηση δεν διαπιστώθηκε ωχρότητα, κυάνωση, πληκτροδακτυλία Α.Π.: 130 mmHg/80 mmHg, Σφύξεις: 80/min. Ακρόαση θώρακα: λίγοι ρεγχάζοντες και συρίπτοντες αμφοτερόπλευρα, εισπνευστικοί και εκπνευστικοί. Καρδιακοί τόνοι: ευκρινείς - φυσιόμενα: δεν ακούγονται. Λεμφαδένες: αψηλάφητοι. Κοιλία: Ελεύθερη ευρημάτων.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Γενική αίματος: Ht = 41%, Hb = 13,3 gr/dl, Ερυθρά = 4.300.000 κκχ, ΔΕΚ = 0,7%, Λευκά = 12.600 κκχ (Π = 68%, Η = 8%, Λ = 18%, ΜΜ = 6%), ΤΚΕ = 77 mm.

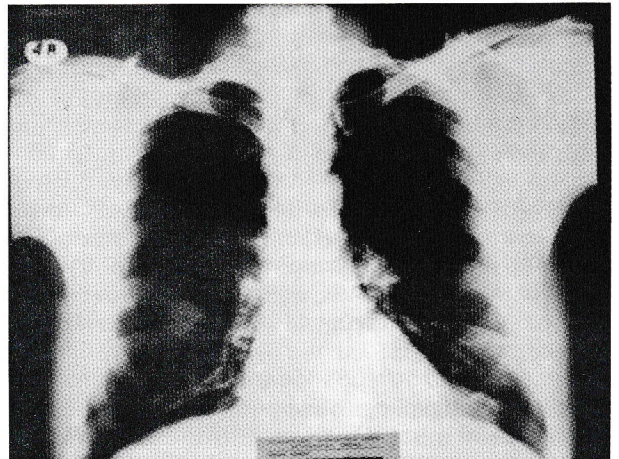
Γενική ούρων: Ε.Β. = 1024, Αντίδραση = όξινη, Λεύκωμα = (-), Σάκχαρο = (-), Hb = ++, Χολοχρωστικές = (-), Πυοσφαίρια = 0-3 κοπ, Ερυθρά = 3-6 κοπ, Επιθηλιακά κύτταρα = σπάνια, Βλέννη = λίγη.

Βιοχημικός έλεγχος: Ουρία = 20 mg/dl, Κρεατινίνη = 0,8 mg/dl, Na⁺ = 139 meq/l, K⁺ = 4,2 meq/l, Σάκχαρο = 86 mg/dl, Λευκωματίνες = 3,7 g/dl, Ολικές πρωτεΐνες = 6,7 G/dl, SGOT = 16 u/l, SGPT = 17 u/l, ALP = 70 u/l, γGT = 14 u/l, LDH = 127 u/l, CRP = 60 u/l, Χολερυθρίνη ολική = 0,6 mg/dl, Χολερυ-

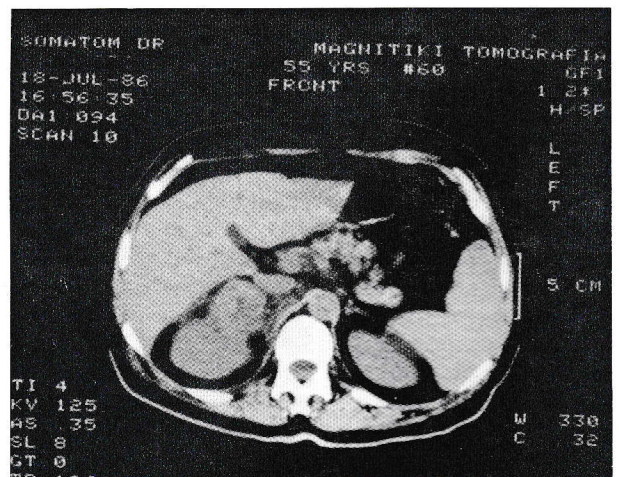
θρίνη άμμεση = 0,2 mg/dl.

Κορτιζόλη αίματος: 8,84 μg/100 ml.

Κυτταρολογικές πτυέλων (3) = αρνητικές, Δερμοαντίδραση Mantoux = (-), Spirometrisis (χωρίς βρογχοδιαστολή): VC = 2.050 cc, FEV₁ = 1.400 cc, FEV₁/VC = 68%, (μετά βρογχοδιαστολή): VC = 2.300, cc. FEV₁ = 1.600 cc.

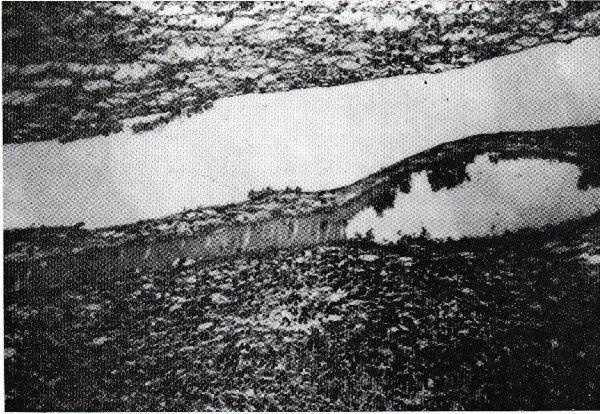


Εικόνα 1

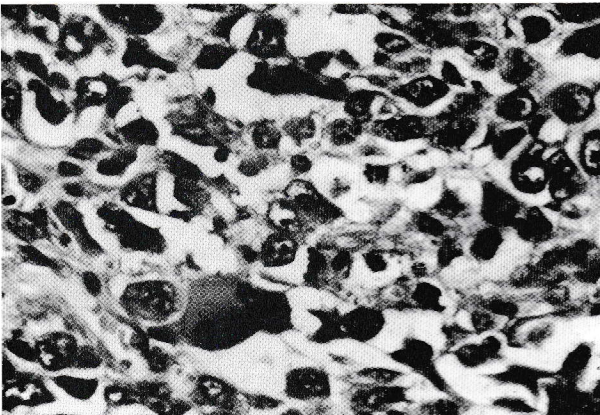


Εικόνα 2

Σημανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο Γ Πνευμονολογικό Τμήμα



Εικόνα 3



Εικόνα 4

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΑ

Ανάγνωση ακτινογραφίας θώρακα (Εικ. 1): Υπερδιαύγαση αμφοτερόπλευρων των πνευμονικών πεδίων. Νομισματοειδής σκίαση δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου, διαμέτρου 2,5-3,0 cm.

Ανάγνωση αξονικής τομογραφίας κοιλίας (Εικ. 2): Συμπαγής μάζα δεξιού επινεφριδίου.

Ανάγνωση ιστολογικής εικόνας (Εικ. 3): Μεγέθυνση της ιστολογικής βλάβης του δεξιού επινεφριδίου χ 40 μετά την εξαίρεση.

Ανάγνωση ιστολογικής εικόνας (Εικ. 4): Στο άνω τμήμα της εικόνας, φαίνεται η ιστολογική εικόνα της νεοπλασματικής εξεργασίας, ενώ στο κάτω τμήμα, υγιής φλοιός επινεφριδίου.

5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1. Πρωτοπαθές νεόπλασμα πνεύμονα.
2. Μεταστατικό νεόπλασμα.
3. Φυμάτωμα.
4. Μυκήτωμα.
5. Εχινόκκοκος επιμολυνθείς.

6. Ρευματικός όζος.
7. Πλασματοκύττωμα.
8. Κοκίωμα Χ.
9. Αρτηριοβλεφώδης επικοινωνία.

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1. Κυτταρολογικές εξετάσεις πτυέλων (3) = αρνητικές.
2. Πτύελα για β-Koch και μύκητες = αρνητικά.
3. Αξονική τομογραφία θώρακα και κοιλίας = Παρατηρείται συμπαγής μάζα, διαμέτρου 2 cm στο κάτω δεξιό πνευμονικό πεδίο. Μεσοθωράκιο: ελεύθερο. Μάζα καταλαμβάνουσα το δεξιό επινεφρίδιο, συμπαγούς υφής, διαμέτρου 2 cm. Πύελος, ήπαρ, πάγκρεας, νεφροί, σπλην: κ.φ. Δεν παρατηρούνται διογκωμένοι λεμφαδένες, λαγόνιοι ή παραορτικοί.
4. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου: κ.φ.
5. Σπινθηρογράφημα οστών: κ.φ.
6. Διαθωρακική βιοψία
7. Διαδερμική βιοψία επινεφριδίου (υπό τον έλεγχο αξονικού τομογράφου).

Ο ασθενής μετέβη στην Αγγλία, για θωρακοτομή. Προηγήθηκε υπερηχογράφημα κοιλίας και στη συνέχεια έγινε κατευθυνόμενη διαδερμική βιοψία δεξιού επινεφριδίου με τη βοήθεια αξονικού τομογράφου, που έδειξε μικρά τεμάχια επινεφριδιακού φλοιού, χωρίς κακοήθη κύτταρα. Κατόπιν αυτού ο άρρωτος παρουσίασε για μερικές μέρες επίταση της αιματουρίας.

Εγινε ερευνητική θωρακοτομή. Διαπιστώθηκε: περιφερική μάζα στο κορυφαίο τμήμα του δεξιού κάτω λοβού. Δεν υπήρχαν διογκωμένοι λεμφαδένες. Εγινε τμηματική εκτομή, της οποίας η ιστολογική εξέταση και ο ιστοχημικός έλεγχος, έδειξε αδιαφοροποίητο καρκίνωμα μάλλον μεταστατικής προέλευσης.

Ο ασθενής επανεισάγεται στη κλινική μας, ένα μήνα μετά τη θωρακοτομή με πυρετό 39° C από 25νθημέρου και αιματουρία.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, έχουμε: Γενική αίματος: Ht = 26,9%, Hb = 8,3 gr/dl, Ερυθρά = 3.000.000 κκχ (Υποχρωμία ++, Ανισοκυττάρωση = +, Ποικιλοκυττάρωση = +), Λευκά = 28.000 κκχ (Π = 8%, Η = 1%, Λ = 8%, ΜΜ = 3%), ΤΚΕ = 139 mm, ΔΕΚ = 1,7%, Γενική ούρων: Ε.Β. = 1010, Αντίδραση = όξινη, Λεύκωμα (-), Σάκχαρο = (-), Hb = (+), Πυοσφαίρια = 0-3 κοπ, Ερυθρά = 5-10 κοπ, Επιθηλιακά κύτταρα = σπάνια, Κρύσταλλοι = (-), Κύλινδροι = (-), Βλέννη = λίγη, Χολοχρωστικές = (-), Βιοχημικός έλεγχος: Ουρία = 4 mmol/l, Κρεατινίνη = 71,2 mmol/l, Na⁺ = 137 mmol/l, K⁺ = 4,1 mmol/l, Σάκχαρο = 5,39 mmol/l, SGOT = 8,2 u/l, SGPT = 8,8 u/l, ALP = 62,2 u/l, γGT = 28,4 u/l, Χολερυθρίνη ολική = 0,55 mg/dl, Χολερυθρίνη άμμηση = 0,26 mg/dl, Fe ορού = 5,4 mol/l (Φ.Τ. = 10,7-26,8), IBC = 45 mmol/l, Mayer κοπράνων = (-), Καλλιέργεια ούρων = στείρα, Καλλιέργεια πτυέλων για μύκητες = (-), Laveran = (-), Wright = (-), Widal = (-), Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: Αλβουμίνες = 40,5%, α₁ = 10,86%, α₂ = 18,10%, β = 17,49%, γ = 13,7%.

Εγινε νέα αξονική τομογραφία κοιλίας, η οποία α-

ποκάλυψε διπλασιασμό του όγκου του δεξιού επινεφριδίου.

Ο ασθενής μεταγγίσθηκε και οδηγήθηκε στο χειρουργείο, για επινεφριδεκτομή. Στο πόρισμα της ιστολογικής εξέτασης, γίνεται λόγος για συμπαγή περιγράφο όγκο, βάρους 225 gr, με διάχυτη ανάπτυξη ποικιλομόρφων νεοπλασματικών κυττάρων, που στην ανοσοϊστοχημική μελέτη αποδείχθηκαν έντονα θετικά στην EMA, και αρνητικά στην Ενεάση και στο S 100. Στο συμπέρασμα του πορίσματος αυτού, εκτιμάται ότι πρόκειται για μεταστατικό καρκίνωμα του επινεφριδίου, πιθανώς από βρογχογενές καρκίνωμα γιγαντοκυτταρικού τύπου.

Παρά το γεγονός ότι το βρογχογενές καρκίνωμα είναι δυνατόν να δώσει μετάσταση στο επινεφρίδιο (30%), το σύνηθες είναι η απουσία ενοχλημάτων από την μεταστική εστία που συνιστά εύρημα κατ' εσχολήν νεκροτομικό. Παράλληλα, το μικρό μέγεθος της πνευμονικής σκίασης, η παραμονή του πυρετού, η ταχεία εξέλιξη της βλάβης του επινεφριδίου, η ταχεία επιδείνωση του αρρώστου, παρά τη χορήγηση όχι σε τακτό χρονικό διάστημα εξαιτίας της διαταραχής των λευκών, έξι (6) σχημάτων Platinol 180 mg και Velbe 10 mg, υποσημαίνουν σαν πιθανότερη διάγνωση, το καρκίνωμα του επινεφριδίου με πνευμονική μετάσταση.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του φλοιού των επινεφριδίων (Φλοιό Επινεφριδικό Καρκίνωμα) αποτελεί ένα από τα σπανιότερα είδη κακοήθους νεοπλασματος στον άνθρωπο. Προσβάλλονται δύο (2) άτομα στο ένα εκατομμύριο⁴. Στην Ελλάδα έχουν ανακοινωθεί μέχρι στιγμής πέντε (5) περιστατικά⁵.

Το ΦΕΚ μπορεί να είναι ορμονοπαραγωγό (συχνότερα), ή ορμονικά αδρανές, απ' όπου θα εξαρτηθεί και η κλινική εικόνα. Στα πρώτα, η συχνότητά τους ελαττώνεται με την αύξηση της ηλικίας, σε αντίθεση με τα μη ορμονοπαραγωγά.

Προσβάλλονται όλες οι ηλικίες, από έξι (6) μηνών μέχρι εβδομήντα δύο (72) ετών. Δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη, σε ποιά φυλή και σε ποιο φύλο, απαντάται περισσότερο. Πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cushing και του συνδρόμου αρρενοποίησης που προκαλεί το ΦΕΚ όταν είναι ορμονοεκκριτικό, είναι πλέον εμφανείς στα θήλεα άτομα. Με την ίδια συχνότητα περίπου εντοπίζεται δεξιά ή αριστερά.

Το ΦΕΚ συνήθως διηθεί τις γειτονικές περιοχές και όργανα, ενώ δύναται επίσης να δώσει μεταστάσεις και σε απομακρυσμένα όργανα (κυρίως πνεύμονες και ήπαρ). Το μέγεθός του και η παθολογοανατομική του εικόνα, ποικίλλουν¹.

Η σταδιοποίηση του ΦΕΚ γίνεται σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα³

T = Μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου

- 1 = < 5 cm και περιοριζόμενος στο επινεφρίδιο
- 2 = > 5 cm αλλά < 10 cm ή προσκόλληση στο νεφρό
- 3 = > 10 cm ή προσβολή των γύρω ιστών περιλαμβανόμενης και της νεφρικής αρτηρίας.

M = Παρουσία και τύπος των μεταστάσεων

- 0 = μη έκδηλες μεταστάσεις
- 1 = περιφερικοί λεμφαδένες
- 2 = μακρινές μεταστάσεις (λ.χ. ήπαρ, πνεύμονας, οστά)

R = Ιστός απομένων μετά εκτομή

- 0 = όγκος που μπορεί ν' αφαιρεθεί εντελώς
- 1 = υπόλοιπο όγκου που μπορεί ν' αφαιρεθεί με νέα επέμβαση
- 2 = ιστικός όγκος που απομένει μετά εκτομή

D = Βαθμός ιστικής διαφοροποίησης

- 1 = διαφοροποιημένος, χωρίς κάψα ή αγγειακή προσβολή
- 2 = μετρίως αδιαφοροποίητος χωρίς κάψα ή αγγειακή προσβολή
- 3 = αδιαφοροποίητος με κάψα και αγγειακή προσβολή

Στάδιο 1 =	Μέχρι και 3	π.χ. T ₁ M ₀ R ₀ D ₁
Στάδιο 2 =	4 και 5	π.χ. T ₂ M ₀ R ₁ D ₂
Στάδιο 3 =	6 και 7	π.χ. T ₃ M ₁ R ₁ D ₂
Στάδιο 4 =	8 ή περισσότερο	π.χ. T ₃ M ₂ R ₂ D ₃

Στα ορμονικά αδρανή ΦΕΚ, το κυριότερο σύμπτωμα είναι το άλγος και το συνηθέστερο κλινικό σημείο, μάζα ψηλαφητή κατά την οσφή ή κοιλία.

Καμιά φορά εκδηλώνονται με αιματοουρία, μετά από προσβολή του σύστοιχου νεφρού, ώστε δίδεται η εντύπωση νεοπλασματος αυτού. Δεν αποκλείεται πρώτη μεταστατική νόσος να είναι η πρώτη εκδήλωση. Διαλείπουσα δεκατική πυρετική κίνηση σε συνδιασμό με άλλα στοιχεία της Κ.Ε. είναι ύποπτη για το νεόπλασμα. Σε προχωρημένο χρόνο θα εγκατασταθεί βαθμιαία απώλεια βάρους, καταβολή, κεφαλαλγία, ανορεξία και ναυτία, εφιδρώσεις.

Τα ορμονοπαραγωγικά ΦΕΚ εκτός από τα παραπάνω συμπτώματα και σημεία, που ανευρίσκονται στα ορμονικά αδρανή ΦΕΚ συνοδεύονται επιπλέον από ορμονικό σύνδρομο που εξαρτάται από τις παραγόμενες ορμόνες. Συνηθέστερα, εκδηλώνεται σαν σύνδρομο Cushing, σε υπερέκκριση γλυκοκορτικοειδών και σύνδρομο αρρενοποίησης σε υπερέκκριση των ανδρογόνων, ενώ σπανιότερα εκδηλώνεται σαν σύνδρομο θηλεοποίησης από υπερέκκριση των οιστρογόνων ή σαν υπεραλδοστερονισμός, σε υπερέκκριση των αλατοκορτικοειδών. Σπανίως όμως υπάρχει αμιγές ένα από αυτά τα σύνδρομο σε αντίθεση με την υπερπλασία των επινεφριδίων. Είναι δυνατόν σύνδρομο Cushing, σύνδρομο θηλεοποίησης και σύνδρομο αρρενοποίησης να κυριαρχούν εναλλακτικά στον ίδιο ασθενή.

Αρχικά σημεία της ενδοκρινικής εκδήλωσης του ΦΕΚ, έχουν αναφερθεί υπερχλωσση, έντονη ακμή, παχυσαρκία συγκεκριμένου τύπου και πλέον συχνά, αύξηση σωματικού βάρους και διαταραχές της περιόδου. Στο σύνδρομο αρρενοποίησης, η απότομη εμφάνιση πρώιμης ήβης στα αγόρια είναι κατά κανόνα διαγνωστική της ύπαρξης ΦΕΚ.

Η πίεση της νεφρικής αρτηρίας από τον όγκο μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και αυτή η κατάσταση πρέπει ν' αποκλεισθεί πριν τεθεί η διάγνωση ΦΕΚ που εκκρίνει αλατοκορτικοειδή⁴.

Από τα ούρα αποβάλλονται σε μεγάλες ποσότητες 17-κετοστερινοειδή (17 KS), 17-υδροξυκορτικοειδή (17 OHCS), τα 17 KS αποβάλλονται σε μεγαλύτερη ποσότητα από τα 17 OHCS, και άλλες στερινοειδείς ουσίες που άλλες απ' αυτές έχουν διαγνωστική αξία και άλλες θεωρητική αξία (τετρα-υδρο-S = THS πρεγνατριόλη, πρεγναδιόλη, οιστρογόνα, κορτόλη, κορτολόνη).

Η μη απάντηση με μεταβολή στη στερινοειδογένεση μετά από διέγερση του φλοιού των επινεφριδίων με κορτικοτρόπο ορμόνη ή μετά από αναστολή τούτου με μεγάλες δόσεις δεξαμεθαζόνης (2 mg ανά 6ωρο και για 4 ημέρες), συνηγορεί για ΦΕΚ. Η ανεύρεση στα ούρα THS, πρεγνατριόλης ή άλλων ενδιάμεσων προϊόντων βιοσύνθεσης κορτικοειδών, συνηγορεί επίσης για ΦΕΚ. Ο συνδυασμός των παραπάνω ευρημάτων δηλ. 1) ακαμψία των τιμών στερινοειδογένεσης, κατά τις δοκιμασίες διέγερσης και αναστολής και 2) αποβολή στα ούρα ενδιάμεσων προϊόντων βιοσύνθεσης κορτικοειδών, αποτελούν στοιχεία μεγί-

στης διαγνωστικής αξίας για τη διάγνωση του ΦΕΚ και τη διαφορική διάγνωση αυτού από τη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων. Στα ορμονοπαραγωγά φλοιοεπινεφριδικά αδενώματα, απαντάται το 1ο εύρημα ενώ λείπει το 2ο. Στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων απαντάται το 2ο εύρημα και λείπει το 1ο.

Η ενδοφλέβια πυελογραφία μετά ή άνευ οπισθοπεριτοναϊκής εμφύσησης και τομογραφικού ελέγχου ως και η αγγειογραφία δίνουν χρήσιμες πληροφορίες για τη διάγνωση του ΦΕΚ. Το σπινθηρογράφημα των επινεφριδίων, ίσως μελλοντικά συμβάλλει στην πληρέστερη και εγκαίρως διάγνωση του καρκίνου αυτού⁶.

Η θεραπεία είναι παρηγορική και συνίσταται σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου (πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι κατά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου αναπτύσσεται οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν έχει προκληθεί ανεπάρκεια του άλλου επινεφριδίου) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, δεδομένου ότι η ακτινοθεραπεία παραμένει ανενεργή.

Για την χημειοθεραπεία, χρησιμοποιούνται α) OP-DDD (παράγωγο του εντομοκτόνου DDD), β) αμινογλουτεθειμίδη, γ) Arphenone-B, δ) Metopyren.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anderson W., Scotti T.: «Παθολογική Ανατομική» Παρισιάνος, 1970.
2. Βελέντζα Χ.: «Ο καρκίνος του φλοιού των επινεφριδίων» *ΙΑΤΡΙΚΗ*, Τόμος 21, Τεύχος 3, σελ. 243-250, 1972.
3. Bradley E.: "Primary and adjuvative therapy in carcinoma of adrenal cortex". *Surgery Gynecology and Obsdetics*, Vol. 141, No 4, 1975.
4. Hutter A., Kayhoe J. and D.: "Adrenal Cortical Carcinoma. Clinical Feature of 138 patients". *American Journal of Medicine*, Vol 41, 1966.
5. Μπιράκης Ε., Μαλτεζάκης Γ., Παναγιωτακόπουλος Θ., Βογιατζής Ν., Νταουκάκης Ε.: «Περίπτωση μεταστατικού καρκίνου του πνεύμονος εξ αδενοκαρκινώματος του φλοιού των επινεφριδίων». *Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων*, 17:461-464, 1983.
6. Walk T.W., Frager M.S., Gross M.D., et al. Spectrum of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia: a scintigraphic portayal using. *Ann Intern Med*. 1981; 94:762-7.

Νέα πνύση στην αναπνοή



Xantair

(ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΙΚΗ ΧΟΛΙΝΗ)

σε δισκία ελεγχόμενης αποδεσμευσης

Το Xantair χάρη στη μορφή και την περιεκτικότητά του (270mg) έχει **απλή δοσολογία:**

Γενικά για όλους τους ασθενείς από 12 χρονών και πάνω

Για ασθενείς με κρίσεις δύσπνοιας τις πρώτες πρωινές ώρες (morning dip) χορηγείται η κirkαδιανή δoσολογία



Xantair

Προστασία από το βρογχόσπασμο νύχτα και μέρα

Σύνθεση και μορφή χορηγίας:
Επιπλοκισμένο με μεμβράνη δισκία ελεγχόμενης αποδεσμευσης (Repat) 270 mg
Θεοφυλλινική χολίνη (INN) 424 mg ≈ 270 mg ανόργανη θεοφυλλίνη. Έσορ q.s ad sr. **Σύνθετη περιγραφή:**
Επιπλοκισμένο με μεμβράνη δισκία (Repat) των 270 mg. Στρογγύλα, κίτρινα, ανατεταγμένα περιεχόμενα 12 mm περίπου, περίπου 6 mm.

Ιδιότητες:
Η θεοφυλλινική χολίνη είναι βρογχοδιασταλτική δράση, μειώνοντας τις βρογχικές αντιστάσεις και διεκδικώντας έτσι την αναπνοή. Χάρη στον πρωτότυπο μηχανισμό δράσης, το δισκίο Repat αποπελευθερώνει για πολλές ώρες μια σπειριτική ποσότητα θεοφυλλίνης που ελεγχόμενα ενθαρρύνεται από επεξεργασμένο επένδυση στο σάκχαρο που διαρκεί μέχρι 12 ώρες. Έτσι δύο ημερήσιες δόσεις επαρκούν για την εξασφάλιση 24ωρης προφύλαξης. Επιπλέον η αποδεδειγμένη δράση της ουσίας δεν επηρεάζεται από τη μη τονωρητική ή την τροφή. Γενικά επάγει στον ασθενή να παραμένουν τα ίδια πνεύματα και νύχτα εξασφαλίζοντας υψηλό επίπεδο ασφαλείας στη χρήση.

Φαρμακοκινητική:
Η θεοφυλλινική απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό του πεπτικού σωλήνα. Ο όγκος κατανομής κυμαίνεται μεταξύ 0,3 και 0,7 l/kg βάρους σώματος. Το φάρμακο θεραπευτικές συσπειρώσεις επιτυγχάνονται σε ορισμένες θεοφυλλίνες στον ορό που κυμαίνονται από 44 έως 110 μg/ml (8-200 mg/l). Η θεοφυλλίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται από τα νεφρά. Περίπου 7 έως 13% αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα ούρα. Η ημί-ζωή

Σύνθεση δoσολογία:
Χρόνια χρήση
Ενήλικες και έφηβοι πάνω από 12 χρόνια
2-4 δισκία την ημέρα σε δύο δόσεις. Γενικά αρκούν με 1 επιπλοκισμένο δισκίο Repat πύλα και βράδυ και μετά από 3 ημερές προσαρμογές ένα δεύτερο επιπλοκισμένο δισκίο Repat το βράδυ για να αποφευχθούν κατά την καλύτερη τρόπο οι βρογχικές κρίσεις. Εάν είναι ανάγκη, μπορεί να αυξηθεί η δόση και την πρώτη δόση σε 2 επιπλοκισμένα δισκία Repat. **Εξέλιξη δoσολογίας:**
Στους ασθενείς η δόση πρέπει να αυξάνεται γενικά κατά 30-100%

Στους ασθενείς με πνευμονική καρδιακή ανεπάρκεια η δόση είναι πρέπει να μειώνεται στο μισό ή και περισσότερο στο σοβαρό περιστατικό. Σ' αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται ο έλεγχος των επιπέδων θεοφυλλίνης στο σάκχαρο. **Προσοχή στη χρήση:**
Αντιμετώπιση υπερασπασμού του Xantair και στις μεμβράνες. Προσφορά εμβόλου του μονοφασίου. Σε παιδιά κάτω των 12 μηνών. Προσοχή στη χορήγηση. Κιρκαδιανή προστασία όταν χορηγείται σε ασθενείς με σπειριτική καρδιακή ανεπάρκεια (πνευμονική ανεπάρκεια υπερτασική υπέρταση υπερκοιλιακή ταχυκαρδία κενό κενό κενό). Οι ενέσεις της θεοφυλλίνης και των β-αδρενεργικών φαρμάκων είναι ασυμβατές και οι δύο δόσεις πρέπει να ελαττώνονται όταν τα φάρμακα χορηγούνται αντισυμβατικά. Η μακροχρόνια χρήση θεοφυλλίνης σε μεγάλες δόσεις στον ασθενή μπορεί να προκαλέσει υπερτασική επίδραση ιδιαίτερα όταν χορηγείται με άλλα φαρμάκα φάρμακα όπως τα αντιβιοτικά ο καθαρικά και τα φάρμακα που φαρμάκων στο σάκχαρο και σε κωφούς. Με τη συνηθισμένη δόση Repat του Xantair πρέπει να γίνεται μεγάλη προσοχή όταν χορηγείται ενδοφλέβια αμοιβαλίνη και πρέπει να ελεγχονται οι συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης στο πλάσμα γιατί όπως με όλα τα παρασκευάσματα θεοφυλλίνης, η θεοφυλλίνη σε δισκία στο έντερο θα συνεχίσουν να αποπελευθερώνονται το φάρμακο στο περίοδο υαυών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορηγίας της μορφής θεοφυλλίνης αποδεσμευσης

θεοφυλλίνης η παραγωγή της σε παιδιά κάτω των 6 ετών δεν έχει αποδειχθεί. **Μα αποφεύγεται η χορήγηση της στην ηλικία αυτή λόγω:**
Οι θεοφυλλίνες συμπεριλαμβανομένου του Xantair δεν πρέπει να λαμβάνονται κατά τους πρώτους τρεις μήνες της κύησης. **Γαλακτοχώρα:**
Σε θηλάζουσες γυναίκες, το Xantair εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει ευερεθιστότητα στο βρέφος. Η συσσώρευση στο μητρικό γάλα φθάνει το 70% της συγκεντρώσεως στο πλάσμα. Έτσι, δεν συνιστάται στις μητέρες που θηλάζουν Xantair να θηλάζουν το πρόσωπο βρέφη. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:**
Με θεοφυλλίνες δόσεις (θεοφυλλίνες από 55 έως 110 μg/ml ή 10-20 mg/ml) παρατηρούνται κardiοφορ, ναυτία, διάρροια, διαταραχές (ναύση, έμετος, διάρροια, αναιμία, επιταχυντικό βάρος), πονοκεφάλους και ούσια. Σε περιπτώσεις μετρίου υπερδοσολογίας (θεοφυλλίνες από 110 έως 220 μg/ml ή 20-40 mg/ml) μπορεί να εμφανιστούν καρδιακές αρρυθμίες (ταχυαρρυθμία παρασυμπαθητική και τρέμος). Με τα επιπλοκισμένα δισκία Repat λόγω της ελεγχόμενης αποδεσμευσης με ελαφρώς αυξημένη η συσσώρευση των ενεργών είναι στατικό μελέτη. **Αλληλεπιδράσεις:**
Ο συνδυασμός της θεοφυλλίνης με το β-αδρενεργικό φάρμακο προκινιδόλη με ελαφρώς αυξημένη η συσσώρευση των ενεργών είναι στατικό μελέτη. Η ομεπρόζολη σε αντιβιοτικές μορφές όπως η ερυθρομυκίνη και η τριανταβενόλη, καθώς επίσης το

εμβόλιο του κοινού γρίπης αυξάνουν τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο σάκχαρο και τοξικό. Συνεπώς, τα επίπεδα θεοφυλλίνης στο πλάσμα πρέπει να ελεγχονται σε βρεφια συνδυασμού με την απουσία τοξικών συγκεντρώσεων (μέση της δόσης). **Προσοχή ιδιαίτερα:**
Με υψηλές συγκεντρώσεις με υψηλή βρογχοδιασταλτική δράση θεοφυλλίνης, η θεοφυλλίνη ενισχύει τη δραστηριότητα των βλαβερών διουρητικών και της φουροσεμίδης. Η φουροσεμίδα αυξάνει το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης διατηρώντας εν μέρει την επίδραση. Ο συνδυασμός θεοφυλλίνης με συμπαθημικά φάρμακα (καρμολίνη, εφεδρίνη) μπορεί να προκαλέσει άγχος, δύσπνοια από 55 έως 110 μg/ml ή 10-20 mg/ml) παρατηρούνται κardiοφορ, ναυτία, διάρροια, διαταραχές (ναύση, έμετος, διάρροια, αναιμία, επιταχυντικό βάρος), πονοκεφάλους και ούσια. Σε περιπτώσεις μετρίου υπερδοσολογίας (θεοφυλλίνες από 110 έως 220 μg/ml ή 20-40 mg/ml) μπορεί να εμφανιστούν καρδιακές αρρυθμίες (ταχυαρρυθμία παρασυμπαθητική και τρέμος). Με τα επιπλοκισμένα δισκία Repat λόγω της ελεγχόμενης αποδεσμευσης με ελαφρώς αυξημένη η συσσώρευση των ενεργών είναι στατικό μελέτη. **Υπερδοσολογία:**
Σε μέτρια υπερδοσολογία (110-220 μg/ml ή 20-40 mg/ml) μπορεί να εμφανιστούν ταχυκαρδίες που παρατηρούνται συνήθως από καρδιακές αρρυθμίες και τρέμος. Σε βαριά υπερδοσολογία (συγκεντρώσεις > 220 μg/ml ή > 40 mg/ml) η δύσπνοια του κνησ μπορεί να προκαλέσει οστώσεις και νεφρικές οστώσεις χωρίς ποσό χωρίς πρόδηρα συμπτώματα, καθώς και πτώση της πίεσης και κατώτερη ένταση μπορεί να εμφανιστούν ναύση, έμετος, διάρροια, αναιμία, επιταχυντικό βάρος και συνήθως διαταραχές. Θεωρείται ύψιστη σημασία η σε σοβαρές περιπτώσεις φαρμακορροή για την πύση της πίεσης του

σώματος. Η θεραπεία γίνεται με το κεφάλι σε χαμηλό επίπεδο και χορηγούνται οξυγόνο, σπασμολυτικά φάρμακα ενδοφλέβια μαζί με γενικό μέτρο υποστήριξης. Με τα επιπλοκισμένα δισκία Repat, ο γιατρός πρέπει να ενημερωθεί ότι τα δισκία στο έντερο θα συνεχίσουν να αποπελευθερώνονται το φάρμακο για περίοδο υαυών. **Προβλεπόμενες πληροφορίες:**
Οι ιδιότητες θεοφυλλίνης αποδεσμευσης των επιπλοκισμένων δισκίων Repat οφείλονται σε πόρους στη μεμβράνη που καλύπτει το δισκίο. Η θεοφυλλινική χολίνη αποπελευθερώνεται μέσω από αυτούς τους πόρους με ελεγχόμενο ρυθμό ούσια απορροφάται τέλεια. Δεν απορροφάται ούσια των διπλοτών, αποτελεσματικές συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε όλη τη διάρκεια του 12ώρου μεσοδότηματος της δoσολογίας, ενώ ο κίνδυνος παρενέργειας που έχουν σχέση με παρενδοσολογία μειώνεται στο ελάχιστο. **Ανοχή:**
Φυλάξτε το σε δροσερό και ξηρό χώρο. **Συσκευασία:** 50 επιπλοκισμένα δισκία Repat των 270 mg. **Σημειώσεις (Ημερήσια Βοήθεια) Α.Ε., Ομάδα Αθλητών, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ) από την AB FERROSAN, Μαύρο Σουλίου, ΑΝΤΙΠΡΟΣΕΓΓΕΙΤΑΙ ΚΑΙ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ από τη σοβαρή περιπτώσεις φαρμακορροή για την πύση της πίεσης του**



20/IGIOTAXAN/080

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 ας αποφευχθεί 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



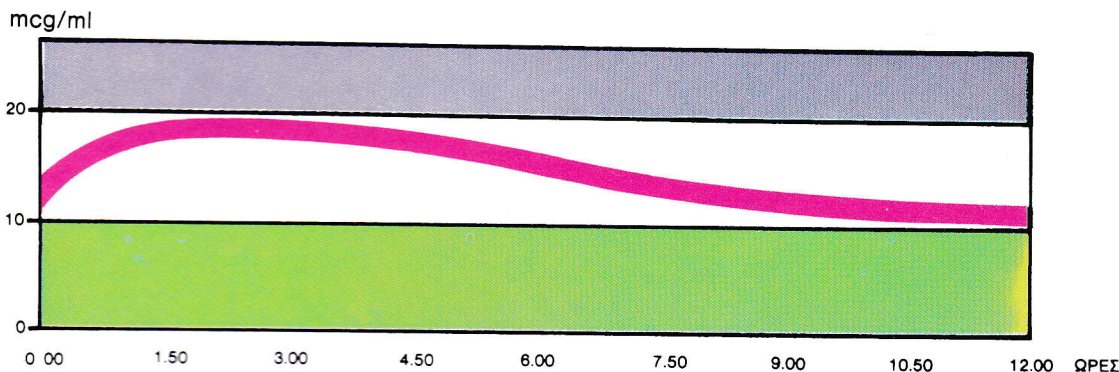
Choledyl®

SA

(OXTRIPHYLLINE)

Το αποτελεσματικό βρογχοδιασταλτικό 12ώρου διαρκείας:

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



ΠΡΟΣΦΕΡΕΙ ΠΛΗΡΗ 12ΩΡΗ ΚΑΛΥΨΗ ΜΕ ΕΝΑ ΜΟΝΟ ΔΙΣΚΙΟ

Ενα 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).

Ενδείξεις
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 ίσων (γρίπης), όπως και της χρόνιας βρογχίτιδας οποιασδήποτε αιτιολογίας (καπνισμός, πνευμονοκονώσεις κλπ). Ειδικότερα το Ελιξίριο ενδείκνυται για την ανακούφιση του οξέως βρογχικού άσθματος σε συνδυασμό με άλλες παθήσεις του αναπνευστικού.

Αντενδείξεις
Να μην χορηγείται ταυτόχρονα με σκευάσματα που περιέχουν εφεδρίνη γιατί επαυξάνει την δράση της καθώς και σε άτομα με ιστορικό ευαισθησίας στην δεξτρίφυλλίνη ή στα άλλα συστατικά του σκευάσματος.

Προφυλάξεις
Η μέση ημιπερίοδος ζωής στους καπνιστές είναι μικρότερη απ' ό,τι στους μη καπνιστές γι' αυτό οι καπνιστές χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις Choledyl.

Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άτομα με σοβαρές καρδιακές αρθρώσεις, σοβαρή υπέρταση, υπέρθυροειδισμό, μυοκαρδιοπάθεια, αποφρακτικό 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 όργανο 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.

Καρδιαγγειακό: Αύξηση σφυγμών, ταχυκαρδία

Αναπνευστικό: Ταχυπνοία

Νεφρικό: Αύξηση διούρησης

Άλλες: Υπεργλυκαιμία

Δόση και τρόπος χορήγησης

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

CHOLEDYL SA Tablets (600 mg)
ενηλίκες 1 δισκίο 600 mg κάθε 12 ώρες

(Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με μία μορφή μη βραδείας απορρόφησης π.χ. Choledyl tablets 200 mg ή Choledyl Elixir). Εάν η ολική ημερησια δόση είναι 800 mg τότε μπορεί να πάρει 1 δισκίο CHOLEDYL SA 400 mg κάθε 12 ώρες. Εάν η ολική ημερησια δόση είναι 1200 mg τότε μπορεί να πάρει 1 δισκίο Choledyl SA 600 mg κάθε 12 ώρες.

Τα δισκία SA δεν πρέπει να μασσούνται ή να θρυμματίζονται αλλά μπορεί να μοιραστούν 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

ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ:

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

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ:

Αθήνα · Ν. Ψυχικό · Μεσογείων 247 · Τηλ. 67.25.641-5
Θεσσαλονίκη · Ερμού 18Α · Τηλ. 283765

400 mg
600 mg



BERODUAL®

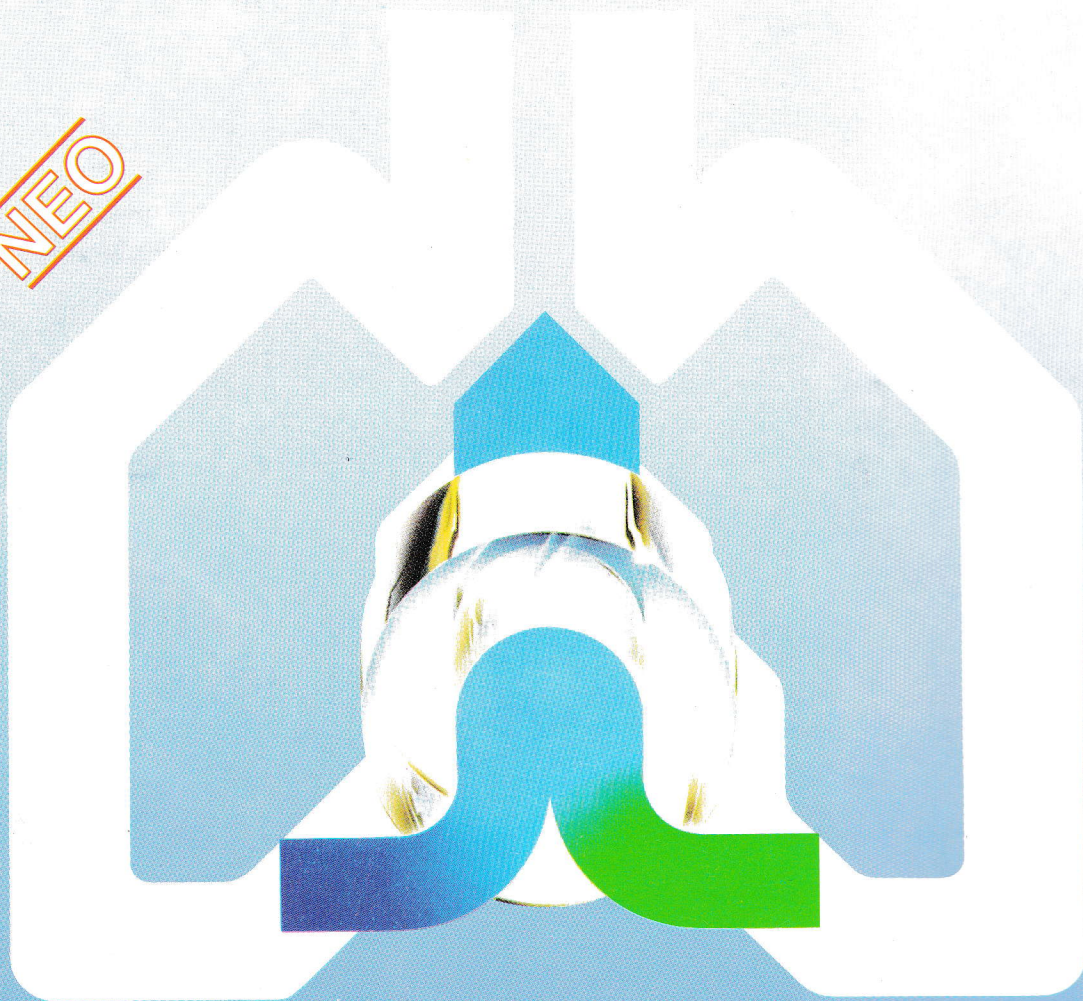
δοσιμετρικό αεροζόλ

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-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-[[1-(4-hydroxy-benzyl)-ethyl]-piperino]-ethanol hydrobromide (= fenoterol hydrobromide)

(8)-5α-hydroxy-8-isorozyl-1αH, 5αH-tropanium bromide (= ipratropium bromide)

Ενδείξεις

Πρόληψη και θεραπεία βρογχικού άσθματος, θεραπεία χρόνιας οξείας βρογχίτιδας

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί το Berodual να προκαλέσει αίσθημα ανησυχίας, τρέμος χεριών, αίσθημα παλμών, άγχος, ζάλη, ευκαταστασία, άγχος, ζάλη, πονοκέφαλο, ερυθρότητα προσώπου, ταχυκαρδία. Σπανιότερα παρατηρούνται δυσκαταστασία, μεταβολισμός, επίθεση ούρων, θόμβος όρασης, αλλεργικές αντιδράσεις.

Σε ιδιαίτερα σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί σαν τοπική αντίδραση ερυθρότητα στοματοφάρυγγα, εφίδρωση του λαιμού ή θώρακα.

Οι παρενέργειες είναι γενικά παροδικές. Συνήθως δεν είναι απαραίτητη αντιμετώπιση τους.

Αν το φάρμακο φεραστεί από λάθος στα μάτια, μπορεί να προκαλέσουν ήπιες αντισηπτικές διαταραχές της προκωρινίας.

Από λανθασμένη απόδοση εισπνοή μπορεί να εμφανιστεί ελαφρά τσού για ήπια που συνήθως αποφεύγεται με δοσίο πρημύ αναπνοή.

Δοσιμετρικό αεροζόλ

1 ml = 1 mg

1 εισπνοή = 0,05 mg

1 ml = 0,4 mg

1 εισπνοή = 0,02 mg

Αντενδείξεις

Το Berodual αντενδείκνυται σε αρρικούς με γνωστή υπερευαίσθησία σε οποιονδήποτε συστατικό, περιλαμβανομένων ταχυκαρδία από τοξικό δραστικό, θυρεοειδισμό, υποθαλασμία, οξεία στεφανιαία νόσος και ηζακωμο κώπης κίνος.

Προσοχή στη χρήση

Το Berodual πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε υπερηλικούς, σε αρρικούς με ισχυρή καρδιοπάθεια και αρτηριακή υπέρταση. Να αποφεύγεται η χρήση του σε περιπτώσεις ελλείψης σπένσης πύλωρου και υπερασφάκ προεπίστα λόγω πιθανής συμπτωτικής απόδοσης.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα συμπτωτικά βρογχοδιασταλτικά πρέπει να γίνει κατά από αίσθηση παρακολούθηση του γαστρώ. Έκτακτη σπένση σε δεν έχει ρυθμιστεί ο μεταβολισμός των διαθετικών. Σε αρρικούς με πρόσφατο εμφάνισμα του μυοκαρδίου και/ή βαριές οργανικές αλλοιώσεις της καρδιάς και των αγγείων πρέπει να σταθμιστεί από το κιστό θύλακα η θεραπεία με Berodual είναι σε υπέρθεση των δόσεων που απαιτούνται. Όπως και με άλλα βρογχοδιασταλτικά μπορεί κατά τη χρήση του Berodual να παρουσιασθεί παροδική υποκαλιαιμία, που εξαρτάται από τη δόση. Δεν υπάρχουν όμως ενδείξεις για την κίνηση της σπουδαιότητας. Σπάνια και παροδικά χρήση μπορεί να προκαλέσει παραδοσιακή αντίδραση της σπένσης των αρρικών και επιδότηση της αβασμικής κίνης ή έκτακτη της δραστηριότητας του φαρμάκου. Κατάχρηση του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει επίσης αντίδραση από την καρδιά λόγω των προωθητικών αερίων.

Boehringer
Ingelheim



BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Ευαγγελιστριάς 5, 176 71 Καλλιθέα - Αθήνα, τηλ. κέντρο 9511 311
Πλατεία Αριστοτέλους 4, 546 23 Θεσσαλονίκη, τηλ. 224 891