

ΠΝΕΥΜΩΝ

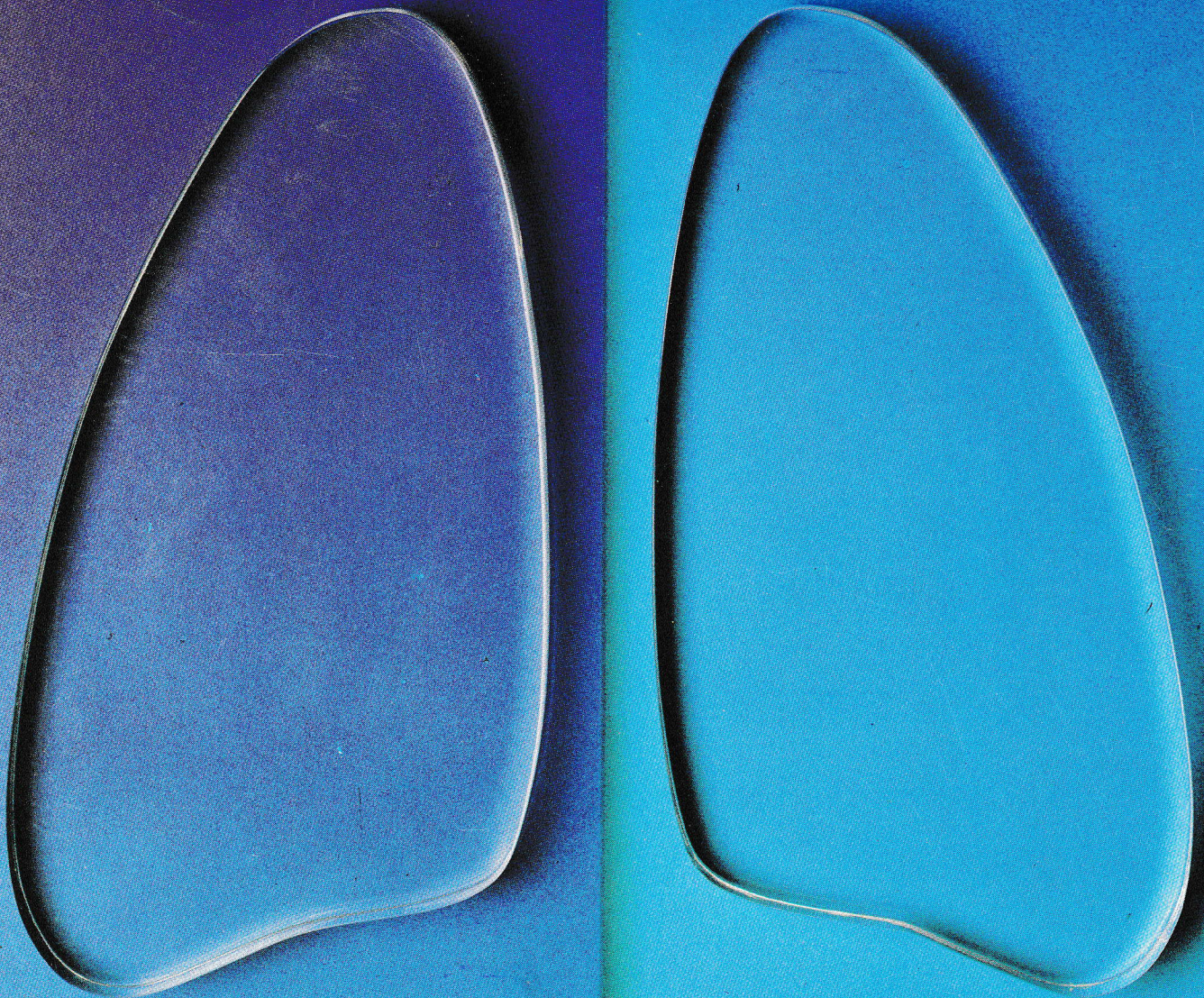
ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

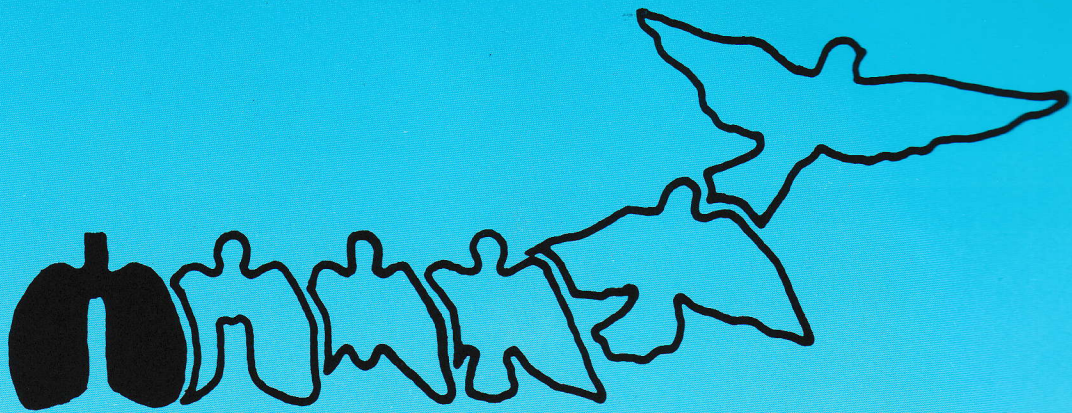
PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 2 • ΤΕΥΧΟΣ 4
ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 1989

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

PNEUMON • VOL 2 • No 4
APRIL - JUNE 1989



zaditen®

(Ketotifen)

Η προφυλακτική αγωγή του βρογχικού άσθματος

Προφυλάξεις: Τα ήδη χρησιμοποιούμενα αντιασθματικά φάρμακα δεν πρέπει να διακόπτονται ποτέ αποτόμως όταν αρχίζει η μακροχρόνια θεραπεία με το Zaditen. Αυτό αφορά κυρίως τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και ACTH λόγω της πιθανής αναπτύξεως φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας στους εξαρτημένους από τα στεροειδή ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές η ανάκτηση φυσιολογικής αδρενοϋποφυσεϊκής αντιδράσεως στο Stress μπορεί να χρειασθεί μέχρι ένα χρόνο. Αν μεσολαβήσει 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 ορίσθηκαν από τα Διοικητικά Συμβούλια των δύο Εταιρειών με 5ετή θητεία.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

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

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

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ: περιέχουν κατά σειρά:

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

2) *Περίληψη:* Από 100 έως 200 λέξεις που θα περιέχει συνοπτικά το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας (ο τίτλος, η περίληψη και η βιβλιογραφία να αρχίζουν από νέα σελίδα). Στο τέλος των περιλήψεων να αναγράφονται 5 τουλάχιστον λέξεις κλειδιά.

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

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

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

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

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

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

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

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

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

**ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΠΝΕΥΜΩΝ»
ΠΑΠΑΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ 4
ΑΘΗΝΑ 115 28**

ΑΝΑΤΥΠΑ:

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

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

Owner

GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY
4 Papdiamantopoulou 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	Moulopoulos 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 Papdiamantopoulou 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	Η ειδικότητα της Πνευμονολογίας στις χώρες της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας N.M.Σιαφάκας _____ 156
πρωτότυπες εργασίες	Αναγγελία Υποτροφίας _____ 159
	Η δράση της Αδενοσίνης στην πνευμονική κυκλοφορία σε αρρώστους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και πνευμονική υπέρταση Γ. Νάκος, Τ. Evans _____ 160
	Σπιρομετρικές διαταραχές σε ασυμπτωματικά παιδιά με ιστορικό εισρόφησης μυκωνίου Κ. Σπυρόπουλος, Ε. Βαγιάκης, Γ. Τσουκαλάς, Η. Eigen, Α. Σπυρόπουλος, J. Stevens, Ν. Σιαφάκας _____ 169
ειδικό άρθρο	Διαμόρφωση της αλλεργικής αυτοκυτταροτοξικότητας σε βρογχικό άσθμα με μικροβιακά εκχυλίσματα W.K.Podleski _____ 182
ανασκόπηση	Μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη χορήγηση O ₂ σε αρρώστους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Ε. Δασκαλοπούλου, Ε. Βλαχογιάννης _____ 186
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	Οξεία δύσπνοια επί ασθενούς με οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα Κ. Μπαλάσκας, Π. Ζιωτόπουλος _____ 191
	Εμπύρετη αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή (επί ρευματοειδούς αρθρίτιδος) Λ.Κ. Μιχάλης, Ε.Β. Μπουρατζής, Ι. Παπά _____ 194
	Φυματιώδης πλευρίτιδα υπό αντιφυματική αγωγή Α. Γεωργίου, Θ. Προεστού, Α. Μαυρομάτης, Α. Ράπτη, Ουρ. Αναγνωστοπούλου _____ 197
	Πνευμοθώραξ: Επιπλοκή της μικρο-τραχειοστομίας Α. Γούλιαρης, Μ. Brooks, R.J. Ware _____ 200

Contents

editorial	The speciality of Pneumonology in the various countries of the European Economic Community (EEC) N.M.Siafakas _____ 156
original articles	The effect of Adenosine on pulmonary circulation in patients with COPD and pulmonary hypertension G. Nakos, T. Evans _____ 165
	Pulmonary function abnormalities in symptom free children after meconium aspiration syndrome K. Spyropoulos, E. Vagiakis, G. Tsoukalas, H. Eigen, A. Spyropoulos, J. Stevens, N. Siafakas _____ 174
special article	Immunomodulation of allergic autotoxicity (ACT) in bronchial asthma by bacterial extracts W.K.Podleski _____ 179
review	Lung Function Alterations during oxygen therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients E. Dascalopoulou, E. Vlachoyiannis _____ 189
case reports	Pneumothorax: A Complication of minitracheostomy A. Gouliaris, M. Brooks, R.J. Ware _____ 200

«Η ειδικότητα της Πνευμονολογίας στις χώρες της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας»

«The speciality of Pneumology in the various countries of the European Economic Community (EEC)»

Είναι γνωστό ότι το 1992 σημαντικές αλλαγές θα επέλθουν στις χώρες της Κοινής Αγοράς με τελικό στόχο την οικονομική ενοποίησή τους. Ακόμη η πράξη του 1992 περιλαμβάνει την χωρίς περιορισμούς μετακίνηση των κατοίκων των χωρών μελών και την ελεύθερη αναζήτηση εργασίας στις διάφορες χώρες.

Στην αναμόρφωση της Ευρώπης πολύ πιθανόν σημαντικό λόγο θα παίξει η μετακίνηση αποφοίτων Παν/κών Σχολών και των ειδικών επιστημόνων όπως π.χ. ειδικευμένων γιατρών. Είναι δύσκολο να προβλέψει κανείς το μέγεθος αυτών των μετακινήσεων και τις τελικές συνέπειές τους. Εκείνο που εύκολα κανείς μπορεί να προβλέψει είναι η λήψη μέτρων για την ομογενοποίηση της εκπαίδευσης των διαφόρων ειδικών επιστημόνων στις χώρες της ΕΟΚ.

Στο κείμενο αυτό θα γίνει προσπάθεια ανάλυσης των διαφορών που υπάρχουν στις διαδικασίες (π.χ. εκπαιδευτικά προγράμματα) απόκτησης του τίτλου της ειδικότητας της Πνευμονολογίας στις χώρες της ΕΟΚ. Ακόμη θα γίνουν προτάσεις που αφορούν κυρίως τον ελληνικό χώρο με σκοπό την ελαχιστοποίηση των διαφορών αυτών. Αν πραγματοποιηθούν στην μεταβατική περίοδο μέχρι το 1992 θα ισχυροποιηθούν τον ελληνικό τίτλο ειδικότητας της Πνευμονολογίας. Πηγή των παρακάτω πληροφοριών είναι ένα εκτενέστατο ερωτηματολόγιο που κυκλοφόρησε στις διάφορες χώρες το Τμήμα Πνευμονολογίας της ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΩΝ (Pneumology: Section of U.E.M.S.) και η ανάλυση των απαντήσεων που έγινε από το Πανεπιστήμιο Κρήτης¹. Το ερωτηματολόγιο αποτελείτο από 18 βασικές ερωτήσεις που κάλυπταν τις περισσότερες παραμέτρους της άσκησης για απόκτηση της ειδικότητας όπως π.χ. τη διάρκεια, την ύπαρξη λεπτομερειακού προγράμματος εκπαίδευσης, το ποιός είναι υπεύθυνος για την άσκηση το αν υποχρεούνται οι υποψήφιοι να εκπαιδευτούν στην Εσωτερική Παθολογία, σε τι είδους Νοσοκομεία γίνεται η άσκηση (Γενικά, Ειδικά Παν/μιακά), πως πληρώνονται οι ασκούμενοι, αν υπάρχουν υποχρεωτικές εξετάσεις στο τέλος της άσκησης και ποιός είναι υπεύθυνος για αυτό, αν υπάρχει μετά τη λήψη της ειδικότητας εκπαιδευτικό πρόγραμμα, αν διε-



It is well known that in 1992 significant changes will occur in the countries of the European Economic Community. The Act of 1992, apart from measures leading toward the economic merger of the member countries also contains important provisions such as the "free movement of inhabitants" and the "application for work without restriction". With this remarkable new arrangement in Western Europe, it is

likely that we shall witness a significant process of transmigration among university graduates and specialized scientists in the European community.

The magnitude of these movements and the final consequences are difficult to be foreseen. What is certain is that a series of measures must be taken now in order to minimize the differences which exist in the training of medical specialists in the various countries of the EEC.

The purpose in this editorial is to discuss the discrepancies which exist in training requirements for specialists in Pneumology in the EEC countries. We shall also make some proposals, mainly concerning Greece, which are intended to minimize existing differences. It must be stressed that the measures proposed must be put into effect during the transitional period prior to 1992.

The following information was gathered from an extensive questionnaire, which the Pneumology Section of the Union of European Medical Specialists (UEMS) circulated among the EEC member nations. Analysis of this data was done at the University of Crete¹.

The questionnaire consisted of 18 questions covering all basic aspects of the training required for certification in the speciality of Pneumology, including: the length of the study programme, the existence of a properly detailed syllabus, the degree of personal responsibility of the trainee, whether or not there is a "common trunk" with Internal Medicine, the type of hospital in which training takes place (university, general, specialized, etc.), whether trainees are salaried, the type of examinations required at the end of training period and who administers them, if the speciali-

θνή ή εθνικά Πνευμονολογικά Συνέδρια θεωρούνται μέρος της συνεχιζόμενης εκπαίδευσης και άλλες. Η Γαλλία, η Ιταλία και το Λουξεμβούργο δεν απάντησαν εγκαίρως και επομένως, η ανάλυση βασίζεται μόνο στις απαντήσεις των υπολοίπων 9 χωρών.

Τα βασικά σημεία της ανάλυσης αυτής αναφέρονται συνοπτικά:

1. Και στις 9 χώρες η Πνευμονολογία είναι κύρια ειδικότητα αλλά σε 7 χώρες οι Πνευμονολόγοι εξασκούν και την ειδικότητα της Γενικής Παθολογίας (εκτός Ολλανδίας και Ελλάδος).
2. Σε όλες τις χώρες υπάρχει σαφές και αναλυτικό πρόγραμμα εκπαίδευσης που το ελέγχουν σε συνεργασία το κράτος και οι Εθνικές Πνευμονολογικές Εταιρείες, εκτός της Ελλάδος και του Βελγίου που υπεύθυνο είναι μόνο το κράτος.
3. Η μεγαλύτερη διαφορά που παρατηρήθηκε αφορούσε τη διάρκεια της άσκησης που είναι 7 - 10 χρόνια στην Δανία και μόλις 4 στην Ισπανία και Ελλάδα. Ο μέσος όρος της διάρκειας στις βόρειες χώρες υπολογίστηκε στα 6.6 χρόνια ενώ στις Νότιες στα 4.3 χρόνια.
4. Μόνο σε 5 χώρες είναι υποχρεωτικές οι εξετάσεις μετά το τέλος της άσκησης (η Ελλάδα είναι μια από αυτές).
5. Σε όλες τις χώρες υπήρξε κοινός κορμός εκπαίδευσης με την Εσωτερική Παθολογία που διέφερε σημαντικά ως προς τη διάρκειά του (από 1 - 1.5 χρόνια στις νότιες χώρες και σε 5 χρόνια στις βόρειες) και στο γεγονός ότι σε μερικές χώρες προηγείται η πλήρης απόκτηση της ειδικότητας της Παθολογίας.
6. Σε αρκετές χώρες (4/9) η απόκτηση της ειδικότητας γίνεται μόνο σε Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία.
7. Σε καμία χώρα, συνεχιζόμενης εκπαίδευσης μετά τη λήψη ειδικότητας, δεν είναι υποχρεωτικό αλλά στις περισσότερες χώρες υπάρχουν ευκαιρίες για μεταπτυχιακές εκδηλώσεις που οργανώνονται κυρίως από τις Εθνικές Πνευμονολογικές Εταιρείες και λαμβάνονται υπόψη στην εξέλιξη των Πνευμονολόγων.
8. Μόνο στην Αγγλία, Ιρλανδία, Δανία και μερικώς στην Δ. Γερμανία, διεθνή συνέδρια όπως αυτά της S.E.P.C.R., της S.E.P., της A.T.S., A.C.C.P. και άλλα θεωρούνται επισήμως σαν μέρος της συνεχιζόμενης εκπαίδευσης της ειδικότητας.

Η ανάλυση έδειξε ότι στις χώρες της ΕΟΚ υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα εκπαιδευτικά προγράμματα και τις διαδικασίες άσκησης της ειδικότητας της Πνευμονολογίας, κυρίως όσον αφορά τη διάρκεια, το χρόνο εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία και στο εάν οι υποψήφιοι υποχρεούνται σε εξετάσεις μετά το τέλος της άσκησης.

Είναι προφανές ότι θα γίνουν προσπάθειες και στα κεντρικά όργανα της ΕΟΚ για μείωση των διαφορών αυτών και δημιουργία κοινού, σε διάρκεια και περιεχόμενα, εκπαιδευτικού προγράμματος για όλες τις ειδικότητες.

Επίσης θα θεσμοθετηθεί και κοινός τρόπος επιλογής των υποψηφίων πριν την έναρξη της ειδικότητας καθώς και παρόμοιος τρόπος απονομής της (Ευρωπαϊκό δίπλωμα ειδικότητας), πιθανόν με ταυτόχρονα κοινές, γραμμές εξετάσεις σε όλες τις χώρες. Προς

ty training program constitutes an official hospital position, whether national or international pneumonological congresses are part of continuing education programs, etc.

France, Italy and Luxemburg did not respond to the questionnaire on time. Therefore the following analysis is based on the response of 9 out of 12 of the EEC countries. The significant results were:

1. In all 9 countries Pneumonology is a recognized speciality, but in 7 countries pneumonologists practice Internal Medicine as well as Pneumonology (Greece and Holland being the exceptions).
2. In all 9 countries there exists a detailed written description of the training programme, the contents of which are monitored by both the government and the national Pneumonological Society, except in Belgium and Greece where it is controlled solely by the government.
3. Significant differences were noted in the duration of the training period, from 7-10 years in Denmark to 4 years in Spain and Greece. The typical length was 6.6 years in the northern EEC countries. In contrast, the southern European countries averaged only 4.3. years.
4. In only 5 out of 9 countries the trainees have to pass examinations at the end of the training period.
5. In all 9 countries there was a "common trunk" with Internal Medicine but there were differences in the duration of the program (from 1-1.5 years in the South to 5 years in the North). In some countries the trainee in Pneumonology must pass the Internal Medicine examinations before enrolling in the Pneumonology training course.
6. In a number of countries (4 out of 9) the training takes place only in university hospitals.
7. In no country a post-speciality program required, but there were opportunities for further training organized by the national Pneumonological Societies. Participation in such programs is taken into account in the evaluation of *curricula vitae*.
8. Only in England, Ireland, Denmark and to a degree in West Germany, are meetings such as those of SEPCR, SEP, ATS, (BBS), and ACCP officially considered as part of post-speciality education.

The above analysis revealed that there are important differences in the training programs required for certification in the speciality of Pneumonology in the countries of the EEC. The most striking differences were in the duration of the training period, the amount of time spent in Internal Medicine and whether or not an examination was required at the end of the training period. It is obvious that steps must soon be taken by the central authorities of the EEC to abolish these discrepancies. The final goal of such measures will be to establish in the EEC a common avenue toward acquiring certification in the speciality of Pneumonology. This can be accomplished by a) a common procedure for the selection of trainees, b) the establishment of similar training programs in all countries, and c) simultaneously administered examinations for a European Diploma in Pneumonology.

Finally, I should like to make a few proposals which mainly concern Greece:

τις παρακάτω επιλογές, προσανατολίζονται οι αρμόδιες επιτροπές της ΕΟΚ όμως αυτό έγινε φανερό στο πρόσφατο συνέδριο με τίτλο Ιατρική Εκπαίδευση για ειδικευση στην Ελλάδα, που διοργανώθηκε από την Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών².

Είναι προφανές ότι και η Ελληνική Πνευμολογία θα πρέπει να προσαρμοσθεί προς τις κατευθύνσεις αυτές και ως μου επιτραπεί να κάνω τις παρακάτω προτάσεις:

1. Αύξηση του χρόνου της ειδικότητας της Πνευμολογίας σε 6 χρόνια. Τα 3 από αυτά εκπαίδευση στην Εσωτερική Παθολογία.
2. Υπεύθυνη για την άσκηση της ειδικότητας να γίνει η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (Ε.Π.Ε.) σε συνεργασία με το Κράτος.
3. Να γίνεται αυστηρότερος έλεγχος από την Ε.Π.Ε. των Κλινικών που ασκούν ειδικευόμενους κυρίως σε ότι αφορά τον εξοπλισμό των βασικών εργαστηρίων τους (σπιρομετρικού βρογχοσκοπικού), στο αν τηρείται εκπαιδευτικό πρόγραμμα, αν εφαρμόζεται κυκλική (rotation) εκπαίδευση στα διάφορα γνωστικά αντικείμενα, π.χ. μονάδα εντατικής θεραπείας κ.λ.π.
4. Υποχρεωτική παρακολούθηση των μετεκπαιδευτικών δραστηριοτήτων της Ε.Π.Ε. από τους ειδικευόμενους. Η συμμετοχή σε συνέδρια της Ε.Π.Ε. SEPCR, SEP, ATS, BTS, ACCP, να αναγνωρίζεται σαν συνεχιζόμενη εκπαίδευση και να λαμβάνεται υπόψη στην εξέλιξη των Πνευμονολόγων.
5. Αλλαγή του συστήματος εξετάσεων από προφορικές σε γραπτές που θα γίνονται ταυτόχρονα σε όλη την Ελλάδα, θα είναι του τύπου πολλαπλής επιλογής και θα συμπεριλαμβάνουν και λειτουργικές δοκιμασίες αναπνευστικού συστήματος, ακτινογραφίες και αξονικές τρομογραφίες θώρακα κ.τ.λ.

Η διαδικασία αυτή θα οδηγήσει ευκολότερα στο ενιαίο σύστημα εξετάσεων για την απόκτηση του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Πνευμονολογίας στο οποίο προσανατολίζεται η ΕΟΚ.

Τέλος θα πρέπει να τονισθεί ότι οι αλλαγές αυτές αν υιοθετηθούν από την Ε.Π.Ε. θα πρέπει να πραγματοποιηθούν όσο το δυνατόν γρηγορότερα, για να γίνουν οι απαραίτητες προσαρμογές μέχρι το 1992 και πριν αυτές, επιβληθούν από τα κεντρικά όργανα της ΕΟΚ.

1. The total duration of the training period in Greece should be increased to up to 6 years. At least 3 of these 6 years should be spent in a Internal Medicine program.

2. The training program should be under the supervision of the Hellenic Thoracic Society (HTS) and the Government.

3. Periodic screening of hospitals which train pneumonologists must be done to verify that there are adequate Lung Function and Bronchoscopic facilities. In addition, a Committee needs to be established to insure the quality of the training program, and that all relevant hospital units (i.e. ICU's, X-ray labs, etc.) are in proper operating order.

4. The trainee's participation in all educational courses offered by the Hellenic Thoracic Society should be made compulsory. Also, participation in meetings such as HTS, SEP, SEPCR, ATS, BTS and ACCP should be officially recognized as part of the specialist's continuing education, and should be taken into account in the promotion proceedings of pneumonologists.

5. Examinations must be written, not oral, and should be administered simultaneously throughout Greece (including testing of proficiency in the administration of lung function tests, and such diagnostic techniques as X-ray, CT scanings, biopsies, etc).

Finally, the above proposals, or such as are approved by the HTS, should be implemented as quickly as possible, during the transitional period prior to 1992.

REFERENCES

1. N.M. Siafakas, N. Tzanakis, Ch. Gradziou, V. Filaditaki, E. Nikolopoulou: Differences in training in Pneumology between Western European Countries. 1st Mediterranean Medical Meeting-Herakliou, Sep. 1989, Abstract book p: 57.
2. Scientific Meeting "Specialist Training of Doctors in Greece" organized by the Society for Medical Studies. Athens: Feb. 1990.

N.M. Σιαφάκας



EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL RESPIRATORY PHYSIOLOGY

ΥΠΟΤΡΟΦΙΑ FELLOWSHIP

Η EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL RESPIRATORY PHYSIOLOGY
ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ
ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

προκηρύσσουν υποτροφία ενός εκατομμυρίου δραχμών (1.000.000) διάρκειας ενός έτους για Έλληνα πνευμονολόγο ηλικίας κάτω των 40 ετών, ο οποίος θα ήθελε να εκπαιδευθεί σε κέντρο Ευρωπαϊκής χώρας σε οποιοδήποτε τομέα κλινικής ή/και φυσιολογίας της Αναπνοής. Το ποσόν της υποτροφίας καλύπτει κατά τα 2/3 η S.E.P.C.R. -μετά πρόταση της οργανωτικής επιτροπής του 23ου Συνεδρίου του 1988 - και κατά το 1/3 οι δύο ελληνικές εταιρείες.

ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΟΥ ΔΙΑΓΩΝΙΣΜΟΥ ΘΑ ΕΙΝΑΙ ΙΔΙΟΙ ΜΕ ΕΚΕΙΝΟΥΣ ΤΟΥ 1989
ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΕΣ ΘΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΣΥΝΤΟΜΑ
α) ΜΕΣΩ ΤΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ - ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ
β) ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΓΡΑΦΕΙΟΥ ΤΗΣ S.E.P.C.R. ΣΤΗΝ ΑΘΗΝΑ
Σεμιτέλου 6 - Τ.Τ. 11528 - τηλ. 7707962



Η δράση της Αδενοσίνης στην πνευμονική κυκλοφορία σε αρρώστους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και πνευμονική υπέρταση

Γ. Νάκος, T. Evans

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη ερευνήσαμε την δράση της αδενοσίνης στην πνευμονική κυκλοφορία αρρώστων με χρόνια πνευμονοπάθεια και πνευμονική υπέρταση η οποία επιβεβαιώθηκε με καθετηριασμό. Ερευνήθηκαν 6 αρρώστοι, (4 άνδρες, 2 γυναίκες) μέσης ηλικίας 69 χρόνων. Η παρακολούθηση των αλλαγών των πιέσεων και αντιστάσεων στην πνευμονική κυκλοφορία έγινε με δεξιό καθετηριασμό. Η χορήγηση της αδενοσίνης έγινε σε δόσεις 0,005, 0,01, 0,03, 0,05 mg/Kgr/min. Οι αντιστάσεις και πιέσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας παρουσίασαν σημαντική πτώση στις δόσεις 0,03 και 0,05. Επίσης διαπιστώθηκε μικρή πτώση του PaO₂, αυξήσεις του Q_s/Q_t ενώ αντίθετα το συνολικά μεταφερόμενο O₂ δεν επηρεάστηκε. Οι αντιστάσεις στην συστηματική κυκλοφορία δεν επηρεάστηκαν. Συμπερασματικά η αδενοσίνη είναι αγγειοδιασταλτική ουσία και χορηγούμενη ενδοφλέβια προκαλεί πτώση των πνευμονικών πιέσεων και αντιστάσεων χωρίς να επηρεάζει την συστηματική κυκλοφορία.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1989) 4:160-164

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Purine Nucleoside adenosine έχει σημαντικές φυσιολογικές δράσεις συμπεριλαμβανομένης της αγγειοδιαστολής, αναστολή συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, αναστολή λιπόλυσης. Η εισπνοή adenosine από αρρώστους με βρογχικό άσθμα προκαλεί βρογχοσπασση. Οι φαρμακευτικές ουσίες, sodium cromoglycate και nedocromil, αναστέλουν την δράση της αδενοσίνης⁶ (Tamaoki et al 1988). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αδενοσίνη έχει ρόλο διαβιβαστού στο βρογχικό άσθμα και ότι τα μαστοκύτταρα εκκρίνουν αδενοσίνη όταν διεγείρονται με αντιγόνα (Cushley et al 1984)¹.

Οι δράσεις αυτές επιτελούνται δια μέσου υποδοχέων. Έχουν περιγραφεί δύο τύποι υποδοχέων A₁ και A₂ (Londos et al 1980)³. Η δράση της αδενοσίνης στην πνευμονική κυκλοφορία επιτελείται δια μέσου A₂ υποδοχέων που βρίσκονται στους λείους μύες των πνευμονικών αγγείων (Mc Cormack et al 1989)⁴.

Η έκκριση της αδενοσίνης αυξάνει με την υποξία, δεν εξαρτάται από την ακεραιότητα του βρογχικού επιθηλίου, και είναι πιθανό να έχει κάποιο ρόλο στην ρύθμιση της υποξαιμικής πνευμονικής αγγειοσύστασης και του τόνου των πνευμονικών αγγείων (Mc Cormack et al 1989)⁴.

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι η διερεύνηση της δράσης της αδενοσίνης στην πνευμονική κυκλοφορία αρρώστων με COPD και πνευμονική υπέρταση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν έξι (6) αρρώστοι (4 άνδρες, 2 γυναίκες) ηλικίας 65-76 χρόνων, μέση ηλικία 69 χρόνια. Οι αρρώστοι πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της χρόνιας αποφρακτικής νόσου των πνευμόνων. Όλοι οι αρρώστοι είχαν ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης η οποία επιβεβαιώθηκε με καθετηριασμό. Η θεραπεία των αρρώστων με μεθυλο-ξανθίνες ή β διεγέρτες σταμάτησαν τουλάχιστον 48h πριν την δοκιμασία. Η

Σισμανόγλειο Περιφερειακό Νοσοκομείο Αττικής
Brompton Hospital · London · England

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΜΕΤΡΗΘΗΚΑΝ

TIMES ΕΛΕΓΧΟΥ	1	2	3	4	
ΥΨΟΣ	165 ± 16	»	»	»	
ΒΑΡΟΣ	60 ± 18	»	»	»	
ΣΦΥΞΙΣ (HR)	85 ± 6	88 ± 7	91 ± 10	95 ± 7	80 ± 9
MAP	96 ± 9,5	92 ± 8	94 ± 11	90 ± 6	93 ± 6
MPAP	24,3 ± 1,9	22,9 ± 1,7	22 ± 2,1	18 ± 1,5	16 ± 1,4
WP	8,2 ± 2,8	8 ± 2,1	8,5 ± 3	8,5 ± 3,2	7,5 ± 2,1
CVP	14,5 ± 3	13 ± 4,2	12 ± 3,9	11 ± 2	10 ± 2,1
CO	4,68 ± 0,64	4,5 ± 0,7	4,7 ± 0,9	4,8 ± 0,65	4,6 ± 0,6
Hb	14,7 ± 0,61	»	»	»	»
pH	7,43 ± 0,04	7,41 ± 0,03	7,42 ± 0,03	7,42 ± 0,04	7,44 ± 0,05
PCO ₂	51 ± 6,5	55 ± 6,5	53 ± 5,3	50 ± 4,5	54 ± 4
PaO ₂	75,3 ± 6,1	76 ± 8	70 ± 9	71 ± 5	66 ± 4,5
SaO ₂	91 ± 2,1	92 ± 3	90 ± 4	90 ± 4	88 ± 4
MvO ₂	37,8 ± 1,6	39 ± 2	38 ± 1,5	37 ± 1,5	37 ± 1,9
SvO ₂	70 ± 2,6	72 ± 1,3	69 ± 2	68 ± 2	68 ± 3

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΘΗΚΑΝ

TIMES ΕΛΕΓΧΟΥ	1	2	3	4	
CI	2,84 ± 0,15	2,79 ± 0,22	2,80 ± 0,13	2,92 ± 0,2	2,81 ± 0,2
SI	33,8 ± 2,5	32,1 ± 3	31,2 ± 2,6	30,8 ± 3,2	35 ± 3,5
RVSWI	4,46 ± 1,14	4,18 ± 1,0	4,22 ± 1,3	2,9 ± 1,5	2,84 ± 1,2
LVSWI	40,1 ± 5,1	35,5 ± 4	36,8 ± 3,1	34,1 ± 4	14440 ± 70
SVR	1391 ± 58	1403 ± 60	1358 ± 40	1320 ± 46	14440 ± 70
PVR	275 ± 19	264 ± 21	229 ± 16	153 ± 20	147 ± 15
CaO ₂	18,41 ± 0,9	18,6 ± 0,3	18,2 ± 0,5	18,2 ± 0,4	17,79 ± 0,4
CvO ₂	14,1 ± 0,3	14,5 ± 0,19	13,9 ± 0,3	13,7 ± 0,2	13,7 ± 0,2
C(a-v)O ₂	4,31 ± 0,4	4,1 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,5 ± 0,35	4,09 ± 0,3
CcO ₂	20,62 ± 0,09	20,63 ± 0,03	2064 ± 0,05	2065 ± 0,06	20,62 ± 0,06
DO ₂	861 ± 30	837 ± 44	855 ± 39	863 ± 39	810 ± 42
VO ₂	201 ± 14	184 ± 23	202 ± 19	210 ± 24	188 ± 31
Q _s /Q _t	35,8 ± 5,1	32 ± 3	36 ± 3	35 ± 2	40 ± 4,2
BSA	1,64 ± 0,36	»	»	»	»

οξυγονοθεραπεία όμως συνεχίστηκε με FIO₂ 0,40.

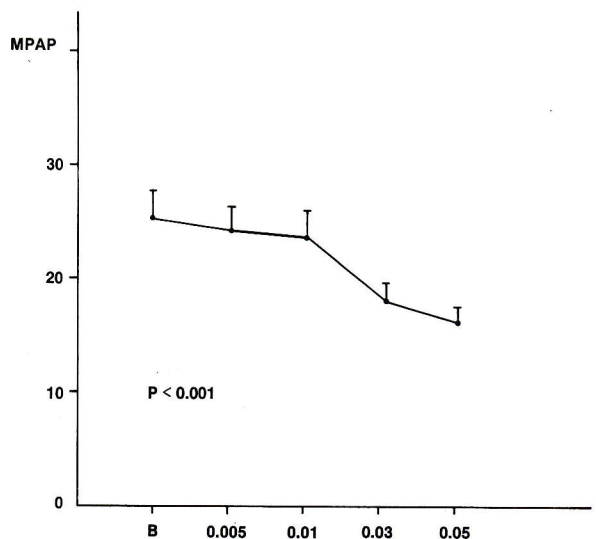
Swan Ganz καθετήρας τοποθετήθηκε δια της υποκλειδίου ή έσω σφαγίτιδας φλέβας στην πνευμονική αρτηρία με συνεχή παρακολούθηση του κύματος πίεσης. Η καρδιακή παροχή υπολογίστηκε με τη μέθοδο θερμοαραίωσης. Αρτηριακός καθετήρας τοποθετήθηκε στην κερκιδική αρτηρία για λήψη αρτηριακού αίματος και συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Μετρήθηκαν οι παράμετροι ύψος, βάρος, HR, FIO₂, AP (SAP, DAP, MAP) PAR (SPAP, DPAP, MPAP), WP, CVP, CO, Hb, PH₂, PCO₂, SvO₂, PaO₂, SaO₂, PvO₂, και υπολογίστηκαν: BSA, CI, SI, RVSWI, SVR, PVR, CaO₂, CvO₂, C (a-v)O₂, CcO₂, DO₂, VO₂, Q_s/Q_t.

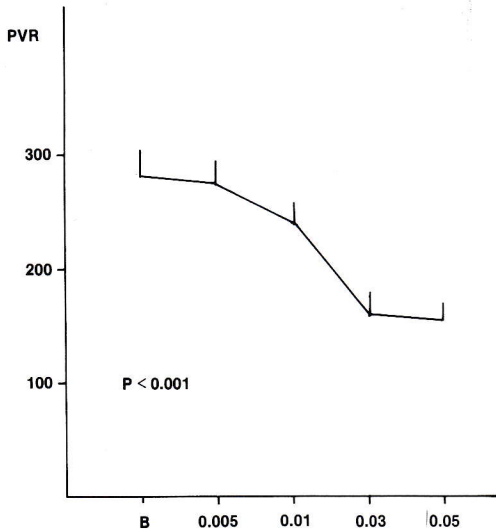
Οι άρρωστοι παρέμειναν σε ανάπαυση τουλάχιστον 20 min μετά την είσοδο των καθετήρων.

Οι baseline μετρήσεις πάρθηκαν όταν οι σφύξεις και πίεση ήταν σταθερές. Δύο baseline μετρήσεις πάρθηκαν με 10 min μεσοδιάστημα.

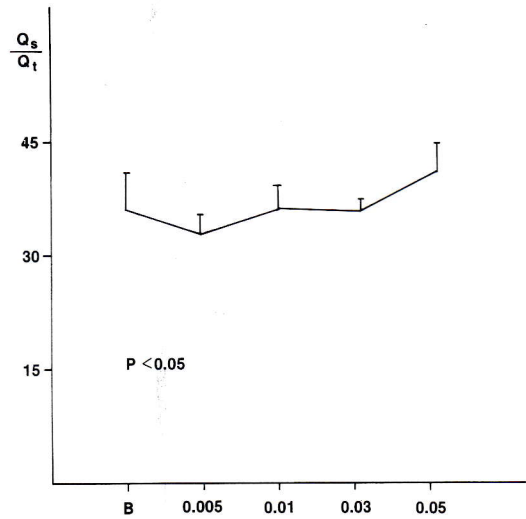
Η αδενოსίνη εδόθη IV σε δόσεις 0,005, 0,01, 0,03, 0,05 mg/kg/min για 5 min με συνεχή χορήγηση και έγιναν μετρήσεις σε κάθε δόση χορήγησης.



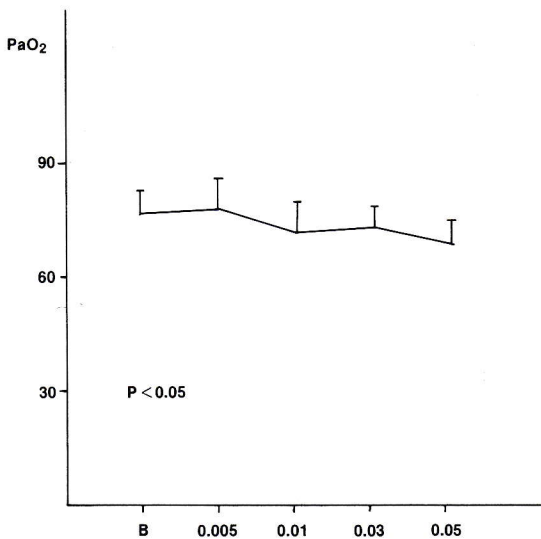
Σχήμα 1. Μεταβολή των πνευμονικών πιέσεων με τη χορήγηση αδενოსίνης. Β: τιμή ελέγχου 0,005-0,05/mg/kg βάρους σώματος αδενοςίνης.



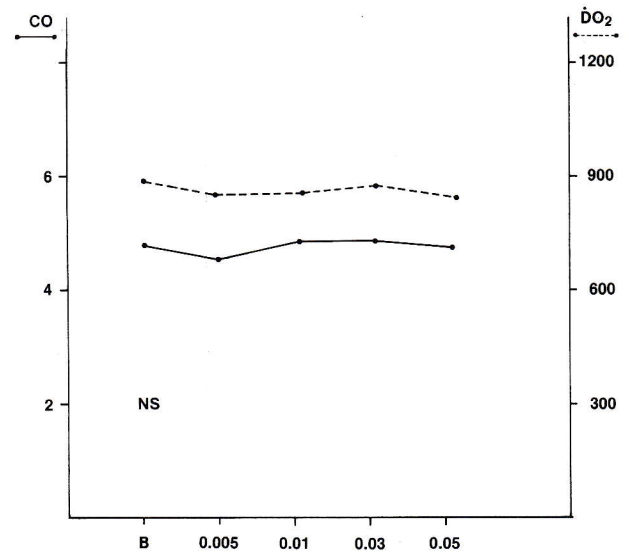
Σχήμα 2. Μεταβολή των πνευμονικών αντιστάσεων με την χορήγηση αδενωσίνης.



Σχήμα 4. Μεταβολή Q_s/Q_t με την χορήγηση αδενωσίνης.



Σχήμα 3. Μεταβολή PaO₂ με την χορήγηση αδενωσίνης.



Σχήμα 5. Οι μεταβολές του CO και DO₂ με την χορήγηση αδενωσίνης.

Πίνακας 1. Το αποτέλεσμα της επίδρασης της deponine στο κυκλοφοριακό και αναπνευστικό σύστημα.

HR	: Σφύξεις ανά λεπτό
MAP	: Μέση αρτηριακή πίεση
MPAP	: Μέση πνευμονική πίεση
WP	: Πίεση ενσφήνωσης
CVP	: Κεντρική φλεβική πίεση
CO	: Καρδιακή παροχή
Hb	: Αιμοσφαιρίνη
SaO ₂	: Κορεσμός αρτηριακού αίματος
PvO ₂	: PO ₂ μικτού φλεβικού αίματος
SvO ₂	: Κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος
CI	: Καρδιακός δείκτης CO/BSA
SI	: Δείκτης όγκου παροχής
RVSWI	: Δείκτης έργου παροχής δεξιάς κοιλίας

LVSW	: Δείκτης έργου παροχής αριστεράς κοιλίας
SVR	: Αντιστάσεις συστηματικής κυκλοφορίας
PVR	: Αντιστάσεις πνευμονικής κυκλοφορίας
CaO ₂	: Περιεκτικότητα O ₂ αρτηριακού αίματος
Cv-O ₂	: Περιεκτικότητα O ₂ μικτού φλεβικού αίματος
C(a-v)O ₂	: Διαφορά περιεκτικότητας O ₂ αρτηριακού και φλεβικού αίματος
CcO ₂	: Περιεκτικότητα O ₂ κυψελιδικού αίματος
DO ₂	: Μεταφερόμενο O ₂
VO ₂	: Κατανάλωση O ₂
Q _s /Q _t	: Αρτηριοφλεβικό βραχυκύκλωμα
BSA	: Επιφάνεια σώματος

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η έγχυση αδενοσίνης σε δόσεις 0,005 και 0,01 mg/kg/min δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές ούτε στην πνευμονική ούτε στην συστηματική κυκλοφορία. Σε δόση 0,03 και 0,05 mg/kg/min παρατηρήθηκε σημαντική πτώση της πνευμονικής πίεσης και των πνευμονικών αντιστάσεων ($P < 0,001$) (σχήμα 1,2).

Αντίθετα ελάχιστα επηρεάστηκε η αρτηριακή πίεση και οι αντιστάσεις στην συστηματική κυκλοφορία. Επίσης παρατηρήθηκε μικρή πτώση του PaO_2 στατιστικά όμως σημαντική $P < 0,05$ (σχήμα 3). Αύξηση του Q_p/Q_s είναι σημαντική στατιστικά όμως μόνο με τη μεγαλύτερη δόση ($P < 0,05$) (σχήμα 4).

Το CO , το μεταφερόμενο O_2 ($\dot{D}O_2$) (σχήμα 5), η κατανάλωση O_2 ($\dot{V}O_2$), το μεικτό φλεβικό O_2 (MvO_2) και η αρτηριοφλεβική διαφορά $C(a-v)O_2$ δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά με την χορήγηση αδενοσίνης. Τα αναλυτικά αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 1.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής έδειξαν ότι η χορήγηση αδενοσίνης σε δόσεις 0,03 και 0,05 mg/kg/min προκαλεί πτώση των πνευμονικών αντιστάσεων και πιέσεων. Η συστηματική κυκλοφορία δεν επηρεάστηκε. Το γεγονός αυτό οφείλεται στον μεταβολισμό της αδενοσίνης με το πέρασμά της από την πνευμονική κυκλοφορία (Mentzer et al 1975)⁵. Ο μικρός χρόνος ημιζωής της αδενοσίνης δίνει ιδιαίτερη αξία στο φάρμακο αυτό έναντι των άλλων αγγειοδιασταλτικών τα οποία προκαλούν και συστηματική αγγειοδιαστολή.

Το CO των αρρώστων δεν επηρεάστηκε σημαντικά ούτε στις μεγάλες δόσεις του φαρμάκου. Το Q_p/Q_s παρουσίασε μικρή αύξηση στατιστικά σημαντική μόνο στην μεγαλύτερη δόση (0,05 mg/kg) αδενοσίνης. Το PaO_2 παρουσίασε πτωτική τάση με την αύξηση της δόσης της αδενοσίνης. Το συνολικό όμως μεταφερόμενο O_2 , η κατανάλωση O_2 , η αρτηριοφλεβική διαφορά δεν επηρεάστηκε. Το O_2 στο μικτό φλεβικό δείκτη μεταφοράς και κατανάλωσης O_2 , ήταν σταθερό σε όλες τις μετρήσεις.

Η αδενοσίνη είναι γνωστό ότι προκαλεί in vitro αγγειοδιαστολή στις μεγάλες και τις μικρές πνευμονικές αρτηρίες του ανθρώπου (Mc Cormack)⁴. Η δράση της αδενοσίνης in vivo δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Έχει ερευνηθεί η δράση της αδενοσίνης στην πνευμονική κυκλοφορία σε αρρώστους με μέτρια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και δεν διαπιστώθηκε αλλαγή στην πνευμονική πίεση και τις πνευμονικές αντιστάσεις (Gaba et al 1986)². Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τις in vitro παρατηρήσεις καθώς και με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής. Οι εξηγή-

σεις για την διαφορά αυτή μπορεί να είναι: 1. Η δόση που χρησιμοποιήθηκε 1 και 2 μmol/kg/min δεν ήταν επαρκής δεδομένου ότι η αδενοσίνη δεν είναι ισχυρό αγγειοδιασταλτικό. 2. Μερικοί άρρωστοι έπαιρναν θεοφυλίνη η οποία δρα ανταγωνιστικά με την αδενοσίνη. 3. Οι άρρωστοι της μελέτης Gaba et al παρουσίαζαν ηπιότερη πνευμονική υπέρταση σε σύγκριση με τους αρρώστους της παρούσας μελέτης και άρα το υλικό δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμο. 4. Οι άρρωστοι της δικής μας μελέτης έπαιρναν O_2 σε αντίθεση με τους αρρώστους της μελέτης Gaba et al. Η υποξαιμία προκαλεί αύξηση της έκκρισης της ενδογενούς αδενοσίνης και πιθανά μειώνει την παραπέρα δράση της εξωγενώς χορηγούμενης αδενοσίνης, αφού με την ενδογενή μπορεί να έχει επιτελεσθεί το μέγιστο της αγγειοδιαστολής.

Η αδενοσίνη έχει επίσης δοκιμαστεί σε αρρώστους με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση και δευτεροπαθή μετά από μιτροειδοπάθειες και στις δύο περιπτώσεις η αδενοσίνη προκάλεσε πτώση των πνευμονικών πιέσεων και αντιστάσεων χωρίς διαταραχή της συστηματικής κύκλοφορίας (T. Evans) προσωπική επικοινωνία.

Η πτώση της PAP και RVP με την χορήγηση αδενοσίνης δηλώνει αγγειοδιαστολή στο δίκτυο της πνευμονικής αρτηρίας. Η αγγειοδιαστολή επιτελείται διαμέσου A_2 υποδοχέων της αδενοσίνης. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται με την χορήγηση ανταγωνιστών της αδενοσίνης. Ο ανταγωνιστής A_2 υποδοχέων της adenosine 5-(N-ethyl)-carboxamidoadenosine (NECA) αναστέλλει την αγγειοδιασταλτική δράση της αδενοσίνης ισχυρότερα από τον ανταγωνιστή A_1 υποδοχέων N^6 -(L-2-Phenylisopropyl) αδενοσίνη (PIA) (Mc Cormack et al 1989).

Η μείωση του PaO_2 πιθανά οφείλεται στην αγγειοδιαστολή που προκαλεί η αδενοσίνη με αποτέλεσμα την διαταραχή της σχέσης \dot{V}/\dot{Q} . Δεν μπορούμε όμως να αποκλείσουμε και εξωαγγειακή δράση της αδενοσίνης. Είναι γνωστό ότι η αδενοσίνη προκαλεί βρογχοσπασμαση (Mentzer et al 1975)⁵ χορηγούμενη με αεροζόλ. Ταυτόχρονα υπολογισμός των μεταβολών των πιέσεων και αντιστάσεων στην πνευμονική αρτηρία και στους αεραγωγούς με χορήγηση αδενοσίνης θα ήταν δυνατόν να προσδιορίσει την συμμετοχή της αγγειοδιαστολής και της βρογχοσπασμασης στις \dot{V}/\dot{Q} διαταραχές που προκαλεί η αδενοσίνη με αποτέλεσμα την πτώση του PaO_2 .

Η αδενοσίνη με την αγγειοδιασταλτική της ιδιότητα μόνο στο σκέλος της πνευμονικής κυκλοφορίας μπορεί να αποτελέσει χρήσιμη φαρμακευτική ουσία στην αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης. Η παραπέρα μελέτη των υποδοχέων της αδενοσίνης στον πνευμονικό ιστό, αγγεία και βρόγχους θα συνεισφέρει στην κατανόηση της αυτορρύθμισης του τόνου των μυών των αγγείων και των βρόγχων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cushley M.S., Tattersfield A.E., Holgate St.: Adenosine-induced Bronchoconstriction in Asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1985, 132:1.
2. Gaba S., Trigui F., Dujols P., Godard P., Michel C., Pretant C.: Compared effects of ITP vs adenosine on pulmonary circulation of COPD. *Eu. J. Resp. Dis.* 1986.

- 69 (Suppl 146) 515.
3. Londos C., Cooper M.F., Wolff S.: Subtypes of external adenosine receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1980, 77:2551.
 4. McCormack D.G., Clarke B., Barnes P.J.: Characterization of adenosine receptors in human Pulmonary arteries. *Am. J. Physiol* 1989, 256, H 41.
 5. Mentzer R.M., Rubio R., Berne R.M.: Release of adenosine by hypoxic canine lung tissue and its possible role of pulmonary circulation. *Am. J. Physiol* 1975, 229, 1625.
 6. Tamaoki J., Kondo M., Takizawa T.: Adenosine - Mediated Cyclic AMP - dependent inhibition of ciliary activity in Rabbit tracheal Epithelium. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989, 139:441-45.

The Effect of Adenosine on pulmonary circulation in patients with COPD and pulmonary hypertension

G. Nakos, T. Evans

SUMMARY

In this study we investigated the action of adenosine on the pulmonary circulation in patients suffering from COPD and pulmonary hypertension demonstrated by catheterization. Six (6) patients were studied (4 men, 2 women, mean age: 69 years). Catheterization of the right chambers was performed in order to follow closely the changes in the pressures and resistances of the pulmonary circulation. The adenosine was given IV by continuous infusion at doses of 0,005, 0,01, 0,03 and 0,05 mg/kg/min. The pressures and resistances of the pulmonary circulation showed significant falls when doses of 0,03 and 0,05 mg/kg/min were used. A small reduction in PaO₂, an increase in the Qs/Wt ratio, and an unchangeable total delivered O₂. It was also observed the systemic circulation resistances were not influenced. In conclusion, adenosine is a vasodilator substance which when administered IV produces a significant fall in pulmonary pressures and resistances without interfering with the systemic circulation.

PNEUMON (1989) 4:165-168

INTRODUCTION

The purine Nucleoside Adenosine has a number of physiological actions including vasodilation inhibition of platelet aggregation and inhibition of lipolysis. The inhalation of adenosine by patients with bronchial asthma, causes bronchoconstriction. Sodium cromoglycate and redocromil inhibit the action of adenosine⁶. There are some indications that adenosine acts as a mediator in bronchial asthma. Most cells release adenosine when they are activated by antigens¹.

The functions of adenosine are mediated by cell surface receptors. Two types of receptors A₁, A₂ have been described³. The actions of adenosine in pulmonary circulation are mediated by A₂ receptors which are found in the smooth muscle of the pulmonary vessels⁴. The secretion of adenosine is increased by hypoxia and it is not related to the integrity of the bronchial epithelium. Adenosine could play a role in the modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction and in the regulation of pulmonary vascular tone⁴.

The purpose of this study is to investigate the function of adenosine on pulmonary circulation in patients suffering from COPD and pulmonary hypertension.

MATERIAL - METHODS

Six patients were studied (4 men, 2 women) with a mean age of 69 years, ranging from 64 to 75 years. All the patients fulfilled the diagnostic criteria for COPD. The clinical examination, ECG and chest X-ray indicated pulmonary Hypertension, which was demonstrated by catheterization. Therapy with methyl-xanthines, and α -adrenergic agonist medications were discontinued at least, 48h before the experiment took place. O₂ oxygen therapy continued with FiO₂: 0,40.

RESULTS

Adenosine's infusion doses of 0.005 and 0.01 mg/kg/min did not produce any significant change in the pulmonary or systemic circulation. At doses of 0.03 and 0.05 mg/kg/min a significant fall in the pulmonary pressure (PAP) and pulmonary resistance (PVR) were observed ($p < 0.001$) (figure 1 and 2).

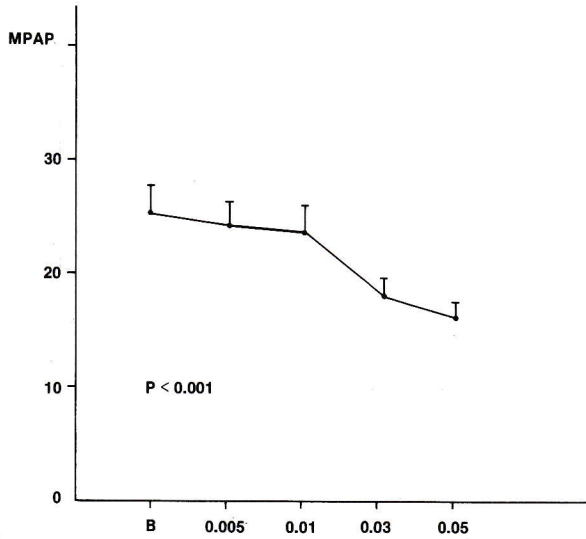


Figure 1. Effect of adenosine infusion on the mean pulmonary artery. B: baseline. 0.005-0.05 mg/kg/min adenosine.

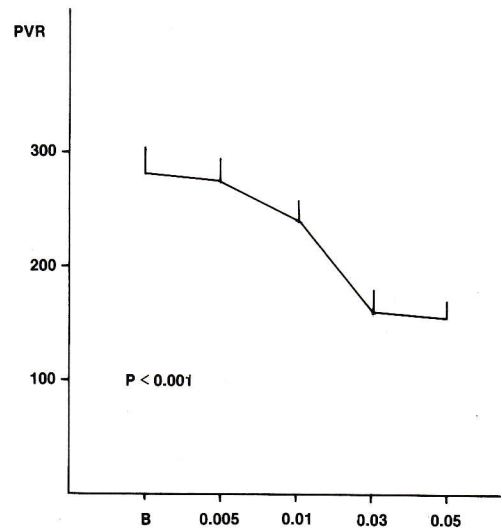


Figure 2. Effect of adenosine infusion on the pulmonary vascular resistance.

MEASURED VARIABLE

	BASELINE	1	2	3	4
H	165 ± 16	»	»	»	»
W	60 ± 18	»	»	»	»
HR	85 ± 6	88 ± 7	91 ± 10	95 ± 7	80 ± 9
MAP	96 ± 9,5	92 ± 8	94 ± 11	90 ± 6	93 ± 6
MPAP	24,3 ± 1,9	22,9 ± 1,7	22 ± 2,1	18 ± 1,5	16 ± 1,4
WP	8,2 ± 2,8	8 ± 2,1	8,5 ± 3	8,5 ± 3,2	7,5 ± 2,1
CVP	14,5 ± 3	13 ± 4,2	12 ± 3,9	11 ± 2	10 ± 2,1
CO	4,68 ± 0,64	4,5 ± 0,7	4,7 ± 0,9	4,8 ± 0,65	4,6 ± 0,6
Hb	14,7 ± 0,61	»	»	»	»
pH	7,43 ± 0,04	7,41 ± 0,03	7,42 ± 0,03	7,42 ± 0,04	7,44 ± 0,05
PCO ₂	51 ± 6,5	55 ± 6,5	53 ± 5,3	50 ± 4,5	54 ± 4
P ₂ O ₂	75,3 ± 6,1	76 ± 8	70 ± 9	71 ± 5	66 ± 4,5
SaO ₂	91 ± 2,1	92 ± 3	90 ± 4	90 ± 4	88 ± 4
MvO ₂	37,8 ± 1,6	39 ± 2	38 ± 1,5	37 ± 1,5	37 ± 1,9
SvO ₂	70 ± 2,6	72 ± 1,3	69 ± 2	68 ± 2	68 ± 3

DERIVED VARIABLE

	BASELINE	1	2	3	4
CI	2,84 ± 0,15	2,79 ± 0,22	2,80 ± 0,13	2,92 ± 0,2	2,81 ± 0,2
SI	33,8 ± 2,5	32,1 ± 3	31,2 ± 2,6	30,8 ± 3,2	35 ± 3,5
RVSWI	4,46 ± 1,14	4,18 ± 1,0	4,22 ± 1,3	2,9 ± 1,5	2,84 ± 1,2
LVSWI	40,1 ± 5,1	35,5 ± 4	36,8 ± 3,1	34,1 ± 4	40,6 ± 3
SVR	1391 ± 58	1403 ± 60	1358 ± 40	1320 ± 46	14440 ± 70
PVR	275 ± 19	264 ± 21	229 ± 16	153 ± 20	147 ± 15
CaO ₂	18,41 ± 0,9	18,6 ± 0,3	18,2 ± 0,5	18,2 ± 0,4	17,79 ± 0,4
CvO ₂	14,1 ± 0,3	14,5 ± 0,19	13,9 ± 0,3	13,7 ± 0,2	13,7 ± 0,2
C(a-v)O ₂	4,31 ± 0,4	4,1 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,5 ± 0,35	4,09 ± 0,3
CcO ₂	20,62 ± 0,09	20,63 ± 0,03	2064 ± 0,05	2065 ± 0,06	20,62 ± 0,06
DO ₂	861 ± 30	837 ± 44	855 ± 39	863 ± 39	810 ± 42
VO ₂	201 ± 14	184 ± 23	202 ± 19	210 ± 24	188 ± 31
Q _a /Q _i	35,8 ± 5,1	32 ± 3	36 ± 3	35 ± 2	40 ± 4,2
BSA	1,64 ± 0,36	»	»	»	»

However, the arterial pressure (AP) and systemic vascular resistance were unchanged. A small reduction of PaO₂, statistically significant (p < 0.05) was observed (figure 3). An increase in the Q_s/Q_t ratio was observed only at the highest dose of adenosine (p < 0,05) (figure 4). There were no significant changes in the cardiac output (CO), oxygen delivery (DO₂) (figure 5), O₂ consumption (VO₂), mixed venous O₂ (MvO₂), and arterio-venous difference. The results are showed in table 1.

Table 1. The effect of adenosine infusion on the respiratory and circulatory systems.

HR	: Heart rate
MAP	: Mean arterial pressure
MPAP	: Mean pulmonary artery pressure
WP	: Wedge pressure
CVP	: Central venous pressure
CO	: Cardiac output
Hb	: Hemoglobin
SaO ₂	: Saturation of arterial blood
PvO ₂	: Mixed venous O ₂
SvO ₂	: Saturation of mixed venous blood
CI	: Cardiac index
SI	: Stroke index
RVSWI	: Right ventricular stroke work index
LVSW	: Left ventricular stroke work index
SVR	: Systemic vascular resistance
PVR	: Pulmonary vascular resistance
CaO ₂	: Oxygen content in arterial blood
Cv-O ₂	: Oxygen content of mixed venous O ₂
C(a-v)O ₂	: Arterial - venous O ₂ content difference
CcO ₂	: Oxygen content in capillary blood
DO ₂	: O ₂ delivery
VO ₂	: O ₂ consumption
Q _s /Q _t	: Venous admixture
BSA	: Body surface area

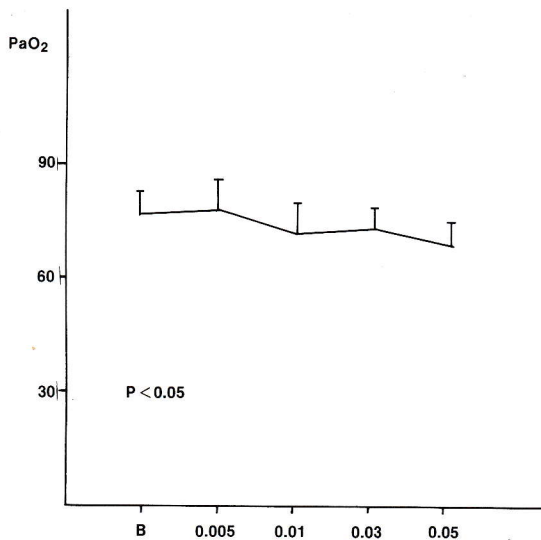


Figure 3. Effect of adenosine infusion on the PaO₂.

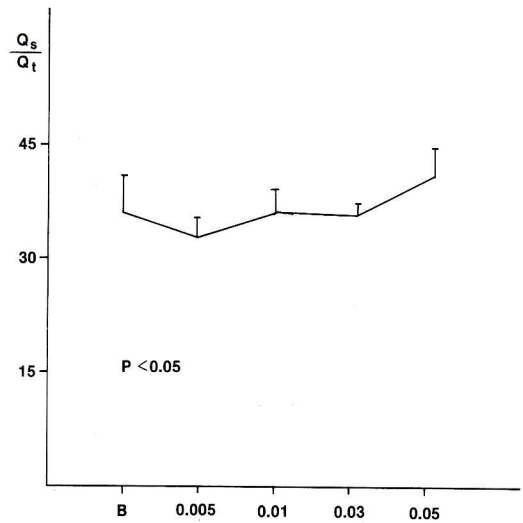


Figure 4. Effect of adenosine infusion on the Q_s/Q_t.

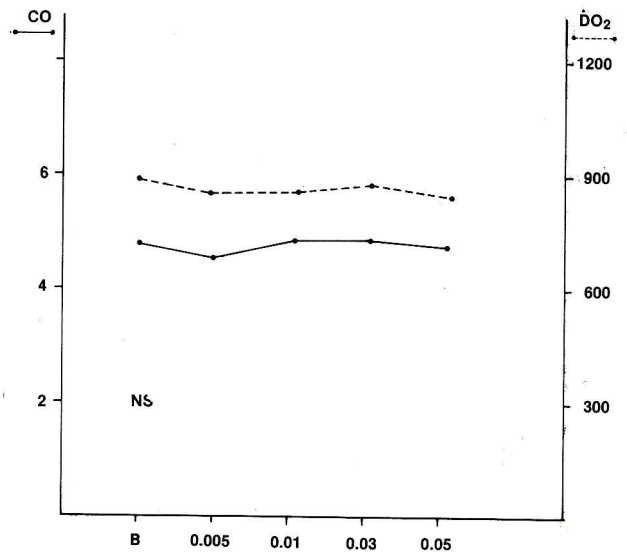


Figure 5. Effect of adenosine infusion on the CO and DO₂.

DISCUSSION

The results of this study have demonstrated that the infusion of adenosine at doses of 0.03 and 0.05 mg/kg/min decreases PAP and PVR. The SVR was not altered. This event is due to the metabolism of the adenosine in transit through the pulmonary circulation⁵. The very short half life of adenosine, when given intravenously, is of special pharmacologic value because the vasodilation in the pulmonary vasculature is not accompanied by systemic hypotension. The CO of the patients was not significantly influenced even when the highest dose was given. The Q_s/Q_t ratio increased only at the highest dose (0.05 mg/kg/min) of adenosine. The PaO₂ showed a progressive falling tendency when the dose of adensi-

ne was increased. The total oxygen delivered ($\dot{D}O_2$) the O_2 consumption and the arterio-venous difference were not influenced. The mixed venous O_2 (MvO_2) which is an indicator of $\dot{D}O_2$ and $\dot{V}O_2$, was stable in all the measurements.

It is known that in vitro adenosine causes vasodilation in the large and small pulmonary arteries of humans⁴. The in vivo action of adenosine has not been thoroughly studied. In patients with moderate COPD, the action of adenosine has been investigated in the pulmonary circulation and no significant changes could have been observed in pulmonary pressure and pulmonary vascular resistance². These results are opposed to the in vitro results and the results of this study. Possible explanation for this difference are be 1. The dose used (1 and 2 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$) was not sufficient, because adenosine is not a powerful vasodilator. 2. Some patients were taking theophylline, which antagonises adenosine. 3. The report of Gaba et al, the patients had milder pulmonary hypertension than our patients and therefore the two groups are not comparable. 4. In our study the patients were taking O_2 , in the Gaba et al study, were not.

Hypoxia produces increased secretion of endogenous adenosine and possibly reduces the further action of exogenously administered adenosine, since, with endogenous adenosine maximum vasodilation can be achieved. Adenosine has also been tried in patients with idiopathic pulmonary hypertension and secondary pulmonary hypertension due to mitral valve disease. In both cases adenosine produces a re-

duction in pulmonary pressures and resistances without any change in the systemic circulation (T. Evans) (personal communication). The fall in PAP and RVP with the administration of adenosine implies vasodilation in the pulmonary arterial of bed. This vasodilation takes place through A_2 adenosine receptors. This can be demonstrated by the administration of an adenosine antagonist. The A_2 adenosine receptor antagonist 5 (N-ethyl) carboxomidoadenosine (NECA) inhibits the basodilation more strongly than A_1 adenosine receptor N^6 -(1-2 Phenylisopropyl) adenosine (PIA). (Mc Cormack et al 1989⁴). PaO_2 reduction is possibly due to the vasodilation produced by adenosine, resulting in distortion of the V/Q matching. We cannot exclude the extravascular action of the adenosine. It is known that administration of adenosine by aerosol produces bronchoconstriction (Mentzer et al 1975⁵).

It would have been possible to determine the involvement of vasodilation and bronchoconstriction in \dot{V}/\dot{Q} distortion produced by adenosine, if calculations of changes in pressures and resistances in the pulmonary artery and airways were done simultaneously.

In the pulmonary circulation, adenosine with its vasodilatory property, can be a useful pharmacological substance, in the treatment of pulmonary hypertension. Further study of adenosine's receptors in pulmonary tissue, vessels and bronchi will help in understanding the pulmonary tissue, vessels and bronchi, as well as the autoregulation of muscle tone in the vessels and bronchi.

REFERENCES

1. Cushley M.S., Tattersfield A.E., Holgate St.: Adenosine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1985; 132:1.
2. Gaba S., Trigui F., Dujols P., Godard P., Michel C., Prentant C.: Compared effects of ITP vs adenosine on pulmonary circulation in COPD. *Eu. J. Resp. Dis.* 1986, 69 (Suppl 146) 515.
3. Londos C., Cooper M.F., Wolff S.: Subtypes of external adenosine receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1980, 77:2551.
4. Mc Cormack D.G., Clarke B., Barnes P.J.: Characterization of adenosine receptors in human pulmonary arteries. *Am. J. Physiol* 1989, 256, H 41.
5. Mentzer R.M., Rubio R., Berne R.M.: Release of adenosine by hypoxic canine lung tissue and its possible role in pulmonary circulation. *Am. S. Physiol* 1975, 229, 1625.
6. Tamaoki J., Kondo M., Takizawa T.: Adenosine - Mediated Cyclic AMP - dependent inhibition of ciliary activity in Rabbit tracheal Epithelium. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989, 139:441-45.

Σπιρομετρικές διαταραχές σε ασυμπτωματικά παιδιά με ιστορικό εισρόφησης μυκωνίου.

Κ. Σπυρόπουλος, Ε. Βαγιάκης, Γ. Τσουκαλάς, Η. Eigen, Α. Σπυρόπουλος, J.Stevens και Ν. Σιαφάκας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με σκοπό να εκτιμήσουμε τη βλάβη που καταλείπει το σύνδρομο εισρόφησης μυκωνίου (MAS) μελετήσαμε 12 παιδιά ηλικίας έξι ως εννέα ετών (7,4 χρόνια κατά μέσο όρο) μετά τη νόσο. Το δείγμα μας αποτελείτο από ήπια προσβληθέντες ασθενείς, μόνο ένας εκ των οποίων χρειάστηκε μηχανικό αερισμό στην οξεία φάση της νόσου. Σε κάθε παιδί μετρήσαμε FVC, FEV₁, PEF, MMEFR, VisoV, πνευμονικούς όγκους με σωματικό πληθυσμογράφο, και υπολογίσαμε τους λόγους FEV₁/FVC και RV/TLC. Κάναμε δοκιμασία προκλήσεως με μεταχολίνη σε κάθε παιδί και υπολογίσαμε τη δόση που προκαλεί μείωση της FEV₁ κατά 20% από την αρχικά μετρηθείσα (Pd₂₀ σε μονάδες Mch). Τα αποτελέσματα αυτά συγκρίθηκαν με εκείνα που αντλήσαμε από μια ομάδα 12 φυσιολογικών παιδιών που μελετήθηκαν στο εργαστήριό μας. Στα παιδιά με ιστορικό MAS ή MMEFR ήταν χαμηλότερη ($p < 0.05$) και ο VisoV μεγαλύτερος ($p < 0.05$) από τα φυσιολογικά παιδιά. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην βρογχική αντιδραστικότητα μεταξύ των ασθενών με MAS και των φυσιολογικών παιδιών όπως καθορίζεται με τη δοκιμασία προκλήσεως με μεταχολίνη. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν την παρουσία μιας υπολειπόμενης αναπνευστικής βλάβης μετά το MAS ακόμα και σε ασθενείς με ήπια προσβολή.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1989) 4:169-173

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μόνιμη πνευμονική καταστροφή και βρογχική υπεραντιδραστικότητα έχει περιγραφεί σε ασθενείς με βλάβη των αεραγωγών από βρογχιολίτιδα, λαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού, σε επιζήσαντες από παρ' ολίγο πνιγμό, και μετά από εισπνοή όζοντος. Αν αυτά συμβούν στη νεογνική ή στην παιδική ηλικία μπορεί να προσβάλλουν την πνευμονική λειτουργία για πολλά χρόνια και πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη δημιουργία συμπτωματικής πνευμονικής νόσου¹⁻⁷. Το σύνδρομο της εισρόφησης μυκωνίου (MAS) προσβάλλει τον πνεύμονα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου ταχείας ανάπτυξης και μπορεί να αναμένεται ότι θα προκαλέσει υπολειμματική βλάβη παρόμοια με αυτή που περιγράφεται σαν αποτέλεσμα άλλων πνευμονικών νόσων.

Η κύρια βλάβη στο MAS είναι μια φλεγμονώδης απόφραξη των μεγάλων και μικρών αεραγωγών. Η παθολογοανατομική εξέταση αποκαλύπτει νέκρωση του

βρογχικού επιθηλίου ακολουθούμενη από λεμφοκυτταρική διήθηση του βρογχικού τοιχώματος και στένωση του αυλού⁸. Παρ' ότι λειτουργικές και παθολογοανατομικές ανωμαλίες των μεγάλων και μικρών αεραγωγών έχουν αποδειχθεί στην οξεία φάση της νόσου^{8,9,10}, τα αποτελέσματα στην πνευμονική λειτουργία κατά την μετέπειτα παιδική ηλικία δεν έχουν μελετηθεί. Γι' αυτό υπολογίσαμε την πνευμονική λειτουργία σε ασυμπτωματικά παιδιά, που επέζησαν από MAS αλλά δεν είχαν ιστορικό αναπνευστικής νόσου ικανής να προκαλέσει μόνιμη πνευμονική δυσλειτουργία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ανασκοπήθηκαν τα ιατρικά ιστορικά όλων των παιδιών που είχαν νοσηλευθεί για MAS στο Indiana University School of Medicine, James Whitcomb Riley Hospital for children από το 1975 ως το 1985. Αποκλείστηκαν τα παιδιά με καρδιακές ή άλλες πνευμονικές ανωμαλίες. Εκατόν σαράντα ένα είχαν ιστορικό ανευρέσεως μυκωνίου στην τραχεία. Επειδή η διάγνωση του MAS είναι δύσκολο να βεβαιωθεί αναδρομικά, τα

παρακάτω ειδικά κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν για την ένταξη στη μελέτη:

1) Ιστορικό μυκωνίου στον οροφάρυγγα ή στην τραχεία, 2) ακτινολογική εικόνα συμβατή με πνευμονίτιδα από εισρόφηση, 3) αναπνευστική δυσχέρεια. Τριάντα ασθενείς είχαν εμφανίσει και τα τρία κριτήρια εισόδου. Πέντε από αυτούς είχαν πεθάνει κατά την οξεία φάση της νόσου. Δεκαεννιά από τους είκοσι πέντε επιζήσαντες ανευρέθησαν από τους οποίους δεκατρείς συμφώνησαν να λάβουν μέρος στη μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης έγινε αποδεκτό από την επιτροπή του Πανεπιστημίου για την προστασία των ασθενών και όλοι οι γονείς υπέγραψαν ότι αποδέχονται να πραγματοποιηθεί η μελέτη. Ενα εκτεταμένο ερωτηματολόγιο αναφερόμενο στις αναπνευστικές νόσους (ATS - DLD - 78C) συμπληρώθηκε από όλους που συμμετείχαν στη μελέτη^{22,23}. Τα συμμετέχοντα άτομα καθορίστηκαν με βάση τις αρνητικές απαντήσεις στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου ATS - DLD - 78C.

Οικογενειακά ιστορικά αναπνευστικών παθήσεων ελήφθησαν επίσης.

Αμέσως μετά τον τοκετό έγινε ενδοτραχειακή αναρρόφηση από τον παιδίατρο ή τον αναισθησιολόγο όλα τα νεογνίδια. Τα φυσικά χαρακτηριστικά και η ποσότητα του εισροφηθέντος μυκωνίου από τους πνεύμονες κατά το χρονικό διάστημα της εισρόφησης δεν μπορούσε να διευκρινισθεί από τα ιστορικά γιατί αυτό δεν ελήφθη υπόψιν κατά την εκτίμηση της πνευμονικής βλάβης. Ο αριθμός των αναπνώνων, το χρώμα, η εισολκή του θωρακικού τοιχώματος και οι γογγυσμοί ελήφθησαν υπόψιν στην εκτίμηση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS) μετά από εισρόφηση και η παρουσία κάθε ενός από αυτά χρησιμοποιήθηκε για την εισαγωγή στη μονάδα ειδικής φροντίδας.

Τα φύλλα νοσηλείας από τη μονάδα ειδικής φροντίδας δεν ήταν διαθέσιμα αλλά όλοι οι ασθενείς εισήχθησαν στη μονάδα αυτή.

Σύμφωνα με την κλινική εξέταση μετά τον τοκετό δέκα από τα δώδεκα νεογνά με MAS θεωρήθηκαν τελειώματα και δύο υπερώριμα. Κανένα δεν ήταν πρόωρο. Το μέσο βάρος της γεννήσεως ήταν 3.55 ± 0.624 Kg. Ο μέσος δείκτης Apgar μετά ένα λεπτό ήταν 6.3 ± 1.7 και μετά πέντε λεπτά 7.5 ± 1.28 . Ο δείκτης Apgar δώδεκα ασθενών που συγκέντρωσαν τα κριτήρια για MAS και ευρίσκοντο εν ζωή αλλά δεν συμμετείχαν στη μελέτη ήταν στο πρώτο λεπτό 4.1 ± 2.5 και στο πέμπτο λεπτό 5.5 ± 2.8 . Ο δείκτης Apgar από τους μη συμμετέχοντες ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος στο πρώτο λεπτό ($p < 0.02$) και στο πέμπτο λεπτό ($p < 0.05$) από το δείκτη Apgar των δώδεκα ασθενών με MAS που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Ελήφθησαν ακτινογραφίες θώρακος τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό από όλα τα νεογνά.

Τα ευρήματα κατατάσσονται ως ακολούθως:

Διήθηση (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη), διήθηση με πνευμομεσοθωράκιο, διήθηση με πνευμοθώρακα, διήθηση με ατελεκτασία και διήθηση με υπερδιάσταση. Ως διήθηση ορίστηκε η αυξημένη παρεγχυματική σκίαγράφηση, ή αυξημένες συρρέουσες διηθήσεις όχι αρκετά μεγάλες ή πυκνές ώστε να θεωρούνται πύκνωση.

Εξι νεογνά με MAS είχαν αμφοτερόπλευρες διηθήσεις, δύο είχαν (ετερόπλευρη) διήθηση με πνευμομεσοθωράκιο, ένα είχε (αμφοτερόπλευρη) διήθηση με υπερδιάσταση. Όλα τα νεογνά χρειάστηκαν ανάνηψη και τα δώδεκα ανταποκρίθηκαν επιτυχώς. Επτά από τα δώδεκα χρειάστηκαν 40 - 100% οξυγόνο και για τουλάχιστον είκοσι ώρες. Τέσσερα από τα δώδεκα χρειάστηκαν 25 - 40% οξυγόνο για τουλάχιστον τριάντα έξι ώρες. Ενα από τα νεογνά διασωληνώθηκε και ετέθη σε μηχανικό αερισμό για είκοσι τέσσερις ώρες. Κατόπιν ο ασθενής αυτός χρειάστηκε οξυγόνο (40 - 100%) για είκοσι τέσσερις ώρες. Τα δώδεκα νεογνά που ανταποκρίθηκαν στα κριτήρια του MAS και ευρίσκοντο εν ζωή αλλά δεν συμμετείχαν στη μελέτη είχαν διασωληνωθεί. Δεν έχουμε ακριβή στοιχεία για το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενός εκάστου ασθενούς. Ενώ τα νεογνά ελάμβαναν οξυγόνο με ή χωρίς υποβοηθούμενο αερισμό εγίνετο προσπάθεια να κρατηθεί η PaO_2 πάνω από 50 mmHg και η $PaCO_2$ κάτω από 65 mmHg. Δέκα από τους δώδεκα ασθενείς έλαβαν ένα συνδυασμό αμικιλίνης και γενταμικίνης για τρεις ως δέκα μέρες. Η θεραπεία με τα αντιβιοτικά διεκόπητο όταν οι αιμοκαλλιέργειες εγίνοντο αρνητικές. Οι καλλιέργειες αίματος και βρογχικών εκκρίσεων και των δέκα αυτών ασθενών έγιναν αρνητικές.

Πνευμονική λειτουργία

Σε όλους τους ασθενείς έγινε μια αρχική σπιρομέτρηση και πληθυσμογραφία. Για τη σπιρομέτρηση χρησιμοποιήθηκε υγρό σπιρόμετρο. (525 Pulmonizer Med Science Lnc. St Luis. Mo). Οι προσπάθειες της μέγιστης εκπνοής επανελήφθησαν τρεις φορές και ο βίαιος εκπνευστικός όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁), η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC), και η μέγιστη μέσο εκπνευστική ροή (MMEFR) επιλέχθηκαν από τις καλύτερες προσπάθειες για ανάλυση. Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) και η αντίσταση των αεραγωγών (Raw) μετρήθηκαν με τη χρήση σωματικού πληθυσμογράφου σταθερού όγκου - κυμαινόμενης πίεσης (Warren Collins Co. Braintree MA) με τις τεχνικές που περιγράφησαν από τους Dubois και συν.^{11,12} Η ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) και ο υπολειπόμενος όγκος (RV) υπολογίστηκαν. Από όλα τα παιδιά ελήφθησαν μέγιστες εκπνευστικές καμπύλες μετά από δεκάλεπτη εξισορρόπηση με αναπνοή μείγματος που περιέχει 80% Ηλιο και 20% Οξυγόνο. Ο όγκος της ίσης ροής (VisoV) εξήχθη από την οπτική τοποθέτηση των καμπυλών ροής όγκου που έγιναν ενώ ο εξεταζόμενος ανάπνευε αέρα, πάνω σε αυτές που έγιναν με την αναπνοή με μείγμα Ηλίου - Οξυγόνου. Οι καμπύλες συνδιάστηκαν στην TLC. Ο όγκος στον οποίον οι ροές για τις δύο καμπύλες έγιναν ίσες εκφράστηκε σαν επί τοις εκατό ποσοστό της ζωτικής χωρητικότητας (VC). Οι καλύτερες από τρεις μεγαλύτερες VisoV αναλύθηκαν. Από όλα τα σπιρομετρικά και πληθυσμογραφικά δεδομένα υπολογίστηκαν οι επί τοις εκατό αναμενόμενες τιμές^{13,14}.

Δοκιμασία προκλήσεως με μεταχολίνη

Σε όλους τους ασθενείς έγινε δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με μεταχολίνη με τη μέθοδο που περι-

γράφτηκε από τους Chai και συν.¹⁵ Διαδοχικά διαλύματα μεταχολίνης προετοιμάστηκαν πριν τη δοκιμασία από αποστειρωμένο κατεψυγμένο διάλυμα 25mg/ml μεταχολίνης διαλελυμένο σε ισότονο ρυθμιστικό διάλυμα με τελικές συγκεντρώσεις 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.50, 5.00 και 25.00 mg/ml. Συνολικές μονάδες μεταχολίνης για πέντε (5) εισπνοές ήταν αντίστοιχα 0.375, 1.125, 2.68, 5.78, 12.0, 24.5, 49.5, 94.5 και 225.0 μονάδες μετά κάθε διάλυμα. Τα διαλύματα ε χορηγούντο με ένα νεφελοποιητή De Vilbis (τύπος 545) με χρήση συμπιεστή αέρα με ροή 8L/sec. Η FEV₁ και FVC που γινόταν πριν την εισπνοή του διαλυτή χρησιμοποιούντο σαν βάση για τον προσδιορισμό των αλλαγών στην πνευμονική λειτουργικότητα που προκαλούσε η μεταχολίνη.

Οι εξεταζόμενοι κατόπιν εισέπνεαν πέντε φορές από την FRC από το διάλυμα με τη μικρότερη συγκέντρωση μεταχολίνης και 1.5 και 3 λεπτά μετά μετρείτο η FEV₁ και η FVC. Πιο πυκνά διαλύματα ε χρησιμοποιούντο προοδευτικά μέχρι την πυκνότητα των 25 mg/ml (αθροιστική δόση, 225 μονάδες). Αν η FEV₁ μειώνετο κάτω από το 20% της αρχικά μετρηθείσης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα εθεωρείτο θετικό και η δοκιμασία ετερματίζετο. Η πρώτη δόση μεταχολίνης που οδηγούσε σε πτώση της FEV₁ κατά 20% από τη βασική τιμή ονομάζετο PD₂₀. Σε κάθε εξεταζόμενο καθορίζαμε ένα Δείκτη Αντιδραστικότητα (Reactivity Index, RI) που ορίζετο σαν η μέγιστη εκατοστιακά πτώση της FEV₁ ανά αριθμό μονά-

δων μεταχολίνης στο σημείο της μέγιστης ανταπόκρισης. Όλα τα παιδιά (ασθενείς και ομάδα ελέγχου) εξετάστηκαν για να είναι σίγουρο ότι ήσαν ασυμπτωματικοί πριν αρχίσει η μελέτη και από το ιστορικό ασυμπτωματικοί για έξι εβδομάδες πριν την εξέταση. Δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη αν υπήρχε στο ιστορικό λοίμωξη του αναπνευστικού τις τελευταίες έξι εβδομάδες.

Εγινε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με τη δοκιμασία t-test, με τη δοκιμασία X², ανάλυση της μεταβλητής και δοκιμασία Wilcoxon. Ο δείκτης αντιδραστικότητας (RI) μετατράπησε σε Log (RI + 0.001) γιατί υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις τιμές μεταξύ των δύο ομάδων και δεν ήταν κανονικά κατανομημένες.

Ανάλυση της μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθεί ο δείκτης αντιδραστικότητας (RI) και ο Log (RI + 0.01) μεταξύ των δύο ομάδων. Η δοκιμασία Wilcoxon χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθεί η MMEFR και ο VisoV μεταξύ των δύο ομάδων διότι και οι δύο δοκιμασίες έχουν μεγάλη μεταβλητότητα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι μέσες τιμές των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων αναγράφονται στον πίνακα 1. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με MAS στις PEFr, FVC, FEV₁, στο λόγο FEV₁/FVC, FRC, RV, TLC, και

Πίνακας 1. Μέσες τιμές σπυρομετρικών παραμέτρων σε 12 ασθενείς με MAS και 12 της ομάδας ελέγχου

		Ηλικία	Φύλο		Υψος	+ PEFR% αναμεν.	FVC% αναμεν.	FEV ₁ % αναμεν.	
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MAS	Μέση τιμή ±SD	7.40 ± 0.99	M 3	F 9	125 ± 5.7	98 ± 15	104 ± 10.4	100 ± 12	
ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	Μέση τιμή ±SD	8.5 ± 1.7	2	10	133.2 ± 12.5	97 ± 14	97 ± 11.1	93 ± 14	
		<0.05	NS*		<0.1	NS	NS	NS	
		FEV ₁ /FVC	FRC% αναμεν.	RV% αναμεν.	TLC% αναμεν.	RV/ TLC	Raw% αναμεν.	MMEFR% της VC	VisoV
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MAS	Μέση τιμή ±SD	85 ± 6	122 ± 21	151 ± 40	115 ± 13	30 ± 6	175 ± 82	87.2 ± 20.3	36 ± 18
ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	Μέση τιμή ±SD	85 ± 4	107 ± 18	144 ± 38	109 ± 19	29 ± 5	167 ± 96	110 ± 20.8	18.1 ± 11
		NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0.05	<0.05

Οι τιμές των λειτουργικών δοκιμασιών παρουσιάζονται σαν επι τοις εκατό της αναμενόμενης τιμής λόγω των διαφορών των ατόμων στις δύο ομάδες

*NS = Όχι στατιστικά σημαντική διαφορά

RV/TLC. Οι ασθενείς με MAS είχαν όγκο ίσης ροής (VisoV) μεγαλύτερο από τους φυσιολογικούς ($p < 0.05$) και είχαν επίσης MMEFR χαμηλότερη από τους φυσιολογικούς ($p < 0.05$) 7,4 χρόνια μετά την αρχική βλάβη (πίνακας 1). Στην εκτίμηση της βρογχική αντιδραστικότητα δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με MAS στην PD₂₀, στην επί τοις εκατό πτώση της FEV₁ ή του RI (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της δοκιμασίας προκλήσεως με μεταχολίνη σε 12 ασθενείς με MAS και 12 της ομάδας ελέγχου

	PD ₂₀	% αλλαγή FEV ₁	RI	Log (RI + 0.01)
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MAS	Μέση τιμή 159 ± 97 ± SD	20 ± 14	0.99 ± 2.1	-0.85 ± 0.97
ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	18 ± 72	16 ± 10	0.17 ± 0.2	-0.98 ± 0.66
P	NS*	NS	NS	NS

NS* = Οχι στατιστικά σημαντική διαφορά

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχει ένα αυξημένο ενδιαφέρον για τις πιθανές σχέσεις μεταξύ νοσημάτων του κατώτερου αναπνευστικού στην παιδική ηλικία και επακόλουθες αναπνευστικές και πνευμονικές λειτουργικές ανωμαλίες στην εφηβεία και στην ενήλικη ζωή¹⁶⁻²¹. Εν τούτοις η πιθανή σχέση μεταξύ MAS, μιας περιγεννητικής βλάβης και επακόλουθων μακροχρόνιων ανωμαλιών στην πνευμονική λειτουργικότητα δεν έχει μελετηθεί.

Προσπαθήσαμε να ξεκαθαρίσουμε από το ιστορικό αυτούς τους ασθενείς που ανέπτυξαν άσθμα, βρογχολίτιδα και άλλες πνευμονικές νόσους ικανές να αναπτύξουν μόνιμη πνευμονική δυσλειτουργία. Η αξία του ερωτηματολογίου ATS-DLD-78C για τον καθορισμό της παρουσίας τέτοιων ασθενειών είναι τεκμηριωμένη²²⁻²³. Παρά την απουσία άσθματος ή άλλων πνευμονικών νόσων, στην ομάδα των ασθενών με MAS υπήρχαν αποδείξεις για νόσο των μικρών αεραγωγών, επτάμισυ χρόνια μετά την οξεία βλάβη. Ο υψηλός όγκος ίσης ροής (VisoV) είναι συμβατός με βλάβη των μικρών αεραγωγών όπως και η χαμηλή MMEFR. Η ευαισθησία αυτών των παραμέτρων στην ανίχνευση παθήσεων των μικρών αεραγωγών έχει αποδειχθεί από πολλούς συγγραφείς^{24,25,26}. Παρά το

ότι ο Mink έχει αμφισβητήσει την αξία του VisoV σαν μέτρου της δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών σε σκυλιά²⁷, πολλοί συγγραφείς ισχυρίζονται ότι ο VisoV είναι μια από τις πιο ευαίσθητες δοκιμασίες για βλάβη των μικρών αεραγωγών^{24,25,26}. Η βίαιη μεσοεκπνευστική ροή (MMEFR) αναπαριστά επίσης τη ροή στους μικρούς αεραγωγούς. Αν η ζωτική χωρητικότητα και η FEV₁ είναι φυσιολογικές, όπως στη δική μας μελέτη, μείωση της MMEFR σχετίζεται ικανοποιητικά με ανωμαλίες σε άλλες δοκιμασίες των μικρών αεραγωγών²⁸. Η TLC, FVC, FRC, RV και ο RV/TLC δεν διέφεραν στην ομάδα με MAS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό δεν αποκλείει την πιθανότητα βλάβης των μικρών αεραγωγών^{26,28}. Η FEV₁ στους ασθενείς με MAS δεν διέφερε από την αντίστοιχη των εξετασθέντων της ομάδας ελέγχου.

Η FEV₁ παρ' ότι εξαρτάται από τη λειτουργία και των μεγάλων και των μικρών αεραγωγών^{26,30} δεν είναι τόσο ευαίσθητη όσο η MMEFR. Η MMEFR θα αρχίσει να πέφτει νωρίτερα κατά την ανάπτυξη αποφρακτικής νόσου των πνευμόνων από την FEV₁ αναπαριστώντας σημαντική απόφραξη στα περιφερικά βρογχιόλια σε ασυμπτωματικούς ασθενείς^{29,30}.

Η δοκιμασία προκλήσεως με μεταχολίνη και η PEFr και ο Raw δεν διέφεραν από εκείνες της ομάδας ελέγχου, ενδεικτικό ότι υπολειματική βλάβη των αεραγωγών παρουσιαζόμενη με βρογχική υπεραντιδραστικότητα δεν υπήρχε. Αυτό μπορεί να οφείλεται από την έλλειψη στο δείγμα μας των βαρέως πασχόντων με MAS. Τα ιστορικά των δώδεκα επιζώντων που δεν πήραν μέρος στη μελέτη δείχνουν ότι η βαρύτητα και οι επιπλοκές των μη συμμετασχόντων ήταν σοβαρότερες από αυτές της ομάδας που μελετήθηκε. Παρά το ότι το μέσο ύψος και η ηλικία της ομάδας ελέγχου ήταν διαφορετικά από αυτά των ασθενών δεν πιστεύουμε ότι αυτό επηρέασε τα αποτελέσματα γιατί συγκρίναμε την εκατοστιαία αναλογία των αναμενόμενων τιμών^{13,14}. Λαμβάνοντας υπόψη την έκταση της οξείας πνευμονικής βλάβης στο MAS τα ευρήματά μας δεν είναι απροσδόκητα ακόμα και σε μια ήπια προσβληθείσα ομάδα. Αν αυτή η βλάβη είναι αναστρέψιμη καθώς ο χρόνος παρέρχεται και ο πνεύμονας αναπτύσσεται παραμένει άγνωστο. Εντούτοις μετά επτάμισυ χρόνια η ανάπτυξη του πνεύμονα είναι σχεδόν πλήρης και φαίνεται πιθανό ότι η βλάβη είναι μόνιμη. Οι Παιδίατροι πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη μόνιμη πνευμονική βλάβη στα παιδιά με ιστορικό MAS, καθώς αυτά τα παιδιά μπορεί να αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο για χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ιδιαίτερα αν εισπνέουν ερεθιστικούς παράγοντες όπως καπνό τσιγάρου και περιβαλλοντολογικούς ρυπαντές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kattan M., Keens T.G., Lapierre J.G., Levison H., Bryan A.C., Reilly B.J.: Pulmonary Function Abnormalities in Symptom-free Children After Bronchitis, *Pediatrics* 1977, 59:683.
2. Stokes G.M., Milner A.D., Hodges G.C. and Groggins R.C.: Lung Function abnormalities after acute bronchitis. *J. Pediatrics* 1981, 98:871-874.
3. Zach M.S., Schall R.P., Landau L.I.: Upper and lower airway hyperreactivity in recurrent croup. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1980, 121:979.
4. Loughlin G.M., Taussing L.M.: Pulmonary function in children with a history of laryngotracheo bronchitis. *J. Pediatrics* 1974, 94:365-369.
5. Loughlin J.J., Eigen H.: Pulmonary function abnormali-

- ties in survivors of near drowning. *J. Pediatrics* 1982, 100:26.
6. Hazucha M., Silverman F., Parent C., Field S., Bates D.V.: Pulmonary function in man after short - term exposure to ozone. *Arch. Environ. Health* 1973, 27:183-188.
 7. Goldstein B.D., Lai L.Y., Guzzi - Spada R.: Potentiation of complement dependent membrane damage by ozone. *Arch Environ. Health* 1974, 28:40.
 8. Tyler D.C., Murphy J., Cheney F.W.: Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics* 1978, 62:454-459.
 9. Yeh T.F., Lilien L.D., Barathi A., Pildes R.S.: Lung Volume, dynamic lung compliance, and blood gases during the first 3 days of postnatal life in infants with meconium aspiration syndrome. *Grit. Car. Med.* 1982, 10:558.
 10. Tran N., Lowe C., Sivieri E.M., Shaffer T.H.: Sequent effects of acute meconium obstruction on pulmonary function *Pediatric Res.* 1980, 14:34.
 11. Dubois A.B., Botelho S.Y., Bedell G.N., et al: A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume *J. Clin. Invest.* 1956, 35:322.
 12. Dubois A.B., Botelho S.Y., Comroe J.H.: A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph. *J. Clin. Invest.* 1956, 35:327.
 13. Polgar G and Promadhat: Pulmonary function testing in children Techniques and standards. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, 1971 Pages 136, 137, 140, 173, 214, 1971.
 14. Hsu K.H.K., Jenkins D.E., Hsi B.R., Bourhofer E., Thompson V, Tamakawa N: Ventilatory functions of normal children and young adults. Mexican - American, white and black. I. Spirometry. *J. Pediatr* 1979, 95:14.
 15. Chai H., Farr R.S., Froehlich L.A., et al: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J. Allergy, Clin, Immun* 1975. 56:323.
 16. Burrows B., Knudson R.J. and Lebowitz M.D.: The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1977, 115:751.
 17. Holland W.W., Halit T., Bennett A.E. et al: Factors influencing the onset of chronic respiratory disease. *Brit Med. J.* 1969, 2:205.
 18. Lunn J.E., Knowelden J. and Handyside A.J.: Patterns of respiratory illness in Sheffield infant school children. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 1967, 21:7.
 19. Taussing L.M.: Clinical and physiologic evidence for the persistence of pulmonary abnormalities after respiratory illnesses in infancy and childhood. *Pediatr. Res.* 1977, 11:216.
 20. Gurnitz D., Mindorff C. and Levison H: Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of broncholitis. *J. Pediatr* 1981, 98:551.
 21. Gooding C.A., Gregory G.A., Taber R. et al: An experimental model for the study of meconium aspiration of the newborn, *Radiology* 1971, 100:137.
 22. Helsing K., Comstock G., Speizer F., Ferris B., Lebowitz M., Tockman M., Burrows B.: Comparison of three standardized respiratory questionnaires on respiratory symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 120:1221.
 23. Comstock G., Tocman M., Helsing K., Hennesy K.: Standardized respiratory questionnaires Comparison of the old with the new. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 119:45.
 24. Hutcheon M., Griffin P., Levison H., Zamel N.: Volume of isoflow. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 110:458.
 25. Gelb A.F., Molony P.A., Klein E. et al: Sensitivity of volume of isoflow in the detection of mild airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975, 112:401.
 26. Ruppel G.: Manual of pulmonary function testing. Third Edition St. Luis, Toronto, London, 1982, C.V. Mosby Company.
 27. Mink S., Ziesmann M. Wood L.D.: Mechanisms of increased maximum expiratory flow during HeO₂ breathing in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1979, 47:490.
 28. Jay S.J. and Hull, M.T. Small airways disease: The bottom of the iceberg. *J. Ind. Med. Association* 1979 21:753-760.
 29. McFadden E.R. and Linden D.A.: Reduction in maximum mid-expiratory flow rate, a spiographic manifestation of small airway disease. *Am. J. Med.* 1972, 52:725.
 30. Brashear E.R., Rhodes L.M.: Chronic obstructive lung disease, Clinical treatment and management. *St. Luis,* 1978, C.V. Mosby Company.

Pulmonary function abnormalities in symptom free children after meconium aspiration syndrome

**K. Spyropoulos, E. Vagiakis, G. Tsoukalas, H. Eigen,
A. Spyropoulos, J. Stevens and N. Siafakas**

SUMMARY

To assess residual damage from meconium aspiration syndrome (MAS), we studied 12 children aged 6 to 9 years, in an average of 7.4 years after injury. Our sample consisted of mildly affected patients, only one having required intubation and mechanical ventilation in the acute phase of illness. In each child we measured FVC, FEV₁, PEFr, MMEFR, VisoV, lung volumes through body plethysmography, and calculated FEV₁/FVC and RV/TLC. Methacoline bronchoprovocation testing was performed in each child and the dose producing a 20% decrease from baseline FEV₁-1 was calculated (PD₂₀ in Mch units). These results were compared with those obtained from a group of 12 normal children studied in our laboratory. In MAS patients the MMEFR was lower ($p < 0.05$) and VisoV greater ($p < 0.05$) than in normal. There was no significant difference in airway reactivity between the MAS patients and normal subjects as determined by metacholine bronchoprovocation. These findings indicate the presence of a residual respiratory lesion after MAS even in mildly affected patients.

PNEUMON (1989) 4:174-178

INTRODUCTION

Permanent lung damage and airway hyperreactivity have been described in patients with airway injury from bronchiolitis, lower or upper respiratory infections, in survivors of near drowning, and after ozone inhalation. If these occur in infancy and childhood they may affect lung function for many years and are thought to contribute to the development of symptomatic lung disease^{1,7}. Meconium aspiration syndrome (MAS) affects the lungs during a period of rapid lung growth and might be expected to cause residual damage similar to that described as a result of other lung injuries.

The principal lesion in MAS is an inflammatory obstruction of large and small airways. The pathology reveals necrosis of bronchiolar epithelium followed by lymphocytic infiltration of the bronchial wall and narrowing of the lumen⁸. Although both functional and pathologic abnormalities involving large and small airways have been demonstrated in the acute illness⁸⁻¹⁰, the effects on lung function later in childhood have not been studied. Therefore, we evaluated pulmonary function in asymptomatic children who

had survived MAS but who had no history of respiratory illnesses sufficient to cause permanent pulmonary disfunction.

MATERIAL - METHODS

Subjects: The medical records of all children who had been hospitalized for MAS at Indiana University School of Medicine, James Whitcomb Riley Hospital for Children from 1975 to 1985 were reviewed. Children with cardiac or other pulmonary abnormalities were excluded. One-hundred and forty-one had a history of meconium staining. Since the diagnosis of MAS is difficult to establish retrospectively, the following specific criteria were used for inclusion in our study: 1) History of meconium in the oropharynx or trachea, 2) radiological evidence consistent with aspiration pneumonitis and 3) respiratory distress. 30 patients met all three criteria. Five of them died in the acute phase of the illness. Nineteen of the 25 survivors could be contacted, 13 of whom agreed to participate. The study protocol was approved by the university's committee for the protection of human subjects, and informed parental consent was obtained from all families. An extensive respiratory disease questionnaire (ATS-DLD-78C) was administered to all study in-

*From James Whitcomb Riley Hospital for children and
"Evangelismos" Hospital Pulmonary Dept.*

dividuals (patients and controls)^{22,23}. The individuals were by determined negative responses to the questions of the ATS-DLD-78C questionnaire. Family histories of respiratory disorders were also obtained.

At the time of delivery, endotracheal suction had been performed by the pediatric or anaesthesiology residents on all infants. The physical character and the amount of meconium aspirated from the lungs at the time of the injury could not be determined from the records, and therefore were not taken into consideration in the evaluation of pulmonary injury. Respiratory rate, color, retraction of chest wall and grunting were considered in the evaluation of respiratory distress syndrome (RDS) after aspiration, and the presence of each factor had been grounds for admission to the Special Care Nursery. Records of RDS score were not available, but all the patients required admission to the Special Care Nursery. According to the physical examination after delivery, 10 of 12 patients were considered term and two post-term. None was premature. The mean birth weight was 3.553 ± 0.624 kg. The mean Apgar score after 1 minute was 6.3 ± 1.7 and after 5 minutes 7.5 ± 1.2 . The Apgar scores of 12 patients who were still living and met the criteria for MAS, but did not participate in the study, were at one minute 4.1 ± 2.5 and at five minutes 5.5 ± 2.8 . The Apgar scores of non-participants were significantly lower at one minute ($p < 0.02$) and five minutes ($p < 0.05$) than the Apgar scores of the 12 MAS patients who participated in study. Chest roentgenograms were obtained in the first hours after delivery from all infants. The findings were tabulated as follows:

Infiltration, (bilateral or unilateral), infiltration with pneumomediastinum, infiltration with pneumothorax, infiltration with atelectasis, and infiltration with hyperexpansion. Infiltration was defined as increased lung markings or increased patchy densities not sufficiently large or confluent to be considered consolidation.

Six MAS patients did have bilateral infiltration, 2 did have infiltration (unilateral) with pneumomediastinum, 1 had (bilateral) infiltration (unilateral) with pneumomediastinum, 1 had (bilateral) infiltration with pneumothorax, 1 had infiltration (bilateral) with atelectasis and 2 had infiltration (bilateral) with hyperexpansion. All of the 12 infants required resuscitation; all 12 responded well. Seven of the twelve required 40 - 100% O₂ for at least 36 hours. One of the twelve patients was intubated and received assisted ventilation for 24 hours. Afterwards this patient required supplemental oxygen (40 - 100%) for 24 hours. The 12 infants who are still alive, met the criteria for MAS, but did not participate in the study had been intubated. We do not have records of exact respiratory distress syndrome scores of each patient. While the infants were receiving oxygen or (in one case) assisted ventilation an attempt was made to keep PaO₂ more than 50mmHg and PaCO₂ less than 65mmHg.

Ten of the twelve patients received a combination of ampicillin sodium and gentamicin sulfate for 3-10 days. Antibiotic therapy was discontinued when blood cultures became negative. The cultures of blood and airway secretions of all these ten patients

became negative.

Pulmonary Function: Baseline, spirometry and plethysmography were performed in each subject. Spirometry was performed using a wedge spirometer (525 Pulmometer, Med science Inc. St. Louis, Mo). Maximal expiratory manoeuvres were repeated three times and the forced expiratory volume in one second (FEV₁), the forced vital capacity (FVC), the peak expiratory flow rate (PEER), and mid - maximum - expiratory flow rate (MMEER) were selected for data analysis from the best test. Functional residual capacity (FRC) and airway resistance (Raw) were measured using a constant volume variable pressure whole body plethysmograph (Warren Collins Co Braintree MA) by the techniques described by Dubois et al^{11,12}. Total lung capacity (TLC) and residual volume (RV) were calculated. In all children maximal expiratory curves were obtained after a ten minute equilibration, breathing a mixture containing 80% helium and 20% oxygen. The volume of isoflow (VisoV) was derived by visually superimposing the flow volume curves obtained while breathing air on those obtained while breathing the helium oxygen mixture. The curves were matched at TLC. The volume at which the flow rates for the two curves became identical was expressed as a percent of the vital capacity (VC). The best of three larger VisoV values was analyzed. Of all spirometry and plethysmography tests. The percentage predicted values of all sp. and pleth. Tests were calculated^{13,14}.

Methacholine Challenge: Methacholine bronchoprovocation using the method described by Chai and co-workers¹⁵ was performed in all subjects. Serial dilutions of methacholine were prepared prior to each test from sterile frozen stock solution of 25mg/ml methacholine diluted in 10% isotonic buffered saline to final concentrations of 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.50, 5.00, 10.00 and 25.00mg/ml. Cumulative Mch units per 5 breaths were respectively 0.375, 1.125, 2.68, 5.78, 12.0, 24.5, 49.5 and 225.0 units after each dilution. Solutions were delivered by a Devilbiss nebulizer (model 545) using an air compressor with a flow of 8 L/sec. The FEV-1 and FVC obtained prior to buffered saline inhalations served as baseline determinations for calculating methacholine-induced pulmonary function changes. Subjects then took five tidal breaths from FRC of the least concentrated methacholine solution followed concentrated in 1.5 and 3 minutes by FVC and FEV-1 determinations. Progressively more concentrated solutions were administered until 25 mg/ml was reached (cumulative dose, 225 units). If FEV-1 decreased by more than 20% during the test, the subject was considered a responder and the test ended. The first dose of methacholine that produced a 20% fall from baseline in FEV-1 was termed PD₂₀. In each of the subjects we determined a Reactivity Index (R1) which was defined as the maximum percent decrease of FEV-1 per number of Mch units at the point of maximum response. All children (patients and controls) were examined to make certain they were asymptomatic at the time of the study, and by history asymptomatic for six weeks prior to evaluation. No study was performed within six weeks after respiratory

ry infection. Statistical analysis of the data was performed using the t-test for group means, chi - square test, analysis of variance and the wilcoxon test. The Reactivity Index was transformed to log (RI + 0.01) because there were several orders of magnitude difference between the two groups, and it was not normally distributed. Analysis of variance was used to compare Reactivity Index, Log (Ri + 0.01), between the 2 groups. The Wilcoxon test was used to compare

cally differences between controls and MAS patients in PEFr, FVC, FEV-1, FVC/FEV1 ratio, FRC, RV, TLC, RV/TLC ratio. The MAS patients had volume of iso-flow (VisoV) greater than the normals ($p < 0.05$) and also had MMEFR lower than the normals ($p < 0.05$) 7.4 years after the initial injury (Table 1). In assessing airway reactivity we found no statistical significant differences between controls and MAS patients in PD₂₀, percent decrease in FEV-1 or RI (Table 2).

Table 1. Mean values of baseline pulmonary function in 12 MAS patients and 12 Normals

		Age	Sex	Ht	PEFR% + predic.	FVC% predic.	FEV-1% predic.		
MAS PATIENTS	Means ± SD	7.40 ± 0.99	M 3 F 9	125 ± 5.7	98 ± 15	104 ± 10.4	100 ± 12		
NORMALS	Means ± SD	8.5 ± 1.7	2 10	133.2 ± 12.5	97 ± 14	97 ± 11.1	93 ± 14		
		< 0.05	NS*	< 0.1	NS	NS	NS		
		FEV-1 /FVC	FRC% predic.	RV% predic.	TLC% predic.	RV/ TLC	Raw% predic.	MMEFR% of VC	VisoV
MAS PATIENTS	Means ± SD	85 ± 6	122 ± 21	151 ± 40	115 ± 13	30 ± 6	175 ± 82	87.2 ± 20.3	36 ± 18
NORMALS	Means ± SD	85 ± 4	107 ± 18	144 ± 38	109 ± 19	29 ± 5	167 ± 96	110 ± 20.8	18.1 ± 11
		NS	NS	NS	NS	NS	NS	< 0.05	< 0.05

Spirometry test results were tabulated as percentage of the predictive normal values

MMEFR and VisoV between the 2 groups because both tests have a large within subject variability.

RESULTS

The mean values of the pulmonary function tests are given in Table 1. There were no significant statisti-

Table 2. MCH Challenge test data in 12 MAS patient and 12 Normals

	PD ₂₀	% chg FEV-1	RI	Log (RI + 0.01)
MAS PATIENTS	mean 159 ± 97 ± SD	20 ± 14	0.99 ± 2.1	-0.85 ± 0.97
NORMALS	18 ± 72	16 ± 10	0.17 ± 0.2	-0.98 ± 0.66
P	NS*	NS	NS	NS

NS* = No statistical significant difference

DISCUSSION

There has been increased interest in the possible relationships between childhood lower respiratory tract illnesses and subsequent respiratory and lung function abnormalities during adolescence and in adult life¹⁶⁻¹⁷. However, the possible association between MAS, an injury at birth, and subsequent long term abnormalities in lung function has not been studied.

We have attempted to screen out by history those patients who developed asthma, bronchiolitis or other lung illnesses which are sufficient to cause permanent pulmonary dysfunction. The validity of ATS-DLD-78-C questionnaires to determine the presence of these illnesses has been documented^{22,23}. Despite the absence of asthma or other lung illnesses, the group of MAS patients demonstrated evidence of small airways disease seven and a half years after the

acute injury. The high VisoV is consistent with small airways injury as is the low MMEFR. The sensitivity of these tests in detecting diseases of the small airways in children has been demonstrated^{24,26}. Although Mink has questioned the validity of VisoV as a measurement of small airways dysfunction in dogs²⁷, many authors postulate that the VisoV is one of the most sensitive tests of small airways injury^{24,26}.

The forced expiratory flow rate in the middle (50%) of the vital capacity (MMEFR) is also representative of flow in the small airways. If the vital capacity and FEV-1 are normal, as in our study, reduction of MMEFR correlates well with abnormalities in other tests of small airways²⁸. The TLC, FVC, FRC, RV and RV/LTC ratio were not different in the MAS group as compared to our normals. This does not preclude the possibility of small airway damage, as these tests are not as sensitive as VisoV and MMEFR in detecting small airway injury^{26,28}. The FEV-1 in the MAS patients did not differ from that in normals. The FEV-1, although dependent on function in both large and small airways^{26,30}, is not as sensitive as the MMEFR. MMEFR will begin to fall earlier in the development of obstructive lung disease than the FEV-1, representing significant airway obstruction in peripheral bronchioles in asymptomatic patients^{29,30}.

The methacholine challenge test and the PEFR and

Raw were not different from those of normals indicating that residual large airways damage as reflected by bronchial hyperreactivity was not present. This may result from the lack, in our sample, of severely ill patients with MAS.

The records of 12 survivors who did not participate in the study indicate that severity and complications in non-participants was greater than the group studied. Even though the average height and age of our normals were different from that of the patients, we do not believe that this influenced the results because we compared the percent of predicted values^{13,14}.

Considering the extent of acute lung injury in MAS, our findings are not unexpected even in a mildly affected group. Whether or not this lesion is reversible given more time and further lung development remains unknown. However, after seven and half years of age, and when lung growth is almost complete, it seems highly probable that this is a permanent defect. Pediatricians should take into account the permanent lung injury in children with a history of MAS as these children may be at higher risk for chronic obstructive lung disease, especially following inhalation of irritating agents such as cigarette smoke and environmental pollutants.

REFERENCES

- Kattan M., Keens T.G., Lapierre J.G., Levison H., Bryan A.C., Reilly B.J.: Pulmonary Function Abnormalities in Symptom-free Children After Bronchiolitis, *Pediatrics* 1977, 59:683.
- Stokes G.M., Milner A.D., Hodges G.C. and Groggins R.C.: Lung Function abnormalities after acute bronchiolitis. *J. Pediatrics* 1981, 98:871-874.
- Zach M.S., Schall R.P., Landau L.I.: Upper and lower airway hyperreactivity in recurrent croup. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1980, 21:979.
- Louglin G.M., Taussing L.M.: Pulmonary function in children with a history of laryngotracheo bronchitis. *J. Pediatrics* 1974, 94:365-369.
- Loughlin J.J., Eigen H.: Pulmonary function abnormalities in survivors of near drowning. *J. Pediatrics* 1982, 100:26.
- Hazucha M., Silverman F., Parent C., Field S., Bates D.V.: Pulmonary function in man after short-term exposure to ozone. *Arch. Environ. Health* 1973, 27:181-188.
- Goldstein B.D., Lai L.Y., Guzzi - Spada R.: Potentiation of complement dependent membrane damage by ozone. *Arch Environ. Health* 1974, 28:40.
- Tyler D.C., Murphy J., Cheney F.W.: Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by Meconium Aspiration. *Pediatrics* 1978, 62:454-459.
- Yeh T.F., Lilien L.D., Barathi A., Pildes R.S.: Lung Volume, dynamic lung compliance, and blood gases during the first 3 days of postnatal life in infants with meconium aspiration syndrome. *Grit. Car. Med.* 1982, 10:558.
- Tran N., Lowe C., Sivieri E.M., Shaffer T.H.: Sequent effects of acute meconium obstruction on pulmonary function *Pediatric Res.* 1980, 14:34.
- Dubois A.B., Botelho S.Y., Bedell G.N., et al: A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume. *J. Clin. Invest.* 1956, 35:322.
- Dubois A.B., Botelho S.Y., Comroe J.H.: A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph. *J. Clin. Invest.* 1956, 35:327.
- Polgar G and Promadhat: Pulmonary function testing in children, Techniques and standards. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1971 Pages 136, 137, 140, 173, 214, 1971.
- Hsu K.H.K., Jenkins D.E., Hsi B.R., Bourhofer E., Thompson V, Tamakawa N: Ventilatory functions of normal children and young adults. Mexican - American, white and black. I. Spirometry. *J. Pediatr* 1979, 95:14.
- Chai H., Farr R.S., Froehlich L.A., et al: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J. Allergy, Clin, Immun* 1975, 56:323.
- Burrow B., Knudson R.J. and Lebowitz M.D.: The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1977, 115:751.
- Holland W.W., Halit T., Bennett A.E. et al: Factors influencing the onset of chronic respiratory disease. *Brit Med. J.* 1969, 2:205.
- Lunn J.E., Khowelden J. and Handyside A.J.: Patterns of respiratory illness in Sheffield infant school children. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 1967, 21:7.
- Taussing L.M.: Clinical and physiologic evidence for the persistence of pulmonary abnormalities after respiratory illnesses in infancy and childhood. *Pediatr. Res.* 1977, 11:216.
- Gurnitz D., Mindorff C. and Levison H: Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history

- of broncholitis. *J. Pediatr* 1981, 98:551.
21. Gooding C.A., Gregory G.A., Taber R. et al: An experimental model for the study of meconium aspiration of the newborn, *Radiology* 1971, 100:137.
 22. Helsing K., Comstock G., Speizer F., Ferris B., Lebowitz M., Tockman M., Burrows B.: Comparison of three standardized respiratory questionnaires on respiratory symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 120:1221.
 23. Comstock G., Tockman M., Helsing K., Hennesy K.: Standardized respiratory questionnaires Comparison of the old with the new. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 119:45.
 24. Hutcheon M., Griffin P., Levison H., Zamel N.: Volume of isoflow. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 110:458.
 25. Gelb A.F., Molony P.A., Klein E. et al: Sensitivity of volume of isoflow in the detection of mild airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975, 112:401.
 26. Ruppel G.: Manual of pulmonary function testing. Third Edition St. Louis, Toronto, London, 1982, C.V. Mosby Company.
 27. Mink S., Ziesmann M. Wood L.D.: Mechanisms of increased maximum expiratory flow during HeO₂ breathing in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1979, 47:490.
 28. Jay S.J. and Hull M.T. Small airways disease: The bottom of the iceberg. *J. Ind. Med. Association* 1979 21:753-760.
 29. McFadden E.R. and Linden D.A.: Reduction in maximum mid-expiratory flow rate, a spiographic manifestation of small airway diseases. *Am. J. Med.* 1972, 52:725.
 30. Brashear E.R., Rhodes L.M.: Chronic obstructive lung disease, Clinical treatment and management. *St. Louis*, 1978, C.V. Mosby Company.

Immunomodulation of allergic autocytotoxicity (ACT) in bronchial asthma by bacterial extracts

W.K. Podleski, M.D., Ph.D.

INTRODUCTION

The pathophysiology of bronchial asthma is complex and not yet well understood. It is well established now that inflammation is the main cause of airway obstruction in bronchial asthma¹. Acute inflammation is characterized by exudation of plasma pro-

basophils, platelets and mast cells are prominent inflammatory cells that are also implicated in the asthma process.

It is also recognized that food allergens (peanuts, milk, eggs, corn, wheat and fish) may induce broncho-

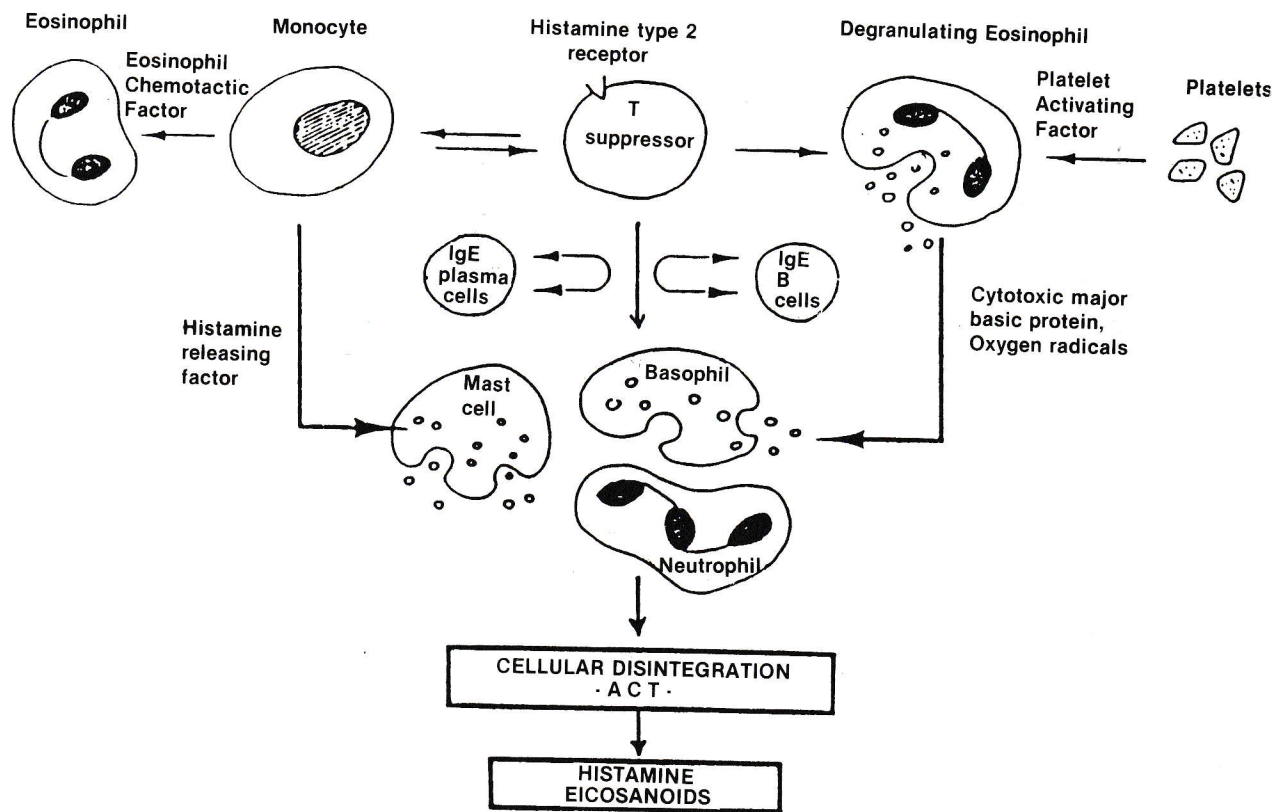


Fig. 1. Basic Mechanisms of Allergic Inflammation

teins and neutrophil infiltration, Chronic inflammation, in contrast, is characterized by a dense infiltration of lymphocytes and macrophages. Eosinophils,

constriction as a result of disintegration of white blood cells (WBC), and eosinophils in particular, with the intervention of multicellular mechanisms leading to the release of mediators which are responsible for the respiratory symptoms¹¹.

The basic mechanisms involved in allergic inflammation are illustrated in figure 1.

Clinical Immunopharmacology, Allergy and Asthma 11750
West Colfax Avenue Denver, Colorado 80215 U.S.A.

During the last few years, we have attempted to develop a method to explore the role of white blood cells (WBC) in the induction of bronchial asthma associated with food allergy^{3,4,5,6,7}.

Allergic autocytoxicity (ACT) assay is an in vitro technique which enables to visualize the reactions of the patients' WBC when preincubated with allergens. It corresponds to an oral ingestion challenge with food antigens among patients with food hypersensitivity.

ACT reactions may be divided, according to WBC disintegration behaviours, into 3 categories:

1) *DIRECT ACT*

When the direct exposure of patients' WBC to the sensitizing food antigens (wheat, corn or cow's milk) leads to their autolysis⁵.

2) *ANTIBODY - DEPENDENT ACT*

This reaction, also known as antibody - dependent, cell - mediated - cytotoxicity (ADCC), only occurs where the WBC are disintegrated when the sensitizing food antigen combines with specific antibody through cell membrane Fc receptors⁶.

3) *SPONTANEOUS ACT*

In this reaction, the patients' WBC are disintegrated spontaneously in the apparent absence of sensitizing antigen or antibody (lack of priming effect on WBC). This phenomenon denotes a separate immune network of immediate type hypersensitivity which is probably associated with autoactivation of the cellular membrane, bypassing IgE events and culminating in cellular death^{7,8}.

In brief, ACT is a technique which enables us to measure cellular death (WBC) under different situations, and to explain their role in allergic inflammation.

Immunomodulation by bacterial extracts

Agents with cytoprotective or immunomodulatory activity should be of paramount importance in the prevention of such cellular damage and in the management of bronchial asthma. Research in this field has led to the extraction from bacteria of purified and lyophilized fraction devoid of endotoxins, which possess high immunogenic activity alone with very low antigenic properties, that distinguish them from conventional vaccines.

It is not surprising that there a similarity exists between the antigens and bacterial extracts, since the molecular components of many inhalants and ingestant antigens which provokue the bronchoconstrictive episodes in bronchial asthma may exhibit the same molecular substructure². Such a like-to-like situation offers a very plausible way for the therapy of allergic responses in bronchial asthma, where bacterial extracts compete for the cellular receptors on the inflammatory cells to block them effectively, thus preventing the cascade of inflammatory responses that are known to induce episodes of acute bronchial asthma.

Experimental results

A preparation containing lyophilized bacterial extracts (derived from: Hemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Blebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans and Neisseria catarrhalis) was used in the direct and antibody-

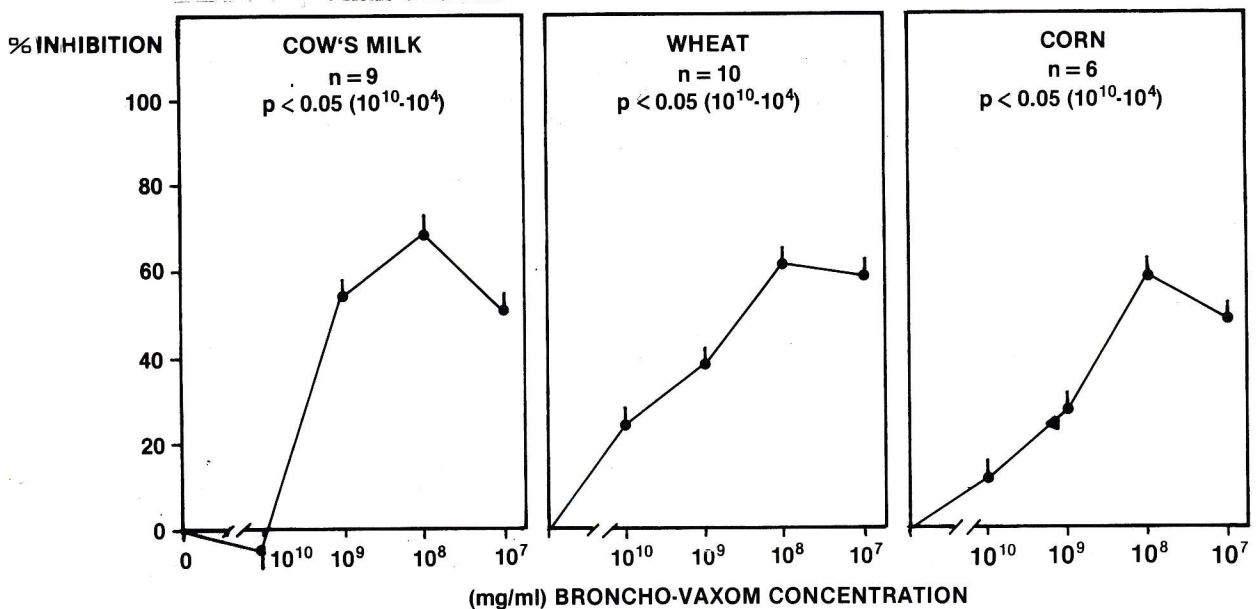


Fig. 2. Immunomodulation of direct allergic autocytoxicity (ACT) by bacterial extracts among fifteen patients with bronchial asthma sensitive to cow's milk, wheat or corn. Results expressed as mean and S.E.M. Statistically significant differences were demonstrated between the concentration of 10⁻¹⁰ mg/ml and 10⁻¹⁰ mg/ml.

dependent allergic autocyctotoxicity (ACT) assays^{5,6}. We found that such a preparation has tremendous validity in the inhibition of these reactions⁹ as shown in figures 2 and 3.

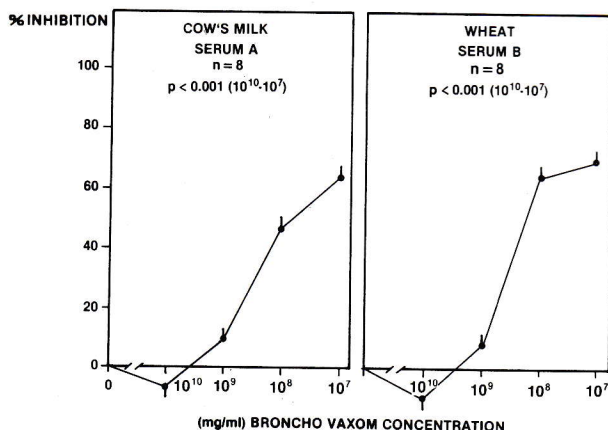


Fig. 3. Immunomodulation of antibody-dependent allergic autocyctotoxicity (ACT) by bacterial extracts among eight normal individuals in the presence of specific antibody and antigen (cow's milk, wheat). Results expressed as mean and S.E.M. Statistically significant differences were demonstrated between the concentration of 10⁻¹⁰ mg/ml and 10⁻⁷ mg/ml.

On the contrary, however, the lyophilized bacterial extracts did not inhibit the spontaneous ACT¹⁰. This last case, relatively rare, is most probably a secondary mechanism of cellular activation, participating in anaphylactic injury that damages the bronchial tree. This group of patients is probably non-responsive to treatment by the lyophilized bacterial extracts.

REFERENCES

1. Reed C.E.: Basic mechanisms of asthma. Role of inflammation. *Chest* 1988, 94:175-177.
2. Hogg N.: The structure and function of Fc receptors. *Immunology Today* 1988, 9: 185-187.
3. Podslwaki W.K.: Cytodestructive mechanisms provoked by lymphocytes. *Am. J. Med.* 1976, 61:1-8.
4. Podleski W.K.: Anaphylactic injury - a process of programmed regulation: *Ann. Allergy* 1977, 39:263-265.
5. Podleski W.K.: Cytodestructive mechanisms provoked by food antigens. I. Direct, allergic autocyctotoxicity. *Allergy* 1985, 40:157-165.
6. Podleski W.K.: Cytodestructive mechanisms provoked by food antigens: II. Antibody-dependent, allergic autocyctotoxicity. *Allergy* 1985, 40:437-442.
7. Podleski W.K.: Spontaneous allergic autocyctotoxicity in bronchial asthma associated with food allergy. *Am. J. Med.* 1986, 81:437-442.
8. Podleski W.K.: Autoreactive eosinophils associated with spontaneous autocyctotoxicity in bronchial asthma. *Agents and Action* 1988, 24:20-25.
9. Podleski W.K.: Immunomodulation of allergic autocyctotoxicity (spACT) in bronchial asthma associated with food hypersensitivity. *Int. J. Immunopharmac.* 1985, 8:433-436.
10. Podleski W.K.: Broncho-Vaxom and spontaneous allergic autocyctotoxicity (spACT) in bronchial asthma associated with food hypersensitivity. *Int. J. Immunopharmac.* 1986, 8:433-436.
11. Podleski W.K., Panaszek B.A., Schmidt J.L. and Burns R.B.: Inhibition of eosinophils degranulation by ketotifen in a patient with milk allergy, manifested as bronchial asthma - an electron microscopic study. *Agents & Actions* 1984, 15:177-181.

How do such bacterial extracts ACT?

It is now established that orally administered bacterial extracts, when entering the gastrointestinal mucosa, are processed by the Peyer's patches (the gut-associated lymphoid tissue or GALT), where they act on the macrophages and the dendritic cells which will migrate to the lymph node to activate the T and B cells. Then, these immunocompetent cells will, in turn, leave the lymph node via the thoracic duct to distant lymphoid tissue in the lung (bronchus-associated lymphoid tissue or BALT) where at the level of the mucociliary system they confer immunity toward pathogens of the respiratory tract.

Comments

Allergic autocyctotoxicity is a phenomenon of multicellular origin and outcome. However, death in the immune response is intimately associated with death of cells in the lung parenchyma and epithelial bronchial tree. At this point, it is difficult to establish which cells initiate this event. However, it is well established that eosinophils play a very crucial role in this system^{1,11,8}.

At the present time, the most probable scenario of allergic autocyctotoxicity involves a series of events including in particular the release of platelet activating factor, of major basic protein and of histamine which are induce bronchoconstriction and damage to the bronchial epithelial cells, a situation very often seen in bronchial asthma patients.

Interestingly enough, these processes are very well controlled in vitro by lyophilized bacterial extracts⁹. Using our technique it seems most probable that lyophilized bacterial extracts are extremely helpful in controlling allergic inflammation and anaphylactic injury. Therefore, we would like to postulate that lyophilized bacterial extracts decrease circulating IgE in patients' blood, inhibit histamine release in granulating mast cells, and inhibit direct and antibody-dependent allergic autocyctotoxicity which is a variant of allergic inflammation^{5,6,9}.

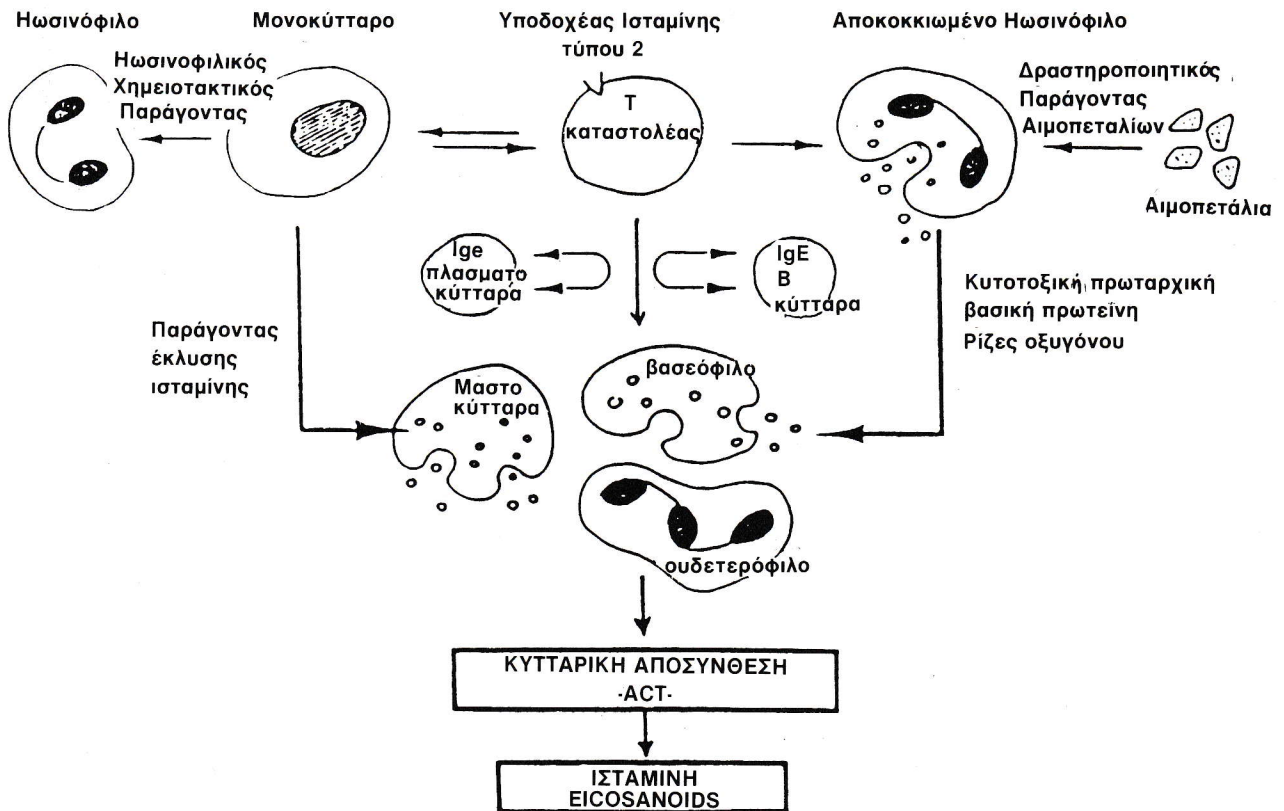
Διαμόρφωση της αλλεργικής αυτοκυτταροτοξικότητας σε βρογχικό άσθμα με μικροβιακά εκχυλίσματα

W.K.Podleski, M.D., Ph.D

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παθοφυσιολογία του βρογχικού άσθματος είναι πολύπλοκη και ακόμη δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Έχει καθιερωθεί τώρα πλέον ότι η φλεγμονή είναι

ρακτηριστικά της χρόνιας φλεγμονής είναι η πυκνή διήθηση λεμφοκυττάρων και μακροφάγων. Τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα, τα αιμοπετάλια καθώς και τα



Σχήμα 1. Βασικοί Μηχανισμοί Αλλεργικών Φλεγμονών

η κύρια αιτία της απόφραξης των αεροφόρων οδών στο βρογχικό άσθμα¹. Η οξεία φλεγμονή χαρακτηρίζεται από εξίδρωση πρωτεϊνών πλάσματος και από διήθηση ουδετερόφιλων. Σε αντίθεση με αυτό, τα χα-

κύτταρα του συνδετικού ιστού είναι ευδιάκριτα φλεγμονώδη κύτταρα που σχετίζονται επίσης με τη διαδικασία του άσθματος.

Είναι επίσης αναγνωρισμένο ότι τα τροφικά αλλεργιογόνα (φυστίκια, γάλα, αυγά, καλαμπόκι, σάρι και ψάρια) μπορούν ενδεχόμενα να προκαλέσουν μείωση του εύρους των βρόγχων σαν αποτέλεσμα της αποσύνθεσης των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και συγ-

Clinical Immunopharmacology, Allergy and Asthma,
11750 West Colfax Avenue Denver, Colorado 80215 U.S.A.

κεκριμένα των ηωσινόφιλων με την παρέμβαση πολυκυτταρικών μηχανισμών που οδηγούν στην εκλυση μεταβιβαστών, που είναι υπεύθυνοι για τα συμπτώματα στο αναπνευστικό σύστημα¹¹.

Οι βασικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αλλεργική φλεγμονή εικονογραφούνται στο σχήμα 1.

Εδώ και λίγα χρόνια, προσπαθήσαμε να αναπτύξουμε μια μέθοδο διερεύνησης του ρόλου των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) στην πρόκληση βρογχικού άσθματος σχετικού με την τροφική αλλεργία^{3,4,5,6,7}.

Η ανάλυση της αλλεργικής αυτοκυτταροτοξικότητας (ACT) είναι μια *in vitro* τεχνική που μας δίνει τη δυνατότητα να βλέπουμε τις αντιδράσεις των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) των ασθενών αφού αυτά επωασθούν εκ των προτέρων με αλλεργιογόνα. Η ανάλυση αυτή αντιστοιχεί με την πρόσληψη από το στόμα τροφικών αντιγόνων από ασθενείς με υπερευαισθησία στα τρόφιμα.

Οι αντιδράσεις ACT μπορούν να διαιρεθούν ανάλογα με το πως συμπεριφέρονται τα WBC κατά την αποσύνθεσή τους σε 3 κατηγορίες:

1) ΑΜΕΣΗ ACT

Όταν η άμεση έκθεση WBC των ασθενών στα τροφικά αντιγόνα που ευαισθητοποιούν (στάρι, καλαμπόκι, ή γάλα της αγελάδας) οδηγεί στην αυτόλυσή τους⁵.

2) ACT ΠΟΥ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Αυτή η αντίδραση είναι επίσης γνωστή και ως αντισωματο-εξαρτώμενη, cell-mediated - κυτταροτοξικότητα (ADCC) όπου τα WBC αποσυντίθενται μόνο όταν το τροφικό αντιγόνο που ευαισθητοποιεί συνδυάζεται με συγκεκριμένο αντίσωμα μέσα από τους Fc υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης⁶.

3) ΑΥΤΟΜΑΤΗ ACT

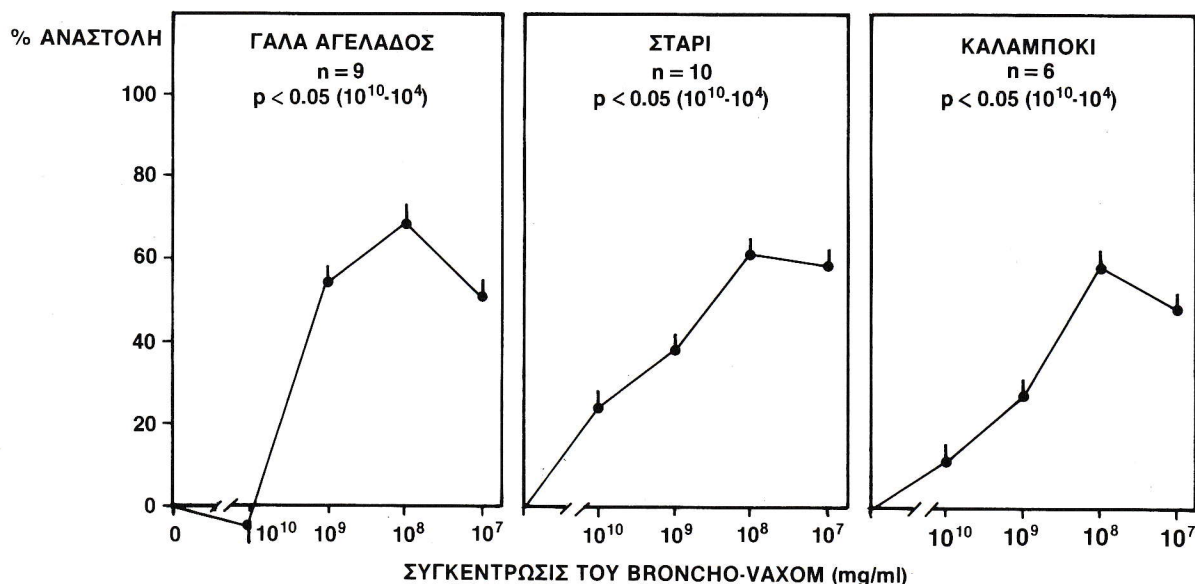
Σε αυτή την αντίδραση τα WBC των ασθενών αποσυντίθενται αυτόματα με φαινομενική απουσία του ευαισθητοποιού αντιγόνου ή αντισώματος (έλλειψη priming effect) πρωταρχικού αποτελέσματος στα WBC). Αυτό το φαινόμενο δηλώνει την ύπαρξη ενός ξεχωριστού ανοσοποιητικού δικτύου με υπερευαισθησία άμεσου τύπου που πιθανόν να συνδέεται με την αυτοενεργοποίηση της κυτταρικής μεμβράνης παρακάπτοντας αντιδράσεις των IgE υποδοχέων και καταλήγοντας σε κυτταρικό θάνατο^{7,8}.

Με λίγα λόγια, η ACT είναι μια τεχνική που μας δίνει τη δυνατότητα να μετρούμε τον κυτταρικό θάνατο (WBC) κάτω από διαφορετικές συνθήκες και να εξηγούμε το ρόλο του στην αλλεργική φλεγμονή

Ανοσορύθμιση με μικροβιακά εκχυλίσματα

Οι παράγοντες με κυτταροπροστατευτική ή ανοσορυθμιστική δραστηριότητα θα πρέπει να είναι πρωταρχικής σημασίας στην πρόληψη τέτοιων κυτταρικών βλαβών και στην αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος. Η έρευνα σε αυτό τον τομέα έχει οδηγήσει στην εκχύλιση από μικρόβια καθαρών και λυοφιλοποιημένων κλασμάτων χωρίς ενδοτοξίνες που περιέχουν υψηλή ανοσοποιό δραστηριότητα με πολύ χαμηλές αντιγονικές ιδιότητες που τα διακρίνουν από συμβατικά εμβόλια.

Δεν μας κάνει έκπληξη η ύπαρξη μιας ομοιότητας μεταξύ των αντιγόνων και των μικροβιακών εκχυλισμάτων, εφόσον τα μοριακά συστατικά πολλών εισπνεομένων και προσλαμβανομένων από το στόμα αντιγόνων που προκαλούν εμφάνιση μείωσης του εύρους των βρόγχων στο βρογχικό άσθμα μπορούν να παρουσιάσουν παρόμοια μοριακή υποδομή². Μια τέτοια like-to-like περίπτωση δημιουργεί έναν πολύ α-

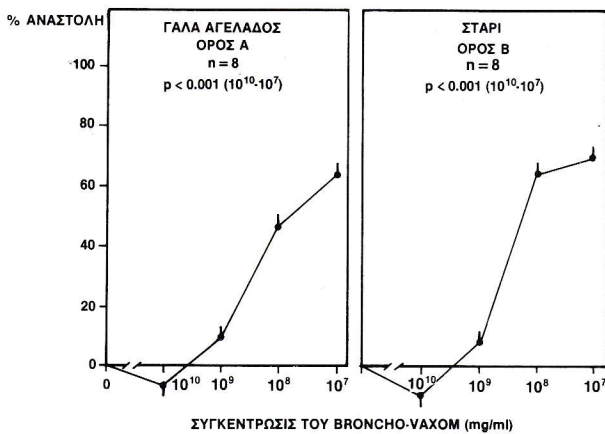


Σχήμα 2. Ανοσορύθμιση άμεσης αλλεργικής αυτοτοξικότητας (ACT) από μικροβιακά εκχυλίσματα σε δεκαπέντε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, ευαίσθητους στο αγελαδίσιο γάλα, το στάρι ή το καλαμπόκι. Τα αποτελέσματα χαρακτηρίστηκαν μέτρια ή S.E.M. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της συγκέντρωσης 10^{-10} mg/ml και 10^{-8} mg/ml.

ληθοφανή τρόπο θεραπείας αλλεργικών αντιδράσεων στο βρογχικό άσθμα όπου τα βακτηριακά εκχυλίσματα συναγωνίζονται για να εμποδίσουν αποτελεσματικά τα φλεγμονώδη κύτταρα οι κυτταρικοί υποδοχείς, προλαβαίνοντας έτσι μια σειρά από φλεγμονώδεις αντιδράσεις που είναι γνωστό ότι προκαλούν επεισόδια οξέος βρογχικού άσθματος.

Πειραματικά αποτελέσματα

Στις αναλύσεις (ACT) της άμεσης και της αλλεργικής αυτοκυτταροτοξικότητας που εξαρτάται από τα αντισώματα χρησιμοποιήθηκε παρασκεύασμα που περιείχε λυοφιλοποιημένα μικροβιακά εκχυλίσματα (που προήλθαν από: Αιμόφιλο γρίππη, Διπλόκοκκο πνευμονίας, *Klebsiella* πνευμονίας, *Klebsiella* όζινας, Σταφυλόκοκκο χρυσίζοντα, Πυογενή στρεπτόκοκκο, Στρεπτόκοκκο χρασινίζοντα, Καταρροϊκή Νεϊστέρια^{5,6}). Βρήκαμε ότι ένα τέτοιο παρασκεύασμα παίζει σπουδαίο ρόλο στον περιορισμό των αντιδράσεων αυτών⁹, όπως φαίνεται στα σχήματα 2 και 3.



Σχήμα 3. Ανοσορύθμιση της αλλεργικής αυτοτοξικότητας από μικροβιακά εκχυλίσματα εξαρτώμενης από τα αντισώματα (ACT) σε οκτώ φυσιολογικά άτομα με ύπαρξη συγκεκριμένου αντισώματος και αντιγόνου (αγελαδίσιο γάλα, στάρι). Τα αποτελέσματα χαρακτηρίστηκαν ως μέτρια και S.E.M. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της συγκέντρωσης 10¹⁰ mg/ml και 10⁻⁷ mg/ml.

Αντίθετα, τα λυοφιλοποιημένα μικροβιακά εκχυλίσματα δεν παρεμπόδισαν την αυτόματη ACT¹⁰.

Η τελευταία αυτή περίπτωση, που είναι σχετικά σπάνια, είναι κατά πάσα πιθανότητα δευτερεύοντα μηχανισμός κυτταρικής ενεργοποίησης συμμετέχοντας στον αναφυλακτικό τραυματισμό που βλάπτει το βρογχικό δέντρο. Αυτή η ομάδα ασθενών μάλλον δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με λυοφιλοποιημένα μικροβιακά εκχυλίσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reed C.E.: Basic mechanisms of asthma. Role of inflammation. *Chest* 1988, 94:175-177.
2. Hogg N.: The structure and function of Fc receptors. *Immunology Today* 1988, 9: 185-187.
3. Podleski W.K.: Cytodestructive mechanisms provoked by lymphocytes. *Am. J. Med.* 1976, 61:1-8.
4. Podleski W.K.: Anaphylactic injury - a process of programmed regulation: *Ann. Allergy* 1977, 39:263-265.

Πως συμπεριφέρονται τέτοια μικροβιακά εκχυλίσματα;

Έχει πλέον καθιερωθεί ότι τα μικροβιακά εκχυλίσματα που χορηγούνται από το στόμα όταν εισέρχονται στον γαστρεντερικό βλεννογόνο υμένα υφίστανται επεξεργασία από της Παυέριες πλάκες (λεμφοειδής ιστός που συνδέεται με το έντερο ή GALT) όπου επενεργούν στα μακροφάγα και δεντρικά κύτταρα που πηγαίνουν στο λεμφοζίδιο για να ενεργοποιήσουν τα κύτταρα T και B. Μετά απ' αυτό, αυτά τα ανοσοσυναγωνιστικά κύτταρα, με τη σειρά τους, θα αφήσουν το λεμφοζίδιο μέσω του μείζονος θωρακικού πόρου σε απομακρυσμένους λεμφοειδείς ιστούς στον πνεύμονα (λεμφοειδής που συνδέεται με τους βρόγχους ή BALT) όπου στο επίπεδο του mucosal-lymphoid συστήματος προσφέρουν ανοσία προς τα παθογόνα αίτια της αναπνευστικής οδού.

Σχόλια

Η αλλεργική αυτοκυτταροτοξικότητα είναι φαινόμενο πολυκυτταρικής προέλευσης και έκβασης. Εντούτοις, ο θάνατος στην ανοσοποιητική αντίδραση είναι στενά συνδεδεμένος με τον κυτταρικό θάνατο στο πνευμονικό παρέγχυμα και στο επιθηλιακό βρογχικό δέντρο. Σε αυτό το σημείο είναι δύσκολο να καθοριστεί ποιά κύτταρα αποτελούν την αρχή αυτού του γεγονότος. Πάντως, έχει αποδειχθεί πλέον ότι τα ηωσινόφιλα παίζουν κρίσιμο ρόλο μέσα σε αυτό το σύστημα^{1,11,8}.

Προς το παρόν, στο πιο πιθανό σενάριο αλλεργικής αυτοτοξικότητας συμπεριλαμβάνεται μια σειρά από συμβάντα και συγκεκριμένα έκλυση του παράγοντα που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια, της πρωταρχικής βασικής πρωτεΐνης και της ισταμίνης που προκαλούν μείωση του εύρους των βρόγχων και βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων, κατάσταση που έχει συχνότατα παρατηρηθεί σε ασθενείς που πάσχουν από βρογχικό άσθμα.

Αυτές οι διαδικασίες, που παρουσιάζουν αρκετό ενδιαφέρον, ελέγχονται πολύ καλά in vitro με λυοφιλοποιημένα μικροβιακά εκχυλίσματα⁹. Χρησιμοποιώντας τη δική μας τεχνική φαίνεται πολύ πιθανό τα λυοφιλοποιημένα μικροβιακά εκχυλίσματα να είναι εξαιρετικά επιβληθητικά στον έλεγχο των αλλεργικών φλεγμονών και του αναφυλακτικού τραυματισμού. Επομένως, θα θέλουμε να διατυπώσουμε ότι τα λυοφιλοποιημένα μικροβιακά εκχυλίσματα μειώνουν την IgE που κυκλοφορεί στο αίμα των ασθενών, εμποδίζουν την έκλυση ισταμίνης στα κοκκιωτά ιστιοκύτταρα και εμποδίζουν την άμεση και αντισωματοεξαρτώμενη αλλεργική αυτοκυτταροτοξικότητα που αποτελεί αλλεργική φλεγμονή κάποιας μορφής^{5,6,9}.

5. Podleski W.K.: Cytodestructive mechanisms provoked by food antigens. I. Direct, allergic autocyctotoxicity. *Allergy* 1985, 40:157-165.
6. Podleski W.K.: Cytodestructive mechanisms provoked by food antigens. II. Antibody-dependent, allergic autocyctotoxicity. *Allergy* 1985, 40:437-442.
7. Podleski W.K.: Spontaneous allergic autocyctotoxicity in bronchial asthma associated with food allergy. *Am. J. Med.* 1986, 81:437-442.
8. Podleski W.K.: Autoreactive eosinophils associated with spontaneous autocyctotoxicity in bronchial asthma. *Agents and Action* 1988, 24:20-25.
9. Podleski W.K.: Immunomodulation of allergic autocyctotoxicity (spACT) in bronchial asthma associated with food hypersensitivity. *Int. J. Immunopharmac.* 1985, 8:433-436.
10. Podleski W.K.: Broncho-Vaxom and spontaneous allergic autocyctotoxicity (spACT) in bronchial asthma associated with food hypersensitivity. *Int. J. Immunopharmac.* 1986, 8:433-436.
11. Podleski W.K., Panaszek B.A., Schmidt J.L. and Burns R.B.: Inhibition of eosinophils degranulation by ketotifen in a patient with milk allergy, manifested as bronchial asthma - an electron microscopic study. *Agents & Actions* 1984, 15:177-181.

Μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας κατα τη χορήγηση O₂ σε αρρώστους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Ε. Δασκαλοπούλου*, Ε. Βλαχογιάννης**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οξυγόνο είναι πολύτιμο «φάρμακο» και έχει τις ενδείξεις του, τη δοσολογία του και τις παρενέργειές του. Σημαντική τροχοπέδη στην ανεπιφύλακτη χορήγησή του αποτελεί η αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO₂), ιδιαίτερα στους αρρώστους με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Ο όρος «ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία» πρωτοεμφανίσθηκε στη βιβλιογραφία πριν 50 περίπου χρόνια¹, ενώ οι κίνδυνοι της χωρίς περιορισμούς χορήγησης O₂ είχαν ήδη επισημανθεί από τον Haldane το 1917.

Στη μελέτη αυτή επιχειρείται μια ανασκόπηση των μεταβολών της αναπνευστικής λειτουργίας με τη χορήγηση O₂ και των μηχανισμών στους οποίους οφείλεται η αύξηση της PaCO₂ οι οποίοι επιγραμματικά είναι:

- 1) Υποαερισμός από την ελάττωση της αναπνευστικής ώσης εξαιτίας της αύξησης της μερικής πίεσης του O₂ στο αρτηριακό αίμα,
- 2) Επιδείνωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης (V/Q) λόγω α) κατάλυσης της υποξυγοναιμικής αγγειοσύσπασης, β) αύξησης της αρτηριοφλεβικής ανάμιξης (Shunt), 3) Αποτελέσμα Haldane.

Μεταβολές της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου

Στους ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και αναπνευστική ανεπάρκεια η εισπνοή αέρα με υψηλή συγκέντρωση O₂ οδηγεί σε μεγάλη υπερκαπνία και οξέωση. Η αδρή εξήγηση του φαινομένου στηρίζεται στην ευρέως διαδεδομένη υπόθεση ότι η λειτουργία της αναπνοής στους αρρώστους με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια ρυθμίζεται κυρίως από την ευαισθησία των περιφερικών χημειούποδοχών στην υποξία². Όταν το ερέθισμα της υποξίας καταλυθεί με τη χορήγηση O₂, τότε παρουσιάζεται υποαερι-

σμός και σημαντική υπερκαπνία. Για να ισχύει η παραπάνω υπόθεση πρέπει εκ των προτέρων να δεχθούμε ότι η ευαισθησία στην υποξία των ασθενών αυτών είναι φυσιολογική.

Η ακρίβεια της εκτίμησης της αναπνευστικής και νευρομυϊκής απάντησης στην υπερκαπνία ή στην υποξυγοναιμία στους ασθενείς με ΧΑΠ περιορίζεται από τη μηχανική δυσπραγία της αναπνευστικής συσκευής. Ωστόσο, από μια σχετική μελέτη³ που έγινε σε δύο ομάδες ασθενών με παρόμοιες μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων (Πίνακας 1), προκύπτει ότι οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν ελαττωμένη ευαισθησία στην υποξία σε σχέση με τους ασθενείς που διατηρούν ικανοποιητικά επίπεδα αερίων αίματος. Επίσης σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση της διαφοράς της PaCO₂ (ΔPaCO₂) πριν και μετά την εισπνοή 90% O₂ για 15 λεπτά με την αναπνευστική ή νευρομυϊκή απάντηση στην υποξία ή υπερκαπνία⁴. Φαίνεται όμως ότι πράγματι υπάρχει μια καταστολή της αναπνευστικής ώσης με τη χορήγηση O₂ όπως αποδεικνύεται από την ελάττωση της μέσης εισπνευστικής ροής και της P_{0.1} (στοματική πίεση απόφραξης)⁵. (Πίνακας 2).

Η αναλογικά μεγαλύτερη ελάττωση της P_{0.1} σε σχέση με τη μέση εισπνευστική ροή δείχνει ότι με τη χορήγηση του O₂ ελαττώνεται η δραστική εισπνευστική αντίσταση (P_{0.1}/(V_T/T))⁶ και είναι συμβατή με την ελάττωση της αντίστασης των αεροφόρων που βρέθηκε ότι προκαλείται κατά την οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΑΠ⁷.

Το αναπνευστικό κέντρο έχει την ικανότητα να προσαρμόζεται μακροπρόθεσμα στις συνθήκες, τόσο του εξωτερικού όσο και του «εσωτερικού» περιβάλλοντος, έτσι ώστε να διατηρείται η οξεοβασική ισορροπία στα επιτρεπτά για τη ζωή όρια, χωρίς να γίνεται σπατάλη ενέργειας. Είναι γνωστό ότι τα άτομα που ζουν σε μεγάλο υψόμετρο⁸, καθώς και παιδιά με συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες⁹, έχουν ελαττωμένη ευαισθησία στην υποξία. Έχει διαπιστωθεί ότι μετά την επιτυχή χειρουργική αποκατάσταση της συγγενούς καρδιοπάθειας η αναπνευστική απάντηση στην υποξία αυξάνεται και επανέρχεται στα φυσιολο-

*B' Πνευμονολογική Κλινική Νοσ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσ/νίκη.

**Παθολογική Κλινική Νοσ. «Αγ. Παύλος», Θεσ/νίκη.

Πίνακας 1. Η αναπνευστική ($\Delta\dot{V}_E$) και νευρομυϊκή ($\Delta P_{0,1}$) απάντηση στην υπερκαπνία και υποξία ασθενών με ΧΑΠ. Ομάδα I: ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια. Ομάδα II: ασθενείς με ικανοποιητικά επίπεδα αερίων αίματος³.

	$\Delta\dot{V}_E/\Delta P_{A,CO_2}$ (L/min/mmHg)	$\Delta P_{0,1}/\Delta P_{A,CO_2}$ (cmH ₂ O/mmHg)	$\Delta\dot{V}_E/\Delta S_{a,O_2}$ (L/min/%)	$\Delta P_{0,1}/\Delta S_{a,O_2}$ (cmH ₂ O/%)
ΟΜΑΔΑ I (PO ₂ = 50 ± 2)	0,54 ± 0,37	0,38 ± 0,25	0,12 ± 0,80	0,07 ± 0,06
ΟΜΑΔΑ II (PO ₂ = 67 ± 5)	0,98 ± 0,50	0,55 ± 0,35	0,29 ± 0,20	0,21 ± 0,20
*P	0,01	NS	0,05	0,05

* Wilcoxon test

Πίνακας 2. Τα αέρια αίματος, η μέση εισπνευστική ροή (V_T/T_1) και η στοματική πίεση απόφραξης ($P_{0,1}$) σε ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και σε φυσιολογικά άτομα πριν και μετά χορήγηση O₂ για 30 λεπτά⁵.

	Pa O ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	V _T /V ₁ (ml/sec)	P _{0,1} (cmH ₂ O)
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ατμ. αέρας	38 ± 1	61 ± 2	563 ± 38	8,3 ± 0,8
5 lt/min O ₂	120 ± 13	69 ± 3	498 ± 32	4,9 ± 97
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ατμ. αέρας	81 ± 4	38 ± 1	484 ± 47	1,7 ± 0,2
5 lt/min O ₂	225 ± 20	37 ± 1	479 ± 40	1,8 ± 0,2

γικά όρια¹⁰. Αντίθετα, στους ασθενείς με ΧΑΠ, μετά 6μηνη θεραπεία με 24ωρη ή 12ώρη λήψη O₂ η ελαττωμένη απάντηση στην υποξία, δεν βελτιώνεται ενώ η απάντηση στην υπερκαπνία ελαττώνεται σαν αποτέλεσμα των υψηλότερων επιπέδων της PaCO₂ κατά την περίοδο της θεραπείας¹¹.

Μεταβολές του αερισμού, της αιμάτωσης και της μεταξύ τους σχέσης

Στο πιο απλοποιημένο λειτουργικά μοντέλο του πνεύμονα η PaCO₂ έχει σχέση ανάλογη με το παραγόμενο CO₂ ($\dot{V}CO_2$) και αντιστρόφως ανάλογη με τον κυψελιδικό αερισμό (\dot{V}_A) δηλ.

$$PaO_2 = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}_A}$$

ή πιο αναλυτικά

$$PaCO_2 = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}_E(1-V_D/V_T)}$$

όπου \dot{V}_E ο πνευμονικός αερισμός και V_D/V_T η σχέση φυσιολογικού νεκρού χώρου προς αναπνεύσιμο όγκο. Στον παρονομαστή της εξίσωσης αυτής υπάρχει αυτός καθ' αυτός ο αερισμός που πολλαπλασιάζεται σε μια παράμετρο που καθορίζει τον κυψελιδικό αερισμό, εξαρτάται όμως από τη σχέση αερισμού-αιμάτωσης (\dot{V}/\dot{Q}).

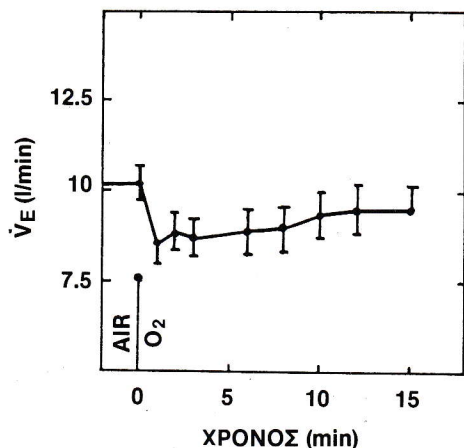
Η παραγωγή CO₂ για ένα δεδομένο αναπνευστικό πηλίκο ακολουθεί τη γραμμική σχέση που παρουσιάζει η κατανάλωση O₂ με τον αερισμό. Δηλαδή ελατ-

τούμενο του αερισμού ελαττώνεται η κατανάλωση O₂ και η παραγωγή CO₂.

Ο Aubier και οι συνεργάτες του¹² μελέτησαν τις μεταβολές του αερισμού σε ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια στη διάρκεια 15λεπτης χορήγησης O₂. Παρατήρησαν μια σημαντική πτώση του \dot{V}_E κατά 18% μεταξύ του πρώτου και δεύτερου λεπτού και στη συνέχεια μια προοδευτική αύξηση και σταθεροποίηση του \dot{V}_E στο 93% του αρχικού στο 12^ο λεπτό (Σχ. 1). Παρόμοια ήταν η εξέλιξη των επιμέρους παραμέτρων του αερισμού δηλ. του V_T και της αναπνευστικής συχνότητας. Στη μελέτη αυτή η τελική ελάττωση του αερισμού κατά 7% οφείλονταν κυρίως σε μία ελάττωση του V_T κατά 18 ml και συνοδεύονταν από αύξηση της PaCO₂ κατά 23mmHg και αύξηση της σχέσης V_D/V_T κατά 0,05 (Πίνακας 3). Το ερώτημα αν η μικρή αυτή ελάττωση του αερισμού ήταν ικανή να προκαλέσει την παρατηρηθείσα αύξηση της PaCO₂ είναι δύσκολο να απαντηθεί. Πολλοί συγγραφείς προβάλλουν τις μεταβολές του \dot{V}/\dot{Q} , όπως εδώ αντικατοπτρίζονται από την αύξηση του V_D/V_T, σαν τον κύριο παθολογικό μηχανισμό της αύξησης της PaCO₂^{12,13}. Ωστόσο η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτής και άλλων παρόμοιων εργασιών είναι προβληματική γιατί με τη μεθοδο που χρησιμοποιείται (επιστόμιο, ρινοπίεστρο πρόσθετος νεκρός χώρος) μεταβάλλεται το μοντέλο της αναπνοής^{14,15}. Επίσης προβληματική είναι η ερμηνεία των μεταβολών του φυσιολογικού νεκρού χώρου όταν συγχρόνως μεταβάλλεται και ο αναπνεύσιμος όγκος¹⁶. Τέλος, δεν πρέπει να λησμονείται η υπερβολική σχέση της PaCO₂ με τον κυψελιδικό αερισμό, με συνέπεια μικρής πτώσης του κυψελιδικού αερισμού να προκαλεί σημαντική αύξηση της PaCO₂¹⁷.

Πίνακας 3. Οι τιμές των παραμέτρων του αερισμού της PaCO₂ και της σχέσης V_D/V_T πριν και μετά τη χορήγηση O₂ και οι επί τοις % μεταβολές τους στους ασθενείς που μελετήθηκαν από τον Aubier¹².

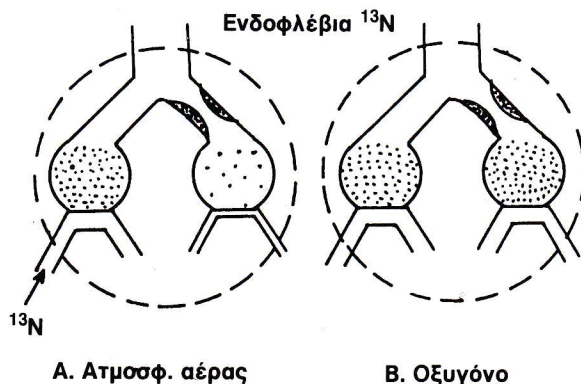
	Αέρας	Οξυγόνο	%μεταβολή
PaCO ₂ (mmHg)	65	88	+ 35
V _E (l/min)	10,2	9,5	- 7
f (αναπνοή/min)	32	31	- 3
V _T (ml)	341	323	- 6
V _D /V _T	77	82	+ 6



Σχήμα 1. Η εξέλιξη του αερισμού (V_E) στη διάρκεια της χορήγησης O₂ σε 22 ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια¹².

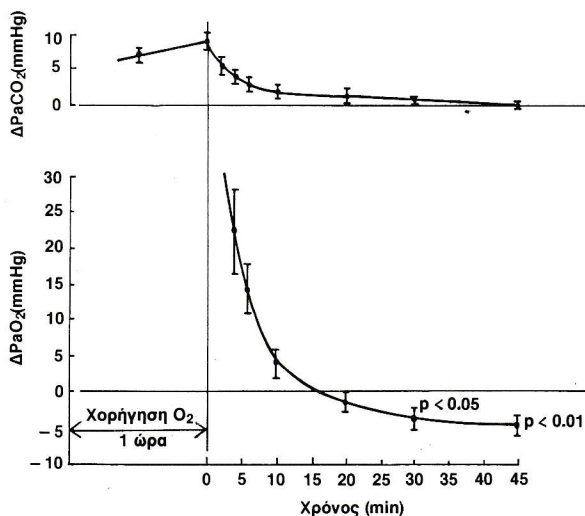
Για να υπάρχει αύξηση της σχέσης V_D/V_T πρέπει να αυξηθεί ο λόγος V̇/Q̇. Είναι γνωστό ότι για σταθερό αερισμό η αποβολή του CO₂ ελαττώνεται προοδευτικά όσο η σχέση V̇/Q̇ γίνεται μεγαλύτερη της μονάδας με αποτέλεσμα την αύξηση της τριχοειδοκυψελιδικής διαφοράς CO₂¹⁶. Στην αύξηση του V̇/Q̇ συμβάλλουν διάφοροι μηχανισμοί. Ο επικρατέστερος, σύμφωνα με πολλούς ερευνητές, είναι ότι με τη χορήγηση O₂ αίρεται η αγγειοσυσπασση στις περιοχές με χαμηλή πίεση O₂ (Σχ. 2)¹² και έτσι μεγαλύτερο μέρος του καρδιακού όγκου παλμού στρέφεται προς τις περιοχές αυτές, ενώ ελαττώνεται η αιμάτωση αυτών που είχαν ήδη ικανοποιητικό αερισμό, με αποτέλεσμα τη δημιουργία περιοχών με υψηλότερο V̇/Q̇, δεδομένου ότι ο κατά λεπτό όγκος παλμού μένει σταθερός ή μειώνεται (μετά από χορήγηση O₂ για 20 έως 30 λεπτά)^{19,20}.

Εκτός όμως από την ανακατανομή της αιμάτωσης διαπιστώθηκε ότι ανακατανέμεται και ο αερισμός που στρέφεται σε περιοχές με ήδη υψηλό V̇/Q̇²¹. Στις κυψελιδικές ζώνες με χαμηλή σχέση V̇/Q̇ η εισπνοή αέρα με μεγάλη περιεκτικότητα O₂ αντικαθιστά προοδευτικά το υπάρχον N₂ με αποτέλεσμα οι περιοχές αυτές να εμφανίζουν τάση σύμπτωσης, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και ελάττωση του V_T²². Με τον τρόπο αυτό επιδεινώνεται η ετερογένεια της κατανομής του αερισμού, αφού ομάδες κυψελίδων συμπίπτουν ενώ αυξάνεται ο όγκος και ελαττώνεται η ενδοτικότητα



Σχήμα 2. Σχηματική παράσταση δύο αναπνευστικών μονάδων και της αιμάτωσής τους. Α. Η μία αναπνευστική μονάδα έχει φτωχό αερισμό λόγω της απόφραξης και ελαττωμένη αιμάτωση λόγω της υποξικής αγγειοσυσπασσης. Β. Με τη χορήγηση O₂ η αιμάτωση της αποφραγμένης μονάδας αυξάνεται με αποτέλεσμα την ελαττωμένη κάθαρση του ενδοφλέβια χορηγούμενου ¹³N¹⁸.

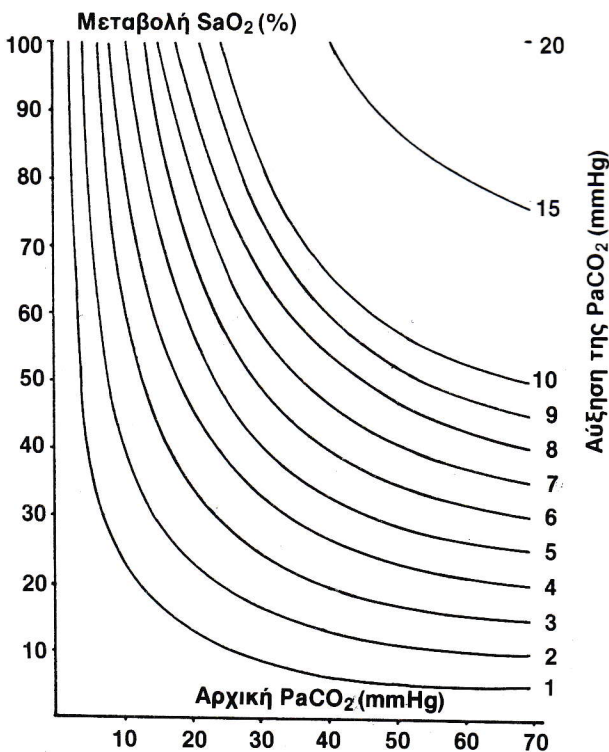
γειτονικών κυψελίδων. Εάν ο ολικός κυψελιδικός αερισμός παραμείνει σταθερός, τότε η ανακατανομή του μπορεί να οδηγήσει σε αύξησή του από δεξιά προς τα αριστερά shunt και σε αύξηση της PaCO₂ εξαιτίας της δημιουργίας περιοχών με πολύ υψηλή σχέση V̇/Q̇. Η παραμονή του shunt για 30-45 λεπτά μετά τη διακοπή χορήγησης O₂ ενοχοποιείται για την αύξηση της τριχοειδοκυψελιδικής διαφοράς O₂ σε σχέση με τα πριν από την οξυγονοθεραπεία επίπεδα (Σχ. 3)²³. Η επιδείνωση της υποξυγοναιμίας έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς των οποίων η PaCO₂ βρίσκεται σε πολύ κριτικά επίπεδα.



Σχήμα 3. Μεταβολές της μέσης τιμής των PaO₂ και PaCO₂ (εκφρασμένων σαν απόκλιση από τις αρχικές τιμές) μετά τη διακοπή χορήγησης O₂ 60% για μια ώρα σε 10 ασθενείς με ΧΑΠ και αναπνευστική ανεπάρκεια με κατακράτηση CO₂²³.

Αποτέλεσμα Haldane

Ενας άλλος παράγοντας που συντελεί στην αύξηση της PaCO₂ στη διάρκεια χορήγησης O₂ είναι το αποτέλεσμα Haldane που στηρίζεται στο γεγονός ότι η αναθείσα αιμοσφαιρίνη έχει μεγαλύτερη ικανότητα από την οξυαιμοσφαιρίνη να μεταφέρει CO₂ για μια δεδομένη PaCO₂, αφ' ενός γιατί δεσμεύει τα H⁺ που παράγονται από το σχηματισμό διττανθρακικών μέσα στο ερυθροκύτταρο και αφ' ετέρου γιατί η σφαιρίνη της έχει την ικανότητα να συνδέεται με περισσότερα μόρια CO₂ και αυξάνει ο σχηματισμός των καρβαμιδιων. Το αποτέλεσμα Haldane φαίνεται στο νομόγραμμα (Σχ. 4), που κατασκευάστηκε με μετρήσεις που έγιναν σε κλειστό κύκλωμα, χρησιμοποιώντας μόνο τη μεταβολή SaO₂ και την αρχική PaCO₂²⁴.



Σχήμα 4. Οι μεταβολές της PaCO₂ οφειλόμενες σε μεταβολές του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (SaO₂ %)²⁴.

Επειδή όμως το μέγεθος του αποτελέσματος Haldane εξαρτάται από την πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του βαθμού των διαταραχών του V/Q, της

συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, τις μεταβολές της συγκέντρωσης της HbO₂ με τη χορήγηση O₂ και την αρχική PaCO₂, είναι πολύ δύσκολο να προδικασθεί από να απλό νομόγραμμα.

Με τη χορήγηση O₂ το αποτέλεσμα Haldane σ' ένo υγιές αναπνευστικό σύστημα, που είναι σύστημα ανοιχτό, προκαλεί μια αρχική παροδική αστάθεια στην PaCO₂. Σε πνεύμονες όμως που παρουσιάζουν διαταραχές V/Q χρειάζεται περισσότερος χρόνος για να αποκατασταθεί η σταθερότητα του συστήματος. Ειδικότερα στις περιοχές με χαμηλό V/Q η αύξηση της συγκέντρωσης του O₂ στον κυψελιδικό αέρα προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση του SaO₂ απ' ότι στις περιοχές με υψηλό V/Q όπου το αίμα είναι ήδη ικανοποιητικά κορεσμένο. Έτσι περισσότερο CO₂ απελευθερώνεται στις περιοχές με χαμηλό V/Q στις οποίες επειδή ο αερισμός δεν αυξάνεται αντίστοιχα προκαλείται αύξηση του κυψελιδικού και κατ' επέκταση του αρτηριακού CO₂, με αποτέλεσμα την αύξηση της συνολικής τριχοειδοκυψελιδικής διαφοράς CO₂ και του φυσιολογικού νεκρού χώρου για το CO₂²⁵.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προπάρχουσα διαταραχή της μηχανικής του πνεύμονα παίζει σημαντικό ρόλο στην κατακράτηση CO₂ κατά τη χορήγηση O₂. Έχει άλλωστε διαπιστωθεί η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της FEV₁ και ΔPaCO₂ κατά την οξυγονοθεραπεία²⁶. Σημαντικό ρόλο επίσης παίζουν οι διαταραχές του V/Q. Όσο χαμηλότερη η αρχική PaCO₂ και υψηλότερη η αρχική PaCO₂ των ασθενών, τόσο μεγαλύτερη είναι η ΔPaCO₂²⁷, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είναι αυτοί που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη αύξηση.

Η κατανόηση των μηχανισμών που προκαλούν υπερκαπνία κατά την οξυγονοθεραπεία έχει μεγάλη κλινική σημασία. Εάν η αύξηση της PaCO₂ οφείλεται κυρίως στην επιδείνωση της σχέσης V/Q τότε η χρήση μπορεί να προκαλέσει απρόσφορη αύξηση του αναπνευστικού έργου και τελικά κόπωση των αναπνευστικών μυών. Εάν όμως η παρατηρούμενη υπερκαπνία οφείλεται πράγματι σε ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού, τότε η χρήση των διεγερτικών της αναπνοής θα μπορούσε να βοηθήσει. Μέχρι στιγμής οι ερευνητές που έχουν ασχοληθεί με το θέμα, έχουν σοβαρότατες διαφωνίες. Φαίνεται ωστόσο, ότι όλοι οι ασθενείς δεν απαντούν ομοιόμορφα στη χορήγηση O₂ και ότι διαφέρει ποσοτικά η συμβολή στην αύξηση του CO₂ των διάφορων παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας²⁸.

Lung Function Alterations during oxygen therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

E. Dascalopoulou and E. Vlahoyiannis

The possible hazards of administering oxygen-enriched air to patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory insufficiency have

been well known for many years. The increase in PaCO₂ after oxygen therapy is multifactorial. Oxygen administration suppresses the respiratory drive with a

consequent decrease in both tidal volume (V_T) and breathing frequency. The PaCO_2 difference between before and after Oxygen breathing seems to be independent of the respiratory sensitivity to hypoxia as it was estimated by neuromuscular and ventilatory response to hypoxia and hypercapnia. Since the decrease in V_T is rather small and the increase in the V_D/V_T ratio induced by oxygen administration is significant, many investigators believe that the main reason for CO_2 retention is the release of hypoxic vasoconstriction in areas with low \dot{V}/Q (ventilation-perfusion) ratio leaving high \dot{V}/Q . On the other hand, the redistribution of alveolar ventilation because of collapsing of some alveoli and the variation in the mechanical properties of the

surrounding opened alveoli leads to an increase in the right to left shunt in some areas and augments the V/Q ratio in others. The Haldane effect (the increase in ability of reduced Hb in carrying CO_2) contributes to the CO_2 rise, at least during the initial period of O_2 administration until the stability of a new equilibrium is established. The first two mechanisms appear to be the most important ones and they are implicated in hypercapnia during O_2 therapy in a different degree.

The understanding of the pathogenesis of hypercapnia in every individual patient is of great importance since the administration of respiratory stimulants would be of benefit if hypoventilation is the main cause.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Barach A.L.: Physiological methods in diagnosis and treatment of asthma and emphysema. *Ann Intern Med.* 1938; 12:454-481.
- Gelb A.F., Klein E., Schiffman P., Lugliani R., Aronstam P.: Ventilatory response and drive in acute and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 16:9-16.
- Bradley C.A., Fleetham J.A., Anthonisen N.R.: Ventilatory control in patients with hypoxemia due to obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 120:21-30.
- Sasson C.S., Hassell K.T., Mahutte C.K.: Hyperoxic induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135:907-911.
- Aubier M., Murciano D., Fournier M., Milic-Emili J., Pariente R., Derenne J.P.: Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122:191-199.
- Sorli J., Grassino A., Lorange G., Milic-Emili J.: Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Sci Mol. Med.* 1978; 54:295-304.
- Libby D.M., Briscoe W.A., King T.K.: Relief of hypoxia-related broncho-constriction by breathing 30 percent oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123:171-175.
- Severinghaus J.W., Bainton C.R., Carcelen A.: Respiratory sensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Respir. Physiol* 1966; 1:308-334.
- Edelman N.H., Lahiri S., Brando L., Cherniack N.S., Fishman A.P.: The blunted ventilatory response to hypoxia in cyanotic congenital heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1970; 282:405-411.
- Blesa M.I., Lahiri S., Rashkind W.J., Fishman A.P.: Normalization of the blunted ventilatory response to acute hypoxia in congenital cyanotic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296:237-41.
- Fleetham J.A., Bradley C.A., Kryger M.H., Anthonisen N.R.: The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122:833-840.
- Aubier M., Murciano D., Milic-Emili J., Touaty E., Daghfous J., Pariente R., Derenne J.P.: Effects of the administration of O_2 on Ventilation and blood gases in patients with COPD during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122:747-754.
- Pain M.C., Read D.J., Read J.: Changes of arterial carbon dioxide tension in patients with chronic lung disease breathing oxygen. *Aust. Ann. Med.* 1965; 14:195-204.
- Askanazi J., Silverberg P.A., Foster P.J., Hyman A.J., Milic-Emili J., Kinney J.M.: Effects of respiratory apparatus on breathing pattern. *J. Appl Physiol* 1980; 48:577-580.
- Bradley R.W., Younes M.: Relation between respiratory valve dead space and tidal volume. *J. Appl. Physiol* 1980; 49:528-532.
- Read J., Lee J.: Effects of changes of tidal volume on dead space in obstructive lung disease. *J. Appl. Physiol* 1969; 26:105-110.
- Williams M.H.: V/Q inhomogeneity causes increased physiological dead space. *Chest* 1986; 89:904.
- Eiser N.H., Jones H.A., Hughes J.M.B.: Effect of 30% oxygen on local matching of perfusion and ventilation in chronic airways obstruction. *Clin Sci Mol. Med.* 1977; 53:387-395.
- Lejeune P., Mols P., Naeije R., Hallemans R., Melot C.: Acute hemodynamic effects of controlled oxygen therapy in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1984; 12:1032-1035.
- Timms R.M., Khaja F.U., Williams G.W. and the nocturnal oxygen therapy trial group. *Ann Intern Med.* 1985; 102:29-36.
- Guenard H., Verhas M., Todd-Prokopek A., Solvignon F., Crouzel C., Manigne P., Soussaline F.: Effects of oxygen breathing on regional distribution of ventilation and perfusion in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125:112-17.
- Dantzker D.R., Wagner P.D., West J.B.: Instability of lung units with low V_A/Q ratios during O_2 breathing. *J. Appl Physiol* 1975; 38:886-895.
- Rudolf M., McM Turner J.A., Harrison B.D., Riordan J.F., Saunders K.B.: Changes in arterial blood gases during and after a period of oxygen breathing in patients with chronic hypercapnic respiratory failure and in patients with asthma. *Clin. Sci.* 1979; 57:389-396.
- Lenfant C.: Arterial - alveolar difference in PCO_2 during air and oxygen breathing. *J. Appl Physiol* 1966; 21:1356-1362.
- Stradling J.R.: Hypercapnia during oxygen therapy in airways obstruction: a reappraisal *Thorax* 1986; 41:897-902.
- Rudolf M., Banks R.A., Semple S.J.G.: Hypercapnia during oxygen therapy in acute exacerbations of chronic respiratory failure. *Lancet* 1977; ii:483-486.
- Bone R.C., Pierce A.K., Johnson R.L.: Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1978; 65:896-902.
- Lee J., Read J.: Effect of oxygen breathing on distribution of pulmonary blood flow in chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir* 1967; 96:1173-1180.

Οξεία δύσπνοια επί ασθενούς με οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα

Κ. Μπαλάσκας, Π. Ζιωτόπουλος

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Αιτία εισόδου: Δύσπνοια ξηρός βήχας

Παρούσα νόσος: Πρόκειται για ασθενή άνδρα ηλικίας 57 ετών, βαρύ καπνιστή, που διακομίστηκε στο Νοσοκομείο μας για έλεγχο οξέως εγκατασταθείσης δύσπνοιας, από διμήνου κατά τη διάρκεια νοσηλείας του σε Νοσοκομείο Λοιμωδών νόσων για οφθαλμικό έρπητα. Η δύσπνοια άρχισε οξέως την 7 ημέρα μετά την έναρξη της νόσου του, επιδεινώνονταν κυρίως στην κατάκλιση και δεν ανταποκρίνονταν στη βρογχοδιασταλτική αγωγή που έπαιρνε όλο αυτό το διάστημα. Δεν ανέφερε πυρετό ή θωρακικό άλγος.

Ατομικό αναμνηστικό: Πιθανή χολοκυστίτιδα προ 9ετίας, χρόνια βρογχίτιδα από 5ετίας, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο προ 4μήνου.

Οικογενειακό-κοινωνικό ιστορικό: ελεύθερο.

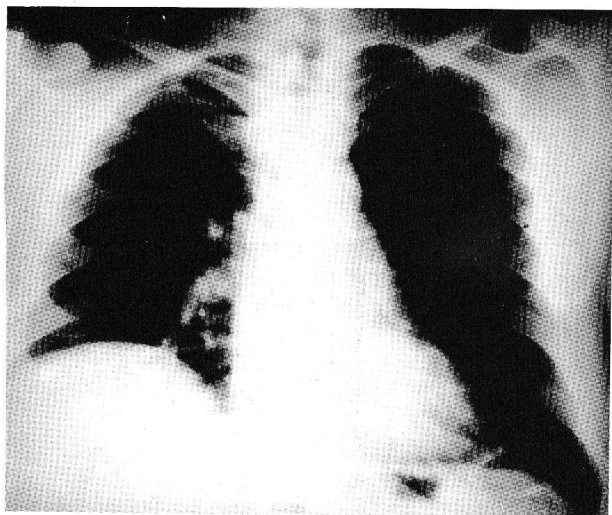
2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ατομο αρτιμελές, μετρίως παχύσαρκο, ελαφρά δυσπνοιικό, εμφανίζει εσχάρες στην δεξιά κροταφική και υπερόφρυα χώρα και φωτοφοβία. Από την εξέταση

του θώρακα παρουσίαζε διάχυτο αμφοτερόπλευρο βρογχοσπασμό και μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη δεξιά βάση, με σύστοιχο αμβλύτητα. Από τα υπόλοιπα συστήματα ουδέν το αξιόλογο.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

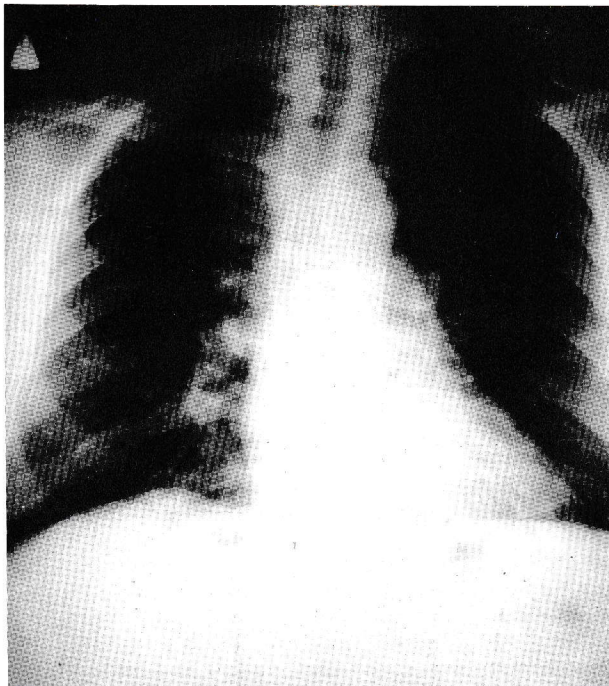
Ht 48%, Λ 7000, (Π 60%, H6, B1, Λ27, M.M.6), Αιμοπετάλια 280.000, ΔΕΚ 0,5%, ΤΚΕ 26, Γεν. ούρων: κ.φ. Ουρία 27 MG%, Σάκχαρο 98MG%, Χολερυθρίνη 0,66, SGOT 10, SGPT 12, LDH 500, Αλκαλική φωσφατάση 4,4, Πρωτεΐνες 7,2, Αλβουμίνες 4,3, Σφαιρίνες 2,9, Ινωδογόνο 175 (Φ.Τ. 200-400), Ηλεκτρολύτες κ.φ., Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων κ.φ., ΗΚΓ εντός των φυσιολογικών ορίων, Σπιρομέτρηση 2900, FEV₁ 1900, TEF 66,1%, Αέρια αίματος (εισαγωγής) PO₂ 60 (σε κατακεκλιμένη θέση), PCO₂ 33, pH 7,44, Mantoux (-), Ηωσινόφιλα ρινικού εκκρίματος - πτυέλων (-), Mayer κοπράνων (-).



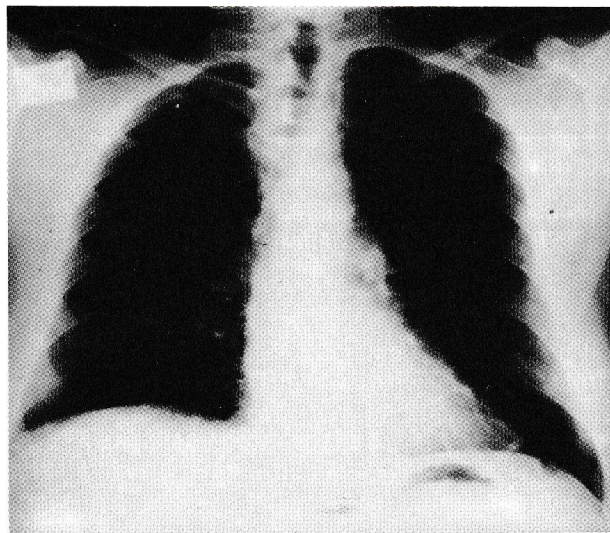
Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Εικόνα 3.



Εικόνα 4.

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ακ/κώς ο ασθενής εμφανίζει ανύψωση του δεξιού ημιδιαφράγματος με αυξημένη καμπυλότητα και ελαφρά αγγειακή ερήμωση στην περιφέρεια των πνευμονικών πεδίων. Σε ακ/φία θώρακος σε θέση εκπνοής ή ανύψωση του ημιδιαφράγματος μειώνεται ενώ κατά την ακτινοσκόπηση εμφανίζεται τυπική εικόνα παράδοξης κινητικότητας του δεξιού ημιδιαφράγματος.

(Η ακτινογραφία εισαγωγής του ασθενούς φαίνεται στις εικόνες 1 και 2).

5. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ

- α. Λέμφωμα - Ογκοί μεσοθωρακίου.
- β. Καρκίνωμα πνεύμονος με διήθηση του μεσοθωρακίου.
- γ. Καταδυσόμενη βρογχοκήλη (πίεση λάρυγγα).
- δ. Υποδιαφραγματική συλλογή.
- ε. Ιδιοπαθής παράλυση του διαφράγματος
- στ. Συνοδός παράλυση του διαφράγματος κατά τη διαδρομή του έρπητα ζωστήρα.

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

- α. Παλαιότερος ακ/κός έλεγχος: (Ακ/φία εισαγωγής του ασθενούς στο Νοσοκομείο λοιμωδών νόσων Εικ. 3).
- β. Αξονική τομογραφία θώρακος: (-)
- γ. Βρογχοσκόπηση: (Ευρήματα ήπιας χρ. βρογχίτιδας).
- δ. Κυτταρολογικές πτυέλων: 3 κατηγορίας II και 2 κατηγορίας III. Κυτταρολογική βρογχικών εκκρίσεων: κατηγορία II.
- ε. Αξονική τομογραφία κοιλίας: (-)
- στ. Οισοφαγοσκόπηση: (-)
- ζ. Ηλεκτρομιογράφημα μυών ωμικής ζώνης: (-), διαφράγματος (δεν έγινε).
- η. Ακ/κός έλεγχος μετά 6μηνο: (Εξάλειψη της παράδοξης κινητικότητας του δεξιού ημιδιαφράγματος και παραμονή μικρής ανύψωσής του Εικ. 4).

7. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συνοδός παράλυση διαφράγματος σε διαδρομή μη αυχενικού έρπητα ζωστήρα.

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο έρπητας ζωστήρας γενικώς προσβάλλει τα αισθητικά νεύρα αλλά περιστασιακά και οι αντίστοιχες κινητικές μοίρες μπορούν επίσης να προσβληθούν. Έχουν περιγραφεί σχετικά λίγες περιπτώσεις παράλυσεως του διαφράγματος στη βιβλιογραφία επί αυχενικού έρπητος ζωστήρος που προσβάλλει τα C₃-C₅ μυελοτόμια με εξάνθημα στην περιοχή του λαιμού και της ωμικής ζώνης. Το εξαιρετικό στην περίπτωση που περιγράφηκε είναι ότι δεν υπήρχε κανένα σημείο προσβολής (ούτε αισθητικό ούτε κινητικό) των μυελοτομιών αυτών. Η μόνη παρόμοια περίπτωση που βρήκαμε στην προσιτή μας βιβλιογραφία είναι η περίπτωση των Cramieux και συν.¹ με έρπητα του προσωπικού και παράλυση του διαφράγματος και τρικεφάλου μυός. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος. Η παράλυση του διαφράγματος στην περίπτωση μας αποδόθηκε στον έρπητα διότι:

- α. Υπήρχε χρονική συσχέτιση, β. Αποκλείστηκαν κατά το δυνατόν άλλα γνωστά αίτια που προκαλούν την παράλυση, γ. Η παράλυση απέδραμε μετά 6μηνο (όπως αναφέρεται στο 50% περίπου των περιπτώσεων της βιβλιογραφίας).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cremieux A., Roger J., Poinso Y, and Ramela B.: A propos des paralysies Zosteriennes: Zona du Ganglion Genuiculaire Avec Paralysie Diaphragmatique *Rev. Neurol.* 1961, 104:342.
2. Riley E.: Idiopathic diaphragmatic paralysis *Amer J. Med.* 1962, 32:404.
3. Anderson J. and Keal E.: Cervical Herpes Zoster and diaphragmatic paralysis. *Brit J. Dis. Chest* 1969, 63:222.
4. Ridyard J. and Stewart R.: Regional lung function in unilateral diaphragmatic paralysis. *Thorax* 1976, 31:438.
5. Derveaux L., Lacquet L.: Hemidiaphragmatic paresis after cervical herper zoster. *Thorax* 1982, 37:870.

Εμπύρετος αμφοτερόπλευρος πλευριτική συλλογή (επί ρευματοειδούς αρθρίτιδος)

Λ.Κ. Μιχάλης, Ε.Β. Μπουρατζής, Ι. Παπά

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ασθενής ηλικίας 29 ετών με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδος ήλθε στο νοσοκομείο για να υποβληθεί σε εγχείρηση αρθροπλαστικής δεξιού ισχίου. Η κεφαλή του δεξιού μηριαίου οστού είχε υποστεί άσηπτο νέκρωση εξαιτίας της βασικής νόσου.

Ωστόσο προ 10 ημερών παραποιήθηκε για έντονο άλγος στο υπογάστριο και τροφώδεις εμέτους διαρκείας 2-3 ημερών. Τότε προσετέθη και άλγος στο αριστερό ημιθώρακιο που επιτεινόταν με τις αναπνευστικές κινήσεις. Λόγω των αλγών και των εμέτων διέκοψε την χρόνια αγωγή του με κορτικοειδή (μεθυλοπρεδνιζολόνη 4 mg x 1). Ο άρρωστος δεν ανέφερε πυρετό αλλά μέσα στο νοσοκομείο και κατά την διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου (!) παρουσίασε υψηλό πυρετό μετά ρίγους 39°C. Η επέμβαση ανεβλήθη και διεκομίσθη στην κλινική μας.

Ατομικό αναμνηστικό: Ρευματοειδής αρθρίτις από 7ετίας με γενικευμένη προσβολή αρθρώσεων και ατροφία μυών. Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά την εισαγωγή του ελάμβανε δισκία χλωροκίνης 200 mg 1x1 και υπόθετα ινδομεθακίνης 100 mg 1x1. Προ ενός έτους διαγνώστηκε αγγειίτιδα μετά από βιοψία μυός. Ελαβε χρυσό για ένα εξάμηνο, που διακόπηκε εξαιτίας μεγάλης ηωσινοφιλίας (Ηωσινόφιλα 50%). Μετά την διακοπή του χρυσού έλαβε κορτιζόνη σε μικρές δόσεις μέχρι προ 10 ημερών.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Γεν. Κατάσταση: Εικόνα πάσχοντος (ωχρότητα, πυρετός, δυσφορία, ταχυκαρδία).

Αναπνευστικό: Εξαφάνιση αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιά, μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος στην αριστερή βάση.

Μυοσκελετικό: Ατροφία μυών άκρων - παραμορφωτικές αλλοιώσεις άκρων χεριών - οίδημα ποδοκνημικών αρθρώσεων άμφω - κατάργηση κινήσεων δεξιάς κατ' ισχίον αρθρώσεως.

ΓΕΣ: Σπλήνας ψηλαφητός, ανώδυνος, ήπαρ αψηλάφητο. Λεμφαδένες: Ψηλαφώνται μικροί λεμφαδένες

στις βουβωνικές χώρες άμφω και στην δεξιά μασχαλιαία χώρα. Κοιλία: Μετεωρισμένη, ευαίσθητη στην πίεση διαχύτως χωρίς αντίσταση, ήχοι εντερικοί φυσιολογικοί.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Γεν. αίματος: Ht 26%, Hb: 8,8 gr/dl, Λευκά: 11.000/mm³, (Πολυ: 54%, Λέμφο: 23%, Ηωσινο: 9%, Ραβδο: 7%, Μονο: 7%, Αιμοπετ: 220.000/mm³, ΤΚΕ: 120 (1η ώρα), Γεν. Ούρων: (-), Κ: 4,1 mEq/lit, Na: 135 mEq/lit, Ουρία: 30 mg/dl, Κρεατινίνη: 0,9 mg/dl, SGOT: 20 μον., SGPT: 16 μον., Χρόνος προθρομβίνης: 60%, anti-DNA: (-), RA-TEST: + + +, CRP: + + + +, C3-C4: 1/64, άμεση COOMBS: (-), έμμεση COOMBS: (-).

Αριστερό πλευριτικό υγρό: Εμπύημα 40.400 κύττ./mm³ (70% Πολυ), Δεξιό πλευριτικό υγρό: Εξιδρώμα 180 κύττ./mm³ (60% Λεμφο) Υπερχο-καρδίας: Αρκετή ποσότητα περικαρδιακού υγρού, Mantoux: (-).



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Εικόνα 3.

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ακτινογραφία θώρακα αμέσως μετά την εμφάνιση του πυρετού (Εικ. 1): Κατάληψη αριστερού πλευροδιαφραγματικού χώρου, γραμμή Ellis-Damoiseau δεξιά.

Ακτινογραφία θώρακα προ 3μήνου (Εικ. 2): Κατάληψη πλευροδιαφραγματικών χώρων άμφω.

5. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΙΣ

1. Εξαρση της νόσου με συνοδό πολυορογονίτιδα ή και επιλοίμωξη.

2. Σηπτικές πνευμονικές εμβολές και επιλοίμωξη.
3. Κοινή λοίμωξη μικροβιαμιά και αποστήματα (εστία ενδοκοιλιακή;)
4. Δεύτερη κολλαγόνωση και επιλοίμωξη.
5. TBC. αναζωπύρωση λόγω ανοσοκαταστολής
5. Λέμφωμα + φλεγμονή
7. Ηωσινοφιλική πλευρίτις.
8. Κακοήθεια.

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

α. Καλλιέργεια πλευριτικού υγρού: Αερόβια μικρόβια (-), Αναερόβια μικρόβια (Καλλιιεργήθηκε *B. Fragilis*), β-Koch (-).

β. Εργαστηριακός έλεγχος αρ. πλευρ. υγρού: σάκχαρο: 5 mg/dl RA-TEST: + + +, CRP: + + +, anti - DNA: (-), C3-C4:1/16.

γ. Βιοψία υπεζωκότα:

Πάχυνση και φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα - τμήματα φλεγμονώδους κοκκιώδους ιστού - εμπύημα.

δ. Βιοψία λεμφαδένα (αρ. βουβωνικός): Εντονη ανοσολογική διεγερση με παρουσία τριτογόνων λεμφοζιδίων και ιστιοκυττάρωση λεμφοκόλπων. Στοιχεία ειδικής φλεγμονής ή κακοηθείας δεν ανευρέθησαν.

Πορεία νόσου: Αμέσως μετά την εισαγωγή του (σηπτικός) και μέχρι την λήψη των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων, έλαβε διπλή αντιβίωση (αμινογλυκοσίδη και ημισυνθετική πενικιλίνη). Οι παρακεντήσεις θώρακα επαναλήφθηκαν μετά 2μερο οπότε το υγρό ήταν εμπύημα άμφοτερόπλευρα. Αριστερό πλευριτικό υγρό: 15.000 κυττ./mm³ (πολυ:60%), Δεξιό πλευριτικό υγρό: 16.000 κύττ./mm³ (πολυ:72%).

Μετά την ανάπτυξη του *B. Fragilis*, προστέθηκε στην φαρμακευτική αγωγή μετρονιδαζόλη. Τρεις μέρες μετά την προσθήκη της μετρονιδαζόλης ο ασθενής δεν παρουσίαζε καμιά κλινική βελτίωση. Αντίθετα ενεφάνισε ανουρία και διαπιστώθηκε συλλογή στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Εγινε διακοπή των άλλων φαρμάκων εκτός από την μετρονιδαζόλη και παρακέντηση κοιλίας. Το ασκίτικό υγρό ήταν εμπύημα (130.000 κυττ./mm³ πολυ:65%).

Μετά την διακοπή των φαρμάκων ο ασθενής παρουσίασε σταδιακή αποκατάσταση της νεφρικής του λειτουργίας. Ο πυρετός του ασθενούς 15 μέρες αργότερα υφέθηκε και μετά 45 μέρες ήταν απύρετος. Στο διάστημα αυτό λάμβανε αφενός μεν αντιβίωση, αφετέρου δε, του γίνονταν καθημερινές εκκενωτικές παρακεντήσεις θώρακα και κοιλίας, ωστόσο τοποθετήθηκαν μόνιμες παροχετεύσεις στον θώρακα άμφω και στην κοιλιά.

Κατά την διάρκεια της νοσηλείας και μόλις το επέτρεψε η κατάσταση του ασθενή έγινε ερευνητική κοιλία, που έδειξε την ύπαρξη περισκωληκοειδικού αποστήματος.

Κατά την έξοδό του ο ασθενής ήταν απύρετος σε καλή γενική κατάσταση με: Ht:28,1%, Hb:9,6 gr/dl, λευκά 6.500/mm³ (πολυ:65%, λεμφο: 23%, ηωσινο: 3%, βασεο: 3%, μονο: 6%), ΤΚΕ:15 (1η ώρα) και Ρο θώρακα με παχυπλευριτιδικές αλλοιώσεις άμφω (εικ. 3).

7. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Εμπύημα θώρακα άμφω και κοιλίας σε έδαφος ρευματοειδούς αρθρίτιδας εξαιτίας διάτρησης της σκωληκοειδούς αποφύσεως.

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ενώ η πλευρίτιδα σε ρευματοειδή αρθρίτιδα αποτελεί την κοινότερη επιπλοκή της νόσου από τους πνεύμονες (20%) και η ανάπτυξη πλευριτικού υγρού συναντάται σε ποσοστό 3-5%, το αμφοτερόπλευρο εμπύημα θεωρείται σπάνια επιπλοκή¹. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι πιθανόν επιπλέκει την ρευματοειδή αρθρίτιδα εξαιτίας, είτε μειώσεως των τοπικών αμυντικών μηχανισμών, είτε σε συνδυασμό με νέκρωση ενός υποϋπεζωκοτικού οζιδίου^{2,3}. Στον παρακάτω

ασθενή είναι ιδιαίτερα πιθανό απαρχή της νόσου να αποτέλεσε το επεισόδιο εμέτων και άλγους στο υπογάστριο.

Το περισκωληκοειδικό απόστημα που βρέθηκε, θεωρείται η εστία της φλεγμονής. Η φλεγμονή κατόπιν επεκτάθηκε διαμέσου της αιματικής οδού και κατά συνέχεια ιστού με αποτέλεσμα αρχικά μεν να μετατρέψει την ήδη υπάρχουσα πλευριτική συλλογή αριστερά σε εμπύημα, κατόπιν δε, να μετατρέψει σε εμπύημα και τη δεξιά και να εγκαταστήσει εμπύημα και στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Εάν η ρήξη της σκωληκοειδούς αποφύσεως ήταν αποτέλεσμα επιπλοκής οξείας σκωληκοειδίτιδας ή απόρροια νεκρωτικής αγγειίτιδας του εντέρου⁴ (είχε διαγνωσθεί αγγειίτιδα στον άρρωστο), δεν έγινε δυνατό να διαπιστωθεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bordow R.A., Stool E.W., Moser K.M.: Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. Little, Brown and Co, Boston, 1980.
2. Hindle W., Yates DAH: Pyopneumothorax complicating rheumatoid lung disease. *Ann. Rheum. Dis.* 1965, 24:57.
3. Jones F.L., Blodgett R.C.: Empyema in rheumatoid pleuropulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1971, 74:665.
4. Rodnman G.R., Schumacher H.R.: Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, 8th Edition, Atlanta GA, 1983.

Φυματιώδης πλευρίτις υπό αντιφυματική αγωγή

Α. Γεωργίου, Θ. Προεστού, Α. Μαυρομάτης, Α. Ράπτη, Ουρ. Αναγνωστοπούλου

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 22 ετών, ο οποίος πριν από 4 μήνες νοσηλεύτηκε στο ΝΝΘΑ, λόγω απώλειας βάρους (12kg), πυρετικής κίνησης (39°C) νυκτερινών εφιδρώσεων, βήχα ξηρό και αιμόπτυση μεγάλης ποσότητας (> 200 ml).

Από τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο που έγινε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του τέθηκε η διάγνωση: ενεργός πνευμονική ΤΒC μέσης έκτασης (πτύελα για b-Koch +).

Ο ασθενής τέθηκε σε αντιφυματική αγωγή με Rifinah 2x1 και STR 1x1, στα οποία οι βάκιλλοι παρουσίαζαν ευαισθησία. Παρέμεινε 20 ημέρες στο Νοσοκομείο και εξήλθε με κλινική και ακτινολογική βελτίωση και με τη σύσταση να παρακολουθείται. Ο ασθενής ερχόταν τακτικά στο εξωτερικό ιατρείο και παρουσίασε κατά την παρακολούθησή του βελτίωση. Τον τέταρτο μήνα της θεραπείας του προσήλθε με πυρετό, θωρακικό άλγος δεξιά, πλευριτικού τύπου και ανορεξία. Για το λόγο αυτό εισήχθη στην κλινική μας.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Καπνίζει 20 τσιγάρα την ημέρα, δεν πίνει είναι άνεργος.

Ατομικό αναμνηστικό: Παρουσιάζει κρίσεις επιληψίας από 12 χρόνια (Derakin - Gardenal).

Πριν από 4 χρόνια χειρουργήθηκε για κάκωση επιγονατίδος.

Οικογενειακό αναμνηστικό: Ο πατέρας του είχε ΤΒC πνευμόνων από το 1981. Αγνώστες οι συνθήκες θεραπείας.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Αναπνευστικό σύστημα

Επισκόπηση: μειωμένη έκπτυξη δεξιού ημιθωρακίου

Ψηλάφηση: μείωση φωνητικών δονήσεων κατά τη δεξιά βάση. Μειωμένη έκπτυξη δεξιού ημιθωρακίου.

Επίκρουση: αμβλύτητα στη δεξιά βάση.

Ακρόαση: μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη δεξιά βάση.

Κυκλοφορικό σύστημα: Καρδιακοί τόνοι ρυθμικοί, σφύξεις 98/min, ΑΠ 120/80 mmHg, Καρδιολογική εξέταση ΗΚΓ: άξονας + 90, αρνητικό T V₁ V₂.

Πεπτικό σύστημα: Κοιλία μαλακή, ευπίεστη, ήπαρ, σπλήνα ψηλάφητα, εντερικοί ήχοι κ.φ.

Λοιπά συστήματα: τίποτα το παθολογικό.

Λεμφαδένες: ψηλάφητοι.

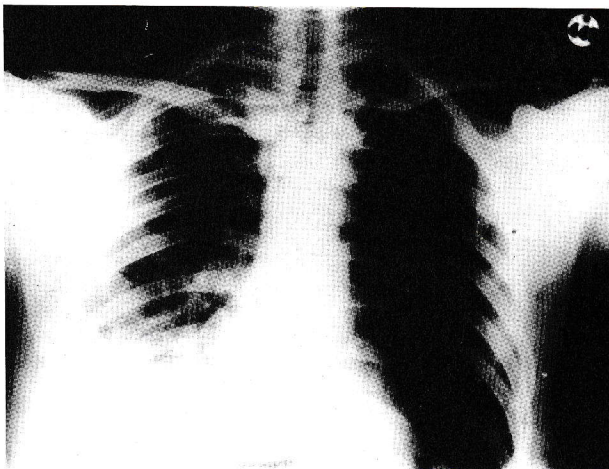
3. ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Γενική αίματος: Ht 47,8%, Hb 15,7 gr%, λευκά αιμ. 8600 κκχ (Πολ. 71%, M:5, Λ:24) ΤΚΕ 30MM/H.

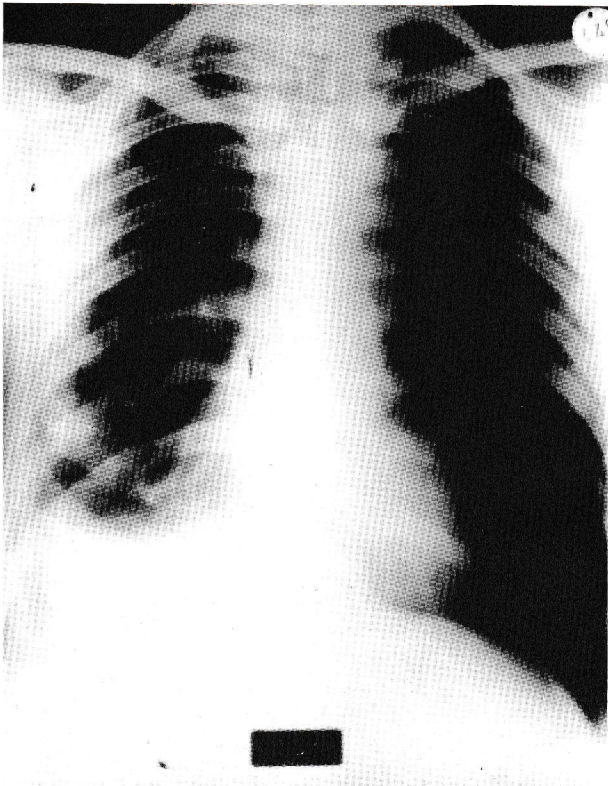
Γενική ούρων: EB: 1020 αντίδραση: ουδέτερη Λεύκωμα (-), σάκχαρο (-), οξόνη (-), χολοχρωστ. (-), πυοσφαίρια (-), επιθήλια (-).

Σάκχαρο: 0,83 gr%, ουρία 0,17%, Κρεατινίνη 1,2 mg%, K 4,2 mg/lit, Na 138 mg/lit, SGPT 12IU, SGOT 11IU, Αλκαλ. φωσφατάση 9, LDH 400, Χολερυθρίνη 0,5 mg%, χρόνος προθρομβίνης 100% (Χρ. μ. 12'' και χρόνος εξετ. 12''), Ra test (-), CRP (-), Le test (-), αντιπυρηνικά αντισώματα (-), ηλεκτρ. λευκωμάτων κ.φ.

Αέρια αίματος: PO₂ 90 mmHg, PCO₂ 88 mmHg, pH 7,39, Mantoux με 2TU PPDRT 23: 18 mm. Εξέταση πτυέλων για b-Koch απλή (-), Καλλγεια (-).



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.

4. ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

Ομοιογενής σκίαση με σαφή όρια που καταλαμβάνει το δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο και ασαφοποιεί τη δεξιά πλευροδιαφραγματική γωνία και την παρυφή του διαφράγματος. Ομοιογενής σκίαση με σαφή όρια στην περιφέρεια του δεξιού άνω πνευμονικού πεδίου.

5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1. Φυματίωση
2. Παραπνευμονική ή μεταπνευμονική συλλογή
3. Λοίμωξη και άτυπα μυκοβακτηρίδια
4. Μυκητίαση
5. Ca πνεύμονα
6. Μεσοθηλίωμα
7. Κολλαγόνωσις
8. Πνευμονική εμβολή

6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Παρακέντηση θώρακα: Εγινε παρακέντηση θώρακα και αφαιρέθηκαν 1000 cc πλευριτικού υγρού.

Εξέταση πλευριτικού υγρού: Γενική όψη διαυγής, χροιά αιματηρά, λεύκωμα 4.8gr%, λεμφοκύτταρα 95%, Ηωσ. 5%, Ηt1%, LDH 1350, σάκχαρο πλ. υγρού 0,75 pH = 7,34.

Εξέταση πλευριτικού υγρού για κοινά μικρόβια (-).

Εξέταση πλευριτικού υγρού για b-Koch (απλή + καλ/γεια): αρνητική. Αντιπυρηνικά αντισώματα πλευρ. υγρού (-). Ra test (-).

Κυτταρολογική εξέταση πλευρ. υγρού αρνητική για κακοήθεια. Ανοσοηλεκτροφόρηση λευκωμάτων πλευριτικού υγρού IgA: 170 (72-312), IgG: 368 (639-1349), IgM 46 (56-352).

Βιοψία υπεζωκότα: Ευρήματα μη νεκρωτικής κοκκιωματώδους εξεργασίας οι χαρακτήρες της οποίας είναι συμβατοί με φυματίωση εφόσον συνηγορούν και τα λοιπά κλινικοεργαστηριακά δεδομένα.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής TBC αιτιολογίας, θεωρείται κατά κύριο λόγο εκδήλωση πρόσφατης πρωτομόλυνσης και αποτελεί τη συνηθέστερη εκδήλωση στη νεαρά ηλικία. Είναι δυνατό, όμως, αυτή να οφείλεται και σε αιματογενή διασπορά (επίσης συχνή σε νεαρά ηλικιά) ή να εμφανίζεται ως επιπλοκή πνευμονικής φυματίωσης (σπανιότερα)⁴. Στην πρωτοπαθή και αιματογενή φυματίωση, όπου υπάρχει ο παράγοντας υπερευαισθησίας είναι δυνατό μικρός αριθμός βακίλλων να προκαλέσει έντονη αντίδραση και άφθονο εξιδρώμα παρόλες τις περιορισμένες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις του υπεζωκότα. Αντίθετα, στην περίπτωση της πνευμονικής TBC όπου έχει αναπτυχθεί η επίκτητη ανοσία απαιτείται πολύ μεγαλύτερος αριθμός βακίλλων για τον ίδιο σκοπό³.

Στην πνευμονική TBC η υπεζωκοτική συλλογή θεωρείται αποτέλεσμα ρήξης μιας υποϋπεζωκοτικής εστίας στην υπεζωκοτική κοιλότητα με αποτέλεσμα την άθροιση εξιδρώματος. Αντίθετα στην αιματογενή διασπορά το υγρό αθροίζεται, συνήθως, αμφίπλευρα. Τέλος, είναι πιθανό η υπεζωκοτική αντίδραση να οφείλεται και σε επινέμηση από μια οστική φυματιώδη εστία στη σπονδυλική στήλη, στις πλευρές κλπ.⁴.

Σπανιότερη από όλες είναι η εμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενή με γνωστή πνευμονική TBC, ο οποίος ήδη ευρίσκεται κάτω από την κατάλληλη χημειοθεραπευτική αγωγή ύστερα από τεστ ευαισθησίας. Στην περίπτωση αυτή οι εξηγήσεις που κατά καιρούς δόθηκαν δεν είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικές. Γίνεται αποδεκτό ότι υπάρχουν ταυτόχρονα διάφορων ειδών πνευμονικές αλλοιώσεις, όπως φλεγμονώδη στοιχεία, νεκρωτικά, υπεζωκοτική αντίδραση κ.ά. τα οποία και παρουσιάζουν διαφορετική ανταπόκριση στην αντιφυματική θεραπεία ανάλογα με το στάδιο που εμφανίζονται. Ετσι παρατηρείται μερικές φορές το φαινόμενο της επιδείνωσης της ακτινολογικής εικόνας παρά την αντιφυματική αγωγή του αρρώστου και η οποία στην προκειμένη περίπτωση δε θεωρείται ανεπαρκής².

Σύμφωνα με μελέτες των Roper και Waring το 1955 στο Capital Arm Hospital Seoul Korea⁵ με αφορμή μεγάλο αριθμό περιπτώσεων TBC πνεύμονος και κοκκιωματώδους πλευρίτιδας, αποδείχθηκαν ύστερα από επανειλημμένες βιοψίες υπεζωκότα τα εξής: Τα πρώτα στάδια της βλάβης χαρακτηρίζονταν από τυπικά επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα, ενώ συχνές ήσαν και βλάβες με κεντρική νέκρωση. Με την πάροδο του χρόνου κάτω από χημειοθεραπευτι-

κή αγωγή παρατήρησαν ελάττωση της αναπαραγωγής των επιθηλιοειδών κυττάρων, κατά το 2ο μήνα, περίπου, από την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής.

Μετά τον 3ο μήνα (4η βιοψία), ήταν πολύ δύσκολο να ευρεθούν γιγαντοκύτταρα στη βλάβη, ταυτόχρονα όμως παρατήρησαν ανάπτυξη ινώδους ιστού. Μετά 5-6 μήνες αντιφυματική αγωγή θεωρήθηκε ότι υπήρχε οριστική ινοποίηση στο βιοπτικό υλικό⁷.

Η εμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενή, ο οποίος βρίσκεται ήδη κάτω από αντιφυματική αγωγή μπορεί κάλλιστα να δημιουργήσει αμφιβολίες για την ορθότητα της διάγνωσης ή τη συνύπαρξη άλλης νόσου, η οποία να εκδηλώνεται με τη μορφή αυτή όπως Ca πνεύμονος, πνευμονική εμβολή κλπ. Στην περίπτωση αυτή προσφέρει μεγάλη βοήθεια η ύπαρξη θετικής καλλιέργειας για b-Koch, η θετική βιοψία υπεζωκότα και η καλλιέργεια υπεζωκότα για b-Koch. Βασική προϋπόθεση είναι η ύπαρξη ευαισθησίας του βα-

κίλλου στα φάρμακα που χορηγούνται και η εμφάνιση σημαντικού αριθμού λεμφοκυττάρων στο πλευριτικό υγρό. Το τελευταίο κατά τους Vam, Berger και Mejia^{1,6} ενισχύει τη διάγνωση της φυματώσης ακόμη και σε περίπτωση μη ανεύρεσης μυκοβακτηριδίων στη μικροσκοπική εξέταση.

Υστερα από αυτά γίνεται αποδεκτή η συνέχιση της αντιφυματικής αγωγής, με άριστα αποτελέσματα παρά την εμφάνιση της πλευρίτιδας. Για την πιθανότητα της μη ανεύρεσης οξεαντόχων μικροοργανισμών στα δείγματα θεωρήθηκε ότι ο αριθμός τους στο πλευριτικό υγρό ήταν πολύ μικρός ώστε να αναπτυχθούν στην καλλιέργεια⁴.

Θεωρείται σωστό να παρακολουθούμε την ακτινολογική εξέταση του ασθενούς συχνά, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι (6) εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας (κάθε 7-10 μέρες) ώστε να μη ξεφύγουν πρώιμες ακτινολογικές μεταβολές².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berger H.W. and Mejia E.: Tuberculous pleurisy, *Chest* 1973, 63, 88.
2. Bobrowitz I.D.: Reversible roentgenographic Progression in the Initial treatment of pulmonary tuberculosis. *An. Rev. Dis* 1980, 121, 135-742.
3. Λιώκης: Επίτομος Φυματολογία - Πνευμονολογία Αθήνα 1974.
4. Matthay A.R., Neff A.T. and Isemay D.M.: Tuberculous pleural effusions developing during chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *An. Rev. Resp. Dis* 1974, 109, 469-472.
5. Roper W.H. and Waring J.J.: Primary serofibrinous pleural effusion in military personel. *Amer. Rev. Tuberg.* 1955, 71 616.
6. Vam L.T.: Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions, *Ann. Internal. Med.* 1967, 66, 972.
7. Son Suk, Hwang Bin and Taik Koo Vun.: The effect of chemotherapy on tuberculous pleurisy. *Ann. Rev. Resp. Dis.* 1962, 86, 197-210.

Πνευμοθώραξ: Μια επιπλοκή της μικρο- τραχειοστομίας

Εχουμε χρησιμοποιήσει την μικρο-τραχειοστομία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας σε ορισμένους βαριά πάσχοντες και τελευταία είχαμε σε ένα από αυτούς ως επιπλοκή της τεχνικής Πνευμοθώρακα ο οποίος, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν έχει περιγραφεί στο παρελθόν.

Αυτό μας ανάγκασε να ανασκοπήσουμε τις επιπλοκές αυτής της τεχνικής στις οποίες συγκαταλέγονται η αιμορραγία, το χειρουργικό εμφύσημα και η εκτόπιση του σωλήνος^{1,2,3}.

Η μικρο-τραχειοστομία έχει εφαρμοσθεί κλινικά μερικά χρόνια πριν, η δε αρχική τεχνική έχει περιγραφεί⁴ και έχει τροποποιηθεί σήμερα από άλλους συγγραφείς^{5,6}. Αυτή η μέθοδος καλύπτει το θεραπευτικό κενό μεταξύ συντηρητικών μεθόδων τραχειοβρογχικού καθαρισμού όπως είναι η φυσιοθεραπεία και επεμβατικών μεθόδων όπως είναι η διασωλήνωση της τραχείας ή η τραχειοστομία⁷.

Μια γυναίκα ηλικίας 78 ετών εισήχθη για τη συνήθη μετεγχειρητική παρακολούθηση μετά από τοποθέτηση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Κατά την μετεγχειρητική της πορεία παρουσίασε βυθιότητα λόγω εγκεφαλικής εμβολής, που απεδείχθη με αξονική τομογραφία. Την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα αποσωληνώθηκε και την επομένη ημέρα εμφάνισε κατακράτηση των εκκρίσεων με δυσκολία καθαρισμού με συντηρητικές μεθόδους. Αποφασίσθηκε να εφαρμόσουμε την μέθοδο της μικρο-τραχειοστομίας στην άρρωστη χρησιμοποιώντας τοπικό αναισθητικό στο σημείο εισαγωγής, τρύπημα με ένα νυστέρι και χρησιμοποίηση ενός οδηγού αφενός και του σωλήνα της μικρο-τραχειοστομίας αφ' ετέρου. Ακροαστικώς παρατηρήθηκε ότι ο δεξιός πνεύμονας αεριζόταν επαρκώς και υπήρχε είσοδος και έξοδος αέρος στο άκρο του σωλήνα. Η αδυναμία μας να προχωρήσουμε ένα καθετήρα αναρροφήσεως υπαγόρευσε την απομάκρυνση του σωλήνα της μικρο-τραχειοστομίας και η αναπνευστική δυσχέρεια της ασθενούς μας ανάγκασε να κάνουμε στοματοτραχειακή διασωλήνωση.

A. Γούλιαρης: Clinical Reseach Fellow στο τμήμα Αναισθησιολογίας και Μονάδας Εντατικής Θεραπείας

M. Brooks: Registrar στο Καρδιοχειρουργικό Τμήμα

R.J. Ware: Διευθυντής της Μονάδας, τμήμα Αναισθησιολογίας και Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Pneumothorax: A complication of minitracheostomy

We have used minitracheostomy in the Intensive Care Unit for a number of critically ill patients and recently we have experienced the complication of pneumothorax which we believe is hitherto unreported. This has stimulated a review of the complications of this technique, which include bleeding, surgical emphysema and dislodgement of the cannula^{1,2,3}.

Minitracheostomy has been in clinical use for some years, the original technique described⁴ having been modified by other authors^{5,6}. It occupies the therapeutic gap between conservative methods of tracheobronchial toilet, such as physiotherapy, and invasive methods of tracheal intubation or tracheostomy⁷.

A 78 year-old woman was admitted routinely to the intensive care unit following an aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting.

Her post operative progress was complicated by extreme drowsiness and CT scanning demonstrated cerebral embolism. On the fifth post-operative day she was extubated and the following day it became clear that sputum retention was not responding to conservative measures. Minitracheostomy was performed using local anaesthesia to the puncture site, puncture with a guarded scalpel and insertion of an introducer and the minitracheostomy tube. Air entry was heard in the right lung field and gas movement was detectable at the end of the tube. The inability to advance a suctioning catheter dictated removal of the minitracheostomy tube and respiratory distress made oro-tracheal intubation necessary. Subsequent chest X-ray demonstrated a right pneumothorax not present on earlier films and this was treated by an intercostal pleural drain. A formal tracheostomy was performed the next day in the ICU.

It would appear that the technique of minitracheostomy has all the early major complication of tracheostomy⁸. Furthermore it has been demonstrated that tracheostomy is a procedure that can be performed on the Intensive Care Unit⁹. We conclude that the therapeutic gap between mini tracheostomy and tracheostomy is narrow in the ICU.

REFERENCES

1. Gwynn B.R., Mostafa S.M.: Complications of a minitracheostomy. *Jour. Roy. Coll. Surg. Edin.* 1984, 29:381.
2. Wagstaff A., Sparling R., Ryan D.W.: Minitracheostomy. *Anaesthesia* 1987, 42:216.

Η ακτινογραφία θώρακος που έγινε ακολούθως έδειξε πνευμοθώρακα δεξιά που δεν παρατηρείτο σε προηγούμενες ακτινογραφίες, ο οποίος μας ανάγκασε να τοποθετήσουμε μία παροχέτευση στον θώρακα. Την άλλη μέρα έγινε μια κανονική τραχειοστομία στον άρρωστο στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Φαίνεται ότι η μικρο-τραχειοστομία έχει όλες τις πρώιμες μεγάλες επιπλοκές μιας τραχειοστομίας⁸. Από την άλλη μεριά είναι γνωστό ότι η τραχειοστομία είναι μια τεχνική που μπορεί να γίνει στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας⁹. Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η θεραπευτική ωφέλεια της μικρο-τραχειοστομίας έναντι της τραχειοστομίας στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας είναι αρκετά μικρή.

A.Γούλιαρης, M. Brooks, R.J. Ware

3. Stokes D.N. Re-Insertion of a minitracheostomy, *Anaesthesia*, 42:728-783.
4. Matthews H.R. Hopkinson R.B.: Treatment of sputum retention by minitracheostomy *Br. J. Surg.* 1984, 71:147-150.
5. Choudry A.K., Jackson I.J.B.: Minitracheostomy-a report of a proposed further development. *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.* 1988, 70:239-240.
6. Willis B.A.: Minitracheostomy-a modified procedure, *Anaesthesia* 1987, 42:216.
7. Lewis G.A., Hopkinson R.B., Mattheve H.R.: Minitracheostomy. A report of its use in intensive therapy. *Anaesthesia* 1986, 41:931-935.
8. Heffner J.E., Miller K.S., Sahn S.A.: Tracheostomy in the Intensive Care Unit: complications. *Chest* 1986, 90: 430-436.
9. Stevens D.J., Howard D.J.: Tracheostomy service for ITU patients. *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.* 1988, 70:241-242.



Choledyl®

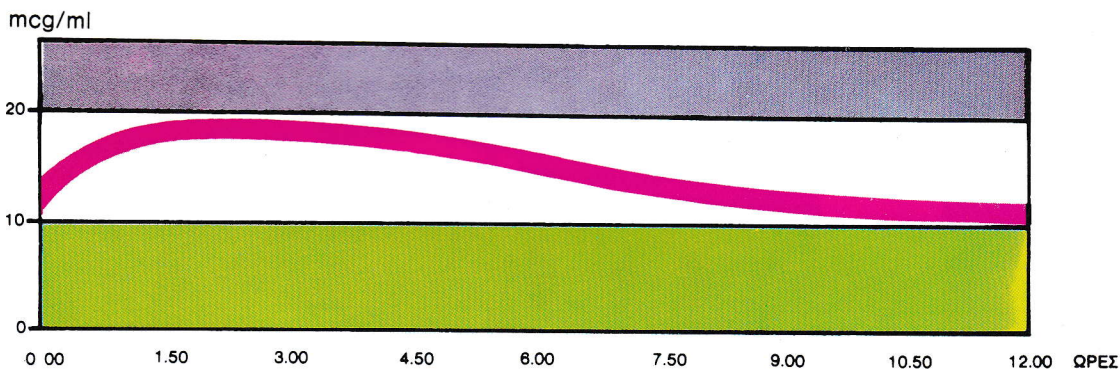
SA (OXTRIPHYLLINE)

Το αποτελεσματικό βρογχοδιασταλτικό 12ώρου διάρκειας:

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).



Ένδειξεις

Θεωρείται άριστο βρογχοδιασταλτικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της χρόνιας ασθματικής βρογχίτιδας, της σπαστικής βρογχίτιδας της παιδικής ηλικίας, του πνευμονικού έμφυσματος, της όξείας τραχειοβρογχίτιδας κατά την διάρκεια ιώσεων (γρίπης), όπως και της χρόνιας βρογχίτιδας οποιασδήποτε αιτιολογίας (κρίσημα, πνευμονογονώσεις κλπ). Ειδικότερα το Έλιξιο ενδείκνυται για την ανακούφιση του όξείας βρογχικού άσθματος σε συνδυασμό με άλλες παθήσεις του αναπνευστικού.

Άντενδείξεις

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

Προφυλάξεις

Η μέση ήμπεριόδος ζωής στους καπνιστές είναι μικρότερη απ' ότι στους μη καπνιστές γι' αυτό οι καπνιστές χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις Choledyl.

Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άτομα με σοβαρές καρδιακές ασθένειες, σοβαρή υποξαιμία, υπέρταση, υπερθρρωεϊδισμό, μυοκαρδιοπάθεια, άφροακτικό ήκτερο, σοβαρή ήπατική θλαθή, στους ηλικιωμένους και στα νεογνά.

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συνθισμένες που σφειλονται κυρίως σε υπερδοσολογία είναι:

Γαστρεντερικό : Ναυτία, έμετος, έπιγαστρικοί πόνοι, διάρροια

Κ.Ν.Σ. : Διέγερση Κ.Ν.Σ.

Καρδιαγγειακό: Αύξηση σφυγμών, ταχυκαρδία

Αναπνευστικό : Ταχύπνοια

Νεφρικό : Αύξηση διούρησης

Άλλες : Υπεργλυκαιμία

Δόση και τρόπος χορήγησης

CHOLEDYL SA Tablets (400 mg)

Ενήλικες : 1 δισκίο 400 mg κάθε 12 ώρες

CHOLEDYL SA Tablets (600 mg)

Ενήλικες : 1 δισκίο 600 mg κάθε 12 ώρες.

(Η θεραπεία πρέπει να άρχισει με μία μορφή μη θραδείας άπορρόφησης π.χ. Choledyl tablets 200 mg ή Choledyl Elixir). Εάν η όλική ήμερησια δόση είναι 800 mg τότε μπορεί να πάρει 1 δισκίο CHOLEDYL SA 400 mg κάθε 12 ώρες. Εάν η όλική ήμερησια δόση είναι 1200 mg τότε μπορεί να πάρει 1 δισκίο Choledyl SA 600 mg κάθε 12 ώρες. Τα δισκία SA δέν πρέπει να μασούνται ή να θρμματίζονται αλλά μπορεί να μωραστούν 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.

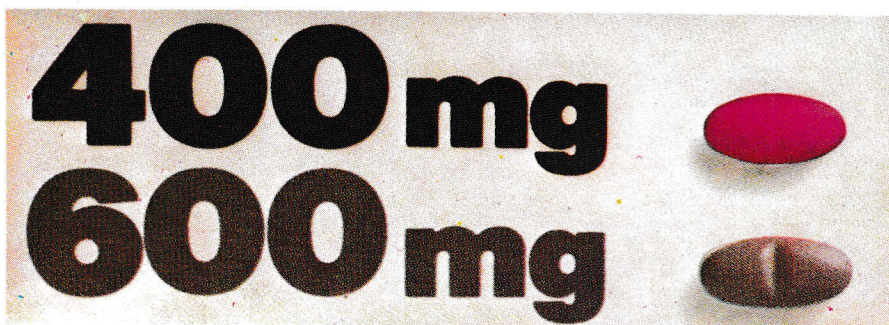
ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ:

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 · Έρμου 18Α · Τηλ. 283765



Νέα πινση 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 κιρκαδιανή δοσολογία



Xantair

Προστασία από το βρογχόσπασμο νύχτα και μέρα

Σύνθεση και μορφή χορήγησης
 Επικαλυμένα με μεμβράνη δισκία ελεγχόμενης αποδεσμευσης (Retard) 270 mg
 Θεοφυλλίνη χολίνη (RNN) 424 mg ± 270 mg ανάδραση θεοφυλλίνης Equiv 0,5 διπλ. 100

Συνιστάτη περιγραφή
 Επικαλυμένα με μεμβράνη δισκία (Retard) των 270 mg
 Σύντομα κυλάει ανακτού κίτρινο χρώματος δισκία. Βαρέυται περίπου 12 mm πάχος περίπου 6 mm.

Ιδιότητες
 Η θεοφυλλίνη χολίνη άσκει βρογχοδιασταλτική δράση μειώνοντας τις βρογχικές αντίστασεις και διευκολύνοντας έτσι την αναπνοή. Χάρη σ' έναν πρωκτικό μηχανισμό δράσης, το δισκίο Retard αποβλήθειρανο, για πολλές ώρες, με επαρκή ποσότητα θεοφυλλίνης που εξασφαλίζει ανεμπόδιστο αποτελεσματικό επίπεδο στο αίμα που διαρκεί μέχρι 12 ώρες. Έτσι δύο πρώτες δόσεις επαρκούν για εξασφαλίση 24ωρης προστασίας. Επειδή το επίπεδο στο αίμα παραμένει το ίδιο μέτρα και νύχτα εξασφαλίζοντας υψηλό επίπεδο ασφαλείας στη χρήση.

Φαρμακοκινητική
 Η θεοφυλλίνη απορροφάται γρήγορα από το θενώνον το πεπτικό σωληνά. Ο όγκος κατανοήσιμου κυμαίνεται από 0,3 και 0,7 kg φάρμακο ανά kg βάρους. Το άραστο φαρμακευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης στο ορό που κυμαίνονται από 44 έως 110 μg/ml (8-20 μg/ml) η θεοφυλλίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται από το νεφρό. Περίπου 7 έως 13% αποσπείραται αναλκίμως στο σώμα. Η ημίζωη

απόφαση στους υγιείς ενήλικες κυμαίνεται από 3 έως 13 ώρες, με μέσο όρο 6 ώρες. Στο πρώτο εφάπαξ ή ημιαπλόδοξο (δύο δισκία από 12 έως 40 ώρες, αλλά στο πλάι είναι xantair 270 (2 έως 6 ώρες) στους καπνιστές, μειώνεται περίπου στο ένα τρίτο. ένα παρεπιπέτα και σε περιπτώσεις ηπατικής και καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και σε περιπτώσεις ηπατικής.

Ενδείξεις
 Βρογχικό άσθμα, οξύ πνευμονικό άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο βρογχόσπασμος, είναι ανασταθμικά (αναπνευστικά) ελέγχος.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης
 Επειδή το φάρμακο στο αίμα κυμαίνεται το θεραπευτικό επίπεδο στον ορό είναι περιτριμνυμένο εντός και ανεπάρκτη απώρευσης διαφορές στους ρυθμούς αποβολής από άτομο σ' άτομο, συνιστάται, όπως και με όλες τις μεμβρανώδεις, ο έλεγχος των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα κυμαίνεται από 44 έως 110 μg/ml (8-20 μg/ml) η θεοφυλλίνη χολίνη άσκει βρογχοδιασταλτική δράση μειώνοντας τις βρογχικές αντίστασεις και διευκολύνοντας έτσι την αναπνοή. Χάρη σ' έναν πρωκτικό μηχανισμό δράσης, το δισκίο Retard αποβλήθειρανο, για πολλές ώρες, με επαρκή ποσότητα θεοφυλλίνης που εξασφαλίζει ανεμπόδιστο αποτελεσματικό επίπεδο στο αίμα που διαρκεί μέχρι 12 ώρες. Έτσι δύο πρώτες δόσεις επαρκούν για εξασφαλίση 24ωρης προστασίας. Επειδή το επίπεδο στο αίμα παραμένει το ίδιο μέτρα και νύχτα εξασφαλίζοντας υψηλό επίπεδο ασφαλείας στη χρήση.

Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητά της χορήγησης της μορφής δισκίου αποδεσμευσης.

Στους ασθενείς με ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια η δόση αυτών πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ ή και περισσότερο στα σοβαρά περιπτώσεις. Σ' αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται ο έλεγχος των επιπέδων θεοφυλλίνης στο αίμα.

Προσοχή στη χρήση
 Ανεπιθύμητες
 Υπερμεταβολισμός στο Xantair και στις μεμβρανώδεις. Προσοχή εμφάνιση του μωμωδισμού. Σε παιδιά κάτω των 10 ετών.

Προσοχή στη χορήγηση
 Χρησιάζται προσοχή στην χορήγηση σε ασθενείς με σπασμώδη καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, υπέρταση, υπερβρογχικό, πεπτικό έλκος, νεφρική ανεπάρκεια.

Οι ενέργειες της θεοφυλλίνης και των 8-αδερνεργικών φαρμάκων είναι αμοιβαλές και γι' αυτό η δόσολογία πρέπει να ελέγχεται όταν τα φάρμακα χορηγούνται αναλλοίωτα. Η μακροχρόνια χορήγηση θεοφυλλίνης σε μεγάλες δόσεις έχει ψευδοφαινολεπιδία. Διαφέρει στον χορηγείται με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. Επίσης, είναι σπουδαίο καθύλακος των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα κυμαίνεται από 44 έως 110 μg/ml (8-20 μg/ml) η θεοφυλλίνη χολίνη άσκει βρογχοδιασταλτική δράση μειώνοντας τις βρογχικές αντίστασεις και διευκολύνοντας έτσι την αναπνοή. Χάρη σ' έναν πρωκτικό μηχανισμό δράσης, το δισκίο Retard αποβλήθειρανο, για πολλές ώρες, με επαρκή ποσότητα θεοφυλλίνης που εξασφαλίζει ανεμπόδιστο αποτελεσματικό επίπεδο στο αίμα που διαρκεί μέχρι 12 ώρες. Έτσι δύο πρώτες δόσεις επαρκούν για εξασφαλίση 24ωρης προστασίας. Επειδή το επίπεδο στο αίμα παραμένει το ίδιο μέτρα και νύχτα εξασφαλίζοντας υψηλό επίπεδο ασφαλείας στη χρήση.

θεοφυλλίνη η παραγωγή της σε πρώτα κύμα των 45 ετών δεν έχει αποβλήτει. Να αποφευχθεί η χορήγηση της στην ηλικία αυτή.

Κυρίως
 Οι θεοφυλλίνες συμπεριλαμβανομένου του Xantair δεν πρέπει να λαμβάνονται κατά τους πρώτους τρεις μήνες της κύησης.

Γαλουκία
 Σε θηλάζουσες γυναίκες το Xantair εκκρίεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει ευερεθιστότητα στο βρέφος. Η συσσώρευση στο μητρικό γάλα φθάει το 70% της συγκεντρώσεως στο πλάσμα. Έτσι, δεν συνιστάται στις μητέρες που παίζουν Xantair να θηλάζουν το πρώτο βρέφος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες
 Με βραχυπρόθεσμες δόσεις (θεοφυλλίνες από 55 έως 110 μg/ml) δηλ. 10-20 μg/ml παρατηρούνται κατά φορά ναυτία, κεφαλαλγία, διαρροϊκή (διάρροια), έμετος, διάρροια, ανυπνία, εφίδρωση (σοβαρή), πονοκέφαλος και αυτιά.

Σε περιπτώσεις μετρίου υπερδοσολογίας (θεοφυλλίνες από 110 έως 220 μg/ml) δηλ. 20-40 μg/ml μπορεί να εμφανιστούν καρδιακές αρρυθμίες (ταχυαρρυθμία, ερυθροδύμια) και τρόμος.

Με τα επικαλυμένα δισκία Retard λόγω της ελεγχόμενης αποδεσμευσης της θεοφυλλίνης, οι συνιστώμενες εφίδρωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σπάνιες ή μηδενικές.

Αλληλεπιδράσεις
 Ο συνδυασμός της θεοφυλλίνης με τα 8-αδερνεργικά φάρμακα παρακινεί μια ελαστική αντανάξη. Σ' αυτή την περίπτωση, ένα θεραπευτικό επίπεδο 40 μg/ml είναι επαρκές.

Η σμηλαίνη, οι αντιβιοτικές, μολύβδες όπως η ερυθρομυκίνη και η τριπροβαμίνη, καθώς επίσης, το

εμφύλιο του αυτιού, γλυκόξυ αιθέρας, το επίπεδο θεοφυλλίνης στο αίμα μέχρι και 10-20 μg/ml. Συνεπώς, τα επίπεδα θεοφυλλίνης στο πλάσμα πρέπει να ελέγχονται σε βραχεία συνδιάσση για την ασφαλή τοξικών συγκεντρώσεων (μείωση της δόσης). Προσοχή στην (μείωση) τη δραστική δράση των θεοφυλλίνων συμπεριλαμβανομένου του Xantair (θεοφυλλίνες). Η θεοφυλλίνη ενισχύει τη δραστική δράση των βροχικών διασπαστικών και της φουροσεμίδης Η φανοβερπαλίνη αυξάνει το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης διατηρώντας ενάμνη επανάληψη. Ο συνδυασμός θεοφυλλίνης με συμπλοκοποιητικά φάρμακα (ειδικά εφεδρίνη) μπορεί να προκαλέσει διέγερση από το ΚΝΣ ιδιαιτέρως στο παιδί. Η θεοφυλλίνη μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία και τοξικότητα της θεοφυλλίνης. Αιχμηρές, πυρήνικές δόσεις αλλοπαυρόνης (10 μg) ελαττώνουν την κόρηση θεοφυλλίνης. Γι' αυτό συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα σε βραχεία συνδιάσση.

Υπερδοσολογία
 Σε μέγιστη υπερδοσολογία (110-220 μg/ml) δηλ. 20-40 μg/ml, μπορεί να εμφανιστούν ταχυαρρυθμίες που ποσοτικά συνδέονται από καρδιακές αρρυθμίες και τρόμο. Σε βαριά υπερδοσολογία (θεοφυλλίνες > 220 μg/ml) δηλ. > 40 μg/ml, η διέγερση του ΚΝΣ προκαλείται συνδυασμός φούρ χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, καθώς και πτώση της πίεσης και σπασμούς. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, έμετος, ταχυαρρυθμία, ερυθροδύμια και συσπαστική διάρροια.

Θυμίζουμε ο Πρωτόκολλο ή σε σοβαρές περιπτώσεις συνιστάται η χρήση της πιπύρας του

αίματος η θεραπεία γίνεται με το κηφαλ σε χαμηλό επίπεδο και χορηγούνται αναεμοστασιακά φάρμακα αναφορικά με το νεκρό μετά υποστήριξης. Με τα επικαλυμένα δισκία Retard, ο γιατρός πρέπει να σημειώσει ότι τα δισκία στο έντερο θα απορροφούν να αποβλήθειρανο το φάρμακο για περίοδο 24 ωρών.

Τμήματα του Κέντρου Διατηρητικής 773 777

Προσέτις πληροφορίες
 Οι ιδιότητες δράσης αποδεσμευσης των επικαλυμένων δισκίων Retard οφείλονται σε πόρος στη μεμβράνη του καλύπτει τα δισκία. Η θεοφυλλίνη χολίνη άσκει βρογχοδιασταλτική δράση μειώνοντας τις βρογχικές αντίστασεις και διευκολύνοντας έτσι την αναπνοή. Χάρη σ' έναν πρωκτικό μηχανισμό δράσης, το δισκίο Retard αποβλήθειρανο, για πολλές ώρες, με επαρκή ποσότητα θεοφυλλίνης που εξασφαλίζει ανεμπόδιστο αποτελεσματικό επίπεδο στο αίμα που διαρκεί μέχρι 12 ώρες. Έτσι δύο πρώτες δόσεις επαρκούν για εξασφαλίση 24ωρης προστασίας. Επειδή το επίπεδο στο αίμα παραμένει το ίδιο μέτρα και νύχτα εξασφαλίζοντας υψηλό επίπεδο ασφαλείας στη χρήση.

Αποθήκευση
 Φυλάξτε το σε δροσερό και ξηρό χώρο.

Συσκευασία
 50 επικαλυμένα δισκία Retard των 270 mg.

Zyma (Πρωτεϊνη Βασίλειο) Α.Ε.,
 Χαλκίδα Αττικής,
 ΓΡΑΦΕΙΟ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΣ στην Δ/νση ΑΒ PEPINOSAN, Μέση Συμφορής, Χαλκίδα-Παράλια, Τ.Κ. 22002, Τηλ. 22271 42321.
 ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ από τη
 CIBA-GEIGY ΕΛΛΑΣ Α.Β.Ε.Ε., ΑΘΗΝΑ - Αττική.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΖΥΜΑ

153 44 Ανθοούσα Αττικής: Λεωφ. Ανθοούσας, τηλ. 6666612,13 • 542 49 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Κων/πόλεως 176, τηλ. 312290.

20/01/07/ΑΝ/080

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Υπερευαίσθησια σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του σκευάσματος. Λοιμώξεις αναπνευστικού. Ενεργός ή λανθάνουσα φυματίωση. Έλκος στομάχου και δωδεκαδακτύλου. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Η χορήγηση οποιοδήποτε φαρμάκου στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης πρέπει να αποφεύγεται όταν δεν θεωρείται απόλυτα απαραίτητη. Η χορήγηση του φαρμάκου σε γυναίκες που ευρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία, σε εγκυμοσύνη ή γαλουχία απαιτεί τη στάθμιση της αναμενόμενης ωφέλειας προς τον πιθανό κίνδυνο του εμβρύου ή του νεογνού. Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μυκητιασικές, βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις. Οι εισπνοές της μεκλομεθαζόνης δεν ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση των κρίσεων του άσθματος. Η βελτίωση των συμπτωμάτων μπορεί να καθυστερήσει και πέρα των δέκα πέντε ημερών από της έναρξης της θεραπείας και δεν απαιτείται αύξηση της δόσης. Εάν γίνεται χρήση εισπνοών βρογχοδιασταλτικών, η εισπνοή τους πρέπει να προηγείται κατά δέκα έως δεκαπέντε λεπτά της εισπνοής της μεκλομεθαζόνης. Στις συνιστώμενες δόσεις δεν αναφέρεται εμφάνιση συστηματικών εκδηλώσεων. Σε ευαίσθητα άτομα ή μετά από μακρά χρήση ή χορήγηση δόσεων είναι δυνατό να προκληθεί καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως - επινεφριδίων και ακόμη να εμφανισθούν συμπτώματα συνδρόμου Cushing. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν εμφανίζουν σημαντική μείωση της επινεφριδικής λειτουργίας όταν η ημερήσια δόσολογία δεν ξεπερνά τα 1500 μικρογραμμάρια. Ορισμένα άτομα που παίρνουν 2000 μικρογραμμάρια την ημέρα, μπορεί να εμφανίσουν μείωση της επινεφριδικής λειτουργίας, παρ' όλο που το απόθεμα των επινεφριδίων παραμένει άθικτο. Σ' αυτούς τους ασθενείς, το ενδεχόμενο μείωσης της επινεφριδικής λειτουργίας πρέπει να αντισταθμίζεται με τα θεραπευτικά πλεονεκτήματα, και θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε σε περιπτώσεις παρατεταμένου stress, να γίνεται κάλυψη με συστηματική χορήγηση στεροειδών. Ασθενείς που χρησιμοποιούν στεροειδή από το στόμα, πρέπει να βρίσκονται σε ήρεμη κατάσταση προτού πάρουν το Becotide 250 mcg Inhaler χωρίς να διακόπτουν τη θεραπεία που ήδη ακολουθούν. Βαθμιαία διακοπή της συστηματικής θεραπείας στεροειδών επιχειρείται μετά 1-2 εβδομάδες. Ασθενείς που έχουν χρησιμοποιήσει συστηματικά στεροειδή για μεγάλα χρονικά διαστήματα, είτε σε μεγάλες δόσεις, μπορεί να δείξουν αναστολή της επινεφριδικής λειτουργίας. Σ' αυτούς η επινεφριδική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται τακτικά, και το δοσολογικό σχήμα των συστηματικών στεροειδών να μειώνεται προοδευτικά. Ασθενείς που πρόσφατα μεταφέρθηκαν από συστηματικά στεροειδή στο Becotide 250 mcg Inhaler, καθώς και ασθενείς που ακόμα χρησιμοποιούν στεροειδή από το στόμα, πρέπει να ειδοποιούνται ότι μπορούν να αυξήσουν τη δόση των στεροειδών από το στόμα σε καταστάσεις stress, όπως χειρουργική επέμβαση, λοιμώξεις θώρακος είτε σε επίδειξη των ασθματικών κρίσεων, αλλά στη συνέχεια όταν το stress αποκατασταθεί μπορούν να μειώσουν τη δόσολογία. Οι ασθενείς αυτοί σ' κρατούν πάνω τους μικρή ποσότητα στεροειδών για καταστάσεις ανάγκης. Κατά τη διάρκεια ή μετά τη μετάβαση από τη συστηματική στη δια εισπνοών κορτικοθεραπεία είναι δυνατόν να εμφανισθούν συστηματικές εκδηλώσεις όπως αρθραλγίες, μυαλγίες, κατάθλιψη. Έχουν περιγραφεί ηωσινοφιλικές πνευμονικές διηθήσεις και ακόμη έχουν συμβεί θάνατοι από επινεφριδική ανεπάρκεια. Η θεραπεία με το Becotide 250 mcg Inhaler δεν πρέπει να σταματά απότομα. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να αποδίδονται στη θεραπευτική δόσολογία του Becotide 250 mcg Inhaler. Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται μόνιληση στο στόμα και το λάρυγγα, αλλά η συχνότητα δεν είναι μεγαλύτερη απ' όση με το Becotide 50 mcg Inhaler. Ασθενείς με υψηλές στάθμες αίματος σε ζήτημα της μόνιλησης που εμφανίζουν από προηγούμενη λοίμωξη, είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην εκδήλωση αυτής της επιπλοκής, η οποία υποχωρεί με ξέπλυμα του στόματος με νερό μετά από κάθε εισπνοή. Η συμπτωματική μόνιληση θεραπεύεται με τοπικά αντιμυκητιασικά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με το Becotide 250 mcg Inhaler. Μερικοί ασθενείς που χρησιμοποιούσαν εισπνοές διπροπιονικής μεκλομεθαζόνης, παρουσίασαν βραχνάδα ή ερεθισμό του λάρυγγα. Αυτά υποχωρούν με ξέπλυμα του στόματος με νερό αμέσως μετά την εισπνοή. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνοές ας είναι υπ' όψη η εμφάνιση παραδόξου βρογχόσπασμου. Αν συμβεί τούτο, θα πρέπει αμέσως να διακοπεί η χρήση του σκευάσματος και να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική θεραπεία.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ: Το Becotide 250 mcg Inhaler είναι δοσιμετρική συσκευή και περιέχει 200 εισπνοές. Α.Τ. 5.514

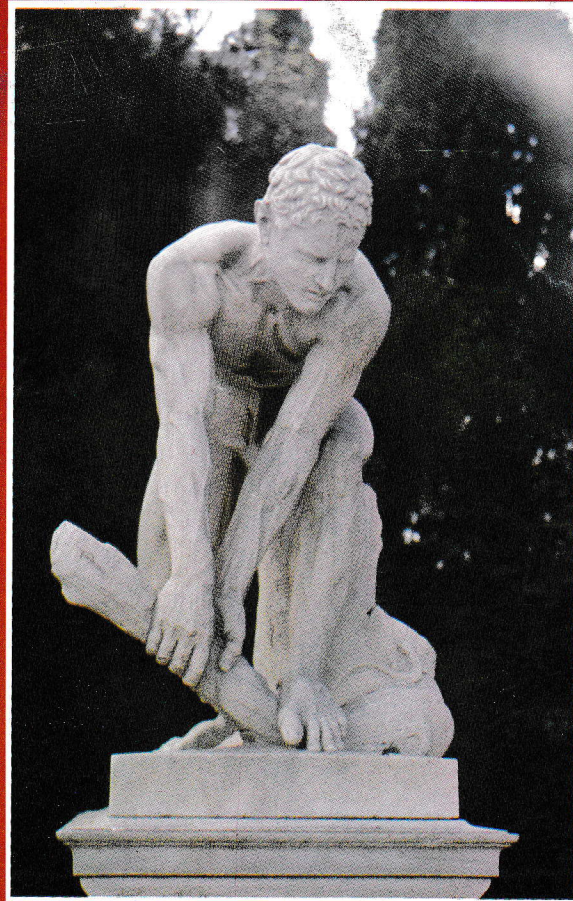
Glaxo

Πρωτοπόροι
στα αντιασθματικά

Glaxo α.ε.θ.ε.

Λ. Ιωνίας 226, 11144 Αθήνα, Μεγ. Αλεξάνδρου 21, 546 40 Θεσσαλονίκη

ΝΕΑ ΔΥΝΑΜΙΚΟΤΕΡΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΜΕ ΕΙΣΠΝΟΕΣ



Inhaler

BECOTIDE 250'

Διπροπιονική μεκλομεθαζόνη

Δύο εισπνοές το πρωί και δύο το βράδυ

(πιο πρακτικός τρόπος χορήγησης εισπνοών σε υψηλότερες δόσεις)

**ΣΥΝΔΥΑΖΕΙ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ ΕΙΣΠΝΟΩΝ**